

中图分类号: R965; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)04-0081-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.04.014



白竭散抑制 JAK2 / STAT3 信号通路促进肛瘻大鼠创面愈合*

陈伟特, 周丽华, 黄晓燕, 林木南[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院, 福建 福州 350001)

摘要:目的 探讨白竭散对肛瘻大鼠术后创面愈合的影响。方法 采用细菌感染诱导法复制肛瘻大鼠模型。建模成功的27只大鼠随机分为模型组、白竭散组(1 g/cm²)和贝复济组(150 IU/cm²),各9只,另取10只大鼠作为对照组。采用生理盐水清洁后喷洒相应药物,并以无菌纱布固定,每天2次,连续2周。观察大鼠创面愈合情况并计算愈合率,对创面水肿进行评分;采用苏木精-伊红(HE)染色,观察大鼠创面肉芽组织病理形态;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测大鼠创面肉芽组织白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素II(Ang II)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)水平;采用免疫荧光法检测大鼠创面肉芽组织细胞凋亡情况并计算凋亡率;采用qRT-PCR法和Western blot法检测大鼠创面肉芽组织Janus激酶2/信号传导及转录激活因子3(JAK2/STAT3)相关mRNA和蛋白表达水平。结果 与模型组比较,白竭散组和贝复济组创面愈合率显著升高($P < 0.05$);创面水肿评分显著降低($P < 0.05$);IL-1 β 、TNF- α 、IL-6水平均显著降低($P < 0.05$);VEGF、Ang II、PDGF、IGF-1R水平均显著升高($P < 0.05$);创面肉芽组织细胞凋亡率显著降低($P < 0.05$);JAK2、STAT3 mRNA和蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。结论 白竭散可减轻肛瘻大鼠机体的炎症反应,促进血管生成,抑制创面细胞凋亡,从而减轻创面水肿,促进术后创面愈合,其机制可能与抑制JAK2/STAT3信号通路的激活有关。

关键词: 肛瘻;白竭散;创面愈合;炎症反应;Janus激酶2/信号传导及转录激活因子3信号通路

Baijie Powder Promoted Wound Healing in Rats with Anal Fistula via Inhibiting the JAK2 / STAT3 Signaling Pathway

CHEN Weite, ZHOU Lihua, HUANG Xiaoyan, LIN Munan[△]

(The 900 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Baijie Powder on postoperative wound healing in rats with anal fistula. **Methods** The bacterial infection induction method was used to establish the anal fistula model rat. A total of 27 rats with successful modeling were randomly divided into the model group, the Baijie Powder group (1 g/cm²) and the Bovine Basic Fibroblast Growth Factor for External Use (Beifuji) group (150 IU/cm²), with 9 rats in each group, another 10 rats were selected as control group. After cleaning with normal saline, the corresponding drugs were sprayed on the wound, and fixed with sterile gauze, twice a day for two consecutive weeks. The wound healing in rats was observed, and the healing rate was calculated, and the wound edema was scored. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological morphology of granulation tissue in rat wound. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), vascular endothelial growth factor (VEGF), angiotensin II (Ang II), platelet-derived growth factor (PDGF) and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) of granulation tissue in rat wound. Immunofluorescence method was used to detect the apoptosis cells of granulation tissue in rat wound and calculate the apoptosis rate. qRT-PCR and Western blot method were used to detect the mRNA and protein expression levels of Janus kinase 2 / signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2 / STAT3) of granulation tissue in rat wound. **Results** Compared with the model group, the wound healing rates in the Baijie Powder group and Beifuji group were significantly increased ($P < 0.05$); the wound edema scores were significantly decreased, the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 were significantly decreased ($P < 0.05$); the levels of VEGF, Ang II, PDGF and IGF-1R were significantly increased ($P < 0.05$); the apoptosis rates of granulation tissue in wound were significantly decreased ($P < 0.05$); the expression levels of JAK2 and STAT3 mRNA and protein were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Baijie Powder can alleviate the inflammatory reaction of rats with anal fistula, promote angiogenesis, inhibit wound cell apoptosis, reduce wound edema, and promote wound healing. Its mechanism may be related to the inhibition of activation of JAK2 / STAT3 signaling pathway.

