

耳蜗蛋白 cochlin-tomoprotein 在外淋巴瘘 诊断中的应用*

熊潇¹ 于进涛¹ 孙宇¹

[关键词] 外淋巴瘘;耳蜗蛋白;淋巴液

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.09.021

[中图分类号] R551.2 [文献标志码] A

The diagnostic value of cochlin-tomoprotein in perilymphatic fistula

Summary Perilymphatic fistula (PLF) is defined as an abnormal communication between the fluid (perilymph) -filled space of the inner ear and the air-filled space of the middle ear and mastoid, or cranial spaces. At present the diagnostic criteria for perilymphatic fistula is the fistula hole confirmed by the microscope and endoscope between the middle ear and inner ear, the hole is located in the round or oval window, fractured bony labyrinth, microfissures, anomalous footplate, and can occur after head trauma or barotrauma, chronic inflammation, or in otic capsule dehiscence. Recently, the cochlin-tomoprotein (CTP) detected from the middle ear. CTP, the shortest isoform of cochlin encoded by the COCH gene, has been proven to be a perilymph-specific protein which is not expressed in blood, cerebrospinal fluid and saliva but is highly expressed in lymphatic fluid of the inner ear and is used as a diagnostic biochemical marker for perilymph fistula. The CTP test based on ELISA was performed on the lavage fluid of patients with suspected perilymph fistula to obtain comparatively accurate test results. This paper reviewed the diagnostic value of CTP in perilymphatic fistula.

Key words perilymphatic fistula; cochlin-tomoprotein; lymphatic fluid

由于各种原因引起外淋巴和中耳腔之间的骨质破损,或膜性组织和(或)韧带破裂,致使外淋巴和中耳腔交通,称为外淋巴瘘(perilymph fistula, PLF)。临床上确诊 PLF 的方法是经手术探查,显微镜或耳内镜下确认中耳和内耳之间存在瘘孔,瘘孔可位于圆窗或椭圆窗、骨折的骨迷路和异常的镫骨足板,可发生于头部外伤或气压伤、慢性中耳炎或特发性迷路窗膜破裂。近年来发展了一种从中耳检测耳蜗蛋白 cochlin-tomoprotein (CTP) 也可以确诊为 PLF 的方法。CTP 是由 COCH 基因编码的一种最短的耳蜗蛋白亚型,在血液、脑脊液和唾液中不表达而在内耳淋巴液中高表达,是一种淋巴管外淋巴特异性蛋白。对疑似有 PLF 患者的灌洗液进行基于 ELISA 的 CTP 检测可以得到准确的检验结果。本文对耳蜗蛋白 CTP 在 PLF 诊断中的应用进行综述。

1 PLF 诊断的探索

PLF 一般出现在头部创伤、气压性创伤或慢性中耳炎症后发生的圆窗或椭圆窗破裂组织、骨迷路骨折或小裂口,也有报道发现其是自发形成,即自发性 PLF^[1] 或特发性 PLF。

PLF 早在 1 个多世纪前就被作为一种临床疾病提出,但至今仍存在争议^[2],其被广泛使用始于 20 世纪 60 年代,最初是在镫骨切除术的早期被发

现,由于镫骨切除术后发生了一些迟发型症状,包括耳聋、耳鸣和眩晕,通过中耳探查术发现了来自前庭窗的 PLF。随后,关于非手术相关的 PLF,如打喷嚏、咳嗽或无外伤史的特发性 PLF 的病例报道也越来越多。目前,关于特发性 PLF 的发生和解剖学基础并没有一致的结论。窗前裂、圆窗和前庭窗微裂隙以及耳蜗导水管均被认为与 PLF 发病相关,其中,窗前裂被认为是 PLF 最可能的原因^[3]。某些解剖说变异或异常如蜗小管过宽、镫骨底板薄弱,均可能造成特发性 PLF 的潜在危险因素,当这类人群咳嗽或者用力时,更容易发生 PLF。

