

术腔置入脱细胞异体真皮基质预防腮腺术后 Frey 综合征*

来佑青 王 丽 刘仲奇 闫 燕 李丽娟 杜 晨 李 涛 曾 进**

(北京大学第三医院耳鼻咽喉科, 北京 100191)

【摘要】 目的 探讨脱细胞异体真皮基质 (acellular dermal matrix, ADM) 置入腮腺术腔预防腮腺术后 Frey 综合征的临床效果。**方法** 将2010年1月~2018年3月89例腮腺手术按患者意愿分实验组(44例)和对照组(45例),实验组术腔置入ADM,对照组未置入任何组织材料。术后半年以调查问卷方式对患者有无Frey综合征症状、Frey综合征发生时间以及对生活的影响进行评价。**结果** 实验组随访7~106个月,中位随访时间23.5月;对照组随访16~90个月,中位随访时间40个月。实验组腮腺手术后Frey综合征发生率2.3%(1/44),明显低于对照组42.2%(19/45) ($\chi^2 = 26.978, P = 0.000$)。20例Frey综合征经合理解释与沟通均未进一步治疗,4例(20%)认为Frey综合征对自己的生活无明显影响,其余16例(80%)认为Frey综合征对自己的生活影响较明显或非常明显。**结论** 术腔置入ADM明显降低腮腺术后Frey综合征的发生率,具有满意的预防效果。

【关键词】 腮腺手术; 脱细胞异体真皮基质; Frey 综合征

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2019)11-1016-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2019.11.015

Acellular Dermal Matrix Implantation in Operation Cavity for Preventing Frey's Syndrome After Parotid Gland Surgery

Lai Youqing, Wang Li, Liu Zhongqi, et al. Department of Otolaryngology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zeng Jin, E-mail: dr_zengjin@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of acellular dermal matrix (ADM) implantation in operation cavity for the prevention of Frey's syndrome after parotid gland surgery. **Methods** A total of 89 patients receiving parotid gland surgery from January 2010 to March 2018 were divided into either experimental group (44 patients) or control group (45 patients) according to patients' willing. The experimental group was implanted with ADM. The control group was not implanted with any tissue materials. The incidence rate of Frey's syndrome, the time of Frey's syndrome, and its impact on life were evaluated. **Results** The experimental group was followed up for 7-106 months (median, 23.5 months). The control group was followed up for 16-90 months (median, 40 months). The incidence of Frey's syndrome in the experimental group was 2.3% (1/44), which was significantly lower than 42.2% (19/45) in the control group ($\chi^2 = 26.978, P = 0.000$). After reasonable explanation and communication, no further treatment was carried out for Frey's syndrome in 20 patients. Four patients (20%) thought that Frey's syndrome had no significant impact on their own lives, and the other 16 patients (80%) thought that Frey's syndrome had significant or very significant impact on their own lives. **Conclusion** ADM implantation in operation cavity significantly reduces the incidence of Frey's syndrome after parotid gland surgery, having a satisfactory preventive effect.

【Key Words】 Parotid gland surgery; Acellular dermal matrix; Frey's syndrome

Frey 综合征又称味觉性出汗综合征,或耳颞神经综合征,1923 年由波兰女医生 Lujia Frey 首先提出并描述,主要表现为当有味觉刺激存在并伴有咀嚼

运动时患侧颞部或颊部皮肤出现潮红及出汗,给患者的生活及工作带来困扰,然而对于 Frey 综合征的治疗尚无简单有效、完全成功的方法^[1]。目前,

* 基金项目:北京大学医工交叉项目 (BMU2018ME004)

** 通讯作者, E-mail: dr_zengjin@126.com

大多数学者认同迷走神经再生学说为 Frey 综合征发生的主要机制^[2],因此,通过隔绝神经、防止神经错位生长来预防 Frey 综合征的发生尤为重要。近年来,术腔置入脱细胞异体真皮基质(acellular dermal matrix, ADM)已成为减少腮腺术后 Frey 综合征发生应用较多的方法^[3]。本研究通过比较腮腺手术中 ADM 置入与否对患者术后 Frey 综合征发生的影响,旨在评估 ADM 对预防 Frey 综合征的临床效果。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月~2018 年 3 月我科 89 例因发现腮腺区肿物就诊。44 例同意术腔置入 ADM 为实验组,45 例不同意术腔置入 ADM 为对照组。2 组一般资料比较见表 1。

