

女性喉接触性肉芽肿 46 例临床分析

张冉¹ 李进让¹ 聂倩² 邹世桢² 吴慕坤²

[摘要] 目的:探讨女性喉接触性肉芽肿的临床特点、诊断及治疗方法。方法:对 2011-03—2018-10 期间诊治的 46 例女性喉接触性肉芽肿患者的临床资料进行回顾分析。结果:46 例患者,插管后 33 例,咽喉反流 8 例,慢性咳嗽 2 例,咽喉反流合并慢性咳嗽 2 例,用声过度及过分清理喉咙 1 例。所有患者至少随访半年以上,全部治愈,6 例病变较大行手术治疗的患者 3 个月内复发 3 例,复发后质子泵抑制剂治疗 2~6 个月,随访至今未见再次复发,疗程(1.67±2.34)个月;11 例糖皮质激素注射患者全部痊愈,注射 1~7 次,疗程(2.64±1.69)个月;13 例口服抑酸药物患者全部治愈,疗程(4.15±2.76)个月;16 例定期观察下保守治疗患者随访至今未见复发,疗程(5.88±3.76)个月。干预组(30 例)与观察组(16 例)的治愈时间差异有统计学意义,干预组治愈时间短于观察组($H=11.902, P=0.008$)。结论:女性喉接触性肉芽肿患者常见于插管后,各种治疗或保守观察均能取得较好效果,治疗干预可能缩短治愈时间。

[关键词] 肉芽肿;喉;女性;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.04.018

[中图分类号] R767 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of 46 cases of female laryngeal contact granuloma

ZHANG Ran¹ LI Jinrang¹ NIE Qian² ZOU Shizhen² WU Mukun²

(¹Naval Clinical College, Anhui Medical University, Hefei, 230032, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of the PLA General Hospital)
Corresponding author: LI Jinrang, E-mail: entljr@sina.com

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics, diagnosis and treatment of female laryngeal contact granuloma. **Method:** The clinical data of 46 female patients with laryngeal contact granuloma diagnosed and treated by our clinical team from March 2011 to October 2018 were retrospectively analyzed. **Result:** The age of the 46 patients ranged from 5 to 58 years old, with an average age of 36.76 years old. The causes of the contact granulomas historically may be the result of intubation in 33 cases, laryngopharyngeal reflux in 8 cases, chronic cough in 2 cases, laryngopharyngeal reflux combined with chronic cough in 2 cases, and voice abuse and excessive clearing of the throat in one case. All patients were followed up for at least half a year, and all of them were cured. Among the 6 patients with large lesions who underwent surgical treatment, 3 relapsed within 3 months, PPI treatment was performed for 2 to 6 months after recurrence, and no recurrence was observed during follow-up, with an average course of treatment of (1.67±2.34) months. All the 11 patients who received corticosteroid injections recovered after 1 to 7 injections, with a median of 3 injections, and an average course of treatment of (2.64±1.69) months. All the 13 patients with oral PPI were cured, with an average course of treatment of (4.15±2.76) months; No recurrence was found in the follow-up of 16 patients with conservative treatment under regular observation, with an average course of treatment of (5.88±3.76) months. The difference in cure time between the intervention group (30 cases) and the observation group (16 cases) was statistically significant, and the cure time of the intervention group was shorter than that of the observation group ($H=11.902, P=0.008$). **Conclusion:** Female patients with laryngeal contact granuloma are common after intubation, and various treatments or conservative observation can achieve good results, and treatment intervention may shorten the cure time.

Key words granuloma, laryngeal; woman; diagnosis; treatment

喉接触性肉芽肿(laryngeal contact granuloma, LCG)是位于声带后 1/3 的一种非特异性肉芽肿,在多种诱因的作用下,声带突及其周围黏膜形成溃疡,继而增生形成肉芽肿,可见于单侧或双侧声带突。LCG 患者中男性较为多见,女性多见插管后肉芽肿^[1]。LCG 的诱因较为复杂,治疗不统

一,病情极易反复。为了给女性 LCG 患者的标准化治疗提供依据,现对解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科 2011-03—2018-10 期间收治的 46 例女性 LCG 患者的临床资料进行回顾性分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

