

脱细胞异体真皮基质填充修复高位肛瘘

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, 广西壮族自治区柳州市 545005)

文章亮点:

1 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。脱细胞异体真皮基质填充是近年来用于治疗高位肛瘘的微创新方法,体现了手术治疗的新理念和新模式,即从切开性手术转变为修复性手术,从影响肛门功能和外观的破坏性手术转变保护性手术,其具有创伤小、痛苦轻、愈合快的显著特点。
2 试验创新性比较脱细胞真皮基质填充与肛瘘低位切开并高位挂线治疗高位肛瘘的临床效果,证实脱细胞异体真皮基质填充修复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。

关键词:

生物材料;材料相容性;脱细胞真皮基质;高位肛瘘;低位切开;对比研究

主题词:

直肠瘘;复发;对比研究

基金资助:

广西省卫生厅2014年度自筹科研项目(Z2014381)

摘要

背景:治疗高位肛瘘的方法有瘘管剔除、切开挂线、选择性黏膜瓣推移、生物蛋白胶封堵、括约肌间瘘管结扎等,大都存在创面愈合时间长、一次成功率较低、复发率偏高的不足,术后并发症发生率高。

目的:观察应用脱细胞异体真皮基质治疗高位肛瘘的临床疗效,探讨治疗高位肛瘘的微创治疗新方法。

方法:选择100例高位肛瘘患者,根据患者意愿分2组治疗,治疗组采用脱细胞异体真皮基质填充治疗,对照组采用传统的肛瘘低位切开并高位挂线治疗,比较两组手术时间、术中出血量、术后目测类比分、术后疼痛持续时间、肛门失禁严重程度评分、创面愈合时间、一期手术成功率、治愈率及复发率。

结果与结论:治疗组手术时间、术中出血量、创面愈合时间、术后目测类比分、术后疼痛持续时间、肛门失禁严重程度评分均低于对照组($P < 0.05$),一期手术成功率及治愈率高于对照组($P < 0.05$),两组复发率比较差异无显著性意义。表明脱细胞异体真皮基质填充修复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。

王健诚, 王炜, 张科, 邹世镇. 脱细胞异体真皮基质填充修复高位肛瘘[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(34): 5497-5502.

Allogenic acellular extracellular matrix repairs high anal fistula

Wang Jian-cheng, Wang Wei, Zhang Ke, Zou Shi-zhen (Department of General Surgery, Fourth Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: Treatment methods for high anal fistula include fistula removal, incision and thread drawing, selective mucosal flap displacement, fibrin glue closure, fistula liagtion between sphincter, most of which show many advantages, including long-term healing, a low success rate, high recurrence rate, and high postoperative complication rate.

OBJECTIVE: To observe the clinical effect of acellular extracellular matrix in the treatment of high anal fistula, and to explore a minimally invasive treatment for high anal fistula.

METHODS: Totally 100 cases of high anal fistula were randomly divided into treatment group and control group, 50 cases in each group. Treatment group were treated with allogenic acellular extracellular matrix, and control group were treated with traditional low incision with high thread-drawing. Then, we observed and compared the operation time, bleeding volume, postoperative pain score (visual analog scale score), postoperative pain duration, anal incontinence severity score (Wexner score), wound healing time, one-stage success rate, cure rate, recurrence rate.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the treatment group showed lower scores in the operation time, bleeding volume, wound healing time, visual analog scale score, postoperative pain duration, and anal incontinence severity score ($P < 0.05$), but higher scores in one-stage success rate and cure rate ($P < 0.05$). There was no difference in the recurrence rate between the two groups. These findings indicate that the allogenic acellular extracellular matrix for treatment of high anal fistula exhibits small trauma, quick recovery, short course of treatment, high cure rate and has no damage to the anal function and appearance.

Subject headings: rectal fistula; recurrence; comparative study

王健诚, 男, 1988年生, 壮族, 广西壮族自治区百色市人, 广西医科大学在读硕士, 主要从事普通外科疾病诊治研究。

通讯作者: 王炜, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 广西医科大学第四附属医院柳州市工人医院普通外科, 广西壮族自治区柳州市 545005

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.34.015
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2014)34-05497-06
稿件接受: 2014-08-01

Wang Jian-cheng, Studying for master's degree, Department of General Surgery, Fourth Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Wang Wei, Chief physician, Professor, Master's supervisor, Department of General Surgery, Fourth Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Accepted: 2014-08-01

Funding: the Self-raised Scientific Research Project of the Health Bureau of Guangxi Zhuang Autonomous Region in 2014, No. Z2014381

Wang JC, Wang W, Zhang K, Zou SZ. Allogenic acellular extracellular matrix repairs high anal fistula. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(34):5497-5502.

