

鼻窦炎合剂冲洗对鼻内镜术后鼻黏膜细胞的影响

刘芳贤¹ 叶辉信² 王亮亮¹ 林 静³

摘要 目的 探讨鼻窦炎合剂在慢性鼻窦炎鼻内镜术后的应用,从而提高慢性鼻窦炎、鼻息肉的临床疗效。**方法** 将慢性鼻窦炎患者 50 例,根据术后分别应用鼻窦炎合剂或复方氯化钠注射液行术腔冲洗分为试验组及对照组(各 25 例),两组术前和术后 4、12、24 周,取上颌窦自然开口前方约 0.1 cm 处黏膜组织,观察黏膜纤毛细胞、杯状细胞、黏膜间质、炎症细胞和黏液腺体的改变,计数上皮层的杯状细胞及纤毛细胞数及比值。**结果** 两组治疗后术腔清洁时间、术腔上皮化时间及术后鼻杯状细胞与纤毛细胞数目及比值比较,差异均有统计学意义(t 分别为 -2.324 、 -2.015 、 -2.145 , $P < 0.05$)。**结论** 鼻窦炎合剂能有效地促进和加速功能性鼻内镜术后术腔清洁时间及鼻黏膜上皮化,明显促进窦口鼻道复合体黏膜纤毛结构和功能恢复。

关键词 慢性鼻窦炎;功能性鼻内镜手术;鼻窦炎合剂;鼻腔冲洗;黏膜纤毛结构

Effect of Sinusitis Mixture on Mucosa Cells after Functional Endoscopic Sinus Surgery LIU Fang-xian¹, YE Hui-xin², WANG Liang-liang¹, and LIN Jing³ 1 Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of Guilin Medical University; Institute of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Guilin Medical College, Guangxi (541000); 2 Department of Otorhinolaryngology, First Affiliated Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning (530023); 3 Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi (541000)

ABSTRACT Objective To explore the application of sinusitis mixture (SM) in endoscopic sinus surgery, thereby improving clinical curative rate of chronic sinusitis and nasal polyps. **Methods** A total of 50 chronic sinusitis patients were equally assigned to the experimental group (nasal douching by SM) and the control group (nasal douching by Compound Sodium Chloride Injection). Mucosa tissue 0.1 cm before natural opening was collected before surgery, at week 4, 12, and 24 after surgery. Changes of mucosa cilia cells, goblet cells, stroma of mucosal membrane, inflammatory cells, and mucous gland were observed. The numbers of goblet cells in the upper epithelia and ciliated cells, as well as their ratios were calculated. **Results** There was statistical difference in cavity cleaning time, cavity mucosal epithelization time, numbers of goblet cells in the upper epithelia and ciliated cells, as well as their ratio between the two groups ($t = -2.342$, -2.015 , -2.145 , respectively; $P < 0.05$). **Conclusion** SM could effectively promote and accelerate cleaning and mucosal epithelization of functional endoscopic sinus surgery, and significantly promote mucosal ciliary structure and function recovery of ostium-meatus nasi complex.

KEYWORDS chronic nasal sinusitis; functional endoscopic sinus surgery; sinusitis mixture; nasal douching; mucosa cilia structure

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻咽喉科学常见病、多发病,属中医学“鼻渊”范畴,

其发病率高达 10%~15%^[1]。目前,对于鼻窦炎的治疗大多以手术为主,术后定期鼻腔清理辅以术腔冲洗的综合治疗方法^[2],而术腔冲洗药物的选择目前研究比较广泛^[3],目前用于术腔冲洗的常用药物主要为生理盐水加抗生素和激素,但局部应用抗生素和激素有抑制鼻腔纤毛功能的不良反应,不利于鼻腔黏膜恢复,且易于产生耐药性^[4],本研究采用自拟方鼻窦炎合剂进行功能性鼻内镜鼻窦手术(FESS)术后术腔冲洗后,鼻内镜下观察鼻腔黏膜上皮化时间及术腔清洁时

基金项目:广西壮族自治区中医药管理局科技项目(No. Gzky1105)

