

## 腮腺肿瘤术后发生 Frey 综合征的影响因素分析\*

韩宇<sup>1</sup> 温立婷<sup>1</sup> 田克勇<sup>1</sup> 陈俊<sup>1</sup> 陈阳<sup>1</sup> 石力<sup>1</sup> 邓志宏<sup>1</sup> 查定军<sup>1</sup> 邱建华<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析腮腺肿瘤术后发生 Frey 综合征的影响因素,明确软组织修补片 SIS 用于预防腮腺肿瘤切除术后 Frey 综合征的疗效。方法:对 95 例腮腺肿瘤患者资料进行回顾性分析,明确患者年龄、性别、肿瘤位置与大小、病理类型、手术方式、术中 SIS 使用与术后 Frey 综合征发生的相关性。结果:95 例腮腺肿瘤切除术后患者 Frey 综合征的发生率为 25.3%。术后 Frey 综合征的发生与患者年龄、性别、肿瘤位置与大小、病理类型、手术方式等均无显著相关性( $P>0.05$ );术中 SIS 的使用可减少术后 Frey 综合征的发生( $P<0.01$ )。结论:Frey 综合征是腮腺肿瘤切除术后常见并发症,术中软组织修补片 SIS 的应用可有效降低腮腺肿瘤术后 Frey 综合征的发生率。

**[关键词]** 腮腺肿瘤;Frey 综合征;影响因素;软组织修补片

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.014

**[中图分类号]** R782.05 **[文献标志码]** A

## Analysis of predictors for Frey syndrome after parotidectomy

HAN Yu WEN Liting TIAN Keyong CHEN Jun CHEN Yang SHI Li  
DENG Zhihong ZHA Dingjun QIU Jianhua

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: ZHA Dingjun, E-mail: zhadjun@fmmu.edu.cn

**Abstract Objective:** To analysis the data of the patients with parotid tumors, clarify the contributing factors of Frey syndrome, and to evaluate the role of soft tissues membrane SIS in prevention of Frey syndrome after parotidectomy. **Method:** The data of 95 patients who suffered from parotid tumors and underwent parotidectomy were included in this study. The relationship between the patients' age, sex, tumor location, tumor size, disease pathology, type of resection, SIS application and the incidence of Frey syndrome were statistically analyzed. **Result:** The incidence of Frey syndrome after parotidectomy for 95 patients was 25.3%. Age, sex, tumor location and size, disease pathology, type of resection did not appear to be associated with development of Frey syndrome ( $P>0.05$ ). SIS application was the only statistically significant factor ( $P<0.01$ ), and SIS could prevent Frey syndrome after parotidectomy. **Conclusion:** Frey syndrome is one of the common complications after parotidectomy. Implantation of SIS is an effective method for prevention of Frey syndrome after parotidectomy.

**Key words** parotid neoplasms; Frey syndrome; predictors; soft tissues membrane

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81870719);陕西省自然科学基金项目(No:2018SF-240)

<sup>1</sup>空军军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710032)

通信作者,查定军,E-mail:zhadjun@fmmu.edu.cn

- [14] 刘季萍,胡晓勋,付书彩,等.粉尘螨滴剂治疗不同年龄变应性鼻炎患者的疗效评估[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(5):289-292.
- [15] WANG C, WANG K, LIU S, et al. Decreased level of osteopontin in children with allergic rhinitis during sublingual immunotherapy[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 81: 15-20.
- [16] SHAO J, CUI Y X, ZHENG Y F, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol, 2014, 28: 131-139.
- [17] 陈惠文,陈源莹,包增兰.不同疗程舌下特异性免疫治疗过敏性哮喘伴鼻炎儿童的疗效与安全性评估[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(3):223-226.
- [18] WANG D H, CHEN L, CHENG L, et al. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Laryngoscope, 2013, 123: 1334-1340.
- [19] 谢庆玲,甄宏,谭颖,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎的疗效[J].实用儿科临床杂志,2011,26(16):1246-1249.
- [20] 田曼,陆悦倩,王屿,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗过敏性哮喘患儿的长期疗效[J].中华儿科杂志,2013,51(10):741-744.
- [21] 吴少皎,陈实,陈冰,等.规范化舌下特异性免疫治疗不同年龄组儿童过敏性哮喘伴鼻炎的疗效观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(10):761-764.
- [22] ZHONG C, YANG W, LI Y, et al. Clinical evaluation for sublingual immunotherapy with Dermatophagoides farinae drops in adult patients with allergic asthma[J]. Ir J Med Sci, 2018, 187: 441-446.

