

# 中药调控PI3K/Akt信号通路促进慢性创面愈合的研究进展<sup>Δ</sup>

朱振辉<sup>1\*</sup>, 李 志<sup>2#</sup>, 冷 羽<sup>2</sup>, 蔡 涛<sup>1</sup>, 申学发<sup>1</sup>, 向先雪<sup>1</sup>, 黄永新<sup>1</sup>(1. 贵州中医药大学第一临床医学院, 贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学第一附属医院肛肠科, 贵阳 550001)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)08-1019-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.23



**摘 要** 慢性创面愈合的发病机制十分复杂,这类创伤通常伴随着较长的病程和较大的治疗难度,导致愈合困难,严重影响患者的生活质量。中药有效成分、药对及复方在治疗慢性创面愈合上具有独特优势。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路通过调控细胞凋亡、血管生成及炎症反应等一系列生物学过程在治疗慢性创面愈合方面极其关键。本文对中药调控PI3K/Akt信号通路促进慢性创面愈合的相关研究进行综述,发现中药有效成分(如京尼平苷、黄芪甲苷、人参皂苷等)及复方(如冲和膏、黄连膏、湿润烧伤膏等)主要通过激活PI3K/Akt信号通路来降低炎症反应、促进血管生成、调节细胞自噬,进而加速创面愈合;同时也有少数中药如药对(如黄芪-红花)、复方(如象皮生肌膏)通过抑制该信号通路发挥抗炎作用,促进创面愈合。

**关键词** 中药;活性成分;药对;复方;慢性创面愈合;PI3K/Akt信号通路;机制

## Research progress of traditional Chinese medicine regulating PI3K/Akt signaling pathway to promote chronic wound healing

ZHU Zhenhui<sup>1</sup>, LI Zhi<sup>2</sup>, LENG Yu<sup>2</sup>, CAI Tao<sup>1</sup>, SHEN Xuefa<sup>1</sup>, XIANG Xianxue<sup>1</sup>, HUANG Yongxin<sup>1</sup> (1. First Clinical Medical College, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China; 2. Dept. of Anorectal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China)

**ABSTRACT** The pathogenesis of chronic wound healing is complex. It is often difficult to heal due to a long course of disease, difficulty in treatment, and it seriously affects the quality of life in patients. The active ingredients, couplet medicinals, and compound formulas of traditional Chinese medicine (TCM) possess unique advantages in the treatment of chronic wound healing. The phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway is extremely critical in the treatment of chronic wound healing by regulating a series of biological processes, including cell apoptosis, angiogenesis, and inflammatory responses. This article reviews the relevant research on the regulation of the PI3K/Akt signaling pathway by TCM to promote chronic wound healing. It has been found that the active ingredients of TCM (such as geniposide, astragaloside, and ginsenosides, etc.), and compound formulas (such as Chonghe ointment, Huanglian ointment, Shirun shaoshang ointment, etc.) mainly reduce inflammatory responses, promote angiogenesis, regulate cell autophagy, and accelerate wound healing by activating the PI3K/Akt signaling pathway; at the same time, there are also a few couplet medicinals( such as Huangqi-Honghua) and compound formulas (such as Xiangpi Shengji ointment) that exert anti-inflammatory effects by inhibiting this signaling pathway, to promote wound healing.

**KEYWORDS** TCM; active ingredients; couplet medicinals; compound formulas; chronic wound healing; PI3K/Akt signaling pathway; mechanism

创面愈合是一个复杂的生物学过程,涉及组织再

**Δ 基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82160909);贵州省基础研究计划(自然科学)面上项目(No.黔科合基础MS[2025]135);贵州省科技计划项目(No.黔科合基础-ZK[2023]一般438);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(No.gzwbj2023-169);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究项目(No.QZYY-2023-004)

\* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:中医药诊治肛肠疾病。E-mail:1305812798@qq.com

