

- 6 Lalvani A, Pathan AA, McShane H, *et al.* Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen specific T cells[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 824-828
- 7 Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T-cell differentiation: implication for vaccine development[J]. Nature Rev, 2002, 2(4): 251-262
- 8 Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19(18): 93-129
- 9 Cavalcanti YV, Brelaz MC, Neves JK, *et al.* Role of TNF- α , IFN- γ , and IL-10 in the development of Pulmonary Tuberculosis[J]. Pulm Med, 2012, 2012: 745483
- 10 周乐亮. T-SPOT.TB 联合细胞因子 INF- γ 、IL-10 等检测在结核病诊断中的应用[D]. 长沙:中南大学, 2013
- 11 李敬萍, 关键, 许锡琳, 等. IL-27 在结核性胸膜炎胸水中的表达及意义[J]. 吉林医学, 2013, 34(19): 3752-3754

(收稿日期: 2014-10-19)

(修回日期: 2014-11-15)

长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效分析

戴润芝 李 谨 张 群 王丽欣 张远芬

摘 要 **目的** 探讨长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效。**方法** 2010 年 2 月~2012 年 8 月笔者医院共收治慢性鼻-鼻窦炎患者 112 例, 随机分为治疗组(联合用药组)与对照组(单纯用药组), 其中治疗组 65 例, 对照组 47 例。治疗组采用低剂量克拉霉素联合鼻用激素及鼻腔冲洗进行治疗, 对照组则单纯采用鼻用激素及鼻腔冲洗进行治疗。评估指标包括视觉模拟量表评分(visual analogue scale, VAS)、鼻窦 CT 评分(Lund Mackay)及临床疗效。采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。**结果** 治疗组患者鼻塞、流涕、头痛、嗅觉减退 VAS 评分均明显下降($P < 0.05$), 对照组患者只有鼻塞 VAS 评分明显下降($P < 0.05$); 治疗组与对照组的总有效率分别为 80% 和 51%, 组间对比差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组的鼻窦 CT 评分较对照组改善, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素疗效明显优于单用鼻用激素组, 且费用经济、用药方便、不良反应发生率低, 对慢性鼻-鼻窦炎有重要治疗价值, 建议作为一线药物联合应用。

关键词 慢性鼻-鼻窦炎 克拉霉素 鼻用激素 临床疗效

中图分类号 R766.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.038

Efficacy Analysis of Long-term Low-dose Clarithromycin Joint Nasal Steroid in the Treatment of Chronic Rhino Sinusitis. Dai Runzhi, Li Jin, Zhang Qun, *et al.* Department of Otolaryngology Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei 442000, China

Abstract Objective To assess the therapy effect of long-term low-dose clarithromycin joint nasal steroid in the treatment of chronic rhino sinusitis. **Methods** Totally 112 patients with chronic rhino sinusitis who were treated in our hospital from February 2010 to August 2012 were selected and randomly divided into the treatment group (65) and the control group (47). The patients in the control group were treated by the long-term low-dose clarithromycin joint nasal steroid and nasal irrigation, while the patients in the treatment group were treated by the nasal steroid and nasal irrigation. Then the visual analogue scale, Lund Mackay and the therapeutic effect were evaluated. SPSS 16.0 software was used to analyze the data. **Results** The results were as follows: (1) The visual analogue scale score of rhinobyon, nasal mucus, headache and hyposmia in the treatment group significantly decreased ($P < 0.05$), while only the visual analogue scale score of rhinobyon in the control group significantly decreased ($P < 0.05$). (2) The total effective rate in the treatment group (80%) was significantly higher than the control group (51%). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) About the Lund-Mackey sinus CT score, the treatment group was significantly lower than the control group, and the difference was also statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The long-term low-dose clarithromycin joint nasal steroid is superior to nasal steroid in the total effective rate in treatments of patients with chronic rhino sinusitis. It had convenient economic costs and low incidence of adverse reactions. Therefore it has great value for chronic nasal-sinusitis therapy. We recommend it as a first-line drug combination.

