

积雪草苷对兔耳增生性瘢痕形成的抑制作用及机制^Δ

李其爱^{1*}, 周文娇¹, 许秉诚^{2#} (1. 武汉市武昌医院皮肤科, 武汉 430064; 2. 武汉市武昌医院老年病科, 武汉 430064)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)05-0607-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.05.10



摘要 **目的** 基于Wnt/ β -catenin通路,研究积雪草苷对兔耳增生性瘢痕形成的抑制作用及机制。**方法** 构建兔耳增生性瘢痕模型,将造模成功的兔分为模型组(生理盐水)、积雪草苷低剂量组(12 mg/kg)、积雪草苷高剂量组(24 mg/kg)、阳性对照组(醋酸曲安奈德40 mg/kg),另设不造模的对照组(生理盐水),每组8只。各组兔于瘢痕内基底部注射相应药液/生理盐水,每天给药1次,连续28 d。末次给药结束后,观察兔耳增生性瘢痕外观并测定增生性瘢痕指数,检测兔耳增生性瘢痕组织中炎症因子水平[白细胞介素6(IL-6)、IL-10],观察兔耳增生性瘢痕组织病理学形态,检测兔耳增生性瘢痕组织中I型胶原(COL I)、COL III、Wnt4、 β -catenin蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较,模型组兔耳出现增生性瘢痕,角质层变厚,真皮组织中胶原纤维异常沉积且排列较乱;增生性瘢痕指数、IL-6水平、成纤维细胞密度、胶原纤维面密度和COL I、COL III的平均光密度值以及Wnt4、 β -catenin蛋白的表达水平均显著升高($P<0.05$),IL-10水平显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,积雪草苷低、高剂量组兔耳增生性瘢痕软化,角质层变薄,上述定量指标均显著逆转($P<0.05$)。**结论** 积雪草苷可抑制兔耳增生性瘢痕形成,减轻瘢痕组织炎症反应,其作用机制可能与抑制Wnt/ β -catenin通路的激活有关。

关键词 积雪草苷;增生性瘢痕;Wnt/ β -catenin通路;炎症反应

Inhibitory effect and mechanism of asiaticoside on hypertrophic scar formation in rabbit ears

LI Qiai¹, ZHOU Wenjiao¹, XU Bingcheng² (1. Dept. of Dermatology, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430064, China; 2. Dept. of Geriatrics, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430064, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the inhibitory effect and its mechanism of asiaticoside on hypertrophic scar formation in rabbit ears based on the Wnt/ β -catenin pathway. **METHODS** The hypertrophic scar model in rabbit ears was established. Model rabbits were divided into the model group (normal saline), asiaticoside low-dose group (12 mg/kg), asiaticoside high-dose group (24 mg/kg), and positive control group (triamcinolone acetone acetate 40 mg/kg); additionally, a non-modeled control group (normal saline) was set up. There were 8 rabbits in each group. Rabbits in each group were injected with the corresponding drug solution/normal saline at the base within the scar area once daily for 28 consecutive days. After the last medication, the appearance of hypertrophic scars in rabbit ears was observed, and the hypertrophic scar index was measured; the levels of inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6) and IL-10] in hypertrophic scar tissue of rabbits were determined; histopathological morphology of hypertrophic scar tissues in rabbit ears was observed, and the protein expression levels of collagen type I (COL I), COL III, Wnt4 and β -catenin in the hypertrophic scar tissues were detected. **RESULTS** Compared with control group, in the model group, the symptoms of hypertrophic scars were observed, the stratum corneum was thicker, and there was abnormal accumulation and disorganized arrangement of collagen. The hypertrophic scar index, IL-6 level, fibroblast density, area density of collagen fibers, mean optical density values of COL I and COL III, as well as the expression levels of Wnt4 and β -catenin proteins, were all significantly elevated ($P<0.05$), while the level of IL-10 was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the hypertrophic scars in asiaticoside low- and high-dose groups were significantly softened, with a thinned stratum corneum, and the above quantitative indicators were all significantly reversed ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Asiaticoside can inhibit the formation of hypertrophic scars in rabbit ears and alleviate the inflammatory response in scar tissue. Its mechanism of action may be related to the inhibition of activation of the Wnt/ β -catenin pathway.

