

· 临床研究 ·

丙酸氟替卡松联合阿奇霉素对鼻窦炎并发鼻息肉术后疗效分析

邓碧凡

(广西壮族自治区贺州市人民医院耳鼻喉科 542899)

摘要:目的 观察并分析丙酸氟替卡松鼻喷剂联合阿奇霉素治疗慢性鼻窦炎并发鼻息肉术后的疗效。方法 选取 75 例鼻内镜手术治疗的慢性鼻窦炎、鼻息肉患者为研究对象,随机分为激素组,头孢组和联合组,每组 25 例。激素组术后给予丙酸氟替卡松鼻喷剂治疗,头孢组口服头孢丙烯胶囊治疗,联合组给予丙酸氟替卡松鼻喷剂联合阿奇霉素胶囊口服治疗。比较 3 组患者术后 3 个月症状改善,术腔上皮化时间及临床疗效。结果 治疗前、后 3 组患者的鼻塞、流涕、嗅觉障碍、头痛等主要症状均获得不同程度的改善。比较各差值,以头孢组分值改善幅度最小,低于激素组或联合组($P < 0.05$);联合组改善最明显,且 4 项症状评分均显著高于激素组($P < 0.05$)。3 组患者鼻内镜评分差值以头孢组最低,联合组改善最为明显($P < 0.05$);3 个月后头孢组仅 60% 完全上皮化,激素组为 84%,而联合组所有患者均恢复。6 个月后,综合主要症状及鼻内镜下黏膜的恢复程度,头孢组治愈率为最低,联合组治愈率最高,各组间两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$);头孢组复发率显著高于激素组和联合组($P < 0.05$)。结论 丙酸氟替卡松鼻喷剂联合阿奇霉素治疗可显著改善患者术后的主要症状,改善术腔黏膜上皮化过程,降低术后复发率。

关键词:丙酸氟替卡松;阿奇霉素;鼻窦炎;鼻息肉;治疗效果

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)34-4134-03

Analysis on therapeutic effect of fluticasone propionate combined azithromycin in chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery

Deng Bifan

(Department of Otolaryngology, People's Hospital of Hezhou City, Hezhou, Guangxi 542899, China)

Abstract: Objective Observe and analyze the therapeutic effect of fluticasone propionate combined azithromycin on chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery. **Methods** 75 patients with chronic sinusitis and /or nasal polyps who treated with endoscopic surgery previously were selected in this study. All patients were divided into FP group, cephalosporins group and combination group randomly. Each group contains 25 cases. CE group received cefradine, FP group received FP while combination group using FP combined AZ treatment. The comparison was made in respects of symptom and nasal mucosa improvement, clinical effect after 3 months. **Results** The symptom of patients in 3 groups all has improved after 3 months. Compare the improvement in 3 groups, the CE group made the least improvement while the combination group made the best improvement which is also better than FP group ($P < 0.05$). The CE group made the least improvement while the combination group made the best improvement in aspect of Endoscopic score difference. After 3 months, CE group has 60% entirely epithelization, while FP group 84% and combination group 100%. After 6 months, the CE group has the lowest cure rate while the combination group has the highest cure rate ($P < 0.05$). And the recurrence rate in CE group was higher than the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fluticasone propionate combined azithromycin on chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery could improve the epithelization and clinical effect, decrease the recurrence rate.

Key words: fluticasone propionate; azithromycin; chronic rhinosinusitis; nasal polyps; treatment outcome