0 引言 Introduction

肛瘘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时间长、一次成功率较低、复发率偏高的不足, 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。脱细胞异体真皮基质(acellular extracellular matrix, AEM)于1995年由Livesey等^[1]开发研制成功并首先报道, 后用人体的皮肤制成脱细胞真皮, 进行异体覆盖烧伤创面, 取得成功。脱细胞异体组织补片是脱细胞异体真皮基质的一种商品化的生物材料产品, 在国内已通过大量动物实验及临床试验的相关验证^[2-3], 结果表明, 该产品的生物安全性已经获得充分肯定, 应用于临床上是安全的, 目前已在诸多外科临床领域, 如组织缺损修复、口腔正畸、疝修补、烧伤整形、心脏瓣膜修复等得到了推广及应用, 效果良好。Silverman等^[4]率先应用脱细胞异体真皮基质治疗13例复杂性腹壁缺损, 术后平均随访6个月无复发。Bellows等^[5]应用脱细胞异体真皮基质治疗20例腹壁缺损, 平均随访9.4个月, 术后复发率为30%。

近3年来, 中国学者对脱细胞异体真皮基质在多领域的应用方面有了长足进步。葛菲等^[6]采用脱细胞异体真皮基质引导颌面骨组织再生, 成骨效果较好, 易于牙龈组织在愈合期的形成, 为后续的修复提供良好美学基础。王卫卫、姜卫华等^[7]采用脱细胞异体真皮基质行“工形夹层”法修复重建前、中颅底缺损, 无脑膜脑膨出以及脑脊液漏发生, 无严重颅内感染发生, 疗效满意。唐一萍等^[8]采用脱细胞异体真皮基质修复膜修复9例鼻中隔穿孔患者, 均获满意效果。高长华等^[9]通过动物实验得出, 脱细胞异体真皮基质可成为一种理想的结膜缺损修复和结膜囊狭窄成形术移植材料。王帆等^[10]应用脱细胞真皮基质补片行腹股沟疝无张力修补术, 术后均无补片过敏反应发生, 49例患者术口一期愈合, 1例出现切口脂肪液化, 经换药治疗后愈合, 后续随访中未发现明显不良反应及并发症。脱细胞异体真皮基质填充是近年来用于治疗高位肛瘘的微创新方法, 体现了手术治疗的新理念和新模式, 即从切开性手术转变为修复性手术, 从影响肛门功能和外观的破坏性手术转变保护性手术, 其具有创伤小、痛苦轻、愈合快的显著特点。2006年, 由美国学者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)^[11]。Shelton等^[12]应用该

生物材料对曾经手术失败直肠阴道瘘患者的再次手术修补获得成功。Jamshidi等^[13]报道7例因开放性损伤导致的肛瘘患者中, 有6例予以生物补片(哺乳动物的膜性材料)进行瘘口修补, 有5例瘘口闭合。2007年, 王振军等^[14]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充治疗, 30例患者的临床治疗观察显示治愈率为100%, 无肛门畸形, 肛门括约肌功能正常, 术后随访3-6个月无复发病例, 效果满意。因高位肛瘘切开并挂线术是目前治疗高位复杂性肛瘘最主要的方法之一, 也是目前临床上应用最为广泛的一种手术方式, 其具有清除病灶及减少肛门括约肌受损的双重作用, 故将此手术方式与脱细胞真皮基质填充进行临床对比研究。本课题分析2011年1月至2014年1月广西医科大学第四附属医院收治的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充与肛瘘低位切开并高位挂线治疗高位肛瘘的临床效果。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 对比观察试验。

时间及地点: 于2011年1月在广西医科大学第四附属医院普通外科肛肠科完成。

对象: 纳入高位肛瘘患者共100例, 其中男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, 将患者分为脱细胞异体真皮基质填充组(治疗组)和低位切开并高位挂线组(对照组)。治疗组50例, 其中男39例, 女11例; 年龄23-79岁, 平均37岁。对照组50例, 其中男44例, 女6例; 年龄21-71岁, 平均33岁。两组一般资料比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 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。

