

氯霉素联合重组人酸性成纤维细胞生长因子治疗外伤性鼓膜穿孔的临床观察

陈果*,施维(简阳市人民医院耳鼻喉科,四川 简阳 641400)

中图分类号 R764.8*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4223-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.13

摘要 目的:观察氯霉素联合重组人酸性成纤维细胞生长因子(rhAFGF)治疗外伤性鼓膜穿孔的疗效和安全性。方法:82例外伤性鼓膜穿孔患者随机分为观察组(41例)和对照组(41例)。在常规处理的基础上,对照组患者使用12.5%氯霉素注射液浸润棉片贴补鼓膜穿孔处,第2天起每日1次滴加12.5%氯霉素注射液1滴;观察组患者使用12.5%氯霉素注射液+外用rhAFGF浸润棉片贴补鼓膜穿孔处,第2天起每日1次滴加rhAFGF 1滴。两组均每7d取出棉片1次,观察情况并重复上述治疗。治疗60d后观察两组患者的临床疗效、感染率、再手术情况,治疗前后气导听阈、骨导听阈及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率(78.05%)显著高于对照组(60.98%),再手术率及不良反应发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者感染率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者气导听阈均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗前后骨导听阈比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:氯霉素联合rhAFGF治疗外伤性鼓膜穿孔的疗效和安全性均较好,可显著降低再手术率。

关键词 氯霉素;重组人酸性成纤维细胞生长因子;外伤性鼓膜穿孔;疗效;安全性

Clinical Observation of Chloramphenicol Combined with Recombinant Human Acidic Fibroblast Growth Factor in the Treatment of Traumatic Perforation of Tympanic Membrane

CHEN Guo, SHI Wei (Dept. of E.N.T, Jianyang Municipal People's Hospital, Sichuan Jianyang 641400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of chloramphenicol combined with recombinant human acidic fibroblast growth factor (rhAFGF) in the treatment of traumatic perforation of tympanic membrane (TPTM). METHODS: A total of 82 TPTM patients were randomly divided into observation group (41 cases) and control group (41 cases). On the basis of routine treatment, the patients in the control group were covered with cotton sheets infiltrated with 12.5% Chloramphenicol injection, and 1 drop of 12.5% Chloramphenicol injection, once a day, since 2nd day. Observation group was covered with cotton sheets infiltrated with 12.5% chloramphenicol injection+rhAFGF for external use, and 1 drop of rhAFGF, once a day, since 2nd day. Cotton sheets were removed every 7 days in 2 groups. After 60 days of treatment, clinical efficacies, infection rate and reoperation were observed in 2 groups, and air conduction threshold, bone conduction threshold and the occurrence of ADR were also observed before and after treatment. RESULTS: The total response rate of observation group was 78.05%, which was higher than 60.98% of control group ($P<0.05$). The reoperation rate and the incidence of ADR in observation group were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the infection rate between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, air conduction threshold of 2 groups were significantly lower than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$); but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). There was no statistical significance in bone conduction threshold between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Chloramphenicol combined with rhAFGF is effective and safe in the treatment of TPTM, and can significantly reduce the rate of reoperation.

KEYWORDS Chloramphenicol; Recombinant human acidic fibroblast growth factor; Traumatic perforation of tympanic membrane; Therapeutic efficacy; Safety

外伤性鼓膜穿孔是耳鼻喉科最常见的疾病之一,直接损伤(挖耳等)或间接损伤(掌击、爆炸等)可导致猛烈震动或气流冲击迅速传至外耳道内使鼓膜破裂。鼓膜破裂后患者可立即出现耳痛、听力减退伴耳鸣,外耳道少量出血和产生耳内闷塞感,严重者可波及镫骨,致内耳受损,出现眩晕、恶心及混合性耳聋等症状。传统治疗方式以消炎药物及鼻腔滴药为主,但愈合缓慢,效

果不甚理想^[1]。成纤维细胞生长因子是体内分布极为广泛的生长因子之一,主要包括碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)和酸性成纤维细胞生长因子(Acidic fibroblast growth factor, aFGF),其能促进哺乳动物神经中胚层和外胚层细胞分裂及增殖,促进烧创伤、溃疡等修复与愈合。与bFGF相比,aFGF与膜受体的结合能力更强,因此在创伤治疗上更具有优势。为此,在本研究中笔者观察了氯霉素联合重组人酸性成纤维细胞生长因子(rhAFGF)治疗外伤性鼓膜穿孔