慢性鼻窦炎、鼻息肉是鼻窦黏膜或鼻窦局部骨质炎症反应性疾病,在国内较为常见,其发病因素复杂,病理机制尚不完全明确,临床主要为药物、手术联合的综合治疗方案。鼻内镜手术目的主要是切除鼻窦新生物,恢复正常解剖学结构,从而为恢复鼻腔鼻窦的黏膜形态和功能提供有利环境,由于手术对鼻腔鼻窦黏膜具有一定的创伤,将引起术后的炎症反应^[1]。本院耳鼻喉科在鼻内镜术后采用丙酸氟替卡松鼻喷剂联合阿奇霉素口服治疗,较广谱抗菌药物或丙酸氟替卡松鼻喷剂局部治疗效果更为明显,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 1 月至 2012 年 6 月经鼻内镜手术治疗的慢性鼻窦炎并鼻息肉患者为研究对象,共计 75 例纳入本次研究。所有入选患者均有不同程度的鼻塞、流涕,不同程度的头痛、嗅觉减退等症,未合并心、脑血管疾病,无肝、肾功能受损,以及糖尿病等代谢性疾病。随机将患者分为

激素组、头孢组和联合组,每组 25 例。术前行鼻窦冠状位 CT 及鼻内镜检查,3 组患者的性别、年龄、病程等一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者均由同一治疗组完成手术,手术参照功能性内镜鼻窦手术(messerklinger)术式,根据病变范围切除息肉,钩突、筛泡,并处理中、下鼻甲,开放鼻窦。术后 2 周行鼻内镜检查并清理术腔,包括血、脓痂,黏脓性分泌物,吸破囊泡,每周 1 次。然后每 2 周 1 次,3 个月后每 4 周 1 次。激素组术后给予丙酸氟替卡松鼻喷剂治疗,每日 2 次,持续 12 周;头孢组口服头孢丙烯胶囊,500 mg,每日 1 次,疗程为 4 周;联合组给予丙酸氟替卡松鼻喷剂 12 周,并口服阿奇霉素胶囊,500 mg,每日 1 次,服用 3 d 停药 4 d,然后再服用 3 d,连续治疗 4 周。术后随访 12 个月,记录患者术后 3 个月主观症状的变化,鼻内镜下观察术腔情况。

1.3 评价标准 (1)参照视觉模拟评分法(visual analogue

scale/score, VAS) 分别在治疗前和治疗后 3 个月对 3 组患者的主要症状进行评分, 包括鼻塞、流涕、嗅觉障碍、头痛 4 个方面。(2) 参照内镜黏膜形态评分系统 (Lund-Mackay 评分法)^[2], 评价并记录 3 组患者治疗前和治疗 3 个月的术腔恢复情况, 无息肉记 0 分, 息肉仅在中鼻道内记 1 分, 息肉超过中鼻道记 2 分; 无水肿记 0 分, 轻度水肿记 1 分, 重度记 2 分; 无明显鼻漏记 0 分, 清亮、稀薄鼻漏记 1 分, 黏稠、脓性记 2 分。鼻内镜清理术腔期间观察黏膜上皮化恢复情况, 以黏膜表面恢复光滑, 窦口通畅, 且骨壁在黏膜的紧密覆盖下各部隆起轮廓清晰视为完全恢复, 记录各组患者上皮化完全时间。(3) 治疗 6 个月后评价疗效, 参照中华耳鼻咽喉头颈外科委员会制定的《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南》^[3], 治愈为鼻内镜检查未见黏、脓性分泌物, 黏膜完全上皮化, 窦口开放良好, 无水肿、囊泡生长; 患者鼻塞、头痛及流涕等主观症状消失。好转为鼻内镜下术腔大部分上皮化, 窦口开放良好, 但有少量黏、脓性分泌物及肉芽组织形成, 可有水肿、囊泡生长, 患者主观症状获得明显改善。复发为黏膜出现大范围息肉样变, 窦内见多个大小的息肉组织, 重度水肿, 伴有大量脓性分泌物。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 3 组患者主要症状、鼻内镜下黏膜的评分均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 根据各组治疗前、后的差值进行组间比较, 采用 *t* 检验, 疗效等计数资料的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者治疗前和治疗 3 个月后症状的 VAS 评分比较 治疗前、后 3 组患者的鼻塞、流涕、嗅觉障碍、头痛等主要症状均获得不同程度的改善。比较各差值发现, 以头孢组分值改善幅度最小, 均低于激素组和联合组 ($P < 0.05$); 联合组改善最明显, 且 4 项症状评分均显著高于激素组 ($P < 0.05$)。上述结果提示传统广谱抗菌药物用于鼻窦炎、鼻息肉术后效果低于丙酸氟替卡松鼻喷剂或联合阿奇霉素治疗, 而联合治疗可显著改善患者术后的主要症状, 见表 1。

