

不同复方角菜酸酯制剂对老年痔切除术患者术后排便功能和止痛效果的影响和机制研究

郭建军 凌应飞 李 强

四川省眉山市中医医院肛肠科,四川眉山 620000

[摘要] 目的 探讨不同复方角菜酸酯制剂对老年痔切除术患者术后排便功能和止痛效果的影响及可能的机制。方法 纳入2016年5月至2018年5月本院90例老年痔切除术患者作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为A、B及C组,每组各30例。A组术后给予常规处理,B组术后给予复方角菜酸酯乳膏治疗,C组术后给予复方角菜酸酯栓治疗。比较三组患者术后视觉模拟疼痛评分(VAS)和创面愈合时间,记录干预前后患者肛门静息压(ARP)、最大收缩压(MASP)及直肠静息压(RRP)。比较两组患者术后精细排便功能障碍发生情况。分别在干预前后取创面肉芽组织,采用免疫组化法检测创面肉芽组织中白介素-8(IL-8)、金属基质蛋白酶9(MMP-9)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)阳性表达率。结果 三组患者术后3d和出院时VAS评分均低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);B组患者术后3d时VAS评分及创面愈合时间显著低于A、C组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组患者术后当天和出院时ARP和MASP均显著低于术前,RRP显著高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),B、C两组出院时ARP、MASP及RRP与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。B、C两组术后精细排便功能障碍发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B、C两组出院时IL-8、MMP-9及iNOS阳性率均显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 复方角菜酸酯用于老年痔切除术患者有助于促进术后创面和排便功能的恢复,这与其抑制IL-8、MMP-9及iNOS有关,而乳膏制剂较栓剂止痛效果更好。

[关键词] 复方角菜酸酯;痔切除术;排便功能;止痛效果

[中图分类号] R623.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-9701(2021)19-0034-04

Study on the effect and mechanism of different compound carrageenate preparations on postoperative defecation and analgesic effect in elderly patients undergoing hemorrhoidectomy

GUO Jianjun LING Yingfei LI Qiang

Department of Anorectal, Meishan Traditional Chinese Medicine Hospital in Sichuan Province, Meishan 620000, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect and possible mechanism of different compound carrageenate preparations on defecation and analgesic effect in elderly patients undergoing hemorrhoidectomy. **Methods** A total of 90 elderly patients undergoing hemorrhoidectomy in our hospital from May 2016 to May 2018 were enrolled as research subjects. The patients were divided into groups A, B and C by random number table method, with 30 cases in each group. Group A was given routine treatment after surgery, group B was given compound carrageenate cream after surgery, and group C was given compound carrageenate suppository after surgery. The postoperative visual analogue pain score (VAS) and wound healing time were compared between the three groups of patients. The patients' anal resting pressure (ARP), maximum systolic pressure (MASP) and rectal resting pressure (RRP) were recorded before and after the intervention. The occurrence of fine bowel dysfunction after the operation was compared between the two groups. The wound granulation tissue was taken before and after the intervention, and the positive expression rate of interleukin-8 (IL-8), metal matrix proteinase 9 (MMP-9), and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the wound granulation tissue was detected by the immunohistochemical method. **Results** The VAS scores of the three groups at the preoperative 3 d and at discharge after surgery were lower than those before the operation, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The VAS scores of the patients in group B were significantly lower than those of group A and group C at three days after surgery and wound healing time, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The ARP and MASP of the patients in group A on the day after the operation and at discharge were significantly lower than those before the operation, and the RRP was significantly higher than that before the operation, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in ARP, MASP, and RRP at discharge from before operation ($P>0.05$). The incidence of postoperative fine defecation dysfunction in groups B and C was significantly lower than that in group A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rates of IL-8, MMP-9, and iNOS in group B and group C

were significantly lower than those in group A at discharge, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion The use of compound carrageenate in elderly patients undergoing hemorrhoidectomy can help promote the recovery of postoperative wounds and bowel function, which is related to its inhibition of IL-8, MMP-9 and iNOS, and cream preparations have better analgesic effects than suppositories.

