

- tematic review of current options [J]. Reproductive Sciences, 2018, 25(4):480-486.
- [25] SHUI L, MAO S, WU Q, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: two-year follow-up results [J]. Ultrason Sonochem, 2015, 27:677-681.
- [26] YANG XH, ZHANG XF, LIN B, et al. Combined therapeutic effects of HIFU, GnRH-a and LNG-IUS for the treatment of severe adenomyosis [J]. International Journal of Hyperthermia, 2019, 36(1):486-492.
- [27] GUO Q, XU F, DING ZZ, et al. High intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis: a comparative study [J]. International Journal of Hyperthermia, 2018, 35(1):505-509.
- [28] NIRGIANAKIS K, KALAITZOPOULOS DR, SCHWARTZ ASK. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Reproductive Biomedicine Online, 2021, 42(1):185-206.
- [29] DUEHOLM M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(6):715-726.
- [30] 周春艳, 徐小娟, 何佳. 高强度聚焦超声消融技术治疗子宫腺肌病的疗效及妊娠结局的观察 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11):845-849.
- [31] HUANG YF, DENG J, WEI XL, et al. A comparison of reproductive outcomes of patients with adenomyosis and infertility treated with high-intensity focused ultrasound and laparoscopic excision [J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1):301-307.
- [32] LEE JS, HONG GY, LEE KH, et al. Changes in anti-müllerian hormone levels as a biomarker for ovarian reserve after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis and uterine fibroid [J]. BJOG, 2017, 124Suppl 3:18-22.
- [33] 王小兰, 赵洪, 陈行. 高强度聚焦超声联合 GnRH-a 对子宫腺肌症患者血清 CA125、PGF2a、脂联素的影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2):246-250.
- [34] 芦霄, 秦海英, 张悦, 等. 超声引导下微创消融治疗子宫腺肌症疗效评估 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(1):32-35.
- [35] LI XL, ZHU XG, HE SL, et al. High-intensity focused ultrasound in the management of adenomyosis: long-term results from a single center [J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38(1):241-247.
- [36] 林婷, 符秀梅, 陈梅花. UAE 与 HIFU 治疗肌壁间子宫肌瘤的疗效比较 [J]. 西南国防医药, 2017, 27(1):57-59.
- [37] 阳丽君, 刘君, 黄瑾, 等. 子宫腺肌症单独 HIFU 与 GnRH-a 联合治疗的临床研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(10):96-98.
- [38] 梁庆华, 戴莉, 高燕敏, 等. 高强度聚焦超声联合动脉栓塞与腹腔镜肌瘤挖除术治疗青年女性子宫腺肌瘤疗效对比研究 [J]. 心理月刊, 2020, 15(15):193.
- [39] 周琼. 仙蓉合剂联合高强度超声聚焦治疗子宫腺肌病的疗效及对卵巢储备功能的影响 [J]. 中国性科学, 2021, 30(3):105-108.

(收稿日期:2022-04-12, 修回日期:2022-05-12)

引用本文:童偲辰. 沙棘提取物促进大鼠肛周脓肿术后创面愈合效果及对 p38/MK2 通路的影响 [J]. 安徽医药, 2024, 28(1):26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.006.