表 1 3 组患者治疗前和治疗 3 个月后主要症状的 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	主要症状	治疗前	治疗 3 个月	差值
头孢组(n=25)	鼻塞	7.01±2.15	5.39±1.96	1.62±0.19
	流涕	7.65±1.98	5.03±1.21	2.62±0.77
	嗅觉障碍	5.87±2.18	4.72±1.79	1.15±.39
	头痛	4.45±2.12	3.38±1.57	1.07±0.55
激素组(n=25)	鼻塞	6.78±2.29	4.11±1.11	2.67±1.18 ^a
	流涕	7.62±2.15	3.53±1.21	4.09±0.94 ^a
	嗅觉障碍	5.84±3.31	3.98±2.15	1.86±1.16 ^a
	头痛	4.57±2.09	2.92±1.67	1.65±0.42 ^a
联合组(n=25)	鼻塞	7.10±2.39	3.01±1.65	4.09±0.74 ^{ab}
	流涕	7.68±2.32	2.11±1.12	5.57±1.21 ^{ab}
	嗅觉障碍	5.77±2.12	1.48±0.55	4.29±1.57 ^{ab}
	头痛	4.12±2.43	1.45±0.79	2.67±1.64 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与头孢组相同症状比较; ^b: $P < 0.05$, 与激素组相同症状比较。

2.2 3 组患者治疗 3 个月后鼻内镜评分、黏膜上皮化 (比例) 的比较 3 组患者鼻内镜评分差值以头孢组最低, 头孢组改善显著低于激素组和联合组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);

联合组改善最为明显, 评分差值高于激素组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 个月后头孢组仅 60% 完全上皮化, 激素组为 84%, 而联合组所有患者均恢复, 见表 2。

表 2 3 组患者治疗 3 个月后鼻内镜评分、上皮化的比较

组别 (n=25)	鼻内镜评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)			黏膜上皮化 [n(%)]
	治疗前	治疗 3 个月	差值	
头孢组	4.45±0.48	1.87±0.35	2.58±0.13	15(60.0)
激素组	4.35±0.45	1.12±0.21	3.23±0.24 ^a	21(84.0) ^a
联合组	4.37±0.51	0.61±0.19	3.76±0.32 ^{ab}	25(100.0) ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与头孢组比较; ^b: $P < 0.05$, 与激素组比较。

2.3 3 组患者术后 6 个月疗效的比较 治疗 6 个月后, 综合主要症状及鼻内镜下黏膜的恢复程度, 头孢组治愈率为最低, 联合组治愈率最高, 各组间两两比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 头孢组复发率显著高于激素组和联合组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。上述结果提示术后采用广谱抗菌药物治疗复发率较高, 临床疗效低于糖皮质激素喷鼻或联合阿奇霉素治疗, 见表 3。

表 3 3 组患者术后 3 个月疗效的比较 [n(%)]

组别(n=25)	治愈	有效	复发
头孢组	16(64.0)	4(16.0)	5(20.0)
激素组	20(80.0) ^a	4(16.0)	1(4.0) ^a
联合组	24(96.0) ^{ab}	1(4.0)	0(0.0) ^a

^a: $P < 0.05$, 与头孢组比较; ^b: $P < 0.05$, 与激素组比较。

3 讨 论

鼻内镜术后 2 周是手术创面形成干痂, 术腔分泌物较多的阶段, 术后 3~6 周为黏膜恢复期, 由于术腔创面修复, 鼻窦黏膜呈炎性增生过程, 组织内炎症细胞、纤维组织渗出, 鼻内镜下可见水肿、囊泡样改变等, 均属于术后正常的病理过程^[4], 这段时间定期鼻内镜清洁, 术腔抗感染治疗, 对于术后黏膜恢复具有重要意义。此期感染或者炎症未得到控制常引起肉芽组织过度增生、囊泡样变、窦腔黏膜水肿、中鼻道瘢痕粘连等病理改变, 直接影响其功能恢复, 影响手术效果。

