

激素经鼻雾化在鼻内镜术后疗效及安全性探索

高馨怡 马志祺 李依琳 李 勇

摘 要 **目的** 探讨分析功能性内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)术后患者使用经鼻脉冲雾化布地奈德的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2019 ~ 2020 年在笔者医院行 FESS 术后接受相同常规术后治疗 3 个月仍有水疱和脓涕的 60 例慢性鼻窦炎患者。患者接受鼻窦脉冲雾化吸入布地奈德混悬液(A 组)、鼻腔喷雾(B 组)或口服激素(C 组)3 种不同的治疗方式进行治疗。通过鼻炎总症状评分(TNSS)及鼻内镜检查, Lund - Kennedy (LK) 评分评估各治疗方法疗效, 以不良事件及治疗晨起血清糖皮质激素水平来评估治疗方法安全性。**结果** 最终 3 组患者 TNSS 评分均较治疗前降低, 且两两比较差异有统计学意义。内镜下 LK 评分同样 3 组患者较用药前会有所好转, 但 A 组和 C 组明显优于 B 组 5.95 ± 2.01 。两两比较中, 与 B 组比较, A 组和 C 组差异有统计学意义, 而 A 组和 C 组之间比较差异无统计学意义。在安全性方面, 而口服组的晨起血清糖皮质激素浓度在治疗后较前显著降低。**结论** 在 FESS 术后 3 个月恢复不佳的患者中, 应用糖皮质激素脉冲雾化能明显减轻术腔黏膜水肿反应, 促进黏膜良性转归, 且对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴无明显的抑制作用, 可作为慢性鼻窦炎术后的治疗选择之一。

关键词 鼻窦炎 功能性鼻窦内镜手术 普米克令舒 雾化 脉冲

中图分类号 R76 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.024

Efficacy and Safety of Nasal Pulse Nebulization with Corticosteroid after Endoscopic Sinus Surgery: Preliminary Exploration. GAO Xinyi, MA Zhiqi, LI Yilin, et al. The Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang 310053, China

Abstract **Objective** To explore the efficacy and safety of nasal pulse nebulization with budesonide in patients after functional nasal endoscopy surgery (FESS). **Methods** Retrospective analysis was performed in 60 patients with chronic sinusitis who underwent functional endoscopic sinus surgery (FESS) in our hospital from 2019 to 2020, but still had blisters and purulent nasal discharge after 3 months of routine treatment. The patients were treated with three different ways of pulsed sinus inhalation of budesonide suspension (group A), nasal spray (group B) or oral hormone (group C). The total symptom score (TNSS), endoscopic examination and Lund Kennedy score were used to evaluate the efficacy of the treatment methods. The safety of the treatment methods was evaluated by adverse events and serum glucocorticoid levels in the morning. **Results** The TNSS scores of the three groups were lower than before treatment, and the difference was statistically significant. The Lund Kennedy score under endoscopy was the same in the three groups, but group A and group C were significantly better than group B (5.95 ± 2.01). In pairwise comparison, the difference between group A and group C for group B was statistically significant, while the difference between group A and group C was not statistically significant. In terms of safety, the morning serum glucocorticoid concentration in the oral group decreased significantly after treatment. **Conclusion** In the patients with poor recovery 3 months after FESS, glucocorticoid pulse atomization can significantly reduce the mucosal edema reaction, promote the benign outcome of the mucosa, and has no obvious inhibitory effect on the hypothalamus pituitary adrenal axis, which can be used as one of the treatment options for chronic sinusitis.