病例选择标准:腮腺良性肿瘤、恶性肿瘤、炎症等导致的腮腺区“肿物”需行手术治疗或明确病变性质,除外既往腮腺手术史、术前面瘫及术侧面部外伤史。

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	性别		肿物部位		肿物性质		
		男	女	左侧	右侧	良性	恶性	炎症
实验组($n=44$)	$53.3 \pm 12.8(22 \sim 76)$	24	20	23	21	41	0	3
对照组($n=45$)	$43.4 \pm 10.2(21 \sim 60)$	24	21	23	22	42	1	2
$t(\chi^2)$ 值	$t=4.025$	$\chi^2=0.013$		$\chi^2=0.012$		$\chi^2=1.201$		
P 值	0.000	0.909		0.913		0.549		

1.2 方法

1.2.1 材料 ADM(北京桀亚莱福生物技术有限责任公司,国械注准 20153460864)为乳白色、有弹性、质地柔软的组织工程材料,厚度约 0.6 mm,规格 3 cm×4 cm 或 4 cm×5 cm 大小。在充分告知的情况下,根据患者意愿决定术中是否置入 ADM,同时患者签署材料使用同意书。

1.2.2 手术方法 全身麻醉。采用耳前“S”形切口。沿腮腺筋膜表面分离皮瓣,充分暴露腮腺,解剖并保护相应面神经。1 例冰冻病理为恶性,1 例病变

范围较广,行腮腺全切除术^[4],其余行腮腺浅叶或深叶部分切除术^[4],具体与病变所在腮腺浅叶或深叶有关。仔细进行所有操作以尽可能确保面神经各分支的完整性。实验组根据术腔大小(与肿物大小有关)将修剪后大小合适的 ADM 平整放置于裸露的腮腺创面与皮瓣之间,并与周围组织缝合固定,防止移位及皱褶(图 1、2),对照组不放置任何组织材料。术腔放置负压引流球 1 个,缝合皮下组织及皮肤,局部加压包扎。所有切除的病变组织均行病理检查以明确病变性质。



图 1 将 ADM 平整放置于裸露的腮腺表面

图 2 将 ADM 与皮下组织固定,防止移位

1.3 观察指标

以进食或咀嚼时术侧耳颞区或面颊部皮肤发红、出汗定为 Frey 综合征阳性^[5]。术后半年以调查问卷方式评估 Frey 综合征的发生情况(表 2)。在

除外伤、肿瘤等可能影响非术侧皮肤外形因素的情况下,将患者术侧皮肤与非术侧的皮肤进行比较,评估其是否出现凹陷。

表 2 Frey 综合征发生情况的评估

1. 进食或咀嚼时术侧耳颞区或面部皮肤发红、出汗	无	有	
2. 术后耳颞区或面部皮肤发红、出汗的时间	<3 个月	3 ~ 6 个月	>6 个月
3. 耳颞区或面部皮肤发红、出汗对生活的影	无	较明显	非常明显

参考视觉模拟评分 (Visual Analogue Scale, VAS) 对表中症状 3 进行评分,其中 4 ~ 6 分为较明显,7 ~ 10 分为非常明显

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行统计学处理。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料采用检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义,双侧检验。

2 结果

89 例手术切除范围和术后病理见表 3,其中 1

例术中冰冻病理恶性,1 例虽为良性但位于腮腺深叶且范围较广,此 2 例均行腮腺全切除术。所有患者术侧切口一期愈合,无感染、异物反应、血肿、涎腺漏等发生,术后所有患者未出现面瘫。对照组 12 例出现术区皮肤凹陷,实验组 2 例,2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 8.213, P = 0.004$)。