Key words Chronic rhino sinusitis; Clarithromycin; Nasal steroid; Therapy effect

作者单位: 442000 十堰, 湖北医药学院附属人民医院耳鼻喉科

通讯作者: 张远芬, 电子信箱: 112659615@qq.com

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhino sinusitis, CRS)是指因单个或多个鼻窦的感染而引起的鼻黏膜慢性炎症,病程持续12周以上症状没有完全缓解甚至加重,易迁延复发,同时诱发或伴发其他相关疾病^[1]。近年来随着空气环境质量的日益恶化,我国慢性鼻-鼻窦炎的发病趋势逐年上升,引起人们生活质量的整体下降。根据《CPOS-2008指南》,药物治疗为CRS首选治疗方案,只有在药物治疗无法获得满意疗效时才考虑手术治疗^[2]。EPOS-2008推荐长期小剂量口服大环内酯类药物(>12周)作为CRS一线用药。其中,以克拉霉素为代表的十四元环类已被证实有着确切疗效,能有效缓解CRS的病情进展。近年来,国内外临床研究发现,联合使用克拉霉素和局部糖皮质激素可在CRS治疗中获得良好疗效^[3-5]。本研究具体探讨了长期低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,现报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:在笔者医院2010年3月~2013年12月接受治疗的慢性鼻-鼻窦炎患者中,选取无解剖变异及大环内酯类药物过敏的患者112例,其中,男性59例,女性53例,患者平均年龄 26.9 ± 7.4 岁。纳入全部患者符合《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008年南昌)》诊断标准^[2]:①鼻塞、流涕、头痛等症状持续12周以上不能缓解甚至加重者;②鼻内镜检查发现鼻道阻塞,中、下鼻甲黏膜水肿;③CT检查发现单个或多个鼻窦炎症,无窦口鼻道解剖学改变;④无大环内酯类药物过敏,无肝、肾疾病。按入院时间及治疗方法随机分组,将其分为治疗组(联合用药组)与对照组(单纯用药组),其中治疗组65例,对照组47例。两组患者在年龄、性别、病程、病情等基本资料方面进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),存在可比性。

2. 治疗方法:治疗组:联用克拉霉素、鼻用激素及鼻腔冲洗进行治疗,其中成人每次克拉霉素口服250mg,儿童每次口服125mg,2次/天,服用两周后改为1次/天,连续用药90天;鼻用激素为曲安奈德鼻喷雾剂喷鼻,使用时每鼻孔喷1~2下,1次/天;使用生理盐水对两侧鼻腔进行冲洗,1~2次/天。治疗期间密切观察患者的其他生命指标。对照组单纯使用鼻用激素及鼻腔冲洗,治疗方法同上,其余条件无差异。

3. 观察指标:(1)视觉模拟量表评分(visual analogue scale, VAS)^[6]:分别对患者治疗前与治疗后鼻部症状进行评分,评价指标包括鼻塞、流涕、头痛、嗅觉减退,评分等级:轻度0~3分,中度>3~7分,重度>7~10分。若VAS>5分,则表明其生活质量受到明显影响^[7]。(2)临床疗效判断:在患者治疗第3个月末,依据临床疗效对两组患者进行统计分析,评定标准为中华医学会耳鼻喉科学分会制定的疗效评定标

准^[8]。具体如下:治愈:患者鼻部和全身症状基本消失或大部分缓解,鼻内镜下双侧鼻腔无脓性分泌物,黏膜无充血水肿;有效:临床症状部分改善,鼻内镜检查鼻道内有少量脓性分泌物,黏膜充血有所缓解;无效:临床症状未见明显改善,鼻腔内有大量脓性分泌物,黏膜充血水肿。(3)鼻窦CT评分:两组患者在治疗前和治疗第3个月末进行鼻窦CT检查,按Lund-Mackay分期评分,包括左右两侧,分为鼻窦与鼻窦窦口复合体(OMC)两部分。鼻窦情况:每侧分为上颌窦、前组筛窦、后组筛窦、额窦、蝶窦5个部位分析,0分=无异常,1分=部分浑浊,2分=完全浑浊。鼻窦窦口复合体(OMC):0分=无阻塞,2分=阻塞。总分为鼻窦与鼻窦窦口复合体得分之和,单侧最高12分,双侧最高24分^[9]。

4. 统计学方法:收集数据资料,数据分析选取统计学软件SPSS 16.0,计量资料使用 t 检验,表示为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),计数资料则使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后VAS评分结果:在治疗前,对治疗组和对照组的鼻部症状进行VAS评分,差异无统计学意义($P > 0.05$);经过3个月的治疗后,治疗组的VAS评分中鼻塞、流涕、头痛、嗅觉减退4项得分均明显下降($P < 0.05$),而对照组仅有鼻塞VAS评分下降较明显,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 两组患者鼻部症状VAS评分对比($\bar{x} \pm s$)

症状	治疗前		治疗后	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
鼻塞	5.69 ± 1.47	5.40 ± 1.51	$2.44 \pm 1.22^*$	$2.98 \pm 1.18^*$
流涕	4.53 ± 1.53	4.96 ± 1.23	$3.36 \pm 1.63^*$	4.02 ± 1.46
头痛	3.37 ± 1.44	3.32 ± 1.21	$1.88 \pm 1.69^*$	3.07 ± 1.77
嗅觉减退	6.09 ± 1.65	6.17 ± 1.57	$2.58 \pm 1.13^*$	4.49 ± 1.83

与治疗前比较, * $P < 0.05$

2. 两组患者治疗前后临床疗效结果:治疗组治愈率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组总有效率为80%,对照组为51%,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

