

创伤性鼓膜穿孔的治疗及其研究进展

冯瑞瑞¹, 柴向斌²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030001)

摘要: 创伤性鼓膜穿孔是耳鼻咽喉科门急诊中常见的疾病之一。对于创伤性鼓膜穿孔的治疗有多种方法可供选择,但是目前国内外尚无统一的标准。创伤性鼓膜穿孔自然愈合机制比较复杂,影响其愈合及预后的因素较多,不合理的治疗会给患者带来不良的影响。本文介绍了创伤性鼓膜穿孔的自然愈合情况,以及汇总近年国内外关于创伤性鼓膜穿孔的治疗及研究进展,并予以综述,旨在为创伤性鼓膜穿孔的临床治疗方法的选择和研究提供参考。

关键词: 创伤性鼓膜穿孔; 自然愈合; 鼓膜贴补治疗
中图分类号: R764.29

Treatment and research progress of traumatic tympanic membrane perforation

FENG Ruirui¹, CHAI Xiangbin²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Clinical Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Traumatic tympanic membrane perforation is one of the common diseases in the outpatient and emergency department of otorhinolaryngology. There are a variety of treatment methods for traumatic tympanic membrane perforation. However, at present, there is no unified standard of treatment at domestic and overseas. The natural healing mechanism of traumatic tympanic membrane perforation is complicated, and there are many factors affecting the healing and prognosis of the patients. Unreasonable treatment will have a heavy impact on patients. This article introduces the natural healing of traumatic tympanic membrane perforation, and summarizes the treatment and research progress of traumatic tympanic membrane perforation in recent years at domestic and overseas. The purpose of this review is to provide reference for the selection and research of the clinical treatment of traumatic tympanic membrane perforation.

Keywords: Traumatic tympanic membrane perforation; Natural healing; Tympanic membrane repair

鼓膜穿孔是指耳部受到创伤或者炎症而导致的损伤。其中创伤性鼓膜穿孔在耳鼻咽喉科门急诊中较常见。创伤性鼓膜穿孔多发生在紧张部,边缘多不规则。直接外伤引起的穿孔一般位于鼓膜的后下方,间接性外力所致穿孔各象限均可发生,但前下象限居多^[1],这可能与鼓膜的超微结构、力学作用及咽鼓管的位置相关。目前对于鼓膜穿孔大小的定义尚无统一标准。有专家根据鼓膜穿孔面积大小划分^[2],也有人按穿孔的位置分^[3]。目前国内学者多以穿孔直径大小分类:直径<3 mm 为小穿孔,直径3~5 mm 为中穿孔,直径>5 mm 为大穿孔。

一般情况下创伤性鼓膜穿孔能够自然愈合,但是自然愈合相对耗时长、愈合后鼓膜增厚以及存在鼓膜不愈合的可能。其治疗目前包括鼓膜贴片修补、局部涂药及鼓膜成形术等。

1 自然愈合

小、中型创伤性鼓膜穿孔即穿孔面积未超过鼓膜总面积的50%,且未累及锤骨者一般可自然愈合,其愈合率可达53%~94%^[4]。目前认为创伤性鼓膜穿孔的自愈主要是通过上皮细胞移行修复完成

第一作者简介:冯瑞瑞,女,在读硕士研究生。
通信作者:柴向斌,Email:chaixiangbin@sina.cn

的。研究证实上皮细胞增生并堆积使得穿孔封闭,进而纤维层及黏膜层以上皮层为支架进行增生,最终使得穿孔愈合^[5]。一般情况,在伤后的第4日于穿孔的边缘可观察到上皮细胞增生^[6],锤骨柄和穿孔区域的上皮细胞、间质细胞和黏膜细胞的反应最明显,故认为除了穿孔区域外锤骨柄也是鼓膜穿孔后细胞增殖中心^[7]。

影响创伤性鼓膜穿孔自然愈合的因素有很多,目前研究证实影响愈合的主要因素包括穿孔大小、部位、边缘情况等。Lou等^[8]通过对504例创伤性鼓膜穿孔的自然愈合研究中发现,451例在平均27.4 d内完成愈合。小穿孔和大穿孔的总愈合率分别为92%和54%,完成自然愈合的平均时间为22.8 d和47.3 d,故得出结论:大穿孔的愈合率较小穿孔的愈合率明显低,且愈合时间明显延长。观察发现位于后上象限的穿孔愈合最快,其次为后下象限,前下象限的穿孔愈合最慢^[9]。这可能与鼓膜的血供相关。同时还发现,带血或者水样的湿性穿孔愈合率显著高于干性穿孔,且愈合时间较后者明显缩短。锤骨柄和鼓环处的穿孔虽然对愈合率无明显影响,但是其闭合时间明显延长。鼓膜穿孔边缘的外翻或者内翻对愈合无明显影响,对听力的恢复亦无影响^[10]。另外,从其结构来看,自然愈合的鼓膜与正常及治疗后的鼓膜相比,其厚度增加,纤维化明显,新生血管较少^[11]。

