

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201802014

· 论著 ·

可吸收医用膜预防和治疗中耳粘连的实验研究

柴先奇¹, 黄若葵¹, 何英²

(1. 汕头大学医学院附属粤北人民医院耳鼻咽喉科, 广东 韶关 512000; 2. 南方医科大学南方医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510515)

摘要: **目的** 探讨可吸收医用膜(粘克)对耳科术后中耳粘连的预防作用。**方法** 选取听阈正常、无耳科疾病的正常豚鼠36只,随机分为3组,均通过堵塞咽鼓管来诱发中耳黏膜炎性渗出改变,在豚鼠的中耳鼓岬部植入粘克阻隔材料(试验组1),并在另外两组的豚鼠中耳内植入硅胶片(试验组2)和不植入任何材料(对照组)作为对照,每组豚鼠分别在术后15 d和90 d各处死6只,以了解可吸收医用膜阻隔中耳粘连的作用。**结果** 植入粘克材料的豚鼠听力阈值改变较小,与其他两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对植入阻隔材料后豚鼠的听泡进行病理形态学观察显示:与其他两组形成大量纤维肉芽组织和大片坏死相比,粘克材料组形成的纤维肉芽组织较少,且形成局限性包裹,并有腔隙形成,有效的阻隔了粘连。**结论** 粘克材料具有更好的生物相容性,是很好的阻隔中耳粘连的生物材料。

关键词: 可吸收医用膜;粘连;中耳炎;生物材料;豚鼠

中图分类号:R764.2

文献标识码:A

[中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2018,24(2):152-155]

Experimental study on application of absorbable medical film to prevent and cure middle-ear adhesive

CHAI Xian-qi¹, HUANG Ruo-kui¹, HE Ying²

(1. Department of Otolaryngology, Yuebei People's Hospital Affiliated to Shantou University School of Medicine, Shaoguan 512000, China; 2. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nanfang Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of absorbable medical film for the prevention of postoperative middle ear adhesion. **Methods** 36 guinea pigs with normal hearing threshold and without ear diseases were included in this study. The animals were randomly and equally divided into three groups. In order to induce otitis media, all guinea pigs underwent permanent clogging of the eustachian tube. Meanwhile, an absorbable medical film was implanted on the promontory surface of animals in the experiment group I and a silicon member in the experiment group II. The animals of the control group received only clogging without implantation. At the 15th and 90th day after the process, 6 animals in each group were sacrificed to observe the preventive effect of implants on middle ear adhesion. **Results** The threshold change in the experiment group I was smaller than those in the experiment group II and the control group respectively, their differences were statistically significant (both $P < 0.05$). Histopathological study of the tympanic bullae demonstrated less granulomatous and fibrous tissue, localized encapsulation with development of lacunae in the experiment group I, which indicated that the absorbable medical film had good preventive effect for postoperative middle ear adhesion. **Conclusion** With good biocompatibility, absorbable medical film is an excellent biological material to prevent middle ear adhesion.

Key words: Absorbable medical film; Adhesion; Otitis Media; Biomaterial; Guinea pig

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(2): 152-155]

粘连性中耳炎是中耳炎后遗症和耳外科的常见

并发症之一^[1],手术是其治疗的主要手段,但术后容易发生新的粘连。有文献报道,优质的阻隔材料可以有效的预防和阻止再粘连,使手术达到满意的效果^[2]。本研究通过听性脑干反应(auditory brain-

stem response, ABR) 的测试、病理切片等手段来观察在豚鼠鼓岬部植入可吸收医用膜(粘克)后其听力和病理形态学的改变,以了解可吸收医用膜阻隔粘连的作用,并进一步比较不同阻隔材料阻隔粘连的差异,从而为临床上预防和治疗中耳粘连提供可靠而实用的阻隔材料。

1 资料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选择健康成年白色豚鼠 36 只,体重 350 ~ 400 g,雌雄不拘(由南方医科大学实验动物中心提供),耳廓反射灵敏,电耳镜检查排除外耳道及中耳病变。

