

鼻息肉术后应用重组人酸性成纤维细胞生长因子的多中心随机安慰剂对照试验

谷红霞 邸斌 陈月华

【摘要】 目的 观察重组人酸性成纤维细胞生长因子(rh-aFGF, 商品名艾夫吉夫)对鼻息肉术后的创面促愈合作用。方法 入选3个研究中心的144例鼻息肉手术患者,术后两组均给予常规抗生素、止血药物、激素或引流治疗。治疗组在此基础上给予rh-aFGF(术中采用2支rh-aFGF溶于20 ml生理盐水冲洗,至第4周最后一次冲洗后,吸收性明胶海绵及凡士林纱布填塞鼻腔,24~48 h后取出后给予1%麻黄碱收敛鼻腔黏膜),对照组则仅给予生理盐水冲洗。近期随访30 d观察创面的愈合状况,远期随访3个月观察患者鼻腔术后的后遗症发生率。结果 近期随访研究显示, rh-aFGF可明显促进肉芽组织的生长及上皮化,提高术后的愈合率(62.5% vs. 30.5%),减少延迟愈合发生率(16.7% vs. 50%) ($P < 0.05$)。远期随访研究显示,重组人酸性成纤维细胞生长因子可缩短完全愈合时间(17.6 ± 6.4 vs. 25.4 ± 7.2),两组比较具有统计学差异($P < 0.05$),同时术后8周随访结果显示rh-aFGF可显著减少息肉复发(3.2% vs. 13.6%),窦口狭窄(4.9% vs. 16.7%)及术后创面瘙痒(10.6% vs. 31.8%)、疼痛(6.5% vs. 19.6%)的发生,促进嗅觉的恢复(85.2% vs. 71.2%),两组比较均有统计学差异($P < 0.05$)。结论 rh-aFGF近期可促进术后创面愈合,减少延迟愈合发生,远期可创面瘢痕、术后瘙痒及术后鼻腔痛。

【关键词】 成纤维细胞生长因子; 鼻息肉; 伤口愈合

A controlled trial of recombinant human acidic fibroblast growth factor in promoting wound healing after nasal polyp surgery Gu Hongxia*, Di Bin, Chen Yuehua. *Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China
Corresponding author: Gu Hongxia, Email: 1946952573@qq.com

【Abstract】 **Objective** To study the effect of recombinant human acidic fibroblast growth factor (rh-aFGF) on promoting wound healing after nasal polyp surgery. **Methods** 144 cases of patients were randomly divided into two groups, the treatment group ($n=72$, treated with rh-aFGF) and the control group ($n=72$, treated with placebo). Observation of wound healing, wound area, healing rate, the wound recovering time, the time of granulation growth was recorded after 8 weeks of treatment. **Results** After 2 weeks of treatment by rh-aFGF, the growth of granulation tissue and epithelialization were promoted, and rh-aFGF application can improve the healing rate (62.5% vs. 30.5%), decrease the delayed union (16.7% vs. 50%). Long-time follow-up showed rh-aFGF can restrain the granulation tissue (3.2% vs. 13.6%), recurrent sinusitis (10.6% vs. 31.8%) and nasal polyps and vesicle (85.2% vs. 71.2%). **Conclusions** rh-aFGF can promote wound healing after nasal polyp surgery, also it can decrease the sequelae after surgery.

【Key words】 Fibroblast growth factor; Nasal polyp; Wound healing

鼻内镜手术是利用高分辨、可变换视角的Hopkins内镜开展的鼻窦手术,在此发生严重并发症的危险性较大,操作时要注意保留中鼻甲,在中

鼻甲及眶纸板之间操作,清楚地辨别眶纸板、筛板、泪骨等重要结构,彻底清除病变,最大限度地保留恢复鼻窦生理功能^[1]。鼻息肉手术往往创伤较大,且创面为深部隐蔽创面因此较容易出现感染,不容易痊愈。另外,鼻息肉手术患者,往往有大剂量或长期激素使用历史,激素的大剂量使用,造成伤口的难以愈合^[2]。因此研究显示鼻息肉手术患者术后8周,依然存在分泌物较多、复发性息肉、窦口组