表 3 2 组病理结果与手术切除范围

组别	病理						切除范围 * *		
	混合瘤	腺淋巴瘤	基底细胞腺瘤	囊肿	炎症	其他 *	部分腮腺浅叶	腮腺浅叶 + 部分深叶	腮腺全切除
实验组 (n = 44)	21	11	2	3	3	4	37	7	0
对照组 (n = 45)	20	12	6	2	2	3	38	5	2
χ^2 值	2.600						2.336		
P 值	0.761						0.311		

* 实验组:腮腺肌上皮瘤、嗜酸细胞肿瘤、血管脂肪瘤及 IG4 相关病变各 1 例,对照组:腮腺肌上皮瘤、黏液囊腺瘤及腺泡细胞癌各 1 例
* * 腮腺浅叶或深叶完全切除为腮腺浅叶或深叶切除术,保留部分浅叶或深叶为部分腮腺浅叶或深叶切除术

实验组随访 7 ~ 106 个月 (中位随访时间 23.5 月),对照组随访 16 ~ 90 个月 (中位随访时间 40 个月),2 组有统计学差异 ($Z = -2.286, P = 0.022$)。实验组 1 例术后术后 3 个月出现 Frey 综合征,发生率 2.3%,对照组 19 例,发生率 42.2%,2 组差异有

统计学意义($\chi^2 = 26.978, P = 0.000$),见表 4。20 例 Frey 综合征经合理解释与沟通均未行进一步治疗,4 例 (20%) 认为 Frey 综合征对自己的生活无明显影响,其余 16 例 (80%) 认为 Frey 综合征对自己的生活影响较明显或非常明显。

表 4 2 组术后出现 Frey 综合征的时间及生活影响评分

组别	Frey 综合征发生时间			Frey 综合征对生活影响评分		
	<3 个月	3 ~ 6 个月	>6 个月	无	较明显	非常明显
实验组 (n = 44)	0	1	0	0	1	0
对照组 (n = 45)	2	16	1	4	12	3

3 讨论

Frey 综合征是腮腺手术后较常见的并发症之一,迷走神经再生学说认为由于术中损伤腮腺筋膜致使附着于其上的支配腮腺分泌的节后交感神经纤维裸露,并在术后与支配汗腺分泌的交感神经错位生长,导致进食或受到食物相关信息刺激时术侧耳颞区皮肤出汗、潮红。腮腺手术腔中未使用任何隔绝材料的患者中,Frey 综合征发生率可高达 70% 左

右^[6-8]。Frey 综合征可以通过药物 (如止汗药、抗胆碱能药物、肉毒杆菌毒素)、局部放射治疗及手术 (切除一段耳颞神经、颅内段切除舌咽神经、鼓室从切断)^[9] 等进行治疗,但上述治疗分别存在疗效不持久、副作用大、更大的手术创伤及可能带来更大的并发症等许多不足与缺点,目前尚无十分简单、有效的治疗方法。本研究 89 例腮腺手术中,20 例术后出现耳颞区或面颊部皮肤发红、出汗,其中 80% (16/20) 的患者认为上诉症状对其生活带来较明显

或非常明显的困扰,但考虑到放射线治疗的副作用、二次手术带来的更大的创伤等因素,几乎所有的患者选择保守观察。因此,采取有效措施降低腮腺术后 Frey 综合征的发生具有十分重要的临床意义。

目前认为将自身组织筋膜或人工合成材料置入腮腺组织与皮瓣之间能够起到阻隔神经错位生长、有效降低术后 Frey 综合征的发生率的作用^[10]。前者除胸锁乳突肌筋膜、颈阔肌皮瓣、颞肌筋膜瓣等^[11,12],临床中使用较多的为腮腺咬肌筋膜瓣,不仅能够有效降低术后 Frey 综合征的发生,更具有操作较简便、不必另行手术切口等优势^[13]。近年来,ADM 已成为腮腺术后预防 Frey 综合征发生应用较多的方法,它是一种异种或者异体真皮组织处理后保留细胞外基质成分的真皮支架,去除免疫活性而无明显排异反应发生,同时具有操作简便、不受术腔大小限制等特点。多项临床研究证实 ADM 能够有效降低腮腺术后 Frey 综合征的发生,未增加涎腺漏、血肿、感染^[14]等并发症的发生。

