

# 致康胶囊外用对肛瘻术后的治疗效果研究<sup>△</sup>

陆 莎\*, 鲍虎豹, 张东臣 (石家庄市中医院肛肠一科, 石家庄 050051)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)01-0043-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.009

**摘要** 目的:探讨致康胶囊外用对肛瘻术后的治疗效果。方法:将2019年10月至2020年12月该院120例肛瘻术后患者按照随机数字表法分为对照组与研究组,每组60例。对照组患者术后对创面予以常规治疗,研究组患者术后对创面予以常规治疗+致康胶囊外用治疗。比较两组患者术后1周、2周和4周创面出血和肉芽组织生长情况评分,创面愈合时间和总体疗效,术后1周、4周创缘组织血管内皮生长因子(VEGF)及血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)阳性表达率,以及创面不良反应发生情况。结果:两组患者术后创面出血和肉芽组织生长情况评分均较治疗前明显降低;研究组患者术后1周、2周和4周的创面出血和肉芽组织生长情况评分明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组患者创面愈合时间为(25.36±2.74)d,明显短于对照组的(30.28±3.31)d,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组患者总有效率为93%(56/60),明显高于对照组的80%(48/60),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者术后4周创缘组织VEGF、VEGFR-2阳性表达率均高于术后1周,研究组患者术后4周创缘组织VEGF、VEGFR-2阳性表达率明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组、对照组患者不良反应发生率分别为12%(7/60)、7%(4/60),组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:肛瘻术后外用致康胶囊可控制创面出血,促进肉芽组织生长,缩短创面愈合时间,增强疗效,还可提高创缘组织VEGF、VEGFR-2阳性表达率,且较安全。

**关键词** 致康胶囊; 肛瘻; 创面愈合; 血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体2

## Therapeutic Effect of Zhikang Capsules for External Use After Anal Fistula Surgery<sup>△</sup>

LU Sha, BAO Hubao, ZHANG Dongchen (Dept. of Proctology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the therapeutic effect of Zhikang capsules for external use after anal fistula surgery. **METHODS:** Totally 120 patients underwent anal fistula surgery in this hospital from Oct. 2019 to Dec. 2020 were divided into control group and research group via random number table, with 60 cases in each group. The control group was given postoperative conventional therapy for the wound, while the research group was given Zhikang capsules based on the control group. The wound bleeding and granulation tissue growth scores at 1 week, 2 weeks and 4 weeks after surgery, the healing time and overall efficacy, the positive expression rates of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) in the wound margin tissue at 1 week and 4 weeks after surgery, and the incidences of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** The postoperative wound bleeding and granulation tissue growth scores of both groups were significantly lower than those of before treatment; the wound bleeding and granulation tissue growth scores of the research group were significantly lower than those of the control group at 1 week, 2 weeks and 4 weeks after surgery, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The wound healing time was (25.36±2.74)d in the research group, which was significantly shorter than (30.28±3.31)d in the control group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The total effective rate of research group was 93% (56/60), which was significantly higher than that of the control group (80%, 48/60), with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The positive expression rates of VEGF and VEGFR-2 in the wound margin tissue at 4 weeks after surgery were higher than those at 1 week after surgery in both groups, and the positive expression rates of VEGF and VEGFR-2 in the wound tissue at 4 weeks after surgery were significantly higher in the research group than in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions were respectively 12% (7/60) and 7% (4/60) in research group and control group, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** The external use of Zhikang capsules after anal fistula surgery can control the wound bleeding, promote the granulation tissue growth, shorten the wound healing time, enhance the clinical efficacy, also increase the positive expression rate of VEGF and VEGFR-2 in the wound margin tissue with higher safety.

