小剂量克拉霉素与鼻内镜术治疗慢性鼻窦炎的疗效与安全性比较

朱利红[1*],杜广清[2],石宝玉[1],李坤艳[1],李　娟[1],王宁宇[1#](1.首都医科大学附属北京朝阳医院西区耳鼻喉头颈外科,北京　100043;2.首都医科大学附属北京康复医院,北京　100041)

中图分类号　R765.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2015)15-2059-03
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.16

摘　要　目的:比较小剂量克拉霉素与鼻内镜术治疗慢性鼻窦炎的临床疗效和安全性。方法:将符合标准的98例慢性鼻窦炎患者随机分为药物组和手术组。药物组患者给予克拉霉素分散片250 mg,口服,bid,1周后改为qd。手术组患者采用鼻内镜手术治疗。两组患者均辅助鼻腔冲洗和局部外用类固醇激素,疗程均为3个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后视觉模拟量表(VAS)评分、鼻内镜检查(Lund-Mackay)评分,平均治疗费用,并发症及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者VAS评分、Lund-Mackay评分均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。药物组患者平均治疗费用、并发症发生率、不良反应发生率均显著低于手术组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:小剂量克拉霉素与鼻内镜术治疗慢性鼻窦炎的疗效相当,但克拉霉素方案在治疗费用、安全性方面优于鼻内镜术。

关键词　克拉霉素;鼻内镜手术;慢性鼻窦炎;疗效;安全性

Comparison on the Efficacy and Safety of Clarithromycin with Small Dose and Nasal Endoscopic Surgery in the Treatment of Chronic Nasosinusitis

ZHU Li-hong[1], DU Guang-qing[2], SHI Bao-yu[1], LI Kun-yan[1], LI Juan[1], WANG Ning-yu[1] (1.Dept. of Otolarygnology Head and Neck Surgery, West Area of Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100043, China; 2.Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100041, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To compare the clinical efficacy and safety of claethromycin with small dose and nasal endoscopic surgery in the treatment of chronic nasosinusitis (CN). METHODS: Totally 98 patients with CN were randomly divided into drug group and surgery group. Patients in drug group were orally given Clarithromycin tablets 250 mg, twice a day, and then once a day after 1 week. Patients in surgery group were given nasal endoscopic surgery with sinus. The patients in 2 groups were assisted nasal lavage and local steroidhormones for external use for 3 months. The clinic data was observed, including clinical efficacy, scores of VAS and Lund-Mackay, treatment cost and complications before and after treatment and ADR. RESULTS: There was no significant difference in the total effective rate between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the scores of VAS and Lund-Mackay in 2 groups were significantly lower than before, with significant difference ($P<0.05$), however, there was no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). The average treatment cost in drug group was significantly less than surgery group and the incidence of adverse reactions and complications were significantly lower than surgery group, with significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Clarithromycin with small dose has similar efficacy with nasal endoscopic surgery in the treatment of CN; however, clarithromycin is better than nasal endoscopic surgery in aspect of treatment cost and safety.

KEYWORDS　Clarithromycin; Nasal endoscopic surgery; Chronic nasosinusitis; Efficacy; Safety

[4] 张鑫,陈炬,丁敏之.胺碘酮联合贝那普利治疗阵发性心房颤动的临床观察[J].海峡药学,2013,25(5):25.
[5] 柏山,王玉荣,戴家瑗.胺碘酮与西地兰控制心脏围术期快心室率房颤疗效观察[J].实用临床医药杂志,2013,17(23):28.
[6] 赵子牛,程兆云,王圣,等.围术期他汀撤退对冠状动脉搭桥术后心房颤动的影响[J].中国循环杂志,2013,38(11):684.
[7] 杨玲,孙炜,梁泽明,等.胺碘酮及阿托伐他汀联合应用对阵发性心房颤动复律后维持窦性心律的治疗分析[J].现代生物医学进展,2013,13(12):140.
[8] 彭刚,李帆.氯沙坦、阿托伐他汀钙、胺碘酮对心房颤动复发及左心房功能影响的研究[J].中外医疗,2012,31(34):125.
[9] 杜鹃.胺碘酮与阿托伐他汀联合治疗阵发性心房颤动的疗效分析[J].内蒙古中医药,2014,33(12):27.
[10] 宋艳.普伐他汀联合胺碘酮治疗冠心病阵发性心房纤颤患者的疗效观察[J].中国医学创新,2011,8(26):44.

