

地塞米松不同给药方式治疗慢性分泌性中耳炎的疗效和安全性比较

杨琛*,尹中普(郑州大学附属南阳中心医院耳鼻喉头颈外科,河南 南阳 473000)

中图分类号 R764.21 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2919-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.11

摘要 目的:比较地塞米松不同给药方式治疗慢性分泌性中耳炎的疗效和安全性。方法:150例慢性分泌性中耳炎患者随机分为对照组(75例)和观察组(75例)。对照组患者于内镜下经鼓膜穿刺给予地塞米松磷酸钠注射液5 mg。观察组患者于内镜下经咽鼓管给予地塞米松磷酸钠注射液5 mg。两组均每2 d 1次,共治疗3次。观察两组患者的临床疗效,治疗前后1、2、4、8 kHz 频率骨导阈值、水通道蛋白1、水通道蛋白4水平,复发情况和鼓室积液发生情况,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率(93.33%)显著高于对照组(80.00%),复发率、鼓室积液发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者各频率骨导阈值、水通道蛋白1、水通道蛋白4水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者各频率骨导阈值水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者水通道蛋白1、水通道蛋白4水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:内镜下经咽鼓管给予地塞米松治疗慢性分泌性中耳炎在疗效、减轻临床症状、改善各频率骨导阈值、上调水通道蛋白表达水平、降低复发和鼓室积液风险方面均显著优于经鼓膜穿刺给药,但两种给药方式的安全性相当。
关键词 鼓膜穿刺;咽鼓管;地塞米松;慢性分泌性中耳炎;疗效;安全性

Comparison of Therapeutic Efficacy and Safety of Dexamethasone with Different Administration Routes in the Treatment of Chronic Secretory Otitis Media
YANG Chen, YIN Zhongpu (Dept. of ORL-HNS, Nanyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare therapeutic efficacy and safety of dexamethasone with different administration routes in the treatment of chronic secretory otitis media. **METHODS:** A total of 150 patients with chronic secretory otitis media were randomly divided into control group (75 cases) and observation group (75 cases). Control group was given Dexamethasone sodium phosphate injection 5 mg by auripuncture under endoscope. Observation group was given Dexamethasone sodium phosphate injection 5 mg via eustachian tube under endoscope. Both groups were given relevant medicine every 2 days, for 3 times in total. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as bone conduction threshold under 1, 2, 4, 8 kHz, the levels of water channel protein 1 and water channel protein 4, recurrence, the occurrence of tympanic cavity effusion before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** The total response rate of observation group (93.33%) was significantly higher than that of control group (80.00%); recurrence rate and the incidence of tympanic cavity effusion of observation group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in bone conduction threshold, the levels of water channel protein 1 and water channel protein 4 between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of bone conduction threshold in 2 groups were significantly lower than before; the observation group was significantly lower than the control group. The levels of water channel protein 1 and water channel protein 4 in 2 groups were significantly higher than before; the observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The administration of dexamethasone via eustachian tube under endoscope is significantly better than auripuncture in terms of therapeutic efficacy for chronic secretory otitis media, relieving clinical symptom, improving bone conduction threshold, up-regulating water channel protein level, reducing the risk of recurrence and tympanic cavity effusion. The two routes of administration have similar safety.
KEYWORDS Auripuncture; Eustachian tube; Dexamethasone; Chronic secretory otitis media; Therapeutic efficacy; Safety

慢性分泌性中耳炎是耳鼻喉科常见病与多发病之一;主要临床表现为耳闷、耳鸣及耳内堵塞感,如治疗不及时可引起粘连性中耳炎而影响患者听力功能,严重者致耳聋发生^[1-2]。目前,糖皮质激素是治疗慢性分泌性中耳炎的主要药物类型之一,可有效控制局部炎症反应,减轻水肿和渗出;但给药方法尚无统一标准,不同报道间结论亦存在一定争议^[3]。为此,在本研究中笔者比较了地塞米松不同给药方式治疗慢性分泌性中耳炎的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

