

紫榆膏调控Ras/Raf/ERK通路对肛周脓肿大鼠术后创面愈合的影响机制^Δ

陈月*, 封三花, 陈善虎[#](河北省中医院肛肠二科, 石家庄 050000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)21-2668-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.09



摘要 **目的** 基于Ras/Raf蛋白激酶(Raf)/胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,研究紫榆膏对肛周脓肿大鼠术后创面愈合的影响机制。**方法** 将大鼠随机分为对照组、模型组、凡士林组(即阳性对照组,25 mg/cm²)、紫榆膏组(25 mg/cm²)、紫榆膏+PD98059(ERK抑制剂)组(25 mg/cm²紫榆膏+300 μg/L PD98059溶液10 μL),每组12只。各组大鼠背部切圆形切口,除对照组外,均滴加粪便上清液以复制肛周脓肿模型。造模成功后,给药组大鼠涂抹相应药物,每天1次,连续14 d。测量大鼠给药第0、7、14 d时的创面面积,并计算创面愈合率;检测大鼠血清中炎症因子[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)]和生长因子[碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、表皮生长因子(EGF)]水平;观察大鼠创面组织病理学形态;免疫组化法检测大鼠创面组织中分化簇34(CD34)、血管内皮生长因子(VEGF)表达水平;Western blot法检测大鼠创面组织中Ras/Raf/ERK信号通路相关蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠给药第7、14 d时的创面愈合率,血清中bFGF、EGF水平,创面组织中新生毛细血管数和CD34、VEGF、Ras、Raf1、ERK1、ERK2表达水平均显著降低/减少($P<0.05$);血清中TNF-α、IL-6水平均显著升高($P<0.05$);创面组织病理损伤严重,表皮变薄,只有少量肉芽形成。与模型组比较,紫榆膏组、凡士林组大鼠上述定量指标水平均显著改善($P<0.05$);创面组织病理损伤明显改善,表皮增厚,有大量新生毛细血管和肉芽形成。与紫榆膏组比较,紫榆膏+PD98059组大鼠上述大部分定量指标水平均显著逆转($P<0.05$),创面组织病理损伤明显加重。**结论** 紫榆膏可减轻肛周脓肿大鼠术后创面炎症反应,促进血管生成和创面愈合,其作用机制可能与激活Ras/Raf/ERK信号通路活性有关。

关键词 紫榆膏;Ras/Raf/ERK信号通路;肛周脓肿;创面愈合;血管生成

Mechanism of Ziyu ointment in regulating the Ras/Raf/ERK signaling pathway to influence the postoperative wound healing in rats with perianal abscess

CHEN Yue, FENG Sanhua, CHEN Shanhu (Dept. Two of Anorectal Surgery, Hebei Provincial Hospital of TCM, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the effects of Ziyu ointment on postoperative wound healing in rats with perianal abscess based on Ras/Raf protein kinase (Raf)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway. **METHODS** The rats were randomly divided into control group, model group, vaseline treatment group (positive control group, 25 mg/cm²), Ziyu ointment group (25 mg/cm²), Ziyu ointment+PD98059 (ERK inhibitor) group (25 mg/cm² Ziyu ointment+300 μg/L PD98059 solution 10 μL), with 12 rats in each group. A circular incision was made on the backs of rats in each group. Except for the control group, fecal supernatant was applied dropwise to induce the perianal abscess model. After successful modeling, corresponding drugs were applied topically to rats in administration group, once a day, for 14 consecutive days. The wound areas of the rats were measured on days 0, 7 and 14 of drug administration, and the wound healing rates were calculated. The levels of inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6)] and growth factors [basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF)] in the serum of the rats were detected. The histopathological morphology of the wound tissues in the rats was also observed. Immunohistochemistry was used to detect the expressions of cluster of differentiation 34 (CD34) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the wound tissues of rats. Western blot was used to detect the expressions of the proteins related to the Ras/Raf/ERK signaling pathway in the wound tissues of rats. **RESULTS** Compared with control group, the wound healing rates on days 0, 7 and 14 of drug administration, serum levels of bFGF and EGF, the number of newly formed capillaries in the wound tissues, and the expression levels of CD34, VEGF, Ras, Raf1, ERK1 and ERK2 in the wound tissues of rats in the model group

were all significantly decreased ($P<0.05$); however, serum levels of TNF-α and IL-6 were all significantly increased ($P<0.05$). The histopathological damage to the wound tissue was severe, with a thinned epidermal layer and only a small amount of granulation tissue formation. Compared with model

