

环黄芪醇在皮肤领域的研究进展： 从分子机制到递送技术

丛远华^{1,2}, 张宁^{3*}

(1. 中国科学技术大学先进技术研究院, 安徽合肥, 230000;

2. 上海丽人丽妆化妆品股份有限公司, 上海, 200000;

3. 上海中医药大学, 上海, 200000)

DOI:10.61369/CDCST.2026010023

摘 要: 介绍了 CA 在皮肤抗衰老、屏障修复、抗炎及美白中的作用机制及其递送技术研究进展。在分子机制层面, CA 通过激活端粒酶逆转录酶延缓细胞衰老, 并调控 Nrf2/ARE、MAPK/NF- κ B 等信号通路, 增强皮肤抗氧化防御能力, 抑制紫外线诱导的活性氧积累及基质金属蛋白酶表达, 从而减少胶原降解。同时, CA 有效提高 UVB 损伤细胞中透明质酸水平和皮肤水合作用因子 (filaggrin 和丝氨酸棕榈酰转移酶) 的表达, 改善皮肤弹性, 维持皮肤健康。此外, CA 通过调控 TGF- β /Smad 通路促进成纤维细胞增殖与 I/III 型胶原合成, 协同 PI3K/Akt/mTOR 信号改善皮肤屏障功能, 并通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路下调 IL-6、TNF- α 等促炎因子释放, 在特应性皮炎及银屑病等炎症性皮肤病中展现治疗潜力。

关 键 词: 环黄芪醇; 纳米递送系统; 皮肤老化; 美白; 抗氧化

第一作者简介: 丛远华, 博士, 中国科学技术大学先进技术研究院特聘研究员, 上海丽人丽妆化妆品股份有限公司研发部总监, 高级工程师, 从事化妆品、药剂、中草药、保健品、食品、纳米材料等相关领域的研究与开发。E-mail: congyuanhua@ustc.edu。

通讯作者简介: 张宁, 研究员, 上海中医药大学博士生导师, 主要从事中药新药研究、中药及天然产物新产品开发。E-mail: ningzh18@126.com。



丛远华



张宁

1. 环黄芪醇概述

1.1 环黄芪醇的来源及化学特性

黄芪属于豆科黄芪属的草本植物, 为蒙古黄芪 (*Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* (Bunge) P. K. Hsiao) 或膜荚黄芪 (*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge) 的干燥根^[1]。黄芪中含有多糖类、皂苷类、黄酮类等多种活性成分^[2], 因其具有健脾补中, 升阳举陷, 益卫固表, 利尿, 托毒生肌的功效而沿用至今。越来越多的研究表明, 黄芪发挥增强免疫力、滋补、抗炎、抗氧化、改善心血管功能、保肝、抗糖尿病、抗肿瘤和祛痰等药理作用^[3]。

环黄芪醇 (CA) 是从黄芪中分离出来的一种四环三萜类化合物或由黄芪甲苷水解所得^[4], 也被认为是黄芪皂苷 IV 的微生物转化产物^[5], 具有独特的化学结构。CA 的分子式为 $C_{30}H_{50}O_5$ (图 1), 相对分子质量为 490.71, CAS 号为 78574-94-4, 是无色针状结晶, 可溶于甲醇和乙醇, 微溶于水^[6]。由于 CA 对光、热敏感, 储存时需要避光密封、低温。CA 结构中的羟基、环氧基和双键影响其化学性质^[7], 例如容易发生开环反应以及参与氢键从而改变溶解度和反应性。重要的是, 结构中的活性基团与其特定的生

物活性息息相关。因此, 限制了其在制剂中的广泛应用。

目前, CA 有多种提取方法, 包括微生物水解法、酸水解、酶解以及 Smith 降解法^[8]。其中, Smith 降解法为最经济且高效的制备方法。具体方法如下: 黄芪粗粉以 pH=12 的 75% 乙醇 (1:10) 回流提取 2 次, 每次 2h。提取物经大孔树脂处理, 收集洗脱部分并浓缩, 获得黄芪甲苷富集物。该富集物与高碘酸钠在 20% 甲醇水溶液中于 35℃ 氧化 12h, 所得中间体在 60% 甲醇水溶液中还原 4h, 随后以 1mol/L 硫酸调 pH 至 1.5~2.0, 水解 24 小时, 经萃取、浓缩后得最终产物^[9]。

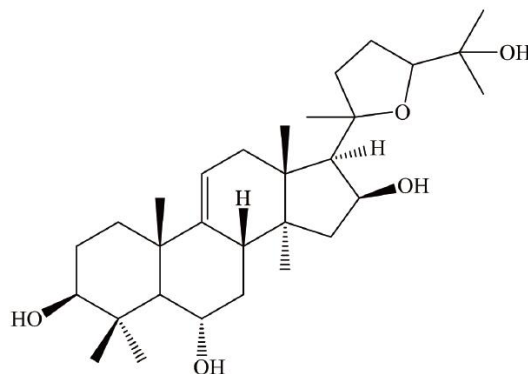


图 1 CA 分子结构图。

1.2 环黄芪醇的生物活性

2009年, Valenzuela研究团队首次报道CA可通过特异性上调端粒酶逆转录酶表达水平, 抑制细胞衰老进程^[10]。随后, 美国Geron公司与香港科技大学进行了一项筛选端粒酶激活剂的研究, 同样发现CA激活端粒酶的活性, 诱导端粒延长。该化合物对端粒酶活性调控的靶向性作用是延缓细胞衰老的分子基础, 促进了中药天然产物抗衰老研究领域的快速发展, 使CA也逐渐步入研究人员们的视野。后续的研究陆续证实CA具有广泛的生物活性, 包括抗病毒、抗凋亡、抗炎、抗菌、抗衰老、抗氧化、抗纤维化、激活端粒酶、促进细胞增殖和伤口愈合等药理作用^[11]。

