

引用:郭萌,兰雯,石鹏.五谷麒麟膏调控糖酵解促进肛瘻术后大鼠创面愈合[J].中医药导报,2026,32(3):32-37.

五谷麒麟膏调控糖酵解促进肛瘻术后大鼠创面愈合*

郭萌¹,兰雯¹,石鹏²

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;

2.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

[摘要] 目的:探讨五谷麒麟膏对肛瘻术后大鼠创面愈合的影响,并从调控丙酮酸激酶M2(PKM2)及白细胞介素-10(IL-10)表达的角度阐明其潜在分子机制。方法:建立雄性SD大鼠肛瘻术后创面模型。将60只大鼠随机分为空白组、模型组、康复新液组、五谷麒麟膏低剂量组、五谷麒麟膏中剂量组及五谷麒麟膏高剂量组,每组10只。各组分别给予相应处理,连续换药14 d。通过计算创面愈合比较各组创面愈合情况,HE染色观察给药后14 d各组创面组织病理形态,实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测各组创面组织中IL-10表达水平,蛋白质印迹法(Western blotting)检测各组创面组织中PKM2蛋白表达情况。结果:五谷麒麟膏各剂量组均能显著加速大鼠创面愈合,创面愈合率均高于空白组与模型组,炎症细胞浸润程度低于空白组及模型组,肉芽组织成熟度与上皮再生程度优于空白组及模型组。分子机制研究显示,在创面愈合早期,五谷麒麟膏各剂量组的IL-10 mRNA表达量低于模型组($P<0.05$),五谷麒麟膏各剂量组PKM2蛋白表达高于模型组($P<0.01$);在创面愈合中期,五谷麒麟膏高、中剂量组的IL-10 mRNA表达量高于模型组($P<0.05$),同时,五谷麒麟膏各组的PKM2蛋白表达水平均低于模型组($P<0.01$);在创面愈合后期,五谷麒麟膏高、中剂量组及康复新液组的IL-10 mRNA表达量高于模型组($P<0.01$),五谷麒麟膏各剂量组、康复新液组的PKM2蛋白表达水平均低于模型组($P<0.01$)。结论:五谷麒麟膏能有效促进肛瘻术后大鼠的创面愈合,其作用机制可能与动态调控创面微环境的代谢状态有关。

[关键词] 肛瘻;创面愈合;五谷麒麟膏;康复新液;糖酵解;丙酮酸激酶M2;白细胞介素-10;大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)03-0032-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.006

Wugu Qilin Ointment (五谷麒麟膏) Promotes Wound Healing in Postoperative Anal Fistula Model Rats by Regulating Glycolysis

GUO Meng¹, LAN Wen¹, SHI Peng²

(1.Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712046, China;

2.Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Wugu Qilin Ointment on wound healing in rats after anal fistula surgery and to elucidate its potential molecular mechanisms through the regulation of the expression of pyruvate kinase M2 (PKM2) and interleukin-10 (IL-10). Methods: A postoperative anal fistula wound model was established in male SD rats. Sixty rats were randomly divided into a blank group, a model group, a Kangfuxin Liquid (康复新液) group, a low-dose Wugu Qilin Ointment group, a medium-dose Wugu Qilin Ointment group, and a high-dose Wugu Qilin Ointment group, with 10 rats in each group. Each group received the corresponding treatment, and dressings were changed continuously for 14 days. Wound healing in each group was compared by calculating the wound healing rate. Histopathological morphology of wound tissues on day 14 post-treatment was observed using HE staining. IL-10 expression levels in wound tissues were detected by real-time quantitative PCR (Real-time PCR), and PKM2 protein expression in wound tissues was assessed by Western blotting. Results: All dose groups of Wugu Qilin Ointment significantly accelerated wound healing in rats. The wound healing rates were higher than those in the blank group and the model group. The degree of inflammatory cell infiltration was lower than that in the blank group and model group, and granulation tissue

*基金项目:陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划(2025JC-YBMS-1071);咸阳市科技局重点研发项目(L2022ZDYFSF001);陕西中医药大学研究生创新实践能力提升项目(CXSJ202408)

通信作者:石鹏,男,副主任医师,研究方向为肛肠疾病的基础与临床研究

maturity and epithelial regeneration were superior to those in the blank group and model group. Molecular mechanism studies showed that in the early stage of wound healing, IL-10 mRNA expression in all Wugu Qilin Ointment groups was lower than that in the model group ($P<0.05$), while PKM2 protein expression was higher than that in the model group ($P<0.01$). In the intermediate stage, IL-10 mRNA expression in the high-dose Wugu Qilin Ointment group and medium-dose Wugu Qilin Ointment group was higher than that in the model group ($P<0.05$), whereas PKM2 protein expression in all Wugu Qilin Ointment groups was lower than that in the model group ($P<0.01$). In the late stage, IL-10 mRNA expression in the high-dose Wugu Qilin Ointment group, medium-dose Wugu Qilin Ointment group and Kangfuxin Liquid group was higher than that in the model group ($P<0.01$), and PKM2 protein expression in all Wugu Qilin Ointment groups and Kangfuxin Liquid group was lower than that in the model group ($P<0.01$). Conclusion: Wugu Qilin Ointment can effectively promote wound healing in rats after anal fistula surgery, and its mechanism of action may be related to the dynamic regulation of the metabolic state of the wound microenvironment.

