

环状混合痔内服方联合生肌玉红膏外用 促环状混合痔术后创面愈合作用研究

张玉红, 虞哲波

浙江普陀医院肛肠科, 浙江 舟山 316100

[摘要] 目的: 观察环状混合痔内服方联合生肌玉红膏外用对环状混合痔术后创面愈合及对血清中缺氧诱导因子(HIF)-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMP)-9水平的影响。方法: 将110例环状混合痔风热瘀阻证患者随机分为对照组和治疗组各55例。2组患者均行环状混合痔外剥内扎术, 配合抗生素预防感染、服用芪蓉润肠口服液等常规措施, 治疗组洗净疮面后以生肌玉红膏外涂, 以无菌纱布覆盖, 服用环状混合痔内服方水煎液。2组连续治疗10天。比较2组的创面恢复情况(创面疼痛、创面渗出、创面肿胀、创面肉芽组织及创面面积)和临床疗效, 检测2组血清中的HIF-1 α 、VEGF和MMP-9水平。结果: 术后10天, 治疗组总有效率为94.55%, 明显高于对照组的80.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组创面疼痛、渗出、肿胀、肉芽组织及面积评分均较术后1天减少($P < 0.01$), 治疗组各项评分均低于对照组($P < 0.01$)。2组血清HIF-1 α 、VEGF和MMP-9水平均较术后1天降低($P < 0.01$), 治疗组3项指标水平均低于对照组($P < 0.01$)。结论: 环状混合痔内服方联合生肌玉红膏外用可促进环状混合痔外剥内扎术后创面的愈合, 下调血清中的HIF-1 α 、VEGF和MMP-9水平可能与其修复作用有关。

[关键词] 环状混合痔; 风热瘀阻证; 中西医结合疗法; 环状混合痔内服方; 生肌玉红膏; 创面愈合

[中图分类号] R657.1*8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0161-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.046

Oral Prescription of Circumferential Mixed Hemorrhoids Combined with External Application of Shengji Yuhong Ointment Has Effect in Promoting Postoperative Wound Healing of Circumferential Mixed Hemorrhoids

ZHANG Yuhong, YU Zhebo

Abstract: Objective: To observe the effect of the oral prescription of circumferential mixed hemorrhoids combined with external application of Shengji Yuhong ointment on the promotion of postoperative wound healing of circumferential mixed hemorrhoids and the levels of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α , vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP)-9 in serum. **Methods:** Divided 110 cases of patients with circumferential mixed hemorrhoids of wind-heat stagnation syndrome into the control group and the treatment group randomly, 55 cases in each group. Both groups received external dissection and internal ligation for circumferential mixed hemorrhoids coordinating with such routine measures as antibiotics against infection and the oral administration of Qirong Runchang oral liquid, while the treatment group received the external application of Shengji Yuhong ointment after cleaning the wound which was later covered by sterile gauze, and received the decoction of oral prescription of circumferential mixed hemorrhoids. The treatment for both groups lasted for 10 days. Compared the recovery conditions (wound pain, wound exudation, wound swelling, granulation tissue in wound and the area of wound) and the clinical effect of the two groups, and detected the levels of HIF-1 α , VEGF and MMP-9 in serum of both groups. **Results:** On the 10th day after operation, the total effective rate was 94.55% in the treatment group, being significantly higher than 80.00% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). The scores of wound pain, exudation, swelling, granulation tissue and its area in both groups were lower than those on the 1st day after operation ($P < 0.01$), and each score in the treatment group was lower than that in the control group respectively ($P < 0.01$). The levels of HIF-1 α , VEGF and MMP-9 in serum of both groups were lower than those on the 1st day after

[收稿日期] 2018-04-16

[作者简介] 张玉红 (1981-), 女, 主治中医师, 主要从事肛肠疾病临床诊疗工作。

operation ($P < 0.01$), and the levels of the three indexes in the treatment group were lower than those in the control group respectively ($P < 0.01$). **Conclusion:** The oral prescription of circumferential mixed hemorrhoids combined with external application of Shengji Yuhong ointment can promote the wound healing of circumferential mixed hemorrhoids after external dissection and internal ligation. The down-regulation of levels of HIF-1 α , VEGF and MMP-9 may be relevant with its repairing effect.

