

克罗恩病合并痔疮的治疗研究进展

马钰婷 郭修田

摘要 肛周克罗恩病属于克罗恩病的并发症之一,极大降低了患者的生活质量。克罗恩病肛瘘因其高发生率得到临床广泛关注,然而,关于克罗恩病合并痔疮的临床报道较少。40多年前,有研究提出,因高并发症率而禁止干预克罗恩病患者的痔疮。近年来,越来越多的研究认为克罗恩病合并有症状的痔疮可以先尝试保守治疗,若无效可在缓解期行手术治疗。药物治疗方面,包括氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂、生物制剂、抗生素和中医药治疗等;手术治疗方面,包括痔切除术、经肛痔动脉结扎术和胶圈套扎法,不同的术式各有利弊。本文结合已有文献对克罗恩病合并痔疮的治疗进展进行综述。

关键词 克罗恩病 痔疮 治疗

中图分类号 R659

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.10.040

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因不明的慢性复发性炎症性疾病,与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),病变可累及整个消化道。临床表现包括消化道症状、全身性症状、肠外症状和并发症^[1]。其中肛周克罗恩病(perianal Crohn's disease, PACD)的发生率约为25%,包括皮赘、瘘管、脓肿、痔疮、肛裂、溃疡和狭窄^[2]。而痔疮在CD中并不常见,发生率约为7%,但关于其治疗一直保守争议^[3]。1977年的一项回顾性研究纳入20例CD痔疮患者,发现超过1/2的患者在保守和手术治疗后均出现严重并发症,并提出任何对于CD痔疮的治疗都是禁忌^[4]。目前,越来越多的证据表明CD痔疮患者通过保守或手术治疗后可取得良好的治疗效果,但总体来说关于CD痔疮的治疗仍然困难,临床报道少,争议较多。

一、CD痔疮的诊断与分类

根据世界胃肠病学组织推荐指南,CD的诊断要点如下:①肠道呈非连续性或节段性病变;②肠黏膜呈鹅卵石样外观或有纵行溃疡;③全壁性炎症病变;④非干酪性肉芽肿;⑤裂沟或瘘管;⑥肛周病变。具有诊断要点①②③者为疑诊,合并④⑤⑥中任意1项可确诊。有第④项者,合并①②③3项中之任意2项

亦可确诊^[5]。

临床上许多未明确诊断为CD的患者,首发症状表现为肛周病变,易被漏诊^[6]。因此对于以痔疮就诊的患者,研究要谨慎考虑患者是否合并CD或其他疾病。结合既往病史、体格检查和辅助检查一般可以确诊CD合并痔疮。根据痔的发病位置的不同,以齿状线为界,分为内痔、外痔及混合痔。外痔易与PACD中最常见的肛周皮赘相混淆。肛周皮赘分为两种,一种为柔软、宽大且无痛的“象耳型”皮赘,此种与肠道炎症相关;另一种为肿胀、坚硬、伴有触痛的暗紫色皮赘,此种可能为已愈合的肛裂、溃疡或痔疮,因有伤口愈合不良或肛门狭窄的风险,而不被建议切除^[2,7]。

1979年Best等^[8]提出克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI),从最近1周排便、腹痛、全身情况、肠外症状、有无服用止泻药、腹部肿块、红细胞压积和体重8个方面评估患者CD严重程度。CDAI以150分为界,分为缓解期和活动期,活动期又分为3度,150~219分为轻度、220~450分为中度、>450分为重度。有文献报道,对缓解期CD患者的痔疮进行手术干预是安全的^[9]。

二、CD痔疮的西医治疗

1. 内科治疗:CD合并痔疮,在原发病的基础上合并出血、脱出等症状,会严重影响患者的生活质量,造成极大的痛苦,其治疗不能单纯按照传统痔疮方法进行,原发病的控制是治疗PACD的前提。

(1)氨基水杨酸制剂:氨基水杨酸制剂在治疗IBD方面有悠久的历史,至今仍被广泛使用。有研究报道,5-氨基水杨酸灌肠或栓剂可明显改善

基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目(202140158);上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划——第二批中医专科(专病)联盟建设项目;上海中医药大学产业发展中心医养结合科创项目(YKZ-2021-01-140)

