维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)03－0334－02

HGF 应用于鼓膜修补术的临床研究

蒲一平，吴家廉，骆文龙，周翠英

(重庆医科大学第二临床学院耳鼻咽喉科,重庆 400010)

【摘 要】目的:研究 HGF 在鼓膜修补术中促进鼓膜愈合的作用。方法:对 59 例长期不愈的鼓膜穿孔患者,于鼓膜修补术中应用肝细胞生长因子(HGF)。结果:经临床观察,用 HGF 后鼓膜愈合好,愈合时间平均约为 9 天,未见不良反应。结论:HGF 局部应用具有促进鼓膜穿孔愈合的作用。

【关键词】鼓膜穿孔;鼓膜穿孔愈合;鼓膜修补术;细胞因子;肝细胞生长因子

【中国图书分类法分类号】R764.92 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－06－24

The clinical study of HGF in myringoplasty

PU Yiping, et al

(*Department of ENT, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical Universtiy*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the role of HGF in myringoplasty. *Methods*: Fifty－nine cases of chronic tympanic membrane (TM) perforation were treated with hepatocyte growth fator(HGF) in myringoplasty. *Results*: According to the clinical observation, the average healing time after myringoplasty was 9 days. Side effect was not observed. *Conclusion*: The result showed that HGF could improve the healing of TM perforation.

【Key words】Tympanic membrane(TM) perforation; Healing of TM perforation; Myringoplasty; Cell factor; Hepatocyte growth factor

中耳炎或外伤引起的鼓膜穿孔是耳科的常见病,鼓膜修补术是耳科的常规手术。近年来,大家逐渐了解到各种细胞因子对细胞生长、分化的影响及它们在组织愈合中的作用。本文作者于 1999 年 12 月～2000 年 12 月将肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)局部应用于鼓膜修补术中,观察到其对穿孔愈合起到了明显的促进作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文报道的慢性单纯性中耳炎和外伤性鼓膜穿孔共 59 例,男 26 例,女 33 例。年龄 19～52 岁,平均 33.5 岁。病程 5 个月－16 年,平均病程 3.8 年。鼓膜紧张部穿孔小于 1/2 者 42 例,大于 1/2 者 17 例。随机分为 HGF 组 30 例和对照组 29 例。HGF 组和对照组中鼓膜穿孔小于 1/2 者各占 22 例与 20 例,大于 1/2 者各占 9 例与 8 例。

1.2 适应症

①鼓膜紧张部穿孔,慢性单纯性中耳炎干耳 30d 以上;外伤性鼓膜穿孔无感染,超过 2 个月未自愈。

②残余鼓膜与鼓室无粘连,鼓室无明显上皮化。

③耳滴药法显示咽鼓管功能良好。

④纯音测听示传音性聋,语言平均气导阈值 40dB 左右,骨气导间距大于 15dB 以上。

⑤X 线乳突摄片或中耳 CT 扫描排除胆脂瘤型或骨疡型中耳炎者。

⑥鼓膜贴补试验纯音测听听力均有不同程度提高(至少 >5dB)。

1.3 方法

1.3.1 手术方法

均在局麻、5 倍显微镜下施术。常规消毒,移植物均取自体颞肌筋膜。其中 9 例因穿孔较大行耳内切口。全部采用内植法,移植物置于残余鼓膜和外耳道皮瓣下后。HGF 组将含 HGF(SIGMA 公司生产,用注射用水溶解 HGF10ul 中含 10ugHGF)溶液的抗生素明胶海绵轻填于鼓膜外耳道侧,对照组用抗生素明胶海绵轻填。外耳道以少许小块碘仿纱条充填。为避免鼓室上皮增生,鼓室内充填明胶海绵不含 HGF。

1.3.2 术后处理及观察(均在显微镜下进行)

术后全身应用抗生素 5～7d,同时鼻腔滴抗菌素液或 1%麻黄素液。术后第 6 天取出外耳道碘仿纱条后,HGF 组滴 HGF 液 2～3 滴,对照组滴 1%洁霉素眼液 2～3 滴。以后

作者介绍:蒲一平(1963－)、女,副主任医师,
主要研究方向:头颈肿瘤及中耳炎的治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

每隔两天滴一次药,至术后第 14 天为止。滴药前用中耳小剥离子轻轻拔开明胶海绵,观察移植物是否全在位、部分在位或全离位,新生血管生长等分别记录归案。若移植物部分分离或全分离,可观察鼓室内是否潮湿或有无脓液。

1.4 疗效标准(自拟)

