

## 重组人表皮生长因子治疗慢性鼓膜穿孔对内耳功能的影响

林雁<sup>1)</sup>, 尹芳<sup>2)</sup>, 陈江<sup>2)</sup>, 白忠<sup>1)</sup>, 刘世喜<sup>3)</sup>, 张京晶<sup>4)</sup>

(1) 昆明医科大学第二附属医院耳鼻咽喉科; 2) 昆明医科大学第二附属医院, 云南昆明 650101; 3) 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川成都 610041; 4) 昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 探讨在慢性鼓膜穿孔愈合过程中重组人表皮生长因子 (recombinant human epidermal growth factor, rhEGF) 的作用及对内耳功能的影响。 **方法** 选取慢性鼓膜穿孔患者 105 例, 分别随机采用 3 种治疗方法 (A: 常规组、B: 康复新组、C: rhEGF 组), 比较各组之间鼓膜愈合时间、愈合率及有无内耳毒性情况。 **结果** 常规组与康复新组、rhEGF 组组间比较, 听力改善有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 各组中内耳功能均无明显影响, 随访 3 a 无明显差异性 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 临床应用 rhEGF 治疗慢性鼓膜穿孔可以显著提高穿孔愈合率, 减少治疗时间, 明显改善患者听力, 对内耳功能无明显毒副作用。

**[关键词]** 重组人表皮生长因子; 鼓膜; 穿孔; 慢性; 内耳

**[中图分类号]** R764.29 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 09 - 0102 - 03

## The Clinical Effect of Recombinant Human Epidermal Growth Factor in Treatment of Chronic Tympanic Membrane Perforation

LIN Yan<sup>1)</sup>, YIN Fang<sup>2)</sup>, CHEN Jiang<sup>2)</sup>, BAI Zhong<sup>1)</sup>, LIU Shi-xi<sup>3)</sup>, ZHANG Jing-jing<sup>4)</sup>

(1) Dept. of Otorhinolaryngology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University; 2) The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 3) Dept. of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610041; 4) School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical effect of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) on the treatment of chronic tympanic membrane perforation and the function of inner ear. **Methods** From 2005 to 2008, the outpatients were randomly divided into three groups (A: control group, B: kangfuxin group, C: rhEGF group). The patients were also divided into three groups (small, medium and large). The hearing level and the function of inner ear in three groups were compared. **Results** The hearing level of rhEGF group was 4.5, which was significantly than that of other groups (7.3 and 9.4 respectively,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the function of inner ear among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** rhEGF can decrease the healing time significantly and increase the healing rates in the treatment of chronic tympanic membrane perforation, and it has no obvious adverse effects on the inner ear.

**[Key words]** Recombinant human epidermal growth factor; Tympanic membrane; Perforation; Chronic; Inner ear

---

**[作者简介]** 林雁 (1976~), 男, 云南昆明市人, 医学博士, 讲师, 主要从事耳鼻咽喉头颈外科学基础与临床工作。

**[通讯作者]** 张京晶. E-mail: tree1219@163.com

慢性鼓膜穿孔(鼓膜穿孔时间超过3个月且不能自行愈合者)临床上较为常见,虽部分病例有自愈倾向,但愈合所需时间较长,而需要传统手术者仍有多数.对于传统鼓膜修补术而言,其手术要求及费用较高,基层医院相对难以开展<sup>[1]</sup>.关于生长因子在促进鼓膜愈合过程的研究是关注的热点之一<sup>[2]</sup>.目前为止,国内外应用人重组表皮生长因子(recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)治疗慢性鼓膜穿孔的相关临床文献较少,本研究的目的探讨rhEGF在慢性鼓膜穿孔愈合过程中的作用机制、疗效及对内耳功能的影响,为临床治疗提供一定的实验及临床数据.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选用2005年4月至2009年12月昆明医科大学第二附属医院耳鼻咽喉科收治的慢性鼓膜穿孔患者112耳,外伤75耳,慢性中耳炎37耳,年龄12~75岁,平均(29±7.7)岁.男54耳,女58耳.根据穿孔面积分为小穿孔35耳,中等穿孔38耳,大穿孔29耳.进行纯音测听(pure tone audiometry, PTA)听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)及耳部CT检查排除干扰实验结果的因素,无耳科及神经系统疾病史等,纳入标准参照笔者前期文章<sup>[3]</sup>.遵循的程序符合昆明医科大学人体试验的委员会所制定的伦理学标准并得到该委员会的批准,取得受试对象或其亲属的知情同意.