Δ 基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(No.2025001)

* 第一作者 主管护师。研究方向:肛肠疾病的临床药理研究。

E-mail:egcuyq@163.com

通信作者 主治医师,硕士。研究方向:结直肠肿瘤外科及大肠肛门病研究。E-mail:f1ehn7@163.com

group, the levels of the aforementioned quantitative indicators in rats from the Ziyu ointment group and vaseline group were significantly improved ($P<0.05$). The histopathological damage to the wound tissue was notably ameliorated, with increased epidermal thickness and the formation of a substantial number of newly formed capillaries and granulation tissue. Compared with Ziyu ointment group, the levels of most of the aforementioned quantitative indicators in rats from the Ziyu ointment+PD98059 group were significantly reversed ($P<0.05$), the histopathological damage to the wound tissue was markedly aggravated. **CONCLUSIONS** Ziyu ointment may alleviate the postoperative inflammatory response in the wound of rats with perianal abscess, promote angiogenesis and wound healing. Its mechanism of action may be related to the activation of the Ras/Raf/ERK signaling pathway.

KEYWORDS Ziyu ointment; Ras/Raf/ERK signaling pathway; perianal abscess; wound healing; angiogenesis

肛周脓肿属于肛门直肠科疾病,主要是受糖尿病、血液病、放化疗等多种因素影响导致患者抵抗力下降,进而促使粪便下移时,使其携带的大肠杆菌、链球菌等在肛隐窝处大量繁殖,从而引发感染,导致患者出现肛周疼痛、发热^[1]。针对肛周脓肿,目前主要通过手术切除脓肿及引流进行治疗,然而由于其位置特殊,术后创面极易反复感染,甚至促使免疫功能差的患者形成瘻管,从而严重影响患者生活质量^[2-3]。

中医药因治疗安全、药效持久且副作用小而备受关注。紫榆膏是河北省中医院院内制剂(冀药制字Z20051134),由紫草、地榆、忍冬藤等多味中药组成,具有抗菌消炎、抗氧化等多种生物活性,常外敷用于促进伤口愈合等^[4]。本课题组前期研究显示,利用紫榆膏进行“煨脓长肉”中药换药法治疗,可显著升高患者血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的水平,促进患者肛周坏死性筋膜炎术后伤口愈合^[5]。然而,紫榆膏是否可促进肛周脓肿术后创面愈合尚不明确。Ras/Raf蛋白激酶(Raf protein kinase, Raf)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路是参与多种伤口愈合进程的关键通路,研究显示,激活Ras/Raf/ERK信号通路可以促进大鼠皮肤伤口愈合^[6]。基于此,本研究拟基于Ras/Raf/ERK信号通路,探究紫榆膏对肛周脓肿大鼠术后创面愈合的影响,以期对肛周脓肿术后创面修复提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

SpectraMax iD3型多功能酶标仪购自美谷分子仪器(上海)有限公司;RX50型光学显微镜购自思科诺思生物科技(北京)有限公司;DM IL LED型荧光显微镜购自德国Leica公司;WFH-103型凝胶成像分析系统购自北京泰泽嘉业科技发展有限公司。

1.2 药品与试剂

紫榆膏(由紫草、地榆、白芷、当归、忍冬藤、冰片组

成)由河北省中医院特制;ERK抑制剂PD98059(纯度 $\geq 98\%$,批号52916ES08)购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号分别为CSB-E11987r-1、EK0412)购自上海恒斐生物科技有限公司;bFGF、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)ELISA试剂盒(批号分别为QN-PS1593、QY-Q6920)购自上海岑特生物科技有限公司;兔源分化簇34(cluster of differentiation 34, CD34)、VEGF多克隆抗体(批号分别为A00885-1、BA0407)购自武汉博士德生物工程有限公司;兔源Ras、Raf1多克隆抗体(批号分别为48578、21566)购自南京赛戈巍生物科技有限公司;兔源ERK1、ERK2多克隆抗体(批号分别为orb38045、orb704389)购自武汉博欧特生物科技有限公司;兔源 β -肌动蛋白(β -actin, 批号U33-486A-S)购自攸碧艾(上海)生物技术有限公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(批号A21020)购自亚科因(武汉)生物技术有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠,7~8周龄,体重(200 ± 20)g,购自维通达(固安)生物技术有限公司,动物生产许可证号为SCXK(冀)2024-002。大鼠饲养于温度(25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度55%~65%,每12 h光暗交替的环境中,自由饮食、饮水。本研究动物实验均在维通达(固安)生物技术有限公司完成,并获得该公司的动物伦理委员会审批(批号为WTD-202407316)。

