

引用:张永丽,钱海华,孙林梅,张欣颖,宫丹丹,胡建生.黄芪当归汤联合中医序贯疗法促进SD大鼠肛周脓肿术后创面愈合[J].中医导报,2025,31(9):32-37,54.

黄芪当归汤联合中医序贯疗法 促进SD大鼠肛周脓肿术后创面愈合*

张永丽^{1,2},钱海华²,孙林梅¹,张欣颖¹,宫丹丹¹,胡建生¹

(1.西安市中医医院,陕西 西安 710016;

2.南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210023)

[摘要] 目的:探讨黄芪当归汤联合序贯换药法对肛周脓肿术后创面愈合的促进作用。方法:取24只SD大鼠建立肛周脓肿术后模型,分为模型组、黄芪当归汤组、中医序贯换药组和黄芪当归汤联合中医序贯换药组,另取6只健康SD大鼠不作任何处理,作为正常组。除正常组外各组给药处理均1次/d,共干预21 d。观察创面愈合情况,测量治疗第7、14、21天的创面愈合率;苏木精-伊红染色(HE)观察创面组织病变;酶联免疫吸附测定(ELISA)检测创面组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-10水平;免疫组织化学检测创面组织中血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮细胞特异性标记物(CD31)表达水平;流式细胞术检测创面组织中的CD86⁺巨噬细胞和CD206⁺巨噬细胞数量;蛋白质印迹法(Western blotting)检测创面组织中Janus激酶2(JAK2)、p-JAK2、信号传导及转录激活因子3(STAT3)、p-STAT3蛋白表达水平。结果:模型组大鼠创面组织在21 d内均未完全愈合,其余用药组大部分创面组织完全愈合。与正常组比较,模型组创面组织结构破坏严重,组织中TNF- α 浓度、IL-6浓度、VEGF、CD31蛋白表达升高($P<0.05$),CD86⁺巨噬细胞数量增加($P<0.05$),IL-10浓度及JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3蛋白表达降低($P<0.01$),CD206⁺巨噬细胞数量减少($P<0.05$)。与模型组比较,黄芪当归汤组、中医序贯换药组和黄芪当归汤联合中医序贯换药组均有明显改善($P<0.05$),其中黄芪当归汤联合中医序贯换药组效果最佳($P<0.01$)。结论:内服黄芪当归汤联合外用中医序贯换药可以促进大鼠肛周脓肿术后创面血管新生与创面愈合。

[关键词] 肛周脓肿;创面愈合;黄芪当归汤;中医序贯疗法;血管新生;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)09-0032-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.09.005

Huangqi Danggui Decoction (黄芪当归汤) Combined with Traditional Chinese Medicine Sequential Therapy on Promoting Wound Healing after Perianal Abscess Surgery in SD Rats

ZHANG Yongli^{1,2}, QIAN Haihua², SUN Linmei¹, ZHANG Xinying¹, GONG Dandan¹, HU Jiansheng¹

(1.Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an Shaanxi 710016, China;

2.Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210023, China)

[Abstract] Objective: To determine whether Huangqi Danggui decoction combined with sequential dressing change can promote wound healing after perianal abscess surgery. Methods: Totally 24 SD rats were used to establish a postoperative model of perianal abscess and the rats were divided into model group, Huangqi Danggui decoction group, Traditional Chinese Medicine (TCM) sequential dressing change group (sequential group), and Huangqi Danggui decoction combined with TCM sequential dressing change group (combination group). Another 6 healthy SD rats were taken without any treatment as the normal group. Except for the normal group, the treatments were given once a day for a total of 21 days. The wound healing rates were measured at 7th day, 14th day, and 21st day. HE staining was used to observe the wound tissue lesions. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and and interleukin-10 (IL-10) in wound tissue. The expression levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial cell specific marker (CD31) in wound tissue were detected by

*基金项目:陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-625);西安市科技计划项目(22YXYJ0058);西安市科技局重点项目(24YXYJ0024)

通信作者:胡建生,男,主治医师,研究方向为中西医结合治疗肛肠疾病

immunohistochemistry. The number of CD86⁺ macrophages and CD206⁺ macrophages in wound tissue was detected by flow cytometry. Western blotting was used to detect the protein expressions of Janus kinase 2 (JAK2), phosphor-ylase Janus kinase 2 (p-JAK2), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and phosphorylase signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3) in wound tissue. Results: The wound tissue of the model group was not completely healed within 21 days, and most of the wound tissue of the other medication groups were completely healed. Compared with the normal group, the wound tissue structure of the model group was severely damaged, and the TNF- α , IL-6, VEGF and CD31 protein expressions were increased ($P < 0.05$). The number of CD86⁺ macrophages were increased ($P < 0.05$), and the IL-10, JAK2, p-JAK2, STAT3 and p-STAT3 protein expressions were decreased in model group ($P < 0.01$). The number of CD206⁺ macrophages was reduced in model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the Huangqi Danggui decoction group, sequential group and combination group showed significant improvement ($P < 0.05$), and the combination group showed the best effect ($P < 0.01$). Conclusions: The method of oral administration of Huangqi Danggui decoction and external application of TCM sequential dressing change, can promote wound angiogenesis and wound healing.