* 主治医师。研究方向:耳鼻喉疾病的治疗。电话:028-27237880

的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年6月—2015年6月我院收治的82例外伤性鼓膜穿孔患者。按随机数字表法将所有患者分为观察组(41例)和对照组(41例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=41)	对照组(n=41)
男性/女性,例	22/19	23/18
平均年龄,岁	38.13±12.17	37.49±11.26
平均病程,h	71.34±11.23	69.23±15.36
穿孔严重程度,例		
小穿孔	24	25
中穿孔	17	16
大穿孔	0	0
致伤原因		
手击伤	5	8
车祸伤	18	15
掏耳不慎	3	4
其他	15	14
穿孔形态		
肾形	9	12
梭形	4	6
三角形	2	2
不规则形	9	10
椭圆形	17	11

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)近期有明确的外伤史,伤后耳部不适;(2)伴耳痛、耳鸣、耳闷塞及听力下降等症状;(3)经确诊为单纯鼓膜穿孔,穿孔严重程度为小穿孔及中穿孔(小穿孔: ≤ 1 个象限或最大直径 ≤ 3 mm;中穿孔: > 1 个象限且 ≤ 2 个象限或最大直径 > 3 mm $\sim \leq 5$ mm^[2])。排除标准:(1)鼓室、鼓室、乳突病变者;(2)听骨链中断、咽鼓管功能障碍者;(3)陈旧性鼓膜穿孔者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予常规处理,包括清理外耳道脱屑、血痂,消毒后麻醉,使用耳用尖针距鼓膜穿孔边缘0.5 mm环形剥脱穿孔边缘,形成新鲜创面(鼓膜上有钙化斑者,将钙化斑剥离掉)。在此基础上,对照组患者使用氯霉素棉片覆盖[覆盖及后续处理方法:12.5%氯霉素注射液(哈药集团三精制药股份有限公司,规格:2 mL:0.25 g,批准文号:国药准字H23021110)浸润厚约0.5 mm医用棉片,贴补鼓膜穿孔处,使其完全覆盖,并将棉片周边压紧于鼓膜穿孔周围后,用干棉球堵塞外耳道口],第2天起每日1次取外耳道口干棉球,滴加12.5%氯霉素注射液1滴,再将干棉球堵塞于外耳道口;观察组患者使用12.5%氯霉素注射液+外用rhaFGF(上海腾瑞

制药有限公司,规格:25 000 U/支,批准文号:国药准字S20060102)浸润棉片,贴补鼓膜穿孔处,第2天起每日1次滴加外用rhaFGF 1滴(相关操作同对照组)。两组均每7 d取出棉片1次,观察鼓膜生长情况并重复上述治疗,至鼓膜愈合后停药。治疗60 d后仍未愈合者行鼓膜对合复位术。

1.4 观察指标

观察两组患者感染率,再手术情况,治疗前后气导听阈、骨导听阈及不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

痊愈:鼓膜穿孔愈合,鼓膜表现为灰白色、半透明、有光泽、无边界,且听力恢复正常;有效:鼓膜穿孔未完全愈合,鼓膜表现为灰白色,半透明、有光泽、无边界,听力有所恢复;无效:未达上述标准^[3]。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	有效	无效	总有效率,%
观察组	41	20(48.78)	12(29.27)	9(21.95)	78.05*
对照组	41	15(36.59)	10(24.39)	16(39.02)	60.98

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者感染率及再手术情况比较

两组患者感染率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者再手术率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者感染率及再手术情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of infection rate and reoperation between 2 groups [case(%)]

组别	n	感染	再手术
观察组	41	5(12.20)	1(2.44)*
对照组	41	6(14.63)	4(9.76)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后气导听阈、骨导听阈比较

治疗前,两组患者气导听阈、骨导听阈比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者气导听阈均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗前后骨导听阈比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后气导听阈、骨导听阈比较($\bar{x} \pm s, \text{dB}$)

Tab 4 Comparison of air conduction threshold and bone conduction threshold between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \text{dB}$)

项目	观察组(n=41)		对照组(n=41)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
气导听阈	23.57±13.15	17.91±6.28*	24.45±13.55	16.98±7.34*
骨导听阈	10.76±7.51	10.01±7.75	10.61±8.71	10.15±7.52

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.4 不良反应

观察组患者出现1例钙化斑、1例瘢痕组织增生和粘连,不良反应发生率为4.88%;对照组患者出现5例钙化斑、4例瘢痕组织增生和粘连,不良反应发生率为21.95%。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

流行病学调查研究显示,外伤性鼓膜穿孔占耳病总发病率的0.4%~2.3%^[1]。外伤导致鼓膜正常生理结构被破坏,引起功能受损,临床可见耳鸣、耳堵塞感、听力下降、头昏等症状;且创面久未愈合,一旦病原微生物入侵中耳,可引发中耳反复感染,加重鼓膜穿孔。由于该病可见不同程度的听力障碍,会直接影响患者的生活质量和身心健康。