Key words Chronic rhinosinusitis; Functional endoscopic sinus surgery; Pulmicort; Nebulization; Pulse

功能性内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)是目前临床上治疗慢性鼻窦炎的重要方法, 术后及时采取治疗措施可以减轻术腔黏膜水肿以及促进黏膜功能快速且良好转归^[1]。糖皮质激素

在临床上已经作为慢性鼻窦炎术后的常规用药, 鼻喷糖皮质激素因为其有效性及安全性得到了国内外专家的肯定, 在中国慢性鼻窦炎指南和欧洲鼻窦炎指南都是 1a 级证据等级且强烈推荐。口服糖皮质激素因为其更强的抗炎性, 对于鼻喷糖皮质激素控制不佳的鼻窦炎可周期性使用^[2]。研究表明, 全身使用糖皮质激素对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴具有抑制作用, 反复使用其安全性是一个值得关注的问题^[3]。近年来, 临床上越来越多地使用经鼻腔雾化的方法来进行

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目 (2018KY572)

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学第四临床医学院 (高馨怡); 310006 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院耳鼻咽喉科 (高馨怡、马志祺、李依琳、李勇)

通信作者: 李勇, 电子邮箱: leeyung828@163.com

激素治疗,为 FESS 术后患者提供了一种新的治疗选择。但是目前临床上尚缺少鼻腔雾化在 FESS 术后的患者中使用的相关研究。特此回顾笔者医院 FESS 术后恢复不佳的患者,经过不同治疗恢复情况总结以期提供鼻腔雾化治疗在 FESS 术后患者的使用经验。

资料与方法

1. 研究对象:回顾分析 60 例 2019 年 12 月 ~ 2020 年 10 月笔者医院鼻科住院收治的接受全组鼻窦开放手术但术后 3 个月恢复不佳的慢性鼻窦炎患者。纳入标准:①符合《2018 年慢性鼻窦炎诊断和治疗指南》中的诊断标准^[4];②所有患者均接受了双侧全组鼻窦开放手术,且由同一专业医师团队行手术治疗;③术后定期随访检查及治疗,但术后 3 个月时复查可见中道内多发水疱、黏膜上皮化不佳、Lund - Kennedy (LK) 评分 >4 分;④均因术后 3 个月恢复不佳而接受了既往笔者医院常规开展保守治疗方案:方案 1 (A 组) 布地奈德悬浊液 (0.5 毫克/次,每天 2 次) 以及 0.9% NaCl 注射液 (10 毫升/次,每天 2 次) 混合液雾化治疗联合布地奈德喷鼻剂 (128 微克/鼻,1 次/晚),持续时间 4 周。方案 2 (B 组) 布地奈德喷鼻剂 (128 微克/鼻,1 次/晚) 加用 0.9% NaCl 注射液鼻腔冲洗治疗持续时间 4 周。方案 3 (C 组) 晨起口服甲泼尼龙片 (8mg/d) 2 周加用布地奈德喷鼻剂

(128 微克/鼻,1 次/晚) 加用 0.9% NaCl 注射液鼻腔冲洗治疗持续时间 4 周。

2. 疗效记录:分别统计患者在每次随访后均评价鼻塞、流涕、头痛及嗅觉减退 4 种鼻部症状评分之和即鼻炎总症状评分 (total nasal symptoms score, TNSS),行鼻内镜检查以进行 LK 内镜评分^[4, 5]。患者在治疗前及治疗 2 周后抽取空腹、静息状态时的肘静脉血,测定血清糖皮质激素浓度 (正常值范围为 5 ~ 25 μg/dl),并翻阅有无不良事件报告的病历记录。

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量数据采用 K - S 检验判断正态性。非正态性计量数据采用独立 t 检验及 ANOVA 方差检验,计数数据采用 χ² 检验,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 入组患者对比:回顾分析 60 例患者,其中采用 A 组方案患者 26 (12:14) 例,采用 B 组方案患者 22 (10:12) 例,采用 C 组方案患者 12 (8:4) 例,差异无统计学意义 (χ² = 1.669, P = 0.434)。随后对于 3 组患者分别就年龄、LK 评分、TNSS、糖皮质激素基数进行了多组方差分析,差异无统计学意义 (P > 0.05),因此说明入组基线一致,详见表 1。

表 1 纳入患者基线对比数据 (n, $\bar{x} \pm s$)

