

DOI: 10.12235/E20220633

文章编号: 1007-1989 (2023) 10-0021-05

论 著

内镜下应用新型组织工程材料修复喉返神经损伤引起的声带麻痹的效果*

周阳¹, 方亮², 王路遥², 吕广超³, 谭强⁴, 王浩然⁵, 谢俊涛⁵, 周海燕⁶, 殷青⁶,
潘银根⁷, 张杰²

[1.上海市胸科医院(上海交通大学医学院附属胸科医院) 采购中心, 上海 200030; 2.上海市胸科医院(上海交通大学医学院附属胸科医院) 胸外科, 上海 200030; 3.吉林大学白求恩第一医院 胸外科, 吉林 长春 130021; 4.上海市胸科医院(上海交通大学医学院附属胸科医院) 肿瘤外科, 上海 200030; 5.复旦大学附属肿瘤医院 胸外科, 上海 200032; 6.上海契斯特医疗科技有限公司, 上海 201499; 7.启东市人民医院 烧伤整形科, 江苏 启东 226200]

摘要: **目的** 探讨内镜下应用新型组织工程材料修复喉返神经损伤引起的声带固定的效果。**方法** 选取上海市胸科医院患者10例。其中, 男6例, 女4例, 平均(63.00±9.00)岁, 均为胸外科术后出现声音嘶哑症状, 喉镜或食管镜证实为声带麻痹。在喉镜/食管镜下使用脱细胞真皮基质注射喉成形术治疗声带麻痹, 采用嗓音障碍指数(VHI)和嗓音相关生活质量(V-RQOL)量表评估患者术前、术后3、10、20和30 d的嗓音功能。**结果** 手术过程顺利, 患者无过敏, 术后无出血等并发症。90% (9/10) 的患者VHI有改善, 100% (10/10) 的患者在治疗后V-RQOL有所改善。趋势回归分析发现, 在接受手术治疗后, VHI和V-RQOL都有下降趋势。术后随访1年, 所有患者嗓音恢复良好, 其V-RQOL最低。**结论** 脱细胞真皮基质注射喉成形术, 可以有效、安全地治疗因喉返神经损伤引起声带麻痹所致的喉功能不全, 值得临床应用。

关键词: 食管癌; 喉返神经; 声带注射喉成形术; 脱细胞真皮基质

中图分类号: R735.1

Effect of endoscopic repair of vocal fold paralysis caused by laryngeal nerve injury using a novel tissue engineering material*

Zhou Yang¹, Fang Liang², Wang Luyao², Lü Guangchao³, Tan Qiang⁴, Wang Haoran⁵,
Xie Juntao⁵, Zhou Haiyan⁶, Yin Qing⁶, Pan Yingen⁷, Zhang Jie²

[1.Purchasing Center, Shanghai Chest Hospital (Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine), Shanghai 200030, China; 2.Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital (Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine), Shanghai 200030, China; 3.Department of Thoracic Surgery, the First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China; 4.Department of Oncology Surgery, Shanghai Chest Hospital (Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine), Shanghai 200030, China; 5.Department of Thoracic Surgery, Shanghai Fudan University Cancer Center, Shanghai 200032, China;

收稿日期: 2022-10-13

* 基金项目: 上海交通大学医学院2021年度“技术转移推广项目”(No: ZT202113)

[通信作者] 张杰, E-mail: zhangjie2289@hotmail.com; Tel: 18930598097

6.Shanghai Chester Medical Technology Company, Shanghai 201499, China; 7.Department of Burn and Plastic Surgery, Qidong People's Hospital, Qidong, Jiangsu 226200, China]

Abstract: Objective This paper will discuss the clinical effects of using a novel tissue engineering material for endoscopic repair of laryngeal nerve damage-induced vocal fold paralysis. **Methods** 10 patients were selected, including 6 males and 4 females with a mean age of (63.00±9.00) years. All the patients presented with hoarseness symptoms after thoracic surgery, and laryngoscopy/esophagoscopy confirmed vocal fold paralysis. Under laryngoscopy/esophagoscopy, acellular dermal matrix injection laryngeal reconstruction was used to treat vocal fold paralysis, and the voice function of patients was evaluated before surgery and 3, 10, 20, and 30 days after surgery using two scales: voice handicap index (VHI) and voice-related quality of life (V-RQOL). **Results** The surgical procedure was smooth, and there were no allergic reactions or complications such as bleeding after surgery. 90% (9/10) of patients self-assessed improvement in VHI, and 100% (10/10) of patients reported improvement in V-RQOL after treatment. Trend regression analysis found that there was a downward trend in the VHI and V-RQOL after surgical treatment. At 1-year postoperative follow-up, all patients had better voice recovery, with the lowest V-RQOL related to voice. **Conclusion** Injection laryngoplasty using acellular dermal matrix can effectively and safely treat vocal fold paralysis caused by laryngeal nerve damage, resulting in voice disorders. It is worthy of clinical application.

