

布地奈德联合克拉霉素治疗慢性鼻 - 鼻窦炎的临床研究

王 弦, 赵大劲, 齐保健

首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院, 北京 100043

摘要: **目的** 探讨布地奈德联合克拉霉素治疗慢性鼻 - 鼻窦炎的临床疗效。**方法** 2013 年 1 月—2014 年 2 月首都医科大学石景山教学医院收治的慢性鼻 - 鼻窦炎患者 160 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组 80 例。对照组口服克拉霉素分散片, 2 片/次, 2 次/d, 2 周后改为 2 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上加用布地奈德气雾剂喷鼻, 2 喷/鼻孔, 1 次/d。两组患者均连续治疗 16 周。比较两组主客观临床疗效, 同时检测两组美国康涅狄格化学感觉临床研究中心 (Connecticut Chemosensory Clinical Research, CCCRC) 评分, 鼻腔分泌物和血清毒性颗粒蛋白 (ECP) 的变化。**结果** 治疗后两组患者主、客观症状均明显改善, 同组评分与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组各主、客观评分降低程度更为明显, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后两组患者 CCCRC 评分均明显提高, 与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与对照组相比, 治疗组改善更为显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后鼻腔和血清 ECP 均明显降低, 与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组降低程度更为明显, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 布地奈德联合克拉霉素治疗慢性鼻 - 鼻窦炎具有较好的临床疗效, 能降低鼻腔、血清 ECP 水平, 值得临床推广应用。

关键词: 克拉霉素分散片; 布地奈德气雾剂; 慢性鼻 - 鼻窦炎; 毒性颗粒蛋白; CCCRC 评分

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2015)01 - 0070 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.016

Clinical study of budesonide combined with clarithromycin in treatment of chronic rhinosinusitis

WANG Xian, ZHAO Da-Jin, QI Bao-Jian

Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of budesonide combined with clarithromycin in treatment of chronic rhinosinusitis. **Methods** The patients with chronic rhinosinusitis (160 cases) of Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University from January 2013 to February 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 80 cases. The patients in the control group were *po* administered with Clarithromycin Dispersible Tablets, 2 tablets/time, twice daily for 2 weeks, and then 2 tablets/time, once daily. The patients in the treatment group were given Budesonide Aerosol to nasal spray on the basis of control group, 2 sprays/nostril, once daily. The patients in two groups were treated continuously for 16 weeks. The clinical efficacies of subject and object in two groups were compared, while CCCRC score, ECP of nasal secretions and serum in two groups was detected. **Results** After treatment, subjective and objective symptoms in two groups were significantly improved, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.01$). The subjective and objective evaluation in the treatment group were more apparent, and there were differences between two groups ($P < 0.01$). After treatment, CCCRC scores in two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). Compared with the control group, the treatment group improved more significantly, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). ECP of nasal secretions and serum in two groups were significantly lower, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). The extent of the treatment group was more obvious, and there were differences between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Budesonide combined with clarithromycin has the good clinical effect in treatment of chronic rhinosinusitis, and can reduce the level of ECP in nasal cavity and serum, which is worth clinical promotion.

Key words: Clarithromycin Dispersible Tablets; Budesonide Aerosol; chronic rhinosinusitis; ECP; CCCRC score

收稿日期: 2014-10-27

作者简介: 王 弦, 男, 主治医师, 研究方向是耳鼻喉科疾病的诊断和治疗。Tel: 13701036928 E-mail: wangxianbjjs@163.com

慢性鼻-鼻窦炎性病变 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是引起嗅觉障碍的最常见原因之一^[1]。对 CRS 以内科治疗为主, 通常应用药物有大环内酯类药物、黏液促排剂、糖皮质激素、减充血剂等, 目前临床治疗多推荐双途径抗感染治疗。近年来研究表明^[2], 嗜酸性粒细胞及其释放的毒性颗粒蛋白 (eosinophilic cationic protein, ECP) 与 CRS 的发生、发展和预后密切相关。本研究对 80 例 CRS 患者采用布地奈德联合克拉霉素进行治疗, 以血清及鼻分泌物中 ECP 为指标, 进一步明确 CRS 的发病机制, 探讨特异性免疫治疗对 CRS 的作用。

