

异体人脱细胞真皮基质在阴茎体型尿道下裂手术中的临床应用*

陈惠新¹ 曾彦恺² 陈海冰¹ 王智谋¹ 沈剑锋¹ 陈跃东²

[摘要] 目的:探讨异体人脱细胞真皮基质(human acellular dermal matrix, HADM)在阴茎体型尿道下裂手术中的治疗效果。方法:回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 12 月在福建中医药大学附属漳州市中医院和厦门大学附属第一医院收治的 58 例初治阴茎体型尿道下裂患儿的临床资料,其中 30 例采用尿道板纵切卷管成形尿道术(tubularized incised-plate urethroplasty, TIP)治疗,28 例采用 TIP+异体 HADM 覆盖术治疗,比较 2 种手术的治疗效果。结果:采用 TIP 术后出现尿道外口轻度回缩 6 例,需再次手术的尿道皮肤瘘 8 例,尿道狭窄 0 例;采用 TIP+异体 HADM 覆盖术后出现尿道外口轻度回缩 6 例,需再次手术的尿道皮肤瘘 2 例,尿道狭窄 0 例。2 种术式需再次手术的尿道皮肤瘘发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),尿道外口轻度回缩发生率、尿道狭窄发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:异体 HADM 作为新成型尿道的“保护层”可有效减少阴茎体型尿道下裂手术中尿瘘发生率。

[关键词] 尿道下裂;异体人脱细胞真皮基质;尿道板纵切卷管成形尿道;尿道皮肤瘘

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.09.014

[中图分类号] R693 **[文献标志码]** A

Clinical application of allogeneic human acellular dermal matrix in penile corporal and urethral reconstruction surgery

CHEN Huixin¹ ZENG Yankai² CHEN Haibing¹ WANG Zhimou¹
SHENG Jianfeng¹ CHEN Yuedong²

(¹Department of Urology, Zhangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Zhangzhou, Fujian, 363000, China; ²Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University)

Corresponding author: CHEN Yuedong, E-mail: chen yuedong8@126.com

Abstract Objective: To explore the therapeutic effect of allogeneic human acellular dermal matrix(HADM) in penile corporal and urethral reconstruction surgery for patients with penile hypospadias. **Methods:** We compared the surgical outcomes between 30 cases treated with tubularized incised-plate urethroplasty(TIP) and 28 cases treated with TIP combined with HADM coverage from January 2019 to December 2022 in Zhangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine and The First Affiliated Hospital of Xiamen University. **Results:** In the TIP group, there were 6 cases of mild retraction of the external urethral orifice and 8 cases of urethral cutaneous fistula requiring reoperation, with no cases of urethral stricture. In the TIP+HADM group, there were 6 cases of mild retraction of the external urethral orifice and 2 cases of urethral cutaneous fistula requiring reoperation, with no cases of urethral stricture. The incidence of urethral cutaneous fistula requiring reoperation showed a statistically significant difference between the two surgical methods($P < 0.05$), while the rates of mild retraction of the external urethral orifice or urethral stricture showed no statistically significant difference($P > 0.05$). **Conclusion:** Allogeneic HADM as a "protective layer" for neourethra can effectively reduce the incidence of urethral fistula in penile corporal and urethral reconstruction surgery for patients with penile hypospadias.

Key words hypospadias; allogeneic human acellular dermal matrix; tubularized incised-plate urethroplasty; urethral cutaneous fistula

尿道下裂是一种常见的先天性尿道异常,男性新生儿尿道下裂发生率为 0.3%~0.5%^[1-2],近年

来有逐步增多趋势。尿道下裂表现为 3 种主要的解剖异常:尿道开口解剖位置异常、阴茎下弯、异常分布的包皮。尿道下裂按照尿道外口的位置,临床分为 4 型:阴茎头型、阴茎体型、阴囊型、会阴型。尿道下裂患者的治疗目标是重新伸直阴茎以恢复正常的性功能,以及使新的尿道开口位于阴茎头远

*基金项目:福建省自然科学基金项目(No:2023J011854)
¹福建中医药大学附属漳州市中医院泌尿外科(福建漳州, 363000)