PLF 在临床上主要表现为突发性、进行性或波动性的听力下降,平衡失调,阵发性眩晕,耳鸣和耳闷胀感,但确切的症状具有非特异性,特别是在没有外伤史的病例中,PLF 的诊断常与特发性感音神经性聋、梅尼埃病或前庭神经炎混淆^[4-5]。有研究表明,69 例单侧突发感音神经性聋的患者中,19% 的患者明确有 PLF^[6]。但是,对于突聋患者中有多少是 PLF 造成的,PLF 患者中有多少表现为突聋,研究结果差异较大^[7]。除了听力下降之外,前庭功能障碍是 PLF 患者最普遍的主诉,可表现为发作性眩晕、位置性眩晕和平衡失调,眩晕产生的原因可能与外淋巴液流失、空气进入迷路内对耳石器 and 壶腹嵴产生刺激有关^[8]。此外,Goto 等^[9]报道 45 例 PLF 患者中,76% 的患者有耳鸣的症状,且耳鸣呈多样性和波动性,表现为流水样,尤其在气压急剧变化、弯腰拿重物、咳嗽等动作时耳鸣加重。

* 国家自然科学基金面上项目(No:81771003,81570923)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科(武汉,430022)

通信作者:孙宇, E-mail: sunyu@hust.edu.cn

与大多数其他引起感音神经性听力下降和眩晕的原因不同,PLF 通常可以通过封堵瘘管手术矫正。准确的诊断和治疗 PLF 可以改善患者的听力和平衡问题,进而提高患者的生活质量。因此,对于耳科医生来说,PLF 是一种可治疗疾病,早诊断早治疗是临床上诊治 PLF 患者的关键所在。由于 PLF 的临床表现特征不明显,所以除了辅助检查,如听力学检查、平衡功能检查、影像学检查之外,中耳手术探查一直是确诊 PLF 的唯一方法,术中发现圆窗、前庭窗及其他部位有明确的外淋巴液溢出就可确诊为 PLF。然而,由于这种检测手段是有创性的,并且在没有任何临床症状的轻-中度听力损失或特发性病例中,这种方法很难开展。此外,手术过程本身会导致渗漏和出血,并在圆窗和前庭窗口的壁龛中积聚,这可能被误诊为 PLF^[10]。长期以来,对 PLF 的流行病学、发病机制、治疗甚至其是否存在一直存在争论^[11-12],这也增加了明确诊断 PLF 的困难。

在诊断 PLF 的研究中,报道了一系列用来诊断 PLF 的内源性外淋巴标志物或者外源性物质如荧光素。如 Thalmann 等^[13]采用高分辨率二维聚丙烯酰胺凝胶电泳,结合氨基酸测序,对血浆、外淋巴液和脑脊液蛋白进行了详细的分析和比较。研究发现,大多数蛋白均存在于内耳外淋巴液中,其存在的浓度水平在外淋巴液和血浆中基本一致,与总蛋白浓度之比约为 1:35。其中, β -痕迹蛋白(前列腺素 D 合成酶)作为脑脊液漏标志物之一^[14],发现在内耳液中的浓度较脑脊液更高,这个特性使其成为可能诊断 PLF 的一个标记物。然而,由于 β -痕迹蛋白的正常淋巴管外周浓度未知,无法将脑脊液漏与 PLF 区分开来,因此其诊断应用存在一定困难^[15-16]。