1.4 实验用粪便

本研究所用人新鲜粪便由健康志愿者捐赠而得,已获捐赠者知情同意书及河北省中医院的伦理审查委员会批准(批准号为2024010206)。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

将60只大鼠随机分为对照组、模型组、凡士林组(即阳性对照组)、紫榆膏组、紫榆膏+PD98059组,每组12只。除对照组外,其余各组大鼠用戊巴比妥钠(30

mg/kg)麻醉后俯卧固定,用手术刀在其背部切直径为2 cm的圆形切口,并在该切口上滴加1 mL粪便上清液(将人新鲜粪便与生理盐水混匀,离心取上清液即得),再用纱布覆盖;另外,将大鼠戴上颈环防止其舔舐切口。对照组大鼠同法复制切口,但不滴加粪便上清液。48 h后,若发现切口创面出现伴有粪臭味的脓性分泌物,则表示造模成功^[7]。将所有大鼠的切口清洗后,再用纱布覆盖48 h后进行给药处理:紫榆膏组与凡士林组大鼠每日按25 mg/cm²涂抹紫榆膏或凡士林^[8],并用新纱布包裹固定;紫榆膏+PD98059组大鼠每日按25 mg/cm²涂抹紫榆膏和10 μ L PD98059溶液(300 μ g/L)^[9],并用新纱布包裹固定;模型组和对照组大鼠只用指尖轻轻触碰创面,然后用新纱布包裹。各组每日给药1次,连续14 d。给药过程中,实验人员均佩戴无菌手套处理切口。

2.2 创面愈合情况观察

给药期间,测量大鼠给药第0、7、14 d时的创面面积,并计算创面愈合率,创面愈合率(%)=(初始创面面积-某时间点创面面积)/初始创面面积 $\times$ 100%。

2.3 血清中炎症因子及生长因子水平检测

给药结束后,用戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血;血样以2 000 r/min离心10 min取上清液,采用ELISA试剂盒检测大鼠血清中炎症因子(TNF- α 、IL-6)和生长因子(bFGF、EGF)水平。

2.4 创面组织病理学形态观察

取血完成后,处死大鼠,各组任选其中6只大鼠取创面组织,清洗后用4%多聚甲醛固定;经脱水透明、浸蜡包埋处理后进行切片;取部分切片,经脱蜡、苏木素染核、盐酸乙醇分化、伊红染质、脱水透明后封片;采用显微镜观察创面组织的病理学形态,并选取5个视野统计新生毛细血管数。

2.5 创面组织中CD34、VEGF表达检测

采用免疫组化法检测。取“2.4”项下剩余切片,经脱蜡处理后进行抗原修复,加入3% H₂O₂进行灭活处理;以脱脂牛奶封闭后,于4 $^{\circ}$ C下加入CD34、VEGF一抗(稀释度为1:50)孵育过夜,再置于室温下与二抗孵育2 h;经显色处理后,采用荧光显微镜观察CD34、VEGF蛋白的阳性染色(棕色)情况,并用Image软件分析各蛋白的平均光密度值,以表示CD34、VEGF蛋白的表达水平。

2.6 创面组织中Ras/Raf/ERK信号通路相关蛋白表达检测

采用Western blot法检测。取各组剩余6只大鼠的创面组织适量,用蛋白裂解液提取总蛋白,经定量后,进行变性处理;取变性蛋白适量进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,再将蛋白转入PVDF膜后用5%脱脂奶粉封闭;加入Ras、Raf1、ERK1、ERK2、 β -actin一抗(稀释度分别为1:1 000、1:500、1:500、1:500、1:4 000)

于4 $^{\circ}$ C孵育过夜,次日加入相应二抗孵育2 h;以ECL进行显色处理,经凝胶成像系统成像后,采用Image软件分析各蛋白的灰度值,以目的蛋白与内参蛋白(β -actin)的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。

