

• 论 著 •

修正性鼻内镜手术联合克拉霉素治疗复发性慢性鼻-鼻窦炎疗效研究

陆小虎, 李星玉, 王 平, 江 华, 张 秋

(重庆市红十字会医院/江北区人民医院耳鼻咽喉科 400020)

摘要:目的 探讨修正性鼻内镜手术联合克拉霉素治疗复发性慢性鼻-鼻窦炎(RCRS)的疗效。方法 根据治疗方法的不同,将 2009 年 12 月至 2015 年 6 月诊治的 62 例 RCRS 患者分为单独修正性鼻内镜手术组(单独组)和修正性鼻内镜手术联合克拉霉素组(联合组),每组各 31 例。比较两组患者临床疗效及其他指标。结果 治疗后两组患者鼻塞、流涕、头痛和嗅觉减退评分均显著改善($P<0.05$),联合组鼻塞、流涕、头痛和嗅觉减退评分均明显低于单独组($P<0.05$)。联合组治疗有效率为 90.32%,明显高于单独组的 64.52%($P<0.05$)。疗程结束后,两组患者黏膜纤毛传输速率水平显著升高($P<0.05$),联合组黏膜纤毛传输速率改善程度优于单独组($P<0.05$)。联合组术腔清洁时间和上皮化时间明显短于单独组($P<0.05$)。结论 修正性鼻内镜手术后予以克拉霉素可显著提高 RCRS 临床疗效。

关键词:修正性鼻内镜手术; 克拉霉素; 复发性慢性鼻-鼻窦炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.013 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)13-1778-03

Effects of modified endoscopic sinus surgery combined clarithromycin in treatment of refractory chronic rhinosinusitis

LU Xiaohu, LI Xingyu, WANG Ping, JIANG Hua, ZHANG Qiu

(Department of Otorhinolaryngological, Chongqing Red Cross Hospital/Jiangbei District People's Hospital, Chongqing 400020, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of modified endoscopic sinus surgery combined clarithromycin in treatment of refractory chronic rhinosinusitis(RCRS). **Methods** Between December 2009 and June 2015, 62 cases of RCRS patients were chosen and randomly divided into modified endoscopic sinus surgery group(single group) and modified endoscopic sinus surgery plus clarithromycin group(combined group), with 31 cases in each group. Clinical efficacy and other indicators were compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of olfactory dysfunction, headache, nasal congestion and runny nose in the two groups were significantly improved($P<0.05$), and the scores of olfactory dysfunction, headache, nasal congestion and runny nose of combined group were significantly lower than single group($P<0.05$). The effective rate of combined group was 90.32%, higher than the 64.52% of single group($P<0.05$). At the end of the treatment, the rate of mucosal cilia transmission was significantly higher than before in both groups($P<0.05$), and the improvement of combined group was significantly better than single group($P<0.05$). The clean time and epithelial time of combined group were significantly shorter than single group($P<0.05$). **Conclusion** Modified endoscopic sinus surgery combined with clarithromycin could significantly improve the clinical curative effect of patients with RCRS.

Key words: modified endoscopic sinus surgery; clarithromycin; refractory chronic rhinosinusitis

慢性鼻-鼻窦炎(CRS)是耳鼻喉科常见病和多发病,易迁延不愈或反复发作,即复发性 CRS(RCRS),严重影响患者生活质量^[1]。目前,CRS 主要治疗方法是鼻内镜手术,手术成功率可达 60%~90%,但仍有 10%~15%的患者因复发而需再行鼻内镜手术,即修正性鼻内镜手术^[2]。RCRS 多与细菌持续感染、炎症或应激反应等紧密相关,因此术后控制炎症可能具有提高 RCRS 疗效的作用^[3]。克拉霉素是十四元环大环内酯类抗菌药物,可结合细菌核糖体亚单位而抑制相应蛋白的生成,发挥抑菌或杀菌作用^[4]。本研究以 62 例 RCRS 患者为研究对象,探讨修正性鼻内镜手术联合克拉霉素治疗 RCRS 的疗效。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 12 月至 2015 年 6 月本科室收治的 RCRS 患者 62 例,男 39 例、女 23 例,年龄 21~62 岁,平均(35.58±8.45)岁;行常规鼻内镜和鼻窦冠状位 CT 检查明确病变程度与范围,符合《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南》相关标准确诊为 RCRS;所有患者均为 RCRS 伴鼻息肉类型。病变