除此之外, β -2 转铁蛋白曾经被普遍认为是诊断 PLF 的标记物。 β -2 转铁蛋白存在于脑脊液、眼房水以及外淋巴液中,不存在于血清中。曾经有研究人员收集了在临床上怀疑有 PLF 的 9 例儿童的术中中耳漏出液,其中有 6 例手术中收集的漏出液中含有 β -2 转铁蛋白,10 例非 PLF 患者的中耳漏出液均为阴性^[17]。然而随着大量的临床病例检测,人们对 β -2 转铁蛋白在外淋巴的自然存在仍有疑问。Levenson 等^[18]在人工耳蜗植入与镫骨切除术时收集了 13 例外淋巴样本,发现其中仅有 2 例样本中 β -2 转铁蛋白是阳性的,他们的 4 个对照脑脊液样本均是阳性的。Buchman 等^[19]同样发现,外淋巴的 β -2 转铁蛋白检测只有 29% 的敏感性。通过对 β -2 转铁蛋白微电泳检测的敏感性进行评估,虽然可以确定其在血清、脑脊液和外淋巴液的微异质性,然而,由于要对样品进行稀释处理和制备,这就降低了内耳液样品的 β -2 转铁蛋白浓度,

使其浓度低于检测阈值。因此, β -2 转铁蛋白不能用于确诊 PLF^[20]。

2 CTP 的发现及作用

在对 DFNA9 这种遗传性聋疾病的研究过程中,研究人员发现了由 COCH 基因编码的一种蛋白 cochlin 在内耳耳蜗组织中特异性表达,并且在内耳疾病的致病机制中扮演重要的作用。随着研究的深入,cochlin 蛋白的亚型被发现,并且被逐渐检测出其中一个亚型 CTP 是外淋巴液中存在的特异性蛋白,对 PLF 诊断具有重要意义。

DFNA9 是一种常染色体显性遗传性、非综合征性、进行性感音神经性聋伴前庭病变的遗传性疾病,通过对 DFNA9 患者的基因组检测,研究人员发现了由 COCH 基因的 3 种错义突变,确定了 COCH 基因突变与遗传性聋 DFNA9 的发生相关^[21]。随着实验检测技术的日益提高,2001 年, Ikezono 等^[22]为了探索 DFNA9 遗传性聋的发病机制,通过对内耳蛋白进行二维凝胶电泳的蛋白质组学分析,发现了由 COCH 基因编码的耳蜗蛋白 cochlin 在遗传性听力损失中发生突变,具有特异性。通过检测发现,COCH 基因编码的耳蜗蛋白 cochlin 占非胶原内耳蛋白的 70%,是内耳蛋白中最主要的成分,同时确定了牛耳蜗蛋白的 3 种亚型,即 p63s、p44s 和 p40s,他们在体内表现出明显的分子异质性。蛋白在电荷和大小上的异质性表明,cochlin 在内耳中可能存在高度修饰,这种蛋白的改变可能导致内耳功能的紊乱。

在接下来的研究过程中,Ikezono 等^[23]通过 4 种同工异型的抗耳蜗蛋白抗体鉴定了耳蜗蛋白 cochlin 的亚型。他们发现,在人和牛的内耳组织中检测到相同的 3 种耳蜗蛋白亚型,即 p63s、p44s 和 p40s。然而,在外淋巴中未检出 p44s 和 p40s。另外,在人的内耳外淋巴液中,研究人员发现了一种新且短的 16 kDa 亚型,另一种 18~23 kDa 亚型则存在于牛的内耳外淋巴液中,这 2 种亚型被命名为 CTP。CTP 只存在于耳蜗外淋巴液,不存在于内耳的其他组织。由于耳蜗蛋白 cochlin 对内耳的高度特异性,研究人员推测 CTP 也可能对外淋巴液具有特异性。

COCH 基因编码的蛋白 cochlin 在内耳中强表达^[24],其全长分子量大小为 p63s,有 2 个功能域,1 个功能未知的 LCCL 结构域和 1 个可能作为胶原结合位点的 vWF-A 样结构域。通过电镜观察研究发现,耳蜗蛋白与 II 型胶原蛋白具有共同的结合位点^[25],CTP 的整个分子仅由一个 LCCL 结构域组成,之前在 DFNA9 中所报道的 COCH 基因所编码的蛋白 cochlin 的大部分突变都位于这个结构域,因此,CTP 也可能是了解耳蜗功能和 DFNA9 病理生理机制的重要分子。