◇ 药学研究 ◇



沙棘提取物促进大鼠肛周脓肿术后创面愈合效果 及对 p38/MK2 通路的影响

童偲辰

作者单位:北京市和平里医院普外科,北京 100000

摘要 目的 探讨沙棘提取物对大鼠肛周脓肿术后创面愈合及 p38/丝裂原活化蛋白激酶 2(MK2) 通路的影响。方法 2021 年 6—12 月,选取 SD 大鼠 60 只,采用随机数表法分成假手术组、模型组、阳性对照组(左氧氟沙星,63 mg/kg)、沙棘提取物低(5 g/kg)、中(10 g/kg)、高(20 g/kg)剂量组,每组 10 只。构建肛周脓肿术后大鼠模型,测量大鼠术后 0 d 和观察期(7 d 和 14 d)的创面大小,计算创面愈合率;采用 ELISA 法检测大鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6 水平;观察大鼠创面组织病理改变;应用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测大鼠创面组织 p38、MK2 mRNA,蛋白质印迹法检测大鼠创面组织 p38、MK2 蛋白。**结果** 模型组大鼠创面组织表皮厚度最薄,细胞边界模糊,细胞排列紊乱,阳性对照组和沙棘提取物各剂量组表皮厚度明显增加,且随着沙棘提取物剂量的增加表皮厚度逐渐增厚。与假手术组比较,创面组织 p38、MK2 mRNA(1.00 \pm 0.02 比 1.82 \pm 0.12, 1.00 \pm 0.03 比 1.70 \pm 0.14)和创面组织 p38、MK2 蛋白(0.61 \pm 0.07 比 0.89 \pm 0.08, 0.63 \pm 0.07 比 0.92 \pm 0.10)表达水平显著升高(P <0.05)。与模型组比较,阳性对照组和沙棘提取物各剂量组大鼠创面愈合率显著升高,血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平、创面组织 p38、MK2 mRNA(1.82 \pm 0.12 比 0.69 \pm 0.07, 1.35 \pm 0.10, 0.96 \pm 0.09, 0.75 \pm 0.09, 1.70 \pm 0.14 比 0.61 \pm 0.08, 1.30 \pm 0.11, 0.98 \pm 0.06, 0.66 \pm 0.07)以及创面组织 p38、MK2 蛋白(0.89 \pm 0.08 比 0.29 \pm 0.03, 0.75 \pm 0.09, 0.56 \pm 0.08, 0.32 \pm 0.04, 0.92 \pm 0.10 比 0.33 \pm 0.04, 0.80 \pm 0.09, 0.59 \pm 0.07, 0.36 \pm 0.06)表达水平显著降低(P <0.05)。**结论** 沙棘提取物可有效提高大鼠肛周脓肿术后创面的愈合效果,其机制可能与降低大鼠血清炎性因子,并抑制 p38/MK2 通路相关蛋白表达有关。

关键词 肛周脓肿; 沙棘提取物; p38/丝裂原活化蛋白激酶 2 通路; 大鼠, Sprague-Dawley

Effect of sea buckthorn extract on promoting wound healing after perianal abscess in rats and its effect on the p38/MK2 pathway

TONG Caichen

Author Affiliation: General Surgery Department, Beijing Heping Li Hospital, Beijing 100000, China

Abstract Objective To investigate the effect of sea buckthorn extract on wound healing and the p38/mitogen-activated protein kinase 2 (MK2) pathway after perianal abscess surgery in rats. **Methods** From June to December 2021, 60 SD rats were selected and randomly divided into a sham operation group, a model group, a positive control group (levofloxacin, 63 mg/kg), and a sea buckthorn extract low (5 g/kg), medium (10 g/kg), and high (20 g/kg) dose group by the random number table method, with 10 rats in each group. A rat model of postoperative perianal abscess was constructed, and the wound size at 0 d and the observation period (7 d and 14 d) after surgery was measured to calculate the wound healing rate. ELISA was used to measure the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6) in the serum of rats. Pathological changes in rat wound tissue were observed. Real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect p38 and MK2 mRNA in rat wound tissue, and Western blotting method was used to detect p38 and MK2 protein in rat wound tissue. **Results** In the model group, the epidermal thickness of the wound tissue in the model group was the thinnest, with blurred cell boundaries and disordered cell arrangement. The epidermal thickness of the positive control group and sea buckthorn extract dosage group increased significantly, and the epidermal thickness gradually thickened with increasing sea buckthorn extract dosage. Compared with the sham-operated group, the expression levels of p38 and MK2 in wound tissue (1.00 ± 0.02 vs. 1.82 ± 0.12 , 1.00 ± 0.03 vs. 1.70 ± 0.14) and the protein levels of p38 and MK2 in wound tissue (0.61 ± 0.07 vs. 0.89 ± 0.08 , 0.63 ± 0.07 vs. 0.92 ± 0.10) were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the wound healing rate of rats in the positive control group and each dose group of sea buckthorn extract was significantly increased, and the TNF- α , IL-1 β , IL-6 levels in serum, mRNA levels of p38, and MK2 in wound tissue (1.82 ± 0.12 vs. 0.69 ± 0.07 , 1.35 ± 0.10 , 0.96 ± 0.09 , 0.75 ± 0.09 ; 1.70 ± 0.14 vs. 0.61 ± 0.08 , 1.30 ± 0.11 , 0.98 ± 0.06 , 0.66 ± 0.07) and protein levels of p38, and MK2 in wound tissue (0.89 ± 0.08 vs. 0.29 ± 0.03 , 0.75 ± 0.09 , 0.56 ± 0.08 , 0.32 ± 0.04 ; 0.92 ± 0.10 vs. 0.33 ± 0.04 , 0.80 ± 0.09 , 0.59 ± 0.07 , 0.36 ± 0.06) were significantly decreased. **Conclusion** Sea buckthorn extract can effectively improve the healing effect of postoperative perianal abscess in rats, and its mechanism may be related to the reduction in serum inflammatory factors and inhibition of the expression of p38/MK2 pathway-related proteins in rats.

