doi:10.11659/jjssx.05E020176

·临床研究·

A型肉毒杆菌毒素和硝酸甘油软膏在重度痔切除术后的应用比较

丛章龙[1],巩 悦[2] (1.鞍钢集团公司总医院肛肠科,辽宁 鞍山 114000;2.鞍钢集团公司总医院急诊科,辽宁 鞍山 114000)

[摘 要] **目的** 比较A型肉毒杆菌毒素(BTX-A)和0.2%硝酸甘油软膏(GTN)在重度痔切除术后对患者疼痛及愈合的影响。**方法** 选择2019年4月至2020年1月我院60例行痔切除术的Ⅲ、Ⅳ度混合痔患者,根据患者意愿分为BTX-A组(28例)和GTN组(32例)。使用视觉模拟量表(VAS)评分法分别在术后24 h及首次排便时进行疼痛评估,并统计术后1周镇痛药消耗总量;统计2组患者术后伤口愈合时间和头疼、失禁等不良反应;测量术前及术后1周肛管静息压和最大肛管收缩压,计算肛管静息压和最大肛管收缩压下降幅度,并于术后12周复查肛管压力。**结果** BTX-A组术后24 h最大静息痛、首次排便时疼痛VAS评分、镇痛药消耗总量均低/少于GTN组,差异具有统计学意义($P=0.000$);BTX-A组愈合时间短于GTN组($P=0.002$)。BTX-A组失禁Vaizey评分高于GTN组($P=0.016$),但2组均表现为轻度的排气失禁,失禁症状在12周内消失。2组患者术前肛管静息压和最大肛管收缩压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后1周2组患者肛管静息压和最大肛管收缩压均显著下降($P<0.001$),且BTX-A组降辐较GTN组大($P<0.05$);术后12周肛管括约肌测压恢复。GTN组患者主要为轻度到中度头痛,与BTX-A组比较差异有统计学意义($P=0.007$)。**结论** 痔切除术后化学性括约肌切开不会对肛门自制造成永久损害,BTX-A可在短期内降低肛管压力,松弛括约肌,减轻肛管痉挛及术后疼痛,使切口愈合更快。

[关键词] 化学括约肌切开;A型肉毒杆菌毒素;硝酸甘油软膏;痔切除术

[中图分类号] R657.18 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-05-31

Application comparison of botulinum toxin-A and glyceryl trinitrate ointment after severe hemorrhoidectomy

CONG Zhang-long[1], GONG Yue[2] (1. Anorectal Department, Ansteel Group General Hospital, Anshan Liaoning 114000, China; 2. Emergency Department, Ansteel Group General Hospital, Anshan Liaoning 114000, China)

Abstract: Objective To compare the effects of botulinum toxin-A (BTX-A) and 0.2% glyceryl trinitrate ointment (GTN) on the pain and healing after hemorrhoidectomy. **Methods** A total of 60 patients with grade Ⅲ and Ⅳ of mixed hemorrhoid who received hemorrhoidectomy in our hospital from April 2019 to January 2020 were selected and divided into the BTX-A group (28 cases) and the GTN group (32 cases) according to patients' intention. Pain assessment was performed by using visual analogue scale (VAS) at 24 hours after surgery and at the first postoperative defecation, and the total consumption of analgesics in 1 week after surgery was calculated. The healing time of incision and adverse reactions such as headache and incontinence after surgery were recorded. The anal canal resting pressure and the maximum anal systolic pressure were measured before operaiton and 1 week after operation, their falling range were calculated, and the anal canal pressure was reviewed 12 weeks after operation. **Results** VAS scores of the maximum resting pain 24 hours after operation and the pain of first postoperative defecation, and the total consumption of analgesics in the BTX-A group were lower or less than those in the GTN group, the differences were statistically significant ($P=0.000$). In the BTX-A group, the healing time of incision was shorter than that in the GTN group

[通信作者] 丛章龙,E-mail:congzhanglong@126.com

[12] 贺延法,宫孟雪,朱晓黎,等.改良室间隔缺损修补术治疗小儿膜周型室间隔缺损的临床疗效观察[J].中国临床研究,2017,30(10):1343-1345.doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2017.10.012.

