

· 临床研究 ·

长期小剂量克拉霉素在治疗儿童慢性鼻-鼻窦炎中的作用

周本忠, 王胜国, 李龙巧, 史先萍

(解放军第105医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽合肥 230031)

摘要: **目的** 探讨长期使用小剂量克拉霉素治疗儿童慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 的临床疗效。**方法** 采用随机对照将74例诊断为CRS儿童分为常规治疗(38例)和克拉霉素治疗(36例)两组,常规治疗组采用喷鼻剂糠酸莫米松喷鼻和碱性盐水行鼻腔冲洗;克拉霉素组采用上述方法加用克拉霉素,疗程为12周。采用视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS) 评估其症状,鼻内镜观察评估鼻腔,分别安排在治疗前,治疗后4、8和12周。鼻窦CT采用Lund-Mackay评分法,分别安排在治疗前和治疗后12周。**结果** 两组病例经过4周治疗后,其症状VAS总分和鼻内镜评分均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$),但两组间差异无显著性意义 ($P > 0.05$);经过8周治疗,两组病例症状VAS总分和鼻内镜评分均较治疗前和治疗4周明显下降 ($P < 0.01$),且克拉霉素组疗效明显优于常规治疗组 ($P < 0.01$);至治疗后12周,两组病例症状VAS总分和鼻内镜评分均较治疗前、治疗4周和治疗8周明显下降 ($P < 0.01$),鼻窦CT评分也较治疗前明显下降 ($P < 0.01$),两组间疗效差异亦有显著性意义 ($P < 0.01$)。**结论** 长期小剂量克拉霉素应用治疗儿童CRS近期有着较好的疗效,是一种安全有效的治疗选择。

关键词: 慢性鼻-鼻窦炎; 儿童; 克拉霉素; 视觉模拟量表; 药物治疗

中图分类号: R765.4

文献标识码: A

文章编号: 1007-1520(2010)01-0031-05

Long-term low-dose clarithromycin in the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis

ZHOU Ben-zhong, WANG Sheng-guo, LI Long-qiao, et al.

(Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, No. 105 Hospital of PLA, Hefei 230031, China)

Abstract: **Objective** To detect the effect of long-term low-dose clarithromycin in the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis (CRS). **Methods** 74 patients with pediatric CRS were randomly divided into clarithromycin group (36 cases) and control group (38 cases). The patients in the control group received a 12-week treatments of alkaline nasal douche, and intranasal mometasone furoate. The patients in clarithromycin group received a 12-week treatments of clarithromycin, alkaline nasal douche and intranasal mometasone furoate. All patients underwent assessment of visual analogue score (VAS) and nasal endoscopy before and after the treatment. There were four time points for assessment including start time of the treatment, 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after the treatment. **Results** At 4 weeks after the treatment, the scores of VAS and endoscopic parameters in both groups got improved with the no significant difference ($P > 0.05$). At 8 weeks and 12 weeks after the treatment, further improvement was all achieved in the scores and parameters, and the difference between the two groups was significant ($P < 0.01$). In addition, CT examination at 12 weeks after the treatment showed that the improvement in the clarithromycin group was greater than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** With good therapeutic

作者简介: 周本忠, 男, 副主任医师。

通讯作者: 周本忠, Email: ZBZ6495@126.com.

effect and safety, long-term, low-dose clarithromycin may be a valid alternative for pediatric CRS.

Key words: Rhinosinusitis, chronic; Child; Clarithromycin; Visual analogue score; Endoscope

流行病学显示儿童发生感冒平均每年 6~8 次,其中约有 5%~13% 并发鼻-鼻窦炎,并可能迁延成慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)^[1]。CRS 给患儿在学习和生活上带来很大的困扰。近年来国外有报道大环内酯类抗生素对治疗成人 CRS 取得较好的疗效^[2],但其在治疗儿童 CRS 方面报道较少。我科于 2005 年 1 月~2008 年 9 月应用药物治疗儿童 CRS,收集有完整资料 74 例,对应用不同方案及治疗前后的临床资料进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有对象均为门诊 6~14 岁患者,病程大于 12 周;具有流涕,鼻阻和面颊部疼痛或胀痛、头痛、嗅觉减退等症状;鼻内镜检查可见中鼻道及嗅沟黏脓液,中鼻道黏膜充血、水肿伴狭窄,伴或不伴鼻息肉,伴有鼻息肉的患儿排除上颌窦后鼻孔息肉。有完整资料 74 例,患儿随机分常规治疗组和克拉霉素组,常规治疗组 38 例,男 20 例,女 18 例;年龄为 6~14 岁,平均(8.59±2.25)岁,其中伴有鼻息肉 1 例;克拉霉素组 36 例,男 20 例,女 16 例;年龄为 6~14 岁,平均 8.59±2.31 岁,其中伴有鼻息肉 1 例;本项临床研究方案经过医院专家委员会讨论同意。

