

# 幼年型复发性呼吸道乳头状瘤术后并发症 相关因素分析\*

沈梦雅<sup>1</sup> 肖洋<sup>1</sup> 马丽晶<sup>1</sup> 王军<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**分析幼年型复发性呼吸道乳头状瘤(JORRP)术后并发症形成的原因和相关因素。**方法:**对2017—2019年于首都医科大学附属北京同仁医院行手术治疗的170例JORRP患儿进行随访,并回顾性分析患儿的临床资料,记录性别、发病年龄、病灶位置、临床表现、手术方式、气管切开术史、组织病理学结果、手术次数、手术间隔、术后并发症等情况。根据有无术后并发症将患儿分为并发症组和对照组,比较两组间的差异及引起术后并发症的相关因素。**结果:**170例患儿中,75例(44.12%)患儿出现术后并发症,并发症组中声带粘连52例(69.33%)、下气道播散37例(49.33%)、喉狭窄25例(33.33%)。初次手术年龄为0.3~14岁,平均总手术次数14.52(1~54)次,平均年手术次数2.93(0.04~18.39)次。并发症组和对照组总手术次数分别为(19.07±13.12)次和(10.97±9.41)次( $P<0.01$ )。年手术次数 $\geq 4$ 次( $P=0.034$ )、气管切开后( $P=0.007$ )、经历过低温等离子射频消融手术和和光动力治疗较单纯使用CO<sub>2</sub>激光( $P<0.01$ )的患儿更易出现术后并发症。**结论:**JORRP术后并发症包括声带粘连、喉气管狭窄、下气道播散等。多次、频繁的手术和气管切开、不同的手术方式与术后并发症密切相关。患儿初次手术年龄较小、年手术次数较多时可能增加术后并发症的风险。

**[关键词]** 乳头状瘤;外科手术;手术后并发症;声带粘连

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.006

**[中图分类号]** R767 **[文献标志码]** A

## Analysis of related factors of postoperative complications of Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis

SHEN Mengya XIAO Yang MA Lijing WANG Jun

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery[Capital Medical University], Ministry of Education, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: wmzi2002@126.com

**Abstract Objective:** To analyze the causes and related factors of postoperative complications of Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis(JORRP). **Methods:** One hundred and seventy cases of JORRP who underwent surgical treatment in Beijing Tongren Hospital of Capital Medical University from 2017 to 2019 were followed up, and the types of complications, age of first operation, number and frequency of operations, and underwent tracheotomy or not were reviewed. According to the presence or absence of postoperative complications, the patients were divided into a complication group and a control group, and the differences between the two groups and related factors causing postoperative complications were compared. **Results:** In the 170 cases, 75(44.12%) had postoperative complications, including 52(69.33%) cases of vocal cord adhesion, 37(49.33%) cases of lower airway diffusion, and 25(33.33%) cases of laryngeal stenosis in the complication group. The age of first operation was among 0.3—14 years old, and the total number of surgeries was 14.52(1—54) for each patient during the observation period, with an average annual number of 2.93(0.04—18.39). Compared with the control group, the complication group had 19.07±13.12 total surgeries, the control group had 10.97±9.41 surgeries( $P<0.01$ ), annual surgeries  $\geq 4$  times( $P=0.034$ ), postoperative complications after tracheotomy( $P=0.007$ ), and underwent low temperature plasma radiofrequency ablation and photodynamic therapy were more likely to occur than those treated with CO<sub>2</sub> laser only( $P<0.01$ ). **Conclusion:** The postoperative complications of JORRP include vocal cord adhesion, laryngotracheal stenosis, lower airway dissemination, etc. Multiple and frequent operations, tracheotomy, and different surgical methods are closely related to postoperative complications. The risk of postoperative complications may be increased when children are younger in age of initial operation and with more frequency of surgeries.