KEYWORDS asiaticoside; hypertrophic scar; Wnt/ β -catenin pathway; inflammatory response

^Δ 基金项目 武汉市中医药科研项目(No.WZ24B70)
* 第一作者 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗皮肤病。E-mail:liqiai1988@163.com
通信作者 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗老年疾病。E-mail:xubch@163.com

增生性瘢痕是皮肤创面愈合过程中的一种纤维增殖性疾病,表现为成纤维细胞激活和胶原沉积^[1]。增生性瘢痕可引起患者出现瘙痒、疼痛、睡眠障碍、焦虑、抑郁等情况,甚至导致毁容,这对患者身体及心理造成了严重影响^[2]。然而,目前针对增生性瘢痕的治疗方法仍无法有效实现无瘢痕愈合或纤维化逆转^[3]。因此,探索能有效治疗增生性瘢痕的药物至关重要。

积雪草是伞形科植物积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urb. 的干燥全草,具有清热利湿、解毒消肿的功效,在治疗湿热黄疸、痈肿疮毒、跌扑损伤等方面疗效显著。研究发现,积雪草在创面愈合过程中可改善微循环功能,对烧伤、胃溃疡等具有明显的改善作用^[4]。积雪草苷是积雪草的有效活性成分,其可改善增生性瘢痕的色素沉积^[5],但具体作用机制尚不清楚。Wnt/ β -catenin 通路是胚胎发育和成人组织再生的重要通路,其与伤口愈合、色素沉积等密切相关^[6-7]。既往研究发现,积雪草苷可通过调控 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白表达,促进糖尿病溃疡愈合^[8]。然而,积雪草苷是否可通过调控 Wnt/ β -catenin 通路抑制增生性瘢痕形成尚不明确。基于此,本研究拟构建兔耳增生性瘢痕模型,从 Wnt/ β -catenin 通路角度出发,研究积雪草苷对增生性瘢痕的抑制作用及机制,以期为临床治疗增生性瘢痕提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

Anthos 2010 型酶标仪购自奥地利 Anthos Labtec Instruments 公司;4200SF 型凝胶成像分析系统购自上海天能科技有限公司;NE910 型荧光显微镜购自北京瑞宏诚科技发展有限公司;1658033 型蛋白电泳及转印系统购自美国 Bio-Rad 公司;Neofuge 15R 型台式高速冷冻离心机购自力新仪器(上海)有限公司;BX3 型普通光学显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.2 主要药品与试剂

积雪草苷对照品(批号 221091,纯度 98%)购自上海一基实业有限公司;醋酸曲安奈德注射液(批号 210901,规格 5 mL:50 mg)购自上海通用药业股份有限公司;白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-10 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为 221204、220911)均购自上海酶研生物科技有限公司;Masson 染色试剂盒(批号 HL-0288)购自上海哈灵生物科技有限公司;鼠源 I 型胶原(collagen type I, COL I)抗体、兔源 III 型胶原(collagen type III, COL III)抗体、兔源 Wnt4 抗体(批号分别为 ab6308、ab184993、ab150596)均购自英国 Abcam 公司;兔源 β -catenin 抗体、兔源 GAPDH 抗体(批号分别为 8480、2118)均购自美国 CST 公司;辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白 G 及羊抗鼠免疫球蛋白 G 二抗(批

号分别为 JH2305、JH2306)均购自杭州璟鸿生物技术有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为雄性新西兰白兔,共 40 只,体重 2.4~2.8 kg,3~4 月龄,均购自武汉市万千佳兴生物科技有限公司,动物生产许可证号为 SCXK(鄂)2021-0011。兔饲养于武汉市万千佳兴生物科技有限公司,饲养环境温度为 25℃、湿度为 50%、明暗交替。本研究通过武汉市万千佳兴生物科技有限公司动物伦理委员会批准(批准号为 202408337)。

2 方法

2.1 模型构建

参考文献[9]构建兔耳增生性瘢痕模型,具体方法如下:将兔耳腹侧毛发剃除,然后对术区进行麻醉,使用已消毒的钻孔刀于两只耳朵上各制成 4 个创面(创面为圆形,直径为 1 cm,每个创面间隔 1.5 cm),将各创面中的真皮、表皮及软骨膜(操作过程中注意保持软骨完整)去除。术后每天观察兔耳创面愈合和增生性瘢痕形成的情况。当兔耳创面愈合并出现上皮化,瘢痕明显隆起于皮面(厚度 ≥ 1.0 mm),呈红/紫红色,触之质硬,则提示模型构建成功。

