

医用几丁糖在声门型喉癌激光手术中预防声带粘连的作用

李 力, 范静平, 郎军添, 英信江, 赵舒薇

(上海长征医院, 上海 200003)

摘要: [目的] 探讨局部应用医用几丁糖在预防 T_{1b} 期声门型喉癌术后声带粘连中的作用。[方法] 将 131 例 T_{1b} 期声门型喉癌患者随机分为 2 组: 手术加几丁糖组在行支撑喉镜下声带手术后, 辅以局部应用几丁糖; 对照组行支撑喉镜下声带病变切除, 局部使用生理盐水。术后对患者随访 3 年并根据电子喉镜结果评价其临床效果。[结果] 局部应用几丁糖组患者术后 3 年生存率为 95.6% (66/69), 而对照组 3 年生存率为 93.5% (58/62), 两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。局部应用几丁糖组患者术后复发率为 10.1% (7/69), 而对照组术后复发率为 11.3% (7/62), 两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。局部应用几丁糖组患者术后双侧声带粘连的发生率为 2.9% (2/69), 而对照组术后声带粘连的发生率为 14.5% (9/62), 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。[结论] 双侧声带术后局部应用几丁糖可以减少声带粘连, 提高恢复效果, 可作为双侧声带手术的辅助治疗方法之一。

主题词: 几丁糖; 喉肿瘤; 声带; 粘连; 激光手术

中图分类号: R739.65 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)09-0652-03

The Effect of Medical Chitosan on Prevention of Vocal Cords Adhesion in Laser Surgery for Glottic Laryngeal Carcinoma

LI Li, FAN Jing-ping, LANG Jun-tian, et al.

(Changzheng Hospital of Shanghai City, Shanghai 200003, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the preventive effect of medical chitosan on postoperative vocal cords adhesion in glottic laryngeal carcinoma T_{1b} stage. [Method] One hundred thirty-one patients with glottic laryngeal carcinoma T_{1b} stage were divided into two groups. One group used medical chitosan after microscopic suspension laryngoscope surgery, the other group used sodium chloride after the surgery. The effect was evaluated after follow up for 3 years based on electro-laryngoscopy. [Results] The 3-year survival rate was 95.6% (66/69) in patients using medical chitosan, while it was 93.5% (58/62) in patients using sodium chloride, without significant difference between the two groups. The recurrence rate was 10.1% (7/69) in patients using medical chitosan, while it was 11.3% (7/62) in patients using sodium chloride, without significant difference between the two groups. Two in 69 patients (2.9%) using medical chitosan suffered vocal cords adhesion, while 9 in 62 patients (14.5%) using sodium chloride suffered vocal cords adhesion, with significant difference between the two groups. [Conclusion] Medical chitosan can be used for decreasing vocal cords adhesion after laryngomicroscopic surgery for patients with glottic laryngeal carcinoma T_{1b} stage, and is one of the adjuvant management for bilateral vocal cord surgery.

Subject words: medical chitosan; laryngeal neoplasms; vocal cords; adhesion; laser surgery

随着嗓音医学的发展及患者对生活质量要求的提高, 支撑喉镜及显微镜在声带手术中得到越来越广泛的使用, 大部分声带疾病可通过微创手术进行治疗。然而, 对于 T_{1b} 期声门型喉癌患者来说, 由于病变涉及双侧声带及前联合, 术后声带瘢痕形

成, 造成声带粘连, 严重影响术后恢复效果及患者的生活质量。几丁糖为几丁质脱乙酰基后的产物^[1], 广泛存在于自然界虾、蟹外壳中。近年来的研究发现其在全身各组织器官手术后有良好的抗粘连作用。我们在国内首先将医用几丁糖用于预防显微支撑喉镜下 CO₂ 激光治疗的双侧 T_{1b} 期声门型喉癌患者的术后声带粘连, 取得较好的临床效果, 现报道如下。

基金项目: 上海市科委临床医学领域重点科技攻关专项课题 (09411950800)

收稿日期: 2012-07-11

1 资料与方法

1.1 一般资料

经电子喉镜诊断为 T_{1b} 期声门型喉癌 131 例, 其中男性 126 例, 女性 5 例。年龄 37~75 岁, 平均 50.3 岁。术前患者均未进行过其他声带手术及颈部放疗。术后均经病理证实为双侧声带鳞状细胞癌 (T_{1b}N₀M₀)。术前将患者随机分为两组, 几丁糖组患者 69 例中, 男性 66 例, 女性 3 例, 平均年龄 53.5 岁; 对照组患者 62 例, 男性 60 例, 女性 2 例, 平均年龄 55.7 岁。经卡方检验后两组患者性别及年龄无显著性差异。