**Key words** papilloma; surgical procedures, operative; postoperative complications; vocal cord adhesion

\*基金项目:北京市自然科学基金(No:7182036)、北京市中医局科技发展资金项目(No:JJ-2020-17)和北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项经费(No:XTX201823)联合资助

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京, 100730)

通信作者:王军, E-mail:wmzi2002@126.com

幼年型复发性呼吸道乳头状瘤(juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, JORRP)是一种由人乳头状瘤病毒感染(human papilloma virus, HPV)引起的呼吸道良性肿瘤,是在上呼吸道中反复复发的多发疣状突起乳头状瘤,表现为声音嘶哑、呼吸困难甚至窒息,儿童的喉腔较为狭窄,因此呼吸道梗阻症状常常更加急迫。由于多次的手术和不恰当的治疗方式,患儿会出现声带粘连、喉气管狭窄、声音损伤、病变向下气道播散等术后并发症<sup>[1]</sup>,严重影响发声、呼吸和生活质量,甚至危及生命<sup>[2]</sup>。本研究分析 JORRP 术后并发症形成的原因和相关因素,为 JORRP 的手术治疗提供思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2017年1月—2019年12月于首都医科大学附属北京同仁医院行末次手术治疗,经病理学证实为鳞状上皮喉乳头状瘤的 JORRP 患儿 170 例。排除首次就诊时出现下气道播散的患儿。回顾性分析患儿的临床资料,记录性别、发病年龄、病灶位置、临床表现、手术方式、气管切开术史、组织病理学结果、手术次数、手术间隔、术后并发症等情况并进行随访。

术后并发症类型:喉镜下声带前连合粘连 $\geq 35\%$ (符合 Cohen II 型及以上);出现明显声门下喉气道瘢痕狭窄(符合 Myer-Cotton 分型二度狭窄及以上);双杓之间瘢痕粘连;影像学和中见下气道出现乳头瘤样新生物。根据有无术后并发症将患儿分为并发症组和对照组,比较两组之间手术频率、总手术次数、手术方式、气管切开等因素的差异性。

### 1.2 统计方法

使用 SPSS 24.0 软件对研究资料进行统计分析,符合正态分布使用  $t$  检验,计数资料使用进行卡方检验,不符合正态分布的计量资料使用 Mann-Whitney  $U$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

170 例患儿中 75 例(44.12%)出现术后并发症,其中声带粘连 52 例(69.33%),下气道播散 37 例(49.33%),喉狭窄 25 例(33.33%),同时出现两种术后并发症者 27 例(36.0%),出现三种术后并发症者 33 例(44.0%)。

初次手术年龄为 0.3~14 岁,平均 3.03 岁,中位年龄 2.01 岁。平均总手术次数 14.52(1~54)次,平均年手术次数 2.93(0.04~18.39)次。35 例(20.59%)患儿治疗期间平均每年需要 4 次以上的手术,78 例(45.88%)患儿在治疗期间接受了 10 次以上的手术。42 例(24.71%)患儿接受了气管切开,平均戴管时长 5.26 年。

所有患儿末次手术均在显微镜下行 CO<sub>2</sub> 激光

切除,单纯使用 CO<sub>2</sub> 激光治疗患儿 144 例(84.71%),另 26 例(15.29%)患儿曾行低温等离子射频、光动力等其他治疗。

### 2.2 组间比较

并发症组与对照组比较,性别、戴管时间差异无统计学意义;初次手术年龄和术后并发症具有相关性( $Z = -4.399, P < 0.01$ ),经 Post-hoc 检验,初次手术年龄 3~5 岁较其他年龄组更易出现术后并发症( $P < 0.01$ );并发症组与对照组总手术次数分别为(19.07 ± 13.12)次和(10.97 ± 9.41)次( $P < 0.01$ );根据病程侵袭性标准,总手术次数 $\geq 10$ 次、年手术次数 $\geq 4$ 次、行气管切开、低温等离子射频手术及光动力治疗较单纯使用 CO<sub>2</sub> 激光的患儿术后并发症率更高,差异有统计学意义(表 1)。

