

地龙组分促进痔术后创面愈合的临床和实验研究*

李东冰¹ 王 沛² 曾耀辉³ 赵雅茹¹ 钱静仁¹ 陈希琳¹ 吴佐周¹ 张玉茹¹

内容提要 目的:探讨地龙对痔术后创面愈合的影响。方法:将人工养殖的鲜地龙制成的溶液(创愈新)喷洒于混合痔手术后患者(治疗组)创面,并与使用紫草药条(对照组)作比较,观察愈合情况;同时观察了创愈新对创伤动物创面愈合的影响(实验组)及组织学变化,并与 0.1% 雷夫奴尔治疗组(对照组)作比较。结果:临床研究结果显示:创面愈合时间治疗组平均为(16.5±1.8)天,较对照组[(21.2±2.8)天]明显缩短($P < 0.01$);用药后 3 天内表皮生长治疗组较对照组明显加快($P < 0.01$);无创面感染及肉芽过度增生。实验研究结果显示:创愈新有抑制炎症作用,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌有抑制作用。愈合时间实验组较对照组提前 4 天。第 4、7 天处死的兔毛细血管数、血管腔内皮细胞数及间质成纤维细胞数实验组较对照组明显增多。上皮细胞分裂象、第 4 天间质细胞分裂象及第 7 天细胞核分裂指数实验组均高于对照组。自第 3 天开始创面愈合及肉芽填充速度实验组明显快于对照组。结论:本制剂价廉,易保存,可用于促进创面愈合,无毒、副作用。

关键词 地龙组分 创面愈合 痔 创伤动物模型

Study on Lumbricus in Promoting Ligation Hemorrhoidectomy Postoperative Wound Healing LI Dongbing, WANG Pei, ZENG Yaohui, et al. Beijing Municipal Erlonglu Hospital, Beijing (100032)

Objective: To investigate the effect of Lumbricus in promoting wound healing of ligation hemorrhoidectomy. **Methods:** Spray the artificial grown fresh Lumbricus solution on the wound surface of the mixed hemorrhoid patients (treated group) after hemorrhoidectomy and also on wound of the experimental animals, and Lithospermum erythrorhizon medicated gauze was taken as control to observe the effect of treatment on wound healing and histologic change. **Results:** The mean wound healing time of the treated group was 16.5±1.8 days, as compared to the control group (21.2±2.8 days), it was obviously shortened ($P < 0.01$), 3 days after medication, the growth of epidermis of the treated group was obviously more rapid than that of the control group, no wound infection and granulation hyperplasia were found. The experimental study showed that Lumbricus preparation could inhibit inflammation, bacteria such as Staphylococcus aureus, coli and proteus bacillus was inhibited. In comparison with the control group, the experimental group shortened the healing period for 4 days. On the 4th and 7th day, sacrificed rabbits' capillary count, vessel lumen endothelial cell count, and mesenchymal fibroblast count of the experimental group grower obviously than those of the control group, on the 4th day, the mesenchymal cell mitosis of the experimental group was higher than that of the control group, while on the 7th day, the cell nucleus mitotic index in the experimental group also was higher than that in the control group, from the 3rd day on, wound healing and granulation filling speed of the experimental group obviously more rapid than that of the control group. **Conclusion:** The Lumbricus preparation is cheap in price, easy to preserve, can be used in promoting wound healing, without any toxic and side-effects.

Key words Lumbricus solution, wound healing, hemorrhoid, wound animal model

痔疮是临床多发病,其手术疗法因远期疗效好而

受到学术界的普遍重视^{〔1〕}。由于术后伤口主要依靠创面自然愈合,导致了痔手术疗法疗程较长。研制促进创面愈合的有效药物是解决这一问题的方法之一。地龙(又称蚯蚓)断体后具有极强的自愈能力,根据这一特性,本研究将从地龙体内获得的一个组分制成外用溶液(简称创愈新)喷洒于痔术后患者及实验动物的创

* 北京市中医管理局科研基金资助课题(No.97013),获北京市科技进步三等奖

1. 北京市二龙路医院(北京 100032);2. 北京中医药大学;3. 清华大学生物系

面,观察创面愈合情况,并探讨其作用机制。

临 床 研 究

1 临床资料 诊断标准参照文献^[2]。选择 1998 年 3~8 月在北京市二龙路医院住院的中度及重度混合痔患者 136 例,用随机数字表分为两组。治疗组 71 例,男 32 例,女 39 例;年龄 27~62 岁,中位数 43 岁。对照组 65 例,男 32 例,女 33 例;年龄 22~63 岁,中位数 40 岁。两组病例经乙状结肠镜检查,排除直肠肿瘤及直肠炎,无糖尿病患者。两组性别、年龄及病情程度差异无显著性,具有可比性。