2.2 分组及给药

造模成功后,将该部分兔分为模型组、积雪草苷低剂量组(于瘢痕内基底部注射 12 mg/kg 的积雪草苷^[10])、积雪草苷高剂量组(于瘢痕内基底部注射 24 mg/kg 的积雪草苷^[10])、阳性对照组(于瘢痕内基底部注射 40 mg/kg 的醋酸曲安奈德注射液^[5]),另设对照组(不造模,仅做兔耳腹侧毛发剃除处理),每组 8 只。对照组和模型组兔于相同部位注射等体积生理盐水,每天给药 1 次,连续 28 d。

2.3 兔耳增生性瘢痕外观观察

末次给药结束后,观察各组兔耳增生性瘢痕外观(包括颜色、形状),并拍照记录。

2.4 兔耳增生性瘢痕指数测定

观察兔耳外观后,使用游标卡尺测定增生性瘢痕厚度(即瘢痕表面到软骨表面的厚度),同时测定瘢痕旁正常皮肤厚度(即正常皮肤表面到软骨表面的厚度),以此计算增生性瘢痕指数(增生性瘢痕指数=增生性瘢痕厚度/正常皮肤厚度)。

2.5 兔耳增生性瘢痕组织中炎症因子水平测定

增生性瘢痕厚度测定结束后,麻醉各组兔,切取兔耳增生性瘢痕组织(每只兔耳有 4 份增生性瘢痕组织),每组取 8 份(每只兔取 1 份)兔耳增生性瘢痕组织置于 4% 甲醛溶液中进行固定,剩余部分置于 -80℃ 保存备用。每组取 8 份(每只兔取 1 份)兔耳增生性瘢痕组织,

低温研磨匀浆,再以3 000 r/min离心15 min,收集上清液;取上清液适量,根据ELISA试剂盒说明书方法操作,检测兔耳增生性瘢痕组织中炎症因子(IL-6、IL-10)水平。

2.6 兔耳增生性瘢痕组织病理学形态观察

取“2.5”项下于4%甲醛溶液中固定的兔耳增生性瘢痕组织,经脱水、石蜡包埋后进行切片(厚度10 μm)。取部分切片经脱蜡、水化后,依次加入苏木精、伊红染液进行HE染色,封片后,采用显微镜观察,并利用Image Pro Plus软件计算成纤维细胞密度,成纤维细胞密度(个/ mm^2)=视野内成纤维细胞总数/视野的实际面积。另取部分切片,经脱蜡、水化后,依次加入苏木精、丽春红染液进行Masson染色,再分别加入磷钼酸、冰醋酸进行处理,封片后,采用显微镜观察,并利用Image Pro Plus软件计算胶原纤维面(呈蓝色)密度,胶原纤维面密度=视野内胶原面积/视野的实际面积 $\times 100\%$ 。

2.7 兔耳增生性瘢痕组织中COL I、COL III、Wnt4、 β -catenin蛋白表达水平测定

2.7.1 免疫组化法检测

取“2.5”项下兔耳增生性瘢痕组织切片,经脱蜡、脱水、复水后,加入适量 H_2O_2 溶液,清洗后,再加入COL I(稀释度为1:150)、COL III(稀释度为1:200)一抗孵育过夜,次日加入相应二抗(稀释度为1:300)孵育1 h;以苏木精复染,用显微镜观察COL I、COL III蛋白阳性表达情况(呈棕黄色),并利用Image Pro Plus软件分析COL I、COL III蛋白表达水平(以阳性表达区域平均光密度值表示)。

2.7.2 免疫荧光法检测

取“2.5”项下兔耳增生性瘢痕组织切片,经抗原修复后,加入Wnt4(稀释度为1:300)、 β -catenin(稀释度为1:300)一抗孵育30 min;清洗后,加入相应二抗(稀释度为1:500)孵育30 min,经DAPI染核后封片;采用荧光显微镜观察Wnt4、 β -catenin的阳性表达情况(呈红色),并利用Image J软件分析Wnt4、 β -catenin蛋白的表达水平(以阳性表达区域的荧光强度值表示)。

