doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.037

重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术治疗鼓膜大穿孔的临床研究 *

陈伟东 [1] 郭伟霞 [2] 刘 男 [2] 张玉龙 [1] 何侃侃 [1]

（1 中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院耳鼻喉科 河北 承德 067000；
2 邯郸市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科 河北 邯郸 056002）

摘要 目的：探讨重组牛碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术治疗鼓膜大穿孔的临床疗效。**方法：**选择 2021 年 1 月 -2022 年 11 月在中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院接受诊治的鼓膜大穿孔患者 120 例。将患者根据随机数字表法分为对照组和研究组，各 60 例。对照组接受耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术，研究组接受重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术。对比两组愈合情况、听力情况[骨导听阈、气导听阈、气骨导差（A-B gap）]、炎症因子[肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、白细胞介素 -1β（IL-1β）、白细胞介素 -6（IL-6）]和并发症发生情况。**结果：**研究组的愈合例数高于对照组，平均愈合天数短于对照组（$P<0.05$）。研究组术后 6 个月骨导听阈、气导听阈、A-B gap 低于对照组（$P<0.05$）。研究组术后 3dTNF-α、IL-1β、IL-6 低于对照组（$P<0.05$）。研究组的并发症发生率低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术治疗鼓膜大穿孔，可缩短鼓膜愈合时间，改善患者听力，减轻炎症反应，安全性较好。

关键词：重组牛碱性成纤维细胞生长因子；外用凝胶；耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术；鼓膜大穿孔；疗效

中图分类号：R764.92 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2024）01-185-04

Clinical Study of Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor External Gel Combined with Ear Endoscopic Cartilage-Perichondrium Repair in the Treatment of Large Tympanic Membrane Perforation*

CHEN Wei-dong[1], GUO Wei-xia[2], LIU Nan[2], ZHANG Yu-long[1], HE Kan-kan[1]

(1 Department of Otolaryngology, The 981 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Chengde, Hebei, 067000, China; 2 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Handan First People's Hospital, Handan, Hebei, 056002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy of recombinant bovine basic fibroblast growth factor (bFGF) external gel combined with ear endoscopic cartilage-perichondrium repair in the treatment of large tympanic membrane perforation. **Methods:** 120 patients with large tympanic membrane perforation who were treated in the 981 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army from January 2021 to November 2022 were selected. Patients were divided into control group and study group according to the random number table method, 60 cases in each group. Control group received ear endoscopic cartilage-perichondrium repair, study group received recombinant bovine bFGF external gel combined with ear endoscopic cartilage-perichondrium repair. The healing condition, hearing condition [bone conduction hearing threshold, air conduction hearing threshold, air-bone gap (A-B gap)], inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6)] and complications were compared between two groups. **Results:** The number of healing cases in study group was higher than that in control group, and the average healing days were shorter than those in control group ($P<0.05$). The bone conduction hearing threshold, air conduction hearing threshold and A-B gap decreased in two groups at 6 months after operation in study group were was lower than those of control group($P<0.05$). The levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 in study group at 3 days after operation were was lower than those of control group ($P<0.05$). The incidence of complications in study group was lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Recombinant bovine bFGF external gel combine with ear endoscopic cartilage-perichondrium repair in the treatment of large tympanic membrane perforation, which can shorten the healing time of tympanic membrane, improve the hearing of patients, reduce the inflammatory reaction, and have good safety.

Key words: Recombinant bovine basic fibroblast growth factor; External gel; Ear endoscopic cartilage-perichondrium repair; Large tympanic membrane perforation; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R764.92 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)01-185-04