Keywords: esophageal cancer; laryngeal nerve; injection laryngoplasty; acellular dermal matrix

胸部恶性肿瘤人群的声带功能障碍是多因素的,可能是因人体胸部或者颈部的医源性迷走神经或喉返神经损伤引起;也可能是因胸腔或颈腔肿瘤的神经压迫所引起,导致声音限制、运动耐力下降和误吸,会降低患者生命质量(quality of life, QOL)^[1]。在过去的几十年中,许多声带麻痹和误吸的癌症患者,被迫接受永久性气管切开术和/或肠饲管手术。在肺癌、食管癌和甲状腺癌等手术后,喉功能不全的肿瘤患者很常见,而声带注射喉成形术的发展,为患者提供了一种微创的声带康复方法^[2]。有文献^[3]报道,采用透明质酸行声带注射,可以修复术后声带麻痹。采用胶原、自体筋膜、羟基磷灰石钙凝胶等进行声带注射,已取得了较好的临床效果^[4]。国内开展声带注射修复喉返神经损伤的医院较少,多采用皮肤上切口取脂肪组织后注射,但易造成额外的创伤,且使用不方便,需要专门的高压注射器,临床有待新一代组织器官再生修复材料的研发应用。本研究使用脱细胞真皮基质注射喉成形术,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取上海市胸科医院胸外科术后病理诊断为食管

癌/肺癌,且术后出现声音嘶哑症状,喉镜或食管镜证实声带麻痹的患者10例。其中,男6例,女4例,平均(63.00±9.00)岁。

纳入标准:胸外科术后喉返神经损伤引起的声带麻痹;食管等恶性肿瘤压迫神经引起的声带麻痹;喉镜或食管镜证实为声带麻痹等。排除标准:涉及喉镜或上呼吸道异物、急性炎症、感染、恶性肿瘤迅速发展或疾病迅速发展者;因精神或情感原因引起的双侧喉瘫痪和声带障碍者;对胶原注射产品过敏者。本研究由上海市胸科医院伦理委员会审批通过(No: KS20292)。

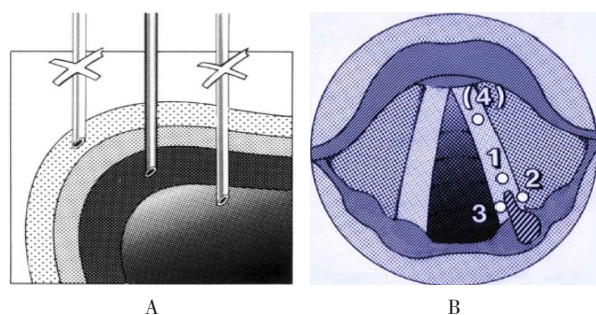
1.2 材料

选用脱细胞真皮基质注射液0.5 g(生产厂家:江苏优创生物医学科技有限公司;规格:粒径<0.5 mm),溶于5 mL生理盐水中。穿刺针(生产厂家:上海契斯特医疗科技有限公司)。

1.3 方法

采用脱细胞真皮基质注射喉成形术。在全身麻醉下通过直接喉镜/食管镜进行。为了便于声带及声带旁暴露,使用6号或6.5号的麻醉单腔气管导管。在声带固有层深部的3至4个部位,使用穿刺针进行注射。如果将脱细胞真皮基质注射到正确的位置,则可

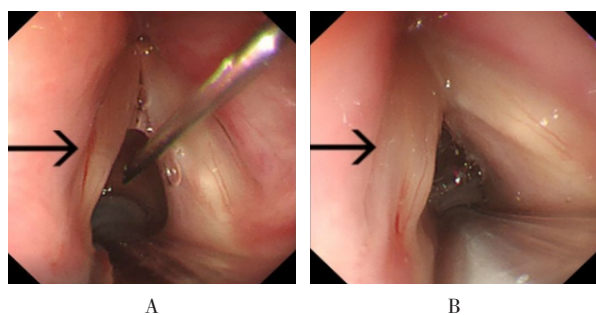
以观察到声带的游离边缘体积增大,向喉中位移位。两个主要注射部位位于声带突的前侧和旁侧(图1)。根据笔者的注射经验,进行20%~30%的过度校正。中间位声带麻痹导致声带萎缩,注射后可以看到声带的游离缘体积增大,向喉正中移位。见图2。一般建议1个月后进行第二次注射,6例患者总共行两次以上的注射。