CA是目前天然产物中唯一被报道的端粒酶激活剂, 用于延缓端粒缩短, 并增强感染艾滋病毒的人体供体中人类CD8 T淋巴细胞的抗病毒功能^[12]。以前的研究表明, CA适度的提高端粒酶活性以及CD4和CD8 T细胞的增殖能力, 这还表明它有助于延缓细胞衰老的发生^[8]。此外, CA显著下调小鼠心脏组织中NLRP3、caspase-1、IL-18和IL-6的mRNA表达, 有效抑制异丙肾上腺素诱导的心脏纤维化^[13]。CA还是黄芪在调节内皮稳态方面的主要活性成分。在内质网应激条件下, 环黄芪醇通过抑制TXNIP/NLRP3炎性体活化和调节AMPK活性来改善内皮功能障碍^[14]。

目前, 对于CA抗炎机制的研究较为深入, 包括CA抑制NF- κ B信号通路活化、调控MAPK通路磷酸化、激活Nrf2/HO-1抗氧化通路、抑制NLRP3炎症小体激活以及调节巨噬细胞极化^[15]。在溃疡性结肠炎大鼠中, CA显著降低SphK、MIP-1 α 、BAX、NF- κ B、TNF- α 和活性Caspase-3的表达水平, 并与BCL2和miR-143的过度表达有关, 进而解除炎症和细胞凋亡通路的活性, 从而预防疾病^[16]。CA还可明显改善帕金森病小鼠的行为指标, 增强神经元活力, 这可能与其靶向激活Fpr2的表达, 调节TLR4/NF- κ B信号通路有关, 从而缓解神经炎症^[17]。此外, CA通过促进小胶质细胞自噬和降低与Scrib相关的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的活性, 抑制ROS诱导的小胶质细胞NLRP3炎性体活化, 有效缓解神经炎症^[15]。Deng G等人的研究表明, CA可选择性地通过抑制NLRP3炎性体介导的细胞跃迁来调节巨噬细胞的功能^[18]。以剂量依赖性降低小鼠银屑病皮肤和血清中的促炎细胞因子水平, 包括IL-1 β 、TNF- α 和IL-6, 从而改善IMQ诱导的小鼠银屑病样皮肤炎症, 是治疗银屑病的有效候选

药物^[18]。

近年来, CA的抗肿瘤机制也逐渐被揭示。研究表明, CA参与肝癌、前列腺癌、肺癌、结直肠癌和胃癌等肿瘤的发生与发展。hTERT是端粒酶活性的限速因子, 其异常活化是肿瘤细胞无限增殖的关键机制。因此, 端粒酶与肿瘤密切相关^[19]。CA可通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路, 显著下调肝癌细胞(HepG2)中hTERT的转录活性(IC₅₀=15 μ M), 导致端粒缩短及染色体末端融合, 最终引发肿瘤细胞衰老^[20]。肿瘤进程中另外一个关键机制即为肿瘤细胞的凋亡和自噬。CA通过促进一种与细胞凋亡相关的关键蛋白(光甘油-12-肉豆蔻酸-13-乙酸诱导蛋白1)的积累来促进细胞凋亡^[11]。CA还通过调节腺苷-5'-单磷酸激活蛋白激酶(AMPK)/unc-51样自噬激活激酶(ULK1)/哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)通路, 诱导保护性自噬反应, 发挥抗肿瘤疗效^[11]。Deng G等人发现CA与其靶蛋白cathepsin B结合后, 抑制了主要组织相容性复合体I(MHC-I)的溶酶体降解, 促进了MHC-I向细胞膜聚集, 从而促进了肿瘤抗原的呈递^[21]。同时, CA与PD-1抗体的结合还能有效提高CD8 T细胞对异种移植小鼠和结直肠癌组织细胞的杀瘤能力^[21]。在胃癌的发生进程中, CA通过抑制Src和Janus激活激酶(JAK1/2)的激活来负向调节STAT3在酪氨酸705处的磷酸化, 阻碍STAT3蛋白的转位及其DNA结合活性, 进一步降低细胞增殖, 并通过导致大量细胞凋亡而不是自噬来介导其抗癌作用。CA还能增强紫杉醇诱导的胃肿瘤细胞抗癌作用^[22]。此外, CA可通过激活p53诱导细胞凋亡, 并抑制结肠癌细胞的增殖^[23]。因此, CA作为天然来源的小分子在多种疾病治疗中展现出独特优势。

2. 环黄芪醇的皮肤生物学效应

2.1 美白

人体肤色受多种因素影响, 包括皮肤类型、遗传因素、紫外线照射程度和环境污染等。一直以来, 在亚洲文化中, 肤色较白与年轻和美丽联系在一起^[24]。美白是指使用天然或合成产品, 通过减少皮肤中的黑色素数量来淡化肤色或均匀肤色的过程^[25]。目前, 常用于皮肤美白的中药有黄芪、白术、姜黄、甘草、枸橼、当归和川芎等^[26]。代表成分有氢醌、熊果苷、间苯二酚、白藜芦醇、烟酰胺和水杨酸等^[27]。据统计, 全球约有15%的人口投资于美白药