纳入标准: 有肛周脓肿病史; 临床表现有肛旁流脓、疼痛、瘙痒等症状; 局部检查在可见外口的同时, 软质探针及X射线造影显示或术中检查有明确的瘘管者; 排除低位肛瘘; 年龄在18岁以上; 自愿接受相关治疗并在知情同意书签字为证; 能遵循医嘱, 术后定期复诊者。

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

脱细胞异体真皮基质:北京桀亚莱福生物技术有限责任公司生产, 产品注册号: 国食药监械(准)字2010第3461247号, 产品标准号: YZB/国3304-2010, 生产许可证号: 京药监械生产许20000060号, 是一种去表皮、脱细胞, 无细菌生长、无毒性、无刺激性、无免疫排斥反应的同种异体皮, 来源于壮年健康人体皮肤, 经过测试, 无细胞毒性, 移植后血液及组织相容性好, 无排斥反应。

方法:

围手术期处理:术前常规检查, 包括泌尿便常规、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。应用头孢二类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, 干燥辅料覆盖, 保持术口清洁干燥; 后改为隔日一次换药, 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 5 000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1次换药, 直至术口愈合。

治疗组治疗: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, 修剪脱细胞异体真皮基质材料, 将脱细胞异体真皮基质材料自外口拉入内口, 以3-0可吸收缝线封闭内口, 同时将脱细胞异体真皮基质材料缝合固定在内口黏膜下层以下。修剪外口多余的脱细胞异体真皮基质材料, 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, 将脱细胞异体真皮基质材料裁成两个分叉, 分别填塞两个窦道。术后肛管内置止血纱布, 用无菌干燥纱布敷盖外口, 丁字带固定。

对照组治疗:麻醉后, 常规消毒铺巾。使用美蓝、探针明确瘘管外口及内口, 自外口沿着探针将瘘管进行切开直至肛门边缘; 对切开的瘘管及创面进行充分搔刮、清洗, 对管壁的坏死组织清除彻底; 将探针由瘘管外口顺着瘘管从内口弯出; 对瘘管所在的肛管皮肤、内外括约肌皮下部以及浅部进行切开, 对感染的肛窦和肛门腺使用刮勺进行清理, 并对创面进行修整; 利用丝线对探针头部进行结扎, 并在丝线尾端利用橡皮筋进行结扎, 然后将把探针自瘘管拉出, 将橡皮筋滞留于瘘管内, 利用止血钳对橡皮筋末端进行钳夹、拉紧, 同时使用止血钳于橡皮筋靠近括约肌部位进行钳夹, 利用丝线在钳下将橡皮筋实施结扎处理; 再次对创面进行冲洗、消毒, 创面不缝合, 予凡士林纱条填塞创口, 无菌纱布覆盖。每3-5 d紧线一次, 直至挂线脱落, 瘘管愈合。

主要观察指标:观察并记录手术时间、术中出血量、末次随访目测类比分评分^[15]、术后疼痛持续时间、肛门失禁严重程度评分^[16]、创面愈合时间、手术一期成功率、治愈率、复发率。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分为: 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。疼痛程度参考目测类比分评分评价: 不痛为0分; 轻度疼痛为1-3分, 即可以忍受, 一般不影响睡眠, 基本不影响正常生活; 中度疼痛为4-6分, 疼痛明显, 需服用止痛药, 睡眠欠佳; 重度疼痛为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。

肛门功能评价:采用Wexner评分, 总分为20分, 总分为0属正常, 20分为完全性肛门失禁。

统计学分析:统计分析采用SPSS 19.0软件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。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 100例患者均进入结果分析。

2.2 两组治疗效果比较

治疗组:共50例患者, 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, 1例延迟愈合。3例手术失败患者中, 有1例出现疑似免疫排斥反应, 即在术后第3天出现瘘管外口潮红水肿, 瘘管内分泌物量较多, 呈淡黄色, 稀薄状, 瘘管外口周围皮肤出现少量散在点状丘疹, 伴轻度瘙痒; 余2例考虑真皮基质植入后继发感染。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。住院天数9-18 d, 平均12 d。术后随访时间6-12个月, 有2例复发, 47例真皮基质植入患者均未出现移植排斥反应及毒性反应。

对照组:共50例患者, 一期手术成功37例, 13例术后合并不同程度感染, 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。住院天数10-28 d, 平均18 d。术后随访时间6-12个月, 有7例复发。

