

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.20.012

鼻窦内窥镜术辅助低剂量克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效及对血清 TIgE、ECP、炎性因子的影响

余琳,毕瑞鹏,张卫杰

(河南省直第三人民医院耳鼻喉科,郑州 450006)

[摘要] **目的** 分析鼻窦内窥镜手术(鼻内镜术)辅助低剂量克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎(CRS)的疗效及对血清总免疫球蛋白 E (TIgE)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、炎性因子的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在该院治疗的 56 例 CRS 患者分为两组,每组 28 例。常规组患者采用鼻内镜术与常规抗菌药物治疗,观察组患者在常规组基础上辅助低剂量克拉霉素治疗。分析两组患者治疗的疗效及血清 TIgE、ECP、炎性因子水平变化。**结果** 治疗后,观察组患者总有效率为 92.85%,高于常规组的 71.43% ($\chi^2=4.383, P=0.036$),同时患者流涕、鼻塞、头痛、嗅觉减弱及面部疼痛各症候积分低于常规组,且组内比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组患者 TIgE、ECP、炎性因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 水平及 Lund-kennedy 评分均低于常规组,且组内比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 鼻内镜术辅助低剂量克拉霉素抗炎作用显著,明显改善慢性鼻-鼻窦炎的疗效。

[关键词] 克拉霉素;慢性鼻-鼻窦炎;鼻内镜术;总免疫球蛋白 E;嗜酸性粒细胞阳离子蛋白;炎性因子

[中图分类号] R856.76 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)20-2689-03

Efficacy of endoscopic sinus surgery combined with low-dose clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis and its effect on serum TIgE, ECP and inflammatory factors

YU Lin, BI RuiPeng, ZHANG Weijie

(Department of Otolaryngology, the Third People's Hospital of Henan, Zhengzhou, Henan 450006, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy of sinus endoscopic surgery (nasal endoscopy) assisted low-dose clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS) and serum total immunoglobulin E (TIgE), eosinophil cationic protein (ECP), the influence of inflammatory factors. **Methods** A total of 56 patients with CRS who were treated in this hospital between January 2016 and January 2017 were selected. Divided the patients into two groups, 28 cases in each group. The patients in the conventional group were treated with endoscopic surgery and antibiotics, and the patients in the observation group were assisted with low-dose clarithromycin treatment on the basis of the conventional group. The efficacy of treatment and serum levels of TIgE, ECP, and inflammatory factors were analyzed. **Results** After treatment, the total effective rate was 92.85% in the observation group, which was higher than 71.43% in the conventional group ($\chi^2=4.383, P=0.036$). Compared with the conventional group, the scores of runny nose, nasal congestion, headache, olfactory sensation, and facial pain were lower, there was statistical significant difference between the two groups ($P<0.05$); the TIgE, ECP, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 levels and Lund-kennedy scores in the observation group were lower, there was statistical significant difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Nasal endoscopy assisted low-dose clarithromycin has significant anti-inflammatory effects, and it improves the efficacy of chronic rhinosinusitis.

[Key words] clarithromycin; chronic rhinosinusitis; nasal endoscopy; total immunoglobulin E; eosinophil cationic protein; inflammatory factor

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)临床表现为鼻塞、嗅觉下降等,病情反复发作,长期发展可诱发其他严重疾病^[1]。与传统手术路径不同,鼻窦内窥镜手术(鼻内镜术)可彻底清除病灶并扩张鼻窦开口,维护鼻腔鼻窦结构和功能正常,保障创伤较小

的情况下改善 CRS 临床病症,使患者尽早康复^[2]。但该手术在治疗炎症反应方面存在极大局限,会出现一些不良反应。CRS 病因复杂,炎性因子是导致 CRS 的重要因素^[3]。近年来,已发现如鼻渊舒、克拉霉素等多种药物可减轻黏膜炎症,改善通气^[4]。目前对于

