·论 著·

创面血管内皮生长因子、血管内皮生长因子受体 2 水平表达与Ⅱ期肛裂患者术后创面愈合时间的关系研究

陶一秋，张冬梅*，沈菲菲，杜佳琦
（上海中医药大学附属曙光医院肛肠科，上海 200021）

［摘要］ **目的** 探讨创面血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）-2 表达与Ⅱ期肛裂术后创面愈合时间的关系。**方法** 选取在我院进行手术治疗的Ⅱ期肛裂患者 104 例为研究对象。术后 1 周换药时采集创缘肉芽组织检测 VEGF、VEGFR-2 水平。统计患者术后创面愈合时间，根据患者术后创面愈合时间三分位数分 3 组，对比 3 组临床资料及创面 VEGF、VEGFR-2 水平。分析 VEGF、VEGFR-2 与术后创面愈合时间的相关性及术后创面愈合时间的影响因素。**结果** 3 组创面 VEGF 及 VEGFR-2 水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；创面 VEGF、VEGFR-2 水平愈低，其创面愈合时间愈长（$P<0.05$）；VEGF、VEGFR-2 与术后创面愈合时间呈负相关（$P<0.05$）；便秘、手术时间、开放切口、创面纵径、创面横径为术后创面愈合时间的独立危险因素，VEGF、VEGFR-2 均术后创面愈合时间的独立保护因素（$P<0.05$）。**结论** 创面 VEGF、VEGFR-2 水平与Ⅱ期肛裂术后创面愈合时间呈负相关，可通过检测两指标水平判断患者创面愈合情况，为术后治疗方案的完善提供指导。

［关键词］ 肛裂；血管内皮生长因子受体 2；治疗结果 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.018
［中图分类号］ R657.14 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2024)05-0595-06

Relationship of the expression of VEGF and VEGFR-2 in wound with postoperative wound healing time in patients with stage Ⅱ anal fissure wound expression of VEGF and VEGFR-2 and wound healing time after stage Ⅱ anal fissure

TAO Yi-qiu, ZHANG Dong-mei*, SHEN Fei-fei, DU Jia-qi
(*Department of Proctology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 200021, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) expression on the wound surface with postoperative wound healing time in patients with stage Ⅱ anal fissure. **Methods** A total of 104 patients with stage Ⅱ anal fissure who underwent surgical treatment in our hospital were selected as the research subjects. The levels of VEGF and VEGFR-2 collected from the granulation tissue of the wound edge were detected at dressing change at one week after surgery. The postoperative wound healing time of patients was statistically analyzed, and the patients were divided into three groups according to the third percentile of postoperative wound healing

［收稿日期］2023－03－05
［基金项目］上海市卫生和计划生育委员会项目（ZY(2018-2020)CCCX-1004）；上海中医药大学附属曙光医院四明临床研究专项（SGKJLC-202028）
［作者简介］陶一秋（1988－），女，上海人，上海中医药大学附属曙光医院主治医师，医学硕士，从事肛肠科疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail:2413774367@qq.com

time of patients. The clinical data and the levels of VEGF and VEGFR-2 on the wound surface in the three groups were compared. The correlation of VEGF and VEGFR-2 with postoperative wound healing time as well as the influencing factors of postoperative wound healing time was analyzed. **Results** There were significant differences in VEGF and VEGFR-2 levels among the three groups ($P<0.05$). The lower the levels of VEGF and VEGFR-2 on the wound surface, the longer the wound healing time ($P<0.05$). VEGF and VEGFR-2 were negatively correlated with postoperative wound healing time ($P<0.05$). Constipation, duration of operation, open incision, wound longitudinal diameter and wound transverse diameter were independent risk factors for postoperative wound healing time, and VEGF and VEGFR-2 were independent protective factors for postoperative wound healing time ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of VEGF and VEGFR-2 on the wound surface are negatively correlated with the wound healing time after surgery for stage Ⅱ anal fissure. The two indexes can be used to determine the wound healing of patients, thus providing guidance for the improvement of postoperative treatment plans.

