

耳内镜下鼓膜修补材料及影响鼓膜的生物制剂研究进展

高凤玉² 刘华^{1*} 张微²

1 唐山市工人医院耳鼻喉科 2 华北理工大学

DOI:10.32629/bmtr.v2i3.1675

[摘要] 鼓膜穿孔是一种由慢性中耳炎、交通事故、暴力事件、气压变化等引起的中耳损伤。这是一种相对常见的临床疾病。临床表现主要为耳痛、耳鸣、急性出血和耳压增大。在严重的情况下,可能会发生感染,甚至可能导致感音神经性耳聋。对于不同大小和不同原因造成的鼓膜穿孔,较小的穿孔,尤其是外伤性穿孔,一般可以自行愈合,但对于较大的穿孔,则很难自行愈合。如果治疗长时间不愈合者,应进行相关检查,必要时进行鼓室成形术,以改善听力,防止鼓室感染。耳镜下鼓膜修补是一项重要的工作。

[关键词] 耳内镜; 鼓膜穿孔; 修补材料; 生物制剂

中图分类号: R856.76 文献标识码: A

Research Progress of Tympanic Membrane Repair Materials and Biological Agents Affecting Tympanic Membrane under Otic Endoscope

Fengyu Gao² Hua Liu^{1*} Wei Zhang²

1 Department of Otolaryngology, Tangshan Gongren Hospital 2 North China University of Science and Technology

[Abstract] Tympanic membrane perforation is a kind of middle ear injury caused by chronic otitis media, traffic accidents, violent incidents, and changes in air pressure. This is a relatively common clinical disease. The main clinical manifestations are earache, tinnitus, acute bleeding and increased ear pressure. In severe cases, infection may occur and may even lead to sensorineural hearing loss. For tympanic membrane perforations of different sizes and different reasons, smaller perforations, especially traumatic perforations, can generally heal by themselves, but for larger perforations, it is difficult to heal by themselves. If the treatment does not heal for a long time, relevant examinations should be performed, and if necessary, tympanoplasty should be performed to improve hearing and prevent tympanic infection. And otoscope repair of the tympanic membrane is an important task.

[Key words] otic endoscope; tympanic membrane perforation; repair materials; biological agents

鼓膜(tympanic membrane, TM)附着在鳞部的部分又薄又松,称为松弛部。附在鼓部的部分相对较硬,称为紧张部^[1]。鼓膜向内凹陷,凹陷的顶端称为鼓膜脐。它由角化鳞状上皮外层、纤维中间层和粘膜内层组成。鼓膜穿孔(TMP)是由暴力事件、交通事故、气压变化、慢性中耳炎和鼓膜造口术遗留的造口引起的一种中耳损伤。这是一种常见的临床疾病。它分为外伤性鼓膜穿孔和炎性鼓膜穿孔。临床表现为耳鸣、点状出血等。在严重的情况下,可能会发生感染,甚至可能导致感音神经性耳聋。虽然大多数急性鼓膜穿孔是可以自愈的,但面积较大的穿孔或慢性穿孔需外科手术治疗,

其中经过3个月的观察,外伤性鼓膜穿孔无法自行愈合;慢性化脓性中耳炎引起的鼓膜张力性穿孔,干耳超过2个月的患者需要鼓膜修补术。目前耳内镜下鼓膜修补的材料有多种,例常用的颞肌筋膜,耳屏软骨,自体脂肪,生物羊膜等,术后应用一些促进鼓膜修复生长因子,例如皮生长因子^[2],碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)^[3],透明质酸(HA)^[4]等,以达到更好的治疗效果,以下针对不同修补材料及生物制剂做一综述。

1 耳内镜下鼓膜修补使用的移植植物

1.1 耳内镜下使用自体颞肌筋膜作为移植植物。虽然颞肌筋膜含有不规则弹性纤维

和纤维结缔组织导致移植鼓膜缩小,但是仍被广泛应用,一方面因为它接近手术部位,相对方便,取材范围广泛,适用于所有类型的鼓室成形术以及其它各类外科的修复手术^[5]。另一方面,不仅属于中间胚胎组织,而且提供了上皮基质,因此适合进行单体或腔隙移植^[5]。由于特性与鼓膜相似故而不会产生异体排斥反应。

1.2 耳内镜下使用耳屏软骨鼓膜作为移植植物。耳屏软骨一软骨膜具有一定的弹性和硬度,能保持相对固定的形态和位置,抵抗中耳负压^[6];对于手术路径是直接经外耳道的鼓膜穿孔修补术,使用耳屏软骨作为移植植物,无需做耳后切口,并且切口较为隐藏,对外观没有影响。但这种材料