# **通信作者** 主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:中医药诊治肛肠疾病。E-mail:582708114@qq.com

生、修复与重建,旨在恢复受损组织的结构和功能。这一过程不仅需要细胞和分子层面的精细调控,还涉及多个阶段的协同作用。在临床上,依据愈合速度和特性将创面细分为急性与慢性两大类<sup>[1]</sup>。急性创面是能迅速愈合的创面,慢性创面则是反复治疗超过1个月仍无愈合倾向的创面,如创伤性溃疡、代谢性溃疡等。其中创伤性溃疡常见于肛肠术后创面,该创面因受粪便污染、肛周潮湿等复杂因素影响,容易导致感染,引起创面迁延

难愈;而代谢性溃疡主要是指糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer,DFU),主要由血糖控制不佳引发,且因高血糖导致的微循环障碍与局部组织缺氧,极大地阻碍了创面愈合的进程<sup>[2]</sup>。慢性创面愈合不佳不仅对患者的生理健康造成影响,还严重降低了患者的生活质量,给其带来了长期的痛苦和经济负担。

在中医古籍中,虽无慢性创面之名,但依据其病因与症状,可将其归类于“疮疡”“痈疮”等范畴<sup>[3]</sup>。《医宗金鉴》提到“腐不去则新肉不生”,强调了祛腐生新的治疗原则,这一原则在中药治疗慢性创面中应用广泛,例如化腐生肌、祛瘀活血、提脓祛腐之法。磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,又名Akt)信号通路作为细胞内关键的信号传导机制,在调控细胞凋亡、血管生成、炎症反应及血糖代谢等方面发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。近年来,相关研究指出中药及其活性成分通过调控PI3K/Akt信号通路,显著影响多种细胞因子和炎症因子的表达,从而大幅度提升了慢性创面的愈合质量与速度<sup>[5]</sup>。基于此,本文对中药活性成分、药对及复方调控PI3K/Akt信号通路促进慢性创面愈合的相关研究进行综述,以期慢性创面愈合的临床治疗提供参考。

## 1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K 作为 PI3K/Akt 信号通路的上游核心启动因子,属于一类关键的脂质激酶。根据结构和功能特性,PI3K 被细分为 I、II、III 类,其中 I 类 PI3K 在 PI3K/Akt 信号通路中扮演着至关重要的角色<sup>[6]</sup>。I 类 PI3K 由 1 个 p110 催化亚基与 1 个 p85 调节亚基组成的异源二聚体构成,可通过多种机制被激活,包括 Ras 蛋白的激活、与受体酪氨酸激酶或 G 蛋白偶联受体的相互作用等<sup>[7]</sup>。一旦 PI3K 被激活,其便能将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-diphosphate,PIP2)转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate,PIP3),后者作为第二信使,在介导 PI3K 的多种生物学功能中发挥着核心作用<sup>[8]</sup>。Akt 是一种关键的丝氨酸/苏氨酸激酶,作为 PI3K/Akt 信号通路的核心效应分子,Akt 存在 3 种同源的亚型:广泛表达的 Akt1、主要在胰岛素敏感组织表达的 Akt2,以及在特定组织如大脑、心脏中表达的 Akt3<sup>[9]</sup>。当生长因子、细胞因子等刺激因子与细胞表面受体结合后,PI3K 被激活,促使 PIP2 转化为 PIP3,而后 PIP3 在丙酮酸脱氢酶激酶 1 和丙酮酸脱氢酶激酶 2 的协同作用下磷酸化 Akt 的 2 个关键位点,实现 Akt 的完全激活<sup>[10]</sup>。激活的 Akt 通过磷酸化多种下游效应分子,如核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor- $\kappa$  binding protein,I $\kappa$ B)<sup>[11]</sup>、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)<sup>[12]</sup>、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mam-

alian target of rapamycin,mTOR)<sup>[13]</sup>等,执行包括促进细胞生长、抑制细胞凋亡、调节代谢及促进细胞迁移等在内的多种生物学功能。此外,PTEN 作为该通路的主要负向调节因子,通过抑制 PIP3 磷酸化来抑制 Akt 的激活,维持细胞内环境的稳态<sup>[14]</sup>。

