

积雪草苷的药理作用及机制研究进展^Δ

秦慧真^{1,2*}, 林思^{1,2}, 邓玲玉^{1,2}, 朱华^{1,2#}(1.广西中医药大学科学实验中心, 南宁 530200; 2.广西壮瑶药重点实验室, 南宁 530200)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)21-2683-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.21.21



摘要 目的:综述积雪草苷(AS)的药理作用及机制,为AS新药开发和临床应用提供参考。方法:以“积雪草苷”“抗肿瘤”“抗炎”“asiaticoside”“anti-tumor”“anti-inflammation”“pharmacological action”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2010年1月—2021年6月发表的相关文献,对AS的药理作用及机制进行总结归纳。结果与结论:AS具有抗肿瘤、抗纤维化、抗炎、抗阿尔茨海默病、改善学习记忆能力、抗抑郁、抑制瘢痕增生和修复皮肤损伤等多种药理作用。其抗肿瘤作用与抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡有关;抗纤维化作用与下调转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子(CTGF)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、羟脯氨酸(Hyp)的表达有关;抗炎作用与下调核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路中白细胞介素6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达,抑制氧化应激等有关;抗阿尔茨海默病作用与抑制血管内皮细胞凋亡、Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路活性以及炎症因子IL-1、IL-6、TNF- α 的表达有关;抑制瘢痕增生及修复皮肤损伤的作用与抑制I、III型胶原和TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达以及Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路活性,上调TGF- β_1 、血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮合酶(iNOS)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的表达有关;改善肝、肾、肺损伤的作用与介导MAPK/NF- κ B信号通路,抑制丙二醛(MDA)、iNOS、TNF- α 、IL-6的表达以及提高抗氧化能力有关。AS在抗肿瘤方面的研究多集中在体外细胞的分子机制层面,而基于体内的药理研究比较缺乏;另外,其在抗炎、抗纤维化等方面作用的研究,大部分以探究相关蛋白的表达为主,因此后续可基于动物模型或从信号通路角度对AS的药理作用及机制进行深入研究。

关键词 积雪草苷;药理作用;作用机制

积雪草为伞形科植物积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urb. 的干燥全草,具有清热利湿、解毒消肿的功效,主要用于治疗湿热黄疸、中暑腹泻、石淋、血淋、痈肿疮毒、跌打损伤等^[1]。前期学者们分析积雪草全草化学成分时发现,其主要成分包括三萜类、挥发油类、多炔烯类、黄酮类等,且主要以三萜类化合物居多^[2]。积雪草苷(asiaticoside, AS)是存在于积雪草中的一种三萜类化合物,其分子式为 $C_{48}H_{78}O_{19}$ 、分子量为959.12^[3]。AS作为积雪草的主要药理活性成分之一,具有抗肿瘤、抗炎、保护神经系统功能、促进伤口愈合等多种药理作用^[4]。目前,研究者对AS的研究日益加深,其药理作用机制也逐渐引起广大学者的关注。基于此,笔者以“积雪草苷”“药理作用”“抗肿瘤”“抗炎”“asiaticoside”“anti-tumor”“anti-inflammation”“pharmacological action”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2010年1月—2021年6月发表的相关文献,对AS的药理作用及机制进行综述,以期对AS新药开发和临床应用提供参考。

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82060695);广西壮瑶药重点实验室项目(No.桂科基字[2014]32号);广西“2011 协同创新中心”项目(No.桂教科研[2013]20号)

* 硕士研究生。研究方向:中药鉴定。E-mail:1311964556@qq.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药及民族药的鉴定与开发。E-mail:zhuhuagx@163.com

1 积雪草苷抗肿瘤作用及机制

1.1 抑制肿瘤细胞的增殖

Zhou等^[5]研究表明,AS可通过抑制核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路来抑制结直肠癌细胞增殖。另外,AS也可通过抑制p38丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)、NF- κ B p65的磷酸化,从而抑制胰腺癌细胞的增殖^[6]。