Keywords Perianal abscess; Sea buckthorn extract; P38/MK2 pathway; Rats, Sprague-Dawley

肛周脓肿是一种因细菌感染导致的急性或慢性化脓感染性疾病,其临床表现为肛周疼痛和高热^[1]。目前治疗的主要方式为手术切除脓肿及引流^[2-3]。由于脓肿位置的特殊性,使创面反复感染的风险增加,从而加剧病人疼痛,延缓康复时间^[4]。因此,找到一种有效的治疗方式,加快手术创口的愈合,对于疾病的治疗具有重要意义。p38/丝裂原活化蛋白激酶2(MK2)信号通路是与炎症性疾病密切相关的传导通路,p38/MK2信号通路的激活可引起机体炎症反应加剧,相关炎性因子的水平升高^[5]。有研究显示,当p38/MK2信号通路相关蛋白过表达时,可引起机体创面的愈合速度降低,不利于创面修复^[6]。因此,本研究致力于找到一种药物来抑制p38/MK2信号通路蛋白的表达,从而加速肛周脓肿术后的愈合。近年来中医成为了各种疾病治疗方式的研究热点。基于对伤口涂抹沙棘提取物有利于加速创面的愈合^[7-8]及其增强免疫力等作用为基础,于2021年6—12月进行本研究,观察其对肛周脓肿术后创面愈合的作用,并探讨其作用机制,以期为临床肛周脓肿术后的相关治疗提供试验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验材料 6周龄SPF级SD大鼠,购自重庆陆军军医大学,体质量范围200~220 g,动物生产许可号SCXK(渝)2019-0009;动物使用许可号SYXK(渝)2019-0069;动物合格证号20191254,所有大鼠均饲养于SPF级动物房,动物房内室温:20~25℃,湿度40%~60%,动物房光照昼夜交替(12 h/12 h),动物自由饮水饮食。本研究符合一般动物实验伦理学原则。

1.1.2 试剂 沙棘提取物(南京建成生物工程研究所,纯度99.99%);肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和IL-6酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海优宁维生物有限公司);RT-qPCR试剂盒(上海优宁维生物有限公司);蛋白定量试剂盒(碧云天生物技术研究);p38、MK2、 β -肌动蛋白(β -actin)蛋白抗体(美国,abcam公司)。

1.1.3 仪器 BX53显微镜(日本奥林巴斯公司);全自动酶标仪(美国伯乐公司);电泳仪(美国Thermo公司);伯乐Mini-PRO荧光定量PCR仪(美国伯乐公司);LAS 4000成像系统(美国GE Healthcare公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组、建模和干预 选取SD大鼠60只,采用随机数字表法将大鼠随机分成假手术组、模型组、阳性对照组(左氧氟沙星,63 mg/kg)、沙棘提取物低(5 g/kg)、中(10 g/kg)、高(20 g/kg)剂量组,每组10只。配置1%戊巴比妥钠溶液,以1 mL/kg剂量腹腔注射麻醉大鼠,大鼠背部备皮并消毒皮肤,手术刀作直径2 cm圆形切口,在切口处滴加1 mL粪便上清液(粪便上清液制作方法:在5 mL生理盐水中加入10 g人新鲜粪便,混匀后半径10 cm、3 000 r/min离心15 min,取上清液备用),用纱布覆盖创口,并上颈环避免大鼠舔舐伤口,假手术组除不滴加粪便上清液其余步骤相同。48 h后创面发现脓性分泌物,并伴有粪臭味,提示建模成功。建模成功后手术清除大鼠脓肿并进行清洗,然后纱布覆盖48 h后进行后续实验^[9-10]。48 h后沙棘提取物各剂量组和阳性对照组灌胃相应的药物,模型组和假手术组灌胃相同体积的生理盐水,持续14 d。