(收稿日期:2019-01-24)

Frey综合征即味觉出汗综合征,又称耳颞神经综合征,是腮腺手术后常见的并发症之一,主要表现为当味觉刺激存在、咀嚼运动时患侧皮肤出现潮红、出汗现象,严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。目前多数学者赞同“迷走神经再生学说”,即外伤或手术切断分布在腮腺的副神经纤维及分布于汗腺及皮肤血管的交感神经纤维,术后发生两组神经断端的错位愈合而导致<sup>[2]</sup>,但Frey综合征的发病机制和影响因素仍未完全阐明。本文回顾性总结95例腮腺肿瘤患者的临床资料,分析影响Frey综合征发生的相关因素并阐明软组织修补片SIS(small intestinal mucosa)在预防Frey综合征中的作用。

## 1 资料与方法

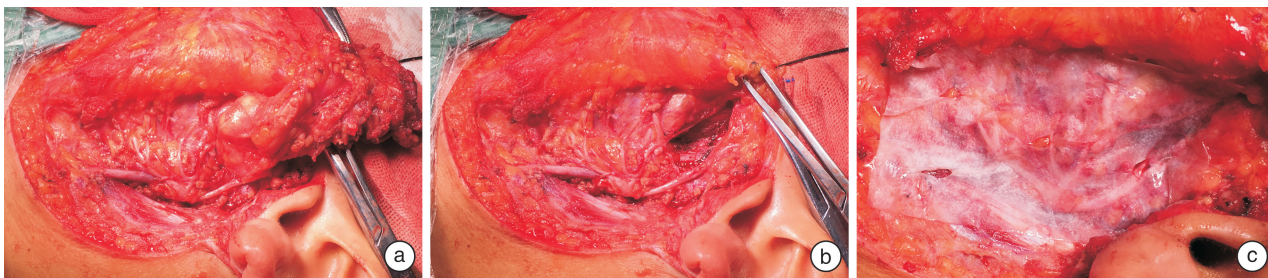
### 1.1 临床资料

回顾性分析西京医院耳鼻咽喉科2017-01—2017-12收治的95例腮腺肿瘤患者的临床资料,包括患者的一般信息、肿瘤位置与大小、病理类型、手术方式、术中SIS的使用情况及术后并发症等。95例患者中,男55例,女40例,男女比例为1.4:1;年龄18~77岁,中位年龄47岁;病程(37.8±6.0)

个月。所有患者既往无腮腺区放疗及手术史。术前对所有患者常规行腮腺B超及MRI检查,进行手术告知并签署知情同意书,包括告知软组织修补片SIS的生物来源、安全性、花费及手术应用情况。36例患者同意、59例患者拒绝接受术中软组织修补片SIS(美国,COOK)植入。

### 1.2 手术方法

手术均采用常规Blair切口,切开皮肤、皮下组织及颈阔肌,在腮腺咬肌筋膜表面翻瓣暴露腮腺前缘,顺行法解剖面神经。根据肿瘤位置及面神经受累情况采取不同的术式:对位于腮腺浅叶的肿瘤,行腮腺部分或浅叶切除;位于腮腺深叶且未侵及面神经的肿瘤,行保留面神经的腮腺全切术;如肿瘤已侵及面神经,则将腮腺连同面神经全切除。本研究36例患者行腮腺切除后将软组织修补片SIS完全覆盖于创面(图1),周边用可吸收线缝合固定;余59例患者未使用软组织修补片SIS覆盖创面。所有患者术腔放置负压引流管,使用软组织修补片SIS者将引流管置于其表面,间断缝合皮下组织及皮肤,加压包扎7~10d。



