

• 基层医生园地 •

非嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者术后克拉霉素治疗效果的临床初步观察

福建医科大学附属南平第一医院耳鼻咽喉头颈外科
(南平 353000) 肖 仪 罗慧文 林 锋 吴 健
张文亮 王永鑫

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 可分为嗜酸性粒细胞型 (EOS CRSwNP) 和非嗜酸性粒细胞型 (NONEOS CRSwNP) 两个亚型^[1]。NONEOS CRSwNP 型更多的表现为以中性粒细胞为主炎性细胞浸润。研究显示: 中性粒细胞的增加可能降低激素对慢性鼻窦炎的疗效^[2]。大环内酯类药物则主要通过抑制脂多糖介导的中性粒细胞的迁移, 调节中性粒细胞的活性发挥抗炎与免疫调节的作用^[3]。小剂量大环内酯类药物是否在治疗以中性粒细胞浸润为主的 NONEOS CRSwNP 患者时更具优越性尚不明确。选择我科经术后息肉病理分型为非嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者 30 例, 分组比较, 通过与布地奈德鼻喷剂对比, 初步观察非嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者术后克拉霉素治疗的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2017 年 8 月至 2019 年 2 月就诊于我科接受鼻窦内窥镜手术 (ESS) 并经术后息肉病理分型为 NONEOS CRSwNP 的患者 30 例。男 20 例, 女 10 例, 年龄 18~66 (42.83±15.61) 岁。纳入标准: 1) 符合“慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南 (2012 年, 昆明)”中 CRSwNP 的诊断标准; 2) 术后息肉病理符合非嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉分型标准^[1,4]。排除标准: 年龄小于 18 岁, 患精神病患者和严重全身性疾病无法配合完成随访的患者。本研究经我院伦理委员会批准。入选患者随机分为 3 组, 每组 10 例, 3 组性别、年龄等差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法: 所有患者均由同一术者按照 Messerklinger 技术完成 ESS 手术。术后息肉病理证实为非嗜酸性粒细胞型后, 患者由专人负责知情同意并签署知情同意书后被随机入组。布地奈德组采用布地奈德鼻喷激素 (海默尼药业, HC20181007) 喷鼻治疗, 用法为每侧鼻腔 64 μg /喷, bid, 总量为 256 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。克拉霉素组采用小剂量克拉霉素 (东阳光药业, H20183466) 口服治疗, 用法用量为 250 mg, qd 餐后口服; 联合组采用布地奈德鼻喷激素+大环内酯类药物联合治疗, 用法用量为: 布地奈德鼻喷激素每侧鼻腔 64 μg /喷, bid, 总量为 256 $\mu\text{g}/\text{d}$, 同时联合克拉霉素 250 mg, qd 餐后口服, 疗程 12 周。为保持各组间的基线均衡, 所有患者围手术期以及术后均给予相同治疗方案。术前布地奈德鼻

喷激素 64 μg /喷/鼻腔, bid, 阿莫西林胶囊 0.5 g, bid, 药物联合治疗 1 周; 术中由同一术者按照 Messerklinger 技术完成 ESS 手术; 术后 48 h 内拔除鼻腔填塞物, 术后第 3~4 天出院。术后给予鼻腔生理盐水冲洗 (术后 1 周开始冲洗, 用法用量为 250 mL 0.9% 氯化钠, bid, 疗程 3 个月)、口服黏液促排剂 (桉柠蒎肠溶软胶囊, 0.3 g, bid, 餐前半小时口服, 疗程 2 周) 以及定期 (术后第 2、4、12 周) 鼻内镜下的术腔换药及清理。随访观察 3 个月。

1.3 疗效评估: 1) 主观疗效评估: 分别于术前、术后第 2、4、12 周对患者进行鼻塞、流涕、头痛、鼻面部疼痛、嗅觉减退或丧失 5 大鼻部临床症状的 VAS (visual analogue scale) 评分, 0 分代表无症状, 10 分代表最严重症状。5 大鼻部临床症状 VAS 评分相加所得即为鼻部临床症状 VAS 总评分。VAS 量表的内容及填写方法由同一人负责讲解并指导, 患者独立正确填写完整回收。2) 客观疗效评估: 同时于术前、术后第 2、4、12 周行鼻内镜检查同时视频录像并留存。采用 (Lund-Kennedy, LK) 评分法对患者的黏膜形态从息肉、水肿、鼻漏、瘢痕及结痂 5 个项目进行鼻内镜检查量化评估。患者术后内镜随访视频均由专人予以留存。随访结束后, 再由另外 2 位鼻科医师所有内镜视频进行 LK 评分, 评分者对患者分组信息及视频信息均未知。3) 不良反应: 记录 3 组治疗中的不良反应。

1.4 统计学方法: 应用 SPSS 19.0 统计软件建立资料库及统计分析。对计量数据先行正态性检验, 数据服从正态分布, 3 组间数据采取单因素方差分析 (one-way ANOVA) 检验, 同一组患者的术前、术后 LK 评分采取配对 t 检验; 组间构成比或率的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 疗效: ESS 术后第 12 周, 3 组患者的术后鼻部临床症状 VAS 总评分较术前明显下降, 差异有统计学意义 ($t=13.691$ 、 12.903 、 13.267 , $P<0.05$)。但是 3 组之间鼻部症状 VAS 总评分差异不具有统计学意义 (表 1)。

表 1 鼻部临床症状的 VAS 总评分
($n=10$, 分, $\bar{x}\pm s$)