妆产品,其中亚洲占主导地位^[28]。

黑色素细胞产生两种类型的黑色素:由酪氨酸经多巴醌氧化聚合形成,含有多酚和吡啶结构的真黑色素^[29],以及半胱氨酸形成苯并噻嗪结构的褐黑色素^[30]。黑色素合成和储存于黑色素体^[31]。任何导致黑色素体功能改变的基因突变,无论是影响色素细胞的存活、迁移和分化,还是干扰黑色素体的生物生成、运输和转移到角质细胞,都会立即转化为皮肤、皮毛、毛发或眼睛的颜色变化^[32]。另一方面,美白与抗氧化在皮肤生物学中密切相关,二者通过调控氧化应激和黑色素生成等途径形成协同作用^[33]。从中药中提取的化合物具有极佳的生物活性,可被用作皮肤美白抗氧化剂^[34]。因此,抑制酪氨酸酶活性、促进黑色素代谢和抗氧化均为美白策略中的重要环节。

Guo S等人通过血清代谢组学发现CA影响酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸的生物合成以及亚油酸的代谢^[35]。CA还通过抑制 Src 和 Janus 激活激酶(JAK1/2)的激活来负向调节 STAT3 在酪氨酸 705 处的磷酸化,阻碍 STAT3 蛋白的转位及其 DNA 结合活性,进一步减少细胞增殖^[22]。此外,Mhiri W等人使用 RNA-seq 结合 KEGG 的研究发现 CA 明显上调细胞色素 P450s 转运体、抗氧化系统基因和应激反应蛋白家族等防御信号通路相关的基因^[36]。Yang MH 等人首次报道 CA 能显著降低 UVB 诱导的 MMP-1、MMP-9、MMP-13 和 ROS 生成水平,增加 UVB 损伤的胶原蛋白 I,提高 HaCaT 细胞中透明质酸的水平以及皮肤水合因子(丝胶蛋白和丝氨酸棕榈酰基转移酶)的表达^[37]。相反,还有研究表明 CA 可有效治疗白癜风。CA 增加人皮肤黑色素细胞活力和黑色素含量,Bax 蛋白表达水平降低,而 Bcl-2、SOD 和 CAT 水平均升高,最终促进黑色素合成。因此,CA 可能是通过抑制酪氨酸酶活性以及抗氧化从而发挥美白作用,其机制还有待阐明。

2.2 抗衰老

衰老是生理功能的逐渐衰退,包括端粒损耗^[38]、DNA 损伤^[39]、线粒体功能障碍^[40]、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)水平下降^[41]、干细胞衰竭、炎症^[42]、蛋白质失去平衡^[43]、营养传感失调、细胞间通信改变和菌群失调等,从而导致全身功能衰退^[44]。在各种衰老表现中,皮肤衰老过程导致表皮(干细胞数量的减少和胶原蛋白的减少)和真皮层发生变化,从而破坏皮肤的结构和功能^[45]。皮肤衰老的临床表现不仅体现为表皮-真皮结构的渐进性退变(如皱纹形成、弹性丧失及色素异常),而且与多种损容性

皮肤病(如日光性角化、脂溢性角化等)的发生风险显著相关^[46]。皮肤衰老是内在和外在因素之间复杂相互作用的结果,这些因素引发的容貌焦虑及社会功能适应性下降,已成为影响个体心理健康的重要公共卫生问题^[47]。抗衰老医学的目标正是减缓衰老过程并减轻其相关影响^[48]。随着消费者对天然产物的青睐与现代分析技术的革新,中药活性成分抗皮肤衰老的研究也逐渐深入。

CA 是目前天然产物中唯一被报道的端粒酶激活剂,已被用作口服抗衰老补充剂和外用化妆品的活性成分,在食品和医疗行业有着广阔的应用前景^[49]。它能够提高体内外端粒酶的活性,从而延缓或逆转衰老。CA 也是一种强氧化剂,这可能与其化学结构中发现的羟基有关^[50],最终使明显的衰老现象减少。同时,CA 的相对分子质量小于 500 Da,所以其能够渗透到角质层中^[51]。Yilmaz S 等人研究表明,CA 增加 NRF2 的核定位和活性,从而导致细胞保护酶的上调和氧化应激诱导的 ROS 水平的降低,抑制 H₂O₂ 诱导的线粒体 ROS 水平,在衰老相关的细胞通路(NRF2、端粒酶和蛋白酶体系统)之间的交叉点上发挥作用(图 2)^[52]。在人角质形成细胞中,CA 刺激人类新生角质质细胞的端粒酶活性和细胞增殖^[53]。这些抗衰老的功效与多种生长因子和肽相结合,可增强皮肤功能,刺激胶原蛋白和成纤维细胞的生成,增加皮肤细胞的增殖,从而减少细纹和皱纹,改善肤质^[54]。

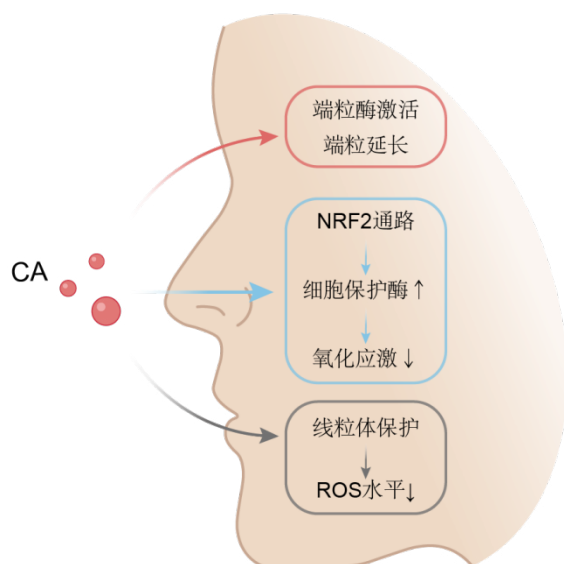


图2 CA抗衰老机制

除此之外,CA 也影响其他衰老表现。CA 是 TA-65 的活性分子,TA-65 导致端粒酶依赖性的短端粒延长和相关 DNA 损伤的修复,改善某些健康寿命指标,包括葡萄糖耐量、骨质疏松症和皮肤健康,而不会增加癌症发病

