

显微手术联合 A 型肉毒素注射 治疗声带突肉芽肿

马丽晶¹ 肖洋¹ 叶京英¹ 杨庆文¹ 王军¹

[摘要] 目的:研究喉显微外科手术联合 A 型肉毒素局部注射对声带突肉芽肿的治疗效果。方法:28 例声带突肉芽肿患者,采用全身静脉麻醉,经口插入气管导管,支撑喉镜暴露病变,在显微镜下应用喉显微剪刀及 CO₂ 激光切除病变,8-0 可吸收缝线对位缝合创缘黏膜,封闭创面,在患侧甲杓肌分四点注射 A 型肉毒素 8~15 u,术后给予布地奈德气雾剂雾化治疗 1 周;伴胃食管返流者给予抑酸治疗。结果:所有患者注射侧声带术后 2~3 d 出现运动障碍。术后 1 个月,28 例患者手术创面愈合良好,注射侧声带活动受限;术后 3 个月,双侧声带活动正常,声带突黏膜光滑。随访 1 年以上,1 例患者于术后 2 个月时发现肉芽肿复发,治愈率为 96.4%。结论:以喉显微手术联合 A 型肉毒素局部注射治疗声带突肉芽肿,能够缩短治疗时间,提高治愈率。

[关键词] 声带突肉芽肿;外科手术;A 型肉毒素
doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.02.012
[中图分类号] R767.4 **[文献标志码]** A

Surgical excision and botulinum toxin A injection for vocal process granuloma

MA Lijing XIAO Yang YE Jingying YANG Qingwen WANG Jun

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ministry of Education, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: wmzi2002@163.com

Abstract Objective: To study the efficacy of treatment with microsurgery in combination with local injection of type A botulinum toxin for vocal process granuloma. **Method:** 28 patients with vocal process granuloma received endotracheal intubation under general anesthesia. The lesion was removed with micro-scissor and CO₂ laser under a self-retaining laryngoscope and microscope. The incision and mucous membrane surrounding the wound was closed with 8-0 absorbable suture. 4-point injection of botulinum toxin type A 8-15 u was then performed along the thyroarytenoid muscle and arytenoid muscle of the same side. Postoperative medication was administered based on disease causes. **Result:** All patients experienced vocal cord dyskinesia of the injected side 2-3 days after surgery. At 1 month after the surgery, wound healing was good in all the 28 patients, and the vocal cord movement was limited at the injected side. At 3 months, movement of the bilateral vocal cords was normal, and the vocal cord process mucosa was smooth. Patients were followed up for more than a year, and only one patient had recurrence in 2 months after surgery. The cure rate was 96.4%. **Conclusion:** Combination of laryngeal microsurgery and type A botulinum toxin local injection can shorten the treatment course of vocal process granuloma.

Key words vocal process granuloma; surgery; type A botulinum toxin

声带突肉芽肿是发生在声带后部杓状软骨声带突处的良性疾病,具体的发病机制尚不清楚,但是多项研究表明用声不当,胃食管反流/咽喉返流及气管插管损伤是本病发生的主要诱因^[1-3]。2011 年,Carroll 等^[4]提出声门功能不良可能是难治性声带突肉芽肿的原因之一。声带突肉芽肿的主要症状是声嘶,持续性清嗓,咽痛及咽部异物感。有关声带突肉芽肿的治疗一直是有争议的。传统治

疗包括纠正不正确的发声习惯^[5],抑制潜在的刺激因素(应用 H₂ 受体阻滞剂,质子泵抑制剂治疗胃食管返流等)^[6],病变内注射 A 型肉毒素^[7],或者糖皮质激素^[8],都不能达到完全满意的效果。对于保守治疗无效的病例,建议采用手术切除的方式,但是手术切除后的高复发率使得很多耳鼻咽喉科医师望而却步^[9]。考虑到声带突肉芽肿病因的多因素性,以及各种治疗方式的优缺点,近年来学者们开始采用联合治疗方式治疗声带突肉芽肿,取得了较为理想的治疗效果^[10-11]。我们对 2010-01-2012-06 期间来我科就诊,经保守治疗无效的 28 例

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈外科教育部重点实验室(北京,100730)
通信作者:王军, E-mail: wmzi2002@163.com