1.2 诱导肿瘤细胞凋亡

曾满红等^[7]用不同浓度AS作用于胃癌SGC-7901细胞后,该细胞出现明显的凋亡峰,且在透射电镜下呈现出细胞质浓缩、核固缩和破裂以及线粒体聚集等典型的细胞凋亡特征。AS对乳腺癌MCF-7细胞亦有促凋亡作用:随着AS干预时间延长,MCF-7细胞形态呈不规则状,细胞质逐渐扩散,细胞核先融合再逐渐消失,最终形成凋亡小体;进一步研究发现,AS能显著降低MCF-7细胞中血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)蛋白的表达水平^[8]。吴倩等^[9]研究发现,不同浓度AS均能诱导骨肉瘤Saos-2细胞凋亡,且能降低该细胞中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)、磷酸化Akt(p-Akt)、糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)、磷酸化糖原合成酶激酶3 β (p-GSK-3 β)的表达水平,表明AS可通过调控PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路活性诱导骨肉瘤Saos-2细胞凋亡。另也有研究显示,AS可通过抑制PI3K/Akt信号通路和MAPK/胞外信号调节激酶(ERK)信号通路的活性,诱导肝癌QGY-7703、Bel-7402细胞

凋亡^[10]。

B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)属于Bcl-2家族,是调控人体最主要的凋亡因子^[11]。潘金丽^[12]研究发现,AS诱导卵巢癌A2780细胞凋亡可能与下调抑凋亡因子Bcl-2的表达和上调促凋亡因子Bax的表达有关。相关研究表明,AS作用于乳腺癌MCF-7细胞48 h后,该细胞明显凋亡,且细胞中胱天蛋白酶3(caspase-3)的表达水平明显升高,肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素1 β (IL-1 β)的表达水平明显降低^[13-14]。此外,Li等^[15]研究发现,AS能对耐药骨髓瘤细胞系KM3/BTZ细胞发挥抗肿瘤作用,其机制与诱导细胞自噬,激活caspase-3活性,抑制细胞迁移、侵袭以及信号传导与转录激活因子3(STAT-3)信号通路有关。由此可知,AS可通过调控凋亡相关蛋白表达,介导凋亡相关信号通路(如PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路),抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭,从而诱导肿瘤细胞凋亡。

2 积雪草苷抗纤维化作用及机制

相关研究发现,当AS的质量浓度为400 $\mu\text{g/mL}$ 时,对人胚胎皮肤成纤维细胞、人肺成纤维细胞均表现出抑制作用^[16-17]。在以平阳霉素诱导的大鼠肺间充质纤维化实验中发现,AS通过上调腺苷2A受体(A2AR)的表达水平,下调IL-4、TNF- α 和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)的表达水平来改善平阳霉素所致肺间充质纤维化^[18]。朱德伟等^[19]研究发现,AS可通过抑制炎症细胞因子产生,降低TGF- β_1 mRNA表达水平,发挥抗纤维化作用。王策^[20-21]研究发现,AS能显著改善单侧输尿管梗阻模型大鼠的肾纤维化,其作用机制可能与下调肾间质结缔组织生长因子(CTGF)、Ⅲ型胶原(ColⅢ)的表达有关;另外,该作者还发现AS可改善大鼠心肌梗后的心肌纤维化。赵嗣霞等^[22]建立免疫性肝纤维化模型大鼠,以探究AS对模型大鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平以及肝组织中羟脯氨酸(Hyp)水平的影响,结果显示,AS可减轻大鼠肝组织的纤维化程度,并显著降低大鼠血清中ALT、AST水平以及肝组织中Hyp水平,表明AS对免疫性肝纤维化具有改善作用。吉其舰等^[23]研究发现,AS可改善博来霉素(BLM)所致大鼠肺纤维化,其作用机制可能与调控TGF- β_1 /Smad途径有关。另有研究发现,AS还可明显减轻肺纤维化模型小鼠肺组织的纤维化程度,其作用机制可能是通过激活A2AR辅助的环磷酸腺苷(cAMP)/Ras相关蛋白1(RAP1)信号通路来改善肺纤维化^[24]。Zhang等^[25]采用BLM诱导野生型(WT)小鼠和A2AR基因敲除(A2AR^{-/-})小鼠肺纤维化,然后研究AS的干预作用。结果显示,WT小鼠和A2AR^{-/-}小鼠肺组织中骨形成蛋白7(BMP7)和p-Smad1/5的表达水平均显著升高,提示AS可通过A2AR上调BMP7/p-Smad1/5信号通路来减轻肺纤维化程度。由此可知,AS可减轻肺、肝、肾及心脏等多种组

