

中药干预皮瓣血管再生相关信号通路研究进展

魏晓涛¹, 何志军^{2*}, 刘涛², 何波¹, 马岁录¹, 王威威¹

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730000)

[摘要] 皮瓣是创伤外科和整形修复外科用于修复开放性大面积损伤的重要手段,然而皮瓣坏死屡见不鲜。良好的血液循环提供营养是皮瓣生存的必要条件,皮瓣移植术后尽快促进血管再生、建立血液循环、恢复血液灌注是皮瓣成活的关键。同时,皮瓣修复后,血管再生/血液再灌注可引起皮瓣缺血再灌注损伤(FIRI),若是未能及时、正确地处理FIRI,最终可能会造成皮瓣坏死,导致移植手术失败。既往研究显示,与细胞增殖凋亡的Notch信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路和与炎症相关核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路、核转录因子-κB(NF-κB)信号通路均能够促进血管再生,改善局部血运,抑制炎症介质产生及表达,减少氧化应激和细胞凋亡,减轻缺血再灌注损伤(IRI),促进皮瓣修复后快速愈合。通过查阅大量现代医学研究文献发现,无论是中药单体还是中药复方均可通过调控上述相关信号通路的关键蛋白分子表达,达到促进血管再生、恢复血液灌注、加速皮瓣修复后愈合的作用。该文通过对国内外研究现状进行总结,旨在为中药促进皮瓣修复后愈合的深入研究及临床应用提供参考依据。

[关键词] 血管再生; 皮瓣缺血再灌注损伤; 皮瓣修复; 信号通路; 中药

[中图分类号] R242;R856.2;R587.1;R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)19-0275-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202202228

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20220926.1917.007>

[网络出版日期] 2022-09-28 10:18:34

Chinese Medicine in Intervention in Signaling Pathways Related to Flap Revascularization: A Review

WEI Xiaotao¹, HE Zhijun^{2*}, LIU Tao², HE Bo¹, MA Suilu¹, WANG Weiwei¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Flap surgery is an important method to repair large open wounds in trauma and plastic surgery. However, flap necrosis is a common issue. Good blood circulation that provides nutrition is a necessary condition for the survival of the flap. Promoting revascularization, establishing blood circulation, and restoring blood perfusion as soon as possible after flap transplantation is crucial for flap survival. However, revascularization/blood reperfusion can cause flap ischemia-reperfusion injury (FIRI) after flap repair. If FIRI is not treated correctly and timely, it can cause flap necrosis and graft failure eventually. Previous studies have shown that the signaling pathways related to cell proliferation and apoptosis, such as the Notch signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway, and inflammation-related pathways, such as nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway, and nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway can promote angiogenesis, improve local blood supply, inhibit the production and expression of inflammatory mediators,

[收稿日期] 2022-07-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81660802,81860863);甘肃省中医药管理局重点课题(GZKZ-2020-2);甘肃省重点研发计划项目(21YF5FA021);甘肃省青年科技基金计划项目(21JR11RA211);兰州市人才创新创业专项(2019-RC-63)

[第一作者] 魏晓涛,在读硕士,从事中药防治骨伤科疾病研究,E-mail:1091889919@qq.com

[通信作者] *何志军,主任医师,从事中药防治骨伤科疾病研究,E-mail:hjz0931@126.com

reduce oxidative stress and apoptosis, relieve ischemia-reperfusion injury (IRI), and promote rapid healing after flap repair. By consulting a large number of modern medical research literature, this study reveals that both Chinese medicine monomers and Chinese medicine compounds can promote revascularization, restore blood perfusion, and accelerate healing after flap repair by regulating the expression of key protein molecules in the above-mentioned signaling pathways. This study summarized the research status in China and abroad, aiming to provide references for the in-depth study and clinical application of Chinese medicine to promote the healing of skin flaps after repair.

[Keywords] revascularization; flap ischemia-reperfusion injury; flap repair; signaling pathway; Chinese medicine

皮瓣是一种广泛应用于修复难治伤口^[1]、意外创伤损伤^[2]、癌症切除^[3]和糖尿病^[4]引起的皮肤缺损的外科技术之一。但皮瓣坏死是一种常见的皮瓣修复术后并发症,往往导致严重的后果,从而限制了其临床应用。良好的血液循环提供营养是皮瓣生存的必要条件^[5],皮瓣的血供一般取决于皮瓣蒂床内的血管神经节和从蒂到远端血管新生。但皮瓣由于缺乏轴向血管,缺乏良好的营养供给,需要依靠从组织蒂发出的经皮血管供血。因此,部分皮瓣远端移位后会有极大概率因营养不良,导致皮瓣坏死^[6]。同时,皮瓣存活还受代谢因素和组织耐受缺血、缺氧程度的影响^[7-8]。皮瓣修复后,血管再生/血液再灌注可引起皮瓣缺血再灌注损伤(FIRI)和坏死^[9-10],FIRI表现为氧化应激和细胞凋亡,这些反过来会引发皮瓣坏死^[11]。因此,促进血管生成,改善局部血液循环,抑制炎症介质的产生,减轻FIRI,减少氧化应激和细胞凋亡^[12],是提高皮瓣随机植入成功率的关键。