* 主治医师,硕士。研究方向:耳鼻喉头颈外科。电话:0377-63200098。E-mail: yangchener@126.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年8月—2016年8月我院收治的150例慢性分泌性中耳炎患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(75例)和观察组(75例)。对照组男性41例,女性34例;年龄45~62岁,平均(53.88±6.30)岁;病程1~4年,平均(2.54±0.79)年。观察组男性39例,女性36例;年龄45~64岁,平均(53.93±6.33)岁;病程1~5年,平均(2.60±0.82)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①均符合《耳鼻咽喉头颈外科学》(第7版)^[4]中的相关诊断标准;②年龄45~65岁;③病程≥1年。排除标准:①入组前4周应用过激素及免疫抑制剂者;②既往耳部疾病及手术史者;③其他原因导致鼓室积液者;④恶性肿瘤者;⑤精神系统疾病者;⑥重要脏器功能不全者;⑦对研究药物过敏者;⑧妊娠期或哺乳期妇女;⑨临床资料不全者。

1.3 治疗方法

对照组患者常规外耳道消毒后,内镜下以2%注射用盐酸丁卡因(江苏九旭药业有限公司,规格:25 mg,批准文号:国药准字H20020144)鼓膜表面浸润麻醉5 min,后采用5号针头刺入并抽出鼓室积液,鼓室注入地塞米松磷酸钠注射液(华中药业股份有限公司,规格:25 mg,批准文号:国药准字H42021492)5 mg。观察组患者仰卧位,内镜下以2%注射用盐酸丁卡因鼻腔及鼻咽部黏膜表面浸润麻醉5 min,后以鼻咽喉镜自健侧下鼻道进入鼻咽部并充分暴露患侧咽鼓管咽口,后将注药导管经鼻咽喉镜穿出,连接注射器注入空气5 mL,待自感气体入耳或咽鼓管咽口见分泌物,注入地塞米松磷酸钠注射液5 mg。两组均每2 d 1次,共治疗3次。

表2 两组患者治疗前后各频率骨导阈值水平比较($\bar{x}\pm s$, kHz)

Tab 2 Comparison of the levels of bone conduction threshold under different frequency between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, kHz)

组别	n	1 kHz		2 kHz		4 kHz		8 kHz	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	11.24±2.98	10.51±1.62*	14.68±3.87	12.66±2.80*	18.61±3.21	16.45±2.83*	16.40±4.21	15.02±3.55*
观察组	75	11.30±3.01	9.82±0.96**	14.56±3.80	11.12±2.47**	18.55±13.13	14.99±2.38**	16.55±4.34	13.68±3.19**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

治疗前,两组患者水通道蛋白1、水通道蛋白4水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者水通道蛋白1、水通道蛋白4水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.4 两组患者复发情况、鼓室积液发生情况比较

观察组患者复发率、鼓室积液发生率均显著低于对

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后1、2、4、8 kHz 频率下骨导阈值、水通道蛋白-1、水通道蛋白-4水平,观察两组复发情况及鼓室积液发生情况,并记录不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

治愈:临床症状基本消失,鼓膜形态无异常,纯音听阈下听力<25 dB,且声导抗图属于A型;好转:临床症状有所缓解,鼓膜形态部分内陷,纯音听阈下听力25~35 dB,且声导抗图属于A、C或AS型;无效:未达上述标准^[4]。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)
Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case)

组别	n	治愈	好转	无效	总有效率,%
对照组	75	21	39	15	80.00
观察组	75	32	38	5	93.33*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后各频率骨导阈值水平比较

治疗前,两组患者各频率骨导阈值水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者各频率骨导阈值水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患者治疗前后水通道蛋白水平比较

对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

3 讨论

分泌性中耳炎是一类中耳非化脓性疾病,患者以鼓室积液和听力下降为主要临床特征。目前,对于分泌性

表3 两组患者治疗前后水通道蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab 3 Comparison of the levels of water channel protein between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	n	水通道蛋白1		水通道蛋白4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	3.44±0.79	6.51±1.33*	17.38±3.07	30.96±4.80*
观察组	75	3.50±0.84	8.32±1.80**	17.46±3.10	35.04±6.53**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$
Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

表4 两组患者复发情况、鼓室积液发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the recurrence rate and the incidence of tympanic cavity effusion between 2 groups [case(%)]

组别	n	复发情况	鼓室积液发生情况
对照组	75	23(30.67)	9(12.00)
观察组	75	10(13.33)*	1(1.33)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$
Note: vs. control group,* $P<0.05$

表5 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups(case)