2 鼓膜贴补治疗

创伤性鼓膜穿孔会引起耳痛、听力减退、耳鸣及耳闷等症状,严重影响生活质量。如在自然愈合期间不注意保持患耳干燥、不适当的擤鼻等都会导致自然愈合的延迟。并且鼓膜穿孔后,中耳暴露在外部环境中,增加了中耳感染的风险,因此有学者提倡积极干预,但具体时机及方法目前尚无统一定论。

1867年Toynbee提出鼓膜穿孔贴补法,因其创伤小,费用低,患者易接受而沿用至今,将贴补材料如纸片、明胶海绵等贴附于鼓膜上,能够为上皮层的增殖提供支架,进而加快穿孔的愈合。随着科技的发展,材料的进步,以及药物的应用,使得鼓膜穿孔贴补法的选择性愈加丰富。

2.1 生长因子

能够促进穿孔边缘上皮层及纤维层增殖的生长因子有很多种,它们不仅能够单独促进穿孔的愈合,而且能够依附于明胶海绵等支架共同发挥作用,且

后者更有效。

先前实验证实多种生长因子参与了创伤性鼓膜穿孔的愈合,例如:表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)等^[12]。近些年国内外最新研究, Lou等^[13]对141例创伤性鼓膜大穿孔的患者使用EGF和明胶海绵进行修补,发现二者都能够明显缩短穿孔闭合时间,EGF的有效率和使穿孔闭合时间明显优于明胶海绵贴补法,但是有耳漏的风险。相反,反复使用明胶海绵贴片虽然不能提高闭合时间,但是可以避免耳漏的发生。Seonwoo等^[14]将具有横向排列纳米结果的纤维和具有EGF的生物材料ERA-NFP应用于创伤性鼓膜穿孔的修补,观察8周后发现经ERA-NFP修补的鼓膜与正常鼓膜组织学特性相似。Immich等^[15]将聚L-乳酸和聚乳酸-羟基乙酸等聚合物作为人成纤维细胞和角质形成细胞的支架共同培养,形成鼓膜贴片。聚L-乳酸和聚乳酸-羟基乙酸等聚合物不仅可以促进成纤维细胞和角质形成细胞的增殖,而且可以作为细胞增殖的支架。整个研究经过聚合物支架的产生、体外培养和体内实验3个阶段。最终将此生物材料用于修补大鼠急性鼓膜穿孔,术后30 d行耳内镜检查,结果显示穿孔完全愈合,并有可能保持了正常鼓膜形态。因此提出此法具有相容性好、耐用性好及术后副作用较小等优点。

日本学者首次提出了将注入了碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的明胶海绵支架应用于鼓膜修补^[16]。经过5年的动物实验最终应运于临床。目前53例接受该手术的患者中,其中52例显示完全愈合和改进的听力。国内学者^[17]将重组人碱性成纤维细胞生长因子(Rh-bFGF)联合明胶海绵修补创伤性鼓膜穿孔与自然愈合组进行随机对照,其结果也证实了bFGF联合明胶海绵贴补鼓膜穿孔在愈合率、愈合时间及听力恢复情况均明显优于自然愈合。Rh-bFGF能够促使穿孔边缘发生炎性反应,从而促进纤维增生,并利用其支架作用容纳增殖的细胞,然后能够使移行的上皮细胞利用明胶海绵的桥接作用生成新的鼓膜,促进穿孔的愈合。