组别	男性/女性	年龄 (岁)	LK 评分	TNSS	血清糖皮质激素浓度 (μg/dl)
A 组	12/14	42.50 ± 9.58	7.38 ± 2.25	23.04 ± 5.24	17.82 ± 2.93
B 组	10/12	42.45 ± 7.80	6.82 ± 1.99	23.77 ± 4.93	16.90 ± 2.77
C 组	8/4	45.83 ± 10.74	8.17 ± 3.01	23.08 ± 5.21	17.24 ± 2.37
F/χ ²	1.669	0.636	1.313	0.138	0.677
P	0.434	0.533	0.277	0.871	0.512

2. 临床疗效:该研究共纳入 60 例患者,所有患者均完成了术后为期 1 月的保守治疗。其中在 TNSS 中,经过 1 个月的治疗 3 组患者症状评分均有好转 (图 1),其中 C 组 TNSS (3.83 ± 1.80) 下降的程度大于 A 组 (8.04 ± 5.23) 和 B 组 (18.77 ± 4.94)。对 3 组数据两两进行统计分析,差异均有统计学意义 (表 2)。说明对于患者症状改善,C 组优于 B 组并优于 A。内镜下 LK 评分同样 3 组患者较用药前会有所好转,但同样 A 组 (4.38 ± 2.24) 和 C 组 (4.16 ± 3.01) 明显优于 B 组 (5.95 ± 2.01)。两两比较中,A 组和 C 组与 B 组比较,差异有统计学意义,而 A 组和 C 组比较,差异无统计学意义 (图 2,表 3)。说明当术后 3 个

月患者恢复不佳时,应该延长用药时间,这样可以改善患者症状评分及改善术区的水疱。同时采用短疗程口服激素冲击治疗对于症状改善最优,

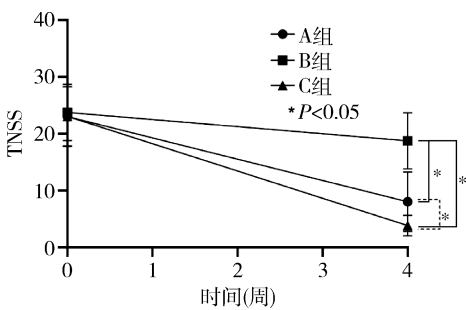


图 1 TNSS 经 4 周保守治疗后的变化

表2 TNSS 经4周保守治疗后变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	4 周后 TNSS	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	8.04 ± 5.23	-7.265	<0.05
B 组	18.77 ± 4.94	10.082	<0.05
C 组	3.83 ± 1.80	-2.268	0.011

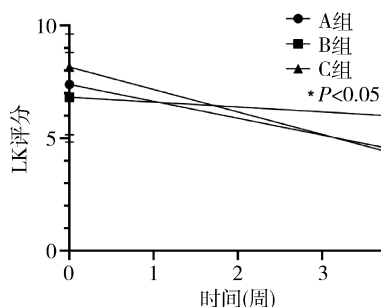


图2 LK 评分经4周保守治疗后的变化

表3 LK 评分经4周保守治疗后变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	4 周后 LK 评分	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	4.38 ± 2.24	-2.530	0.015
B 组	5.95 ± 2.01	2.074	0.046
C 组	4.16 ± 3.01	-0.249	0.805

鼻窦雾化次之,而继续沿用鼻腔喷雾虽能改善症状,但效果不理想。同样,对于术区鼻腔黏膜的转归、水疱及水肿的消除中,短疗程口服激素和鼻腔雾化均能有效地促进黏膜转归及术腔上皮化。

3. 安全性: A 组和 C 组的晨起糖皮质激素浓度在治疗前后变化不明显, A 组用药前糖皮质激素浓度为 $17.82 \pm 2.93 \mu\text{g/dl}$, 用药后糖皮质激素浓度为 $17.77 \pm 3.04 \mu\text{g/dl}$, 前后比较差异无统计学意义 ($t = 0.082$, $P = 0.932$)。B 组用药前糖皮质激素浓度为 $16.90 \pm 2.77 \mu\text{g/dl}$, 用药后糖皮质激素浓度为 $16.50 \pm 2.26 \mu\text{g/dl}$, 前后比较差异无统计学意义 ($t = 0.627$, $P = 0.538$)。而短时间口服激素冲击治疗的 B 组患者治疗后的晨起糖皮质激素水平较治疗前显著降低, 用药前糖皮质激素浓度为 $17.24 \pm 2.37 \mu\text{g/dl}$, 用药后糖皮质激素浓度为 $8.08 \pm 2.72 \mu\text{g/dl}$, 用药前后比较, 差异有统计学意义 ($t = 20.20$, $P < 0.05$), 可见口服糖皮质激素具有明显的肾上腺皮质轴抑制作用, 并且翻阅病例及反馈, 在治疗期间, C 组有 2 例出现胃部不适及血压升高的不良事件, 其余两组均未报道过不良事件。