鼻内镜术辅助克拉霉素治疗 CRS 报道不多,尤其对 CRS 相关炎症作用机理研究更少。本文采用鼻窦内窥镜术辅助克拉霉素治疗 CRS 探究其疗效,同时深入分析血清总免疫球蛋白 E (TIgE)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)及相关炎症因子对 CRS 的诊断价值与作用机理,以期为临床 CRS 的治疗提供临床经验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在本院治疗的 56 例 CRS 患者。纳入标准^[6]:(1)年龄大于 20 岁;(2)头面部沉重、疲倦、记忆力衰减;(3)表现脓涕、嗅觉减弱、鼻痒等症状,每年持续 13 周以上;(4)化学相干断层扫描技术(OCT)下呈高密度鼻窦,厚黏膜;(5)鼻内镜检查表现鼻黏膜水肿,鼻腔阻塞。排除标准^[6]:(1)内分泌疾病及近期使用激素类疾病者;(2)妊娠期者、精神病者、心肝肾等障碍者;(3)患恶性肿瘤者;(4)相关治疗药物过敏者;(5)3 个月内接受手术者。所有患者分为两组,每组 28 例。观察组男 14 例,女 14 例;平均年龄(35.63±2.04)岁;17 例合并鼻息肉者,11 例未合并者;依据病史、内窥镜检查及鼻窦 CT 扫描对 CRS 分期:8 例 I 期,10 例 II 期,11 例 III 期;常规组男 16 例,女 12 例;平均年龄(36.17±2.11)岁;14 例合并鼻息肉者,14 例未合并者;同上对 CRS 分期:8 例 I 期,12 例 II 期,9 例 III 期。两组患者一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究入选患者均签署知情同意书,研究方法通过本院伦理委员会批准。

1.2 方法 常规组:患者采用鼻窦内窥镜术与术后服用阿莫西林/克拉维酸钾胶囊(哈药集团制药总厂,国药准字 H20163264)治疗,每天 3 次,2 片/次,服用 5 d。患者在全身麻醉后行 Messerklinger 术,开放鼻窦后,用圈套器和鼻息肉钳摘取或切除病变部位,并疏通鼻腔阻塞,保留正常鼻窦黏膜。术后给予常规药物抗感染,3 d 后清洗鼻腔,15 d 后清理血痂与分泌物,恢复黏膜系统和改善鼻腔引流功能。

观察组:在常规组治疗的基础上,术后 1 d 服用 250 mg/d 低剂量克拉霉素(浙江海翔药业股份有限公司,国药准字 H20163083)治疗,每天 1 次,2 片/次,疗程为 12 周。服药期间避免服用其他药物,注意休息和避免过度劳累,预防上呼吸道感染。

1.3 评定指标 分别测定两组患者治疗前和治疗 3 个月后的以下指标。疗效评定标准^[7]:痊愈为临床症状基本消失,恢复良好;显效为临床症状明显改善;有效为临床症状部分改善,窦腔黏膜分泌物较少;无效为临床症状无变化,甚至加重[总有效率=(治愈+显效+有效)/总人数×100%]。采用 Lund-kennedy 评分法(共计 12 分):包括息肉、水肿与鼻漏 3 方面,每方面无异常计 0 分,轻度计 1 分,重度计 2 分。评分

越高表示病情越严重。同时对两组患者面部疼痛、嗅觉减弱、头痛、鼻塞及流涕等临床症状进行症候评分:无症状(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)、重度(3 分)。采集两组患者清晨空腹静脉血 2 mL,经 3 000 r/min 离心 5 min。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)使用美国 BeckmanArray 360 全自动蛋白测定仪测量肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 及 TIgE、ECP 水平,其中相关试剂购自上海森雄且严格按照仪器说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,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 两组患者治疗后总有效率比较 观察组患者总有效率为 92.85%,高于常规组的 71.43%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2=4.383, P=0.036$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗后总有效率比较[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
常规组	28	6(21.43)	7(25.00)	7(25.00)	8(28.57)	20(71.43)
观察组	28	8(28.57)	10(35.71)	8(28.57)	2(7.14)	26(92.85)