A: 将针正确插入固有层(声带)的深部,必须避免插入浅表部分(Reinke间隙)或声带;B: 主要注入点(1为声带突前面,2为声带突外侧,3为声带突内侧,4为前侧)。

图1 脱细胞真皮基质正确注射部位

Fig.1 Correct injection site of acellular dermal matrix



A: 注射前;B: 正确注射后;箭头指声带。

图2 注射前后对比

Fig.2 Comparison between pre- and post- injection

1.4 疗效评估

采用嗓音障碍指数^[5](voice handicap index, VHI)和嗓音相关生活质量^[6](voice-related quality of life, V-RQOL)量表对临床疗效进行评估,于术前、术后3、10、20和30 d进行记录和评估。

1.5 相关量表

1.5.1 VHI 量表 VHI量表分为生理、功能和情感3块内容,每块包含10个条目^[7]。从主观感受出发进

行自我描述。自我描述的严重程度分为5级:0分表示没有,1分表示很少,2分表示有时,3分表示经常,4分表示总是^[8]。得分越高,嗓音障碍越严重。

1.5.2 V-RQOL 量表 V-RQOL量表分为生理-功能和社会-情感^[9]两块内容,每块内容包含10个条目。从主观感受出发进行自我描述。自我描述的严重程度分为5级:1分为没有,2分为少量,3分为中量,4分为大量,5分为极差^[9]。得分越高,嗓音障碍越严重。利用VHI和V-RQOL评分进行疗效标准拟合界定,即:在完全避免受到临床医生干扰的情况下,患者以自我评估方式对嗓音相关量表内容进行打分^[10]。

1.6 统计学方法

使用GraphPad Prism 9.1.0版软件完成统计分析与绘图,并在R语言(4.0.0版)下进行验证。采用单因素重复测量方差分析,检验患者术后是否有改善,并使用趋势回归分析法,检验术后是否存在系统性的改善或恶化。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后情况

手术后无过敏或并发症发生。术后3 d,所有患者声音嘶哑症状缓解。术后随访1年,患者生活质量均有改善。

2.2 疗效评估

治疗后,9例(90%)患者VHI有改善,10例(100%)患者V-RQOL有改善。单因素重复测量方差分析发现,不同时段VHI与V-RQOL都存在明显差异(VHI: $F = 9.72$, $P = 0.003$; V-RQOL: $F = 5.66$, $P = 0.018$)。见表1。趋势回归分析发现,VHI和V-RQOL在术后都有明显的下降趋势,且差异有统计学意义(VHI: 斜率为-3.717, $P = 0.000$; V-RQOL: 斜率为-1.600, $P = 0.002$)。术后1年对行2次声带注射的患者进行随访,结果显示:VHI为(20.34 ± 2.86)分,V-RQOL为(2.65 ± 1.56)分,与第2次注射后30 d比较,明显下降,差异均有统计学意义(VHI: $F = 3.41$, $P = 0.000$; V-RQOL: $F = 29.47$, $P = 0.006$)。

表 1 不同时间点 VHI 和 V-RQOL 比较 (分, $\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of VHI and V-RQOL at different time points (points, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 3 d	术后 10 d	术后 20 d	术后 30 d	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
VHI							
第一次(<i>n</i> = 10)	70.90±11.30	63.10±14.00	60.60±16.00	61.20±14.50	63.30±13.60	9.72	0.003
第二次(<i>n</i> = 6)	66.00±10.93	57.50±11.32	53.50±13.23	54.30±15.39	54.10±20.11		
V-RQOL							
第一次(<i>n</i> = 10)	31.10±9.30	26.90±8.40	25.00±9.70	25.20±9.80	26.90±9.20	5.66	0.018
第二次(<i>n</i> = 6)	27.30±9.89	24.50±9.41	23.50±9.75	24.10±10.26	23.50±10.89		