织器官的纤维化程度,其作用机制与下调TGF- β_1 、CTGF、ALT、AST、Hyp的表达有关。

3 积雪草苷抗炎作用及机制

NF- κ B信号通路与炎症反应密切相关,在调节细胞炎症反应中具有重要作用:当细胞受到刺激时可激活NF- κ B,从而引起NF- κ B信号通路下游炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)的过度表达^[26]。相关研究发现,一方面,AS可通过抑制NF- κ B信号通路,下调一氧化氮(NO)、TNF- α 、IL-6的表达,从而发挥抗炎作用^[27-28];另一方面,AS也可通过调控血红素加氧酶1(HO-1)信号通路,抑制促炎因子的产生以及过氧化物酶的活性,从而发挥抗炎作用^[29]。

AS可通过抑制NF- κ B/p38信号通路来减轻低氧条件引起的炎症反应^[30],可通过下调微小核糖核酸-155(miR-155)的表达,上调细胞因子信号传导抑制蛋白1(SOCS1)的表达来减轻高氧条件引起的炎症反应^[31]。AS对 β -淀粉样蛋白1-42(A β_{1-42})致内皮细胞损伤的保护作用,可能是通过抑制内皮细胞释放IL-1、IL-6、TNF- α 来实现的^[32]。也有文献报道,AS可抑制肥大细胞介导的变态反应性炎症,其作用机制可能与IgE高亲和力受体(Fc ϵ RI)途径有关^[33]。Wu等^[34]利用两蛙素复制轻度急性胰腺炎模型小鼠,来研究AS的干预作用。结果发现,AS可通过抑制TLR4途径,降低胰腺组织中相互作用蛋白质激酶3(RIP3)、磷酸化混合谱系激酶结构域蛋白(p-MLKL)的表达水平,从而发挥抗炎作用。由此可知,AS可改善多种炎症反应,其作用机制与下调NF- κ B通路中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达,抑制氧化应激等有关。

4 积雪草苷抗阿尔茨海默病作用及机制

阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经性疾病,以进行性认知功能障碍为主要临床表现。目前研究发现,AD的发病机制与炎症反应、A β 的异常沉积以及细胞凋亡等有关^[35]。

据文献报道,AS可通过降低星形胶质细胞中NO的水平以及iNOS mRNA的表达量,从而缓解神经性炎症^[36]。蔡鹏飞^[37]研究发现,AS能改善A β 所致血管内皮细胞(HUVEC)的损伤,其作用机制可能与抑制细胞凋亡以及IL-1、IL-6、TNF- α 的表达有关。Song等^[38]研究AS对A β_{1-42} 诱导人脑微血管内皮细胞hBMECs凋亡的干预作用,结果发现,AS可抑制hBMECs细胞凋亡,其作用机制与抑制TLR4/NF- κ B信号通路中TLR4、髓样分化因子88(MyD88)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)、p-NF- κ B p65蛋白的表达和NF- κ B的核转移以及TNF- α 、IL-6的表达有关。

AS可在神经病变前调控A β 的生成,从而预防AD的发生^[39]。AS对A β_{1-42} 所致HUVEC损伤有保护作用,其作用机制可能与上调Bcl-2的表达以及下调Bax的表达

有关^[40]。Xu等^[41]研究发现,AS对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的AD有明显的逆转作用,其作用机制与升高Bcl-2/Bax比值有关。而且AS的血脑屏障穿透能力较强,具有治疗神经退行性疾病的潜力^[42]。由此可知,AS可改善AD,其作用机制与抑制HUVEC凋亡、TLR4/NF- κ B信号通路活性以及炎症因子IL-1、IL-6、TNF- α 的表达有关。

5 积雪草苷改善学习记忆能力作用及机制

AS能提高小鼠的学习记忆力,其作用机制可能与减少海马组织中A β 的沉积,上调突触素(SYN)蛋白表达有关^[43-44];也有可能与上调过氧化物酶体增殖物激活 γ 受体(PPAR γ)蛋白表达,下调炎症因子IL-6、TNF- α 、IL-1表达有关^[45]。相关研究发现,AS对糖尿病认知功能障碍也具有较好的防治效果,其作用机制可能与调节氧化应激、PI3K/Akt/NF- κ B通路有关^[46]。

6 积雪草苷抗抑郁作用及机制

Wang等^[47]采用慢性温和应激(CMS)模型小鼠研究AS的抗抑郁作用,结果显示,AS可通过调节cAMP/蛋白激酶A(PKA)信号通路发挥抗抑郁作用。另一研究发现,AS可能通过激活脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路来发挥抗抑郁作用^[48]。Hou等^[49]对比了AS与AS-冰片配方(FAB)的抗抑郁作用,结果发现,二者均具有一定的抗抑郁作用,其中FAB效果优于AS,且FAB上调BDNF、5-羟色胺(5-HT)表达的作用更显著。

