

薄荷醇进样方法的选择:薄荷醇沸点较高,为 216.4℃,故采用气相色谱中的直接进样而不宜顶空进样。基于上述原因,残留溶剂检查与薄荷醇检查分开进行。薄荷醇检测采用内标法进行,内标乙酸乙酯和薄荷醇对照品峰面积相当,以确保测定结果的准确。

参考文献

1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[M]. 北京:化学工业出版社,2010:附录 29-31

2 刘杰. 顶空气相色谱法测定盐酸表柔比星中九种残留溶剂的含量[J]. 分析仪器, 2010, (3):21-24
3 周海钧. 药品注册的国际技术要求[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 129-144
4 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[M]. 北京:化学工业出版社,2010:附录 194-195
5 曾常青. 毛细管气相色谱法测定复方硼酸散中薄荷醇和苯酚的含量[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(3):36-38

(收稿日期:2012-05-02)

(修回日期:2012-12-01)

鼓膜外伤性穿孔愈合的上皮移行模式

陈华英

摘要 目的 观察鼓膜外伤性穿孔愈合过程上皮移行模式及其疗效。**方法** 耳内镜下动态观察 183 例 183 耳鼓膜外伤性穿孔的自然愈合过程中上皮移行模式,基于与穿孔中心的位置,将其分为向心性移行、向外移行和向内移行模式。**结果** 183 例中,131 例(71.6%)穿孔缘上皮向心性移行,52 例(39.4%)向外移行,未见向内移行。两组鼓膜穿孔闭合率分别为 96.9% 和 94.2%,差异无显著性($P>0.05$);平均闭合时间分别 19.3 ± 2.8 天和 38.1 ± 7.2 天($P<0.05$)。**结论** 耳内镜下可见鼓膜上皮两种移行模式:向心性移行和向外移行。上皮向外移行并没有影响愈合率,但延长穿孔闭合时间。

关键词 鼓膜穿孔 创伤 上皮移行

Epithelium Migration Pattern of Traumatic Tympanic Membrane Perforation Healing. Chen Huaying. Department of Otorhinolaryngology, Wenzhou Medical College-Affiliated Yiwu Hospital, Zhejiang 322000, China

Abstract Objective To observe the epithelium migration pattern during the spontaneous healing process and to evaluate the outcome. **Methods** The clinical records of traumatic TMP patients who met the case selection criteria were retrieved and categorized based on the documented migration pathways of the proliferating epithelial cells at the perforation margins into two groups: centripetal migration and outward migration. The demographic data and spontaneous healing outcomes (i. e., healing rate and time) of these two types of TMP were analyzed using the chi-square test or t -test. The otoendoscopic features were characterized. **Results** In all, 183 cases were analyzed. During the spontaneous healing process, perforations were associated with centripetal epithelial cell migration in 131 cases (71.3%) and with outward epithelial cell migration in 52 cases (28.4%). The overall perforation closure rates at the end of 6 months were 96.9% and 94.2% for the centripetal and outward migration groups, respectively ($P>0.05$). The average perforation closure times were 19.3 ± 2.8 and 38.1 ± 7.2 days, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Two patterns of epithelium migration were found by endoscopy. The outward epithelial migration did not affect the perforation spontaneous healing rate, however, it prolonged substantially the time to traumatic eardrum perforation closure.

Key words Tympanic membrane perforation; Traumatic; Epithelial migration

鼓膜外伤性穿孔是耳科常见疾病,大多数穿孔自然愈合^[1,2]。临床医生已经意识到鼓膜上皮移行对鼓膜愈合的重要性。许多动物实验研究了上皮移行模式^[3,4]。主要集中于两种鼓膜上皮移行模式^[3,4]。第 1 种模式为:向心性移行,上皮沿穿孔中心与鼓膜同一平面移行。第 2 种模式为:非向心性移行(离心性),上皮移行方向与闭合方向不在同一平面。许多

动物实验组织学证实了两种离心性移行模式^[3,4]。一种涉及鳞状上皮越过穿孔缘向内移行与鼓膜上皮结合(向内移行)^[3-5]。尽管该模式已经被组织学证实,内镜下很难识别其形态学,尤其对于小的穿孔。相反,楼正才等^[1]通过系列患者的动态观察提出另一种移行模式,向外移行模式,鼓膜穿孔缘上皮越过穿孔中心向外移行^[2,6]。实验和临床研究已经证实上皮向内移行可以导致慢性鼓膜穿孔^[3-5]。笔者目前的研究主要通过 122 例创伤性鼓膜穿孔自然愈合