部位:中鼻甲 14 例、筛窦 15 例、额窦 9 例、上颌窦 11 例、鼻中隔 7 例、钩突 4 例、其他 2 例。传统鼻腔-鼻窦手术史:1 次者 12 例、2 次者 8 例、3 次者 4 例;前期鼻内镜手术史:1 次 19 例、2 次 12 例、3 次者 7 例。术前检查:鼻中隔偏曲 16 例、中鼻甲与鼻腔外侧壁粘连 10 例、泡性中鼻甲 15 例、上颌窦口阻塞 11 例、窦性未开发或瘢痕粘连 10 例。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者和家属均知情同意本研究,并签署知情同意书。根据治疗方法将 62 例患者分为单独修正性鼻内镜手术组(单独组)和修正性鼻内镜手术联合克拉霉素组(联合组),每组各 31 例。两组患者年龄、性别、病变部分、手术史等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均在全身麻醉下行鼻内镜手术,以中鼻道前穹窿、鼻中隔、后鼻孔上穹窿、眶下嵴、上颌窦口、纸样板的解剖位置为手术标志,采用德国狼牌公司鼻内镜手术器械和成像系统,切除残留的钩突,开放前组筛窦,由前至后尽可能完全切除息肉样组织。行额窦修正术时,首先于鼻内镜下辨

别额突,破开气房,切除息肉,吸出额窦内脓性液体,进一步做窦口形成术。当上颌窦口狭窄或窦腔内存有积脓时,从下鼻甲上缘处行上颌窦自然开口扩大;当窦内有息肉形成时,经上颌窦自然开口不能完全摘除时,将中、下鼻道联合开窗,彻底清除病灶,重建窦内自然通道;当筛窦隐窝病变较广或蝶窦口闭锁时,自后鼻孔上穹窿垂直向上延伸,在上鼻甲后下部处寻找窦

口开放蝶窦口,并向下扩大,清除窦内脓性液体及息肉,术中尽可能保存正常黏膜组织,术后采用纳吸棉或膨胀海绵填塞术腔,定期复查鼻内镜,冲洗鼻腔,清理囊泡、纤维性粘连或痂皮等,并予以适量的激素鼻用辅助治疗。联合组患者在术后予以克拉霉素片(浙江震元制药有限公司,国药准字 H20058305) 250 毫克/次,每天 2 次,疗程持续 4 周。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性比例 (%)	病变部位(n)							手术史(n)			前期鼻内镜手术史(n)		
				中鼻甲	筛窦	额窦	上颌窦	鼻中隔	钩突	其他	1 次	2 次	3 次	1 次	2 次	3 次
单独组	31	34.93±9.06	58.06	6	7	5	5	4	3	1	6	5	2	10	6	2
联合组	31	35.76±8.27	67.74	8	8	4	6	3	1	1	6	3	2	9	6	5
t/ χ^2	—	0.582	0.622	1.697							0.336			1.237		
P	—	0.694	0.430	0.945							0.845			0.539		

注:—表示无数据。

1.2.2 临床疗效评定 依据《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南》制定的标准及视觉模拟评分表(VAS)对评估临床疗效^[5-6]。VAS 评分采用 0~10 共 11 个数字,对鼻塞、流涕、嗅觉减退和头痛予以评分。疗效判定标准如下。(1)治愈:临床症状全部消退,窦性开口良好,黏膜上皮化且无脓性分泌物,VAS 评分为 0 分;(2)有效:临床症状显著改善,黏膜部分水肿或伴有肉芽组织形成,有少量脓性分泌物,VAS 评分较术前降低 3 分以上;(3)无效:临床症状无显著改善,窦口黏连闭锁,有息肉形成,有大量脓性分泌物,VAS 评分无变化。

1.2.3 其他指标评价 观察术后两组患者鼻内镜下黏膜转归情况(术腔清洁时间、黏膜上皮化时间)并予以评分。黏膜渗血和伪膜基本消退,痂皮基本消失,术腔轮廓清楚,无囊泡、肉芽、息肉、粘连及其他需清理的黏膜病变即为术腔清洁;术腔黏膜光滑,与骨壁紧密相连,窦口通畅且术腔各部清晰为术腔上皮化。患者出院后每周复查 2 次,检查鼻腔,清理囊泡、纤维性粘连、术腔痂皮等组织,以利上皮生长。取 0.5 mg 糖精,在前鼻