2.7.3 Western blot法检测

每组取8份(每只兔取1份)兔耳增生性瘢痕组织,以预冷RIPA裂解液提取蛋白,BCA法定量,并于蛋白变性后,行SDS-PAGE、转膜、封闭处理。封闭结束后,加入Wnt4、 β -catenin、GAPDH(稀释度分别为1:1 000、1:1 000、1:2 000)一抗孵育过夜,次日加入相应二抗(稀释度为1:5 000)孵育1 h。经曝光处理后,以Image J软件分析各组蛋白表达水平(以目的蛋白和内参GAPDH的灰度比值表示)。

2.8 统计学方法

以SPSS 25.0软件分析数据。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间及两两比较分别采用单因素方差分析、SNK- q 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 积雪草苷对兔耳增生性瘢痕外观的影响

对照组兔耳创面正常;模型组兔耳出现增生性瘢痕,增生组织呈硬块状,存在出血及炎症症状;阳性对照组、积雪草苷各剂量组兔耳增生性瘢痕软化,无明显突起现象,且积雪草苷高剂量组与阳性对照组的瘢痕症状较为接近。结果见图1。

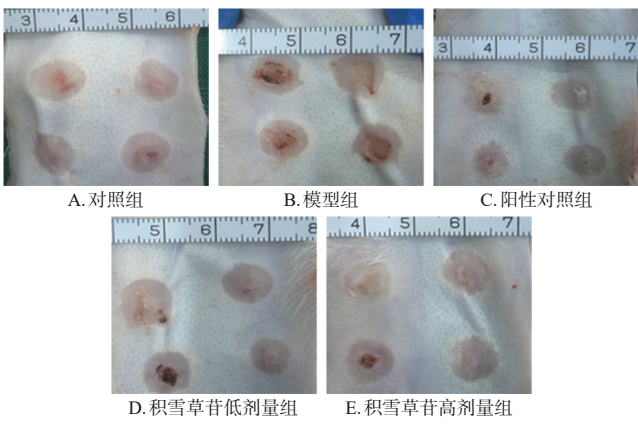


图1 各组兔耳增生性瘢痕的外观图

3.2 积雪草苷降低兔耳增生性瘢痕指数

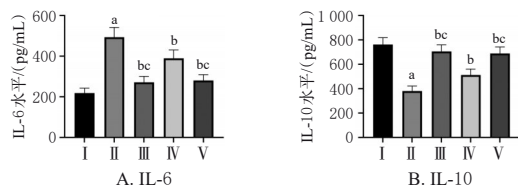
与对照组(1.00 ± 0.12)比较,模型组兔耳增生性瘢痕指数(2.27 ± 0.24)显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组和积雪草苷低、高剂量组兔耳增生性瘢痕指数[分别为(1.22 ± 0.15)、(1.78 ± 0.19)、(1.28 ± 0.15)]均显著降低($P < 0.05$),且阳性对照组和积雪草苷高剂量组兔耳增生性瘢痕指数均显著低于积雪草苷低剂量组($P < 0.05$)。

3.3 积雪草苷改善兔耳增生性瘢痕组织中炎症因子水平

与对照组比较,模型组兔耳增生性瘢痕组织中IL-6水平显著升高,IL-10水平显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组和积雪草苷各剂量组兔耳增生性瘢痕组织中IL-6水平均显著降低,IL-10水平均显著升高($P < 0.05$),且阳性对照组和积雪草苷高剂量组上述指标改善较积雪草苷低剂量组更明显($P < 0.05$)。结果见图2。