既往研究指出,与细胞增殖凋亡的Notch信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路和与炎症相关核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路均能够促进血管再生,改善局部血运,抑制炎症介质产生及表达,减少氧化应激和细胞凋亡,减轻FIRI,促进皮瓣修复后快速愈合。同时,中药促进血管再生、皮瓣修复后愈合的相关研究成果斐然。研究显示,中药可以干预上述相关信号通路表达,发挥抑制炎症因子活性、减少氧化应激和细胞凋亡,促进血管再生,预防皮瓣坏死,加速皮瓣修复后愈合的作用。本文通过阅读大量国内外相关文献,总结了近年来中药促进血管再生、皮瓣修复愈合的研究进展,以期为临床上应用中药促进血管再生、预防皮瓣坏死、加速皮瓣修复后愈合提供参考和理论依据,并为后续深入

研究提供理论参考。

1 Notch 信号通路

Notch信号通路控制着血管网络的血管生成生长、内皮细胞的增殖以及动脉和静脉的分化^[13]。哺乳动物细胞中有4种受体(Notch1-Notch4)和5种配体(Dll1、Dll3、Dll4、Jagged1和Jagged2)。一旦Notch配体与受体结合,Notch信号就会发生,Notch受体会从细胞膜上释放Notch胞内区域(NICD)。然后,NICD易位到细胞核调控基因转录,从而影响细胞的增殖分化^[14]。Notch1/NICD参与缺血组织的血管生成^[15]。同时,Notch/Dll4信号通路的激活受到促进血管生成关键细胞因子血管内皮生长因子(VEGF)影响,VEGF家族成员VEGF-A通过与血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)结合,刺激并诱导Dll4表达,Dll4与邻近柄细胞内的Notch信号结合。抑制VEGFR2、血管内皮生长因子受体1(VEGFR1)表达,可抑制顶端细胞表型,促进柄细胞特化,使二者之间保持在一个合适的比例,以确保血管出芽的精确性^[16]。

SHI等^[17]发现,川芎、芍药联用可通过Notch1/NICD信号通路抑制Notch分泌酶,上调Notch和NICD表达,促进了缺血心肌血管的生成,是促进皮瓣修复后血管再生、愈合的潜在中药配对。林冠宇等^[18]通过天然水蛭素激活VEGF/Notch信号通路对人微血管再生作用实验发现,水蛭素可增强人微血管内皮细胞(HMVECs)增殖能力,增加细胞成管数量,增高Notch1、VEGF表达,是一种潜在的促进血管生成、皮瓣修复后愈合的天然药物,但具体作用机制仍不明确,需进一步探索。LIANG等^[19]通过人参养荣加味汤作用于HUVECs实验中发现,人参养荣加味汤可增强HUVECs细胞增殖能力,促进细长的毛细血管形成,增加缺氧诱导因子(HIF)/VEGF/Notch信号通路中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、Notch配体Dll4、VEGF表达,促进毛细血管生成,抑制炎症反应,减轻氧化应激,加速皮瓣愈

合的中药复方。刘涛等^[20]在消肿止痛合剂对大鼠皮瓣血管再生及 Notch 信号通路的影响实验发现,消肿止痛合剂可显著增强 VEGF、Notch 和 Dll4 蛋白表达,增加微血管数量、密度和面积,促进皮瓣血管生成,提高皮瓣成活率,加速皮瓣修复后愈合,同时减轻大鼠皮瓣组织细胞水肿,减少组织间隙炎症细胞浸润,减轻皮瓣炎症反应。

2 Nrf2 信号通路

Nrf2 是一种亮氨酸拉链转录因子,也是保护和恢复细胞环境稳态的主要分子之一^[21]。Nrf2 可调控多种抗氧化基因转录,如血红素加氧酶-1(HO-1)和 NAD(P)H 脱氢酶醌-1(NQO-1)^[21]。此外,先前的一项研究表明 Nrf2 的激活可以对抗炎症^[22]。Nrf2 不仅可以直接结合炎症因子的启动子,抑制其转录^[23],还可以串扰的方式调控 NF- κ B 的表达^[24]。既往研究表明,Nrf2 在血管生成中起关键作用,缺乏 Nrf2 会降低内皮细胞的存活和增殖,降低血管生成功能^[25-26]。Nrf2 基因消融可抑制体外和体内内皮细胞的增殖和血管生成功能^[25]。HO-1 是一种应激反应蛋白,是一种可诱导的抗氧化酶,同过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)在宿主抵御氧化应激过程中发挥重要的作用^[27]。综上所述,Nrf2 信号通路可诱导抗氧化、抗炎、促血管生成等多种细胞保护反应,是促进血管再生、皮瓣修复后愈合的重要信号通路。

