

## 克拉霉素治疗 FESS 后鼻窦黏膜迁延性炎症的临床研究

李玉晓<sup>1)</sup>, 何晓光<sup>1)</sup>, 陈冬<sup>2)</sup>, 刘凡理<sup>1)</sup>, 陈琳<sup>1)</sup>

(1) 昆明医科大学第一附属医院头颈外科, 云南昆明 650031; 2) 中山大学附属一院耳鼻咽喉医院, 广东中山 510080)

**[摘要]** **目的** 研究长期 (>12 周) 小剂量的克拉霉素 (250 mg/d) 对功能性内窥镜鼻窦术后迁延不愈的鼻窦黏膜炎症的临床疗效。 **方法** 2009 年 9 月至 2010 年 4 月在头颈外科经鼻窦内窥镜手术治疗后 1 a 以上长期迁延性鼻窦黏膜炎症、疗效评估未愈者 9 人。在原有的药物治疗 (局部糖皮质激素, 黏膜排除剂, 中成药) 基础上, 口服克拉霉素, 每天 250 mg, 连续口服超过 12 周。采用慢性鼻-鼻窦炎视觉模拟量表 (VAS) 及鼻内镜检查量化评估 (Lund-Kennedy 评分法), 对治疗前后的疗效采用相关样本作参数检验, Wilcoxon Ranks Test Signeel 统计学分析。 **结果** 治疗前后的 VAS 和 Lund-Kennedy 评分皆有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 停药后半年以上未复发; 9 例患者无明显的副作用, 肝肾功能在正常范围。 **结论** 长期低剂量的克拉霉素对顽固的持续存在的鼻窦黏膜炎症有较为明显的临床治疗效果, 且效果稳定; 克拉霉素有较好临床安全性及患者的良好的依从性, 适合长期服用。

**[关键词]** 慢性鼻鼻窦炎; 克拉霉素; 炎症; 疗效

**[中图分类号]** R765.4<sup>1</sup> **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 05 - 0078 - 04

## Clinical Effect of Clairschach on Rhinosinus Mucouse Membrane Deferment Inflammation after FESS

LI Yu - Xiao<sup>1)</sup>, HE Xiao - guang<sup>1)</sup>, CHEN Dong<sup>2)</sup>, LIU Fan - li<sup>1)</sup>, CHEN Lin<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Head and Neck Surgery, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 2) Dept. of Head and Neck Surgery, The 1st Affiliated Hospital of Zhongshan University, Zhongshan Guangdong 510080, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical effect of long-term (>12 weeks) low dose administration of clarithromycin (250 mg, per day orally,) on rhinosinus mucouse membrane deferment inflammation after functional endoscopic sinus surgery (FESS). **Methods** Nine patients underwent functional endoscopic sinus surgery in the Department of Head and Neck Surgery between 2009 and 2010, the period of the rhinosinu mucous membrane deferment inflammation in these patients lasted more than one year, postoperatively. Clinical efficacy of postoperative treatment including intranasal steroid, endonasal irrigation, Chinese medicine and mucolytics was bad after FESS. At the same time, clarithromycin (250 mg, per day) was used for these patients orally for more than 12 weeks. The efficacy was evaluated using methods of Visual analogue scale (VAS) and Lund-kennedy. **Results** All nine patients met the requirement of drug withdrawal. The period of treatment with clarithromycin was 16 weeks for 5 patients, 20 weeks for 2 patients and 30 weeks for 2 patients, respectively. Curative effect of clarithromycin was excellent for five patients, good for three patients and bad for one patient, the total effective rate was 88.9% (8/9). There was significant difference in the evaluation of VAS and lund-kennedy between before and after treatment ( $P < 0.05$ ). There was no relapse after stopping treatment of clarithromycin over six months. No side effects of clarithromycin were found in all patients. **Conclusion** Long-term low dose administration of Clarithromycin has a

**[基金项目]** 云南省科技厅科技研究基金资助项目 (2011FZ120)

**[作者简介]** 李玉晓 (1972~), 男, 河南平舆县人, 医学博士, 讲师, 主要从事耳鼻咽喉头颈外科临床工作。

**[通讯作者]** 何晓光. E-mail: hexg1018@yahoo.com.cn

significant and stable clinical effect for rhinosinus mucouse membrane deferment inflammation after functional endoscopic sinus surgery, and has good clinical safety and adherence for patients.

