

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.021

鼻窦内窥镜治疗慢性鼻窦炎术后应用盐酸氨溴索和地塞米松雾化吸入对疗效、血清 IL-5 和 IL-12 水平的影响

张治成, 杨 晓, 杨晓刚

(河南中医学院第一附属医院耳鼻喉科, 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨鼻窦内窥镜术后应用盐酸氨溴索和地塞米松经鼻雾化吸入治疗慢性鼻窦炎的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 1—12 月于该院接受鼻窦内窥镜手术治疗的 140 例慢性鼻窦炎患者作为研究对象。术后对照组给予地塞米松经鼻雾化吸入, 观察组则联合盐酸氨溴索经鼻雾化吸入。采用视觉模拟评分评价患者主观症状严重程度, Lund-Kennedy 评分评价鼻内镜及鼻窦 CT 检查结果, 测定血清白细胞介素(IL)-5 和 IL-12 水平。**结果** 所有患者均成功完成手术。两组患者术后均未出现严重不良反应。观察组总有效率显著高于对照组(97.1% vs. 88.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在鼻窦炎术后相关症状方面, 与对照组相比, 观察组流涕、鼻塞、面部疼痛或胀痛、头痛、嗅觉减退等症状的 VAS 评分均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在术后复查过程中, 观察组鼻内镜评分及鼻窦 CT 评分均明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在术后血清学指标测定方面, 治疗后, 观察组血清 IL-5 和 IL-12 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 鼻窦内窥镜术后应用盐酸氨溴索联合地塞米松经鼻雾化吸入治疗慢性鼻窦炎疗效较好, 还可降低 IL-5 和 IL-12 水平。

[关键词] 鼻窦内窥镜; 盐酸氨溴索; 地塞米松; 白细胞介素; 慢性鼻窦炎

[中图分类号] R765

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)17-2372-03

Impact of ambroxol hydrochloride and dexamethasone by nasal spray inhalation on efficacy and serum IL-5 and IL-12 levels after endoscopic sinus surgery in treating chronic sinusitis

Zhang Zhicheng, Yang Xiao, Yang Xiaogang

(Department of ENT, First Affiliated Hospital, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of using ambroxol hydrochloride and dexamethasone by nasal spray inhalation after endoscopic sinus surgery in treating chronic sinusitis. **Methods** One hundred and forty patients with chronic sinusitis receiving endoscopic sinus surgery in our hospital from January 2014 to December 2014 were selected as the research subjects. After surgery, the control group was given dexamethasone nasal spray inhalation, while the observation group was given ambroxol hydrochloride and dexamethasone by nasal spray inhalation. The curative efficacy, the score of visual analogue scale(VAS) was adopted to evaluate the subjective symptoms severity and the nasal endoscopy and CT examination results were evaluated by the Lund-Kennedy score. The serum levels of IL-5 and IL-12 were detected in the two groups. **Results** All cases were successful completed surgery and no severe adverse reactions appeared after surgery. The observation group had a total effective rate of 97.1%, which was significantly higher than 88.6% in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). In the aspects of sinusitis related symptoms after operation, compared with the control group, the VAS scores of nasal discharge, nasal obstruction, cheek pain, headache and hyposmia in the observation group were significantly decreased, the difference was statistically significant($P < 0.05$). In the postoperative re-examination process, the score of assessment of nasal endoscopic score and paranasal sinuses CT score in the observation group were significantly decreased, the difference was statistically significant($P < 0.05$). In the serological indicator determination, serum levels of IL-5 and IL-12 after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Using ambroxol hydrochloride combined with dexamethasone by nasal spray inhalation after endoscopic sinus surgery has good efficacy in treating chronic sinusitis, can decrease serum levels of IL-5 and IL-12.