1 材料和方法

1.1 临床资料

患者为 2013 年 1 月—2014 年 2 月首都医科大学石景山教学医院门诊收治的病例, 共计 160 例, 其中男 118 例, 女 42 例; 年龄 18~70 岁, 平均年龄 (37.3±5.4) 岁; 病史 0.3~15 年, 平均病史 (5.2±0.4) 年。所有患者均符合 1997 年中华医学会耳鼻咽喉科学分会制定的《慢性鼻窦炎鼻息肉临床分析及分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准》^[3], 依据病史、前后鼻孔检查、鼻窦 X 线片或 CT 扫描确诊。

排除头部外伤、颅脑肿瘤及颅脑手术患者; 神经系统相关疾病及精神疾病患者; 内分泌系统疾病和先天性失嗅; 大环内酯类药物过敏患者; 鼻息肉、过敏性鼻炎丧失以及近期上呼吸道感染病史患者; 肝、肾功能异常患者。

1.2 药物

克拉霉素分散片由黑龙江肇东华富药业有限责任公司生产, 规格 0.125 g/片, 产品批号 132302; 布地奈德气雾剂由阿斯利康制药有限公司生产, 规格 10 mL: 10 mg, 50 μg/喷, 产品批号 20100921。

1.3 分组和治疗方法

以 SPSS 19.0 软件包生成随机数字, 对 160 例患者进行随机化处理, 分为对照组和治疗组, 每组 80 例。对照组口服克拉霉素分散片, 2 片/次, 2 次/d, 2 周后改为 2 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上加用布地奈德气雾剂喷鼻, 2 喷/鼻孔, 1 次/d。两组患者均连续治疗 16 周。治疗期间对患者进行血常规和肝功能监测, 如果患者出现不良反应, 给予相应检查、处理或终止治疗。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

采用 Lund-Mackey 鼻窦 CT 评分法和视觉模拟评分 (VAS) 法对患者进行客观和主观疗效评价。

其中, 客观疗效评价总分 24 分, 主观疗效评价总分 10 分。

1.5 观察指标

1.5.1 嗅觉检测^[5] 所有患者均按照美国康涅狄格化学感觉临床研究中心 (Connecticut Chemosensory Clinical Research, CCCRC) 嗅觉功能测试法进行嗅觉测试, 分别记录嗅觉察觉阈和识别阈测试的结果, 两者的平均值即为嗅觉测试结果, 以此判定嗅觉的障碍程度。CCRC 评分 >6.00 分为嗅觉正常; 5.00~6.00 分为轻度嗅觉下降; 4.00~5.00 分为中度嗅觉下降; 2.00~4.00 分为严重嗅觉下降; 0~2.00 分为无嗅觉。若检测期间遇急性上呼吸道感染等意外情况, 可视具体情况适当延长至上呼吸道感染病情控制后。

1.5.2 ECP 检测 收集患者鼻腔分泌物, 用 1% 的丁卡因和 3% 的麻黄素鼻腔喷雾 5 min 后, 吸取中鼻道分泌物 0.1 mL 于 -20 °C 冰箱保存。所有标本用 PBS 缓冲液稀释 10 倍, 混匀。4 000 r/min 离心 10 min, 取 0.2 mL 上清液置于 1 mL 离心塑料管, 再用 PBS 缓冲液稀释 1 倍后混匀离心, 标本准备好后置入 -70 °C 冰箱保存待测。

治疗前后, 对患者抽取静脉血 5 mL, 25 °C 条件下静置 60 min, 1 000 r/min 离心 10 min, 转移血清至另一试管中, 并进一步离心, 3 000 r/min, 离心 15 min, 然后将血清转移至 Eppendorf 管中, -20 °C 保存。

取血清及鼻腔分泌物样本 50 μL, 加入到抗 ECP 结合的 Immuno CAP 中进行孵育, 孵育温度 37 °C, 孵育时间 2 h, 形成 ECPImmuno-CAP 抗 ECP 复合物后继续加入酶标抗 ECP 抗体, 37 °C 再孵育, 形成酶标抗 ECP 抗体, 后者可以结合患者 ECP 复合物, 最后加入底物, 终止液终止反应, 测荧光值。根据标准曲线计算出 ECP 质量分数。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无鼻腔干燥、恶心、呕吐、过敏、咳嗽等不良反应发生。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件包进行数据统计分析。数值资料以 Kolmogorov-Smirnov Test 进行正态性检验, 满足正态性以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 两组间比较采用成组资料 *t* 检验进行, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验; 不服从正态分布者, 以中位数进行描述, Mann-Whitney 秩和检验进行两组比较, Wilcoxon

