

## · 短篇论著 ·

## 应用 rh-aFGF 对鼻息肉术后创面后遗症的影响

蔡丽 李健鹰 邸斌

**【摘要】** 目的 观察重组人酸性成纤维细胞生长因子(rh-aFGF)对鼻息肉术后后遗症的影响。方法 入选患者143例鼻息肉手术患者,随机分为两组,治疗组72例,安慰剂组71例。在常规治疗基础上,安慰剂组术中或术后给予生理盐水冲洗,治疗组术中或术后给予rh-aFGF冲洗(25 000 U/支×2支+20 ml生理盐水),同时两组术后均常规给予抗生素、止血药物、激素药物、抗组胺药物。手术48 h后,治疗组每日采用1支rh-aFGF冲洗鼻腔,连续给药2~4周。观察术后3、7、14、30 d创面愈合情况,同时随访3个月观察患者术后后遗症发生率。结果 近期随访研究显示,治疗组与安慰剂组在随访2周的伤口完全愈合率为44.4%(32/72) vs. 25.4%(18/71),  $\chi^2=5.98$ ,  $P=0.014$ ; 随访4周的伤口完全愈合率为90.3%(65/72) vs. 78.9%(56/71),  $\chi^2=4.92$ ,  $P=0.027$ ; 平均完全愈合时间为(15.2±4.9) d vs. (20.6±5.5) d,  $t=2.904$ ,  $P=0.004$ , 均具有统计学差异( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。远期随访显示rh-aFGF可显著减少窦口狭窄、术后创面瘙痒、慢性疼痛的发生,促进嗅觉的恢复[90.3%(65/72) vs. 70.4%(50/71)],  $\chi^2=4.86$ ,  $P=0.029$ ]。结论 rh-aFGF可促进手术创面愈合,减少手术后创面后遗症。

**【关键词】** 成纤维细胞生长因子1; 鼻息肉; 伤口愈合; 后遗症

近10年来,鼻内镜手术有了长足的进展。通过规范处理,一般上皮化都能很好,只是时间问题。但由于存在患者病情、术者技巧、术后护理等一些因素,可能造成患者鼻甲损伤,鼻窦损伤,泪骨损伤等,致使创面愈合延迟<sup>[1-2]</sup>。因此鼻息肉手术后采用主动促进愈合的药物,刺激伤口愈合,减少手术后后遗症非常重要<sup>[3]</sup>。重组人酸性成纤维细胞生长因子多用于促进创面愈合的治疗中,尤其在慢性溃疡创面(包括外伤后残余创面、糖尿病溃疡、血管性溃疡和褥疮)愈合中效果显著<sup>[4]</sup>。本研究于2013年2月至2014年2月开展,通过入选143例鼻息肉手术患者,观察术中术后应用重组人酸性成纤维细胞生长因子是否具有促进愈合,减少鼻息肉术后后遗症的作用。研究结果现报道如下。

### 一、资料与方法

1. 研究对象: 入选标准: 年龄12~66岁,性别不限; 患者经过鼻内镜明确诊断为鼻息肉,诊断标准参照1997年海口标准<sup>[5]</sup>; 患者知情同意。排除标准: 合并鼻咽癌,上颌窦肿瘤,内翻性乳头状瘤,鼻腔真菌侵袭性感染或处于细菌感染期患者,妊娠哺乳妇女,合并有过敏性哮喘者。本研究采用前瞻

性、临床随机对照试验设计,共入选143例,根据统计学专家通过SAS软件产生随机数字分为两组,治疗组72例,安慰剂组71例,两组均常规随访3个月,随访主要采用门诊随访方式联合电话随访方式。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史可比,无统计学差异( $P>0.05$ )。见表1。

2. 治疗方法: 两组术式选择的原则一致,根据患者鼻息肉的具体情况选择麻醉的方式。表面麻醉采用1%丁卡因肾上腺素棉片,鼻丘、中鼻道黏膜下及中鼻甲外侧缘采用浸润麻醉,鼻腔鼻道黏膜采用2%利多卡因加适量肾上腺素(1:40)。麻醉后,采用电动切割器切除鼻息肉,后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<sup>[6]</sup>。在常规治疗基础上,安慰剂组术中或术后给予生理盐水冲洗,治疗组术中或术后给予重组人酸性成纤维细胞生长因子(rh-aFGF,上海腾瑞制药有限公司生产,规格:25 000 U/支,批号:S20133423,生产日期:2013年1月23日)冲洗(2支+20 ml生理盐水),同时两组术后均常规给予抗生素,止血药物,激素药物、抗组胺药物。手术48 h后,治疗组每日采用1支rh-aFGF冲洗鼻腔,连续给药2~4周。出院后定期随访,麻醉并清理分泌物、肉芽、囊泡及复发