## 2 PI3K/Akt 信号通路在慢性创面愈合发生进展中的作用

### 2.1 调节炎症反应

炎症反应是创面愈合的首要步骤,对于清除损伤组织和激活愈合过程至关重要。然而,过度的炎症因子,如白细胞介素  $1\beta$ (interleukin- $1\beta$ ,IL- $1\beta$ )、IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )等促炎因子的过量释放,会阻碍愈合进程<sup>[15]</sup>。在这一过程中,PI3K/Akt 信号通路通过调节炎症因子发挥关键作用。激活的 PI3K/Akt 信号通路通过促进 I $\kappa$ B 的磷酸化,抑制核因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)的活化,同时上调转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )、IL-10 等抗炎因子的表达,从而减轻炎症反应<sup>[11]</sup>。这表明 PI3K/Akt 信号通路的激活可能是促进创面愈合的重要病理生理机制之一。

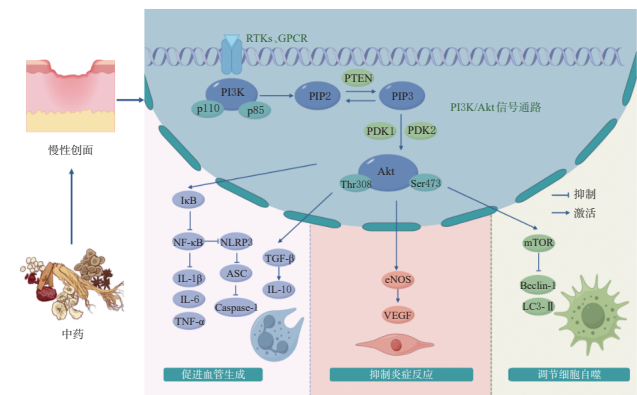
### 2.2 调节血管新生

血管的再生与生成是创面修复过程中不可或缺的基本条件。创面中肉芽组织的新生需要合成大量的血管,为创面组织的修复提供充足的营养物质和氧气,从而促进创面愈合<sup>[16]</sup>。其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)和基质细胞衍生因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)是重要的血管生成促进因子<sup>[17]</sup>。已有研究表明,PI3K/Akt 信号转导与血管重塑关系密切,PI3K/Akt 信号通路通过激活 eNOS 促进一氧化氮(nitric oxide,NO)的生成,NO 不仅直接促进血管生成,还通过上调 VEGF 表达进一步放大血管生成信号。这一过程在慢性创面愈合中至关重要,能够改善创面血液供应,促进组织修复<sup>[12]</sup>。

### 2.3 调节细胞自噬

自噬是细胞“自我分解代谢”的一种过程,其可以在机体能量缺乏时保持细胞的稳态,清除多余或受损的细胞、有害蛋白质,发挥抗感染、调节创面炎症、促进创面血管新生等作用<sup>[18]</sup>。在自噬过程中,特定的标志因子如自噬相关蛋白 1(Beclin-1)和微管相关蛋白 1 轻链 3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II,LC3-II)发挥着核心作用,其不仅是自噬体形成的直接参与者,也是自噬活性的敏感指标<sup>[19]</sup>。自噬的发生与发展受到多种信号通路的调节,其中较经典的是 PI3K/Akt 信号通路,该信号通路在细胞的自噬、凋亡等过程中发挥着

重要作用,增强该信号通路活性可以抑制自噬水平<sup>[20]</sup>。PI3K、Akt及mTOR是自噬发生过程中上游负调节信号通路的关键蛋白,PI3K蛋白活化后,激活Akt蛋白,再磷酸化mTOR蛋白,从而抑制自噬起始复合体的形成<sup>[13]</sup>。PI3K/Akt信号通路调控慢性创面愈合的机制见图1。



RTK:受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase);GPCR:G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors);NLRP3:NLR家族含Pyrin结构域蛋白3(NLR family pyrin domain containing 3);ASC:含CARD结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD);Caspase-1:胱天蛋白酶1。

图1 PI3K/Akt信号通路调控慢性创面愈合的机制

### 3 中药通过PI3K/Akt信号通路干预慢性创面愈合

#### 3.1 中药有效成分

##### 3.1.1 京尼平苷

京尼平苷作为栀子药材的主要有效成分,是一种环烯醚萜葡萄糖苷类化合物,具有抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡等生物学活性。Fang等<sup>[21]</sup>通过构建糖尿病皮肤溃疡大鼠模型,研究京尼平苷对糖尿病大鼠皮肤溃疡愈合的影响。经过7 d的灌胃给药实验,结果提示,相较于模型组,京尼平苷治疗组显著提高了创面组织中PI3K和Akt的磷酸化水平,同时降低了TNF-α、IL-1β、IL-6的表达。此外,京尼平苷还能显著减少TUNEL染色阳性的凋亡细胞数量。由此表明,京尼平苷可能通过激活PI3K/Akt信号通路,抑制炎症反应和细胞凋亡,从而促进皮肤溃疡创面的愈合。