1.2 治疗方法

常规治疗组:治疗方案为糠酸莫米松 100 μg,喷鼻,每日 1 次,1:1 混合的生理盐水和碳酸氢钠 250 ml,鼻腔冲洗,每日 1 次。克拉霉素组:治疗方案为克拉霉素 125 mg,每日 1 次,糠酸莫米松 100 μg,喷鼻,每日 1 次,1:1 混合的生理盐水和碳酸氢钠 250 ml,鼻腔冲洗,每日 1 次。两组疗程均至少大于 12 周。克拉霉素组 36 例分别在治疗前和治疗 8、12 周行肝功能检查。

1.3 疗效评估

1.3.1 症状评估 对患儿的临床症状采

用门诊调查,由患儿和家长共同完成。包括流涕、鼻阻、面颊部疼痛或胀痛、头痛及嗅觉减退等五个方面,按照视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)^[3]对患者治疗前后分别进行评分。

1.3.2 鼻内镜评估 治疗前后均采用鼻内镜检查进行评估,鼻内镜评分采用 Lund-Mackay 评分法^[4]。内镜黏膜,包括左右两侧,① 息肉:0=无,1=息肉仅在中鼻道内,2=息肉超过中鼻道。② 水肿:0=无,1=轻度,2=重度。③ 鼻漏:0=无,1=清亮、稀薄鼻漏,2=粘稠、脓性涕。

1.3.3 鼻窦 CT 评估 治疗前和治疗后 12 周采用鼻窦 CT 评估,有完整资料共 40 例,其中常规治疗组 21 例,克拉霉素组 19 例。CT 评估采用 Lund-Mackay 评分法^[4]。包括左右两侧,将每侧鼻窦分成额窦、前组筛窦、后组筛窦、窦口鼻道复合体、上颌窦及蝶窦 6 个部分,根据严重程度计 0~2 分,每侧 0~12 分,两侧 0~24 分。

以上诊断和评估符合中华耳鼻咽喉头颈外科杂志委员会制定的《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南》^[5],疗效评估采用单盲法进行。

1.4 统计学方法

所有患者资料采用非参数统计,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内资料用配对 u 检验,组间资料用秩和 u 检验。采用 SPSS10.0 软件, $P < 0.05$ 确定为差异有显著性意义。

2 结果

两组临床资料以及治疗前的 VAS 评分和鼻内镜评分经均衡性检验无显著性差异($P > 0.05$)。克拉霉素组 36 例分别在治疗前和治疗 8、12 周行肝功能检查未发现转氨酶明显增高。

2.1 VAS 评估

两组病例经过 4 周治疗后,除嗅觉减退症状未见明显改善外,其他症状 VAS 评分及症状平均分均较治疗前明显下降

($P < 0.01$),但两组间差异无显著性意义($P > 0.05$);经过8、12周治疗,除嗅觉减退症状改善无显著性意义外,两组病例其他症状VAS评分及症状平均分均较治疗前和评估的前1周期均明显下降($P < 0.01$)。两组治疗前和治疗后不同时期VAS评分结果见表1,两组症状VAS平均评分变化见图1。

2.2 鼻内镜评估

两组病例经过4周治疗后,鼻内镜评分均较治疗前明显下降($P < 0.01$),但两组间差异无显著性意义($P > 0.05$);经过8、12周治疗后,两组鼻内镜评分较治疗前和评估的前一周期均明显下降($P < 0.01$),且克拉霉素组疗效明显优于常规治疗组($P < 0.01$),结果显示与症状VAS类似。两组治疗前和治疗后不同时期鼻内镜评分结果分别见表2。

2.3 鼻窦CT评估

经过12周治疗,鼻窦CT评分均较治疗前明显下降($P < 0.01$),且两组间疗效差异亦有显著性意义($P < 0.01$)。两组治疗前和治疗后12周鼻窦CT评分结果分别见表3。

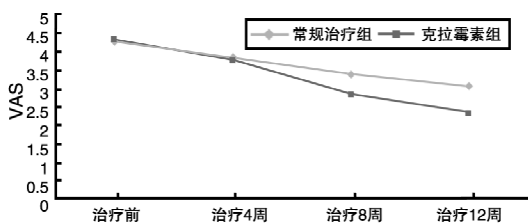


图1 两组治疗前后平均VAS的变化

表1 两组治疗前和治疗后不同时期VAS评分比较

($\bar{x} \pm s$)