表 1 并发症组与对照组相关因素比较

指标	并发症组 (n=75)	对照组 (n=95)	P
初次手术年龄/岁	3.04	3.10	<0.01
每年手术频率/次			
$\geq 4$	21	14	
<4	54	81	<0.05
气管切开			
是	27	17	
否	48	78	<0.01
手术方式			
单纯使用 CO <sub>2</sub> 激光	55	89	
曾行射频手术等其他治疗	20	6	<0.01

### 2.3 并发症组内比较

声带粘连与年手术次数( $P = 0.024$ )、使用过射频等其他手术方式( $P < 0.01$ )相关,而与总手术次数、初次手术年龄不相关;喉狭窄与气管切开( $P < 0.01$ )、使用过射频等其他手术方式( $P < 0.01$ )、手术频率( $P < 0.01$ )相关,与总手术次数、发病年龄不相关;下气道播散与总手术次数( $P < 0.01$ )、手术频率( $P = 0.044$ )、气管切开( $P < 0.01$ )、手术方式( $P = 0.02$ )相关,与发病年龄不相关。

## 3 讨论

JORRP 是一种由 HPV6/11 感染导致的儿童呼吸道良性肿瘤。因极易复发,患儿需要反复手术以解除呼吸道梗阻并恢复嗓音功能。反复手术、术中热损伤、过度切除均可能导致声带瘢痕形成进而出现声带粘连、喉狭窄等术后并发症,术后出现不同程度的声音嘶哑、发声困难、反复咳嗽、喉喘鸣、呼吸困难,严重影响了患儿生活质量<sup>[3-4]</sup>,并且处理并发症更加棘手。

既往研究 JORRP 的术后并发症发生率为 1.8%~41%<sup>[5-8]</sup>,本研究为 44.12%,发生率较高可能与转到我科的多为较严重和难治性患儿有关。声带粘连发生率为 69.33%,是最主要的并发症,一般认为发病年龄较小、多发病灶、反复手术、热损伤、过度切除会导致声带组织纤维化及瘢痕形成,是产生声带粘连的重要原因<sup>[9-10]</sup>。我们认为初次手术年龄越早尤其是 3~5 岁患儿更易出现声带粘连、喉狭窄等术后并发症,这可能与患儿侵袭性病程相关,也与其手术频率相关,患儿的年龄越小,喉腔结构则越狭窄,需要更频繁的手术来解除呼吸道梗阻。

喉外播散是严重的术后并发症之一,其中下气道播散最为常见<sup>[1,11]</sup>。下气道播散属于 JORRP 严重的术后并发症<sup>[12]</sup>,常常导致患儿呼吸困难、严重的肺炎甚至死亡。已有文献证实,反复气管插管、气管切开<sup>[13]</sup>、激光气化瘤体可造成新的鳞状上皮和纤毛上皮移行区创面,对喉乳头瘤向下播散有明显的促进作用。本研究中 37 例患儿(21.76%)出现了下气道播散,远远高于既往研究,其中 20 例为气管切开患儿,大多数是由于就诊时严重的声带粘连、三度以上呼吸困难或是一些医疗机构因缺乏医疗条件而选择气管切开,此类患儿的病程往往呈侵袭性发展<sup>[14]</sup>,后期常出现严重的肺部播散或是癌变等。本研究中下气道播散和气管切开相关( $P < 0.01$ ),差异有统计学意义。这与我们既往研究类似<sup>[15]</sup>,因此,在保障患儿呼吸道畅通的情况下,应尽量避免气管切开,即使已经气管切开也应尽早拔管,以减少下气道的播散。