[Keywords] anal fistula; wound healing; Wugu Qilin Ointment; Kangfuxin Liquid; glycolysis; pyruvate kinase M2; interleukin-10; rats

肛瘘术后创面愈合缓慢是临床常见难题,主要受特殊解剖部位、开放创面及粪便污染等因素影响^[1]。当前依赖抗生素、生长因子等治疗策略,常面临耐药性、成本高或疗效局限等不足^[2],亟需探索更安全有效的促愈新途径。创面愈合需经历炎症期、增殖期和重塑期的精密协调,依赖于适度的炎症调控、充足的能量供给及有序的细胞活动^[3-4]。近年研究发现,细胞代谢重编程,特别是糖酵解途径,在提供修复所需能量和代谢底物中扮演核心角色^[5-6]。其中,丙酮酸激酶M2亚型(pyruvate kinase M2,PKM2)不仅是糖酵解的关键限速酶,更是调控糖酵解通量、生物合成及基因表达的多功能枢纽^[7-9]。其在皮肤愈合过程中于角质细胞和巨噬细胞内的动态表达与活性调控,凸显其重要性^[6,10]。同时,炎症的适时消退对愈合至关重要。抗炎因子白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)主要由M2型巨噬细胞等产生,能有效抑制过度炎症、促进修复微环境形成^[11-13]。IL-10表达或功能失衡会阻碍愈合进程^[14]。

中医药在促进创面愈合方面具有独特优势。基于“煨脓长肉”理论,本研究团队研制的复方制剂五谷麒麟膏具清热解毒、活血化痰、生肌敛疮之效。前期临床研究已证实该药能有效促进肛瘘术后创面愈合^[15-19],但其深层机制尚未完全阐明。

综上,本研究提出科学问题:五谷麒麟膏是否通过调控糖酵解关键酶PKM2及抗炎因子IL-10的表达,从而促进肛瘘术后创面愈合?本研究拟以肛瘘术后模型大鼠为研究对象,从PKM2介导的糖酵解代谢和IL-10介导的抗炎效应角度,深入探讨五谷麒麟膏的作用机制,旨在拓展中医药“整体调控”理论的微观科学内涵,为其临床应用提供更坚实的实验依据,并为肛瘘术后促愈药物研发提供新思路。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 60只6~8周龄SPF级雄性SD大鼠,体质量200~250 g,由陕西中医药大学实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(陕)2021-001;动物质量合格证号:1071620240160;动物使用许可证号:SYXK(陕)2021-001。大鼠饲养于陕西中医药大学实验动物中心实验室内,每笼饲养5只,环境条件为室温20~25℃、湿度40%~60%、12 h/12 h光/暗循环,

大鼠自由摄食和饮水。经过3 d的适应性饲养后,进行分组造模。本研究已获得陕西中医药大学实验动物伦理委员会的批准(伦理审批号:SUCMDL20230526002)。

1.2 药物与试剂 五谷麒麟膏(陕西中医药大学附属医院制剂室);康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司,批号:20201029);苏木素-伊红(HE)染液(福州飞净生物科技有限公司,批号:PH0516);Molpure[®]Cell/Tissue Total RNA Kit(YEASEN公司,批号:19221ES50);PrimeScript RT reagent Kit(宝日生物技术有限公司,批号:RR047A);TB Green TM Premix Ex TaqTM II (TliRNaseH Plus)(宝日生物技术有限公司,批号:RR820A);M2型丙酮酸激酶(PKM2)(武汉三鹰生物科技有限公司,批号:60268-1-Ig); β -肌动蛋白(β -actin)(武汉爱博泰克生物科技有限公司,批号:AC026)。

1.3 主要仪器 显微镜(日本奥林巴斯有限公司,型号:BX51);实时荧光定量(RT-PCR)仪(美国赛默飞仪器有限公司,型号:QuantStudio TM3);高速低温组织研磨仪(武汉塞维尔特科技有限公司,型号:KZ-III-F);低温离心机(湖南湘仪实验仪器厂,型号:H2050R);低温高速组织研磨仪(武汉塞维尔特生物科技有限公司,型号:KZ-III-F);荧光图像分析系统(上海天能科技有限公司,型号:5200 Multi)。