1.2.2 检测指标和方法

1.2.2.1 大鼠创面形态学观察 大鼠建模成功后,选择两名不参与本次实验,但具有动物实验经验的实验室人员对各组大鼠0 d和观察期(7 d和14 d)的创面大小进行测量,并根据公式计算大鼠创面的愈合率。愈合率=(0 d创面面积-观察期创面面积)/建模成功时的创面面积×100%。

1.2.2.2 大鼠创面组织病理结构观察 实验末期,采用1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,麻醉后大鼠固定在解剖板上取大鼠创面组织,并用0.9%生理盐水清洗组织表面血渍,然后放于福尔马林溶液中固定48 h,最后制作HE染色切片并在显微镜下观察组织毛细血管和成纤维细胞变化情况。

1.2.2.3 大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平检测 实验末期,采用1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,采用非抗凝管取大鼠全血3 mL,4 °C,2 500 r/min离心15 min,取上清液于一支新的离心管中,置于-80 °C保存,备用。采用ELISA法检测血清中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的水平,根据ELISA试剂盒说明书,对血清样本进行处理后,采用全自动酶标仪在450 nm波长处检测样本吸光度,并根据标准曲线来计算样品中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的浓度。

1.2.2.4 总RNA提取及RT-qPCR法检测p38、MK2 mRNA表达水平 根据RNA提取试剂盒提取60只大鼠创面组织中总RNA,并利用反转录试剂盒得到cDNA保存至-80 °C备用。RT-qPCR体系:SYBR Green qPCR SuperMix 16.25 μ L,特异性引物2.0 μ L,模板cDNA3.25 μ L,加入DEPC水,使反应体系为30 μ L。

扩增条件:94 °C,12 min;94 °C,15 s;62 °C,40 s;72 °C,30 s;共40个循环。设置3个复孔,以GAPDH为内参,根据公式($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法)计算、分析p38、MK2 mRNA表达。引物序列:p38正向5'-GCTACGTCGCTAGCTAGTA-3',反向5'-CGGCATGCTACGATGC-3';MK2正向5'-TTTCGATGTAGTAATTACGCG-3',反向5'-GCATTGCGTGTAAGCA-3';GADPH正向5'-AGCGATTAGC-TAGC-3',反向5'-CCCGAGTCAGTAAAT-3'。

1.2.2.5 大鼠p38、MK2蛋白水平检测 处死大鼠步骤同上,取1 g大鼠创面组织放入玻璃研磨器中,加入1 mL RIPA溶液充分研磨,3 000 r/min离心10 min后取上清液,检测蛋白浓度,调节蛋白浓度使其为3 mg/L,每孔上样量为10 μ L后进行电泳,将凝胶上的蛋白转移至硝化纤维素膜,5%脱脂奶粉溶液对硝化纤维素膜封闭2 h后,将特异性抗体p38、MK2和 β -actin一抗1:5 000稀释,4 °C条件下一抗摇晃孵育12 h,孵育后的硝化纤维素膜使用1%吐温20清洗3次,每次5 min,清洗后二抗(1:1 000)孵育2 h,孵育后清洗步骤同上,最后使用显影剂后在凝胶成像系统上显影。

1.3 统计学方法 本实验数据采用SPSS 23.0进行统计分析,正态定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组比较采用单因素方差分析,多重比较为SNK-*q*检验;重复测量数据(创伤愈合率)比较使用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 沙棘提取物对大鼠创面愈合率的影响 与假手术组比较,模型组大鼠创面愈合率显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组和沙棘提取物各剂量组大鼠创面愈合率显著升高,且沙棘提取物各剂量组大鼠创面愈合率呈剂量依赖性($P < 0.05$),见表1。

表1 各组大鼠创面愈合率比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	创面处理后7 d	创面处理后14 d
假手术组	10	49.86 \pm 3.64	72.68 \pm 3.79
模型组	10	14.96 \pm 1.30 ^①	52.72 \pm 3.15 ^①
阳性对照组	10	72.39 \pm 4.99 ^②	92.61 \pm 4.62 ^②
沙棘提取物低剂量组	10	40.25 \pm 3.70 ^{②③}	60.33 \pm 3.29 ^{②③}
沙棘提取物中剂量组	10	50.26 \pm 4.10 ^{②③④}	71.18 \pm 5.66 ^{②③④}
沙棘提取物高剂量组	10	69.75 \pm 4.16 ^{②④⑤}	89.75 \pm 5.11 ^{②④⑤}
F值		24.04	10.22
P值		<0.001	<0.001

