

叶绿素衍生物对痔术后创面愈合的促进作用

王海红¹, 徐轶楠², 焦浩¹

(河北省石家庄市中医院, 1. 肛肠科, 2. 放射科, 河北 石家庄, 050051)

摘要: **目的** 探讨叶绿素衍生物对痔术后创面愈合的影响。**方法** 选取行吻合器痔上黏膜环切术(PPH)的环形痔术后患者124例,分为对照组和试验组。比较2组肉芽形成时间、创面愈合时间,治疗前后创面水肿和疼痛程度,血清生化指标,不良反应和并发症。**结果** 试验组肉芽形成时间、创面愈合时间均短于对照组,治疗后2组创面水肿和疼痛评分、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平均降低,且治疗后试验组均低于对照组,试验组上述指标治疗前后差值均高于对照组,治疗后2组血清表皮生长因子(EGF)、纤维连接蛋白(FN)、碱性成纤维细胞因子(bFGF)水平均升高,且治疗后试验组均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 叶绿素衍生物可促进痔术后肉芽形成与创面愈合,减轻患者水肿和疼痛。

关键词: 叶绿素衍生物; 痔疮; 创面愈合; 表皮生长因子; 纤维连接蛋白; 碱性成纤维细胞因子

中图分类号: R 289; R 269; R 641 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)01-090-04 DOI: 10.7619/jcmp.20232914

Role of chlorophyll derivative in improving wound healing after hemorrhoidectomy

WANG Haihong¹, XU Yinan², JIAO Hao¹

(1. Department of Proctology; 2. Department of Radiology, Shijiazhuang City Hospital of Traditional Chinese Medicine in Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050051)

Abstract: Objective To explore the effect of chlorophyll derivative on wound healing after hemorrhoidectomy. **Methods** A total of 124 patients with circular hemorrhoids after procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH) were selected and divided into control group and experimental group. The granulation formation time, wound healing time, degree of wound edema and pain before and after treatment, serum biochemical indicators, adverse reactions and complications were compared between two groups. **Results** The granulation formation time and wound healing time in the experimental group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, wound edema score and pain score as well as serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in both groups were significantly lower than those before treatment, and these indexes after treatment in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), but the differences of the above indexes before and after treatment in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum epidermal growth factor (EGF), fibronectin (FN) and basic fibroblast factor (bFGF) in both groups increased significantly, and these indexes after treatment in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Chlorophyll derivative can promote granulation formation and wound healing after hemorrhoidectomy, and reduce degrees of edema and pain.

Key words: chlorophyll derivative; hemorrhoids; wound healing; epidermal growth factor; fibronectin; basic fibroblast factor

痔疮是常见的肛肠疾病,发病率高,常需要手术治疗。目前痔疮患者常用的手术方式有单纯痔

切除术、血栓外痔剥离术、吻合器痔上黏膜环切术、外剥内扎术等^[1]。但是痔术后创面可出现水

肿、疼痛等症状,影响患者的排便和日常生活^[2]。研究^[3]显示,痔疮患者术后有促进创面愈合、减轻创面水肿与疼痛的治疗需求,且术后创面水肿与疼痛可影响患者早期恢复,甚至引发创面感染,导致医患矛盾。目前临床上关于促进痔创面术后愈合的治疗药物种类繁多,但仍需要探讨新型的治疗药物,进一步提升临床效果^[4-6]。叶绿素是高等植物及其他生物进行光合作用的一类绿色色素,将天然的叶绿素A作为原始物质可生产各种叶绿素衍生物,而叶绿素衍生物具有抗菌、消炎、促进伤口愈合、保护肝脏、抗肿瘤、补铁等多种生物学作用^[7-8]。研究^[9]显示,叶绿素衍生物在痔术后应用有助于促进创面愈合,但具体作用机制尚需进一步探讨。本研究选取124例行吻合器痔上黏膜环切术(PPH)的环形痔后患者开展随机对照试验,探讨叶绿素对痔术后创面愈合的效果与作用机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月—2022年5月收治的124例行吻合器PPH的环形痔术后患者,采用随机数字表法分为试验组和对照组,每组62例。所有患者中男65例、女59例;年龄18~78岁,平均(45.66±8.02)岁;痔疮分度为Ⅲ度62例、Ⅳ度62例,参照《现代肛肠病学》中痔的分度标准进行病情评估。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。纳入标准:①符合痔病诊断标准和手术指征^[10],且接受手术治疗者;②知情且同意参与本研究。排除标准:①有感染性疾病者;②有其他类型肛肠疾病如肛周脓肿者;③有恶性肿瘤者;④有其他类型疾病如营养不良影响本研究结果者;⑤有其他类型创面损伤者;⑥近半年内有其他手术史者;⑦有精神疾病或认知障碍者。