3.4 积雪草苷减轻兔耳增生性瘢痕组织病理损伤

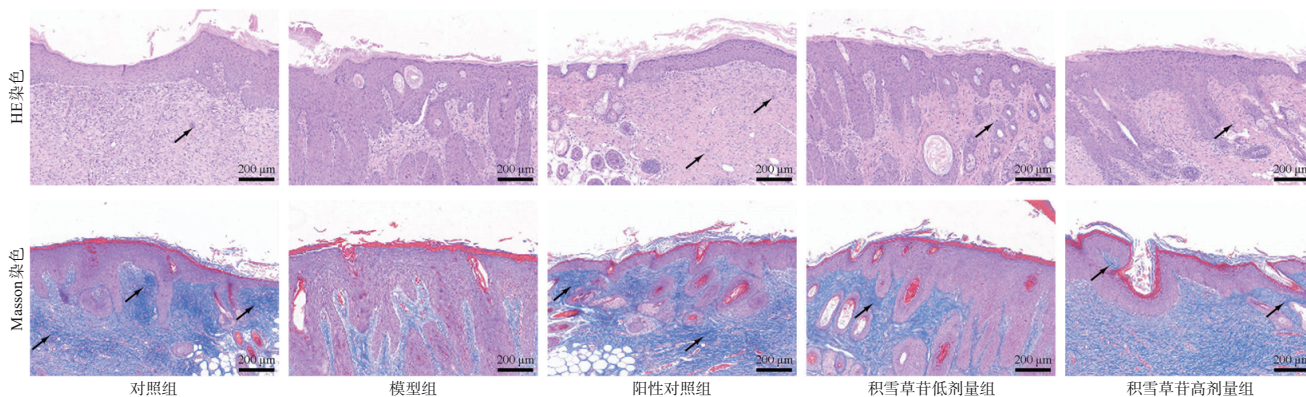
对照组兔耳真皮组织中胶原纤维排列整齐,成纤维细胞密度为(287.39 ± 26.17)个/ mm^2 、胶原纤维面密度为(21.18 ± 3.42)%。与对照组比较,模型组兔耳增生性瘢痕组织的角质层变厚,真皮组织中胶原纤维异常沉积且



I: 对照组; II: 模型组; III: 阳性对照组; IV: 积雪草苷低剂量组; V: 积雪草苷高剂量组; a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与积雪草苷低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

图2 各组兔耳增生性瘢痕组织中炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

排列较乱,成纤维细胞密度 $[(463.84 \pm 44.36)/\text{个}/\text{mm}^2]$ 、胶原纤维面密度 $[(60.75 \pm 8.14)\%]$ 均显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,阳性对照组和积雪草苷低、高剂量组兔耳增生性瘢痕组织的角质层变薄,成纤维细胞密度[分别为 (326.16 ± 34.03) 、 (412.73 ± 40.56) 、 (341.67 ± 35.81) 个/ mm^2]和胶原纤维面密度[分别为 $(32.47 \pm 4.87)\%$ 、 $(44.89 \pm 5.71)\%$ 、 $(34.62 \pm 4.33)\%$]均显著降低($P < 0.05$),且阳性对照组和积雪草苷高剂量组的改善效果相较于积雪草苷低剂量组更好($P < 0.05$)。结果见图3。