2.2 两组患者治疗前后 Lund-kennedy 评分及血清 TIgE、ECP 水平比较 治疗前,两组患者 TIgE、ECP 水平及 Lund-kennedy 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者明显低于常规组,且组内比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后各炎症因子水平变化分析 治疗前,两组患者炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-8 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者明显低于常规组,且组内比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后证候积分比较 治疗前,两组患者面部疼痛、嗅觉减弱、头痛、鼻塞及流涕症候积分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者明显低于常规组,且组内比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者治疗前后 Lund-kennedy 评分及血清 TIgE、ECP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	TIgE (Ku/L)	ECP (ng/L)	Lund-kennedy 评分(分)
常规组	28	治疗前	83.54±9.69	6.96±1.14	10.13±2.71
		治疗后	62.73±6.91*	5.46±1.04*	4.76±2.46*
观察组	28	治疗前	83.37±9.62	7.01±1.23	10.29±2.67
		治疗后	51.09±6.21*#	3.95±0.90*#	3.03±2.35*#

*: $P<0.05$, 与同组治疗前比较; #: $P<0.05$, 与常规组治疗后比较

表 3 两组治疗前后各细胞因子水平变化分析($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	TNF- α (ng/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (ng/mL)
常规组	28	治疗前	3.74 \pm 0.67	53.65 \pm 14.81	14.89 \pm 3.99	409.63 \pm 52.16
		治疗后	2.31 \pm 0.41*	34.13 \pm 11.04*	9.22 \pm 2.19*	322.63 \pm 36.36*
观察组	28	治疗前	3.88 \pm 0.66	52.21 \pm 14.39	15.02 \pm 4.05	408.23 \pm 51.74
		治疗后	1.29 \pm 0.41*#	27.15 \pm 10.43*#	5.06 \pm 1.31*#	253.46 \pm 27.85*#

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与常规组治疗后比较

表 4 两组患者治疗前后证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	流涕	鼻塞	头痛	嗅觉减弱	面部疼痛
常规组	28	治疗前	2.78 \pm 0.79	2.65 \pm 0.89	2.06 \pm 0.79	2.89 \pm 0.90	2.01 \pm 0.85
		治疗后	1.88 \pm 0.51*	1.33 \pm 0.24*	1.41 \pm 0.34*	1.62 \pm 0.58*	1.22 \pm 0.46*
观察组	28	治疗前	2.83 \pm 0.86	2.71 \pm 0.90	2.01 \pm 0.81	2.38 \pm 0.95	2.08 \pm 0.90
		治疗后	1.21 \pm 0.32*#	0.95 \pm 0.19*#	0.97 \pm 0.20*#	1.26 \pm 0.41*#	1.04 \pm 0.32*#

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与常规组治疗后比较

3 讨论

CRS 因病情迁延反复难愈成为临床常见的慢性炎性疾病。据文献报道, CRS 发病率为 8%~15%, 且以 0.3% 的速度逐年上升, 占慢性疾病第 8 位^[8]。近年来, CRS 的治疗方法不断改进, 创伤性小、可视性强及操作简便的功能性鼻内镜术成为目前治疗 CRS 的有效方法。在 CRS 发展中, 接近 45.0% 的 CRS 患者发生变态反应影响鼻内镜术的疗效。同时约 50% 的 CRS 患者鼻腔黏膜表面还存在着天然的细菌生物膜, 鼻内镜手术也不能完全清除这层生物膜^[9]。研究显示, 部分患者采用常规抗炎抗菌药物治疗的效果欠佳, 主要由于细菌生物膜可免疫宿主^[10], 故临床上除采用鼻内镜术还需辅助合适的抗菌药物治疗来提高 CRS 的疗效, 而 CRS 病情发展还与炎症作用相关, 故控制炎症与灭菌是改善鼻窦内镜术疗效的关键。