率^[55]。早前一项针对巨细胞病毒阳性受试者的人体研究表明,TA-65能降低衰老细胞毒性(CD8/CD28⁺)淋巴细胞的比例,并减少端粒短的细胞比例^[56]。TA-65还会通过MAPK特定途径提高人类CD4和CD8 T细胞端粒酶和增殖活性^[57]。因此,CA可抑制线粒体通透性转换孔开放,从而防止端粒缩短,抑制衰老过程中的线粒体功能障碍^[58]。

2.3 舒缓与屏障修复

皮肤是身体最大的器官,也是我们抵御感染和受伤的第一道防线^[59],被视为人体内部和外部环境之间的必要接口^[60]。环境污染、遗传或炎症造成的损伤会损害皮肤屏障^[61]。维持皮肤屏障对皮肤的健康功能至关重要,受损或患病的皮肤屏障容易受到感染、刺激物和过敏原的侵害^[62]。例如,屏障受损(如银屑病、特应性皮炎、玫瑰痤疮)会导致经皮水分丢失(TEWL)增加^[63]、神经源性炎症(瘙痒、红斑)及微生物失衡^[64]。可通过脂质代谢调控、抗炎、免疫调节以及恢复微生物的稳态等方式来修复屏障受损。

CA是黄芪根部具有伤口愈合活性的主要成分^[65]。在黄芪的主要皂苷中,CA增加成纤维细胞增殖和迁移的效果最好,体内伤口愈合效果最显著,细胞密度高,真皮组织更有规则,新形成的血管多^[66]。它通过激活表皮生长因子受体/ERK信号通路增加了皮肤细胞的增殖和迁移,增加瘢痕组织中血管生成,使体内无菌伤口和感染伤口的愈合速度加快(图3)^[67]。对于糖尿病人的难治性伤口愈合,CA不仅能促进患者表皮干细胞的增殖和迁移能力,还能提高端粒酶逆转录酶、 β -catenin和c-Myc的表达水平^[68]。CA还可选择性地通过抑制NLRP3炎症小体介导的细胞脓毒血症来调节巨噬细胞的功能,降低咪喹莫特(IMQ)诱导的小鼠银屑病皮肤和血清中的促炎细胞因子水平,从而改善IMQ诱导的小鼠银屑病症状^[18]。

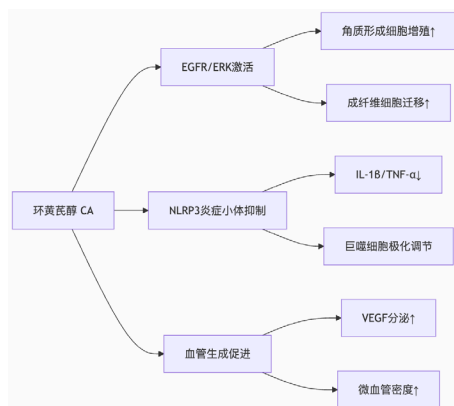


图3 CA屏障修复机制

2.4 生发与毛囊激活

目前,脱发的类型有雄激素性脱发、斑秃、瘢痕性脱发、休止期脱发、神经性脱发和内分泌脱发等^[69]。主要与遗传因素、毛囊周期调节异常、自身免疫异常、精神压力、药物因素和雄激素作用有关^[70]。临床上,脱发的表现为头发大量脱落^[71],患者会产生重大的心理影响,导致焦虑和抑郁^[72]。美诺地尔、非那雄胺、泼尼松、环孢素和二硫化硒等常用药物可减少脱发,但存在一定不良反应^[73]。因此,治疗脱发的研究十分重要。

CA在生发领域具有显著的临床价值。首先,该成分能够有效促进毛囊细胞增殖,加速毛发再生过程;其次,通过调节皮脂腺功能,明显改善头皮油脂分泌异常问题;同时,其抗炎特性有助于缓解头皮瘙痒症状^[74],并减少头皮屑产生。从临床应用角度来看,由于CA制剂的生物利用度高^[75],透皮吸收性能优异,对于生发也具有一定优势。此外,CA的使用过程中未观察到明显头皮刺激反应,安全性良好,并且给药方式简便,患者治疗依从性高。这些特性使CA成为一种兼具疗效与安全性的毛发再生治疗新选择。

3. 递送技术

3.1 纳米技术

CA是一种天然的端粒酶激活剂,在抗衰老、美白、抗炎及抗氧化等领域展现出显著潜力^[75]。然而,CA天然理化特性及生物学限制导致其应用效率下降。CA属典型脂溶性分子,粉末在水中的溶解度约为1:10000,从而导致其口服生物利用度低^[76]。由于CA的水溶性差,其透皮吸收率极低,有效剂量难以到达靶部位^[77]。CA还具有光、热、化学和酸等不稳定性,容易形成开环异构体,使其发生降解或变性,导致生物活性降低,增加溶血性风险,加重肝脏代谢负担,降低或丧失药效。此外,CA作为治疗药物时,促进多种细胞凋亡,表现出较高的细胞毒性^[22]。因此,CA的临床应用面临重大挑战,亟需递送技术优化。