<sup>△</sup> 基金项目:河北省中医药管理局科研课题(No. 2019442)

\* 主治医师。研究方向:肛肠外科疾病诊断与治疗。E-mail:lcyj\_sz@aliyun.com

肛瘘是肛肠科常见疾病之一,多为肛周脓肿、溃疡性结肠炎、克罗恩病、手术等引起的感染和直肠肛管损伤等所致,其病理表现为继发性外口、原发性内口、瘘管和支管<sup>[1]</sup>。肛瘘可在各年龄段发病,多发于男性,年发病率为10/100 000~30/100 000,无自愈倾向,且可反复发作,甚至可能诱发肛管周围脓肿及癌变,一旦确诊,需尽早治疗<sup>[2-3]</sup>。手术是目前最有效的治疗方法,能够在最大限度保护肛门功能的前提下治愈肛瘘,但由于肛瘘的生理位置特殊,一般不予以术后创面缝合,因切口常需接触粪便,易造成创面感染,导致术后伤口创面愈合慢,伤口愈合时间长,严重影响患者的生活质量<sup>[4-5]</sup>。目前,西医对肛瘘患者术后的治疗以促进创面愈合和预防感染为主,但相关费用较高,且创面愈合时间较长,增加患者痛苦<sup>[6]</sup>。中医药在肛瘘术后创面脱腐以及愈合方面有独特优势。中医认为,肛瘘术后创面湿热蕴结,毒热内聚,同时由于经络损伤、气血凝滞,使得创面失于荣养,以致愈合迟缓,因此,在治疗上应遵循热散结、活血化瘀和止痛排毒的原则<sup>[7]</sup>。致康胶囊为妇科常用的止血药,具有清热止血、化瘀生肌的疗效<sup>[8]</sup>。近年来研究结果表明,致康胶囊在促进创面愈合方面的疗效显著<sup>[9-10]</sup>。但该药治疗创面出血的疗效以及作用机制仍需要进一步分析。基于此,本研究尝试将致康胶囊外用于肛瘘术后患者创面出血的治疗,探讨其治疗效果,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究为优效性临床试验,样本量计算公式为 $n = (U_{\alpha} + U_{\beta})^2 2P(1-P) / (P_1 - P_0)^2$ ,取 $\alpha = 0.05, \beta = 0.10$ ,可得 $n = 120$ 。经医院伦理委员会审批后,选取2019年10月至2020年12月我院收治的120例肛瘘术后患者。纳入标准:(1)符合《美国结直肠外科医师学会肛周脓肿、肛瘘和直肠阴道瘘临床诊治指南》<sup>[11]</sup>中肛瘘的诊断标准;(2)符合《中医病证诊断疗效标准》<sup>[12]</sup>中肛漏的诊断标准;(3)手术由同一组医师完成;(4)均签署知情同意书。排除标准:(1)有药物过敏史者;(2)伴有肝肾功能障碍、糖尿病、心力衰竭、呼吸衰竭、恶性肿瘤及精神疾病史者;(3)患有直肠肿瘤及肛乳头瘤者;(4)妊娠期和月经期妇女。采用随机数字表法将患者分为研究组和对照组。对照组60例患者中,男性38例,年龄23~60岁,平均(37.88±7.45)岁;女性22例,年龄22~61岁,平均(37.27±7.39)岁;肛瘘类型:低位单纯性34例,高位单纯性26例;创面面积3.8~6.5 cm<sup>2</sup>,平均(4.22±0.75) cm<sup>2</sup>。研究组60例患者中,男性41例,年龄20~62岁,平均(38.29±7.23)岁;女性19例,年龄21~60岁,平均(38.55±7.56)岁;肛瘘类型:低位单纯性31例,高位单纯性29例;创面面积3.5~6.7 cm<sup>2</sup>,平均(4.52±0.85) cm<sup>2</sup>。低位单纯性和高位单纯性肛瘘患者的手术方式分别为肛瘘切开术和切开挂线术,术后开放性创面。两组患者的一般资料相似,具有可比性。

### 1.2 方法

对照组患者术后采用常规治疗,取高锰酸钾0.2 g溶于温水1 000 mL中,坐浴,每晚睡前1次;之后采用新洁尔灭棉球清洁后,以凡士林纱布覆盖创面,1日1次。研究组患者术后采用常规治疗+致康胶囊进行治疗,取高锰酸钾0.2 g溶于1 000 mL温水,坐浴,每晚睡前1次;之后取致康胶囊(规格:每粒装0.3 g)0.9 g,将棉签用少量0.9%氯化钠溶液湿润后沾取去壳粉剂外敷创面,1日1次。两组患者均连续治疗4周。

