

克拉霉素强化治疗用于慢性鼻窦炎患者的临床观察

李震^{1*}, 张瑞桐¹, 苏光春¹, 王莹¹, 周成¹, 刘永刚²(1.南阳市中心医院静脉用药调配中心, 河南南阳 473000; 2.南阳市中心医院耳鼻喉科, 河南南阳 473000)

中图分类号 R765.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4212-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.10

摘要 目的:探讨克拉霉素强化治疗用于慢性鼻窦炎患者的疗效、安全性及对血清炎性细胞因子的影响。方法:186例慢性鼻窦炎患者随机分为对照1组(62例)、对照2组(62例)和观察组(62例)。对照1组患者口服阿莫西林克拉维酸钾片(7:1)0.457 g, 每日3次;对照2组患者口服克拉霉素分散片0.25 g, 每日1次;观察组患者口服克拉霉素分散片第1周0.5 g, 每日2次, 第2周0.25 g, 每日2次。各组患者疗程均为2周。观察各组患者的临床疗效和治疗前后各临床症状评分、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平及不良反应发生情况。结果:总有效率观察组(93.55%)>对照2组(80.65%)>对照1组(65.51%), 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前, 各组患者各临床症状评分、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后, 各组患者各临床症状评分、TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前, 且观察组<对照2组<对照1组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照2组患者不良反应发生率均显著低于对照1组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 但观察组与对照2组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:克拉霉素强化治疗用于慢性鼻窦炎的疗效显著, 可改善患者的临床症状, 降低血清炎性细胞因子水平, 且未增加不良反应的发生。

关键词 慢性鼻窦炎; 克拉霉素; 强化治疗; 炎性细胞因子; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Clarithromycin Intensive Therapy for Patients with Chronic Rhinosinusitis

LI Zhen¹, ZHANG Ruitong¹, SU Guangchun¹, WANG Ying¹, ZHOU Cheng¹, LIU Yonggang²(1.PIVAS, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 2.Dept. of E.N.T., Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate therapeutic efficacy and safety of clarithromycin intensive therapy on patients with chronic rhinosinusitis and its effects on serum inflammatory cytokines. **METHODS:** A total of 186 patients with chronic rhinosinusitis were randomly divided into control group 1 (62 cases), control group 2 (62 cases) and observation group (62 cases). Control group 1 was given Amoxicillin and clavulanate potassium tablet (7:1) 0.457 g, 3 times a day. Control group 2 was given Clarithromycin dispersible tablet 0.25 g orally, once a day. Observation group was given Clarithromycin dispersible tablet 0.5 g orally on the first week, twice a day, 0.25 g at the second week, twice a day. Both groups were treated for 2 weeks. Clinical efficacies of 3 groups were observed. Clinical symptom score, TNF- α , IL-6 and hs-CRP before and after treatment as well as the occurrence of

een malnutrition and Barthel Index in a cohort of hospitalized older adults article information[J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28(2):607-612.

[8] Yaghi S, Willey JZ, Andrews H, et al. The itemized NIH-SS scores are associated with discharge disposition in patients with minor stroke[J]. *Neurohospitalist*, 2016, 6(3): 102-106.

[9] Bhatt LK, Addepalli V. Potentiation of aspirin-induced cerebroprotection by minocycline: a therapeutic approach to attenuate exacerbation of transient focal cerebral ischaemia[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(1):25-34.

[10] 樊云峰.小剂量阿加曲班对比阿司匹林治疗急性脑梗死的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(21):2933-2935.

[11] Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspi-

rin and pregnancy: how important is aspirin resistance? [J]. *BJOG*, 2016, 123(9):1481-1487.

[12] 章激.氯吡格雷联合阿司匹林治疗心脑血管疾病的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(36):5182-5184.

[13] Davis KA, Miyares MA, Dietrich E. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after ischemic stroke: a review of the evidence[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(19):1623-1629.

[14] 杨剑文, 杨期明, 徐玉艳, 等.短暂性脑缺血发作患者氯吡格雷联合阿司匹林治疗的临床观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(6):652-653.

[15] 刘俊艳, 刘玮.大脑中动脉闭塞性病变患者卒中的复发率分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2004, 1(9):401-404.

