

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000258

CO₂ 激光联合平阳霉素治疗喉接触性肉芽肿的疗效分析勾 雪¹, 朱 江¹, 黎庆辉²

(1. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 重庆 400016; 2. 重庆市江津区中心医院耳鼻咽喉科, 重庆 402260)

【摘要】目的:观察 CO₂ 激光联合平阳霉素的方法治疗喉接触性肉芽肿的临床疗效。**方法:**回顾性分析我院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月确诊的 18 例喉接触性肉芽肿患者的临床资料。18 例患者于我院共有 22 次治疗史。9 例次采用 CO₂ 激光手术联合平阳霉素治疗, 另 13 例次采用单纯 CO₂ 激光手术治疗, 将所有病例根据治疗方法分为 2 组(CO₂ 激光联合平阳霉素组与 CO₂ 激光组)。术后随访 6 个月以上。**结果:**CO₂ 激光联合平阳霉素组 1 次手术治愈 9 例, 治愈率为 100.0%。CO₂ 激光组 1 次手术治愈 7 例, 6 例术后复发, 治愈率为 53.8%, 两者比较 CO₂ 激光联合平阳霉素 1 次治疗复发率低于单纯 CO₂ 激光手术($P<0.05$)。**结论:**喉接触性肉芽肿有强烈的复发倾向, 其发生和术后复发的原因可能是大量纤维细胞、血管增生, 对于多次复发者, 采用 CO₂ 激光联合平阳霉素的方法, 可使血管闭塞, 肉芽肿无法生长, 明显降低复发率。

【关键词】激光; 喉; 肉芽肿; 平阳霉素**【中图分类号】**R767.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-10-27Clinical efficacy of CO₂ laser combined with pingyangmycin for laryngeal contact granuloma

Gou Xue, Zhu Jiang, Li Qinghui

(Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Department of Otolaryngology, Central Hospital of Jiangjin District in Chongqing)

【Abstract】Objective: To observe the clinical efficacy of CO₂ laser combined with pingyangmycin for laryngeal contact granuloma. **Methods:** Clinical data of 18 cases of laryngeal contact granuloma diagnosed from January 2011 to December 2012 in our hospital were retrospectively analyzed. All 18 patients had 22 times treatment history. Among them, 9 patients were treated by CO₂ laser operation combined with pingyangmycin (group 1) while 13 patients were treated by single CO₂ laser operation (group 2). All patients were followed up over 6 months after the operation. **Results:** The one-time curative rate was 100% in group 1 and was 53.8% in group 2. 7 cases were cured and 6 cases experienced recurrence. The relapse rate of CO₂ laser operation combined with pingyangmycin was lower than that of single CO₂ laser operation ($P<0.05$). **Conclusion:** Laryngeal contact granuloma has a strong tendency to recur. The reason of occurrence and recurrence may relate with a large number of fiber cells and vascular proliferation. For recurrent patients, CO₂ laser combined with pingyangmycin leads to vascular occlusion and granuloma growth inhibition; therefore can significantly reduce the recurrence rate.

【Key words】laser; larynx; granuloma; pingyangmycin

喉接触性肉芽肿是位于声带后 1/3 (杓状软骨声带突部位) 的一类非特异性肉芽肿, 是指喉声带突处粘膜由于物理或化学原因引起损伤、溃疡, 进一

步组织增生形成的肉芽肿样变, 又称声带肉芽肿。该病发病率约占声带病变的 1.0%~2.0%, 可发生于单侧或双侧声带^[1-2]。其病因具有多样性, 男性较女性发病率高。治疗方法多样, 目前主张首选保守治疗, 痛苦少病人易接受, 保守治疗无效、肉芽肿很大堵塞气道、不能明确病变性质时考虑手术治疗。传统手术治疗复发率较高, 采用 CO₂ 激光切除术后联合发声矫正及药物治疗后仍有 20% 复发^[3]。柯朝阳等^[4]研究中提到 18 例患者病检结果呈典型炎性肉

作者介绍: 勾 雪, Email: 871566852@qq.com,

研究方向: 头颈部肿瘤。

通信作者: 朱 江, Email: zhujiang163mail@163.com。

基金项目: 国家临床重点专科建设资助项目 (编号: 卫办医政函[2012] 649 号); 重庆市医学科研重点项目经费资助项目 (编号 2013-1-004)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000258.html>

