

布地奈德联合克拉霉素 对行鼻窦内窥镜手术的慢性鼻窦炎患者 血清HMGB1及HCGP-39表达的影响

章程

湖南航天医院耳鼻喉科,湖南长沙 410205

[摘要] **目的** 探讨及研究布地奈德联合克拉霉素对行鼻窦内窥镜手术治疗慢性鼻窦炎患者血清高迁移率族蛋白-1(HMGB1)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)及人类软骨糖蛋白-39(HCGP-39)的影响。**方法** 选取2017年1月至2020年12月湖南航天医院收治的150例慢性鼻窦炎患者,按照随机数表法分为对照组、克拉霉素组、联合用药组,每组各50例。对照组接受鼻窦内窥镜手术治疗,克拉霉素组在手术基础上联合克拉霉素,联合用药组采取手术+克拉霉素+布地奈德联合治疗,观察三组患者临床疗效、气道重塑情况评分及血清HMGB1及HCGP-39、IL-6、IL-8水平变化情况,采用视觉模拟疼痛量表评估患者疼痛程度。**结果** 术后3个月,联合用药组总有效率为96.00%,高于克拉霉素组的80.00%和对照组的66.00% ($P < 0.05$);治疗后联合用药组鼻窦断层扫描与鼻内镜形态评分均低于对照组、克拉霉素组 ($P < 0.05$);联合用药组IL-6、IL-8、HMGB1、HCGP-39水平低于对照组、克拉霉素组 ($P < 0.05$);联合用药组疼痛评分低于对照组、克拉霉素组 ($P < 0.05$)。**结论** 慢性鼻窦炎患者在鼻窦内窥镜手术治疗基础上联合采用克拉霉素及布地奈德临床疗效良好,能有效改善其炎症反应,降低血清HMGB1及HCGP-39水平,缓解临床症状。

[关键词] 布地奈德; 克拉霉素; 慢性鼻窦炎; 高迁移率族蛋白-1; 人类软骨糖蛋白-39

[中图分类号] R765.9

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616 (2022)18-0165-05

Impacts of budesonide combined with clarithromycin on the expressions of serum HMGB1 and HCGP-39 in patients with chronic sinusitis undergoing endoscopic sinus surgery

ZHANG Cheng

Department of ENT, Hunan Aerospace Hospital, Hunan, Changsha 410205, China

[Abstract] **Objective** To investigate and study the effect of budesonide combined with clarithromycin on serum highmobility group protein B1 (HMGB1), interleukin-6(IL-6) and interleukin-8(IL-8) in patients with chronic rhinosinusitis treated by endoscopic sinus surgery and the effect of human cartilage glycoprotein 39 (HCGP-39). **Methods** A total of 150 patients with chronic rhinosinusitis admitted to Hunan Aerospace Hospital from January 2017 to December 2020 were selected and randomly divided into control group, clarithromycin group, and combination group, 50 cases in each group. Control group received endoscopic sinus surgery, and clarithromycin group was given clarithromycin on top of surgery, as while combination group treated with surgery + clarithromycin + budesonide combined therapy. The curative effect, airway remodeling score and the changes of serum HMGB1, HCGP-39, IL-6, IL-8 levels in the three groups. The degree of pain was assessed by visual analogue score. **Results** 3 months after operation, the total effective rate of the combined drug group was 96.00% higher than that of the clarithromycin group(80.00%) and the control group(66.00%) ($P < 0.05$). After treatment, the nasal sinus CT scan and nasal endoscopic morphology scores in the combined drug group were lower than those in the control group and the clarithromycin group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-8, HMGB1 and HCGP-39 in the combined drug group were lower than those in the control group and the clarithromycin group ($P < 0.05$). The pain score of the group was lower than that of the control group and the clarithromycin group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of clarithromycin and budesonide in patients with chronic sinusitis on the basis of endoscopic sinus surgery has a good clinical effect, which can effectively improve their inflammatory response, reduce serum HMGB1 and HCGP-39 levels, and relieve clinical symptoms.