### 1.3 观察指标

(1)比较两组患者术后1周、2周和4周的创面出血和肉芽组织生长情况评分以及创面愈合时间。创面出血评分采用4级评分法:排便无出血为0分;卫生纸上有少量血迹黏附为1分;滴血<5滴为2分;滴血≥5滴或者有射血现象为3分<sup>[13]</sup>。肉芽组织生长情况评分:肉芽色泽鲜红、质实,为0分;肉芽色泽淡红,均匀欠平整,为1分;肉芽色泽苍白、晦暗,凹凸不平,为2分;肉芽色泽暗红,豆腐渣样凸起,为3分<sup>[14]</sup>。手术当日至创面完全愈合的时间为创面愈合时间。(2)比较两组患者创缘组织血管内皮生长因子(VEGF)及血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)阳性表达率。分别于术后1周、4周换药时夹取0.5 mm×0.5 mm的创缘组织,采用免疫组化法检测。组织内细胞出现棕黄色颗粒染色者,判定其表达为阳性,阳性表达率=阳性细胞数/(阴性细胞数+阳性细胞数)×100%,计算VEGF和VEGFR-2的阳性表达率。(3)比较两组患者创面不良反应发生情况,包括湿疹、创面渗出液过多、水肿和肉芽过度生长等。

### 1.4 疗效评定标准

参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[12]</sup>中相关疗效标准于术后4周进行疗效评价:创面愈合率为100.00%,症状及体征消失,为治愈;创面愈合率>75.00%,症状及体征基本消失,为显效;创面愈合率为25.00%~75.00%,症状及体征有所改善,为有效;否则,为无效。总有效率=(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

### 1.5 统计学方法

以SPSS 26.0软件行统计学分析,重复测量的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量方差分析和LSD-*t*检验,组内计量资料比较采用配对*t*检验,组间计量资料比较采用成组*t*检验;计数资料采用“例(%)”表示,采用 $\chi^2$ 检验,等级比较采用非参数秩和检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 创面出血评分、肉芽组织生长情况评分以及创面愈合时间

两组患者术后2周、4周的创面出血评分、肉芽组织生长情况评分均低于术后1周,两组患者术后4周的创面出血评分、肉芽组织生长情况评分均低于术后2周,且研究组患者术后1周、2周和4周的创面出血和肉芽组织生长情况评分均低于对照组,上述差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组患者

创面愈合时间明显短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者创面出血和肉芽组织生长情况评分以及创面愈合时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	创面出血评分/分			肉芽组织生长情况评分/分			创面愈合时间/d
	术后1周	术后2周	术后4周	术后1周	术后2周	术后4周	
研究组( $n=60$ )	1.27±0.25	0.62±0.24 <sup>a</sup>	0.07±0.05 <sup>ab</sup>	1.42±0.36	0.81±0.42 <sup>a</sup>	0.09±0.05 <sup>ab</sup>	25.36±2.74
对照组( $n=60$ )	1.51±0.37	0.98±0.31 <sup>a</sup>	0.35±0.16 <sup>ab</sup>	1.87±0.55	1.32±0.39 <sup>a</sup>	0.31±0.14 <sup>ab</sup>	30.28±3.31
$F/t$	$F_{\text{组间}}:5.276;F_{\text{时间}}:8.419;F_{\text{交互}}:6.327$			$F_{\text{组间}}:5.824;F_{\text{时间}}:10.293;F_{\text{交互}}:8.332$			8.869
$P$	$P_{\text{组间}}:0.032;P_{\text{时间}}:0.009;P_{\text{交互}}:0.013$			$P_{\text{组间}}:0.029;P_{\text{时间}}:0.002;P_{\text{交互}}:0.010$			<0.001

注:与术前1周比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术前2周比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

Note: compared with 1 week before surgery, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , compared with 2 weeks before surgery, <sup>b</sup> $P < 0.05$

## 2.2 总体疗效

研究组患者总有效率为93%(56/60),明显高于对照组的80%(48/60),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组中低位与高位单纯性肛瘘患者的总体疗效等级分布及总有效率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2—3。

表2 两组患者总体疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of overall efficacy between two groups [cases (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
研究组( $n=60$ )	19 (32)	22 (37)	15 (25)	4 (7)	56 (93)
对照组( $n=60$ )	12 (20)	17 (28)	19 (32)	12 (20)	48 (80)
$Z/\chi^2$		6.285			4.615
$P$		0.014			0.032

