

Study on the Long-Term Effect of Heterogeneous Acellular Allograft Dermal Matrix in the Prevention of Frey's Syndrome

Louqiang Zhang*, Yin Wang, Genglin Sun

Department of Stomatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin
Email: *louqiang98@163.com

Received: Oct. 30th, 2019; accepted: Nov. 14th, 2019; published: Nov. 21st, 2019

Abstract

Objective: To study the long-term effect of parotid fascia and heterogeneous acellular allograft dermal matrix to prevent Frey's syndrome after parotidectomy. **Methods:** The 285 cases of patients in Tianjin Medical University General Hospital of oral and maxillofacial surgery from 2008 to 2015 with parotid tumors accepted parotid resection were divided into 3 groups: Group 1: 92 cases were treated by routine operation; Group 2: 96 cases were treated with retaining parotid fascia in operation; Group 3: 97 patients were treated with application of heterogeneous acellular allograft dermal matrix in operation. **Results:** After one year of operation, there were significant statistical differences between group 1 and group 2, 3 ($P < 0.05$); group 2 and group 3 had no significant statistical difference ($P > 0.05$). After 2 years of operation, group 1 and group 2, 3 were significantly statistical different ($P < 0.05$); group 2 and group 3 had significant statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** It shows that the parotid fascia can significantly reduce the incidence of Frey's syndrome; heterogeneous acellular allograft dermal matrix can significantly reduce the incidence of Frey's syndrome in the short term, but the long-term effect is poor.

Keywords

Parotid Fascia, Acellular Allograft Dermal Matrix, Frey's Syndrome, Parotid Resection

异种脱细胞真皮基质预防Frey综合征的远期效果研究

张娄强*, 王寅, 孙庚林

*通讯作者。

天津医科大学总医院口腔科, 天津
Email: *louqiang98@163.com

收稿日期: 2019年10月30日; 录用日期: 2019年11月14日; 发布日期: 2019年11月21日

摘要

目的: 研究应用腮腺嚼肌筋膜及异种脱细胞真皮基质预防腮腺术后Frey综合征的远期效果。**方法:** 将2008~2015年在天津医科大学总医院口腔颌面外科因患腮腺肿瘤接受腮腺切除术的患者285例分为3组: 1组: 92例患者采用常规术式, 2组: 96例患者采用保留腮腺嚼肌筋膜术式; 3组: 97例患者采用应用异种脱细胞真皮基质术式。**结果:** 术后1年Frey综合征发生, 1组和2、3组比较有显著统计学差异($P < 0.05$), 2、3组比较无明显统计学差异($P > 0.05$)。术后2年1组和2、3组比较有显著统计学差异($P < 0.05$), 2、3组比较有显著统计学差异($P < 0.05$)。**结论:** 保留腮腺嚼肌筋膜可以明显降低Frey综合征的发生, 异种脱细胞真皮基质短期内可以明显降低Frey综合征的发生, 但长期效果较差。

关键词

腮腺嚼肌筋膜, 脱细胞真皮基质, Frey综合征, 腮腺切除术

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腮腺肿瘤中大约 80%是良性肿瘤, 其中 2/3 是混合瘤, 且大多数腮腺肿物位于腮腺浅叶, 所以腮腺浅叶切除术被广泛用于腮腺良性肿瘤的治疗, 而 Frey 综合征是腮腺肿瘤手术后较为常见的并发症, 其发生率为 20%~98%不等[1]-[7], 多见于术后 3~6 个月, 表现为进食时腮腺术区潮红和出汗, 目前尚无完全有效的治疗方法。以往的学者术中应用颞肌筋膜[8]、大腿阔筋膜[9]等来预防该综合症, 取得了一定效果, 但以上方法增加了额外的手术创伤及术后瘢痕, 不能为广大的患者接受, 近年来异种脱细胞真皮基质 (Allograft dermal matrix, ADM, 又称为修复膜)被广泛的应用于临床用来预防 Frey 综合征, 取得了较好的效果, 但是其远期预防效果并不能确定, 我们对应用异种脱细胞真皮基质的患者进行了长期观察, 现报告如下:

2. 临床资料

2.1. 病例及方案

选取 2008~2015 年在天津医科大学总医院口腔颌面外科因腮腺肿物接受手术的 285 例患者作为研究内容, 病例的纳入标准为肿瘤位于腮腺浅叶, 腮腺嚼肌筋膜未受到侵犯, 术后病理为良性肿瘤, 恶性肿瘤患者不纳入研究。所有患者均签署知情同意书。患者年龄从 20 至 74 岁, 平均年龄为 46.2 岁, 包括男性病例 132 例, 女性病例 153 例, 男女比为 1:1.16。病例的病理如下: 混合瘤 141 例, 腺淋巴瘤 137 例, 血管瘤 2 例, 基底细胞腺瘤 5 例。将 285 例病例随机分为 3 组, 1 组: 92 例病人为常规术式, 即切除腮腺嚼肌筋膜、腮腺浅叶及肿瘤; 2 组: 96 例病人保留腮腺嚼肌筋膜, 切除腮腺浅叶及肿瘤; 3 组: 97 例

病人切除腮腺嚼肌筋膜、腮腺浅叶及肿瘤，采用异种脱细胞真皮基质修补创面。病人术后持续随访 2 年，每 2 个月复查 1 次，复查时要检查肿瘤是否复发、以问卷形式询问患者自我感觉、Minor 淀粉碘试验。

2.2. 手术方式

患者取常规类“S”形切口，术中解剖分离并保护面神经，解剖分离耳大神经，切断、结扎耳大神经通向腮腺区的分支，2 组病例切除肿瘤及腺体组织后，将腮腺嚼肌筋膜复位缝合，3 组病例切除腮腺嚼肌筋膜、肿瘤及腺体组织后，应用异种脱细胞真皮基质覆盖创面，并将其与周围组织缝合固定。分层缝合伤口。放置负压，包扎伤口。

2.3. Minor 碘 - 淀粉试验

在 200 mL 无水乙醇中置入碘 3 g，蓖麻油 20 g，制备成溶剂。实验过程中室内保持 24℃ 恒温，患者保持安静状态，避免紧张等干扰因素。在患者手术侧及健侧的腮腺咬肌区皮肤涂以制备的碘溶剂，风干，然后在其表面均匀地撒上一薄层细淀粉。给予患者维生素 C 片咀嚼，产生催唾反应及咀嚼运动，2 min 后观察患侧淀粉颜色改变情况，出汗可使淀粉呈深蓝色，而且淀粉颜色变化范围与出汗量具有相关性。淀粉颜色发生变化则为阳性病例，并可分为轻、中、重度：轻度病例为术区淀粉颜色相较对侧有轻微的改变或散在点状改变；中度病例为术区淀粉颜色有较明显的变化，变化范围 $\leq 2 \text{ cm}^2$ ；重度病例为术区淀粉颜色变化范围 $> 2 \text{ cm}^2$ 。

2.4. 问卷内容

询问内容为对 Frey 综合征的症状进行主观评价，包括进食时术区面部有无潮红、发热、湿润和出汗症状，该症状何时开始出现及持续多长时间，是否进行了治疗及治疗方法等。