鼓膜愈合:在术后 7 天观察中,鼓膜移植物在位,无裂隙,7~14 天观察新生鼓膜表面有毛细血管生长,穿孔愈合,局部无感染征象,纯音测听语言平均气导听阈提高 10dB 以上。鼓膜部分愈合:鼓膜移植物部分或小部分在位,新生鼓膜仍有小穿孔,鼓室内潮湿,但无脓液。失败:鼓膜移植物离位,穿孔未愈合,鼓室内有脓液。

2 结 果

局部应用 HGF 后患者无特殊不适,HGF 组 19 例患者随访 1 年未见外耳道胆脂瘤形成。两组疗效比较见表 1 和表 2。

表 1 两组疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	愈合(%)	部分愈合(%)	失败(%)	愈合时间
HGF 组	30	26(86.67)	3(10)	1(3.33)	8.6±2.3
对照组	29	6(20.69)	7(23.14)	16(55.17)	13.6±2.7
P 值		<0.01		<0.01	<0.01

表 2 两组鼓膜穿孔愈合听力比较($\bar{x} \pm s$)

	术前		术后	
	例数	$\bar{x} \pm s$(dB)*	例数	$\bar{x} \pm s$(dB)*
HGF 组	30	32.8±5.4	26	17.1±4.2
对照组	29	32.1±5.2	6	16.9±3.9
P 值		>0.05		>0.05

*:为语言频率(0.5kHz,1kHz,2kHz)气导均值。

由表可见 HGF 组鼓膜愈合率(86.67%)明显高于对照组(20.69%),$P<0.01$,愈合时间 HGF 组明显缩短,但两组鼓膜穿孔愈合后听力改善无明显差异,$P>0.05$。

3 讨 论

对于长期不愈的慢性鼓膜穿孔须行手术治疗[1],以恢复鼓膜完整性,提高听力和防止中耳感染。Johson[2,3]等认为,上皮组织移行在鼓膜穿孔愈合过程中起决定作用。不管采用哪种手术方式,均要解决好如何加速鼓膜穿孔缘上皮组织移行的问题,促进其穿孔尽快地愈合,恢复鼓膜完整性,才能增进听力,为防止中耳炎复发提供可靠的生理学基础。

鼓膜修补术治疗鼓膜穿孔临床应用广泛。鼓膜移植物多用颞肌筋膜,也有采用其他三胚层组织。其主要作用是让鼓膜自身组织以移植片为支架生长,使穿孔愈合,成活时间通常在 14d 以上,但新生鼓膜仍有退缩和移位的可能。成活所需时间越长,固定所需时间亦越长,故感染发生率就越高。因此,尽可能加快组织细胞生长,缩短鼓膜愈合的时间,以使手术成功[4]。

HGF 最早从肝切除后残余肝组织中发现,后从小鼠中分离提纯[5]。本文采用的 HGF 生物制剂,是一种具有多种生物学活性的细胞因子,广泛分布于全身组织器官,通过与靶细胞上 HGF 受体结合而产生生物学效应。研究证实,HGF 在促进细胞分裂、运动及分化,在血管生成,组织损伤修复方面起重要作用。近年的研究亦证实 HGF 受体在全身许多组织细胞如角膜上皮中均有表达。有作者报道 HGF 在培养状态下能刺激上皮细胞和成纤维细胞增殖,促进角膜及皮肤表皮组织创伤愈合,这些为鼓膜修补术中应用 HGF 提供了理论及实验基础[6,7]。本研究采用 HGF 局部应用于鼓膜修补术,经观察,HGF 组鼓膜穿孔愈合率明显提高;愈合时间明显缩短($P<0.01$),这表明 HGF 确实具有刺激细胞分化、增殖,从而促进加速了上皮组织移行,而使穿孔愈合。

据临床经验,鼓膜穿孔缘的上皮需刮净,其范围在 1mm 左右。众所周知,鼓膜穿孔长期不愈的主要原因是由于穿孔后,鼓膜各层(粘膜上皮,纤维组织层,上皮层)的组织细胞生长速度不同所致,上皮层细胞生长速度较快,越过边缘与内层粘膜上皮相连,而妨碍了穿孔愈合。因此作者认为,在鼓膜修补术中,对于穿孔缘上皮须刮净,它既可破坏穿孔缘上皮组织,越过穿孔缘与内层粘膜上皮相连环节,又可使一个创面与移植物紧密相贴,穿孔缘上皮很易沿移植物移行生长,使穿孔愈合。反之,鼓膜穿孔缘无创面,或太少、太小,移植物与之相贴不紧,很易移位,那么穿孔愈合的机会减少。所以,鼓膜修补术中移植物的种类并不重要,它只能起支撑和桥梁的作用。另外,本组病例有少数鼓膜修补欠佳,与术后感冒用力擤鼻致移植物移位和术前干耳不彻底致术后局部感染有关。