##### 3.1.2 黄芪甲苷

黄芪甲苷是黄芪药材的主要有效成分,具有调节免疫和刺激代谢功能,能够显著促进成纤维细胞增殖和血管生成<sup>[22]</sup>,可用于难愈性创面的治疗。崔梦迪等<sup>[23]</sup>采用全层皮肤缺损方式构建慢性难愈性创面大鼠模型,用质量浓度20、100 g/L的黄芪甲苷溶液涂抹模型大鼠创面8 d后,发现与模型组相比,黄芪甲苷治疗后创面组织中I型胶原蛋白α1链和平滑肌肌动蛋白α荧光强度均增强;上皮细胞数量增多、厚度降低,炎症细胞减少,胶原数量增多;TNF-α、IL-1β、IL-6的mRNA表达水平和NF-κB

p65蛋白表达水平以及PI3K、Akt蛋白磷酸化水平均降低。由此表明,外用黄芪甲苷能够抑制大鼠慢性难愈性创面的炎症反应,加快愈合进程,其机制可能与激活PI3K/Akt信号通路有关。

##### 3.1.3 人参皂苷

人参皂苷是人参药材的主要有效成分,属于三萜类化合物,具有抗氧化、抗炎、血管舒张、抗过敏等多种药理作用<sup>[24]</sup>。Zhang等<sup>[25]</sup>首先在体外利用人脐静脉内皮细胞测试了人参皂苷类化合物对血管生成的影响,再通过体内动物实验进一步验证人参皂苷类化合物对糖尿病小鼠创面愈合的影响,发现人参皂苷类能够显著上调小鼠伤口中的细胞外信号调节激酶、70 kDa核糖体蛋白S6激酶(70 kDa ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)、缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor 1α, HIF-1α)、PI3K、Akt和VEGF的表达。由此表明,人参皂苷能够通过激活PI3K/Akt信号通路来促进p70S6K的活化,并通过HIF-1α介导的VEGF表达刺激血管生成,从而加速皮肤溃疡创面的愈合。

##### 3.1.4 三七皂苷

三七皂苷为三七药材的主要有效成分,具有抗炎、抗凝血、保护心血管和抗肿瘤等多种活性<sup>[26]</sup>。Zhang等<sup>[27]</sup>研究了三七皂苷对成纤维细胞增殖的影响以及在小鼠模型上评估了三七皂苷对创面愈合的影响。研究发现,与对照组相比,三七皂苷增强了创面中Ⅲ型胶原蛋白α1链、I型胶原蛋白α1链、TGF-β<sub>1</sub>、TGF-β<sub>3</sub>和纤维连接蛋白的mRNA表达,减少了创面组织中炎症细胞浸润,降低了TNF-α和IL-6的mRNA表达。由此表明,三七皂苷通过促进成纤维细胞增殖,减轻炎症反应,来加速溃疡创面愈合,其机制可能与激活PI3K/Akt信号通路有关。

#### 3.2 中药药对

黄芪-红花药对,源自经典方剂补阳还五汤,具有抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、促进血管新生等作用<sup>[28]</sup>。孙书林<sup>[29]</sup>探究黄芪-红花药对对SD大鼠创伤后创面愈合的影响,结果发现,经过21 d的连续灌胃治疗,不同剂量的黄芪-红花药对组大鼠的创面愈合率均显著高于对照组,且创面组织中PI3K、Akt、mTOR蛋白表达水平均显著低于对照组。由此表明,黄芪-红花药对能够促进创面愈合,其机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路活性、抑制炎症反应及影响创面细胞组织的生长和分化有关。