Key words: anal fistula; Baijie Powder; wound healing; inflammatory response; JAK2 / STAT3 signaling pathway

肛瘻为发生于肛门直肠周围的脓肿破溃,临床多表现为肿痛难忍、反复发作,在各年龄段均可发病^[1-2]。

*基金项目:福建医学科技青年培育项目[22FBQN2022059]。

第一作者:陈伟特,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医治疗肛肠疾病,(电子信箱)c04975124@163.com。

[△]通信作者:林木南,男,博士研究生,主任医师,研究方向为中西医结合防治骨病,(电子信箱)lmnanlmn@163.com。

临床主要采用瘻管手术进行治疗,但由于肛瘻发病部位特殊,易发生感染,且病灶易向四周扩散,导致其伤口愈合速度减慢^[3-4]。中医药在肛瘻术后创面修复中,可发挥缓解术后疼痛、加快伤口愈合的作用。白竭散为外用制剂,主要由龙血竭、白及等组方,具有活血化瘀、敛疮生肌功效,可调节生长因子的表达,加快创面愈合^[5]。基于此,本研究中探讨了白竭散对肛瘻大鼠术后创面愈合的影响及其作用机制,为肛瘻术后创面的修复提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:VHX-X1型光学显微镜、BZ-X1000型荧光显微镜(基恩士<中国>有限公司);CLARIOstar PLUS型酶标仪(广州进科驰安科技有限公司);DW-86L828ST型低温冰箱(青岛海尔生物医疗股份有限公司);TDL-80-2B型离心机(上海净信实业发展有限公司);Quintix® Pro型天平(德国Sartorius集团,精度为1 mg);PowerPac Universal型电泳仪、Mini-PROTEAN Tetra型电泳槽(美国Bio-Rad公司);Applied Biosystems型PCR仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

试剂:白细胞介素1 β (IL-1 β)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素II(Ang II)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)标准品(杭州联科生物技术有限公司,批号分别为EK201B、EK282HSS、EK2153S、EK383HSS、EK1215S、EK9137、EK2H01);巴比妥酸钠、多聚甲醛(德国Merck公司,批号分别为11715、8.18715);Janus激酶2(JAK2)、信号传导及转录激活因子3(STAT3)抗体(武汉菲恩生物科技有限公司,批号分别为FNab04432、FNab08298);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体、HRP标记的山羊抗兔二抗(武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为60004-1-Ig、SA00001-2);TUNEL细胞凋亡检测试剂盒、4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)、超敏ECL化学发光试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号分别为C1086、C1005、P0018S);牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液(贝复济,珠海亿胜生物制药有限公司,批号为20240412),白竭散(安徽省中医院中药房自制,批号为20240306)。

动物:SPF级SD大鼠40只,6周龄,雄性,体质量(196.25 \pm 11.22)g,均购自福建医科大学,实验动物生产许可证号SCXK(闽)2022-0001。于23 $^{\circ}$ C,12h/12h明暗交替环境下饲养,自由进食和饮水,适应性喂养1周。本研究通过医院动物伦理委员会审批(批件号LQ2023015)。

1.2 分组与建模^[6-7]

取30只大鼠,以细菌感染诱导法复制肛瘻大鼠模型:腹腔注射2%戊巴比妥酸钠麻醉,剔除肛门处毛发并消毒,于肛管旁制作半径为1.25 cm的圆形标注并切开肛管,深度约为0.3 cm,止血后于创面滴加1.5 mL粪悬液,以敷料、胶带固定48 h,伤口出现脓性分泌物并伴有粪臭味,表明建模成功。将建模成功的27只大鼠随机分为模型组、白竭散组(1 g/cm²)和贝复济组(150 IU/cm²),各9只。采用生理盐水清洁后,于创面喷洒相应药物,并以无菌纱布固定,每天2次,连续2周。另取10只大鼠作为对照组。

1.3 观察指标

创面愈合情况^[8]:采用无菌透明方格纸,测量大鼠术后第3天、第7天、第14天的创面面积,并计算创面愈合率。创面愈合率=(初始创面面积-治疗后创面面积)/初始创面面积 \times 100%。