[Keywords] perianal abscess; wound healing; Huangqi Danggui decoction; traditional Chinese medicine sequential therapy; angiogenesis; rats

肛周脓肿是指直肠和肛门周围软组织的急性化脓性感染,上下扩散使其向肛管周围间隙扩张,导致急性或慢性化脓性炎症^[1],进一步可能发展成为全身性感染和危及生命的脓毒症^[2]。肛周脓肿通常表现为肛门剧烈疼痛、肿胀,伴局部红斑、波动,脓肿腔位置分为肛周、坐骨肛门、括约肌间和肛提肌上,如果不能及时处理,通常会引起脓肿体积增大甚至破裂,使脓液不能完全排出,导致肛周脓肿复发^[3-4]。目前肛周脓肿治疗以手术为主,及时切开引流是最有效的治疗方法,然而术后创面深、疼痛、创面愈合时间长等增加了患者的身心痛苦和经济负担,一些患者会出现愈合延迟,即皮下窦道仍然形成一个桥,表现为局部压迫疼痛、肿胀和在挤压时流出脓性分泌物,并发生假愈合。患者往往在术后3个月出现假伤口,经引流、换药、熏蒸等处理无明显改善^[5]。同时为了减少感染概率会使用抗生素进行治疗,但如果创面延迟愈合会增长用药周期,提高抗生素耐药率,因此如何促进创面愈合显得尤为重要。

中医在治疗肛周脓肿方面有悠久的历史。《灵枢·痈疽》记载:“痈疽发于尻,名曰锐疽,其状赤坚大。急治之,不治三十日死矣。”故本病属于“肛痈”“脏毒”等范畴^[6]。近年来,越来越多的证据表明,中医内外合治对促进肛周脓肿术后创面的恢复效果良好。梁勇等^[7]整理大量文献,发现气血瘀滞、余毒未清、气血两伤是肛周脓肿术后常见的证型。中医序贯疗法是基于中医理论中的时间医学,根据疾病各个阶段的证候进行分期用药的干预手段^[8],对减少伤口分泌物、促进伤口愈合等方面效果较好。补气活血理论作为中医药治疗难愈性创面的指导原则,其中黄芪作为补气第一要药,当归行血、活血功效显著。曹圆^[9]认为黄芪-当归药对是治疗糖尿病足等难愈性创面皮肤疾病的高频用药。因此,本团队提出黄芪当归汤联合中医序贯疗法作为肛周脓肿术后创面治疗的潜在策略,并使用肛周脓肿术后大鼠模型评估其功效,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级SD大鼠,雌雄各半,220~260 g,购自

成都达硕实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(川)2020-030;动物质量合格证号:20210010019238。大鼠饲养于陕西中医药大学动物房,动物使用许可证号为:SYXK(陕)2022-008,温度20~26℃,相对湿度30%~70%,昼夜光照交替12 h循环。本研究经陕西中医药大学实验动物伦理委员会审批通过(批件号:SUCMDL2024-0307046)。

1.2 药物与试剂 黄芪当归汤药物组成:黄芪30 g,当归6 g。两种药材均由西安市中医医院中药房提供,购自陕西康超康健药业有限公司(批号:240403,20240202),由西安市中医医院主任药师岳宝森鉴定为正品。制备方法:将上述药物用10倍的清水先浸泡,武火煮沸后转文火煮1 h,滤出的药渣再重复加水煎煮一遍,将两次药液混合。将药液放入旋转蒸发器浓缩成9 g/mL的生药,放置于4℃冷藏备用。中医序贯换药外用膏:拔毒膏(批号:20240610)、消肿止痛膏(批号:20240512)和生肌九华膏(批号:20240715)均为西安市中医医院自制药膏。

DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司(批号:ZLI-9018);大鼠白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)免疫酶联吸附测定(ELISA)试剂盒购自上海苗彩生物科技有限公司(批号:ZC-36404, ZC-36379, ZC-37624);兔单克隆抗体CD31购自英国Abcam公司(批号:ab182981);兔单克隆抗体血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)购自北京博奥森生物科技有限公司(批号:bs-10412R);兔单克隆抗体 β -肌动蛋白(β -actin)、Janus激酶2(janus-activated kinase 2, JAK2)、信号转导与转录激活因子3(singal transducers and activators of transcripion 3, STAT3)、p-STAT3购自武汉爱博泰克生物科技有限公司(批号:AC026, A11497, A16975, AP0474);兔单克隆抗体p-JAK2购自江苏亲科生物研究中心有限公司(批号:AF3024);CD86-PE、CD206-APC购自美国BioLegend公司(批号:200307, 321119)。

1.3 主要仪器 Sunrise™型酶标仪(瑞士帝肯公司);GX53型显微镜(日本Olympus公司);DYY-6C电泳仪电源型和DYCZ-

MINI2型双板垂直电泳仪均购自北京六一生物科技有限公司;5200 Multi荧光图像分析系统(上海天能科技有限公司)。

1.4 造模与分组 取健康SD大鼠参照文献[10]建立肛周脓肿模型,造模成功的标志为造模48 h后观察到创面区域出现化脓性液体及伴有粪臭味。将成功建模的大鼠分组进行后续给药处理。动物分为正常组、模型组、黄芪当归汤组、中医序贯换药组和黄芪当归汤联合中医序贯换药组,每组6只。

1.5 实验给药 给药情况如下:(1)正常组不做任何处理;(2)模型组造模后次日开始灌胃生理盐水;(3)黄芪当归汤组造模后次日开始灌胃2倍等效剂量的黄芪当归汤(生药用量为6.5 g/kg);(4)中医序贯换药组造模后次日开始给药治疗,第1~7天给予拔毒膏,第8~14天给予消肿止痛膏,第15~21天给予生肌九华膏;(5)黄芪当归汤联合中医序贯换药组造模后在黄芪当归汤灌胃基础上进行中医序贯换药处理。除正常组外各组给药处理均1次/d,共干预21 d。给药结束后收集创面区域组织,正常组取相同位置组织。