注:①与假手术组比, $P < 0.001$ 。②与模型组比, $P < 0.001$ 。③与阳性对照组比, $P < 0.001$ 。④与沙棘提取物低剂量组比, $P < 0.001$ 。⑤与沙棘提取物中剂量组比, $P < 0.001$ 。

2.2 大鼠创面组织学变化 大鼠创面组织病理结果显示,模型组大鼠创面组织生长状态不佳,表皮厚度最薄,细胞边界模糊,细胞排列紊乱;阳性对照

组和沙棘提取物各剂量组表皮厚度明显增加,且随着沙棘提取物剂量的增加表皮厚度逐渐增厚;假手术组恢复情况与沙棘提取物中剂量组类似,见图1。

2.3 沙棘提取物对大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的影响 与假手术组比较,模型组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 显著升高($P<0.05$);与模型组比较,阳性对照组和沙棘提取物各剂量组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 显著降低,且沙棘提取物各剂量组效应呈剂量依赖性($P<0.05$),见表2。

表2 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 比较/(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	TNF- α	IL-1 β	IL-6
假手术组	10	31.59 \pm 4.15	0.62 \pm 0.05	82.63 \pm 5.28
模型组	10	104.88 \pm 10.37 ^①	2.02 \pm 0.13 ^①	136.54 \pm 10.75 ^①
阳性对照组	10	20.16 \pm 1.19 ^②	0.42 \pm 0.03 ^②	62.60 \pm 6.57 ^②
沙棘提取物低剂量组	10	58.74 \pm 4.87 ^{②③}	1.13 \pm 0.07 ^{②③}	109.22 \pm 9.79 ^{②③}
沙棘提取物中剂量组	10	30.92 \pm 3.05 ^{②③④}	0.65 \pm 0.05 ^{②③④}	85.38 \pm 8.07 ^{②③④}
沙棘提取物高剂量组	10	21.35 \pm 3.11 ^{②③④⑤}	0.47 \pm 0.05 ^{②③④⑤}	64.78 \pm 6.23 ^{②③④⑤}
F 值		39.06	18.22	30.12
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:TNF- α 为肿瘤坏死因子,IL 为白细胞介素。

①与假手术组比, $P<0.001$ 。②与模型组比, $P<0.001$ 。③与阳性对照组比, $P<0.001$ 。④与沙棘提取物低剂量组比, $P<0.001$ 。⑤与沙棘提取物中剂量组比, $P<0.001$ 。

2.4 沙棘提取物对大鼠创面 p38、MK2 mRNA 表达的影响 与假手术组比较,模型组大鼠创面 p38、MK2 mRNA 显著升高($P<0.05$);与模型组比较,阳性对照组和沙棘提取物各剂量组大鼠创面 p38、MK2 mRNA 显著降低,且沙棘提取物各剂量组效应呈剂量依赖性($P<0.05$),见表3。

2.5 沙棘提取物对大鼠创面 p38、MK2 蛋白表达的影响 与假手术组比较,模型组大鼠创面 p38、MK2

表3 各组大鼠 p38、MK2 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	p38 mRNA 表达	MK2 mRNA 表达
假手术组	10	1.00 \pm 0.02	1.00 \pm 0.03
模型组	10	1.82 \pm 0.12 ^①	1.70 \pm 0.14 ^①
阳性对照组	10	0.69 \pm 0.07 ^②	0.61 \pm 0.08 ^②
沙棘提取物低剂量组	10	1.35 \pm 0.10 ^{②③}	1.30 \pm 0.11 ^{②③}
沙棘提取物中剂量组	10	0.96 \pm 0.09 ^{②③④}	0.98 \pm 0.06 ^{②③④}
沙棘提取物高剂量组	10	0.75 \pm 0.09 ^{②③④⑤}	0.66 \pm 0.07 ^{②③④⑤}
F 值		29.96	20.18
P 值		<0.001	<0.001

注:MK2 为丝裂原活化蛋白激酶 2。

①与假手术组比, $P<0.001$ 。②与模型组比, $P<0.001$ 。③与阳性对照组比, $P<0.001$ 。④与沙棘提取物低剂量组比, $P<0.001$ 。⑤与沙棘提取物中剂量组比, $P<0.001$ 。

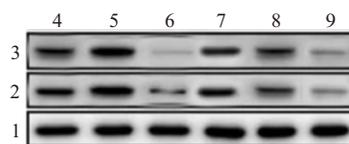
蛋白表达显著升高($P<0.05$);与模型组比较,阳性对照组和沙棘提取物各剂量组大鼠创面 p38、MK2 蛋白表达显著降低,且沙棘提取物各剂量组效应呈剂量依赖性($P<0.05$),见表4,图2。