(收稿日期:2016-11-26 修回日期:2017-08-02)

(编辑:申琳琳)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0377-61660808。
E-mail:sucandy@126.com

ADR were observed. RESULTS: Total response rate was in descending order: observation group (93.55%) > control group 2 (80.65%) > control group 1 (65.51%), with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in clinical symptom score, the levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP among 3 groups ($P > 0.05$). After treatment, clinical symptom score, the levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP were significantly lower than before treatment; those indexes of 3 groups were in ascending order: observation group < control group 2 < control group 1, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of ADR in observation group and control groups were significantly lower than control group 1, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance between observation group and control group 2 ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Clarithromycin intensive therapy shows significant therapeutic efficacy for chronic rhinosinusitis, improves clinical symptoms of patients and reduces the level of serum inflammatory factor without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Chronic rhinosinusitis; Clarithromycin; Intensive therapy; Inflammatory cytokines; Therapeutic efficacy; Safety

慢性鼻窦炎(Chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻喉科门诊最常见的疾病之一,是发生于鼻窦的慢性炎症,发病机制十分复杂,可能与鼻窦黏膜变性、免疫异常等有关,治疗机制应为抗炎而非抗感染^[1]。阿莫西林+克拉维酸是治疗CRS的常用药物,但短期使用效果较差。大环内酯类药物是《2007年欧洲鼻窦炎和鼻息肉立场文件》(EPOS 2007版)^[2]推荐的治疗CRS的抗炎药物,小剂量使用时的最佳疗程应选择12周。克拉霉素是新型大环内酯类药物,能降低白细胞介素6(IL-6)、IL-8等炎症细胞因子水平,但长期低剂量使用可能并发肝、肾功能损害^[3]。目前,有关短期不同剂量克拉霉素治疗CRS的研究较少。为此,在本研究中笔者观察了克拉霉素强化治疗用于CRS患者的疗效、安全性及对血清炎症细胞因子的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2016年8月—2017年3月我院收治的186例CRS患者,其中男性103例、女性83例;年龄15~64岁,平均年龄(34.52 ± 2.36)岁;病程2~6年,平均病程(4.65 ± 0.54)年。按随机数字表法将所有患者分为观察组(62例)、对照1组(62例)和对照2组(62例)。各组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均有鼻窦炎的典型临床表现,单侧或双侧持续性鼻塞,流脓涕,鼻后滴漏感,头痛,可伴有咳嗽、咳痰等其他上呼吸道感染症状;(2)病程>12周;(3)鼻内镜检查可见中鼻甲或下鼻甲肥大,鼻黏膜水肿,中鼻道阻塞,大量脓性分泌物附着;(4)CT显示鼻窦内有炎性分泌物。排除标准:(1)合并严重心、肝和肾疾病者;(2)合并肺结核、重症肺炎等严重感染性疾病者;(3)恶性肿瘤、严重营养不良、免疫缺陷疾病患者;(4)对克拉霉素或阿莫西林克拉维酸钾过敏或者存在使用禁忌证者。

表1 各组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(n=62)	对照1组(n=62)	对照2组(n=62)
男性/女性,例	34/28	35/27	34/28
年龄,岁	34.55 ± 3.12	34.52 ± 3.25	34.51 ± 3.41
病程,年	4.67 ± 0.65	4.63 ± 0.60	4.64 ± 0.64
临床症状,例			
鼻塞	62	62	60
流涕	61	60	61
头痛	43	40	42
嗅觉减退	8	7	7

1.3 治疗方法

对照1组患者口服阿莫西林克拉维酸钾片(7:1)(广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂,规格:0.457 g/片,批准文号:国药准字H20041114)0.457 g,每日3次;对照2组患者口服克拉霉素分散片(哈药集团制药六厂,规格:0.125 g/片,批准文号:国药准字H20040311)0.25 g,每日1次;观察组患者口服克拉霉素分散片第1周0.5 g,每日2次,第2周0.25 g,每日2次。各组患者疗程均为2周。治疗期间注意防寒保暖、预防感冒,并适当锻炼、加强营养、增强抵抗力。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后各临床症状评分 临床症状包括鼻塞、流涕、头痛、嗅觉减退。评分范围为0~10分,0分为无症状,分值越高表示临床症状越严重。

1.4.2 治疗前后血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平 采用日立全自动生化分析仪(日本株式会社)以酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平(试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)。

1.4.3 不良反应 观察各组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

治愈:临床症状完全消失;有效:临床症状部分消失或有所缓解;无效:临床症状无明显改善或持续加重^[4]。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析或 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床疗效比较

总有效率观察组 $>$ 对照2组 $>$ 对照1组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 各组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacies among 3 groups (case)

组别	<i>n</i>	治愈	有效	无效	总有效率, %
对照1组	62	17	23	22	65.51
对照2组	62	24	26	12	80.65*
观察组	62	30	28	4	93.55**