表2 两组患者临床疗效对比[$n(\%)$]

组别	n	治愈	有效	无效
治疗组	65	32(49.2)*	20(30.8)*	13(20.0)
对照组	47	13(27.6)	11(23.4)	15(49.0)

与对照组比较, * $P < 0.05$

3. 两组患者治疗前后鼻窦 CT 评分结果:在治疗前,两组患者鼻窦 CT 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);经过 3 个月的治疗后,治疗组的鼻窦 CT 评分较对照组明显改善,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 两组患者鼻窦 Lund - Mackay 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	65	7.87 ± 0.68	3.59 ± 0.73 *
对照组	47	7.54 ± 0.59	5.98 ± 0.81

与治疗前比较, * $P < 0.05$

4. 不良事件:治疗组与对照组在治疗期间均未发现严重不良事件,治疗组 3 例出现恶心、腹胀,对照组 1 例出现轻微头昏,经对症处理后症状消失。治疗期间两组患者未出现药物过敏,肝、肾功能报告未发现明显异常。

讨 论

慢性鼻 - 鼻窦炎 (CRS) 是指涉及一侧或双侧鼻腔鼻窦黏膜的慢性炎症,严重影响患者生活质量,目前主要治疗方法包括药物和手术^[10]。以糖皮质激素、黏液促排剂、抗生素以及鼻腔冲洗等为代表的药物治疗费用低、不良反应小,但起效较慢,且尚需联合给药才能有明显疗效^[9]。手术治疗疗效较快,但手术治疗引起的鼻黏膜创伤难以修复,同时可引起窦口引流不畅等并发症,影响疗效^[11]。此外,大量的临床研究发现,除去局部解剖异常因素,大部分 CRS 是由于黏膜病变导致窦口及中鼻道引流不畅引起,因此 CPOS - 2008 指南推荐,在无局部解剖结构变异的 CRS 患者中,可考虑抗炎治疗作为首选治疗^[12,13]。

克拉霉素属于十四元环大环内酯类药物,相较于其他大环内酯类药物,因其抗菌谱广、半衰期长、生物利用度高,患者易接受而坚持治疗^[14]。克拉霉素的抗炎机制如下^[15]:①对炎性细胞的作用,能抑制其功能并下调炎性介质如肿瘤坏死因子、白细胞介素和干扰素等的表达,抑制炎性病变的发展;②减少细胞膜的酰基丝氨酸内酯酶,同时抑制生物膜生成所需要的重要物质藻酸盐,破坏并抑制细菌生物膜的形成。国内外研究者最新研究还发现其潜在的免疫调节作用,动物实验提示克拉霉素可缩短鼻腔黏膜传输时间,同时加速中性粒细胞的凋亡^[16]。克拉霉素经以上多种机制在慢性鼻 - 鼻窦炎发挥治疗作用,其具体作用机制

有待于进一步研究^[17]。

鼻腔鼻窦黏膜的慢性炎症发展和修复的周期缓慢,往往超过 12 周,因此,推荐药物治疗原则上时间应 ≥ 12 周^[2]。本研究表明,长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗 CRS 可显著改善患者的临床症状,提高鼻窦 CT 评分,且不良反应少,总体疗效较好。克拉霉素联合鼻用糖皮质激素总体疗效明显优于单独使用鼻用激素,且克拉霉素具有用药方便、费用经济、依从性高的优点,在 CRS 的治疗中有着重要的应用价值,应在临床中继续推广^[18]。

综上所述,采用长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素来治疗慢性鼻 - 鼻窦炎的疗效确切,同时此疗法安全合理,应用价值高,在慢性鼻 - 鼻窦炎中具有重要价值,值得临床进一步推广。同时,更多的临床经验还需耳鼻喉科医生在应用过程中不断进行总结,有关克拉霉素对慢性鼻 - 鼻窦炎细菌生物膜的具体作用机制还需要开展进一步研究^[19]。

参考文献

- 1 张华,许庚. 抗菌药物在慢性鼻 - 鼻窦炎治疗中的作用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48 (2):104 - 106
- 2 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 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
- 3 陈晓燕. 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): 5553 - 5554
- 4 Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, *et al.* Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg,2011,40 Suppl 2:99 - 193
- 5 邵鑫,吴涛,陈瑶等. 鼻用激素联合克拉霉素治疗慢性鼻 - 鼻窦炎疗效观察[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2014,8 (8):1455 - 1458
- 6 Fokkens W, Lnd V, Mullol J, *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007[J]. Rhinol Suppl,2007, (20):1 - 13
- 7 田晓华,张丽华. 慢性鼻 - 鼻窦炎药物治疗的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(9):48 - 49
- 8 程果. 慢性鼻 - 鼻窦炎患者实施克拉霉素联合曲安奈德治疗的临床疗效观察分析[J]. 安徽医药,2013, 17(5): 856 - 857
- 9 黄选兆,汪吉宝. 实用耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:97
- 10 刘小兵,陈君,王晓霞,等. 充分药物治疗慢性鼻 - 鼻窦炎 80 例疗效观察[J]. 山西职工医学院学报,2011,21 (3):43 - 44
- 11 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科学组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻 - 鼻窦炎诊断和治疗指南(2012 年,昆明). 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2):92 - 94
- 12 左可军,许庚. 大环内酯类药物治疗内镜鼻窦手术后黏膜迁延性炎性反应的临床观察[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46 (9):718