Chen D等人开发了一种血管外贴片水凝胶,其中装有CA纳米结构脂质载体和亲水性药物盐酸多西环素,促进亲水/疏水药物在血管部位的局部渗透,有效保护血管免受弹性蛋白酶诱导的腹主动脉瘤损伤^[78]。关于封装到纳米粒子中的抗衰老活性成分,目前的趋势是使用天然或植物衍生物^[79]。CA被封装到纳米粒中,显示出更好、更安全的抗

衰老效果^[79]。Wang FC等人使用大豆和向日葵磷脂以及不同的渗透促进剂（包括吐温80、司盘40或磷酸二乙酯）制备了磷脂囊泡，包括脂质体、乙硫体和反乙硫体，从而更好地通过皮肤屏障输送CA，可用于设计含有CA的抗衰老化妆品（表1）^[51]。

表1 CA相关递送技术

剂型	优势	药理作用	临床应用	参考文献
脂质体	提高水溶性和稳定性	跨皮肤屏障输送CA	衰老	[49]
纳米粒	提高水溶性和稳定性	跨皮肤屏障输送CA	衰老	[49]
水凝胶	提高生物利用度	促进亲水/疏水药物在血管部位的局部渗透	腹主动脉瘤	
固体分散体	提高溶解度溶出速率、生物利用度、稳定性	改善心脏功能和缓解心肌梗厚	心血管疾病	[77]
寡核苷酸	高靶向性、高亲和力、低免疫原性	下调肾损伤的生物标志物，发挥肾保护作用	肾损伤	[80]

3.2 协同递送策略

协同递送策略是一种将多种药物或生物活性物质通过同一递送系统同时递送至靶点的技术^[80]。近年来，纳米技术的兴起为协同递送策略提供了理论基础。协同递送策略可增强药物治疗效果、降低药物剂量和副作用、提高药物稳定性以及实现药物靶向递送。但其存在制备工艺复杂、药物释放的协同性难以控制、药物相互作用的不确定性、成本较高等问题。因此，协同递送策略将成为突破复杂皮肤疾病治疗瓶颈的关键技术路径。

Tang L等人通过DNA合成器以可编程的方式将CA作为药物成分加入寡核苷酸（ON）中，形成ON-CA共轭物^[81]。ON-CA能有效恢复用顺铂预处理的HK-2细胞的活性，下调肾损伤的生物标志物（如KIM-1和IL-18），发挥肾保护作用^[81]。赵娜夏等人采用溶剂-熔融法，以聚乙二醇6000为载体，制备CA-单葡萄糖苷固体分散体，用于改善心脏功能和缓解心肌梗厚，提高药物溶出和生物利用度。

4. 总结与展望

CA是唯一的天然端粒酶激活剂，在皮肤领域展现出巨大的应用潜力。在分子机制方面，它通过激活端粒酶，延长端粒长度，延缓细胞衰老，为抗衰老、美白及屏障修复提供新策略^[49]。此外，它还具有抗氧化应激、抗炎等作用，能有效减轻皮肤损伤和炎症反应。在递送技术方

面，多种纳米技术被研究应用于CA的递送。纳米脂质体可提高CA的水溶性和稳定性，促使其在皮肤中渗透和分布^[51]。水凝胶可提高其生物利用度^[78]。上述技术的应用，有效解决CA水溶性差、生物利用度低等问题，提高了其在皮肤领域的疗效。

尽管CA在皮肤领域已取得显著进展，但面临诸多挑战。在合规性方面，目前CA不在中国的化妆品可使用目录内，需要进行新原料注册，或者通过传统的提取方式富集具有一定含量的含CA的黄芪提取物。除此之外，CA及其制剂的作用机制尚未完全明确，未来需深入研究其不同皮肤细胞类型和病理状态下的潜在靶点和信号通路。当前的研究集中于抗衰老、屏障修复及美白，但CA是否可用于缓解祛痘、痤疮、黏膜破损和黄褐斑等常见皮肤问题有待验证。现有递送技术仍有待优化，需提高药物载量、稳定性及靶向性，同时探索新型递送系统，如智能响应型纳米载体，以实现CA在皮肤中的释放，增强疗效并降低副作用。此外，临床研究数据不足，应加强CA在美白、生发和抗衰老的临床试验，验证其安全性和有效性，加速CA在皮肤领域的转化与应用，推动其在护肤品和药品开发中更好地发挥作用，为皮肤健康和疾病治疗提供更多选择。

参考文献

[1]Chang YX, Ge AH, Donnapee S, et al The multi-targets integrated fingerprinting for screening anti-diabetic compounds from a Chinese medicine Jinqi Jiangtang Tablet [J]. Ethnopharmacol. 2015(4): 210-22.

[2]Guo Z, Lou Y, Kong M, et al. A Systematic Review of Phytochemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics on Astragali Radix: Implications for Astragali Radix as a Personalized Medicine[J]. Int J Mol Sci. 2019(3): 1463.

[3] Fu J, Wang Z, Huang L, et al. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of Astragalus membranaceus (Huangqi)[J]. Phytother Res. 2014(9): 1275-83.

[4] Guo K, He X, Lu D, et al. Cycloartane-type triterpenoids from Astragalus hoantchy French[J]. Nat Prod Res. 2017(2): 314-319.

[5]Zhou RN, Song YL, Ruan JQ, et al. Pharmacokinetic evidence on the contribution of intestinal bacterial conversion to beneficial effects of astragaloside IV, a marker compound of astragali radix, in traditional oral use of the herb[J]. Drug Metab Pharmacokinet. 2012(6): 586-97.