作者单位:200040 上海中医药大学附属中医医院

通信作者:郭修田,电子邮箱:guoxiutian@126.com

PACD^[10]。国内一项研究对 13 例手术联合美沙拉嗪治疗 PACD 的疗效和安全性进行评估,其中包括 2 例 CD 合并混合痔患者^[11]。该研究发现,治疗 1 个月后,克罗恩病活动指数明显降低,外周血中红细胞沉降率、血小板计数和 C 反应蛋白明显低于术前;创面愈合时间与单纯肛周病变愈合时间相似,表明美沙拉嗪可以促进术后创面愈合;13 例患者肛周病变均得到治愈,无肛门狭窄等并发症出现。目前,关于氨基水杨酸制剂治疗 PACD 仍缺乏大样本的临床研究,有待于进一步探究。

(2) 免疫抑制剂和生物制剂:我国治疗 CD 通常采用阶梯治疗方案,但当合并肛周疾病时,欧洲指南推荐降阶梯治疗,即早期使用免疫调节剂或生物制剂,可提高缓解率及减少复发率^[12]。免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤和环孢菌素 A,发挥抑制免疫的作用。但免疫抑制剂会引起骨髓抑制,造成白细胞、血红蛋白和血小板计数减少,应谨慎选用^[13]。我国应用较多的生物制剂为英夫利昔单抗抗体,通过与 mTNF 结合,抑制促炎性细胞因子的产生,诱导 T 淋巴细胞及单核细胞的凋亡,抑制炎症反应,发挥治疗作用^[14]。免疫抑制剂和生物制剂对于 CD 合并肛瘘的疗效佳,目前尚没有其治疗 CD 合并痔疮的临床报道。

(3) 抗生素:CD 被认为是由基因易感宿主对肠道细菌的异常免疫反应引起的,抗生素可以通过降低肠道内细菌浓度和改变肠道微生物群的组成来影响疾病进程,临床最常见的为甲硝唑、环丙沙星和利福昔明^[15]。研究发现,给予 CD 术后患者低剂量甲硝唑(250mg,每天 3 次)治疗,内镜下复发率低,不良反应少,临床预后更好^[16]。对于行传统痔切除术的患者,使用甲硝唑可以抑制肠道共生厌氧菌,预防术后创面感染,除此以外,甲硝唑还可与嗜中性粒细胞作用,发挥抗炎镇痛功效^[17]。谢宝山等^[18]曾用甲硝唑联合柳氮磺胺吡啶口服治疗 CD 合并外痔 1 例,经过 8 个月疗程,PACD 症状逐渐缓解,1 年后完全消失。笔者认为,CD 患者合并痔疮,无论是否行手术切除,抗生素的应用均是合理的。

(4) 地奥司明与迈之灵:痔疮的口服药物,临床上常用的为地奥司明片与迈之灵片。地奥司明片的主要成分是黄酮类物质,起到促进血液、淋巴回流,抑制炎症因子释放,改善微循环的作用。国外一项 Meta 分析提示,与安慰剂比较,黄酮组分对于治疗痔的出血、疼痛、瘙痒及里急后重感等都有更好的效果^[19]。

迈之灵片是一种由欧洲马栗树籽提取物制成的药品,可降低毛细血管渗透性,抑制炎症细胞因子生成,消除组织水肿。曾理^[20]利用超声影像学观察迈之灵片治疗中度内痔出血,发现其可增加肛周静脉丛血流速度,有效治疗内痔出血。大量临床实践证明上述两种药物对于痔疮有显著疗效,但还未有文献报道其对于 CD 痔疮的疗效。

2. 外科治疗:1977 年研究报道,CD 患者在进行痔疮切除术后,直肠切除率至少高达 30%,建议完全避免干预 CD 患者的痔疮^[4]。1993 年的一项研究发现,17 例行痔疮切除术的 CD 患者中,仅 1 例于 15 年后行直肠切除术,提出 CD 痔疮行手术治疗,不会增加并发症的风险,直肠切除术不是必然的结果^[21]。21 世纪以来,多项研究均认为痔切除术在 CD 患者中是安全的,且并发症发生率低^[22,23]。目前,对于 CD 并发痔疮的普遍观点是无症状的痔可不予处理,当出现出血、脱出、疼痛等严重症状,且通过内科保守治疗无效,可在 CD 缓解期进行手术。根据美国结直肠外科医师学会指南,IBD 患者的痔疮手术应遵循“损伤最小化”的原则,选择侵袭性小的术式^[24]。