镜直视下,置于一侧下鼻甲内侧黏膜表面距前端约 1 cm 处,每 15 秒吞咽 1 次,用秒表计时,直到患者感到咽部有甜味为止,测量糖精放置位置到咽后壁的距离和黏膜纤毛清除时间,计算黏膜纤毛传输速率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 Student-*t* 检验,手术前后组内比较采用配对 Student-*t* 检验;计数资料则构成比或率表示,两组间比较采用 χ^2 检验、秩和检验或 Fisher 确切概率法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 典型临床症状改善情况比较 术前两组患者鼻塞、流涕、头痛和嗅觉减退评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);疗程结束后,两组患者上述临床症状均显著改善(*P* < 0.05);联合组患者鼻塞、流涕、头痛和嗅觉减退评分值明显低于单独组(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组患者典型临床症状改善情况比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼻塞		流涕		头痛		嗅觉减退	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
单独组	4.89±1.35	2.95±0.86*	6.67±1.75	4.25±1.14*	4.35±1.12	2.64±0.57*	3.45±0.80	2.58±0.57*
联合组	4.92±1.24	1.08±0.28*#	6.59±1.58	2.17±0.68*#	4.42±1.30	1.58±0.29*#	3.51±0.78	1.31±0.34*#
t	0.875	5.190	0.315	8.295	0.572	5.021	1.482	4.116
P	0.322	0.011	0.804	<0.001	0.596	0.013	0.181	0.035

注:与术前比较,* *P* < 0.05;与单独组比较,# *P* < 0.05。

2.2 临床疗效比较 联合组治疗有效率为 90.32%(28/31),明显高于单独组的 64.52%(20/31, $\chi^2=5.095,P=0.015$),见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较

组别	n	治愈(n)	有效(n)	无效(n)	治疗有效率[% (n/n)]
单独组	31	9	11	11	64.52(20/31)
联合组	31	16	12	3	90.32(28/31)

2.3 其他指标比较 术前两组患者黏膜纤毛传输速率水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);疗程结束后,患者黏膜纤毛传输速率水平明显升高(*P* < 0.05);联合组黏膜纤毛传输速率

改善程度优于单独组(*P* < 0.05)。联合组术腔清洁时间和上皮化时间明显短于单独组(*P* < 0.05),见表 4。

表 4 两者患者其他指标比较($\bar{x}\pm s$)

分组	n	黏膜纤毛传输速率(mm/min)		术后术腔清洁	术后术腔
		术前	术后	时间(d)	上皮化时间(d)
单独组	31	5.56±0.85	6.28±1.02*	25.14±5.85	60.83±9.15
联合组	31	5.69±0.41	9.43±1.31*#	20.58±4.05#	45.01±8.82
t 值	—	0.242	8.041	5.164	12.482
P 值	—	0.771	<0.001	0.007	<0.001

注:与术前比较,* *P* < 0.05;与单独组比较,# *P* < 0.05。

3 讨 论

修正性鼻内镜手术是指针对复发性鼻息肉、鼻窦炎的再次或多次手术,也是目前治疗 RCRS 的主要术式。虽然与传统手术方法相比,修正性鼻内镜手术具有创伤小、恢复快等优势,但仍存在各种风险,例如持续存在鼻塞、流涕、头痛和嗅觉减退等临床症状,鼻腔内黏膜有慢性炎症改变,部分患者还有息肉样组织形成或伴有不同程度的脓性分泌物^[7-9]。本研究在修正性鼻内镜手术后予以一定剂量的克拉霉素治疗,结果显示联合组患者鼻塞、流涕、头痛和嗅觉减退评分明显低于单独手术组($P < 0.05$),而且治疗有效率提高近 30%,表明术后应用克拉霉素对提高修正性鼻内镜手术治疗 RCRS 的疗效具有良好的促进作用。笔者认为原因可能有以下 3 个方面:(1)变应性炎症,即出现持续性的鼻窦炎症迁延,鼻内镜鼻窦手术若只是除去表面肥厚增生的黏膜,残留有炎症的骨质,可导致该部位黏膜持续水肿、渗出或结痂,增加黏膜瘢痕愈合和骨性粘连的可能性,导致 RCRS 持久不愈^[10-12];(2)前期手术后,出现囊泡、肿胀、脓性分泌物积聚或肉芽组织形成等情况,若没有定期予以鼻腔冲洗,除去黏液或痂块,可导致治疗失败或复发^[13-14];(3)鼻窦的骨质增生、吸收或纤维化,诱发骨炎的发生,导致 RCRS^[15-16]。由此可见,控制炎症是遏制 RCRS 复发的关键举措。