²厦门大学附属第一医院泌尿外科
通信作者:陈跃东, E-mail: chen yuedong8@126.com

端,可站立排尿。收集 2019 年 1 月—2022 年 12 月福建中医药大学附属漳州市中医院和厦门大学附属第一医院收治 58 例初治阴茎体型尿道下裂患儿,按照术中有无运用异体人脱细胞真皮基质(human acellular dermal matrix, HADM)覆盖新成型尿道分为 2 组,并对 2 组患儿的临床治疗效果进行分析比较,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析福建中医药大学附属漳州市中医院泌尿外科及厦门大学附属第一医院泌尿外科 2019 年 1 月—2022 年 12 月收治的 58 例初治阴茎

体型尿道下裂患儿的临床资料。纳入标准:所有的患儿均为初治阴茎体型尿道下裂(包括阴茎远段型、阴茎中段型、阴茎近段型)且阴茎下弯为轻度($<30^\circ$)。排除标准:既往有过阴茎的手术史患儿。所有患儿的治疗均采用一期阴茎伸直+尿道成形术,按照手术方式的不同分为 A、B 组,A 组采用尿道板纵切卷管成形尿道术(tubularized incised-plate urethroplasty, TIP)治疗 30 例,B 组采用 TIP+异体 HADM 覆盖术治疗 28 例,2 组患儿的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患儿一般情况比较

组别	年龄/月	阴茎下弯角度/ $^\circ$	尿道缺损长度/cm	随访时间/月
A 组	25±13	18.6±9.5	1.9±0.6	5.8±3.5
B 组	23±9	17.8±8.1	1.8±0.5	5.6±3.1
<i>t</i>	2.086	1.376	1.526	1.275
<i>P</i> 值	0.093	0.285	0.225	0.334

1.2 方法

A 组采用 TIP,手术操作过程:患儿气静复合全身麻醉下,取平卧位,5-0 聚丙烯不可吸收缝合线纵行贯穿阴茎头作为牵引,先用无菌标记笔标记尿道板切口线,沿切口线在尿道板两侧做纵行平行切开直至阴茎头部尿道沟,近端绕尿道口后会合,呈 U 型,保留的尿道板宽度在 1.0~1.2 cm,尿道板做适当的游离,以便能缝合管状;在距冠状沟 0.5 cm 处阴茎背侧,环状切开包皮至 Buck 筋膜的浅面,在此层面游离脱套背侧包皮,然后游离脱套腹侧包皮至阴茎基底部,充分清除阴茎腹侧限制阴茎伸直的纤维条索组织,充分伸直阴茎,在阴茎根部扎橡皮筋阻断血流,人工勃起试验评估阴茎伸直情况,如阴茎伸直不满意,采用阴茎背侧白膜折叠术即用单针 5-0 的聚丙烯不可吸收缝线贯穿阴茎背侧白膜大约 5 mm 的距离而后打结,基本可以达到伸直阴茎的作用。阴茎头尿道沟切口继续深层切开,达阴茎海绵体表面,适当游离阴茎头两侧翼,使之能覆盖新成形的尿道,尿道板正中纵行切开,深度达阴茎海绵体表面,进一步拓展尿道板宽度,自尿道外口插入 6F~8F 硅胶管,6-0 单股微乔线连续内翻缝合游离的尿道板成管至阴茎头,游离腹侧包皮下筋膜组织覆盖加固新成形的尿道,用阴茎头两侧翼包绕尿道无张力对合,用 5-0 微乔线缝合成形阴茎头,新成形的尿道外口与阴茎头间断缝合;转移背侧包皮皮瓣适当裁剪后,覆盖阴茎腹侧,用 5-0 微乔线间断缝合包皮切口,硅胶管剪好侧孔,位置调整满意后,固定于阴茎头部,用凡士林纱布、碘伏纱布覆盖阴茎切口,外加弹力自粘绷带加压包扎,术后 5 d 拆除包扎换药,术后 10~12 d 拔