1.4 五谷麒麟膏的制备 五谷麒麟膏制备的具体步骤如下:将五谷虫、血竭、紫草研磨成细粉,混匀后备用;将麻油与蛋黄油混合,加入白蜡,加热至白蜡完全溶解;将药粉加入油脂中,持续加热至药材冒烟,确保药粉与油脂充分混合;冷却后即得五谷麒麟膏成品^[16]。高剂量五谷麒麟膏每1.0 g油膏中含生药0.5 g,中剂量五谷麒麟膏含生药0.3 g,低剂量五谷麒麟膏含生药0.1 g。

1.5 造模与分组 将60只SD大鼠随机分为空白组、模型组、康复新液组、五谷麒麟膏高剂量组、五谷麒麟膏中剂量组和五谷麒麟膏低剂量组,每组10只。参考范永梅等^[20]的研究方法,大鼠麻醉后于背部脊柱旁制备2 cm \times 2 cm全层皮肤创面(深达肌层),创面涂布1 mL粪便混悬液并包扎。24 h后移除敷料,再次滴加粪便混悬液1 mL,出现脓性分泌物视为造模成

功。空白组仅行相同部位备皮处理。换药前各组大鼠用0.9%氯化钠注射液冲洗创面,再用碘伏消毒。空白组创面不做任何处理,仅用无菌纱布覆盖。模型组创面均匀涂抹医用凡士林(1g/只);康复新液组用康复新液浸润无菌纱布,覆盖于伤口表面;五谷麒麟膏高、中、低剂量组分别均匀涂抹高、中、低剂量的五谷麒麟膏(1g/只)。每日换药2次,换药后用无菌纱布覆盖,医用胶布固定,连续治疗14d。

1.6 取样方法 给药后第3、7、14天,各组分别取3只大鼠,麻醉后行无菌操作,于创面周围采集新鲜肉芽组织(约0.5 cm×1.0 cm)。取下的组织一半用多聚甲醛液固定备用,另一半冻存于-80℃冰箱备用。

1.7 观察指标

1.7.1 大鼠创面愈合率 分别在造模成功当日及给药后第3、7、14天拍照记录各组大鼠的创面图像。使用ImageJ软件测量不同时间点创面面积,并计算各组大鼠创面愈合率。愈合率=[(初始面积-即时面积)/初始面积]×100%

1.7.2 HE染色观察创面病理改变 取给药后第14天收集并经多聚甲醛固定的大鼠创面组织,流水冲洗数小时。随后经脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、烤片、脱蜡、水化等常规处理,HE染色后封片。室温晾干,显微镜下观察病理变化,重点评价炎性细胞浸润情况。

1.7.3 实时荧光定量PCR(Real-time PCR)法检测创面组织IL-10 mRNA表达水平 取大鼠创面组织,经裂解、结合、纯化、洗涤、干燥和洗脱等操作提取总RNA。经DNA酶处理去除基因组DNA污染后,进行RNA反转录。使用表1所示引物进行qPCR。反应程序:95℃,30s(预变性);95℃,5s;55℃,30s;72℃,30s。50次循环。每组设3个复孔,采用2^{-ΔΔCT}法计算目的基因mRNA的相对表达量。

表1 引物序列

目的基因	引物序列(5'-3')	扩增产物长度/bp
IL-10	上游引物:CTGCTTACTGGCTGGAGTGAAG	128
	下游引物:TGGTCTGGCTGACTGGGAAG	
β-actin	上游引物:GGGAAAATCGTGGCGTACATT	172
	下游引物:GCGGCAGTGGCCATCTC	

1.7.4 Western blotting检测创面组织中糖酵解相关蛋白表达水平 大鼠创面组织经剪碎后,与含蛋白酶抑制剂的裂解液混合,冰上研磨至匀浆。匀浆液于冰浴中裂解30 min,继以4℃、12 000 r/min离心10 min(离心半径8.5 cm),收集上清液。采用BCA试剂盒测定蛋白浓度,调整样品至统一浓度后加入5×Loding buffer,95℃变性10 min。使用Young PAGE™预制胶(4%~12%)进行SDS-PAGE电泳(100 V恒压),电泳完成后转膜至PVDF膜(200 mA恒流,1~2 h)。膜经5%脱脂牛奶封闭2 h,先后孵育一抗(4℃过夜)和二抗(室温2 h),TBST洗涤后滴加ECL超敏发光液显影。使用Tanon荧光成像系统曝光,Gel-pro analyzer 4软件分析PKM2条带积分光密度(IOD),以Tubulin β为内参计算相对表达量。

