

既往手术治疗对特发性喉接触性肉芽肿治疗的影响探讨

潘宇飞¹ 李进让¹ 聂倩² 张冉² 邹世桢²

[摘要] **目的:**探讨特发性喉接触性肉芽肿手术治疗史对其后续治疗的效果影响。**方法:**对 2014 年 4 月—2019 年 12 月就诊于解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科门诊,自愿选择经甲状舌骨膜病变内注射糖皮质激素联合口服奥美拉唑治疗的 390 例特发性喉接触性肉芽肿男性患者的临床资料进行回顾性分析,根据在接受联合疗法前,是否曾接受喉接触性肉芽肿显微切除术将患者分为有手术史组(172 例)和无手术史组(218 例),之后均接受联合疗法,比较两组的疗效和治愈时间。**结果:**截止联合治疗后第 6 个月时,有手术史组联合疗法的总有效率为 71.5%(123/172),无手术史组总有效率为 97.7%(213/218),两组差异有统计学意义($Z = -7.828, P = 0.0001$),并且无手术史组患者的平均治愈时间较有手术史组明显缩短($Z = -4.441, P = 0.0001$)。**结论:**因喉接触性肉芽肿的手术治疗增加了后续治疗的难度,因此不建议对初诊的喉接触性肉芽肿患者采取手术治疗。

[关键词] 喉接触性肉芽肿;糖皮质激素;质子泵抑制剂

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.02.005

[中图分类号] R767.1 **[文献标志码]** A

The effect of surgical resection on the treatment of idiopathic laryngeal contact granuloma

PAN Yufei¹ LI Jinrang¹ NIE Qian² ZHANG Ran² ZOU Shizhen²

(¹The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China; ²Department of Pharyngology Laryngology & Phonosurgery Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of PLA General Hospital)

Corresponding author: LI Jinrang, E-mail: entljr@sina.com

Abstract Objective: The aim of this study is to investigate the effect of surgical resection of idiopathic laryngeal contact granuloma on the follow-up treatment. **Methods:** From April 2014 to December 2019, the clinical data of 390 male patients with idiopathic laryngeal granuloma treated were analyzed retrospectively. The patients were divided into the group with history of surgical resection (172 patients) and the group without surgical resection history (218 patients), and then both received the combined therapy. The treatment efficacy of the two groups were compared. **Results:** By the end of 6 months after beginning the combined therapy, the total efficacy rate of the patients with a history of surgery was 71.5%(123/172), and that in patients without a history of surgery was 97.7% (213/218). The difference between the two groups was statistically significant ($Z = -7.828, P = 0.0001$). Among the cured patients, the cure time of patients without the surgery history was shorter than patients with surgery history($Z = -4.441, P = 0.0001$). **Conclusion:** Surgical treatment of laryngeal contact granuloma increases the difficulty of follow-up treatment, so surgical treatment is not recommended for newly diagnosed patients with laryngeal contact granuloma.

Key words laryngeal contact granuloma; glucocorticoid; proton pump inhibitor

喉接触性肉芽肿常位于声带后 1/3(杓状软骨声带突部位),可发生于单侧或双侧声带,病因与发病机制暂不明确,可能的危险因素与咽喉反流和机械性损伤有关^[1-2]。目前,喉接触性肉芽肿的治疗方式有:质子泵抑制剂(PPI)、糖皮质激素的雾化吸入及局部注射、嗓音训练疗法、肉毒毒素注射、手术切除以及以上任两种方法联合^[3-4]。几乎所有学者

都不推荐手术治疗^[3,5-6]。大量临床观察显示手术后复发率极高^[5,7-8],国内外学者一直认为手术不能作为喉接触性肉芽肿的首选治疗,然而在临床实践中发现仍有部分耳鼻咽喉科医生将手术作为首选治疗,术后患者因喉接触性肉芽肿复发而就诊,推测原因可能为:喉接触性肉芽肿作为一个喉肿物易引起患者的恐惧心理、保守治疗见效慢、医生的手术偏向等^[6]。手术切除肉芽肿后复发的患者,再采用其他治疗方式后治疗效果也较无手术史的患者差,为验证这一猜想,我们对 390 例男性特发性喉接触性肉芽肿患者的临床资料进行回顾性分析,探