本次研究对鼻窦炎、鼻息肉术后患者采用头孢拉定胶囊口服, 或丙酸氟替卡松喷鼻, 或者丙酸氟替卡松喷鼻联合阿奇霉素胶囊口服治疗, 对比 3 种治疗方式在主要症状、鼻内镜下黏膜恢复及术后 6 个月的疗效等方面的效果, 以头孢组获益最低, 联合组获益最高。头孢组患者鼻内镜下评分显著低于另外 2 组, 部分患者术腔内可见大量分泌物和囊泡, 水肿明显, 窦口狭窄或闭锁, 完全上皮化患者为 60%, 提示头孢拉定胶囊这类广谱抗菌药物对于术后预防感染, 控制炎症作用较差。有学者研究证实慢性鼻窦炎、鼻息肉术后 30%~80% 的患者在术腔可检测到细菌生物膜^[5-6], 生物膜可拮抗宿主免疫系统的防御机制, 而且对头孢类或阿莫西林等抗菌药物具有抗药性, 故术后采用这类抗菌药物口服难以获得预期效果^[7]。有报道认为术腔黏膜上皮化恢复过程将影响术后嗅觉功能恢复, 当嗅区黏膜严重瘢痕化或病理变性, 将引起感觉神经性嗅觉障碍。促进创面愈合及黏膜上皮化是慢性鼻窦炎、鼻息肉术后治疗的重点。

丙酸氟替卡松鼻喷剂是糖皮质激素类药物, 可有效抑制嗜酸粒细胞、T 淋巴细胞、炎性因子产生, 降低毛细血管渗出, 是

术后首选的局部治疗药物,不良反应较低。大量临床报道证实术腔局部使用糖皮质激素类药物能显著抑制炎症过程,消除组织水肿的作用,通过拮抗变态反应,抑制嗜酸性粒细胞聚集,有效的抑制术腔内囊泡、息肉再生,维持窦口引流通畅,从而促使黏膜不断向上皮化正常发展。还有学者在临床研究中指出,皮质类固醇激素吸入治疗可提高患者术腔上皮细胞的恢复程度,而未采用激素治疗的上皮细胞恢复较慢,且容易引起息肉复发^[8]。本研究与之相符,激素组鼻内镜下评分差值显著高于对照组,黏膜上皮化程度也较高,因此该组患者主要症状也得到明显的改善。但鼻内镜下观察,仍有个别患者炎症未控制,水肿明显、渗出较多,上皮化迹象较低,随访 6 个月后 4 例有效,1 例复发,提示黏膜炎症迁延存在,鼻腔鼻窦黏膜始终未完全上皮化。