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.01.022

作者单位: 050000 石家庄,河北省中医院呼吸科(谷红霞);白求恩国际和平医院耳鼻咽喉头颈外科(邸斌);石家庄市第一医院耳鼻喉科(陈月华)

通讯作者: 谷红霞, Email: 1946952573@qq.com

织增生等术后后遗症,甚至有报道约4%~7%的患者有延迟愈合现象^[3]。因此鼻息肉手术采用药物干预促进创伤的愈合显得较为重要。本研究采用前瞻性随机对照试验方法评价重组人酸性成纤维细胞生长因子(rh-aFGF)对鼻息肉术后的愈合及术后后遗症的影响,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料: 入选标准: (1) 患者经我院鼻内镜诊断为鼻息肉, 鼻息肉诊断标准及临床分型依据参照1997年海口标准^[4]; (2) 年龄12~60岁, 男女不限; (3) 患者有不同程度的阻塞、脓涕; 试验方案需通过委员会批准, 患者签署知情同意书。排除标准: (1) 妊娠或哺乳妇女; (2) 合并有鼻咽癌或其他恶性肿瘤; (3) 患者在试验过程给予了其他促进愈合的药物或耗材; (4) 患者合并有过敏性鼻炎, 过敏性哮喘; (5) 鼻腔存在真菌性感染。

2. 治疗方法: 手术全部采用局麻。表面麻醉用1%丁卡因肾上腺素棉片, 充分麻醉收敛鼻腔鼻道黏膜, 2%利多卡因加适量肾上腺素(1:40), 作鼻丘、中鼻道黏膜下及中鼻甲外侧缘浸润麻醉。用电动切割器切除鼻息肉后, 按Messerklinger术式依次切除钩突和筛泡, 开放上颌窦, 结合鼻窦CT及术中探查病变情况酌情开放额窦、后筛、蝶窦。用切割器修整各窦口黏膜创缘, 注意保护正常黏膜组织^[5]。两组术后, 给予生理盐水冲洗鼻腔, 并局部给予常规抗生素(庆大霉素, 8万U)、止血药物(氨甲苯酸, 0.1g)、激素(地塞米松, 5mg)或引流治疗。同时治疗组给予2支rh-aFGF(上海腾瑞制药有限公司生产, 批号: S20133423)溶于20ml生理盐水冲洗, 至第4周最后一次冲洗鼻腔后, 常规用吸收性明胶海绵及凡士林纱布填塞鼻腔, 24~48h后取出后给予1%麻黄碱收敛鼻腔黏膜。出院后定期随访(每周随访一次, 直至第8周), 表面麻醉下鼻内镜检查术腔情况, 清理分泌物、肉芽、囊泡及复发性息肉, 防止鼻腔、术腔及窦口粘连, 并采用rh-aFGF(1支/10ml 0.9%NS)冲洗术腔。对照组仅采用生理盐水冲洗。

3. 观察指标: 于术后48h, 术后2周进行症状体征评分^[6-7]。肉芽生长情况: 0: 无, 1: 限于中鼻道, 2: 超出中鼻道但没有完全阻塞壁腔, 3: 完全阻塞壁腔; 渗出物: 0: 无, 1: 干净稀薄, 2: 介

于两者之间, 3: 脓性黏稠; 上皮化: 0: 无, 1: 轻度, 2: 中度, 3: 重度; 疼痛: 0: 咳嗽时无疼痛, 1: 咳嗽时才有疼痛发生, 2: 深度呼吸时有疼痛发生而安静时无疼痛, 3: 静息状态下有疼痛可以忍受, 4: 静息状态下有剧烈疼痛难以忍受; 创缘水肿: 0: 无, 1: 轻度, 2: 中度, 3: 重度。随访4周, 采用鼻内镜观察创面愈合情况, 记录患者的愈合时间, 住院时间, 延迟愈合的发生、鼻腔粘连发生。随访8周观察患者的行囊泡、水肿黏膜、肉芽增生、分泌物评分。并记录窦口周围组织增生情况, 延迟愈合(超过15d)发生, 嗅觉恢复情况。