*主治医师,博士。研究方向:耳鼻喉临床及鼻科基础研究。电话:010-51718484。E-mail:57059006@qq.com
#通信作者:主任医师,博士。研究方向:耳科学。电话:010-85231346。E-mail:lh_zhu@163.com

(收稿日期:2015-01-30　修回日期:2015-03-13)
(编辑:陈　宏)

慢性鼻窦炎是耳鼻咽喉头颈外科的常见病，其鼻塞、脓涕及头痛等症状严重影响患者的生活质量[1]。目前，慢性鼻窦炎的治疗方法有药物治疗和手术治疗。鼻内镜下鼻窦开放术可彻底去除病灶，改善患者通气功能，术后辅以药物治疗，可达到较好的治疗效果[2-4]。而2007年《欧洲慢性鼻窦炎鼻息肉诊疗指南》(EPOS-2007)[5]推荐低剂量、长期使用大环内酯类药物可治疗慢性鼻窦炎，且多项研究证实了其疗效[6-11]。尽管两种治疗方法均具有较好的疗效，但尚缺乏二者的前瞻性、对照临床研究。在本研究中，笔者比较了小剂量克拉霉素与鼻内镜术治疗慢性鼻窦炎的临床疗效和安全性，以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2011年8月－2013年7月首都医科大学附属北京朝阳医院收治的102例慢性鼻窦炎患者，鼻内镜检查(Lund-Mackay)评分为6～11分，视觉模拟量表(VAS)评分为6～9分。纳入标准：①均符合慢性鼻-鼻窦炎的诊断标准[1](不伴鼻息肉患者)；②3个月内未进行任何药物治疗；③可在6个月内接受随访。排除标准：①鼻息肉；②哮喘及过敏性鼻炎；③严重基础疾病不能耐受全麻手术；④既往有手术史；⑤血液病史；⑥对克拉霉素过敏。按随机数字表法将所有患者分为药物组(52例)和手术组(50例)。药物组男性33例，女性19例，年龄(37.5±2.3)岁，病程(3.6±0.3)年；手术组男性25例，女性25例，年龄(33.4±1.6)岁，病程(3.9±0.2)年。两组患者性别、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。药物组有3例患者因未能坚持用药、手术组有1例患者因随访中断而退出研究。本研究方案经首都医科大学附属北京朝阳医院医学伦理委员会批准，所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

药物组患者给予克拉霉素分散片(扬子江药业集团有限公司，规格：0.25 g/片)250 mg，口服，bid，1周后改为qd。手术组患者采用鼻内镜手术治疗，于全麻下行鼻内镜下鼻窦开放术+窦内病变清除术；如患者合并解剖结构异常，同时进行矫正，术后定期复查。两组患者均辅助鼻腔冲洗和局部外用类固醇激素，疗程均为3个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后VAS评分、Lund-Mackay评分，平均治疗费用，并发症及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准[12-13]

显效：临床症状消失，内窥镜检查窦口开发良好，无脓性分泌物；有效：临床症状明显消失，内窥镜检查窦腔黏膜部分区域水肿、肥厚或肉芽组织形成，有少量脓性分泌物；无效：临床症状无改善，内窥镜检查窦腔粘连，窦口狭窄或闭锁，息肉形成，有脓性分泌物。总有效率＝(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用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 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)，详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率，%
药物组	49	34	12	3	93.88
手术组	49	30	15	4	91.84