¹南方医科大学第二临床医学院(广州,510515)

²解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部咽喉嗓音外科

通信作者:李进让,E-mail:entljr@sina.com

讨既往喉接触性肉芽肿切除史对特发性喉肉芽肿患者后续联合治疗(经甲状舌骨膜声带病变内注射糖皮质激素联合口服奥美拉唑)效果的影响^[9]。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对 2014 年 4 月—2019 年 12 月在解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科门诊就诊,且自愿选择经甲状舌骨膜病变内注射糖皮质激素联合口服奥美拉唑治疗的 390 例男性特发性喉接触性肉芽肿患者的临床资料进行回顾性分析,年龄 30~81 岁,平均(45.86±8.76)岁。根据在接受联合疗法前,是否曾接受喉接触性肉芽肿显微切除术分为有手术史组 172 例(44.1%)与无手术史组 218 例(55.8%)。纳入标准:①非插管后肉芽肿(插管肉芽肿与非插管肉芽肿有不同的病理过程);②男性(女性患者大多是由于插管引起,一般的喉接触性肉芽肿的消退过程和特发性喉接触性肉芽肿的消退过程不同,女性接受不同的治疗方式效果均良好,为避免影响结果,故本研究剔除女性患者);③已诊断为喉接触性肉芽肿的患者;④患者在知情同意下选择联合治疗并同意随访;⑤患者可以耐受联合疗法;⑥患者没有 PPI 以及醋酸曲安奈德应用的禁忌证。

1.2 治疗方法

联合治疗:在鼻腔及喉腔表面进行麻醉,甲舌膜区域局部浸润麻醉后,经鼻电子喉镜下暴露声带病变,使用一次性无菌注射器,将针头根部弯折 45°,沿甲状软骨上切迹,穿过甲状舌骨膜、会厌至喉腔,电子喉镜直视下调整针头方向,向肉芽肿内注射醋酸曲安奈德注射液 0.3~1.0 mg,1 次/月,同时早晚饭前 30 min 口服奥美拉唑片 20 mg 或标准剂量的其他 PPI 各一次。

1.3 疗效评价标准

使用 Image 软件测量病变面积和健侧声带长度,对患者初诊和每月复查喉镜图像进行疗效评价和随访。评价分为 4 个等级:治愈、显效、有效及无效。治愈:肉芽肿完全消退,随访时间内无复发;显效:病变缩小 50% 以上;有效:病变改善 20%~50%;无效:病变改善小于 20% 或增加。所有患者均使用咽喉反流症状评分量表(reflux symptom index, RSI)及咽喉反流体征量表(reflux finding score, RFS)评价是否存在咽喉反流,将 RSI≥13 和或 RFS≥7 定义为存在咽喉反流^[10-11]。

1.4 统计学方法

采用 IBM SPSS 19.0 统计学软件,使用 Mann-white *U* 秩和检验方法统计分析 2 组患者总有效率和治愈时间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

无手术史组咽喉反流的发生率为 65.6% (143/218),有手术史组为 72.7% (125/172),两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.241, P = 0.134$)。当以治疗第 3 个月为观察终点时,有手术史组联合疗法治愈率为 11.6% (20/172),显效率为 40.7% (70/172),有效率为 19.2% (33/172),总有效率为 71.5% (123/172);无手术史组联合疗法治愈率为 36.2% (79/218),显效率为 49.1% (107/218),有效率为 12.4% (27/218),总有效率为 97.7% (213/218),两组有效率比较差异有统计学意义($Z = -8.141, P = 0.0001$)。当以第 6 个月为观察终点时,总有效率不变,两组间的总有效率比较差异仍有统计学意义($Z = -7.828, P = 0.0001$)。另外,比较两组患者到治疗后 6 个月的平均治愈时间,无手术史组平均治愈时间为(3.97±1.25)个月,有手术史组为(4.59±1.18)个月,两组治愈时间比较差异有统计学意义($Z = -4.441, P = 0.0001$)。