* 基金项目：河北省卫健委医学科研计划项目（20231918）

作者简介：陈伟东（1980-），男，本科，主治医师，从事耳鼻喉方面的研究，E-mail: chenweidong981@163.com

（收稿日期：2023-05-07 接受日期：2023-05-29）

前言

鼓膜是位于外耳道和中耳之间的膜性结构，鼓膜穿孔是指鼓膜的完整性受到破坏，临床表现为听力从正常到中度耳聋，自觉有阻塞感，甚至耳痛，数小时后有渗出液产生，耳痛症状减轻，常伴有耳鸣[1,2]。大部分鼓膜中、小穿孔患者可自愈，而鼓膜大穿孔患者则需采取一定的治疗措施，若不及时治疗，可能引起化脓或感染性中耳炎，甚至导致胆脂瘤的形成，严重影响患者的日常生活[3]。目前治疗鼓膜穿孔的方法包括自然愈合、药膜贴补、药物治疗和手术修补等[4,5]。耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术是治疗鼓膜穿孔的常用手术修补方案，但术后鼓膜穿孔残缘存在不同程度的内卷或外翻影响鼓膜穿孔愈合[6,7]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）外用凝胶可促进中胚层和外胚层的细胞修复和再生，改善局部血液循环，加速创面的愈合，既往常用于烧伤创面的修复[8,9]。本研究探讨重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术的治疗效果，旨在为临床治疗方案的选择提供支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月 -2022 年 11 月在中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院接受诊治的鼓膜大穿孔患者 120 例。纳入标准：（1）所有鼓膜穿孔均为大穿孔，即穿孔＞5 mm，均为单孔患者；（2）中耳高分辨电子计算机断层扫描（CT）检查明确乳突及鼓室内均无病变，听力测试结果提示听骨链完整；（3）具有完整的病历资料，包括纯音测听及耳内镜；（4）均符合手术指征，由同一组医师完成手术操作；（5）患者或其家属知情本次研究内容，签署同意书；（6）研究对象均无脓耳。排除标准：（1）合并内耳外伤；（2）中耳发育畸形；（3）合并颞骨骨折、颅底骨折；（4）合并颅脑损伤；（5）合并感音神经性聋及眩晕；（6）合并咽鼓管功能障碍；（7）合并乳突腔积血、乳突炎症。本研究方案已通过我院伦理学委员会批准进行。将所有患者根据随机数字表法分为对照组（耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术）和研究组（重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术），各 60 例。对照组年龄范围 24~68 岁，平均（41.69± 5.28）岁；患侧：左耳 33 例，右耳 27 例；男性 32 例，女性 28 例；发病原因：外伤 7 例，感染 53 例。研究组年龄范围 26~69 岁，平均（41.97± 6.14）岁；患侧：左耳 35 例，右耳 25 例；男性 34 例，女性 26 例；发病原因：外伤 9 例，感染 51 例。两组一般资料对比无差异（P>0.05），均衡可比。

1.2 方法

对照组接受耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术，研究组接受重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术。（1）修补材料准备：全麻平卧，常规消毒铺巾，取患耳耳屏游离缘内侧作一切口，分离耳屏软骨，暴露 1.5 cm 见方的耳屏软骨 - 软骨膜，切取备用，软骨两侧的软骨膜保留。根据所需修补鼓膜的大小取适量软骨 - 软骨膜。在软骨边缘做一楔形切口，刮除一侧软骨表面的鼓膜。耳屏切口采用缝合或者生物胶合。（2）手术方法：患者平卧位，患耳朝上，予以常规消毒铺巾，距鼓环约 6~8 mm 做一 U 形切口至距鼓环 2 mm 左右，U 型上端在锤骨外侧突平面，下端在 6 点钟方位，剥离外耳道皮肤与骨质至鼓环处。清理锤骨柄周围上皮。鼓室内填塞明胶海绵，将耳屏软骨 - 软骨膜置于鼓环内，楔形切口处容纳锤骨柄。研究组用注射器抽取重组牛 bFGF 外用凝胶注入少量至鼓膜表面，鼓室内不放置任何填充物。两组均依次填充明胶海绵、红霉素、碘仿纱条，缝合耳部切口，加压包扎。术后 1 周后拆线，2 周后抽取外耳道填塞物。