作者单位:1.桂林医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科、桂林医学院耳鼻咽喉头颈外科研究所(广西桂林 541000);2.广西中医药大学第一附属医院耳鼻咽喉科(南宁 530023);3.桂林医学院第一附属医院病理科(广西桂林 541000)

通讯作者:叶辉信, Tel: 0771-5848700, E-mail: yedoct@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.04.0430

间,光镜下观察鼻内镜术后窦口鼻道复合体(OMC)黏膜显微结构,观察术后鼻黏膜杯状细胞与纤毛细胞的数目及比值的变化,判断术后鼻黏膜上皮结构和功能的破坏及修复情况,从而评价鼻窦炎合剂的临床疗效,现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 参考“慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南”标准^[5],同时参考慢性鼻窦炎鼻息肉临床分型分期及内镜鼻窦手术疗效评定标准^[6]拟定,即:I型单纯型慢性鼻窦炎(保守治疗无效);II型慢性鼻窦炎伴鼻息肉;III型多发性鼻窦炎或全组鼻窦炎伴多发性、复发性鼻息肉和/或筛窦骨质增生。

2 纳入标准 符合本病诊断标准;年龄 18~65 岁,男女不限;自愿接受 FESS 手术和术后定期复查患者。

3 排除标准 (1)过敏体质者或对本药过敏者;(2)妊娠试验阳性或分娩后 6 个月内的哺乳期妇女;(3)伴有明显的心、肝、肾、呼吸系统,神经系统,血液系统,代谢性疾病或恶性肿瘤者;(4)依从性差者。

4 一般资料 50 例均为桂林医学院附属医院耳鼻咽喉科 2013 年 2—10 月期间的住院患者,根据术后采用不同药物冲洗方法分为两组:鼻窦炎合剂冲洗(简称试验组)及复方氯化钠注射液冲洗(简称对照组)。试验组 25 例,其中男 17 例,女 8 例;平均年龄(40.67 ± 16.43)岁,平均病程(4.25 ± 2.12)年,临床分型:I型 12 例,II型 9 例,III型 4 例;对照组 25 例,男 16 例,女 9 例;平均年龄(42.70 ± 17.38)岁,平均病程(4.48 ± 2.26)年,临床分型:I型 13 例,II型 9 例,III型 3 例。两组性别、年龄、病程及病情分布比较,差异均无统计学意义($\chi^2_{\text{性别}} = 0.415$ 、 $t_{\text{年龄}} = -0.912$ 、 $t_{\text{病程}} = -0.182$ 、 $\chi^2_{\text{病情分布}} = 0.069$, $P > 0.05$)。

5 治疗方法 两组患者由同一术者行功能性鼻内镜鼻窦手术,术前 7 天口服或静脉给予头孢类抗生素,常规剂量,醋酸泼尼松 30 mg 顿服。术后前 3 天用头孢类抗生素或喹诺酮类抗生素常规剂量加地塞米松磷酸钠 10 mg 静脉滴注,3 天后改为口服抗生素直至 2 周,醋酸泼尼松 30、20、10 mg 各 7 天,术后试验组采用广西中医药大学自行配制的鼻窦炎合剂(其主要成分为:龙胆草 15 g 川芎 15 g 黄芩 20 g 辛夷 15 g 栀子 15 g 白芷 15 g 薄荷 10 g 荆芥 10 g 茯苓 20 g 黄芪 30 g 苍耳子 15 g 木通 15 g 麻黄 10 g 桔梗 15 g 柴胡 10 g 白及 10 g 龙血竭 10 g)冲洗术腔,制备:以上 17 味,荆芥、薄荷、

白芷提取芳香水约 150 mL,药渣与余药混合,用水文火煎煮,第一次 1.5 h,第二次 1 h,滤过,合并滤液,浓缩至适量,加入防腐剂,搅拌使溶,放冷,加入芳香水,最后加蒸馏水至全量 1 000 mL,搅匀,调 pH 值至 4.0~6.0,灌封入 500 mL 瓶内,即得。每次冲洗时取 1 瓶即可。对照组采用复方氯化钠注射液冲洗术腔,复方氯化钠注射液冲洗液组成及制备:每次在冲洗前配制,每 500 mL 温 0.9% 氯化钠注射液加硫酸庆大霉素 16 万 U、地塞米松磷酸钠注射液 10 mg。