表3 研究组患者不同肛瘘类型的总体疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of overall efficacy of different types of anal fistula in research group [cases (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
低位单纯性肛瘘( $n=31$ )	11 (35)	12 (39)	7 (23)	1 (3)	30 (97)
高位单纯性肛瘘( $n=29$ )	8 (28)	10 (34)	8 (28)	3 (10)	26 (90)
$Z/\chi^2$		2.391			1.220
$P$		0.122			0.269

## 2.3 创缘组织 VEGF 及 VEGFR-2 阳性表达率

两组患者术后4周的创缘组织 VEGF、VEGFR-2 阳性表达率均高于术后1周,且研究组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4、图1—2。

表4 两组患者创缘组织 VEGF 及 VEGFR-2 阳性表达率比较( $\bar{x} \pm s, \%$ )

Tab 4 Comparison of positive expression rates of VEGF and VEGFR-2 in wound margin tissues between two groups( $\bar{x} \pm s, \%$ )

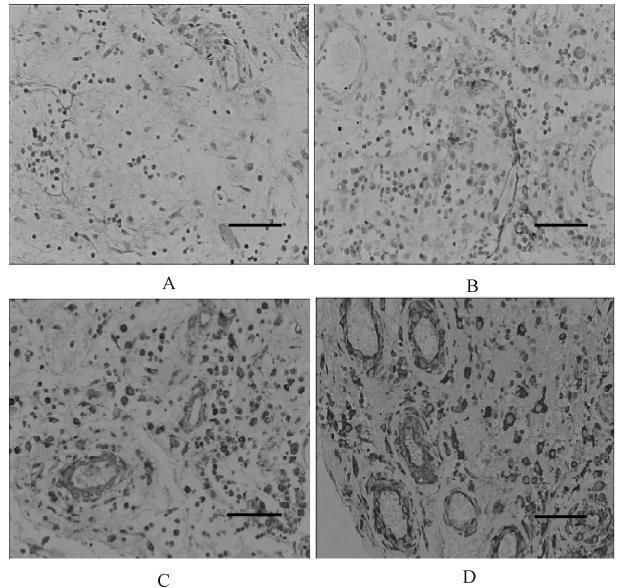
组别	VEGF 阳性表达率		VEGFR-2 阳性表达率	
	术后1周	术后4周	术后1周	术后4周
研究组( $n=60$ )	35.68±4.26	61.79±5.48 <sup>a</sup>	37.56±4.11	60.56±5.17 <sup>a</sup>
对照组( $n=60$ )	33.54±3.59	59.37±3.49 <sup>a</sup>	35.25±3.85	57.88±3.93 <sup>a</sup>
$t$	2.975	2.885	3.177	3.197
$P$	0.004	0.005	0.002	0.002

注:与术前1周比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

Note: compared with 1 week before surgery, <sup>a</sup> $P < 0.05$

## 2.4 不良反应

研究组患者发生湿疹3例,水肿2例,肉芽过度生长1例,创面渗出液过多1例,不良反应发生率为12%(7/60);对照组患者发生湿疹1例,水肿2例,创面渗出液过多1例,不良反应发生率为7%(4/60)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义(校正 $\chi^2 = 0.400, P = 0.527$ )。



A. 对照组患者 VEGF 表达情况; B. 研究组患者 VEGF 表达情况; C. 对照组患者 VEGFR-2 表达情况; D. 研究组患者 VEGFR-2 表达情况;免疫组织化学法,×400;刻度尺:50 μm

A. VEGF expression in control group; B. VEGF expression in research group; C. VEGFR-2 expression in control group; D. VEGFR-2 expression in research group; immunohistochemical method, ×400; graduated scale: 50 μm