配对秩和检验进行治疗前后比较。

2 结果

2.1 治疗前后两组主客观疗效评价结果

治疗后两组患者主、客观症状均明显改善，同组评分与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)；且治疗组各主、客观评分降低程度更为明显，与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后两组患者 CCCRC 评分均明显提高，与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)；与对照组相比，治疗组改善更为显著，差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后鼻腔和血清 ECP 均明显降低，与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)；且治疗组降低程度更为明显，与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 2。

表 1 治疗前后两组主客观疗效评价结果 ($\bar{x} \pm s, n=80$)

Table 1 Comparison on efficacy of subjective and objective before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n=80$)

组别	观察时间	CT 评分/分	VAS 评分/分					平均值/分
			鼻塞	流涕	嗅觉障碍	头痛	面部胀痛	
对照	治疗前	7.16±1.75	8.29±1.43	8.75±2.13	7.56±2.19	8.41±1.39	8.34±3.18	7.25±4.21
	治疗后	4.19±0.87**	3.67±1.52**	4.96±1.74**	4.91±1.43**	4.03±1.32	4.16±2.23**	4.37±1.43**
治疗	治疗前	7.15±2.32	8.19±2.76	8.81±1.53	7.64±2.23	8.51±2.43	8.44±4.13	7.31±3.21
	治疗后	2.19±0.54***	2.64±0.43***	2.19±1.32***	2.71±1.40***	2.12±1.29***	2.51±1.22***	2.65±1.26***

与同组治疗前比较：** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：*** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=80$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=80$)

组别	CCCRC 评分/分		鼻腔 ECP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		血清 ECP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.71±1.59	5.25±1.43**	21.33±6.89	16.43±6.43**	13.43±3.54	9.58±1.43**
治疗	4.63±1.64	5.85±2.26***	22.17±7.94	12.43±5.34***	13.89±5.43	7.32±4.33***

与同组治疗前比较：** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：*** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.3 不良反应

所有患者均完成治疗，无 1 例失访或终止治疗，依从率 100%。对照组发生 1 例患者（2 侧）鼻部干燥，经鼻内镜检查未见明显异常，未进行干预。治疗组无鼻部或全身不良反应报告。

3 讨论

CRS 患者往往伴有明显的嗅觉丧失，其原因除与分泌物的机械性阻塞有关外，还可能与鼻黏膜的炎症和变态反应有关^[6]。王剑等^[7]认为，CRS 的发生与患者对真菌感染的免疫应答有关，此过程中主要的介导体即为嗜酸性粒细胞。周国藩等^[8]通过对 CRS 儿童的研究发现，炎性因子可以激活嗜酸性粒细胞，促使粒细胞分泌细胞因子，这些细胞因子又可以进一步募集和激活炎性细胞，形成炎性因子-细胞因子的“瀑布式”放大过程；同时，CRS 患者鼻腔分泌物增多，影响了纤毛的运动，使炎性因子

和细胞因子排出困难，也促进了疾病的病理进程。

现代研究^[9]认为，ECP 作为嗜酸性粒细胞活化的特异性标志之一，在变应性鼻炎、哮喘、鼻息肉等 T 辅助淋巴细胞 2 型疾病中水平明显升高。而近年来研究^[10]发现，CRS 的病理发展和临床过程中可能同样存在 ECP 的异常表现，认为 ECP 与 CRS 的黏膜异常有关。炎症期间由于鼻黏膜的炎症反应与嗅觉密切相关，嗅觉的减弱或丧失可能是炎症的后果之一，因此，如果能改善黏膜炎症水平，对提高患者嗅觉具有重要意义。对黏膜炎症的控制，主要以抗生素治疗为主。大环内酯类药物对 CRS 的疗效已得到人们公认，但目前有学者^[11]报道部分患者对其具有一定抵抗力，影响了治疗效果。因此，可以利用鼻用激素的抗炎、抗过敏作用，通过不同途径来加强抗生素的治疗作用。目前，大环内酯类药物克拉霉素联合鼻用激素布地奈德对 CRS 的治疗作