[Key words] endoscopic sinus surgery; ambroxol hydrochloride; dexamethasone; interleukin; chronic sinusitis

慢性鼻窦炎是耳鼻喉科的常见病和多发病, 以鼻塞、脓鼻涕、头痛、面颊疼痛或胀痛等为主要临床症状, 病程迁延, 症状顽固, 反复发作, 较难治愈^[1-2]。近年来, 鼻窦内窥镜手术逐渐应用于慢性鼻窦炎患者中, 并取得了良好疗效。但是, 手术会损伤鼻腔的黏液纤毛清除系统, 降低手术疗效^[3]。欧洲鼻窦炎和鼻息肉诊疗指南(EPOS 2012 版)指出, 术后鼻腔局部用药是提高慢性鼻窦炎疗效的一个关键环节^[4], 联合用药以提高疗效

成为一种临床趋势。然而, 关于鼻窦内窥镜术后联合用药方案却尚无标准可循。此外, IL-5 和 IL-12 水平与慢性鼻窦炎发生、发展和鼻黏膜病变密切相关, 如何调节机体白细胞介素(IL)水平也成为改善患者疗效和预后的重要目标, 相关研究却仍属于空白领域。本研究旨在探讨鼻窦内窥镜术后应用盐酸氨溴索联合地塞米松雾化吸入对慢性鼻窦炎临床疗效、血清 IL-5 和 IL-13 水平的影响, 以期为该疾病的治疗提供一定参考

依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1—12 月于本院接受鼻窦内窥镜手术治疗的 140 例慢性鼻窦炎患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组 70 例和观察组 70 例。纳入标准:(1)符合慢性鼻窦炎的相关诊断标准^[5];即有鼻塞、脓鼻涕、头痛等临床表现,症状持续时间大于或等于 2 年且每年大于或等于 12 周,鼻内镜检查可见中鼻道、下、中鼻甲黏膜水肿,鼻道不同程度阻塞,CT 检查可见单个或多个鼻窦黏膜改变。并排除入组前应用糖皮质激素及盐酸氨溴索药物、药物过敏、严重心肺、肾功能不全及依从性差等患者。所有入组病例对具体治疗方案知情同意,自愿参与本研究。对照组男 39 例,女 31 例,年龄 19~50 岁,平均(38.4±7.2)岁,病程 2~10 年,平均(5.6±2.1)年,伴鼻息肉 29 例。观察组男 40 例,女 30 例,年龄 20~52 岁,平均(38.9±8.3)岁,病程 2~12 年,平均(6.2±2.0)年,伴鼻息肉 31 例。对照组和观察组性别、年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均给予鼻窦内窥镜手术治疗,具体操作:全身麻醉状态下进行手术治疗,均选择 Messerklinger 术式,开放病变鼻窦,解除鼻腔阻塞,尽可能保留正常鼻窦黏膜。术后常规应用抗菌药物预防感染。对照组术后给予地塞米松经鼻超声雾化吸入,具体方案:地塞米松注射液 5.0 mg(成都天台山制药有限公司,国药准字 H51020723)+生理盐水 10 mL,超声雾化吸入,每天 2 次,持续 30 d。观察组术后给予盐酸氨溴索联合地塞米松经鼻超声雾化吸入,具体方案:盐酸氨溴索注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字 H20133163) 30 mg+地塞米松注射液 10 mg+生理盐水 10 mL,超声雾化,每天 2 次,连续应用 30 d。

1.2.2 疗效评价与观察指标 随访 6 个月,进行疗效评价。完全控制:治疗后患者临床症状完全消失,内镜复查见窦口开放良好,窦腔黏膜水肿完全消失,未见黏性或者黏脓性等分泌物,上皮化状况良好;部分控制:治疗后患者临床症状显著改善,但未完全消失,内镜复查可见窦腔黏膜部分区域水肿、肥厚或肉芽肿组织形成,并且可见少量分泌物;未控制:治疗后患者临床症状无明显缓解,内镜复查可见黏膜充血、水肿或组织增生,窦口开放不良,可见黏性或者黏脓性分泌物。其中完全控制和部分控制均为治疗有效。治疗前后,根据视觉模拟量表(VAS)^[6]对患者主观症状进行评分,Lund-Mackay 评分法^[7]进行鼻内镜及鼻窦 CT 评分,两者分值越高,病变程度越重。采用酶联免疫吸附试验(试剂盒均购自北京精美生物公司)检测所有患者术前及治疗后血清 IL-5 和 IL-12 水平。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 16.0 对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 所有患者均成功完成手术。两组患者术后均未出现严重不良反应。观察组和对照组总有效率分别为 97.1% 和 88.6%,观察组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗后症状 VAS 评分比较 治疗后,与对照组相比,观察组流涕、鼻塞、面部疼痛或胀痛、头痛、嗅觉减退等症状的 VAS 评分明显降低,组间比较差异均有统计学意义($P<$