[Key words] Compound carrageenate; Hemorrhoidectomy; Defecation function; Analgesic effect

混合痔是肛肠科常见病,手术治疗是混合痔主要的治疗方法,目前有关混合痔的手术治疗方案较多,已获得一定疗效^[1-2]。术后排便功能恢复及止痛效果与生活质量密切相关,尤其是老年患者,手术对直肠肛门黏膜造成不同程度的损伤,术后均存在不同程度的局部疼痛,加之老年患者机体功能发生退行性改变,肠道蠕动功能减弱^[3],患者术后可出现精细排便功能障碍甚至肛门失禁问题,影响生活质量。角菜酸酯是从海藻中提取的有效成分,既往报道显示复方角菜酸酯有助于保护直肠黏膜组织^[4]。但有关复方角菜酸酯在老年痔切除术中的应用,临床报道较少。本研究纳入本院 90 例老年痔切除术患者作为研究对象,开展前瞻性对比研究,探讨不同复方角菜酸酯制剂对患者肛门功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 5 月至 2018 年 5 月本院 90 例老年痔切除术患者作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为 A、B、C 三组,每组各 30 例。三组患者基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入标准

①三组患者均符合痔诊断和治疗指南(2010 修订版)中有关混合痔的诊断标准^[5];②三组患者年龄 ≥ 65 岁,且均接受手术治疗,知晓本次研究并签署知情同意书;③既往无痔切除术病史者。

1.3 排除标准

①合并有肛裂、肛周脓肿、消化道溃疡及恶性肿瘤者;②肝肾功能严重不全者;③对治疗药物过敏者。

1.4 方法

A、B、C 三组患者术后均接受常规处理,包括术后采用呋喃西林纱条换药,2 次/d,便后 1:5000 高锰酸

钾溶液坐浴,15~20 min/次。术后 1~3 d 逐渐由半流质饮食过渡至普食。术后取创面分泌物进行细菌培养和药敏试验,并根据结果进行抗生素干预,干预时间 3~7 d。B 组在常规治疗基础上行复方角菜酸酯乳膏干预(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20093799,规格 20 g),经肛门给药,具体方法:将套管与乳膏铝管连接,慢慢将套管挤压入直肠,1 支/次,2 次/d,连用 1 周。C 组患者行复方角菜酸酯栓干预(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20083150,规格 3.4 g),塞肛,1 支/次,2 次/d,连用 1 周。

1.5 观察指标及评价标准

①分别在术前 1 d、术后 3 d 及出院时时采用视觉模拟评分法(VAS)记录三组患者疼痛情况^[6],出院后随访至创面愈合止,每天电话随访 1 次,询问创面愈合情况,以创面完全上皮化为愈合标准。②分别在术前 1 d、术后当天及出院时记录三组患者肛门功能指标[肛管静息压(Anal resting pressure, ARP)、肛管最大收缩压(Maximum anal systolic pressure, MASP)、直肠静息压(Rectal resting pressure, RRP)],采用荷兰 MMS Solar GI 型胃肠动力学检查系统(国食药监械进字 2012 第 2213725 号)进行检测。③分别在术后当天和出院时取创面肉芽组织(2.0 mm \times 2.0 mm \times 1.0 mm),检测白介素-8(IL-8)、金属基质蛋白酶 9(MMP-9)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平。IL-8、MMP-9 及 iNOS 采用免疫组化法进行检测。取组织标本后常规石蜡切片,检测试剂盒均由上海信裕生物科技有限公司提供,方法按试剂盒说明进行,结果参照 Roussel 等^[7]方法,由苏木染色强度和阳性细胞数结果进行判定,最终结果由两项结果之积记录,具体见表 2,以评分 ≥ 5 分为结果阳性。记录术后至随访结束期间精细排便功能障碍发生情况,精细排便功能障碍诊断标准参照罗马 III 标准^[8]。