注:HE染色中箭头所指为肌纤维;Masson染色中箭头所指为胶原纤维。

图3 各组兔耳增生性瘢痕组织病理学形态观察图

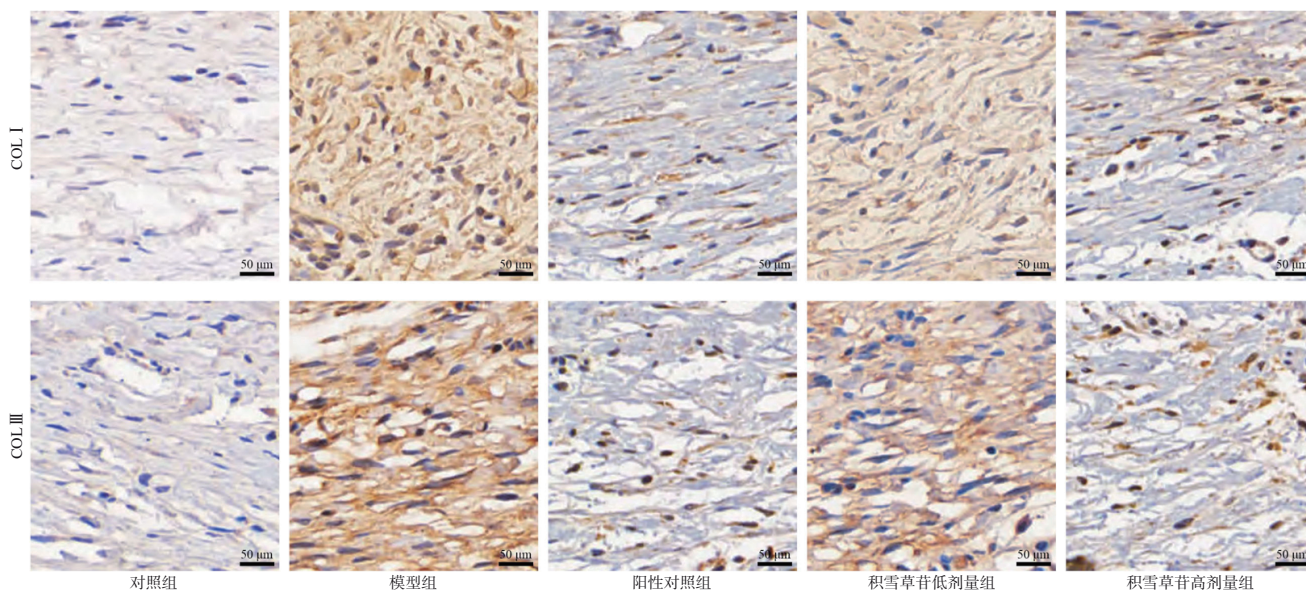


图4 各组兔耳增生性瘢痕组织中COL I、COL III蛋白表达的免疫组化图

3.5 积雪草苷抑制兔耳增生性瘢痕组织中COL I、COL III、Wnt4、 β -catenin蛋白表达

由图4~7可知,与对照组比较,模型组兔耳增生性瘢痕组织中COL I、COL III的平均光密度值和Wnt4、 β -catenin蛋白的表达水平(包括荧光强度值和灰度值比值)均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组和积雪草苷低、高剂量组兔耳增生性瘢痕组织中COL I、COL III的平均光密度值和Wnt4、 β -catenin蛋白的表达水平均显著降低($P < 0.05$),且阳性对照组和积雪草苷高剂量组均显著低于积雪草苷低剂量组($P < 0.05$)。

4 讨论

增生性瘢痕是皮肤损伤后形成的宽大、增厚且隆起的瘢痕,其形成的主要原因是伤口的机械张力^[1]。据报道,33%~91%的烧伤患者和40%~70%的手术患者可继发增生性瘢痕^[12]。增生性瘢痕的治疗方法主要包括手术切除、激光治疗、放射治疗、压力治疗和药物治疗等,但这些方法的治疗效果并不理想^[13]。因此,有必要开发新的治疗方案。

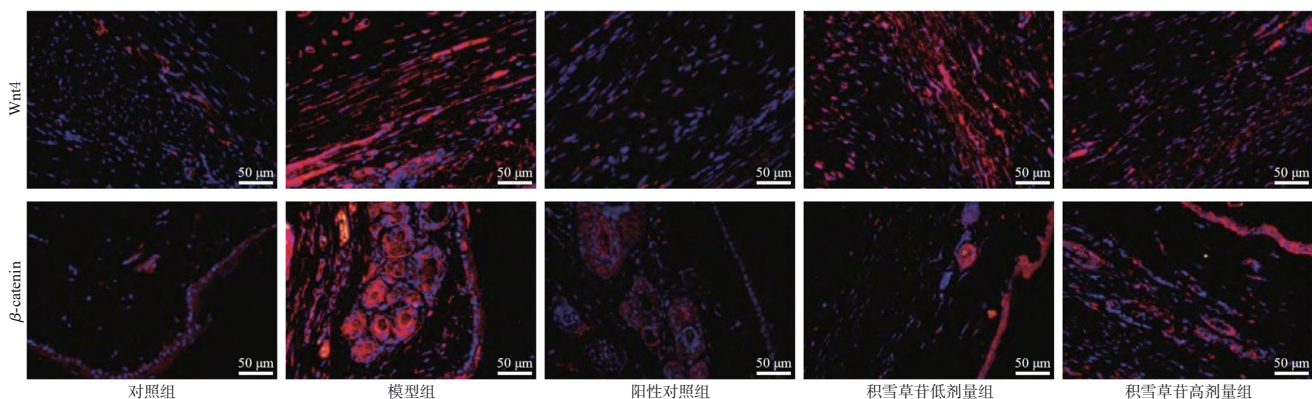
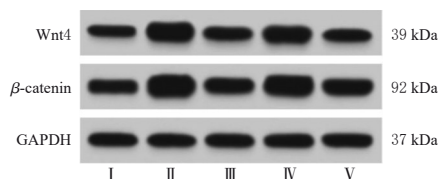
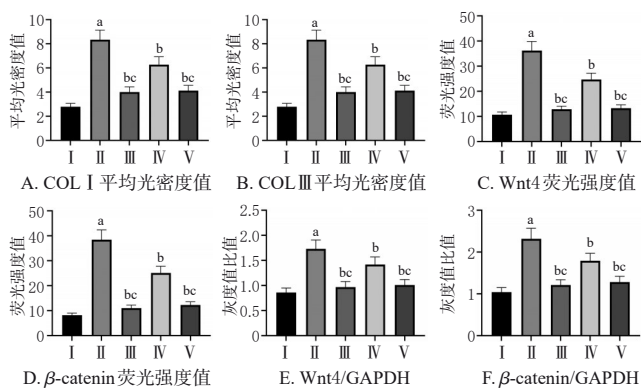