3 讨论

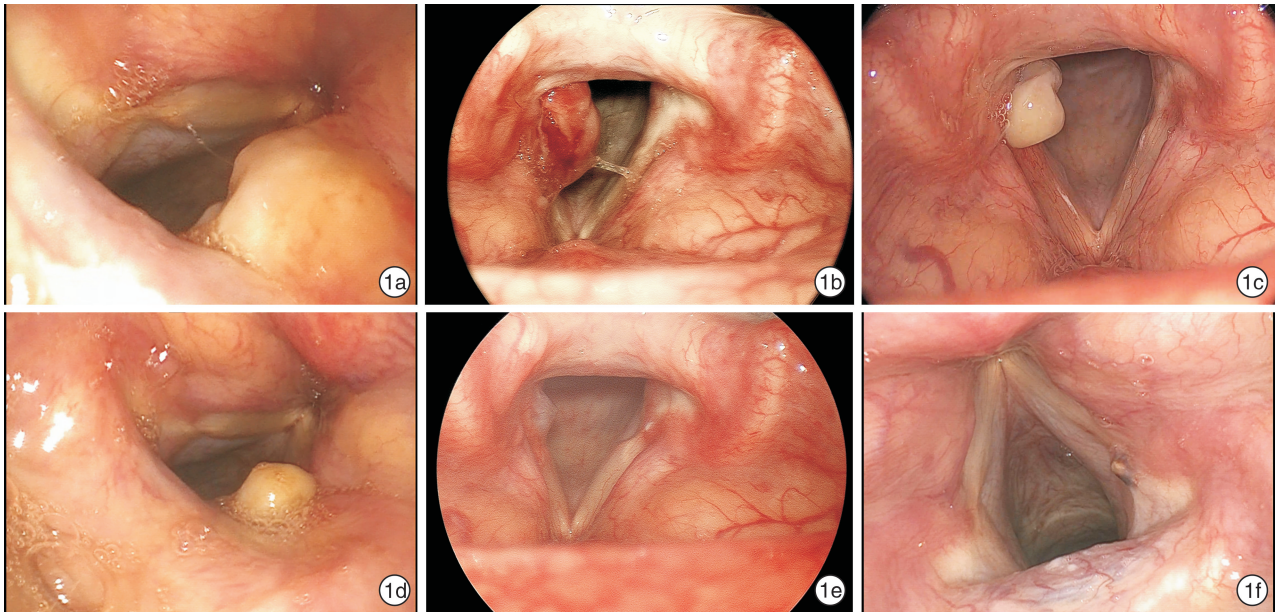
Tsai 等^[12]采用嗓音障碍指数量表-10 和最大发声时间两个嗓音指标来评价喉接触性肉芽肿手术和保守治疗的效果,发现手术虽然可使嗓音较好恢复,但复发率却高达 29%。因为手术治疗并未消除病因,还可能导致复发,故成为临床中较为困扰医生和患者的问题。喉接触性肉芽肿主要的危险因素有发声不当和(或)咽喉反流等^[13],对声带突上覆盖的黏膜反复损伤和刺激,造成炎症因子的堆积形成肉芽肿组织病灶,采取手术治疗只是解决了病灶,却未彻底解决炎症因子作用的问题,反而进一步造成了声带突部位的黏膜创伤和刺激。手术切除造成二次黏膜损伤,使得黏膜创口进一步扩大,声带突附近在缺乏黏膜阻挡下,由咽喉反流或不良发声习惯造成的声带过度摩擦使得炎症更易于扩散,导致声带突附近炎症因子作用持续加重,这可能就是手术治疗后易复发、后续治疗更加困难的一个主要原因^[14]。

Li 等^[15]报道喉接触性肉芽肿患者的患侧杓状软骨 CT 表现为杓状软骨钙化,且钙化率高于喉癌的患侧,杓状软骨钙化因慢性炎症形成,提示这种软骨膜炎可能继发于喉接触性肉芽肿的炎性病灶。较早的研究更加强调由发声不当为主的机械创伤在肉芽肿形成中的作用,随后 Delahunty 等^[16]的对照实验中,将对照组的动物喉腔暴露于酸中,导致肉芽肿的形成,并首次提出咽喉反流可能是引起喉接触性肉芽肿的一个危险因素,近年来这种观点已被广泛接受^[17-20]。声带突部黏膜上皮为复层鳞状上皮,与食管上皮相比更易受到反流物质的影响,但其仍然是保护黏膜下组织的生理屏障^[3]。聂倩等^[21]认为将反流和杓状软骨钙化密切相关,不论