2.7 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 紫榆膏对肛周脓肿大鼠创面愈合的影响

与对照组比较,模型组大鼠给药第0、7、14 d时的创面愈合率均显著降低($P<0.05$);与模型组比较,紫榆膏组、凡士林组大鼠给药第7、14 d时的创面愈合率均显著升高($P<0.05$);与紫榆膏组比较,紫榆膏+PD98059组大鼠给药第7、14 d时的创面愈合率均显著降低($P<0.05$)。结果见图1、表1。

3.2 紫榆膏对肛周脓肿大鼠血清中炎症因子及生长因子水平的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清中TNF- α 、IL-6水平均显著升高($P<0.05$),bFGF、EGF水平均显著降低($P<0.05$);与模型组比较,紫榆膏组、凡士林组大鼠血清中TNF- α 、IL-6水平均显著降低($P<0.05$),bFGF、EGF水平均显著升高($P<0.05$);与紫榆膏组比较,紫榆膏+PD98059组大鼠血清中TNF- α 、IL-6水平均显著升高($P<0.05$),bFGF、EGF水平均显著降低($P<0.05$)。结果见表2。

3.3 紫榆膏对肛周脓肿大鼠创面组织病理学形态的影响

对照组大鼠创面组织中可见大量新生毛细血管及肉芽;模型组大鼠创面组织病理损伤严重,表皮变薄,细胞排列紊乱,只有少量肉芽形成;紫榆膏组、凡士林组大鼠创面组织病理损伤情况相比模型组明显改善,表皮增厚,有大量新生毛细血管和肉芽形成;紫榆膏+PD98059组大鼠创面组织病理损伤情况相比紫榆膏组明显加重。与对照组[(9.64 $\pm$ 1.02)个]比较,模型组大鼠创面组织中新生毛细血管数[(6.02 $\pm$ 0.65)个]显著减少($P<0.05$);与模型组比较,紫榆膏组、凡士林组大鼠创面组织中新生毛细血管数[分别为(14.25 $\pm$ 1.59)、(15.48 $\pm$ 1.73)个]均显著增加($P<0.05$);与紫榆膏组比较,紫榆膏+PD98059组大鼠创面组织中新生毛细血管数[(6.83 $\pm$ 0.71)个]显著减少($P<0.05$)。结果见图2。

3.4 紫榆膏对肛周脓肿大鼠创面组织中CD34、VEGF表达的影响

与对照组比较,模型组大鼠创面组织中CD34、VEGF蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$);与模型组比

