



中医药治疗对肛瘻术后创面愈合 相关生长因子的影响*

石佳勇¹, 严巧婧², 毛玲娟¹, 郑雪平^{2△}

1 南京中医药大学, 江苏 南京 210029; 2 南京中医药大学附属南京中医院全国肛肠中心

[摘要] 探讨中医药对治疗肛瘻术后创面愈合因子中表皮细胞生长因子、成纤维细胞生长因子转化生长因子、血管内皮生长因子及其他生长因子的影响, 为中医药治疗该病提供思路。

[关键词] 中医药; 肛瘻术后; 生长因子; 创面愈合

[中图分类号] R657.1+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)02-0142-04

Effects of TCM Therapy on Growth Factors Related to Wound Healing after Anal Fistula Surgery

SHI Jiayong¹, YAN Qiaojing², MAO Lingjuan¹, ZHENG Xueping^{2△}

1 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2 National Anorectal Center, Nanjing Hospital of Chinese Medicine, Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine

Abstract The functions of epidermal growth factor, fibroblast growth factor, transforming growth factor, vascular endothelial growth factor and other growth factors are surveyed in clinic after anal fistula surgery to provide the thinking of would healing after the operation.

Keywords TCM; after anal fistula surgery; growth factor; wound healing

肛瘻是肛管直肠与肛周皮肤相通所形成的异常通道, 临床表现主要是肛周硬结肿痛、破溃流脓及潮湿瘙痒。肛瘻一般难以自愈, 手术是治愈肛瘻的最有效方法。除已纤维化的低位单纯性肛瘻适合切除缝合术^[1], 大部分肛瘻术后创面为开放性, 让肉芽组织从基底部向上生长从而修复整个创面。由于肛门解剖位置特殊, 创面容易感染, 肉芽生长不理想, 易出现桥型愈合。临床报道应用中草药口服、中药熏洗、油膏外敷及温和灸等能加速肛瘻术后创面愈合^[2]。创面修复主要包括三个递进堆叠的阶段: 炎症、增殖和重塑^[3]。愈合的关键在于生长因子、细胞因子、趋化因子^[4]。其中生长因子发挥核心调控作用, 具有激素样性质, 能够刺激细胞分裂、增殖, 促进胶原纤维沉积和上皮细胞增殖以及血管生成, 主要包括表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[5]。故针对近年来肛瘻术后创面愈合相关生长因子的研究内容展开综述。

1 EGF

EGF是一条由53个氨基酸组成的单链多肽, 在组织再生和离子转运过程中起基础性作用^[6]。表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合EGF发生二聚化和自磷酸化, 激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK), 增强上皮细胞和成纤维细胞的增殖及迁移, 刺激细胞外基质蛋白的产生^[7]。张玉玲^[8]研究发现, 单纯性肛瘻术后患者外用白竭散换药, 创面纵径及深度缩小速度加快, EGF表达量增多, 显著促进创面再上皮化。刘伟志^[9]将肛瘻术后患者分为两组, 治疗组予自拟消毒汤内服联合中药保留灌肠, 对照组予高锰酸钾熏洗, 治疗组患者血清EGF和分泌型免疫球蛋白A(Secretory immunoglobulin A, SIgA)水平明显高于对照组, 可有效缩短新生上皮出现和创面愈合时间。王传思等^[10]将负压封闭引流技术应用高位肛周脓肿术后, 可促进创面血液循环, 发现术后7 d血清EGF、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)水平显著升高。王进等^[11]制备出大鼠肛瘻术后模型, 分别用“熏洗一号”、高锰酸

钾、生理盐水熏洗,结果“熏洗一号”组EGF相对表达量显著高于其他组,HE染色示纤维、血管增生明显,表皮增生角化。王克甲等^[12]实验发现背部创周注射重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rh-GH)的大鼠创面组织中生长激素(growth hormone, GH)蛋白较注射生理盐水组持续升高,且EGF、FGF、VEGF水平增高,表达峰值较对照组延长,加速组织生长。