症状	治疗前		治疗后					
	常规治疗组	克拉霉素组	4周		8周		12周	
			常规治疗组	克拉霉素组	常规治疗组	克拉霉素组	常规治疗组	克拉霉素组
流涕	6.25±1.51	6.26±1.52	5.84±1.48 ^①	5.71±1.50 ^①	4.96±1.58 ^①	3.98±1.46 ^{①②}	4.58±1.39 ^①	2.21±1.23 ^{①②}
鼻塞	4.82±1.67	4.82±1.66	4.25±1.52 ^①	4.17±1.46 ^①	3.54±1.34 ^①	3.02±1.31 ^{①②}	3.17±1.28 ^①	2.43±1.12 ^{①②}
面部疼痛或胀痛	3.62±1.36	3.61±1.37	3.15±1.21 ^①	2.99±1.32 ^①	2.65±1.26 ^①	2.18±1.22 ^{①②}	2.33±1.25 ^①	1.63±1.09 ^{①②}
头痛	3.54±1.46	3.55±1.47	3.22±1.45 ^①	3.25±1.36 ^①	2.99±1.28 ^①	2.21±1.15 ^{①②}	2.32±1.20 ^①	1.67±1.23 ^{①②}
嗅觉减退	2.85±1.62	2.89±1.62	2.82±1.61	2.77±1.62	2.80±1.61	2.76±1.58	2.78±1.52	2.71±1.48
症状平均分	4.22±1.52	4.23±1.53	3.86±1.49 ^①	3.78±1.54 ^①	3.39±1.44 ^①	2.83±1.35 ^{①②}	3.03±1.44 ^①	2.33±1.43 ^{①②}

注:①与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.01$);②两组相比差异有显著性意义($P < 0.01$)

表2 两组治疗前和治疗后不同时期鼻内镜评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后		
			4周	8周	12周
常规治疗组	38	4.32±0.46	4.19±0.44 ^①	4.05±0.23 ^①	3.56±0.22 ^①
克拉霉素组	36	4.33±0.45	4.15±0.42 ^①	3.74±0.25 ^{①②}	2.85±0.21 ^{①②}

注:①与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.01$);②两组相比差异有显著性意义($P < 0.01$)

表3 两组治疗前和12周鼻窦CT评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后12周
常规治疗组	21	7.22±0.71	4.82±0.53 ^①
克拉霉素组	19	7.48±0.75	2.66±0.60 ^{①②}

注:①与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.01$);②两组相比差异有显著性意义($P < 0.01$)

3 讨论

儿童 CRS 是困扰健康的常见疾病,其病因学和发病机制尚不十分清楚,在治疗方面国内外也存在争议并正面临着挑战。CRS 的治疗主要包括药物治疗和手术治疗,相对于成人,儿童 CRS 手术治疗效果远较成人差,且手术本身潜在的危险性^[6-7],因此儿童 CRS 的手术选择要更为慎重。近年来药物治疗在临床上取得了一定的进展,鼻用激素已作为治疗一线药物。抗生素方面国内专家前些年一直推荐认为青霉素族药物以阿莫西林加克拉维酸效果最好,头孢类以二代及三代头孢较好,这两类抗生素在临床使用最广泛。大环内脂类耐药性很强,临床采用较少^[8]。国外报道应用小剂量大环内酯类的抗炎作用在治疗成人 CRS 多年并已经证实有效,Ragab 等^[9]通过小剂量红霉素等药物治疗成人 CRS,疗程 3 个月,通过 1 年观察,发现与手术治疗的疗效无显著性差异。国外近年来报道长期低剂量应用大环内酯类药物治疗儿童肺纤维囊性变等呼吸道疾病及鼻窦炎,疗程 6 个月至 1 年,发现其通过抗炎作用途径发挥其治疗作用,并证明其应用的安全性^[10-11]。

本文对临床诊断为 CRS 的患儿采用随机分组,对照组采用已被临床证实有效的鼻用激素和鼻腔冲洗,治疗组加用小剂量克拉霉素。结果显示两种方案对治疗儿童 CRS 均有明显的疗效,疗效从 4 周即可体现,2~3 月更为显著,与国外学者治疗成人 CRS 结果类似^[9,12]。在治疗最初 4 周,两组结果统计差别无显著性意义,而 8、12 周,克拉霉素组疗效明显高于对照组。说明小剂量长期应用克拉霉素对儿童 CRS 治疗具有一定的意义。

随着学者对大环内酯类抗生素治疗 CRS 有效性的研究,现已经被 EPOS-2007 作为一线药物推荐,我国制定的《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南》^[5]也作为推荐药物。虽然我国儿童 CRS 细菌性培养发现以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌为主,但已经明确的是大环内酯类抗生素的治疗靶标是抗炎而