[**Key words**] anal fissure; vascular endothelial growth factor receptor-2; treatment outcome

肛裂是临床常见肛肠疾病，多发于中青年，发病率约为4%～6%[1]。肛裂具有一定自愈率，但Ⅱ期肛裂具有反复发作、缠绵难愈等特点，若经非手术治疗效果欠佳则需通过手术解除括约肌痉挛，促进创面愈合[2]。但由于Ⅱ期肛裂创缘不规则增厚，弹性差，部分患者术后创面愈合时间较长，而如何精准完善干预方案成为临床急需解决的问题之一。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是目前已知最强的促血管新生因子[3]。另外，VEGF诸多生物学效应主要通过其特异性受体—血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）实现，其中VEGFR-2是VEGF的特异性受体，与同类受体相比，其更广泛的表达于新生血管的内皮细胞[4]。有研究表明，增加VEGF、VEGFR-2表达量对促进肛瘘术后创面愈合具有重要作用[5]。但创面VEGF、VEGFR-2表达与Ⅱ期肛裂患者术后创面愈合时间间是否存在相关性尚缺乏报道，本研究对此探讨，旨在为临床实现精准治疗提供参考。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年10月—2022年10月在我院进行手术治疗的Ⅱ期肛裂患者104例为研究对象。纳入标准：根据《肛肠病学》[6]诊断确诊，明确肛裂反复发作史，创缘不规则，增厚，弹性差，溃疡基底部紫红色或出现脓性分泌物；年龄≥18周岁；手术治疗者；无过敏史；知情本研究内容，签署同意书。排除标准：精神异常者；肿瘤者；合并其他肛肠疾病；哺乳、妊娠及经期女性；1年内有肛周手术史。男性80例，女性24例，年龄18～49岁，平均（31.17±5.86）岁；病程3～12个月，平均（7.32±1.49）个月；吸烟53例，饮酒62例，便秘63例，有肛肠手术史43例，合并高血压52例，合并糖尿病29例，贫血17例，营养不良17例；手术方式：切断括约肌38例，保留括约肌66例；手术时间＜30 min 62例，≥30 min 42例；切口类型：开放切口35例，半开放切口69例；创面纵径2.1～5.9 cm，平均（3.94±0.69）cm；创口横径1.3～3.6 cm，平均（2.55±0.40）cm；术后首次排便时间：＜24 h 23例，24～48 h 58例，＞48 h 23例；术后切口感染5例。

本研究经医院医学伦理委员会审批通过（2021-965-40-01）。

1.2 方法 104例患者参照《肛肠病学》[6]根据病情特征及患者意愿选取切断括约肌或保留括约肌术式治疗，术后均叮嘱多食富含纤维素食物，禁食辛辣刺激性食物，并常规进行抗感染干预。术后7 d换药时用活检钳钳夹0.2 cm×0.2 cm创缘肉芽组织，甲醛溶液固定，常规脱水，浸蜡，包埋，连续切片，在400×倍视野下观察VEGF、VEGFR-2阳性信号并计数（每张切片统计3个视野，取均值），并采用Image Pro Plus图像分析[7]软件对创面VEGF、VEGFR-2表达量进行半定量分析。赛默飞世尔中国提供免疫组化法试剂盒，均由相同资深检验科技师参照试剂盒说明书步骤规范完成。

1.3 观察指标 ①比较3组临床资料。②比较3组创面VEGF、VEGFR-2水平。③分析VEGF、VEGFR-2与术后创面愈合时间的相关性。④分析术后创面愈合时间的影响因素。

1.4　统计学方法　应用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计量资料采用单因素方差分析、SNK-q 检验、独立样本 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验、秩和检验。Pearson 分析 VEGF、VEGFR-2 与术后创面愈合时间的相关性，有序多分类 Logistic 回归分析校正混杂因素后 VEGF、VEGFR-2 与术后创面愈合时间的关系。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　3 组临床资料比较　104 例患者术后创面愈合时间为 13～29 d，平均(21.83±2.71)d，根据术后创面愈合时间定量值三分位数分为<18 d 组(34 例)、18～24 d 组(35 例)、>24 d 组(35 例)。3 组性别、年龄、吸烟、饮酒、合并高血压、合并糖尿病、贫血、营养不良、术后首次排便时间、术后切口感染发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组病程、便秘、肛肠手术史、手术方式、手术时间、切口类型、创面纵径、创面横径比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　3 组临床资料比较