注:与对照1组比较, * $P < 0.05$;与对照2组比较, ** $P < 0.05$

Note: vs. control group 1, * $P < 0.05$; vs. control group 2, ** $P < 0.05$

2.2 各组患者治疗前后各临床症状评分比较

治疗前,各组患者各临床症状评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,各组患者各临床症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组 $<$ 对照2组 $<$ 对照1组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 各组患者治疗前后各临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 3 Comparison of clinical symptom scores among 3 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	<i>n</i>	时段	鼻塞	流涕	头痛	嗅觉减退
对照1组	62	治疗前	6.54 \pm 0.75	6.60 \pm 0.74	5.88 \pm 0.64	4.88 \pm 0.54
		治疗后	4.62 \pm 0.54*	4.72 \pm 0.56*	4.15 \pm 0.46*	4.06 \pm 0.42*
对照2组	62	治疗前	6.55 \pm 0.78	6.61 \pm 0.76	5.90 \pm 0.65	4.90 \pm 0.56
		治疗后	4.01 \pm 0.52**	4.11 \pm 0.55**	3.42 \pm 0.40**	3.45 \pm 0.38**
观察组	62	治疗前	6.55 \pm 0.76	6.62 \pm 0.78	5.90 \pm 0.67	4.90 \pm 0.57
		治疗后	3.24 \pm 0.42***	3.35 \pm 0.44***	2.86 \pm 0.35***	2.78 \pm 0.36***

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照1组比较, ** $P < 0.05$;与对照2组比较, *** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group 1, ** $P < 0.05$; vs. control group 2, *** $P < 0.05$

2.3 各组患者治疗前后血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较

治疗前,各组患者血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,各组患者血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组 $<$ 对照2组 $<$ 对照1组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.4 不良反应

观察组、对照2组患者不良反应发生率均显著低于对照1组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但观察组与对照2组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

3 讨论

CRS的常规治疗手段有手术治疗和药物治疗(抗菌

表4 各组患者治疗前后血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of serum levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP among 3 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时段	TNF- α , pg/mL	IL-6, pg/mL	hs-CRP, ng/L
对照1组	62	治疗前	318.85 \pm 42.66	280.77 \pm 35.27	422.62 \pm 32.37
		治疗后	121.54 \pm 12.65*	141.73 \pm 16.62*	67.49 \pm 7.87*
对照2组	62	治疗前	320.78 \pm 43.44	281.65 \pm 37.25	423.65 \pm 43.12
		治疗后	102.45 \pm 10.36**	118.36 \pm 12.15**	59.36 \pm 6.45**
观察组	62	治疗前	322.72 \pm 44.73	283.70 \pm 33.39	425.72 \pm 45.83
		治疗后	88.58 \pm 9.64***	97.65 \pm 10.75***	50.57 \pm 6.34***

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照1组比较, ** $P < 0.05$;与对照2组比较, *** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group 1, ** $P < 0.05$; vs. control group 2, *** $P < 0.05$

表5 各组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR among 3 groups (case)

组别	<i>n</i>	恶心呕吐	头晕头痛	腹痛	腹泻	皮疹	总发生率, %
对照1组	62	5	1	1	0	3	16.13
对照2组	62	1	1	0	0	0	3.23*
观察组	62	1	1	0	1	0	4.84*

注:与对照1组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group 1, * $P < 0.05$

药物、抗炎药物、血管收缩剂)等。手术治疗可以有效改善鼻-鼻窦引流,但不能治愈黏膜炎症^[6]。药物治疗能够有效减轻炎症反应,控制感染,改善纤毛系统功能;《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)》建议CRS治疗首选抗炎药物^[6],即鼻内局部糖皮质激素与大环内酯类药物。而在实际临床治疗中,仍以第二代头孢菌素类抗菌药物与阿莫西林克拉维酸钾为主。阿莫西林克拉维酸钾中的阿莫西林是青霉素类抗菌药物,对革兰氏阳性菌和多数革兰氏阴性菌均有较好的杀菌效果^[7]。由于CRS属于慢性炎症反应,主要因炎性细胞与上皮细胞活化所致,而阿莫西林克拉维酸钾主要用于治疗细菌感染,因此该药治疗CRS是否对症令人怀疑。

克拉霉素是红霉素的一种衍生化合物,属于大环内酯类药物,其抗菌谱主要为链球菌属、肺炎球菌、葡萄球菌等革兰氏阳性菌,对淋球菌、李斯特菌、空肠弯曲菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、沙眼衣原体、溶脲脲原体等其他病原体感染也有较好的效果^[8]。除具有良好的杀菌作用外,克拉霉素第14、15环与糖皮质激素结构式中该环化学结构相似,故具有类似糖皮质激素的抗炎作用^[9]。克拉霉素的抗炎作用甚至强于抗感染作用,其抗炎作用的介导过程是通过抑制和减少核因子 κ B的数量和活性,抑制炎性细胞因子的异差表达,因此该药对多种炎性细胞因子具有抑制作用^[10]。

