

PPI 联合胃动力药与肉毒素注射治疗声带突肉芽肿疗效的比较研究*

雷蕾¹ 杨慧¹ 赵宇¹ 张新盛¹ 邹剑¹ 任佳¹ 郑义涛¹ 任建君¹

[摘要] 目的:针对确诊的声带突肉芽肿,进行质子泵抑制剂(PPI)联合胃动力药物治疗与支撑喉镜下肉毒素注射治疗的对照研究,分析比较 2 种方法治疗声带突肉芽肿的有效性,以及对患者咽喉部症状和体征的缓解情况。方法:选取 2014-12—2016-06 期间就诊并符合纳入条件的 38 例声带突肉芽肿患者,根据患者的治疗意愿分为 PPI 联合胃动力药物组(28 例,其中 10 例为肉毒素注射失败患者)及肉毒素注射治疗组(20 例)。用症状指数量表及体征评分量表评估患者治疗前后的症状及体征。结果:2 组患者的年龄、性别、病程之间差异无统计学意义。PPI 联合胃动力药物治疗的总有效率为 96.43%;肉毒素注射组总有效率为 45.00%。治疗前 2 组患者反流症状指数量表及咽喉反流体征量表评分差异无统计学意义;肉芽肿完全消失、复发时,2 组患者反流症状指数量表及咽喉反流体征量表评分之间差异有统计学意义。结论:PPI 联合胃动力药物治疗声带突肉芽肿的有效率及患者咽喉部症状和体征缓解率较肉毒素注射明显要高。

[关键词] 声带突肉芽肿;咽喉反流;质子泵抑制剂;胃动力药物;肉毒素

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.13.009

[中图分类号] R767.4 [文献标志码] A

A comparative study of therapy effects between esomeprazole plus mosapride citrate and botulinum toxin injection on vocal process granuloma

LEI Lei YANG Hui ZHAO Yu ZHANG Xinsheng ZOU Jian
REN Jia ZHENG Yitao REN Jianjun

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 630041, China)

Corresponding author: ZHAO Yu, E-mail: yutzhao@163.com

Abstract Objective: Anti-reflux medications or botulinum toxin A injections are the main current therapies for the definite vocal process granuloma. This studies is focusing on comparing the effects of proton pump inhibitors plus prokinetic agents with botulinum toxin A injections on vocal process granuloma. **Method:** Adult patients in our outpatient department (from December 2014 to June 2016) complaining of trachyphonia and/or abnormal pharyngeal sensations who were found to have contact granulomas(38 cases) were included. Patients were divided into two groups according to the treatment selected by themselves; esomeprazole with mosapride citrate($n=28$) or botulinum toxin A injection($n=20$). The reflux symptom index and reflux finding score determined by electronic fibrolaryngoscopy were utilized to assess efficacy. **Result:** There was no statistical difference on age, sex and reflux symptom index and reflux finding score before treatment between the two groups. Total effective ratein of the esomeprazole with mosapride citrate group and the botulinum toxin A group were 96.43 %and 45.00 %,separately. The recorded symptoms after therapy resolved with a statistically significant improvement in the esomeprazole with mosapride citrate group. **Conclusion:** Combined proton pump inhibitor plus prokinetic drug therapy plays a significant role in the treatment of vocal process granulomas.

Key words vocal process granuloma;throat reflex;proton pump inhibitors;gastric motility drugs;botulinum-toxin

声带突肉芽肿(vocal process granuloma, VPGs)是一种发生在声带后连合的良性病变,又称为喉部非特异性肉芽肿、喉接触性肉芽肿等。病变过程是由于喉部黏膜受到物理性或化学性刺激损

伤后形成溃疡,受损组织异常增生形成肉芽肿新生物,主要表现为声音嘶哑或者发声障碍、咽部异物感、咳嗽等。尽管该病目前的发病机制还未明确,但多数学者认为反流、全身麻醉手术插管、滥用声带、习惯性清嗓、烟酒刺激等均能引起该病^[1-2]。目前咽喉反流被认为是最主要的病因。VPGs 治疗方法繁多,如支撑喉镜下 CO₂ 激光射频、喉内肉毒素注射、硫酸锌口服、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)口服以及近年提出的激素注射

* 基金项目:国家自然科学基金(No: 81170898, No: 30801280);四川省国际科技合作项目(No: 2016HH0064);卫生和计划生育委员会项目(No:150113)
¹ 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610041)
通信作者:赵宇, E-mail: yutzhao@163.com

等^[3-5]。因单纯手术切除复发率达到了 92% 以上,因此并不推荐单纯的手术切除^[2]。文献报道,PPI 联合胃动力药物治疗咽喉反流的效果明显优于单存使用 PPI 治疗^[6-8],因此是否 PPI 联合胃动力药物治疗接触性肉芽肿也有明显效果?肉毒素杓间肌注射治疗是目前治疗喉内肉芽肿,尤其是难治性肉芽肿的经典方法^[9]。Damrose 等^[10]的报道指出,声带肉毒素注射有效率达到 100%。但是我们在长期的临床工作中发现,单纯的肉毒素注射治疗后,患者的复发率明显较抗反流治疗高。

因此,本研究针对确诊的声带突肉芽肿,进行 PPI 联合胃动力药物以及全身麻醉支撑喉镜下肉毒素注射治疗的对照研究,分析比较 2 种方法治疗声带突肉芽肿的有效性以及对患者咽喉部症状和体征的缓解情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我科 2014-12-2016-06 期间就诊的 38 例声带突肉芽肿患者,其中男 35 例,女 3 例;年龄 38~69 岁,平均(48.1±7.57)岁。所有患者均在门诊接受电子纤维喉镜检查,并由专业喉镜技师评估咽喉反流体征量表(FRS),患者自行完成反流症状指数量表(RSI)。

1.2 分组及治疗方法

根据患者自愿选择的原则进行分组,随机分为 PPI 联合胃动力药物组和全身麻醉支撑喉镜下杓间肌肉毒素注射组,2 组患者的年龄、性别、病程之间差异无统计学意义($P<0.05$)。PPI 联合胃动力药物治疗组患者给予耐信(艾司奥美拉唑肠溶片,阿斯利康制药)20 mg, Bid, 诊断性用药 4 周肉芽肿无明显变化转即治疗无效并停药,总服药时间不超过 6 个月,肉芽肿完全消失后逐渐停药;联合胃动力药物快力(枸橼酸莫沙必利,南鲁倍特制药)5 mg, Tid, 使用 4 周。肉毒素注射组患者全身麻醉下接受肉毒素注射,肉毒素用量为 1.25~1.50 U,杓间肌多点注射,术后休声 2 周。以上 2 组患者治疗开始后均给予定期的正确生活及饮食指导,如睡前 2~3 h 不能进食,低脂、低糖饮食,避免咖啡、浓茶以及酸性食物饮料等。

1.3 结果判定

所有患者以肉芽肿完全消失为显效,肉芽肿消

失 $\geq 50\%$ 为有效,肉芽肿消失 $<50\%$ 为无效。以显效加有效计算总有效率。患者随访 0.5~1.5 年,平均 9 个月。对于治疗后复发的患者,以发现复发时的 RSI 及 RFS 评分作为症状及体征评估结局指标,其他患者均以肉芽肿完全消失时的 RSI 及 RFS 评分作为结局指标。

1.4 统计学处理

2 组患者治疗效率之间使用 χ^2 检验,RSI 及 RSI 量表数据分析组内比较使用配对样本 t 检验,组间比较因不符合正态分布,使用 Mann-Whitney 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

因 PPI 联合胃动力药物治疗组中 10 例为肉毒素注射失败患者,28 例患者中,8 例于第 2 个月随访时完全消失,6 例于第 3 个月随访时完全消失,3 例于第 4 个月随访时消失,9 例于第 6 个月随访时消失,1 例于第 6 个月随访时(即发稿前)肉芽肿好转 $>50\%$,1 例无效(治疗时间 8 个月);总有效率为 96.43%,治疗有效时间平均为 4 个月。肉毒素注射组的 20 例患者中,9 例患者于术后随访第 6 个月时未发现复发;其余 11 例患者于分别于第 1、2、3、6 个月随访时发现不同程度复发,总有效率为 45%。治疗前 2 组患者 RSI 及 RFS 评分差异无统计学意义;治疗后 6 个月或者肉芽肿复发时,2 组患者 RFS 及 RSI 评分之间差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。典型病例喉镜检查图片见图 1。

3 讨论

VPGs 因杓状软骨声带突是声门后部最强作用点,故此处在发声声带突对撞冲击时容易发生上皮损伤,进一步在胃内容物如胃酸、胃蛋白酶的化学性刺激下,形成溃疡、肉芽肿。反流物导致肉芽肿的发生早在 50 年前就已经在动物实验中被证实。1968 年,Delahunty 等在狗的声带处放置用胃液沾湿的棉球诱导了肉芽肿的发生,这些棉球通过胃液中的胃酸和胃蛋白酶腐蚀破坏黏膜而导致肉芽肿的发生。咽喉反流或者胃食管反流是导致声带突肉芽肿的主要病因,大部分患者表现为声音嘶哑或者发声障碍、咽部异物感、咳嗽等,有些患者只表现为以上的轻微不适,甚至没有任何症状。本研究通过 RSI 及 RFS 主观量表评估诊断咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD),

表 1 治疗前后 2 组患者 RSI 及 RFS 评分的比较

$\bar{x} \pm s$

	PPI 联合胃动力药组		肉毒素注射组	
	RSI	RFS	RSI	RFS
治疗前	12.54±7.65	9.18±4.46	12.75±7.14	8.50±4.29
治疗后	1.50±2.57 ¹⁾	2.29±2.40 ¹⁾	7.40±4.81 ¹⁾²⁾	5.25±4.10 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与 PPI 联合胃动力药组比较,²⁾ $P<0.05$ 。



a: 患者接受肉毒素多点注射后 2 个月, 声嘶及咽异感加重, 喉镜检查发现左侧声带处新生肉芽肿及囊肿(箭头); b: 给予耐信联合莫沙必利口服, 2 个月后复查(箭头); c: 治疗 4 个月后患者诉咽痛及咽异物感、声嘶完全缓解, 纤维喉镜检查发现喉部水肿、后连合肥厚及披裂红斑, 声带肉芽肿、囊肿完全消失(箭头)。

图 1 喉镜检查图片

仅有 39.58% 和 58.33% 的患者分别诊断为 LPRD。由此, RSI 及 RFS 并不是特别强的诊断性量表, 是否能真正地应用在 LPRD 的诊断上, 还值得进一步商榷。

PPI 尤其是奥美拉唑被公认为是治疗伴有喉咽反流的接触性肉芽肿的一线药物, 它能有效地抑制基础胃酸和刺激状态下的胃酸分泌, 从而治疗侵蚀性或溃疡性的胃食管反流。胃动力药物如莫沙必利是一种选择性 5-HT₄ 受体阻滞剂, 除了能够加速胃排空, 同时还有一定的抗炎症作用。大量的研究指出, 单纯使用 PPI 治疗肉芽肿的有效率并不高且治愈周期较长^[11]。Ma 等^[12]分析了 168 例肉芽肿患者的资料, 发现只有 41.3% 的患者在 PPI 治疗后消失; 田师宇等^[13]的研究中治愈率为 74.63%; Wani 等(1999)的报道为 70%~80%。甚至有人通过随机对照试验发现单独使用 PPI 治疗与安慰剂对照组之间差异无统计学意义^[14]。给予 LPRD 患者 PPI 联合胃动力药物治疗, 症状及体征的缓解率及治愈率较单纯使用 PPI 明显^[6-8, 15], 但是目前缺乏 PPI 联合胃动力药物、PPI 单独使用与安慰剂对照的严格随机对照研究。本研究结果显示, PPI 联合胃动力药物的有效率为 96.43%。同时患者的 RSI 及 RFS 在 PPI 联合胃动力药物治疗组也比肉毒素注射组明显好转。李可亮等^[16]及邓智峰等^[17]通过中外文献的 Meta 分析也得出了相同的结论。

PPI 单独使用于 LPRD 的疗效较 PPI 联合胃动力药物治疗治愈周期较长; Emami 等(1999)的研究结果治疗周期平均为 5 个月左右; Wani 等(1999)报道平均为 10.4 个月。因此除了与用药剂量、给药时间、患者依从性及不良习惯控制有关外, 我们推测可能还与胃动力药物的使用有关。

肉毒素注射是治疗声带突肉芽肿的经典手段^[10]。但该治疗方法只是单纯短暂的控制声带一段时间的不运动, 从而抑制声带之间持续的碰撞损伤。尽管可以在局部麻醉下通过环甲膜在杓间肌多点注射, 然而, 国内大部分医院仍采用全身麻醉

支撑喉镜下实施手术。肉毒素注射的疗法并没有从根本上抑制酸反流, 同时全身麻醉插管及术区的损伤进一步增加了患者再发病的概率, 术后患者没有严格休声并继续不正确的发声等也是导致复发的主要原因。除了复发率较高的缺点外, 接受肉毒素注射的患者要忍受声带及其周围肌肉麻痹的后果, 如至少 3 个月的声音嘶哑和发声困难等症^[2]。

PPI 联合胃动力药物治疗声带突肉芽肿、患者咽喉部症状及体征缓解率较肉毒素注射明显要高。尽管注射肉毒素治疗接触性肉芽肿的时间稍长, 但避免了全身麻醉手术时插管对于患者声带的进一步损伤。同时, 在药物治疗时还应该对患者进行正确的生活饮食习惯宣教, 以预防肉芽肿复发。

由于本研究时间较短并且患者例数较少, 因此只能说明在短期内 PPI 联合胃动力药物治疗效果较肉毒素注射有效, 仍然需要进行大量的病例及严格的随机对照研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] HONG G D, HE J J, QUANZ C, et al. Surgery and proton pump inhibitors for treatment of vocal process granulomas [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270: 2921-2926.
- [3] KARKOS P D, GEORGE M, VAN DER VEEN J, et al. Vocal process granulomas: a systematic review of treatment [J]. Ann Otorhinolaryngol, 2014, 123: 314-320.
- [4] 田师宇, 李进让, 郭鹏, 等. 病变内激素注射结合抑酸疗法治疗喉接触性芽肿的疗效分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(2): 90-94.
- [5] 徐进, 严纪红, 汤继元, 等. 喉接触性肉芽肿的综合治疗 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(10): 538-539.
- [6] 刘凡理, 陈波蓓, 陈小燕, 等. 埃索美拉唑联合伊托必利治疗咽喉反流性疾病及食管动力学分析 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(9): 445-448.
- [7] CHUN B J, LEE D S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270: 1385-1390.
- [8] EZZAT W F, FAWAZ S A, FATHEY H, et al. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 40: 350-356.
- [9] YILMAZ T, KAYAHAN B, GUNAYDIN R O, et al. Botulinum toxin A for treatment of contact granu-

- loma[J]. J Voice, 2016,70:14-18.
- [10] DAMROSE E J, DAMROSE J F. Botulinum toxin as adjunctive therapy in refractory laryngeal granuloma [J]. J Laryngol Otol, 2008, 122: 824-828.
- [11] WANG C P, KO J Y, WANG Y H, et al. Vocal process granuloma-A result of long-time observation in 53 patients[J]. Oral Oncol, 2009, 45: 821-825.
- [12] MA L, XIAO Y, YE J, et al. Analysis of therapeutic methods for treating vocal process granulomas [J]. Acta Otolaryngol, 2015, 135: 277-282.
- [13] 田师宇, 李进让. 抑酸药物治疗喉接触性肉芽肿[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(9): 438-441.
- [14] WEI C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273: 3795-3801.
- [15] CHO Y K, CHOI M G, OARH E Y, et al. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease; a study using high resolution manometry[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 1035-1041.
- [16] 李可亮, 李进让. 质子泵抑制剂联合胃肠动力药治疗咽喉反流性疾病的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2014, 21(7): 367-371.
- [17] 邓智峰, 许昱, 周涛, 等. 质子泵抑制剂与促胃肠动力药治疗咽喉反流的 Meta 分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(1): 39-44.

(收稿日期: 2017-05-04)

CD4⁺CD25⁺T regs 与 Foxp3 在头颈部鳞状细胞癌患者外周血中表达的初步研究*

张海东¹ 孟玮¹ 龚单春¹ 刘亚群¹ 张庆翔¹ 何双八¹ 于振坤¹ 周维国²

[摘要] 目的: 探讨 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(CD4⁺CD25⁺T regs)与 Foxp3 在头颈部鳞状细胞癌患者外周血中的表达及意义。方法: 收集 2014-01-2015-12 期间初诊或治疗后复发的 40 例头颈部鳞状细胞癌患者, 均接受了手术治疗, 同时纳入 10 例健康志愿者作为对照组。均采外周血 2 ml 进行流式细胞仪检测, 分别计算 CD4⁺CD25⁺/CD4⁺ 以及 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 的比值, 利用 SPSS 23.0 软件对结果进行统计学分析。结果: CD4⁺CD25⁺T regs 在头颈肿瘤组织中均有高表达, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 CD4⁺CD25⁺T regs 阳性表达的单个细胞中, Foxp3 阳性率较高, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 而 CD4⁺CD25⁺T regs 在中晚期与早期头颈肿瘤中的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。CD4⁺CD25⁺T regs 的表达与 Foxp3 的表达之间呈显著正相关($r = 0.95$)。结论: CD4⁺CD25⁺T regs 与 Foxp3 在头颈部鳞状细胞癌患者外周血中高表达, 通过对头颈部鳞状细胞癌患者免疫系统的抑制, 促进了头颈部鳞状细胞癌的进展。

[关键词] 头颈部鳞状细胞癌; CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞; 转录因子 Foxp3; 流式细胞术

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.13.010

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] A

Preliminary study on the expression of CD4⁺CD25⁺T regs and Foxp3 in peripheral blood of patients with head and neck squamous cell carcinoma

ZHANG Haidong¹ MENG Wei¹ GONG Shanchun¹ LIU Yaqun¹ ZHANG Qingxiang¹
HE Shuangba¹ YU Zhenkun¹ ZHOU Weiguo²

(¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Nanjing Tongren Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, 211100, China; ²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: YU Zhenkun, E-mail: yuzk@njtrh.org

Abstract Objective: This paper discusses the expression and significance of CD4⁺CD25⁺T regs and Foxp3 in peripheral blood of patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Method:** We have collected 40 cases of

* 基金项目: 南京市卫生局资助项目(No: YKK12216); 南京市江宁区科技局资助项目(No: 2012Ea17-2)

¹ 东南大学医学院附属南京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(南京, 211100)

² 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 于振坤, E-mail: yuzk@njtrh.org