修正性鼻内镜手术后继发炎症是影响临床治疗效果的关键因素^[17-19]。克拉霉素是半合成的红霉素衍生物,在胃酸性环境中可稳定保持,极易吸收,使组织细胞内保持持久的高药物浓度。而且,克拉霉素细胞穿透性很好,能够从转录水平抑制黏蛋白的产生,抑制中性粒细胞释放炎症因子,进而发挥消炎作用。本研究结果显示,联合组术腔清洁时间、上皮化时间和纤毛传输速率改善程度较单独组更为显著,提示术后予以克拉霉素可有效控制炎症,进而减轻临床症状,降低 RCRS 复发的可能性。由此可见,克拉霉素不仅可降低机体炎症水平,而且对炎症的遏制可能与术后恢复速度相关,但具体作用机制尚未完全明确,值得进一步研究。

综上所述,修正性鼻内镜手术后予以克拉霉素可显著提高 RCRS 临床疗效。由于 RCRS 病例难以收集,因此纳入本研究的样本量相对偏少,研究结果还亟待后续多中心临床试验加以验证。

参考文献

- [1] Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis; inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(4): 728-732.
- [2] Bassiouni A, Naidoo Y, Wormald PJ. Does mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis result in irreversible mucosal disease[J]. Laryngoscope, 2012, 122(1): 225-229.
- [3] Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, et al. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Am J rhinol Allergy, 2014, 28(3): 192-198.
- [4] Zeng M, Li ZY, Ma J, et al. Clarithromycin and dexamethasone show similar anti-inflammatory effects on distinct phenotypic chronic rhinosinusitis; an explant model

study[J]. BMC immunol, 2015, 16(1): 37.

- [5] 董震. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012 年, 昆明)修订的背景及意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(2): 95-96.
- [6] Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus[J]. Acta Dermatovenereol, 2012, 92(5): 497-501.
- [7] Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps-new classification of chronic rhinosinusitis[J]. Rhinology, 2011, 49(4): 392-396.
- [8] 古庆家, 李静娴, 樊建刚, 等. 修正性鼻内镜手术治疗复发性慢性鼻-鼻窦炎的临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(9): 800-803.
- [9] Shikani AH, Chahine KA, Alqudah MA. Rhinotopic therapy for refractory chronic rhinosinusitis; A study of 20 cases[J]. Ear Nose & Throat J, 2014, 93(3): 48-54.
- [10] Bezerra T, Soter AC, Abdo T, et al. Doxycycline for recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 149(Suppl 2): S126-127.
- [11] Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2011, 7(1): 2-8.
- [12] Van Bruaene N, Van Crombruggen K, De Ruyck N, et al. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(6): 883-890.
- [13] Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns[J]. Allergy, 2013, 68(1): 101-109.
- [14] Ahmed B, Yuresh N, Peter-John W. When FESS fails: The inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2012, 122(2): 460-466.
- [15] Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(4): 693-707.
- [16] Hochstim CJ, Masood R, Rice DH. Biofilm and persistent inflammation in endoscopic sinus surgery[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 143(5): 697-698.
- [17] Kim SY, Park JH, Rhee CS, et al. Does eosinophilic inflammation affect the outcome of endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis in Koreans[J]. Am J Rhinol Allergy, 2013, 27(6): 166-169.
- [18] 王安琪, 王士礼, 蔡昌桦. 修正性鼻内镜鼻窦手术与初次鼻内镜鼻窦手术治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效比较[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 26(3): 361-364.
- [19] 彭华, 汪建, 陈勇挺, 等. 功能性鼻内镜手术治疗真菌性鼻及鼻窦炎预后相关因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 19(9): 491-493.