组别	术前	术后 2 周	术后 4 周	术后 12 周
克拉霉素组	20.44±7.60	16.76±7.06	6.12±4.06	4.62±4.21
布地奈德组	21.33±10.38	18.97±8.25	7.97±4.25	6.75±4.49
联合组	18.17±5.11	15.85±5.36	6.85±3.36	4.03±3.78
F 值	0.259	0.211	0.489	1.017
P 值	0.775	0.846	0.588	0.326

ESS 术后第 12 周 3 组患者的术后 LK 评分均较术前明显下降, 差异均具有统计学意义 ($t=3.940$ 、 3.051 、 4.548 , $P<0.05$)。术后第 2、第 4 和第 12 周 3 组患者之间的 LK 评分差异无统计学意义 (见表 2)。

表 2 鼻内镜检查的 LK 评分 (n=10, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 2 周	术后 4 周	术后 12 周
克拉霉素组	9.70±1.64	9.40±3.53	7.56±1.51	4.90±3.38
布地奈德组	9.80±2.20	9.30±2.75	8.30±2.94	7.90±3.38
联合组	8.50±2.27	7.80±2.25	6.70±1.41	4.90±2.64
F 值	1.237	0.959	1.456	3.015
P 值	0.306	0.396	0.251	0.066

2.2 不良反应: 服用克拉霉素患者中 1 例出现腹泻, 1 例患者服药 4 周后出现胃部胀痛, 均给予停用克拉霉素 1 周, 给予药物对症治疗症状消失。1 周后继续服用克拉霉素至 3 个月。未发现其他患者有不良反应出现。

3 讨论

非嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (NONEOS CRSwNP) 更多的表现为以中性粒细胞浸润为主的 TH1/TH17 的炎症类型, 这种类型在亚洲地区鼻窦炎患者中占比在 50% 以上^[1,4]。我们前期的工作也发现就诊我科的 CRSwNP 患者, NONEOS CRSwNP 型占比接近 70%。因此针对 NONEOS CRSwNP 类型, 探讨更精准化的治疗策略很有必要。

鼻内糖皮质激素和小剂量大环类脂类药物口服作为慢性鼻窦炎的一线治疗方案被写入指南并广泛应用于临床^[5]。大环内酯类药物通过抑制中性粒细胞的迁移调节中性粒细胞的活性, 进而抑制如白细胞介素 (IL-8) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎细胞因子的产生^[3]。我们推测大环类脂类药物在以中性粒细胞浸润为主的 NONEOS CRSwNP 患者中的疗效可能更佳。因此我们选取 NONEOS CRSwNP 亚型的患者, 通过随机对照试验来探究小剂量大环类脂类药物口服和鼻内糖皮质激素相比, 临床疗效是否更具优势以及两种用药联合临床获益是否更多。

本文结果显示: 术后第 12 周 3 组患者的术后鼻部临床症状 VAS 总评分、LK 评分均较术前基线有明显下降; 但是 3 组患者之间的术后鼻部临床症状 VAS 总评分、LK 评分差异无统计学意义。因此, 我们认为 ESS 联合克拉霉素或者布地奈德均能明显改善 NONEOS CRSwNP 患者的临床症状, 但从非嗜酸性粒细胞型的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后 3 个月的短期疗效来看, 与单用布地奈德鼻喷激素相比, 小剂量克拉霉素的长期应用以及与布地奈德鼻喷剂联合应用的两种治疗方式均未表现出优越性。Zeng 等^[6]用氟替卡松鼻喷激素和克拉霉素做对比的一项 RCT 研究也得出相似结

论: 应用氟替卡松鼻喷剂和小剂量克拉霉素治疗慢性鼻窦炎患者 (含 NONEOS CRSwNP 组) 3 个月, 术后观察随访 12 个月, 两组间 VAS 评分和 LK 评分间均差异无统计学意义。

虽然长期 (12 周) 小剂量的克拉霉素口服治疗证明是安全的^[3]。本研究有两例服用克拉霉素过程中出现胃肠道反应。虽无心脏不良反应等其他不良反应报告, 但克拉霉素可能导致的胃肠道反应以及潜在的心血管不良反应, 仍应当引起临床的重视^[7]。因为受到科研条件限制、伦理学考虑等因素, 本研究存在收集的样本量较少、随访时间不够长等不足, 可能导致结果偏倚, 有待进一步收集病例并延长随访年限, 探讨小剂量克拉霉素的长期应用以及联合用药对于非嗜酸性粒细胞型的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后的疗效。

参考文献

- [1] Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis [J]. Allergy International Official Journal of the Japanese Society of Allergology, 2015, 64 (2): 121-130.
- [2] Weiping W, Wenlong L, Luo Z, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2012, 129 (6): 1522-1528.
- [3] Oakley G M, Harvey R J, Lund V J. The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP) [J]. Current Allergy & Asthma Reports, 2017, 17 (5): 30.
- [4] Dong-Kyu K, Ryul J H, Kyoung Mi E, et al. Non-Eosinophilic Nasal Polyps Shows Increased Epithelial Proliferation and Localized Disease Pattern in the Early Stage [J]. Plos One, 2015, 10 (10): e139945.
- [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. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2018) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54 (2): 20.
- [6] Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial [J]. Rhinology, 2019, 57 (2): 101-109.
- [7] Williamson E, Denaxas S, Morris S, et al. Risk of mortality and cardiovascular events following macrolide prescription in chronic rhinosinusitis patients: a cohort study using linked primary care electronic health records [J]. Rhinology, 2019, 57 (4): 252-260.