Cracco 等^[22]在一项系统评价中纳入 99 例行痔切除术的 CD 患者,发现术前未诊断为 CD 的患者比明确诊断为 CD 的患者并发症发生率要高得多(50.0% vs 9.8%),UC 也是如此(9.1% vs 4.0%),这可能与生物制剂和免疫抑制剂的应用有关。在对痔疮患者行痔切除术前,医生必须警惕患者是否合并 IBD,若合并则需要考虑原发病的治疗并重新选择术式。

(1) 痔切除术:痔切除术是痔的传统手术方式,虽然微创手术更适用于 CD 患者,但痔切除术仍是 III ~ IV 度痔患者的“金标准术式”^[24]。Lightner 等^[23]报道,在 36 例接受痔切除术的 CD 患者中,共有 4 例(11%)出现了可能与手术相关的长期并发症,但未出现与手术相关的严重并发症(直肠切除术或造口术)。目前,临床上关于 CD 患者行痔切除术的病例数量较少,无法评估患者合并皮赘、瘘管或其他 PACD 对手术带来的影响,仍需进一步探究。

(2) 经肛痔动脉结扎术:经肛痔动脉结扎术是一种低侵袭性外科手术方式,与传统术式比较,具有出血量少、恢复快、术后并发症少等优点,但术后复发率较高^[25]。多普勒引导下痔动脉结扎术,通过多普勒超声定位痔动脉,以对其进行缝合结扎,直接阻断痔核的血液运行,使痔核萎缩、脱落。一项纳入 13 例 CD 痔疮患者的回顾性分析研究显示,多普勒引导下

痔动脉结扎术对于无肛周直结肠受累的CD痔疮是安全且有效的,78%的患者出血、脱出等症状得到长期缓解,未出现并发症^[26]。因此,经肛痔动脉结扎术对于无直结肠炎症的CD痔疮可能是一个有吸引力的微创术式,但其是否适用于病变累及直结肠的CD患者,仍需要更多高质量的研究加以探究。

(3)胶圈套扎法:胶圈套扎法属于器械治疗,具有安全性高、保护肛管结构、操作简单等优点,多适用于I~Ⅲ度内痔。Meta分析结果显示,胶圈套扎法的术后疼痛、并发症以及恢复时间较痔切除术更优,但在症状控制方面,效果不如痔切除术^[27]。一项多中心、开放标签的随机对照试验将胶圈套扎法与经肛痔动脉结扎术进行比较,发现胶圈套扎法术后疼痛评分及并发症发生率均低于经肛痔动脉结扎术,但其复发率更高^[28]。一项多中心回顾性研究纳入45例CD患者,其中15例行胶圈套扎,未出现伤口延迟愈合等并发症,作者认为直结肠切除此类严重并发症与痔手术关系不大,而是由于CD本身未能有效控制,疾病进展所致^[9]。

目前,临床上仍缺乏大样本的随机对照试验用以评估CD合并痔疮外科治疗的有效性及其并发症发生率,无法确定3种外科治疗方法中哪种是适合CD合并痔疮的最佳方法,需要进一步研究。

三、CD痔疮的中医治疗

谷云飞等^[29]认为CD痔疮属中医“肛痈”“肠痈”“痔漏”等范畴,其中肠道病变属于“肠内痈”,肛周病变属于“肠外痈”。目前,临床上关于确切的CD合并痔疮的中医治疗报道少,因此笔者就PACD的中医治疗进行阐述,以期对CD合并痔疮提供指导。