创面水肿情况^[8]:观察大鼠术后第3天、第7天、第14天的创面水肿情况并评分,按程度分为无水腫(0分),轻度(1分),中度(2分),重度(3分)。

病理组织形态:断颈处死大鼠,取创面肉芽组织约0.5 g,于-80 $^{\circ}$ C储存,4%多聚甲醛,固定24 h,石蜡包埋,切5 μ m厚片,以苏木精-伊红(HE)染色,光学显微镜下观察。

炎症因子和血管分化因子水平:采用ELISA法。取大鼠创面肉芽组织适量,匀浆,2000 r/min离心15 min,取上清液,于450 nm波长处记录吸光度(OD)值,以评估IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、VEGF、Ang II、PDGF、IGF-1R水平。

细胞凋亡情况:采用免疫荧光法。取“病理组织形态”项下石蜡切片,脱蜡,复水,加入20 μ g/mL的蛋白酶K,37 $^{\circ}$ C下孵育20 min,清洗,加50 μ L TUNEL染液,37 $^{\circ}$ C下孵育60 min,清洗3次,加入DAPI染液,室温避光孵育5 min,清洗,抗荧光淬灭封片剂封片。显微镜下观察并拍照,采用Image J软件计算细胞凋亡率。

mRNA水平:采用qRT-PCR法。取大鼠创面肉芽组织适量,加入Trizol裂解液裂解,提取RNA,逆转录为cDNA,进行qRT-PCR扩增。反应条件为,95 $^{\circ}$ C预作用3 min,95 $^{\circ}$ C作用10 s,62 $^{\circ}$ C退火,进行40个循环,以GAPDH为内参,采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算JAK2和STAT3 mRNA相对表达水平。引物序列见表1。

蛋白表达水平:采用Western blot法。取大鼠创面肉芽组织适量,制备匀浆,裂解,提取总蛋白,12%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,使用聚偏二氟乙烯(PVDF)膜进行湿法转膜,5%脱脂牛奶室温下封闭2 h, TBST清洗2次,加入JAK2、STAT3一抗,4 $^{\circ}$ C下孵育24 h, TBST清洗2次;加入二抗,室温孵育1 h。使用ECL化学发光剂显色,计算灰度值,以GAPDH

表1 引物序列
Tab.1 Primer sequences

引物	引物序列(5' - 3')
JAK2 - F	5' - TCCACCCAATCATGTCTTCCAC - 3'
JAK2 - R	5' - AAATCATGCCGCCACTGAGC - 3'
STAT3 - F	5' - ATCGCTGAGGTACAATCCCG - 3'
STAT3 - R	5' - AGGGGTGACCACTGTCTCT - 3'
GAPDH - F	5' - GATTCACCCATGGCAAATTC - 3'
GAPDH - R	5' - CTGGAAGATGGTGATGGGATT - 3'

为内参,分析JAK2和STAT3蛋白表达水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,多组间比较行单因素方差分析,两组间比较行LSD检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

2 结果

2.1 创面愈合情况

与模型组比较,白竭散组和贝复济组大鼠创面愈合率均显著升高($P < 0.05$)。详见表2。

表2 各组大鼠创面愈合率比较($\bar{X} \pm s, \%, n = 9$)

Tab.2 Comparison of wound healing rates among the different groups ($\bar{X} \pm s, \%, n = 9$)

组别	术后第3 d	术后第7 d	术后第14 d
模型组	10.15 ± 2.13	35.14 ± 4.25	59.63 ± 3.27
白竭散组	15.58 ± 2.36 [△]	66.56 ± 7.48 [△]	91.25 ± 5.63 [△]
贝复济组	11.96 ± 2.22 [△]	51.45 ± 6.37 [△]	71.25 ± 4.36 [△]
F值	13.728	58.181	112.490
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与模型组比较,[△] $P < 0.05$ 。表3至表7和图2同。

Note: Compared with those in the model group, [△] $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 7 and Fig. 2).