1.6 观察指标

1.6.1 创面愈合情况及愈合率 治疗第0、7、14、21天后肉眼观察创面颜色,测量创面面积大小,计算创面愈合情况[愈合率=(原始创面面积-残余创面面积)/原始创面面积×100%]。

1.6.2 创面组织病理学检测 将各组大鼠创面组织在4%多聚甲醛中固定,脱水处理后包埋在石蜡块中,制备5 μm石蜡包埋的组织切片,并进行苏木精-伊红(HE)染色,在显微镜下观察组织病变。

1.6.4 ELISA法检测创面组织中TNF-α、IL-6、IL-10水平 将适量各组大鼠创面组织使用PBS清洗,剪成合适大小,制备10%组织匀浆液,使用ELISA试剂盒检测创面组织中IL-6、IL-10和TNF-α含量。

1.6.3 免疫组织化学检测创面组织中VEGF、CD31表达水平 将“1.6.2”中石蜡切片脱蜡至水,经过抗原修复、阻断氧化物、血清封闭等步骤后孵育抗体,抗体浓度CD31(1:1 000),VEGF(1:100),经过DAB显色、DAPI复染后重新脱水封片,在显微镜下观察目的蛋白表达。

1.6.5 流式细胞术检测创面组织中的CD86⁺巨噬细胞和CD206⁺巨噬细胞数量 各组创面组织使用PBS清洗后,轻轻研磨,使用200目细胞筛过滤。过滤细胞加入适量PBS,300×g离心5 min,重复两遍。清洗的细胞加入3倍体积的红细胞裂解液室温裂解5 min,PBS洗涤两次重复离心收集细胞沉淀。细胞沉淀加入100 μL PBS重悬,加入CD86抗体标记,4 ℃避光孵育30 min,300×g离心5 min,弃上清液,PBS洗涤后300×g离心5 min,弃上清液。每管细胞加入Fixation Buffer 200 μL,室温孵育20 min,350×g离心5 min,弃上清液,上机检测分析。

1.6.6 蛋白质印迹法(Western blotting)检测创面组织中JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3蛋白表达水平 将各组大鼠创面组织加入RIPA裂解液提取总蛋白,将各组蛋白质样品固定为30 μg/泳道,使用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,然后电转移在聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。用5%脱脂牛奶封闭膜,然后在4 ℃的温度下暴露于一抗过夜,一抗浓度分别为:JAK2(1:1 000),p-JAK2(1:1 000),STAT3(1:1 000),p-STAT3(1:1 000),β-actin(1:5 000)。次日,

清洗膜并在室温下暴露于二抗(1:5 000)2 h,清洗膜后进行化学发光处理,在荧光图像分析系统的暗室中曝光拍照,计算蛋白表达量,未磷酸化以β-actin为对照,磷酸化蛋白以未磷酸化蛋白为对照。

1.7 统计学方法 所有数据采用“均数±标准差”(x̄±s)表示。使用GraphPad Prism 9.0软件进行统计与作图,采用Shapiro-Wilk检验对数据进行正态性检验,采用Brown-Forsythe检验方差齐性,方差不齐则进行Welch法修正,涉及2种因素的比较采用双因素方差分析(two-way ANOVA),其余比较采用单因素方差分析(ANOVA),进一步两两比较采用LSD-t检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠肛周脓肿术后创面愈合情况及愈合率比较 模型组大鼠第7天创面愈合情况未见好转,第21天创面未完全愈合;黄芪当归汤组和中医序贯换药组大鼠在第7、14、21天3个时间点的愈合情况均优于模型组,创面愈合率均高于模型组($P<0.05$);黄芪当归汤联合中医序贯换药组大鼠在肉眼观察上优于黄芪当归汤组和中医序贯换药组,但创面愈合率无明显差异($P>0.05$)。(见图1~2、表1)

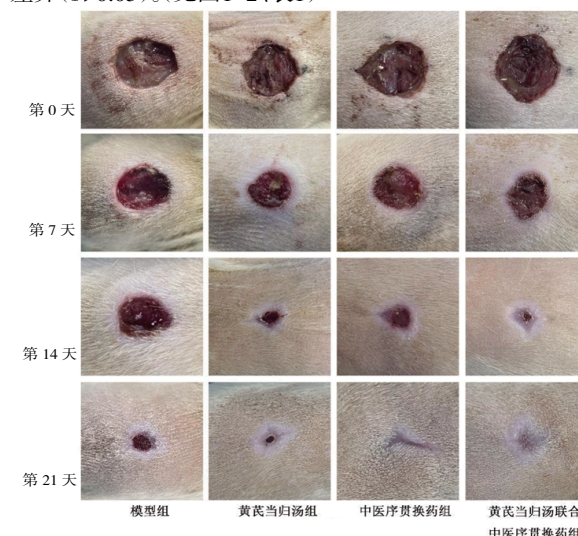
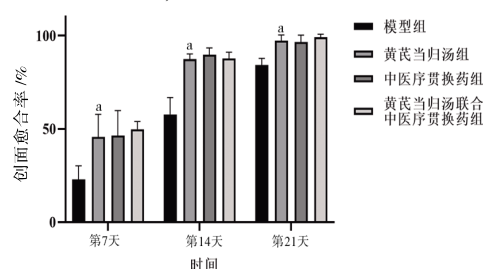


