

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.009

象皮生肌膏对肛瘻术后模型大鼠炎症因子、p38/MK2 信号通路和创面组织 VEGF、bFGF 表达的影响 *

张新燕 韦 东 胡 明 郑 若 孔香波

(中南大学湘雅医学院附属海口医院肛肠科 海南 海口 570208)

摘要 目的:探讨象皮生肌膏对肛瘻术后模型大鼠炎症因子、p38/MK2 信号通路和创面组织血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达的影响。**方法:**选择雄性 SD 大鼠 60 只,按随机数字表法分为象皮生肌膏组、模型组和假手术组,每组 20 只,象皮生肌膏组和模型组进行肛瘻术后创面造模,分别给予象皮生肌膏治疗及普通换药治疗。假手术组构建创面后滴加生理盐水造模,给予普通换药治疗。统计治疗后 3 d、7 d、14 d 创面愈合率、创面水肿积分;对比治疗后 14 d 血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平和治疗后 3 d、14 d 创面组织 VEGF、bFGF、p38、MK2、磷酸化 p38(p-p38)、磷酸化 MK2(p-MK2)表达。**结果:**治疗后 7d、14d 象皮生肌膏组创面愈合率高于模型组,但低于假手术组($P<0.05$);治疗后 7 d、14 d 假手术组创面水肿积分低于象皮生肌膏组,且象皮生肌膏组低于模型组($P<0.05$)。治疗后 14 d 象皮生肌膏组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平低于模型组,但高于假手术组($P<0.05$)。治疗后 14 d 象皮生肌膏组创面组织 VEGF、bFGF 水平高于模型组,但低于假手术组($P<0.05$)。治疗后 14 d 象皮生肌膏组创面组织 p38、MK2 蛋白水平低于模型组,但高于假手术组, p-p38、p-MK2 蛋白水平高于模型组,但低于假手术组($P<0.05$)。**结论:**象皮生肌膏可以减轻大鼠肛瘻术后创面水肿程度,促进创面愈合。其主要机制可能与象皮生肌膏可降低大鼠血清炎症因子水平,抑制 p38/MK2 信号通路,促进 VEGF 和 bFGF 表达有关。

关键词:象皮生肌膏;肛瘻术后模型大鼠;炎症因子;p38/MK2 信号通路;血管内皮生长因子;碱性成纤维细胞生长因子

中图分类号:R-33;R657.16 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3242-05

Effects of Xiangpi Shengji Ointment on Inflammatory Factors, p38/MK2 Signaling Pathway and Expressions of VEGF and bFGF in Wound Tissue of Rats with Anal Fistula*

ZHANG Xin-yan, WEI Dong, HU Ming, ZHENG Ruo, KONG Xiang-bo

(Department of Anorectal, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou, Hainan, 570208, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Xiangpi Shengji ointment on inflammatory factors, p38/MK2 signaling pathway and the expression of vascular endothelial growth factor(VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in wound tissue of rats after anal fistula operation. **Methods:** Sixty male SD rats were selected, they were randomly divided into Xiangpi Shengji ointment group, model group and sham operation group with 20 rats in each group. The wound models of the two groups were made after anal fistula operation, and treated with Xiangpi Shengji ointment and common dressing change respectively. The sham operation group was treated with normal saline after wound construction. The wound healing rate and wound edema score were calculated on 3 d, 7 d and 14 d after treatment, the levels of serum interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) on the 14 d after treatment and the expressions of VEGF, bFGF, p38, MK2, phosphorylated p38 (p-p38) and phosphorylated MK2 (p-MK2) on the 3 d and 14th day after treatment were compared. **Results:** The wound healing rate of the Xiangpi Shengji ointment group was higher than that of the model group, but lower than that of the sham operation group ($P<0.05$). The wound edema score of the sham operation group was lower than that of the Xiangpi Shengji ointment group, and the Xiangpi Shengji ointment group was lower than that of the model group ($P<0.05$). 14 d after treatment, the levels of serum IL-1, IL-6 and TNF- α in the Xiangpi Shengji ointment group were lower than those in the model group, but higher than those in the sham operation group ($P<0.05$). 14 d after treatment, the levels of VEGF and bFGF in Xiangpi Shengji ointment group were higher than those in model group, but lower than those in sham operation group ($P<0.05$). 14 d after treatment, the protein levels of p38 and MK2 in Xiangpi Shengji ointment group were lower than those in the model group, but higher than those in the sham operation group, and the protein levels of p-p38, p-MK2 in Xiangpi Shengji ointment group were higher than those in the model group, but lower than those in the sham operation group($P<0.05$). **Conclusion:** Xiangpi Shengji ointment can reduce the degree of postop-