3 讨论

3.1 导致单侧声带麻痹的原因

单侧声带麻痹多由颈部或胸部的医源性迷走神经损伤、喉返神经损伤和胸腔或头颈肿瘤的侵犯压迫神经所致。许多患有声带麻痹的恶性肿瘤患者,采取永久气管切开术和/或肠饲管手术,声带质量较差,还可能因声音限制和误吸,降低生命质量,注射喉成形术的发展,为患者提供了一种微创的声带康复方法^[11]。

3.2 注射喉成形术的临床发展及注射材料的选择

注射喉成形术最初于 1911 年由 BRÜNING 等^[12]实施,用针头将石蜡注射到声带中。20 世纪 80 年代,耳鼻喉科医生开始使用牛胶原蛋白制剂来增强声带。FORD 等^[10]使用牛胶原蛋白植入物 Zyderm 用于声带注射。牛胶原蛋白注射的问题,主要起因于受体对异种移植蛋白的超敏性。20 世纪 70 年代发明了自体皮细胞培养技术^[13],1995 年, LIVESEY 等^[14]先后制成无细胞真皮基质, WAINRIGHT 等^[15]开展了无细胞真皮基质的临床研究。

脱细胞真皮基质具有生物相容性,易注射,是一款安全材料,能有效地改善声门功能不全症状,改善长期声音嘶哑。相对于国外在注射喉成形术方面的长时间的产品研究,目前,国内缺少国家市场监督管理总局批准的,用于声带注射或注射喉成形术的产品。绝大多数耳鼻咽喉科和头颈外科医生使用自体脂肪注射,以改善声门不全导致的症状,治疗发声障碍。近年来,也有少数临床医生使用透明质酸^[16]来改善喉发声功能,以治疗发声障碍。

本研究使用新型组织工程材料脱细胞真皮基质^[17],对因手术造成喉返神经损伤引起声带麻痹的患

者,进行声带修复治疗。治疗时使用的脱细胞真皮基质,是国家市场监督管理总局批准的临床注册产品,在美容整形、创面修复等领域中的临床应用效果较好^[18]。颗粒脱细胞真皮的免疫原性不强,生物相容性好,容易注射到声带固有层深层的韧带部分,起到“生物支架”的作用,且炎症反应小。本研究中,患者声音嘶哑和误吸等症状,在初次治疗后,都有较为明显的改善,并且无并发症出现。部分患者由于需要放化疗或自身问题等因素,没有接受第二次治疗,导致治疗效果欠佳。

3.3 笔者的经验

声带注射治疗后,肿瘤复发压迫导致的声音嘶哑,再次注射效果不佳。部分患者接受第一次注射后,第二次未进行注射,导致治疗效果不能达到预期,需进行 2 至 3 次注射,才能达到最佳效果。声带注射不仅在短期有效,在 2 个月以后(距离第二次注射 30 d)还能有持续效果。患者主观评判对效果的判断有一定影响。因此,为得到相对客观的结果,一般需要两位及以上的医生对患者的主观评价进行评估。

综上所述,使用标准化脱细胞真皮基质注射喉成形术,治疗因喉返神经损伤引起的声带麻痹,安全有效,值得临床应用。

参 考 文 献:

- [1] TAN M, WOO P. Injection laryngoplasty with micronized dermis: a 10-year experience with 381 injections in 344 patients[J]. Laryngoscope, 2010, 120(12): 2460-2466.
- [2] REMACLE M, ECKEL H E. Surgery of the larynx and trachea[M]. Berlin: Springer, 2010.
- [3] 刘美畅, 徐洁洁. 声带注射透明质酸后嗓音质量状况[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(6): 665.
- [3] LIU M C, XU J J. Voice quality after injection of hyaluronic acid