芽肿,有 1 例见少量异型细胞。可见虽未见恶变,但有恶变倾向。考虑到该病易复发,很多病人经多种方法治疗后仍复发,给病人带来很大痛苦。为了提高该病的治愈率,减少复发与恶变,现对我院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月经支撑喉镜 CO₂ 激光手术切除联合平阳霉素治疗和单纯支撑喉镜 CO₂ 激光手术切除的共 18 例喉接触性肉芽肿复发患者进行分析、讨论、总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 1 月至 2012 年 12 月在我科住院治疗并经病理证实的喉接触性肉芽肿患者共 18 例。通过查阅病历(包括入院记录、病程记录、手术记录、医嘱、出院记录),电话询问及门诊随访(随访时间在 6 个月~2.5 年),回顾性分析喉接触性肉芽肿患者临床表现、治疗方法、复发原因、治疗效果,并将两种治疗方法进行比较。

18 例喉接触性肉芽肿患者中,男性 13 例,女性 5 例,年龄 17 岁~75 岁,年龄中位数 56 岁。所有患者均是经保守治疗后无效且手术切除后复发的,均有 1~2 次手术,手术次数中位数为 1 次。14 例患者于我院各有 1 次治疗史,共有 14 次;另 4 例患者于我院治疗后复发而再次入院,各有 2 次治疗史,第 1 次入院采用 CO₂ 激光,第 2 次入院采用是 CO₂ 激光联合平阳霉素,共 8 次,18 例患者共有 22 次治疗史。入院时主要临床表现有不同程度的声嘶(14 例;77.8%)、咽喉部异物感(10 例;55.6%),少数病人有咽喉部疼痛(2 例;11.1%)、吞咽困难(1 例;5.6%)。其中 9 例无明显诱因(50.0%),7 例有全麻插管史(38.9%),2 例有胃病、胃食管反流史(11.1%)该 18 例患者均行电子喉镜检查,见新生物位于声带后份(声带突部处及附近),呈淡黄色或灰白色,基底较广,部分可见分叶,表面光滑。新生物位于左侧声带有 7 例,位于右侧声带有 6 例,位于双侧声带有 5 例。该 18 例患者均行新生物活检,病检报告均回示为炎性肉芽肿。排出肿瘤后所有患者均愿意再次接受手术切除病变联合药物等综合性方法治疗。

1.2 治疗方法

所有患者不分性别、年龄、症状、病程、手术次数及入院病情轻重,随机分别采用 2 种方法治疗,且征得患者及家属同意并签署手术同意书。因 18 例患者共有 22 次治疗史,根据治疗方法不同,将 18 例患者分为 2 组:①9 例全身麻醉后气管插管,支撑喉镜下充分暴露病变所在的声带后份,在显微镜下先用咬钳钳取大部分的新生物,用 3.0 W CO₂ 激光(美国科医人贝多芬智能二氧化碳激光),沿新生物周围切除病变,保护好声带突软骨膜及正常黏膜,并修整声带边缘达光滑后行喉病变部位盐酸平阳霉素局部多点注射(说明:激光切除肉芽组织后,于病变部位创面行平阳霉素多点注射。)

(根据患者病变范围一次性给予 2~8 mg);② 13 例同样全身麻醉后气管插管,支撑喉镜下充分暴露病变所在的声带后份,在显微镜下先用咬钳钳取大部分的新生物,用 3.0 W CO₂ 激光,沿新生物周围切除病变,保护好声带突软骨膜及正常黏膜,并修整声带边缘达光滑。22 例均予以肾上腺素棉球压迫止血,切除新生物送病检。术后予以抗生素预防感染 3 d,雾化吸入普米克令舒 1 mg,每日 2 次,3~5 d,声休 2 周。纠正患者不正确的发音方式,避免过度用声和减少细弱的发声,多做深吸气锻炼,减少声带突处的碰撞和摩擦。对于有胃食管反流病的 2 例患者予以奥美拉唑、吗丁啉等抑酸、促胃动力药物治疗,所有患者术后住院时间为 5~6 d。出院当天均复查电子鼻咽喉镜示双侧声带突黏膜光滑,未见新生物,术区稍肿胀,运动及闭合好。患者稍有声嘶,无咽异物感及咽喉痛。嘱声休 2 周和避免刺激性饮食。术后 2 周开始门诊随访,不适及时随访。

1.3 疗效判断

术后 2 周开始随访,半年内每个月随访一次,半年后不适及时随访。痊愈:声音嘶哑、咽喉疼痛明显好转,咽喉部异物感消失。电子喉镜检查肉芽组织消失,黏膜光滑。有效:手术治疗后各种症状减轻,肉芽组织明显缩小,3 个月以上未增大。无效:症状偶有减轻,但手术后 2 周至 3 个月肉芽肿再次复发。