1.6 统计学方法

选用 SPSS 17.0 统计学软件处理数据,计量资料

表 1 三组基本资料比较

组别	n	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	严重程度(度)		手术方式		
		男	女				III	IV	MM 术	PPT 术	TST 术
A 组	30	18	12	69.56 \pm 4.33	19.68 \pm 2.31	5.91 \pm 2.25	16	14	7	13	10
B 组	30	20	10	70.12 \pm 5.08	20.01 \pm 1.98	6.34 \pm 2.06	18	12	5	12	13
C 组	30	17	13	71.34 \pm 4.76	19.94 \pm 2.05	6.28 \pm 1.79	20	10	6	12	12
χ^2/F 值		0.655		1.109	0.202	0.390	1.111		0.787		
P 值		0.721		0.334	0.817	0.678	0.574		0.940		

表 2 免疫组化结果判定(分)

指标	0	1	2	3
染色强度	无色	浅黄色	棕黄色	棕褐色
阳性细胞数	无	<1/3	1/3~2/3	>2/3

以($\bar{x}\pm s$)表示,多时点比较采用重复测量的方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验,计数资料以[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 或校正 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组术后创面愈合时间和疼痛比较

三组患者术后当天、术后 3 d 及出院时 VAS 疼痛评分均显著低于术前 1 d,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 3 d 时 B 组 VAS 疼痛评分显著低于 A、C 两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组创面愈合时间低于 A、C 两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.2 三组肛门功能指标比较

A 组患者术后当天和出院时 ARP 和 MASP 均显著低于术前,RRP 显著高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),B、C 两组出院时 ARP、MASP 及 RRP 与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.3 三组精细排便功能障碍比较

A、B、C 三组患者术后精细排便功能障碍发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.907, P=0.012$),其中 A 组显著高于 B、C 两组,差异有统计学意义(校正 $\chi^2=4.706, \chi^2=4.320; P=0.030, 0.038$)。见表 5。

表 5 三组术后精细排便功能障碍比较[n(%)]

组别	A 组(n=30)	B 组(n=30)	C 组(n=30)
精细排便功能障碍	8(26.67)	1(3.33)	2(6.67)

表 3 三组术后创面愈合时间和疼痛比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VAS 疼痛评分(分)				创面愈合时间(d)
		术前 1 d	术后当天	术后 3 d	出院时	
A 组	30	5.27±0.92	2.89±0.79 [#]	1.72±0.50 ^{#*}	1.02±0.34 [#]	28.64±3.57
B 组	30	5.11±1.03	2.78±0.81 [#]	0.93±0.31 [#]	0.85±0.31 [#]	24.37±3.12
C 组	30	4.96±0.89	3.02±0.95 [#]	1.32±0.40 ^{#*}	0.91±0.36 [#]	25.31±4.84
F 值		0.801	0.595	27.747	1.960	9.870
P 值		0.452	0.554	<0.001	0.147	<0.001

注:与术前 1 d 比较,[#] $P<0.05$;与 B 组比较,^{*} $P<0.05$

表 4 三组肛门功能指标比较($\bar{x}\pm s, \text{mmHg}$)

组别	n	ARP			MASP			RRP		
		术前 1 d	术后当天	出院时	术前 1 d	术后当天	出院时	术前 1 d	术后当天	出院时
A 组	30	51.62±7.87	34.28±5.52 [#]	42.68±6.03 [#]	132.25±16.75	118.31±15.42 [#]	120.64±13.38 [#]	7.21±1.65	11.35±1.71 [#]	9.66±1.61 [#]
B 组	30	52.31±8.01	33.09±6.23 [#]	48.64±7.92	130.97±18.23	120.50±18.26 [#]	128.69±15.52	6.94±1.71	10.85±2.02 [#]	7.01±1.49
C 组	30	50.55±8.12	35.11±5.89 [#]	47.87±8.09	131.14±20.39	121.06±17.73 [#]	129.95±16.39	6.85±1.59	11.12±1.87 [#]	7.55±1.58
F 值		0.369	0.892	5.748	0.057	0.215	3.335	0.386	0.537	24.149
P 值		0.693	0.413	0.005	0.945	0.807	0.040	0.681	0.587	0.000