46 例女性 LCG 患者,年龄 5~58 岁,平均 37 岁;病程 1 个月~2 年。所有患者均经电子纤维喉

¹安徽医科大学海军临床学院(合肥,230032)

²解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:李进让, E-mail: entljr@sina.com

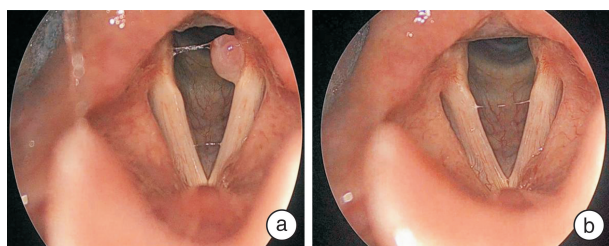
镜检查确诊为 LCG,并随访 6 个月以上。其中有插管史者 33 例(71.7%,其中声带术后 2 例),咽喉反流者 8 例(17.4%),慢性咳嗽者 2 例(4.35%),咽喉反流伴慢性咳嗽者 2 例(4.35%),用声过度及过分清理喉咙者 1 例(2.2%)。电子喉镜检查示:肿物多位于声带后 1/3 的声带突内侧及附近,呈苍白色、淡黄色及粉红色,外形多呈半圆形或分叶状,广基底或有蒂,表面光滑,大小不一,双侧声带运动正常。双侧病变 11 例(23.9%),单侧病变 35 例(76.1%),其中左侧声带突 18 例(39.13%),左侧披裂内侧 1 例(2.2%);右侧声带突 14 例(30.43%),右侧披裂内侧 2 例(4.34%)。

1.2 治疗方法

6 例病变较大患者行支撑喉镜下肉芽肿切除术,术后服用抑酸药物 2~6 个月;11 例行激素注射(曲安奈德 5~20 mg/次,1 次/月),1~7 次;13 例口服质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)抑酸治疗,首选药物为奥美拉唑(20 mg,2 次/d),分别于早饭和晚饭前口服,疗程 1~12 个月;16 例患者定期观察下保守治疗,部分用声过度患者建议声带休息,发声不正确者,进行嗓音训练,矫正发声方式,疗程 1~12 个月;全部患者清淡饮食,忌食刺激性食物,以减少对咽喉部的刺激。所有患者均定期随访,随访时间 6 个月~8 年。

1.3 疗效评价标准

根据电子喉镜对肉芽肿大小前后对比情况(图 1),将疗效分为治愈(肉芽肿完全消失);显效(肉芽肿体积减小 50%以上);有效(肉芽肿体积减小,未及 50%);无效(肉芽肿体积未见减小或增大)^[2]。



a:治愈前;b:治愈后。

图1 患者治愈前后对照图

2 结果

本组 46 例患者全部治愈,6 例行手术+抑酸药物治疗的患者,术后 3 个月内复发 3 例,复发率为 50%,3 例患者复发后服用抑酸药物 2~6 个月(其中 1 例 5 岁患儿,插管后发病),随访至今未见再次复发,疗程(1.67±2.34)个月;11 例曲安奈德注射患者全部治愈,注射 1~7 次,中位次数 3 次,疗程(2.64±1.69)个月;13 例口服抑酸药物患者全部治愈,疗程(4.15±2.76)个月;16 例定期观察

下保守治疗患者全部治愈,疗程(5.88±3.76)个月。干预组(30 例)与观察组(16 例)的治愈时间差异有统计学意义(手术治愈时间为 0 个月),干预组治愈时间短于观察组($H=11.902, P=0.008$)。

分析本组临床表现,患者以声嘶为主要症状(36/46),严重时失声,部分患者还伴有咽部异物感(20/46)、咽痛、咳嗽、咽部干痒、呛咳、打鼾、睡时喉鸣以及呼吸困难等症状。2 例行曲安奈德注射治疗的患者,在声带突肉芽肿消失部位,出现色素沉着,均呈黑色,双侧声带运动良好。