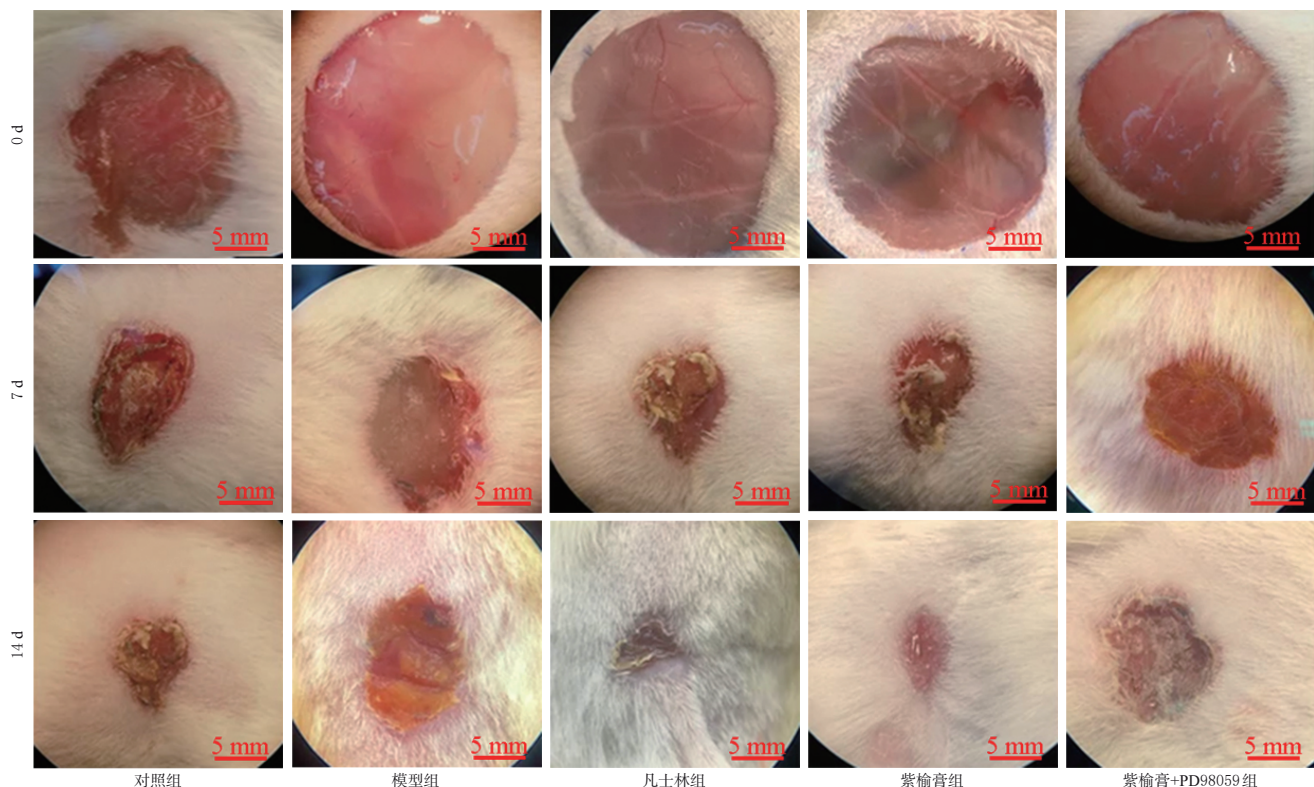


图1 各组大鼠创面愈合情况观察结果

表1 各组大鼠创面愈合率比较($\bar{x} \pm s, n=12, \%$)

组别	0 d	7 d	14 d
对照组	23.89 ± 2.58	51.37 ± 5.38	74.64 ± 7.72
模型组	11.06 ± 1.21 ^a	30.28 ± 3.15 ^a	52.43 ± 5.53 ^a
凡士林组	11.19 ± 1.26	62.35 ± 6.48 ^b	88.35 ± 9.34 ^b
紫榆膏组	11.23 ± 1.29	66.41 ± 6.92 ^b	93.57 ± 9.86 ^b
紫榆膏+PD98059组	11.08 ± 1.22	32.57 ± 3.46 ^c	55.69 ± 5.87 ^c

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与紫榆膏组比较, $P < 0.05$ 。

表2 各组大鼠炎症因子及生长因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

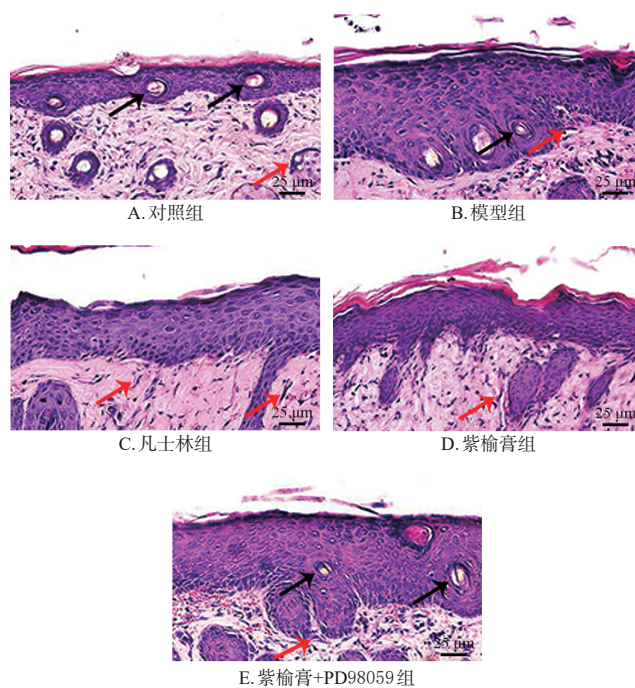
组别	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)	bFGF/(pg/mL)	EGF/(pg/mL)
对照组	47.55 ± 5.12	77.59 ± 8.15	46.32 ± 5.22	287.53 ± 30.45
模型组	102.83 ± 11.23 ^a	133.46 ± 14.72 ^a	24.67 ± 2.57 ^a	150.42 ± 18.26 ^a
凡士林组	38.69 ± 4.06 ^b	67.53 ± 7.11 ^b	55.34 ± 6.26 ^b	305.29 ± 34.61 ^b
紫榆膏组	30.56 ± 3.27 ^b	58.47 ± 6.03 ^b	57.83 ± 6.38 ^b	317.44 ± 35.82 ^b
紫榆膏+PD98059组	87.42 ± 9.51 ^c	119.53 ± 12.69 ^c	25.41 ± 2.73 ^c	172.46 ± 19.38 ^c