1.4 统计学方法

本研究中数据采用 SPSS 18.0 软件分析。计数资料采用治愈率描述;两组治愈率比较采用 Fisher 确切概率法检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病检结果

18 例患者 22 次术后病检为:炎性肉芽组织,其中可见大量炎症细胞浸润,纤维细胞、血管增生,鳞状上皮增生及个别可见不典型细胞,均诊断为喉接触性肉芽肿。

2.2 2 种方法比较结果

我院对所有经保守治疗和手术后复发的喉接触性肉芽肿患者分别采用 CO₂ 激光联合平阳霉素和单纯 CO₂ 激光 2 种不同的方法进行治疗,两种治疗方法比较后如下:①患者依从性相当;②2 种手术时间都只需要 30~40 min,全身麻醉下切除肉芽组织后病变部位快速注射平阳霉素,手术复杂及难易程度和时间并未增加;③本研究中所用平阳霉素为目前常用规格为 8 mg/支的注射用盐酸平阳霉素,价格每支低于 100 元,单侧及双侧声带肉芽肿只需 1 支。住院费用约 1 万元,很多患者都能承受;④术后观察注射平阳霉素患者情况,无发热、恶心、呕吐、皮肤瘙痒及坏死等不良反应;⑤术后住院时间为 5~6 d,喉镜示声带突及边缘黏膜光滑,无出血及坏死,运动及闭合好;⑥术后 2 周开始随访,随访期间注射平阳霉素的患者无发热、胃肠道不适、皮肤反应及声带无力等不良反应。

2.3 疗效评估

本研究中采用了 CO₂ 激光联合平阳霉素与单纯 CO₂ 激光 2 种治疗方法,根据治疗方法可将其分为 CO₂ 激光联合平阳霉素组与 CO₂ 激光组。所有患者从术后 2 周开始随访,随访时间为 6 个月~2.5 年。CO₂ 激光联合平阳霉素组 9 例患者 1 次手术痊愈 9 例,治愈率为 100%。CO₂ 激光组 13 例患者术后 2 周到 1 月随访,无 1 例复发;术后 2 月随访,有 1 例复发(声嘶再次出现,电子鼻咽喉镜见双侧声带后份新生物),门诊电子喉镜局麻下新生物切除,病检回示炎性肉芽肿,伴大量炎症细胞浸润,术后 5 月再次复发,因患者拒绝住院治疗,目前仍在随访中;术后 3 月随访,有 2 例复发,遂再次返院行 CO₂ 激光联合平阳霉素治疗;术后 4 月随访,有 2 例复发,也再次返院行 CO₂ 激光联合平阳霉素治疗。术后 5 月随访,有 1 例复发,因感声嘶、咽喉异物感再次出现,并持续存在,因经济原因放弃继续治疗,随访中。随访至今,1 次手术痊愈 7 例,复发 6 例,治愈率为 53.8%。将 CO₂ 激光联合平阳霉素与单纯 CO₂ 激光手术 2 种治疗方法 1 次手术的疗效比较后结果见表 1。CO₂ 激光联合平阳霉素治疗喉接触性肉芽肿的方法与单纯 CO₂ 激光方法总体治疗效果有差异,前者较好($P=0.046$)。

表 1 2 种治疗方法治疗效果的比较

Tab.1 Comparison the effect of two kinds of therapy

组别	治愈数	未愈数	合计	治愈率(%)
激光	7	6	13	53.8
激光联合平阳霉素	9	0	9	100.0
合计	16	6	22	72.7

注:因 $n<40$, Fisher 确切概率法进行检验结果双侧概率 $P=0.046$ 。

3 讨论

喉接触性肉芽肿是一种喉非特异性肉芽肿,其发病原因主要包括过度发声、气管插管、胃食管反流等,部分表现为不明原因^[9]。因声带突表面黏膜组织较薄,这些原因都可能引起声带突软骨膜破坏溃疡形成,杓状软骨由于炎症刺激,成纤维细胞和血管内皮细胞大量增殖,3~5 d 开始形成肉芽组织。目前很多学者主张喉接触性肉芽肿以保守治疗为主,病人自身首选保守治疗,包括雾化吸入激素、抑酸药物、声休等语音治疗,保守治疗无效才考虑手术治疗。Wani 等^[6]报道 21 例喉接触性肉芽肿患者,给予质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)等抑酸治疗并辅以声休后有 15 例治愈,治疗时间达 1~20 月,作者认为保守治疗对喉接触性肉芽肿有效。Ylitalo 等^[7]报道通过对 19 例男性喉接触性肉芽肿患者予以语音治疗(避免过度用声等)后进行长达 9 年的随访,4 例未愈,15 例治愈。避免过度用声等语