0.05)。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	完全控制	部分控制	未控制	总有效率
对照组	70	49(70.0)	13(18.6)	8(11.4)	62(88.6)
观察组	70	57(81.4)	11(15.7)	2(2.8)	68(97.1)
χ^2					3.88
P					0.049

表 2 两组治疗后症状 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	流涕	鼻塞	面部疼痛或胀痛	头痛	嗅觉减退
对照组	70	3.65±1.12	2.82±1.24	1.83±0.76	1.95±0.81	2.20±1.07
观察组	70	1.71±0.98	1.96±0.77	1.20±0.85	1.14±0.53	1.88±0.76
t		10.91	4.93	4.62	7.00	2.04
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.043

2.3 两组治疗后鼻内镜评分及鼻窦 CT 评分比较 治疗后,观察组鼻内镜评分及鼻窦 CT 评分均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗后鼻内镜评分及鼻窦 CT 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	鼻内镜评分	鼻窦 CT 评分
对照组	70	2.91±0.42	5.31±1.25
观察组	70	2.12±0.45	3.98±0.94
t		10.74	7.11
P		0.000	0.000

2.4 两组治疗前后血清 IL-5 和 IL-12 水平比较 治疗前,两组患者血清 IL-5 和 IL-12 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。然而,治疗后对照组和观察组 IL-5、IL-12 水平均显著降低,观察组 IL-5 和 IL-12 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 IL-5 和 IL-12 水平比较(pg/mL)

组别	n	IL-5	IL-12
对照组	70 治疗前	13.9±2.4	7.4±2.3
	70 治疗后	5.6±1.6 ^a	5.2±1.9 ^a
观察组	70 治疗前	13.7±2.8	7.6±2.7
	70 治疗后	3.3±1.4 ^{ab}	3.8±1.6 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

3 讨论

慢性鼻窦炎是在感染、免疫功能低下、解剖异常等多种因素作用下出现的一种鼻窦黏膜慢性持续性炎症疾病,临床上常见,发病率高,其反复发作的鼻塞、流涕、头痛等症状大大降低患者的生活质量^[8]。随着内镜技术的发展,功能性鼻窦内窥镜手术治疗已经成为慢性鼻窦炎的一种有效治疗手段,该手术能够在清除不同程度病变的基础上,尽可能保留正常黏膜及结构,形成良好通气及引流,促进黏膜形态功能恢复,从而治愈鼻

窦炎^[9]。然而,手术过程中,黏膜会不可避免受到损害,不利于黏膜功能恢复而降低手术疗效^[10]。此外,欧洲鼻窦炎和鼻息肉立场文件(EPOS 2012 版)指出术后用药可以使鼻窦炎治疗药物效能增加,从而提高临床疗效^[4]。然而,关于术后鼻窦炎药物选择和用药方式的选择尚无标准可循,其疗效及预后亟需进一步研究。

地塞米松是一种糖皮质激素,具有抑制炎症细胞聚集、溶酶体酶释放、炎症介质合成释放等多种作用,能够明显抑制鼻腔黏膜炎性反应,从而减轻黏液纤毛系统损害,促进鼻腔黏膜形态功能恢复,改善慢性鼻窦炎临床症状^[11]。李瑞红^[12]研究显示,鼻窦炎患者鼻内镜术后应用地塞米松鼻喷超声能够显著减轻炎性反应,提高手术疗效,明显优于生理盐水鼻喷冲洗。盐酸氨溴索是一种黏液调节剂和黏液促排剂,可以有效调节鼻腔黏膜分泌物性状,降低黏液黏稠度,加强纤毛摆动,促进黏液排出^[13]。而且,该药物能够刺激表面活性物质分泌,减轻炎性反应及氧化应激对黏膜损害,进一步促进鼻腔黏膜功能恢复^[14]。经鼻腔雾化吸入鼻腔和黏膜对药物的弥散吸收率显著增高。本研究中,两组患者鼻窦内窥镜手术均成功,且术后无严重不良反应。随访 6 个月,与术后单用地塞米松雾化吸入组相比,联合应用盐酸氨溴索组患者治疗总有效率显著提高,流涕、鼻塞、面部疼痛或胀痛、头痛、嗅觉减退等症状的 VAS 评分、鼻内镜评分及鼻窦 CT 评分均明显降低,结果表明术后应用盐酸氨溴索与地塞米松雾化吸入可显著提高慢性鼻窦炎疗效,能够有效改善患者临床症状,促进鼻腔黏膜形态功能恢复。分析原因,一方面地塞米松具有强大的抗炎作用,能够有效减轻鼻腔黏膜水肿及渗出;另一方面,盐酸氨溴索具有较强的黏液调节、促进黏液排出、抗炎及抗氧化应激等多种作用,可以促进黏液排出,增强纤毛运动,保持鼻腔清洁,并减轻炎症及氧化应激造成的黏膜损害,上述两种药物联合可以从多个方面发挥协同作用,促进鼻腔黏膜功能恢复,从而改善临床症状。