[13] 蒋 辉.改良室间隔缺损修补术与外科手术治疗小儿室间隔缺损的临床疗效及术后并发症的比较[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(6):56-59.doi:10.3969/j.issn.1673-016X.2018.06.017.

[14] 韦小勇,严中亚,朱正艳,等.室间隔缺损修补术中三尖瓣适当切开技术的临床应用[J].安徽医科大学学报,2016,51(8):1218-1221.

[15] 邓云霞,赵文婷,傅立军,等.儿童经导管介入封堵膜周部室间隔缺损术后三尖瓣反流的预后及影响因素[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(1):46-49.doi:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2020.01.012.

[16] 曹黎明,周 凯,秦玉明,等.儿童完全性房室传导阻滞73例[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(1):51-54.doi:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.01.014.

[17] 朱宏斌,张海波,王顺民,等.医源性主动脉瓣反流的手术治疗[J].中华胸心血管外科杂志,2015,31(4):198-200.doi:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2015.04.002.

[18] 蒋朝阳,韩丕显,李向群,等.连续缝合法修补膜周室间隔缺损(52例报告)[J].中国现代手术学杂志,2011,15(1):26-28.

(编辑:左艳芳)

($P=0.002$). The incontinence Vaizey score in the BTX-A group was higher than that in the GTN group ($P=0.016$), but both two groups showed mild exhaust incontinence and the incontinence symptoms were all disappeared 12 weeks later. There was no significant difference in the anal canal resting pressure and the maximum anal systolic pressure before operation between the two groups ($P>0.05$), the anal canal resting pressure and the maximum anal systolic pressure of both groups were significantly decreased 1 week after operation ($P<0.001$), and the decrease of the BTX-A group was greater than that of the GTN group ($P<0.05$). The pressure of anal sphincter was restored 12 weeks after operation. Patients in the GTN group had mild to moderate headaches, and the difference was statistically significant when compared with the BTX-A group ($P=0.007$). **Conclusion** The chemical sphincterotomy after hemorrhoidectomy has no permanent damage to anal self-control, and BTX-A can reduce the anal pressure in a short term, relax the sphincter, relieve anal spasm and the pain, which can promote the incision healing.

Keywords: chemical sphincterotomy; botulinum toxin-A; glyceryl trinitrate ointment; hemorrhoidectomy

重度痔疮(Ⅲ、Ⅳ度混合痔)术后剧烈疼痛一直是困扰患者和临床工作者的一个难题,患者描述重度痔切除术后排便的疼痛类似于排出尖锐的玻璃碎片,以至于许多患者宁愿忍受痔块脱出带来的不适也不愿接受手术[1]。重度痔切除术后疼痛的原因除了肛管伤口神经暴露外,还有内括约肌(internal anal sphincter, IAS)痉挛。缓解括约肌痉挛的方法有内括约肌手术切开和化学括约肌切开,其中手术切开有不同程度失禁的风险,而化学括约肌切开(即肉毒杆菌毒素和硝酸甘油局部应用)可以使 IAS 直接放松,常被用来缓解痔切除术后的疼痛,且化学性括约肌切开是可逆的,不会造成肛门自制的永久损害。在慢性肛裂治疗中应用较多的是 0.2% 硝酸甘油软膏(glyceryl trinitrate ointment, GTN),其解痉止痛效果明显,但具有引起头痛等副作用。近年来学者们尝试将 A 型肉毒杆菌毒素(botulinum toxin-A, BTX-A)应用于肛门直肠领域,但其与 GTN 临床效果的优劣尚不清楚。因此,本研究通过对比 GTN 和 BTX-A 对痔切除术后患者疼痛、愈合时间及不良反应的影响,以期为临床重度痔切除术后镇痛提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2019 年 4 月至 2020 年 1 月我院 60 例行痔切除术的患者,均符合Ⅲ、Ⅳ度混合痔诊断标准(Goligher's 分类)。Ⅲ度:用力排便时肛垫脱出肛外,便后需人工复位;Ⅳ度:痔团块突出肛外且回纳后立即脱出。本研究获本院医学伦理委员会同意。所有患者术前均行结肠镜检查,排除合并肛门其他疾病和手术史,排除神经肌肉疾病(如重症肌无力、Lambert-Eaton 综合征等)、吞咽和呼吸困难等。患者自主选择术后处理方式,签署书面知情同意书。最终采用 BTX-A 的 28 例患者设为 BTX-A 组,其中男 16 例,女 12 例;年龄 25~65 岁,平均 45.1 岁。采用 0.2% GTN 的 32 例患者设为 GTN 组,其中男 20 例,女 12 例;年龄 21~67 岁,平均 42.3 岁。患者年龄及性别组间比较,差异无统计学意义($P=0.543$、0.136),具有可比性。