2 方法

2.1 手术、用药及观察方法 患者均采用痔结扎术,创面环绕肛周。治疗组手术后至痔脱落前使用 0.1% 的雷夫奴尔溶液(简称 RS)每日 2 次局部湿敷,痔脱落时开始局部喷洒创愈新(从养殖的新鲜赤子爱胜蚓大平二号中获得的一个组分制成的溶液,其浓度为 15%,比重 1.06, pH 4.0,清华大学生物系提供,批号 971208),每次 0.5~1.0 ml,每天 2 次,至创面愈合,此期间不使用其他药物。对照组痔脱落前治疗方法同治疗组,痔脱落后使用本院制剂室生产的紫草药条(批号 98006),并在截石位 3 点处测量最后 15 例患者用药后前 3 天的上皮生长速度,每天换药 1 次,至创面愈合。观察并记录两组患者愈合时间。

2.2 统计学方法 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SYSTAT 统计软件进行两样本均数比较的 t 检验。

3 结果

3.1 创面愈合时间比较 治疗组自手术之日起至创面愈合时间为 (16.5 ± 1.8) 天,较对照组 $[(21.2 \pm 2.8)$ 天]明显缩短($P < 0.01$)。

3.2 创面表皮生长速度比较 两组分别测量各 15 例患者用药后 3 天内表皮生长速度,治疗组 $[(5.47 \pm 0.64)$ mm/3d]较对照组 $[(3.67 \pm 1.05)$ mm/3d]明显增快($P < 0.01$)。

3.3 不良反应 两组均未发生创面感染及肉芽过度增生。创面愈合后 1 个月复查,患者肛门排便及控制排便功能正常,无不适感。

实 验 研 究

1 材料

1.1 药物 同临床研究。

1.2 动物 大耳白兔 16 只,体重 3.0~3.5 kg,雌雄各半,中国中医研究院动物中心提供;昆明种小鼠 22 只,体重 24~26 g,雄性,军事医学科学院实验动物

中心提供。

2 方法与结果

2.1 统计学方法 采用两样本均数比较的 t 检验、配对 t 检验及 χ^2 检验。

2.2 抑制炎症实验 用巴豆油致炎小鼠耳后 30 min,用创愈新涂抹实验侧耳,观察有无抑制炎症作用。对照侧用生理盐水涂抹。4h 后剪下两侧耳,以 8 mm 直径打孔器截取标本并用电子天平称重,观察创愈新的抑制炎症作用。结果:实验组小鼠耳重平均为 (25.6 ± 6.5) mg,低于对照组 $[(33.2 \pm 7.6)$ mg],两组比较差异有显著性($P < 0.01$)。

2.3 抑菌实验 对照组:(1)创愈新自身对照:取创愈新 10 μ l,接种于普通琼脂平板(简称 QB);(2)将 3 管创愈新分别加入已知标准菌株(北京市临床检验中心提供的大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌)后各取 10 μ l,即刻接种于 QB;(3)将 3 管无菌生理盐水(pH 调至 4.0),分别加入标准菌株后即刻接种于 QB;(4)将 3 管无菌生理盐水(pH 调至 4.0)分别加入标准菌株,在室温下放置 24h 后接种于 QB。实验组:将上述 3 管加菌创愈新在室温下放置 24h 后,各取 10 μ l,即刻接种于 QB,均于 37 $^{\circ}$ C 培养 24h。结果:(1)原始创愈新经培养后有少量杂菌生长;(2)实验组 3 种菌株生长均受到明显抑制;(3)其余均有 3 种菌株生长。

2.4 创伤愈合实验

2.4.1 方法 全部实验兔在脊柱两侧皮肤用剪刀造成直径 1.8 cm 的深达筋膜的全层皮肤创面各 6 个,造成创伤动物模型。创面纵向间距 2~2.5 cm,横向间距 3~3.5 cm。随即实验侧用创愈新喷洒创面,对照侧用 RS 喷洒。此后每天喷洒 2 次,并于造模后第 1 天开始,每天用胶片画记创面大小,利用 AutoCAD 软件计算创面面积,判定愈合速度;并在创面中分别滴入 RS,待液体充满创面后记数滴数,间接判定肉芽填充速度,记录创面愈合时间。于第 4、7、10 及 14 天各处死 2 只兔,在创面全部愈合后处死其余 8 只兔。切取创面皮肤及皮下组织,10% 甲醛固定,HE 染色,在光镜下观察组织的愈合过程。采用打格计量法^[3]记录毛细血管数、毛细血管腔内皮细胞数及成纤维细胞数。同时记录上皮细胞和间质细胞分裂象。使用美国 Zemed 公司单克隆抗体增殖细胞核抗原(PCNA),应用 ABC 法,DAB 显色进行免疫组化染色,观察第 7 天的细胞核分裂指数。