2.2 两组患者治疗前后VAS评分、Lund-Mackay评分比较

治疗前，两组患者VAS评分、Lund-Mackay评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，两组患者VAS评分、Lund-Mackay评分均显著低于同组治疗前，差异均有统计学意义($P<0.05$)，但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)，详见表2。

表2 两组患者治疗前后VAS评分、Lund-Mackay评分比较($\bar{x}\pm s$，分)

Tab 2 Comparison of the scores of VAS and Lund-Mackay between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	VAS评分		Lund-Mackay评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	49	7.32±0.87	2.87±0.91*	8.10±1.15	3.04±0.88*
手术组	49	7.73±0.86	3.20±0.61*	7.87±1.39	2.93±0.87*

注：与治疗前比较，*$P<0.05$

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$

2.3 两组患者平均治疗费用比较

药物组患者平均治疗费用为(450.12±37.50)元，手术组患者平均治疗费用为(15 840.24±176.28)元。药物组平均治疗费用显著低于手术组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 并发症及不良反应

药物组2例患者出现恶心，不良反应发生率为4.08%，并发症发生率为0；手术组患者均出现换药疼痛、恐惧，不良反应发生率为100%，有1例患者出现眶周淤，并发症发生率为2.04%。药物组患者不良反应发生率、并发症发生率均显著低于手术组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

慢性鼻窦炎的发病机制较复杂，与多种因素有关，如感染、变态反应、鼻腔鼻窦解剖结构异常、纤毛黏液毯结构功能异常、环境、遗传因素以及全身性疾病等，是多种因素共同参与、相互作用形成的慢性黏膜炎症，其中感染和变态反应为主要因素[13]。慢性鼻窦炎黏膜组织学检查可见炎性细胞混合浸润，在急性状态下可见中性粒细胞浸润，慢性状态下可见嗜酸粒细胞及淋巴细胞浸润[14]。细菌感染在慢性鼻窦炎中并非关键因素，故在治疗中不建议过分强调抗菌药物的应用[15-16]。Costerton JW等[17]首先提出细菌生物膜是慢性鼻窦炎持续感染的常见原因，为慢性鼻窦炎的药物治疗提供了理论基础。细菌生物膜是细菌为适应生存的环境，通过自身而产生的细胞外多糖聚合物，经相互粘连形成的微菌落，黏附于非生物或活性组织表面，对抗菌药物有极强的耐药性。鼻内窥镜下鼻腔鼻窦术虽有一定疗效，但存在手术风险、创伤、并发症等缺点，对于年龄较大、基础疾病较多及术后依从性差的患者均不适合。

克拉霉素属14环大环内酯类抗菌药，其作用机制为通过

阻碍细胞核蛋白50S亚基的联结，抑制蛋白质的合成而产生抑菌作用。其对革兰阳性菌（金黄色葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌）有抑制作用，对部分革兰阴性菌（流感嗜血杆菌、百日咳杆菌、淋病双球菌、嗜肺军团菌）及部分厌氧菌（脆弱拟杆菌、消化链球菌、痤疮酸杆菌等）也有抑制作用。有研究显示，大环内酯类药物除具有抑菌作用外，还可通过免疫调节机制而发挥抗炎作用，长期低剂量使用对免疫系统和炎症反应有多种效应[18-19]：（1）破坏细菌生物膜的形成；（2）抑制参与炎症反应的细胞因子[白介素1β（IL-1β）、核转录因子κB（NF-κB）、基质金属蛋白酶9（MMP-9）等]的释放，从而影响炎症级联反应对机体的损伤，达到免疫调节的作用；（3）抑制钙离子内流通道，抑制钙离子进入细胞，直接或间接抑制黏蛋白的分泌，从而减少黏液的合成；（4）促进炎性细胞的凋亡；（5）抑制中性粒细胞向炎症中心移动。克拉霉素在慢性鼻窦炎的治疗中主要是发挥抗炎作用，而不是抗菌作用。