2.2 创面水肿情况

与模型组比较,白竭散组和贝复济组大鼠创面水肿评分均显著降低($P < 0.05$)。详见表3。

表3 各组大鼠创面水肿评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 9$)

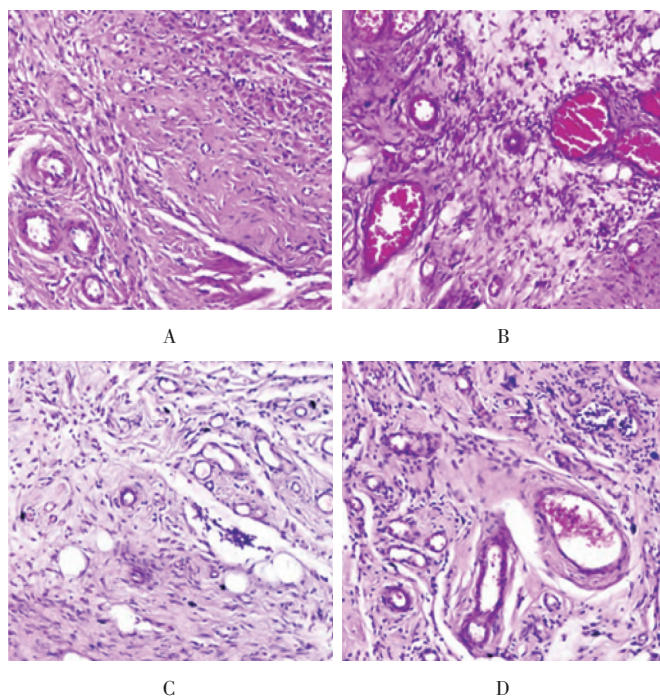
Tab.3 Comparison of wound edema scores among the different groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}, n = 9$)

组别	术后第3 d	术后第7 d	术后第14 d
模型组	2.35 ± 0.38	1.71 ± 0.23	0.62 ± 0.07
白竭散组	1.42 ± 0.22 [△]	0.83 ± 0.09 [△]	0.16 ± 0.02 [△]
贝复济组	1.77 ± 0.24 [△]	1.01 ± 0.20 [△]	0.45 ± 0.05 [△]
F值	23.790	57.778	187.269
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 肛周组织病理形态

对照组大鼠创面肉芽组织未发生炎性浸润,成纤维细胞、胶原纤维整齐排列,未发生血管扩张。与对照组比较,模型组大鼠肛周组织出现炎性浸润,血管出

血,且血管扩张较明显。与模型组比较,白竭散组大鼠肛周组织炎性细胞较少,成纤维细胞排列恢复整齐,出现新生血管;贝复济组大鼠肛周组织炎性细胞浸润减轻,生成成纤维细胞,且血管扩张减轻。详见图1。



A. 对照组 B. 模型组 C. 白竭散组 D. 贝复济组

图1 大鼠肛周肉芽组织病理形态(HE, × 200)

A. Control group B. Model group C. Baijie Powder group D. Beifuji group

Fig.1 Pathological morphology of granulation tissue in rat wound (HE staining, × 200)

2.4 炎性因子水平

与对照组比较,模型组大鼠创面肉芽组织IL-1 β 、TNF- α 、IL-6水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,白竭散组和贝复济组大鼠创面组织IL-1 β 、TNF- α 、IL-6水平均显著降低($P < 0.05$)。详见表4。

2.5 血管分化因子水平

与对照组比较,模型组大鼠创面肉芽组织VEGF、

表4 各组大鼠炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{pg / mL}$)

Tab.4 Comparison of inflammatory factors levels among the different groups ($\bar{X} \pm s, \text{pg / mL}$)

组别	IL-1 β	TNF- α	IL-6
对照组(n=10)	14.25 ± 2.36	102.36 ± 21.42	117.25 ± 23.14
模型组(n=9)	31.39 ± 4.28*	345.41 ± 44.69*	199.56 ± 27.63*
白竭散组(n=9)	18.45 ± 3.11 [△]	140.28 ± 25.77 [△]	133.47 ± 22.27 [△]
贝复济组(n=9)	26.14 ± 3.67 [△]	233.77 ± 32.46 [△]	165.33 ± 24.05 [△]
F值	27.585	76.655	16.050
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;表5至表7和图2同。

Note: Compared with those in the control group, * $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 7 and Fig. 2).