冲洗方法:在第 1 次鼻内镜术腔清理完毕后,术后第 4 天开始,教患者使用鼻腔冲洗器进行鼻内镜后术腔冲洗,患者稍头前倾,将鼻腔冲洗器橄榄头塞入前鼻孔(出水端),将另一端(吸水端)放到清洗药液中,挤压负压球,即可进行鼻腔灌注冲洗。每侧鼻腔冲洗 120 mL,每次冲洗 240 mL。术后每日 2 次冲洗 1 周,1 周后每日 1 次,连用 2 周后改为每周冲洗 2 次,至 12 周后每周冲洗 1 次,直至满 24 周。

6 观察项目及检测方法

6.1 鼻内镜下观察鼻腔黏膜恢复情况,记录上皮化时间及所占比例,并计算出每组病例术腔清洁及黏膜上皮化的平均时间。

6.2 两组于术前及术后 4、12、24 周,由同一术者取一侧鼻上颌窦自然开口前方约 0.1 cm 处黏膜组织,大小约 0.5 cm × 0.5 cm,经阿尔辛蓝-过碘酸-雪夫(alcian blue-periodic acid-schiff, AB-PAS)染色。光镜(×400 高倍镜)下观察黏膜纤毛细胞、杯状细胞、黏膜间质、炎症细胞和黏液腺体的改变;选取含完整上皮的 2 个视野,观察并记录平均每个视野(HP)杯状细胞、纤毛细胞数目,取平均数,得出比值。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组术后术腔清洁时间、上皮化时间比较(表 1) 试验组术后术腔清洁时间及上皮化时间较对照组短,两组比较,差异均有统计学意义($t = -2.324$, $t = -2.015$, $P < 0.05$)。

表 1 两组术腔清洁时间及上皮化时间比较 (周, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术腔清洁时间	术腔上皮化时间
试验	25	$2.05 \pm 0.14^*$	$9.07 \pm 1.62^*$
对照	25	2.68 ± 0.18	10.82 ± 3.62

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2 两组术前及术后 4、12、24 周杯状细胞与纤毛细胞数目及比值比较(表 2) 与术前比较,术后 4、12、24 周两组患者杯状细胞及纤毛细胞数目及比值差异均有统计学意义($P<0.05$);两组间同期比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组术前及术后杯状细胞与纤毛细胞数目及比值比较

组别	例数	时间	杯状细胞与纤毛细胞数目(个/HP)	比值
试验	25	术前	26:65	1/2.5
		术后 4 周	19:66 * Δ	1/3.5 * Δ
		12 周	15:78 * Δ	1/5.2 * Δ
		24 周	11:84 * Δ	1/7.6 * Δ
对照	25	术前	27:65	1/2.4
		术后 4 周	21:67 *	1/3.2 *
		12 周	18:77 *	1/4.3 *
		24 周	13:81 *	1/6.2 *