目前,该病临床的治疗方式主要有干燥疗法、药物贴补法及手术等^[2]。手术主要针对各种疗法治疗无效且病情较为严重的患者。干燥疗法即为自然愈合疗法,由于鼓膜的自身生理结构具有一定的自愈性,可在清除外耳道异物后保持患耳干燥清洁,待其自然愈合。但当鼓膜穿孔面积达鼓膜总面积的1/2时,自然愈合率仅为50%,需2~3个月才能够愈合^[6]。有研究发现,多数外伤性鼓膜穿孔患者鼓膜穿孔边缘毛糙锐利,且穿孔残缘存在着不同程度的内卷或外翻,这大大增加了自然愈合的难度^[7]。而药物贴补法可将外翻、内卷的鼓膜及时复位,促进愈合,减轻症状。临床研究证实,药物贴补法能缩短鼓膜穿孔患者的创面愈合时间,提高临床愈合率^[8]。

有国外研究指出,rhbFGF贴补能够缩小鼓膜穿孔的面积,但对于穿孔愈合率,其与普通药物贴补法比较并无显著差异^[9]。rhaFGF是一种分子量为15.5 KD的多功能细胞生长因子,由154个氨基酸组成,对神经中胚层和外胚层来源的多种细胞具有促增殖和分化作用,能促进创面愈合。由于受损创面一般呈酸性,rhaFGF在此环境下带负电荷,可与带正电荷的细胞膜上的受体结合,在创伤愈合前期就可促进肉芽组织生长和毛细血管胚芽形成,缩短愈合周期。在创伤愈合后期,rhaFGF可促进成纤维细胞的凋亡,维持细胞增殖与凋亡的平衡,避免瘢痕组织形成^[10]。现代医学研究发现,rhaFGF能促进皮

肤各类细胞的代谢和有丝分裂,促进血管生成、创伤愈合、骨骼修复、溃疡愈合、神经组织修复^[11]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,再手术率、不良反应发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者感染率比较,差异无统计学意义。治疗后,两组患者气导听阈均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义,但两组间比较差异无统计学意义;两组患者治疗前后骨导听阈比较,差异均无统计学意义。

综上所述,氯霉素联合rhaFGF治疗外伤性鼓膜穿孔的疗效和安全性均较好,可显著降低再手术率。由于本研究纳入的样本量较小,存在统计学偏倚,故此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 林庆强,梁飞,温晗光,等.贝复济-明胶海绵片贴补治疗外伤性鼓膜穿孔的疗效观察[J].医学信息,2013(14):260-261.
- [2] 陈华英,吴小洪,杨剑,等.成纤维生长因子治疗创伤性鼓膜大穿孔的疗效研究[J].中国全科医学,2014,17(8):947-949.
- [3] 刘铭芳,朱玉楠,庞康,等.重组人表皮生长因子治疗外伤性鼓膜穿孔的临床研究[J].中国药房,2008,19(29):2292-2293.
- [4] 楼正才,胡云星,张艳慧,等.创伤性鼓膜穿孔不同修复方式的临床观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(1):20-22.
- [5] 濮礼春.重组牛碱性成纤维细胞生长因子明胶海绵贴补治疗外伤性鼓膜穿孔的疗效观察[D].杭州:浙江大学,2014.
- [6] 王武庆,王正敏,田洁,等.鼓膜外伤性穿孔自然修复的实验研究[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2004,39(10):602-605.
- [7] 刘丹,万浪,王桃姣,等.耳内镜下重组表皮生长因子加明胶海绵贴补治疗外伤性鼓膜穿孔[J].听力学及言语疾病杂志,2013,21(5):544-545.
- [8] 范丽,展鸿谋.外伤性鼓膜穿孔棉片贴补后鼓膜生长的动态观察[J].听力学及言语疾病杂志,2007,15(6):513-514.
- [9] Hakuba N, Iwanaga M, Tanaka S, et al. Basic fibroblast growth factor combined with atelocollagen for closing chronic tympanic membrane perforations in 87 patients[J]. *Otol Neurotol*, 2010,31(1):118-21.
- [10] 许华,郑青,姚成灿,等.重组人酸性成纤维细胞生长因子促进大鼠烫伤愈合的研究[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2003,24(2):7-11.
- [11] 李景霞,张学聪,屈辉,等.外用冻干重组人酸性成纤维细胞生长因子对鼓膜穿孔愈合的影响[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2011,25(3):41-42,45.

(收稿日期:2017-08-08 修回日期:2017-08-29)

(编辑:陈宏)