1. 内治法:PACD的中医内治法与传统的肛肠病治法不同,不再局限于肛周局部,而是强调整体与局部相结合的治疗原则。因此,掌握CD的病因病机是治疗PACD的基础。何永恒教授认为脾虚气滞,毒瘀互结是CD的主要病机^[30]。王爱华提出脾气虚弱是发病的关键,湿、热、瘀为致病之标^[31]。总的来说,脾肾虚弱为本,湿、热、毒、瘀为发病之标,CD属本虚标实、虚实夹杂之证。当CD合并肛周病变,谷云飞认为脾气虚弱,湿邪内生,日久化热,湿热搏结,下注肛门,气血壅遏而成痈,故治疗上应遵循健脾益气,清热化湿,活血化瘀的治疗原则,方取平胃散健脾益气,扶正培本,同时少佐活血化瘀之品^[29]。

2. 外治法:中医外治法在中医外科中应用广泛,目前临床上治疗PACD常用的中医外治法主要包括

坐浴法、塞药法、敷药法、灌肠法和针灸法等,起到清热解毒、消肿止痛、散瘀化滞的功效。

胡正超等^[32]对接受5-氨基水杨酸栓剂纳肛和(或)药物灌肠治疗的38例CD肛瘘患者进行回顾性分析,其中19例患者同时进行了中药洗剂治疗,发现中药洗剂坐浴(组成:丹参、千里光、黄芪、地榆和硼砂)可明显促进瘘管闭合,降低CD肛周疾病活动度,提高患者生活质量。塞药法和敷药法也是治疗PACD的重要外治法,药物直达病所,减轻创面炎症反应,促进愈合。临床常用栓剂主要为肛泰栓和麝香痔疮栓。李丹等^[33]运用生肌玉红膏(组成:白芷、甘草、当归身、血竭、轻粉、白蜡、紫草)外敷治疗15例PACD术后患者,在促进伤口愈合方面发挥显著作用。外敷如意金黄膏也有利于CD肛瘘术后创面修复^[34]。早在魏晋时期,就有用针灸治疗痔的记载,《针灸甲乙经》云:“痔痛,攒竹主之;痔,会阴主之……痔骨蚀,商丘主之。痔篡痛,承筋主之”。针灸可疏通肛周部气血经络,促进局部血液循环。翁志军等^[35]研究显示,隔药灸联合针灸治疗轻、中度CD有明显的优势,能够有效减轻患者肠道炎症反应。针灸治疗CD的作用机制尚未阐明,仍需进一步研究。

四、展望

CD合并痔疮,出血、脱出等症状极大降低了患者的生活质量,且许多患者就诊时以痔疮为首诊表现,易漏诊,结肠镜检查可以提高诊断的准确性,通常采用消化科、影像科、肛肠科等多学科方法诊治CD痔疮,以达到最大程度的缓解症状和提高生活质量。对于合并肠道疾病的患者,应积极进行药物治疗,早期使用生物制剂或免疫抑制剂的降阶梯疗法更适合于CD合并肛周病变的患者。

综上所述,评估CD合并痔疮患者是否需要行痔疮手术,应采取几个步骤。首先,对于有症状的痔采取药物保守治疗的方法。若保守治疗成功,则无需手术。其次,假如保守治疗失败,且患者症状严重,应评估患者肠道情况,排除活动性直结肠炎。最后,处于缓解期的CD可以行手术治疗,尽量选择侵入性小的手术方式,并谨慎操作,以减轻对肛门括约肌的损伤,术后结合中药坐浴等疗法,减少并发症的发生。目前,关于CD痔疮患者的确切手术指征仍未达成共识。未来,微创手术结合生物制剂可能是治疗CD合并痔疮的最佳方式。要指出的是,以上研究结论多为回顾性研究,需要大样本量的随机对照研究予以进一步验证,以推动CD痔疮的治疗。