图 1 各组大鼠治疗第 7、14、21 天创面愈合情况

组别	n	第7天	第14天	第21天
模型组	6	22.83 ± 7.36	57.67 ± 9.14	84.17 ± 3.60
黄芪当归组	6	45.67 ± 12.09 ^a	87.33 ± 2.80 ^a	97.17 ± 3.12 ^a
中医序贯换药组	6	46.33 ± 13.49 ^a	89.67 ± 3.67 ^a	96.50 ± 3.78 ^a
黄芪当归联合中医序贯换药组	6	49.83 ± 4.07 ^a	87.67 ± 3.39 ^a	99.00 ± 1.67 ^a

注:与模型组比较,^a $P<0.05$ 。

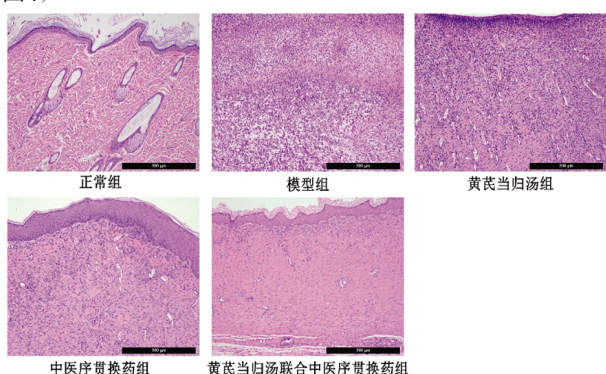


注:与模型组比较,^a $P<0.05$ 。

图 2 各组大鼠治疗第 7、14、21 天创面愈合率 ($n=6$)

2.2 各组大鼠肛周脓肿术后创面组织病变及组织中TNF- α 、IL-6、IL-10水平比较 正常组皮肤组织分为表皮层、真皮层和皮下组织,结构完整;模型组表皮层结构缺失,皮肤组织全层坏死,见细胞坏死崩解,胞核溶解或消失,坏死区存在炎症细胞浸润;黄芪当归汤组、中医序贯换药组和黄芪当归汤联合中医序贯换药组上述病理特征均较模型组有所改善,联用组修复程度最佳。(见图3)

与正常组比较,模型组大鼠创面组织中IL-10水平降低,IL-6和TNF- α 水平均升高($P<0.05$);与模型组比较,黄芪当归汤组和中医序贯换药组大鼠创面组织中IL-10水平均升高,IL-6和TNF- α 水平均降低($P<0.05$);黄芪当归汤联合中医序贯换药组提高创面组织中IL-10水平,降低IL-6和TNF- α 水平的效果均优于黄芪当归汤组和中医序贯换药组($P<0.05$)。(见表2、图4)



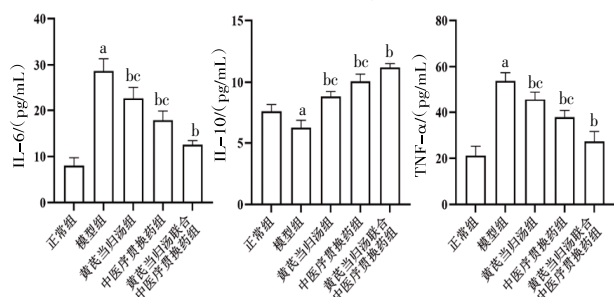
注:标尺为500 μm 。

图3 各组大鼠创面组织病变情况 (HE染色, $\times 100$)

表2 各组大鼠创面组织中TNF- α 、IL-6、IL-10水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-6	IL-10	TNF- α
正常组	6	8.06 \pm 1.69	7.58 \pm 0.55	21.22 \pm 4.07
模型组	6	28.71 \pm 2.62 ^a	6.26 \pm 0.60 ^a	53.90 \pm 3.58 ^a
黄芪当归组	6	22.76 \pm 2.40 ^{bc}	8.87 \pm 0.39 ^{bc}	45.82 \pm 3.31 ^{bc}
中医序贯换药组	6	17.89 \pm 2.00 ^{bc}	10.10 \pm 0.57 ^{bc}	37.97 \pm 2.86 ^{bc}
黄芪当归汤联合中医序贯换药组	6	12.60 \pm 0.87 ^b	11.21 \pm 0.31 ^b	27.44 \pm 4.26 ^b

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P<0.05$ 。



注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P<0.05$ 。

图4 各组大鼠创面组织中TNF- α 、IL-6、IL-10水平比较 ($n=6$)

