



脱细胞异体真皮基质填塞术治疗高位肛瘘的临床对比研究*

王健诚 王炜[△] 张科 邹世镇

(广西医科大学第四附属医院柳州市工人医院普通外科 广西柳州 545005)

[摘要] 目的 观察应用脱细胞异体真皮基质(AEM)治疗高位肛瘘的临床疗效,探讨高位肛瘘的微创治疗新方法。方法 将 2011 年 1 月至 2014 年 1 月我院收治的 100 例高位肛瘘患者随机分成治疗组及对照组,每组各 50 例,治疗组采用 AEM 填塞术,对照组采用传统的肛瘘低位切开并高位挂线术,观察比较两组手术时间、术中出血量、术后疼痛评分(VAS 评分)、术后疼痛持续时间、肛门失禁严重程度评分(Wexner 评分)、创面愈合时间、手术一期成功率、治愈率、复发率及其他结果。结果 治疗组一期手术成功 46 例,3 例手术失败后再次行肛瘘低位切开并高位挂线术后痊愈,1 例延迟愈合,一期治愈率 94%(47/50)。对照组一期手术成功 37 例,13 例术后合并不同程度术口感染,予术口换药、持续引流等治疗后,11 例行二次高位瘘管切开并半缝合术后痊愈,2 例延迟愈合,一期治愈率 78%(39/50)。结论 AEM 填塞术治疗高位肛瘘,具有创伤小、恢复快、疗程短、治愈率高和不损害肛门功能及外观的优点,可在临床上推广应用。

[关键词] 脱细胞真皮基质;填塞术;高位肛瘘

[中图分类号] R657.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1009-8771(2014)04-0223-04

Clinical comparative study of allogenic acellular extracellular matrix in the treatment of high anal fistula

Wang Jiancheng, Wang Wei, Zhang Ke, et al. (Department of General Surgery, Fourth Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of acellular extracellular matrix to the treatment of high anal fistula, which was the minimally invasive treatment of high anal fistula treatment method. **Methods** From 2011 to 2014 in our hospital, one hundred cases of high anal fistula were randomly divided into treatment group and control group, with 50 cases in each group. The treatment group were treated with allogenic acellular extracellular matrix operation, and the control group was used the traditional low incision and high anal fistula. The operation time, bleeding volume, postoperative pain score (VAS score), postoperative pain duration, anal incontinence severity score (Wexner score), wound healing time, operation a success rate, cure rate, recurrence rate and other results were observed and compared. **Results** The AEM tamponade were a total of 50 patients, with 46 cases were successfully carried out one stage operation. Failed procedure was performed in three patients, then the anal fistula low incision and high thread was performed. Delayed healing was found in 1 cases, and the cure rate was 94% (47/50). Of the 50 patients performed the low incision and high hanging, 37 cases were treated successfully with surgery. Thirteen cases with different degrees of wound infection, wound dressing, were cure in 11 cases after continuous drainage and high fistula incision and suture. Delayed healing were documented in 2 cases, with the cure rate was 78% (39/50). **Conclusion** The AEM tamponade in treatment of high anal fistula was small trauma, quick recovery and short course of treatment. And the cure rate is high and does not damage the anal function and appearance, which can be widely applied in clinical practice.

[Key words] Acellular extracellular matrix; High anal fistula; Comparative study

* 基金项目: 广西省卫生计生 2014 年度自筹科研项目(Z2014381)