除硅胶管,试行排尿。

B 组采用 TIP+异体 HADM 覆盖术,手术操作过程:TIP 术后,选取适合异体脱细胞真皮基质皮片并裁剪,将裁剪后的异体脱细胞真皮基质皮片覆盖于新成形尿道并固定于阴茎海绵体白膜数针,游离腹侧包皮下筋膜组织及转移背侧包皮皮瓣等处理同 A 组手术步骤。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A 组术后出现尿道外口轻度回缩 6 例,需再次手术的尿道皮肤瘘(urethrocutaneous fistula, UCF)8 例,尿道狭窄 0 例;B 组术后出现尿道外口轻度回缩 6 例,尿道狭窄 0 例;需再次手术的 UCF 2 例(拔除尿道支架管后出现 UCF 4 例,覆盖新尿道的异体 HADM 外露,经 1~2 周的换药处理后其中 2 例漏尿停止,瘘口愈合,另 2 例仍持续漏尿,需再次手术修补 UCF)。2 种术式需再次手术的 UCF 发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),尿道外口轻度回缩发生率、尿道狭窄发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

尿道下裂是小儿泌尿生殖系统常见的先天性畸形,其病因可能有多种因素参与这个机制,如内分泌紊乱、基因缺陷、环境因素等。尿道下裂不仅会导致患儿排尿功能和生殖功能的障碍,而且影响

患儿心理发育,造成家庭巨大压力,提高尿道下裂的治愈率,减少术后的并发症,无论对患者、社会均具有重要意义。手术治疗仍是尿道下裂唯一手段,目前观念认为尿道下裂畸形应该在患儿能意识到他的先天畸形之前进行修复,避免患儿自我形象和情感发育受到不利影响,文献认为修复的最佳年龄为6~18个月^[3]。

迄今为止有关尿道下裂修复手术方式的报道多达300余种,然而,这些技术中都没有一种被认为是金标准的^[4-5]。采取何种手术方式取决于尿道开口的位置、修复的复杂性、技术修改和外科医生的经验^[6-9]。目前针对阴茎体型的尿道下裂的患者治疗,临床上常采用的手术方式除了经典的横行带蒂岛状包皮瓣手术(Duckett手术),还有尿道口基底蒂皮瓣加盖术(Mathieu手术)、带蒂岛状皮瓣加盖法(Onlay island flap)、TIP也称为Snodgrass法,其中TIP自Snodgrass^[10]1994年提出用于治疗尿道下裂后,该术式广泛应用于临床,取得满意疗效及预后。因该术式具有取材便利、操作简单、并发症少等优点,目前成为治疗远端型尿道下裂的常用术式之一^[11-15]。从尿道下裂手术修复的角度而言,尿道成形术是整个治疗过程最关键、最困难的步骤,也是目前研究的主要方向,但不管采取哪种修复尿道下裂方式,术后都有一定并发症发生如尿道外口回缩、UCF、尿道狭窄、尿道憩室及阴茎下弯复发等,其中UCF是尿道下裂修复术后最常见的并发症之一,国内外有关尿道下裂修复术后UCF发生率的报道有较大的差异,目前公认的发生率为15%~30%,即使术者技术熟练,其发生率也在5%~10%^[16],局部感染、缺血、水肿,伤口裂开、术中操作和组织处理不当被认为是导致这种并发症的原因之一^[17-18]。UCF往往需要再次进行矫正手术,这增加了患儿麻醉和手术并发症的风险,以及潜在的经济和心理负担,如何降低UCF的发生率对医患双方具有重大意义。

据文献报道,尿道下裂修复过程中在新成形尿道与皮肤之间插入额外的屏障层,即覆盖材料,可有效降低UCF的发生率^[19-21]。以往临床常采用的覆盖材料来自于自体,自体材料包括包皮及阴囊的皮下浅筋膜瓣即Dartos筋膜瓣、去上皮化皮瓣、海绵体组织、睾丸鞘膜瓣、带蒂精索外筋膜瓣等。由于尿道下裂患儿常伴有阴茎的皮肤发育不良或者既往有过手术史,另外过度分离包皮皮下筋膜,可能导致皮肤缺血坏死,从而导致手术失败,而自体远端移植获取带来额外的术后疼痛和并发症的风险,从而影响自体材料的使用。这促使人们寻找一种覆盖材料,可以提供类似的伤口愈合支持,同时也可供所有患者使用,故生物辅助尿道覆盖物(BAUCs)由此应运而生,目前有报道的技术较成熟的BAUCs主要有3种:脱细胞基质(AM)、组织