1.1.2 阻隔材料 可吸收医用膜(粘克®)(上海致远生物医疗器械有限公司,批号 01010107,规格 70 mm × 40 mm × 0.05 mm);硅胶片(咸阳市西北橡胶塑料研究设计院提供)。

1.1.3 主要仪器 电钻(上海光电技术有限公司, XSZ-2 型);Smart EP 脑干诱发电位仪(美国智听公司);显微镜(上海医疗仪器股份有限公司医疗光学仪器厂,型号 SXP-1C)。

1.2 方法

1.2.1 分组 36 只豚鼠随机分为 3 组,每组 12 只,选定右耳为术耳,共 36 耳。所有豚鼠均堵塞其右侧咽鼓管,并分别植入粘克(实验组 1)、硅胶片(实验组 2)和不植入阻隔材料(对照组)。各组豚鼠分别于术后 15、90 d 分期处死 6 只,处死时观察其鼓膜和鼓室内情况。

1.2.2 手术方法 3% 戊巴比妥钠 40 mg/kg 肌肉注射麻醉,采用耳后切口,分离皮下、颞肌,暴露听泡外侧壁。在手术显微镜下用电钻磨除上鼓室外侧壁,充分暴露上鼓室,并在上鼓室内的锤砧复合体锤骨头部的顶端磨开骨壁,暴露听泡中耳内结构。用生物胶堵塞耳蜗顶端的咽鼓管裂隙,并依据组别分别放置 0.5 cm 大小粘克、硅胶片在鼓岬部,或不放置任何阻隔材料,术后用骨蜡充填骨的缺损部,逐层缝合切口。

1.2.3 听性脑干反应(ABR)和声导抗测试 分别在术前、处死前对豚鼠进行 ABR 和声导抗测试,ABR 测试在声电屏蔽室内进行。刺激音为短声(click 音),刺激声强度为 5 ~ 80 dB SPL,每 5 dB 为一档依次递减,确定阈值。声导抗测试在安静环境下进行,选择合适的橡胶耳塞,适当调整探头使之与外耳道密封,记录术前术后的鼓室声导抗图。

1.2.4 病理切片制备 豚鼠麻醉后,采用 10% 多聚甲醛活体心脏灌注固定,快速断头,取出双侧听泡。经脱钙、脱水后石蜡包埋、切片,HE 染色。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学处理,各组均数间比较,采用单向方差分析,各组在术后不同时间的两组均数比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 堵塞豚鼠咽鼓管前后的鼓室导抗图

术前正常豚鼠的鼓室导抗图均为“A”型曲线(图 1),术后因堵塞了其咽鼓管,并在鼓室内放置了阻隔材料,术后 15 d 和 90 d 鼓室导抗图呈“B”型(18 侧)或“C”型(16 侧)曲线。

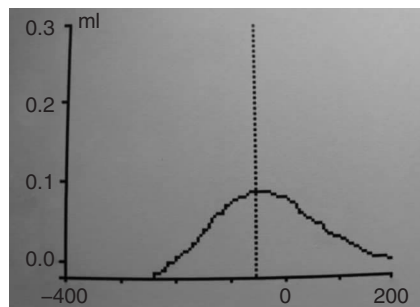


图 1 正常豚鼠鼓室导抗图

2.2 各组术前术后反应阈值比较

术前 36 只正常豚鼠的 ABR 阈值为 (14.17 ± 7.46) dB,术后 15 d 和 90 d 各组豚鼠在处死时的 ABR 阈值见表 1。术后 90 d,实验组 2 和对照组各有 1 只豚鼠死亡。

术后 15 d 处死豚鼠时,实验组 1、实验组 2 和对照组的阈值较试验前明显提高,差异均具有统计学意义($P = 0.000$),而实验组 1 和实验组 2 与对照组之间均存在显著差异($P = 0.004$ 和 $P = 0.025$),实验组 1 与实验组 2 之间无显著差异($P = 0.389$)。