是反流还是发声不当或者手术治疗都会加重炎症扩散,造成患者杓状软骨的炎症进一步加重,最终影响后续治疗的难度。

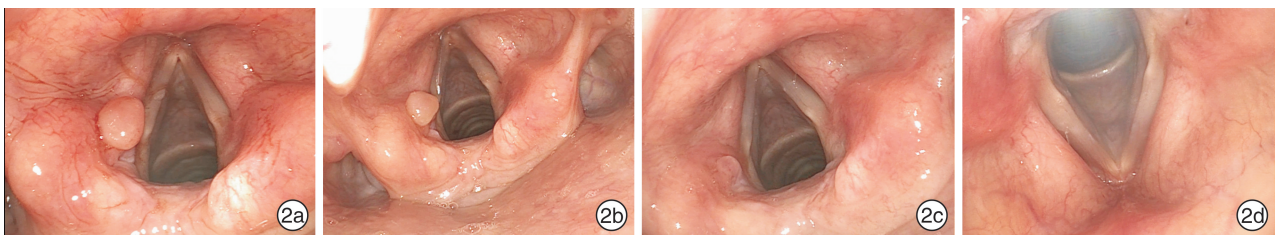
值得注意的是, Ma 等^[22]报道采取显微 CO₂ 激光手术并术后进行黏膜显微缝合治愈率可达 78.4%,相比之下 Carroll 等^[7]选择支撑喉镜下应用显微喉刀切除声带突肉芽肿,67%的患者术后复发。这证明了在声带接触性肉芽肿的治疗中黏膜

的完整性影响治疗效果,喉接触性肉芽肿患者治疗时尽量保证黏膜上皮的完整性便能减少炎症因子的“攻击”,从而保证疗效,而手术作为一种有创操作,在切除病灶的同时破坏了声带突上黏膜的完整性,加重了病灶处炎症,使得后续保守治疗的效果降低;而且在全身麻醉下,患者需要插管辅助呼吸,这种有创机械通气也加重了声带突部位的损伤,插管后形成喉接触性肉芽肿恰好就证明了这一点。



1a:初诊第一次注射;1b:第1次注射后复查,第2次注射;1c:第2次注射后复查,第3次注射;1d:第3次注射后复查,第4次注射;1e:第4次注射后复查,第5次注射;1f:第5次注射后复查,治愈。

图1 有手术史组患者治疗过程



2a:初诊第1次注射;2b:第1次注射后复查情况及第2次注射;2c:第2次注射后复查情况及第3次注射;2d:第3次注射后复查,治愈。

图2 无手术史组患者的鼻内镜下治疗过程

Devaney 等^[23]研究了肉芽肿病程后发现,肉芽肿的生长过程是从浅溃疡到突起生长的肉芽肿再到带蒂肉芽肿,最终才发展为纤维肉芽肿,肉芽肿在发展过程中炎症逐渐加重,我们推测在手术治疗后会促进喉接触性肉芽肿这种变化过程,从而增加后续治疗的难度。

综上所述,手术治疗难以避免地对病变部位的正常解剖结构产生一定的刺激,并且仅仅去除了病变本身,没有扭转病变发生的原因,反而手术治疗

本身也成了喉接触性肉芽肿的病因之一,从而造成手术治疗治愈率低,复发率高,以及影响后续治疗的结果。本研究的结果证明手术治疗不仅出现创伤大、恢复时间长、患者需耐受麻醉等问题,甚至还存在治疗失败后可能影响后续保守治疗的效果的风险。因此,需严格控制首次治疗采用手术治疗的指征。目前尚缺乏相关类似研究。传统观念上,只有在保守治疗无效、巨大喉接触性肉芽肿影响呼吸及怀疑恶变等情况下,才会考虑手术治疗。对于主