图5 各组兔耳增生性瘢痕组织中Wnt4、 β -catenin蛋白表达的免疫荧光图



I: 对照组; II: 模型组; III: 阳性对照组; IV: 积雪草苷低剂量组; V: 积雪草苷高剂量组。

图6 各组兔耳增生性瘢痕组织中Wnt4、 β -catenin蛋白表达的电泳图



I: 对照组; II: 模型组; III: 阳性对照组; IV: 积雪草苷低剂量组; V: 积雪草苷高剂量组; a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与积雪草苷低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

图7 各组兔耳增生性瘢痕组织中COL I、COL III、Wnt4、 β -catenin蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

积雪草是一种药用植物,具有抗炎、抗氧化、促进伤口愈合等作用^[14]。积雪草苷是从积雪草中提取的一种三萜类化合物,具有促进伤口愈合、抑制皮肤瘢痕形成、抗纤维化、抗炎等作用,可用于治疗皮肤溃疡、硬皮病等^[15]。本研究通过建立兔耳增生性瘢痕模型,探索积雪草苷对增生性瘢痕形成的影响。结果发现,模型组兔耳增生性瘢痕组织呈硬块状,且存在出血及炎症症状;此外,增生性瘢痕指数、成纤维细胞密度、胶原纤维面密度和促炎因子IL-6水平显著升高,抗炎因子IL-10水平显著降低,表明模型建立成功。不同剂量积雪草苷干预可显著软化兔耳增生性瘢痕,降低增生性瘢痕指数、成纤维细胞密度、胶原纤维面密度及促炎因子IL-6水平,升

高抗炎因子IL-10水平。这提示积雪草苷可抑制兔耳增生性瘢痕形成,并减轻炎症反应——与Huang等^[10]的研究结果相一致。

Wnt是一类富含半胱氨酸的糖蛋白家族,在胚胎发育与器官形成过程中发挥关键调控作用,其主要通过调节 β -catenin蛋白水平,进而实现对细胞功能的生化调控^[16-17]。研究发现,Wnt/ β -catenin通路在人体创面愈合过程中被持续激活,从而促进成纤维细胞形成,进而导致增生性瘢痕^[18]。Jin等^[19]研究发现, β -catenin及其转录靶基因在增生性瘢痕组织中表达水平较高。从分子机制角度而言,Wnt/ β -catenin通路被激活后,可促进 β -catenin入核与T细胞因子/淋巴样增强因子结合,上调下游I型胶原 $\alpha 1$ 链基因、平滑肌肌动蛋白 $\alpha 2$ 基因等纤维化相关基因表达,最终促进COL I、COL III等细胞外基质的合成^[20-21]。由此可见,靶向抑制Wnt/ β -catenin通路可从多环节调控信号因子,减少COL I/COL III合成并抑制成纤维细胞活化。本研究结果发现,与对照组比较,模型组兔耳增生性瘢痕组织中Wnt4、 β -catenin、COL I、COL III蛋白表达明显上调;经不同剂量积雪草苷干预后,兔耳增生性瘢痕组织中Wnt4、 β -catenin、COL I、COL III蛋白表达明显下调。这提示积雪草苷可通过抑制Wnt/ β -catenin通路激活,减少COL I、COL III蛋白合成,从而抑制兔耳增生性瘢痕形成。