7 积雪草苷抑制瘢痕增生和修复皮肤损伤的作用及机制

研究发现,AS在抑制瘢痕增生、修复皮肤损伤方面突出独特的优势:一方面,AS可以通过增强细胞的迁移活性,提高伤口愈合率^[50-51];另一方面,AS可通过抑制瘢痕成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的合成,抑制瘢痕增生^[52]。体外实验显示,AS抑制瘢痕成纤维细胞的增殖作用机制可能与抑制RhoA/Rho激酶I(RhoA/ROCK I)信号通路相关蛋白的表达有关^[53],也可能与下调细胞自分泌I、III型胶原以及TGF- β_1 mRNA的表达有关^[54]。相关研究发现,在耳瘢痕模型兔中,随着给药时间增加,瘢痕面积逐渐缩小,其作用机制可能与降低TGF- β_1 的表达水平有关^[55]。在此基础上,Huang等^[56]还发现,AS可通过下调I、III型胶原和IL-1 β 、IL-6、IL-8 mRNA的表达以及上调Smad7、PPAR γ mRNA的表达来抑制家兔增生性瘢痕的形成,且呈剂量依赖关系。在另一项研究中发现,AS抑制瘢痕形成的原因可能与上调热休克蛋白47(HSP47)的表达有关^[57]。

吴燕文^[58]建立了深II度烧伤大鼠模型,并以AS进行干预。结果发现,大鼠创面皮肤组织中细胞周期蛋白(Cyclin)、增殖细胞核抗原(PCNA)的表达水平升高;同时,AS可通过抑制NF- κ B p65蛋白的核转移来抑制过度炎症反应,从而促进创面愈合、缩短愈合时间。Zhu等^[59]

研究发现,负载AS的同轴纳米纤维可通过上调VEGF、PCNA和内皮细胞黏附分子(CD31)的表达,下调TNF- α 、IL-6的表达,来促进大鼠深II度烧伤创面的愈合。除此之外,AS在不同创伤修复时期的作用有所差异:在创伤修复增殖期其可促进瘢痕增生,但在修复塑形期则抑制瘢痕形成^[60]。另有研究发现,AS还可促进单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的产生,促进烧伤创面的愈合^[61]。

Nie等^[62]研究发现,AS复合物可减轻糖尿病皮肤溃疡(DCU)模型大鼠创面炎症反应,抑制创面细菌生长,促进创面愈合,同时还能上调VEGF、iNOS、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和CD34的表达;其作用机制与下调Wnt/ β -catenin信号通路有关。任意皮瓣是在皮肤烧伤和外科修复中的一种常用手段,是按照皮肤缺损情况选择与受损皮肤部位相似的区域作为皮瓣,再将皮瓣转移到缺损区域进行修复,达到修复皮肤缺损的目的^[63]。有研究发现,AS可增加大鼠皮瓣存活面积,其作用机制可能与上调超氧化物歧化酶(SOD)、VEGF的表达,下调炎症因子的表达有关^[64]。还有研究发现,以AS为原料制备的AS-海藻酸钠修复贴^[65]、AS纳米乳^[66]对皮肤损伤均具有良好的修复效果。

由此可知,AS可抑制瘢痕增生、修复皮肤损伤,其作用机制与抑制I、III型胶原和TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达以及Wnt/ β -catenin信号通路活性,上调TGF- β_1 、VEGF、iNOS、MCP-1的表达有关。