3. 统计学处理: 采用SAS 8.0软件, 计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料采用百分数及频数表示。等级资料采用Ridit分析。检验标准均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。资料方差齐性, 则采用 t 检验或 χ^2 检验, 若方差不齐则采用秩和检验。

结 果

1. 一般资料: 共入选患者144例, 近期随访均未发现有患者脱落, 远期随访脱落17例, 其中治疗组脱落11例, 对照组脱落6例, 由于治疗组较多患者在第4周就已经出现完全愈合, 患者第8周随之不参与本课题组随访。两组性别、年龄、病程、创面面积, 嗅觉灵敏, 分型、分期合并疾病及手术历史可比, 无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

2. 近期症状与体征评分(表2): 随访2周, 治疗组患者肉芽生长, 上皮化评分改善, 较对照组改善明显, 并具有统计学差异($P < 0.05$)。两组渗出物, 边缘水肿, 疼痛评分比较, 治疗后均有明显改善, 两组间并不具有统计学差异($P < 0.05$)。

3. 愈合情况比较(表3): 治疗组2周内愈合率, 治疗组达62.5%, 对照组为30.5%, 两组具有统计学差异($P < 0.05$), 另外两组愈合时间分别为(4.2 ± 1.4)d, (5.8 ± 1.6)d, 两组比较亦具有统计学差异($P < 0.05$)。治疗2周后, 治疗组有12例并未出现有明显改善的上皮化, 对照组则有36例发生, 两组比较有统计学差异($P < 0.01$)。

4. 远期症状体征评分(表4): 术后8周, 治疗组肉芽增生、囊泡、复发性息肉评分改善优于对照组, ($P < 0.05$)。分泌物, 水肿评分两组并无统计学差异($P > 0.05$)。

5. 远期愈合情况(表5): 术后8周, 治疗组

表1 两组患者临床基线分析

组别	例数 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	平均创面面积 ($\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)	合并嗅觉 下降(例)	分型(I/II/ III型, 例)	分期(I/II/ /III期, 例)	合并鼻甲肥大/鼻 中隔偏曲(例)	前期手术 历史(例)
治疗组	72(42/30)	26.1 ± 5.3	4.2 ± 1.1	5.2 ± 1.4	51	38/12/8	27/28/3	12/14	8
对照组	72(46/26)	27.8 ± 4.5	4.4 ± 1.3	5.1 ± 1.1	48	36/11/6	24/24/5	13/16	6
t/χ^2 值	1.742	0.905	1.238	1.176	0.882	1.436	1.872	1.447	1.577
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 两组患者近期症状与体征评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肉芽生长情况	上皮化	渗出物	边缘水肿	疼痛
治疗组	术后3d	72	1.1 ± 0.8	1.2 ± 0.7	3.1 ± 0.4	2.3 ± 0.8
	术后2周		2.4 ± 1.2 ^{ab}	2.6 ± 1.4 ^{ab}	2.1 ± 0.5 ^b	1.5 ± 0.8 ^b
对照组	术后3d	72	1.2 ± 0.9	1.3 ± 0.7	3.6 ± 0.8	2.5 ± 0.5
	术后2周		1.3 ± 0.8	1.4 ± 0.9	1.7 ± 1.1 ^b	1.8 ± 0.7 ^b

注: ^a: 两组间比较, $P < 0.05$; ^b: 同组治疗前后比较, $P < 0.05$

表3 两组愈合情况比较

组别	例数	愈合率[例,(%)]	住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	延迟愈合[例,(%)]
治疗组	72	45(62.5)	4.2 ± 1.4	12(16.7)
对照组	72	22(30.5)	5.8 ± 1.6	36(50)
χ^2 值		6.012	4.508	7.488
P 值		0.014	0.031	0.0052