[Key words] Budesonide; Clarithromycin; Chronic sinusitis; High mobility group protein B1; Human cartilage glycoprotein 39

慢性鼻窦炎是一种鼻腔黏膜炎症性疾病,临床表现为反复鼻塞、头痛、流鼻涕等^[1]。常规单纯药物治疗效果欠佳,常见手术治疗为鼻窦内窥镜手术,可彻底清除病变组织,促进鼻窦生理功能恢复,故成为慢性鼻窦炎的首选治疗方式^[2]。然而术后鼻黏膜上皮固有层纤维化,基底膜增厚仍然存在,导致在消除鼻窦黏膜炎症中作用有限。布地奈德能够改善黏膜组织重塑,克拉霉素抑制黏膜炎症,有利于巩固、增加术后疗效。故本研究中同时选取血清学相关指标高迁移率族蛋白-1 (high mobility group protein B1, HMGB1)^[3]、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)及人类软骨糖蛋白39 (human cartilage glycoprotein 39, HCGP-39)^[4]。本研究采用对比分析法,评估经鼻窦内窥镜术后联合采用布地奈德及克拉霉素治疗慢性鼻窦炎的疗效及对血清 HMGB1、HCGP-39 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2020年12月湖南航天医院150例慢性鼻窦炎患者,按照随机数表法分为对照组、克拉霉素组、联合用药组,每组各50例,其中对照组男29例,女21例,年龄22~55岁,平均(36.13±4.03)岁,病程3~10年,平均(5.61±1.67)年。克拉霉素组男25例,女25例,年龄21~55岁,平均(35.70±3.96)岁,病程2~11年,平均(6.10±2.44)年。联合用药组男21例,女29例,年龄25~55岁,平均(36.70±3.56)岁,病程3~11年,平均(6.50±2.74)年;三组患者均有嗅觉,三组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①经鼻镜及CT检查确诊为慢性鼻窦炎^[5];②鼻道阻塞、鼻窦疼痛;③CT显示鼻腔或鼻窦处黏膜增厚,密度增加;④患者知情同意并签署相关协议。排除标准:①合并肝肾等重要器官严重障碍或疾病者;②合并其他恶性肿瘤;③合并呼吸疾病、感染性疾病或内分泌疾病;④入组3个月前使用过类固醇激素治疗者。

1.2 方法

对照组予以鼻窦内窥镜手术,步骤如下:全身麻醉下行Messerklinger术式,将病变鼻窦开放,解除鼻腔阻塞,术中尽可能保留正常鼻窦黏膜,术后常规应用抗生素预防感染及鼻腔冲洗。克拉霉素组患者在对照组基础上予以克拉霉素(四川省旺林堂药业有限公司,国药准字H20000127,规格:0.25 g×6 s),口服1次/d,1片/次;联合用药组患者在对照组基

础上予以布地奈德(上海强生制药有限公司,国药准字J20180024,规格:32 μg×120喷),早晚于两侧鼻道各喷2次,同时口服克拉霉素缓释片(海南普利制药股份有限公司,国药准字H20051296,规格:0.5 g/片),1片/次,1次/d;各组疗程为30 d。

1.3 观察指标及评价标准

①术后3个月进行慢性鼻窦炎疗效评价^[6]:完全控制,症状基本消失,内镜复查窦口开放良好,窦腔黏膜无水肿;部分控制,临床症状明显改善,内镜复查存在一定水肿、肥厚或肉芽肿及少量分泌物;未控制,临床症状无明显改善,内镜复查黏膜充血、水肿或组织增生,窦口开放不良,可见黏性分泌物。总有效率=(完全控制+部分控制)例数/总例数×100%。②治疗前后气道重塑情况评分^[7]:鼻内镜检查水肿、瘢痕、息肉、结痂、鼻漏形态学情况并进行评分,评分标准如下:形态正常0分,轻度病变1分,重度病变2分。鼻窦断层扫描评分:根据CT检查鼻窦内浑浊及通畅情况并进行评分,总分为24分。其中鼻窦内正常计0分,窦内轻度浑浊计1分,窦内重度浑浊计2分;鼻窦口鼻旁复合体通畅计0分,轻度阻塞计1分,重度阻塞计2分。③观察三组患者治疗3个月后疼痛评分:根据视觉模拟疼痛量表(VAS)^[8]进行评分:无疼痛为0分;轻度疼痛1~3分;中度疼痛4~6分;重度疼痛7~10分,评分越高,疼痛越严重。④三组患者于术前1 d、术后30 d抽取空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法检测IL-6、IL-8、HMGB1和HCGP-39^[9]水平,试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.4 统计学分析

使用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料以 $[n(%)]$ 表示,采用 χ^2 检验或秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床疗效比较

联合用药组患者治疗总有效率高于对照组、克拉霉素组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组患者临床疗效比较 $[n(%)]$