* 基金项目:海南省自然科学基金项目(20168324)

作者简介:张新燕(1982-),女,硕士,主治医师,从事肛肠方面的研究,E-mail: chenhezhejiang@126.com

(收稿日期:2021-02-22 接受日期:2021-03-17)

erative wound edema and promote wound healing. The main mechanism may be that Xiangpi Shengji ointment can reduce the level of serum inflammatory factors, inhibit p38/MK2 signaling pathway, and promote the expression of VEGF and bFGF.

Key words: Xiangpi Shengji ointment; Anal fistula model rats; Inflammatory factors; p38/MK2 signaling pathway; Vascular endothelial growth factor; Basic fibroblast growth factor

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R657.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3242-05

前言

肛瘘是肛肠科常见疾病,近年来发病率呈升高趋势,给患者的生活带来严重影响^[1]。通常情况下肛瘘不能自愈,需要通过手术治疗。然而由于肛瘘的位置特殊,手术后创面难以保持清洁,临床上对于肛瘘手术一般不予缝合,致使患者术后创面愈合缓慢、并发症发生风险较高^[2,3]。象皮生肌膏是由象皮、鳖甲、生地黄、当归、炉甘石、血余炭、石膏等药材制成的药膏,具有清热解毒、活血止痛、敛疮生肌的功效^[4]。已有研究表明象皮生肌膏能促进肛瘘术后创面恢复,减轻患者痛苦,但目前对于其相关的机制仍未完全明确^[5]。炎症反应是造成肛瘘术后康复缓慢的重要原因^[6]。p38/MK2 信号通路是炎症反应的重要传导通路,当 p38/MK2 信号通路过度激活时可以影响创面愈合速度^[7]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种高度特异性的促进血管内皮生长的细胞因子,在组织愈合中具有重要的作用^[8]。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种毛细血管增殖刺激剂,能够促进组织恢复^[9]。本研究探讨象皮生肌膏对肛瘘术后模型大鼠炎症因子、p38/MK2 信号通路和创面组织 VEGF、bFGF 表达的影响,以探究象皮生肌膏促进肛瘘术后创面愈合可能的机制。现作如下报道。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 60 只,SPF 级,6 周龄,体重 200~220 g,平均(208±5)g,购自海口市动物基因工程重点实验室,实验动物生产合格证号为 SCXK(琼)2019-0012。饲养条件:温度 20~25℃,湿度:50~70%,光照时间:12 h,屏障环境饲养,动物自由获取食物和水,动物伦理批号为 191012。

1.1.2 实验器材及药物 高速低温离心机,购自德国 Eppendorf Centrifuge 公司;倒置显微镜,购自德国 Leica 公司。象皮生肌膏,购自天津达仁堂京万红药业有限公司,批号:190212。

1.1.3 试剂和试剂盒 白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)酶联免疫试剂盒,购自上海酶联有限公司。兔抗鼠 p38 单克隆抗体、兔抗鼠 MK2 单克隆抗体、兔抗鼠磷酸化 p38(p-p38)单克隆抗体、兔抗鼠磷酸化 MK2(p-MK2)单克隆抗体、兔抗鼠 VEGF 单克隆抗体、兔抗鼠 bFGF 单克隆抗体,均购自武汉三鹰生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立 取 60 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为假手术组、模型组、象皮生肌膏组,每组 20 只,所有大鼠脊柱两侧备皮,应用 10%水合氯醛 4 mL/kg 腹腔注射麻醉,在备皮区域用碘伏消毒,在大鼠脊柱两侧各制作一个直径为 2.0 cm 的圆形创面,创面深度至肌层,充分止血。模型组、象皮生肌膏