2.4.2 结果:(1)创面愈合时间:14 天以后每组各 30 个创面全部愈合,实验组愈合时间为 (10.2 ± 0.6) 天,较对照组 $[(14.2 \pm 0.5)$ 天]提前 4 天($P <$

表 1 两组不同时间组织学变化比较 (个, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	毛细血管数		血管腔内皮细胞数		成纤维细胞数	
		4d	7d	4d	7d	4d	7d
实验	6	9.1 ± 2.6 [*]	16.3 ± 1.1 [*]	23.9 ± 5.6 [*]	41.2 ± 8.9 [*]	27.7 ± 6.4 [*]	28.3 ± 2.7 [*]
对照	6	4.8 ± 1.8	7.7 ± 3.0	8.0 ± 2.7	12.8 ± 5.2	17.2 ± 5.7	17.3 ± 2.9

注:与对照组同期比较, ^{*} $P < 0.01$

表 2 两组各时相上皮细胞分裂象比较 (个/400 倍, $\bar{x} \pm s$)

组别	上皮细胞分裂象			
	4d	7d	10d	14d
实验	2.49 ± 0.94 ^{**}	1.53 ± 0.50 ^{**}	1.48 ± 1.37 [*]	1.50 ± 0.95 [*]
对照	0.52 ± 0.79	0.51 ± 0.75	0.69 ± 0.74	0.50 ± 0.48

注:与对照组同期比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, 每组动物数为 6,

表 3, 4 同

表 3 两组造模后创面面积变化比较 (cm^2 , $\bar{x} \pm s$)

组别	创面面积			
	3d	5d	9d	12d
实验	1.07 ± 0.10 [*]	0.65 ± 0.03 [*]	0.16 ± 0.11 [*]	0.00 ± 0.00 [*]
对照	1.30 ± 0.12	0.96 ± 0.04	0.62 ± 0.09	0.34 ± 0.12

注:与对照组同期比较, ^{*} $P < 0.01$

表 4 造模后各时相创面肉芽填充速度比较 (滴, $\bar{x} \pm s$)

组别	肉芽填充速度		
	3d	5d	9d
实验	9.15 ± 1.97 [*]	7.25 ± 1.48 [*]	2.11 ± 1.25 [*]
对照	11.41 ± 2.56	10.22 ± 0.85	8.25 ± 1.32

注:与对照组同期比较, ^{*} $P < 0.01$

0.01)。(2) 血管及间质细胞变化比较:见表 1。第 4、7 天处死的 4 只兔毛细血管数、血管腔内皮细胞数及成纤维细胞数实验组较对照组明显增多 ($P < 0.01$)。(3) 上皮细胞分裂象比较:见表 2。造模后各时相上皮细胞分裂象实验组明显高于对照组 ($P > 0.05$, $P < 0.01$)。第 4 天间质细胞分裂象实验组为 (2.1 ± 0.8) 个, 高于对照组 [(1.1 ± 0.5) 个] ($P < 0.01$), 但第 7、10、14 天的间质细胞分裂象差异无显著性 ($P > 0.05$)。(4) 细胞核分裂象比较:第 7 天细胞核分裂指数实验组为 40%, 对照组为 25%, 两组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。(5) 创面面积变化比较:见表 3。自第 3 天开始创面愈合速度实验组明显快于对照组。创面平均愈合速度在造模后第 3 天最快, 实验组为 $1.47\text{cm}^2/3\text{d}$, 占创面面积的 57.9%; 对照组愈合面积为 $1.24\text{cm}^2/3\text{d}$, 占创面面积的 48.8%。(6) 肉芽填充速度比较:见表 4。造模后第 1 天两组无明显差异, 第 2 天开始实验组快于对照组, 第 3 天以后则明显快于对照组 ($P < 0.01$)。

讨 论

在创面加入某些组织提取物来促进愈合已有很长历史, 但利用生物工程制备的生长因子易受环境影响

而失活。同时, 各种生长因子在不同条件下作用不同, 条件改变后作用可以完全相反^[4], 给临床使用带来困难。地龙具有清热平肝、消炎止痛、活血化瘀等功效, 由其提取的有效成分制成的创愈新可在室温下保存, 生物作用稳定。其促进创面愈合的时间 (10.2 天) 与碱性成纤维细胞生长因子实验结果 (10 天愈合 80%)^[5] 相仿或更好。