3 讨论

LCG 是喉部黏膜因各种原因损伤而形成的良性增生性病变,占嗓音疾病的 0.9%~2.7%^[3]。本组 46 例 LCG 患者均为女性,其中有 33 例在全身麻醉插管后发病,提示女性 LCG 多见于插管后。其中左侧 19 例,右侧 16 例,双侧 11 例。Jaroma 等^[4]研究的 98 例 LCG 患者中,左侧 54 例,右侧 34 例,双侧 10 例。左侧声带发病明显多于右侧,具体原因不清楚,Ylitalo 等^[5]推测可能与喉的不对称有关。其病理检查呈典型炎性肉芽肿,表现为纤维细胞、毛细血管增生,大量炎性细胞浸润^[6]。

分析 LCG 的现有资料,其病因及机制为:①插管损伤:杓状软骨声带突表面覆盖一复层鳞状上皮细胞,该黏膜较为菲薄,极易被硬物(气管插管或对侧杓状软骨)损伤。Snow 等^[7]研究了 45 例插管后肉芽肿患者(女性 38 例),发现女性声带突黏膜比男性薄(女性约为 59 μm ,男性为 97 μm),认为较为薄弱的女性声带突黏膜更易受损;之后,Pontes 等^[8]测量了受试者喉部声门比例(glottic proportion,GP),发现正常男性对照组的 GP 均值为 1.21,正常女性对照组的 GP 均值为 1.04,插管后肉芽肿患者的 GP 均值 1.05,在发声过程中,这个比例可以保护女性喉部的杓状体区域,减少双侧杓状软骨的碰撞,但同时,作者也提出黏膜薄弱、喉腔狭小和膜间部较短,使得女性声门更易在插管中受到损伤,形成肉芽肿,本组 33 例有插管病史。②胃食管或咽喉反流:现有大部分文献认为,胃食管反流性疾病是 LCG 的一个重要的发病因素,Havas 等^[9]根据患者组 76%的反流发生率,认为咽喉反流在肉芽肿的形成中起着重要作用。而 Hoffman 等^[10]研究的 LCG 患者中,72%伴有食管功能不全,20%~76%伴有胃食管反流疾病。Shimazu 等^[11]在胃食管反流性疾病模型大鼠实验中,发现喉肉芽肿可能是由机械损伤(如声带滥用和慢性咳嗽)和胃酸反流的协同作用发展而来的。对胃食管反流性疾病诱发 LCG 研究发现,其原因可分为直接因素(反流的酸性物质直接刺激喉腔后部黏膜引起溃疡)和间接因素(与胃食管反流性疾病相关的慢性创伤,如咳嗽和习惯性清嗓,导致声带突附近

黏膜机械性损伤,有助于肉芽肿的形成)。本组咽喉反流者 10 例。③用声过度或用声不当:声带突表面黏膜菲薄,长期咳嗽、清嗓,双侧杓状软骨碰撞过于频繁,极易使黏膜受损,形成溃疡,继而在局部炎症的刺激下形成肉芽肿。柯朝阳等^[6]报道了 18 例 LCG 男性患者,10 例伴用声过度及不当。长期咳嗽以及习惯性清嗓导致双侧杓状软骨机械碰撞过度,更常见于中老年男性,在本组资料中,有 6 例与此相关。

根据既往病史、临床表现和肿物的特发部位及外观,女性 LCG 诊断相对简单,一般特发性 LCG 多发于男性,而女性患者更常见于插管后,此类患者,我们应注重询问其发病相关因素,如有无全身麻醉手术史、有无胃食管或咽喉反流病史、是否长期用声过度以及过分清理咽喉、是否慢性咳嗽等,这对于该病的诊断以及之后的个体化治疗有着极大的帮助。咳嗽时间超过 8 周、X 线胸片无明显异常、以咳嗽为主要或唯一症状者,称为不明原因慢性咳嗽,即通常所说的慢性咳嗽^[12]。咳嗽的诊断与治疗指南(2015)建议将通气功能检查、支气管激发试验和诱导痰细胞学检查作为慢性咳嗽的一线检查。动态 24 h 食管腔内阻抗 pH 监测是目前诊断咽喉反流性疾病的金标准,其不仅可以判定有无咽喉反流,还可以判定是酸反流还是非酸反流,对于诊断 LCG 患者是否具有咽喉反流具有极大意义。建议在临床上,所有接诊的 LCG 患者均进行咽喉反流评分,可采用国际上普遍使用的反流症状指数量表和反流体征评分量表,以明确咽喉反流的有无及其程度。