表1 2组基线资料比较($\bar{x}\pm s$)[$n(\%)$]

资料		试验组($n=62$)	对照组($n=62$)
性别	男	31(50.00)	34(54.84)
	女	31(50.00)	28(45.16)
年龄/岁		46.22±8.17	45.10±8.09
痔疮分度	Ⅲ度	30(48.39)	32(51.61)
	Ⅳ度	32(51.61)	30(48.39)

1.2 方法

对照组术后实施常规基础治疗。试验组术后

采用生理盐水清洗创面、碘伏消毒,重组牛碱性成纤维细胞生长因子喷于纱条上,剂量262.5 U/cm²,覆盖于创面,然后包扎固定,每天换药1次;若合并感染需同时口服阿奇霉素分散片,0.25 g/次,每天1次,共2周。试验组同时予以叶绿素衍生物治疗,每天首先将充足牛碱性成纤维细胞生长因子喷于纱条上,剂量同上,包扎固定,12 h后再将叶绿素衍生物喷于纱条上,剂量1 mL/cm²,覆盖于创面,然后包扎固定,2种药物序贯使用;阿奇霉素分散片用法与对照组完全相同,共2周。

1.3 观察指标

观察2组肉芽形成时间、创面愈合时间,每天换药时观察肉芽形成和创面愈合情况,将创面有新生颗粒状、柔软湿润、鲜红组织判定为肉芽形成;将手术造成的缺失组织完全修复、无新创面判定为创面愈合;评价2组治疗前后(换药后2 h测量)创面水肿和疼痛程度,均利用视觉模拟量表^[11](0~10分)评价,评分越高表示创面水肿/疼痛越重;检测2组治疗前后血清生化指标,包括创面愈合相关因子[表皮生长因子(EGF)、纤维连接蛋白(FN)、碱性成纤维细胞因子(bFGF)]和炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)],禁食8 h以上空腹抽取静脉血5 mL,3 000转/min离心,分离上清液,EGF、FN、bFGF、TNF- α 和IL-6采用酶联免疫法试剂盒检测;统计2组不良反应和并发症。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行处理,年龄、时间、评分及水平等计量资料均实施正态性检验,采用($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]描述,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组肉芽形成时间、创面愈合时间比较

试验组有2例、对照组有3例依从性不佳,均剔除本试验。试验组肉芽形成时间、创面愈合时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2组肉芽形成时间、创面愈合时间比较($\bar{x}\pm s$) d

组别	n	肉芽形成时间	创面愈合时间
试验组	60	1.95±0.33*	20.15±3.22*
对照组	59	2.18±0.37	25.80±4.18

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后创面水肿和疼痛程度比较

治疗前, 2 组创面水肿和疼痛评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后均降低, 且试验组均低于对照组, 试验组治疗前后差值均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 2 组创面愈合因子比较

治疗前, 2 组创面愈合因子比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血清 EGF、

FN、bFGF 均升高, 且治疗后试验组均高于对照组, 试验组治疗前后差值均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 2 组炎症因子比较

治疗前, 2 组炎症因子比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 2 组血清 TNF- α 、IL-6 均降低, 且治疗后试验组均低于对照组, 试验组治疗前后差值均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 2 组治疗前后创面水肿和疼痛程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	创面水肿		差值	疼痛		差值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
试验组	60	4.15 \pm 1.22	1.52 \pm 0.27**	2.63 \pm 0.44#	4.04 \pm 1.27	1.02 \pm 0.20**	3.02 \pm 0.71#
对照组	59	4.03 \pm 1.09	2.10 \pm 0.31*	1.93 \pm 0.21	4.95 \pm 1.25	1.85 \pm 0.30*	2.10 \pm 0.42

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后创面愈合因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EGF/($\mu\text{g/mL}$)		差值	FN/(ng/L)		差值	bFGF/(pg/mL)		差值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
试验组	60	2.43 \pm 0.51	6.86 \pm 1.05**	4.43 \pm 0.82*	1.22 \pm 0.21	2.98 \pm 0.40**	1.76 \pm 0.38*	2.31 \pm 0.50	5.07 \pm 0.78**	2.76 \pm 0.45*
对照组	59	2.40 \pm 0.49	4.88 \pm 0.71*	2.48 \pm 0.44	1.24 \pm 0.19	2.40 \pm 0.36*	1.16 \pm 0.33	2.28 \pm 0.47	4.01 \pm 0.52*	1.73 \pm 0.31