Ang II、PDGF、IGF-1R水平均显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,白竭散组和贝复济组大鼠创面组织VEGF、Ang II、PDGF、IGF-1R水平均显著升高($P < 0.05$)。详见表5。

2.6 创面细胞凋亡情况

与对照组比较,模型组大鼠创面肉芽组织细胞凋亡率显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,白竭散组和贝复济组大鼠创面肉芽组织细胞凋亡率均显著降低($P < 0.05$)。详见图2。

2.7 大鼠 JAK2 / STAT3 通路相关 mRNA 表达水平

与对照组比较,模型组大鼠创面肉芽组织 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平均显著升高($P < 0.05$);与模型

组比较,白竭散组和贝复济组大鼠创面肉芽组织 JAK2、STAT3 mRNA 表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见表6。

表5 各组大鼠血管分化因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of vascular differentiation factor level among the different groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	VEGF(ng/L)	Ang II(μg/L)	PDGF(ng/mL)	IGF-1R(pg/mL)
对照组(n=10)	261.25 ± 32.14	1.86 ± 0.29	2.75 ± 0.37	507.36 ± 63.14
模型组(n=9)	142.36 ± 26.23 ^a	0.75 ± 0.08 ^a	1.23 ± 0.26 ^a	256.14 ± 34.75 ^a
白竭散组(n=9)	237.52 ± 30.06 ^Δ	1.65 ± 0.24 ^Δ	2.11 ± 0.32 ^Δ	432.31 ± 56.88 ^Δ
贝复济组(n=9)	189.11 ± 28.05 ^Δ	1.11 ± 0.20 ^Δ	1.45 ± 0.29 ^Δ	312.25 ± 45.69 ^Δ
F值	25.702	53.273	22.286	33.488
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

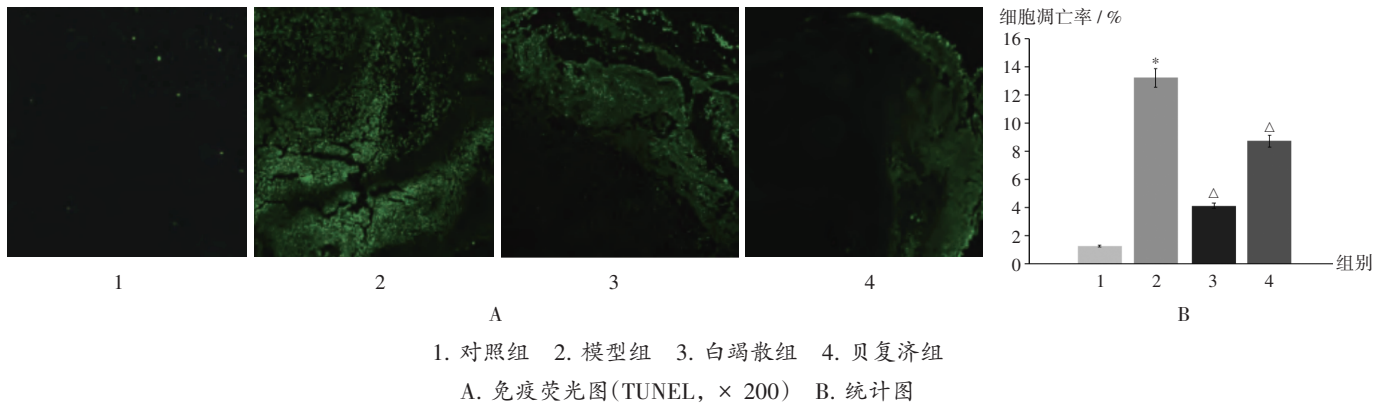


图2 创面细胞凋亡情况

1. Control group 2. Model group 3. Baijie Powder group 4. Beifuji group
A. Immunofluorescence diagram (TUNEL staining, × 200) B. Statistical chart

