维普资讯 http://www.cqvip.com

第24卷 第1期 重庆医科大学学报 Vol.24 No.1
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

EGF在鼓膜修补术中的临床应用

第二临床学院耳鼻咽喉科 李康泰* 骆文龙 王 斌 钟文金

提 要 摘除乳猪颌下腺，提取并纯化表皮生长因子(EGF)，经活性鉴定后，对65例长期不愈的鼓膜穿孔患者，在鼓膜穿孔修补术中局部应用。经临床观察，鼓膜穿孔愈合率为90.9%，愈合时间平均为9天。病人无痛苦，无耳毒性及其它不良反应。表明局部应用EGF具有促进鼓膜穿孔愈合的作用。

关键词 鼓膜修补术；表皮生长因子
中图分类号 R764.92

近年来鼓膜穿孔修补的方法较多，如药物烧灼法、刺激搭桥法等，只能选择鼓膜穿孔极小者，才有可能成功。虽内植法，外植法使鼓膜穿孔愈合率较高，但费时费事，病程较长。本文作者于1995年3月－1997年3月采用了表皮生长因子(epidermal growth factor EGF)，局部应用于鼓膜穿孔修补术，经观察效果满意。现对其临床资料加以小结，以期对EGF的局部应用作一探讨。

1 资料和方法

1.1 病例选择

1.1.1 本文报导的慢性单纯型中耳炎和外伤性鼓膜穿孔65例，男31例，女34例。年龄15～30岁34例，31～40岁20例，41～55岁11例。病程6个月～23年，平均病程3.5年。鼓膜紧张部穿孔小于1/2者47例，大于1/2者18例，随机分为EGF组33例和对照组32例。EGF组和对照组中鼓膜穿孔小于1/2者各占23与24例，大于1/2者各占10与8例。

1.1.2 适应症

①鼓膜紧张部穿孔，干耳半月以上者。

②中耳内壁无鳞状上皮生长者。

③声阻抗检查：测试咽鼓管功能良好。

④纯音测听：耳蜗功能良好(骨导听阈20db以内)，语音平均阈值40db。

⑤X线乳突摄片或者中耳CT扫描排除胆脂瘤型或骨疡型中耳炎者。

* 男，1961－12出生，副教授

1.2 EGF制备及其活性测定

1.2.1 乳猪颌下腺EGF的制备：自13.5kg乳猪分离得62g颌下腺，采用层析法[1]初步纯化，获得EGF5.28g，蛋白质含量为0.312mg/ml。取纯化物在SDS－PAGE电泳与标准EGF(中国军事医学科学院帮定生物医学公司产品)处于同一水平，分子量6000。

1.2.2 EGF活性测定

①实验细胞：传代人肝癌细胞系QGY－7703[2]由华西医科大学传染病学教研室惠赠。

②主要试剂：3H－TdR由上海原子能研究所提供，Eagle's营养液，小牛血清。

③取培养3天人肝癌细胞，用Eagle's液调整细胞密度至1×105/ml，在96孔板中加入1万/孔细胞数和10μgEGF样品，放入37．C二氧化碳孵箱中混合培养12h，加入3H－TdR1uCi/孔，继续培养6h后，收获在滤纸上，冲洗，烤干，液内计数器计数，结果以DPM6孔均值表示，细胞培养液阴性对照。在上述条件下，实验组3H－TdR掺入量比对照高出3倍(见表1)，从而可见EGF具有较强活性，P值＜0.01。

表1 ECF对QGY－7703细胞增殖的影响

分组	数目	剂量 (μg/孔)	dpm $\bar{x}\pm s$	P值
EGF	6	10	2938±594	
QCY－7703	6	(—)	876±54	＜0.01

1.3 手术步骤和方法

1.3.1 本文65例鼓膜穿孔修补在局麻下，并在5倍显微镜

维普资讯 http://www.cqvip.com

下进行操作.

1.3.2 取鲜鸡蛋膜一块,经0.1%消毒灵液消毒和明胶海棉浸泡于EGF液或1%洁霉素液内30min备用.

1.3.3以弯头小刮匙,刮净鼓膜孔边缘上皮,其范围1mm左右.

1.3.4 充分止血后,取大小形状适当的备用蛋膜,治疗组和对照组分别应用EGF液1%洁霉素浸泡的蛋膜和明胶海棉,准确地铺置于鼓膜穿孔处,移植物四周及中央放置备用的明胶海棉数小块固定,外耳道填消毒小棉球,不应太湿,以不滴液为度.

1.4 术后处理和观察

1.4.1 EGF组和对照组术后均口服抗菌素3~5天,同时鼻腔滴抗菌素液或1%麻黄素液.

1.4.2 术后第6天取出外耳道内棉球后,EGF组滴EGF液2~3滴,对照组滴1%洁霉素液2~3滴.以后每隔两天滴一次药,至术后第14天为止.滴药前用中耳小剥离子,轻轻剥开明胶海棉,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,可观察鼓膜内是否潮湿,或有无脓液.

1.5 疗效标准

1.5.1 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.纯音测听气骨导差缩小10db以上.

1.5.2 鼓膜部分愈合:鼓膜移植物部分或小部分在位,新生鼓膜仍有小裂孔.鼓室内潮湿,但无脓液.