不是抗感染^[10-11,13]。其抗炎机制包括双重抗炎作用,一是直接作用于重要的炎性细胞因子和炎性物质,通过抑制和减少 NF- κ B 数量和活性,继而调解 500 余种前炎或炎性因子的表达,包括 IL-1, 6, 8, TGF- β 等导致 CRS 的主要炎症因子^[14]。二是通过对细菌生物膜的破坏和抑制生成。因为细菌生物膜已经成为 CRS 病因学和影响治疗效果的最重要因素之一^[15]。

本文研究表明,小剂量长期应用克拉霉素是治疗儿童 CRS 有效药物,治疗期间未见明显的消化道反应和肝功能异常。传统短期应用阿莫西林克拉维酸现已证明无明显的疗效,且容易产生抗药性,相对于全身糖皮质激素长期应用相比,大环内酯类药物可以减少其副作用,尤其是对情绪影响和体重增加给患儿带来的困扰。我们认为,尽管儿童 CRS 的治疗还存在诸多问题,但药物治疗应作为首选和主要的治疗手段,长期小剂量克拉霉素应用治疗儿童 CRS 近期有着较好的疗效,是一种安全有效的治疗选择,其长期疗效还有待进一步观察和研究。

参考文献:

- [1] Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1998, 152(3): 244-248.
- [2] Rudnick EF, Mitchell RB. Long-term improvements in quality-of-life after surgical therapy for pediatric sinonasal disease [J]. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2007, 137(6): 873-877.
- [3] Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The staging and therapy group [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1995, 167: 17-21.
- [4] Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis [J]. Rhinology, 1993, 31(4): 183-184.
- [5] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会鼻科组,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年,南昌)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(1):6-7.
- [6] Lee JY, Lee SW. Influence of age on the surgical outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. Laryngoscope, 2007, 117(6): 1084-1089.
- [7] 曹春华,李湘黔.鼻内镜手术配合药物治疗青少年慢性鼻窦炎 286 例临床分析 [J].中国耳鼻咽喉颅

底外科杂志,2005,11(6):436-437.

- [8] 许庚,史剑波,文卫平. 儿童鼻窦炎规范化诊断和治疗[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2005,12(7):408-410.
- [9] Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial [J]. Laryngoscope, 2004, 114(5): 923-930.
- [10] Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease [J]. Mediators Inflamm, 2004, 13(2): 111-117.
- [11] Fujita K, Shimizu T, Majima Y, et al. Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000, 257(4): 199-204.

- [12] Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis [J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1996, 523: 73-78.
- [13] Bishai WR. Macrolide immunomodulatory effects and symptom resolution in acute exacerbation of chronic bronchitis and acute maxillary sinusitis: a focus on clarithromycin [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2006, 4(3): 405-416.
- [14] Miyanochara T, Ushikai M, Matsune S, et al. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts [J]. Laryngoscope, 2000, 110(1): 126-131.
- [15] Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, et al. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes [J]. Am J Rhinol, 2008, 22(1): 1-6.

(修回日期:2009-12-30)

· 消息 ·

2010 年国家级继续医学教育项目“聋病的听力学与基因诊断及治疗新进展”研修班通知

由山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科承办的国家级继续医学教育项目“聋病的听力学与基因诊断及治疗新进展”研修班(2010-07-01-045),定于2010年7月22-25日在山西太原举行。本研修班由赵长青教授主持,特邀解放军总医院韩东一教授、王秋菊教授、戴朴教授、郗昕研究员、上海交通大学附属新华医院吴皓教授等授课。授课内容包括电子耳蜗植入及侧颅底手术、聋病临床诊断与遗传学机制研究、单纯型和胆脂瘤型中耳炎的诊断与治疗、声学基础、主观测听和客观测听、听神经病的可能机制、检查及治疗、前庭导水管扩大综合症、临床表现及治疗、耳科学20世纪的发展、现状和进展等内容。

同期将举办山西省继续教育项目“鼻内镜围术期的处置策略及常见问题处理模式探讨”,将邀请国内外知名专家讲解,并同步进行手术表演。

参加对象为耳鼻咽喉科头颈外科科医师、研究生、听力师、护师等医务人员,可获得国家级继续教育类学分10分。报名联系人:柴福 索利敏。Tel:0351-3365252(病房),03513365418(门诊),13453129173(柴大夫),13753134862(索大夫),E-mail:chaifusx@126.com 或 suolimin@yahoo.com.cn。报名回执单请短消息、电子邮件或电话联系获取。邮寄报名地址:山西省太原市五一一路382号山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科,柴福大夫收,邮编030001。注册费1000元(含学费,资料费)。