a:腮腺浅叶肿瘤;b:腮腺肿瘤切除术后创面;c:软组织修补片SIS覆盖于腮腺术区创面。

图1 软组织修补片SIS在腮腺肿瘤切除术中的应用

### 1.3 Frey综合征的评价方法

所有患者术后每2~3个月电话随访1次,通过问卷调查形式,询问患者有无Frey综合征相关表现,如腮腺区出现皮肤潮红、出汗等症状。对于出现上述症状的患者,再行碘淀粉酶实验(Minor试验)加以验证,即术侧腮腺区皮肤涂抹碘溶液,干燥后在该区域涂淀粉,再让患者咀嚼维生素片,2min后若该皮肤区域变为蓝色即确诊为阳性。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行 $\chi^2$ 检验,以评估患者性别、年龄、肿瘤位置与大小、手术方式、肿物病理、术中软组织修补片SIS使用情况、随访时间与Frey综合征发生的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床特征

80例(84.2%)患者腮腺肿物位于腮腺浅叶,

11例(11.6%)肿物位于腮腺深叶,肿物同时位于腮腺浅叶及深叶者4例(4.2%)。肿物平均大小为(2.80±1.11)cm。89例(93.7%)患者采用腮腺部分及浅叶切除,6例(6.3%)患者采用腮腺全切术。病理结果显示82.1%为良性肿瘤,12.6%为恶性肿瘤,5.3%为淋巴样病变或淋巴瘤。术后53.2%的患者有耳周麻木感,Frey综合征发生率为25.3%,涎漏发生率为11.6%,患者术后出现暂时及永久性面瘫的总发生率为15.8%。除1例腮腺低分化癌伴神经内分泌肿瘤患者术后出现复发转移外,余均未出现复发。

### 2.2 Frey综合征的相关因素分析

95例腮腺肿瘤患者术后平均随访14.6个月,其中24例患者术后出现Frey综合征,余71例患者未出现相应症状。将有Frey综合征和无Frey综合征的患者分为两组,经统计学分析,两组患者的性别、年龄、病程、肿瘤位置与大小、手术方式、病

理类型均无显著性差异(表 1)。24 例术后出现 Frey 综合征的患者中有 2 例(8.3%)术中应用软组织修补片 SIS,22 例(91.7%)未使用;71 例术后未出现 Frey 综合征的患者中有 34 例(47.9%)术中应用软组织修补片 SIS,37 例(52.1%)术中未使用。经统计学分析,术中软组织修补片 SIS 的使用与术后 Frey 综合征的发生率有一定相关性,对术后 Frey 综合征的发生具有一定预防作用( $P < 0.01$ )。

表 1 腮腺切除术后有 Frey 综合征和无 Frey 综合征患者的临床特征比较

临床特征	有 Frey 综合征	无 Frey 综合征	P
例数	24	71	—
年龄/岁	44.6±12.0	46.6±14.3	0.166
男:女	17:7	39:32	0.171
病程/月	25.2±12.3	42.1±6.8	0.198
包块位置			
浅叶	20(83.3)	60(84.5)	
浅叶+深叶	3(12.5)	8(11.3)	0.987
深叶	1(4.2)	3(4.2)	
肿瘤大小/cm	2.44±0.86	2.93±1.16	0.171
手术方式			
腮腺部分或浅叶切除	24(100.0)	65(91.5)	
腮腺全切	0(0)	6(8.5)	0.141
病理类型			
良性	21(87.5)	57(80.3)	
恶性	2(8.3)	10(14.1)	0.720
淋巴样病变或淋巴瘤	1(4.2)	4(5.6)	
软组织修补片 SIS 植入			
有	2(8.3)	34(47.9)	
无	22(91.7)	37(52.1)	0.001

### 3 讨论

Frey 综合征是腮腺肿瘤切除术后的常见并发症,给患者带来痛苦及精神负担<sup>[3]</sup>。Frey 综合征的发病率各文献报道差异较大,为 4%~96%<sup>[4]</sup>,一方面归因于腮腺手术技巧,另一方面与 Frey 综合征诊断方法的差异有关<sup>[5-6]</sup>。有研究仅通过 Minor 试验来评估 Frey 综合征的发生率,将未表现出临床症状的亚临床期患者纳入统计,从而增加了腮腺肿瘤切除术后 Frey 综合征的发生率。但由于 Frey 综合征的临床症状很少具有进展性,其治疗以控制症状为主,因此对于 Minor 试验阳性而无临床症状的患者尚无需干预;若此时即诊断为 Frey 综合征,反而会增加患者的焦虑情绪,并有导致过度医疗的可能<sup>[6]</sup>。因此,本研究首先采用调查问卷的形式筛选腮腺肿瘤切除术后出现 Frey 综合征相关症状的患者,再用 Minor 试验进行验证,结果提示腮腺