[Key words] Chronic rhinosinusitis; Clarithromycin; Inflammation; Efficacy

慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是鼻腔和一个或一个以上的鼻窦黏膜炎症, 是一个多因素的疾病, 这些因素包括黏膜纤毛的损伤、(细菌) 感染、过敏反应、其它原因导致的黏膜水肿及鼻腔鼻窦解剖学变异导致的物理性阻塞. 其病理机制复杂, 有多种炎性细胞和炎性介质参与的炎症反应, 生物膜和金葡菌超抗原对 CRS 持续存在具有重要作用. 虽然功能性内窥镜鼻窦手术 (functional endoscopic sinus surgery, FESS) 围手术期综合治疗 CRS 取得显著的疗效, 但是对某些 CRS 患者术后黏膜炎症持续存在的问题仍难以解决, 已成为影响 FESS 疗效的重要原因, 因此为寻求如何进一步控制 FESS 后鼻鼻窦黏膜炎症持续存在成为治疗的主要问题, 也是本课题研究的主要目的. 近年来的研究显示, 大环内酯类抗生素除具有抗菌作用外, 还具有抗炎和调节机体免疫作用. 1999 年洲崎教授报道大环内酯类药物对弥漫性泛细支气管炎合并的鼻窦炎治疗有效, 此后大环内酯类药物治疗慢性鼻-鼻窦炎的报道逐渐增多. 长期低剂量的大环内酯类抗生素治疗慢性鼻-鼻窦炎有效<sup>[1]</sup>, 根据 EPOS-2007<sup>[2]</sup> 的推荐和文献报道的经验<sup>[3,4]</sup>, 昆明医科大学第一附属医院头颈外科对 2009 年 10 月至 2010 年 5 月间 9 例 FESS 术后 1 a 以上的鼻窦黏膜炎症迁延不愈的患者, 采用开放性、前瞻性、自身对照方法. 在原有药物治疗的基础上 (局部糖皮质激素如雷诺考特、辅舒良等、吉诺通、鼻窦炎口服液) 加十四环大环内酯类抗生素——克拉霉素 (250 mg/d), 连续治疗 12 ~ 30 周, 对临床疗效进行研究.

## 1 材料与方法

### 1.1 病例来源

9 例患者 (均来自昆明医科大学第一附属医院头颈外科), 男 6 例, 女 3 例, 年龄 25 ~ 55 岁. 入选标准: 符合中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会. CRS 诊断和治疗指南<sup>[5]</sup>, 并满足以下条件, (1) 病史均在 3 a 以上, 间断性不规则药物治疗, 疗效不理想; (2) 于 2009 年 9 月至 2010 年 4 月首次经年资较高的鼻科医生实施 FESS 后 1 a 以上; (3) 术后经综合性的围手术期治疗, 局部症状和体征改善不明显, VAS<sup>[6]</sup>和 Lundy-Kennedy 评分<sup>[7]</sup>超过

6 分的患者作为研究的对象.

### 1.2 治疗方法

继续进行研究前的药物治疗——鼻用糖皮质激素固醇激素、吉诺通和鼻窦炎口服液; 加用克拉霉素 (美国雅培公司) 250 mg, QD, 口服, 持续时间 > 12 周; 根据患者的症状和体征, 结合 VAS 评分和 Lundy-Kennedy 评分, 均不大于 2 分, 考虑研究终止.

### 1.3 统计学方法

采用相关样本非参数检验 Wilcoxon Signed Ranks Test 对 VAS 评分和 Lundy-Kennedy 评分结果进行统计学分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

应用视觉模拟量表 (VAS) 评分和鼻内镜检查 Lundy-Kennedy 评分方法, 对每个患者每次随访进行评价, 综合评价二者评分均小于 1 分为疗效非常好, 其中一项在 1 ~ 3 分之间为好, 大于 3 分为不好. 治疗满 12 周时第一次评估. 根据实验设定的停药标准, 9 例患者均符合研究设定的停药标准, 停药时间分别为 16 周 (5 人), 20 周 (2 人), 30 周 (2 人). 治疗结束时评分结果. 疗效非常好 5 例占 55.6% (5/9), 好 3 例占 33.3% (3/9), 不好 1 例 11.1% (1/9). 总有效率为 88.9%. 统计学分析, 除 1 例外, 治疗前后的 VAS 和 Lundy-Kennedy 评分皆有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1. 男女综合评价结果差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2. 停药后半年以上复查未见复发. 9 例患者无明显的副作用及不良反应, 肝肾功能在正常范围.