Fig. 2 Apoptosis of wound cells

表6 各组大鼠JAK2 / STAT3通路相关mRNA表达水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of JAK2 / STAT3 signaling pathway related mRNA expression levels among the different groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	JAK2	STAT3
对照组(n=10)	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
模型组(n=9)	3.25 ± 0.44 [*]	3.46 ± 0.47 [*]
白竭散组(n=9)	1.44 ± 0.23 ^Δ	1.38 ± 0.21 ^Δ
贝复济组(n=9)	2.71 ± 0.38 ^Δ	2.62 ± 0.34 ^Δ
F值	59.639	77.675
P值	<0.001	<0.001

2.8 大鼠 JAK2 / STAT3 通路相关蛋白表达水平

与对照组比较,模型组大鼠创面肉芽组织 JAK2、STAT3 蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,白竭散组和贝复济组大鼠创面肉芽组织 JAK2、STAT3 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见图3和表7。

3 讨论

中医学认为,肛瘻多因术后经络及皮肤受损,导致气

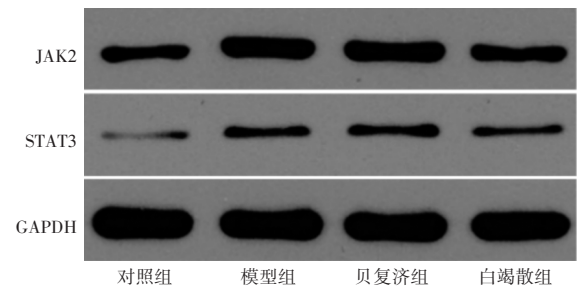


图3 蛋白电泳图

Fig. 3 Protein electrophoretogram

表7 各组大鼠JAK2 / STAT3通路相关蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s$)

Fig. 7 Comparison of JAK2 / STAT3 signaling pathway related protein expression levels among the different groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	JAK2	STAT3
对照组(n=10)	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
模型组(n=9)	3.18 ± 0.42 [*]	3.06 ± 0.40 [*]
白竭散组(n=9)	1.47 ± 0.21 ^Δ	1.53 ± 0.24 ^Δ
贝复济组(n=9)	2.65 ± 0.33 ^Δ	2.42 ± 0.31 ^Δ
F值	62.806	50.818
P值	<0.001	<0.001

血运行不畅所致,可使创面难以愈合,临床需进行活血止痛、收敛生肌治疗^[9]。白竭散中白及可消肿、止血、生肌,血竭可活血化瘀、生肌、止痛。有研究表明,白竭散可促进新生血管生成,激活创面缺血组织,加快创面愈合^[10]。

本研究结果显示,与模型组比较,白竭散组大鼠创面愈合和创面水肿情况均明显改善,表明白竭散对肛瘘有较好的效益作用。原因可能为白竭散中血竭可刺激组织细胞,加快细胞的分裂增生,从而促进新生血管的生成,加快创面愈合。

炎症反应为机体创伤后的防御反应,机体发生感染后,炎症因子与细菌脂多糖结合,加重机体炎症反应^[11-12]。TNF- α 、IL-6为临床常见的炎症因子,其水平升高,可诱导炎症细胞的聚集,加重炎症反应,从而导致肛瘘术后多种并发症;IL-1 β 可导致炎症级联反应,激活丝裂原活化蛋白酶信号通路,影响创面愈合^[13-15]。本研究结果显示,与模型组比较,白竭散组大鼠创面肉芽组织TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均显著降低,表明白竭散可显著减轻肛瘘大鼠的炎症反应。原因可能为,白竭散有抑菌杀菌作用,可调节机体的抗感染能力,进而抑制炎症因子的表达,从而减轻炎症反应,加快创面修复。

在创面增生阶段,伤口基底部肉芽组织可生成新的血管,生长因子(如VEGF、Ang II、PDGF、IGF-1R)在细胞的生长、分化、增殖中均有参与,可促使肉芽的生成,加快新生血管生成^[16-19]。本研究结果显示,与模型组比较,大鼠创面肉芽组织VEGF、Ang II、PDGF、IGF-1R表达水平均显著升高,表明白竭散可加快创面组织血管生成,从而加快组织修复速度。原因可能为,白竭散可促使细胞外基质胶原的分泌,并发挥抗氧化作用,使创面面积缩小,并促使皮肤的再生,增强血管生成能力。