2 FGF

FGF是由FGF1~FGF23组成的大家族,其中FGF15和FGF19可能为同源基因^[13]。在辅助因子硫酸乙酰肝素蛋白多糖和Klotho蛋白的作用下,FGF和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)结合^[14]。激活信号通路内源性肾素血管紧张素系统-丝裂原活化蛋白激酶(renin angiotensin system-mitogen-activated protein kinase, RAS-MAPK)和磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt),促进细胞的增殖分化迁移^[15]。陈文捷等^[16]给46例高位肛瘘患者行切开挂线术联合黄术消瘰方熏蒸,发现治疗后Wexner评分和血清碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)水平高于只行切开挂线术患者。葛巍等^[17]将80例低位单纯性肛瘘切除术后患者分为两组,观察组用加味平胥膏纱条换药,对照组用乳酸依沙吖啶纱条换药,术后14天观察组较对照组bFGF、EGF水平升高显著,愈合时间缩短。黄卫国等^[18]将外用重组人碱性成纤维细胞生长因子(rh-bFGF)应用于肛瘘术后换药,能减少创面渗出,提升肉芽组织质量,和对照组相比愈合时间缩短4~5天。WU等^[19]将结合酸性成纤维细胞生长因子(acid fibroblast growth factor, aFGF)、bFGF的肝素泊洛沙姆水凝胶应用于小鼠急性创面,均能促进细胞增殖和胶原蛋白合成,有利于血管和肉芽组织形成,其中aFGF由于带负电荷更易从水凝胶中释放,HP-aFGF组对创面愈合作用更强。王晓等^[20]在40只新西兰兔背部制备全层皮肤缺损创面,分别用白及、外源性bFGF、白及联合外源性bFGF、生理盐水治疗,7d后检测创面组织,联合组VEGF和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)水平最高,促进新生血管和肌成纤维细胞生成,有助于创面收缩, I型胶原蛋白水平最低,避免瘢痕增生。

3 TGF

转化生长因子是一组能诱导表型细胞转变成

转化态的多肽类物质,依据能否和EGF受体结合分为两类:转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)和TGF- β 。TGF- α 能够结合人内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)中的EGFR,提高VEGF的表达,增强EPCs的增殖和黏附细胞功能^[21]。TGF- β 有三个亚型TGF β 1、TGF β 2和TGF β 3,其中TGF- β 1调节纤维化作用最强,主要通过转化生长因子- β /Smad蛋白(transforming growth factor- β /drosophila mothers against decapentaplegic protein, TGF- β /Smad)途径促进成纤维细胞的增殖分化和细胞外基质合成^[22]。谢昌营等^[23]将100例肛瘘术后患者分为两组,分别用高锰酸钾和肛门洗剂熏洗,1、7、14 d取创面组织行RT-PCR法检测,肛门洗剂组TGF- β 1、VEGF mRNA表达水平均高于对照组。YANG D等^[24]分别用芫花根提取物和磷酸缓冲盐溶液(PBS)给60例肛瘘术后患者换药,7 d后取肉芽组织用Western blot法检测,芫花根提取物组TGF- β 、I型胶原 α 1(collagen type I alpha 1, COL1A1)、III型胶原 α 1(collagen type III alpha 1, COL3A1)、基质金属蛋白酶抑制剂1(tissue inhibitor of metalloproteinases 1, Timp-1)蛋白表达明显升高, MMP-3明显减少,胶原和细胞外基质增多,促进肉芽组织生长。胡捷等^[25]在家兔背部制备出四个感染性创面,分别用冷沉淀、康复新液、湿润烧伤膏、凡士林换药,治疗后3、7 d取创缘组织,测定微血管密度和TGF- β 1蛋白表达情况,结果显示冷沉淀组明显上调TGF- β 1表达水平,能早期促进创面新生毛细血管密度分布。吴淑华等^[26]研究表明,脱管散在感染创面修复早期促进细胞产生TGF- β 1,刺激成纤维细胞合成胶原,抑制胶原蛋白分解,增加新生小血管,同时趋化成纤维细胞和巨噬细胞,促进创面内肉芽组织的增生。

4 VEGF

血管内皮生长因子属血小板源性生长因子家族,不同于PDGF刺激PI3K-Akt通路,VEGF作用于磷脂酶C γ -蛋白激酶C-丝裂原活化蛋白激酶(phospholipase C γ -protein kinase C-mitogen-activated protein kinase, PLC γ -PKC-MAPK)通路,促进血管内皮细胞有丝分裂。血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)通过激活血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1)和血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-