Table 1　Comparison of clinical data in the three groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,月)	吸烟(例数,%)	创口横径($\bar{x}\pm s$,cm)
		男性	女性				
<18 d 组	34	25(73.53)	9(26.47)	32.06±6.11	6.82±1.46	15(44.11)	2.39±0.41
18～24 d 组	35	27(77.14)	8(22.86)	30.20±5.78	7.32±1.58	18(51.43)	2.56±0.43
>24 d 组	35	28(80.00)	7(20.00)	31.27±6.02	7.80±1.41*	20(57.14)	2.69±0.39*
$\chi^2/F/Z$ 值		0.408		0.845	3.770	1.175	4.632
P 值		0.815		0.433	0.026	0.556	0.012

组别	例数	饮酒(例数,%)	便秘(例数,%)	肛肠手术史(例数,%)	合并高血压(例数,%)	合并糖尿病(例数,%)	术后切口感染(例数,%)
<18 d 组	34	18(52.94)	15(44.12)	9(26.47)	16(47.06)	8(23.53)	1(2.94)
18～24 d 组	35	20(57.14)	21(60.00)	14(40.00)	17(48.57)	10(28.57)	1(5.71)
>24 d 组	35	22(62.86)	27(77.14)*	20(57.14)*	19(54.29)	11(31.43)	3(8.57)
$\chi^2/F/Z$ 值		0.701	7.884	6.730	0.403	0.548	1.006
P 值		0.704	0.019	0.035	0.817	0.761	0.605

组别	例数	贫血(例数,%)	营养不良(例数,%)	手术方式(例数,%)		手术时间(例数,%)	
				切断括约肌	保留括约肌	<30 min	≥30 min
<18 d 组	34	3(8.82)	4(11.76)	7(20.59)	27(79.41)	26(76.47)	8(23.53)
18～24 d 组	35	5(14.29)	5(14.29)	13(37.14)	22(62.86)	21(60.00)	14(40.00)
>24 d 组	35	9(25.71)	8(22.86)	18(51.43)*	17(48.57)	15(42.86)*	20(57.14)
$\chi^2/F/Z$ 值		3.762	1.716	7.083		8.097	
P 值		0.152	0.424	0.029		0.017	

组别	例数	切口类型(例数,%)		术后首次排便时间(例数,%)			创面纵径($\bar{x}\pm s$,cm)
		开放切口	半开放切口	<24 h	24～48 h	>48 h	
<18 d 组	34	6(17.65)	28(82.35)	4(11.76)	25(73.53)	5(14.71)	3.69±0.73
18～24 d 组	35	12(34.29)	23(65.71)	8(22.86)	19(54.29)	8(22.86)	3.91±0.78
>24 d 组	35	17(48.57)*	18(51.43)	11(31.43)	14(40.00)	10(28.57)	4.20±0.68*
$\chi^2/F/Z$ 值		7.396		8.038			4.228
P 值		0.025		0.090			0.017

* P 值<0.05 与<18 d 组比较(SNK-q 检验或 χ^2 检验)

2.2　3 组创面 VEGF、VEGFR-2 水平比较　104 例患者术后 7 d 创面 VEGF、VEGFR-2 水平分别为(0.38±0.03)、(0.40±0.03)。3 组创面 VEGF、VEGFR-2 水平比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；创面 VEGF、VEGFR-2 水平愈低，其创面愈合时间愈长，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3　VEGF、VEGFR-2 与术后创面愈合时间的相关性　VEGF($r=-0.656$，$P<0.001$)、VEGFR-2($r=-0.618$，$P<0.001$)与术后创面愈合时间呈负相关($P<0.05$)。见图 1，2。

表 2　3 组创面 VEGF、VEGFR-2 水平比较

Table 2　Comparison of VEGF and VEGFR-2 levels on the wound surface in the three groups

($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VEGF	VEGFR-2
<18 d 组	34	0.40±0.03	0.42±0.03
18～24 d 组	35	0.38±0.02*	0.40±0.03*
>24 d 组	35	0.36±0.02*#	0.38±0.02*#
F 值		24.492	18.858
P 值		<0.001	<0.001

* P 值<0.05 与<18 d 组比较　# P 值<0.05 与 18～24 d 组比较(SNK-q 检验)