两组比较:从表1结果可得, 治疗组较对照组在手术时间、术中出血量、术后目测类比分评分、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显著性意义($P < 0.05$)。两组在复发率方面差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表 1 两组高位肛瘘患者手术及术后情况比较

Table 1 Operation and postoperative conditions of patients with high anal fistula in the two groups

(n=50)

组别	手术时间 ($\bar{x}\pm s$, min)	术中出血 ($\bar{x}\pm s$, mL)	末次随访目 测类比分	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	35.18±8.79	9.3±4.7	3	3.7±1.1	29.4±2.9	1	46/92	47/94	2/4
对照组	38.18±5.55	15.8±3.8	5	6.3±1.7	39.8±3.0	5	37/74	39/78	7/14
统计值	$t=2.041$	$t=7.568$		$t=8.974$	$t=17.334$		$\chi^2=4.536$	$\chi^2=4.070$	$\chi^2=1.954$
P	< 0.05	< 0.05		< 0.05	< 0.05		< 0.05	< 0.05	> 0.05

3 讨论 Discussion

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^[17]。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, 将可出现肛门狭窄、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保护均应视为同等重要^[17], 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^[18]。脱细胞异体真皮基质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及三维框架。在脱细胞异体真皮基质植入宿主体内后, 不引起免疫排斥反应, 诱导自体成纤维细胞黏附脱细胞真皮内胶原纤维网状骨架进行迁移, 同时产生新的细胞外基质, 不断修复及强化, 后期随着脱细胞异体真皮基质补片刺激自体血管生长及延伸, 抗感染能力进一步加强, 逐步被自体组织取代^[19-21]。脱细胞异体真皮基质补片并不能完全消融、吸收, 其固有的胶原纤维支架基本保留, 最终将被自体组织长入而“被吸收”。Cummins等^[22]在真皮基质补片植入后6个月, 观察到新生的成纤维细胞、血管及胶原纤维贯穿脱细胞真皮基质补片中, 原有的弹性纤维仍有保留。Sclafani等^[23]发现脱细胞真皮基质补片在植入后的最初6个月内不断被改建, 面积逐渐缩小, 余下6个月基本保持一个稳定的数量, 不再有明显变化。相关实验表明, 脱细胞真皮基质的饱和含水量、膨胀度接近正常人体真皮组织的含水量, 说明两者在微观结构如胶原纤维交联程度上接近^[24]; 这2个指标主要影响因素为材料的亲水性和交联程度。在相关动物实验及临床上观察中发现, 在移植后数月, 脱细胞异体真皮基质已完全呈粉红色, 与周围组织难以区分, 表明其具备优良的生物相容性以及组织细胞诱导功能^[25-28]。脱细胞异体真皮基质与人工真皮材料相比, 保留了原正常胶原三维结构和基底膜, 能够给细胞生长提供黏附支架, 利于血管化、细胞增殖分化^[29]; 与异体真皮相比, 去除了表皮层及真皮层的细胞成分, 抗原性低^[30]。

因肛瘘为感染创面, 不利于正常组织细胞生长分化, 这就对真皮基质补片提出了较高要求。有文献指出, 脱细胞异体真皮基质材料具有非常高的稳定性, 能在中等强度的细菌感染环境下与自身组织结合, 维持材料的强度和活性并完成自身修复^[31], 可应用于有污染、可能被污染或已经感染的创面^[32-33], 具有很强的耐受感染特性, 大量研究证实了其应用于污染或感染创面的安全性^[34-37]。

遗传毒性实验证明, 脱细胞异体真皮基质对测试菌株 his⁺/trp⁻ 无明显诱变作用, 未经复水处理时在-S9条件下对测试细胞tk⁺/+及染色体具明显损伤作用, 经复水处理后无明显损伤作用^[38]。脱细胞异体真皮基质在与成纤维细胞共同培养过程中, 细胞贴壁、伸展及形态均无明显变化, 生长良好, 说明该真皮基质在体外无明显细胞毒性^[29]。有文献指出, 脱细胞异体真皮基质相关性并发症仅有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^[39]。