2)调节血管生成和血管通透性,血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)、血管内皮生长因子D(vascular endothelial growth factor D, VEGF-D)结合血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3)调节淋巴管生成^[27]。李禄丰等^[28]实验证实VEGF还可通过缝隙连接蛋白43(Cx43)增强细胞间隙连接,促进内皮祖细胞(EPCs)增殖迁移,有助于血管损伤修复。程先能等^[29]分别用高锰酸钾和肛门洗剂给80例老年肛瘘术后患者熏洗坐浴,术后7天肛门洗剂组创面组织VEGF、VEGFR-2水平高于对照组。李志等^[30]将90例单纯性肛瘘切除术后患者分为三组,分别用湿润生肌膏、龙珠软膏和凡士林换药,术后7天取创面肉芽组织行VEGF、bFGF mRNA表达检测,湿润生肌膏组显著高于其余两组,镜下毛细血管数也显著增多,表明VEGF、bFGF可协同作用促进新生毛细血管形成。孙琦等^[31]实验发现艾灸可提前VEGF表达高峰,加速创面血管内皮细胞增殖,缩短大鼠切线性伤口愈合时间。庄兢等^[32]分别运用胶原蛋白生物工程支架、脂肪来源干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)及联合治疗大鼠难愈性创面,VEGF表达结果显示联合组最高,其次ADSCs组。LEI H等^[33]用透明质酸混合多糖水凝胶外敷新西兰兔背部创面,早期增强VEGF分泌,降低TGF- β 1表达,缓解炎症,加速伤口修复。

5 其他生长因子

血小板源性生长因子(Platelet derived growth factor, PDGF)是存在于血小板 α 颗粒的低分子量促细胞分裂素,有5种二聚体形式,结合PDGF受体激活MAPK和Rho相关蛋白激酶(Rho-associated protein kinase, ROCK)信号通路促进成纤维细胞、血管平滑肌细胞、系膜细胞的增殖及迁移^[34]。丁越等^[35]实验证实PDGF能够剂量依赖性诱导骨髓间充质干细胞向创伤组织处迁移和聚集,从而促进创面愈合。杨煌建等^[36]用红色诺卡菌细胞壁骨架(Nocardia Rubra Cell Wall Skeleton, N-CWS)给小鼠背部创面换药,7 d时创面组织PDGF表达含量高,HE染色显示成纤维细胞增生,毛细血管数增多。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)结构和胰岛素原相似,既具有胰岛素样作用,又能促进细胞有丝分裂,包括IGF-I和IGF-II两种类型。Emmerson E等^[37]实验发现IGF-I可以抑制炎症促进雌激素缺乏小鼠创面愈合。刘诚等^[38]将负载PDGF-BB/IGF-I为

2:1的纳米微球脱细胞人工真皮用于小鼠创面修复时,组织 α -SMA和白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)蛋白表达量最高,愈合所需时间最短。

6 问题与展望

中医将肛瘘术后创面愈合划分为三个重要过程:疮疡祛腐期、生肌长肉期和收口敛皮期^[39]。强调分期辨证施护,炎症期清热解毒,抑制细菌生长,减轻炎症反应;增殖期行气活血,提高细胞生长因子的含量;重塑期软坚散结,调控胶原蛋白含量和细胞增殖活性^[40]。研究发现,增殖和重塑期与早期相比,缺乏炎症刺激,内源性生长因子较少,修复乏力,是创面愈合缓慢的主要原因。另外,重塑期TGF- β 1、TGF- β 2、VEGF、IGF-1等促进胶原沉积,和瘢痕形成正相关,PDGF、TGF- β 3、bFGF、EGF浓度和瘢痕呈反比^[41]。临床上部分高位肛瘘患者瘢痕增生,影响肛管收缩,排便困难伴有痛感。应用活血化瘀、化痰软坚中药治疗病理性瘢痕具有独特优势^[42]。中医药参与调节肛瘘术后创面的生长因子可能在创面愈合中起着重要的作用,由于生长因子的多样性和调控其的信号通路十分广泛,因此中医药如何调控肛瘘术后创面生长因子的表达,使其加速修复的同时减轻瘢痕增生,依然是今后研究的方向。