1.2 方法

由同一名高级职称外科医生在骶管麻醉下进行 Miligan-Morgan 痔切除术,血管钳夹住痔核的肛管黏膜组织向下向外牵拉,用电刀自内括约肌分离,避免损伤内括约肌。内痔蒂用非可吸收丝线 8 字缝扎。切开皮肤时必须保证每个分离的痔核间有完整的皮肤或黏膜桥。BTX-A 组:术后将 50 U 的 BTX-A 用 5 mL 生理盐水稀释,在胸膝位 3、9、12 点距离肛缘 0.5~1 cm 的括约肌间沟进针,左手示指在肛管内引导下注入内括约肌处,并呈扇形向两侧注药,每点注射 1~2 mL。GTN 组:术后取 0.2% GTN 0.3 g 约 0.5 cm 长膏体,均匀涂抹于肛管壁内,每日 3 次,持续 1~2 周。

术后 2 组患者均按需求服用氨酚曲马多(每片 37.5 mg),每次最多 1 片,至少间隔 4~6 h 服用 1 次。每天排便后立即温水坐浴更换纱布。手术后次日起,患者服用聚乙二醇 4000 散缓泻剂 10 g,每天 2 次。静脉应用抗生素 3 d 后仍未排便者采用开塞露灌肠。

1.3 观察指标

应用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分对患者疼痛程度进行评估,让患者在标示 0~10 的刻度尺上根据疼痛程度选择对应的数值(0=无疼痛,10=最严重的疼痛),比较术后 24 h 最大静息痛、首次排便时疼痛、术后 1 周镇痛药消耗总量。短期并发症头痛按 VAS 评分分为轻度(1~3 分)、中度(4~6 分)、重度(7~10 分);肛门失禁使用 Vaizey 分级评估(0=完全正常,24=完全便失禁)分为轻度(1~8 分)、中度(9~16 分)、重度(17~24 分)。比较伤口完全愈合所需时间,愈合标准是创面被完整的上皮覆盖。每周复诊,随访 4~12 周,直到伤口完全愈合。肛管压力检测采用 MMS-200 压力检测仪(NarcoBio-Systems, Austin, TX),即测量术前及术后 1 周肛管静息压和最大肛管收缩压,计算术后肛管静息压和最大肛管收缩

压下降幅度。术后 12 周复查肛管压力。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据,计数资料以率(%)表示,采用χ^2 检验,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

BTX-A 组患者术后 24 h 最大静息痛及术后首次排便时疼痛 VAS 评分低于 GTN 组($P=0.000$)。GTN 组术后 1 周镇痛药消耗总量多于 BTX-A 组($P=0.000$)。BTX-A 组伤口愈合时间短于 GTN 组($P=0.002$)。BTX-A 组失禁 Vaizey 评分高于 GTN 组($P=0.016$),但 2 组均表现为轻度的排气失禁,失禁症状最长在 12 周消失。GTN 组 9 例为轻度到中度头痛,有 1 例患者重度头痛,经口服止痛药缓解;BTX-A 组仅 1 例轻度头痛,2 组比较差异有统计学意义($P=0.007$),见表 1。2 组患者未发现明显吞咽和呼吸异常。2 组患者术前肛管静息压和最大肛管收缩压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术后 1 周 2 组患者肛管静息压和最大肛管收缩压均明显低于术前($P<0.001$),且 BTX-A 组降幅较 GNT 组大($P<0.05$);术后 12 周复查肛管压力,与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$),2 组比较差异亦无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 患者术后疼痛、愈合及并发症情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VAS 评分(分)		镇痛药消耗总量(片)	愈合时间(周)	失禁 Vaizey 评分(分)	头痛[例(%)]		
		术后 24 h 最大静息痛	术后首次排便疼痛				轻度	中度	重度
BTX-A 组	28	4.57 ± 0.27	5.65 ± 0.87	23.1 ± 5.18	4.52 ± 1.07	2.04 ± 0.37	1(3.57)	0(0)	0(0)
GTN 组	32	5.08 ± 0.34	7.25 ± 1.02	32.7 ± 6.29	5.90 ± 1.98	1.85 ± 0.21	6(18.75)	3(9.38)	1(3.13)
t/χ^2		−6.37	−6.49	−6.40	−3.29	2.49		7.64	
P		0.000	0.000	0.000	0.002	0.016		0.007	

表 2 患者手术前后肛管压力变化($\bar{x} \pm s$,mmHg)

组别	n	肛管静息压			最大肛管收缩压		
		术前	术后 1 周下降幅度	术后 12 周	术前	术后 1 周下降幅度	术后 12 周
BTX-A 组	28	65.4 ± 7.3	14.6 ± 2.2*	63.1 ± 7.5	156.6 ± 12.8	61.5 ± 9.3*	155.5 ± 10.2
GTN 组	32	67.9 ± 9.7	13.5 ± 1.8*	66.2 ± 8.9	159.8 ± 15.7	48.2 ± 8.4*	153.7 ± 11.0
t		−1.12	2.13	−1.45	−0.857	5.82	1.02
P		0.269	0.037	0.153	0.395	0.000	0.313

*:与术前比较,$P<0.05$

3 讨论

Milligan-Morgan 痔切除术被认为是治疗Ⅲ、Ⅳ度混合痔较常见的有效方法,具有操作简单、即时和长期并发症发生率低、费用低等特点,但术后不同程度的疼痛是其比较明显的劣势[2-3]。疼痛源于开放切口引起的肛周会阴部敏感皮下神经暴露和排便引起的摩擦及其诱发的肛门括约肌痉挛。Eisenhammer[4] 最早发现肛裂疼痛的原因是内括约肌痉挛和纤维化,并采用部分切断内括约肌来治疗肛裂,这一方式目前在国内仍然广泛应用于慢性肛裂和重度痔手术,一方面其可以缓解括约肌痉挛,减轻疼痛,另一方面可以预防肛门狭窄。但国外基本采取 BTX-A 注射这种保留括约肌的方式治疗慢性肛裂。括约肌痉挛是重度痔切除术后疼痛的主要原因,痉挛所致的疼痛可以通过内括约肌切开术或局部应用药物来减轻。有研究表明,1/3 接受括约肌切开术的患者有轻微的排气、黏液或偶尔大便失禁症状,这种失禁是永久性的损害[5-6]。鉴于对失禁的关注,有学者提出化学括约肌切开的概念,即通过局部应用药物降低肛管压力,减少肛门内括约肌痉挛和改善微循环,从而促进肛裂愈合[7]。与外科括约肌切开术相比,化学括约肌切开保持了肛门区域的完整性,并且其作用机制是短暂、可逆的,没有长期的后遗症。本研究通过对患者手术前后肛管压力的测定和失禁 Vaizey 评分来评价化学括约肌切开对肛门自制和疼痛的影响,结果显示,术后短期内 BTX-A 组失禁 Vaizey 评分高于 GTN 组,可以认为其对括约肌痉挛的缓解更有效,虽然术前 2 组肛管静息压和最大肛管收缩压比较差异无统计学意义,但术后 1 周肛管静息压和最大肛管收缩压降幅明显,且 BTX-A 组更显著,与短期失禁 Vaizey 评分相符;2 组患者术后 12 周肛管静息压和最大肛管收缩压都能恢复至术前水平,说明这种短期失禁是可恢复的。考虑到 BTX-A 组术后 24 h 最大静息痛和首次排便时疼痛 VAS 评分较 GTN 组低,术后 1 周内的镇痛药消耗总量少于 GTN 组、伤口愈合时间短于 GTN 组,对肛门功能没有造成永久性损伤,因此,本研究认为应用 BTX-A 减轻括约肌痉挛不但可以缓解疼痛,还能让括约肌得到充分休息,更有利于痔切除

术后肛管切口的愈合,这与何永恒等[8]应用肉毒素治疗肛裂的研究结果相似。局部应用 GTN 可有效减轻术后疼痛,缩短愈合时间,降低肛管压力,改善肛管血流,提高愈合率[9],也是一种不错的保留括约肌、缓解肛门括约肌痉挛的治疗方式。Tan 等[10]研究表明痔切除术后使用 GTN 可以缓解肛门括约肌痉挛,从而减轻术后疼痛,并能加速伤口愈合。但术后头痛等副作用可能限制了 GTN 的广泛使用[11]。本研究 GTN 组约 31% 的患者经历了轻、中度头痛,少数有剧烈头痛,因为硝酸甘油可以松弛平滑肌,经过局部用药吸收后与含服一样可以使脑血管扩张,血流量增加,从而引起头痛[12]。近年来 BTX-A 被尝试应用在慢性肛裂和盆底肌肉功能失调所致便秘等消化道痉挛性疾病领域,结果显示无明显毒副作用,但国内 BTX-A 应用在肛门盆底区域的病例数量有限,值得深入探讨[13]。BTX-A 通过裂解胆碱能神经末梢突触前膜内 SNAP-25 而阻滞外周乙酰胆碱的释放[14]。SNAP-25 是一种促使神经末梢内囊泡与突触前膜顺利结合并释放乙酰胆碱的蛋白质,由一个持续和短暂的神经肌肉传递阻滞所介导产生相对的肌肉无力,使骨骼肌和平滑肌肉松弛麻痹。此外,BTX-A 还能直接作用于疼痛传出神经纤维,将传出的自主神经纤维阻挡在平滑肌和外分泌腺上[15]。本研究发现 BTX-A 对于降低肛门括约肌压力、缓解痉挛引起的疼痛优于 GTN。BTX-A 费用较高是影响其广泛应用的一个因素。BTX-A 近年来广泛应用于整形美容、神经肌肉疾病等众多领域,但必须清楚认识它的全身毒性,尤其是呼吸肌麻痹的安全威胁,必须会识别和处理肉毒毒素中毒[16]。本组病例虽未发现明显呼吸和吞咽障碍,但仍需要严格把握 BTX-A 的禁忌证。

综上所述,BTX-A 注射可以用在重度混合痔术后,以达到减轻肛管痉挛,短期降低肛管压力,松弛括约肌,从而减轻痔切除术后疼痛的目的。本研究结果显示 BTX-A 组愈合更快,不排除括约肌痉挛是影响愈合进程的因素,还需要进一步观察。本研究 BTX-A 剂量控制在安全范围内,未发现明显并发症,而且没有明显头痛的副作用。但本研究样本量较少,尚需要大样本的观察。

[参考文献]

[1] Clark S. Colorectal surgery: a companion to specialist surgical practice. Sixth edition[M]. Amsterdam: Elsevier,2018:223 - 227.