有研究表明,JAK2/STAT3信号通路与多种疾病的发病相关,JAK2/STAT3信号通路激活后,可对细胞的增殖、分化、凋亡进行调节,并参与机体的炎症反应^[20-21]。本研究中,与模型组比较,白竭散组创面肉芽组织JAK2、STAT3 mRNA和蛋白表达水平均显著降低,表明白竭散可通过抑制JAK2/STAT3信号通路改善肛瘘症状。

综上所述,白竭散可减轻肛瘘大鼠机体炎症反应,促进血管生成,抑制创面细胞凋亡,从而减轻创面水肿,促进术后创面愈合,其机制可能与抑制JAK2/STAT3信号通路的激活有关。

参考文献

[1] AMATO A, BOTTINI C, DE NARDI P, et al. Evaluation and

management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement[J]. Tech Coloproctol, 2020, 24(2): 127-143.

[2] TIAN Z, LI YL, NAN SJ, et al. Video-assisted anal fistula treatment for complex anorectal fistulas in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Tech Coloproctol, 2022, 26(10): 783-795.

[3] HARPAIN F, DAWOUD C, WIMMER K, et al. Fistula-Associated Anal Adenocarcinoma: A 20-Year Single-Center Experience[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(6): 3517-3527.

[4] SKOVGAARDS DM, PERREGAARD H, DIBBERN CB, et al. Fistula development after anal abscess drainage - a multicentre retrospective cohort study [J]. Int J Colorectal Dis, 2023, 39(1): 4.

[5] 陈云, 李明, 王建民. 白竭散联合红光治疗促进肛瘘术后创面愈合临床观察[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(3): 60-63.

[6] 郭伟, 闫丽霞, 常少青, 等. 基于转化生长因子- β_1 信号通路探讨紫草生肌膏对肛瘘大鼠的干预作用[J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 144-148.

[7] 孙晓健, 赵梦月, 王宏昌, 等. 白竭散对肛瘘术后急性感染性创面模型大鼠 ICAM-1、TNF- α 表达水平的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(6): 974-977.

[8] 张飞功, 李犹龙, 严桦. 益气活血生肌方对肛瘘术后急性感染性创面模型大鼠 Vimentin、TNF- α 和 IL-4 表达水平的影响[J]. 中国中医急症, 2023, 32(9): 1525-1528.

[9] 曹霞, 殷凯, 邱榕, 等. 中医挂线联合对口引流疗法治疗高位肛瘘的疗效及对疼痛应激反应、肛门括约肌功能的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(1): 126-129.

[10] 李慧明, 李晶, 张攀攀, 等. 挂线疗法联合白竭散治疗高位肛瘘疗效及对术后创面新血管生成、VEGF 和 VEGFR-2 表达的影响[J]. 包头医学院学报, 2019, 35(1): 93-95.

[11] 袁平凡, 王建民, 王敏捷, 等. 二妙散加减方对肛瘘患者术后创面修复及炎症反应、新生血管的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(2): 82-85.

[12] 金吉, 赵刚, 刘福恒, 等. 苦参汤熏洗对复杂性肛瘘术后患者创面愈合及血清炎症指标的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2023, 25(3): 76-79.

[13] 鲍新坤, 张晓雨, 肖文洁, 等. 湿润烧伤膏对大鼠肛瘘术后创面模型愈合及 TNF- α 、IL-1 β 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(17): 2383-2387.

[14] 阿提干·阿帕尔, 于丹丹, 刘扬. 去腐生新膏联合 rh-bFGF 对肛瘘患者术后创面愈合、炎症因子和 VEGF 表达的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2): 217-221.

[15] 刘梦竹, 宾东华, 赵丹. 参榆药浴方对肛瘘术后创面愈合和炎症因子、创面生长因子、创伤应激水平的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(6): 908-911.

[16] 郭伟, 闫丽霞, 常少青, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路研究黛玉膏对肛瘘大鼠血管生成的影响[J]. 实验动物科学, 2023, 40(4): 17-22.

[17] 吴剑箫, 鲍虎豹, 张东臣, 等. 加味薏苡附子败酱散对复杂