术后 90 d 处死豚鼠时,各试验组和对照组的阈值较试验前明显提高,差异均有统计学意义($P = 0.000$)。而有所不同的是实验组 1 与对照组之间均存在显著差异($P = 0.03$ 和 $P = 0.002$),实验组 2 与对照组之间差异无统计学意义($P = 0.232$)。

表1 各组术后反应阈值均数比较 (耳, $\bar{x} \pm s$)

组别	术后 15 d		术后 90 d	
	耳数	阈值	耳数	阈值
实验组 1	6	38.33 ± 7.53 [*]	6	44.17 ± 7.36 ^{* &}
实验组 2	6	42.50 ± 8.22 [*]	5	59.00 ± 12.94 [#]
对照组	6	54.17 ± 8.61	5	67.00 ± 9.75 [#]

注: * 表示与对照组比较差异具有统计学意义; & 表示与 90 d 的实验组 2 比较差异具有统计学意义; # 表示与 15 d 处死组比较差异具有统计学意义

2.3 各组术后病理切片

正常对照组鼓岬处黏膜为立方或扁平上皮(图2), 上皮下组织疏松, 富含血管, 无明显炎症反应。术后 15 d, 实验组 1(粘克 + 堵塞)和实验组 2(硅胶片 + 堵塞)鼓岬处黏膜轻度增厚、水肿, 少量慢性炎细胞浸润, 黏膜下血管轻度扩张、充血(图3、4), 而对照组鼓岬处的黏膜明显增厚, 炎症及血管反应更为明显(图5)。术后 90 d, 实验组 1(粘克 + 堵塞)中可见一小块未分解吸收的粘克材料, 其周围被少量炎性肉芽组织包裹, 局部可见片状坏死, 但其与周围仍有明显的腔隙, 粘连反应较轻(图6)。实验组 2(硅胶片 + 堵塞)中可见大量的肉芽组织和纤维瘢痕组织,

几乎充填整个听泡(图7)。而对照组中仅见中耳和内耳大片坏死, 炎性肉芽组织增生不明显(图8)。

3 讨论

粘连性中耳炎是指各种原因所致的鼓膜与鼓室黏膜之间发生的广泛粘连, 致使鼓室腔部分或全部封闭, 正常中耳黏膜被瘢痕组织或纤维结缔组织替代的一种中耳病变, 是慢性中耳炎晚期表现形式之一, 治疗上有相当大的难度。其引发的主要原因有: ①咽鼓管狭窄、阻塞或功能障碍; ②慢性化脓性中耳炎反复发作; ③乳突气化不良; ④中耳手术损伤鼓室内黏膜等。早在 1986 年 Wolfman 等^[3] 就通过灼烧豚鼠的咽鼓管形成鼓膜内陷袋, 造成鼓膜与鼓岬粘连, 并且其早期和晚期的组织学变化与临床上粘连性中耳炎相似, 因此, 可以作为粘连性中耳炎研究的可靠动物模型。本试验通过从上鼓室进入豚鼠中耳腔内堵塞咽鼓管鼓室端的开口咽鼓管裂隙, 从而避免了切开豚鼠的软腭和灼烧鼻咽部的咽鼓管口, 在达到了封闭其咽鼓管效果的同时, 明显的减少了对豚鼠的损伤, 降低了死亡率。