组大鼠止血后在创面滴加 1.0 麦氏单位金黄色葡萄球菌及大肠杆菌混合液 0.2 mL,假手术组大鼠止血后在创面滴加生理盐水 0.2 mL。所有大鼠均用油纱敷料覆盖创面,缝合固定敷料,24 h 后去除敷料,如创面出现脓性分泌物表明造模成功。所有大鼠常规饲养,每日常规换药,应用碘伏消毒,象皮生肌膏组大鼠应用象皮生肌膏油纱覆盖创面,其余两组普通纱布覆盖创面。模型组、象皮生肌膏组大鼠每日创面换药前 30 min 在创面滴加 1.0 麦氏单位金黄色葡萄球菌及大肠杆菌混合液 0.2 mL 模拟人体排便状态,假手术组每日创面换药前 30 min 在创面滴加生理盐水 0.2 mL。

1.2.2 创面愈合率 将造模开始时创面面积作为基础创面面积,观察治疗后 3 d、7 d、14 d 创面面积,计算创面愈合率,创面愈合率 = (观察时点创面面积 - 基础创面面积) / 基础创面面积 × 100%^[10]。

1.2.3 创面水肿积分 记录各组大鼠治疗后 3 d、7 d、14 d 的创面水肿积分:无水肿记 0 分,轻度水肿记 1 分,中度水肿记 2 分,重度水肿记 3 分^[11]。

1.2.4 血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平 于治疗后 14 d 采用颈静脉采血法采集大鼠静脉血 2 mL,经 3500 r/min 离心 10 min,分离血清,离心半径 12 cm, -80℃ 保存,应用酶联免疫吸附法测定各组大鼠血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平。

1.2.5 创面组织 VEGF、bFGF 及 p38、MK2、p-p38、p-MK2 蛋白的检测 分别于治疗后 3 d、14 d 取创面组织边缘新鲜肉芽组织,用生理盐水洗净保存至液氮中,应用 Western blotting 法检测创面组织 VEGF、bFGF 及 p38、MK2、p-p38、p-MK2 蛋白水平,首先将组织加入细胞裂解液冷研磨,3200 r/min 高速离心 10 min,离心半径 12 cm,加入氯仿,测定蛋白浓度,加入 loading buffer 收集蛋白样品。配置 SDS-PAGE 凝胶,上样后进行电泳,并进行转膜、封闭,以 GAPDH 作为内参,加入生物学一抗孵育,避光条件下加入生物学二抗,应用分析软件分析目的蛋白灰度值,并计算相对表达量 = 目的蛋白灰度值 / 内参灰度值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组数据应用单因素方差分析 + LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠造模情况

实验期间假手术组大鼠均存活,模型组、象皮生肌膏组各有 1 只大鼠因感染死亡,予以剔除。

2.2 各组大鼠创面愈合率比较

治疗后 3 d 各组大鼠创面愈合率比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后 7 d、14 d 各组大鼠创面愈合率较治疗后 3 d 升高,

且治疗后 14 d 较治疗后 7 d 升高 ($P<0.05$); 治疗后 7 d、14 d 象皮生肌膏组大鼠创面愈合率高于模型组, 但低于假手术组; 治疗后 7 d、14 d 各组大鼠创面愈合率比较有统计学差异 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 各组大鼠创面愈合率比较(%)

Table 1 Comparison of wound healing rate of rats in each group(%)

Groups	n	3 d after treatment	7 d after treatment	14 d after treatment
Sham operation group	20	10.21± 2.56	62.17± 5.12 ^c	88.25± 3.23 ^{cd}
Model group	19	10.27± 2.67	31.57± 5.33 ^{ac}	55.25± 5.12 ^{acd}
Xiangpi Shengji ointment group	19	10.23± 2.46	55.62± 4.34 ^{abc}	72.37± 4.87 ^{abcd}
F		0.829	31.021	72.251
P		0.782	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, ^a $P<0.05$. compared with model group, ^b $P<0.05$. compared with 3 d after treatment, ^c $P<0.05$. compared with 7 d after treatment, ^d $P<0.05$.