表4 两组远期症状与体征评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	分泌物	肉芽增生	囊泡	复发息肉	水肿
治疗组	术后2周	61	2.5 ± 1.4	2.6 ± 1.5	2.1 ± 1.2	2.5 ± 0.8
	术后8周		1.1 ± 1.3 ^b	1.3 ± 1.4 ^{ab}	1.2 ± 0.7 ^{ab}	1.2 ± 0.6 ^{ab}
对照组	术后2周	66	2.5 ± 1.2	2.4 ± 1.5	2.2 ± 0.7	2.6 ± 0.9
	术后8周		1.2 ± 0.8 ^b	2.2 ± 0.9	2.7 ± 1.1	1.8 ± 0.7 ^b

注: ^a: 两组间比较, $P < 0.05$; ^b: 同组治疗前后比较, $P < 0.05$

表5 两组远期愈合情况比较

组别	例数	愈合率[例,(%)]	完全愈合时间(d, $\bar{x} \pm s$)	嗅觉完全恢复[例,(%)]	延迟愈合[例,(%)]
治疗组	61	56(91.8)	17.6 ± 6.4	52(85.2)	2(3.2)
对照组	66	52(78.7)	25.4 ± 7.2	47(71.2)	7(10.6)
χ^2 值		4.175	7.226	4.802	3.644
P 值		0.038	0.002	0.032	0.042

表6 两组远期术后后遗症发生率[例, (%)]

组别	例数	息肉复发	窦口狭窄	术后创面瘙痒	术后创面疼痛
治疗组	61	2(3.2)	3(4.9)	7(10.6)	4(6.5)
对照组	66	9(13.6)	11(16.7)	21(31.8)	4(19.6)
χ^2 值		4.381	5.693	4.825	6.107
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

愈合率, 嗅觉完全恢复率显著高于对照组, 并具有统计学差异 ($P < 0.05$)。另外治疗组完全愈合时间、延迟愈合发生率均显著小于对照组 ($P < 0.05$)。

6. 远期术后后遗症(表6): 术后8周, 结果显示, 相比于对照组, rh-aFGF 可显著减少息肉复发, 窦口狭窄, 及术后创面瘙痒疼痛的发生 ($P < 0.05$)。

7. 不良反应: 治疗组, 43 例应用 rh-aFGF 超

过8周, 72 例均应用超过2周, 并未发生与对照组具有统计学差异的不良事件发生。治疗前后检查患者心、肝、肾功能, 并未发现有临床意义的改变。

讨论

鼻内镜手术开展三十余年来, 慢性鼻窦炎鼻息肉的治愈率得到明显提高。鼻内镜手术较传统的手

术方式具有视角宽阔、视野清晰、操作准确、手术程序简化以及创伤小和免除颅面部切口等优点^[8]。功能性鼻内窥镜手术(FESS)的基本原理是彻底切除窦口鼻道复合体阻塞性病变,以改善鼻腔鼻窦通气引流,利于鼻腔鼻窦黏膜纤毛清除功能的恢复,从而促进鼻腔鼻窦黏膜慢性炎症病变的消退。手术后术腔创面愈合是黏膜良性转归和上皮化发展与病理性改变2种机制的相互竞争性生长过程,这一时期大约需要3个月。这个过程可能出现2种结果^[9]:(1)黏膜向良性转归和向上皮化发展占优势,最终完成上皮化;(2)以病理性改变为主流,即囊泡、肉芽、息肉生长和结缔组织增生,最终导致术腔粘连、瘢痕形成及窦口狭窄或闭锁,形成迁延性炎症。因此如何使术腔黏膜向良性转归和上皮化,在与病理性改变相互竞争的过程中占优势是手术治疗成败的关键。常见的病理性改变是:(1)术腔内血痂和伪膜,是由创面渗血和纤维素渗出形成;(2)保留的中鼻甲和窦黏膜水肿和(或)肿胀;创面单发、多发性囊泡,外观为光滑和灰白色,囊内为水肿液;(3)局部单发性息肉^[10]。因此促进创伤部位上皮化,缩短愈合时间,同时减少病理性改变,减少息肉的发生,减少病理组织的增生,有着重要的临床意义。rh-aFGF是第三代重组成纤维细胞生长因子,相比于第二代重组成纤维细胞生长因子,其成酸性,其与酪氨酸相关受体的亲和力为碱性成纤维细胞生长因子的200倍左右,因此其修复能力可能更强,另外酸性环境使其穿透性更强,可以渗透过术后创面,达到修复的深层。本研究采用rh-aFGF治疗后,愈合时间明显缩短,住院时间有一定的缩短,延迟愈合发生率明显下降^[10],在创伤愈合后期,rh-aFGF可减少上皮病理性改变,减少复发息肉及窦口周围组织增生^[11],动物实验已证实其可以刺激真皮细胞、肌肉细胞、骨组织细胞生长、增殖,因此有利于上皮化,但是病理性增生却往往是细胞过度增殖所导致的,这就产生的生长的“矛盾”,认为成纤维细胞生长因子刺激细胞生长可能加速息肉及窦口周围的组织的增生^[12],这给较多的临床医务工作者带来了困惑。但本研究发现,成纤维细胞生长因子的应用,不仅并未造成这些病理性的增生,反而减少了这些病理性改变的发生率。