组别	<i>n</i>	完全控制	部分控制	未控制	总有效
对照组	50	15(30.00)	18(36.00)	17(34.00)	33(66.00)
克拉霉素组	50	19(38.00)	21(42.00)	10(20.00)	40(80.00)
联合用药组	50	23(46.00)	25(50.00)	2(4.00)	48(96.00)
U/χ^2 值			8.600		14.449
P 值			0.014		0.001

2.2 三组患者治疗前后气道重塑情况评分比较

三组患者治疗前鼻内镜形态及鼻窦断层扫描评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,三组患者鼻内镜形态及鼻窦断层扫描评分均显著降低($P<0.05$),且联合用药组均低于对照组、克拉霉素组($P<0.05$)。见表2。

2.3 三组患者术后3个月疼痛评分比较

术后3个月,联合用药组疼痛评分低于对照组、克拉霉素组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 三组患者炎症因子水平比较

治疗前三组患者炎症因子水平比较,差异无统

计学意义($P>0.05$)。治疗后三组患者 IL-6、IL-8 显著低于治疗前($P<0.05$),联合用药组低于对照组、克拉霉素组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 三组患者治疗前后血清学指标比较

治疗前三组患者血清 HMGB1 及 HCGP-39 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后三组患者血清 HMGB1 及 HCGP-39 均低于治疗前($P<0.05$),联合用药组低于对照组、克拉霉素组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表2 三组患者治疗前后气道重塑情况评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	鼻内镜形态评分				鼻窦断层扫描评分			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	50	9.77 ± 2.11	5.22 ± 1.08	13.573	0.001	14.22 ± 3.14	6.89 ± 1.64	14.631	0.001
克拉霉素组	50	9.64 ± 2.24	4.36 ± 1.27 ^a	14.499	0.001	14.57 ± 3.26	6.22 ± 1.45	16.548	0.001
联合用药组	50	9.18 ± 2.41	2.96 ± 1.34 ^{ab}	15.950	0.001	14.79 ± 3.74	5.51 ± 1.17 ^{ab}	16.745	0.001
F 值		0.940	42.660			0.360	11.590		
P 值		0.391	0.001			0.700	0.001		

注 与对照组比较,^a $P<0.05$;与克拉霉素组比较,^b $P<0.05$

表3 三组患者术后3个月疼痛评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	流涕	鼻塞	面颊部疼痛	头痛	嗅觉减退
对照组	50	3.57 ± 1.87	3.64 ± 1.78	2.47 ± 1.24	2.47 ± 0.83	2.68 ± 0.84
克拉霉素组	50	2.64 ± 1.64 ^a	2.77 ± 1.35 ^a	2.01 ± 1.01 ^a	2.14 ± 0.76	2.34 ± 0.76
联合用药组	50	2.04 ± 1.24 ^{ab}	2.20 ± 1.21 ^{ab}	1.54 ± 0.77 ^{ab}	1.78 ± 0.61 ^{ab}	2.01 ± 0.66 ^{ab}
F 值		11.540	12.220	10.290	10.900	9.790
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注 与对照组比较,^a $P<0.05$;与克拉霉素组比较,^b $P<0.05$

表4 三组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6 (pg/ml)				IL-8 (ng/L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	50	15.78 ± 4.12	9.54 ± 2.87	8.788	0.001	413.35 ± 54.71	315.84 ± 35.89	10.538	0.001
克拉霉素组	50	14.85 ± 3.87	8.47 ± 2.34 ^a	9.975	0.001	411.41 ± 52.94	302.44 ± 30.14 ^a	12.649	0.001
联合用药组	50	16.01 ± 3.24	7.48 ± 2.18 ^{ab}	15.445	0.001	414.55 ± 53.55	287.11 ± 31.59 ^{ab}	14.494	0.001
F 值		1.330	8.620			0.043	9.700		
P 值		0.270	0.001			0.960	0.001		

注 与对照组比较,^a $P<0.05$;与克拉霉素组比较,^b $P<0.05$;IL-6:白介素-6;IL-8:白介素-8

表5 三组患者治疗前后血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HMGB1 (μg/L)				HCGP-39 (ng/ml)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	50	83.28 ± 8.47	64.22 ± 7.14	12.166	0.001	48.76 ± 6.84	28.34 ± 4.57	17.553	0.001
克拉霉素组	50	82.77 ± 7.58	60.11 ± 6.87 ^a	15.663	0.001	49.11 ± 7.01	23.11 ± 4.24 ^a	22.441	0.001
联合用药组	50	84.11 ± 7.82	57.21 ± 6.73 ^{ab}	54.075	0.001	47.55 ± 6.22	20.17 ± 4.15 ^{ab}	25.892	0.001
F 值		0.360	12.970			0.750	45.800		
P 值		0.670	0.001			0.480	0.001		