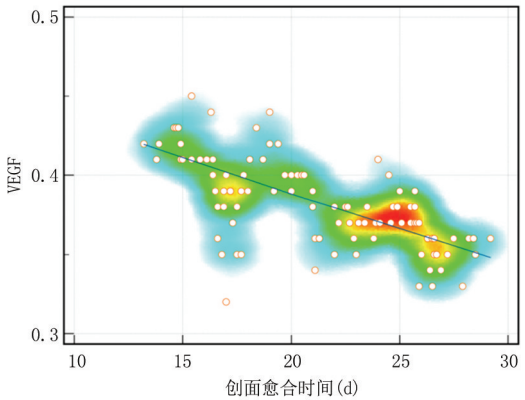


图1　VEGF与术后创面愈合时间的相关性

Figure 1　Correlation between VEGF and postoperative wound healing time

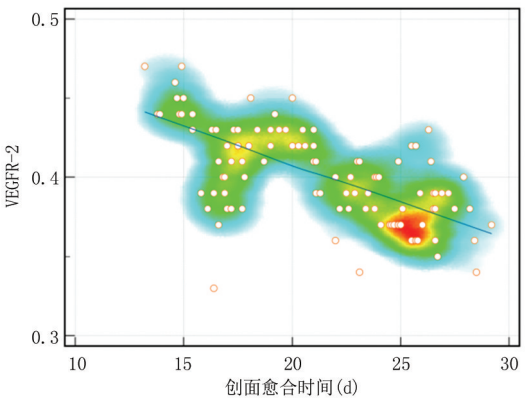


图2　VEGFR-2与术后创面愈合时间的相关性

Figure 1　Correlation between VEGFR-2 and postoperative wound healing time

2.4　术后创面愈合时间的影响因素　以术后创面愈合时间作为反应变量，以病程、便秘、肛肠手术史、手术方式、手术时间、切口类型、创面纵径、创面横径、VEGF、VEGFR-2作为解释变量，具体赋值见表3。以上因素纳入有序多分类Logistic回归模型，结果显示，便秘、手术时间、开放切口、创面纵径、创面横径为术后创面愈合时间的独立危险因素，VEGF、VEGFR-2均术后创面愈合时间的独立保护因素（$P<0.05$）。见表4。

表3　赋值

Table 3　Assignment

变量	赋值
反应变量	
术后创面愈合时间	＜18 d=1，18～24 d=2，＞24 d=3
解释变量	
病程	实际值
便秘	无=0，有=1
肛肠手术史	无=0，有=1
手术方式	保留括约肌=1，切断括约肌=2
手术时间	＜30 min=1，≥30 min=2
切口类型	半开放切口=1，开放切口=2
创面纵径	实际值
创面横径	实际值
VEGF	实际值
VEGFR-2	实际值

表4　术后创面愈合时间的有序多分类Logistic分析

Table 4　Ordered multiclass Logistic analysis of postoperative wound healing time

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR值	95%CI
反应变量						
18～24 d	1.042	0.309	11.371	＜0.001	—	—
＞24 d	1.524	0.341	19.973	＜0.001	—	—
解释变量						
病程	0.345	0.302	1.309	0.253	1.413	0.781～2.552
便秘	0.796	0.332	5.747	0.034	2.216	1.156～4.249
肛肠手术史	0.329	0.327	1.015	0.314	1.390	0.732～2.638
手术方式	0.345	0.325	1.129	0.288	1.412	0.747～2.670
手术时间	0.863	0.371	5.078	0.024	2.370	1.115～4.744
切口类型	1.053	0.348	9.163	0.002	2.867	1.449～5.669
创面纵径	1.224	0.395	9.602	0.002	3.401	1.568～7.376
创面横径	1.176	0.378	9.671	0.002	3.240	1.545～6.800
VEGF	−1.094	0.314	12.142	＜0.001	0.335	0.181～0.620
VEGFR-2	−1.013	0.306	10.958	0.001	0.363	0.199～0.662

3　讨　论

目前关于肛裂的发病机制尚未完全明确，治疗方案亦呈现多样化，其中Ⅱ期肛裂肛管已形成溃疡性裂口，非手术治疗后复发风险甚高，因此手术成为治疗Ⅱ期肛裂的重要方案之一。但由于肛门特殊的组织解剖结构及其相对复杂的生理功能，部分患者创面不易愈合[8-9]。目前虽然已有关于肛肠疾病术后创面愈合质量影响因素的相关研究[10-11]，但个体化差异明显，如何根据生化指标变化指导临床治疗