综上所述,积雪草苷可抑制兔耳增生性瘢痕形成,减轻瘢痕组织炎症反应,其作用机制可能与抑制Wnt/ β -catenin通路激活有关。本研究可为临床治疗该类疾病提供新的思路,然而,本实验未进行分子机制的反向验证,可能对结果的客观性产生一定影响。因此,后续本课题组将优化实验方案,进一步明确Wnt/ β -catenin通路对增生性瘢痕的调控作用及积雪草苷抑制增生性瘢痕形成的具体作用机制,以提供更加全面的参考依据。

参考文献

- [1] LI Y, ZHANG J, SHI J H, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hyper-

- trophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):221.
- [2] EDWARDS J. Hypertrophic scar management[J]. *Br J Nurs*, 2022, 31(20):S24-S31.
 - [3] YIN J Y, ZHANG S M, YANG C, et al. Mechanotransduction in skin wound healing and scar formation: potential therapeutic targets for controlling hypertrophic scarring[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1028410.
 - [4] TAN M, WU D, ZHOU Y, et al. *Centella* triterpenes cream as a potential drug for the treatment of hypertrophic scar through inhibiting the phosphorylation of STAT3: a network pharmacology analysis and *in vitro* experiments[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(12):3511-3519.
 - [5] ZHANG Z Q, FANG C X, KE J F, et al. Microneedle drug delivery system based on hyaluronic acid for improving therapeutic efficiency of hypertrophic scars[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 297:139790.
 - [6] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):3.
 - [7] 林志琥, 韩笑, 张孟瑶, 等. 阿司匹林通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制兔耳增生性瘢痕的生长[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(6):698-706.
 - [8] 李隽. 积雪草苷通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进糖尿病溃疡愈合的作用机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2022.
 - [9] 金清美, 金承龙, 金哲虎, 等. 马来酸噻吗洛尔滴眼液对兔耳增生性瘢痕组织形成的影响[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2023, 16(3):133-138, 142.
 - [10] 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, 18(5):598-607.
 - [11] ZHANG T, WANG X F, WANG Z C, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110287.
 - [12] SONG Y J, WANG T, YANG L, et al. EGCG inhibits hypertrophic scar formation in a rabbit ear model[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(4):1382-1391.
 - [13] ZHANG H M, ZANG C Y, ZHAO W, et al. Exosome derived from mesenchymal stem cells alleviates hypertrophic scar by inhibiting the fibroblasts via TNFSF-13/HSPG2 signaling pathway[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:7047-7063.
 - [14] BANDOPADHYAY S, MANDAL S, GHORAI M, et al. Therapeutic properties and pharmacological activities of asiaticoside and madecassoside: a review[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(5):593-608.
 - [15] LI H M, PENG Q, GUO Y S, et al. Preparation and *in vitro* and *in vivo* study of asiaticoside-loaded nanoemulsions and nanoemulsions-based gels for transdermal delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:3123-3136.
 - [16] YUAN Y X, GUO M J, GU C Y, et al. The role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma: review[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9):9932-9949.
 - [17] RYU Y C, LEE D H, SHIM J, et al. KY19382, a novel activator of Wnt/ β -catenin signaling, promotes hair regrowth and hair follicle neogenesis[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(12):2533-2546.
 - [18] SUN L X, ZHANG X W, WU S, et al. Dynamic interplay between IL-1 and Wnt pathways in regulating dermal adipocyte lineage cells during skin development and wound regeneration[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(6):112647.
 - [19] JIN R, DENG Z Z, LIU F, et al. Knockdown of ZEB1 inhibits hypertrophic scarring through suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway in a mouse model[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2024, 154(5):991-1001.
 - [20] MULLIN N K, MALLIPEDDI N V, HAMBURGS-HIELDS E, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates specific lncRNAs that impact dermal fibroblasts and skin fibrosis[J]. *Front Genet*, 2017, 8:183.
 - [21] LI C, AN Y, SUN Y, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote wound healing through the Wnt/ β -catenin signaling pathway in dermal fibroblasts[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(6):2059-2073.

(收稿日期:2025-09-11 修回日期:2026-01-27)

(编辑:唐晓莲)