表 1 9 例患者治疗前后 VAS 评分和 Lundy-Kennedy 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 VAS scores and Lundy-Kennedy scores of 9 patients before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

评分	治疗前	治疗后
VAS	8.00 ± 1.00	0.50 ± 1.25**
Lundy-Kennedy	6.00 ± 2.50	0.50 ± 0.50**

与治疗前比较, \*\* $P < 0.01$ .

表 2 不同性别综合评价结果比较 [n(%)]

Tab. 2 Comparison of results of comprehensive evaluation between different sexes [n(%)]

性 别	非常好	好	不好	合计
男	3(50.0)	2(33.3)	1(16.7)	6
女	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	3
合计	5(55.6)	3(33.3)	1(11.1)	9

### 3 讨论

CRS 是一种常见病、多发病,是鼻腔鼻窦黏膜或 / 和鼻窦骨质的炎症反应性疾病,其发病因素复杂多样,病理机制复杂且不甚明确.目前主要的治疗方法是手术治疗和药物治疗为主的综合治疗.

FESS 是目前治疗 CRS 有效方法之一,手术的目的是去除阻塞鼻腔鼻窦的新生物和解剖学异常的结构,为鼻腔鼻窦黏膜形态和功能的改善与恢复创造一个结构合理、通气良好、引流通常的局部环境,有利于 CRS 的治愈.而手术并不能切除鼻腔鼻窦黏膜的炎症,仍需给予以抗炎药物(鼻用局部糖皮质激素)治疗为主的综合治疗,一般情况能取得良好的疗效.但是仍有一小部分 CRS 患者 FESS 术后自觉症状不改善或改善不明显,局部检查术腔黏膜炎症反应较重并持续存在.究其原因可能与 CRS 的发病因素、病理学性质、个体差异等因素相关.无论是过敏因素、炎症因素还是再次感染,鼻腔鼻窦黏膜表现为黏膜长期、持续的炎症反应,主要特征为黏膜充血肿胀、囊泡或肉芽的形成及粘脓性分泌物的聚集<sup>[8]</sup>.研究<sup>[9,10]</sup>证实 30%~80% 的 CRS 有细菌生物膜产生.生物膜具有拮抗宿主防御机制及对阿莫西林或头孢类抗生素的抗药性作用,所以抗生素治疗 CRS 难以收效,可能是细菌生物膜在 CRS FESS 后起主要作用<sup>[11]</sup>.

本研究的 9 例患者经均经行 FESS 后,经过鼻用糖皮质激素、黏膜促排剂、鼻腔盥洗及鼻窦炎口服液等综合治疗 3~6 月以上,患者的主观症状和局部检查均改善不明显,鼻腔鼻窦黏膜始终未完全“上皮化”,黏膜炎症迁延存在.本研究在上述治疗的基础上长期(至少 12 周)应用低剂量(250 mg/d)克拉霉素治疗 FESS 术后黏膜炎症迁延不愈,除 1 例以外,均产生明显的疗效,无论是主观症状(VAS 评分)还是客观检查(Lund-Kennedy 评分)治疗后较治疗前都有明显的改善,统计学上,VAS 评分与 Lund-Kennedy 评分在治疗前后有显著性差异.因此,克拉霉素能有效

治疗 CRS FESS 术后黏膜炎症迁延不愈,达到治疗 CRS 的作用.克拉霉素可能是通过以下机制治疗这类顽固性鼻窦炎:(1)对细菌生物膜的作用:抑制细菌生物膜生成期所需的物质-藻酸盐;作用与细菌生物膜的 I 基因区,降低酰基丝氨酸内酯酶的浓度,促使细胞膜功能的缺失或降解,导致细菌间沟通失败.(2)直接作用于主要的炎症细胞和炎症介质:通过抑制或减少 NF- $\kappa$ B(炎症反应的中枢)的活性,下调 TNF、IFN,进而减少一系列炎症物质的释放、活化和表达<sup>[12]</sup>,同时刺激纤毛的活动,增强纤毛的摆动,促使分泌的排出<sup>[13]</sup>.但是仍有 1 例患者用克拉霉素治疗效果较差,究其原因不甚明了,可能是其自身特点,对该药不敏感所致,需进一步研究.

大环内酯药物种类较多,证据比较明确、能够长期低剂量应用且均有抗炎作用的抗生素是十四环的大环内酯抗生素,如红霉素、罗红霉素、克拉霉素等,而克拉霉素具有生物利用度好,对胃肠道刺激小,半衰期始终,肝脏毒性小,耐受性好等优点.因此本实验选择克拉霉素治疗 FESS 术后黏膜炎症持续存在,且在用药期间未发现一例患者出现药物不良反应、副作用及肝功能未见异常.根据 EPOS-2007 推荐,低剂量长期大环内酯药物治疗 16 周(4 月)以上才能出现持续的症状改善,并依据治疗过程中对患者主客观评价确定停药时间,本研究时间均在 16~30 周之间.临床药物治疗疗效的好坏取决与患者对药物的依从性,因克拉霉素(美国雅培公司)自身的优点和副作用小的特点,本研究中的 9 例患者均未出现药物不耐受的情况,因此对该药具有良好的依从性.