国内外学者使用大环内酯类抗菌药物治疗鼻窦炎、鼻息肉,研究中发现该类药物不但具有显著的抗菌效果,还可通过特殊的机制调节免疫系统,达到局部抗炎,改善纤毛功能的作用^[9-11]。体外研究和动物实验提示,大环内酯类抗菌药物可调节免疫控制鼻内炎症,缩短黏膜传输时间,加速中性粒细胞凋亡过程,减少炎症反应时间^[12-13],还有学者认为大环内酯类药物可影响嗜酸性粒细胞、中性粒细胞的脱颗粒过程^[7],抑制细胞毒性介质的释放。有学者对慢性鼻窦炎患者术后给予阿奇霉素治疗,并分析黏膜中细胞核因子- κ B 亚基 p65 亲和肽(NF- κ B p65)和白细胞介素 8(IL-8)的表达水平,结果提示阿奇霉素可抑制或减少 NF- κ B(炎性反应的中枢)和 IL-8 的表达,还有学者发现阿奇霉素可直接作用于鼻窦炎、鼻息肉患者黏膜炎性细胞和介质,下调肿瘤坏死因子、干扰素等的释放,增强纤毛活动,摆动幅度,促使分泌物排出^[14-15],上述调节机制均有利于提高鼻窦炎、鼻息肉患者术后上皮化恢复过程。本次研究与之相符,联合组各项症状均获得显著改善,所有患者均在 3 个月达到完全上皮化,未出现复发或治疗不敏感病例。随着对糖皮质激素作用机制研究的不断深入,有学者指出人体内存在糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),是糖皮质激素发挥生理、药理学作用的中介物,其表达水平的高低在一定程度上影响了丙酸氟替卡松鼻喷剂的治疗效果^[16]。本研究认为激素组复发或上皮化恢复较慢的患者可能与 GR 的表达有关,而阿奇霉素联合丙酸氟替卡松鼻喷剂治疗是否会提高受体的表达或者其他机制影响上皮化恢复过程,尚需进一步研究分析。

参考文献:

- [1] 刘中立,梁传余.鼻内镜治疗慢性鼻窦炎鼻息肉术后术腔上皮修复过程中组织病理学观察[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(23):923-925.
- [2] Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis[J]. Rhinology,1993,31(3Pt2):183-184.

- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学会鼻科学组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(1):6-7.
- [4] Xu G, Jiang H, Li H, et al. Stages of nasal mucosal transitional course after functional endoscopic sinus surgery and their clinical indications[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,2008,70(2):118-123.
- [5] Psaltis AJ, Ha KR, Beule AG, et al. Confocal scanning laser microscopy evidence of biofilm in patients with chronic rhinosinusitis [J]. Laryngoscope, 2007, 117 (7): 1302-1306.
- [6] Healy DY, Leid JG, Sanderson AR, et al. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2008,138(5):641-647.
- [7] 韩德民,王彤.大环内酯类药物治疗慢性鼻及鼻窦炎的新认识[J].中国医学文摘:耳鼻咽喉科学,2009,24(3):143-146.
- [8] 覃丽玲.应用糖皮质激素对促进鼻内镜术后局部上皮化影响[J].中华实用诊断与治疗,2010,24(11):1120-1121.
- [9] Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2006,116(2):189-193.
- [10] 彭小伟,谭国林.大环内酯类药物在鼻内镜下鼻窦术后的运用[J].中国全科医学,2010,13(12):1344-1346.
- [11] 胡亿文,宋文光,曹磊,等.长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素及鼻腔冲洗治疗复发性鼻窦炎的疗效[J].广东医学,2012,33(20):3159-3160.
- [12] Cervin A, Kalm O, Sandkull P, et al. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2002,126(5):481-489.
- [13] Górski NP, Krzeski A. Medical management of chronic rhinosinusitis with macrolides[J]. Pol Merkur Lekarsk, 2005,19(111):490-493.
- [14] 许庚,王德云.慢性鼻-鼻窦炎-大环内酯类药物治疗新概念[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(1):3-5.
- [15] 龙庆亮,汪银凤.大环内酯类药物在慢性鼻-鼻窦炎中的应用[J].安徽医学,2010,31(1):81-82.
- [16] 卫红齐,李泽卿,王秋萍.鼻-鼻窦黏膜中糖皮质激素受体的研究进展[J].医学研究生学报,2007,20(4):434-437.

(收稿日期:2013-09-28 修回日期:2013-10-10)

(上接第 4133 页)

- [13] Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study[J]. PLoS One, 2013,8(6):e66991.
- [14] Beerhorst K, Tan J, Tan IY, et al. Dual-energy X-ray ab-

sorptiometry versus quantitative ultrasonography in diagnosing osteoporosis in patients with refractory epilepsy and chronic antiepileptic drug use[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis,2013,5(2):59-66.

(收稿日期:2013-09-15 修回日期:2013-10-18)