综上所述,经观察表明 HGF 局部应用于鼓膜修补术中,鼓膜穿孔愈合率高,病程短,患者无痛苦,无耳毒性及其他不良反应。为临床应用(下转第 357 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

间短、胸管引流量少、疼痛轻($P<0.05$),恢复快、术后平均住院日明显缩短($P<0.05$),亦符合现代美容。因此,我们认为自发性气胸应首选 VATS 治疗。

目前,比较公认的 VATS 适应症:①首次发作且持续漏气 5 天以上、肺复张不良;②2 次以上发作;③并发血胸;④自发性张力性气胸;⑤双侧自发性气胸;⑥特殊职业者的首次发作,如飞行员、潜水员、运动员及野外工作者等。VATS 禁忌症:①广泛的胸膜腔粘连;②既往有胸膜炎病史、开胸手术史等[8]。

目前,VATS 处理肺大疱的方法较多。我们主要采用腔镜下缝扎及结扎肺大疱、腔镜切割缝合器切除肺大疱。对于经济条件允许者,采取腔镜切割缝合器切除肺大疱,保证肺大疱基部的完全闭合,使切除肺大疱后的肺组织切缘整齐,利于肺复张,尤其适合于较大的基底宽的肺大疱或成簇的肺大疱。对于经济条件差者,采用前者,仍可获得满意疗效,且费用比 TAMT 开胸手术还少。

研究结果表明,两组患者术后随访均无复发。预防 VATS 术后复发的关键是彻底处理肺大疱,并常规行胸膜固定术。胸膜固定术是治疗弥漫性肺大疱及预防术后复发的重要手段。目前,胸膜固定术的方法很多,而我们常规采用干纱布摩擦壁层胸膜固定术。目前国外比较推崇此法[9]。此法不仅能有效地防止自发性气胸的复发,而且形成的纤维性膜状粘连便于再次手术时分离,术后也不会限制胸廓的活动。

参 考 文 献

[1] Granke K, Fischer CR, Gago O, et al. The efficiency and timing of poperative intervertion for spontaneous pneumothorax [J]. Ann Thorac surg, 1986; 42: 540 - 545.

[2] Vanderschueren RGJRA. The role of thoracoscopy in evaluation and management of pneumothorax [J]. Lung, 1990; 168(suppl): 1122 - 1126.

[3] 刘桐林,王 俊,陈鸿义,等. 胸腔镜手术的临床应用[J]. 中华外科杂志, 1994, 32: 580 - 584.

[4] Coosemans W, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. Throacoscopic surgery: the Belgian experience [J]. Ann Thorac Surg, 1993; 56: 721 - 730.

[5] Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Mack M, et al. Throacoscopic stapled resection for spontaneous pneumothorax [J]. J Thorac Cardiovase Surg, 1993; 105: 84 - 90.

[6] Lichter I. Long - term follow - up of planned treatment of spontaneous pneumothorax [J]. Thorax, 1974, 29: 32 - 37.

[7] 顾恺时. 胸心外科手术学[M]. 第 2 版,北京:人民卫生出版社, 1993; 363 - 365.

[8] Passlick B, Born C, Haussinger K, et al. Efficiency of video - assisted thoracoscopic surgery for primary and secondary spontaneous pneumothorax [J]. Ann Thorac Surg, 1998; 65: 324 - 329.

[9] Hazelrigg SR. Thoracoscopic management of pulmonary blebs and bullae [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1993; 5: 327 - 331.

(上接第 335 页)提供了一种来源广泛、物美价廉、方便易行的生物制剂,为鼓膜修补术找到了一种新的治疗方法。

参 考 文 献

[1] Glasscock ME. Close of tympanic membrane perforations [J]. In: Surgery of the ear. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990; 334.

[2] Johnson AP, Smallman LA, Kent SE. The mechanism of healing of tympanic membrane perforation [J]. Acta Otolaryngal (Stockh), 1990; 109: 406.

[3] Johnson A, Hawke M. The function of migratory epidermis in the healing of tympanic membrane perforations in guinea pig [J]. Acta Otolaryngal (Stockh), 1987; 103: 81.

[4] 易 星,汪吉宝,刘世英. 表皮生长因子促进鼓膜愈合的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 1996; 10(4): 211 - 213.

[5] Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats [J]. Biochem Biophys Res Comm, 1984; 122: 1450 - 1459.

[6] 黄 玲. 肝细胞生长因子的眼组织表达及作用[J]. 国外医学眼科学分册, 2000; 24(4): 236 - 240.

[7] 沈 军. 生长因子对角膜上皮细胞损伤修复的作用[J]. 国外医学眼科学分册, 2001; 25(2): 89 - 93.