2.3 各组大鼠创面水肿积分比较

治疗后 3 d 各组大鼠创面水肿积分比较无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后 7 d、14 d 各组大鼠创面水肿积分较治疗后 3 d 降低, 且治疗后 14 d 较治疗后 7 d 降低 ($P<0.05$); 治疗后

7 d、14 d 象皮生肌膏组大鼠创面水肿积分低于模型组, 但高于假手术组 ($P<0.05$); 治疗后 7 d、14 d 各组大鼠创面水肿积分比较有统计学差异 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 各组大鼠创面水肿积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of wound edema scores of rats in each group($\bar{x} \pm s$, score)

Groups	n	3 d after treatment	7 d after treatment	14 d after treatment
Sham operation group	20	1.80± 0.28	0.88± 0.23 ^c	0.21± 0.05 ^{cd}
Model group	19	1.83± 0.26	1.60± 0.27 ^{ac}	0.87± 0.11 ^{acd}
Xiangpi Shengji ointment group	19	1.82± 0.28	1.21± 0.25 ^{abc}	0.36± 0.08 ^{abcd}
F		0.463	8.937	5.938
P		0.902	0.000	0.007

Note: compared with sham operation group, ^a $P<0.05$. compared with model group, ^b $P<0.05$. compared with 3 d after treatment, ^c $P<0.05$. compared with 7 d after treatment, ^d $P<0.05$.

2.4 各组大鼠血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平比较

象皮生肌膏组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平低于模型组, 但

高于假手术组 ($P<0.05$); 各组大鼠血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平比较有统计学差异 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 各组大鼠血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 3 Comparison of serum IL-1, IL-6 and TNF- α levels of rats in each group($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Groups	n	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Sham operation group	20	21.72± 3.78	0.33± 0.12	51.92± 6.28
Model group	19	62.72± 4.13 ^a	0.87± 0.14 ^a	118.26± 10.82 ^a
Xiangpi Shengji ointment group	19	37.92± 3.98 ^{ab}	0.55± 0.13 ^{ab}	58.47± 6.87 ^{ab}
F		7.921	10.625	85.653
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with sham operation group, ^a $P<0.05$. compared with model group, ^b $P<0.05$.

2.5 各组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平比较

治疗后 3 d 各组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平比较无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后 14 d 各组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平较治疗后 3 d 升高, 象皮生肌膏组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平高于模型组, 但低于假手术组 ($P<0.05$); 治疗后 14 d 各组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平比较有统计学差异 ($P<0.05$), 见表 4。

2.6 各组大鼠创面组织 p38、MK2、p-p38、p-MK2 蛋白水平比较

治疗后 3 d 象皮生肌膏组、模型组大鼠创面组织 p38、MK2 蛋白水平高于假手术组, p-p38、p-MK2 蛋白水平低于假手术组 ($P<0.05$), 象皮生肌膏组、模型组大鼠创面组织 p38、MK2、p-p38、p-MK2 蛋白水平比较无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后 14 d 各组大鼠创面组织 p38、MK2 蛋白水平较治疗后 3 d 降低, p-p38、p-MK2 蛋白水平较治疗后 3 d 升高 ($P<0.05$), 象皮生肌膏组创面组织 p38、MK2 蛋白水平低于模型组, 高于假手术组, p-p38、p-MK2 蛋白水平高于模型组, 低于假手术组 ($P<0.05$);

治疗后 3 d、14 d 各组 p38、MK2、p-p38、p-MK2 蛋白水平整体 比较均有统计学差异($P<0.05$),见表 5。

表 4 各组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of VEGF and bFGF levels in wound tissue of rats in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	VEGF		bFGF	
		3 d after treatment	14 d after treatment	3 d after treatment	14 d after treatment
Sham operation group	20	0.224 $\pm$ 0.081	0.925 $\pm$ 0.102 ^c	0.328 $\pm$ 0.072	1.027 $\pm$ 0.142 ^c
Model group	19	0.225 $\pm$ 0.077	0.401 $\pm$ 0.083 ^{ac}	0.329 $\pm$ 0.068	0.612 $\pm$ 0.082 ^{ac}
Xiangpi Shengji ointment group	19	0.222 $\pm$ 0.078	0.726 $\pm$ 0.088 ^{abc}	0.332 $\pm$ 0.071	0.842 $\pm$ 0.085 ^{abc}
F		0.142	5.927	0.123	6.028
P		0.901	0.008	0.943	0.002

Note: compared with sham operation group, ^a $P<0.05$. compared with model group, ^b $P<0.05$. compared with 3 d after treatment, ^c $P<0.05$.

