

口服甲硝唑减轻痔疮术后疼痛的疗效评估

倪航航,刘敏艳,何业萍,曾珊珊,龚艳,梁志宏

作者单位:南方医科大学附属小榄医院普外一区,广东 中山 528415

通信作者:梁志宏,男,主任医师,研究方向为肛肠疾病,E-mail:916291456@qq.com

摘要:目的 评价口服甲硝唑对缓解混合痔外剥内扎术后疼痛的有效性。方法 选取2016年11月至2017年10月南方医科大学附属小榄医院均行混合痔外剥内扎术的Ⅲ度和Ⅳ度痔疮病人178例,分为甲硝唑组93例和安慰剂组(对照组)85例,采用倾向得分匹配法(PSM)均衡病人组间一般资料混杂因素的影响,对匹配后的两组病人进行术后疼痛评分即视觉模拟评分(VAS)、术后回归正常工作或生活的时间进行分析。结果 在PSM匹配前,两组一般资料中的病程和痔疮分度分布不平衡($P < 0.05$),经PSM后,全部资料分布均衡($P > 0.05$),共72对病人匹配成功;甲硝唑组与对照组术后6、12、24 h、3、7、10、14 d的术后VAS评分分别为(3.4 ± 0.8)比(7.1 ± 0.8)分,(5.0 ± 0.7)比(8.3 ± 0.6)分,(7.1 ± 0.6)比(8.7 ± 0.5)分,(4.7 ± 0.8)比(7.5 ± 0.4)分,(3.9 ± 0.4)比(6.3 ± 0.6)分,(2.7 ± 0.5)比(5.3 ± 0.5)分,(1.1 ± 0.5)比(3.8 ± 1.0)分,均差异有统计学意义($P < 0.05$);甲硝唑组和对照组分别回归正常生活或工作的时间为(10.2 ± 3.1)d比(14.6 ± 4.7)d,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 口服甲硝唑可以减轻混合痔外剥内扎术后病人肛周疼痛程度,并且病人能更快的从术后恢复到正常的生活或工作当中。

关键词:痔; 疼痛,手术后; 外剥内扎术; 甲硝唑; 倾向得分匹配法

To compare the effect of metronidazole on relieving pain after hemorrhoidectomy

NI Hanghang, LIU Minyan, HE Yeping, ZENG Shanshan, GONG Yan, LIANG Zhihong

Author Affiliation: Department of General Surgery, The Affiliated Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528415, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness of oral metronidazole to relieve postoperation pain of Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. Methods From November 2016 to October 2017 a total of 178 cases of third and fourth degree hemorrhoids patients in our hospital for mixed hemorrhoids, were divided into metronidazole group and placebo group (control group) 85 cases using propensity score matching (PSM) patients were analyzed. Results PSM, the general data of the two groups in the course of disease and hemorrhoids dividing uneven distribution ($P < 0.05$) after PSM, of 72 patients matched; after 6 h, 12 h, 24 h, 3 d, 7 d, 10 d, 14 d after operation the VAS scores were (3.4 ± 0.8) vs. (7.1 ± 0.8), (5.0 ± 0.7) vs. (8.3 ± 0.6), (7.1 ± 0.6) vs. (8.7 ± 0.5), (4.7 ± 0.8) vs. (7.5 ± 0.4), (3.9 ± 0.4) vs. (6.3 ± 0.6), (2.7 ± 0.5) vs. (5.3 ± 0.5), (1.1 ± 0.5) vs. (3.8 ± 1.0), there was statistically significant ($P < 0.05$) were back to normal life or work (10.2 ± 3.1)d vs. (14.6 ± 4.7)d, statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion Oral metronidazole can relieve postoperative pain of Milligan-Morgan hemorrhoidectomy and patients recover faster from postoperative to normal life or work.