8 积雪草苷对肝、肺、肾损伤的改善作用及机制

研究表明,AS对脓毒症肺损伤及脓毒症急性肾损伤均有改善作用:一方面,AS可通过上调PPAR- γ 的表达,抑制MAPK、NF- κ B信号通路的活性,发挥改善肺损伤的作用^[67];另一方面,AS可通过下调血清中IL-6的表达和肾组织中iNOS蛋白的表达,发挥改善肾损伤的作用^[68]。Zhang等^[69]利用脂多糖/D-氨基半乳糖诱导肝损伤模型小鼠,并以AS进行干预,结果发现,AS可通过抑制TNF- α 和MAPK的表达来改善肝损伤。此外,Wang等^[70]研究发现,AS可改善肾病模型大鼠的肾损伤,其作用机制可能与上调突触素、内啡肽、足叶素的mRNA表达,下调结蛋白的mRNA表达有关。Dang等^[71]通过体内外实验研究AS对高氧所致肺损伤的改善作用,结果发现,AS可通过降低肺损伤模型大鼠血清中髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)含量以及TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平,升高总抗氧化(TAOC)水平,来发挥改善大鼠肺损伤的作用;进一步取大鼠肺组织分离肺泡II型(AEC II)细胞进行的体外实验研究显示,AS能明显抑制AEC II细胞凋亡,其作用机制可能与上调细胞中核因子E2相关因子2(Nrf2)和HO-1的表达有关。由此可见,AS可改善肝、肺、肾损伤,其作用机制与抑制氧化应激炎症反应、提高抗氧化能力等有关。

9 其他

相关研究发现, AS 可用于预防辐射所致的 DNA 损伤: 经辐射处理后的小鼠予以 AS 治疗后, 生存率和血清中 TAOC 水平均升高、TGF- β_1 水平降低, 其作用机制可能与增强抗氧化能力有关^[72]。Luo 等^[73]探讨了 AS 对脊髓损伤 (SCI) 模型大鼠的干预作用, 结果显示, 大鼠血清中 iNOS、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NF- κ B p65 的水平降低, MDA、SOD、还原型谷胱甘肽 (GSH) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的水平升高; 进一步研究发现, 大鼠脊髓组织中 p38MAPK 的表达水平显著降低, 表明 AS 可通过抗氧化、抗炎以及抑制 p38MAPK 信号通路改善大鼠脊髓损伤。Fan 等^[74]研究发现, AS 可恢复 SCI 模型大鼠运动功能, 改善大鼠脊髓神经元损伤, 其作用机制与降低脊髓组织中 TNF- α 、caspase-3 蛋白的表达有关。Eka 等^[75]探究了 AS 对糖尿病模型小鼠的降血糖作用, 结果显示, 经 AS 干预后, 糖尿病模型小鼠空腹血糖和糖化血红蛋白水平降低、胰岛素水平升高, 提示 AS 对糖尿病可能具有较好的治疗作用。

10 结语

近年来, 随着国内外学者对 AS 研究的不断深入, 初步明确了 AS 的主要药理作用及机制: AS 可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用; 可通过下调 TGF- β_1 、CTGF、ALT、AST、Hyp 的水平, 发挥抗纤维化作用; 通过下调 NF- κ B 信号通路中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达, 抑制氧化应激, 发挥抗炎作用; 通过抑制血管内皮细胞凋亡、TLR4/NF- κ B 信号通路活性以及炎症因子 IL-1、IL-6、TNF- α 的表达, 发挥抗 AD 作用; 通过抑制 I、III 型胶原和 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达以及 Wnt/ β -catenin 信号通路活性, 上调 TGF- β_1 、VEGF、iNOS、MCP-1 的表达, 发挥抑制瘢痕增生及修复皮肤损伤的作用; 通过介导 MAPK/NF- κ B 信号通路, 抑制 MDA、iNOS、TNF- α 、IL-6 的表达以及提高抗氧化能力, 发挥改善肝、肾、肺损伤的作用。

目前, AS 在抗肿瘤方面的研究多集中在体外细胞的分子机制层面, 而基于体内实验的药理研究比较缺乏, 因此后续对其抗肿瘤研究可侧重在动物模型上; 另外, AS 在抗炎、抗纤维化等方面的研究, 大部分以探究相关蛋白的表达为主, 缺乏具体信号通路的作用机制研究, 因此后续可从信号通路角度对 AS 的药理作用及机制进行深入研究。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 296.
[2] 翁小香, 黄文武, 孔德云. 积雪草中三萜类成分及其药理活性研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(9): 709-716.
[3] 李亚楠, 李志辉, 霍丽妮, 等. 积雪草化学成分的研究[J]. 广西中医药, 2015, 38(2): 78-80.