LIN 等^[28]在天麻素通过 Nrf2 信号通路对 HUVECs 凋亡影响实验中发现,天麻素可减弱 HUVECs 细胞凋亡,增加 Nrf2、HO-1 表达,降低活性氧(ROS)水平,促进 HUVEC 的新生血管形成,同时在体内实验中,天麻素可促进大鼠皮肤全层创面愈合,促进血管再生,减轻氧化应激反应,加速皮瓣修复愈合。Fan 在原花青素 B₂ 通过激活 Nrf2 促进皮瓣修复后愈合实验中发现^[29],原花青素 B₂ 可显著保护内皮祖细胞(EPCs)的血管生成功能、存活能力和迁移能力,清除 ROS 减轻 EPCs 氧化应激,增加 Nrf2 表达,同时在体内实验中,原花青素 B₂ 可增加血管生成,加速伤口愈合,促进皮瓣修复后愈合。BAO 等^[30]实验发现,补阳还五汤可增强缺血小鼠 VEGF、HO-1、NQO-1、CAT 蛋白表达,降低白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达,同时激活 Nrf2 通路,增强 Nrf2 核转位,促进糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)在血运重建过程中的磷酸化,达到了改善氧化应激和炎症,增加血液灌注,促进血管生成的作用,是皮瓣修复后愈合的有效治

疗方式。

3 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 在细胞增殖、凋亡、血管生成和转移等癌症相关过程中起关键作用^[31]。NF- κ B 通路控制各种促炎介质的表达,调节免疫相关因子和炎症传递素的表达水平来 NF- κ B 控制免疫和炎症反应,在炎症反应中起着非常重要的作用。NF- κ B 转录因子调节一氧化氮等细胞毒性物质的产生,间接控制细胞凋亡,从而影响皮瓣存活^[32]。研究发现,调控 NF- κ B 信号通路活,可调节免疫相关因子和炎症介质 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达来控制免疫和炎症反应,进而促进皮瓣存活^[7]。

CHEN 等^[33]通过实验芦丁对大鼠创面愈合实验发现,芦丁可抑制 NF- κ B,调控的基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,抑制转化生长因子- β (TGF- β)和炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β)的产生,降低血管 VEGF 的表达,促进 Nrf2 诱导的增加抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 的产生,镜下可见大量大直径血管,达到降低氧化应激和炎症反应,促进血管生成和创面愈合。HE 等^[34]在印楝素 A 通过抑制 NF- κ B 信号通路提高大鼠随意皮瓣存活率实验中发现,印楝素 A 可上调 SOD 和 VEGF 水平,抑制中性粒细胞的趋化和黏附,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 Toll 样受体 4(TLR4)、NF- κ B 水平,并增加平均血管密度,增加皮瓣存活面积,改善皮瓣血供,减轻 IRI,达到改善组织血液供应和代谢,防止静脉血栓形成,提高皮瓣存活率的作用。Abdel-Hamed 等^[35]通过合欢提取物抑制 NF- κ B 信号通路促进后肢缺血血管生成实验发现,合欢提取物可上调肌肉组织中 HIF-1 α 、VEGF、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)和 miR-146a 表达水平,抑制 NF- κ B 表达,同时降低后肢组织氧化应激,增加一氧化氮(NO)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、HO-1 和 VEGF 水平,诱导血管生成,减轻 IRI,是一种潜在的促进皮瓣修复后愈合的药物。王飞等^[36]通过黄芪甲苷调控 NF- κ B 信号通路对大鼠皮瓣修复后愈合的实验发现,黄芪甲苷可降低血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 表达水平、皮瓣组织中丙二醛(MDA)含量、TLR4、髓样分化因子 88(MyD88)和 NF- κ B p65 mRNA 表达,提高皮瓣存活率和 SOD 活性,有效缓解皮瓣缺血再灌注引起的水肿和炎症反应,改善 IRI 及炎症反应,达到促进皮瓣修复后愈合的疗效。

4 MAPK 信号通路

MAPK 家族是一个丝氨酸/苏氨酸激酶大家族。

MAPK 信号通路是细胞内一条蛋白质链形成的重要通路,负责调控创面愈合过程中参与细胞增殖和迁移的生长因子的合成和释放^[37]。MAPKs 由细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 组成^[38]。ERK 和 p38 是创伤愈合过程中至关重要的信号分子。ERK 在细胞迁移、增殖、分化和细胞存活中起着至关重要的调控作用^[39]。虽然 p38 MAPK 信号通路在创面愈合中的作用机制尚未完全阐明,但既往研究证实,加速创面愈合^[40]。