用已得到人们的公认,但此种治疗作用对嗅觉的影响以及其具体作用机制尚不明朗。

鉴于以上的理论基础,本研究以克拉霉素联合鼻用激素对 CRS 患者进行治疗。结果发现,联合治疗方案能够显著改善慢性鼻-鼻窦炎患者的嗅觉功能。对 ECP 的分析则发现,治疗后鼻腔分泌物 ECP 明显降低,说明联合治疗能够显著改善 CRS 的高反应状态,使黏膜肿胀减轻,提示鼻用激素能够在局部改善患者鼻黏膜炎性细胞浸润,从而减轻 CRS 的症状。覃丽玲^[12]则认为,糖皮质激素与鼻内镜手术后鼻腔上皮化有关;李晓华等^[13]则认为,鼻用激素布地奈德可以影响鼻黏膜组织重塑及 TGFβ1 表达。有学者^[14]认为 CRS 患者虽然存在鼻腔分泌物的 ECP 升高,但在血清中并无此效果。但本研究结果显示,两组治疗后血清 ECP 水平均明显降低,因此考虑 CRS 的发病过程中应该存在变应性因素的作用。鼻用激素布地奈德除在局部发挥作用外,还可以进入血液,与血液及全身靶组织中受体结合,从而抑制转录因子激活蛋白-1 活性,使 TNF-α、IL-4 等促炎因子的合成减少,从而发挥治疗作用。

对 ECP 数据进行分析后认为,鼻腔 ECP 服从对数正态分布,因此用对数变换后数据进行比较^[15]。但本研究对数据分析后并未发现其对数正态性。相反,血清 ECP 服从正态分布而鼻分泌物 ECP 不服从正态分布,因此在研究中直接对原始数据进行了成组比较。但从结果上看,两组原始数据的比较与王绍忠对数据正态变换后数据的比较结果接近。

综上所述,鼻用激素在局部能够改善鼻黏膜水肿和纤毛运动障碍,在全身能够减轻机体炎性因子合成,使 CRS 患者的黏膜炎症明显改善。这也从另一个角度验证性的证实,CRS 的发生与嗜酸性粒细胞浸润具有密切关系,ECP 可以作为 CRS 的特异性标志,并以此进行诊断和预后预测。

参考文献

[1] Al Muhsen S, Johnson J R, Hamid Q. Remodeling in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 451-464.
 [2] Ponikau J U, Sherris D A, Kephart G M, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in

chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 112(5): 877-882.

[3] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 《中华耳鼻咽喉科杂志》编辑委员会. 慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉临床分型分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准 [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(17): 1334-1336.
 [4] Fujita K, Shiizu T, Majima Y, et al. Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 29(257): 199-204.
 [5] Toledano A, Gonzalez E, Rodriguez G, et al. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis [J]. *Rhinology*, 2007, 21(1): 3232-3241.
 [6] 沈伟芳,李 玲. 克拉霉素联合鼻腔局部用药治疗慢性鼻窦炎疗效分析 [J]. 同济大学学报:医学版, 2012, 14(5): 118-119.
 [7] 王 剑,倪道凤,关 静,等. 以嗅觉障碍为主要症状的慢性鼻-鼻窦炎临床分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(12): 529-531.
 [8] 周国藩,柳 萍,施 进. 阿奇霉素联合吉诺通治疗儿童慢性鼻窦炎的疗效观察 [J]. 大理学院学报, 2010, 32(12): 331-332.
 [9] 邵 姗,王洪田. 大环内酯类抗生素的分类及在慢性鼻-鼻窦炎中的应用 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(17): 814-816.
 [10] Lund V J, Black J H, Szabo L z, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients [J]. *Rhinology*, 2013, 42(1): 57-62.
 [11] 吴昆曼,李泽卿,于卫东,等. 布地奈德喷鼻治疗变应性鼻炎儿童鼻分泌物嗜酸性粒细胞的变化 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 10(23): 2347-2348.
 [12] 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杂志, 2010, 24(11): 1120-1121.
 [13] 李晓华,詹志荣,孙建设,等. 布地奈德对慢性鼻-鼻窦炎术后鼻粘膜组织重塑及转化生长因子β1 表达的影响 [J]. 南昌大学学报:医学版, 2014, 54(3): 1-4.
 [14] 庞 玲,张家雄,肖 琴. 克拉霉素治疗慢性鼻窦炎疗效观察 [J]. 同济大学学报:医学版, 2011, 15(2): 142-143.
 [15] 王绍忠,吴 建,甘 青,等. 阿奇霉素联合布地奈德喷鼻治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉术后疗效及对嗜酸性粒细胞的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 17(36): 2187-2188.