#### 3.3 中药复方

##### 3.3.1 冲和膏

冲和膏最早记载于元末明初赵宜真的《仙传外科秘方》中,由紫荆皮、石菖蒲、独活、白芷和赤芍5味中药组成,具有行气活血、消肿止痛的功效,主要用于半阴半阳



证的疮疡治疗。党赢等<sup>[30]</sup>采用高糖高脂饲料喂养联合链脲佐菌素注射和皮肤缺损的方法制备糖尿病大鼠溃疡创面模型,在模型大鼠创面外敷冲和膏21 d治疗后,发现该药物能显著降低创面组织中IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平,并下调Beclin-1、LC3-II和ASC、Caspase-1前体、Caspase-1、NLRP3表达水平,抑制NLRP3的活性,同时促进Akt/mTOR自噬通路相关蛋白mTOR、磷酸化mTOR(p-mTOR)、Akt的表达。由此表明,冲和膏可能是通过调控PI3K/Akt信号通路介导NLRP3炎症小体失活来减轻炎症反应,降低细胞过度自噬,进而促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合。

### 3.3.2 黄连膏

黄连膏是一种源自《刘涓子鬼遗方》的传统中药膏剂,后经《医宗金鉴》进一步完善,由黄连、黄柏、生地黄、当归、姜黄5味中药组成,具有清利湿热、活血化瘀、祛腐排脓生新的功效,适用于治疗各种湿热引起的疮疡。张晓芬等<sup>[31]</sup>采用全层皮肤缺损的方法制备C57BL/6J雄性小鼠模型,探究了黄连膏对创面愈合的影响。结果显示,黄连膏处理的小鼠在伤后第10、14天的愈合率显著优于对照组,且创面组织中血小板-内皮细胞黏附分子的阳性细胞数量有所增加;在分子层面,黄连膏显著提高了bFGF和PDGF的mRNA表达水平,以及Akt、VEGF-A和eNOS蛋白的表达水平。由此表明,黄连膏可能通过激活PI3K/Akt信号通路,促进血管生成,从而加速创面愈合。

### 3.3.3 湿润烧伤膏

湿润烧伤膏是一种基于传统中医药理论研制的外用药物,由黄连、黄芩、黄柏、地龙、罂粟壳5味中药组成,具有清热解毒、止痛、生肌的功效,专门用于治疗各种创面,包括烧烫伤、慢性难愈合创面等<sup>[32]</sup>。李利青等<sup>[33]</sup>采用慢性难愈合创面的大鼠模型,应用该药膏外敷大鼠创面治疗后第7天发现,与模型组比较,湿润烧伤膏治疗后大鼠创面组织中PI3K、Akt、eNOS、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)转录水平均高表达。由此表明,湿润烧伤膏可能通过激活PI3K/Akt信号通路,促进eNOS活化和VEGFR2的激活,从而诱导血管内皮细胞的原位再生,促进血管生成,实现创面愈合。

### 3.3.4 象皮生肌膏

象皮生肌膏是一种源自张山雷《疡科纲要》的中医外科药膏,由炉甘石、血余炭、象皮、当归、地黄、石膏等中药组成,具有清热散瘀、活血止痛、敛疮生肌的功效,主要用于治疗下肢慢性溃疡、压疮、DFU和臁疮等各种溃疡创面。尹园缘等<sup>[34]</sup>构建肛瘘术后创面大鼠模型,并

外用象皮生肌膏进行治疗,结果发现,象皮生肌膏治疗大鼠第7、10天时,其创面组织中IL-17、磷酸化PI3K(p-PI3K)、磷酸化Akt(p-Akt)蛋白表达水平以及IL-17、PI3K、Akt的mRNA表达水平均显著低于对照组。由此表明,象皮生肌膏能够抑制肛瘘术后创面炎症反应,加快创面愈合进程,其作用机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路有关。