2.2 细胞外基质

细胞外基质是鼓膜修补的理想材料之一,其主要分布在细胞表面及细胞间,是由细胞所合成的并分泌到细胞外。目前作为修补材料应用于临床的有

纤维蛋白、胶原蛋白及透明质酸等。

国外 Kumar 等^[4]通过将患者自身全血离心后提取富含血小板纤维蛋白 (platelet rich fibrin, PRF),将 PRF 制成贴补片,治疗 25 例创伤性鼓膜穿孔患者,结果显示愈合率达 92%,听力改善 88%,其机制是将高浓度的血小板衍生生长因子和纤维蛋白结合到穿孔边缘,以此来促进鼓膜穿孔的愈合。Kim 等^[18]在急性鼓膜穿孔大鼠的实验研究发现鸭脚胶原蛋白能够促进创伤性鼓膜穿孔部位的早期愈合,诱导鼓膜自然轮廓的形成,材料在修复完成后能够溶解。郑立岗等^[19]将异体真皮基质运用于鼓膜大穿孔的修补中,异体真皮基质是经物理加工而成的一种生物材料,其基质成分能促进上皮增殖、迁移,且质地致密,较易铺于鼓膜上。接受手术的 45 例患者,3 个月后有 41 例穿孔愈合完全。Parekh 等^[20]从猪膀胱提取透明角质酸,能够促进鼓膜纤维层的愈合,虽然修补后的鼓膜较正常鼓膜厚,但与自然愈合的鼓膜相比具有更透明、厚度更均匀的优点。Yilmaz 等^[11]将 Vivosorb (生物合成材料聚丙交酯 VV) 和 Epifilm (一种透明质酸) 应用于大鼠急性鼓膜后象限穿孔的模型中,发现二者能够促进鼓膜的愈合过程,Epifilm 的作用更加明显,且愈合后引起的纤维化较少。

2.3 中药制剂

中医药对于创伤性鼓膜穿孔的治疗也有一定的作用。丁锋等^[21]研究对 42 例创伤性鼓膜穿孔的患者应用湿润烧伤棉片进行鼓膜贴补,结果发现 39 例完全愈合,平均愈合时间为 11 d 左右。湿润烧伤膏具有清热解毒、止痛、生肌等作用,其主要成分为:黄连、黄柏、黄芩、地龙等。沙棘油具有改善血液循环、疏通血管、促进脂质分解以及加快细胞代谢等作用。沙棘油不仅具有多种维生素,能够预防感染的发生,而且含有大量能够降低胆脂瘤发生的磷脂类化合物。龙冬秋等^[22]将浸润有沙棘油的薄棉片轻敷于 45 例创伤性鼓膜穿孔患者的鼓膜上,并每日给予耳内滴入 3 滴沙棘油,1 次/d,每 7 日更换 1 次薄棉片,3 个月后 42 例完全愈合。血竭与蜈蚣具有活血化瘀、定痛止血、生肌敛疮等作用。血竭蜈蚣油主要成分是血竭、蜈蚣、当归、丹参、甘油等。有学者^[23]将带有血竭蜈蚣油浸润的棉片补贴在因创伤而穿孔的鼓膜上,并每日给予滴血竭蜈蚣油入耳,0.2 ~ 0.3 mL/次,27 d 为一疗程,通过研究发现其有效率为 94%。

3 其他治疗方法

3.1 局部涂药

Lou 等^[24]通过对文献回顾性分析提出局部涂抹药物能够抑制穿孔边缘的坏死,刺激细胞的增殖,利于穿孔的愈合,同时发现干燥的穿孔边缘会结痂并且上皮增殖时偏离穿孔中心移行,延迟愈合。Lou 等^[25]通过对 24 例假性愈合的创伤性鼓膜穿孔患者进行穿孔区域的修剪,并将 EGF 涂抹于残存鼓膜上。随访 6 个月后发现闭合率达 100%,平均闭合时间为 3 ~ 12 d,且愈合后的鼓膜与残存鼓膜形态无差异。对小、大剂量(小剂量约为 0.1 ~ 0.15 mL,大剂量约为 0.25 ~ 0.3 mL)的 EGF 随机对照实验发现每日小剂量局部应用 EGF 能够明显缩短创伤性鼓膜穿孔的闭合时间^[26]。Araujo 等^[27]对急性鼓膜穿孔的大鼠进行实验,通过抗泛角蛋白抗体标记上皮层、免疫组化等检测发现,胰岛素能够刺激上皮细胞增殖及胶原纤维的形成,进而促进愈合过程。