腮腺肿瘤中良性肿瘤占 81%~85%,其中 80% 发生在浅叶^[15],对这部分患者本研究施行腮腺浅叶部分切除术,保留部分腮腺包膜,更易于重建屏障的完整性^[16]。实验组腮腺术腔中放置 ADM 隔绝了腮腺腺体及皮下组织,Frey 综合征发生率 2.3% (1/44),对照组 Frey 综合征发生率为 42.2% (19/45),证实术腔中置入 ADM 能够有效预防腮腺术后 Frey 综合征的发生,与国内外相关文献报道的 Frey 综合征的发生率无明显差别^[17]。实验组出现 1 例 Frey 综合征,我们认为可能的原因为术腔置入的 ADM 相对于裸露的腮腺组织来说面积较小,不能够完全覆盖腮腺组织,导致边缘仍有部分腮腺组织暴露,或者未能对 ADM 进行有效固定导致其术后移位、腮腺组织裸露,以致出现神经的错位生长。

一般腮腺手术后 5 周~1 年出现 Frey 综合征^[18],但绝大多数患者术后 3~6 个月出现^[4][本研究 85.0% (19/20)]。迷走神经再生学说不能解释所有的临床现象,本研究 2 例 (10%) 术后不到 3 个月即出现 Frey 综合征。可能的原因为术后部分或全部腮腺组织被切除导致腮腺组织中的乙酰胆碱酯酶锐减,使大量的乙酰胆碱堆积,同时手术破坏腮腺筋膜这一屏障,最终乙酰胆碱容易渗透至局部汗腺组织^[19]。由于皮肤血管细胞膜与汗腺细胞膜上均含有胆碱能 M 受体^[20],所以二者与堆积的 ACh 结合后出现局部皮肤的潮红、出汗现象。实验组中位随访时间 23.5 月,明显短于对照组 40 个月 ($Z =$

$-2.286, P = 0.022$),术后 Frey 综合征发生率也明显低于对照组 ($\chi^2 = 26.978, P = 0.000$),随访时间的长短可能对 Frey 综合征发生有影响,但对照组 16 例 Frey 综合征发生在术后 3~6 个月,仅 1 例 >6 个月,由于 Frey 综合征绝大多数出现于术后 3~6 个月^[4],且实验组与对照组随访时间大部分长于 Frey 综合征出现的时间,因此,我们认为 2 组随访时间差异对 Frey 综合征的发生影响较小。

腮腺手术由于在去除病变的同时也往往需要切除部分腮腺组织,导致术腔缺少足够的组织量而易出现局部皮肤不同程度的凹陷。对照组 12 例出现术区皮肤凹陷,实验组 2 例,造成这种差异的主要原因在于 ADM 具有一定的厚度,并且由于保留细胞外基质而具有一定的柔韧性,因此,在术腔置入一定量的组织或人工材料能够在一定程度上改善患者术区皮肤的凹陷。实验组患者术区皮肤出现局部凹陷,除可能与选用的 ADM 面积相对较小致部分术腔缺少足够的组织填充有关外,若术中未能将 ADM 平整得覆盖于腮腺组织,导致其局部起皱可能造成术区皮肤不平整,以致后期修复过程中出现不同程度的皮肤凹陷或者局部硬结,影响患者外形的恢复。

本研究实验组术后均未出现明显的面神经功能损伤,主要与 ADM 质地柔软且已去除免疫活性、无明显排斥反应有关,在仔细进行手术操作、保证面神经完整的前提下不会对面神经功能造成继发性损伤。此外,腮腺术后 Frey 综合征的发生可能受到肿瘤大小、数目的影响,本研究因部分患者病历资料无法查阅而未能对 2 组进行比较,目前也尚无与此有关的研究报道,本研究 2 组切除范围差异无显著性也间接说明 2 组有可比性。与此同时,实验组与对照组年龄存在统计学差异 ($P < 0.05$),但目前尚无研究证实年龄会对 Frey 综合征的发生有显著影响,此问题还需进一步探讨。以上既是本研究存在的局限性,也是我们今后研究腮腺 Frey 综合征需要进一步关注的方面。

