

中药促进肛瘻术后创面愈合的研究进展[△]

吴 琼^{1*},高记华^{2#},戚文月¹,裴 岩¹,段冰倩¹,刘子毅¹,王 冉¹(1.河北中医学院研究生院,石家庄 050011; 2.河北中医学院第一附属医院肛肠一科,石家庄 050011)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-1017-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.027

摘要 肛瘻手术伤口愈合速度较其他部位慢,而中医药在治疗肛瘻术后创面以及止痛方面有独特的优势。因此,本文对中医药促进肛瘻术后创面愈合的药理方面进行研究,围绕药理实验及临床研究进行综述,检索近 10 年的相关文献,总结中药对肛瘻术后创面愈合的研究成果,以期进一步推广中药促进肛瘻术后创面愈合的治疗方法,发挥中西医结合治疗的协同优势。

关键词 中药;肛瘻术后;创面愈合;研究进展

Progress of Traditional Chinese Medicine in Promoting Wound Healing After Anal Fistula Surgery[△]

WU Qiong¹, GAO Jihua², QI Wenyue¹, PEI Yan¹, DUAN Bingqian¹, LIU Ziyi¹, WANG Ran¹ (1. Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Anus and Intestine, the First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT The wound healing rate of anal fistula surgery is lower than that of other parts, and traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of postoperative wounds and pain relief of anal fistula. Therefore, this paper studies the pharmacological aspects of traditional Chinese medicine in promoting wound healing after anal fistula surgery, summarizes pharmacological experiments and clinical studies, retrieves relevant literature in the past 10 years, and summarizes the research results of traditional Chinese medicine on postoperative wound healing of anal fistula, with a view to further promotion. The treatment method of traditional Chinese medicine to promote postoperative wound healing of anal fistula, giving full play to the synergistic advantages of integrated traditional Chinese and western medicine treatment.

KEYWORDS Traditional Chinese medicine; Anal fistula surgery; Wound healing; Research progress

《诸病源候论》记载,“诸疮及痈疽,皆是风湿搏血气,血气蕴结生热,而发肌肉成疮,久不瘥者,多生恶肉,四边突起,而好肉不生。此有毒热不尽,经络尚壅,血气不至故也”^[1]。肛瘻发病原因多为湿热余毒未尽,而壅滞肛门;或因肛裂日久损伤,形成肛门皮下漏;或因外感邪毒、饮食不节、房劳过度 and 久嗽虚劳等^[2-3]。肛瘻术后创面正气不足,邪气未去,致创面难以愈合。因此,缩短伤口愈合时间,修复术后受污染的伤口十分必要^[4]。除手术治疗^[5]和西药外,中药对肛瘻术后的问题有较好的针对性。近年来,中医药以其可靠的治疗效果和较少的不良反应而受到人们的广泛关注。现将近年来中药用于肛瘻术后促进创面愈合的进展综述如下。

1 药理实验

中药复方象皮生机膏可有效促进生长因子分泌,起到促进肛瘻术后创面愈合、改善伤口水肿的作用,该方(象皮、当归、地黄、血余炭、炉甘石和石膏等)多用于术后创面换药,具有明显的生机疗效,能够缩短肛瘻患者术后创面愈合的时间,改善患者术后创面情况。曹晖等^[6]建立了大鼠肛瘻术后创面模型,发现治疗 8、14 d 后,象皮生肌膏组大鼠的转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平均明显高于浸润烧伤膏组、蓟凡士林组,提示象皮生肌膏通过调控 TGF- $\beta 1$ /Sma 和 Mad 相关蛋白 3 (Smad3) 信号通路来加速肛瘻术后创面愈合。肛门洗剂(五倍子、苦参、明矾、芒硝、桑寄生、荆芥、黄柏和白及)能激活局部 TGF- $\beta 1$ 信号通路,促进 TGF- $\beta 1$ 及 pSmad3 蛋白的表达,抑制水解细胞外基质的基质金属蛋白酶 1 蛋白的表达,从而促进创面纤维形成,加速创面愈合^[7]。中药制剂痔科外洗方(椿根皮、石榴皮、生地榆和苦楝皮)能够调控 TGF- $\beta 1$ 水平和 TGF- $\beta 1$ mRNA 表达,更好地促进创面愈合,减少瘢痕形成^[8]。

现代医学研究结果表明,慢性创面分泌物中肿瘤坏死因

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82174381)