并促进患者术后恢复成为研究的重要方向之一。

创面修复是一个复杂的生物学过程，以组织再生为主要表现，经历创面渗出期、肉芽生长期、上皮细胞生长期三个阶段，创面渗出期产生多种生长因子，诱导血管新生，促进成纤维细胞增殖分化、肉芽组织形成与重建，尽快完成肉芽生长期，之后进入上皮化期[12-13]。肉芽的主要成分为成纤维细胞及新生毛细血管床，VEGF是一种特异性血管生长因子，与内皮细胞表面特异性受体VEGFR-2结合并激活，促进血管内皮细胞增殖、迁移[14-16]。于泽洋等[17]在糖尿病足溃疡模型大鼠的实验中发现，经有效干预后创面组织VEGF、VEGFR2 mRNA和蛋白表达上调，这可能是创面愈合的机制之一。目前VEGF、VEGFR-2在肛肠疾病术后创面愈合过程的变化已有相关报道，如聂桂宽、张明敏等[18-19]研究表明，混合痔外剥内扎术后患者经有效治疗后VEGF、VEGFR-2明显升高，创面缩小显著，创面愈合时间缩短；杨胜邦等[20]在肛肠病患者术后改进治疗方案后，创面肉芽组织中VEGF、VEGFR-2表达升高，且创面愈合时间更短；白景舒等[21]在肛裂患者术后给予其复方荆芥熏洗剂，术后7 d创面VEGF、VEGFR-2的光密度值上升，对创面愈合具有积极意义。以上研究结果均表明创面VEGF、VEGFR-2表达与创面愈合时间密切相关，但尚未研究表明两指标与Ⅱ期肛裂术后患者创面愈合时间的确切关系。本研究结果发现，不同创面愈合时间患者创面VEGF、VEGFR-2水平比较差异有统计学意义，且创面VEGF、VEGFR-2水平愈低，其创面愈合时间愈长。分析主要是因VEGF/VEGFR-2作为调控血管生成的重要通路，VEGF、VEGFR-2表达升高可改变血管内皮细胞通透性，从而参与血管生长过程，加速创面愈合[22-23]，同时还能诱导新生血管形成，为肉芽组织提供充足的营养支持，促进肉芽组织生长，加速新生上皮覆盖，从而缩短创面愈合时间[24-25]。上述研究说明，Ⅱ期肛裂术后患者创面VEGF、VEGFR-2水平可能与创面愈合时间有关。

本研究进一步采用Pearson相关系数分析发现，创面VEGF、VEGFR-2表达与术后创面愈合时间呈负相关，临床可根据术后创面VEGF、VEGFR-2表达情况初步判断创面愈合情况。但肛裂术后创面愈合情况受多种因素影响，如便秘患者排便时用力过度会导致肛门皮肤过度扩张、肛门括约肌反复收缩舒张，引起切口开裂、炎症性水肿、组织变脆，从而增加创面愈合时间；创面纵径、横径较大者愈合过程中所需肉芽更多，愈合时间更长。本研究经有序多分类Logistic分析VEGF、VEGFR-2均术后创面愈合时间的独立保护因素。分析是因创面愈合的关键步骤即是创面渗出期的血管生成，而VEGF作为生长因子家族内最强的促血管内皮细胞有丝分裂原，其与VEGFR-2结合后可有效发挥促血管生成的生物学功能，VEGF、VEGFR-2水平越高则越利于创面愈合。

综上所述，创面VEGF、VEGFR-2水平与Ⅱ期肛裂术后创面愈合时间呈负相关，术后检测两指标水平可初步判断患者创面愈合情况，有利于临床及时调整治疗方案，促进创面愈合。

[参考文献]

[1] Andicoechea Agorría A, Del Casar Lizcano JM, Barbón Remis E, et al. Treatment of a chronic anal fissure with a botulin toxin A injection and fissurectomy[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2019, 111(9): 672-676.

[2] D'Orazio B, Geraci G, Di Vita G, et al. Management of recurrent chronic anal fissure after lateral internal sphincterotomy[J]. Asian J Surg, 2021, 44(6): 932-933.

[3] Wang F, Li S, Ma L, et al. Study on the mechanism of periplaneta americana extract to accelerate wound healing after diabetic anal fistula operation based on network pharmacology[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021(1): 6659154.

[4] Jiang W, Wang D, Liu X, et al. PD-L1 and VEGFR-2 expression in synchronous metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy following cytoreductive nephrectomy[J]. Urol Oncol, 2021, 39(1): 78.e9-78.e16.