YUAN 等^[41]实验发现,肉桂醛通过激活 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路,诱导血管生成过程中的中枢信号分子 p-Akt、ERK1/2 和 p38 的磷酸化,刺激 HUVECs 和牛主动脉内皮细胞中的 VEGF 分泌,有效地促进了内皮细胞的增殖、迁移,促进了新血管的形成,缩短创面闭合时间,达到加速皮瓣修复后愈合的作用。CHOI 等^[42]通过研究人参皂苷 Rb₂/Rg₃ 联合应用于 HUVECs 的促血管生成作用发现,人参皂苷 Rb₂ 和 Rg₃ 可通过 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路协同促进 HUVEC 增殖和血管形成,升高 CXCL8 趋化因子配体 8(CXCL8)、高半胱氨酸蛋白 61(CYR61)、成纤维细胞生长因子 16(FGFs16)和成纤维细胞生长因子受体样蛋白 1(FGFR1)mRNA 表达,提高 p-Akt 和 ERK42/44 蛋白水平,同时人参皂苷 Rb₂/Rg₃ 的结合拯救了同型半胱氨酸诱导的细胞损伤,这提示人参皂苷 Rb₂/Rg₃ 是一种潜在的促进皮瓣修复后愈合的中药提取物。PEREIRA 等^[43]通过探讨羽扇豆醇激活 MAPK 信号通路作用于人角质形成细胞和成纤维细胞对体外皮肤创面愈合的影响实验发现,羽扇豆醇可显著增加 p38、Akt、酪氨酸激酶-2(Tie-2)表达,且与浓度呈依赖性增加,调节基质金属蛋白酶-2(MMP-2),抑制角质形成细胞 NF- κ B 表达,同时低质量浓度(1 mg·L⁻¹)羽扇豆醇可增加了 12% 的成纤维细胞增殖,提高创面闭合率,而较高质量浓度(20 mg·L⁻¹)抑制了细胞增殖,达到了抑制炎症反应,促进血管抵抗和稳定,增强局部血管形成,是一种潜在的促进血管再生、皮瓣修复愈合的常见药物。魏德华等^[44]通过探讨淫羊藿苷激活 p38 MAPK 信号通路缓解腹部皮瓣缺血再灌注损伤的作用机制发现,淫羊藿苷可增强 p38 MAPK、丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-2(MKP-2)表达,下调 IL-10、TNF- α 、MDA 水平,升高 SOD、谷胱甘肽(GSH)水平,提高皮瓣存活面积及存活率,缓解皮瓣炎症及氧化应激反应,减轻 IRI,促进皮瓣修

复后愈合。

5 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路刺激的 eNOS 磷酸化,也在 eNOS 活性和 NO 产生的调控中发挥重要作用^[45]。PI3K/Akt 通路正向激活血管内皮细胞中的 Akt 和 eNOS。Akt 通路调节参与细胞增殖、生存、代谢和血管生成的多个下游蛋白的功能^[46]。活化的磷酸化 Akt 不仅能抑制 ROS 的产生^[47],促进增殖、迁移^[48]和血管生成^[49],还能抑制促凋亡的 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族成员如 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)^[50],最终改善血管功能障碍^[51]。激活 Akt 有利于促进 eNOS 磷酸化,刺激内皮细胞分泌大量 NO,从而维持和改善局部血流^[52],抑制血栓形成。特别的是, Akt 可以通过其 S473 残基磷酸化而被激活, p-Akt(S473)进而磷酸化 S9 残基上的 GSK-3 β ,进而抑制 GSK-3 β 的功能^[53]。此外,新出现的证据表明, GSK-3 β 以不依赖 Keap1 的方式参与 Nrf2 的降解,抑制其功能可以促进 Nrf2 的激活^[54-56]。

JIANG 等^[57]在穿心莲内酯通过 PI3K/Akt 信号通路诱导自噬对随机皮瓣存活的积极作用实验中发现,穿心莲内酯可显著升高上皮 E-钙黏蛋白(E-cadherin)在基质细胞和血管中表达,增强 VEGF、MMP-9 及磷酸化的 PI3K 和 Akt 表达,降低 Bax、HO-1、eNOS 的表达,升高皮瓣组织中自噬效应蛋白-1(Beclin-1)、微管相关蛋白 1 轻链 3 II(LC3 II)表达水平,促进血管生成,提高随机皮瓣存活率。CHEN 等^[58]在杠柳素通过 PI3K/Akt 通路促进创面愈合实验发现,杠柳素可促进成纤维细胞的增殖、迁移和刺激胶原蛋白的产生,上调 p-酪氨酸激酶(p-Src)、p-PI3K、p-Akt 和 p-ERK 的表达,降低 IL-1 β 和 TNF- α 的生成,同时杠柳素可减少大鼠背侧皮肤创面炎症及瘢痕,促进皮肤伤口愈合。周泓宇等^[59]实验发现,芍药苷通过调节 Akt 通路,降低血清 CRP、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平降低,增强神经生长因子(NGF)、Akt、p-NGF、p-Akt 蛋白表达,降低 GSK-3 β 蛋白及 p-GSK-3 β 表达,提高大鼠创面愈合率,且治疗效果依赖芍药苷剂量,达到了抑制炎症介质水平,促进创面愈合,是促进血管再生、皮瓣愈合的效果。LI 等^[60]实验发现,刺芒柄花素可激活 Nrf2 和核转位介导的抗氧化作用,抑制 Nrf2、Akt 表达,提高 SOD 和氧化酶活力,增强 VEGF 的表达,降低 IL-1 β 、TNF- α 水平,减少氧化应激和炎症,同时刺芒柄花素改善了皮瓣微循环,促进皮瓣血管生成,

提高随机皮瓣的存活率。LIAO等^[61]通过益母草碱对HUVECs中PI3K/Akt信号通路的调节作用实验发现,益母草碱可促进HUVECs细胞活力,下调ROS、MDA和乳酸脱氢酶(LDH)的生成,上调NO和SOD活性,同时显著提高PI3K、Akt、eNOS磷酸化水平和存活因子Bcl-2表达水平,降低死亡因子Bax、Caspase-3表达水平,达到了刺激eNOS激活和内皮细胞NO生成,改善HUVECs氧化应激损伤和血管生成不足,提示益母草碱可能是一种潜在的促进皮瓣修复愈合的中药提取物。QU等^[62]在补肾化瘀汤激活PI3K/Akt信号通路促进糖尿病大鼠创面实验发现,补肾化瘀汤可增强p-PI3K、PI3K、p-Akt1、Akt1、p-eNOS、eNOS表达,逆转创面炎症和上皮化障碍,显著增加微血管密度(MVD),达到促进创面愈合的效果。