EGF: 表皮生长因子; FN: 纤维连接蛋白; bFGF: 碱性成纤维细胞因子。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 5 2 组治疗前后炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α /(ng/mL)		差值	IL-6/(ng/L)		差值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
试验组	60	4.15 \pm 0.70	1.01 \pm 0.20**	3.14 \pm 0.61#	22.54 \pm 4.11	10.85 \pm 2.17**	11.69 \pm 2.11#
对照组	59	4.08 \pm 0.62	1.86 \pm 0.33*	2.22 \pm 0.42	22.03 \pm 4.08	16.74 \pm 3.16*	5.29 \pm 1.05

TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白细胞介素-6。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.5 2 组不良反应和并发症比较

对照组有 1 例皮肤红肿, 2 例皮疹, 试验组有 1 例皮肤红肿。2 组不良反应发生率分别为 5.08% (3/59)、1.67% (1/60), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组有 2 例创面感染, 3 例创面渗血, 试验组有 2 例创面出血, 无创面感染。2 组并发症发生率分别为 8.47% (5/59)、3.33% (2/60), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

增加创面感染等并发症的发生风险。

本研究发现, 试验组肉芽形成时间、创面愈合时间均较对照组短, 治疗后 2 组创面水肿和疼痛评分均下降, 且试验组均低于对照组, 试验组治疗前后差值高于对照组, 提示叶绿素衍生物应用于痔术后有助于促进肉芽形成和创面愈合, 减轻创面水肿和疼痛。根据中医学理论, 痔疮可归属于“痔病”范畴, 手术治疗可伤及经络, 经脉受损可致气血瘀滞, 水湿潴留, 血行不畅, 腠理肌肤失去滋养, 可引发肿痛之症, 继而化脓生腐, 肌肉不生, 创面难愈。因此对痔术后创面应行气化瘀、去腐生肌。叶绿素衍生物是以中药蚕沙、竹叶为原材料精制而成的药物, 具有活血行气、利水渗湿、去腐生肌之效。蚕沙可活血通经、除湿化浊, 竹叶清热通淋、利水渗湿, 二者合用兼具去腐消脓、除湿生肌之效。现代药理学研究^[15]指出, 蚕沙中的叶绿素及其衍生物含量为 0.8% ~ 0.9%, 竹叶中也含有较多的叶绿素衍生物, 而对创面外用叶绿素

3 讨论

痔术后创面愈合缓慢, 与肛门附近皮肤常有异物残留、易污染、易感染有关, 而促进创面愈合有助于减轻患者痛苦, 尽快恢复肛门功能^[12-13]。研究^[14]指出, 痔术后创面往往需要 10 ~ 30 d 才能愈合, 其中外痔一般病情轻、创面小, 创面愈合时间常在 1 ~ 2 周, 但是内痔和混合痔创面愈合缓慢, 且创面水肿和疼痛重, 需加强关注。另一方面, 痔术后创面不愈合也会因皮肤屏障不完整而

衍生物可调节微环境,还可活化成纤维细胞、促进胶原纤维合成和分泌,加快肉芽组织形成和创面愈合。本研究结果与上述报道相符,证实叶绿素衍生物在痔术后应用效果确切。

此外,本研究还显示治疗后 2 组血清 EGF、FN 和 bFGF 均升高,且试验组均较对照组高,治疗后 2 组血清 TNF- α 和 IL-6 均下降,且试验组均较对照组低,试验组治疗前后差值均高于对照组,提示叶绿素衍生物应用于痔术后有助于增加创面愈合因子、抑制炎症反应。EGF、FN 和 bFGF 具有刺激表皮细胞增殖和生长的作用,促进缺失的创面完整修复,且在肉芽组织新生期间也发挥着重要作用^[16]。然而炎症状态则是皮肤破损后至愈合期间的必经阶段,术后创面组织损伤可激活体内的免疫因子、抗体与补体向破损的创面聚集,抑制或清除细菌感染,以保证创面愈合。同时,手术所致的创伤性应激反应可诱发并加重炎症反应,使得 TNF- α 和 IL-6 等促炎症因子水平均升高^[17]。叶绿素衍生物可抑制炎症反应,降低促炎症因子水平,还可通过促进创面合成与分泌内皮细胞生长因子,增加胶原纤维含量,从而加快肉芽组织形成和创面愈合。研究^[18]证实,叶绿素衍生物在痔术后创面处外敷可增加局部 bFGF 表达,而该指标可趋化成纤维细胞,促进微血管内皮生长,增加胶原含量,并加快组织修复。考虑到检测该指标的表达需要取肉芽组织,有创且不利于创面愈合,故而本研究仅通过检测血清 EGF、FN 和 bFGF 水平评价创面愈合情况,进而了解叶绿素衍生物促进痔术后创面愈合的可能作用机制。