1.3 观察指标

（1）鼓膜愈合情况：观察两组患者的鼓膜愈合情况和平均愈合天数。（2）听力情况：两组患者在术前、术后 6 个月分别行纯音听阈（PTA）测定，观察两组患者骨导听阈、气导听阈及气骨导差（A-B gap）的变化。（3）炎症因子水平：于术前、术后 3 d 抽取患者静脉血 6 mL，经 2700 r/min 的速率离心 12 min，离心半径 8 cm，分离上清液。采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、白细胞介素 -1β（IL-1β）、白细胞介素 -6（IL-6）水平。TNF-α 试剂盒由上海酶研生物科技有限公司生产；IL-1β 试剂盒由上海广锐生物科技有限公司生产；IL-6 试剂盒由上海烜雅生物科技有限公司生产。（4）并发症发生率：观察两组患者治疗期间鼓膜内陷、鼓膜黏连、创面渗血、耳道感染等并发症发生情况。

1.4 随访

两组患者出院后均随访 6 个月，随访方式为门诊复查，复查内容包括行 PTA 测定。随访终止指征为随访到期。

1.5 统计学方法

运用 SPSS 25.0 软件对获得的数据（骨导听阈、气导听阈、并发症发生率等）进行分析。

计量资料（如骨导听阈、气导听阈、A-B gap 等）以（$\bar{x}\pm s$）表示，比较采用 t 检验；计数资料（如愈合例数、并发症发生率等）以[n（%）]表示，比较采用 x^2 检验。校验水准α=0.05。

2 结果

2.1 平均愈合天数、愈合例数对比

研究组的平均愈合天数短于对照组，愈合例数高于对照组（P<0.05），见表 1。

表 1 平均愈合天数、愈合例数对比

Table 1 Comparison of average healing days and number of healing cases

Groups	Number of healing cases [n（%）]	Average healing days（d, $\bar{x}\pm s$）
Control group（n=60）	53（88.33）	20.28± 4.31
Study group（n=60）	59（98.33）	12.57± 3.69
x^2/t	4.821	10.526
P	0.028	0.000

2.2 治疗前后听力对比

两组术前骨导听阈、气导听阈、A-B gap 组间对比未见统计学差异（P>0.05）。两组术后 6 个月骨导听阈、气导听阈、A-B gap 下降，且研究组低于对照组（P<0.05），见表 2。

表 2 治疗前后听力对比（dB，$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of hearing before treatment and after treatment（dB, $\bar{x}\pm s$）

Groups	Bone conduction threshold		Air conduction hearing threshold		A-B gap	
	Before operation	6 months after operation	Before operation	6 months after operation	Before operation	6 months after operation
Control group（n=60）	27.56± 5.63	22.39± 4.85[a]	43.87± 5.76	39.60± 5.64[a]	29.75± 5.12	20.39± 3.68[a]
Study group（n=60）	27.85± 5.45	18.77± 4.92[a]	44.05± 6.96	33.72± 6.35[a]	29.19± 6.81	16.17± 3.12[a]
t	-0.287	4.059	-0.154	5.363	0.509	6.775
P	0.775	0.000	0.877	0.000	0.612	0.000

Note: Compare with the same group before operation, [a]P<0.05.

2.3 炎症因子水平对比

两组术前 TNF-α、IL-1β、IL-6 组间对比未见统计学差异（P>0.05）。两组术后 3 d TNF-α、IL-1β、IL-6 升高，但研究组低于对照组（P<0.05），见表 3。

表 3 炎症因子水平对比（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of inflammatory factor levels（pg/mL, $\bar{x}\pm s$）

Groups	TNF-α		IL-1β		IL-6	
	Before operation	3 d after operation	Before operation	3 d after operation	Before operation	3 d after operation
Control group（n=60）	12.30± 5.32	27.48± 5.63[a]	24.91± 5.62	39.24± 5.06[a]	39.31± 7.41	54.93± 6.55[a]
Study group（n=60）	12.14± 5.24	19.79± 4.88[a]	24.72± 6.79	33.18± 4.28[a]	39.57± 5.58	46.79± 5.12[a]
t	0.166	7.995	0.167	7.083	-0.217	7.584
P	0.868	0.000	0.868	0.000	0.818	0.000

Note: Compare with the same group before operation, [a]P<0.05.