[6]Zeng JK, Li YY, Wang TM, et al. Simultaneous quantification of multiple components in rat plasma by UPLC-MS/MS and pharmacokinetic study after oral administration of Huangqi

- decoction[J]. Biomed Chromatogr. 2018(5): e4178.
- [7]Fathiazad F, Khosropanah MK, Movafeghi A. Cycloartane-type glycosides from the roots of *Astragalus caspicus* Bieb[J]. Nat Prod Res. 2010(7): 1069–78.
- [8]Feng LM, Lin XH, Huang FX, et al. Smith degradation, an efficient method for the preparation of cycloastragenol from astragaloside IV[J]. Fitoterapia. 2014(6): 42–50.
- [9]章诗迪. 环黄芪醇提取物的制备及其抗衰老活性研究 [D]. 浙江: 浙江工业大学, 2016.
- [10]Li Y, Yang X, Li X, et al. Astragaloside IV and cycloastragenol promote liver regeneration through regulation of hepatic oxidative homeostasis and glucose/lipid metabolism[J]. Phytomedicine. 2024(12): 156165.
- [11]Zhu LH, Liang YP, Yang L, et al. Cycloastragenol induces apoptosis and protective autophagy through AMPK/ULK1/mTOR axis in human non-small cell lung cancer cell lines[J]. Integr Med. 2024(7): 503–514.
- [12]Fauce SR, Jamieson BD, Chin AC, et al. Telomerase-based pharmacologic enhancement of antiviral function of human CD8+ T lymphocytes[J]. Immunol. 2008(11): 7400–6.
- [13]Wan Y, Xu L, Wang Y, et al. Preventive effects of astragaloside IV and its active sapogenin cycloastragenol on cardiac fibrosis of mice by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. Eur Pharmacol. 2018(8): 545–554.
- [14]Zhao Y, Li Q, Zhao W, et al. Astragaloside IV and cycloastragenol are equally effective in inhibition of endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in the endothelium[J]. Ethnopharmacol. 2015(7): 210–8.
- [15]Chen T, Li Z, Li S, et al. Cycloastragenol suppresses M1 and promotes M2 polarization in LPS-stimulated BV-2 cells and ischemic stroke mice[J]. Int Immunopharmacol. 2022(12): 109290.
- [16]Bagalagel A, Diri R, Noor A, et al. The therapeutic effects of cycloastragenol in ulcerative colitis by modulating SphK/MIP-1 α /miR-143 signalling[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022(11): 406–419.
- [17]Xiao S, Liu L, Qin X, et al. Cycloastragenol targets Fpr2 to inhibit the TLR4/NF- κ B signaling pathway and alleviate neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Phytomedicine. 2025(4): 156462.
- [18]Wang X, Ji X, Sun Y. Inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophage by cycloastragenol contributes to amelioration of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice[J]. Int Immunopharmacol. 2019(9): 105682.
- [19]Zhang P, Chen Y, Jiang X, et al. Tumor-targeted efficiency of shRNA vector harboring chimera hTERT/U6 promoter[J]. Oncol Rep. 2010(5): 1309–16.
- [20]Wang T, Ruan J, Li X, et al. Bioactive cyclolanthane-type saponins from the stems of *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao[J]. Nat Med. 2016(4): 198–206.
- [21]Deng G, Zhou L, Wang B, et al. Targeting cathepsin B by cycloastragenol enhances antitumor immunity of CD8 T cells via inhibiting MHC-I degradation[J]. Immunother Cancer. 2022(10): e004874.
- [22]Hwang ST, Kim C, Lee JH, et al. Cycloastragenol can negate constitutive STAT3 activation and promote paclitaxel-induced apoptosis in human gastric cancer cells[J]. Phytomedicine. 2019(6): 152907.
- [23]Park D, Jung JH, Ko HM, et al. Antitumor Effect of Cycloastragenol in Colon Cancer Cells via p53 Activation[J]. Mol Sci. 2022(12): 15213.
- [24]Qian W, Liu W, Zhu D, et al. Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review)[J]. Exp Ther Med. 2020(7): 173–185.
- [25]Zhao W, Yang A, Wang J, et al. Potential application of natural bioactive compounds as skin-whitening agents: A review[J]. Cosmet Dermatol. 2022(12): 6669–6687.
- [26]Mansoor K, Aburjai T, Al-Mamoori F, et al. Plants with cosmetic uses[J]. Phytother Res. 2023(12): 5755–5768.
- [27]Saechan C, Nguyen UH, Wang Z, et al. Potency of bisresorcinol from *Heliciopsis terminalis* on skin aging: in vitro bioactivities and molecular interactions[J]. PeerJ. 2021(6): e11618.
- [28]Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors[J]. Enzyme Inhib Med Chem. 2017(12): 403–425.
- [29]Pillaiyar T, Manickam M, Jung SH. Inhibitors of melanogenesis: a patent review (2009 – 2014)[J]. Expert Opin Ther Pat. 2015(7): 775–88.
- [30]Agarwal S, Mazhar M, Saha H, et al. “Skin Whitening Creams: Cosmetovigilance[J]. Curr Pharm Biotechnol. 2025(1): 15.
- [31]Raposo G, Marks MS. Melanosomes—dark organelles enlighten endosomal membrane transport[J]. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007(10): 786–97.
- [32]Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology[J]. Biochem Cell Biol. 2010(7): 1094–104.
- [33]Jo YJ, Yoo DH, Lee IC, et al. Antioxidant and Skin Whitening Activities of Sub- and Super-Critical Water Treated Rutin[J]. Molecules. 2022(8): 5441.
- [34]Susilawati Y, Chaerunisa AY, Purwaningsih H. Phytosome drug delivery system for natural cosmeceutical compounds: Whitening agent and skin antioxidant agent[J]. Adv Pharm Technol Res. 2021(12): 327–334.
- [35]Guo S, Yang L, Zhang Q, et al. Metabolomics combined with serum pharmacchemistry discovering the potential effective compounds of Fangji Huangqi Tang against nephrotic syndrome[J]. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2023(1): 123532.
- [36]Mhiri W, Ceylan M, Turgut-Kara N, et al. Transcriptomic analysis reveals responses to Cycloastragenol in *Arabidopsis thaliana*[J]. PLoS One. 2020(12): e0242986.
- [37]Yang MH, Hwang ST, Um JY, et al. Cycloastragenol exerts protective effects against UVB irradiation in human dermal fibroblasts and HaCaT keratinocytes[J]. Dermatol Sci. 2023(8): 60–67.
- [38]Hao LY, Armanios M, Strong MA, et al. Short telomeres, even in the presence of telomerase, limit tissue renewal capacity[J]. Cell.