需在手术中临时制备, 费时费力, 患者创伤较大。2003年, Dornhoffer 回顾性分析了1000名儿童成年的鼓室软骨成形术的病人报道移植成功和显著的听力改善96%的患者^[7]。在另一项研究中, Dornhoffer 比较软骨和筋膜移植的听力结果并没有发现两者之间的显著差异材料^[8-9]。另一方面, 一些其他的研究报道了软骨移植后听力变差的结果^[10-11]。

1.3 耳内镜下使用自体脂肪鼓膜作为移植。脂肪组织属于中胚层, 组织相容性良好, 与传统颞肌筋膜具有相同的鼓膜愈合率^[12]。耳小叶的脂肪较稠密, 具有较大的血运重建活性, 是粘膜和上皮生长的良好模板^[13]。脂肪移植有两种组织学理论。宿主细胞置换理论指出, 所有原始细胞都死亡, 并且完全被新奇的脂肪细胞或成纤维细胞所替代。细胞存活理论指出并非所有原始脂肪细胞都会死亡。那些获得充足血液供应的脂肪细胞存活下来, 而仍然退化, 因此可以解释体积的损失。移植的脂肪细胞不会被疤痕组织替代, 而是在移植后3周开始在脂肪移植外部的结缔组织囊膜, 在一年中逐渐变薄。脂肪组织提供了具有其自身良好特性的TM移植的基本要求^[14]。其不足之处: 耳内镜管直硬但脂肪组织松软容易阻挡术区视野, 同时阻碍手术器械使用。脂肪移植过程中描述的技术操作要点, 即与穿孔有关的移植尺寸, 脂肪塞中的侧凸程度和移植侧面润湿程度是成功进行脂肪移植过程的重要因素^[15]。本研究更为简单、安全、经济、省时, 适用于门诊手术, 避免了传统鼓膜修补术的风险和并发症, 例如, 避免了面神经或鼓索的损伤、鼓膜炎、听力丧失、椎管狭窄或中耳或外耳道粘连等^[16]。

1.4 耳内镜下使用生物羊膜鼓膜作为移植。该替代物最主要的特征就是具有较厚的基底膜, 且无血管基质^[17]。羊膜可刺激上皮化过程, 抑制过度纤维化, 抑制炎症反应, 降低免疫反应, 并提供抗菌和抗病毒作用。目前, 羊膜已经在相关组织工程技术的研究中被广泛应用, 并在临床实践中具有显著效果^[18]。羊膜基底利用其较强的抗菌作用降低了鼓膜移植后感染的风险。

1.5 耳内镜下使用同种异体真皮鼓膜修补。同种异体真皮是一种脱细胞的真皮移植, 该组织经过处理, 以去除表皮层和真皮层所有的细胞成分, 脱细胞后移植迅速冷冻干燥以保持结构完整, 显微镜下观察到的移植比筋膜具有更无组织且密度较小的胶原纤维排列, 这可能改善了间充质细胞的浸润。基底膜80%的同种异体真皮移植中保留有复合物。有极低概率的鼓膜移植后轻微炎症反应, 无急性炎症反应; 脱细胞真皮可以很好地集成到宿主鼓膜, 避免在经耳鼓膜成形术期间切开供体部位切口, 从而减少疼痛和不适, 疤痕形成以及水肿的可能; 减少手术时间和手术费用; 在无法找到有用的颞筋膜的翻修病例中使用移植^[19]。广泛应用于重建过程中, 不仅应用于鼓膜修补, 还有全层烧伤的移植以及鼻中隔缺损的移植^[20]。

2 影响鼓膜再生的生物制剂

2.1 透明质酸(hyaluronic acid, HA)是细胞外基质的主要成分, 具有较高的组织学相容性。有研究表明, 透明质酸具有调控鼓膜纤维层愈合模式的作用, 并且可以抑制鼓膜穿孔缘的脱水和上皮化进程。此外, 透明质酸可以为鼓膜愈合过程中上皮细胞增殖提供媒介, 并且通过提高中性粒细胞的活动度及吞噬功能而降低鼓膜创面感染的风险。研究表明, HA能提高鼓膜移植率, 从而获得较高鼓膜成功率^[21]。

2.2 表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)是一种有效的促分裂原, 可以在体内或体外刺激各种组织与细胞类型的增殖和分化。EGF与其受体EGFR结合后通过信号转导导致细胞分裂、增生^[22], 有明显促进上皮组织增殖角化作用, 临床广泛应用于促进角膜、皮肤和粘膜创伤愈合, 减少疤痕形成。研究显示, 当应用EGF1周后, 鼓膜充血并增厚, 且伴有血清纤维蛋白分泌。与对照组相比, 表皮和成纤维细胞明显增加, 并且粘膜细胞稍微增生, 2周内达70%以上愈合率, 由于上皮含血管较少, 其营养成分靠纤维毛细血管提供, 由于EGF促使纤维层血管增生, 故鼓膜愈合率高且快^[23]。但研究发现EGF可以引起中耳胆脂瘤。虽然中耳胆