2.4 并发症发生率对比

研究组（8.33%）的并发症发生率低于对照组（21.66%）（P<0.05），见表 4。

表 4 并发症发生率对比 [例（%）]

Table 4 Comparison of the incidence of complications [n (%)]

Groups	Otopiesis	Tympanic membrane adhesion	Blood oozing from the wound surface	Ear canal infection	Incidence
Control group（n=60）	4（6.67）	5（8.33）	2（3.33）	2（3.33）	13（21.66）
Study group（n=60）	2（3.33）	2（3.33）	1（1.67）	0（0.00）	5（8.33）
x^2					4.183
P					0.041

3 讨论

鼓膜大穿孔是耳鼻喉科常见的疾病之一，其中外伤、感染等是造成该病的主要原因[10]。外伤性鼓膜大穿孔有明确的耳外伤史，由于鼓膜的正常结构受到严重破坏而影响了鼓膜的生理功能[11]，同时鼓膜大穿孔也会增加病原微生物侵入中耳的发生风险，可引起中耳反复感染，而中耳反复感染又可使鼓膜穿孔不愈，形成恶性循环[12]。目前早期外科干预已经成为鼓膜大穿孔的处理方法，软骨 - 软骨膜是用于鼓膜修补术的常用材料，具有良好的生物相容性，排异反应低，同时还具有软骨的弹性、硬度、抗压性以及机械稳定性，即可有效支撑鼓膜，防止术腔粘连、术后鼓膜回缩，又可有效抵抗外界气压的波动和中耳内的负压作用，预防术后复发[13]。既往研究证实，软骨 - 软骨膜修补术结束后，由于软骨膜内软骨细胞的存在，可促进鼓膜残缘的生长愈合[13,14]。临床研究还发现，单纯软骨膜修补容易引起鼓膜内陷，一定程度上不利于患者的听力恢复[15]。重组牛 bFGF 是一种多功能细胞生长因子，由 115-118 个氨基酸组成的蛋白质，体内多种组织和细胞均可以产生，能使细胞产生分裂、增生、分泌和移行，能加速细胞的有丝分裂[16,17]。因此，本研究尝试在耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术基础上联合使用重组牛 bFGF 外用

凝胶,以期获得更好的疗效。

本次研究结果发现,重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨- 软骨膜修补术治疗鼓膜大穿孔,可缩短鼓膜愈合时间,促进患者听力恢复。这可能是因为重组牛 bFGF 外用凝胶可直接作用于组织中的血管内皮细胞,促进血管内皮细胞增殖、分裂和生长,形成新的血管连接,改善局部血运,加快重建受损组织的微循环,促进穿孔鼓膜内外层生长和穿孔愈合[18,19]。鼓膜的早期迅速愈合可以教大程度上恢复听力,对术后耳部闷塞感的改善也有一定的作用,有助于促进患者术后早期恢复[20,21]。本次研究结果也显示, 重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术治疗鼓膜大穿孔,可减轻机体局部炎症反应。分析主要是因为重组牛 bFGF 外用凝胶能吸引趋化炎性细胞浸润,活化创伤细胞,刺激与创伤有关的细胞快速增殖、迁移,有效抑制机体炎性反应水平,同时其还可合成新的细胞间质,使毛细血管增生,促进肉芽组织形成,加速胶原沉积,进一步促进鼓膜愈合[22,23]。此外,本研究结果也显示,与对照组相比,研究组的并发症发生率进一步下降,提示重组牛 bFGF 外用凝胶有助于降低耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术治疗的并发症发生率。分析可能与重组牛 bFGF 外用凝胶有助于促进鼓膜上皮层和黏膜层容易愈合,有利于穿孔愈合有关[24,25]。

综上所述, 重组牛 bFGF 外用凝胶联合耳内镜下软骨 - 软骨膜修补术治疗鼓膜大穿孔,可缩短鼓膜愈合时间,改善患者听力,减轻机体局部炎症反应,降低并发症的发生率,临床应用价值较好。

参 考 文 献(References)

[1] Sinkkonen ST, Jero J, Aarnisalo AA. T rykalvoreikä [Tympanic membrane perforation]. Duodecim, 2014, 130(8): 810-818.