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与紫榆膏组比较, $P < 0.05$ 。

较, 紫榆膏组、凡士林组大鼠创面组织中CD34、VEGF蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$); 与紫榆膏组比较, 紫榆膏+PD98059组大鼠创面组织中CD34、VEGF蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。结果见图3、表3。

3.5 紫榆膏对肛周脓肿大鼠创面组织中Ras/Raf/ERK信号通路相关蛋白表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠创面组织中Ras、Raf1、ERK1、ERK2蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$); 与模



注: 黑色箭头所指为毛细血管; 红色箭头所指为成纤维细胞。

图2 各组大鼠创面组织病理学形态观察显微图(HE染色)

型组比较, 紫榆膏组、凡士林组大鼠创面组织中Ras、Raf1、ERK1、ERK2蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$); 与紫榆膏组比较, 紫榆膏+PD98059组大鼠创面组织中ERK1、ERK2蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。结果见图4、表4。

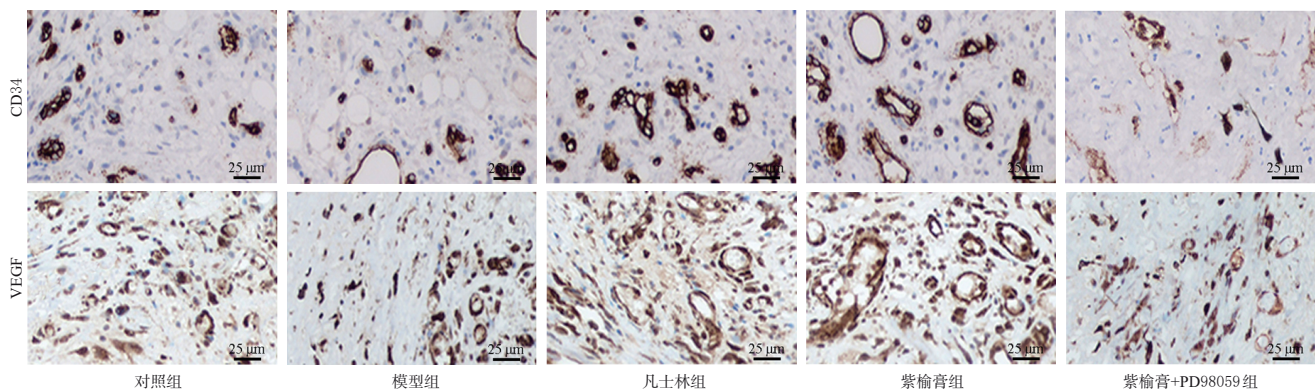
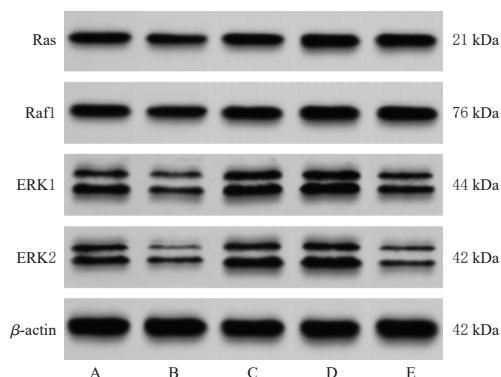


图3 各组大鼠创面组织中CD34、VEGF蛋白表达的免疫组化图

表3 各组大鼠创面组织中CD34、VEGF蛋白的平均光密度值比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	CD34	VEGF
对照组	0.79 ± 0.09	0.63 ± 0.07
模型组	0.51 ± 0.06^a	0.42 ± 0.05^a
紫榆膏组	0.92 ± 0.10^b	0.76 ± 0.08^b
凡士林组	0.87 ± 0.09^b	0.70 ± 0.08^b
紫榆膏+PD98059组	0.58 ± 0.07^c	0.49 ± 0.06^c