注:与术前 1 d 比较,[#] $P<0.05$

2.4 三组创面愈合相关因子水平阳性率比较

三组患者出院时 IL-8、MMP-9 及 iNOS 阳性率均显著低于术后当天,B、C 两组出院时 IL-8、MMP-9 及 iNOS 阳性率均显著低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

3 讨论

老年混合痔患者病程较长,且多合并有基础疾病,既往报道显示,老年混合痔患者痔组织多呈环状,病情反复,较为严重^[9],影响患者生活质量。手术治疗已成为快速缓解症状,治愈混合痔的主要治疗方法。但老年患者肛门功能发生退行性改变,手术干预常损伤直肠黏膜组织,导致术后疼痛和肛门括约肌痉挛,影响术后排便功能,使患者术后存在不同程度的肛门排便功能障碍。另外,术后患者长期卧床,运动减少,也是胃肠道蠕动减弱、排便功能障碍的原因^[10]。目前,肛门熏洗坐浴是痔切除术后常见处理方法,既往研究报道证实肛门熏洗和药物局部塞肛可改善肛周局部血液循环^[11],达到消肿止痛作用,有助于促进局部组织的愈合,但疗效仍有限。

角菜酸酯是从海藻中提取的可在直肠肛门黏膜面形成覆盖膜的天然藻胶,经肛给予复方角菜酸酯可在肛门直肠黏膜外形成粘液状膜,直接保护直肠黏膜组织,隔离刺激物与黏膜,为创面修复创造条件。同时复方角菜酸酯中还含有氧化锌和二氧化钛,可发挥收敛止痒作用,减轻直肠黏膜充血,保护黏膜和肛垫组织^[12-13],从而防治肛门括约肌痉挛,改善术后肛门功能。ARP 和 MSP 能客观反映肛门内外括约肌收缩功能和张力维持能力,为评估患者术后精细排便功能提供量化指标。本研究结果显示,B、C 组 ARP 及 MSP 与

表 6 三组创面愈合相关因子水平阳性率比较[n(%)]

组别	n	IL-8(ng/L)		MMP-9(分)		iNOS(pg/mL)	
		术后当天	出院时	术后当天	出院时	术后当天	出院时
A 组	30	24(80.00)	15(50.00) [#]	23(76.67)	14(46.67) [#]	21(70.00)	12(40.00) [#]
B 组	30	22(73.33)	6(20.00) [#]	20(66.67)	5(16.67) [#]	20(66.67)	4(13.33) [#]
C 组	30	20(66.67)	5(16.67) [#]	21(70.00)	6(20.00) [#]	22(73.33)	5(16.67) [#]
χ ² 值		1.364	9.844	0.757	8.086	0.318	7.081
P 值		0.506	0.007	0.685	0.018	0.853	0.029

注:与术后当天比较,[#]P<0.05;与 A 组比较,^{*}P<0.05

术前比较,差异无统计学意义(P>0.05),且均优于 A 组,也证实复方角菜酸酯用于老年痔切除术后有助于老年痔切除术患者术后肛门功能的恢复。

IL-8 是术后创面感染早期的敏感因子,IL-8 升高不仅会增加局部炎性分泌物,还可通过级联反应增加炎症面积,使创面愈合延迟^[14]。MMP-9 参与直肠黏膜和创面愈合的各个阶段,加快新生血管的形成,并促进细胞迁移和创面上皮化,而 iNOS 也是促进创面局部炎性浸润,并诱导组织损伤的发生^[15-16]。本研究显示,B、C 两组出院时 IL-8、MMP-9 及 iNOS 阳性率均低于 A 组,提示抑制 IL-8、MMP-9 及 iNOS 可能是复方角菜酸酯发挥保护直肠黏膜,促进术后肛门功能恢复的机制之一。