6 总结

综上,Notch、MAPK、PI3K/Akt、Nrf2、NF- κ B均与血管再生、皮瓣修复后愈合有着密切的关系。且上述信号之间关系错综复杂,相互作用,相互介导,如MAPK、PI3K/Akt信号通路参与血管生成,参与血管生成的不同阶段^[63],PI3K/Akt通路与Nrf2抗氧化通路之间存在密切关系,PI3K/Akt通路的激活引发Nrf2核转位^[64],进而增强II相酶(如HO-1和NQO1)的表达,PI3K/Akt通路可与Nrf2抗氧化系统协同抑制 β 淀粉样蛋白触发线粒体相关氧化氧化损伤^[65],与此同时,Akt有可影响MAPK、NF- κ B信号通路。但上述信号通路之间相互作用,影响皮瓣修复愈合的关系网仍需在后续实验中不断理清。中药单体及复方对促进血管再生、皮瓣修复后愈合相关信号通路作用机制及研究靶点总结见增强出版附加材料。

中药通过调控相关信号通路可调节血管生成相关细胞增殖凋亡,抑制炎症反应与氧化应激反应,给血管再生、皮瓣愈合提供良好微环境。且中药作为祖国医学不可或缺的构成部分,具有效优、价廉、作用靶点及途径多等优势,可有效的促进皮瓣修复后血管再生、加速创面愈合,不仅减少了患者频繁换药带来的疼痛,同时可缓解患者经济压力。但当前,中医药促进血管再生、皮瓣修复的相关研究及临床使用中仍存在以下问题:①中医药干预皮瓣修复相关作用机制研究仍存在一定不足,中药促进血管再生研究相对透彻,但中药用于促进皮瓣修复后愈合相关研究不明确,仍需进一步深入探索。当前研究中,中药促进皮瓣修复仍处于动物实

验、细胞实验阶段,缺乏大样本的临床研究及循证数据。②中医具有辨证施治,组药配方的特点,故而多味中药联合运用促进创面修复、加速皮瓣愈合作用机制复杂,未来需循证医学指导下,开展大量临床研究,并不断利用分子生物学和网络药理学等新兴技术,深化中药对皮瓣愈合作用机制研究,为中药治疗皮瓣修复后提供扎实的理论依据。③中药用药剂量与疗效关系在个体化诊疗中存在不可控因素,高、低剂量对疾病影响较大,故而将中药相关科研成果转化为临床治疗手段的过程存在较多阻力。但这些不可控因素随着中药研究的不断深入,中医药在促进血管生成、加速皮瓣愈合领域一定会有新的突破。

[参考文献]

- [1] 王扬剑, 华祖广, 魏鹏, 等. 自由式穿支蒂螺旋桨皮瓣修复大腿皮肤软组织恶性肿瘤扩大切除后创面[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(9): 1177-1181.
- [2] HART J, GUPTA R, CHAIYASATE K. Eyelid reanimation with free platysma graft: Final stage of reconstruction after gunshot wound to face[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2022, 10(6): e4372.
- [3] LIN J, WEI P, XU Y, et al. Use of the O-Z flap to repair scalp defects after cancer tumor resection[J]. J Craniofac Surg, 2022, 33(3): 892-894.
- [4] BORDIANU A, BOBIRCĂ F, PĂTRAȘCU T. Skin grafting in the treatment of diabetic foot soft tissue defects [J]. Chirurgia (Bucur), 2018, 113(5): 644-650.
- [5] BRUMBERG R S, KAELIN L D, DEROSIER L C, et al. Early results of supporting free flap coverage of mangled lower extremities with long saphenous arteriovenous loop grafts[J]. Ann Vasc Surg, 2021, 71: 181-190.
- [6] DENG C, WU B, WEI Z, et al. A systematic study of vascular distribution characteristics and axis design of various flap types[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 721-729.
- [7] FAN W, LIU Z, CHEN J, et al. Effect of memantine on the survival of an ischemic random skin flap and the underlying mechanism [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112163.
- [8] HUANG Z, LUO X, ZHANG Y, et al. Notoginseng triterpenes inhibited autophagy in random flaps via the Beclin-1/VPS34/LC3 signaling pathway to improve tissue survival[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 771066.
- [9] LIN R, CHEN H, CALLOW D, et al. Multifaceted