[4] 丁元, 张翥, 王锁刚. 积雪草苷的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 697-699.
[5] ZHOU X, KE C L, LV Y, et al. Asiaticoside suppresses cell proliferation by inhibiting the NF- κ B signaling pathway in colorectal cancer[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(4): 1525-1537.
[6] HE Y G, PENG X H, ZHENG L, et al. Asiaticoside inhibits epithelial-mesenchymal transition and stem cell-like properties of pancreatic cancer PANC-1 cells by blocking the activation of p65 and p38MAPK[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(1): 196-206.
[7] 曾满红, 陈凌枫. 积雪草苷抗人胃癌细胞株 SGC-7901 作用的研究[J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(6): 57-59.
[8] 刘晨旭, 秦思达, 徐涛, 等. 积雪草苷对乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡及 VEGF、bFGF 蛋白表达水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1314-1317.
[9] 吴倩, 江波. 积雪草苷对人骨肉瘤 Saos-2 细胞凋亡的影响[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2262-2267.
[10] MA Y, WEN J, WANG J, et al. Asiaticoside antagonizes proliferation and chemotherapeutic drug resistance in hepatocellular carcinoma (HCC) cells[J]. Med Sci Monitor, 2020, 26: e924435.
[11] 杨连君. Bcl-2, Bax 与肿瘤细胞凋亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2003, 3(3): 232-234.
[12] 潘金丽. 积雪草诱导人卵巢癌细胞 A2780 凋亡机制研究[J]. 中医学报, 2018, 33(4): 521-524.
[13] AL-SAEEDI F J. Study of the cytotoxicity of asiaticoside on rats and tumour cells[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 220.
[14] AL-SAEEDI F J, BITAR M, PARIYANI S. Effect of asiaticoside on 99mTc-tetrofosmin and 99mTc-sestamibi uptake in MCF-7 cells[J]. J Nucl Med Technol, 2011, 39(4): 279-283.
[15] Li Y C, WANG H H, ZHANG R, et al. Antitumor activity of asiaticoside against multiple myeloma drug-resistant cancer cells is mediated by autophagy induction, activation of effector caspases, and inhibition of cell migration, invasion, and STAT-3 signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1355-1361.
[16] 齐陆玉. 积雪草苷、羟基积雪草苷对体外培养人胚胎成纤维细胞的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
[17] 钱星佳. 苦参碱、积雪草苷对人肺成纤维细胞干预作用的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
[18] 叶文静, 朱小春, 王晓冰, 等. 积雪草苷通过抑制炎症和纤维化减弱平阳霉素诱导的肺间充质纤维化[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(1): 29-37.
[19] 朱德伟, 沈云辉. 积雪草苷对平阳霉素诱导的大、小鼠肺纤维化的保护作用[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(6): 41-46.
[20] 王策. 积雪草苷对单侧输尿管梗阻大鼠肾纤维化影响的研究[J]. 中医临床研究, 2017, 9(20): 1-4.