声带突肉芽肿患者,采用显微手术切除及A型肉毒素局部注射的联合治疗方式,并对这些病例的诊治经过及治疗效果进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

28例声带突肉芽肿患者,男23例,女5例;年龄25~74岁,平均49岁。收集全部患者的基本情况、病史、既往治疗经过以及临床症状。根据频闪喉镜的检查结果,采用Farwell分级系统^[12]对病变大小进行分级:I级2例,II级6例,III级17例,IV级3例。

1.2 治疗方法

所有患者均采用全身静脉麻醉,经口插入气管导管,选择比正常麻醉时小1~2号的气管导管。用支撑喉镜暴露病变及其所在声带的后端(图1a),在显微镜下用显微剪刀辅以1.0W CO₂激光沿肿物周围完整切除病变(图1b),保护声带突处软骨膜及肿物周围正常黏膜。8-0可吸收缝线(VICRYL R),间断对位缝合创缘黏膜2~3针,封闭创面(图1c)。无菌生理盐水稀释A型肉毒素至10 U/ml,在患侧杓状软骨周围甲杓肌分四点注射8~15 U(图1d)。双侧病变者选择注射左侧甲杓肌。

术后给予吸入用布地奈德混悬液1 mg,2次/d,雾化吸入持续1周;8例有胃食管返流病史者给予埃索美拉唑20 mg,每晚睡前口服1次,连续服用3个月。

1.3 随访及疗效评估

所有患者随访11~58个月,平均28个月。频闪喉镜检查声带活动情况及病变有无复发。采用最长发声时间(maximum phonation time, MPT)及日本音言语医学会制定的主观听觉评估方法——GRBAS进行主观听感知评估。GRBAS即音哑总分度(overall grade of degree, G),粗糙型(rough, R),气息型(breathy, B),无力型(asthenic, A),紧张型(strained, S),并按照严重程度分为:0,正常;1,轻度;2,中度;3,重度。

1.4 统计分析

所有临床数据采用应用配对 t 检验和Wilcoxon秩和检验进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

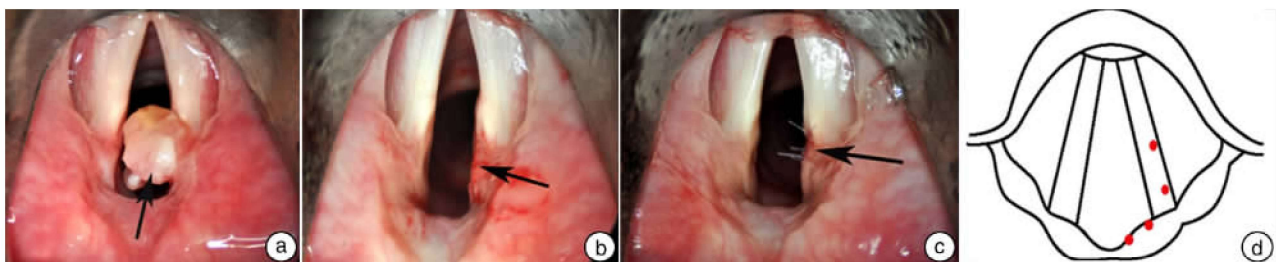
肉芽肿位于左侧声带突17例,右侧9例,双侧2例。28例患者中,26例表现为不同程度的声嘶,8例咽喉痛,16例咽喉部异物感,6例咳嗽,症状持续1~108个月,平均12个月。其中14例患者接受了1~7次手术,18例患者接受了至少3个月以上的质子泵抑制剂的治疗。所有患者均经频闪喉镜检查证实,声带突附近有灰白色或淡红色肉芽样新生物,半球形或分叶状,质地柔软,基底较宽。

28例患者术后均未出现喉水肿,手术标本均经组织病理学证实为肉芽组织。术后第3天,频闪喉镜检查显示注射A型肉毒素侧声带活动受限,患者发音响度低。术后1个月时,手术创面愈合良好,黏膜光滑,未见缝线,注射侧声带运动受限。术后3个月时,除1例患者复发外,其余患者手术创面黏膜光滑,双侧声带运动对称(图2)。该复发患者为男性,术后2个月时病变复发,因患者不愿手术,给予埃索美拉唑镁肠溶片治疗3个月后停药观察,病变仍然存在(Farwell分级为I级),患者无明显症状。