3 CTP 的检测

3.1 Western blot 检测

为了确定耳蜗外淋巴特异性蛋白 CTP 是否可以作为诊断 PLF 的标志物,Ikezono 等^[26] 自从 2009 年以来,采用 Western blot 检测了 CTP 在外淋巴液、血清、唾液、脑脊液等多种体液中的表达特性。他们收集了经迷路前庭神经鞘瘤手术、耳硬化镫骨切除术或人工耳蜗植入手术时的外淋巴液样本 20 个,另外 28 个血清样本、20 个脑脊液样本和 29 个唾液样本作为对照组。通过之前的研究发现,CTP 的整个分子仅由 1 个 LCCL 结构域组成,因此,使用 LCCL 结构域中的第 114~127 残基所对应的 14 个肽来生成抗体,即兔多克隆抗 CTP 抗体,用来作为一抗,用于 Western blot 中蛋白的检测。Western blot 检测发现,CTP(16 kDa)在 20 个外淋巴样本中均有表达,但在 28 个血清样本、20 个脑脊液样本和 29 个唾液样本均无表达。同时,在之前的研究他们预测了一个假定的 CTP 序列(即 cDNA 的 101~403 位点),通过 PCR 法,克隆出人重组 CTP 蛋白(rhCTP),对连续稀释的人重组 CTP 进行检测,来确定 CTP 的检测浓度范围。最终,确定在 Western blot 分析中,rhCTP 的检测范围限定为 0.27~0.14 ng/孔,外淋巴中 CTP 的平均检测限定值是 0.022 μ L/孔。该检测可为临床应用 CTP 作为 PLF 的诊断指标提供依据。

除此之外,Ikezono 等^[27] 在另一个临床研究中,通过之前确定的 Western blot 检测的标准化 CTP 检测方法,发现在 55 例非 PLF 患者中,54 例患者的中耳灌洗液中 CTP 检测呈阴性,蛋白检测特异性为 98.2%。同时也确定了 CTP 是一种稳定的蛋白质,其检测不受贮藏、冻融的影响。在随后的临床研究中,Ikezono 等^[28-30] 一直使用 Western blot 技术检测 CTP,并报道了耳蜗植入术后淋巴管并喷患者的淋巴液、穿透性中耳损伤后的中耳液和翻修性镫骨手术后的耳蜗液中的 CTP。这些结果进一步证实了 CTP 是一种稳定的外淋巴特异性蛋白,CTP 检测是临床建立的第 1 个高特异性检测 PLF 的诊断工具。并且通过封闭 PLF 的瘘口,PLF 所产生的临床症状,患者的听力和平衡可以改善。所以,通过 Western blot 检测 CTP 早期识别 PLF 对于临床患者治疗及预后具有重大的意义。

3.2 ELISA 检测

尽管在之前的研究中,已经可以确认外淋巴 CTP 的 Western blot 分析可以作为诊断 PLF 的标志物,但是 Western blot 检测系统也存在着一些缺点,如需要较大的样本容量,一次性处理的样本数量较少,识别阳性率时依赖于主观判断。因此,需要探索一种新的方法,准确而较为简单地检测出外淋巴中的 CTP。多克隆抗体 ELISA 试剂盒满足这