音治疗有利于声带突处的愈合。保守治疗时间较长,很难使已形成的肉芽组织完全消失,且不是每例都有效。农东晓等^[8]研究中 1 例因胃食管反流引起的喉接触性肉芽肿患者经 2 个疗程的抑酸治疗后癌变。柯朝阳等报道有 1 例患者的病检有少量异型细胞,并见大量纤维细胞。成纤维细胞与纤维细胞可相互转化,成纤维细胞可发生癌变,可见喉接触性肉芽肿虽为良性非肿瘤性病变,但病程太长有可能会恶变。单纯手术只能将肉眼所见肉芽组织切除,术后复发率极高,所以单纯手术不是本病的首选方法。农东晓等^[8]指出喉接触性肉芽肿在保守治疗和传统手术治疗后都有明显的复发趋势,手术联合保守治疗是必要的。本研究中所有患者均是保守治疗后无效且手术切除后复发的。据此可提出假设:如采用手术将大体肉芽组织切除,病变部位创面注射药物使残存的毛细血管闭塞萎缩,辅以抑酸、抗炎等治疗去除诱因,则可提高喉接触性肉芽肿的治愈率。针对以上情况,为了减少病人的痛苦,需要选择一种能提高治愈率,减少复发次数的综合性治疗方法。

平阳霉素是一种抗肿瘤抗生素,临床上常可用于治疗坏死性肉芽肿,不良反应有发热、胃肠道反应、皮肤反应等,对机体免疫功能影响小,对造血功能亦无明显损害,毒副作用小,局部应用剂量小,可反复使用^[9]。近年来研究证实,平阳霉素可引起血管及淋巴管内皮细胞变性、管腔收缩、管腔闭塞,能抑制血管新生及 DNA 合成和细胞核丝分裂,局部注射平阳霉素后,药物可使扩张的血管及淋巴管闭塞,局部循环障碍,抑制细胞增生,直接干扰局部新陈代谢,导致局部组织纤维化并逐步萎缩。李永生等^[10]将平阳霉素注入 4 只微型猪唇内,在显微镜下观察,注射后 7 d 组织未见炎细胞浸润,肌纤维无明显改变,血管内外壁增厚,注射后 14 d 观察血管内外壁增厚明显,肌纤维无改变,结缔组织无增生。平阳霉素对血管外正常组织无明显损伤。平阳霉素在耳鼻喉方面目前常用于治疗喉癌、易复发的良性肿瘤、头颈部囊性淋巴管瘤、头颈部血管瘤、耳廓假性囊肿等,目前仍未见平阳霉素治疗喉接触性肉芽肿的文献报道。

Shires 等^[11]将传统喉镜、支撑喉镜、支撑喉镜下 CO₂ 激光 3 种手术方法进行比较。结果支撑喉镜 CO₂ 激光手术时间较短,术后恢复需要辅助治疗最少,住院恢复时间最短。杨春伟等^[3]报道 15 例喉接触性肉芽肿患者采用支撑喉镜 CO₂ 激光联合雾化

等综合治疗,治愈率为 80%,较传统手术治愈率高。采用显微支撑喉镜 CO₂ 激光较传统手术优点包括:手术时间短、对声带损伤小,在显微镜下可以更彻底的切除肉芽组织,使残留在杓状软骨上的组织更少,降低了术后复发率,但仍有一定的复发率。本研究中 CO₂ 激光功率 3.0 W,热量少,温度低,能更好的保护声带组织,减少人为对声带造成的损害。9 例患者病变局部注射小剂量的平阳霉素 1 次后均未复发,平阳霉素使局部扩张的血管闭塞,局部循环障碍,从而使局部肉芽肿萎缩,减少复发。小剂量应用,对机体免疫和造血系统无明显损害,可反复使用。目前临床上常用的手术是单纯支撑喉镜 CO₂ 激光联合术后一些常见的药物及物理治疗,存在较高的复发率,1 次手术治愈率就更低,国内目前还未见手术联合术中局部注射药物治疗喉接触性肉芽肿的文献报道。国外最新文献 Yilmaz 等^[12]报道 20 例复发性喉接触性肉芽肿患者,每例均采用显微支撑喉镜下切除病变组织,双侧甲杓肌和环杓侧肌区注射 A 型肉毒杆菌毒素后接触性肉芽肿消失。作者认为保守治疗失败后,显微支撑喉镜下切除病变联合局部注射 A 型肉毒杆菌毒素能够降低复发率。Halum 等^[13]研究中指出肉毒杆菌毒素可降低甲杓肌张力,抑制披裂内收,减少发声时两声带突的强烈碰撞,为创面愈合提供时间,可作为手术后的辅助治疗。但此种方法会使声带张力降低,说话无力,3 个月左右才能恢复,国内很多患者无法接受,目前临床无法广泛应用。本研究中平阳霉素无使声带张力降低、说话无力的较大不良反应,故更能应用于临床。