参考文献

- [1] 李春雨,李玉博. 肛瘘手术方式的选择及技巧[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(4): 20-22.
- [2] 郑春菊,王业皇. 肛瘘术后创面愈合的中医研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 207-209.
- [3] GONZALEZ A C O D, COSTA T F, ANDRADE Z D A, et al. Wound healing-a literature review[J]. Anais Bras Dermatol, 2016, 91(5): 614-620.
- [4] BARRIENTOS S, STOJADINOVIC O, GOLINKO M S, et al. Perspective article: growth factors and cytokines in wound healing[J]. Wound Repair & Regeneration, 2008, 16(5): 585-601.
- [5] 姜珠倩,吴宝玉,苏永华. 中医药促进创面生长因子分泌的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 485-487.
- [6] ZENG F, HARRIS R C. Epidermal growth factor from gene organization to bedside[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2014, 28: 2-11.
- [7] LEONARD A, KORJA P. Growth factor functionalized biomaterial for drug delivery and tissue regeneration[J]. J Bioact Compat Polym, 2017; 32(6): 568-581.
- [8] 张玉玲. 白竭散对湿热下注型低位单纯性肛瘘术后创面修复过程中再上皮化的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2017.
- [9] 刘伟志. 自拟消毒汤内服与灌肠联用对肛瘘患者术后免疫球蛋白A表皮生长因子及创面恢复的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(1): 132-135.
- [10] 王传思,谢贻祥,姚磊,等. 高位肛周脓肿患者负压封闭引