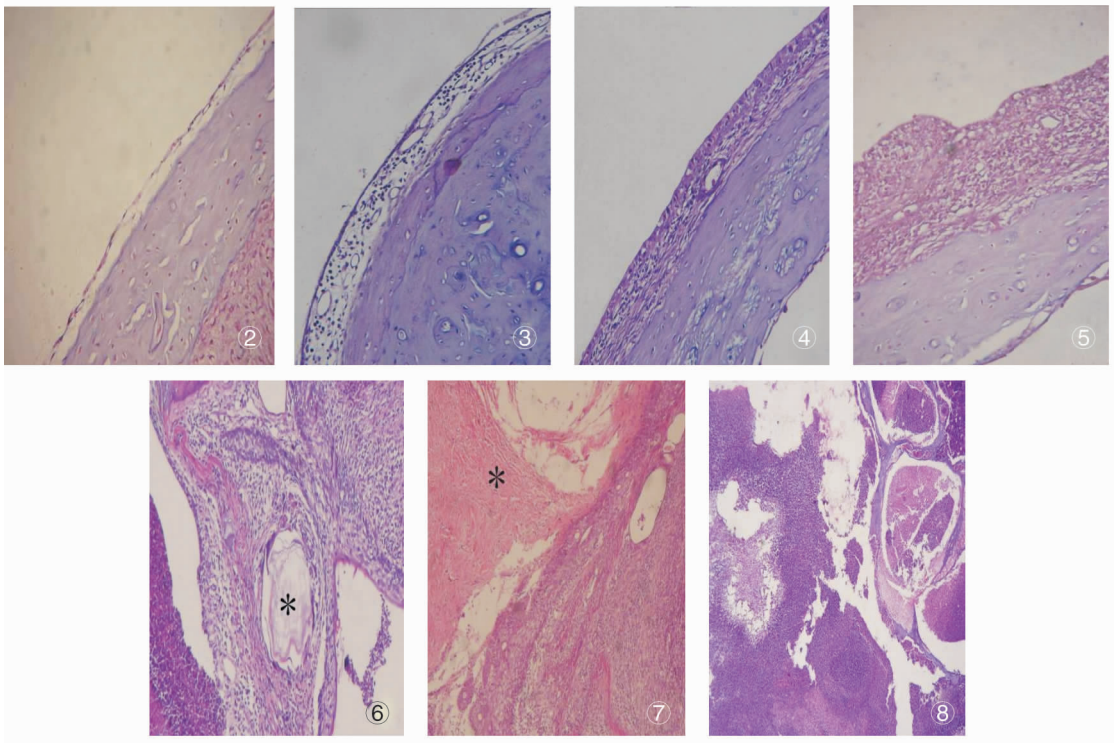


图2 正常鼓岬处黏膜 (HE × 200) 图3 术后 15 d 实验组 1 鼓岬处黏膜 (HE × 200) 图4 术后 15 d 实验组 2 鼓岬处黏膜 (HE × 200) 图5 术后 15 d 对照组鼓岬处黏膜 (HE × 200) 图6 术后 90 d 实验组 1 中粘克材料 (*) 被少量肉芽组织包裹, 有腔隙形成 (HE × 200) 图7 术后 90 d 实验组 2 大量纤维肉芽组织 (*) 形成 (HE × 200) 图8 中耳和内耳内大片坏死 (HE × 200)

可吸收医用膜(粘克)是以高分子量聚-DL-乳酸为基本原料制成的聚合物,它的主要特点如下:①具有良好的生物相容性,对组织刺激性很小;②具有良好的柔韧性,质地软,贴附性好;③具有良好的通透性,能保证营养物质的正常交换;④具有可吸收性,能在体内完全降解为乳酸单体,参与机体的代谢,最终经三羧酸循环形成二氧化碳和水,无细胞毒性和无致癌性^[4-5]。该材料已被美国FDA批准用于医学使用,包括体内植入^[6]。本试验在豚鼠中耳腔内植入阻隔材料后,分别在15d和90d处死豚鼠来观察其急性期和慢性期的听力学及病理形态学改变。从实验结果可以看出,阻隔材料在短期内有效的降低了豚鼠中耳黏膜的急性期反应,而长期放置后实验组1(粘克+堵塞)中粘克材料被少量肉芽组织包裹,形成纤维性囊肿,有效的阻隔了与周围组织的粘连,而实验组2(硅胶片+堵塞)的豚鼠中耳腔内形成大量纤维肉芽组织,充填整个中耳腔,病理学改变明显比实验组1严重,因此,粘克材料具有更好的生物相容性,能有效的预防和治疗中耳粘连。且粘克是一种可降解吸收的高分子材料,在阻隔粘连的同时可分解吸收,避免了长期留置于中耳腔中,因此更适合于在临床上应用。