- effects of astragaloside IV on promotion of random pattern skin flap survival in rats[J]. *Am J Transl Res*, 2017,9(9):4161-4172.
- [10] LIU Y, LI W, MA X, et al. Rivastigmine regulates the HIF-1 α /VEGF signaling pathway to induce angiogenesis and improves the survival of random flaps in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:818907.
- [11] WU H, CHEN H, ZHENG Z, et al. Trehalose promotes the survival of random-pattern skin flaps by TFEB mediated autophagy enhancement [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7):483.
- [12] RAO J, QIU J, NI M, et al. Macrophage nuclear factor erythroid 2-related factor 2 deficiency promotes innate immune activation by tissue inhibitor of metalloproteinase 3-mediated RhoA/ROCK pathway in the ischemic liver[J]. *Hepatology*, 2022, 75(6): 1429-1445.
- [13] HULTGREN N W, FANG J S, ZIEGLER M E, et al. Slug regulates the Dll4-Notch-VEGFR2 axis to control endothelial cell activation and angiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5400.
- [14] KOPAN R, ILAGAN M X. The canonical Notch signaling pathway: Unfolding the activation mechanism[J]. *Cell*, 2009, 137(2):216-233.
- [15] REN C, YAO Y, HAN R, et al. Cerebral ischemia induces angiogenesis in the peri-infarct regions via Notch1 signaling activation [J]. *Exp Neurol*, 2018, 304:30-40.
- [16] AMOROSO M, ÖZKAN Ö, ÖZKAN Ö, et al. The effect of normovolemic and hypervolemic hemodilution on a microsurgical model: Experimental study in rats[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(3): 512-519.
- [17] SHI W L, ZHAO J, YUAN R, et al. Combination of Ligusticum Chuanxiong and Radix Paeonia promotes angiogenesis in ischemic myocardium through notch signalling and mobilization of stem cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7912402.
- [18] 林冠宇, 林博杰, 朱江英, 等. 天然水蛭素对大鼠血管再生作用的初步研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(12):1586-1591.
- [19] LIANG C, ZHANG T, SHI X L, et al. Modified Renshen Yangrong decoction enhances angiogenesis in ischemic stroke through promotion of microRNA-210 expression by regulating the HIF/VEGF/Notch signaling pathway [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(8): e2295.
- [20] 刘涛, 姚兴璋, 何志军, 等. 消肿止痛合剂对大鼠随意皮瓣血管再生的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1):119-127.
- [21] MATZINGER M, FISCHHUBER K, HEISS E H. Activation of Nrf2 signaling by natural products-can it alleviate diabetes?[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6): 1738-1767.
- [22] AHMED S M, LUO L, NAMANI A, et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(2): 585-597.
- [23] KOBAYASHI E H, SUZUKI T, FUNAYAMA R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11624.
- [24] WARDYN J D, PONSFORD A H, SANDERSON C M. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4):621-626.
- [25] FLORCZYK U, JAZWA A, MALESZEWSKA M, et al. Nrf2 regulates angiogenesis: Effect on endothelial cells, bone marrow-derived proangiogenic cells and hind limb ischemia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(11):1693-1708.
- [26] HUANG C, QING L, PANG X, et al. Melatonin improved the survival of multi-territory perforator flaps by promoting angiogenesis and inhibiting apoptosis via the Nrf2/FUNDC1 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:921189.
- [27] TOSSETTA G, FANTONE S, MONTANARI E, et al. Role of Nrf2 in ovarian cancer [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4):663.
- [28] LIN J, SHI Y, MIAO J, et al. Gastrodin alleviates oxidative stress-induced apoptosis and cellular dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway and accelerates wound healing *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1273.
- [29] FAN J, LIU H, WANG J, et al. Procyanidin B₂ improves endothelial progenitor cell function and promotes wound healing in diabetic mice via activating Nrf2[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2):652-665.
- [30] BAO X Y, DENG L H, HUANG Z J, et al. Buyang Huanwu decoction enhances revascularization via Akt/GSK3 β /Nrf2 pathway in diabetic hindlimb ischemia [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1470829.
- [31] PATEL M, HORGAN P G, MCMILLAN D C, et al. NF- κ B pathways in the development and progression of colorectal cancer[J]. *Transl Res*, 2018, 197:43-56.
- [32] LEE J H, YOU H J, LEE T Y, et al. Current status of experimental animal skin flap models: Ischemic preconditioning and molecular factors [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):5234.
- [33] CHEN L Y, HUANG C N, LIAO C K, et al. Effects of rutin on wound healing in hyperglycemic rats [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11):1122.