3.2 干细胞移植

目前鼓膜干细胞移植物的研究是修复鼓膜的较新的研究热点。创伤能够激活鼓膜边缘干细胞的增殖^[28]。Liew 等^[29]提出了一种培养鼓膜干细胞的方法。从大鼠鼓膜中心区域提取表皮细胞并将其移植到培养基插入物的塑料膜上,表皮细胞能够生长并连续传代,然后采用磁性免疫分离法富集具有干细胞样特性的上皮细胞。该项目是一种鼓膜干细胞实验技术,动物实验亟待进行。骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 以旁分泌的方式影响角质形成细胞生长和伤口愈合,并且在低氧条件下的 MSC 促进角质细胞系的增殖和迁移的进一步增加^[30]。Goncalves 等^[31]在体外无菌条件下,将透明质酸 (epidisc, ED) 支架切成小块,与表达绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 的小鼠骨髓间充质干细胞 (BM-MSCs) 共培养 72 h。将 26 只小鼠在全麻手术显微镜下使用无菌的 27 号针行双侧等大小的急性鼓膜穿孔,进行随机对照研究,对照组的小鼠不接受治疗,实验组是将植入 ED 支架的 BM-MSCs 植入小鼠穿孔鼓膜处。7 d 后观察,对照组鼓膜仍保持 100% 的开放,植入 MSC 的 ED 支架组比对照组有更高的愈合率。显微镜下观察到 BM-MSCs 移植并分化为上皮细胞,细胞角蛋白-19 和绿色荧光蛋白 (GFP) 的共同表达。Jang 等^[32]将生物打印的 3D 骨髓间充质干细胞复合支架 (PCAMSC)

应用于大鼠模型中,研究发现使用3D PCAMSC 支架的大鼠的愈合率、各频率 ABR 阈值恢复、TM 阈值恢复及组织形态优于植入聚己内酯/胶原/海藻酸钠 (PCA) 支架组。3D PCAMSC 在创伤性鼓膜穿孔中的应用具有优越性。

鼓膜穿孔干细胞移植是一种较新的治疗研究热点,由于缺乏精细的干细胞分离方法、具体培养基的选择及合适的附着支架,而且涉及伦理和经济方面的问题,所以目前仅应用于动物科研中,但是干细胞应用于鼓膜穿孔的治疗是一种具有可行性的治疗方案,仍需进一步的研究。

3.3 自体修补材料

耳显微外科奠定了耳外科手术的基础,随着科学技术的不断发展,耳内镜应用于耳科手术日益广泛,具有术野暴露佳,术中组织损伤少,手术时间短等优势。对于与锤骨接触的创伤性鼓膜穿孔、大穿孔以及不能自然愈合的穿孔应考虑鼓膜成形术^[33]。现应用较多的是在耳显微镜或耳内镜下自体耳后颞肌筋膜、软骨-软骨膜及脂肪组织等材料的修补^[34]。

脂肪组织可以作为修复鼓膜所需的支架,同时脂肪干细胞不仅能够分化成相关组织细胞,而且能够分泌多种细胞活性因子^[35]。脂肪组织修复鼓膜多用于穿孔 ≤ 3 mm 的患者,是把修整后的脂肪组织嵌塞在穿孔处。国内学者^[36]对直径 ≤ 3 mm 的57例鼓膜穿孔患者进行自体耳垂脂肪组织修补鼓膜穿孔,术后随访3个月,复查听力语频气导平均提高17.5 dB,修复后的鼓膜形态正常,穿孔愈合处的组织变薄,色泽正常,与正常鼓膜组织无明显界限。

颞肌筋膜源自中胚层组织,具有较强的再生及抗感染能力,并且质地柔软、菲薄,但是易收缩,会发生二次穿孔的风险,多用于修补中、小型穿孔;软骨-软骨膜具有较强弹性、硬度、支撑力和易于安置的优点,可用于边缘性及锤骨柄损伤的穿孔,但是具有与残余鼓膜贴合不紧密的缺点。杨启梅等^[37]对460例鼓膜穿孔的患者进行研究,发现,软骨-软骨膜移植术后1个月鼓膜愈合率为94.21%,术后1~2年随访愈合率为92.15%。颞肌筋膜移植术后1个月愈合率为91.74%,术后1~2年随访愈合率为89.90%,其认为软骨-软骨膜对于修复创伤性鼓膜穿孔优于颞肌筋膜。国外专家持相反态度,Iso-Mustajärvi 等^[38]对不同自体移植性鼓膜成形术进行1~3年的长期随访发现:颞肌筋膜移植术总的成功率为88%,软骨膜-软骨移植和脂肪移植的总愈合率为82.8%,其认为颞肌筋膜更优于其他二者。