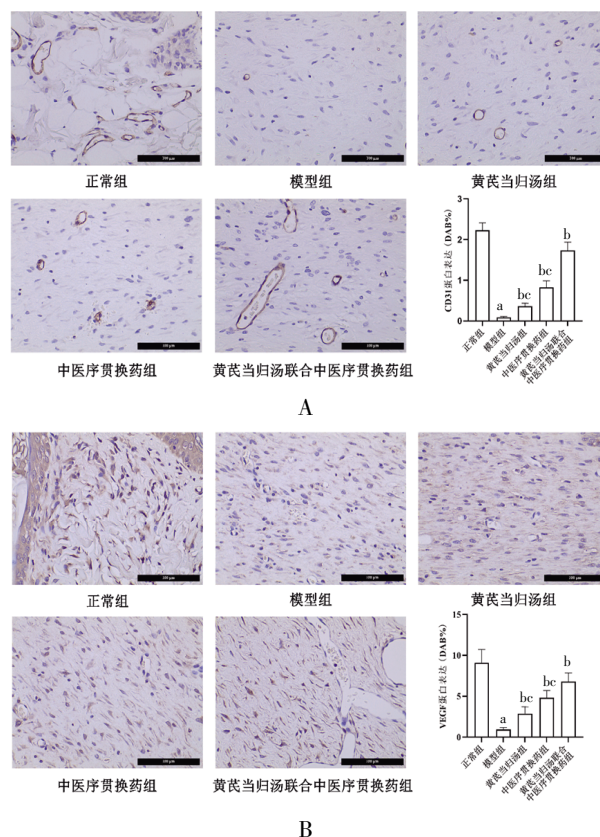
2.3 各组大鼠创面组织CD31、VEGF蛋白表达水平比较 与正

常组比较,模型组大鼠创面组织中CD31、VEGF蛋白表达水平降低($P<0.05$);与模型组比较,黄芪当归汤组和中医序贯换药组大鼠创面组织中CD31、VEGF蛋白表达水平升高($P<0.05$);黄芪当归汤联合中医序贯换药组升高创面组织中CD31、VEGF蛋白表达的效果均优于黄芪当归汤组和中医序贯换药组($P<0.05$)。(见表3、图5)

表3 各组大鼠创面组织中CD31、VEGF蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	CD31	VEGF
正常组	6	2.23 \pm 0.17	9.11 \pm 1.62
模型组	6	0.09 \pm 0.02 ^a	0.94 \pm 0.24 ^a
黄芪当归组	6	0.36 \pm 0.07 ^{bc}	2.88 \pm 0.82 ^{bc}
中医序贯换药组	6	0.82 \pm 0.16 ^{bc}	4.84 \pm 0.89 ^{bc}
黄芪当归汤联合中医序贯换药组	6	1.74 \pm 0.20 ^b	6.80 \pm 1.07 ^b

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P<0.05$ 。



注:标尺为100 μm ;与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P<0.05$ 。

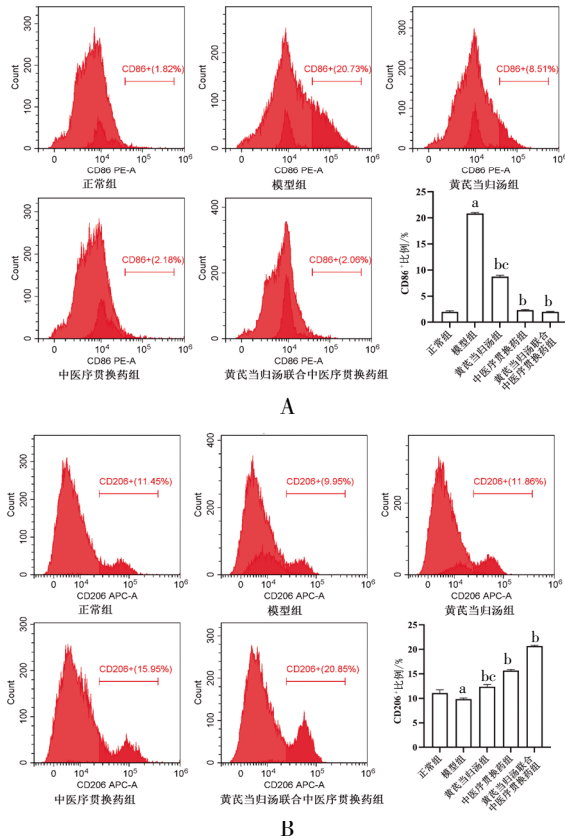
图5 各组大鼠创面组织中CD31(A)、VEGF(B)蛋白表达情况 (免疫组织化学染色, $\times 400$)

2.4 各组大鼠创面组织中巨噬细胞数量比较 与正常组比较,模型组大鼠创面组织中CD86⁺巨噬细胞增加,CD206⁺巨噬细胞减少($P<0.05$);与模型组比较,黄芪当归汤组和中医序贯换药组大鼠创面组织中CD86⁺巨噬细胞均减少,CD206⁺巨噬细胞均增加($P<0.05$);与黄芪当归汤组和中医序贯换药组比较,黄芪当归汤联合中医序贯换药组大鼠创面组织中CD86⁺巨噬细胞减少,CD206⁺巨噬细胞增加($P<0.05$)。(见表4、图6)

表 4 各组大鼠创面组织中 CD86⁺、CD206⁺巨噬细胞数量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD86 ⁺	CD206 ⁺
正常组	6	1.99 ± 0.21	11.08 ± 0.66
模型组	6	20.83 ± 0.19 ^a	9.83 ± 0.25 ^a
黄芪当归组	6	8.76 ± 0.24 ^{b,c}	12.37 ± 0.46 ^{b,c}
中医序贯换药组	6	2.32 ± 0.13 ^b	15.67 ± 0.25 ^{b,c}
黄芪当归汤联合中医序贯换药组	6	2.01 ± 0.08 ^b	20.70 ± 0.13 ^b