- 2005(12): 1121–31.
- [39]Zhao Y, Simon M, Seluanov A, et al. DNA damage and repair in age-related inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*. 2023(2): 75–89.
- [40]Zhao Q, Liu J, Deng H, et al. Targeting Mitochondria-located circRNA SCAR Alleviates NASH via Reducing mROS Output[J]. *Cell*. 2020(10): 76–93.
- [41]Xie N, Zhang L, Gao W, et al. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential[J]. *Signal Transduct Target Ther*. 2020(10): 227.
- [42]Kalamakis G, Brüne D, Ravichandran S, et al. Quiescence Modulates Stem Cell Maintenance and Regenerative Capacity in the Aging Brain[J]. *Cell*. 2019(3):1407–1419.
- [43]Holwerda AM, Paulussen KJM, Overkamp M, et al. Dose-Dependent Increases in Whole-Body Net Protein Balance and Dietary Protein-Derived Amino Acid Incorporation into Myofibrillar Protein During Recovery from Resistance Exercise in Older Men[J]. *Nutr*. 2019(2)221–230.
- [44]Li Y, Tian X, Luo J, et al. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies[J]. *Cell Commun Signal*. 2024(5): 285.
- [45]Quan T. Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol[J]. *Biomolecules*. 2023(11): 1614.
- [46]Costa EF, Magalhães WV, Di Stasi LC. Recent Advances in Herbal-Derived Products with Skin Anti-Aging Properties and Cosmetic Applications[J]. *Molecules*. 2022(11): 7518.
- [47]de Magalhães JP, Stevens M, Thornton D. The Business of Anti-Aging Science[J]. *Trends Biotechnol*. 2017(11): 1062–1073.
- [48]Stojić V, Štrbac T, Stanimirović A. New anti-aging strategies: a narrative review[J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2023(12): 159–164.
- [49]Duman S, Ekiz G, Yılmaz S, et al. Telomerase activators from 20(27)-octanor-cycloastragenol via biotransformation by the fungal endophytes[J]. *Bioorg Chem*. 2021(4): 104708.
- [50]Yu Y, Zhou L, Yang Y, et al Cycloastragenol: An exciting novel candidate for age-associated diseases. *Exp Ther Med*[J]. 2018(9): 2175–2182.
- [51]Wang FC, Hudson PL, Burk K, et al. Encapsulation of cycloastragenol in phospholipid vesicles enhances transport and delivery across the skin barrier[J]. *Colloid Interface Sci*. 2022(2): 1222–1228.
- [52]Yılmaz S, Bedir E, Ballar Kirmizibayrak P. The role of cycloastragenol at the intersection of NRF2/ARE, telomerase, and proteasome activity[J]. *Free Radic Biol Med*. 2022(8): 105–116.
- [53]Ip FC, Ng YP, An HJ, et al. Cycloastragenol is a potent telomerase activator in neuronal cells: implications for depression management[J]. *Neurosignals*. 2014(7): 52–63.
- [54]Weiss RA, Weiss MA. Evaluation of a novel anti-aging topical formulation containing cycloastragenol, growth factors, peptides, and antioxidants[J]. *Drugs Dermatol*. 2014(9): 1135–9.
- [55]Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E, et al. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence[J]. *Aging Cell*. 2011(8): 604–21.
- [56]Rastmanesh R. Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity[J]. *Med Hypotheses*. 2011(1): 79–85.
- [57]Molgora B, Bateman R, Sweeney G, et al. Functional assessment of pharmacological telomerase activators in human T cells[J]. *Cells*. 2013(1): 57–66.
- [58]McCully KS. Review: Chemical Pathology of Homocysteine VI. Aging, Cellular Senescence, and Mitochondrial Dysfunction[J]. *Ann Clin Lab Sci*. 2018(9): 677–687.
- [59]Gravitz L. Skin[J]. *Nature*. 2018(11): S83.
- [60]Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils[J]. *Mol Sci*. 2017(12): 70.
- [61]Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, et al. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions[J]. *Acta Derm Venereol*. 2019(12): 1201–1209.
- [62]Schwartz J, Friedman AJ. Exogenous Factors in Skin Barrier Repair[J]. *Drugs Dermatol*. 2016(11): 1289–1294.
- [63]Chiang C, Maibach HI. How many skin barriers have we: Percutaneous egression of ions? [J].*Skin Res Technol*. 2022(3): 382–387.
- [64]Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021(4): 105–125.
- [65]Ekiz Dinçman G, Aytaç Z, Çalış İ. Turkish Astragalus Species: Botanical Aspects, Secondary Metabolites, and Biotransformation[J]. *Planta Med*. 2025(1): 40–61.
- [66]Sevimli-Gür C, Onbaşlılar I, Atilla P, et al. In vitro growth stimulatory and in vivo wound healing studies on cycloartane-type saponins of Astragalus genus[J]. *Ethnopharmacol*. 2011(4): 844–50.
- [67]Lee SY, Chang WL, Li ZX, et al Astragaloside VI and cycloastragenol-6-O-beta-D-glucoside promote wound healing in vitro and in vivo[J]. *Phytomedicine*. 2018(1): 183–191.
- [68]Cao Y, Xu L, Yang X, et al. The Potential Role of Cycloastragenol in Promoting Diabetic Wound Repair In Vitro[J]. *Biomed Res Int*. 2019(12): 7023950.
- [69]Subash J, Alexander T, Beamer V, et al. A proposed mechanism for central centrifugal cicatricial alopecia[J]. *Exp Dermatol*. 2020(2): 190–195.
- [70]Zhou C, Li X, Wang C, et al. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021(12): 403–423.
- [71]Devjani S, Ezzemma O, Kelley KJ, et al. Androgenetic Alopecia: Therapy Update[J]. *Drugs*. 2023(6): 701–715.
- [72]Starace M, Orlando G, Alessandrini A, et al. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management[J]. *Clin Dermatol*. 2020(2): 69–84.
- [73]Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, et al. Minoxidil: a