Key words: Hemorrhoids; Pain, postoperative; Milligan-Morgan hemorrhoidectomy; Metronidazole; Propensity score matching

痔疮有很高的发病率,在日常生活中几乎每个人可能都会受到它的困扰,混合痔外剥内扎术是非常有效的手术方式^[1],但术后肛周的严重疼痛^[2-3]也一样被大众所知。对于缓解术后疼痛的研究有很多,其中关于甲硝唑的研究也非常广泛,但对于甲硝唑是否真正能缓解术后疼痛,一些研究^[4-6]有不同的意见。所以,本文采用观察性研究,并运用PSM法匹配病人组间资料后,再对甲硝唑是否可减轻痔疮术后疼痛进行分析。

1 资料与方法

1.1 对象 选取2016年11月至2017年10月南方医科大学附属小榄医院均行混合痔外剥内扎术的Ⅲ度和Ⅳ度痔疮病人178例,分为甲硝唑组93例和对照组85例,病人年龄均为18岁以上,收集指标包括:年龄、性别、病程长短、切除痔疮个数、痔疮分度(Ⅲ/Ⅳ)、体质指数(BMI)、术后肛周疼痛采用VAS评分(0~10分,0分为无痛,10分为最痛)、回到正常工作或生活所用的时间。排除标准:有肛周

其它疾病,曾行痔疮手术,急性炎症水肿期。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或近亲属均知情同意。

1.2 治疗方法 两组病人均术前2 d口服药物,甲硝唑组口服甲硝唑(华中药业有限公司,生产批号20160920)0.4 g,每天3次,对照组口服安慰剂,每天3次,口服药物时间均持续到术后2周。术前1 d口服聚乙二醇电解质散剂清洗肠道,手术采用膀胱截石位,腰部麻醉后,采用倒V字型切除外痔。为使手术方式基本相同,手术医师统一提前接受培训。

1.3 随访 统计术后6、12、24 h、3、7、10、14 d病人疼痛评分,并统计病人回归正常生活或工作的时间,出院的病人通过门诊或电话随访统计。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0处理,并在SPSS19.0软件中安装R-2.10.1插件,可用于PSM统计计算(用于均衡组间混杂因素影响),计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,计量资料采用两独立样本比较 t 检验;计数资料比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 匹配前病人病程和痔疮分度在两组间分布不平衡($P < 0.05$)。本研究把年龄、性别、病程、切除组织个数、痔疮分度、BMI纳入协变量,经PSM匹配前,病程和痔疮分度分布不平衡($P < 0.05$),按照1:1匹配,并取卡钳值为0.15,去除匹配不成功的个体,经PSM后,两组共72对匹配成功。匹配后两组协变量在组间全部分布均衡($P > 0.05$),见表1。

2.2 病人术后不同时间的疼痛评分比较 经PSM后,共72对病人匹配成功,两组病人在术后6、12、24 h、3、7、10、14 d的疼痛评分方面差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 病人术后回归正常生活或工作的时间 甲

表2 Ⅲ度和Ⅳ度痔疮病人72例(PSM匹配后)术后不同时间的疼痛评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

术后时间	甲硝唑组	对照组	t 值	P 值
6 h	3.4 ± 0.8	7.1 ± 0.8	-26.498	<0.001
12 h	5.0 ± 0.7	8.3 ± 0.6	-27.927	<0.001
24 h	7.1 ± 0.6	8.7 ± 0.5	-15.757	<0.001
3 d	4.7 ± 0.8	7.5 ± 0.4	-25.546	<0.001
7 d	3.9 ± 0.4	6.3 ± 0.6	-24.609	<0.001
10 d	2.7 ± 0.5	5.3 ± 0.5	-26.052	<0.001
14 d	1.1 ± 0.5	3.8 ± 1.0	-18.671	<0.001

硝唑组回归的平均时间为(10.2 ± 3.1) d,对照组回归的平均时间为(14.6 ± 4.7) d, $t = -6.545$, $P < 0.001$,两组之间比较差异有统计学意义。

3 讨论

痔疮手术形式多种多样,手术后最普遍的并发症就是术后肛周疼痛,尤其对于混合痔外剥内扎术疼痛最为剧烈,目前对于减轻术后疼痛的方法有很多,比如,何芳等^[7]认为消痔灵注射术术后疼痛更小,闻永等^[8]认为电针配合穴位埋线可减轻混合痔术后疼痛,Shen等^[9]认为消痔汤可减轻痔疮术后疼痛并减少镇痛药物的使用。但对于甲硝唑能否减轻痔疮术后疼痛存在不同的意见。