- [21] 王策. 积雪草苷对心梗大鼠心肌纤维化影响的实验研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(8): 19-22.
- [22] 赵嗣霞, 张如松, 杨苏蓓. 积雪草苷抗大鼠免疫性肝纤维化作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 666-670.
- [23] 吉其舰, 许铁. 积雪草苷对博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化的保护作用[J]. 现代医学, 2014, 42(11): 1304-1309.
- [24] LUO J, ZHANG T, ZHU C W, et al. Asiaticoside might attenuate bleomycin-induced pulmonary fibrosis by activating cAMP and RAP1 signalling pathway assisted by A2AR[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 8248-8261.
- [25] ZHANG T, DAI J Y, YE W J, et al. Asiaticoside attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in A2AR^{-/-} mice by promoting the BMP7/Smad1/5 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(3): 662-667.
- [26] 郭立敏, 吕洁丽, 张来宾. 天然倍半萜类化合物抗炎作用机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 3989-3999.
- [27] 令狐浪, 贾有敬, 陈静, 等. 积雪草苷对脂多糖诱导星形胶质细胞炎症损伤的作用[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(2): 160-164.
- [28] 江程澄, 赵恒光, 吴亚梅. 积雪草苷对脂多糖诱导的RAW264.7细胞核转录因子 κ B活化及炎症反应的作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(4): 422-425.
- [29] WAN J Y, GONG X, JIANG R, et al. Antipyretic and anti-inflammatory effects of asiaticoside in lipopolysaccharide-treated rat through up-regulation of heme oxygenase-1[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(8): 1136-1142.
- [30] 张婷, 蔡海鉴, 杨林, 等. 积雪草苷通过抑制NF- κ B/p38通路减轻小鼠低氧性肺动脉高压[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(9): 1600-1607.
- [31] MAI L J, FU X X, HE G, et al. Effect of asiaticoside on hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia in neonatal rats and related mechanism[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, 22(1): 71-76.
- [32] 章卓, 陈丽娟, 孙玉红, 等. 积雪草苷对 $A\beta_{1-42}$ 致内皮细胞炎症因子表达的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 46-48.
- [33] JIANG J Z, YE J, JIN G Y, et al. Asiaticoside mitigates the allergic inflammation by abrogating the degranulation of mast cells[J]. *J Agr Food Chem*, 2017, 65(37): 8128-8135.
- [34] WU K Y, YAO G H, SHI X L, et al. Asiaticoside ameliorates acinar cell necrosis in acute pancreatitis via Toll-like receptor 4 pathway[J]. *Mol Immunol*, 2020, 130: 122-132.
- [35] 刘畅, 孟宪勇, 董晓华. 阿尔茨海默症的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 神经药理学报, 2020, 10(4): 36-40.
- [36] 莫菊彩, 应娜, 徐长亮, 等. 积雪草苷对 $A\beta$ 诱导星形胶质细胞炎性介质释放的影响[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(11): 835-837.
- [37] 蔡鹏飞. 积雪草苷对 $A\beta_{1-42}$ 致内皮细胞损伤的影响及机制研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [38] SONG D, JIANG X, LIU Y, et al. Asiaticoside attenuates cell growth inhibition and apoptosis induced by $A\beta_{1-42}$ via inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway in human brain microvascular endothelial cells[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 28.
- [39] HOSSAIN S, HASHIMOTO M, KATAKURA M, et al. Medicinal value of asiaticoside for Alzheimer's disease as assessed using single-molecule-detection fluorescence correlation spectroscopy, laser-scanning microscopy, transmission electron microscopy, and in silico docking[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1): 118.
- [40] ZHANG Z, CAI P, ZHOU J, et al. Effects of asiaticoside on human umbilical vein endothelial cell apoptosis induced by $A\beta_{1-42}$ [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15828-15833.
- [41] XU C L, WANG Q Z, SUN L M, et al. Asiaticoside: attenuation of neurotoxicity induced by MPTP in a rat model of parkinsonism via maintaining redox balance and up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100(3): 413-418.
- [42] HANAPI N A, MOHAMAD A S, ABDULLAH J M, et al. Blood-brain barrier permeability of asiaticoside, madecassoside and asiatic acid in porcine brain endothelial cell model[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 110(2): 698-706.
- [43] 应娜, 尹竹君, 于海洋, 等. 积雪草苷对糖尿病模型小鼠认知功能的干预作用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(3): 203-206, 184.
- [44] 王筱婧, 王东兴, 徐春静, 等. 积雪草苷对阿尔茨海默病的治疗作用[J]. 中国医药科学, 2016, 6(13): 37-39, 92.
- [45] 黄雅兰. 大鼠脑内注射 $A\beta_{1-42}$ 后PPAR γ 与炎症因子表达相关性及其积雪草苷干预研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
- [46] YIN Z J, YU H Y, CHEN S, et al. Asiaticoside attenuates diabetes-induced cognition deficits by regulating PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 292: 288-299.
- [47] WANG L Q, GUO T, GUO Y F, et al. Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversal of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2364-2372.
- [48] LUO L, LIU X L, MU R H, et al. Hippocampal BDNF signaling restored with chronic asiaticoside treatment in depression-like mice[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 114: 62-69.
- [49] HOU T H, LI X B, PENG C S. Borneol enhances the antidepressant effects of asiaticoside by promoting its distribution into the brain[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 646: 56-61.