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:中西医结合外科肛肠方向。

E-mail:949062182@qq.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中医外科

肛肠方向。E-mail:gaojihua2005@163.com

子 α 、白细胞介素6含量升高是导致肛瘘患者术后创面发生炎症反应的主要原因,而环氧合酶(COX)能调控炎症反应关键的限速酶,其能促进炎症介质前列腺素的合成,从而促进白细胞趋化,最终参与炎症及疼痛超敏反应的形成^[9]。有研究发现,肛门洗剂(五倍子、朴硝、桑寄生、荆芥、苦参、黄柏、月石、白及、明矾和百部等)能通过抑制肛瘘术后创面大鼠COX-2 mRNA的表达,起到促进抗炎、止痛的功效^[10]。五谷麒麟膏(五谷虫、血麒麟、紫草、蛋黄油和麻油等)能通过抑制创面肉芽组织中B淋巴细胞瘤(Bcl)-xl/Bak的表达,从而抑制创面肉芽组织细胞凋亡、加速损伤细胞的修复,进而促进创面愈合^[11]。

经过体内外实验探究分子机制,发现复方象皮生肌膏、肛门洗剂、五谷麒麟膏和痔科外洗方可通过TGF- β 1/Smad3信号通路、COX-2和Bcl-xl/Bak等生物过程,直接促进生长因子分泌、抑制细胞凋亡、促进细胞修复和抑制炎症反应,以达到促进肛瘘术后创面愈合、缓解肛瘘患者疼痛的效果。对于上述中药制剂临床应用的作用机制仍需进一步研究。

2 临床研究

2.1 常用熏洗中药

中药熏洗是治疗肛瘘术后常见的治疗方式之一,其以清热除湿、化痰生肌和行气活血为治疗原则,能更好地促进创面局部的血液循环,加速创口愈合,缓解疼痛。王凤飞等^[12]收集了近年来的常用熏洗中药并进行数据挖掘,整理出更好的用药规律,其研究结果发现,治疗肛瘘术后的使用频次较高的10种中药有黄柏、苦参、芒硝、蒲公英、金银花、苍术、五倍子、大黄、冰片和赤芍,多为有清热解毒、燥湿功效的中药。李辉^[13]将84例低位单纯性肛瘘患者分为对照组(常规治疗)、研究组(采用自拟参柏清热方坐浴,组方为苦参15g、黄柏15g、大黄15g、黄连15g、黄芩15g、白及15g、芒硝15g、丹参10g、三七10g、冰片10g和生甘草10g),观察治疗7、14d后的创面面积、创面愈合情况(创面渗液、创面肿胀),结果发现,研究组患者的创面面积、创面渗液和创面肿胀情况均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示自拟参柏清热方坐浴能促进术后创面修复、抑制创面渗液和肿胀程度。为研究祛毒消肿汤(板蓝根、赤芍、虎杖、野菊花、马齿苋、丹参、薏苡仁、苦参和黄连等)对肛瘘术后创面愈合进程的影响,卫才齐^[14]将60例肛瘘患者随机分为对照组(高锰酸钾熏洗治疗)和观察组(在对照组基础上加用祛毒消肿汤坐浴),结果显示,加用祛毒消肿汤能够明显改善肛瘘术后的肛门功能,缩短创面愈合时间。伍建炜^[15]将84例高位复杂性肛瘘术后患者作为研究对象,随机分为对照组(常规术后处理)和中药组[常规术后处理+中药(大黄30g、五倍子20g和冰片5g等)坐浴],结果发现,与对照组比较,中药组患者的愈合率显著提高,愈合时间显著缩短,疼痛评分显著降低,表明中药熏洗用于高位复杂性肛瘘术后有明显疗效,可加速创面愈合,缓解患者疼痛。中药熏洗疗法已取得了较好的临床效果,但是由于其各组方成分多不同且复杂,难以比较,故后续的研究应更加注重组方的改进,总结中药熏洗治疗肛瘘术后创面的用药规律,客观地展示中药熏洗方治疗的临床效果,有助于其创新性