研究发现^[13],病理性增生主要与细胞畸形增生有关,畸形增殖会引起填充体积过大,另外炎症因子、水肿等均会造成细胞生长畸形或造成细胞过快的填充,诸多方面原因共同造成窦口过度增生,引发伤口瘢痕,引起复发性息肉的发生,aFGF在创伤后期可能一方面通过调节NF- κ B信号通路,减少炎症因子对细胞畸形生长的影响,另外一方面可能促进细胞有规律性的增生填充,因此减少细胞填充体积的畸形^[14]。因此有利于降低鼻息肉手术病理性的改变。然本研究限于研究条件,并不能开展细胞受体及分子生物学研究,因此其机制尚需要进一步探究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会. 慢性鼻窦炎鼻息肉内窥镜手术后综合处理意见[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2001(3): 81-84.
- [2] 薄李伟, 徐源, 刘海燕. 慢性鼻窦炎鼻息肉内窥镜手术后应用中药物治疗的临床观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2003(5): 27-29.
- [3] 倪敏, 张瑶琳. 经鼻内镜手术治疗鼻窦炎及鼻息肉 126 例[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012(1): 188.
- [4] 王玉霞, 刘秀英, 张美玲. 鼻内镜下鼻息肉及鼻窦炎 152 例手术护理观察[J]. 中国医药导报, 2009(15): 98-99.
- [5] 刘丽庭, 刘丹, 沈斌, 等. 鼻内镜手术对慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉患者临床症状和生活质量的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2008(5): 56-60.
- [6] 顾晓. 鼻息肉患者肺功能特点的分析及临床意义[D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [7] 赵继军. 疼痛护理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 24.
- [8] 蔡其刚, 赵永宏, 胡海涛, 等. 鼻内镜手术治疗儿童慢性鼻窦炎和鼻息肉 106 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007(2): 43-44.
- [9] 曹定国, 周汝滨, 廖霞, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子对神经细胞损伤的保护作用. 广东医学院学报, 2007, 25: 126-128.
- [10] Bjornsson TD, Dryjski M, Tluczek J, et al. Acidic fibroblast growth factor promotes vascular repair [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(19): 8651-8655.
- [11] 李校堃, 许华, 付小兵, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子促进创伤愈合的研究[J]. 中国药科大学学报: 自然科学版, 2002, 33(4): 312-315.
- [12] 李效堃, 许华, 赵文, 等. 重组人酸性成纤维细胞生长因子皮肤用药的药理学[J]. 药学报, 2002, 37(6): 424-427.
- [13] Thomopoulos S, Kim HM, Das R. The effects of exogenous basic fibroblast growth factor on intrasynovial flexor tendon healing in a canine model[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(13): 2285-2293.
- [14] 余瑛, 蔡绍哲, 夏玉先, 等. 酸性成纤维细胞生长因子研究进展[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(2): 125-128.

(收稿日期: 2013-10-29)

(本文编辑: 梁雷)