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与紫榆膏组比较, $P < 0.05$ 。



A: 对照组; B: 模型组; C: 紫榆膏组; D: 凡士林组; E: 紫榆膏+PD98059组。

图4 各组大鼠创面组织中Ras/Raf/ERK信号通路相关蛋白表达的电泳图

表4 各组大鼠创面组织中Ras/Raf/ERK信号通路相关蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	Ras/ β -actin	Raf1/ β -actin	ERK1/ β -actin	ERK2/ β -actin
对照组	0.59 ± 0.07	0.63 ± 0.07	0.51 ± 0.06	0.45 ± 0.05
模型组	0.36 ± 0.05^a	0.42 ± 0.05^a	0.30 ± 0.04^a	0.23 ± 0.03^a
凡士林组	0.68 ± 0.08^b	0.77 ± 0.09^b	0.60 ± 0.07^b	0.52 ± 0.06^b
紫榆膏组	0.74 ± 0.08	0.80 ± 0.09	0.67 ± 0.07^b	0.58 ± 0.07^b
紫榆膏+PD98059组	0.75 ± 0.08^b	0.85 ± 0.09^b	0.38 ± 0.05^c	0.29 ± 0.04^c

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与紫榆膏组比较, $P < 0.05$ 。

4 讨论

紫榆膏由紫草、地榆、白芷、当归、忍冬藤、冰片组成,具有抗炎、杀菌、消肿止痛等作用,被广泛用于术后创口愈合。研究显示,紫榆膏联合痛痒清洗剂可减轻炎症反应,减少创面渗液,进而促进肛瘘术后创面愈合^[10];

紫榆膏外敷联合中药汤剂会阴冲洗可缓解疼痛,减少感染,从而促进会阴侧切术后产妇的切口愈合^[11]。由此推测,紫榆膏可能对肛周脓肿大鼠术后创面愈合具有修复作用。

炎症反应是细菌感染导致肛周脓肿的关键过程,也是肛周脓肿术后创面愈合初期的主要表现,研究显示,降低炎症因子TNF- α 、IL-6水平可抑制炎症反应,从而促进急性肛周脓肿术后创面愈合,进而加快肛门功能恢复^[12-13]。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠血清中TNF- α 、IL-6水平升高,而经紫榆膏处理后,大鼠血清中TNF- α 、IL-6水平降低。这提示紫榆膏可减轻大鼠肛周脓肿术后创面的炎症反应。

促进创面组织血管生成是加速创面愈合的重要因素,bFGF、EGF、VEGF等生长因子在再生治疗中被广泛关注^[14]。研究显示,增强bFGF和EGF表达可促进成纤维细胞增殖和创面愈合^[15],还可改善创面微循环,加速创面代谢^[16];增强VEGF表达可促进血管生成,进而促进创面愈合^[17]。CD34是血管生成的标志物,其可通过维持造血功能及促进血管发育,来参与血管的生成和修复过程。研究显示,增强CD34表达可促进人脐静脉内皮细胞血管生成,从而促进糖尿病足溃疡创面的愈合^[18]。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠血清中bFGF、EGF水平和创面组织中CD34、VEGF表达水平均降低;经紫榆膏处理后,大鼠血清中bFGF、EGF水平和创面组织中CD34、VEGF表达水平均升高。这提示紫榆膏可通过促进创面组织血管生成,进而促进肛周脓肿大鼠术后创面修复。

当创伤发生时,EGF被激活并磷酸化位于细胞膜上的受体酪氨酸激酶,磷酸化的受体酪氨酸激酶与生长因子受体结合蛋白2结合后,促进Ras活化并与Raf结合使其被激活,从而活化ERK1、ERK2,促进细胞增殖分化等生物学进程,进而加速血管生成,促进创面愈合^[19]。研究显示,激活Ras/Raf/ERK信号通路,一方面可促进血管生成和上皮形成,进而促进伤口愈合^[20];另一方面可激活下游的VEGF途径,促进血管内皮细胞的增殖与迁

移,进而促进创面血管新生^[21-22]。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠创面组织中Ras/Raf/ERK信号通路相关蛋白表达下调;经紫榆膏处理后,Ras/Raf/ERK信号通路相关蛋白表达上调。由此推测,紫榆膏可能通过激活Ras/Raf/ERK信号通路活性,促进肛周脓肿大鼠术后创面愈合。为验证这一猜想,本研究进行了验证实验,结果发现,ERK抑制剂PD98059可逆转紫榆膏对肛周脓肿大鼠术后创面的修复作用。

综上所述,紫榆膏可减轻肛周脓肿大鼠术后创面炎症反应,促进血管生成和创面愈合,其作用机制可能与激活Ras/Raf/ERK信号通路活性有关。

参考文献

[1] GOLDBURG S R, STROBER B E, PAYETTE M J. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(5):1045-1058.