- [34] HE J B, FANG M J, MA X Y, et al. Angiogenic and anti-inflammatory properties of azadirachtin A improve random skin flap survival in rats[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2020, 245(18): 1672-1682.
- [35] ABDEL-HAMED A R, MEHANNA E T, HAZEM R M, et al. Plicosepalus acacia extract and its major constituents, methyl gallate and quercetin, potentiate therapeutic angiogenesis in diabetic hind limb ischemia: HPTLC quantification and LC-MS/MS metabolic profiling[J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(11): 1701.
- [36] 王飞, 田阳, 徐晓然, 等. 黄芪甲苷通过调控TLR-4/NF- κ B信号通路对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(5): 497-503.
- [37] SCEPANOVIC G, HUNTER M V, KAFRI R, et al. p38-mediated cell growth and survival drive rapid embryonic wound repair[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(3): 109874.
- [38] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405.
- [39] LIU C, TIAN S, BAI J, et al. Regulation of ERK1/2 and Smad2/3 pathways by using multi-layered electrospun pcl-amnion nanofibrous membranes for the prevention of post-surgical tendon adhesion[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 927-942.
- [40] WU J, YANG J, WANG X, et al. A frog cathelicidin peptide effectively promotes cutaneous wound healing in mice[J]. *Biochem J*, 2018, 475(17): 2785-2799.
- [41] YUAN X, HAN L, FU P, et al. Cinnamaldehyde accelerates wound healing by promoting angiogenesis via up-regulation of PI3K and MAPK signaling pathways[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(6): 783-798.
- [42] CHOI R J, MOHAMAD ZOBIR S Z, Alexander-Dann B, et al. Combination of ginsenosides Rb₂ and Rg₃ promotes angiogenic phenotype of human endothelial cells via PI3K/Akt and MAPK/ERK pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 618773.
- [43] PEREIRA BESERRA F, XUE M, MAIA G L A, et al. Lupeol, a pentacyclic triterpene, promotes migration, wound closure, and contractile effect *in vitro*: Possible involvement of PI3K/Akt and p38/ERK/ MAPK pathways[J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2819.
- [44] 魏德华, 刘珑玲, 曾御, 等. 淫羊藿苷缓解腹部皮瓣缺血再灌注损伤模型大鼠的作用及机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(6): 1024-1027, 1017.
- [45] LEE J H, PARVEEN A, DO M H, et al. *Lespedeza cuneata* protects the endothelial dysfunction via eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs[J]. *hytomedicine*, 2018, 48: 1-9.
- [46] MIRICESCU D, BALAN D G, TULIN A, et al. PI3K/Akt/mTOR signalling pathway involvement in renal cell carcinoma pathogenesis (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 540.
- [47] ZHANG S, GUI X, DING Y, et al. Matrine impairs platelet function and thrombosis and inhibits ROS production[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 717725.
- [48] CHU P, HAN G, AHSAN A, et al. Phosphocreatine protects endothelial cells from Methylglyoxal induced oxidative stress and apoptosis via the regulation of PI3K/Akt/eNOS and NF- κ B pathway [J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 91: 26-35.
- [49] CHENG S, ZHANG X, FENG Q, et al. Astragaloside IV exerts angiogenesis and cardioprotection after myocardial infarction via regulating PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 227: 82-93.
- [50] GHIGO A, LI M. Phosphoinositide 3-kinase: Friend and foe in cardiovascular disease [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 169.
- [51] ZHOU H, WANG J, ZHU P, et al. NR4A1 aggravates the cardiac microvascular ischemia reperfusion injury through suppressing FUNDC1-mediated mitophagy and promoting Mff-required mitochondrial fission by CK2 α [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 23.
- [52] WU Y, WANG Y, NABI X. Protective effect of *Ziziphora clinopodioides* flavonoids against H₂O₂-induced oxidative stress in HUVEC cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109156.
- [53] FREDERICK M I, SIDDIKA T, ZHANG P, et al. miRNA-dependent regulation of Akt1 phosphorylation [J]. *Cells*, 2022, 11(5): 821.
- [54] LI X, ZOU Y, XING J, et al. Pretreatment with roxadustat (FG-4592) attenuates folic acid-induced kidney injury through anti ferroptosis via Akt/GSK-3 β /Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6286984.
- [55] SOTOLONGO K, GHISO J, ROSTAGNO A. Correction to: Nrf2 activation through the PI3K/GSK-3 axis protects neuronal cells from A β -mediated oxidative and metabolic damage [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 32.
- [56] YANG T, SUN Y, MAO L, et al. Brain ischemic preconditioning protects against ischemic injury and preserves the blood-brain barrier via oxidative signaling and Nrf2 activation [J]. *Redox Biol*, 2019, 22: 101067.
- [57] JIANG J, JIN J, LOU J, et al. Positive effect of andrographolide induced autophagy on random-pattern skin flaps survival [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653035.
- [58] CHEN L, JIANG P, LI J, et al. Periplocin promotes wound healing through the activation of Src/ERK and PI3K/Akt pathways mediated by Na/K-ATPase [J].

- Phytomedicine, 2019, 57: 72-83.
- [59] 周泓宇, 王继先, 艾力江·阿斯拉, 等. 芍药苷对糖尿病足大鼠创面愈合及NGF/Akt/GSK3 β 通路的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44(6): 650-656.
- [60] LI H, JIANG R, LOU L, et al. Formononetin improves the survival of random skin flaps through PI3K/Akt-mediated Nrf2 antioxidant defense system [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 901498.
- [61] LIAO L, GONG L, ZHOU M, et al. Leonurine ameliorates oxidative stress and insufficient angiogenesis by regulating the PI3K/Akt-eNOS signaling pathway in H₂O₂-induced HUVECs [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9919466.
- [62] QU K, CHA H, RU Y, et al. Buxu huayu decoction accelerates angiogenesis by activating the PI3K-Akt-eNOS signalling pathway in a streptozotocin-induced diabetic ulcer rat model [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 273: 113824.
- [63] LI H, ZHU J, XU Y W, et al. Notoginsenoside R₁-loaded mesoporous silica nanoparticles targeting the site of injury through inflammatory cells improves heart repair after myocardial infarction [J]. Redox Biol, 2022, 54: 102384.
- [64] HU S, WU Y, ZHAO B, et al. Panax notoginseng saponins protect cerebral microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced barrier dysfunction via activation of PI3K/Akt/Nrf2 antioxidant signaling pathway [J]. Molecules, 2018, 23(11): 2781.
- [65] YOON J H, YOUN K, JUN M. Protective effect of sargahydroquinonic acid against A β ₂₅₋₃₅-evoked damage via PI3K/Akt mediated Nrf2 antioxidant defense system [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112271.
- [责任编辑 张丰丰]