Keywords: Circumferential mixed hemorrhoids; Wind-heat stagnation syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Oral prescription of circumferential mixed hemorrhoids; Shengji Yuhong ointment; Wound healing

环状混合痔多由Ⅲ或Ⅳ度内痔、混合痔逐渐发展而成,位于齿线周围的直肠下段及肛管一整圈,痔核间分界不明显,是痔疮发展的最后阶段,手术操作难度大,手术创面大、愈合缓慢,属肛肠科难治性疾病之一^[1]。术后易出现创面疼痛、渗出及水肿等情况,严重影响了创面的修复^[2]。因此,促进术后创面愈合是肛肠科医生所面临的重要医学难题。中医药促进环状混合痔术后创面愈合的疗效已获得临床研究的证实^[3]。环状混合痔内服方为本院院内制剂,功用解毒消肿、养血生肌,是笔者用于治疗环状混合痔术后创面的经验方。生肌玉红膏是解毒生肌之剂,主治痈疽疮疡、发背等,文献[4]报道将其纱布外用于痔手术后患者,可加快伤口愈合,减缓疼痛、伤口感染及肛门水肿。本研究将环状混合痔内服方联合生肌玉红膏外用于环状混合痔术后患者,观察药物对术后创面愈合的作用,现将结果总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集筛选2015年1月—2016年6月在本院就诊的110例环状混合痔患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组各55例。对照组男28例,女27例;年龄29~52岁,平均(40.41 \pm 4.93)岁;病程12~30月,平均(16.06 \pm 2.15)月;病情^①:Ⅲ度29例,Ⅳ度26例。治疗组男29例,女26例;年龄28~54岁,平均(40.88 \pm 4.98)岁;病程13~33月,平均(16.72 \pm 2.45)月;病情:Ⅲ度30例,Ⅳ度25例。2组上述临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 参照《痔临床诊治指南(2006版)》^[5]中环状混合痔的诊断标准。

1.3 辨证标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定风热瘀阻证辨证标准。主症:大便时肛门出血,血色鲜红,重者血出如箭;舌红,脉弦。次症:肛门痒痛,大便不畅。

1.4 纳入标准 符合环状混合痔诊断标准,且为Ⅲ度或Ⅳ度者;符合风热瘀阻证辨证标准;年龄20~60岁;首次行环状混合痔手术者;持续或间断保守治疗无效;患者知情,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 肛门形态异常者;过敏体质者;处于妊娠期或哺乳期的女性患者;有严重合并症(心、肝、肾、消化系统、内分泌系统等)者;伴肛周脓肿、肛裂等其他肛肠疾病者;依从性较差者。

2 治疗方法

2.1 对照组 患者在常规骶管麻醉下行环状混合痔外剥内扎术,手术当天及术后1天常规以抗生素预防感染,服用芪蓉润肠口服液(北京北卫药业有限责任公司,每次1支,每天3次)保持大便通畅,对尿潴留者予常规导尿和留置导尿,每次便后以肛泰软膏涂抹肛周行常规换药。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予环状混合痔内服方联合生肌玉红膏外用治疗。洗净疮面后以生肌玉红膏(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂)外涂,以无菌纱布覆盖,每天1次。环状混合痔内服方处方:生白芍30g,生地黄、玄参、黄芪、大青叶各20g,防己15g,川牛膝、延胡索各12g,白头翁10g,生甘草、当归各9g,肉桂、细辛各3g。每天1剂,常规水煎煮,分2次内服。

2组连续治疗10天。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①创面恢复情况:参照文献[7]自拟标准。a.创面疼痛:根据视觉模拟评分法(VAS),0分为无痛,10分为感受最痛,患者根据自身的痛觉进行划线计分。b.创面渗液:0分为渗液未渗透1块纱布,1分为渗液渗透1块纱布,2分为渗液渗透超过2块及以上纱布,3分为渗液渗透超过3块及以上纱布。c.创面水肿程度:0分为无水腫,1分为轻度隆起、皮纹尚存,2分为中度肿大、皮纹不明显,3分为重度肿大、皮肤发亮及皮纹消失。d.创面肉芽组织:0分为创面完全被上皮组织覆盖,1分为创面肉芽组织颜色鲜活和无水肿,2分为创面肉芽组织鲜活和部分水肿,3分为创面肉芽组织色暗、长势缓慢及创面凹陷。e.创面面积:0分为创面完全被上皮组织覆盖,1分为创面面积 $< 2 \text{ cm}^2$,2分为创面面积 $2 \sim 4 \text{ cm}^2$,3分为创面面积 $> 4 \text{ cm}^2$ 。②风热瘀阻证评分:根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定,对便血、疼痛、肛门不适、脱出、大便不畅按症状分级计分,无为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为4分。③血清中缺氧诱导因子(HIF)-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMP)-9水平:抽取患者晨起空腹外周血4 mL左右,室温下3 000 r/min离心5 min,置于-70 $^{\circ}\text{C}$ 备测;于术后1天及术后10天应用酶联免疫吸附法测定。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件分析数据。计量资