黏合剂(TAs)和自体富含血小板的血浆或纤维蛋白(PRP/PRF)。

本研究使用的BAUCs是脱细胞真皮基质(acellular dermal matrix,ADM),ADM分为同种、异种2类。异种ADM:猪来源ADM,牛来源ADM。同种ADM的特点:①取自健康人体皮肤组织,经去表皮、脱细胞处理;②细胞外基质成分、形态和三维结构得以保留;③可以诱导患者自身细胞长入,快速修复机体损伤和缺失的组织;④无刺激性、无毒性、无细菌生长、无明显免疫排斥反应;⑤更好的组织相容性;⑥异物反应小。研究表明,植入后同种ADM不会被宿主组织替代,并且自体组织可以长入其中,因此可以取代缺失或萎缩的自身组织。植入初期,因其保留细胞外基质形态、三维结构和成分具有多孔性,故不影响移植物的营养,而且因没有细胞成分,不会因为细胞供血不足引起代谢障碍,导致细胞炎症反应及坏死。后期,由于其特殊的制作工艺,残留的细胞外基质结构可以增进自身血管在移植材料内的迅速生长,故比自身组织的愈合能力更好。

通过本研究对比,使用同种异体ADM覆盖新成形尿道组可有效降低UCF发生率,在尿道外口轻度回缩发生率、尿道狭窄发生率比较差异无统计学意义。而且使用同种异体ADM覆盖新成形尿道组有4例在拔除尿道支架管后出现UCF,覆盖新尿道的异体HADM外露,但其中2例经1~2周的换药处理后尿漏停止,瘘口愈合,这说明同种ADM在局部组织缺损的修复与重建具有良好的疗效,它的作用机理与其生物学特性有关,同种异体ADM是异体皮肤组织通过生物化学及生物组织工程技术处理后,去除表皮、脱细胞,保留细胞外基质中的胶原蛋白、弹力纤维,具有三维立体构架,植入患者后宿主细胞在支架黏附生长,分泌新的细胞外基质,形成自身组织,从而完成局部组织修复与重建。同种异体ADM通过脱细胞处理,可最低限度减少宿主免疫排斥反应,具有更好的组织相容性。另外本研究A组患儿采用阴茎腹侧皮下筋膜单层覆盖新成形尿道,B组采用同种ADM+阴茎腹侧皮下筋膜双层覆盖新成形尿道,这也可能是B组术后UCF发生率降低原因之一。国外一项荟萃分析表明^[22],使用BAUCs可能会降低尿道下裂手术后的UCF发生率,而且使用BAUCs+Dartos筋膜瓣与单纯使用BAUCs对比似乎更具优势,这个结果支持了这个原则:层次越多越好。

综上所述,尽管尿道下裂修复的技术不断改进,但术后UCF的形成仍然是一个重大的挑战。同种异体HADM作为新成型尿道的“保护层”可有效减少阴茎体尿道下裂手术后UCF发生率,并且不会增加尿道外口回缩及尿道狭窄等其他并发症的发生率,而且同种异体HADM组织相容性