嗓音声学分析结果。与术前(17.3±6.3)相比,术后1个月的MPT(s)(13.5±5.4)平均缩短3.9 s,而术后3个月的MPT(s)(22.6±5.2)平均延长5.3 s($P < 0.05$);与术后1个月相比,术后3个月时的MPT(s)平均增加9.2 s。与术前相比,除了术后1个月时的Rough值外,术后GRB明显改善(表1)。

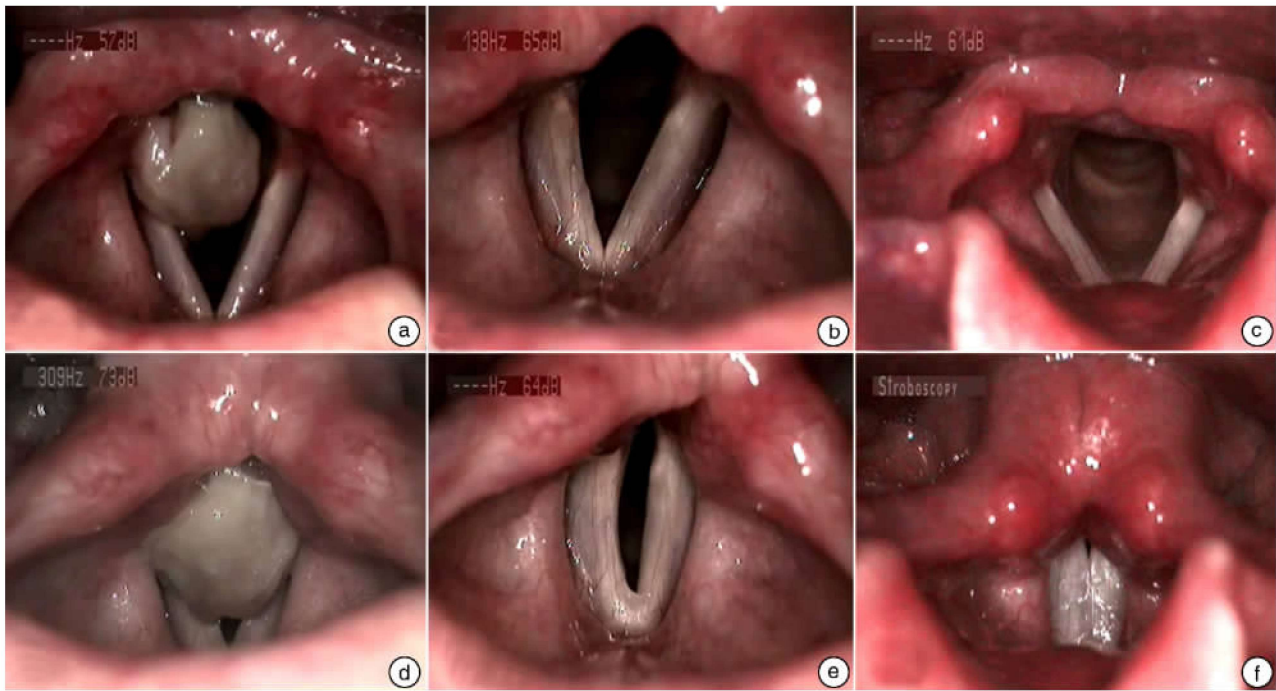
3 讨论

1935年,Jackson等首次报道并描述了声带突接触性肉芽肿,为一种非肿瘤性、肉芽增生性、慢性炎性病变,好发于声带突顶部及其附近。声带突肉芽肿的主要症状是声嘶、咽痛和咽部异物感。在本组病例中,声嘶26例,咽痛8例,咽部异物感8例;



a: 切除前,右侧杓状软骨声带突肉芽样物(箭头所示);b: 切除后(箭头所示);c: 8-0可吸收缝线对缝切除部位黏膜,封闭创面(箭头所示);d: A型肉毒素注射(红点处为进针处)。

图1 显微手术切除及A型肉毒素局部注射过程



a、d:切除前,双侧杓状软骨活动正常;b、e:手术后 3 d,右声带呈弓形,固定于旁正中位;c、f:手术后 3 个月,双侧杓状软骨活动正常,双声带光滑。

图 2 右侧杓状软骨声带突肉芽样新生物

表 1 手术前及手术后 1 个月、3 个月的 GRABS 例(%)