目前脱细胞异体真皮基质治疗肛瘘的愈合机制基本阐明。韩加刚等^[40]的研究结果表明, 脱细胞异体真皮基质治疗后12 h, 可在脱细胞异体真皮基质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, 在脱细胞异体真皮基质边缘很容易发现新生血管, 其内部充满了单核细胞, 仅在脱细胞异体真皮基质中央可见中性粒细胞及淋巴细胞的浸润。术后14 d和28 d, 脱细胞异体真皮基质填充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, 在脱细胞异体真皮基质填充部位可看到一定顺序排列的肌肉组织。实验中脱细胞异体真皮基质在术后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, 提示脱细胞异体真皮基质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。

在2007至2009年, 马木提江·阿巴拜克热等^[41]通过对102例肛瘘患者随机分组对比研究, 得出行脱细胞异体真皮基质肛瘘填充的试验组复发率低于行直肠黏膜瓣下移内口修补的对照组, 差异有显著性意义; 疼痛时间、瘘管愈合时间等方面, 试验组也均优于对照组, 差异有显著性意义。试验组短期随访的瘘管闭合成功率84%(43/51)。2008年7月至2010年3月, 谭嗣伟等^[42]采用近端肛瘘切开结合远端肛瘘脱细胞异体真皮基质填充治疗52例复杂肛瘘, 42例

一期愈合,脱细胞异体真皮基质成功率为80.8%(42/52),10例因脱细胞异体真皮基质感染,远端瘘道延迟愈合(术后1个月愈合),但均治愈,随访12个月无复发,肛瘘治愈率为100%,效果满意。2009年阎连永等^[43]研究报告8例,一次手术治愈7例,无感染及排斥现象,术后随访1-7个月无复发,肛管无畸形及移位,无漏气漏液发生,显示肛门括约肌功能良好。2010年1月至2011年1月,田颖等^[44]采用脱细胞真皮基质填塞高位盲瘘治疗高位复杂肛瘘39例,有26例获得一期治愈,治愈率66.7%,肛门无畸形,肛门功能正常,术后随访6-12个月,复发2例,复发率7.6%,取得了肯定的疗效。2008年9月至2011年9月,胡元祥等^[45]对72例低位肛瘘患者采用脱细胞真皮基质填塞治疗,72例全部临床痊愈,一次手术痊愈94.4%(68/72),4例失败,术后随访1-6个月,无复发病例。

根据目前已收集数据来看,近年来国内关于应用脱细胞异体真皮基质治疗肛瘘的文献中指出^[46-48],脱细胞异体真皮基质填塞术在Wexner评分、创面愈合时间、目测类比评分、术后疼痛持续时间方面均优于传统手术治疗方式,尤其是在肛管静息压、肛管最大收缩压、直肠静息压、直肠感觉功能测定方面表现尤为卓越,真正做到了在治疗肛瘘的同时,兼顾了对肛门功能的保护。但值得注意的是,各时段、各地区、各单位对于应用脱细胞异体真皮基质填塞所获得的一期治愈率、治愈率、复发率方面差异较大,一期愈合率66.7%-100%,治愈率70%-100%,复发率0-28.6%。分析其结果差异较大原因可能是:对脱细胞异体真皮基质填塞掌握不全面;没有严格把握该手术方式适应症及禁忌证;围手术期处理不当;随访时间不长;各地区、各单位实力受限;存在学习曲线。结合本次研究结果所得,一期愈合率92%(46/50),治愈率94%(47/50),复发率4%(2/50),与近年来相关研究结果比较得出,脱细胞异体真皮基质填塞治疗高位肛瘘收效显著。

与肛瘘的传统治疗方法相比,脱细胞异体真皮基质填塞治疗高位肛瘘具有以下优点: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。成功率高:主要适用于非急性期的高位肛瘘。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。社会效益及经济效益显著,脱细胞异体真皮基质填塞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,可为患者节省一两周时间。

脱细胞异体真皮基质填塞治疗高位肛瘘还需要注意以下方面:完善术前准备,明确肛瘘内口位置、各瘘管走行以及毗邻括约肌的关系,还需严格做好肠道准备。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引流,待瘘管炎症基本控制后,再考虑行脱细胞异体真皮基质填塞。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,脱细胞异体真皮基质材料尺寸修剪得当,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。脱细胞异体真皮基质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。术后不予坐浴外洗,因术后外洗将使液体渗入瘘管内,致使脱细胞异体真皮基质与周围组织分离,影响成纤维细胞重塑功能,进而导致手术失败。术后定期挤压、清洗瘘管,保证脱细胞异体真皮基质生长环境干燥,无炎性渗出。