自体取材具有术后感染小、免疫排斥小等优点,但是需要另作切口,对患者造成二次伤害,增加患者的心理负担。

3.4 物理疗法

局部微波治疗能够有效扩张鼓膜局部小血管,能够促进局部血流量从而促进细胞代谢,提高组织的修复,明显缩短创伤鼓膜穿孔的愈合时间,同时降低感染的发生^[39]。

4 总结与展望

创伤性鼓膜穿孔可遗留耳鸣、听力下降等症状,并且能够增加中耳感染的风险,虽然可以自然愈合,但积极治疗能够促进穿孔的愈合、缩短闭合时间、改善各种不适感。鼓膜贴补疗法疗效佳、方便、经济,并随着各种因子的联合应用为更接近于正常鼓膜力学及声学特性的修复带来曙光。随着医学不断的发展,局部药物治疗、干细胞修复鼓膜等越来越受到关注。对于缩短穿孔自愈时间、减少诊治费用、科学干预治疗仍是我们寻求的目标。创伤性鼓膜穿孔的分类、选择积极干预的标准尚未统一,如何在不同情况下选择最优治疗方案暂无统一标准,这些对于耳科医师来说都是新的挑战。

参考文献:

- [1] 秦争艳, 刘泽民. 掌击所致间接性外力鼓膜穿孔特征观察[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2012, 19(12): 665-666.
- [2] Tseng CC, Lai MT, Wu CC, et al. Endoscopic transcanal myringoplasty for tympanic perforations: An outpatient minimally invasive procedure[J]. Auris Nasus Larynx, 2018, 45(3): 433-439.
- [3] Amadasun JE. An observational study of the management of traumatic tympanic membrane perforations[J]. J Laryngol Otol, 2002, 116(3): 181-184.
- [4] Kumar RD. Application of platelet rich fibrin matrix to repair traumatic tympanic membrane perforations: a pilot study[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71(2): 1126-1134.
- [5] 王武庆, 王正敏, 田洁. 鼓膜外伤性穿孔自然修复的实验研究[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2004, 39(10): 602-605.
- [6] 楼正才, 胡云星, 陈勇, 等. 创伤性鼓膜穿孔自然愈合的形态学研究及临床应用[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(5): 68-71.
- [7] Chari DA, Frumm SM, Akil O, et al. Cellular Dynamics in Early Healing of Mouse Tympanic Membranes[J]. Otol Neurotol, 2019, 40(2): e160-e166.
- [8] Lou ZC, Lou ZH, Zhang QP. Traumatic tympanic membrane perforations: a study of etiology and factors affecting outcome[J]. Am