组别	n	面色潮红	口干	皮肤过敏	总发生率/%
对照组	75	2	2	0	5.33
观察组	75	3	1	1	6.67

中耳炎发生机制尚未完全阐明,可能与中耳负压异常、感染、变态反应等有关^[4]。有研究证实,慢性分泌性中耳炎患者耳部积液中存在免疫成分异常增高现象,提示免疫反应参与了病情进展,这亦是糖皮质激素应用方案的重要理论基础^[5]。目前,鼓室局部采用激素抗炎已成为治疗慢性分泌性中耳炎的主要手段之一。

地塞米松是一类长效糖皮质激素,在抑制炎症反应、消除水肿及降低渗出方面作用确切;已有研究显示,经鼓室注入糖皮质激素可显著下调脂多糖水平,降低中耳渗出量,进而达到减轻中耳压力和提高听力的目的^[6]。相较于其他糖皮质激素,地塞米松可快速被鼻黏膜吸收,且代谢产物毒性作用较轻;经解剖学研究证实,鼻黏膜与咽鼓管均属于上呼吸道系统,故亦可对地塞米松进行有效吸收^[7]。对于慢性分泌性中耳炎患者,地塞米松直接用药可在未严重损伤鼓膜的前提下控制病灶部位炎症反应水平、减少局部渗出及加快黏液排出,从而达到平衡中耳压力 and 改善听力水平的目的^[8]。

鼓膜穿刺激素注入是目前慢性分泌性中耳炎临床治疗常规方案之一,其能够在引流鼓室积液、降低中耳负压的同时,将药物直接注入中耳腔内;但有研究认为,鼓膜穿刺术中通气时间过短,鼓室积液再发风险较高,常需反复穿刺治疗;且重复操作易使鼓膜部位瘢痕或钙化,严重者可出现鼓室硬化及鼓膜永久穿孔^[9]。内镜下经咽鼓管行激素注入一方面能有效灌洗疏通咽鼓管,改

善局部堵塞症状,另一方面可直接注入药物达鼓室,快速有效减轻中耳炎症和变态反应,改善咽鼓管水肿和负压状态,避免鼓室积液发生^[10]。此外,电子内镜因具有良好弯曲旋转度,手术视野清晰,在鼻咽部及咽鼓管口部位暴露方面效果良好;在术中注药指导患者进行吞咽动作可在一定程度上发挥吹张咽鼓管作用,具有促进咽鼓管开放,加快积液排出的作用^[11]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组;治疗后,两组患者各频率骨导阈值水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,内镜下经咽鼓管给药在缓解耳聋、耳闷及堵塞感症状,改善不同频率骨导阈值和听力水平方面具有明显优势。治疗后,两组患者水通道蛋白1、水通道蛋白4水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,内镜下经咽鼓管给药可有效提高机体水通道蛋白1和水通道蛋白4表达水平,这可能是该方案具有更佳临床疗效的重要机制之一。已有研究显示,水通道蛋白是一类天然免疫屏障因子,在中耳腔-咽鼓管系统液体平衡中具有调节效应;而咽鼓管部位水通道蛋白1水平降低与分泌性中耳炎患者病情严重程度具有相关性;水通道蛋白4敲除模型大鼠可出现明显听力损伤,且水通道蛋白4可随听力的下降而降低^[12-13]。本研究结果还显示,观察组患者复发率、鼓室积液发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,内镜下经咽鼓管给药可有效降低复发及鼓室积液的发生,该结果与相关报道一致^[9]。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,两种给药方式的安全性相当。

综上所述,内镜下经咽鼓管给予地塞米松治疗慢性分泌性中耳炎在疗效、减轻临床症状,改善各频率骨导阈值、上调水通道蛋白表达水平、降低复发和鼓室积液风险方面均显著优于经鼓膜穿刺给药,但两种给药方式的安全性相当。由于本研究纳入的样本量较小,未对远期疗效进行观察,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Erdogljia M, Sotirović J, Baletić N. Early postoperative complications in children with secretory otitis media after tympanostomy tube insertion in the military medical academy during 2000-2009[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2012, 69(5): 409-413.

[2] Velepici M, Starcevic R, Bonifacic M, et al. The clinical status of the eardrum: an inclusion criterion for the treatment of chronic secretory otitis media in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(5): 686-690.

[3] 何植洲,李卫红,罗天飞,等.鼓膜置管联合鼻内镜下腺样体切除治疗儿童分泌性中耳炎临床分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2013, 4(16): 445-447.

[4] 田勇泉,韩德民,孙爱华.耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 7版.