个条件,这种检测手段不仅可以提高 CTP 检测的准确性,还有利于临床上大规模的病例研究,是目前被临床认可和接受的诊断 PLF 的检测方法。

与 Western blot 检测一样,首先,Ikezono 及其团队利用从人类基因组中相应基因序列推导出的人耳蜗蛋白氨基酸序列,生成了免疫组织化学中需要的抗 CTP 抗体,再用样品和标准化的 rhCTP 蛋白质通过 ELISA 检测确定 CTP 的检测浓度范围为 0.20~1.56 ng/mL^[31]。他们在手术过程中收集的 2 种不同类型的中耳灌洗液样本,一种为圆窗上有瘘孔,切开圆窗后收集的中耳灌洗液(含有外淋巴液),另一种为没有看到瘘孔,圆窗完整,仅仅是因为鼓膜异常或者耳硬化症造成中耳积液的中耳灌洗液样本(不含外淋巴液)。通过分析由 2 种不同中耳灌洗液样本中的 CTP 构建的 ROC 曲线,可以得出以下结论:①在区分 PLF 与非 PLF 时具有很高的诊断准确性;②根据检测结果,结合灵敏性和准确性,可将诊断 PLF 的诊断标准定义为:CTP<0.4 ng/mL 阴性;0.4 ng/mL $\leq$ CTP<0.8 ng/mL 中间;CTP $\geq$ 0.8 ng/mL 阳性。

由于 hCTP ELISA 检测 CTP 具有较高的敏感性和特异性,因此对在门诊上疑似 PLF 的患者,常规的鼓膜切开后^[32],用生理盐水(0.3 mL)冲洗中耳腔得到中耳灌洗液,即可检测是否含有 CTP,此方法易于开展,方法简便。

当然,hCTP 酶联免疫吸附试验的仍有一些局限性。中耳灌洗液可能含有多种物质,在目前的 hCTP ELISA 中,我们还没有完全检测出哪些成分可能导致假阴性或假阳性反应。需要考虑的另一个因素是血液中的 CTP。虽然血液中 CTP 含量很低(0.28~0.45 ng/mL),而且在 40 个样本中只有 2 个检测到,但这也说明在人血清或者血浆中可以检测到 CTP。但是由于在收集中耳灌洗液时,可能存在于灌洗液中的血液被大量的生理盐水稀释,所以对于 CTP 阳性或者阴性判断的影响较小。

总体来说,通过 hCTP ELISA 方法检测 CTP,方法简便,易于操作(只需得到中耳灌洗液),同时具有较高的敏感性和特异性,可用于临床上快速诊断 PLF 和大规模的病例研究,对 PLF 患者的诊断治疗具有重大意义。

4 总结

综上所述,耳蜗蛋白 CTP 是存在于外淋巴液中的一种高度特异性蛋白,中耳灌洗液中 CTP 的检测对淋巴管外瘘的检测具有较高的敏感性,在临床上通过对疑似 PLF 患者的中耳灌洗液做基于 CTP 的 ELISA 检测,对临床医生早期诊断和治疗 PLF 具有重要的意义。

参考文献

- [1] Meyerhoff WL. Spontaneous perilymphatic fistula;