[△] 通讯作者

肛瘘(Anal fistula)是肛管直肠疾病中的常见病。临床表现为反复发作的肛周感染、破溃流脓,长期不愈的瘘管还可能进展为肛周癌。高位肛瘘(High anal fistula)的诊治,仍然是外科领域的棘手问题。常见的高位肛瘘手术方式有瘘管剔除术、切开挂线术、选择性黏膜瓣推移术、生物蛋白胶封堵术、LIFT 术(括约肌间瘘管结扎术)。传统的治疗方式存在创面愈合间长、一次成功率较低、复发率偏高的不足,且术后易导致创口久愈、肛门瘢痕形成、肛门狭窄及肛门失禁等并发症。因此,进一步探索治疗高位肛瘘的微创新方法,成为临床亟待解决的问题。2006 年,美国学者 Lynn 首次报道了应用脱细胞基质的生物材料治疗克罗恩病引起的肛瘘并取得成功,治愈率达 80% (16/20)^[1]。2007 年,我国学者王振军在国内、外首次设计并使用脱细胞异体真皮基质对肛瘘进行填塞治疗,通过 30 例患者的临床治疗观察,效果满意^[2]。脱细胞异体真皮基质(Acellular extracellular matrix, AEM)填塞术治疗高位肛瘘,具有创伤小、痛苦轻、愈合快的显著特点。本研究回顾性分析 2011 年 1 月至 2014 年 1 月我院收治的 100 例高位肛瘘患者的临床资料,观察比较脱细胞真皮基质填塞术与肛瘘低位切开并高位挂线术治疗高位肛瘘的临床效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究高位肛瘘患者共 100 例,男 83 例,女 17 例;年龄 21~79 岁,平均 36 岁。病程 3 个月~5 年。根据患者症状、体征、检查结果、经济状况及个人意愿,将患者随机分为两组,治疗组 50 例,男 39 例,女 11 例,年龄 23~79 岁,平均 37 岁;对照组 50 例,男 44 例,女 6 例,年龄 21~71 岁,平均 33 岁。两组病例一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

诊断标准参照中华中医药学会肛肠分会、中华医学会结直肠肛门外科学组、中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会联合修订的 2006 年版《肛瘘临床诊治指南》制定:既往有反复发作的肛周肿痛、流脓病史;直肠指诊可触及内口、凹陷及结节;肛周 B 超、肛周 MRI 提示内口清楚及瘘管走向。病例纳入标准:(1)有肛周脓肿病史;(2)临床表现有肛旁流脓、疼痛、瘙痒等症状;(3)局部检查在可见外口的同时,软质探针及 X 线造影显示或术中检查有明确的瘘管者;(4)年龄在 18 岁以上;(5)自愿并在知情同意书签字;(6)能遵循医嘱,术后定期复诊者。病例

排除标准:(1)低位肛瘘;(2)合并有癌肿、肠结核、克罗恩病者;(3)合并心、肺、脑病而不能接受手术者;(4)自身免疫缺陷病毒抗体阳性者;(5)脓肿性肛瘘或局部感染明显或伴有脓腔者;(6)手术中探查证实存在 ≥ 3 个窦道或外口的患者;(7)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

1.2.1 围手术期处理 术前常规检查,包括血尿便常规、生化全项、胸片、心电图、肛门镜检查、肛周 MRI。两组患者均在术前 1 d 禁食补液,口服复方聚乙二醇做肠道准备,术晨清洁灌肠。两组皆采用硬膜外麻醉或腰硬联合麻醉,根据内、外口位置取截石位或侧卧位。术后不使用止痛泵。应用头孢二代及硝基咪唑类抗生素抗炎治疗 3~7 d。术后 24 h 内嘱流质饮食,并逐步恢复至正常饮食。术后 24 h 内恢复正常活动。术后注意大便性状,防止大便干硬。治疗组术后 3 d 每日挤压窦道,生理盐水清洗术口,碘伏消毒术口周围皮肤,干燥敷料覆盖,保持术口清洁干燥;后改为隔日换药 1 次,直至术口无明显分泌物渗出。对照组术后 3 d 使用碘伏消毒、碘伏纱条覆盖,每次用 1:5000 高锰酸钾温水坐浴,局部使用医用壳聚糖凝胶促进创面愈合,后为隔日换药 1 次,直至术口愈合。