在我们既往研究中,亦发现总手术次数、手术频率和气管切开更易造成术后并发症<sup>[16]</sup>,JORRP 较成人型乳头状瘤更易出现多发性病灶,为保持呼吸道通畅,反复的手术导致声带黏膜层损伤,引起术后声带瘢痕、声带粘连、声音嘶哑和发声困难<sup>[17-18]</sup>,一些患儿一生中手术次数甚至可能达到上百次<sup>[19]</sup>。本研究中有患儿经历了 54 次手术,年手术次数 $\geq 4$  次的患儿有 35 例,均在并发症组中占较大比例。总手术次数和平均年手术次数越多的患儿,出现声带瘢痕、前连合粘连和喉气管狭窄的风险越高,这与儿童喉腔结构较为狭窄、黏膜下层组织较为疏松和病程的侵袭程度相关,因此应把握手术时机,尽可能减少手术次数,手术中轻柔操作,以降低术后并发症的发生率。

JORRP 治疗有不同的手术方式,国际上以喉显微器械配合 CO<sub>2</sub> 激光和微切吸钻常见。已经有相当数量的文献证实手术方式和手术器械的选择对术后并发症有影响,例如单独冷器械(喉显微钳或微创器械)钳除喉乳头状瘤可能比 CO<sub>2</sub> 激光或微切吸钻更易产生声带瘢痕及粘连<sup>[7,20]</sup>。一方面,

冷器械可能不易于精细操作,手术过程出血量较多;另一方面,CO<sub>2</sub> 激光因其烧灼汽化的功能可在切除病变的同时更好地止血和汽化表浅病变。本研究中,所有患儿末次手术均在我院使用显微喉镜下微切吸钻联合 CO<sub>2</sub> 激光治疗,因缺乏独立因素对照组,故无法得出究竟何种手术治疗方式与术后并发症更相关。有 26 例患儿(15.29%)既往使用过低温等离子射频技术,相较于单纯使用 CO<sub>2</sub> 激光的患儿更易出现术后并发症( $P < 0.01$ ),这可能是由于等离子刀头较宽,在显微喉镜下难以找到准确的切割点,甚至消融了声门区正常结构,尤其是处理声带前端及声门下病灶时,增加了术后声带粘连的概率<sup>[21]</sup>。亦有研究发现较高的术后并发症发生率与使用辅助治疗有关(如光动力等),可能会增加术后声带粘连及喉狭窄<sup>[6,22]</sup>。本研究中有 5 例患儿曾使用光动力治疗,后均出现喉气管狭窄就诊于我院,1 例因严重喉气管狭窄至今未拔管,因例数较少未独立统计研究。另外在喉乳头状瘤的治疗中,KTP 激光使用亦较为广泛,术后较低的并发症发生率、改善的嗓音质量均提示 KTP 激光是 JORRP 的一种可靠的治疗方式<sup>[23]</sup>。

综上所述,JORRP 术后并发症最常见的是声带粘连、喉气管狭窄、下气道播散。首次手术时年龄较小、总手术次数较多、手术频率较高、气管切开等更易出现术后并发症。手术相关因素是导致术后并发症的重要原因。另外,仍需要进一步扩大研究,以明确并发症的预测因素,有助于降低术后并发症的发生率。

#### 参考文献

- [1] Hermann JS, Pontes P, Weckx LL, et al. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children[J]. Rev Assoc Med Bras(1992), 2012, 58(2):204-208.
- [2] Mitra S, Das A, Ghosh D, et al. Postoperative Systemic Acyclovir in Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: The Outcome[J]. Ear Nose Throat J, 2019, 98(1):28-31.
- [3] Montaña-Velázquez BB, Nolasco-Renero J, Parada-Bañuelos JE, et al. Quality of life of young patients with recurrent respiratory papillomatosis[J]. J Laryngol Otol, 2017, 131(5):425-428.
- [4] Ilmarinen T, Nissilä H, Rihkanen H, et al. Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis[J]. Laryngoscope, 2011, 121(4):846-851.
- [5] Ossoff RH, Werkhaven JA, Dere H. Soft-tissue complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis[J]. Laryngoscope, 1991, 101(11):1162-1166.
- [6] Perkins JA, Inglis AF Jr, Richardson MA. Iatrogenic airway stenosis with recurrent respiratory papilloma-