1 创愈新的作用机理 创愈新可能含多种生长因子或刺激机体产生生长因子, 从而促进创面愈合。许多酶类、肽类、锌等元素可以促进创面愈合^[6]。地龙含有生物碱、亚油酸、多种酶、维生素、18 种游离氨基酸和丰富的矿物元素^[7], 为创面愈合提供了有利条件。我们观察到创愈新制备过程中必须使用鲜地龙, 否则疗效下降, 提示创愈新中含有生物活性物质, 其促进创面愈合的作用是多方面的。(1) 抗炎作用: 创愈新具有明显的抗炎作用, 可减轻水肿等影响愈合的不良反应。实验结果证实创愈新对 3 种致病菌有抑制作用。(2) 促进毛细血管增生: 创愈新具有明显的促进毛细血管增生作用, 提示创愈新可以使毛细血管增生提早出现并呈现为增殖活跃状态, 使创面得到较好营养。(3) 促进成纤维细胞增生: 成纤维细胞是参与创伤修复的主要细胞, 该细胞实验组较对照组明显增加。细胞分裂象可以表明组织修复状态, 全部的上皮细胞分裂象实验组均较对照组明显活跃, 间质细胞分裂象在创伤早期 (第 4 天) 实验组多于对照组, 提示使用创愈新后肉芽填充早而快; 到第 10 天时实验组已基本愈合, 其细胞分裂速度减慢, 而对照组由于仍在愈合中, 从而间质细胞分裂象从第 10 天开始两组差距逐渐消失以至反转。此时上皮增厚仍在进行, 所以出现上皮细胞与间质细胞分裂象的分离。实验组的核分裂指数明显多于对照组, 与文献报道相似^[8]。

2 创愈新使用后创面愈合的时间变化 在第 3 天以后肉芽填充及创面愈合实验组明显快于对照组, 提示肉芽增生开始时间前者早于后者, 数量也大于后者, 第 9 天时实验组创面已被肉芽组织基本填平。有报道内皮细胞生长因子使创面愈合时间提早 3 天左右^[9]。而创愈新使愈合提前 4 天, 其作用似优于前者。

3 毒理实验及不良反应 本药曾做急、慢性毒理实验, 证明其无毒、副作用。临床应用中患者无不适,

未见肉芽过度增生及其他副作用。

参 考 文 献

1. Corno F, Muratore A, Mistrangelo M. Complications of the surgical treatment of hemorrhoids and its therapy. *Ann Ital Chir* 1995;66(6): 813.
2. 裘发祖. 外科学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 510.
3. 郑富盛. 细胞形态立体计量学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1990: 241—247.
4. 付小兵编著. 生长因子与创伤修复. 北京: 人民军医出版社, 1991: 145.

5. 付小兵, 王亚平. 碱性成纤维细胞生长因子加速猪背部创伤修复的实验研究. *中华创伤杂志* 1995;11(3): 134.
6. 陆树良. 烧伤创面渗液中二肽酶和氨基肽酶对创面愈合的意义. *国外医学创伤与外科基本问题分册* 1995;(2): 111.
7. 鲍世铨, 曾耀辉. 蚯蚓在医药保健方面的综合利用研究. *中国生化药物杂志* 1994;15(3): 165.
8. 谷廷敏, 牛星焘, 陈东明. 创面愈合过程中 EGF 基因表达变化的研究. *中国修复重建外科杂志* 1996;10(3): 133—135.
9. 何红兵, 潘玉先, 王哲生. 内皮细胞生长因子促进创面愈合研究. *中华实验外科杂志* 1995;12(5): 289.

(收稿: 1999-06-01 修回: 2000-03-20)

中药治疗幽门螺杆菌阳性慢性活动性胃炎 75 例

王兆永

1999 年 1 月~2000 年 6 月, 我们应用中药治疗幽门螺杆菌(HP)阳性慢性活动性胃炎患者 75 例, 并与同期应用西药治疗 75 例进行对照, 收到较好效果, 现报告如下。