1.2.2 手术方法 治疗组采用 AEM 填塞术,麻醉后,常规消毒铺巾。使用探针确定瘘道内口和瘘道外口,环形切除瘘道内、外口炎性感染组织,用刮匙深入瘘道彻底清理,清除感染性肉芽组织;然后分别用双氧水、甲硝唑盐水反复冲洗瘘道,用干纱块吸干水分。根据患者瘘道的长度和管腔直径,修剪 AEM 材料,将 AEM 材料自外口拉入内口,以 3-0 可吸收缝线封闭内口,同时将 AEM 材料缝合固定在内口黏膜下层以下。修剪外口多余的 AEM 材料,剩余的补片末端略低于周围皮肤,外口开放不缝合。对有两个外口或窦道的肛瘘患者,将 AEM 材料裁成两个分叉,分别填塞两个窦道。术后肛管内留置止血纱布,用无菌干燥纱布覆盖外口,丁字带固定。

对照组:采用肛瘘低位切开和高位挂线术。创面不缝合,予凡士林纱条填塞创口,无菌纱布覆盖。

1.3 观察指标 观察并记录手术时间、术中出血量、术后疼痛评分(VAS 评分)、术后疼痛持续时间、肛门失禁严重程度评分(Wexner 评分)、创面愈合时间、手术一期成功率、治愈率、复发率及其他结果。

1.4 评价标准

1.4.1 肛瘘疗效标准 根据全国肛肠学术会议制订的肛瘘疗效标准。临床痊愈:症状、体征消失,创口完全愈合,无分泌物,无肛门失禁或狭窄等;基本痊愈:症状、体征有所改善,部分创口需术后处理后逐渐愈合,无肛门失禁或狭窄;无效:症状、体征无改善,有分泌物渗出,肛瘘未愈。

1.4.2 疼痛程度参考视觉模拟评分法(VAS)评价 不痛:0分;轻度疼痛:1~3分,即可以忍受,一般不影响睡眠,基本不影响正常生活;中度疼痛:4~6分,疼痛明显,需服用止痛药,睡眠欠佳;重度疼痛:7~10分,疼痛剧烈,无法忍受,需用麻醉性镇痛药物,睡眠差,严重影响生活。

1.4.3 肛门功能评价 采用 Wexner 评分,总评分为 20 分,总分为 0 属正常,20 分为完全性肛门失禁,分值高低表示肛门失禁严重程度。具体评分方法见表 1。

表 1 Wexner 肛门失禁评分

| 失禁情况 | 频率 | | | | |
|--------|----|----|----|----|----|
| | 从不 | 很少 | 有时 | 常常 | 总是 |
| 干便 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 稀便 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 气体 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 需要护垫 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 生活方式改变 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

1.5 统计学分析 统计分析采用 SPSS19.0 软件

表 2 AEM 填充组与低位切开高位挂线组高位肛瘘患者手术及术后情况比较

| 组别 | 手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min) | 术中出血 ($\bar{x} \pm s$, mL) | VAS 评分 | 术后疼痛 持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d) | 创面愈 合时间 ($\bar{x} \pm s$, d) | Wexner 评分 | 一期成功率 [n(%)] | 治愈率 [n(%)] | 复发率 [n(%)] |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------|--|--------------------------------------|--------------|-----------------|---------------|---------------|
| 治疗组 (n=50) | 35.18±8.79 | 9.3±4.7 | 3 | 3.7±1.1 | 29.4±2.9 | 1 | 46(92.0) | 47(94.0) | 2(4.0) |
| 对照组 (n=50) | 38.18±5.55 | 15.8±3.8 | 5 | 6.3±1.7 | 39.8±3.0 | 5 | 37(74.0) | 39(78.0) | 7(14.0) |
| t/χ ² | 2.041 | 7.568 | | 8.974 | 17.334 | | 4.536 | 4.070 | 1.954 |
| P | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 |

3 讨论

现代医学对肛瘘的治疗以手术为主。肛瘘的治疗目标是尽量减少对括约肌的损伤,切除肛瘘内口及与其相通的上皮化瘘管^[3]。肛瘘治疗的难点在于如何解决根治肛瘘与保护肛门功能间的矛盾。特别是对高位复杂性肛瘘的治疗,若手术处理不当,将出现肛门狭窄、肛门畸形、肛门失禁等严重并发症,或因瘘管得不到彻底清除而复发。目前传统的肛瘘手术方法存在创伤大、愈合时间长、肛门功能受损大等缺点。美国结直肠外科医师协会在最新的 2011 年肛瘘治疗指南中明确提出:肛瘘治愈与肛门功能