丹红注射液联合低分子肝素对老年COPD患者的临床症状、血清炎症因子及肺功能的影响

黄 园*,李 璐(三峡大学仁和医院,湖北 宜昌 443001)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2922-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.12

摘 要 目的:探讨丹红注射液联合低分子肝素对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的临床症状、血清炎症因子及肺功能的影响。方法:146例老年COPD患者随机分为观察组和对照组,每组73例。两组均给予常规治疗,在此基础上对照组患者给予丹红注射液30 mL,静脉滴注,每天1次。观察组患者在对照组治疗基础上给予低分子肝素钠注射液5 000 IU,皮下注射,每天2次。两组疗程均为14 d。观察并比较两组患者临床疗效,治疗前后临床症状评分、白细胞介素6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、1秒用力呼吸容积(FEV1)、1秒呼出的气体量占肺内总量的百分比(FEV1/FVC)、动脉血氧分压 $p_a(O_2)$ 、动脉血二氧化碳分压 $p_a(CO_2)$ 和不良反应发生情况。结果:治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(93.15% vs. 78.08%, $P<0.05$)。治疗前,上述各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者各单项临床症状评分、临床症状总评分、IL-6、IL-8、TNF- α 和 $p_a(CO_2)$ 显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者FEV1、FEV1/FVC、 $p_a(O_2)$ 显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗基础上,丹红注射液联合低分子肝素治疗老年COPD疗效较好,可以显著改善患者临床症状、血清炎症因子水平和肺功能,安全性亦较好。

关键词 老年;慢性阻塞性肺疾病;丹红注射液;低分子肝素;炎症因子;肺功能

Effects of Danhong Injection Combined with Low Molecular Heparin on Clinical Symptoms, Serum Inflammatory Factors and Lung Function of Elderly Patients with COPD

HUANG Yuan, LI Lu (Renhe Hospital, Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Danhong injection combined with low molecular weight heparin (LMWH) on clinical symptoms, serum inflammatory factors and lung function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). METHODS: A total of 146 elderly patients with COPD were randomly divided into observation group and control group, with 73 cases in each group. Both groups received conventional treatment. On this basis, control group was given Danhong injection 30 mL, intravenous drip, once a day. Observation group was additionally given LMWH sodium injection 5 000 IU, subcutaneously, twice a day, on the basis of control group. Both groups were treated for 14 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed and compared. The clinical symptom score, the levels of IL-6, IL-8, TNF- α , FEV1, FEV1/FVC, $p_a(O_2)$, $p_a(CO_2)$ and

北京:人民卫生出版社,2011:323-326.

[5] van Dongen TM, van der Heijden GJ, Venekamp RP, *et al.* A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (8) : 723-733.

[6] Seo YJ, Choi JY. Expression and localization of aquaporin water channels in human middle ear epithelium[J]. *Otol Neurotol*, 2015, 36(7):1284-1289.

[7] 席敏岗.不同方法治疗分泌性中耳炎的疗效比较[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2011,6(3):153-155.

[8] 陈艳芳,王鸿南,吴玮,等.耳内镜下双人操作鼓膜穿刺治疗分泌性中耳炎的疗效和方法[J].实用医学杂志,2012,28(16):2818-2819.

[9] Mustafa P, Gokhan A, Mehmet E, *et al.* Effectiveness of intratympanic dexamethasone in otitis media with effusion resistant to conventional therapy[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 65(3) :461-467.

[10] Wallace IF, Berkman ND, Lohr KN, *et al.* Surgical treatments for otitis media with effusion: a systematic review [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(2):296-311.

[11] 韩开亮,孔娟,宋忠云,等.鼻内镜下咽鼓管扩张导管治疗慢性分泌性中耳炎13例分析[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2013,27(5):19-21.

[12] Ochirov DD, Shcherbik NV, Kologrivova EN. The differential approach to the treatment of exudative otitis media with the use of mucosal immunocorection[J]. *Vestn Otorinolaringol*, 2012, 33(5):65-68.

[13] 席婕,刘晖,许珉.水通道蛋白1表达检测在分泌性中耳炎诊断中的意义[J].陕西医学杂志,2015,44(6):731-732.

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:严重慢性疾病的管理和研究。E-mail:hy19810602@sohu.com (收稿日期:2016-12-14 修回日期:2017-05-16) (编辑:陈 宏)