目前进行的50例脱细胞异体真皮基质填塞治疗高位肛瘘收效满意,对于如何提高生物学治疗的性价比、降低较高的治疗费用及各地区治疗成功率存在较大差异等问题,还需在今后的临床工作中深入研究。对此微创手术的开展,选择合适的病例很重要,今后将不断扩大病例数和适应症,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。

致谢:鸣谢参与科研工作者侯培勇、李祺熠、冯培芳、赖琳、魏立春、郑毅等。

作者贡献:王炜进行实验设计,王健诚、王炜、张科、邹世镇参与实验实施,王炜、王健诚负责实验评估,王健诚、张科完成资料收集,王健诚、王炜撰文,王炜审校,王炜、王健诚对文章负责。

利益冲突:文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求:本课题设计符合赫尔辛基宣言和中国地方法规,研究所纳入病例均于术前填写肛瘘调查量表(ICIQ-FLUTS),均了解试验意义、方法及存在风险,对诊疗全过程知情,并签署知情同意书。

学术术语:脱细胞异体真皮基质-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及三维框架。

作者声明:文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 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.
- [2] 邓美海,方和平,胡啾,等.生物型补片与聚丙烯补片修补家猪腹壁缺损的对比研究[J].中华普通外科学文献(电子版), 2008,2(5): 367-370.
- [3] 何永垣,彭志强.生物型硬脑膜补片在脑外伤去骨瓣减压术的应用[J].国际医药卫生导报,2008,14(10):526.
- [4] Silverman RP, Singh NK, Li EN, et al. Restoring abdominal wall integrity in contaminated tissue-deficient wounds using autologous fascia grafts. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(2): 673-675.