- tosis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 124(3):281-287.
- [7] Preuss SF, Klussmann JP, Jungehulsing M, et al. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis [J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(11):1196-201.
- [8] Saleh EM. Complications of treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with the carbon dioxide laser in children[J]. J Laryngol Otol, 1992, 106(8):715-718.
- [9] Scatolini ML, Labeledz G, Cocciaglia A, et al. Laryngeal sequelae secondary to surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 130:109815.
- [10] Mesolella M, Motta G, Laguardia M, et al. Papillomatosis of the larynx; treatment with CO<sub>2</sub> laser[J]. B-ENT, 2006, 2(2):51-54.
- [11] Omland T, Akre H, Lie KA, et al. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e113584.
- [12] 李英丽, 吴明哲, 柴晓明, 等. 幼年型喉乳头状瘤支气管及肺内播散的 CT 表现[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(10):767-769.
- [13] Kim IA, Long J. Laryngotracheal stenosis as a complication of photodynamic therapy[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2015, 124(6):495-498.
- [14] Derkay CS, Bluher AE. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 26(6):421-425.
- [15] 张显香, 王军, 肖洋, 等. 幼年型复发性呼吸道乳头状瘤病的远期疗效分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(11):825-829.
- [16] Xiao Y, Zhang X, Ma L, et al. Long-term outcomes of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. Clin Otolaryngol, 2021, 46(1):161-167.
- [17] Carifi M, Napolitano D, Morandi M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11:731-738.
- [18] Friedrich G, Dikkers FG, Arens C, et al. Vocal fold scars: current concepts and future directions. Consensus report of the Phonosurgery Committee of the European Laryngological Society[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(9):2491-2507.
- [19] Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis[J]. APMIS, 2010, 118(6/7):450-454.
- [20] Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, et al. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis [J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2018, 3(1):22-34.
- [21] 魏锐文, 范敏, 崔榕, 等. CO<sub>2</sub> 激光与等离子两种方法治疗喉乳头状瘤的疗效对比[J]. 四川医学, 2017, 38(7):787-790.
- [22] Lieder A, Khan MK, Lippert BM. Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 6:CD009810.
- [23] Hung WC, Lo WC, FANG KM, et al. Longitudinal Voice Outcomes Following Serial Potassium Titanyl Phosphate Laser Procedures for Recurrent Respiratory Papillomatosis [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2020. [Online ahead of print]

(收稿日期:2020-11-29)

(上接第 311 页)

- [28] Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, et al. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function[J]. J Exp Med, 1988, 167(1):219-224.
- [29] Hirai K, Yamaguchi M, Misaki Y, et al. Enhancement of human basophil histamine release by interleukin 5 [J]. J Exp Med, 1990, 172(5):1525-1528.
- [30] Xu G, Zhang L, Wang DY, et al. Opposing roles of IL-17A and IL-25 in the regulation of TSLP production in human nasal epithelial cells[J]. Allergy, 2010, 65(5):581-589.
- [31] Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(2):218-228.
- [32] Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) [J]. Adv Pharmacol, 2013, 66:129-155.
- [33] Klemens C, Rasp G, Jund F, et al. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis[J]. Allergy Asthma Proc, 2007, 28(4):434-441.
- [34] Finkelman FD, Morris SC. Development of an assay to measure in vivo cytokine production in the mouse[J]. Int Immunol, 1999, 11(11):1811-1818.
- [35] Wagenmann M, Schumacher L, Bachert C. The time course of the bilateral release of cytokines and mediators after unilateral nasal allergen challenge[J]. Allergy, 2005, 60(9):1132-1138.
- [36] Bez C, Schubert R, Kopp M, et al. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis[J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(7):1079-1085.
- [37] Lou H, Huang Y, Ouyang Y, et al. Artemisia annua-sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled trial[J]. Allergy, 2020, 75(8):2026-2036.
- [38] Kim SI, Kwon OE, Park JM, et al. Correlation of Nasal Fluid Biomarkers and Symptoms in Patients with Persistent Allergic Rhinitis[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2020, 129(6):542-547.

(收稿日期:2020-10-14)