注 与对照组比较,^a $P<0.05$;与克拉霉素组比较,^b $P<0.05$;HMGB1:高迁移率族蛋白-1;HCGP-39:人类软骨糖蛋白39

3 讨论

慢性鼻窦炎是感染、解剖异常、病菌入侵等因素综合所致的鼻窦黏膜病变,临床常表现为鼻塞、流涕和头痛等症状,鼻内镜鼻窦手术因操作简单、创伤小,为临床治疗常用术式,但手术不可避免的会产生应激反应进而引起炎症反应,增加鼻黏膜上皮固有层纤维化风险。近年来研究^[10]发现,布地奈德鼻喷雾剂对气道黏膜组织重塑具有一定作用,克拉霉素缓释片常用于抗感染、抗菌,有助于减轻患者机体炎症反应,缓解鼻窦黏膜水肿,进而缓解病情。有研究认为该药虽可改善黏膜炎症,但无法逆转基底膜增厚情况,但也有研究认为其对改善黏膜炎症和黏膜组织重塑同样产生疗效。因此本研究围绕鼻窦内窥镜手术联合采用布地奈德及克拉霉素治疗慢性鼻窦炎展开探讨与研究。

既往研究发现^[11],变态反应在慢性鼻窦炎持续发病过程中起着重要作用,高达50%的患者均存在变态反应,严重影响鼻窦内窥镜手术疗效,本研究结果显示,治疗3个月后,联合用药组临床总有效率高于对照组和克拉霉素组,说明术后经布地奈德联合克拉霉素治疗可提高治疗效果^[12-13]。相关研究^[14]显示,IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 是炎症反应中炎症因子,可介导炎症细胞聚集,损害细胞组织,进而促进疾病进展作用。而血清HMGB1可直接作用于各种炎性细胞,诱导其释放多种炎症因子,引起黏膜炎症反应,进而参与鼻窦炎病理过程^[15-17]。HCGP-39可通过介导炎症反应相关信号通路发挥促微血管生成作用,进而增加鼻窦组织增生风险,影响病情进展^[18]。本研究结果显示,治疗3个月后,三组患者IL-6、IL-8表达水平相较于治疗前显著降低($P < 0.05$),且联合用药组炎症因子水平降低更为明显($P < 0.05$)。进一步观察发现,治疗后三组HCGP-39以及HMGB1表达水平相较于治疗前明显降低($P < 0.05$),且联合用药组效果更为显著($P < 0.05$)。提示布地奈德联合克拉霉素可以显著降低患者体内炎症递质水平,进而延缓疾病。这可能是因为布地奈德可通过调节脂皮素合成,促进其释放,减少炎症递质分泌,阻止炎症发展,从而控制局部炎症。而克拉霉素具有抗菌作用,可以有效减少病原体数量,减轻炎症反应,进而缓解充血及局部水肿^[19]。也可能是因为布地奈德可以调节血管内皮细胞膜通透性,稳定溶酶体膜,克拉霉素可发挥对脆弱拟杆菌、消化链球菌等抗炎、抗菌作用有关^[20]。

综上所述,鼻窦内窥镜手术联合使用布地奈德

与克拉霉素治疗,可有效缓解患者临床症状,改善患者生活质量,且具有抗菌抗炎的效果,具有较高临床应用价值。

[参考文献]