### 3.3.5 回阳生肌膏

回阳生肌膏是首都医科大学附属北京中医医院精心研制的院内外用药膏,由人参、肉桂、炮姜、黄芪、当归、川芎、芥子、白蔹等中药组成,具有温阳益气、活血通络的功效,尤其适用于慢性皮肤溃疡阴疮的治疗。贾湘隆等<sup>[35]</sup>通过将回阳生肌膏应用于糖尿病阴证创面模型大鼠发现,在给药后第3、7、10天,回阳生肌膏组大鼠的创面组织中造血干细胞抗原CD34阳性细胞的表达和VEGF蛋白的表达均显著增强;此外,其还发现PI3K/Akt信号通路抑制剂Ly294002能显著减弱CD34阳性细胞和VEGF蛋白的表达。由此表明,回阳生肌膏可能通过激活PI3K/Akt信号通路,促进血管新生,加速创面愈合。

### 3.3.6 黄芪阳和汤

黄芪阳和汤源自王洪绪的《外科证治全生集》中的经典方剂阳和汤,由熟地、肉桂、麻黄、鹿角胶、白芥子、姜炭、生甘草、生黄芪8味中药组成。鲍亚玲等<sup>[36]</sup>通过高脂高糖饲料喂养与全层皮肤缺损的方法,制备了DFU大鼠创面模型,经过4周不同剂量(8.5、17 g/kg)的黄芪阳和汤灌胃治疗后,发现该药物可显著升高DFU大鼠创面组织中p-PI3K、p-Akt、I $\kappa$ B- $\alpha$ 蛋白表达水平,并降低磷酸化NF- $\kappa$ B p65(p-NF- $\kappa$ B p65)蛋白表达水平。同时,该研究还发现,PI3K/Akt信号通路抑制剂LY294002(剂量为0.3 mg/kg)可部分逆转高剂量黄芪阳和汤对DFU大鼠的治疗效果。由此表明,黄芪阳和汤能激活PI3K/Akt信号通路,抑制NF- $\kappa$ B的活化,进而降低炎症反应,促进血管新生,从而促进创面愈合。

### 3.3.7 三石生新膏

三石生新膏源自《疡科心得集》,由滑石、当归、白及、炉甘石、煅石膏、龙血竭、冰片等10味中药组成,具有祛腐止痛、消肿生肌的功效。高翔等<sup>[37]</sup>采用局部组织缺血及再灌注损伤法构建糖尿病大鼠溃疡创面模型,并使用三石生新膏进行治疗。结果显示,与模型组相比,三石生新膏给药组大鼠创面组织中VEGF含量显著增加,p-PI3K、p-Akt蛋白表达显著上调;同时,该研究还发现,PI3K/Akt信号通路抑制剂LY294002可削弱三石生新膏对创面组织中VEGF、p-PI3K和p-Akt蛋白表达的激活作用。由此表明,三石生新膏可能通过激活PI3K/Akt信

号通路上调 VEGF 表达,促进血管生成,改善伤口血液循环,加速创面愈合。

### 3.3.8 消肿止痛合剂

消肿止痛合剂是甘肃省中医院院内制剂,由桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、生地、三七、木香等 11 味中药组成,具有活血消肿、祛瘀止痛的功效。乔靖等<sup>[38]</sup>构建了糖尿病大鼠溃疡创面模型,并采用消肿止痛合剂进行治疗。结果发现,该药能显著提高模型大鼠血清及肉芽组织中 p-PI3K、p-Akt、磷酸化 mTOR (p-mTOR) 的蛋白表达水平,同时降低 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、Beclin-1、Caspase-3 的表达水平;此外,该研究还发现 PI3K 及 mTOR 抑制剂的使用会减弱消肿止痛合剂对模型大鼠创面的治疗效果。由此表明,消肿止痛合剂可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制创面肉芽组织中细胞的过度自噬,从而促进创面愈合。

## 4 结语与展望

在临床治疗领域,探索能够促进慢性创面愈合的高效药物及其精确作用机制,一直是亟待解决的重点问题。本文系统性地总结后发现,近年来中药有效成分(如京尼甲苷、黄芪甲苷、人参皂苷、三七皂苷)及复方(如冲和膏、黄连膏、湿润烧伤膏等)主要通过激活 PI3K/Akt 信号通路来降低炎症反应、促进血管生成、调节细胞自噬,进而加速创面愈合;同时也有少数中药如药对(如黄芪-红花)、复方(如象皮生肌膏)通过抑制该信号通路发挥抗炎作用,促进创面愈合。然而,本文亦发现,目前该类研究多集中于基础层面,临床试验数据相对缺乏,这限制了对上述中药临床安全性及有效性的全面评估。此外,尽管中药在促进慢性创面愈合方面显示出显著疗效,但其作用机制较为复杂,且并非单一信号通路所介导。因此,未来的研究应更加注重多条信号通路间的交互作用,深入探讨这些交互作用如何共同影响慢性创面的愈合过程,以进一步阐明中药的疗效机制。同时,应利用现代技术手段,如分子生物学和系统生物学工具,揭示中医药多靶点、多途径的调控作用,推动中药从实验药理向临床药理的转化,为慢性创面愈合的治疗提供更加精准和有效的策略。