1.2 治疗方法

术前 8h 禁食水, 术前半小时肌肉注射鲁米那钠 100mg 和阿托品 0.5mg。患者取仰卧位, 经口气管插管全麻生效后, 尽量吸净咽喉腔分泌物, 头颈后仰 15°, 插入支撑喉镜, 安放和固定支撑架, 充分暴露术区, 调节显微镜, 使正常组织及病变组织清晰可辨, 以 CO₂ 激光完整切除双侧声带喉癌组织, 并将肿瘤的安全切缘送冰冻病理, 直至未发现肿瘤残留, 如有活动性出血以肾上腺素棉球压迫止血。几丁糖采用上海其胜公司产医用几丁糖。几丁糖组患者待创口无活动性出血后以喉钳持浸有几丁糖的棉球置于双侧声带创面及前联合约 3min, 并将几丁糖均匀涂布于双侧声带创面表面形成一层薄膜。术毕撤出支撑喉镜。对照组按照上述步骤操作, 以浸有生理盐水的棉球替代几丁糖棉球置于创面及前联合约 3min。

1.3 术后处理

两组患者术后均未予气管切开, 术后 3d 内常规给予抗生素静脉注射及糖皮质激素治疗, 术后第 2d 起采用雾化吸入 3~4d。术后不再涂抹几丁糖。嘱患者术后休声 1 个月, 多做深呼吸, 戒烟、酒及刺激性食物, 避免不良用声。术后分别于第 3d、2 周、1 个月及 6 个月、1 年、2 年、3 年进行复查, 行电子喉镜检查, 观察发声恢复情况, 声带是否充血、水肿、粘连、光滑及闭合情况, 喉癌有无复发、转移等。

2 结果

所有患者均于术后 1 周内出院, 出院时无呼吸困难等不适。术后 6 个月时根据电子喉镜检查结果

判断患者恢复情况。局部应用几丁糖组患者术后 3 年生存率为 95.6% (66/69), 而局部使用生理盐水对照组 3 年生存率为 93.5% (58/62), 两组患者差异无统计学意义 ($\chi^2=0.02, P>0.05$)。局部应用几丁糖组患者术后复发率为 10.1% (7/69), 而对照组术后复发率为 11.3% (7/62), 两组患者差异无统计学意义 ($\chi^2=0.04, P>0.05$)。局部应用几丁糖组患者术后双侧声带粘连的发生率为 2.9% (2/69), 而对照组术后声带粘连的发生率为 14.5% (9/62), 两组之间的差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.73, P<0.05$)。

3 讨论

目前, T_{1b} 期声门型喉癌最常用的治疗方法是支撑喉镜下 CO₂ 激光手术。这种方法手术时间短, 患者创伤小, 术后恢复快, 且对喉功能影响较小。但由于肿瘤范围累及双侧声带, 为彻底切除病变, 往往切除范围大, 切除深度深, 术中止血不彻底, 术后细菌感染、局部血液循环障碍、呼吸及发声造成的机械性损伤等, 可造成创面炎性渗出、水肿, 从而使声带两侧创面相互接触增多, 导致渗液中纤维蛋白析出^[2]。此外, 全身麻醉术后血清纤维蛋白酶原含量明显降低、纤维蛋白溶解功能受抑制, 从而在两侧声带间产生纤维蛋白性粘连。随后纤维蛋白基质被成纤维细胞增生所替代, 产生胶原纤维, 形成纤维性粘连。上述多重因素导致喉癌患者术后瘢痕组织桥连, 改变黏膜的生物力学特性, 造成声带粘连, 从而影响声带振动, 引起发音障碍。严重的声带粘连影响通气, 甚至引发呼吸困难, 降低了手术效果, 且耽误患者进行进一步治疗的时机, 造成复发率增高, 生存率及生活质量下降。部分患者还需进行再次甚至多次手术, 这样给患者增添了不必要的痛苦及额外的经济负担。

据以往的研究表明, 双侧声带病变术后发生粘连的概率约为 5%^[3,4], 声门型喉癌术后声带粘连发生的概率更高。声带粘连是声带的一种纤维增生的炎性反应。局部炎性反应是否能够形成纤维性粘连的决定因素之一, 是局部纤维分解的速度。如纤维素性网络能迅速被吸收, 纤维增生将停止而无粘连形成; 反之, 成纤维细胞将产生胶原变, 成为纤维粘连的基础, 并最终导致声带粘连的发生。可见声带术后粘连是由于手术本身破坏了纤维蛋白原的释放和纤