1.5.3 失败:鼓膜移植物全离位,穿孔未愈合,鼓室内有脓液.

2 结果

2.1 EGF组与对照组疗效比较(表2)显示EGF组鼓膜愈合率(90.09%)明显高于对照组(18.75),$P<0.01$.愈合时间EGF组比对照组短5天.

2.2 两组气骨导阈差疗效比较(表3)显示EGF组和对照组,术前后气骨导阈差约一倍.但两组鼓膜穿孔愈合的骨导差无明显差异,$P>0.05$.

2.3 随访

EGF组中有30例鼓膜穿孔愈合的患者,随访了25例达1~1.5年,未见外耳道胆脂瘤形成.

表3 两组气骨导阈差疗效比较

	术前		术后	
	例数	$\bar{x}\pm s$	例数	$\bar{x}\pm s$
EGF组	33	23.7±5.4	*	11±6.0
对照组	32	23.33±5.35	30	12±6.2
P值		>0.05	6	>0.05

* 例数: 术后鼓膜穿孔愈合

3 讨论

3.1 长期不愈的鼓膜穿孔,虽修复的方法很多,但确不十分令人满意.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.

本文采用的EGF生物制剂,是一种具有广泛性的生物学效应的单链多肽,这种活性肽能与靶细胞上EGF受体结合而产生生物效应,从而刺激细胞分化增殖,达到加速促进细胞增殖及创伤愈合等作用.[3]

早在1965年Cokem首次以小鼠颌下腺分离出表皮生长因子(mEGF),随后他又从人的体液中分离出人体表皮生长因子(hEGF).Aharonov[4]发现EGF在培养状态下,能刺激上皮层细胞和成纤维细胞增殖.1993年Bujia[5]证实了在外耳道上皮组

表2 EGF组与对照组疗效比较

组别	例数	鼓膜穿孔<1/2						鼓膜穿孔>1/2						愈合时间(d)
		愈合	%	部分愈合	%	失败	%	愈合	%	部分愈合	%	失败	%	
EGF组	33	23	69.69	0	0	0	0	7	21.21	2	6.06	1	3.03	8.6±2
对照组	32	6	18.75	7	21.87	11	23.37	0	0	0	0	8	25.06	13.5±2.8
P值		<0.01				<0.01				<0.01				

维普资讯 http://www.cqvip.com

织中检测EGF受体的存在。这就为EGF局部应用，促进上皮细胞分化、增殖提供了理论依据。

Lee，AJ[6]把EGF局部应用于成年灰鼠鼓膜创伤性穿孔动物实验研究，结果表明不需切除创伤孔边缘上皮，仅用25－50%EGF滴耳方式给药，对修复鼓膜穿孔是非常有效的，且无耳毒性。上述学者们对EGF的研究，说明它确已到达可用于临床研究的细胞因子之一，也为我们局部应用提供了理论和实践的依据。

3.2 鼓膜穿孔愈合成功主要因素

3.2.1 上皮组织移行，在鼓膜穿孔愈合过程中起决定性作用。本文作者采用EGF，局部应用于鼓膜穿孔修补术，经观察，EGF组的鼓膜穿孔愈合率(90.9%)明显高于对照组(18.75%)，$P<0.01$。而且鼓膜穿孔愈合时间比以前所用修补方式明显缩短。这表明EGF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。

3.2.2 鼓膜穿孔缘的上皮需刮净，其范围1毫米左右。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(粘膜上皮层，纤维组织层，上皮层)的组织细胞生长速度不同所致。上皮层(表皮层)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，使之穿孔愈合。反之，鼓膜穿孔缘无创面，或太小，太少(不是整个穿孔缘均刮净上皮，仅刮除部分)，移植物与之相贴不紧，很易离位，那么穿孔愈合的机会减少。所以作者以为，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。

3.2.3 多数学者用QGY－7703系体外测定肝细胞生长刺激物质(HSS)活性，因为该细胞对HSS最敏感[7]。我们启用QGY－7703，保留有人体肝细胞原有特征、应用它为EG F活性鉴定细胞。实验结果证实EGF具有较强活性(见表2)。为临床提供了一种可信的、有效的、值得推广采用的生物制剂。

综上所述，经观察表明EGF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，无耳毒性及其它不良反应。为临床应用、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、Savage CR, et al. J Biol Chem 1972; 247:7609
2.陈成伟.中华内科杂志 1987;26:5
3.赵贵升，等.中华医学杂志 1995;75:375
4.Ahavomov A. J Biol chem, 1982;253:3970
5.Bujia J, et al.Lar.yngoscope, 1993;103:326
6.Lee AJ, et al. AW J otol, 1994;15:10
7.Leffert HL, et al. Castroenterology, 1979;76:1482

(收稿日期 1998－06－15)

The clinical stady of EGF in myringoplasty

Li Kangtai, et al
Department of ENT, the second college of clinical medicine

65 cases of chronic tympanic membrane (TM)perforation were treated with sucking.pig epidermal growth fractor (EGF) in myringopladty. According to the clinical observation, the healing rate of TM perforation was 90. 9%. the average time after myringoplasty was 9 days. The patients were not pain, oto toxic and other side effect. This result show that ECG could improve the healing of TM perforation and this method is worth spreading

KEY WORDS Epiderma growth fractor; Myringopl