1928 年 Chevalier Jackson 首先提出 LCG 这一概念,几十年间,LCG 的治疗手段逐渐多样化,现分为内科保守治疗和手术治疗两大类。保守治疗主要包括声带休息、嗓音矫正治疗、抗胃食管反流治疗、肉毒杆菌毒素 A 甲杓肌注射治疗以及激素雾化或病变内激素注射疗法等。Ylitalo 等^[5]对 120 例 LCG 回顾分析发现,语音治疗 12 个月后,35% 的手术组和 51% 的未手术组治愈。接受手术的患者进行嗓音治疗的次数几乎是未手术组的 2 倍,平均恢复时间为 17 个月,未手术组为 8 个月。手术不仅复发率高,还延长了恢复时间,故建议未手术患者先进行嗓音治疗。本组 16 例长期观察患者仅忌食刺激性食物,部分患者采取声休以及嗓音矫正治疗,疗程 1~12 个月,所有患者均治愈,随访至今未见复发。对于特发性 LCG 患者,尤其是主要症状为声嘶、发声疲劳的患者,我们建议采取嗓音疗法,包括休声以及嗓音矫正治疗等。

Wani 等^[1]认为,即使没有明显的胃食管反流症状,包括插管后肉芽肿,也应首选抑酸治疗,且在 70%~80% 的患者中有效。而 Koufman^[13]提出,

许多耳鼻咽喉科患者存在隐匿性或间歇性的咽喉反流,其反流模式明显不同于反流性食管炎患者的观点,在一定程度上解释了抑酸治疗的必要性。本组 13 例患者口服 PPI 抑酸治疗,首选奥美拉唑,疗程 1~12 个月,全部治愈,随访至今未见复发。根据咽喉反流评分,对具有反流的女性 LCG 患者,我们可以采用 PPI 治疗手段。

田师宇等(2017)对 32 例患者全部行病变内糖皮质激素注射结合抑酸治疗,最终治愈 22 例(64.71%),总有效 32 例(94.12%),提出病变内糖皮质激素注射合并抑酸治疗有利于去除该病的病因,相对于单纯抑酸治疗,治愈疗程明显缩短。本组 11 例激素注射患者,治愈率为 100%。其中有 2 例患者在糖皮质激素注射痊愈后,肉芽肿消退部位出现色素沉着。对于病变内糖皮质激素注射患者,若治疗期间效果不明显,可联合抑酸治疗。对于 LCG,现在一般多采用联合激素雾化治疗的方法,很少单独雾化治疗,刘晖等^[14]报道 13 例 LCG 患者采用显微镜下 CO₂ 激光肿物切除术,术后激素雾化治疗 2 周,3 个月内复发 5 例,行二次手术后 1~5 年,均无复发。

Ylitalo 等^[5]统计手术后复发率高达 92%。因此,我们一般不将手术作为治疗的首选方法,只有当肉芽肿巨大、堵塞气道,需解除气道阻塞时,或临床诊断不明需获得明确病理诊断时,或其他保守方法治疗无效时才考虑手术^[10]。现手术多采用支撑喉镜下肉芽肿切除,对于女性患者来说,全身麻醉手术中再次插管,对声带造成的机械损伤极易引起术后肉芽肿的复发。夏兵华等^[15]采用支撑喉镜下切除病变加等离子烧灼,同时联合药物治疗,治愈率为 79%,有效降低了复发率。与激光相比,等离子能量集中,不直接破坏组织,对周围组织损伤极小,可应用于 LCG 的治疗。蒋迎谷等(2011)对 36 例患者采用局部麻醉纤维喉镜下 Nd:YAG 激光切除病变,对 28 例患者采用全身麻醉支撑喉镜在显微镜协同下 CO₂ 激光辅助切除病变,封闭创面,结果显示局部麻醉下 Nd:YAG 激光切除病变复发率更低。本研究中,6 例行手术联合 PPI 治疗,术后 3 个月内复发 3 例,复发率达 50%,3 例患者复发后服用抑酸药物 2~6 个月治愈。与 Havas 等^[9]所研究的 55 例 LCG 的复发率 50% 相一致。Rimoli 等^[16]对 85 例插管后肉芽肿患者进行 Meta 分析,手术联合其他治疗 41 例,治愈率为 75%;药物治疗 44 例,治愈率为 86%;组间差异无统计学意义。作者认为目前尚无研究明确提出气管插管后喉肉芽肿的最佳治疗方法。同时,作者认为相对于其他治疗方法,气管插管肉芽肿的外科治疗是最快的,因为手术能立即治愈,但复发率较高,不主张把手术作为首选治疗方法。