鼻内镜手术不仅可清除病变部位, 也最大限度地保留正常黏膜与组织结构, 维护鼻腔正常通气, 保障鼻窦生理功能。克拉霉素是大环内酯类的抗菌药物, 具有选择性强, 生物利用度高, 起效快, 抗炎强度高, 不良反应少的特点, 不仅可破坏或阻碍细菌生物膜的形成, 还可抑制炎症细胞和炎症因子, 减轻鼻窦炎症作用^[11]。本研究结果显示, 鼻内镜手术患者辅助克拉霉素的总有效率高于鼻内镜手术结合常规抗菌抗炎的总有效率。朱利红等^[12]研究口服 250 mg 克拉霉素治疗患者的有效率为 93.88%, 且安全性与费用低, 显示克拉霉素的作用突出, 与本文有相似结果。这也是由于克拉霉素发挥抗菌抗炎与抗生物膜效果。同时, 本研究还显示 Lund-kennedy 评分在治疗后明显下降, 以及患者面部疼痛、嗅觉减弱、头痛、鼻塞及流涕的症候积分明显降低, 均说明辅助克拉霉素效果突出, 可减轻息肉、水肿与鼻漏等症状, 疗效突出。

IL-8 主要生物学功能是趋化激活嗜碱性与中性粒细胞而释放溶酶体, 在组织中聚集造成正常组织损

伤, 而炎症细胞的浸润可引起 IL-8 水平上升。临床证明, 克拉霉素能抑制 IL-8 的分泌与中性粒细胞的浸润, 实现抑制炎症反应^[13]。TNF- α 除肿瘤免疫调节作用外, 与 IL-8 机制类似, 也可趋化中性粒细胞及浸润局部的作用, 触发炎症反应, 杀伤病原体^[14]。IL-1 β 可介导炎症, 调控免疫活性细胞, 发挥核心作用。MAMILOS 等^[15]研究发现, 以上炎症因子是造成 CRS 的重要炎症因子。TNF- α 水平上升, 会刺激淋巴细胞产生 IL-6、IL-8 等因子, 加剧炎症反应。本研究结果显示, 鼻内镜术辅助克拉霉素患者的以上炎症因子水平在治疗后明显下降, 表明其疗效显著。这是因为鼻内镜术在保障鼻窦基本功能结构的前提下, 克拉霉素抗菌抗炎作用降低炎症因子水平, 抑制炎症反应。KUBOTA 等^[16]通过对 IL-6 深入机制探究也表明以上结果。此外, STEPHANIE 等^[17]发现 ECP 是嗜酸性粒细胞特异性标志的强碱性颗粒蛋白, 参与变态反应, 能反映嗜酸性粒细胞的活化状态, 而 TIgE 水平可反映某些变应原刺激情况。故本研究对 TIgE 与 ECP 水平进行检测来分析变态反应程度, 结果显示 TIgE、ECP 水平均明显下降, 表明治疗过程中变态反应被有效抑制。

综上所述, 鼻内镜术辅助克拉霉素可降低 Lund-kennedy 评分与血清 ECP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-8 水平, 抗炎作用显著, 明显提高慢性鼻-鼻窦炎的临床疗效。

参考文献

- [1] 曹武, 关兵, 王莹, 等. 鼻内镜治疗慢性侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎 61 例的临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(7): 570-572.
- [2] 柴龙, 李军, 杜波, 等. 鼻窦内窥镜治疗老年慢性鼻窦炎患者的临床效果分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(13): 1839-1841.