肿瘤切除术后患者 Frey 综合征的发生率为 25.3%。

与本研究结果相一致, Lee 等<sup>[6]</sup>对 155 例腮腺肿瘤切除术后患者的研究发现, Frey 综合征的发生与肿瘤病理类型、手术切除范围及术前放疗等因素无关;与腮腺肿瘤大小具有一定的相关性,即大于 4 cm 的腮腺肿瘤患者术后 Frey 综合征的发生率较肿瘤小于 4 cm 的患者增加 1 倍,与近期 Lin 等<sup>[7]</sup>的研究结果相一致。本研究中患者腮腺肿瘤大小平均为 2.80 cm,术后出现与未出现 Frey 综合征的两组患者包块平均大小均未超过 3 cm,因此尚需进一步扩大临床样本量进行观察研究。

既往文献报道,腮腺肿瘤的手术切除方法亦与术后 Frey 综合征发生有关。Albergotti 等<sup>[8]</sup>的 Meta 分析研究发现,腮腺良性肿瘤采用包囊外切除(extracapsular dissection)术后 Frey 综合征的发病率较传统的腮腺浅叶切除明显降低。Zheng 等<sup>[9]</sup>报道了 92 例患者采用超声刀辅助小切口包囊外切除(ultrasonic scalpel-assisted minimal extracapsular dissection)腮腺良性肿瘤,术后随访 1 年均未发生 Frey 综合征。而本研究 93.7% 的患者采用腮腺部分浅叶或浅叶切除,6.3% 患者采用腮腺全切术,术后 Frey 综合征的发生率与手术方式尚无统计学差异,推测术中腮腺被膜保留的情况与 Frey 综合征的发生密切相关<sup>[10]</sup>。

目前 Frey 综合征的预防方法主要是在皮瓣汗腺与副交感神经末端建立阻隔屏障,包括采用邻位胸锁乳突肌、颞顶筋膜瓣、颈阔肌瓣转移修复,带蒂脂肪组织、自体脂肪移植或采用紧贴腮腺包膜或连同包膜一起翻起颊部厚皮瓣等技术方法,并取得一定效果<sup>[11-15]</sup>。此外,脱细胞真皮基质等材料亦可有效降低 Frey 综合征的发病率<sup>[16-19]</sup>。随着组织工程学在医学领域的蓬勃发展,新型的生物材料亦逐渐应用于腮腺切除术后 Frey 综合征的预防。本研究中使用的软组织修补片 SIS 是一种新的生物材料,来源于猪小肠黏膜下层,是一款非交联脱细胞基质生物补片。相对于其他交联的真皮来源脱细胞基质生物材料,软组织修补片 SIS 植入人体后血管化的时间更短,更有利于耐受感染、加快组织重建;且不含十字弹性蛋白,能够充分满足机体组织所需要的组织强度,最大限度减少组织的拉伸。此外,软组织修补片 SIS 内的生长因子和多糖类成分在机体内会与周围组织相互作用,诱导缺损组织重塑再生,而其胶原成分将会逐渐被机体代谢吸收。该软组织修补片排斥小,来源充足,易修剪、固定、成形,已被广泛应用于硬脑膜修补、鼓膜修补、鼻整形等医疗领域<sup>[20-21]</sup>。本研究表明利用软组织修补片 SIS 重建腮腺咬肌筋膜,可有效阻断神经纤维错位愈合,预防 Frey 综合征的发生。与传统邻位胸锁乳突肌、颈阔肌转瓣修复等方法相比,术中软组织



修补片 SIS 的使用具有不增加手术难度、操作简便、不增加额外损伤、术野清晰、不易出现面神经损伤、缩短手术时间等优点,但其费用相对昂贵,有增加患者经济负担的不足。