临床资料 所有病例均为本院门诊患者, 经日本产富士 WC88 型电子胃镜及病理检查确诊为慢性活动性胃炎, 幽门螺杆菌快速尿素酶诊断试剂盒(HPUT)检测均为 HP 阳性。随机分成两组, 中药组 75 例, 男 45 例, 女 30 例; 年龄 20~62 岁, 平均(38.5±12.7)岁; 病程 2~20 年, 平均(8.0±2.6)年; 慢性浅表性胃炎 45 例, 慢性萎缩性胃炎 30 例。西药组 75 例, 男 48 例, 女 27 例; 年龄 20~57 岁, 平均(36.1±11.5)岁; 病程 2~18.5 年, 平均(8.0±2.4)年; 慢性浅表性胃炎 50 例, 慢性萎缩性胃炎 25 例。两组年龄、性别、病程及病情经统计学处理, 差异无显著性, 具有可比性($P>0.05$)。

治疗方法 中药组予芩连香砂六君子汤加减: 黄芩 10g, 黄连 6g, 积雪草 10g, 党参 12g, 白术 12g, 茯苓 10g, 陈皮 9g, 半夏 9g, 柴胡 10g, 枳实 9g, 丹参 15g, 建神曲 10g, 山楂 10g, 鸡内金 10g, 木香 9g, 砂仁 9g, 炙甘草 6g, 并根据症状随证加减: 口干、舌红无苔加天花粉 10g, 乌梅 9g, 石斛 10g; 胃酸不足加乌梅 9g, 木瓜 9g, 白芍 9g; 胃酸过多加煅瓦楞 10g, 煅海螵蛸 10g。每天 1 剂, 水煎服, 早晚空腹服用, 20 天为 1 个疗程。西药组服用甲硝唑 0.2g, 每天 3 次; 阿莫西林 0.5g, 每天 3 次; 吗丁啉 10mg, 每天 3 次; 洛赛克 20mg, 每天 2 次, 20 天为 1 个疗程。疗程结束后评定疗效。观察两组患者治疗前后主要症状及缓解情况。治疗前后查血、尿常规, 粪常规, 潜血, 肝功, 观察不良反应情况。停药 4 周时复查胃镜, 并同时取胃窦、胃体各取 1 块组织做 HPUT 检测。

统计学方法 采用 Ridit 检验和 χ^2 检验。

结 果

1. 疗效判定标准 显效: 主要症状消失, HP 阴性, 胃镜复

查炎症明显减轻; 有效: 主要症状明显减轻, HP 阴性, 胃镜复查炎症部分减轻; 无效: 症状部分减轻, HP 阳性, 胃镜复查炎症无变化或加重。

2. 近期疗效比较 中药组显效 23 例(30.7%), 有效 34 例(45.3%), 无效 18 例(24.0%)。西药组显效 24 例(32.0%), 有效 37 例(49.3%), 无效 14 例(18.7%), 两组近期疗效比较差异无显著性($\mu=0.4997, P>0.05$)。治疗后两组患者上腹疼痛、饱胀、嗝气、返酸等症状均明显缓解, 两组比较差异无显著性($\chi^2=0.11, P>0.05$)。

3. 两组 HP 根除率比较 中药组 HP 根除率为 76.0% (57/75 例), 西药组为 81.3% (61/75 例), 两组比较差异无显著性($\chi^2=0.36, P>0.05$)。

4. 不良反应 中药组 6 例出现腹泻; 西药组出现皮疹 6 例, 胃肠道反应 5 例, 腹泻 4 例, 外周血白细胞数 $<4.0 \times 10^9/L$ 6 例, 血小板数 $<80 \times 10^9/L$ 1 例。两组不良反应发生率比较差异有显著性($\chi^2=9.88, P<0.01$)。

讨 论 慢性活动性胃炎属中医学“胃脘痛”范畴, 多由素体湿热或气机郁久化热所致, 临床上多表现为寒热夹杂, 虚实相兼, 故治疗应以补益脾胃, 清利湿热, 滋养胃阴为主。方中黄芩、黄连、积雪草清利湿热; 党参、白术、茯苓、陈皮、半夏、木香、砂仁、建神曲、山楂、鸡内金健脾化湿, 理气和胃; 枳实苦降胃气。有文献报道积雪草对胃损伤有保护作用, 其作用不是通过抑制胃酸的分泌而起作用, 可能具有抗炎, 降低血管通透性, 在细胞水平上直接减轻损伤因子的攻击, 提高细胞抵抗力, 促进肉芽组织再生和表皮形成[中华消化杂志 1999;19(4): 247—248]。现代药理研究表明黄芩、黄连、乌梅、丹参等中药均有较强抑制 HP 作用。本临床观察中两组患者疗效相似, 但中药价格低廉, 副作用小, 值得推广。由于治疗例数不多, 远期疗效有待进一步观察。

(收稿: 2000-07-28 修回: 2000-09-01)