1.8 统计学方法 采用SPSS 26.0软件分析数据。计量资料符合正态分布以“均数±标准差”(x±s)表示,多样本均数间比较采用单因素ANOVA检验,方差齐采用LSD-t检验,方差不齐则采用Tamhane's T2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

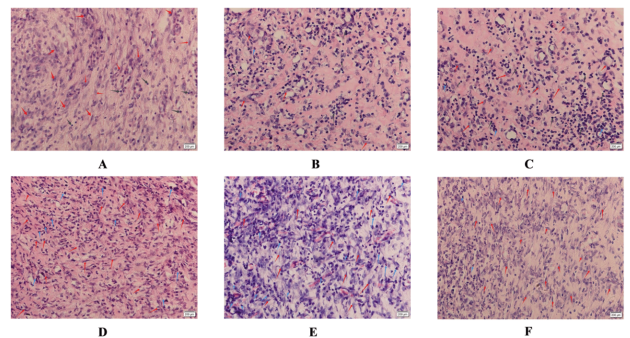
2.1 五谷麒麟膏促进肛瘘术后模型大鼠创面愈合 在创面愈合早期(给药后第3天),各组大鼠的创面愈合率无显著差异(P>0.05);创面愈合中期(给药后第7天),各组间大鼠创面愈合率具备统计学差异(P<0.01),五谷麒麟膏高剂量组的创面愈合率高于康复新液组(P<0.05),五谷麒麟膏高、中、低剂量组及康复新液组创面愈合率均高于模型组(P<0.01或P<0.05);创面愈合后期(给药后第14天),各组间大鼠创面愈合率有统计学差异(P<0.01),五谷麒麟膏高、中剂量组大鼠创面愈合率高于康复新液组(P<0.01或P<0.05),五谷麒麟膏高、中剂量组大鼠创面愈合率高于模型组(P<0.01)。(见表2)

表2 各组大鼠创面愈合率比较(x±s,%)

组别	给药后第3天(n=9)	给药后第7天(n=6)	给药后第14天(n=3)
五谷麒麟膏高剂量组	32.18±6.70	64.70±3.30 ^{b,c}	95.00±0.34 ^d
五谷麒麟膏中剂量组	30.16±6.19	63.22±2.49 ^b	93.65±2.49 ^{b,c}
五谷麒麟膏低剂量组	30.07±4.67	59.72±5.36 ^a	88.89±3.17
康复新液组	30.59±3.33	59.51±4.68 ^a	87.93±0.46
模型组	28.61±4.52	53.31±4.68	85.95±3.71
空白组	-	-	-
F	0.551	6.487	7.398
P	0.700	0.001	0.005

注:与模型组比较,^aP<0.05,^bP<0.01;与康复新液组比较,^cP<0.05,^dP<0.01。

2.2 五谷麒麟膏改善创面组织病理学形态 创面愈合晚期(给药后第14天),模型组大量炎症细胞弥漫浸润,组织形态紊乱、血管充血,创面炎症反应强烈,愈合受阻。康复新液组炎症细胞浸润显著减轻,数量大幅减少,组织形态和血管状态改善,炎症得到有效控制。五谷麒麟膏低剂量组炎症细胞少于模型组,但多于康复新液组,主要分布在新生组织周围,抑制炎症作用有限,愈合较慢。五谷麒麟膏中剂量组炎症细胞浸润进一步降低,新生组织排列更规整,愈合状态优于康复新液组。五谷麒麟膏高剂量组几乎无炎症细胞浸润,新生组织有序。(见图1)

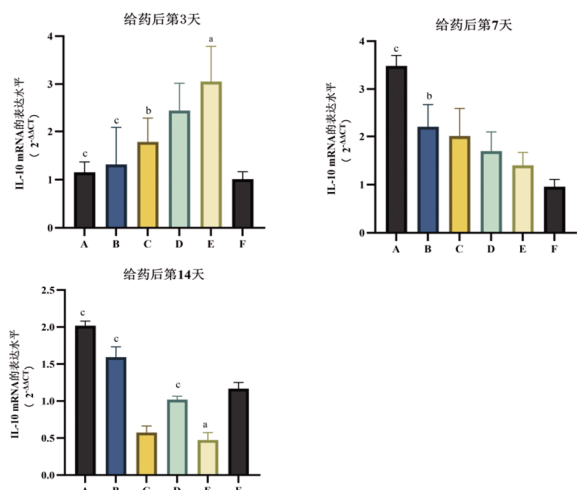


注:A.五谷麒麟膏高剂量组;B.五谷麒麟膏中剂量组;C.五谷麒麟膏低剂量组;D.康复新液组;E.模型组;F.空白组;蓝色箭头代表中性粒细胞,黑色箭头代表淋巴细胞,红色箭头代表成纤维细胞。

图1 给药后第14天大鼠创面组织HE染色(×400)

2.3 五谷麒麟膏对创面组织IL-10 mRNA表达的动态调控 各组IL-10 mRNA的表达呈现出动态变化:给药后第3天,模型组IL-10 mRNA表达水平显著高于空白组(P<0.01),五谷麒麟膏高、中、低剂量组IL-10 mRNA表达低于模型组(P<0.01

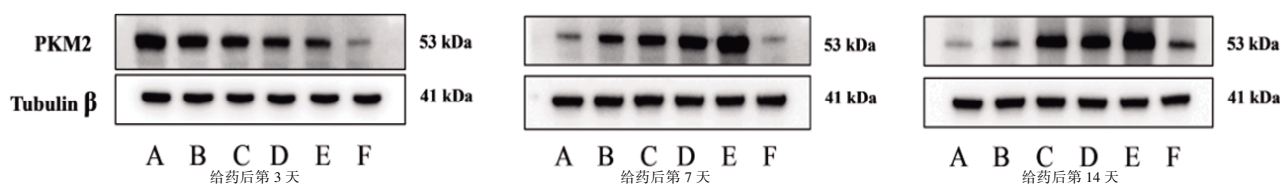
或 $P<0.05$);给药后第7天,五谷麒麟膏高、中剂量组IL-10 mRNA表达水平高于模型组($P<0.01$ 或 $P<0.05$);给药后第14天,模型组的IL-10 mRNA表达水平低于空白组($P<0.01$),五谷麒麟膏高、中剂量组和康复新液组IL-10 mRNA表达水平高于模型组($P<0.01$)。(见图2)



注:A.五谷麒麟膏高剂量组;B.五谷麒麟膏中剂量组;C.五谷麒麟膏低剂量组;D.康复新液组;E.模型组;F.空白组。与空白组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

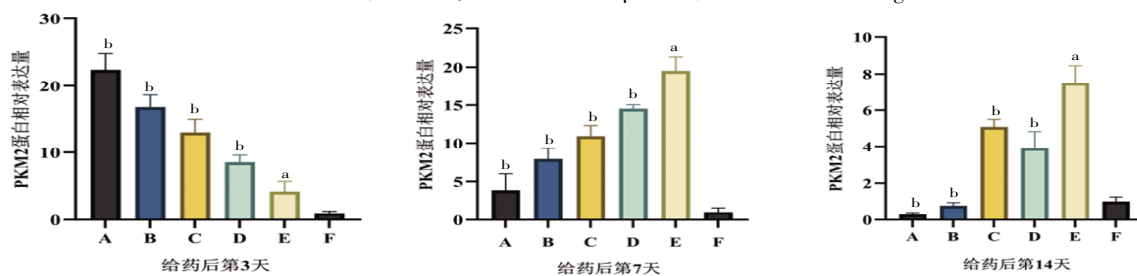
图2 大鼠创面组织中IL-10 mRNA的表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

2.4 五谷麒麟膏对创面组织PKM2蛋白表达的动态调控 PKM2的表达也呈现出与愈合阶段相关的动态模式。给药后第3天,模型组PKM2蛋白表达高于空白组($P<0.05$),五谷麒麟膏高、中、低剂量组、康复新液组PKM2蛋白表达高于模型组($P<0.01$);给药后第7天,模型组PKM2表达水平高于空白组($P<0.01$),五谷麒麟膏高、中、低剂量组及康复新液组PKM2表达水平低于模型组($P<0.01$);给药后第14天,空白组PKM2表达水平低于模型组($P<0.01$),五谷麒麟膏各组和康复新液组的PKM2水平均低于模型组($P<0.01$)。(见图3~4)



注:A.五谷麒麟膏高剂量组;B.五谷麒麟膏中剂量组;C.五谷麒麟膏低剂量组;D.康复新液组;E.模型组;F.空白组。与空白组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图3 大鼠创面组织中PKM2、Tublin β蛋白表达 Western blotting图



注:A.五谷麒麟膏高剂量组;B.五谷麒麟膏中剂量组;C.五谷麒麟膏低剂量组;D.康复新液组;E.模型组;F.空白组。与空白组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$ 。

图4 大鼠创面组织中PKM2、Tublin β蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

3 讨 论

肛瘻术后愈合缓慢的创面,属于中医溃疡的范畴。肛瘻术后的创面属金刃所伤^[21]。五谷麒麟膏在临床中运用于肛瘻术后难愈创面,前期研究证实了五谷麒麟膏在促进创面愈合方面的潜力。五谷麒麟膏能够通过降低B细胞淋巴瘤-特大号蛋白/Bcl-2同源拮抗剂/杀手蛋白(B-cell lymphoma-extra large/Bcl-2 homologous antagonist/killer, Bcl-xl/Bak)的比值来抑制创面肉芽组织细胞的过度凋亡,从而促进创面的愈合^[18]。五谷麒麟膏能够抑制核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)p65的表达,从而减少炎症因子的产生^[16]。五谷麒麟膏能够提高肉芽组织中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)和胶原蛋白I(Collagen-I)的含量以促进创面的愈合^[19]。本研究证实,五谷麒麟膏能够显著促进肛瘻术后大鼠创面的愈合,其机制与动态调控创面微环境中的糖酵解和炎症反应密切相关。