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.14.039

作者单位: 050011 石家庄市第一医院耳鼻喉科(蔡丽、李健鹰); 白求恩国际和平医院耳鼻喉头颈外科(邸斌)

通讯作者: 邸斌, Email: 695134054@qq.com

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)
治疗组	72(41/31)	27.5±6.8	5.5±1.8	4.8±1.9	52	8/48/16	36/25/11	11/15
安慰剂组	71(39/32)	28.7±5.9	5.3±2.0	5.0±2.1	48	12/45/14	34/21/16	8/13
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 两组愈合情况及感染情况

组别	例数	2周愈合率[例,(%)]	4周愈合率[例,(%)]	延迟愈合率[例,(%)]	平均完全愈合时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	术后感染率[例,(%)]
治疗组	72	32(44.4)	65(90.3)	5(6.9)	15.2±4.9	9(12.5)
安慰剂组	71	18(25.4)	56(78.9)	13(18.3)	20.6±5.5	23(32.4)
$\chi^2/t$ 值		5.98	4.92	4.96	2.904	7.81
P值		0.014	0.027	0.029	0.004	0.004

性息肉,采用 rh-aFGF (1支/10 ml 生理盐水) 冲洗鼻腔,安慰剂组仅给予生理盐水冲洗及治疗。

3. 观察指标: 近期指标: 于术后第 3、7、14、30 天随访观察患者创面愈合情况,判定标准<sup>[7]</sup>: (1) 治愈: 症状消失, 窦口开放良好, 窦腔黏膜上皮化, 无脓性分泌物; (2) 好转: 症状改善明显, 窦腔黏膜部分区域水肿、肥厚或肉芽形成, 含少量分泌物; (3) 无效: 症状无改善, 术腔粘连, 窦口狭窄或闭锁, 有脓性分泌物或息肉。感染情况, 判定标准可见鼻塞、流涕、嗅觉减退或消失、味觉下降等<sup>[8]</sup>。远期指标: 随访 6 个月, 采用鼻内镜观察患者窦口创面情况, 息肉复发情况、窦口狭窄情况, 并记录患者嗅觉改善情况及不良反应发生情况。

4. 统计学分析: 采用 SAS 8.0 统计软件进行数据处理分析, 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。资料方差齐性时采用 *t* 检验或  $\chi^2$  检验, 若方差不齐则采用秩和检验, 等级资料采用 Ridit 分析, 不良反应发生率采用卡方检验。检验标准均采用双侧检验, 以  $P < 0.05$  为具有统计学差异。

## 二、结果

1. 伤口愈合情况: 治疗组与安慰剂组在随访 2 周的伤口完全愈合率为 44.4% (32/72) vs. 25.4% (18/71),  $\chi^2 = 5.98, P = 0.014$ ; 随访 4 周的伤口完全愈合率为 90.3% (65/72) vs. 78.9% (56/71),  $\chi^2 = 4.92, P = 0.027$ ; 延迟愈合发生率为 6.9% (5/72) vs. 18.3% (13/71),  $\chi^2 = 4.96, P = 0.029$ ; 术后感染发生率为 12.5% (9/72) vs. 32.4% (23/71),  $\chi^2 = 7.81, P = 0.004$ ; 平均完全愈合时间为 (15.2±4.9) d vs. (20.6±5.5) d,  $t = 2.904, P = 0.004$ ; 均具有统计学差异 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 2。

2. 远期术后后遗症: 术后 12 周, rh-aFGF 治

疗后, 与安慰剂组相比, 窦口狭窄发生率为 5.6% (4/72) vs. 18.3% (13/71),  $\chi^2 = 5.00, P = 0.026$ ; 嗅觉改善率为 90.3% (65/72) vs. 70.4% (50/71),  $\chi^2 = 4.86, P = 0.029$ ; 术后创面瘙痒发生率为 11.1% (8/72) vs. 31.0% (22/71),  $\chi^2 = 5.84, P = 0.018$ ; 术后创面慢性疼痛发生率为 6.9% (5/72) vs. 19.7% (14/71),  $\chi^2 = 5.29, P = 0.022$ , 均具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表3 两组远期术后后遗症发生率[例, (%) ]

组别	例数	窦口狭窄	嗅觉改善	术后创面瘙痒	术后慢性疼痛
治疗组	72	4(5.6)	65(90.3)	8(11.1)	5(6.9)
安慰剂组	71	13(18.3)	50(70.4)	22(31.0)	14(19.7)
$\chi^2$ 值		5.000	4.860	5.840	5.290
P值		0.026	0.029	0.018	0.022

3. 不良反应: rh-aFGF 治疗后, 有 12 例发生瘙痒, 患者可耐受, 一般无需处理。安慰剂组 3 例出现瘙痒, 两组瘙痒发生率比较为 16.7% (12/72) vs. 4.2% (3/71),  $\chi^2 = 6.159, P = 0.014$ , 具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。心、肝、肾功能两组治疗前后均无明显改变。

## 三、讨论

鼻息肉为鼻部常见病, 是由于极度水肿的鼻腔鼻窦黏膜在重力作用下逐渐下垂而形成<sup>[9]</sup>。鼻息肉患者往往合并有炎症 (如鼻窦炎、过敏性鼻炎、鼻甲肥大), 导致慢性感染进而可能造成渗出增加, 尤其是脓性分泌物的渗出增加<sup>[10]</sup>。鼻息肉摘除手术只是一种简单的手术, 但术后创面愈合不良往往导致患者发生胀痛、出血、粘连等后遗症, 严重影响患者的生活质量<sup>[11]</sup>。因此采用主动的措施促进术后伤口上皮化具有积极的临床意义。

rh-aFGF 是第三代重组成纤维细胞生长因子,

其 pH 值 5.0~5.5, 其通过与酪氨酸相关受体结合, 激活 RAS-MAPK 信号通路, 刺激细胞的增殖与修复, 促进伤口的愈合和爬皮<sup>[12]</sup>。有研究证实 rh-aFGF 的亲合力为碱性成纤维细胞生长因子的 200 倍左右, 促进伤口的愈合时间可进一步缩短 2 d<sup>[13]</sup>。本研究采用 rh-aFGF 治疗后, 缩短愈合时间约 7 d, 30 d 愈合率显著高于安慰剂组, 术后感染发生率明显低于安慰剂组, 并具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 通过远期随访, 发现 rh-aFGF 可显著减少术后后遗症如术后鼻腔瘙痒、疼痛、窦口狭窄发生率 ( $P < 0.05$ )。

本研究初步发现, 通过促进愈合的价值主要在于减少术后后遗症发生率, rh-aFGF 一方面刺激细胞的增殖, 促进伤口的爬皮完成, 减少术后感染的发生, 可能有利于预防术后窦口再次狭窄, 鼻腔瘙痒的发生<sup>[14]</sup>。另外有研究显示 rh-aFGF 可同时激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 减少炎症因子与该信号通路的相关受体结合, 减少炎症引起的术后后遗症的发生<sup>[15-16]</sup>。减少术后后遗症最终的目的是改善鼻息肉患者的生活质量, 因此在术后使用主动促进伤口愈合的药物具有较高的临床意义, 值得临床推广。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会. 慢性鼻窦炎鼻息肉鼻内镜手术后综合处理意见[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2001, 36(3): 237-240.
- [2] 薄李伟, 徐源, 刘海燕. 慢性鼻窦炎鼻息肉鼻内镜手术后应用中药治疗的临床观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2003, 11(5): 228-230.
- [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, 14(1): 186.
- [4] 谷红霞, 邸斌, 陈月华. 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[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(1): 100-103.
- [5] 马福泉. 鼻息肉鼻窦术后术腔填塞物的选择体会[J]. 内蒙古中医药, 2014, 3(10): 11-12.
- [6] 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, 22(5): 434-438.
- [7] 林虹, 于延凯, 汤勇. 慢性肥厚性鼻炎鼻息肉鼻内镜术后第二天局部糖皮质激素应用促进创面愈合[J]. 中国医药科学, 2011, 1(20): 185-186.
- [8] 张罗, 韩德民. 解读英国变态反应和临床免疫学会鼻鼻窦炎和鼻息肉诊治指南[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2009, 16(5): 287-291.
- [9] 周依兰. 鼻内镜下手术治疗鼻窦炎鼻息肉 76 例效果观察[J]. 中国乡村医药, 2011, 12(1): 36.
- [10] 吴静娴, 朱秋蓓, 张速勤, 等. 常年性变应性鼻炎鼻中隔黏骨膜下切除术后疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2008, 14(4): 273-277.
- [11] 侯俊胜. 康复新对功能性鼻内镜术后黏膜上皮化影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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]. 药理学报, 2002, 37(6): 424-427.
- [15] 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.
- [16] 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: 2014-04-10)

(本文编辑: 梁雷)

蔡丽, 李健鹰, 邸斌. 应用 rh-aFGF 对鼻息肉术后创面后遗症的影响 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 ( 14 ): 2747-2749.