表 5 各组大鼠创面组织 p38、MK2、p-p38、p-MK2 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of protein levels of p38, MK2, p-p38 and p-MK2 in wound tissue of rats in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	p38		MK2		p-p38		p-MK2	
		3 d after treatment	14 d after treatment	3 d after treatment	14 d after treatment	3 d after treatment	14 d after treatment	3 d after treatment	14 d after treatment
Sham operation group	20	0.425 $\pm$ 0.073	0.282 $\pm$ 0.075 ^c	0.374 $\pm$ 0.063	0.203 $\pm$ 0.058 ^c	1.102 $\pm$ 0.089	1.334 $\pm$ 0.088 ^c	1.202 $\pm$ 0.091	1.397 $\pm$ 0.089 ^c
Model group	19	1.243 $\pm$ 0.077 ^a	0.812 $\pm$ 0.088 ^{ac}	1.152 $\pm$ 0.065 ^a	0.755 $\pm$ 0.068 ^{ac}	0.332 $\pm$ 0.051 ^a	0.702 $\pm$ 0.064 ^{ac}	0.352 $\pm$ 0.071 ^a	0.738 $\pm$ 0.072 ^{ac}
Xiangpi Shengji ointment group	19	1.236 $\pm$ 0.078 ^a	0.407 $\pm$ 0.072 ^{abc}	1.150 $\pm$ 0.063 ^a	0.399 $\pm$ 0.062 ^{abc}	0.334 $\pm$ 0.049 ^a	1.098 $\pm$ 0.077 ^{abc}	0.354 $\pm$ 0.072 ^a	1.121 $\pm$ 0.075 ^{abc}
F		4.726	6.297	5.027	6.326	5.836	8.927	5.566	9.027
P		0.016	0.000	0.009	0.000	0.004	0.000	0.007	0.000

Note: compared with sham operation group, ^a $P<0.05$. compared with model group, ^b $P<0.05$. compared with 3 d after treatment, ^c $P<0.05$.

3 讨论

肛瘘是肛管或直肠与肛门外皮肤相通而形成的异常瘘道,通常由内口、外口和瘘管组成,患者表现为肛周瘙痒、疼痛、排便不畅和肛周流脓等^[12]。由于肛管部位属于污染伤口,致使肛瘘慢性迁延,往往不能自愈,需要采用手术治疗。然而由于肛门每天需要排便不仅存在粪便污染,在排便过程中的机械性损伤也会加重肛瘘术后创面的创伤,致使肛瘘术后创面愈合缓慢,给患者造成极大痛苦^[13,14]。如何促进肛瘘术后创面愈合成为临床医生面临的重要问题。

象皮生肌膏是由象皮、鳖甲、生地黄、当归、炉甘石、血余炭、石膏等药材制成的药膏。其中象皮具有止血、敛疮的功效,是去腐生新的良药,对于创伤、溃疡久不收口有较好的治疗作用^[15];当归具有活血补血、收敛生肌的功效;生地黄具有养阴生津、清热凉血的功效^[16];血余炭具有活血化瘀、止血收敛的功效;鳖甲具有退热除蒸、滋阴潜阳、软坚散结的功效^[17];炉甘石具有解毒退翳、收湿敛疮的功效;石膏具有清热泻火的功效^[18]。以上药物共同发挥去腐生肌、拔脓消肿、清热燥湿的效果。郭志伟等报道,应用象皮生肌膏治疗肛瘘可以改善患者术后创面血运情况,促进患者创面愈合^[19]。本研究通过对三组大鼠的对照发现,治疗后各组大鼠创面愈合率显著升高,创面水肿积分显著降低,同时象皮生肌膏组大鼠创面愈合率显著高于模型组,

水肿积分显著低于模型组,表明象皮生肌膏可以有效的促进肛瘘术后大鼠创面愈合,缓解创面水肿。由于假手术组没有在创面滴加菌液,因此术后创面愈合速度最快,水肿程度最低。已有报道表明象皮生肌膏对腐肉已净而新肉未生的组织生长有良好的促进作用,而肛瘘经过手术后已对瘘管进行了缝合和清创,加之每日进行消毒换药,符合象皮生肌膏治疗的适应症,应用象皮生肌膏后产生了去腐生肌、拔脓消肿、清热燥湿的作用,有效的促进了创面愈合^[20]。