有研究发现,长期低剂量使用克拉霉素治疗CRS的疗效显著^[11]。Lou Q等^[12]研究报道,长期低剂量使用大环内酯类药物对合并过敏、血清免疫球蛋白E(IgE)含量

低、中性粒细胞浸润主导的 CRS 具有更好的疗效。Suzki H 等^[13]研究报道,IgE 含量高、伴有鼻息肉、嗜酸性粒细胞浸润较多的 CRS 不仅长期低剂量治疗效果差,还会导致肝、肾、胃肠道等不良反应发生,特别是导致细菌耐药性增加。因此,探讨其“短期、高剂量”强化治疗方法就显得尤为重要。

CRS 发病机制主要以淋巴细胞与嗜酸性粒细胞浸润为主,许多炎性细胞因子、趋化因子、黏附分子均参与了其发生发展过程^[14]。IL-6 等炎性细胞因子在 CRS 黏膜增厚、炎性细胞浸润中具有一定的促进作用;TNF- α 能调节激活正常 T 细胞与分泌因子的表达,导致炎症形成^[15]。汪普等^[16]研究报道,CRS 患者血清中 hs-CRP 水平异常升高。吴振等^[17]研究认为,短期、高剂量克拉霉素能明显改善过敏性鼻炎患者的临床症状。但上述研究均非随机对照研究。

本研究结果显示,总有效率观察组>对照 2 组>对照 1 组,差异均有统计学意义。治疗后,各组患者各临床症状评分、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均显著低于同组治疗前,且观察组<对照 2 组<对照 1 组,差异均有统计学意义。同时,观察组、对照 2 组患者不良反应发生率均显著低于对照 1 组,差异均有统计学意义;但观察组与对照 2 组间比较,差异无统计学意义。上述结果与吴振等^[17]研究结果一致。

综上所述,克拉霉素强化治疗用于 CRS 的疗效显著,可改善患者的临床症状,降低血清炎性细胞因子水平,且未增加不良反应的发生。由于本研究未与长期低剂量组进行比较,且未对克拉霉素强化治疗的可能作用机制进行深入分析,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Pezato R, Swiercxyriska-Krepa M, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Systemic expression of inflammatory mediators in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps with and without aspirin exacerbated respiratory disease[J]. *Cytokine*, 2016, doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.011.

[2] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps: 2007[J]. *Rhinol Suppl*, 2007(20):1-136.

[3] 戴润芝,马飞.鼻渊舒口服液联合克拉霉素对慢性鼻窦炎患者症状及 Lund-kennedy 评分的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 17(3):24-26.

[4] 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:1997海口[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1998, 33(3):134.

[5] 董柏涛,刘雪冰.鼻内镜联合普米克令舒经鼻雾化治疗慢

性鼻窦炎伴鼻窦肉的研究[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(11):1568-1570.

- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组.慢性鼻窦炎诊断和治疗指南:2012年,昆明[J]. *中国医刊*, 2013, 48(11):92-94.
- [7] Li Y, Metcalf BJ, Chochua S, et al. Validation of β -lactam minimum inhibitory concentration predictions for pneumococcal isolates with newly encountered penicillin binding protein (PBP) sequences[J]. *BMC Genomics*, 2017, 18(1):621-623.
- [8] Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi K. Clarithromycin inhibits TNF- α -induced MUC5AC mucin gene expression via the MKP-1-p38MAPK-dependent pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.intimp.2017.05.025.
- [9] 曾伟.克拉霉素对慢性鼻窦炎患者鼻内镜术后 TNF- α 、IL-8 及临床疗效的影响[J]. *河北医学*, 2016, 22(9):1469-1471.
- [10] Park SJ, Kook JH, Kim HK, et al. Macrolides increase the expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in human sinonasal epithelium, contributing to glucocorticoid activation in sinonasal mucosa[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(21):5083-5095.
- [11] 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.
- [12] Lou Q, Chen F, Liu W, et al. Efficacy of long-term clarithromycin treatment in adult Chinese patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2011, 73(4):206-211.
- [13] Suzki H, Ikeda K, Honma R, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term lowdose macrolide therapy[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2000, 62(3):121-127.
- [14] 刘业军,张承宏,刘建设,等.吡酮莫特治疗对慢性鼻窦炎患者外周 T 细胞亚群、NK 细胞活性及炎症因子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(3):306-309, 312.
- [15] Fan Y, Xu R, Hong H, et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis[J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(3):236-241.
- [16] 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.
- [17] 吴振,陆金山.短期、高剂量克拉霉素治疗过敏性慢性鼻窦炎的临床效果观察[J]. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(2):109-111.

(收稿日期:2016-11-09 修回日期:2017-08-17)

(编辑:陈宏)