Wanis等^[10]认为对于甲硝唑是否能减轻痔疮术后疼痛存在不同意见的原因在于,虽然通过Meta分析能得出甲硝唑可减轻痔疮术后疼痛,但证据不是很充分,因为Wanis等通过Meta分析得到5篇文章符合入组条件,但其中只有2篇是双盲试验,且只有3篇有安慰剂对照,5篇入组文章治疗组的病人总数才168例,样本量太小,且术后大部分时间疼痛的缓解不是很明显,分析时可能不具有充分的证据说明甲硝唑可减轻痔疮术后疼痛。Ala等^[11]的研究中女性人数占总人数比例过高(76.5%),且总研究

表1 Ⅲ度和Ⅳ度痔疮病人178例临床资料在PSM匹配前、后的分布情况

变量	PSM 匹配前		$t(\chi^2)$ 值	P 值	PSM 匹配后		$t(\chi^2)$ 值	P 值
	甲硝唑组($n=93$)	对照组($n=85$)			甲硝唑组($n=72$)	对照组($n=72$)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	40.4 ± 12.2	39.7 ± 12.0	0.386	0.700	40.0 ± 9.6	39.8 ± 10.0	0.169	0.866
性别/例								
男	56	42	(2.095)	0.148	38	37	(0.028)	0.868
女	37	43			34	35		
病程/例								
<2年	31	43	(5.444)	0.020	28	32	(0.457)	0.499
≥2年	62	42			44	40		
切除组织个数/例								
1~2个	20	16	(0.198)	0.656	16	16	(0.000)	1.000
≥3个	73	69			56	56		
痔疮分度/例								
Ⅲ度	68	50	(4.061)	0.044	50	45	(0.773)	0.379
Ⅳ度	25	35			22	27		
BMI								
<23 kg/m ²	57	55	(0.222)	0.637	48	47	(0.031)	0.860
≥23 kg/m ²	36	30			24	25		

人数仅 47 例(甲硝唑组 25 例,安慰剂组 22 例),Ala 等认为入组基本资料存在一定程度的偏倚,这也就有可能导致研究结果有一定程度的偏倚。所以,为使我们的研究结果更加可靠,本研采用 PSM 法均衡病人间的基本资料,使基本资料的均质性更匹配后再进行对比研究。本研究中,在 PSM 法均衡组间资料前,两组资料中的病程和痔疮分度分布不平衡,对最后研究结果会造成一定程度的偏倚,经 PSM 法后,两组资料全部均衡,并更大程度的匹配。

混合痔外剥内扎术后肛周疼痛的主要原因是术后肛门内括约肌痉挛和手术部位继发感染引起^[6]。手术切除了肛门周围的皮肤后,伤口暴露在外,细菌会附着在伤口,引起感染,甚至入血引起菌血症的可能。甲硝唑能减轻术后疼痛与两方面有关,一、甲硝唑有预防感染的作用,阻止手术伤口被肠道厌氧菌感染;二、甲硝唑本身可能有一定的抗炎作用,具体作用机制还不很清楚^[12],可能机制为甲硝唑可通过调节中性粒细胞的活性来产生抗炎作用;也可能甲硝唑可直接清除在某些脂肪酸存在下的活性氧(主要是 α -亚麻酸)而起到抗炎作用,如外用甲硝唑对酒渣鼻和慢性皮肤病的治疗有效,在对慢性皮肤病的治疗中,它可以减轻皮肤炎症,然而皮肤的菌群无任何变化,说明因此甲硝唑有一定的抗炎作用。