料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 计数资料比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定。基本治愈: 症状基本消失, 创面愈合, 疗效指数 $> 90\%$ 。显效: 症状改善明显, 创面缩小 $> 70\%$, $70\% \leq$ 疗效指数 $< 90\%$ 。有效: 症状有所改善, 创面缩小 $> 40\%$, $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$ 。无效: 症状未见改善, 创面缩小 $< 40\%$, 疗效指数 $< 30\%$ 。疗效指数 = (治疗前风热瘀阻证积分 - 治疗后风热瘀阻证积分) / 治疗前风热瘀阻证积分 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为94.55%,

明显高于对照组的80.00%, 差异有统计学意义($\chi^2=4.010, P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	55	17	18	9	11	80.00
治疗组	55	22	20	10	3	94.55 ^①

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2组创面恢复评分比较 见表2。术后10天, 2组创面疼痛、渗出、肿胀、肉芽组织及面积评分均较术后1天减少($P < 0.01$), 治疗组各项评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组创面恢复评分比较 $(\bar{x} \pm s, n=55)$

组别	时间	创面疼痛	创面渗出	创面肿胀	创面肉芽组织	创面面积
对照组	术后1天	2.39 ± 0.32	2.40 ± 0.28	2.31 ± 0.33	2.39 ± 0.32	2.40 ± 0.28
	术后10天	0.95 ± 0.23 ^①	0.92 ± 0.25 ^①	0.98 ± 0.21 ^①	0.95 ± 0.23 ^①	0.92 ± 0.25 ^①
治疗组	术后1天	2.35 ± 0.27	2.38 ± 0.36	2.34 ± 0.40	2.35 ± 0.27	2.38 ± 0.36
	术后10天	0.63 ± 0.16 ^{①②}	0.58 ± 0.12 ^{①②}	0.65 ± 0.18 ^{①②}	0.63 ± 0.16 ^{①②}	0.58 ± 0.12 ^{①②}

与本组术后1天比较, ① $P < 0.01$; 与对照组术后10天比较, ② $P < 0.01$

4.4 2组血清HIF-1 α 、VEGF和MMP-9水平比较 见表3。术后10天, 2组血清HIF-1 α 、VEGF和MMP-9水平均较术后1天降低($P < 0.01$), 治疗组3项指标水平均低于对照组($P < 0.01$)。

表3 2组血清HIF-1 α 、VEGF和MMP-9水平比较 $(\bar{x} \pm s, n=55)$

组别	时间	HIF-1 α (ng/mL)	VEGF(ng/L)	MMP-9(ng/mL)
对照组	术后1天	17.15 ± 2.88	118.03 ± 13.92	220.45 ± 25.25
	术后10天	11.72 ± 1.69 ^①	97.62 ± 10.75 ^①	190.12 ± 20.36 ^①
治疗组	术后1天	17.21 ± 2.85	118.94 ± 13.97	220.99 ± 25.67
	术后10天	6.45 ± 2.55 ^{①②}	82.94 ± 9.59 ^{①②}	180.06 ± 19.57 ^{①②}

与本组术后1天比较, ① $P < 0.01$; 与对照组术后10天比较, ② $P < 0.01$

5 讨论

从中医学角度分析, 痔的发生与阴阳失调、脏腑气血虚损、外感六淫、内伤情志, 以及饮食起居不慎等有关。本研究纳入的风热瘀阻证患者, 外因当责之于感受风、湿、热之邪, 其中风、热二者常相夹为患, 正邪相争, 搏结于魄门, 结而不散, 化热蕴脓, 伤津耗气, 致气滞血瘀, 筋脉横解面生痔, 形成“瘀-痔-瘀”的恶性循环^[7]。《丹溪心法》记载: “痔者皆因脏腑本虚, 外伤风湿, 内蕴热毒……以致气血下坠, 结聚肛门, 宿滞不散, 而冲突为痔也。”加之环状混合痔手术损伤肌肤组织, 血脉、经络受损, 可造成气血亏虚, 致肌肤、腠理无以濡养, 或血溢经脉而成瘀, 瘀血阻遏气血, 加重了虚-毒-瘀病理程度, 延迟了创面愈合。因此, 临床治疗宜以