讨 论

慢性鼻 - 鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 在我国的发生率约为 8% [6]。CRS 是以鼻塞、头面部胀

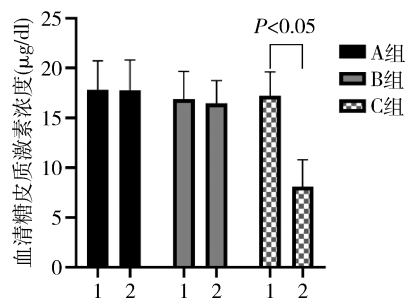


图3 血清糖皮质激素浓度2周的变化

1. 起始; 2. 2 周后

痛、脓涕及嗅觉减退为主要临床表现的鼻腔、鼻窦的病程超过 12 周的慢性炎症性疾病。FESS 是治疗 CRS 的方法之一, 术中的黏膜保护及术后黏膜的上皮化过程直接影响治疗效果。有研究发现, 鼻窦炎术后术腔上皮化的过程中会产生水肿、囊泡、肉芽增生等病理变化, 且这些病变可导致窦口和术腔阻塞, 影响手术疗效甚至复发 [7]。因此术后创面快速且良好的上皮化成为提升手术成功率的关键, 术后及时有效的治疗可以促进黏膜上皮化顺利发展。

糖皮质激素具有显著的抗炎、减轻组织水肿以及免疫抑制等作用, 故《2020 年欧洲鼻 - 鼻窦炎鼻息肉诊疗指南》提出将糖皮质激素作为鼻内镜术后患者的首选治疗, 对于术后反复产生囊泡或者术后疗效不佳的患者, 推荐短疗程周期性给药 [8]。已经有研究表明糖皮质激素不同的给药方式对术后黏膜上皮化有影响 [9]。传统的全身糖皮质激素的使用疗效确切, 但其可能影响糖代谢、血脂代谢和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的功能, 相关不良反应常见 [10, 11]。也有报道发现其可降低成骨细胞活性等 [12]。而鼻喷糖皮质激素绝大多数气溶胶颗粒无法穿透中鼻道或上鼻甲, 只能沉积在鼻腔的前 1/3 处, 且长期的炎症导致鼻窦窦口缩小使药物无法有效进入窦口鼻道复合体处和鼻窦中以有效促进术腔黏膜上皮化 [13]。为了解决鼻喷剂药物分布不均的情况, 临床上出现一些鼻窦雾化装置, 采用经鼻雾化的方式增强了将药物输送到开放的术后窦腔的能力, 可将药物更均匀得分布于上颌窦、筛窦、额隐窝等, 且经鼻雾化可以比喷雾可以更为有效地分布于鼻窦和窦口鼻道复合体, 以获得最佳沉积效果 [14]。此外, 它可形成脉冲气流, 增加药物沉积并延长停留时间, 这被认为可以增强吸收并提高生物利用度, 在临床研究发现, 激素经鼻雾化在鼻窦和鼻腔的输送效率均优于鼻喷 [15]。