参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813
- 2 Williams JL, Shaffer VO. Modern management of perianal Crohn's disease: a review[J]. *Am Surg*, 2021, 87(9): 1361-1367
- 3 Lewis RT, Maron DJ. Anorectal Crohn's disease[J]. *Surg Clin North Am*, 2010, 90(1): 83-97
- 4 Jeffery PJ, Parks AG, Ritchie JK. Treatment of haemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Lancet*, 1977, 8021(1): 1084-1085
- 5 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH. World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(1): 112-124
- 6 汪海潮, 叶晨, 吴亚玲, 等. 肛周病变不同起病时间克罗恩病患者的临床特征和变化趋势[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(2): 99-104
- 7 Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn's disease[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2019, 32(5): 377-385
- 8 Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI)[J]. *Gastroenterology*, 1979, 77(4 Pt 2): 843-846
- 9 McKenna NP, Lightner AL, Habermann EB, et al. Hemorrhoidectomy and excision of skin tags in IBD: harbinger of doom or simply a disease running its course? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(12): 1505-1511
- 10 Basu A, Wexner SD. Perianal Crohn's disease[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2002, 5(3): 197-206
- 11 张磊昌, 肖慧荣, 罗琴雯, 等. 手术联合美沙拉嗪治疗肛周克罗恩病的疗效和安全性分析[J]. 江西医药, 2017, 52(12): 1303-1304, 1309
- 12 Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(1): 3-25
- 13 Pudipeddi A, Kariyawasam V, Haifer C, et al. Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(5): 357-367
- 14 石娟, 董卫国. 英夫利昔单抗联合肠内营养治疗克罗恩病的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(3): 247-252
- 15 Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them? [J]. *Frontline Gastroenterol*, 2020, 11(1): 62-69
- 16 Glick LR, Sossenheimer PH, Ollech JE, et al. Low-dose metronidazole is associated with a decreased rate of endoscopic recurrence of Crohn's Disease after ileal resection: a retrospective cohort study[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(9): 1158-1162
- 17 茅旭红, 梅祖兵, 杜培欣. 甲硝唑对混合痔术后疼痛疗效评价的Meta分析[J]. 海军医学杂志, 2021, 42(3): 314-317
- 18 谢宝山, 刘世信. 肛周克罗恩病三例[J]. 中国全科医学, 2005, 8(16): 1335
- 19 Sheikh P, Lohsiriwat V, Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in Hemorrhoid Disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6): 2792-2812
- 20 曾理. 迈之灵治疗轻中度内痔出血的超声影像学改变[J]. 结直肠肛门外科, 2017, 23(S1): 152-153
- 21 Wolkomir AF, Luchtefeld MA. Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36(6): 545-547
- 22 Cracco N, Zinicola R. Is haemorrhoidectomy in inflammatory bowel disease harmful? An old dogma re-examined[J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(7): 516-519
- 23 Lightner AL, Kearney D, Giugliano D, et al. Excisional hemorrhoidectomy: safe in patients with Crohn's disease? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(9): 1390-1393
- 24 Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the management of hemorrhoids [J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(3): 284-292
- 25 Consalvo V, D'Auria F, Salsano V. Transanal hemorrhoidal dearterialization with doppler arterial identification versus classic hemorrhoidectomy: a retrospective analysis of 270 patients[J]. *Ann Coloproctol*, 2019, 35(3): 118-122
- 26 Karin E, Avital S, Dotan I, et al. Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation in patients with Crohn's disease [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(1): 111-114
- 27 Dekker L, Han-Geurts IJM, Rørvik HD, et al. Rubber band ligation versus haemorrhoidectomy for the treatment of grade II-III haemorrhoids: a systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25(6): 663-674
- 28 Brown SR, Tiernan JP, Watson AJM, et al. Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLE): a multi-centre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10042): 356-364
- 29 李悠然, 谷云飞. 谷云飞教授中西医结合诊治克罗恩病肛瘘临床经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 546-549
- 30 莫黎, 谢彪, 何永恒. 何永恒教授论治克罗恩病经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1418-1421
- 31 罗翌, 宾东华, 王爱华. 王爱华教授辨治克罗恩病经验[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(5): 101-103
- 32 胡正超, 顾国胜, 李冠炜, 等. 中药洗剂在克罗恩病肛瘘治疗过程中应用研究[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(4): 568-571
- 33 李丹, 王万民, 孙福堂. 克罗恩病合并肛周病变的诊治体会(附15例报告)[J]. 结直肠肛门外科, 2010, 16(2): 112-113
- 34 武国营, 蒋华. 如意金黄膏外敷对克罗恩病合并肛瘘术后创面修复、细胞因子生长和炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(31): 3492-3495
- 35 翁志军, 汪迪, 郑寒丹, 等. 针灸对克罗恩病患者结肠黏膜基因表达谱的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(3): 269-278

(收稿日期: 2022-09-20)

(修回日期: 2022-10-04)