	术前	术后 1 个月	术后 3 个月
Hoarseness(G)			
0	6(21.4)	1(3.6)	23(82.1)
1	11(39.3)	4(14.3)	5(17.9)
2	7(25.0)	12(42.9)	—
3	4(14.3)	11(39.3)	—
Roughness(R)			
0	12(42.9)	10(35.7)	23(82.1)
1	12(42.9)	16(57.1)	5(17.9)
2	3(10.7)	2(7.1)	—
3	1(3.6)	—	—
Breathiness(B)			
0	11(39.3)	1(3.6)	26(92.9)
1	15(53.6)	4(14.3)	2(7.1)
2	2(7.1)	12(42.9)	—
3	—	11(39.3)	—

4 例有轻度到中度呼吸困难(Farwell 分级为Ⅳ级)。研究表明,男性患者发病率高于女性患者^[13],但因气管插管引起者以女性多见,作者认为与女性喉腔相对狭窄、黏膜薄,较男性更容易受到气管插管损伤有关^[14-15]。本组女性病例中 4 例是在气管插管后形成的。

声带突肉芽肿的主要形成机制为声带突黏膜的破损与双侧杓状软骨的相互撞击,即“锤与砧”的理论^[16],作者认为双声带闭合时撞击的最强受力点

为杓状软骨声带突,其表面仅覆盖一层复层鳞状上皮,而缺乏黏膜下层组织的保护,因此在气管插管或双侧杓状软骨碰撞时,此处黏膜极易造成破损;此外胃食管反流患者反流的胃酸也容易对此处黏膜造成损伤,形成杓状软骨软骨膜炎。若此破损未及时愈合,随着杓状软骨的不断碰撞,杓状软骨软骨膜炎会持续存在,继而导致肉芽组织增生,最后覆盖良性增生上皮组织,形成声带突肉芽肿。此外 Yumoto 等^[17]提出,含铁血黄素在声带突上皮下的聚集也是声带突肉芽组织发生发展的重要组织学变化。

目前关于声带突肉芽肿的治疗方法很多,主要是针对病因的治疗,包括纠正不良发音习惯,声音休息,激素雾化、抑酸药物治疗以及 A 型肉毒素局部注射治疗等。Wani 等^[18]应用奥美拉唑或雷尼替丁治疗 18 例患者,14 例在用药后 1~20 个月病变完全消失,平均 10.4 个月;Ylitalo 等^[6]报道了 19 例接受语言疗法的喉接触性肉芽肿患者,随访 19 年,5 例治愈。保守治疗虽然方法简便,但是通常需要较长的治疗时间,患者的长期依从性很难保证。而对于保守治疗无效的患者,或者肉芽肿巨大、堵塞气道,需要解除气道阻塞也是需要考虑手术治疗的。手术能快速解除声嘶及咽部异物感的症状,但单纯手术切除的复发率较高,因此学者们也在探索手术方法的改进。Lin 等^[19]利用 532nm-KTP 激光的能量可以穿透但不损害上皮细胞,并被下层的纤维脉管系统吸收的特点,对 12 例经保守治疗无效

的喉部插管损伤引起的接触性肉芽肿患者进行手术切除。Song 等^[10]利用手术切除加低剂量 X 线照射治疗难治性声带突肉芽肿。我们前期应用显微器械及 CO₂ 激光切除病变,并用 8-0 可吸收线将创面的黏膜缘对位缝合,消灭创面,治疗了 23 例声带突肉芽肿,手术一次治愈率为 78.3%^[20]。

A 型肉毒素具有抑制神经递质乙酰胆碱在突触前膜的停靠与出胞作用,注射后 12~72 h 患侧甲杓肌会出现化学性去神经支配,抑制杓状软骨的内转运动,从而减少发生双声带突的强烈碰撞,此状态可保持 3~6 个月,之后中毒的神经肌肉接头完全复原。考虑到声带突肉芽肿的形成机制与杓状软骨的互相撞击有关,因此抑制杓状软骨运动能够减少碰撞、促进声带突处的黏膜破损修复,降低复发率。我们将 A 型肉毒素局部注射与显微手术切除相结合,一方面在显微镜下用显微剪刀辅以 CO₂ 激光彻底切除病变,以 8-0 可吸收线对位缝合创面黏膜缘;另一方面借助 A 型肉毒素的去神经作用抑制杓状软骨的运动,在患侧甲杓肌上注射 A 型肉毒素 8~15 U,减少双侧杓状软骨的相互碰撞。对于有胃食管返流的 8 例患者同时进行抑酸治疗,消除导致声带突肉芽肿的诱发因素。本研究中 28 例患者随访 1 年以上,仅有 1 例复发,一次治愈率达 96.4%。该复发患者因不愿再次手术,且没有明显临床症状,到目前为止仍在观察中。