综上所述,CRS FESS 术后黏膜炎症迁延不愈,术腔黏膜上皮化不良,是其难以治愈的主要原因.克拉霉素能有效的抑制 FESS 术后黏膜的炎症反应,达到治疗 CRS 的作用,且具有较小的不良反应和副作用以及患者对其良好的依从性等特点.但更长时间的应用克拉霉素,是否具有不良反应和副作用如何有待进一步的研究.

### [参考文献]

- [1] RAGAB S M, LUND V J, SCADDING G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114: 923-930.
- [2] FOKKENS W, LUND V, MULLOL J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps-2007 [J]. *Rhinology Suppl*, 2007, (20): 1-136.

- [3] SUZUKI H, SHIMOMURA A, IKEDA K, et al. Effects of long-term low dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of sinusitis patients[J]. *Tohoku J Exep med*, 1997, 182: 115 - 124.
- [4] WALLWORK B, COMAN W, MACKAY-SIM A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(2): 189 - 193.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44: 6 - 7.
- [6] LIM M, LEW-GOR S, DARBY Y, et al. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2007, 45: 144 - 147.
- [7] LUNDY V J, KENNEDY D W. Quantification for staging sinusitis. the staging and therapy group[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 167(Suppl): 17 - 21.
- [8] XU G, JIANG H, LI H, et al. Stages of nasal mucosal transitional course after functional endoscopic sinus surgery and their clinical indications[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2008, 70(2): 118 - 123.
- [9] PSALTIS A J, HA K P, BEULE, A G, et al. Confocal scanning laser microscopy evidence of biofilm in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117: 1302 - 1306.
- [10] HEALY D Y, LEID L G, SANDERSON A R, et al. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 138: 641 - 647.
- [11] PSALTIS A J, WEITZEL E K, HA K R, et al. the effect of bacterial biofilms on post-sinus surgery outcomes[J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22: 1 - 6.
- [12] WALLWORK B, COMAN W, MACKAY-SIM A, et al. Effect of clarithromycin on nuclear factor- $\kappa$ B and transforming growth factor- $\beta$  in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114: 286 - 290.
- [13] SCADDINGGK, LUND V J, DARBY Y C, et al. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis [J]. *J Laryngol Oto*, 1995, 109(1): 24 - 26.

(2012 - 02 - 15 收稿)

(上接第 73 页)

任务重, 视功能问题日益严重, 视功能异常不仅影响学习, 而且可引起情绪和行为问题<sup>[4,5]</sup>。环境因素导致青少年视功能问题多伴有调节功能不全, 如何控制视疲劳, 提高调节功能, 目前已成为视功能问题的研究热点。

视觉训练的实质即提高睫状肌舒缩能力, 进而改变晶状体的形态, 并使调节功能不全后的近点远移恢复, 提高近视力, 改善调节功能, 解除疲劳症状。所以在本临床观察中, 通过视觉训练所有患者症状得到改善, 矫正近视力、调节幅度、正相对调节、调节滞后 4 项调节指标治疗前后比较有统计学意义, 疗效显著, 值得在临床中推广。此治疗方法简单、易行、患者耐受性良好, 但容易复发。本临床观察中, 复发是否与仅用视觉训练法单一治疗有关, 若联合其它治疗方法能否降低复发率, 有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 王光霁. 双眼视觉学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 74 - 76.
- [2] ALLEN P M, RADHAKRISHNAN H, RAE S, et al. Aberration control and vision training at an effective means of improving accommodation in individuals with myopia[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11): 5120 - 5129.
- [3] KWAN W C, YIP S P, YAP M K. Monochromatic aberrations of the human eye and myopia [J]. *Clin Exp Optom*, 2009, 92(3): 304 - 312.
- [4] THIBES L N. Retinal image quality for virtual eyes generated by a statistical model of ocular wavefront aberrations [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2009, 29(3): 288 - 291.
- [5] LOMBARDO M, LOMBARDO G. Wave aberration of human eyes and new descriptors of image optical quality and visual performance [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2010, 36(2): 313 - 331.

(2012 - 03 - 12 收稿)