[5] 兰世建，黄岚，吴书祎，等.芫花根水提物对肛瘘术后创面愈合和血管生成的影响[J].基因组学与应用生物学，2020，39(8)：3816-3822.

[6] 安阿玥.肛肠病学[M].北京：人民卫生出版社，2005：199-200.

[7] 张立霞，王春燕，王秀文.Image-Pro Plus图像分析软件在免疫组织化学定量分析中的基本应用[J].滨州医学院学报，2014，37(4)：313-314，317.

[8] Bara BK, Mohanty SK, Behera SN, et al. Fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: arandomized control trial[J]. Cureus, 2021, 13(9): e18363.

[9] Al-Ubaide AF, Al-Rubaye SM, Al-Ani RM. Lateral internal anal sphincterotomy of chronic anal fissure: an experience of 165 cases[J]. Cureus, 2022, 14(10): e30530.

[10] 马志琼，黄小瑜，何娇.肛周脓肿或肛瘘术后影响创面愈合质量的危险因素分析[J].临床误诊误治，2020，33(2)：76-80.

[11] 徐更生.肛周脓肿或肛瘘术后影响创面愈合质量的危险因素

[J].实用中西医结合临床,2023,23(9):79－82.

[12] Qu Y, Zhang Z, Lu Y, et al. RNA sequencing reveals the wound repair mechanism of cuyuxunxi prescription in surgical patients with anal fistulas[J]. Comb Chem High Throughput Screen,2022,25(8):1284－1293.

[13] Han C, Barakat M, DiPietro LA. Angiogenesis in wound repair: too much of a good thing? [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2022,14(10):a041225.

[14] Tan WS, Arulselvan P, Ng SF, et al. Healing effect of vicenin-2 (VCN-2) on human dermal fibroblast (HDF) and development VCN-2 hydrocolloid film based on alginate as potential wound dressing[J]. Biomed Res Int,2020,2020(1):4730858.

[15] Kishimoto S, Inoue KI, Sohma R, et al. Surgical injury and ischemia prime the adipose stromal vascular fraction and increase angiogenic capacity in a mouse limb ischemia model [J]. Stem Cells Int,2020,2020(1):7219149.

[16] He M, Li L, Wei X, et al. Xiaoyao powder improves endometrial receptivity via VEGFR-2-mediated angiogenesis through the activation of the JNK and P38 signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol,2022,282(1):114580.

[17] 于泽洋,李天博,王江宁.复方芪参提取物对糖尿病足溃疡模型大鼠创面愈合及HIF-1α/VEGF/VEGFR2通路的影响[J].河北医学,2021,27(3):374－379.

[18] 聂桂宽,王锐,孙蕾,等.凉血地黄汤对湿热下注证混合痔外剥内扎术后患者创面愈合、肛门功能和新生血管形成的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(17):3270－3274.

[19] 张明敏,葛飞,吉哲,等.止痛如神汤外洗对湿热下注型混合痔外剥内扎术后患者的影响[J].山东中医杂志,2022,41(6):644－647,672.

[20] 杨胜邦,曾清泉,潘凯,等.荆芥消肿止痛汤联合红外线治疗对肛肠病患者术后疼痛及创面修复的影响[J].中医学报,2022,37(6):1336－1342.

[21] 白景舒,白鹤,徐伟.复方荆芥熏洗剂对肛裂术后创面生长因子及炎症反应的影响[J].实用临床医药杂志,2021,25(9):70－73.

[22] Zhang W, Sun L, Gao H, et al. Mechanism of the HIF-1α/VEGF/VEGFR-2 pathway in the proliferation and apoptosis of human haemangioma endothelial cells [J]. Int J Exp Pathol,2023,104(5):258－268.

[23] 杨曼,张红艳,张宇星,等.肛瘘术后感染病原菌及血清VEGF和VEGFR-2与创面愈合的关系[J].中华医院感染学杂志,2023,33(3):415－419.

[24] 阿布都维力·阿布都热合曼,沙巴义丁·吐尔逊.视频辅助下肛瘘治疗术治疗复杂性肛瘘的疗效[J].中国临床研究,2021,34(2):169－173.

[25] Kim JH, Cho YR, Ahn EK, et al. A novel telomerase-derived peptide GV1001-mediated inhibition of angiogenesis: Regulation of VEGF/VEGFR-2 signaling pathways [J]. Transl Oncol,2022,26(1):101546.

(本文编辑:刘斯静)