五谷麒麟膏通过动态调控PKM2介导的糖酵解来适应不同愈合阶段的代谢需求。在创面愈合的早期阶段,大量免疫细胞募集、成纤维细胞和角质形成细胞的活化、增殖和迁移,都需要快速且大量的能量和生物合成底物^[22]。有氧糖酵解,即“Warburg效应”,能够满足这一需求^[23]。PKM2作为糖酵解的关键调控节点,其表达和活性直接影响细胞的代谢型^[24-25]。本研究发现,在创面愈合早期(给药后第3天),五谷麒麟膏组显著上调了PKM2的表达,这一发现与近期研究结果一致,即PKM2在皮肤创面愈合的早期阶段被激活,对于角质形成细胞的增殖和迁移至关重要^[10]。本研究观察到在创面愈合的中期、后期(给药后第7、14天),五谷麒麟膏组的PKM2表达水平相较于模型组显著下降。相比之下,模型组的PKM2持续维持在较高水平,这可能代表了一种迁延不愈的、低效的炎症或增殖状态。正常的创面愈合需要从高糖酵解的增殖期平稳过渡到以氧化磷酸化为主的重塑期^[26]。五谷麒麟膏诱导的PKM2下调,可能促进了这一关键的代谢转换,从而避免了过度的细

胞增殖和基质沉积(可能导致瘢痕形成),使创面能够顺利进入成熟和重塑阶段。这种动态调控能力是五谷麒麟膏疗效优于模型组的关键所在。

五谷麒麟膏可通过调控IL-10的表达促进炎症消退和组织修复。炎症反应是创面愈合的“双刃剑”。适度的早期炎症是清除病原体和坏死组织所必需的,但如果炎症反应过度或迁延,则会严重阻碍修复过程^[27]。IL-10是调控炎症向修复转换的核心细胞因子^[28]。本研究中,我们观察到在创面愈合早期(给药后第3天),五谷麒麟膏组的IL-10水平低于模型组,这看似与“抗炎促愈合”的传统观念相悖。然而,这可能反映了五谷麒麟膏允许一个更有效的、生理性的早期炎症反应的发生,而不是过早地抑制它。一个功能失调的、过早的抗炎反应可能不利于创面的有效清创^[28]。这可能反映了模型组创面愈合过程的失调,而非有效的抗炎修复,其可能的原因包括:第一,失控炎症下的代偿性反应。模型组创面可能经历了更为剧烈和持久的炎症刺激,导致促炎因子大量产生。机体为了抑制这种过度的炎症损伤,可能会启动一种强烈的负反馈调节,被动地、代偿性地升高IL-10水平^[29]。然而,这种代偿可能不足以扭转整个炎症瀑布,导致IL-10的升高与持续的组织损伤并存,形成一种“无效抗炎”的状态^[30]。第二,异常的巨噬细胞极化亚型。巨噬细胞的极化存在多种混合或中间状态的亚型。例如,在某些病理条件下,巨噬细胞可能呈现一种既表达M1又表达M2标志物的混合表型^[31]。模型组创面持续的感染或坏死组织刺激,可能诱导了一种功能失调的巨噬细胞亚群。该亚群能够分泌IL-10,但缺乏有效的组织修复能力^[31]。第三,IL-10的来源多样性。除了M2巨噬细胞,调节性T细胞、B细胞甚至角质形成细胞等多种细胞也能在特定刺激下产生IL-10。模型组的强烈炎症微环境可能激活了这些非巨噬细胞来源的IL-10分泌^[32]。给药后第7天开始,五谷麒麟膏组的IL-10水平显著升高,并在此后维持高位,这与创面炎症细胞减少、肉芽组织成熟的组织学表现完全一致。这表明五谷麒麟膏能够在关键的时间节点上调IL-10,有效抑制晚期炎症,促进巨噬细胞向M2型转化,从而为组织重塑创造有利的免疫微环境^[33]。相比之下,模型组在第14天时IL-10水平极低,这可能解释了其创面修复缓慢、炎症迁延的现象。