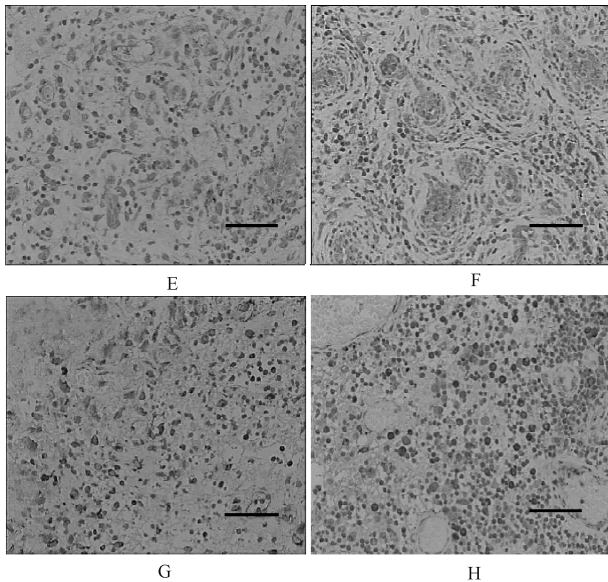
图1 对照组与研究组患者术后1周创缘组织 VEGF、VEGFR-2 表达情况

Fig 1 Expression of VEGF and VEGFR-2 in wound margin tissue of control group and research group at 1 week after surgery

## 3 讨论

外科手术是治疗肛瘘的重要手段,但由于手术位置的特殊性,术后排便、感染等因素均会阻碍创面愈合,导致创面愈合缓慢,给患者的日常生活造成不便,对患者身心健康造成伤害<sup>[15]</sup>。肛瘘术后的创面愈合包括创面渗出期、肉芽生长期以及上皮生长期3个阶段。目前西医以常规对症治疗为主,但仅能抑制部分病原菌生长,无法有效缩短创面愈合时间<sup>[16]</sup>。因此,如何有效缩短肛瘘术后创面愈合时间是当前研究的重点和难点之一。

中医学把肛瘘归属于“肛漏”范畴,其病因包括3种:一是外感六淫风、热、燥、火、湿等邪气所致,如《河间六书》中记载,“盖以风、热、燥、火、湿邪所致,故令肛门肿满,结如梅核,甚至乃变而为瘻也”。二是痔疮久而不愈所致,如《诸病源候论》中



E. 对照组患者 VEGF 表达情况; F. 研究组患者 VEGF 表达情况;  
G. 对照组患者 VEGFR-2 表达情况; H. 研究组患者 VEGFR-2 表达  
情况;免疫组织化学法, ×400; 刻度尺: 50 μm  
E. VEGF expression in control group; F. VEGF expression in  
research group; G. VEGFR-2 expression in control group; H. VEGFR-2  
expression in research group; immunohistochemical method, ×400;  
graduated scale: 50 μm

图2 对照组与研究组患者术后4周创缘组织 VEGF、  
VEGFR-2 表达情况

Fig 2 Expression of VEGF and VEGFR-2 in wound margin  
tissue of control group and research group at 4 weeks  
after surgery

记载,“痔久不瘥,变为瘻也”。三是饮食肥甘厚味、嗜酒和忧思过甚等所致,如《千金方》中记载,“肛门主肺,肺热应肛门,热则闭塞,大行不通,肿缩生疮”。《丹溪心法》中记载,“人唯坐卧湿地,醉饱劳伤,生冷停寒,酒面积热,以致荣血失道,渗入大肠,此肠内脏毒之所由作也”。说明肛瘻成因为体内湿热毒火下注肛门。肛瘻术后创面属于中医学“疮疡”范畴。《内经》中记载,“湿热之气,聚于下集,阴火炽盛,蓄于八脉,八脉沸腾,逆于经隧,气凝血滞,故其滋养精微之气,不能如常荣于肉理,是以结聚而成痈肿矣,经曰热胜则肉腐是也”,“营气不从。逆于肉理,乃生痈肿”。经络阻塞,气血运行则受阻。《外科理例》中记载,“肌肉,脾之所主也,溃后收敛迟速者,奶气血盛衰使然”。说明瘀阻经脉、脓腐存留和血滞血瘀是疮疡久而不愈的重要因素。毒邪太盛,疮毒走散,气血亏虚,新肌难生,疮口难敛,以致病情难以愈合,反复发作。因此,在治疗上应以活血化瘀、清热解毒和敛疮生肌为主。