[2] Castelhano L, Correia F, Colaço T, et al. Tympanic membrane perforations: the importance of etiology, size and location [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(9): 4325-4333.

[3] Kulduk E, Dundar R, Soy FK, et al. Treatment of Large Tym panic Membrane Perforations: Medial to Malleus Versus Lateral to Malleus [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 67(2): 173-179.

[4] 冯瑞瑞, 柴向斌. 创伤性鼓膜穿孔的治疗及其研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(6): 707-711.

[5] Kraus F, Hagen R. Ätiologie und Therapie der traumatischen Trommelfellperforation [The Traumatic Tympanic Membrane Perforation - Aetiology and Therapy][J]. Laryngorhinootologie, 2015, 94(9): 596-600.

[6] 岳耀明. 内镜与显微镜下行耳屏软骨 - 软骨膜鼓膜修补术治疗鼓膜穿孔的比较分析 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(7): 452-453, 458.

[7] Mei X. Endoscopic perichondrium-cartilage button technique for repairing chronic large perforations in teenagers [J]. Am J Otolaryngol, 2022, 43(2): 103307.

[8] 潘礼刚, 刘曼, 陈烨, 等. 湿润烧伤膏联合重组人碱性成纤维细胞生长因子对浅Ⅱ度烧伤患者创面肉芽组织 HIF-1α、VEGF 蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4478-4482.

[9] 马启海. 血必净注射液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗深度烧伤残余创面的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2469-2472.

[10] Selaimen FA, Rosito LPS, da Silva MNL, et al. Tympanic membrane perforations: a critical analysis of 1003 ears and proposal of a new classification based on pathogenesis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(3): 1277-1283.

[11] Sagiv D, Migirov L, Glikson E, et al. Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane: A Review of 80 Cases[J]. J Emerg Med, 2018, 54(2): 186-190.

[12] Prasad A, Hasan SMA, Gartia MR. Optical Identification of Middle Ear Infection[J]. Molecules, 2020, 25(9): 2239.

[13] 王莹, 关兵, 徐丽, 等. 耳内镜下耳屏软骨 - 软骨膜和耳屏软骨膜修补鼓膜大穿孔疗效分析 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(10): 626-629.

[14] 张金平, 谢记发, 罗许勇, 等. 耳内镜下耳屏软骨 - 软骨膜鼓膜成形术的手术技巧及疗效分析 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2020, 28(6): 401-404, 426.

[15] 张春林, 邓原, 龙丹, 等. 耳内镜下鼓膜大穿孔鼓室成形术及其临床疗效分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2019, 40(6): 897-903.

[16] 陈如如, 项海杰, 张初琴, 等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗慢性鼓膜穿孔的相关机制及临床研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(8): 527-529, 515.

[17] Xudan-Lou. In reference to Comparative Study on the effects of EGF and bFGF on the healing of human large traumatic perforations of the tympanic membrane[J]. Laryngoscope, 2017, 127(4): E145.

[18] 王长青, 王旻. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子加明胶海绵贴补联合微波治疗外伤性鼓膜穿孔临床研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(8): 1020-1022.

[19] 倪娇娇, 李勇, 张莉, 等. 锐性清创联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶在慢性创面治疗中的应用 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(5): 624-627.

[20] 黄小五, 杨华. 鼓膜穿孔的大小、部位与听力下降的关系[J]. 医学综述, 2017, 23(19): 3849-3853.

[21] 王伟, 强化龙, 程忠强, 等. 耳内镜下不同类型耳屏软骨 - 软骨膜修补鼓膜穿孔临床疗效分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1163-1166.

[22] 陈如如. bFGF 治疗慢性鼓膜穿孔的相关机制及临床研究 [D]. 浙江:温州医科大学, 2016.

[23] 王建梅. bFGF、明胶海绵在治疗外伤性鼓膜穿孔中的作用[D]. 河北:河北联合大学, 2014.

[24] 姜伟. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗外伤性鼓膜穿孔的疗效评价[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2018, 25(7): 67-68, 71.

[25] Omae K, Kanemaru SI, Nakatani E, et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor [J]. Auris Nasus Larynx, 2017, 44 (6): 664-671.