维蛋白溶解作用之间的平衡,使成纤维细胞增殖,胶原纤维分泌增多引起。成纤维细胞和新生的毛细血管长入,机化后形成纤维粘连。因此,控制了成纤维细胞的增生,就能减少术后声带粘连的发生。有研究者曾将丝裂霉素 C(MMC)应用在狗声门下狭窄的模型中,证明其能抑制成纤维细胞增生,减少胶原组织沉积,能有效地阻止瘢痕组织增生。但 Garrett 等发现在损伤的声带中使用 MMC 延长了愈合所需时间,并且减少了愈合后声带的黏膜波。这样对喉癌患者来说,可能会减缓放疗等进一步治疗的时间,耽误宝贵的治疗时机。与 MMC 相比,几丁糖是由甲壳类动物外壳提纯的高分子化合物几丁质,经脱 N-乙酰基再深加工后制成的一种聚氨基葡萄糖,是一种具有良好生物相容性、生物可降解性及生物学活性的医用高分子多糖类物质。有研究表明,几丁糖能够抑制 I 型胶原基因的过度表达,可能是其能够预防粘连的原因。国内外学者的研究表明几丁糖能够抑制成纤维细胞增殖周期,使处于静止期细胞增多并可诱导其凋亡^[5-7]。

我们的研究表明,术中局部使用几丁糖的声门型喉癌患者术后的 3 年生存率及复发率与生理盐水对照组无显著性差异,但双侧声带粘连的发生率为 2.9%(2/69),而局部使用生理盐水的对照组声带粘连的发生率为 14.5%(9/62),两者的差异具有统计学意义。

在国内外以往的研究中,几丁糖具有以下特点:选择性促进上皮细胞、内皮细胞生长而抑制成纤维细胞生长的生物特性;局部止血作用及抑制血纤维蛋白束形成;润滑作用及生物屏障作用。由于上述特点,几丁糖具有促进组织修复,抑制瘢痕形成,有效防止粘连形成的效果。根据我们的研究,几丁糖能显著降低 T_{1b} 期声门型喉癌术后声带粘连的发生率,提高了患者的预后,避免了不必要的二次手术,减轻了患者的经济负担,取得良好的效果。

目前报道的几丁糖术后防粘连膜离最终的实用化还有一定距离,存在的问题主要有:膜与机体黏附性较差,手术操作时难以包裹固定,作用时间不确

定;植入前期少数患者可出现轻度炎症反应和异物反应,影响其使用效果;降解速度不易控制等。虽然存在上述问题,但几丁糖膜已在动物实验中证明能有效预防狗的声带切除术后粘连,并能促进声带愈合。而在大规模的临床应用中,几丁糖对预防肌腱粘连、关节粘连、腹腔粘连、硬膜外粘连及周围神经粘连方面有肯定效果且安全性较高^[8-10]。而且由于其原料丰富,价廉易批量生产,故在耳鼻咽喉头颈外科预防粘连方面具有广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] 侯春林,顾其胜,刘万顺.几丁质与医学[M].上海:上海科学技术出版社,2001.100.
- [2] 蔡红武,唐安洲,徐志文,等.喉 CO₂ 激光手术后声带粘连原因分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2001,2(24):147-151.
- [3] Liyanage SH, Khemani S, Lloyd S, et al. Simple keel fixation technique for endoscopic repair of anterior glottic stenosis[J]. J Laryngol Otol, 2006, 120(4):322-324.
- [4] Benninger MS, Alessi D, Archer S, et al. Vocal fold scarring: current concepts and management [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1996, 115(5):474-482.
- [5] Sugamof T, Lwase H, Maeda M, et al. Local hemostatic effects of microcrystalline partially deacetylated chitin hydrochloride[J]. Biomed Mater Res, 2000, 49(2):225-232.
- [6] Murakami K, Aoki H, Nakamura S, et al. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings[J]. Biomaterials, 2010, 31(1):83-90.
- [7] Paulo NM, de Brito Silva MS, Moraes AM, et al. Use of chitosan membrane associated with polypropylene mesh to prevent peritoneal adhesion in rats[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009, 91(1):221-227.
- [8] 张卫国,姜长明,曹国英.高分子纤维素预防肌腱粘连的实验研究[J].中华手外科杂志,1995,11(1):5.
- [9] 张丽敏,陈洪玲,刘杰.医用几丁糖在妇科手术中的应用价值探讨[J].中国实用医药,2009,2(4):41-43.
- [10] Dunne N, Buchanan F, Hill J, et al. In vitro testing of chitosan in gentamicin-loaded bone cement: no antimicrobial effect and reduced mechanical performance [J]. Acta Orthop, 2008, 79(6):851-860.