进行相关指标数据分析。两组间计数资料的比较采用 χ^2 检验;计量资料的比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组一期手术成功 46 例,3 例手术失败后再次行肛瘘低位切开并高位挂线术,1 例延迟愈合。术后 1~7 d,观察术口分泌物,46 例呈淡黄色、无特殊气味液体,无或少量;4 例为少量浑浊炎性渗出。脱细胞异体真皮基质约在术后 7 d 与周围组织粘连;术后 21~30 d,在肉眼观下真皮基质完全融合吸收。未出现肛门狭窄及肛门畸形。住院 9~18 d,平均 12 d。术后随访时间 6~12 个月,有 2 例复发。

对照组一期手术成功 37 例,13 例术后合并不同程度术口感染,予术口换药、持续引流等治疗后,2 例延迟愈合,11 例行二次高位瘘管切开并半缝合术后痊愈。术后 1~7 d,39 例术口无或有少量淡黄色、半浑浊分泌物渗出;11 例出现少量浑浊炎性渗出。8 例出现不同程度肛门畸形。住院 10~28 d,平均 18 d。术后随访时间 6~12 个月,有 7 例复发。两组结果比较(参加表 2),在手术时间、术中出血量、术后疼痛评分(VAS 评分)、术后疼痛持续时间、肛门失禁严重程度评分(Wexner 评分)、创面愈合时间、手术一期成功率、治愈率方面,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在复发率方面,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

保护均应视为同等重要^[3],应权衡括约肌切开程度、治愈率与术后肛门功能的关系。

脱细胞异体真皮基质(Acellular extracellular matrix, AEM)微创治疗肛瘘的方法体现了新的理念和模式,即从切开性手术转变为修复性手术,从创伤大的手术转变为微创手术,从影响肛门功能和外观的破坏性手术转变保护性手术。

AEM 取材于人体捐献的皮肤,应用于人体软组织及黏膜的替代及修复^[4]。AEM 利用脱细胞处理技术,对真皮组织进行生物化学处理,完全脱出各种可被宿主识别、能够引起机体免疫排斥反应的细胞成分,同时完整保留了细胞外基质成分以及三维

框架。在植入宿主体内后,不引起免疫排斥反应,诱导宿主细胞进入三维框架并生长繁殖,同时产生新的细胞外基质,形成宿主自身组织^[5]。AEM 与人工真皮材料相比,其保留了原正常胶原三维结构和基底膜,利于血管化;与异体真皮相比,其去除了表皮层及真皮层的细胞成分,抗原性低^[6]。

目前 AEM 治疗肛瘘的愈合机制基本阐明。韩加刚等^[7]的研究结果表明,AEM 治疗术后 12 h,可在 AEM 边缘看到大量中性粒细胞。另外还可见散在的成纤维细胞。术后 7 d,在 AEM 边缘很容易发现新生血管,其内部充满了单核细胞,仅在 AEM 中央可见中性粒细胞及淋巴细胞的浸润。术后 14 d 和 28 d,AEM 填塞处的单核细胞密度逐渐降低。在术后 28 d 内细胞增殖阶段基本结束。接下来的是组织塑形和转换阶段,起到恢复功能及生理状态的作用。术后 60 d,在 AEM 填塞部位可看到一定顺序排列的肌肉组织。实验中 AEM 在术后 60 d 并没有完全转变成正常的肛周组织,但已有排列规则的肌肉组织长入,未见明显瘢痕组织形成,提示 AEM 治疗肛瘘的愈合机制可能与传统的炎性组织瘢痕愈合机制不完全相同。

AEM 于 1995 年由 Livesey 等^[8]开发研制并首先报道,后使用人的皮肤制成脱细胞真皮,行异体烧伤创面覆盖,取得成功。我国学者谭嗣伟、梁存河等采用肛瘘低位切开并高位 AEM 填塞术治疗 52 例复杂肛瘘,42 例获得一期愈合,AEM 成功率为 80.8%(42/52),10 例因 AEM 感染,但均治愈,肛瘘治愈率为 100%,疗效满意^[9]。