张晓延^[17]还认为角菜酸酯能促进创面水肿和黏膜渗液的吸收消退,并减轻肠内致病内容物对肠黏膜的刺激作用,缓解术后疼痛,这对术后早期康复具有重要意义。本研究显示,B 组术后 3 d 时疼痛评分显著低于 A、C 两组,提示复方角菜酸酯乳膏治疗术后疼痛的效果优于栓剂,这可能与乳膏能直达病所,更易发挥止痛作用有关。但在出院时 B、C 两组疼痛比较,差异无统计学意义(P>0.05),提示随着用药时间延长,两种制剂止痛效果相近。

综上所述,复方角菜酸酯用于老年痔切除术患者,能促进排便功能恢复,这可能与抑制 IL-8、MMP-9 及 iNOS 有关,而乳膏较栓剂止痛作用更为显著。

[参考文献]

[1] 何红艳,贺平,刘宁,等.选择性痔上黏膜切除术治疗混合痔 60 例随机单盲对照临床试验[J].中华胃肠外科杂志,2014,17(6):586-588

[2] Abe T,Hachiro Y,Ebisawa Y, et al.Distal hemorrhoidectomy with ALTA injection:A new method for hemorrhoid surgery[J].International Surgery,2014,99(3):295-298.

[3] 李帅军,李梅,许崇斯,等.老年混合痔患者自动痔疮套扎术、吻合器痔上黏膜环切术和改良外剥内扎术的疗效对比[J].中国老年学杂志,2018,38(2):403-405.

[4] 黄莹莹,梁冲,黄效廷,等.芍倍注射液联合复方角菜酸酯栓在 PPH 术中治疗Ⅳ度混合痔的临床体会[J].结直

肠肛门外科,2017,23(2):198-200.

[5] 美国结直肠外科医师协会标准化工作委员会,丁义江,皇甫少华,等.痔诊断和治疗指南(2010 修订版)[J].中华消化外科杂志,2012,11(3):243-247.

[6] 孙兵,车晓明.视觉模拟评分法(VAS)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):645-646.

[7] Roussel AJJ,Knol AC,Bourdeau PJ, et al.Optimization of an immunohistochemical method to assess distribution of tight junction proteins in canine epidermis and adnexae[J].Journal of Comparative Pathology,2014,150(1):35-46.

[8] Mostafa R.Rome III:The functional gastrointestinal disorders,third edition,2006[J].World Journal of Gastroenterology,2008,14(13):2124-2125.

[9] Trompetto M,Clerico G,Cocorullo GF, et al. Erratum to: Evaluation and management of hemorrhoids:Italian society of colorectal surgery (SICCR) consensus statement[J].Techniques in Coloproctology,2016,20(3):201-203.

[10] 王晓林,熊枝繁,吴洁,等.老年不同类型功能性排便异常患者的直肠肛管动力学比较[J].中华消化杂志,2016,36(10):705-707.

[11] 成立祥. 中医熏洗坐浴联合针刺痔疮穴改善老年患者肛肠术后疼痛水肿的疗效及预后观察[J].中国地方病防治杂志,2017,32(7):814,817.

[12] 贺聪莹,王卫卫,杨晓莉,等.复方角菜酸酯乳膏中抑菌剂效力测试[J].药物分析杂志,2015,35(5):934-937.

[13] 刘嵩,杨林,胡伟,等.复方角菜酸酯栓在直肠隆起病变经内镜下黏膜切除或剥离术后的应用价值[J].临床消化病杂志,2015,27(3):165-167.

[14] Raviprakash N,Manna SK. Short-term exposure to oleandrin enhances responses to IL-8 by increasing cell surface IL-8 receptors[J]. British Journal of Pharmacology,2014,171(14):3339-3351.

[15] 秦中国,张学辉,张昊,等.雌、孕激素受体及基质金属蛋白酶 9 与女性患者痔病严重程度的相关性[J].临床外科杂志,2016,24(1):60-62.

[16] 杨阳,宫毅.银芷肛肠熏洗剂对大鼠痔相近模型 iNOS、VEGF、CD68 表达的影响[J].中国肛肠病杂志,2014,34(6):7-11.

[17] 张晓延. 复方角菜酸酯栓在环状混合痔术后的临床疗效[J].结直肠肛门外科,2013,19(5):319-320.

(收稿日期:2021-03-08)