CO₂ 激光联合平阳霉素与单纯 CO₂ 激光 2 种治疗方法进行对比之后,作者认为支撑喉镜 CO₂ 激光联合平阳霉素的方法有以下优点:①低热量,显微镜下精确定位,能更好的保护声带组织,减少出血及人为对声带造成的损害等利于术后恢复。②术中声带病变部位局部注射平阳霉素,平阳霉素使肉芽肿组织内扩张的血管闭塞,局部循环障碍,抑制细胞增生,从而使局部肉芽肿萎缩,减少复发,并且小剂量应用,对机体免疫和造血系统无明显损害,也无使声带张力降低、说话无力的较大不良反应,临床可反复使用。③此种治疗方法患者依从性较好、总费用中等、手术时间较短及复杂程度较低、不良反应小、1 次手术治愈率为 100%。喉接触性肉芽肿术后极易复发的原因可能是手术切除了大体的肉芽肿,杓状软骨上残留有血管内皮细胞,新生血管

形成,加上再次受到炎症等刺激大量细胞增生,再次增生形成肉芽肿。本研究采用 CO₂ 激光联合平阳霉素等综合性治疗喉接触性肉芽肿方法可行性较大,1 次治愈率较高,可减少术后复发,不良反应小,不会损害声带的正常结构,且平阳霉素剂量较小,可在局麻下反复使用,能减少患者的手术次数,减少痛苦。本研究不足之处在于首次研究此方法,搜集的病例数过少,时间过短,没有充分的循证医学证据说明此方法对治疗喉接触性肉芽肿效果好,不良反应小。此方法除了治疗喉接触性肉芽肿外,对于咽喉部手术难易操作的病变及易复发的病变也具有研究前景。

参 考 文 献

- [1] 李进让,陈雪松,孙建军,等.喉接触性肉芽肿[J].听力学及言语疾病杂志,2004,12(1):56-58.
- [2] 黄德亮,赵 辉,刘良发,等.喉接触性肉芽肿手术治疗新方法[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(9):746-748.
- [3] 杨春伟,武 斐,申 娜,等.CO₂ 激光治疗喉接触性肉芽肿的疗效观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2010,18(4):216-217,225.
- [4] 柯朝阳,罗树青,刘 明,等.18 例喉接触性肉芽肿的临床病理分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(12):545-547.
- [5] Emami AJ, Morrison M, Rammage L, et al. Treatment of laryngeal contact ulcers and granulomas: a 12-year retrospective analysis [J]. J Voice, 1999, 13(4):612-617.
- [6] Wani M K, Woodson GE. Laryngeal contact granuloma [J]. Laryngoscope, 1999, 109 (10): 1589-1593.
- [7] Ylitalo R, Hammarberg B. Voice characteristics effects of voice therapy and long-term follow-up of contact granuloma patients [J]. J Voice, 2000, 14(4):557-566.
- [8] 农东晓,农辉图,徐志文,等.喉非特异性肉芽肿的治疗[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(14):649-651.
- [9] 黄迪炎,张 文,朱建军,等.平阳霉素治疗肉芽肿性唇炎的临床观察[J].解放军医学杂志,2000,25(2):86.
- [10] 李永生,王定安,李映芳,等.5%鱼肝油酸钠与平阳霉素对猪正常唇组织的作用[J].临床口腔医学杂志,1999,15(1):23-24.
- [11] Shires CB, Shete MM, Thompson J W. Management of supraglottal tracheal fibroma: introduction of a new technique and comparison with other techniques [J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2009, 73(1):67-72.
- [12] Yilmaz T, Suslu N, Atay G, et al. Recurrent contact granuloma: experience with excision and botulinum toxin injection [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 139(6):579-583.
- [13] Halum SL, Miller P, Early K. Laryngeal granulomas associated with superior laryngeal nerve paresis [J]. J Voice, 2010, 24(4):490-493.

(责任编辑:唐宗顺)