本研究结果发现,经过治疗,研究组患者术后1周、2周和4周的创面出血评分和肉芽组织生长情况评分均逐渐降低,且均低于对照组,创面愈合时间也短于对照组,总体疗效高于对照组;研究组中低位与高位单纯性肛瘻患者的总体疗效相近,说明致康胶囊对肛瘻术后创面修复的疗效理想。致康胶囊为纯中药制剂,由大黄、三七、阿胶、黄连、白芷、煅龙骨、海螵蛸、白芨、茜草、制没药、甘草、冰片、龙血竭以及珍珠

精制而成。方中大黄和黄连为君药,主清热解毒、止血逐瘀;三七、阿胶、白芷、茜草、制没药和龙血竭为臣药,助君药止血化瘀、敛疮生肌;佐以煅龙骨、白芨和冰片消肿生肌,海螵蛸收湿敛疮,龙血竭化瘀止血,珍珠收敛生肌;甘草调和诸药协同发挥作用。诸药合用,可达清热凉血、化瘀止血和敛疮生肌的效果。现代药理学研究结果显示,大黄的有效成分主要为蒽醌类化合物,蒽醌衍生物有较强的抗菌作用,能够有效改善血瘀大鼠模型的凝血功能以及血液流变学状况,大黄粉中的鞣质和蒽醌类衍生物可以加快血小板生成,促进毛细血管致密,从而明显缩短止血时间<sup>[17-18]</sup>;黄连提取物小檗碱能够抑制内皮细胞与淋巴细胞、中性粒细胞的黏附,减轻创面炎症反应,促进创面愈合<sup>[19]</sup>;龙血竭中的皂苷能够抗炎镇痛,改善微循环,促进组织修复,对创面愈合有积极作用<sup>[20]</sup>。本研究结果与现代药理学研究结果一致。

本研究结果显示,研究组患者术后4周的创缘组织 VEGF、VEGFR-2 阳性表达率均高于术后1周,且均高于对照组,说明致康胶囊能有效促进创面组织的生长。新生血管是创面组织修复的物质基础,在创面组织生长过程中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。VEGF 是一种促血管生成因子,能够特异性作用于血管内皮细胞,可诱导体内的血管新生;VEGFR-2 在介导 VEGF 刺激内皮细胞增殖及血管通透性等生物学活性中起重要作用<sup>[22]</sup>。创缘组织 VEGF、VEGFR-2 阳性表达率的变化能够反映出致康胶囊对肛瘻术后患者体内创面组织生长的影响。现代药理学研究结果显示,大黄素能够上调烫伤创面模型大鼠创面皮肤组织的 VEGF 水平,从而可促进毛细血管新生,加速创面愈合<sup>[23]</sup>;大黄素能够通过调节过调节转化生长因子-β1 级的 Smad 信号转导通路,促进实验性皮肤创伤模型家兔的皮肤创面修复<sup>[24]</sup>;黄连总生物碱及三七总皂苷能够靶向调控血管内皮生长因子 A,刺激血管内皮细胞增殖,调节血管新生<sup>[25-26]</sup>。本研究结果与上述现代药理学研究结果一致。此外,本研究中,研究组患者的不良反应发生率略高于对照组,其中湿疹发生率差异较为明显。分析原因,主要是患者不注重饮食和创面护理,排便不畅及创面换药不及时会导致粪便黏液和创面分泌物刺激肛周,并发湿疹。但两组患者的总不良反应发生率相近,说明致康胶囊不会显著增加患者的不良反应,证明该方案安全有效。

综上所述,外用致康胶囊治疗肛瘻术后患者,能够有效减轻其创面出血状况,提高肉芽组织生长速度,促进开放性创面愈合,缩短创面愈合时间,效果显著,还可加快创面组织生长,提高 VEGF、VEGFR-2 阳性表达率,不会明显增加不良反应,安全性好。但本研究尚有不足之处,如样本量较少、未完全阐明致康胶囊外用对肛瘻术后创面的作用机制,后期尚需扩大样本量进一步深入探讨。

## 参考文献

- [1] 王业皇, 郑雪平. 实用肛瘻治疗学[M]. 南京: 东南大学出版社, 2014: 104-106.
- [2] ANDREOU C, ZEINDLER J, OERTLI D, et al. Longterm outcome of anal fistula — a retrospective study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6483.

(下转第 50 页)