动要求手术的患者应给予耐心解释,积极劝阻,以免影响后续治疗效果。

本研究的局限性是单一中心、单一因素的回顾性研究,单因素分析可能会造成结论有一定偏差。但本研究得出的结论补充了对特发性喉接触性肉芽肿的治疗一个重要影响因素,并可能为耳鼻咽喉头颈外科医生处理有既往手术史的病例提供理论依据。由于喉接触性肉芽肿的手术治疗增加了后续治疗的难度,因此不建议对初诊的喉接触性肉芽肿患者采取手术治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 程磊,黎长江,吴海涛.喉接触性肉芽肿的病因分析及非手术治疗的疗效分析[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2016,24(5):357-359.
- [2] 张建辉,唐嗣泉,唐一萍.喉接触性肉芽肿临床分析及治疗方法探讨[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(6):416-418.
- [3] 田师宇.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.
- [4] 田师宇,李进让,郭鹏飞,等.病变内激素注射结合抑酸疗法治疗喉接触性肉芽肿的疗效分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(2):90-94.
- [5] Lee SW, Hong HJ, Choi SH, et al. Comparison of treatment modalities for contact granuloma; a nationwide multicenter study[J]. Laryngoscope, 2014, 124(5):1187-1191.
- [6] Chang W, Xu W, Cheng L. Treatment of Laryngeal Contact Granuloma; Surgical Therapy or Conservative Treatment[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2019, 81(5-6):348/353.
- [7] Carroll TL, Gartner-Schmidt J, Statham MM, et al. Vocal process granuloma and glottal insufficiency: an overlooked etiology? [J]. Laryngoscope, 2010, 120(1):114-120.
- [8] Benjamin B, Crosson G. Vocal cord granulomas[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1985, 94(6 Pt 1):538-541.
- [9] 田师宇,李进让,李可亮,等.经甲状舌骨膜声带注射糖皮质激素治疗喉接触性肉芽肿[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(1):70-72.
- [10] 华杜鹃,屈季宁,周涛.反流症状指数量表和反流体征指数量表在咽喉反流性疾病诊断中的应用研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2013,20(3):144-146.
- [11] Batioglu-Karaaltin A, Develioglu O, Akiner U, et al. Diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux; Use of empirical lansoprazole[J]. Ear Nose Throat J, 2018, 97(12):E1-E6.
- [12] Tsai SW, Ma YF, Shih LC, et al. Operative and Conservative Management of Laryngeal Contact Granuloma: A Network Analysis and Systematic Review[J]. J Voice, 2021, 35(2):300-306.
- [13] Duan HG, Jin HJ, Zheng CQ. Surgery and proton pump inhibitors for treatment of vocal process granulomas[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(11):2921-2926.
- [14] 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.
- [15] Li J, Tian S, Zou S, et al. CT Study of the Arytenoid Cartilage in Patients with Laryngeal Contact Granuloma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 157(6):1013-1016.
- [16] Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas[J]. Laryngoscope, 1968, 78(11):1941-1947.
- [17] Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 123(4):385-388.
- [18] 侯丽珍,徐文,韩德民.喉接触性肉芽肿的临床特点[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2009,16(9):517-520.
- [19] Wang CT, Lai MS, Lo WC, et al. Intralesional steroid injection; an alternative treatment option for vocal process granuloma in ten patients[J]. Clin Otolaryngol, 2013, 38(1):77-81.
- [20] Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma; a prospective controlled study [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002, 111(5 Pt 1):441-446.
- [21] 聂倩,李进让,张冉,等.咽喉反流与男性特发性喉接触性肉芽肿杓状软骨钙化的关系[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(3):263-265.
- [22] Ma L, Xiao Y, Ye J, et al. Analysis of therapeutic methods for treating vocal process granulomas [J]. Acta Otolaryngol, 2015, 135(3):277-282.
- [23] Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A. Vocal process granuloma of the larynx-recognition, differential diagnosis and treatment[J]. Oral Oncol, 2005, 41(7):666-669.

(收稿日期:2021-09-25)