清热燥湿、祛风止痒、活血祛瘀、消肿止痛为主要治则。环状混合痔内服方中大青叶、白头翁、玄参清热解毒、燥湿; 生地黄清热凉血生津; 细辛祛风、止痛, 细辛之辛散能去生地黄之呆腻, 使之补而不滞, 生地黄之滋腻可制细辛之燥散, 使之散而无过, 二药一守一走, 润燥并用, 互制其短而展其长, 具有祛风止痛、滋阴养血之妙用; 防己祛风止痛、利水消肿; 黄芪、肉桂益气助阳, 可收阳生阴长之效; 延胡索活血、行气、止痛; 当归活血补血; 川牛膝活血通经, 引火下行; 白芍益阴养血; 生甘草调和诸药。全方共奏清热燥湿、祛风止痛、活血消肿之功。生肌玉红膏源于《外科正宗》, 常用于治疗疮疡脓水将尽、肉芽生长缓慢者, 具有“腐肉易脱、新肉即生、疮口自敛”之功^[8]。现代药理学研究证实, 生肌玉红膏可通过调节创面肉芽组织中的成纤维生长因子水平, 改善创面微循环, 促进创面愈合^[9]。

本研究结果显示, 术后10天, 治疗组创面恢复情况(创面疼痛、渗出、肿胀、肉芽组织及面积)评分均低于对照组($P < 0.01$), 治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$)。上述结果均提示在常规用药基础上加用环状混合痔内服方联合生肌玉红膏外用可促进环状混合痔术后创面愈合。

HIF-1 α 是主要的氧调节亚基, 在缺氧时大量存在于人体内。VEGF作为人和哺乳动物体内重要的血管生成因子, 能促进血管内皮细胞分裂、增殖, VEGF含量增加提示痔组织中存在新生血管, 同时这些新生血管的信号可能与痔组织的充血、增大、突出关系密切^[10]。在缺氧条件下, HIF-1 α 通过结合VEGF启动子上的HIF-1位点, 进而诱导VEGF转录激活, 参与痔组织的血管生成等^[10]。MMP-9是基质金属蛋白酶家族成

员,由中性粒细胞、巨噬细胞等产生,具有降解基底膜的IV型胶原和层黏连蛋白的作用,文献[11]报道痔组织中 MMP-9 含量明显升高,提示 MMP-9 通过降解肛垫支持结构、固有层结缔组织,增加血管通透性,而加重痔组织水肿及增加痔出血风险。本研究结果显示,术后 10 天,治疗组血清 HIF-1 α 、VEGF 和 MMP-9 水平均低于对照组($P < 0.01$),提示环状混合痔内服方联合生肌玉红膏可能通过抑制血清中的 HIF-1 α 、VEGF 和 MMP-9 水平,从而促进术后创面愈合。

综上所述,环状混合痔内服方联合生肌玉红膏外用可促进环状混合痔外剥内扎术后创面的愈合,下调血清中的 HIF-1 α 、VEGF 和 MMP-9 水平可能与其修复作用有关。

[参考文献]

- [1] 高敏,朱鹏,唐云昊.吻合器痔上黏膜环切术与改良痔环切术治疗环状混合痔的临床疗效比较[J].重庆医科大学学报,2016,41(12):1294-1297.
- [2] 瞿胤,郑德,杨巍,等.黄杏润肠片防治环状混合痔术后便秘的临床观察[J].中成药,2016,38(6):1429-1432.
- [3] 严建,翦闽涛,宾东华,等.痔术后创面修复的研究概况[J].中医药导报,2016,22(6):107-110.
- [4] 王传英,熊玲,王淇,等.中药坐浴联合生肌玉红膏纱布治疗痔手术后并发症 85 例[J].医药导报,2014,33(9):1194-1196.
- [5] 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组.痔临床诊治指南(2006 版)[J].中华胃肠外科杂志,2006,9(5):461-463.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:285-289.
- [7] 魏照洲.从瘀论治痔疮[J].四川中医,2006,24(11):76-77.
- [8] 姚昶,吴旭彤,孙蕾,等.生肌玉红膏制备工艺优化的实验研究[J].时珍国医国药,2016,27(4):861-863.
- [9] Zou J, Chen Z, Wei X, et al. Cystatin C as a potential therapeutic mediator against Parkinson's disease via VEGF-induced angiogenesis and enhanced neuronal autophagy in neurovascular units [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2854.
- [10] Xiang GL, Zhu XH, Lin CZ, et al. 125I seed irradiation induces apoptosis and inhibits angiogenesis by decreasing HIF-1 α and VEGF expression in lung carcinoma xenografts[J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 3075-3083.
- [11] 张少军,汪庆明,陆宏,等.痔血宁合剂对湿热下注证痔病患者纤维降解和血管增生调控的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(1):102-104.

(责任编辑:吴凌)