脂瘤形成的具体机制尚不清楚, 但上皮迁移理论是导致获得性继发性胆脂瘤形成的原因之一, 因此EGFR在中耳胆脂瘤的演变中起着重要作用。中耳胆脂瘤患者的EGFR蛋白表达水平由耳道深处到胆脂瘤上皮开始逐步升高, 证实并符合上皮迁移理论。这表明中耳胆脂瘤的形成与表皮生长因子及其受体的异常表达明显相关。在治疗鼓膜穿孔的同时有可能因为EGF受体的表达导致异常增生的上皮, 最终在鼓室内形成胆脂瘤^[24]。

2.3 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种促进中胚层和表皮细胞修复和再生的蛋白质。有研究表明, 碱性成纤维细胞生长因子可用于治疗鼓膜穿孔, 促进有丝分裂、细胞增殖分化、纤维组织形成、肉芽组织形成等, 通过使巨噬细胞、间皮细胞、成纤维细胞等在伤口部位聚集的倾向, 促进伤口愈合以及新的鼓膜的形成^[25-27]。但有研究表明不同剂量的bFGF对鼓膜的作用是不同的, 国外Lazarou等^[28]和Kato等^[29]发现, 在皮肤创伤修复中, 持续使用大剂量的bFGF可以抑制胶原蛋白的合成, 增强胶原蛋白的分解代谢, 并延长伤口的愈合时间。Kalicke等^[30]在豚鼠的体内外研究中发现, 局部应用bFGF增加了创伤后局部感染的风险, 增加的感染能损伤穿孔的愈合。而其他研究显示每天持续应用小剂量bFGF维持鼓膜潮湿环境治疗鼓膜创伤性穿孔足以产生治疗效果, 避免继发性耳漏, 缩短愈合时间^[31]。因此应用该因子时需控制药物用量。

3 耳内镜技术的临床应用

耳内镜微创技术应用于国内已有数十年, 首先可以用于临床耳疾病的诊断, 例如外耳道疾病, 外耳道胆脂瘤、外耳道异物、外耳道疝及慢性化脓性中耳炎等, 可在耳内镜下更为清晰的观察到疾病的病理特征^[32]。其次耳内镜应用于耳疾病手术, 优点是避免弯曲耳道的骨质磨除, 直视鼓膜全貌直视鼓室内结构全貌, 可以清晰观察鼓膜穿孔前界和鼓环前部分, 术中全面评估中耳通风引流通道及无须耳廓周围宽大切口等; 缺点是操作需要经验丰富, 单手操作技巧, 不适用保留鼓膜纤维层的外置法及术中更需要控制术区

出血^[33]。并且对于患者类型比较局限,应用于单纯的鼓膜穿孔,鼓室内无病变,听骨链及咽鼓管功能正常的患者。

目前耳内镜技术已被广泛应用于鼓膜穿孔治疗领域,且伴随着产生大量的鼓膜修补材料及促进鼓膜恢复的生物制剂多种多样,但是在临床应用过程中根据患者不同的病情分析不同材料及生物制剂的利弊,选择最利于患者鼓膜生长的方案。

[参考文献]

[1]Teh BM,Mrano RJ,Shen Y,et al,Tissue engineering of tympanic membrane[J].Tissue Eng Part B Rev,2013,(19):116.

[2]Dvorak Dw,Abbas G,Ali T,et al.Repair of chronic tympanic membrane perforations with long-term epidermal growth-factor [J].Laryngoscope,1995,105:1300.

[3]Omae K,Kanemaru S,Nakatani E,et al.Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor[J].Auris Nasus Larynx,2017,44:664.

[4]Martini A,Rubini R,Ferrtti RG,et al.Comparative ototoxic potential of hyaluronic acid and methylcellulose[J].Acta Oto-Laryngologica,1992,112:278.

[5]Indorewala S. Dimensional stability of the free fascia grafts:an animal experiment.Laryngoscope2002;112:727 - 30.

[6]李鹏,张奕,符秋养,等.耳内镜下耳屏软骨-软骨膜修补鼓膜大穿孔的临床观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(22):1762-1764.

[7]Emir H, Ceylan K, Kizilkaya Z, Gocmen H, Uzunkulaoglu H, Samim E. Success is a matter of experience: type 1 tympanoplasty: influencing factors on type 1 tympanoplasty. Eur Arch Otorhinolaryngol2007;264:595-599.