表4 各组大鼠创面 p38、MK2 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	p38 蛋白表达	MK2 蛋白表达
假手术组	10	0.61 \pm 0.07	0.63 \pm 0.07
模型组	10	0.89 \pm 0.08 ^①	0.92 \pm 0.10 ^①
阳性对照组	10	0.29 \pm 0.03 ^②	0.33 \pm 0.04 ^②
沙棘提取物低剂量组	10	0.75 \pm 0.09 ^{②③}	0.80 \pm 0.09 ^{②③}
沙棘提取物中剂量组	10	0.56 \pm 0.08 ^{②③④}	0.59 \pm 0.07 ^{②③④}
沙棘提取物高剂量组	10	0.32 \pm 0.04 ^{②④⑤}	0.36 \pm 0.06 ^{②④⑤}
F 值		10.09	13.14
P 值		<0.001	<0.001

注:MK2 为丝裂原活化蛋白激酶 2。

①与假手术组比, $P<0.001$ 。②与模型组比, $P<0.001$ 。③与阳性对照组比, $P<0.001$ 。④与沙棘提取物低剂量组比, $P<0.001$ 。⑤与沙棘提取物中剂量组比, $P<0.001$ 。



注:1— β -肌动蛋白(β -actin);2—丝裂原活化蛋白激酶 2(MK2);3—p38;4—假手术组;5—模型组;6—阳性对照组;7—沙棘提取物低剂量组;8—沙棘提取物中剂量组;9—沙棘提取物高剂量组。

图2 各组大鼠 p38、MK2 蛋白表达情况

3 讨论

肛周脓肿是一种由大肠杆菌、葡萄球菌和链球菌等感染引起的肛门直肠科疾病^[11]。手术治疗是目前临床上最常用的治疗方式,大多数病人在术后即可痊愈,但由于肛周特殊的解剖结构和发病部位,术后伤口极易引发感染,减缓创面愈合^[12]。创面组织毛细血管的生成和成纤维细胞产生是影响创面愈合的重要因素之一,同时机体内血清相关炎症因子的水平有效地反应了机体炎症反应的情况,对于创面的愈合也具有一定的影响^[13]。因此,有效抑制机体炎症反应、促进创面组织毛细血管和成纤维细胞的生成对于肛周脓肿术后创面的愈合有重要影响。沙棘是一种广泛存在于我国各地区的落叶小灌木,其果实和籽油已被多项研究证实具有较高的药用价值^[14]。在本研究中,我们模拟了肛周脓肿术后大鼠模型,同时采用沙棘提取物对其进行治疗,通过对比各组大鼠创面部位的愈合情况,发现当对大鼠进行沙棘提取物治疗后,可有效提高大鼠的创面愈合速度,且随着沙棘提取物治疗剂量的增加,大鼠创面的愈合率显著增加。提示沙棘提取物可有效加速肛周脓肿术后大鼠创面的愈合,这可能

与沙棘提取物的抗炎功效有关。

创面的愈合主要分为炎症反应、组织修复与组织改建三个时期^[15]。炎症反应是创面愈合早期的主要影响因素,因此本研究检测了各组大鼠血清炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6。TNF- α 是体内一种重要的促炎细胞因子,在多种生理反应中起着至关重要的作用,如炎症介质的合成和释放、中性粒细胞在肺部的积聚和补体激活^[16]。IL-6是活化T细胞和成纤维细胞产生的关键细胞因子,可催化和放大炎症反应,其表达水平可有效反映组织细胞损伤的严重程度,可作为急慢性炎症临床诊断的有效指标^[17]。IL-1 β 是一种重要的炎症因子,可诱导产生和释放多种炎症因子^[18]。本研究结果显示,当大鼠发生肛周脓肿,其血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6均显著升高,在给予沙棘提取物治疗后,血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6均显著降低,同时结合各组大鼠病理结果,发现沙棘提取物各剂量组表皮细胞恢复良好,厚度增加,表明沙棘提取物可通过降低机体血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达水平,减缓炎症反应,同时促进毛细血管和成纤维细胞生成,从而达到加速创面愈合的功效。