创面的愈合是一个复杂的过程,通常分为三个阶段,包括炎症反应期、组织修复期和组织改建期^[21]。而炎症反应的程度是决定创面愈合速度的重要因素。我们通过对三组大鼠血清炎症因子的比较发现,象皮生肌膏组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平显著低于模型组,显著高于假手术组。IL-1 是一种重要的炎症因子,主要由活化的单核巨噬细胞产生,具有趋化和免疫调节作用^[22]。研究表明,当机体发生创伤时,单核就是细胞合成 IL-1 增多,并趋化其他免疫细胞清除创面感染^[23]。IL-6 是一种由多种细胞合成并分泌的炎症因子,具有活化 B 细胞、刺激 T 细胞增殖、参与炎症反应等功能^[24]。TNF- α 具有广泛的功能,它可以提高中性粒细胞的吞噬能力,促进抗炎呈递,促进中性粒细胞黏附到内皮细胞,刺激机体局部炎症反应^[25]。有学者报道,糖尿病小鼠慢性感染创面中 IL-6 及 TNF- α 水平升高,IL-6 及 TNF- α 水平越高,创面愈合越缓慢^[26]。本研究结果提示象皮生

肌膏可以通过降低 IL-1、IL-6、TNF- α 水平,减轻局部创面的炎症反应程度,促进肛瘘术后模型大鼠创面愈合。p38/MK2 信号通路在组织修复中起到重要作用,研究表明,当组织发生创伤时,p38/MK2 信号通路激活,并刺激机体产生 IL-1、IL-6、TNF- α 等多种炎症因子,而当 p38、MK2 蛋白磷酸化时,p38/MK2 信号失活,炎症反应减轻^[27]。而肛瘘术后模型大鼠由于创面滴加了菌液,存在严重的炎症反应,p38/MK2 信号通路激活,炎症反应加强,而象皮生肌膏可以有效的抑制 p38/MK2 信号通路过度激活,降低创面的炎症反应,促进创面愈合。VEGF 和 bFGF 是组织修复中重要的分子,VEGF 可以促进创面新生毛细血管生成,为组织的生长提供必须的血液和营养物质^[28]。bFGF 能够促进胶原纤维合成、刺激内皮细胞迁移、促进纤维膜细胞有丝分裂,参与创面的愈合^[29]。本研究结果显示,治疗后各组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平均显著升高,而象皮生肌膏组大鼠创面组织 VEGF、bFGF 水平显著高于模型组,提示象皮生肌膏可以通过促进创面 VEGF、bFGF 生成,促进肛瘘创面的愈合。

综上所述,象皮生肌膏可以减轻肛瘘术后模型大鼠创面水肿程度,促进创面愈合。其主要机制可能与象皮生肌膏可降低大鼠炎症因子水平,抑制 p38/MK2 信号通路,促进 VEGF 和 bFGF 表达有关,可为临床肛瘘术后创面治疗提供了一定参考。

参考文献(References)