- myth or fact[J]. *Am J Otol*, 1993, 14(5): 478—481.
- [2] Hornibrook J. Perilymph fistula: fifty years of controversy[J]. *ISRN Otolaryngol*, 2012, 2012: 281248.
- [3] Chadwell JB, Halsted MJ, Choo DI, et al. The cochlear cleft[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(1): 21—22.
- [4] Fitzgerald DC. Perilymphatic fistula and Meniere's disease. Clinical series and literature review[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(5 Pt 1): 430—443.
- [5] Fukaya T, Nomura Y. [Perilymphatic fistula: differential diagnosis from Meniere's disease][J]. *Nihon Jibi-inkoka Gakkai Kaiho*, 1990, 93(12): 2009—2013.
- [6] Haubner F, Rohrmeier C, Koch C, et al. Occurrence of a round window membrane rupture in patients with sudden sensorineural hearing loss[J]. *BMC Ear Nose Throat Disord*, 2012, 12: 14.
- [7] Maier W, Fradis M, Kimpel S, et al. Results of exploratory tympanotomy following sudden unilateral deafness and its effects on hearing restoration[J]. *Ear Nose Throat J*, 2008, 87(8): 438—451.
- [8] Mandalà M, Colletti L, Carner M, et al. Pneumolabyrinth and positional vertigo after stapedectomy[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2011, 38(4): 547—550.
- [9] Goto F, Ogawa K, Kunihiro T, et al. Perilymph fistula—45 case analysis[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2001, 28(1): 29—33.
- [10] Nomura Y. Perilymph fistula: concept, diagnosis and management[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1994, 514: 52—54.
- [11] Schuknecht HF. Myths in neurotology[J]. *Am J Otol*, 1992, 13(2): 124—126.
- [12] Friedland DR, Wackym PA. A critical appraisal of spontaneous perilymphatic fistulas of the inner ear[J]. *Am J Otol*, 1999, 20(2): 261—276.
- [13] Thalmann I, Kohut RI, Ryu J, et al. Protein profile of human perilymph: in search of markers for the diagnosis of perilymph fistula and other inner ear disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 111(3 Pt 1): 273—280.
- [14] Bachmann G, Petereit H, Djenabi U, et al. Predictive values of beta-trace protein (prostaglandin D synthase) by use of laser-nephelometry assay for the identification of cerebrospinal fluid[J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(3): 571—576.
- [15] Michel O, Petereit H, Klemm E, et al. First clinical experience with beta-trace protein (prostaglandin D synthase) as a marker for perilymphatic fistula[J]. *J Laryngol Otol*, 2005, 119(10): 765—769.
- [16] Risch L, Lisec I, Jutzi M, et al. Rapid, accurate and non-invasive detection of cerebrospinal fluid leakage using combined determination of beta-trace protein in secretion and serum[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 351(1—2): 169—176.
- [17] Weber PC, Kelly RH, Bluestone CD, et al. Beta 2-transferrin confirms perilymphatic fistula in children[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 110(4): 381—386.
- [18] Levenson MJ, Desloge RB, Parisier SC. Beta-2 transferrin: limitations of use as a clinical marker for perilymph[J]. *Laryngoscope*, 1996, 106(2 Pt 1): 159—161.
- [19] Buchman CA, Luxford WM, Hirsch BE, et al. Beta-2 transferrin assay in the identification of perilymph[J]. *Am J Otol*, 1999, 20(2): 174—178.
- [20] Rauch SD. Transferrin microheterogeneity in human perilymph[J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(4): 545—552.
- [21] Robertson NG, Lu L, Heller S, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction[J]. *Nat Genet*, 1998, 20(3): 299—303.
- [22] Ikezono T, Omori A, Ichinose S, et al. Identification of the protein product of the Coch gene (hereditary deafness gene) as the major component of bovine inner ear protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1535(3): 258—265.
- [23] Ikezono T, Shindo S, Li L, et al. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2): 440—446.
- [24] Li L, Ikezono T, Watanabe A, et al. Expression of full-length Cochlin p63s is inner ear specific[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2005, 32(3): 219—223.
- [25] Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, et al. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 434(1): 104—107.
- [26] Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, et al. Cochlin-tomoprotein: a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula[J]. *Audiol Neurotol*, 2009, 14(5): 338—344.
- [27] Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, et al. The performance of Cochlin-tomoprotein detection test in the diagnosis of perilymphatic fistula[J]. *Audiol Neurotol*, 2010, 15(3): 168—174.
- [28] Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, et al. CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy[J]. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130(8): 881—887.
- [29] Ikezono T, Shindo S, Sekine K, et al. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identifies traumatic perilymphatic fistula due to penetrating middle ear injury[J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131(9): 937—944.
- [30] Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, et al. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2013, 40(4): 422—424.

头颈部恶性肿瘤治疗后吞咽功能评估研究进展*

任佳¹ 吕丹¹ 刘世喜¹

[关键词] 头颈部肿瘤; 吞咽障碍; 评估

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.09.022

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] A

Progress in evaluation of swallowing function after treatment of head and neck malignant tumors

Summary After treatment, patients with head and neck malignant tumors may suffer from dysphagia, which may lead to aspiration pneumonia, cough and other complications, even threaten life, seriously affecting patients' quality of life. Through comprehensive evaluation of patients' swallowing function, clinicians can make corresponding rehabilitation plans to improve patients' quality of life. This paper summarizes a variety of subjective and objective evaluation methods for evaluating swallowing function of head and neck malignant tumors.