声带突肉芽肿病因的复杂性、多样性,决定了其治疗的针对性和综合性。只有综合应用各种治疗方法,才能达到缩短治疗时间,提高治愈率,减少治疗并发症和不良反应的目的。

参考文献

- [1] HOFFMAN H T, OVERHOLT E, KARNELL M, et al. Vocal process granuloma[J]. *Head Neck*, 2001, 23: 1061-1074.
- [2] YLITALO R, RAMEL S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma; a prospective controlled study[J]. *Ann Otol Rhinol*, 2002, 111: 441-446.
- [3] SANTOS P M, AFRASSIABI A, WEYMULLER E A. Risk factors associated with prolonged intubation and laryngeal injury [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 111: 453-459.
- [4] CARROLL T L, GARTNER-SCHMIDT J, STATHAM M M, et al. Vocal process granuloma and glottal insufficiency; an overlooked etiology[J]? *Laryngoscope*, 2010, 120: 114-120.
- [5] LEONARD R, KENDALL K. Effects of voice therapy on vocal process granuloma; a phonoscopic approach [J]. *Am J Otolaryngol*, 2005, 26: 101-107.
- [6] YLITALO R, RAMEI S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma; a prospective controlled study[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, 111: 441-446.
- [7] NASRI S, SERCARZ J A, MCALPIN T, et al. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A[J]. *Laryngoscope*, 1995, 105: 585-588.
- [8] WANG C T, LAI M S, LO W C, et al. Intralesional steroid injection; an alternative treatment option for vocal process granuloma in ten patients[J]. *Clin Otolaryngol*, 2013, 38: 77-81.
- [9] YLITALO R, LINDESTAD P A. A retrospective study of contact granuloma[J]. *Laryngoscope*, 1999, 109: 433-436.
- [10] SONG Y, SHI L, ZHAO Y, et al. Surgical removal followed by radiotherapy for refractory vocal process granuloma[J]. *J Voice*, 2012, 26: 666.e1-5.
- [11] HONG-GANG D, HE-JUAN J, CHUN-QUAN Z, et al. Surgery and proton pump inhibitors for treatment of vocal process granulomas[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 16: 2912-2926.
- [12] FARWELL D G, BELAFSKY P C, REES C J. An endoscopic grading system for vocal process granuloma[J]. *J Laryngol Otol*, 2008, 122: 1092-1095.
- [13] LEMOS E M, SENNES LU, IMAMURA R, et al. Vocal process granuloma; clinical characterization, treatment and evolution[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2005, 71: 494-498.
- [14] PONTES P, ED BIASE N, KYRILLOS L, et al. Importance of glottic configuration in the development of posterior laryngeal granuloma[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110: 765-769.
- [15] MCFERRAN D J, ABDULLAH V, GALLIMORE A P, et al. Vocal process granuloma[J]. *J Laryngol Otol*, 1994, 108: 216-220.
- [16] ROH H J, GOH E K, CHON K M, et al. Topical inhalant steroid (budesonide, Pulmicort nasal) therapy in intubation granuloma [J]. *J Laryngol Otol*, 1999, 113: 427-432.
- [17] YUMOTO E, SANUKI T, MIYAMARU S, et al. Does subepithelial hemorrhage cause persistence of laryngeal granuloma[J]? *Laryngoscope*, 2008, 118: 932-937.
- [18] WANI M K, WOODSON G E. Laryngeal contact granuloma [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109: 1589-1593.
- [19] LIN D S, CHENG C S, SU W F, et al. Potassium titanyl phosphate laser treatment of intubation vocal granuloma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265: 1233-1238.
- [20] 倪鑫, 马丽晶, 韩德民等. 喉接触性肉芽肿的治疗 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2007, 14(2): 79-81.

(收稿日期:2014-08-20)