- 13 李华斌,程雷. 慢性鼻-鼻窦炎的 研究在争议中进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(2): 49-51
- 14 李文生,沈康. 儿童慢性鼻-鼻窦炎的细菌谱特征及治疗[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(8): 936-937
- 15 陆晓和. 实用临床用药监护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 42-43
- 16 邵姗,王洪田. 大环内酯类抗生素的分类及在慢性鼻-鼻窦炎中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(17): 814-816
- 17 Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhino-sinusitis: a prospective, randomized, trial[J]. Laryngoscope, 2004, 114(5): 923-930
- 18 邱荣敏,邓碧凡,廖敏,等. 大环内酯类并糖皮质激素治疗慢性鼻-鼻窦炎效果分析[J]. 浙江临床医学, 2014 16(7): 1082-1083
- 19 诸葛盼,尤慧华,徐瑞,等. 克拉霉素对细菌生物膜阳性慢性鼻-鼻窦炎患者术后疗效的影响[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(5): 274-277

(收稿日期: 2014-11-12)

(修回日期: 2014-12-02)

KLF2 在急性脑梗死患者外周血单个核细胞中的表达及临床意义

邹成林 陈维钧 孙晓顺 方 璟 涂 军 赵亚洲

摘 要 目的 研究 Küppel 样转录因子 KLF2 在急性脑梗死患者外周血单个核细胞中的表达及与血清 TNF- α 、IL-6 浓度的相关性,初步探讨 KLF2 在急性脑梗死损伤中的可能作用。方法 分别应用半定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定 45 例急性脑梗死患者及 45 例健康体检者的外周血单个核细胞 KLF2 mRNA 表达及血清 TNF- α 、IL-6 浓度,按不同发病时间分为急性期(1~3 天)和恢复期组(10~14 天),按梗死面积分为腔隙性梗死组(20 例)、小面积梗死组(15 例)、大面积梗死组(10 例)。对各组与对照组之间 KLF2 mRNA 表达水平及血清 TNF- α 、IL-6 的浓度进行比较。结果 正常对照组 KLF2 mRNA 呈高表达,急性期及恢复期组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),急性期 KLF2 mRNA 表达水平低于恢复期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性期 TNF- α 、IL-6 含量均较恢复期增高,恢复期较对照组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脑梗死面积越大, KLF2 mRNA 表达水平越低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 脑梗死后 KLF2 mRNA 表达水平降低,且与血清 TNF- α 、IL-6 的浓度存在相关性,其可能通过介导急性脑梗死的炎性反应在脑梗死发病中有一定的作用。

关键词 脑梗死 KLF2 TNF- α IL-6 RT-PCR

中图分类号 R74 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.039

Expression and Clinical Significance of KLF2 in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Acute Cerebral Infarction Zou Chenglin, Chen Weijun, Sun Xiaoshun, et al. Department of Internal Medicine, The Second People's Hospital of Jingzhou, Hubei 434000, China

Abstract Objective To investigate the expression of KLF2 mRNA in peripheral blood mononuclear cells, and its correlation with concentration of TNF- α and IL-6 in patients with acute cerebral infarction, to primarily discuss the role of KLF2 in ischemic injury of acute cerebral infarction. **Methods** The expression of KLF2 mRNA in peripheral blood mononuclear cells in 45 cases of acute cerebral infarction were examined by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The concentration of TNF- α and IL-6 in serum were examined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). They were divided into two groups by different periods (1-3 days and 10-14 days) and divided into lacunar CI group (20 cases), small size group (15 cases) and large size group (10 cases). Forty-five cases of health people were regard as control group. Each group was compared with control group between KLF2 mRNA, TNF- α and IL-6. **Results** The expression of KLF2 mRNA in control group was higher than acute phase group and recovery phase group. The expression of KLF2 mRNA in recovery phase group was higher than acute phase group, and the difference was significant ($P < 0.05$). The serum levels of TNF- α and IL-6 in acute phase group were higher than recovery phase group, and they in recovery group were also higher than control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). The more cerebral infarct size, the lower KLF2 mRNA

作者单位: 434000 湖北省荆州市第二人民医院

通讯作者: 邹成林, 电子信箱: 38716711@qq.com