- [1] 刘蔚,王继宁,张小元,等.我国西北地区成人常见肛肠疾病流行病学调查及相关因素分析[J].实用预防医学,2017,24(3): 333-337
- [2] Zhang Y, Li F, Zhao T, et al. Video-assisted anal fistula treatment combined with anal fistula plug for treatment of horseshoe anal fistula [J]. J Int Med Res, 2021, 49(1): 300060520980525
- [3] Jongen J, Schneider J, Laubert T, et al. Re: How to deal with complex anal fistula in an immunosuppressed patient[J]. ANZ J Surg, 2020, 90 (12): 2593
- [4] 马乐,席建元,刘涛,等.象皮生肌膏治疗慢性难愈性皮肤溃疡[J].国际中医中药杂志,2019,41(2): 150-153
- [5] 宾东华,王爱华,曹晖.象皮生肌膏促肛瘘术后创面修复的临床观察[J].世界中西医结合杂志,2014,9(3): 260-262, 296
- [6] 顾菁华,杜培欣,梅祖兵.红油膏联合光子治疗仪对肛瘘术后患者创面愈合及抗炎作用机制探讨 [J]. 河北医学, 2020, 26(12): 1982-1986
- [7] O'Dea KP, Dokpesi JO, Tatham KC, et al. Regulation of monocyte subset proinflammatory responses within the lung microvasculature by the p38 MAPK/MK2 pathway[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 301(5): L812-L821
- [8] Zhu Y, Wang Y, Jia Y, et al. Roxadustat promotes angiogenesis through HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 signaling and accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats[J]. Wound Repair Regen, 2019, 27(4): 324-334
- [9] Cai J, Zhou Q, Wang Z, et al. Comparative Analysis of KGF-2 and bFGF in Prevention of Excessive Wound Healing and Scar Formation in a Corneal Alkali Burn Model[J]. Cornea, 2019, 38(11): 1430-1437
- [10] 曹晖,宾东华,刘丽芳,等.冰片纳米乳对大鼠肛瘘术后创面愈合中 TGF- β 1 的影响[J].中医药导报,2016,22(2): 37-39
- [11] 曾婷婷,宾东华,罗翌,等.象皮生肌膏对肛瘘术后模型大鼠创面中白介素-8、肿瘤坏死因子- α 蛋白表达的影响[J].世界中西医结合杂志,2020,15(4): 634-637
- [12] 王翔,薛昶,邓森田,等.中药熏蒸对挂线引流术后肛瘘患者血清免疫球蛋白水平及预后的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17 (11): 2090-2092
- [13] Zhang Y, Li F, Zhao T, et al. Efficacy of video-assisted anal fistula treatment combined with closure of the internal opening using a stapler for Parks II anal fistula[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(22): 1517
- [14] Zhu L, Ma S, Jia C, et al. Chinese herbal fumigant and lotion for postoperative complication in surgical wound of anal fistula: A protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(36): e22095
- [15] 李博文,金珏安,徐磊,等.生肌象皮膏对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合及 Notch 信号通路的影响 [J]. 中国药师, 2019, 22 (9): 1634-1638
- [16] 李遼,熊家青,宾东华.象皮生肌膏治疗糖尿病型肛瘘疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2018,13(1): 131-134
- [17] 卢旭亚,徐强,冀晓娜,等.生肌象皮膏"恋邪"作用对兔皮肤疮面的影响[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(5): 625-628, 654
- [18] 奉水华,熊武,黄新灵,等.象皮生肌膏联合 VSD 对下肢慢性皮肤溃疡术前伤口床准备的临床价值 [J]. 中国美容医学, 2017, 26(9): 37-40
- [19] 郭志伟,徐跃军,余泽全,等.象皮粉对肛瘘手术患者术后创面愈合的效果及血清 EGF 和创面渗液 VEGF、MMP-2 和 TIMP-1 的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(5): 87-90
- [20] 高宝刚.生肌象皮膏治疗肛周手术创面 90 例 [J]. 中国药业, 2009, 18(14): 78
- [21] Xie H, Chen X, Shen X, et al. Preparation of chitosan-collagen-alginate composite dressing and its promoting effects on wound healing [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107(Pt A): 93-104
- [22] Perrault DP, Bramos A, Xu X, et al. Local Administration of Interleukin-1 Receptor Antagonist Improves Diabetic Wound Healing[J]. Ann Plast Surg, 2018, 80(5): S317-S321
- [23] Chang J, He X, Hu J, et al. Bv8-Like Toxin from the Frog Venom of Amolops jingdongensis Promotes Wound Healing via the Interleukin-1 Signaling Pathway[J]. Toxins (Basel), 2019, 12(1): 15
- [24] Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 58 (3): 298-312
- [25] Huang SM, Wu CS, Chiu MH, et al. High glucose environment induces M1 macrophage polarization that impairs keratinocyte migration via TNF- α : An important mechanism to delay the diabetic wound healing[J]. J Dermatol Sci, 2019, 96(3): 159-167
- [26] Nosenko MA, Ambaryan SG, Drutskeya MS. Proinflammatory Cytokines and Skin Wound Healing in Mice[J]. Mol Biol (Mosk), 2019, 53(5): 741-754
- [27] Xiong YD, Rong LX, Pan C. Regulation of Postoperative Ileus by Lentivirus-Mediated HuR RNA Interference via the p38/MK2 Signaling Pathway[J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(2): 389-397
- [28] Deng H, Kan A, Lyu N, et al. Dual Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibition Elicits Antitumor Immunity and Enhances Programmed Cell Death-1 Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma [J]. Liver Cancer, 2020, 9(3): 338-357
- [29] Laplante P, Brillant-Marquis F, Brissette MJ, et al. MFG-E8 Reprogramming of Macrophages Promotes Wound Healing by Increased bFGF Production and Fibroblast Functions [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(9): 2005-2013