目前,临床上可吸收医用膜(粘克)在骨科及妇产科等手术中应用较多。刘宇洲等^[7]对23例手部屈肌腱Ⅱ区损伤修复后的患者随访,分为置膜组(A组)和对照组(B组),A组用粘克聚-DL-乳酸可吸收医用膜包绕肌腱缝合端,B组不放置防粘连带,4~6周后均行主动屈伸指锻炼,并对屈指深肌腱修复后的功能进行评定,结果显示:A组和B组有统计学差异,在Ⅱ区屈肌腱损伤修复中,聚乳酸防粘连带膜具有良好的预防肌腱粘连作用。闫文杰等^[8]对125例行宫腔镜下粘连分离术的重度宫腔粘连患者随机分为:A组(40例)取出球囊导尿管后宫内置入圆形IUD,B组(41例)置入IUD+宫腔内注射透明质酸钠,C组(44例)置入IUD+可吸收生物医用膜,术后2个月复查宫腔镜,评估粘连修复情况,结果显示:C组的平均内膜厚度、宫腔容积、血流指数等指标明显优于A组和B组,宫腔粘连分离术后宫内置入可吸收生物医用膜包裹的IUD具有良好的治疗效果和预防粘连复发的作用。而目前可吸收医用膜在临床上耳科手术中的应用还未见相关报道,其在临床上能否有效的预防和治疗中耳粘连尚待下

一步研究。

通过本次实验研究,发现粘克可吸收医用膜能有效的降低豚鼠鼓室黏膜急性期和慢性期反应所引起阈值的改变,且同豚鼠中耳腔内黏膜具有很好的生物相容性,能有效的预防中耳粘连,为粘克可吸收医用膜在临床上的应用提供了可靠的理论依据。

参考文献:

- [1] 黄德亮. 粘连性中耳炎[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1996, 31(4): 251-253.
Huang DL. Adhesive otitis media[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology, 1996, 31(4): 251-253.
- [2] Goldenberg RA, Emmet JR. Current use of implants in middle ear surgery[J]. Otol Neurotol, 2001, 22(2): 145-152.
- [3] Wolfman DE, Chole RA. Experimental retraction pocket cholesteatoma[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1986, 95(6 Pt 1): 639-644.
- [4] Iliopoulos J, Cornwall GB, Evans RO, et al. Evaluation of a bio-absorbable polylactide film in a large animal model for the reduction of retrosternal adhesions[J]. J Surg Res, 2004, 118(2): 144-153.
- [5] 胡稷杰, 裴国献, 全大萍, 等. 新型聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)支架的细胞相容性研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2005, 7(4): 358-362.
Hu JJ, Pei GX, Quan DP, et al. Cellular compatibility of a new type of polylactic glycolic acid(PLGA) scaffold[J]. Chinese Journal of Orthopaedic Trauma, 2005, 7(4): 358-362.
- [6] Parizek M, Douglas TE, Novotna K, et al. Nanofibrous poly(lactide-co-glycolide) membranes loaded with diamond nanoparticles as promising substrates for bone tissue engineering[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 1931-1951.
- [7] 刘宇洲, 劳杰. 聚乳酸防粘连带在Ⅱ区屈肌腱损伤修复中的临床应用[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2014, 11(4): 45-48.
Liu YZ, Lao J. Clinical application of polylactic acid absorbable membrane in flexor tendon of Ⅱ zone repair[J]. Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study, 2014, 11(4): 45-48.
- [8] 闫文杰, 庞湘力, 皮洁, 等. 可吸收生物医用膜预防重度宫腔粘连术后粘连复发的临床疗效[J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(3): 186-189.
Yan WJ, Pang XL, Pi J, et al. Absorbable biomedical membrane-embedded intrauterine device in prevention of recurrence after hysteroscopic adhesiolysis for severe intrauterine adhesion[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2016, 15(3): 186-189.

(收稿日期:2017-09-07)