### 1.2 材料

选用深圳市华生元基因工程发展有限公司制造的外用rhEGF生物,商品名为金因肽(15 mL/g,

5×10<sup>6</sup> U/L,国药准字S20030049).敷贴材料选用无菌明胶海绵,比鼓膜穿孔直径略大1~2 mm的备用.

### 1.3 方法

实验方法参照文献,在耳内镜下用鼓膜尖针去除穿孔边缘卷边上皮,形成新鲜创面,将用明胶海绵平铺于鼓膜表面,将实验患者随机分为3个组,(1)常规组,仅用明胶海绵贴附创面;(2)康复新组,每次在明胶海绵基础上滴入康复新滴耳剂3滴,2次/d;(3)rhEGF组,每次在明胶海绵基础上滴入rhEGF滴剂,3滴,2次/d.定期观察愈合时间及相应检查PTA及ABR检查.

### 1.4 统计学方法

统计结果采用SPSS软件,所有数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

常规组、康复新组及各组中治疗前后PTA及ABR值有显著性差异( $P < 0.05$ ),尤其rhEGF组中治疗后2周效果显著(分别提高15.2 dB、14.9 dB),与康复新组和常规组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).义而在随后的随访过程中(3周~3 a)3组间比较,治疗后PTA及ABR值无显著性差异( $P > 0.05$ ),在随访过程中有2个患者离开随访,故在数据统计时,PTA及ABR值有所改变.在治疗过程中rhEGF组未出现中耳感染,随访患者时,未发现鼓膜有再次穿孔、听力损失及其他不良反应发生,局部新生鼓膜无过度增生现象,其中部分鼓膜穿孔患者标志消失,见表1~4.

表1 常规组、康复新组及rhEGF组治疗前后PTA比( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of PTA among the control group, kangfuxin group and rhEGF group before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后			
		1周	2周	3周	4周
rhEGF组	45.23 ± 14.68	32.14 ± 11.49 <sup>△</sup>	26.15 ± 10.57 <sup>△</sup>	24.94 ± 9.27 <sup>△</sup>	22.25 ± 9.79 <sup>△</sup>
康复新组	44.97 ± 14.52	38.31 ± 12.46 <sup>△</sup>	27.94 ± 10.51 <sup>*△</sup>	23.98 ± 9.24 <sup>△</sup>	23.75 ± 9.53 <sup>△</sup>
常规组	44.89 ± 14.53	40.53 ± 13.51 <sup>△</sup>	35.49 ± 11.37 <sup>*△</sup>	31.52 ± 9.27 <sup>△</sup>	29.56 ± 8.34 <sup>△</sup>

与rhEGF组比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ .

表 2 常规组、康复新组及 rhEGF 组治疗前后 PTA 比 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of PTA among the control group, kangfuxin group and rhEGF group before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后			
		6 月	1 a	2 a	3 a
rhEGF 组	45.23 ± 14.68	22.11 ± 9.43 <sup>△</sup>	22.31 ± 9.37 <sup>△</sup>	21.53 ± 8.28 <sup>△</sup>	21.49 ± 8.21 <sup>△</sup>
康复新组	44.97 ± 14.52	23.71 ± 9.53 <sup>△</sup>	22.98 ± 8.65 <sup>△</sup>	22.75 ± 8.47 <sup>△</sup>	22.72 ± 8.41 <sup>△</sup>
常规组	44.89 ± 14.53	28.31 ± 8.95 <sup>△</sup>	27.36 ± 8.35 <sup>△</sup>	26.57 ± 8.39 <sup>△</sup>	26.84 ± 8.27 <sup>△</sup>

与治疗前比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ .

表 3 常规组、康复新组及 rhEGF 组治疗前后 ABR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 3 Comparison of ABR among the control group, kangfuxin group and rhEGF group before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后			
		1 周	2 周	3 周	4 周
rhEGF 组	48.44 ± 15.32	35.86 ± 13.29 <sup>△</sup>	38.20 ± 14.37 <sup>△</sup>	37.46 ± 9.35 <sup>△</sup>	29.67 ± 8.53 <sup>△</sup>
康复新组	48.96 ± 15.83	38.94 ± 13.72 <sup>△</sup>	38.52 ± 14.74 <sup>*△</sup>	38.49 ± 14.26 <sup>△</sup>	38.22 ± 11.57 <sup>△</sup>
常规组	49.01 ± 15.94	45.23 ± 14.39 <sup>△</sup>	41.02 ± 14.36 <sup>*△</sup>	35.57 ± 15.31 <sup>△</sup>	34.23 ± 12.29 <sup>△</sup>

与 rhEGF 组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ .

表 4 常规组、康复新组及 rhEGF 组治疗前后 ABR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 4 Comparison of ABR among the control group, kangfuxin group and rhEGF group before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后			
		6 月	1 a	2 a	3 a
rhEGF 组	48.44 ± 15.32	28.67 ± 8.96 <sup>△</sup>	28.01 ± 8.58 <sup>△</sup>	26.15 ± 8.36 <sup>△</sup>	25.15 ± 8.52 <sup>△</sup>
康复新组	48.96 ± 15.83	33.54 ± 9.12 <sup>△</sup>	32.58 ± 8.57 <sup>△</sup>	31.59 ± 8.25 <sup>△</sup>	30.18 ± 8.12 <sup>△</sup>
常规组	49.01 ± 15.94	32.28 ± 9.53 <sup>△</sup>	33.21 ± 8.43 <sup>△</sup>	32.59 ± 8.36 <sup>△</sup>	32.04 ± 8.27 <sup>△</sup>

与治疗前比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ .

### 3 讨论

rhEGF 在促进上皮细胞修复等相关临床生物治疗方面有着较好应用价值<sup>[3-5]</sup>, 有文章研究表明 rhEGF 不仅能促进创面愈合, 加速细胞的有丝分裂, 调节细胞蛋白质, 减少瘢痕形成<sup>[6-8]</sup>. 而造成鼓膜穿孔愈合时间长或不愈合的原因主要归结为缺乏生长修复所必须的支架及生长因子, 本文所采用的明胶海绵法, 使鼓膜穿孔具备生长修复必须的支架, 使再生的上皮细胞向穿孔中心向心性生长, 从而促进鼓膜穿孔的修复愈合. 在对患者的进一步实验观察中发现, 采用 rhEGF 不仅促进鼓膜愈合, 修复后的鼓膜形态上也接近正常的鼓膜.

笔者在前期研究中发现, 鼓膜穿孔直径  $< 2.5$  mm 时, 常规组与康复新组、rhEGF 组组间愈合时间比较有极显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 对中等 (2.5 ~ 3.5 mm) 及大穿孔 ( $> 3.5$  mm) 者, 常规组、康复

新组与 rhEGF 组组间比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ). 同时也显示以穿孔时间进行分组时, rhEGF 组愈合率较常规组、康复新组高, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )<sup>[9]</sup>. 在治疗过程中 rhEGF 组未出现中耳感染. 笔者对听力及内耳功能的研究中发现, 常规组、康复新组及各组中治疗前后 PTA 及 ABR 值差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 尤其 rhEGF 组中治疗后 1 ~ 2 周效果显著, 在治疗后 PTA 及 ABR 值的结果比较不具有显著性差异, 而在随后的随访过程中常规组、康复新组及各组中治疗前后 PTA 及 ABR 值也无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 说明随访时间中 rhEGF 未发现内耳毒性损伤, 同样也未发现继发性胆脂瘤等, 笔者认为局部应用 rhEGF 治疗慢性鼓膜穿孔有一定的临床应用前景, 对内耳、耳蜗在功能及结构上的病理损害是否存在长期影响, 作者还在进一步观察中.

(下转第 109 页)