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P < 0.05$ 。



注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P < 0.05$ 。

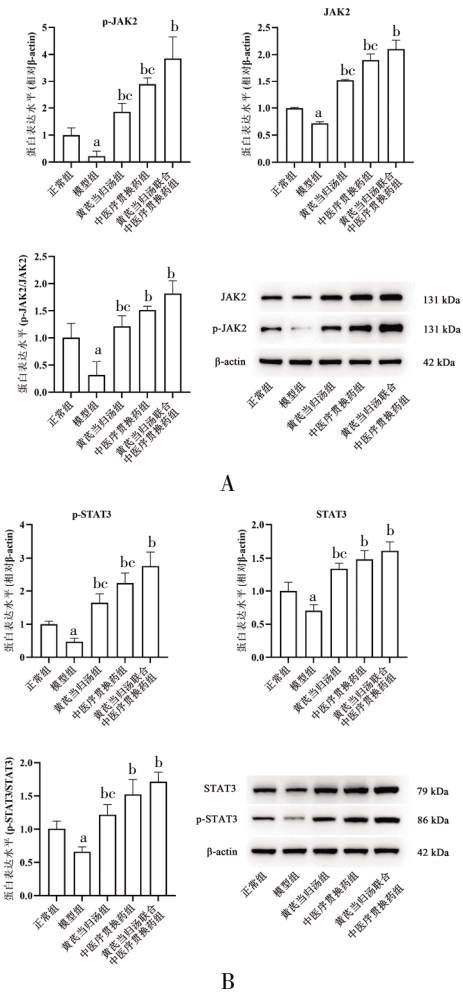
图 6 各组大鼠创面组织中 CD86⁺(A)、CD206⁺(B)巨噬细胞数量的统计情况 ($n=6$)

2.5 各组大鼠创面组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平比较 与正常组比较,模型组大鼠创面组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达均降低($P < 0.05$);与模型组比较,黄芪当归组和中医序贯换药组大鼠创面组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达均升高($P < 0.05$);黄芪当归汤联合中医序贯换药组升高创面组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达的效果分别优于黄芪当归组和中医序贯换药组($P < 0.05$),其中对 JAK2 和 STAT3 磷酸化效果显著优于黄芪当归组($P < 0.05$),略优于中医序贯换药组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 5 各组大鼠创面组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	p-JAK2	JAK2	p-STAT3	STAT3
正常组	6	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.01	21.22 ± 4.07	1.00 ± 0.14
模型组	6	0.22 ± 0.18 ^a	0.72 ± 0.03 ^a	53.90 ± 3.58 ^a	0.70 ± 0.09 ^a
黄芪当归组	6	1.86 ± 0.32 ^{b,c}	1.53 ± 0.01 ^{b,c}	45.82 ± 3.31 ^{b,c}	1.35 ± 0.08 ^{b,c}
中医序贯换药组	6	2.87 ± 0.26 ^{b,c}	1.90 ± 0.01 ^{b,c}	37.97 ± 2.86 ^{b,c}	1.48 ± 0.13 ^b
黄芪当归汤联合中医序贯换药组	6	3.85 ± 0.80 ^b	2.10 ± 0.02 ^b	27.44 ± 4.26 ^b	1.61 ± 0.13 ^b

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P < 0.05$ 。



注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与黄芪当归汤联合中医序贯换药组比较,^c $P < 0.05$ 。

图 5 各组大鼠创面组织中 JAK2、p-JAK2(A)及 STAT3、p-STAT3(B)蛋白表达水平比较 ($n=6$)

3 讨论

肛周脓肿的形成可显著延缓创面组织炎症期的病理转归,导致局部微生物组稳态失衡,抑制细胞外基质(ECM)合成,并引发生长因子与细胞因子网络调控紊乱。持续性炎症微环境可阻滞组织再生进程,继而诱发病理性瘢痕增生及纤维化病变^[11-12]。肛周脓肿术后创面修复作为动态级联反应过程,涵盖炎症应答、细胞增殖分化及组织重塑三期病理生理阶段,其中基质修复细胞群、炎性浸润细胞群、ECM重构及多重生长因子信号通路构成关键分子机制^[13]。值得注意的是,因

肛周解剖结构的特殊性,术后排便动作引发的腹压波动可影响痔静脉丛血流动力学,导致创面微循环障碍、血管新生受阻及局部缺血再灌注损伤,进而增加创面裂开、延迟愈合及继发感染风险^[14]。本研究表明肛周脓肿术后感染模型治疗21 d观察期内呈现创面闭合延迟、组织结构紊乱及促炎介质TNF- α 与IL-6异常积聚等病理特征,说明组织炎症阶段尚未过度完成,而黄芪当归汤与中医序贯换药处理后炎症反应基本消失,炎症因子水平降低,感染创面基本愈合,两者联合处理呈现协同作用,与IRFAN F等^[15]发现生物活性化合物协同可以通过减少炎症和增强血管新生来促进伤口愈合等研究结果一致。说明黄芪当归汤联合中医序贯换药疗法可以缩短炎症过渡阶段,促进肛周脓肿术后创面愈合。