· 书讯 ·

糖尿病合并高血压患者的内科临床治疗策略 ——评《血压与糖尿病防治新策略——基层医师培训》

糖尿病和高血压均属于代谢性疾病,这两种疾病有共同的发病因素。根据医学调查显示,高血压患者常伴糖尿病,而糖尿病患者经常会出现高血压症状,在医学上高血压和糖尿病经常相伴出现的,糖尿病会加重动脉粥样硬化的程度,动脉硬化是导致血压升高的主要因素。日常生活中,经常发现高血压患者会伴有糖尿病,主要是这两种疾病有共同的发病因素,如不良饮食习惯、生活习惯(高油、高糖、高盐饮食、喝酒、熬夜等),所以就会出现高血压患者常伴有糖尿病,而糖尿病患者也经常会出现高血压的现象。糖尿病患者引发糖尿病肾病的结果也很危险,糖尿病肾病引发的高血压概率颇高,这种情况称为肾性高血压。高血压存在较多的危害,若是控制不当会造成心脑血管病变的发生,致使糖尿病眼病和肾病的患病率逐渐偏高,从而加重糖尿病患者的病死率。探讨糖尿病合并高血压的内科临床诊疗策略,更好地找到治疗糖尿病合并高血压的药物,以期为临床上治疗糖尿病合并高血压患者提供更有力的帮助,有效的控制病情发展。

《血压与糖尿病防治新策略——基层医师培训》由王继光,邹大进,郭冀珍主编,上海科学技术出版社2021年8月出版。该书主要围绕高血压和2型糖尿病及其密切相关的代谢综合征展开论述,为临床上治疗糖尿病合并高血压提供新的诊疗方法。该书在编著时遵循国内外相关诊疗指南要求,较为全面地介绍了高血压、糖尿病及代谢综合征的流行病学、发病机制、诊断、合并症、治疗用药、早期预防、循证医学研究进展等知识,较为全面详实地概述其中,其目的在于融合贯通,以提高临床治疗技术和水平,让每一位读者在翻阅学习时都有所收获和帮助。内容涵盖四大篇章,第一篇章为高血压、糖尿病的共同土壤,提出了早期诊断代谢综合征对疾病的意义;第二、三篇章对糖尿病、高血压进行了系统化的概述,可读性较强;第四篇章表述了心脑血管事件是高血压、糖尿病的共同结局,简述了高血压、糖尿病与肿瘤的关系。探讨糖尿病合并高血压在内科临床上的关键问题。据相关资料统计,在糖尿病患者中存在合并高血压的概率为40%~80%,这是由于糖尿病患者自身血糖指标处于长期不稳定的状态,使肾脏对钠离子的再吸收能力加强,从而血管扩张能力得到大大降低,血管收缩造成高血压并发症的现象发生,因此对于糖尿病合并高血压患者的治疗,首先要做好患者血压、血糖水平的合理控制,其次要充分考虑到患者死亡及致残风险的问题,治疗措施要符合合理性,以保证降低对靶器官的损害。最关键的一点是要综合考虑诊疗药物的应用,以防影响患者的糖脂代谢能力,加重代谢紊乱的症状。糖尿病合并高血压在内科临床上的诊疗措施,结合实际应用及相关文献来看,糖尿病合并高血压患者的血压控制中主要采取硝苯地平联合卡托普利、氨氯地平联合贝那普利两种治疗措施。硝苯地平片为二氢吡啶类钙拮抗剂,钙离子在参与平滑肌细胞与心肌细胞的跨膜转运中能发挥选择性抑制作用,可以使缺血区冠状动脉与供血区得到一定的舒张,从而降低心肌代谢能力。而且,硝苯地平片能够实现血管扩张,改善肺循环阻力。卡托普利为竞争性血管紧张素转换酶抑制剂,通过抑制血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ的方式,有效减少外周血管阻力,在降解干扰缓激肽的作用下,使外周血管得到一定的扩张,最终实现对患者血压水平的控制。针对糖尿病合并高血压患者的临床诊疗应用硝苯地平联合卡托普利存在合理性,更符合临床治疗需求,且治疗费用相对较低,可以帮助一些患者减轻家庭经济负担,值得进一步推广应用。

《血压与糖尿病防治新策略——基层医师培训》全面展现了科学性、系统性、完整性、权威性、实用性等特色,满足了教学培训以及基层临床工作的实际需求。该书不仅介绍了相关的实用性、基础性知识,还介绍了当前医学上关于糖尿病合并高血压诊疗的新知识和新进展,其内容十分适合广大基层医生及二、三级医院的医师学习参考。

(作者陈韵,泉州医学高等专科学校 临床医学院,福建 泉州 362000)