Key words head and neck neoplasms; dysphagia; assessment

头颈部恶性肿瘤本身或治疗后均可导致不同程度的吞咽功能障碍,而头颈部恶性肿瘤治疗后吞咽功能障碍的发生率为 50%~60%^[1]。主要表现为食物下咽困难、进食后呛咳、食物在口咽部滞留、鼻腔反流或误吸等症状^[2]。主要原因有:①肿瘤本身会影响食物的输送;②手术切除不可避免地改变原有解剖结构影响神经及肌肉运动;③放射治疗和化学治疗后,咽缩肌的正常功能明显受限,吞咽功能下降^[3]。尤其是在放射治疗中,吞咽障碍的严重程度会随着咽缩肌接受放射治疗的剂量增加而增加^[4]。但目前国内对头颈部恶性肿瘤治疗后的吞咽功能评估流程尚未形成统一标准。准确评估对指导临床医生制定个体化的康复方案尤为重要。因此本文针对头颈部恶性肿瘤患者治疗后的吞咽功能主观及客观评估方法的研究进展进行综述。

1 客观评估

1.1 电视透视吞咽功能检查

电视透视吞咽功能检查(video fluoroscopic swallowing study, VFSS)最早由 Langemore 教授在 1975 年将改良后的钡餐胃肠透视检查应用于吞咽障碍评估中,随后吞咽造影检查逐渐成为诊断“吞咽障碍”的首选检查方法^[5]。VFSS 能观察到吞咽问题发生的部位,也能观察到如滞留、误吸、咽缩无力等症状,但其不能对发生的症状进行量化分

析,检查过程中所录制的视频有大量的信息都无法被利用,所以许多研究者推荐使用吞咽造影数字化分析进行吞咽评估。吞咽造影数字化分析可以明确给出吞咽过程中生物力学相关的信息,也可以明确吞咽过程中各个吞咽器官相对运动的信息,使吞咽功能评估量化^[6]。目前,由于各家医院配置的软件不同,以及 VFSS 本身操作要求的限制,对于 VFSS 以及吞咽造影数字化分析操作和评估分级没有形成一个统一的标准,各个康复中心都在实行单独的操作流程和评定标准,这就影响了研究的准确性和一致性。在实际操作中,对于心脑血管疾病患者及头颈部恶性肿瘤治疗后存在吞咽障碍风险的患者来说,VFSS 需要专业的设备和评估人员,且不能经口进食、无法转运至放射科的患者均不适合接受 VFSS 评估。以至于那些存在吞咽障碍风险的患者仅有 20% 完成 VFSS^[7]。同时,VFSS 检查过程中,为了获取更为详尽的信息,会要求患者进食不同质地、不同容量的食物和液体,还可能运用特殊的操作手法进行干预,检查过程需要患者密切配合,延长了检查时间,增加了患者接受的辐射剂量,这一点往往会被医务工作者所忽略。VFSS 不能定量分析咽肌收缩力和食管内压,也不能进行咽部感觉功能的评估^[8]。

1.2 纤维喉镜吞咽功能评估

纤维喉镜吞咽功能评估(fiberoptic endoscopic examination of swallowing, FEES)利用纤维喉镜由鼻腔进入后,将镜头置于口咽部,通过直视下观

*基金项目:四川省科技厅重点项目(No:2017SZ0015)

¹四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610041)

通信作者:刘世喜, E-mail:liusx999@163.com

[31] Ikezono T, Matsumura T, Matsuda H, et al. The diagnostic performance of a novel ELISA for human CTP (Cochlin-tomoprotein) to detect perilymph leakage [J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191498.

[32] Matsuda H, Sakamoto K, Matsumura T, et al. A na-

tionwide multicenter study of the Cochlin tomo-protein detection test: clinical characteristics of perilymphatic fistula cases [J]. Acta Otolaryngol, 2017, 137 (sup565): S53-S59.

(收稿日期:2019-06-19)