持续性炎症反应作为肛周脓肿术后创面愈合延迟的核心病理环节,其分子机制涉及多系统的复杂交互作用^[16-17]。其中VEGF作为关键促血管生成调控因子,通过血管内皮生长因子受体(VEGFRs)介导的信号级联反应,调控内皮细胞迁移、管腔形成及血管通透性稳态^[18-19]。本研究结果证实大鼠肛周脓肿术后新生组织生成缓慢的原因可能与组织中缺少新生血管有关,黄芪当归汤与中医序贯换药处理后均可促进组织新生血管生成,联用后呈现协同效果,与TANG J Y等^[20]使用黄芪提取物毛蕊异黄酮在体内外上调VEGF表达,诱导新生血管形成结果一致。说明以黄芪、当归等行气活血药物内用,抗感染药物外用的联合治疗有利于创面组织在炎症后快速生成新生血管,促进愈合。这可能与当归的有效提取物促进血管内皮细胞增殖,提高毛细血管的数量,改善微循环,抑制微炎症状态有关^[21]。雷蕾等^[22]研究也表明黄芪与黄芪活性物质能促进难愈性皮肤组织中血管内皮细胞增殖,提高内皮细胞整合素活性,具有较好的促进血管生成的作用。因此,本研究中内服黄芪当归汤,外用中医序贯换药的方法对促进创面血管新生帮助创面愈合存在一定的指导意义。

JAK2/STAT3信号轴作为细胞因子信号转导的核心调控网络,参与细胞增殖、分化、凋亡、迁移和免疫细胞凋亡^[23-24]。有研究表明,JAK-STAT通路可以调控伤口愈合的各个方面,如炎症、血管生成、细胞增殖和迁移、ECM合成等^[25],该通路激活依赖于JAK和STAT的磷酸化并转移到细胞核,最终调节靶基因的转录^[26]。例如:纤维细胞的外泌体可以传递抗炎的mi RNA,促进STAT3磷酸化和巨噬细胞向M2型极化,从而减少促炎细胞因子的产生,增强抗炎细胞因子的分泌^[27]。研究表明,黄芪、当归或其有效成分的药物也可以通过激活JAK-STAT通路,诱导巨噬细胞M2极化发挥抗炎作用^[28-29],为本实验探讨黄芪当归汤促进肛周脓肿术后创面愈合的机制提供基础。本实验表明,肛周脓肿术后创面出现JAK2/STAT3通路被抑制的现象,且组织中巨噬细胞平衡倾向M1极化,诱导炎症因子大量累积,这可能是组织中新生血管形成受阻的主要机制。黄芪当归汤和中医序贯疗法干预后,创面组织中JAK2/STAT3通路被激活,巨噬细胞平衡逐渐倾向M2极化,观察到炎症因子含量降低,促使血管形成因子聚集与组织新生血管形成,说明黄芪当归汤可能通过激活JAK2/STAT3减少炎症与促进新生血管形成,与中医序贯疗法可能存在协同效果。

综上所述,黄芪当归汤内用联合中医序贯外用治疗肛周

脓肿术后创面愈合缓慢的机制可能与激活创面组织中JAK2/STAT3通路,调节巨噬细胞平衡,减少炎症并促进新生血管有关,具有一定的临床指导价值。

参考文献

- [1] DONG S J, CHEN B X, ZHANG J. Study on the factors influencing the prognosis after perianal abscess surgery[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 334.
- [2] HONG J C, CHEN J S, JIANG Z J, et al. Microbiota in adult perianal abscess revealed by metagenomic next-generation sequencing[J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(4): e0347423.
- [3] SAROFIM M, OOI K. Reviewing perianal abscess management and recurrence: Lessons from a trainee perspective[J]. ANZ J Surg, 2022, 92(7-8): 1781-1783.
- [4] 王祥盛, 胡冰辉, 马万里, 等. 肛周脓肿术后切口感染病原菌及其危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(11): 1702-1705.
- [5] LIANG S, MA W J, JIA S H, et al. Application of platelet-rich-plasma in the postoperative treatment of perianal abscess pseudohealing: A case report[J]. Medicine, 2023, 102(46): e35996.
- [6] 张军民, 周凤如. 中药分期熏洗联合马应龙痔疮膏换药对肛周脓肿术后促愈效果的临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(9): 136-138.
- [7] 梁勇, 高原, 贺金玲, 等. 肛周脓肿术后的中医证候及病理因素文献研究[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(4): 832-834.
- [8] 李滢, 邹毅, 王塘, 等. 基于细胞衰老的中药复方序贯疗法改善癌性溃疡研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(9): 3039-3045.
- [9] 曹圆. 基于古今医案云平台的中医药治疗糖尿病足的用药规律研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [10] 吴超, 王彩星, 韩瑜娇. 连翘苷对肛周脓肿大鼠创面血管新生的促进作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(12): 1435-1442.
- [11] SWOBODA L, HELD J. Impaired wound healing in diabetes[J]. J Wound Care, 2022, 31(10): 882-885.
- [12] 师九平, 卢临生, 赵晨翔, 等. 四黄生肌汤在热毒炽盛证肛周脓肿术后患者中的应用效果[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(8): 119-122.
- [13] SHALER C R, PARCO A A, ELHENAWY W, et al. Psychological stress impairs IL22-driven protective gut mucosal immunity against colonising pathobionts[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6664.
- [14] 曹晖, 高亚, 徐文静. 冰纳米乳对肛周脓肿术后创面修复的影响[J]. 中医导报, 2018, 24(10): 81-84.
- [15] IRFAN F, JAMEEL F, KHAN I, et al. Role of quercetin and rutin in enhancing the therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cold induced burn wound [J]. Regen Ther, 2022, 21: 225-238.
- [16] COENTRO J Q, PUGLIESE E, (下转第54页)