comprehensive review[J]. *J Dermatolog Treat*. 2022(6): 1896–1906.

[74]Chen G, Wang W, Guan B, et al. Cycloastragenol reduces inflammation in CLP-induced septic MICE by suppressing TLR4 signaling pathways[J]. *Phytomedicine*. 2025(7): 156645.

[75]Salvador L, Singaravelu G, Harley CB, et al. A Natural Product Telomerase Activator Lengthens Telomeres in Humans: A Randomized, Double Blind, and Placebo Controlled Study[J]. *Rejuvenation Res*. 2016(12): 478–484.

[77]Song X, Luo Y, Zhao W, et al. Preparation and Characterization of Lutein Co-Amorphous Formulation with Enhanced Solubility and Dissolution[J]. *Foods*. 2024(6): 2029.

[78]Shoviantari F, Erawati T, Soeratri W. Coenzyme Q10 nanostructured lipid carriers as an inducer of the skin fibroblast cell and its irritability test in a mice model[J]. *Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019(12): 30.

[79]Chen D, Song T, Liu Y, et al. Effective Hydrogel Vascular Patch Dual-Loaded with Cycloastragenol Nanostructured Lipid Carriers and Doxycycline for Repairing Extravascular Injury in Abdominal Aortic Aneurysm[J]. *Adv Healthc Mater*. 2025(4): 2402497.

[80]Pozos-Nonato S, Domínguez-Delgado CL, Campos-Santander KA, et al. Novel Nanotechnological Strategies for Skin Anti-aging[J]. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023(11): 1397–1419.

[81]Kwak G, Grewal A, Slika H, et al. Brain Nucleic Acid Delivery and Genome Editing via Focused Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Opening and Long-Circulating Nanoparticles[J]. *ACS Nano*. 2024(9): 24139–24153.

[82]Tang L, Li X, Qin Y, et al. The construction of oligonucleotide-cycloastragenol and the renoprotective effect study[J]. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022(11):1027517.

Advances in Cycloastragenol Research for Skin Health: Molecular Mechanisms and Delivery Innovations

Cong Yuan-hua^{1,2}, Zhang Ning^{3*}

(1. Institute of Advanced Technology, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, 230000, China;

2. Shanghai Lily&Beauty Cosmetics Co., Ltd., Shanghai, 200000;

3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200000)

Abstract : This review provides a comprehensive overview of the current understanding of CA's pharmacological mechanisms and the progress in formulation and delivery technologies aimed at enhancing its dermatological efficacy. At the molecular level, CA delays cellular senescence primarily through activation of telomerase reverse transcriptase (TERT) and modulation of redox-sensitive signaling pathways such as Nrf2/ARE and MAPK/NF- κ B. These effects strengthen the skin's antioxidant defense system, suppress ultraviolet (UV)-induced reactive oxygen species (ROS) accumulation, and downregulate matrix metalloproteinase (MMP) expression, thereby preventing collagen degradation and photoaging. In addition, CA has been shown to elevate hyaluronic acid content and upregulate key epidermal hydration and barrier-associated proteins, including filaggrin and serine palmitoyltransferase, improving skin elasticity and maintaining epidermal integrity. Furthermore, CA promotes fibroblast proliferation and type I/III collagen synthesis via activation of the TGF- β /Smad axis, while its crosstalk with the PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to enhanced barrier recovery. By inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway, CA also suppresses pro-inflammatory mediators such as IL-6 and TNF- α , suggesting potential therapeutic value in inflammatory dermatoses, including atopic dermatitis and psoriasis. Collectively, accumulating evidence indicates that cycloastragenol represents a promising bioactive candidate for anti-aging, whitening, and anti-inflammatory skincare formulations. Continued optimization of nanocarrier-based and other advanced delivery systems will be critical to overcoming its physicochemical limitations and translating its dermatological benefits into clinical and cosmetic applications.

Keywords : cycloastragenol; nanodelivery systems; skin aging; skin whitening; antioxidant; anti-inflammatory

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告