## 参考文献

[1] NAHARI M H, AL ALI A, ASIRI A, et al. Green synthesis and characterization of iron nanoparticles synthesized from aqueous leaf extract of *Vitex leucoxydon* and its biomedical applications[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12 (14):2404.

[2] KIM B, BAN E, KIM A. Gelatin-alginate coacervates optimized by DOE to improve delivery of bFGF for wound healing[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12):2112.

[3] 宋珊珊,李大勇. 中医外治法治疗慢性难愈性创面的研

究进展[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(16): 194-196.

[4] 蔡涛,李志,冷羽,等. 基于基因测序技术分析肛痿患者微小 RNA 的表达特点及功能[J]. *河北医药*, 2023, 45 (8):1131-1136.

[5] 骆燕洪,田宇,武云凤,等. 骨化三醇通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 32 (7): 532-539.

[6] TANG J L, XIN M, ZHANG L C. Protective effect of *As-tragalus membranaceus* and astragaloside IV in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(14):5855-5877.

[7] QI J, ZHANG R H, WANG Y P. Exosomal miR-21-5p derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote osteosarcoma cell proliferation and invasion by targeting PIK3R1[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(23):11016-11030.

[8] QUARTA S, SCODITTI E, CARLUCCIO M A, et al. Coffee bioactive N-methylpyridinium attenuates tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -mediated insulin resistance and inflammation in human adipocytes[J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (10):1545.

[9] LEE E Y, KIM S M, HWANG J H, et al. Glutamyl-prolyl-tRNA synthetase 1 coordinates early endosomal anti-inflammatory Akt signaling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1):6455.

[10] SANG X N, YING J L, WAN X D, et al. Screening of bioactive fraction of *Paeoniae Radix Alba* and enhancing anti-allergic asthma by stir-frying through regulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:863403.

[11] WANG S, YANG X X, LI T J, et al. Analysis of the absorbed constituents and mechanism of *Liquidambaris Fructus* extract on hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:999935.

[12] LIU Z Y, ZHANG Y X, YOUN J Y, et al. Flavored and nicotine-containing E-cigarettes induce impaired angiogenesis and diabetic wound healing via increased endothelial oxidative stress and reduced NO bioavailability[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5):904.

[13] MA Y J, JIAO Z H, LIU X N, et al. Protective effect of adipose-derived stromal cell-secretome attenuate autophagy induced by liver ischemia-reperfusion and partial hepatectomy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):427.

[14] PANKAEW S, POTIER D, GROSJEAN C, et al. Calcium signaling is impaired in PTEN-deficient T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:797244.