2.5. 统计学分析

所有数据采用 SPSS11.5 软件进行 t 检验及 χ^2 检验。

3. 结果

3.1. Frey 综合征发生情况

术后 1 年 285 例病例中出现 Frey 综合征主观症状的三组共有 62 例(21.75%)，包括 1 组 47 例(51.09%)，2 组 6 例(6.25%)，3 组 9 例(9.28%)；285 例病例中碘 - 淀粉试验阳性的三组共有 97 例(34.04%)，其中包括 1 组 70 例(76.09%)，2 组 12 例(12.5%)，3 组 15 例(15.46%)。Frey 综合征出现的时间，术后 1 年 1 组和 2、3 组比较有显著统计学差异($P < 0.05$)，2、3 组比较无明显统计学差异($P > 0.05$)，结果表明手术中保留腮腺咬肌筋膜及应用异种脱细胞真皮基质可以明显降低 Frey 综合征的发生率。术后 2 年 285 例病例中有 Frey 综合征主观症状的三组共有 80 例(28.07%)，其中包括 1 组 49 例(53.26%)，2 组 6 例(6.25%)，3 组 25 例(25.77%)；285 例病例中碘 - 淀粉试验阳性的病例共有 119 例(41.75%)，其中包括 1 组 72 例(78.26%)，2 组 14 例(14.58%)，3 组 33 例(34.02%)。术后 2 年 1 组和 2、3 组比较有显著统计学差异($P < 0.05$)，2、3 组比较有显著统计学差异($P < 0.05$)。表明术中保留腮腺咬肌筋膜可以明显降低 Frey 综合征的发生，异种脱细胞真皮基质短期内可以明显降低 Frey 综合征的发生，但长期效果较差。285 例病例随访 2 年仅有 1 例肿瘤复发，复发率为 0.35%，三组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2. 面瘫和涎瘘情况

面瘫发生率三组间无统计学差异($P > 0.05$)。涎瘘发生率三组间无统计学差异($P > 0.05$)。

4. 讨论

腮腺良性肿瘤切除的主要目的是完全切除肿瘤以避免复发,同时保护面神经,预防 Frey 综合征并尽量保存面部外形,尤其对于年轻患者,对于并发症的预防更为重要,在腮腺术后,并发症中对于 Frey 综合征的预防一直没有特别有效的方法。Duphenix 首次在 1757 年定义了 Frey 综合征,该综合征发病机制并不十分清楚,目前主要假说为“神经错位愈合”和“迷走神经再生”,即腮腺内的神经纤维和皮肤血管、汗腺的神经纤维,发生再生联合,而在进食时术区皮肤出现出汗和潮红的现象[10] [11]。关于 Frey 综合征的发病率,不同的研究具有较大的差异,是因为一些研究使用客观的研究方法,而另一些研究使用了主观的研究方法,这是发生率结果不同的基础。主观性的研究方法主要是询问患者主观感受是否有 Frey 综合征,在客观方法的研究中,最常使用的是 Minor 碘 - 淀粉试验。

多数情况下, Frey 综合征引起的后果并不严重,但会影响患者的日常生活及工作,极大的增加患者的心理负担。对于 Frey 综合征的治疗研究,国内外众多学者进行了大量的尝试,也提出来众多治疗方法,均取得一定的治疗效果,却也存在明显的缺陷。目前认为对于 Frey 综合征应以预防为主,要尽量通过预防措施来避免该综合征的发生。当前,国内外学者采用大腿外侧阔筋膜瓣[9]、胸锁乳突肌瓣[12] [13]、颞筋膜瓣[8] [14]、前臂的游离皮瓣[15] [16] [17]等方法,阻止以上神经断端的游走及错位再生,因此可以达到预防 Frey 综合征的目的。但是,这些方法要增加额外的切口,手术创伤大,术中出血增多,还增加了瘢痕等,患者接受程度较低,不能大量推广,限制了这些预防方法的应用。腮腺嚼肌筋膜是颈深筋膜的浅层形成的包绕腮腺组织的腮腺鞘,致密而坚韧,腮腺手术中通过保留该筋膜,术后复位缝合该筋膜可以阻断腮腺内外神经纤维交叉再生联合,从而达到预防 Frey 综合征的目的,本研究中通过保留腮腺嚼肌筋膜,发现患者 Frey 综合征的发生率的确远低于常规术式的患者,证实腮腺嚼肌筋膜能够预防腮腺术后 Frey 综合征的发生[18] [19] [20]。

近年来异种脱细胞真皮基质被大量应用于临床用来预防 Frey 综合征,收到了较好的效果[21]-[28],尤其当肿瘤的体积较大时,肿瘤与腮腺嚼肌筋膜临近,如果手术采用筋膜下翻瓣时,易导致肿瘤的破损,增加肿瘤细胞种植的风险,因此只能采用筋膜浅层翻瓣,因为异种脱细胞真皮基质使用方便,不会增加额外的手术创伤,受到临床医生及患者的欢迎。通过我们的研究发现,短期内异种脱细胞真皮基质可以有效地预防 Frey 综合征的发生,可以获得与腮腺嚼肌筋膜相似的效果,这与以往的实验结果相同,但是随着时间的延长,植入真皮基质患者的 Frey 综合征发生率明显上升,考虑其原因可能为真皮基质短期内能够阻挡神经纤维的生长,但是随着时间的延长,神经纤维能够穿过真皮基质,出现神经的错位再生,这可能就是为什么随着时间的延长, Frey 综合征发生率升高的原因,所以异种脱细胞真皮基质虽然能够起到一定程度的延迟或避免发生 Frey 综合征的作用,但其远期效果不是十分理想。本研究仅对脱细胞真皮基质预防腮腺术后 Frey 综合征的中长期作用进行了初步研究,对于病例更长期的发展变化及脱细胞真皮基质是否有其它不良影响,还需要更多的实验和临床资料来证明。

基金项目

天津市卫生局科技基金,项目编号: 2015KZ113。

参考文献

- [1] Tugnoli, V., Marchese Ragona, R., et al. (2002) The Role of Gustatory Flushing in Frey's Syndrome and Its Treatment with Botulinum Toxin Type A. *Clinical Autonomic Research*, **12**, 174-178. <https://doi.org/10.1007/s10286-002-0026-x>
- [2] Chin, J.S., Ord, D. and Mahmood, S. (2013) Frey's Syndrome after Parotidectomy and Submandibular Salivary Gland Excision. *Face Mouth & Jaw Surgery*.
- [3] Cantarella, G., Berlusconi, A., Mele, V., et al. (2010) Treatment of Frey's Syndrome with Botulinum Toxin Type B.