和规范性发展。

2.2 常用外敷中药

中药外敷是将中药制剂(膏剂、散剂等)直接涂抹于肛瘘术后创面的一种方法。司中华^[16]将107例肛瘘患者随机分为对照组(凡士林油纱布填塞创面)和治疗组(凡士林油纱布+生肌散外敷),结果显示,治疗组患者伤口愈合时间较对照组明显缩短[(27.40 \pm 6.99)d vs. (32.50 \pm 10.61)d],差异有统计学意义($P<0.05$);中药外敷3d,两组患者渗液评分的差异无统计学意义($P>0.05$),而外敷7、14和21d后治疗组患者渗液指数较对照组明显降低,提示生肌散外敷(龙骨、炉甘石、海螵蛸、煅石膏、赤石脂、制乳没、血竭和冰片等)对于治疗肛瘘术后创面愈合有明显的疗效,是通过减少创面渗液,加快伤口愈合来实现的。唐剑^[17]将120例复发肛瘘患者随机分为观察组(凡士林纱布+生肌玉红膏外敷)和对照组(凡士林纱布外敷),观察手术疗效、创面情况、创面愈合率和术后并发症等指标,结果发现,观察组患者的手术总有效率明显高于对照组(98.33% vs. 88.33%),观察组患者术后第1、7和14日的创面愈合率均明显高于对照组,观察组、对照组术后并发症发生率分别为5.00%、16.67%。提示生肌玉红膏外敷与凡士林联合治疗较凡士林单独治疗更优,手术有效率高,可缓解创面疼痛、渗液,加速创面愈合,降低术后并发症。为了更好地探讨中药外敷促进肛瘘术后创面愈合的用药规律,王松等^[18]运用数据挖掘的方法,分析其用药规律,总结发现用于肛瘘术后创面愈合的使用频次较高的中药依次为冰片、血竭、紫草、当归、白芷和炉甘石等,提示中药外敷以生肌敛疮为基本原则,用药以收敛止血、消肿止痛类中药为主,起到加速创面愈合的作用,发挥出中药外敷的独特优势,能为后续研究者提供更好的数据与参考。

2.3 常用口服中药

口服中药多为补气类、利湿类和清热类药物,其能改善肛瘘术后创面疼痛、渗出等,并加速创面生长,缩短创面愈合时间。杨东泽^[19]将64例肛瘘患者随机分为对照组(康复新液治疗)和观察组(康复新液+草薢渗湿汤治疗),观察术后14d创面疼痛、创面肿胀及创面渗出评分等指标,结果发现,观察组患者的上述指标水平均低于对照组,提示草薢渗湿汤(牡丹皮6g、粉草薢10g、炒黄柏6g、甘草10g、薏苡仁10g、炒枳实10g、炒车前子10g、梔子10g、炒苍术10g、金银花10g和茯苓10g)能加速肛瘘术后创面愈合,缓解肛周肿胀、疼痛等。有研究发现,口服养阴和血解毒方药用于肛瘘术后患者,能加快创面愈合,改善肉芽组织生长质量,缓解肛周肿胀,缩短愈合时间,起到有效的治疗效果^[20]。华国花等^[21]为了研究龙血竭片对老年复杂性肛瘘术后创面愈合的影响,选取64例老年复杂性肛瘘患者,随机分为观察组和对照组各32例,观察患者术后1、14d主要症状(分泌物、肉芽形态和创面疼痛)积分,创面愈合时间、住院时间以及血清炎症因子水平,结果发现,观察组患者术后创面愈合时间、住院时间均较对照组缩短,术后14d的主要症状积分、血清炎症因子水平均低于术后1d,表示龙血竭片能加速肛瘘术后创面愈合,具有抗炎镇痛的功效。但治疗肛瘘术后创面所用的中药药方多为临床经验方,有一定的主观因素,缺乏统一的标准,从而使临床结果缺

乏可比性。为了客观评价中药口服促进肛瘘术后创面愈合的临床疗效,刘晨等^[22]分析了近年来文献中所选的药物,发现黄芪、白术、茯苓和薏苡仁为使用频率较高的中药,其多为补气类、利湿类和清热类药物,这与肛瘘术后治疗机制有密切的联系。

3 总结与展望

促进肛瘘术后创面愈合的中药治疗方法很多,如熏洗、外敷和口服等。其多以“清热解毒、消肿止痛、生肌敛疮”“拔毒提脓、祛腐生肌”“活血止痛、消肿生肌”和“养血和血、去瘀生新”等为治疗原则,根据不同阶段采用“消、托、补”大法对肛瘘患者进行治疗,取得了不错的疗效。然而,辨证论治缺乏统一的标准,现有的药方多为临床经验方,很难进行比较;虽然关于中药治疗肛瘘术后创面的临床研究较多,但基础实验研究甚少,无法进一步解析其促进肛瘘术后创面愈合的作用机制。随着临床评价标准越来越规范化,希望中药的作用机制能得到更深入的研究,为中药促进肛瘘术后创面愈合提供更好的临床数据支持,为中药提供更广阔的研究方向和应用前景。

参考文献

[1] 巢元方, 宋白杨. 诸病源候论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 2-281.

[2] 陈伟, 郑雪平. 肛瘘的中西医病因病机(理)研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(5): 978-981.

[3] 赵冬安, 史学文, 朱孟琳. 肛瘘发病机制的研究现状[J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38(2): 73-74.

[4] DUDUKGIAN H, ABCARIAN H. Why do we have so much trouble treating anal fistula? [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(28): 3292-3296.

[5] 王天明. 肛瘘手术治疗的研究概况[J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38(5): 70-71.

[6] 曹晖, 宾东华, 王爱华, 等. 象皮生肌膏对大鼠肛瘘创面修复中 TGF- β 1 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(19): 2065-2067.