IL-5 是一种重要的细胞因子,对嗜酸性粒细胞具有重要的趋化与激活作用。此外,IL-5 还能提高血管内皮细胞上调黏附分子,从而使嗜酸性粒细胞聚集并黏附于病灶部位。有研究显示,鼻窦炎患者血清 IL-5 水平较健康人群显著升高^[15],IL-5 水平的升高可能在一定程度上促使嗜酸性粒细胞向鼻黏膜局部聚集而加重炎性反应。IL-12 对机体免疫反应具有重要的调节作用,部分研究显示 IL-12 可能参与了鼻黏膜慢性炎症的发生和发展^[16],然而其具体的分子机制尚不清楚,可能是 IL-12 通过增强患者自身免疫细胞功能而发挥加强其局部炎性反应的结果。因此,降低鼻窦炎患者血清 IL-5 和 IL-12 水平可在一定程度上提高鼻窦炎临床疗效。本研究发现,对于鼻窦炎患者而言,鼻窦内窥镜术后应用盐酸氨溴索联合地塞米松雾化吸入治疗可显著降低患者血清 IL-5 和 IL-12 水平,而这也可能是其显著提高鼻窦炎疗效的重要机制之一。

鼻窦内窥镜术后应用盐酸氨溴索联合地塞米松经鼻雾化吸入治疗慢性鼻窦炎效果良好,能够明显缓解临床症状,促进鼻腔黏膜功能恢复,临床上值得进一步研究。

参考文献

[1] Macri GF, Greco A, Marinelli C, et al. Evidence and role

of autoantibodies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014, 27(2): 155-161.

- [2] 陈新野,张春林,洪海裕,等. 败丹黄灌洗液鼻腔灌洗对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后的临床疗效影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(2): 180-185.
- [3] 汪东,方平. 鼻内镜手术治疗非侵袭性真菌性鼻窦炎的临床研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2014(3): 405-407.
- [4] 李华斌,史剑波,许庚,等. 2012 年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书解读[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(10): 877-880.
- [5] 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分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008 年)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(1): 6-7.
- [6] Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117(3): 35-40.
- [7] Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 1995, 167(1): 17-21.
- [8] 汪普,赵俐菁,张志利,等. 玉屏风散对老年慢性鼻窦炎患者炎症因子水平及免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(8): 2134-2136.
- [9] 黄艳霞,高红燕. 鼻窦炎合剂在功能性鼻内窥镜术后的应用[J]. *中国基层医药*, 2014, 21(24): 3709-3710.
- [10] 马晓峰,陈冬,柴丽. 龙血竭散在鼻窦内窥镜手术中作用的临床分析[J]. *实用医学杂志*, 2014(12): 2013-2014.
- [11] 李国贤,郭永康,齐佳,等. 两种鼻腔冲洗方法在功能性鼻窦内窥镜术后的效果比较[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(6): 48-51.
- [12] 李瑞红. 慢性鼻窦炎鼻内镜术后行不同鼻窦灌注液冲洗的临床效果分析[J]. *中国医学创新*, 2013, 9(26): 106-107.
- [13] 孙旭鸯,林子升. 氨溴索口服液治疗慢性儿童鼻窦炎 50 例[J]. *中国药业*, 2012, 21(5): 75-76.
- [14] 徐英霞,于磊,常英杰,等. 鼻窦炎口服液口服及雾化吸入治疗儿童慢性鼻窦炎的临床观察[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2012, 20(3): 205-206.
- [15] 李登敏,尹慧,童敏,等. 血清 IL-5、TNF- α 与慢性鼻-鼻窦炎的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(8): 773-775.
- [16] 申迹,洪苏玲. 鼻黏膜炎症血清 IL-12 和 IL-4 水平及扫描电镜观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(20): 913-917.

(收稿日期:2017-03-07 修回日期:2017-05-11)