- Otolaryngology Head & Neck Surgery*, **143**, 214-218. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.04.009>
- [4] 杨茂进, 柴鉴深, 陈渝斌, 等. 重建腮腺嚼肌筋膜对预防 Frey 综合征的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(5): 440-442.
- [5] 李冠斌, 唐友盛. 腮腺手术应用胸锁乳突肌瓣转移预防味觉出汗综合征的效果观察[J]. 广西医学, 2002, 24(1): 21-23.
- [6] Motz, K.M. and Kim, Y.J. (2016) Auriculotemporal Syndrome (Frey Syndrome). *Otolaryngologic Clinics of North America*, **49**, 501-509. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.10.010>
- [7] Dulguerov, P., Quinodoz, D. and Cosendai, G. (1999) Prevention of Frey's Syndrome during Parotidectomy. *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **125**, 833-839. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.8.833>
- [8] Rubinstein, R.Y., Rosen, A. and Leeman, D. (1999) Frey Syndrome: Treatment with Temporoparietal Fascia Flap Interposition. *Archives of Otorhinolaryngology—Head & Neck Surgery*, **125**, 808-811. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.7.808>
- [9] Harada, T., Inoue, T., Harashina, T., et al. (1993) Dermis-Fat Graft after Parotidectomy to Prevent Frey's Syndrome and the Concave Deformity. *Annals of Plastic Surgery*, **31**, 450-452. <https://doi.org/10.1097/0000637-199311000-00012>
- [10] Henry, N., Baker, B.G. and Iyer, S. (2018) Frey's Syndrome Following a Facial Burn Treated with Botulinum Toxin. *Annals of Burns and Fire Disasters*, **31**, 47-48.
- [11] Xie, S., Wang, K., Xu, T., et al. (2015) Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A for Treatment of Frey's Syndrome: Evidence from 22 Published Articles. *Cancer Medicine*, **4**, 1639-1650. <https://doi.org/10.1002/cam4.504>
- [12] Gooden, E.A., Gullane, P.J., Irish, J., et al. (2001) Role of the Sternocleidomastoid Muscle Flap Preventing Frey's Syndrome and Maintaining Facial Contour Following Superficial Parotidectomy. *Journal of Otolaryngology*, **30**, 98-101. <https://doi.org/10.2310/7070.2001.19876>
- [13] 张萌, 曹蜀炜, 刘建敏. 运用胸锁乳突肌瓣防止腮腺术后味觉出汗综合征和面部畸形的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016(6): 482-484.
- [14] Sharma, R. and Singh, S. (2013) Superficial Temporal Fascia Interpositioning for Prevention of Frey's Syndrome. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, **42**, 1350. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.07.635>
- [15] Teknos, T.N., Nussenbaum, B., Bradford, C.R., et al. (2003) Reconstruction of Complex Parotidectomy Defects Using the Lateral Arm Free Tissue Transfer. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, **129**, 183-191. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(03\)00718-6](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(03)00718-6)
- [16] Kumabe, Y., Tanaka, S., Iwanaga, M., et al. (2010) Skin Flap Elevation Including the Parotid Gland Fascia for the Prevention of Frey's Syndrome. *Head and Neck Cancer*, **36**, 77-81. <https://doi.org/10.5981/jjhnc.36.77>
- [17] Nasu, S., Fujikawa, M., Izumi, K., et al. (2012) A Case of Frey's Syndrome Arising in a Free Radial Forearm Flap. *Journal of Japan Society of Plastic and Reconstructive Surgery*, **32**, 757-760.
- [18] Willebischofberger, A., Rajan, G.P., Linder, T.E., et al. (2007) Impact of the SMAS on Frey's Syndrome after Parotid Surgery: A Prospective, Long-Term Study. *Plastic & Reconstructive Surgery*, **120**, 1519-1523. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000282036.04717.1d>
- [19] 龚正林, 张瑞智, 杨甜甜, 等. 完整保留腮腺筋膜预防味觉出汗综合征的临床研究[J]. 中国美容医学杂志, 2015, 24(19): 29-30.
- [20] 冷卫东, 刘小平, 倪小兵, 等. Frey 综合征防治研究现状的文献计量学分析[J]. 武警医学, 2018, 29(2): 174-178.
- [21] 赵健, 余洪强, 刘阿贵. 异种脱细胞真皮基质与重建腮腺嚼肌筋膜预防腮腺切除术后味觉出汗综合征的比较研究[J]. 口腔医学, 2011, 31(6): 356-359.
- [22] 罗智宇, 谭小尧, 张兴安, 等. 口腔生物膜预防腮腺肿瘤术后味觉出汗综合征疗效观察[J]. 吉林医学, 2014, 35(9): 1863-1863.
- [23] 李军, 陈学群. 异种脱细胞真皮预防腮腺味觉出汗综合征的临床应用[J]. 中华损伤与修复杂志:电子版, 2014, 9(4): 63-64.
- [24] 尹颂豪, 王栋, 谢锐, 等. 观察腮腺良性肿瘤术中采用口腔修复膜预防味觉出汗综合征的效果[J]. 中国实用医药, 2015, 10(22): 83-85.
- [25] 赵孝通, 张园, 赵卫平, 等. 脱细胞异种真皮基质组织补片在腮腺切除术后中的应用[J]. 江苏医药, 2016, 42(4): 439-441.
- [26] 苟蜀云. 口腔修复膜预防腮腺肿瘤术后味觉出汗综合征的疗效分析[J]. 中外医疗, 2018, 37(1): 90-92.
- [27] 黄程. 保留腮腺咬肌筋膜联合口腔修复膜植入在预防腮腺肿瘤切除术后味觉出汗综合征的临床效果观察[J]. 按

摩与康复医学, 2018, 9(15): 57-59.

- [28] 付嵘. 腮腺肿瘤切除术后口腔修复膜预防味觉出汗综合征的疗效观察[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2016, 3(4): 42, 44.