过程的内镜观察分析鼓膜穿孔愈合过程上皮移行模式及其疗效。

材料与方法

1. 一般资料: 选择2011年2月~2012年1月笔者医院门诊接诊的鼓膜外伤性穿孔患者作为研究对象, 入选条件符合: ①年龄超过14岁的掌拳击伤的鼓膜穿孔患者; ②伤后10天内新鲜、干性无血性耳漏鼓膜穿孔; ③早期接诊时穿孔面积 $<1/4$ 鼓膜紧张部大小。排除既往中耳疾病以及损伤后继发血性耳漏或中耳感染患者。因此, 穿透性鼓膜穿孔以及爆炸伤的鼓膜穿孔由于继发大量血性耳漏被排除。

2. 方法: 所有患者均采取保守治疗, 保持干耳, 每周至少1次耳内镜下(NT-618型内镜图像显示仪, 杭州桐庐尖端内窥镜有限公司)动态观察穿孔缘变化, 直至穿孔闭合或者穿孔未闭合检查至6个月。将每次观察记录的耳内镜图像输入计算机软件, 然而, 由非照片医生依据早期穿孔缘上皮移行方向与穿孔中心的关心评估穿孔大小、早期上皮移行方向及愈合疗效。上皮移行模式分为3种: 向心性移行定义为上皮移行显示接近穿孔中心平面; 向外移行定义为上皮移行偏离穿孔中心向上或外移行; 向内移行定义为上皮移行沿穿孔缘向鼓室内移行。

3. 统计学方法: 患者人口学特征, 包括年龄、性别、接诊时间作为数据资料用卡方分析, 鼓膜愈合疗效用 t 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 愈合疗效: 总计183例患者被分析, 其中131例(71.6%)早期穿孔缘上皮呈向心性移行, 52例(28.4%)早期穿孔缘上皮向外移行, 然而, 内镜下观察到无一耳穿孔缘上皮向内移行。向心性移行组和向外移行组人口学资料见表1, 两组平均年龄、性别比及接诊时间无明显差异($P > 0.05$)。所有患者随访6个月或直到穿孔闭合, 向心性组及向外移行组6个月时分别有127耳及49耳愈合, 闭合率分别为96.9%和94.2%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。然而, 两组平均闭合时间差异显著($P < 0.05$), 向心性组及向外移行组的平均闭合时间分别为 19.3 ± 2.8 天和 38.1 ± 7.2 天。向外移行组中, 6个月时3耳患者痂皮覆盖穿孔, 7个月时清除痂皮及明胶海绵贴片治疗, 穿孔完全闭合。向心性移行组4耳穿孔缘上皮化, 缺乏纤维组织再生, 6个月时穿孔未能完全闭合, 最后行鼓膜修补术。

2. 耳内镜特征: 52例向外移行患者中, 43例穿孔接近鼓膜脐或锤骨柄, 9例接近鼓环。其中, 46例向外移行发生在鼓膜脐或锤骨柄侧, 只有6例发生在鼓环一侧。向外移行组涉及鼓膜脐或锤骨柄的43耳穿孔中, 穿孔2~3天后可见一侧穿孔缘略微上翘, 4~5天后对侧可见上皮偏离穿孔平面向外移行。1~2周

后, 上翘边缘变平, 同侧可见向心性移行上皮。3周后, 向外移行侧也发生向心性移行上皮(图1)。4周时, 两侧向心性移行上皮逐渐向穿孔中心汇聚闭合穿孔。接近鼓环的9耳穿孔, 1周后锤骨柄侧可见上皮向外移行, 并逐渐增多。然而, 鼓环侧未见上皮向外移行。其中, 6例患者鼓环侧发生向心性移行, 随时间推移逐渐增加, 3周时, 向外移行的锤骨柄侧也发生向心性移行, 两侧向心性移行逐渐闭合穿孔。向外移行上皮由于缺乏血供及纤维层支持最后形成痂皮。相反, 余下的接近鼓环的3耳穿孔, 随访6个月均未见锤骨柄侧向心性上皮移行发生, 然而, 逐渐增多的向外移行上皮最后形成痂皮, 导致穿孔不能闭合。向心性移行组131例患者中, 穿孔缘增殖上皮沿穿孔中心移行, 与鼓膜在同一平面(图2)。131例中, 39例穿孔接近鼓膜脐或锤骨柄, 20例接近鼓环, 无一例发生上皮向外移行。