本研究根据血清糖皮质激素水平评估了糖皮质

激素经鼻雾化使用的安全性。全身性使用糖皮质激素因为会抑制下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴存在潜在的不良反应事件等。在此前的一些研究中,也对布地奈德雾化安全性进行了评价,通过布地奈德经鼻雾化长期使用存在肾上腺抑制和眼压升高的风险^[16]。而另一项研究表明,经鼻雾化是一个短期内将布地奈德递送至鼻窦的安全有效方法^[17, 18]。本研究中分别监测了布地奈德混悬液、布地奈德鼻喷剂及甲泼尼龙治疗前后的晨起血清糖皮质激素浓度变化。结果显示,口服甲泼尼龙的患者在服药 2 周后出现了血清糖皮质激素浓度的显著变化。且口服组有 2 例出现胃部不适及血压升高的不良事件。由此可见,布地奈德雾化吸入治疗的安全性优于口服激素。

综上所述,对于 FESS 术后 3 个月恢复不佳的患者,糖皮质激素短疗程经鼻雾化或全身使用糖皮质激素相较于鼻喷激素有效性更高,可更有效缓解 FESS 术后患者鼻部症状以及促进术腔黏膜上皮化和功能良好转归。而糖皮质激素短疗程经鼻雾化和鼻喷相较于全身使用的安全性更高,没有明显的下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴抑制作用以及严重的不良反应发生。因此糖皮质激素短疗程雾化吸入作为有效性和安全性兼顾的一种方式,可作为鼻内镜手术后黏膜上皮化不佳患者的治疗选择之一。

本研究作为回顾性研究,具有一定的局限性。首先,因为是病例回顾性研究,因此治疗方案的选择及患者的选择具有一定的混杂因素;其次,本研究目前无法证实是因为糖皮质激素使用剂量不同而导致结果不同,还是因为雾化这种方式所导致的结果不同,这需要开展进一步设计前瞻性的研究来予以证实。

参考文献

- 1 左可军,李华斌,史剑波,等. 功能性内镜鼻窦手术后不同鼻窦黏膜的转归规律[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(5): 368 - 372
- 2 Mullol J, Obando A, Pujols L, *et al.* Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2009, 29(4): 657 - 668
- 3 Heffler E, Bagnasco D, Canonica GW. Strategies to reduce corticosteroid - related adverse events in asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(1): 61 - 67

- 4 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): 81 - 100
- 5 Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The staging and therapy group[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 1995, 167: 17 - 21
- 6 郑铭, 青卉, 娄鸿飞, 等. 中国主要城市鼻 - 鼻窦炎患病率调查[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24(4): 185 - 190
- 7 刘晓瑜, 崔德威, 李峰, 等. 促进鼻内镜术后黏膜损伤修复的研究进展[J]. 中国医学创新, 2021, 18(10): 168 - 172
- 8 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl 29): 1 - 464
- 9 郑建文, 何云生, 张靖华. 轮廓化鼻内镜手术治疗难治性慢性鼻 - 鼻窦炎的临床疗效分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(6): 329 - 331
- 10 Head K, Chong LY, Hopkins C, *et al.* Short - course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: Cd011992
- 11 Hox V, Lourijens E, Jordens A, *et al.* Benefits and harm of systemic steroids for short - and long - term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper[J]. *Clin Transl Allergy*, 2020, 10: 1
- 12 Winblad L, Larsen CG, Håkansson K, *et al.* The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review[J]. *Rhinology*, 2017, 55(3): 195 - 201
- 13 Laube BL. Devices for aerosol delivery to treat sinusitis[J]. *J Aerosol Med*, 2007, 20(1): S5 - 17
- 14 Moffa A, Costantino A, Rinaldi V. Nasal delivery devices: a comparative study on cadaver model[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4602651
- 15 Farzal Z, Basu S, Burke A, *et al.* Comparative study of simulated nebulized and spray particle deposition in chronic rhinosinusitis patients[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(7): 746 - 758
- 16 Manji J, Singh G, Okpaleke C, *et al.* Safety of long - term intranasal budesonide delivered via the mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(5): 488 - 493
- 17 Zhang Y, Lou H. Comparison of corticosteroids by 3 approaches to the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(4): 482 - 497
- 18 王阳, 黄嫣然, 娄鸿飞, 等. 三种激素剂型治疗嗜酸性粒细胞型鼻窦炎的疗效及安全性研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(4): 199 - 203

(收稿日期: 2021 - 09 - 23)

(修回日期: 2021 - 10 - 07)