[2] AMATO A, BOTTINI C, DE NARDI P, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICC position statement[J]. Tech Coloproctol, 2020, 24(2):127-143.

[3] KATA A, ABELSON J S. Anorectal abscess[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2024, 37(6):368-375.

[4] 冯江雪,薄灵芳,李彦丽,等. 化瘀消肿洗剂配合紫榆膏促进混合痔术后创面愈合的临床研究[J]. 河北中医, 2017, 39(10):1490-1493.

[5] 许建成,吴春晓,戚文月,等. “煨脓长肉”中药换药法治疗肛周坏死性筋膜炎术后伤口临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10):2465-2467.

[6] LI T Y, SUN Y J, WANG J Q, et al. Promoted skin wound healing by tail-amputated *Eisenia foetida* proteins via the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. ACS Omega, 2023, 8(15):13935-13943.

[7] 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.

[8] 王霞,刘志青,秦志娟,等. 紫榆膏对创面愈合大鼠肉芽组织TGF-β/Smad信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(2):387-392.

[9] 李洋,陈庆良,张帆. Z-没药甾酮经ERK/MAPK通路对糖尿病大鼠皮肤溃疡的祛腐生肌作用及机制[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(6):557-562.

[10] 王琦琪,薛伟彩,赖继超,等. 紫榆膏联合痛痒消洗剂对肛瘻术后创面愈合的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(1):59-62, 71.

[11] 唐翠,王霞,刘志青,等. 紫榆膏外敷联合中药汤剂会阴

冲洗对会阴侧切术后产妇切口疼痛、感染及愈合效果的影响[J]. 中国药业, 2023, 32(9):94-97.

[12] 王跃成,赵纪波,信梦辰. 消痈汤熏洗合三间隙引流术对急性肛周脓肿疗效及血清IL-6、IL-8、IL-10及TNF-α水平的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(2):342-344.

[13] 王燕燕,梁想,李玲玲,等. 托里透毒汤口服联合紫草纱条引流促进肛周脓肿术后创面愈合的研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4):243-247.

[14] MIATMOKO A, HARIWAN B S, CAHYANI D M, et al. Prospective use of amniotic mesenchymal stem cell metabolite products for tissue regeneration[J]. J Biol Eng, 2023, 17(1):11.

[15] GONG T, WU M J, FAN X M, et al. Lentivirus-mediated subcutaneous JAM-A modification promotes skin wound healing in a mouse model by strengthening the secretory function and proliferation of fibroblasts[J]. Cell Biol Int, 2022, 46(8):1227-1235.

[16] TIAN S, GUO L, SONG Y G, et al. *Radix Salvia miltiorrhiza* ameliorates burn injuries by reducing inflammation and promoting wound healing[J]. J Inflamm Res, 2023, 16:4251-4263.

[17] XU X, YANG W H, MIAO Z W, et al. Modified hongyu decoction promotes wound healing by activating the VEGF/PI3K/Akt signaling pathway[J]. Acta Biochim Pol, 2023, 70(4):843-853.

[18] 曾子荣,陆正明,罗祖平,等. 马应龙麝香痔疮膏对肛周脓肿术后患者症状控制、肛门功能及Col- I、TGF-β₁、VEGF、EGF水平的影响[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(7):85-90.

[19] XIAO M M, WANG J S, CHEN Y M. E2F2 promotes wound healing of diabetic foot ulcer by regulating CDCA7L transcription[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2023, 131(3):162-172.

[20] ZARE R, ABDOLSAMADI H, SOLEIMANI ASL S, et al. The bFGF can improve angiogenesis in oral mucosa and accelerate wound healing[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2023, 11(4):547-552.

[21] BASHARAT S, MALIK S, SAMAD H U A, et al. Diving deep into healing: the promising role of fish skin in wound recovery[J]. Wounds, 2024, 36(8):274-280.

[22] 肖思民,徐凤英,廖若夷. 基于Ras/Raf/ERK信号通路探讨益气生肌合剂对压力性损伤大鼠创面微小血管生成的作用机制[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(2):185-190.

(收稿日期:2025-05-26 修回日期:2025-09-22)

(编辑:唐晓莲)