PKM2与IL-10的负相关性揭示了代谢-免疫交互在创面愈合中的作用。本研究的一个重要发现是创面组织中PKM2与IL-10表达水平的负相关性。高水平的PKM2表达和活跃的糖酵解是促炎M1巨噬细胞的代谢标志,而M1巨噬细胞主要产生促炎因子,IL-10产量低^[34]。相反,当细胞代谢从糖酵解转向氧化磷酸化时(PKM2活性或表达下降),巨噬细胞倾向于极化为产生大量IL-10的M2表型,从而发挥抗炎和促修复功能^[35]。

因此,五谷麒麟膏的促愈作用可以被理解为一个精巧的“代谢-免疫”双重调控过程。在早期,它通过上调PKM2,驱动必要的炎症和增殖;在后期,它通过下调PKM2,同时上调IL-10,引导创面愈合进入重塑阶段。这种动态调控能力是实现高质量、低瘢痕愈合的关键。PKM2的核功能也可能参与其中,它作为蛋白激酶或转录因子,可能直接影响IL-10等细胞因子的基因转录^[36]。

综上所述,五谷麒麟膏可能通过调控糖酵解,动态调控PKM2、IL-10表达水平,从而影响创面愈合进程,有效促进肛

瘘术后大鼠的创面愈合。然而,本研究依然存在一些局限性:样本量偏小,可能影响统计效能和结论的可靠性;本研究发现的PKM2与IL-10的动态变化仅呈现出相关性,未能阐明其间的因果关联与直接作用靶点;五谷麒麟膏作为中药复方,其成分复杂,是单一活性成分还是多成分协同作用,以及这些成分是直接作用于创面细胞还是通过中间环节间接发挥调控作用,都有待进一步探究;本实验缺乏利用PKM2抑制剂/激活剂或IL-10中和抗体等进行功能获得与丧失实验的证据。未来的研究将扩大动物实验的样本量,以获得更可靠的统计学证据;应用PKM2抑制剂或IL-10中和抗体,观察其是否能够逆转药膏的促愈合效果;建立体外细胞共培养模型,利用五谷麒麟膏的有效部位或单体成分进行干预,通过分子生物学技术深入探究其与PKM2的直接相互作用,并监测下游IL-10信号通路的变化;结合现代分离分析等技术,鉴定五谷麒麟膏中发挥关键药效的活性成分,并阐明其分子靶点,为开发机制明确、质量可控的新型创面修复药物提供科学依据。

参考文献

- [1] 黎柳清,向秋红,熊鸣琴,等.肤痔清联合复方黄柏液对肛瘘术后创面愈合影响的临床研究[J].中医导报,2023,29(7):111-113,132.
- [2] 金琳莹,施捷,金杰.肛瘘术后创面愈合中西医结合研究进展[J].浙江医学,2024,46(21):2332-2336,2347.
- [3] LI Y, FU R Z, DUAN Z G, et al. Artificial nonenzymatic antioxidant MXenanosheet-anchored injectable hydrogel as a mild photothermal-controlled oxygen release platform for diabetic wound healing[J]. ACS Nano,2022,16(5):7486-7502.
- [4] TU Z L, CHEN M, WANG M, et al. Engineering bioactive M2 macrophage-polarized anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial scaffolds for rapid angiogenesis and diabetic wound repair[J]. Adv Funct Materials, 2021,31(30):2100924.
- [5] 张梦婷,谭爱华,戴新华.基于代谢重编程探讨“肾虚髓减”型糖尿病认知功能障碍的机理[J].中医导报,2025,31(1):158-163.
- [6] KIM E, HWANG Y, KIM H, et al. Pyruvate kinase M2 accelerates cutaneous wound healing via glycolysis and wnt/ β -catenin signaling[J]. Pharmaceutics,2023,15(8):2028.
- [7] WU H L, DU J E, LI C L, et al. Kaempferol Can Reverse the 5-Fu Resistance of Colorectal Cancer Cells by Inhibiting PKM2-Mediated Glycolysis[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(7):3544.
- [8] TOLLER-KAWAHISA J E, HIROKI C H, SILVA C M S, et al. The metabolic function of pyruvate kinase M2 regulates reactive oxygen species production and microbial killing by neutrophils[J]. Nat Commun,2023,14(1):4280.
- [9] ZHANG J, OUYANG F, GAO A, et al. ESM1 enhances fatty acid synthesis and vascular mimicry in ovarian cancer by utilizing the PKM2-dependent warburg effect