既往有研究表明,p38/MK2信号通路在机体创面组织的修复过程中起到重要作用,当机体创伤发生时,p38/MK2信号通路被激活,同时刺激机体血清TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达增加,导致炎症反应加剧^[19]。本研究在进行沙棘提取物治疗后,结果显示p38、MK2 mRNA和蛋白表达水平降低,提示沙棘提取物的治疗抑制了p38/MK2信号通路,进而降低了机体炎症反应,对肛周脓肿大鼠术后创面的愈合起到了促进作用。

综上所述,本研究表明沙棘提取物可有效加速肛周脓肿大鼠术后创面的愈合,其机制可能是通过抑制机体p38/MK2信号通路,以及降低血清促炎因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达,从而逆转机体的炎症反应,达到加速愈合的效果。

(本文图1见插图1-1)

参考文献

- [1] SASAHARA K, KITAHAMA K, AIKO S, et al. Anal tuberculosis presenting as refractory perianal abscess [J/OL]. Clin Case Rep, 2021, 9(9):e04177.DOI:10.1002/ccr3.4177.
- [2] TAN TANNY SP, WIJEKOON N, NATARAJA RM, et al. Surgical management of perianal abscess in neonates and infants [J]. ANZ J Surg, 2020, 90(6):1034-1036.
- [3] DING W, SUN YR, WU ZJ. Treatment of perianal abscess and fistula in infants and young children: from basic etiology to clinical features [J]. Am Surg, 2021, 87(6):927-932.
- [4] FRANCESCA M, ROSARIO F, CESARE S, et al. SECCA procedure for anal incontinence and antibiotic treatment: a case report of anal abscess [J]. BMC Surg, 2018, 18(1):53-57.
- [5] WENZINA J, HOLZNER S, PUUJALKA E, et al. Inhibition of p38/MK2 signaling prevents vascular invasion of melanoma [J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(4):878-890.
- [6] WANG J, WANG G, CHENG D, et al. Her2 promotes early dissemination of breast cancer by suppressing the p38-MK2-Hsp27 pathway that is targetable by Wip1 inhibition [J]. Oncogene, 2020, 39(40):6313-6326.
- [7] HAO YY, XIAO Y, YAN JN, et al. The total flavonoids of Hippophae rhamnoides stimulate recruitment of CD8+ T cells into the tumor microenvironment promoting cancer immune control [J/OL]. Phytomedicine Plus, 2022, 2(1):100204.DOI.org/10.1016/j.phyplu.2021.100204.
- [8] ZHAO L, LI M, SUN K, et al. Hippophae rhamnoides polysaccharides protect IPEC-J2 cells from LPS-induced inflammation, apoptosis and barrier dysfunction in vitro via inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 155(15):1202-1215.
- [9] 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.
- [10] 李晓,刘雪薇,林建伟,等.沙棘提取物延缓糖尿病大鼠白内障进展作用的研究[J].西北国防医学杂志,2021,42(5):302-307.
- [11] ENEZ ED, HENRIQUEZ VI. Anal abscess microbiology as an anal fistula predictor [J]. Journal of Coloproctology, 2020, 40(2):129-134.
- [12] AMATO A, BOTTINI C, NARDI PD, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement [J]. Tech Coloproctol, 2020, 24(2):127-143.
- [13] ZHENG LH, WANG L, XIAO D, et al. Impact of smoking on anal abscess and anal fistula diseases [J]. Chin Med J, 2018, 131(9):1034-1037.
- [14] TANWAR H, SHWETA, SINGH D, et al. Anti-inflammatory activity of the functional groups present in Hippophae rhamnoides (Seabuckthorn) leaf extract [J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(1):291-301.
- [15] 马卉,易维真,周玉朱,等.涤垢祛腐液对粉刺性乳痂30例术后创面愈合的疗效观察[J].安徽医药,2021,25(7):1451-1455.
- [16] LI G, FAN L, WANG Y, et al. High co-expression of TNF- α and CARDS toxin is a good predictor for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Mol Med, 2019, 25(1):38-47.
- [17] JJGA B, CMCA C, NJA B, et al. High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19 [J]. Mol Immunol, 2020, 128:64-68.
- [18] FANG R, DU H, LEI G, et al. NLRP3 inflammasome plays an important role in caspase-1 activation and IL-1 β secretion in macrophages infected with Pasteurella multocida [J]. Vet Microbiol, 2019, 231:207-213.
- [19] 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.

(收稿日期:2022-07-08,修回日期:2022-08-29)