本研究还发现不良反应和并发症发生率 2 组均相当,表明叶绿素衍生物在痔术后创面愈合中应用安全可靠,且不会显著影响并发症。叶绿素衍生物是天然叶绿素 A 衍生的产物,对机体创面无不良刺激,因而不良反应少;而叶绿素衍生物的应用有助于促进创面愈合,恢复皮肤屏障的完整性,因此可预防创面感染。

综上所述,建议在痔术后常规治疗的同时外用叶绿素衍生物,可缩短肉芽形成和创面愈合时间,减轻创面水肿和疼痛,升高血清 EGF、FN 和 bFGF 水平,还可抑制炎症反应。

参考文献

[1] NOMURA E, SUJINO T, HOSOE N, *et al.* Characteristics of the mucosal surface on scanning electron microscopy in patients with remitting ulcerative colitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(9): 3141-3148.

[2] 叶杰阳, 张圣江, 庞苏滨, 等. 黄连膏外敷结合益气活血

方对痔疮术后创面愈合的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(2): 226-229.

- [3] WEYL A, CHANTALAT E, DANIEL G, *et al.* Transvaginal minimally invasive approach: an update on safety from an anatomical, anatomopathological and clinical point of view[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(1): 101941.
- [4] 陈苏阳, 蒋燕, 焦胜, 等. 内镜下套扎联合泡沫硬化剂注射治疗 II ~ III 度内痔的疗效及安全性分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(22): 121-125.
- [5] CARRANCO R C, ZOMER M T, BERG C F, *et al.* Peritoneal retraction pocket defects and their important relationship with pelvic pain and endometriosis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(2): 168-169.
- [6] WANG F Y, CKURSHUMOVA W, LIU J, *et al.* Preventing the release of copper chlorophyllin from crop spray deposits on hydrophobic surfaces[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 582(Pt B): 1149-1157.
- [7] 韩广辉, 江颖, 曹宁, 等. 苯并吩噻嗪叶绿素衍生物的合成及其光动力抗肿瘤作用研究[J]. *激光杂志*, 2022, 43(1): 197-201.
- [8] KIM H G, HONG S, CHON T S, *et al.* Spatial patterning of chlorophyll a and water-quality measurements for determining environmental thresholds for local eutrophication in the Nakdong River Basin[J]. *Environ Pollut*, 2021, 268(Pt A): 115701.
- [9] 王海红, 赵志强, 焦浩. 叶绿素衍生物对痔术后创面愈合的作用和炎性水肿、组织血管生成因子表达的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(2): 132-137.
- [10] 金虎. 现代肛肠病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 142-145.
- [11] JIN L, YANG H J, QIN K J, *et al.* Efficacy of modified rubber band ligation in the treatment of grade III internal hemorrhoids[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 1191-1197.
- [12] KELLER D S, KENNEY B C, HARBAUGH C M, *et al.* A national evaluation of opioid prescribing and persistent use after ambulatory anorectal surgery[J]. *Surgery*, 2021, 169(4): 759-766.
- [13] ITALIAN COLORECTAL ANASTOMOTIC LEAKAGE STUDY GROUP. Risk factors for adverse events after elective colorectal surgery: beware of blood transfusions[J]. *Updates Surg*, 2020, 72(3): 811-819.
- [14] DRAGANOV P V, AIHARA H, KARASIK M S, *et al.* Endoscopic submucosal dissection in North America: a large prospective multicenter study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2317-2327, e2.
- [15] 张珠, 赵雨, 王欣悦, 等. 具有芳并咪唑结构单元的叶绿素类二氢吡吩衍生物的合成[J]. *有机化学*, 2021, 41(3): 1177-1186.
- [16] SIEGENTHALER F, KNABBEN L, MOHR S, *et al.* Visualization of endometriosis with laparoscopy and near-infrared optics with indocyanine green[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(5): 591-597.
- [17] PATA F, SGRÓ A, FERRARA F, *et al.* Anatomy, physiology and pathophysiology of haemorrhoids[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2021, 16(1): 75-80.
- [18] 王猛. 叶绿素衍生物对湿热下注型低位单纯性肛瘘术后创面愈合中 I 型和 III 型胶原蛋白的影响[D]. 张家口: 河北北方学院, 2019.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋)