

高压氧对兔鼻腔手术后黏膜炎症反应的影响*

龙靓¹ 石柱¹

[摘要] 目的:观察高压氧治疗后兔鼻腔手术区炎症反应的情况,探讨高压氧治疗在鼻腔手术后恢复过程中降低炎症反应、促进黏膜愈合的临床可行性。方法:合格日本大耳白兔 16 只创建双侧鼻腔手术模型,随机分为高压氧组和非高压氧组各 8 只,另设 5 只正常对照组。非高压氧组术后处于常规常压环境,高压氧组术后第 5 天开始高压氧治疗。于术后第 6 周处死全部动物,取双侧下鼻甲手术区黏膜观察大体形态及病理学改变。正常对照组取相同部位黏膜观察。结果:大体标本:高压氧组术区积液 2 侧,非高压氧组 8 侧,高压氧组较非高压氧组明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);病理改变:高压氧组炎细胞浸润轻度 12 侧,中度 4 侧;非高压氧组轻度 1 侧,中度 13 侧,重度 2 侧,高压氧组较非高压氧组明显减轻,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:在本实验条件下,高压氧治疗可明显减轻兔鼻腔手术后黏膜的炎症反应,减少术后鼻腔脓性分泌物的积蓄。

[关键词] 外科手术;鼻窦炎;高压氧;鼻黏膜;炎症

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.16.015

[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

Effects of hyperbaric oxygen on mucosal inflammatory response after nasal surgery in rabbits

LONG Jing SHI Zhu

(Department of Otolaryngology, the First People's Hospital of Liangshan State, Xichang, 615000, China)

Corresponding author: SHI Zhu, E-mail: snow1565@sina.com

Abstract Objective: To observe the effect of hyperbaric oxygen therapy for the inflammation of rabbit nasal in postoperation period, to investigate the clinical feasibility of hyperbaric oxygen therapy in reducing the inflammatory reaction and promoting mucosal healing in nasal recovery stage after surgery. **Method:** A total of 16 Japanese white rabbits were randomly assigned to hyperbaric oxygen group and non hyperbaric oxygen group, with 8 in each, and another 5 was divided into normal control group. The non hyperbaric oxygen group was in the normal atmospheric environment, the hyperbaric oxygen group was given hyperbaric oxygen treatment on the fifth day after the operation. All the animals were sacrificed to observe the morphological changes and pathological changes of the mucosa in the bilateral inferior turbinate surgery area at sixth weeks after operation. The normal control group was taken the same part of mucosa. **Result:** Specimen: hyperbaric oxygen group postoperative empyema in 2 side, 8 side of non hyperbaric oxygen group, hyperbaric oxygen group was significantly reduced compared with non hyperbaric oxygen group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pathological changes: in the hyperbaric oxygen group, the infiltration of inflammatory cells was mild in 12 sides and moderate in 4 sides; the non hyperbaric oxygen group was mild in 1 sides, moderate in 13 sides, and severe in 2 sides, the hyperbaric oxygen group was significantly lower than the non hyperbaric oxygen group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Under the condition of this experiment, hyperbaric oxygen therapy can significantly reduce the inflammatory response of rabbit nasal mucosa after operation, and reduce the accumulation of purulent secretion.

Key words surgical procedures, operative; sinusitis; hyperbaric oxygenation; nasal mucosa; inflammation

内镜鼻窦手术(endoscopic sinus surgery, ESS)术后黏膜形态和功能的恢复对手术整体预后有着举足轻重的影响,术腔护理和术后综合性治疗越来越受到临床重视,黏膜的慢性炎症反应是术后迁延不愈的重要原因,局部和全身性多种炎性和感

染因素参与的慢性进程是疾病复杂性的基础^[1]。在 ESS 术后治疗中,抗炎是一个必不可少的环节,目前常规给予局部和全身用药以及术腔护理,尚无太多其他治疗方式的报道,高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)的生理机制对抗炎具有特殊的促进作用,我们通过动物实验来研究其在术后鼻腔黏膜的恢复中是否具有同样的效果。

* 基金项目:凉山州学术和技术带头人培养资金资助项目
¹ 凉山州第一人民医院耳鼻咽喉科(四川西昌,615000)
通信作者:石柱, E-mail: snow1565@sina.com

1 材料与方法

1.1 实验动物

四川省医学科学院-四川省人民医院实验动物中心提供的成年健康日本大耳白兔 21 只,雌性,体重 2.34~3.18 kg,许可证号 SYXK(川)2013-110。

1.2 主要仪器

常州中威 TSJ-Ⅲ型全自动脱水机;常州中威 BMJ-Ⅲ型组织包埋机;Finesse325 型轮转石蜡切片机;常州中威 PHY-Ⅲ型病理组织漂烘仪;Motic BA400 显微镜;Thermo 全自动染色机;中国烟台宏远一类 W 式动物实验氧舱 08-Y800-001 型。

1.3 实验方法

动物模型:21 只成年日本大耳白兔按随机数字法取 5 只作正常对照组,余 16 只创建鼻腔手术模型。碘伏消毒外鼻皮肤,在鼻大翼软骨处侧切切开暴露鼻腔及下鼻甲,刮匙由后向前搔刮下鼻甲内侧面 8 次,伤及黏膜及黏膜下层,勿伤及软骨。生理盐水棉片压迫止血,取出棉片,缝合皮肤切口^[2]。另一侧鼻腔同法处理。

实验流程:造模成功动物随机分为高压氧组和非高压氧组各 8 只,非高压氧组术后置于常压环境中常规饲养;高压氧组于术后第 5 天开始进行高压氧治疗,方案为升压 20 min,稳压 40 min,减压 30 min,压力 2ATA。术后第 6 周处死全部动物,观测双侧鼻腔、鼻窦及下鼻甲黏膜情况,取双下鼻甲手术区黏膜组织制作病理标本观察病理学改变,正常对照组取相同部位黏膜观察。

大体标本观察:观察伤口感染情况,鼻腔鼻窦内及鼻甲表面有无脓性分泌物。

组织病理检查:10%中性缓冲福尔马林溶液保存固定标本,10%甲酸甲醛脱钙,常规石蜡包埋,制作切片,苏木精-伊红染色后光镜下观察兔鼻黏膜炎细胞浸润情况,并按 4 级法进行评级。无异常为 0 级(-),轻度为 I 级(+),中度为 II 级(++),重度为 III 级(+++),分级标准见表 1。

1.4 数据统计学分析

病变程度为等级资料,应用 SPSS19.0 软件进行 Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 病理改变分级标准

病变分级	描述
0 级(-)	无浸润
I 级(+)	黏膜上皮及固有层内有少量炎细胞浸润,散在分布,上皮及软骨组织结构正常,或可见单个上皮细胞变性、坏死
II 级(++)	较多的炎细胞浸润于黏膜上皮及固有层,可见黏膜上皮细胞轻度变性或坏死,骨/软骨组织结构正常
III 级(+++)	大量的炎细胞浸润于黏膜上皮及固有层,呈弥漫性或灶性分布,炎性渗出明显,可见上皮细胞增生,排列紊乱,或上皮细胞坏死脱落,伴有毛细血管扩张充血或淤血

2 结果

2.1 大体形态

高压氧组术区黏膜恢复好,较光滑,术区积液 2 侧,其中 1 侧为下鼻甲表面少许白色黏性分泌物,1 侧为上颌窦内积蓄白色脓液,黏膜伤口均已愈合;非高压氧组术区黏膜恢复较差,多有轻度糜烂伴术区脓性分泌物覆盖或鼻窦脓液积蓄,共 8 侧,其中 5 侧为鼻腔黏膜及鼻甲表面灰白色脓性分泌物覆盖,3 侧为上颌窦、筛窦内黄白色脓液积蓄(图 1),高压氧组发生术区积液较非高压氧组明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 病理改变

高压氧组和非高压氧组光镜下均可见炎细胞浸润,高压氧组以轻度(I 级)为主,散见中度(II 级)改变;非高压氧组以中度(II 级)为主,亦见重度



1a: 正常对照组鼻腔鼻窦清洁无分泌物,黏膜光滑完整;1b: 高压氧组右下鼻甲表面见少许白色黏性分泌物;1c: 非高压氧组左侧筛窦内见黄白色黏稠脓液积蓄。

图 1 大体形态

(Ⅲ级)改变(图 2),高压氧组较非高压氧组炎细胞浸润明显减轻, $P<0.01$ (表 2)。

表 2 3 组动物鼻黏膜炎细胞浸润情况

组别	例数	炎细胞浸润			
		0 级	I 级	II 级	III 级
高压氧组	16	0	12	4	0
非高压氧组	16	0	1	13	2
正常对照组	10	10	0	0	0

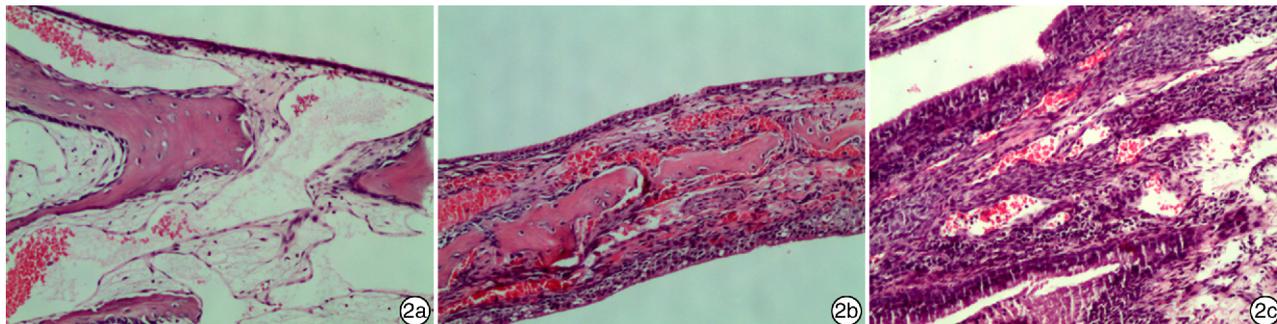
3 讨论

伤口的愈合涉及 3 个阶段:炎症,组织形成和组织重塑,三者时间和空间上互有重叠,构成复杂动态的过程^[3]。鼻内镜手术后,术腔黏膜愈合过程分为 3 个阶段,炎症反应贯穿始终^[4]。有研究表明,水肿程度与巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞有显著的相关性,而与纤维化呈负相关^[5]。在鼻内镜术后处理时,我们常观察到患者术腔出现脓液,多见黏膜肿胀伴表面脓性分泌物,或于窦腔内积蓄脓液,即使窦口开放良好,仍无法有效减少积脓,这和术中操作不当损伤窦口黏膜形成瘢痕有关,同时也受窦腔炎症反应影响,经抗炎抗菌药物、鼻腔冲洗等规范化治疗^[6]后部分患者脓液减少或消失,达到良性转归,但依然有患者无法恢复,术区炎症迁延,转为难治性鼻-鼻窦炎。Watelet 等^[5]研究表明中性粒细胞炎症的严重程度影响鼻-鼻窦炎术后的创伤愈合;Boyce^[7]指出慢性鼻-鼻窦炎患者鼻窦黏膜淋巴细胞明显高于正常人;而王晓燕等^[8]实验表明正常钩突内外侧面黏膜淋巴细胞数目并无显著差异,有效控制术腔炎症反应对促进 ESS 术后黏膜恢复有积极意义。

HBOT 在外科创伤中多用于组织离断伤、断肢及皮肤再植、慢性不愈或感染创面等^[9],如糖尿病溃疡。HBOT 对伤口愈合的作用尤其是促进难愈性创面的愈合在多种动物实验中已得到证实,其主要机制与 HBOT 增加产生的活性氧、氮相关,刺激

新生血管形成和成纤维细胞转化并减少炎症^[10]。本实验中,高压氧组动物术腔脓性分泌物较非高压氧组明显减少,前者仅有 2 例,且表现为白色黏性分泌物,窦腔及鼻甲黏膜较光滑,伤口已愈合;而后者有 8 例出现脓液,窦腔内积蓄较多黄白色黏脓性分泌物,鼻甲创口处愈合较差,伤口表面覆以灰白色脓性分泌物,高压氧组愈合进程明显优于非高压氧组($P<0.05$)。病理切片观察,两组均有中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞等炎细胞浸润,高压氧组为散在或灶性,非高压氧组为灶性或弥漫性,浸润程度上高压氧组多为轻度(12/16),非高压氧组多为中度(13/16),并有 2 例为重度,高压氧组炎症反应程度明显轻于非高压氧组($P<0.01$)。这意味着经 HBOT 后动物术腔伤口炎症得到了更明显的控制,而从大体标本来看,HBOT 后的术腔黏膜显然获得了更为良好的转归,这与理论中 HBOT 可减轻炎症反应促进伤口愈合的机制相吻合。高压氧具有强大的抗炎特性,在细胞水平,可以减少淋巴细胞增殖和促进成纤维细胞凋亡的影响;在分子水平,可以通过对细胞因子和炎症递质的调控产生抗炎作用^[11-12]。在伤口富氧的环境下,细菌尤其是厌氧菌难以生存^[13],有研究发现厌氧菌在慢性鼻-鼻窦炎患者中均有很高的检出率^[14]。郭丽君^[15]报道使用低剂量克拉霉素联合甲硝唑治疗慢性鼻-鼻窦炎,结果治疗组的治愈率和总有效率都明显好于单用克拉霉素组,说明抗厌氧菌感染在治疗中起到重要作用,HBOT 联合抗生素在抗厌氧菌方面显然有着更大的作用,因此也进一步降低了术腔继发感染的可能。

HBOT 的不良反应主要为气压伤,其中较为常见的是中耳和鼻窦气压伤,此类不良反应的发生原因多为咽鼓管不通或严重的鼻-鼻窦炎未经处理,中耳腔、鼻窦内气压不均衡导致黏膜急性充血、渗出、疼痛等。在 HBOT 治疗前预先处理鼻腔和咽鼓管病变使其畅通可有效预防气压伤的发生,ESS 手术本身便是处理 HBOT 鼻窦气压伤的治疗措施



2a:正常对照组无炎细胞浸润;2b:高压氧组轻度炎细胞浸润;2c:非高压氧组重度炎细胞浸润。

图 2 病理改变

- A Comparative Study[J]. Clin Med Insights Ear Nose Throat,2014,7:19-23.
- [4] ROTH J A, PANDIT S R, SOMA M, et al. Ossicular chain reconstruction with a titanium prosthesis[J]. J Laryngol Otol, 2009,123:1082-1086.
- [5] SHETTY S. Pre-operative and post-operative assessment of hearing following tympanoplasty[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg,2012,64:377-381.
- [6] PAPARELLA M M, SCHACHERN P A, YOON T H, et al. Otopathologic correlates of the continuum of otitis media[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1990, 148:17-22.
- [7] YURTTAŞ V, URAL A, KUTLUHAN A, et al. Factors that may affect graft success in tympanoplasty with mastoidectomy[J]. ENT Updates, 2015, 5: 9-12.
- [8] TOROS S Z, HABESOGLU T E, HABESOGLU M, et al. Do patients with sclerotic mastoids require aeration to improve success of tympanoplasty[J]? Acta Otolaryngol,2010, 130:909-912.
- [9] MISHIRO Y, SAKAGAMI M, KONDOH K, et al. Long-term outcomes after tympanoplasty with and without mastoidectomy for perforated chronic otitis media[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266: 819-822.
- [10] HALL J E, MCRACKAN T R, LABADIE R F. Does concomitant mastoidectomy improve outcomes for patients undergoing repair of tympanic membrane perforations[J]? Laryngoscope, 2011, 121: 1598-1600.
- [11] SHINNABE A, HARA M, HASEGAWA M, et al. Relationship between postoperative aeration around the stapes and postoperative hearing outcome after canal wall down tympanoplasty with canal reconstruction for cholesteatoma[J]. Otol Neurotol, 2011, 32: 1230-1233.
- [12] VAIDYA S, SHARMA J K, SINGH G. Study of outcome of tympanoplasties in relation to size and site of tympanic membrane perforation[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg,2014,66:341-346.
- [13] MANE R, PATIL B, MOHITE A, et al. Bilateral type 1 tympanoplasty in chronic otitis media[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 65: 293-297.

(收稿日期:2017-05-05)

(上接第 1283 页)

之一。此外 HBOT 尚有发生氧中毒、减压病等风险,现在的 HBOT 治疗方案较为成熟,此类风险极为少见。本实验未观察到动物出现明显的不良反应。

通过本实验,我们认为 HBOT 可促进 ESS 术后鼻腔黏膜的恢复,尤其在控制炎性反应和继发感染、促进黏膜上皮化等方面具有挖掘的潜力。

参考文献

- [1] 韩德民. 正确理解难治性鼻-鼻窦炎[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2):113-114.
- [2] 赵澎,雷静,陈淡嫦,等. 胶原喷剂修复兔鼻黏膜的机械损伤[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(51):9539-9543.
- [3] EMING S A, KRIEG T, DAVIDSON J M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms[J]. J Invest Dermatol,2007, 127:514-525.
- [4] 许庚,李源,谢民强,等. 功能性内窥镜鼻窦手术后术腔黏膜转归阶段的划分及处理原则[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,1999,34(5):302-305.
- [5] WATELET J B, DEMETTER P, CLAEYS C, et al. Wound healing after paranasal sinus surgery: neutrophilic inflammation influences the outcome[J]. Histo-pathology,2006,48:174-181.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2):92-94.
- [7] BOYCE J A. Mast cells: beyond IgE[J]. J Allergy Clin Immunol,2003,111:24-32.
- [8] 王晓燕,张罗,范尔忠,等. 正常钩突内外侧面黏膜炎性细胞的观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(5):201-203.
- [9] 高春锦,杨捷云,翟晓辉. 高压氧医学基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:397-399.
- [10] THOM S R. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy[J]. Plast Reconstr Surg,2011,127 Suppl 1: 131S-141S.
- [11] YE X, ZHANG J, LU R, et al. HBO: a possible supplementary therapy for oral potentially malignant disorders[J]. Med Hypotheses,2014,83:131-136.
- [12] AL-WAILI N S, BUTLER G J. Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action[J]. Sci World J, 2006,3:425-441.
- [13] 高春锦,杨捷云,翟晓辉. 高压氧医学基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:404-405.
- [14] BROOK I. The role of bacteria in chronic rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Clin North Am,2005,38:1171-1192.
- [15] 郭丽君. 长期低剂量克拉霉素与甲硝唑治疗慢性鼻-鼻窦炎的观察与分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(23):1098-1099.

(收稿日期:2017-03-17)