[15] ZHOU L, LIU N, FENG L, et al. Multifunctional electro-

- spun asymmetric wettable membrane containing black phosphorus/Rg<sub>2</sub> for enhancing infected wound healing[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7(2):e10274.
- [16] ZHU H, XU J, ZHAO M, et al. Adhesive, injectable, and ROS-responsive hybrid polyvinyl alcohol (PVA) hydrogel co-delivers metformin and fibroblast growth factor 21 (FGF21) for enhanced diabetic wound repair[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:968078.
- [17] ZHANG L X, WU Q, ZHU S Q, et al. Chemerin-induced down-regulation of placenta-derived exosomal miR-140-3p and miR-574-3p promotes umbilical vein endothelial cells proliferation, migration, and tube formation in gestational diabetes mellitus[J]. *Cells*, 2022, 11(21):3457.
- [18] JI X, JIN P, YU P, et al. Autophagy ameliorates *Pseudomonas aeruginosa*-infected diabetic wounds by regulating the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 pathway[J]. *Wound Repair Regen*, 2023, 31(3):305-320.
- [19] XUN Q F, KUANG J L, YANG Q, et al. GLCCII reduces collagen deposition and airway hyper-responsiveness in a mouse asthma model through binding with WD repeat domain 45B[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14):6573-6583.
- [20] WANG R B, HA K Y, DHANDAPANI S, et al. Biologically synthesized black ginger-selenium nanoparticle induces apoptosis and autophagy of AGS gastric cancer cells by suppressing the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):441.
- [21] FANG C J, RONG X J, JIANG W W, et al. Geniposide promotes wound healing of skin ulcers in diabetic rats through PI3K/Akt pathway[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11):e21331.
- [22] LUO Z H, ZENG J, YU H Y, et al. Astramalabaricosides A-T, highly oxygenated malabaricane triterpenoids with migratory inhibitory activity from *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus*[J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(10):2312-2331.
- [23] 崔梦迪, 高加巍, 朱吕群, 等. 基于 SIRT1 和 PI3K/Akt 信号通路探讨黄芪甲苷对慢性难愈性创面大鼠模型修复愈合的影响及作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6):101-108.
- [24] LI Y, HAO H, YU H Z, et al. Ginsenoside Rg<sub>2</sub> ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating TAK1 to inhibit necroptosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:824657.
- [25] ZHANG E Y, GAO B, SHI H L, et al. 20(S)-Protopanaxadiol enhances angiogenesis via HIF-1 $\alpha$ -mediated VEGF secretion by activating p70S6 kinase and benefits wound healing in genetically diabetic mice[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(10):e387.
- [26] XUE X D, LIU Y N, QU L L, et al. Ginsenoside Rh<sub>3</sub> inhibits lung cancer metastasis by targeting extracellular signal-regulated kinase: a network pharmacology study[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(6):758.
- [27] ZHANG E Y, GAO B, YANG L, et al. Notoginsenoside Ft1 promotes fibroblast proliferation via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and benefits wound healing in genetically diabetic mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356(2):324-332.
- [28] 于潇, 王贵阳, 侯宇东, 等. 中药抗脑缺血再灌注损伤的作用及其机制的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(5):1471-1484.
- [29] 孙书林. 基于 PI3K-Akt-mTOR 信号通路研究“黄芪-红花”对 SD 大鼠创伤后创面愈合的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [30] 党赢, 师建平, 张锁, 等. 基于 Akt/mTOR 自噬通路介导 NLRP3 炎症小体失活探讨冲和膏促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(6):841-849.
- [31] 张晓芬, 宋静, 李洪昌, 等. 黄连膏通过 PI3K/Akt/eNOS 通路促进模型小鼠创面血管生成的实验研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(4):527-533.
- [32] 杜亚. 苦参汤加减熏洗联合湿润烧伤膏在肛周脓肿患者术后的应用[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(1):137-139.
- [33] 李利青, 唐乾利, 姜艳, 等. 湿润暴露疗法/湿润烧伤膏调控 PI3K/Akt/eNOS 信号通路促进创面修复的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5):1054-1058.
- [34] 尹园缘, 余炼, 詹敏, 等. 象皮生肌膏对肛瘘术后创面修复及 PI3K/Akt 通路的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(11):2196-2202.
- [35] 贾湘隆, 徐旭英. 基于 PI3K/Akt 通路对回阳生肌膏促进糖尿病阴证疮面的微血管新生作用机制的初探[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2):646-649.
- [36] 鲍亚玲, 雷慧, 马君, 等. 黄芪阳和汤调控 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路促进糖尿病足溃疡大鼠创面愈合[J]. *天津医药*, 2024, 52(3):266-272.
- [37] 高翔, 洪利凯, 沈薇, 等. 基于 PI3K/Akt 信号轴探究三石生新膏对大鼠压疮面愈合的影响[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(9):1299-1304.
- [38] 乔靖, 宋渊, 沈稼轩, 等. 消肿止痛合剂调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对糖尿病足溃疡大鼠细胞自噬的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(9):2099-2103.

(收稿日期:2024-11-14 修回日期:2025-03-27)

(编辑:邹丽娟)