[2] Shao WJ,Li GC,Zhang ZH,et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional haemorrhoidectomy[J]. Br J Surg,2008,95(2):147 - 160. doi:10.1002/bjs.6078.

[3] Ba-bai-ke-re MM,Huang HG,Re WN,et al. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy[J]. Wold J Gastroenterol,2011,17(11):1448 - 1456. doi:10.3748/wjg.v17.i11.1448.

[4] Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure[J]. Surg Gynecol Obstet,1959,109:583 - 590. doi:10.3171/jns.1959.16.6.0705.

[5] Ali A,Umair B,Ahmed M,et al. To compare the efficacy of internal sphincterotomy with topical 0.2% glyceryl trinitrate ointment after hemorrhoidectomy for pain relief[J]. Pak Armed Forces Med J,2015,65(4):486 - 490.

[6] Wang WG,Lu WZ,Yang CM,et al. Effect of lateral internal sphincterotomy in patients undergoing excisional hemorrhoidectomy[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(32):e11820. doi:10.1097/MD.0000000000011820.

[7] Siddiqui MR,Abraham-Igwe C,Shangumanandan A,et al. A literature review on the role of chemical sphincterotomy after Milligan-Morgan hemorrhoidectomy[J]. Int J Colorrectal Dis,2011,26(6):685 - 692. doi:10.1007/s00384 - 010 - 1121 - 4.

[8] 何永恒,喻 融,肖志国. A 型肉毒素内括约肌侧方注射 + 病灶扇形小切口切扩引流术治疗Ⅱ、Ⅲ期肛裂的临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志,2012,19(5):522 - 525.

[9] Utzig MJ,Kroesen AJ,Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure-a review of literature[J]. Am J Gastroenterol,2003,98(5):968 - 974. doi:10.1111/j.1572 - 0241.2003.07423.x.

[10] Tan KY,Sng KK,Tay KH,et al. Randomized clinical trial of 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment for wound healing and pain reduction after open diathermy haemorrhoidectomy[J]. Br J Surg,2006,93(12):1464 - 1468. doi:10.1002/bjs.5483.

[11] Hwang DY,Yoon SG,Kim HS,et al. Effect of 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment on wound healing after hemorrhoidectomy: results of a randomized,prospective,double-blind,placebo-controlled trial[J]. Dis Colon Rectum,2003,46(7):950 - 954. doi:10.1007/s10350 - 004 - 6692 - 0.

[12] 邹鸿志,郁宝铭,王志伟,等. 硝酸甘油软膏治疗肛裂的 Meta 分析[J]. 中华医学杂志,2002,82(12):857 - 858. doi:10.3760/j:issn:0376 - 2491.2002.12.021.

[13] 萧 俊,陈国杨. 慢性肛裂的治疗[J]. 中华胃肠外科杂志,2010,13(12):889 - 890. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2010.12.004.

[14] 刘文徽,刘庆森. 肉毒毒素治疗消化道痉挛性疾病的理论与实践[J]. 中国临床康复,2005,9(15):147 - 149. doi:10.3321/j.issn:1673 - 8225.2005.15.084.

[15] Emile SH,Elfeki HA,Elbanna HG,et al. Efficacy and safety of botulinum toxin in treatment of anismus: a systematic review[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther,2016,7(3):453 - 462. doi:10.4292/wjgpt.v7.i3.453.

[16] 万新华,胡兴越,靳令经. 中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J]. 中华神经科杂志,2018,51(10):779 - 786. doi:10.3760/cma.j.issn.1006 - 7876.2018.10.002.

(编辑:左艳芳)