大环内酯类药物在高浓度时具有抗菌和抗生物膜作用，低浓度时具有抗炎和免疫调节作用[20-21]。患者可在治疗初期给予标准剂量，以破坏细菌生物膜，快速缓解症状。大环内酯类药物可在用药后2～4 h达到血液和组织中的峰值，随后逐渐下降，并以低浓度维持20 h以上，且小剂量使用可减少药物的不良反应。有研究表明，长期小剂量使用大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎总有效率可达到60%～95%，甚至高于鼻内镜手术[22]。

本研究结果显示，治疗后两组患者的VAS评分、Lund-Mackay评分均显著低于同组治疗前，差异均有统计学意义；药物组患者平均治疗费用、并发症发生率、不良反应发生率均显著低于手术组，差异均有统计学意义。

综上所述，小剂量克拉霉素与鼻内镜术治疗慢性鼻窦炎的疗效相当，但克拉霉素在治疗费用、安全性方面优于鼻内镜术。由于本研究纳入的样本量较小，此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 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)：92.

[2] 王朝永，王平，张麟燕，等.鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎鼻息肉573例疗效分析[J].重庆医学，2010，39(13)：1 685.

[3] 田玉玲.鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎的临床研究[J].当代医学：学术版，2008，14(19)：8.

[4] 李燕，李宣.鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎鼻息肉临床疗效分析[J].中国医学创新，2012，9(20)：106.

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

[6] 耿兴明.小剂量克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎临床观察[J].实用临床医药杂志，2010，14(13)：70.

[7] 陈晓燕，涂冬洁，郭喜华，等.长期小剂量克拉霉素治疗慢性鼻窦炎90例[J].中国老年学杂志，2012，32(24)：5 553.

[8] 周本忠，王胜国，李龙巧，等.长期小剂量克拉霉素在治疗儿童慢性鼻-鼻窦炎中的作用[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志，2010，16(1)：31.

[9] 岳玉恒.长期小剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床疗效分析[J].临床医学，2012，32(8)：4.

[10] Dabirmoghaddam P, Mehdizadeh Seraj J, Bastaninejad S, *et al*. The efficacy of clarithromycin in patient with severe nasal polyposis[J]. *Acta Med Iran*，2013，51(6)：359.

[11] Nakamura Y, Suzuki M, Yokota M, *et al*. Optimal duration of macrolide treatment for chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery[J]. *Auris Nasus Larynx*，2013，40(4)：366.

[12] Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, *et al*. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*，2007，45(2)：144.

[13] Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action[J]. *Pharmacol Ther*，2008，117(3)：393.

[14] Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*，1997，117(3pt2)：S35.

[15] 韩德民，王彤.大环内酯类药物治疗慢性鼻及鼻窦炎的新认识[J].中国医学文摘：耳鼻喉科学，2009，24(3)：143.

[16] Palmer JN. Bacterial biofilms: do they play a role in chronic sinusitis? [J]. *Otolaryngol Clin North Am*，2005，38(6)：1 193.

[17] Costerton JW, Stcwart PS, Greenberg EP.Bactcrial biofilms A common-cause of persistent infections[J]. *Science*，1999，284(5 418)：1 318.

[18] Suzuki H, Asada Y, Ikeda K, *et al*. Inhibitory effect of erythromycin on interleukin-8 secretion from exudative cells in the nasal discharge of patients with chronic sinusitis[J]. *Laryngoscope*，1999，109(3)：407.

[19] Cervin A, Wallwork B. Anti-inflammatory effects of macrolide: antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*，2005，38(6)：1 339.

[20] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, *et al*. EPOS 2012：European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists[J]. *Rhinology*，2012，50(1)：1.

[21] 许庚，王德云.慢性鼻-鼻窦炎-大环内酯类药物治疗新概念[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2009，44(1)：3.

[22] Cervin A, Wallwork B. Macrolide therapy of chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*，2007，45(4)：259.

（收稿日期：2015-01-09　修回日期：2015-03-20）

（编辑：陈　宏）