- [50] WARINTORN R, CHIRANAN K, et al. Depigmented centella asiatica extraction by pretreated with supercritical carbon dioxide fluid for wound healing application[J]. Processes, 2020, 8(3): 277.
- [51] LEE J H, KIM H L, LEE M H, et al. Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model[J]. Phytomedicine, 2012, 19(13): 1223-1227.
- [52] 欧阳丹薇, 邵燕, 孔德云, 等. 积雪草总苷及其化学成分对瘢痕成纤维细胞增殖的抑制作用[J]. 世界临床药物, 2014, 35(4): 215-220.
- [53] 戴丽冰, 潘妹, 沈雁, 等. 积雪草苷对增生性瘢痕成纤维细胞结缔组织生长因子及 RhoA/ROCK- I 调控信号的影响[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(14): 1067-1072.
- [54] 李珊珊. 积雪草苷对瘢痕成纤维细胞增殖以及胶原与 TGF- β_1 mRNA 表达的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [55] 周志忠, 熊武, 黄新灵, 等. 积雪草苷对兔耳增生性瘢痕组织中胶原纤维及 TGF- β_1 表达的影响[J]. 中国美容医学, 2015, 24(21): 32-37.
- [56] HUANG J, ZHOU X B, XIA L L, et al. Inhibition of hypertrophic scar formation with oral asiaticoside treatment in a rabbit ear scar model[J]. Int Wound J, 2021[2021-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666348/>. DOI: 10.1111/iwj.13561.
- [57] 胡蓉, 姜润松. 积雪草苷对烫伤大鼠创面愈合及瘢痕形成中热休克蛋白 47 表达的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42(1): 36-38, 101.
- [58] 吴燕文. 积雪草苷治疗烧伤创面的作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [59] ZHU L F, LIU X Y, DU L, et al. Preparation of asiaticoside-loaded coaxially electrospinning nanofibers and their effect on deep partial-thickness burn injury[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 33-40.
- [60] 陈丽, 王婷婷, 刘沐琳, 等. 积雪草苷对兔耳创伤修复不同时期干预及转化生长因子 β_1 和 Smad3 免疫组织化学表达的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(10): 1532-1535, 1539.
- [61] HOU Q, LI M, LU Y H, et al. Burn wound healing properties of asiaticoside and madecassoside[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1269-1274.
- [62] NIE X U, ZHANG H, SHI X J, et al. Asiaticoside nitric oxide gel accelerates diabetic cutaneous ulcers healing by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79: 106109.
- [63] 程雪峰, 王镇英. 局部皮瓣在面部皮肤缺损修复中的应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(11): 53.
- [64] FENG X G, HUANG D, LIN D S, et al. Effects of asiaticoside treatment on the survival of random skin flaps in rats[J]. J Invest Surg, 2021, 34(1): 107-117.
- [65] 郭家棋, 郭敏慧, 孔松芝, 等. 积雪草苷-海藻酸钠修复贴的制备及其创伤修复作用研究[J]. 中草药, 2020, 51(19): 4934-4942.
- [66] 彭倩, 李京洋, 李慧敏, 等. 积雪草苷纳米乳的制备与质量评价[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(10): 1276-1280.
- [67] ZHANG L N, ZHENG J J, ZHANG L, et al. Protective effects of asiaticoside on septic lung injury in mice[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63(6): 519-525.
- [68] ZHENG J J, ZHANG L N, WU M J, et al. Protective effects of asiaticoside on sepsis-induced acute kidney injury in mice[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2010, 35(11): 1482-1485.
- [69] ZHANG L, LI H Z, GONG X, et al. Protective effects of asiaticoside on acute liver injury induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine in mice[J]. Phytomedicine, 2010, 17(10): 811-819.
- [70] WANG Z, LIU J T, SUN W S. Effects of asiaticoside on levels of podocyte cytoskeletal proteins and renal slit diaphragm proteins in adriamycin-induced rat nephropathy[J]. Life Sci, 2013, 93(8): 352-358.
- [71] DANG J W, LEI X P, LI Q P, et al. Asiaticoside attenuates hyperoxia-induced lung injury in vitro and in vivo[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(7): 797-805.
- [72] SHEN H Y, ZHU F, LI J S, et al. Protective effect of asiaticoside on radiation-induced proliferation inhibition and DNA damage of fibroblasts and mice death[J]. Open Life Sci, 2020, 15(1): 145-151.
- [73] LUO Y, FU C F, WANG Z Y, et al. Asiaticoside attenuates the effects of spinal cord injury through antioxidant and anti-inflammatory effects, and inhibition of the p38-MAPK mechanism[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6): 8294-8300.
- [74] FAN L, LI X B, LIU T. Asiaticoside inhibits neuronal apoptosis and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(12): 1988-1996.
- [75] EKA F, ELIN Y S, ELFAHMI E, et al. Antidiabetic activity of extract of fractions, and asiaticoside compound isolated from centella asiatica linn. leaves in alloxan-induced diabetic mice[J]. Asian J Pharm Sci, 2017, 10(10): 268-272.

(收稿日期: 2021-06-15 修回日期: 2021-09-05)

(编辑: 唐晓莲)