- within the hypoxic tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):94.
- [10] SYCH K, NOLD SP, PFEILSCHIFTER J, et al. Expression of PKM2 in wound keratinocytes is coupled to angiogenesis during skin repair in vivo and in HaCaT keratinocytes in vitro[J]. *J Mol Med*, 2023, 101(1-2): 151-169.
- [11] NAKAO M, SUGAYA M, FUJITA H, et al. TLR2 deficiency exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation through decrease in regulatory T cells and impaired IL-10 production[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8560.
- [12] CARLINI V, NOONAN D M, ABDALALEM E, et al. The multifaceted nature of IL-10: Regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1161067.
- [13] XU Z J, LIU G T, HUANG J, et al. Novel glucose-responsive antioxidant hybrid hydrogel for enhanced diabetic wound repair[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(6):7680-7689.
- [14] MATHEW-STEINER S S, ROY S, SEN C K. Collagen in wound healing[J]. *Bioengineering*, 2021, 8(5):63.
- [15] 石鹏, 柴小琴, 雷彪, 等. 五谷麒麟膏治疗肛瘘切除术后创面的临床观察[J]. *陕西中医药大学学报*, 2018, 41(4):83-84, 92.
- [16] 石鹏, 张文秀, 梅萍萍, 等. 基于瘀毒交阻理论应用五谷麒麟膏对肛瘘术后大鼠模型创面组织促愈及核因子 κ B p65表达的影响[J]. *河北中医*, 2024, 46(11):1818-1821, 1828.
- [17] 阴新元, 苗咪, 冯文哲, 等. 五谷麒麟膏对肛瘘术后创面模型大鼠Caspase-8表达的影响[J]. *中医药导报*, 2020, 26(3): 24-28.
- [18] 苗咪, 冯文哲, 阴新元, 等. 五谷麒麟膏调控Bcl-xl/Bak促进肛瘘术后创面愈合机制研究[J]. *云南中医学院学报*, 2019, 42(1):13-18.
- [19] 冯文哲, 石鹏, 雷彪, 等. 五谷麒麟膏促进SD大鼠创伤模型愈合的实验研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2016, 39(5): 98-100.
- [20] 范永梅, 谷涓华, 曾跃勤, 等. 虾青素纳米乳液对大鼠全层皮肤缺损创面的愈合和愈后瘢痕增生的影响及其作用机制研究[J]. *中国药学杂志*, 2023, 58(15):1376-1383.
- [21] 陈言. 三因极一病证方论[M]. 王咪咪, 整理. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [22] LIU W S, GAO R, YANG C F, et al. ECM-mimetic immunomodulatory hydrogel for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected chronic skin wound healing[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(27):eabn7006.
- [23] VINAİK R, BARAYAN D, AUGER C, et al. Regulation of glycolysis and the Warburg effect in wound healing[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(17):e138949.
- [24] HOU J Y, WANG X L, CHANG H J, et al. PTBP1 crotonylation promotes colorectal cancer progression through alternative splicing-mediated upregulation of the PKM2 gene[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):995.
- [25] WANG J Z, ZHU W, HAN J, et al. The role of the HIF-1 α /ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(7):560-575.
- [26] MOUTON A J, AITKEN N M, MOAK S P, et al. Temporal changes in glucose metabolism reflect polarization in resident and monocyte-derived macrophages after myocardial infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1136252.
- [27] 黄英荷, 招冠钰, 孙阳, 等. 2型糖尿病创面愈合中巨噬细胞代谢调控的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2025, 45(6):792-799.
- [28] MAHMOUD N N, HAMAD K, SHIBITINI A A, et al. Investigating Inflammatory Markers in Wound Healing: Understanding Implications and Identifying Artifacts[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(1):18-27.
- [29] MYTYCH J. Klotho and Neurons: Mutual Crosstalk between Autophagy, Endoplasmic Reticulum, and Inflammatory Response[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8): 1542-1543.
- [30] JAHR JS, MACKINNON K, BAUM V C, et al. Hemoglobin-based oxygen carriers: Biochemical, biophysical differences, and safety[J]. *Transfusion*, 2025, 65(2):386-396.
- [31] 李晓宇, 卢慧敏, 孙尧卿, 等. 基于调控巨噬细胞探讨中医药通过改善炎症微环境促糖尿病溃疡愈合的机制[J]. *中医药导报*, 2024, 30(6):156-163.
- [32] SIEBELER R, DE WINTHER M P J, HOEKSEMA M A. The regulatory landscape of macrophage interferon signaling in inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(2): 326-337.
- [33] MA R Y, BLACK A, QIAN B Z. Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(7):546-563.
- [34] XIA Y F, WU P, CHEN H, et al. Advances in stem cell therapy for diabetic foot[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1427205.
- [35] LI Q H, SONG H J, LI S Y, et al. Macrophage metabolism reprogramming EGCG-Cu coordination capsules delivered in polyzwitterionic hydrogel for burn wound healing and regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2023, 29:251-264.
- [36] KIM J S, CHOI W M, KIM HI, et al. Synergistic effects of L-arginine and argininosuccinate synthetase 1 in inducing apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Liver Cancer*, 2025, 25(1):79-90.

(收稿日期:2025-06-29 编辑:时格格)