总之,术中软组织修补片 SIS 的应用对腮腺肿瘤切除术后 Frey 综合征的预防具有一定作用,但其远期效果仍需进一步随访观察。此外,尚需开展多中心、大样本、前瞻性临床研究对 Frey 综合征相关因素进行深入探讨,以明确 Frey 综合征的易患因素,从而采取相应有效的预防措施。

#### 参考文献

- [1] MOTZ K M, KIM Y J. Auriculotemporal Syndrome (Frey Syndrome) [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2016, 49: 501—509.
- [2] DRUMMOND P D. Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome [J]. *Clin Auton Res*, 2002, 12: 144—146.
- [3] CIUMAN R R, OELS W, JAUSSE R, et al. Outcome, general, and symptom-specific quality of life after various types of parotid resection [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122: 1254—1261.
- [4] GUNTINAS-LICHIUS O, GABRIEL B, KLUSMANN J P. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations [J]. *Acta Otolaryngol*, 2006, 126: 1104—1109.
- [5] TUNCEL A, KARAMAN M, SHEIDAEI S, et al. A comparison of incidence of Frey's syndrome diagnosed based on clinical signs and Minor's test after parotid surgery [J]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2012, 22: 200—206.
- [6] LEE C C, CHAN R C, CHAN J Y. Predictors for Frey Syndrome Development After Parotidectomy [J]. *Ann Plast Surg*, 2017, 79: 39—41.
- [7] LIN H J, HSIAO J R, CHANG J S, et al. Resected specimen size: A reliable predictor of severe Frey syndrome after parotidectomy [J]. *Head Neck*, 2019, [Epub ahead of print]
- [8] ALBERGOTTI W G, NGUYEN S A, ZENK J, et al. Extracapsular dissection for benign parotid tumors: a meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122: 1954—1960.
- [9] ZHENG C Y, CAO R, GAO M H, et al. Comparison of surgical techniques for benign parotid tumours: a multicentre retrospective study [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 48: 187—192.
- [10] 李烁, 张小萌, 高春生, 等. 保留浅叶的腮腺深叶良性肿瘤切除术临床分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(15): 1360—1362.
- [11] MANOLA M, MOSCILLO L, SIMEON V, et al. The Effectiveness of Sternocleidomastoid Flap Versus Superficial Musculoaponeurotic System Flap for the Prevention of Frey Syndrome and Facial Depressed Deformity in Parotid Surgery for Pleomorphic Adenoma [J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 80: 125—129.
- [12] 张萌, 曹蜀炜, 刘建敏. 运用胸锁乳突肌瓣防止腮腺术后味觉出汗综合征和面部畸形的研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(6): 482—484.
- [13] HOJJAT H, SVIDER P F, RAZA S N, et al. Economic Analysis of Using Free Fat Graft or Acellular Dermis to Prevent Post-parotidectomy Frey Syndrome [J]. *Facial Plast Surg*, 2018, 34: 423—428.
- [14] GHASSEMI A, MODABBER A, BRZOSKA P O, et al. Vascularised fatty tissue: its role in prevention of the symptoms of Frey syndrome after parotidectomy [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 56: 877—880.
- [15] IRVINE L E, LARIAN B, AZIZADEH B. Locoregional parotid reconstruction [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2016, 49: 435—446.
- [16] LI C, YANG X, PAN J, et al. Graft for prevention of Frey syndrome after parotidectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71: 419—427.
- [17] AIZAWA T, KUWABARA M, KUBO S, et al. Polyglycolic Acid Felt for Prevention of Frey Syndrome After Parotidectomy [J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 81: 438—440.
- [18] 毛涌, 常永军, 张晓林, 等. 功能性腮腺外科在腮腺良性肿瘤切除中的运用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(23): 1810—1812.
- [19] WANG C, WU D, MAO C, et al. The preventive effect of decellularized pericardial patch against Frey's syndrome following the superficial parotidectomy [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, 47: 832—836.
- [20] AMBRO B T, ZIMMERMAN J, ROSENTHAL M, et al. Nasal septal perforation repair with porcine small intestinal submucosa [J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2003, 5: 528—529.
- [21] D'EREDITÀ R. Porcine small intestinal submucosa (SIS) myringoplasty in children: A randomized controlled study [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79: 1085—1089.

(收稿日期: 2019-02-27)