好、无排斥反应,在局部组织缺损的修复与重建具有良好的疗效,可广泛应用临床。由于本次研究样本量不大,而且是在单一机构进行的,需要更多的临床研究数据及严格的前瞻性评估来验证这一益处。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gopal SC, Gangopadhyay AN, Mohan TV, et al. Use of fibrin glue in preventing urethrocutaneous fistula after hypospadias repair[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(10):1869-1872.
- [2] Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, et al. Familial co-aggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(3):187-192.
- [3] 刘楠,蔡春泉.尿道下裂的病因与诊疗现状[J]. *天津医科大学学报*, 2022, 28(1):108-111.
- [4] Keays MA, Dave S. Current hypospadias management: diagnosis, surgical management, and long-term patient-centred outcomes[J]. *Can Urol Assoc J*, 2017, 11(1-2Suppl):S48-S53.
- [5] Snodgrass W, Bush N. Primary hypospadias repair techniques: A review of the evidence[J]. *Urol Ann*, 2016, 8(4):403-408.
- [6] Baskin LS, Ebberts MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique[J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41(3):463-472.
- [7] Van der Horst HJ, De Wall LL. Hypospadias, all there is to know[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(4):435-441.
- [8] Appeadu-Mensah W, Hesse AA, Glover-Addy H, et al. Complications of hypospadias surgery: experience in a tertiary hospital of a developing country[J]. *Afr J Paediatr Surg*, 2015, 12(4):211-216.
- [9] Subramaniam R, Spinoit AF, Hoebeke P. Hypospadias repair: an overview of the actual techniques[J]. *Semin Plast Surg*, 2011, 25(3):206-212.
- [10] Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias[J]. *J Urol*, 1994, 151(2):464-465.
- [11] Taneli C, Tanriverdi HI, Genc A, et al. Tubularized reconstructed plate urethroplasty: An alternative technique for distal hypospadias repair[J]. *Urology*, 2021, 148:243-249.
- [12] Abdel-Hamid El-Hawy M, Ali MM, Abdelhamid AM, et al. Long-term outcome of non-stented tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias repair: a complication analysis[J]. *Cent European J Urol*, 2021, 74(4):595-600.
- [13] Zhang J, Zhu S, Zhang L, et al. The association between caudal block and urethroplasty complications of distal tubularized incised plate repair: experience from a South China National Children's Medical Center[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(5):2084-2090.
- [14] Galal M, Taha DE, Elabden KZ, et al. The Effect of Pre-Incision Urethral Plate Width and Glanular Width on the Outcome of Tubularized Incised Urethral plate repair surgery in Distal Penile Hypospadias, A prospective study[J]. *Urol J*, 2021, 19(1):50-55.
- [15] Ludovica D, Bianco M, Pelizzari A, et al. Self-reported outcomes after the onset of puberty in patients undergoing primary distal hypospadias repair by the tubularized incised plate technique combined with preputial reconstruction vs. circumcision: A norm related study[J]. *J Pediatr Surg*, 2021, 56(8):1411-1416.
- [16] 中华医学会小儿外科学分会泌尿学组.尿道下裂专家共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2018, 39(12):883-888.
- [17] Shenoy NS, Tiwari C, Gandhi S, et al. Efficacy of fibrin sealant as waterproof cover in improving outcome in hypospadias surgery[J]. *Afr J Paediatr Surg*, 2021, 18(4):215-218.
- [18] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement; an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372:n71.
- [19] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schwentner C, et al. Algorithm for optimal urethral coverage in hypospadias and fistula repair: a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2):293-298.
- [20] 黄鲁刚,张滩平.尿道板纵切卷管尿道成形术的应用再思考[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(12):1061-1065.
- [21] 任祯涛,张滩平.尿道下裂手术中覆盖材料的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(1):30-35.
- [22] Moran GW, Kurtzman JT, Carpenter CP. Biologic adjuvant urethral coverings for single-stage primary hypospadias repairs: A systematic review and pooled proportional meta-analysis of postoperative urethrocutaneous fistulas[J]. *J Pediatr Urol*, 2022, 18(5):598-608.

(收稿日期:2023-08-12)

(上接第 708 页)

- [12] Hsu SL, Fan CK, Liu HY. Obstructive hydronephrosis with secondary urosepsis[J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(4):e05689.
- [13] Tan N, Xu L, Wu J. Analysis of the Causes and Preventive Strategies of Urogenic Sepsis after Flexible Ureteroscopic Lithotripsy[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:5332101.
- [14] Orr A, Awad M, Johnson N, et al. Obstructing Ureteral Calculi and Presumed Infection: Impact of Antimicrobial Duration and Time From Decompression to Stone Treatment in Developing Urosepsis[J]. *Urology*, 2023, 172:55-60.
- [15] Fahmy A, Saad K, Sameh W, et al. Planned percutaneous nephrolithotomy in patients who initially presented with urosepsis: Analysis of outcomes and complications[J]. *Arab J Urol*, 2022, 20(1):36-40.
- [16] 刘余庆,卢剑,刘可,等.输尿管软镜治疗上尿路结石后全身炎症反应综合征的预测模型[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(12):923-927.

(收稿日期:2023-01-30)