文献报道,AEM 相关性并发症仅有 5% 的脓肿发生率及 9% 的脱落率,而未发生过全身感染或排斥反应,更未出现相关死亡报道^[10]。

与肛瘘的传统治疗方法相比,脱细胞异体真皮基质填塞术治疗高位肛瘘具有以下优点:①微创。本手术方式操作简单、手术创伤小、术后痛苦轻,不损害肛门功能,也不会造成肛门畸形。②成功率高。主要适用于非急性期的高位肛瘘。③具有良好的安全性,无毒副作用,无细胞毒性,无明显排斥反应。④社会效益及经济效益显著,AEM 填塞术治疗的患者与常规治疗患者的住院费用基本持平,但因愈合时间短,可为患者节省 1~2 周时间。

AEM 填塞术治疗高位肛瘘还需要注意以下方面:①完善术前准备,明确肛瘘内口位置、各瘘管走形以及与毗邻括约肌的关系,还需严格做好肠道准备;②若患者肛瘘正处于急性感染期,需给予药物抗炎、洗剂坐浴等控制感染,必要时先行肛瘘挂虚线术引流,待瘘管炎症基本控制后,再考虑行 AEM 填塞术;③术中准确寻找瘘管内口,切忌盲目暴力,以免

假性内口形成,严格无菌操作,彻底搔刮、清除瘘管内坏死组织,应清创至创面新鲜无硬结,AEM 材料尺寸修剪得当,使材料与瘘管内周围组织平整贴敷,以利于新生肉芽组织长入;④ AEM 材料与瘘管内口缝合牢靠,应将材料缝合在黏膜下,外口剩余材料末端略微低于周围皮肤,防止术后脱落;⑤术后定期挤压、清洗瘘管,保证 AEM 生长环境干燥,无炎性渗出。

目前我院进行的 50 例 AEM 填塞术治疗高位肛瘘疗效满意。对此微创手术的开展,选择合适的病例很重要,我们将不断扩大病例数和适应证,总结经验,为高位肛瘘的微创治疗提供一种新的手术模式。虽然此方法的病例还不够多,随访时间仍不够长,但本方法愈合率高、愈合快,值得在临床上进一步推广。

参 考 文 献

- [1] Lynn Oconnor MD,Bradley J,Champagne MD.Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohns anorectal Fistula[J].Dis Colon Rectum,2006,49(10):1569-1573.
- [2] 王振军,宋维亮,郑毅,等.AEM 治疗肛瘘 30 例[J].中国临床医生,2008,36(8):56-57.
- [3] 美国结直肠外科医师协会.2011 版美国肛周脓肿和肛瘘治疗指南[J].中华胃肠外科杂志,2012,15(6):640-643.
- [4] 北京柒亚莱福生物技术有限责任公司企业标准 Q/HDJYL005—2010[S].2010.
- [5] 王丽亚,董彦清,张鹏举,等.脱细胞异体生物材料治疗男性小儿肛瘘[J].中华小儿外科杂志,2011,3(32):236-237.
- [6] Wainwright D, Madden M, Luterma A, et al. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns[J]. J Burn Care Rehabil, 1996,17(2):124-136.
- [7] 韩加刚,王振军,赵宝成,等.脱细胞异体真皮基质治疗肛瘘的愈合机制研究[J].中华胃肠外科杂志,2011,12(14):964-967.
- [8] Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, et al. Transplanted a-cellular allograft dermal matrix.Potential as a template for the reconstruction of viable dermis.Transplantation,1995,60(1):1-9.
- [9] 谭嗣伟,梁存河,陈志雨,等.脱细胞异体真皮基质材料治疗复杂肛瘘 52 例[J].中国微创外科杂志,2012,3(12):228-229.
- [10] J Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, et al. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in anus[J].Brit J Surg,2009,96:608-612.

[收稿日期:2014-07-08]