[8]Dornhoffer J. Cartilage tympanoplasty: indications, techniques, and outcomes in a 1,000-patient series. Laryngoscope 2003;113:1844-56.

[9]Dornhoffer JL. Hearing results with cartilage tympanoplasty.Laryngoscope 1997;107:1094-9.

[10]Harner SG. Management of posterior tympanic membrane retraction. Laryngoscope1995;105(3 Pt 1):326-8.

[11]Lubianca-Neto JF. Inlay butterfly cartilage tympanoplasty(Eavey technique) modified for adults[J].Otolaryngol Head Neck Surg,2000,123(4):492-494.

[12]傅锡品,殷善开,杨文君.耳内镜及手术显微镜下自体脂肪鼓膜修补术的比较[J].听力学及言语疾病杂志,2006,14(2):270-272.

[13]Ozgursoy OB, Yorulmaz I. Fat graft myringoplasty: A cost-effective but underused procedure. J Laryngol Otol 2005;119:277-279.

[14]Sinha V, Chhaya VA, Barot DA, Mehta K, Patel P, Patil S, et al. Fat plug myringoplasty: Cost effective surgery with high success rate for small central perforation.World Artic Ear Nose Throat,2009.

[15]Hegazy HM. Fat graft myringoplasty -A prospective clinical study. Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci 2013;14:91-95.

[16]Comparison of paper-patch, fat, and perichondrium myringoplasty in repair of small tympanic membrane perforations[J].Otolaryngology-Head and Neck Surgery,2008,138(3):353-356.

[17]李成.生物羊膜在鼓膜穿孔修补术中的应用效果[J]临床医学,2018,38(10):77-78.

[18]Agus Turchan,Taufiq Fatchur Rochman, Arie Ibrahim, et al.Duraplasty using amniotic membrane versus temporal muscle fascia: A clinical comparative study[J].Journal of Clinical Neuroscience. 2018,50:272-276.

[19]MAJ Timothy J. Downey, MD,MAJ Anne L.AlloDerm Tympanoplasty of Tympanic Membrane Perforations[J].American Journal of Otolaryngology,2003,24(1):6-13.

[20]Douglas W. Laidlaw, BA; Peter D,et al.Tympanic Membrane Repair With a Dermal Allograft[J].The American Laryngologica,2001,111:702-707.

[21]冯宁宇,李淑茸,高小平,透明质酸膜脂肪移植技术在鼓膜成形术中的临床应用[J].宁夏医学杂志,2017,39(10):902-904.

[22]杜晓燕,林刃舆.表皮生长因子及其受体在中耳慢性鼓膜穿孔病变中的作用[J]中华耳鼻咽喉科杂志,2004,39(11):669-671.

[23]段文彬,陈文弦,崔鹏程,表皮生长因子对鼓膜穿孔愈合作用与内耳功能影响的研究[M]现代康复,2001,5(10):56-57.

[24]Goycoolea MV,Hueb MM,Muchow D,et al.The theory of the trigger,the bridge and the transmigration in the pathogenesis of acquired cholesteatoma[J].Acta Otolaryngol.1999,119:224-248.

[25]王景和,任庆.贝复济治疗鼓膜穿孔疗效观察[J].听力学及言语疾病杂志,2006,14(2):136.

[26]陈有勇.贝复舒在外伤性鼓膜穿孔中的应用[J].北京医学,2008,30(9):583.

[27]张海方,侯波魁.碱性成纤维细胞生长因子在骨科领域应用前景[J]中华创伤骨科杂志,2004,6(4):443-446.

[28]Lazarou SA,Efrom JE,Shaw T,et al. Fibroblast growth factor inhibits wound collage synthesis[J].Surg Forum, 1989,40(3):627-629.

[29]Kato M, Jackler RK. Repair of chronic tympanic membrane perforations with fibroblast growth factor[J].Otolaryngol Head Neck Surg,1996,115(6):538-547.

[30]Källick T,Köller M,Frangen TM,et al.Local application of basic fibroblast growth factor increases the risk of local infection after trauma: an in-vitro and in-vivo study in rats[J].Acta Orthop,2007,78(1):63-73.

[31]楼正才,陈华英,吴小洪,不同剂量碱性成纤维细胞生长因子治疗鼓膜创伤性穿孔的疗效比较[J].中国全科医学,2016,19(6):706-709.

[32]师清杰,耳内镜在耳病诊断中的应用[J]中国医学工程,2013,21(3):90-91.

[33]赖彦冰,虞幼军,侯朝晖,对耳内镜手术的思考[M]Chinese Journal of Otolaryngology,2017,15(4):426-430.

通讯作者:

刘华(1970--),男,汉族,北京人,硕士,研究方向:中耳炎与眩晕综合征。