- Jf Otolaryngol, 2012, 33(5): 549–555.
- [9] 楼正才, 胡云星, 何建国, 等. 外伤性鼓膜穿孔症状及愈合时间与穿孔部位关系[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2010, 17(10): 557–558.
 - [10] Lou ZC. The effects of everted or inverted edges on healing of traumatic-induced tympanic membrane perforations[J]. J Laryngol Otol, 2019, 133(12): 1092–1096.
 - [11] Yilmaz MS, Sahin E, Kaymaz R, et al. Histological study of the healing of traumatic tympanic membrane perforation after vivosorb and epifilm application[J]. Ear Nose Throat J, 2019, 145561319854320.
 - [12] Ma Y, Zhao H, Zhou X. Topical treatment with growth factors for tympanic membrane perforations: progress towards clinical application[J]. Acta Otolaryngol, 2002, 122(6): 586–599.
 - [13] Lou ZC, Lou Z. Efficacy of EGF and gelatin sponge for traumatic tympanic membrane perforations: a randomized controlled study[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 159(6): 1028–1036.
 - [14] Seonwoo H, Shin B, Jang KJ, et al. Epidermal growth factor-releasing radially aligned electrospun nanofibrous patches for the regeneration of chronic tympanic membrane perforations[J]. Adv Health Mater, 2019, 8(2): e1801160.
 - [15] Immich APS, Pennacchi PC, Naves AF, et al. Improved tympanic membrane regeneration after myringoplastic surgery using an artificial biograft[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 73: 48–58.
 - [16] Holmes D. Eardrum regeneration: membrane repair[J]. Nature, 2017, 546(7659): S5.
 - [17] 李树华, 邓伟, 王杰, 等. Rh-bFGF 在创伤性鼓膜穿孔中的临床应用[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2019, 27(3): 178–180.
 - [18] Kim SH, Jeong JY, Park HJ, et al. Application of a collagen patch derived from duck feet in acute tympanic membrane perforation[J]. Tissue Eng Regen Med, 2017, 14(3): 233–241.
 - [19] 郑立岗, 虞幼军, 刘振, 等. 耳内镜下自体真皮基质修补鼓膜大穿孔[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(2): 170–172.
 - [20] Parekh A, Mantle B, Banks J, et al. Repair of the tympanic membrane with urinary bladder matrix[J]. Laryngoscope, 2009, 119(6): 1206–1213.
 - [21] 丁锋, 王然然, 刘艳, 等. MEBO 棉片贴补治疗外伤性鼓膜大穿孔的临床分析[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(3): 392–395.
 - [22] 龙冬秋, 吴细黄. 沙棘油对鼓膜穿孔良性愈合的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2015, 23(8): 179, 181.
 - [23] 高茗, 张公团. 血竭蜈蚣油贴膜贴补治疗外伤性鼓膜穿孔 50 例[J]. 河南中医, 2019, 39(10): 1540–1543.
 - [24] Lou ZC, Lou ZH. A moist edge environment aids the regeneration of traumatic tympanic membrane perforations[J]. J Laryngol Otol, 2017, 131(7): 564–571.
 - [25] Lou Z. The effect of epidermal growth factor on the pseudo-healing of traumatic tympanic membrane perforations[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2019, S1808–8694(19): 30080–30081.
 - [26] Lou ZC. Dose- and starting time-dependent effect of the application of EGF to the regeneration of traumatic eardrum[J]. Acta Otolaryngol, 2019, 139(12): 1083–1089.
 - [27] Araujo MM, Murashima AA, Alves VM, et al. The topical use of insulin accelerates the healing of traumatic tympanic membrane perforations[J]. Laryngoscope, 2016, 126(1): 156–162.
 - [28] Liew LJ, Chen LQ, Wang AY, et al. Tympanic membrane derived stem cell-like cultures for tissue regeneration[J]. Stem Cells Dev, 2018, 27(10): 649–657.
 - [29] Liew LJ, Wang AY, Dilley RJ. Isolation of epidermal progenitor cells from rat tympanic membrane[J]. Methods Mol Biol, 2019, 2029: 247–255.
 - [30] Ong HT, Redmond SL, Marano RJ et al. Paracrine activity from adipose-derived stem cells on in vitro wound healing in human tympanic membrane keratinocytes[J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(6): 405–418.
 - [31] Goncalves S, Bas E, Langston M, et al. Histologic changes of mesenchymal stem cell repair of tympanic membrane perforation[J]. Acta Otolaryngol, 2017, 137(4): 411–416.
 - [32] Jang CH, Ahn S, Lee JW, et al. Mesenchymal stem cell-laden hybrid scaffold for regenerating subacute tympanic membrane perforation[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 72: 456–463.
 - [33] Tachibana T, Kariya S, Orita Y et al. Spontaneous closure of traumatic tympanic membrane perforation following long-term observation[J]. Acta Otolaryngol, 2019, 139(6): 487–491.
 - [34] Gülşen S, Arıcı M. Endoscopic transcanal versus conventional microscopic tympanoplasty in treatment of anterior tympanic membrane perforations[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(12): 3327–3333.
 - [35] Gun T, Sozen T, Boztepe OF, et al. Influence of size and site of perforation on fat graft myringoplasty[J]. Auris Nasus Larynx, 2014, 41(6): 507–512.
 - [36] 甘忠, 王承华, 李靖, 等. 自体脂肪组织在鼓膜修补术中的应用观察[J]. 中华全科医学, 2014, 12(11): 1736–1738.
 - [37] 杨启梅, 张文, 韩想利, 等. 耳内镜下耳屏软骨-软骨膜治疗鼓膜穿孔的临床研究[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(6): 778–782.
 - [38] Iso-mustajärvi M, Dietz A, Löppönen H. Myringoplasty quality control is necessary: comparison of surgical results of two consecutive series in a single institution[J]. J Int Adv Otol, 2018, 14(1): 135–139.
 - [39] 宋冰, 袁琴. 微波治疗外伤性鼓膜穿孔临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(1): 51–52.

(收稿日期: 2019–12–26)

本文引用格式: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. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202006023

Cite this article as: FENG Ruirui, CHAI Xiangbin. Treatment and research progress of traumatic tympanic membrane perforation[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020, 26(6): 707–711. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202006023