表1 向心性移行组和向外移行组的人口学资料

项目	向心性移行	向外移行	P
患者数	131	52	
性别(男性: 女性)	52: 79	21: 31	0.960 ^a
年龄(岁)	32.6 ± 4.1	30.9 ± 5.7	0.535 ^b
接诊时间(天)	3.1 ± 2.2	3.3 ± 1.1	0.510 ^b
穿孔耳(右: 左)	118: 13	47: 5	0.760 ^a

^a χ^2 检验; ^b单因素方差分析

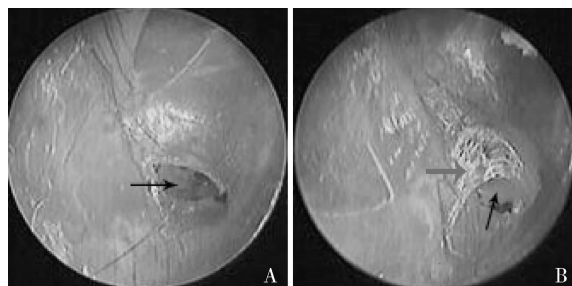


图1 鼓膜鳞状上皮向外移行模式

A. 穿孔2天; B. 穿孔2周。黑色箭头显示穿孔; 红色箭头显示向外移行上皮

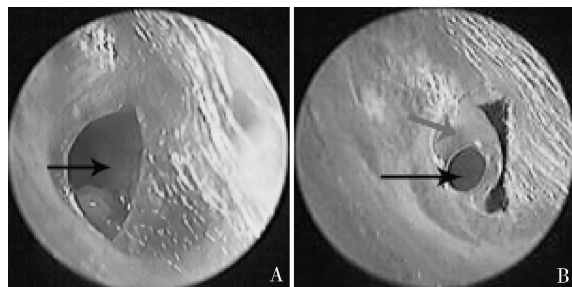


图2 鼓膜向心性移行模式

A. 穿孔2天; B. 穿孔2周。黑色箭头显示穿孔; 红色箭头显示向心性移行上皮

讨 论

以往的研究证明穿孔缘的上皮增殖及移行可以影响愈合过程及疗效^[3,4,6]。大多数情况下,增殖上皮细胞沿穿孔中心与鼓膜同一平面移行最后闭合穿孔,然而,如果上皮移行方向错误可导致穿孔不能闭合,尤其是上皮向内移行患者。目前研究耳内镜动态观察发现,人类鼓膜外伤性穿孔自然愈合过程可以发生上皮向外移行及向心性移行。然而,所有患者中未见向内移行上皮。这可能主要由于对于小的穿孔而言,硬管内镜无法观察上皮向鼓膜内侧移行现象或无法区分包绕穿孔缘的上皮。这个观点与 Lou 等结果一致^[2,6]。Lou^[6]观察了 87 例鼓膜外伤性穿孔患者也未发现 1 耳上皮向内移行患者。其他学者的向内移行现象也都在临床或实验研究的组织学中得到证实^[3-5]。鼓膜外伤性大穿孔大多数愈合时间较长,引起的耳鸣、听力下降等可以影响患者生活质量。大多数患者不愿等待较长的愈合时间,宁愿尽快采用贴片或鼓膜修补术。而且,在临床实践中,穿孔面积 > 50% 鼓膜面积的患者较少。因此,目前研究对象主要选择穿孔面积 < 1/4 鼓膜的患者。这些患者相对愈合较快,失访率少,适合短期研究。笔者的研究显示,对于这些患者,早期上皮向外移行并没有影响鼓膜愈合率(96.9%:94.2%)。那么,需要提出的一个问题是向外移行是鼓膜愈合的另一种方式吗? Lou^[6]认为上皮向外移行模式并不是鼓膜穿孔愈合的另一种形式,仅仅是一种异常的上皮移行现象,自身并不能完全闭合穿孔。笔者的研究也发现,向外移行上皮达到一定程度(一般为伤后 2~3 周),同侧下缘可以出现新的上皮向穿孔中心移行,从而完全闭合穿孔。一些实验和临床研究证实,鼓膜鳞状上皮可以出现分层迁移现象以闭合穿孔^[3,4]。