- regulating the return to pre-pregnancy weight[J]. *J Physiol Anthropol*, 2016, 35(1):26.
- [7] ALBERICO S, MONTICO M, BARRESI V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study [J]. *BMC*, 2014, 14(1):23.
- [8] ABENHAIM H A, KINCH R A, MORIN L, et al. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 275(1):39-43.
- [9] LI N, LIU E, GUO J, et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82310.
- [10] YU Z, HAN S, ZHU J, et al. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61627.
- [11] YANG S, PENG A, WEI S, et al. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and birth weight: a cohort study in china [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e130101.
- [12] MCCLOSKEY K, PONSONBY A L, COLLIER F, et al. The association between higher maternal pre-pregnancy body mass index and increased birth weight, adiposity and inflammation in the newborn [J]. *Pediatr Obes*, 2018, 13(1):46-53.
- [13] CHEN Y, LI G, RUAN Y, et al. An epidemiological survey on low birth weight infants in China and analysis of outcomes of full-term low birth weight infants [J]. *BMC*, 2013, 13(1):242.
- [14] MORITANI T, AKAMATSU Y. Effect of Exercise and Nutrition upon Lifestyle-Related Disease and Cognitive Function [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2015, 61 (Supplement):S122-124.
- [15] MURABAYASHI N, SUGIYAMA T, ZHANG L, et al. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 169(1):39-44.
- [16] WILSON R M, MESSAOUDI I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418(1):134-142.
- [17] CHENG Y K, LAO T T, SAHOTA D S, et al. Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2013, 120(3):249-253.
- [18] 束莉, 李李, 博庆丽, 等. 孕晚期营养对新生儿出生体质量的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2010, 45(5):694-696.

(收稿日期:2017-11-28 修回日期:2018-02-21)

(上接第 2691 页)

- [3] STEVENS W W, PETERS A T. Immunodeficiency in chronic sinusitis; Recognition and treatment [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(2):115-118.
- [4] REYCHLER G, COLBRANT C, HUART C, et al. Effect of Three-Drug delivery modalities on olfactory function in chronic sinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(3):549-555.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年, 昆明) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(2):92-94.
- [6] 胡双, 游学俊, 陈瑾瑾, 等. VEGF 在伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中的表达及克拉霉素对其的调节作用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(5):303-305.
- [7] 冯勇军, 王明婧, 曾春荣. 克拉霉素与功能性鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎的效果比较 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(8):1892-1893, 1896.
- [8] BA L, DU J T, LIU F, et al. Distinct inflammatory profiles in atopic and nonatopic patients with chronic rhinosinusitis accompanied by nasal polyps in western China [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(4):346-358.
- [9] COMACLE P, BELAZ S, JEGOUX F, et al. Contribution of molecular tools for the diagnosis and epidemiology of fungal chronic rhinosinusitis [J]. *Med Mycol*, 2016, 54(8):794-800.
- [10] 刘小凤, 丁跃明. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者上颌窦微生物感染的类型对鼻内镜手术近期疗效的影响 [J]. *广东医学*, 2015, 36(2):227-229.
- [11] YURESH N M, BASSIOUNI A, KEEN M, et al. Long-term outcomes for the endoscopic modified lothrop/draf III procedure; A 10-year review [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(1):43-49.
- [12] 朱利红, 杜广清, 石宝玉, 等. 小剂量克拉霉素与鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎的疗效与安全性比较 [J]. *中国药房*, 2015, 26(15):2059-2061.
- [13] DECONDE A S, MACE J C, LEVY J M, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(3):550-555.
- [14] 汪武, 姚红兵. 小儿慢性鼻-鼻窦炎的细菌培养及药物敏感观察 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(27):3580-3581, 3620.
- [15] HAMILOS D L. Pediatric chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(6):414-420.
- [16] KUBOTA K, TAKENO S, TARUYA T, et al. IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 46(1):36.
- [17] STEPHANIE S M, FERENC E H, CHARLESNIKA T M, et al. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis; A Systematic review and meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(1):57-69.

(收稿日期:2017-12-22 修回日期:2018-03-11)