[7] 谢昌营, 赵晓娟, 吴成成, 等. 肛门洗剂对肛瘘模型大鼠 TGF- β 1/p-Smad3/MMP-1 信号通路蛋白的影响[J]. 中成药, 2016, 38(1): 167-169.

[8] 潘友珍, 甄金霞, 董青军, 等. 痔科外洗方对肛瘘创面修复 TBR- β 31、TGF- β 1mRNA 表达的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(6): 900-901.

[9] 蒋伟冬, 陆金根, 曹永清, 等. 散瘀止痛方熏洗对大鼠炎症足趾 PGE2 含量及 COX-2 表达影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1390-1392.

[10] 肖勋文, 陈盼敏, 谢昌营, 等. 肛门洗剂擦洗对肛瘘模型大鼠 COX-2 表达影响的研究[J]. 江西中医药, 2017, 48(11): 38-39.

[11] 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.

[12] 王凤飞, 黎帅, 李莹, 等. 中药坐浴促进肛瘘术后创面愈合的用药规律数据挖掘研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(4): 152-155.

(下转第 1024 页)

(上接第 1016 页)

[10] DESMEDT S, SPINERWINE A, JADOUL M, et al. Impact of a clinical decision support system for drug dosage in patients with renal failure[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(5): 1225-1233.

[11] OPPENHEIM M I, VIDAL C, VELASCO F T, et al. Impact of a computerized alert during physician order entry on medication dosing in patients with renal impairment [J]. Proc AMIA Symp, 2002: 577-581.

[12] HELLDÉN A, AL-AIESHY F, BASTHOLM-RAHMNER P, et al. Development of a computerised decisions support system for renal risk drugs targeting primary healthcare [J]. BMJ Open, 2015, 5(7): e006775.

[13] MILANI R V, OLECK S A, LAVIE C J. Medication errors in patients with severe chronic kidney disease and acute coronary syndrome: the impact of computer-assisted decision support [J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(12): 1161-1164.

[14] CHERTOW G M, LEE J, KUPERMAN G J, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency [J]. JAMA, 2001, 286(22): 2839-2844.

[15] SHAH S N, AMATO M G, GARLO K G, et al. Renal medication-related clinical decision support (CDS) alerts and overrides in the inpatient setting following implementation of a commercial electronic health record: implications for designing more effective alerts [J]. J Am Med Inform Assoc, 2021, 28(6): 1081-1087.

[16] CZOCK D, KONIAS M, SEIDLING H M, et al. Tailoring of alerts substantially reduces the alert burden in computerized clinical decision support for drugs that should be avoided in patients with renal disease [J]. J Am Med Inform Assoc, 2015, 22(4): 881-887.

[17] CHOI K S, LEE E, RHIE S J. Impact of pharmacists' interventions on physicians' decision of a knowledge-based renal dosage adjustment system [J]. Int J Clin Pharm, 2019, 41(2): 424-433.

[18] 李汶睿, 李岷, 赵春景, 等. 我国医疗机构处方前置审核开展现状分析[J]. 中国药房, 2021, 32(5): 524-529.

[19] 申青, 韩勇, 周逸梦, 等. 处方前置审核在辅助药临床合理运用中的作用 [J]. 中南药学, 2022, 20(4): 939-944.

[20] 刘佳, 任昭, 刘桦. 某院前置审核系统中成药处方审核规则拓展优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(20): 2127-2132, 2156.

[21] 张旭锋, 史香芬, 卢晓静, 等. 基于门诊处方前置审核系统的麻醉药品和精神药品用药规则精细化设置与实施效果评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(9): 935-939.

[22] 申庆利, 董根山. 基于处方前置审核儿科门诊用药干预及效果分析 [J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(20): 46-48.

[23] 庞艳玉, 孙慧, 黄燕萍, 等. 妇产科专科特色处方前置审核系统的建设与应用 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(24): 2069-2073.

[24] 翟晓波, 何志高, 严海东. “智能化用药监控警示互动系统”在 ICU 病区试运行效果 [J]. 药学服务与研究, 2011, 11(2): 151-153.

[25] 段晓红, 黄家杰, 林武, 等. 基于肾功能水平用药风险警示系统介绍 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(15): 1652-1655.

[26] 舒扬, 过晓雯, 高颖, 等. 上海交通大学医学院附属新华医院合理用药软件审方规则的制订及应用 [J]. 药学服务与研究, 2020, 20(5): 336-340.

[27] 徐丽丽, 谢海萍, 施莉莉. 智能化用药安全警示互动系统在肾内科药物不良事件管理中的应用 [J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(6): 184-185.

(收稿日期:2022-03-21 修回日期:2022-05-11)