- 干预哮喘大鼠气道炎症的机制研究[J].中医药导报, 2024, 30(2): 1-7, 19.
- [9] 董洪珍, 黄慧婷, 周游, 等. 益气、活血、化痰法不同组合对 COPD 大鼠炎症反应及气道黏液高分泌的干预作用[J]. 中医药导报, 2023, 29(12): 7-11.
- [10] 陈秋仪, 任培中, 弓雪峰, 等. 加减乌梅丸颗粒对哮喘大鼠激素干预模型肺通气功能及 I、III 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 11-16.
- [11] 吴一飞, 巩江, 令恒莉, 等. 返魂草的药学研究进展[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(6): 436-437.
- [12] 章澳, 彭朗萍, 谭卫, 等. 苏子-半夏对支气管上皮细胞气道黏液高分泌的影响[J]. 山西中医, 2025, 41(2): 58-60, 68.
- [13] 李哲, 玄静, 赵振华, 等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 154-158.
- [14] 张仲景. 金匱要略[M]. 张伊宁, 评译. 北京: 北京联合出版有限公司, 2019.
- [15] 崔爽, 张明倩, 梁五林, 等. LPS 诱导慢性支气管炎急性发作大鼠模型的建立和评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11): 1830-1836.
- [16] 陆松侠, 黄茸茸, 胡健力, 等. 基于 IL-33/ST2 信号通路研究补肺汤对慢性支气管炎大鼠肺组织炎症因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(23): 5826-5830.
- [17] 傅钰, 范红艳, 杨颖杰, 等. 返魂草提取物的药理作用研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2014, 35(4): 294-297.
- [18] 贾东旭, 唐燕, 周婷婷, 等. 返魂草颗粒抗氧化部位分析及活性研究[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(6): 1129-1134.
- [19] 张立秋, 李岩, 高颖, 等. 返魂草不同部位绿原酸含量测定及体外抑菌活性研究[J]. 人参研究, 2024, 36(2): 24-27.
- [20] 孙佳丹, 王晓波, 姜爽, 等. 返魂草素 II 对全氟异丁烯致大鼠吸入性急性肺损伤的预防作用[J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(4): 444-448.
- [21] 赵光云, 王晓波, 裴荣刚, 等. 返魂草素 II 对小鼠 PFIB 吸入性急性肺损伤的预防作用[J]. 解放军药理学学报, 2013, 29(1): 13-17.
- [22] 李超, 申国玺, 项丽玲, 等. 不同产地半夏主要药理作用分析[J]. 安徽农业科学, 2024, 52(9): 147-151.
- [23] 周亚丽, 杨萍, 李喜香, 等. 半夏化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测[J]. 中草药, 2024, 55(14): 4939-4952.
- [24] 赵丽, 徐加兵, 陈晓兰, 等. 半夏地上、地下部分活性成分分析及镇咳作用比较[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1337-1342.
- [25] 毕静贤, 李珊, 任思维, 等. 半夏提取物调控 TNF- α /NOX2 通路对巨噬细胞极化及细支气管炎小鼠肺损伤的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(02): 229-239.
- [26] 宋敏, 刁婷婷, 齐琪琪, 等. 不同产地法半夏化学核苷类成分及其对寒饮蕴肺模型小鼠的作用研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(21): 3260-3267.

(收稿日期: 2024-02-25 编辑: 时格格)

- (上接第37页) HANLEY G, et al. Current and upcoming therapies to modulate skin scarring and fibrosis [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 146: 37-59.
- [17] ALMADANI Y H, VORSTENBOSCH J, DAVISON P G, et al. Wound healing: A comprehensive review [J]. Semin Plast Surg, 2021, 35(3): 141-144.
- [18] PHAN T C L, CHIANG Y S, SU M J, et al. Topical clonidine accelerates cutaneous wound healing in diabetic rats by regulating the expression of related cytokine signaling[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(6): 5668-5681.
- [19] YANG B W, LIN Y M, HUANG Y B, et al. Extracellular vesicles modulate key signalling pathways in refractory wound healing[J]. Burns Trauma, 2023, 11: tkad039.
- [20] TANG J Y, LI S, LI Z H, et al. Calycosin promotes angiogenesis involving estrogen receptor and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in zebrafish and HUVEC[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11822.
- [21] 郑晓怡. 中医祛腐生肌法换药促进肛周脓肿肛瘘患者术后创面愈合的临床效果观察[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(31): 4475-4477.
- [22] 雷蕾, 万果果, 耿小玉, 等. 中药及活性成分促进伤口愈合的研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(6): 2113-2122.
- [23] WANG Y, NIE X B, LIU S J, et al. Curcumol attenuates endometriosis by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2021, 28: 934914.
- [24] XIN P, XU X Y, DENG C J, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210.
- [25] JERE S W, ABRAHAMSE H, HOURELD N N. The JAK/STAT signaling pathway and photobiomodulation in chronic wound healing[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 73-79.
- [26] HU X Y, LI J, FU M R, et al. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6: 402.
- [27] TANG D S, CAO F, YAN C S, et al. Extracellular vesicle/macrophage axis: Potential targets for inflammatory disease intervention[J]. Front Immunol, 2022, 13: 705472.
- [28] 胡美薇, 杨阳, 陈春梅, 等. 基于巨噬细胞极化研究加味黄芪建中汤治疗糖皮质激素耐药或复发免疫性血小板减少症作用机制[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(1): 110-116.
- [29] 郑晓佳, 刘阳, 孙建慧, 等. 加味当归芍药散对慢性萎缩性胃炎大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(5): 580-587.

(收稿日期: 2025-03-08 编辑: 刘国华)