综上,术腔置入 ADM 能够有效降低腮腺术后 Frey 综合征的发生,为操作简便、安全有效且并发症极少的临床手段。随着人们经济水平的提高,ADM 作为腮腺手术中常用的预防 Frey 综合征的人工生物材料越来越被患者接受^[21]。选用大小合适的 ADM、术中平整覆盖于腮腺组织表面并进行有效的固定,能够进一步减少 Frey 综合征的发生,减少由此给患者带来的困扰。

(下转第 1031 页)

参考文献

1 郝智,崔建英.腮腺肿瘤术后 Frey 综合征的发病机制和防治措施.现代肿瘤医学,2008,6(12):2239-2241.

2 余光岩,高岩,孙永刚,主编.口腔颌面部肿瘤.北京:人民卫生出版社,2002.172.

3 Sinha UK,Saadat D,Doherty CM, et al. Use of AlloDerm implant to prevent Frey's syndrome after parotidectomy. Arch Facial Plast Surg,2003,5(1):109-113.

4 黄兆选,汪吉宝,孔维佳,主编.第2版.实用耳鼻咽喉头颈外科学.北京:人民卫生出版社,2007.645.

5 周建华,邱建忠,陈正岗,等.预防腮腺术后 Frey 综合征的临床比较研究.口腔医学杂志,2014,34(6):435-437.

6 Bonanno PC, Palaia D, Rosenberg M, et al. Prophylaxis against Frey's syndrome in parotid surgery. Ann Plast Surg,2000,44(5):498-501.

7 Eckardt A, Kuettner C. Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. Head Neck, 2003, 25(8):624-628.

8 Rubinstein RY, Rosen A, Leeman D. Frey syndrome: treatment with temporoparietal flap interposition. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,1999,125(7):808-811.

9 Arad Cohen A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg,2002,122(2):237-240.

10 孙海鹏,冯力,翁汝莲,等.脱细胞异体真皮基质预防腮腺切除术后 Frey 综合征和面部凹陷的临床研究.广东牙病防治,2008,16(4):161-163.

11 赵娴,刘流,赫佳,等.面部除皱切口和胸锁乳突肌瓣转移整复术在腮腺全叶切除术中的应用.口腔医学研究,2010,26

(5):724-726.

12 Teknos TN, Nussenbaum B, Bradford CR, et al. Reconstruction of complex parotidectomy defects using the lateral arm free tissue transfer. Otolaryngol Head Neck Surg,2003,129(3):183-191.

13 Cesteley L, Helman J, King S, et al. Temporoparietal fascia flaps and superficial musculoaponeurotic system plication in parotid surgery reduces Frey's syndrome. Oral Maxillofac Surg,2002,60(11):1297-1298.

14 韩立显,马新亮,朱守莉,等.胸锁乳突肌瓣联合异体脱细胞真皮基质预防腮腺部分切除术后 Frey 综合征的临床观察.蚌埠医学院学报,2015,40(3):345-347.

15 Linc CC, Tsai MH, Huang CC, et al. Parotid tumors: a 10 year experience. Am J Otolaryngol,2008,29(2):94-100.

16 顾洪波,赵恩民,肖水芳,等.腮腺区域性切除术在腮腺良性肿瘤治疗中的临床价值.临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(9):669-672.

17 Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G. Prevention of Frey's syndrome during parotidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999,125(8):833-839.

18 Sverzut CE, Trivellato AE, Serra EC, et al. Frey syndrome after condylar fracture case report. Braz Dent,2004,15(2):159-162.

19 许彪,王卫红,范红渠,等.旋转腮腺筋膜瓣预防腮腺术后味觉出汗综合征.实用口腔医学杂志,2005,21(1):135-136.

20 姚泰,主编.生理学.第6版.北京:人民卫生出版社,2003.319.

21 叶为民,竺涵光,王旭东,等.脱细胞异体真皮在预防腮腺手术后 Frey 综合征中的作用.中国口腔颌面外科杂志,2006,6(4):420-422.

(收稿日期:2018-12-20)

(修回日期:2019-10-17)

(责任编辑:李贺琼)