本组资料仅研究女性 LCG 患者,女性患者常见于插管后,各种治疗或保守观察均能取得较好效果,治疗干预可能缩短治愈时间。本组共 46 例女性患者,其中插管后患者占 71.7%,我们推测,女性 LCG 患者治愈率高,可能与插管创伤的非持续性有关。去除女性肉芽肿患者的发病诱因,针对性地治疗,有利于患者的预后^[17],对于女性 LCG 治疗方法的选择及今后的个体化治疗具有一定的参考作用。但是部分治疗方法的样本量较少,对于相关方法的疗效分析仍有不足。对于 LCG 女性患者,我们建议插管后发病、主观症状较轻的患者采取保守观察,若伴有发声过度或用声不当,建议休声或嗓音矫正治疗。咽喉反流的患者可口服抑酸药物。手术联合抑酸药物以及激素注射均能取得较好的疗效,缩短疗程;对于肉芽肿过大阻塞气道者可进行手术切除,切除时建议选用损伤较小的手术方式。

参考文献

- [1] Wani MK, Woodson GE. Laryngeal contact granuloma [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(10): 1589—1593.
- [2] 郑美君, 杨慧, 吕丹, 等. 喉接触性肉芽肿 18 例临床治疗分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(3): 230—232.
- [3] Ylitalo R, Lindestad PA. Laryngeal findings in patients with contact granuloma: a long-term follow-up study[J]. *Acta Otolaryngol*, 2000, 120(5): 655—659.
- [4] Jaroma M, Pakarinen L, Nuutinen J. Treatment of vocal cord granuloma[J]. *Acta Otolaryngol*, 1989, 107(3/4): 296—299.
- [5] Ylitalo R, Lindestad PA. A retrospective study of contact granuloma [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(3): 433—436.
- [6] 柯朝阳, 罗树青, 刘明, 等. 18 例喉接触性肉芽肿的临床病理分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 21(12): 545—547.
- [7] Snow JC, Hirano M, Balogh K. Post-intubation granuloma of the larynx [J]. *Anesth Analg*, 1966, 45: 425—429.
- [8] Pontes P, Kyrillos L, De Biase N, et al. Importance of glottic configuration in the development of posterior laryngeal granuloma[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(8): 765—769.
- [9] Havas TE, Priestley J, Lowinger DS. A management strategy for vocal process granulomas[J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(2 Pt 1): 301—306.
- [10] Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, et al. Vocal process granuloma [J]. *Head Neck*, 2001, 23(12): 1061—1074.
- [11] Shimazu R, Kuratomi Y, Aoki S, et al. Laryngeal granuloma in experimental rats with gastroesophageal reflux disease and mechanically injured vocal cord mucosa[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2014, 123(4): 247—251.
- [12] 中华医学会呼吸病学哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(5): 323—340.
- [13] Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury [J]. *Laryngoscope*, 1991, 101(4 Pt 2 Suppl 53): 1—78.
- [14] 刘晖, 王晋平, 杨颖, 等. 喉接触性肉芽肿 15 例诊治分析[J]. *中国临床医学*, 2012, 19(6): 672—673.
- [15] 夏兵华, 蒋明. 治疗喉接触性肉芽肿 19 例的疗效观察[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(22): 3365—3366.
- [16] Rimoli CF, Martins RHG, Cataneo DC, et al. Treatment of post-intubation laryngeal granulomas: systematic review and proportional meta-analysis [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2018, 84(6): 781—789.
- [17] 田师宇, 李进让. 喉接触性肉芽肿的治疗现状[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(15): 1217—1220.

(收稿日期: 2019-07-26)