我们的研究认为在术后 2 周内,与对照组相比较,口服甲硝唑可以明显减轻病人术后肛周疼痛程度,临床评定标准以“0~2”分为“优”,“3~5”分为“良”,“6~8”分为“可”,“>8”分为“差”,由于甲硝唑的预防抗感染和抗炎作用,本研究显示,甲硝唑组在术后 7 d 以后,病人的疼痛程度已明显好转,已经达到优或良,然而对照组只是在第 14 天才有“良”的表现,术后 14 d 之前分值大多在 6 分以上,所以甲硝唑可明显减轻术后疼痛,尤其在术后 7 d 以后。但 Khan 等^[4]认为口服甲硝唑不可以减轻术后肛周疼痛,原因可能在于我们的研究口服甲硝唑的时间是从术前 2 d 一直到术后 2 周,然而 Khan 等的研究只是在术前口服一次甲硝唑,术前口服一次甲硝唑在体内代谢完毕后并没有继续预防抗感染和抗炎的作用,可能导致无继续止痛效果。所以,由于有好的止痛效果,特别是在术后 7 d 以后,甲硝唑组病人的疼痛程度已明显减轻,于是病人在术后 10 d 左右便已回归到正常的工作或生活当中。甲硝唑组比对照组能更早的回归到正常的生活和工作,这也与多数研究一致。如 Carapeti 等^[5]的研究结果是甲硝唑组和对照组回归正常工作或日常生活的时间分别为 15 d 和 18 d。Solorio-Lopez 等^[13]研究认为甲硝唑组回归日常生活的时间为(7.59

± 1.56) d,而安慰剂组的时间为(14.73 $\pm$ 3.67) d;Uraiqat^[14]的研究中,甲硝唑组回归日常生活的时间平均约为 21 d,而对照组的平均约是 30 d。

本研究为观察性研究,且经过 PSM 法均衡组间资料,使匹配程度更高,结果相对更可靠。但仍需要更大样本、双盲随机对照研究来进一步证明此研究的可信度。

参考文献

- [1] 沈奎,朱竟,张承岳,等. 封闭式分段结扎术治疗环状混合痔的疗效观察[J]. 安徽医药,2015(6):1130-1132.
- [2] BHATTI MI,SAJID MS,BAIG MK. Milligan-Morgan (Open) Versus Ferguson Haemorrhoidectomy (Closed): A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Randomized, Controlled Trials [J]. World J Surg,2016,40(6):1509-1519.
- [3] WATSON AJ,HUDSON J,WOOD J,et al. Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet,2016,388(10058):2375-2385.
- [4] KHAN KI,AKMAL M,WAQAS A,et al. Role of prophylactic antibiotics in Milligan Morgan hemorrhoidectomy-a randomized control trial[J]. Int J Surg,2014,12(8):868-871.
- [5] CARAPETI EA,KAMM MA,MCDONALD P J,et al. Double-blind randomised controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy[J]. Lancet,1998,351(9097):169-172.
- [6] SUGIMOTO T,TSUNODA A,KANO N,et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of diltiazem gel on pain after hemorrhoidectomy[J]. World J Surg,2013,37(10):2454-2457.
- [7] 何芳,谢永俊,彭兵. 消痔灵注射术治疗老年性混合痔临床应用及与其它方法的比较[J]. 安徽医药,2016,20(5):987-989.
- [8] 闻永,李俊,龙庆,等. 电针联合穴位埋线用于混合痔术后疼痛研究[J]. 中国针灸,2017,37(3):243-246.
- [9] SHEN J,LUO X,ZHOU X,et al. Xiaozhi decoction reduced posthemorrhoidectomy pain and analgesic medication consumption: a prospective study[J]. J Pain Res,2017,10:197-201.
- [10] WANIS KN,EMMERTON-COUGHLIN HM,COUGHLIN S,et al. Systemic Metronidazole May Not Reduce Posthemorrhoidectomy Pain; A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Dis Colon Rectum,2017,60(4):446-455.
- [11] ALA S,SAEEDI M,ESHGHI F,et al. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy[J]. Dis Colon Rectum,2008,51(2):235-238.
- [12] LYONS N,CORNILLE JB,PATHAK S,et al. Systematic review and meta-analysis of the role of metronidazole in post-haemorrhoidectomy pain relief[J]. Colorectal Dis,2017,19(9):803-811.
- [13] SOLORIO-LOPEZ S,PALOMARES-CHACON UR, GUERRERO-TARIN JE,et al. Efficacy of metronidazole versus placebo in pain control after hemorrhoidectomy. Results of a controlled clinical trial [J]. Rev Esp Enferm Dig,2015,107(11):681-685.
- [14] URAIQAT A. Post hemorrhoidectomy pain. A randomized controlled trial[J]. Saudi Med J,2007,28(5):814.

(收稿日期:2018-01-07,修回日期:2018-03-15)