- into vocal cords[J]. Journal of Audiology and Speech Diseases, 2014, 22(6): 665. Chinese
- [4] 胡建道, 张建耀, 江涛, 等. 内镜下微创外科技术在声带疾病的临床应用[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(8): 697-699.
- [4] HU J D, ZHANG J Y, JIANG T, et al. Endoscopic minimally invasive surgery for vocal cord diseases[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2010, 10(8): 697-699. Chinese
- [5] 徐文, 李红艳, 胡蓉, 等. 嗓音障碍指数量表中文版信度和效度评价[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(9): 670-675.
- [5] XU W, LI H Y, HU R, et al. Analysis of reliability and validity of the Chinese version of voice handicap index (VHI)[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2008, 43(9): 670-675. Chinese
- [6] 徐婷, 余蓉, 周琦, 等. 应用中文版嗓音活动及参与量表评估嗓音疾病患者生活质量的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(10): 987-990.
- [6] XU T, YU R, ZHOU Q, et al. The clinical study of Chinese version of voice activities and participation profile in patients with voice disorder[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 33(10): 987-990. Chinese
- [7] 韩艳艳, 王刚, 李芳, 等. 乌鲁木齐市 11 689 名中学教师咽喉疾病调查分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(7): 302-305.
- [7] HAN Y Y, WANG G, LI F, et al. Urumqi 11 689 secondary school teachers of throat disease investigation[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2012, 26(7): 302-305. Chinese
- [8] 於子卫, 庞正, 董频. 嗓音障碍指数对嗓音外科手术效果评估的价值[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(3): 227-230.
- [8] YU Z W, PANG Z, DONG P. The application of Chinese modified VHI scale to the clinical evaluation of patients with voice disorder pre-and post-operatively[J]. Journal of Audiology and Speech Diseases, 2011, 19(3): 227-230. Chinese
- [9] 惠芬芬, KIM HA-KYUNG, 戴欣云. 成人嗓音相关生活质量评估(V-RQOL)的地域、职业、年龄差异研究[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2016, 14(5): 328-332.
- [9] HUI F F, KIM H K, DAI X Y. The differences of the voice-related quality of life (V-RQOL) measured by Chinese healthy adults in region, profession and age[J]. Chinese Scientific Journal of Hearing and Speech Rehabilitation, 2016, 14(5): 328-332. Chinese
- [10] FORD C N, BLESS D M, LOFTUS J M. Role of injectable collagen in the treatment of glottic insufficiency: a study of 119 patients[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992, 101(3): 237-247.
- [11] 徐驰宇, 闫燕, 马芙蓉. 声带运动障碍的手术治疗进展[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(5): 455-458.
- [11] XU C Y, YAN Y, MA F R. Progress of surgical treatment for vocal cord movement disorders[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2016, 16(5): 455-458. Chinese
- [12] 杜晨, 闫燕, 王丽. 声带注射填充材料的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(7): 658-661.
- [12] DU C, YAN Y, WANG L. Research progress of vocal fold injection fillers[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2014, 14(7): 658-661. Chinese
- [13] 蒋南红, 余於荣. 无细胞真皮基质的研究进展[J]. 实用临床医学, 2007, 8(4): 125-126.
- [13] JIANG N H, YU Y R. Research progress on acellular dermal matrix[J]. Practical Clinical Medicine, 2007, 8(4): 125-126. Chinese
- [14] LIVESEY S A, HERNDON D N, HOLLYOAK M A, et al. Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for reconstruction of viable dermis[J]. Transplantation, 1995, 60(1): 1-9.
- [15] WAINRIGHT D J. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of fullthickness burns[J]. Burns, 1995, 21(4): 243-248.
- [16] 黄冬雁, 杨伟炎, 王荣光. 透明质酸在声带中的作用[J]. 国外医学: 耳鼻咽喉科学分册, 2005, 29(5): 279-281.
- [16] HUANG D Y, YANG W Y, WANG R G. The role of hyaluronic acid in the vocal fold[J]. Otolaryngology Foreign Medical Sciences, 2005, 29(5): 279-281. Chinese
- [17] 赵欢欢, 袁梦聆, 刘毅. 脱细胞真皮基质与自体脂肪移植后移植物中巨噬细胞的变化[J]. 中国美容整形外科杂志, 2023, 34(8): 488-490.
- [17] ZHAO H H, YUAN M L, LIU Y. Changes of macrophages in grafts after decellularized dermal matrix and autologous fat transplantation[J]. Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery, 2023, 34(8): 488-490. Chinese
- [18] 刘顺财, 肖玲, 陈玲, 等. 脱细胞真皮基质对烧伤损伤修复的研究进展[J]. 中国医疗美容, 2023, 13(2): 54-57.
- [18] LIU S C, XIAO L, CHEN L, et al. Research progress of acellular dermal matrix in the repair of burn injury[J]. China Medical Cosmetology, 2023, 13(2): 54-57. Chinese

(吴静 编辑)

本文引用格式:

周阳, 方亮, 王路遥, 等. 内镜下应用新型组织工程材料修复喉返神经损伤引起的声带麻痹的效果[J]. 中国内镜杂志, 2023, 29(10): 21-25.

ZHOU Y, FANG L, WANG L Y, et al. Effect of endoscopic repair of vocal fold paralysis caused by laryngeal nerve injury using a novel tissue engineering material[J]. China Journal of Endoscopy, 2023, 29(10): 21-25. Chinese