- [5] Bellows CF, Albo D, Berger DH, et al. Abdominal wall repair using human acellular dermis. *Am J Surg.* 2007;194(2):192-198.
- [6] 葛菲, 姬晓炜, 徐国强. 即刻种植中异体脱细胞真皮基质引导的骨组织再生[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(16):2857-2860.
- [7] 王卫卫, 娄卫华, 王亮, 等. 异体脱细胞真皮基质 I 期修复重建颅底缺损疗效观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(12): 39-645.
- [8] 唐一萍, 唐嗣泉, 黄燕莉, 等. 异种脱细胞真皮基质修复鼻中隔穿孔的临床分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2014, 20(1):53-55.
- [9] 高长华, 张向荣, 周琼, 等. 异种脱细胞真皮基质修复结膜缺损的实验研究[J]. *眼科新进展*, 2013, 33(3):210-214.
- [10] 王帆, 陈杰, 申英, 等. 同种异体脱细胞真皮基质补片在腹股沟疝无张力修补术中的初步应用[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(17):5017-5021.
- [11] Lynn Oconnor MD, Bradley J, Champagne MD. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohns anorectal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(10):1569-1573.
- [12] Shelton AA, Welton ML. Transperineal repair of persistent rectovaginal fistula using an acellular cadaveric dermal graft (AlloDerm). *Dis Colon Rectum.* 2006;49(9):1454-1457.
- [13] Jamshidi R, Schechter WP. Biological dressings for the Management of enteric fistulas in the open abdomen: preliminary report. *Arch Surg.* 2007;142(8):793-796.
- [14] 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.
- [15] 谭冠先. 疼痛诊疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006:10.
- [16] Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:77.
- [17] 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.
- [18] 北京莱莱福生物技术有限责任公司企业标准 Q/HDJYL005-2010[S], 2010.
- [19] 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, 32(3):236-237.
- [20] 刘飞德, 李基业. 脱细胞真皮基质修补腹股沟疝[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(25):4743-4746.
- [21] Gupta A, Zahriya K. Ventral herniorrhaphy: experience with two different biosynthetic mesh materials, Surgisis and AlloDerm. *Hernia.* 2006;10(5):419-425.
- [22] Cummings LC, Kaldahl WB, Allen EP. Histological evaluation of autogenous connective tissue and acellular dermal matrix grafts in humans. *J Periodontol.* 2005;76 (2):178-186.
- [23] Sclafani AP, Romo T, Jacono AA, et al. Evaluation of acellular dermal graft (AlloDerm) sheet for soft tissue augmentation: a 1-year follow-up of clinical observations and histological. *Arch Facial Plast Surg.* 2001;3(2):101-103.
- [24] Lopes CM, Felisberti MI. Mechanical behaviour and biocompatibility of poly(1-vinyl-2-pyrrolidone)-gelatin IPN hydrogels. *Biomaterials.* 2003;24(7):1279-1284.
- [25] 高润涛, 李景辉, 张皓峰, 等. 腮腺术中脱细胞异体真皮基质植入预防 Frey 综合征动物实验研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2010, 24(2): 111-113.
- [26] 李英, 杜志刚. 脱细胞异体真皮基质口腔黏膜补片治疗口腔黏膜缺损: 随机对照[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(9): 3734-3735.
- [27] 李东杰, 宋慧慧, 贾晓明, 等. 脱细胞异体真皮基质修复烧伤后不稳定性瘢痕的临床应用及病理学观察[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(6):653-656.
- [28] 李智, 张宝林. 脱细胞异体真皮与自体微粒皮复合移植治疗深度烧伤愈合后皮肤质量观察[J]. *中国美容医学*, 2009, 18(6): 817-819.
- [29] 刘坡, 祁少海, 舒斌. 异体脱细胞真皮基质作为组织工程真皮支架的可行性[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(21):3864-3868.
- [30] Wainwright D, Madden M, Luterma A, et al. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil.* 1996;17(2):124-136.
- [31] Milburn ML, Holton LH, Chung TL, et al. Acellular dermal matrix compared with synthetic implant material for repair of ventral hernia in the setting of peri-operative Staphylococcus aureus implant contamination: a rabbit model. *Surg Infect (Larchmt).* 2008;9(4):433-442.
- [32] Sriussadaporn S, Sriussadaporn S, Pak-art R, et al. Planned ventral hernia with absorbable mesh: a life saving method in relaparotomy for septic abdomen. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(4):449-456.
- [33] Freedman BE. Full incorporation of Strattice Reconstructive Tissue Matrix in a reinforced hiatal hernia repair: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6(1):234-235.
- [34] Lin HJ, Spoerke N, Deveney C, et al. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix: a single institution experience. *Am J Surg.* 2009;197:599-603.
- [35] Taner T, Cima RR, Larson DW, et al. The use of human acellular dermal matrix for parastomal hernia repair in patients with inflammatory bowel disease: a novel technique to repair fascial defects. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:349-354.
- [36] de Moya MA, Dunham M, Inaba K, et al. Long-term outcome of acellular dermal matrix when used for large traumatic open abdomen. *J Trauma.* 2008;6(5):349-353.
- [37] Holton LH 3rd, Kim D, Silverman RP, et al. Human acellular dermal matrix for repair of abdominal wall defects: review of clinical experience and experimental data. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15: 547-558.
- [38] 胡燕平, 郭隼, 宋捷, 等. 脱细胞异体真皮基质的遗传毒性研究[J]. *中国医疗器械信息*, 2012, 18(3):36-40.
- [39] 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. *Brit J Surg.* 2009;96:608-612.
- [40] 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.
- [41] 马木提江·阿巴拜克热, 温浩, 黄宏国, 等. 生物材料封堵治疗肛瘘的临床探讨[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 10(25):808-810.
- [42] 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.
- [43] 阎连永, 王业皇. 生物补片在高位肛瘘内口修补术中的应用[J]. *实用中医杂志*, 2009, 25(1):32-33.
- [44] 田颖, 于洪顺, 秦澎湃, 等. 脱细胞真皮基质治疗伴高位盲瘘的复杂性肛瘘疗效观察[J]. *结直肠肛门外科*, 2012, 18(3):153-155.
- [45] 胡元祥, 李阳, 胡季明. 脱细胞真皮基质医用组织补片在治疗肛瘘中的临床体会[J]. *临床外科杂志*, 2012, 20(5):370-371.
- [46] 邓玉军, 赵水珍, 刘发河. 脱细胞异体真皮基质填充治疗肛瘘的临床观察[J]. *河北医学*, 2011, 17(7):911-914.
- [47] 赵勇, 朱震宇, 赵玉涓. 脱细胞真皮基质在复杂性肛瘘手术中的临床应用[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(23):7787-7789.
- [48] 林家威, 吴鸿根, 黄顺荣. 脱细胞异体真皮基质填充与切开挂线术治疗肛瘘的对比研究[J]. *微创医学*, 2013, 8(6):687-689.