- [1] 胡守亮,李辉,朱天民,等.慢性鼻-鼻窦炎的病因及发病机制研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(11):1846-1849.
- [2] 李建玲,冯小宝.布地奈德联合鼻内镜手术治疗鼻窦炎-鼻息肉疗效及对患者鼻腔功能的影响[J].陕西医学杂志,2019,48(11):1548-1551.
- [3] Yang L, Feng X, Zhang S, et al. Mechanical basis of high mobility group box 1 protein in regulating biological damage regards to obesity[J]. Journal of King Saud University-Science, 2020, 32(3):1879-1883.
- [4] Zhou Y, Meng LJ, Wang J. Changes in serum human cartilage glycoprotein-39 and high-mobility group box 1 in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2020, 22(4):334-338.
- [5] 左可军,储宇宵,张植诚,等.中国慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南全国应用调查[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(1):50-53.
- [6] 徐延峰,杜威萍,骆志成,等.枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效及对血清白细胞介素23和33、趋化因子pARC/CCL-18的影响[J].中华皮肤科杂志,2019,52(5):337-339.
- [7] 李东波,韩锦华,高伟.低剂量克拉霉素联合鼻内镜下鼻中隔矫正术及鼻窦开放术对慢性鼻-鼻窦炎患者治疗效果及ECp TlgE水平的影响[J].河北医学,2019,25(6):881-886.
- [8] 马亮,刘鹤,孙中武.慢性鼻窦炎经鼻内镜治疗后不同时间换药对患者疼痛影响的临床研究[J].中国临床医生杂志,2019,47(11):1364-1366.
- [9] 邓丹,骆文龙,杜梅.鼻炎灵片联合鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎患者的疗效研究[J].重庆医学,2019,48(12):73-76.
- [10] 马少民,马海艳,梁续伟,等.布地奈德鼻喷雾剂联合鼻渊通窍颗粒治疗儿童慢性鼻-鼻窦炎的效果[J].宁夏医科大学学报,2019,41(5):522-526.
- [11] 冶娟,王菲.枸地氯雷他定联合鼻窦内窥镜手术治疗慢性鼻窦炎疗效及对患者血清TlgE、ECp和炎症因子的影响[J].中国内镜杂志,2017,23(2):21-25.
- [12] 徐旭,潘新宇,梁宏非.鼻内镜手术联合低温等离子刀辅助治疗对慢性鼻窦炎患者术后鼻腔容积及肺

- 通气功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19 (17) : 103-106.
- [13] 王雅堂, 杨见明, 许海艳. 鼻内镜手术联合糖皮质激素浸润对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者远期疗效及鼻功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30 (10) : 93-97.
- [14] 汤国栋, 周军, 郑伟昌. 慢性鼻窦炎患者鼻黏膜组织 GATA 结合蛋白-3 表达及与炎性因子水平的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33 (1) : 56-58.
- [15] Okaily FA, Alrashidi S, Mustafa M, et al. Genetic polymorphisms in Transforming Growth Factor- β , Interferon- γ and Interleukin-6 Genes and Susceptibility to Behcet's Disease in Saudi population[J]. Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2020, 13: 253-259.
- [16] Koh SM, Chan CK, Teo SH, et al. Elevated plasma and synovial fluid interleukin-8 and interleukin-18 may be associated with the pathogenesis of knee osteoarthritis[J]. The Knee, 2020, 27 (1) : 26-35.
- [17] Jiao Y, Wang HC, Fan SJ. Growth suppression and radiosensitivity increase by HMGB1 in breast cancer[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2010, 28 (12) : 1957-1967.
- [18] 周小彦, 林鹏, 孙士铭, 等. 鼻窦炎患者血清 HMGB1 表达及其临床意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30 (2) : 56-58.
- [19] Zhao D, Qiang JI, Zhu S, et al. Decreased serum HMGB1 associated with M2 macrophage polarization and patients with calcific aortic valve disease[J]. BIOCELL, 2020, 44 (3) : 315-321.
- [20] ZUMA, Phumzile, RAMSAMY, et al. Serum Cryptococcal Antigen Testing in Immunosuppressed HIV-positive Children and Adolescents[J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2020, 39 (3) : 217-220.
- (收稿日期: 2021-10-20)

(上接第 151 页)

- [18] Webster JA, Pratz KW. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59 (2) : 274-287.
- [19] Mi R, Zhao J, Chen L, et al. Efficacy and Safety of Homoharringtonine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: A Meta-analysis[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21 (10) : e752-e767.
- [20] 蔡嘉惠, 谭健锋, 翟晓, 等. 地西他滨联合 CAG 治疗 TET2 阳性老年急性髓细胞白血病的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2021, 18 (7) : 77-80.
- [21] Zhang JY, Li L, Liu W, et al. Comparison of efficacy of HCAG and CAG re-induction chemotherapy in elderly low- and intermediate-risk group patients diagnosed with acute myeloid leukemia[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23 (1) : 48-57.
- [22] He Z, Chen M, Huang Y, et al. Acute myeloid leukemia in an 86-year-old man with AML1/ETO treated with Homoharringtonine and Arsenic Trioxide: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (13) : e14998.
- (收稿日期: 2022-02-15)