- 流前后血清TGF- β 、EGF水平变化及意义[J]. 山东医药, 2018,58(42):80-82.
- [11] 王进,许向彤,曹勇,等. 熏洗I号对SD大鼠肛瘘术后创面EGF表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(4):26-29.
- [12] 王克甲,李小强,韩夫,等. rh-GH在促进大鼠创面愈合中的作用研究[J]. 现代生物医学进展,2018,18(10):1882-1886.
- [13] ITOH N, ORNITZ D M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families[J]. Trends in Genetics, 2004,20(11):563-569.
- [14] 苏钰涵,杜华,牛广明,等. 成纤维细胞生长因子的信号通路[J]. 中国组织工程研究,2016,20(15):2255-2264.
- [15] LAESTANDER C, ENGSTR M W. Role of fibroblast growth factors in elicitation of cell responses [J]. Cell Proliferation, 2014,47(1):3-11.
- [16] 陈文捷,何建胜. 挂线疗法联合黄术消瘻方熏蒸治疗湿热下注型高位肛瘘46例临床观察[J]. 新中医,2015,47(9):184-186.
- [17] 葛巍,张磊昌,杨苏琴,等. 加味平胥膏对低位单纯性肛瘘术后创面恢复的影响[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(2):33-35,45.
- [18] 黄卫国,占煜,陈晓辉,等. 外用重组人碱性成纤维细胞生长因子促进肛瘘术后创面愈合的临床研究[J]. 四川医学, 2018,39(8):925-931.
- [19] WU J, ZHU J, HE C, et al. Comparative study of heparin-poloxamer hydrogel modified bfgf and afgf for in vivo wound healing efficiency[J]. Acs Applied Materials & Interfaces, 2016,8(29):18710-18721.
- [20] 王晓,赵静,杜梦颖,等. 白芨胶载外源性碱性成纤维细胞生长因子促进伤口愈合的实验研究[J]. 中国组织工程研究, 2017,21(34):5481-5486.
- [21] 代文静,张军,周敬群,等. 转化生长因子 α 促进人内皮祖细胞增殖、迁移和黏附[J]. 中国病理生理杂志,2015,31(1):33-39.
- [22] XU F, LIU C, ZHOU D, et al. TGF- β /SMAD pathways and its regulation in hepatic fibrosis [J]. Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2016,64(3):157-167.
- [23] 谢昌营,肖慧荣. 肛门洗剂对肛瘘术后创面恢复的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(6):684-687.
- [24] YANG D, XU J H, SHI R J. Root extractive from Daphne genkwa benefits in wound healing of anal fistula through up-regulation of collagen genes in human skin fibroblasts[J]. Bioscience Reports, 2017,37(2):55-58.
- [25] 胡捷,刘庚勋,江小工,等. 冷沉淀外敷对家兔感染创面修复的影响[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(28):16-21.
- [26] 吴淑华,王思农,杨鹏斐,等. 脱管散对感染疮面介质因子表达影响的实验研究[J]. 西部中医药,2014,27(6):7-9.
- [27] SHIBUYA M. Vascular endothelial growth factor (vegf) and its receptor (vegfr) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti-and pro-angiogenic therapies[J]. Genes Cancer, 2011,2(12):1097-1105.
- [28] 李禄丰,刘焕云,邓梦杨,等. 血管内皮生长因子通过缝隙连接蛋白43调节内皮祖细胞增殖迁移[J]. 第三军医大学学报,2016,38(2):136-140.
- [29] 程先能,彭鲁建,余自君,等. 肛门洗剂熏洗对老年肛瘘患者术后创面恢复及相关生长因子的影响[J]. 结直肠肛门外科,2018,24(3):299-302.
- [30] 李志,冷羽,曹波,等. 湿润生肌膏对肛瘘术后患者的临床疗效[J]. 中成药,2019,41(1):78-82.
- [31] 孙琦,孙忠人,张秦宏,等. 艾灸对大鼠创伤皮肤组织血管内皮细胞和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国针灸, 2014,34(7):679-684.
- [32] 庄兢,杨宇,丁力,等. 脂肪来源干细胞联合胶原蛋白生物工程支架移植干预大鼠慢性难愈合性创面血管内皮生长因子的表达[J]. 中国组织工程研究,2018,22(33):5274-5280.
- [33] LEI H, MEITING S, JIAXI F, et al. Hyaluronic acid (HA)-based hydrogels for full-thickness wound repairing and skin regeneration [J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2018,29(9):1-11.
- [34] 冒慧敏,史大卓,刘秀华. 血小板源性生长因子对血管平滑肌细胞效应的机制研究进展[J]. 生理科学进展,2015,46(5):359-364.
- [35] 丁越,徐海龙,谢洪. 调节骨髓间充质干细胞向皮肤创面迁移过程中的血小板衍生生长因子[J]. 中国组织工程研究, 2015,19(1):37-43.
- [36] 杨煌建,张祝兰,唐文力,等. N-CWS对小鼠皮肤创伤愈合的影响[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(11):1413-1418.
- [37] EMMERSON E, CAMPBELL L, DAVIES F C J, et al. Insulin-like growth factor-1 promotes wound healing in estrogen-deprived mice: new insights into cutaneous igf-1r/er alpha cross talk [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2012,132(12):2838-2348.
- [38] 刘诚,熊清华,付劲松,等. 负载优化配比血小板源性生长因子-BB和胰岛素样生长因子-1纳米微球脱细胞人工真皮用于小鼠皮肤创面修复的研究[J]. 上海交通大学学报(医学版),2014,34(11):1590-1594.
- [39] 吴燕兰,王业皇. 丁氏痔科关于高位复杂性肛瘘术后管理的经验[J]. 中医药导报,2017,23(6):47-49.
- [40] 赵宁,赵继荣,李喜香,等. 中医药外用促进外科创面愈合的研究[J]. 西部中医药,2016,29(11):139-141.
- [41] 谭倩,赵鑫,陈贝,等. 生长因子在创面愈合中的作用研究进展[J]. 山东医药,2019,59(4):106-110.
- [42] 管志强,陈桂升,封乐驰,等. 基于文献研究分析中医药治疗病理性瘢痕的用药规律[J]. 中华中医药学刊,2018,36(8):1803-1805.

收稿日期:2020-08-27

*基金项目:国家中医药管理局“中医肛肠病学”重点学科青年人才培养计划项目(GCPY201708);2017年度江苏省中医药局科技项目(YB2017040);2020年江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX20-0612)。

作者简介:石佳勇(1995—),男,在读硕士研究生。研究方向:肛肠疾病的临床诊治。

△通讯作者:郑雪平(1967—),男,博士学位,教授。研究方向:肛肠疾病的临床诊治。