研究也表明,与穿孔完全闭合不同的是,如果向外移行对侧没有发生向心性移行,那么向外移行侧不可能发生向心性移行,穿孔不可能闭合。因此,从临床角度而言,穿孔后 3 周如果没有新的向心性移行上皮发生,但患者要求尽早恢复听力及愈合穿孔,那么清理向外移行上皮及贴片治疗是合理的^[8-10]。此外,结果表明向心性移行组穿孔愈合失败是由于穿孔缘上皮化,这个观点类似于以往研究。一些学者观察到穿孔缘上皮过度生长由于缺乏纤维层的支持,自然愈合是不可能的^[6,7]。基于上述观察,笔者认为鼓膜穿孔愈合的先决条件是向外移行必须转换为向心性移行。为什么某些情况下会发生上皮向外移行?可

能与损伤鼓膜生发中心及残余鼓膜张力不平衡有关。这也与 Lou^[6]的观点相一致。笔者注意到大多数情况下向外移行通常发生在穿孔后几天内略微上翘边缘的对侧。上翘边缘可能是由于穿孔缘坏死及残余鼓膜沿鼓环或锤骨柄最大张力方向持续收缩的结果,然而,确切机制还不清楚^[9,10]。

目前研究中,尽管上皮向外移行并不是慢性穿孔的主要原因,然而,结果表明,其实质上延长穿孔闭合时间。一些研究表明鼓膜穿孔缘痂皮样物质可以阻碍鼓膜愈合^[9-10]。此外,向外移行是否阻碍同侧向心性行为还不清楚。笔者发现向心性移行组,大多数情况下沿穿孔中心移行的起始时间是穿孔后 4~5 天,然而,在向外移行组,向外移行模式转为向心性移行模式的时间大约在穿孔后 1~2 周,此时穿孔愈合开始。

总之,鼓膜外伤性穿孔自然愈合过程上皮移行的异常模式及其对愈合的影响已经被动物实验证实。本研究首次用耳内镜评估证实上皮向外移行仅仅是上皮移行的异常或病理学现象,而不是鼓膜愈合的另一种方式。只有当向外移行模式转换为向心性模式,穿孔才能开始愈合,向外移行实质上延长穿孔闭合时间。

参考文献

- 1 楼正才,胡云星,陈华英. 创伤性鼓膜穿孔不同临床时期创缘特征及干预[J]. 中华创伤杂志,2009,25(3):209-212
- 2 Lou ZC, Tang YM, Yang J. A prospective study evaluating spontaneous healing of aetiology, size and type - different groups of traumatic tympanic membrane perforation[J]. *Clinical Otolaryngology*, 2011, 36(3):450-460
- 3 Reeve DR. Repair of large experimental perforations of the tympanic membrane[J]. *J Laryngol Otol*, 1977, 91(8):767-778
- 4 Santa - Maria PL, Redmond SL, Atlas MD, *et al.* Histology of the healing tympanic membrane following perforation in rats[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(10):2061-2070
- 5 陈建华,李生惠. 耳内镜下贴片法治疗外伤性鼓膜穿孔的疗效观察[J]. 听力学及言语疾病杂志,2008,16(6):535-536
- 6 Lou ZC. Spontaneous healing of traumatic eardrum perforation: outward epithelial cell migration and clinical outcome[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 6(5):221-225
- 7 Lou ZC, Lou ZH, Zhang QP. Traumatic tympanic membrane perforations: a study of etiology and factors affecting outcome[J]. *Am J Otolaryngol*, 2012, 22:(6):178-190
- 8 Lou ZC, He JG. A randomised controlled trial comparing spontaneous healing, gelfoam patching and edge - approximation plus gelfoam patching in traumatic tympanic membrane perforation with inverted or everted edges[J]. *Clin Otolaryngol*, 2011, 36(3):221-226
- 9 Lou ZC, Hu YX, Tang YM. Effect of treatment at different time intervals for traumatic tympanic membrane perforation on the closure[J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131(10):1032-1039
- 10 Lou ZC, Hu YX, Tang YM. Prognosis and outcome of the tympanic membrane flap at traumatic tympanic membrane perforation edge[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2011, 73(4):212-218

(收稿日期:2012-09-06)

(修回日期:2012-10-08)