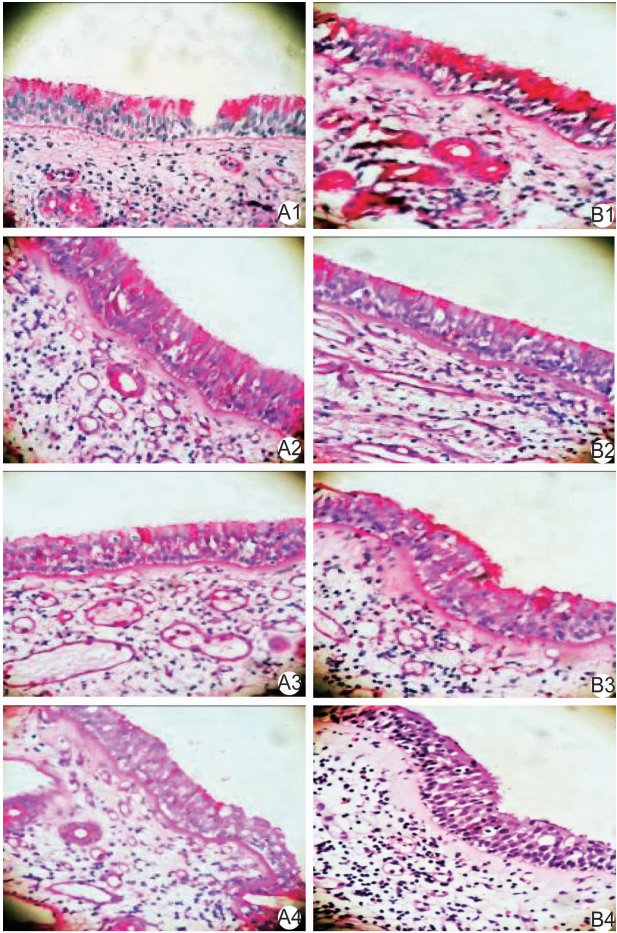
注:与本组术前比较, * $P<0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

3 两组镜下鼻腔黏膜中杯状细胞及纤毛细胞形态比较(图 1) 两组患者在鼻腔冲洗前,AB-PAS 染色下可见鼻腔黏膜上底部狭窄,顶部膨大,充满黏原颗粒,细胞形态如高脚杯样的蓝色杯状细胞数目较多,黏膜表面纤毛结构异常,纤毛细胞较少,纤毛融合。在行鼻腔冲洗后,且随着术后冲洗时间的增加,两组患者鼻腔黏膜中的杯状细胞数量逐步减少,对照组鼻腔黏膜纤毛细胞数量明显增多,纤毛排列尚整齐,但方向欠统一,并可见大量短纤毛(图 A2、A3、A4),而与对照组相比,试验组在使用鼻窦炎合剂冲洗鼻腔后,鼻腔黏膜表面纤毛细胞数量增加的同时,其细胞排列较整齐,粗细亦均匀,方向较一致,且纤毛丰富、密集,黏膜下腺体减少(图 B2、B3、B4)。

讨 论

CRS 属中医学“鼻渊”范畴^[1],历代中医学家多运用胆腑郁热论治鼻渊^[7]。大多数医家认为“鼻渊”日久多为气虚所致,也有肾虚、湿浊及肺热等观点^[8]。

目前相关研究提示慢性鼻窦炎的发病机制与细菌感染、窦口鼻道复合体阻塞、黏膜纤毛功能障碍以及免疫功能素有关,健康人鼻窦黏膜上皮中纤毛细胞占上皮细胞的 25% 以上,其中杯状细胞与纤毛细胞之比值小于 1:5^[9]。而鼻窦炎组织中的杯状细胞增多,细胞密度较正常鼻黏膜上皮高,黏液含量增多,且膨胀变形,呈分泌亢进状态,而且有变应性因素者杯状细胞密度更高^[10,11],并在术后有所减少。袁晖等^[12]在研究中发现,痊愈组的鼻息肉组织中杯状细胞密度低于好转组,说明杯状细胞密度与 CRS 患者手术效果相关,



注:A 为对照组,其中 A1、A2、A3、A4 分别为术前、术后 4、12、24 周;B 为试验组,其中 B1、B2、B3、B4 分别为术前、术后 4、12、24 周

图 1 两组镜下鼻腔黏膜中杯状细胞及纤毛细胞形态比较 (AB-PAS 染色, $\times 400$)

考虑杯状细胞密度高的患者较难治愈。因此,研究鼻黏膜杯状细胞及纤毛细胞的数目及比值,可客观评价慢性鼻窦炎鼻内镜术后鼻腔黏膜功能的恢复情况。

基于对慢性鼻窦炎发病机制的研究,人们发现手术治疗和术后处理是鼻内镜治疗慢性鼻窦炎、鼻息肉的两个不可分割的、同样重要的步骤^[13]。鼻腔冲洗(nasal irrigation)是慢性鼻窦炎围手术期及术后常规治疗方法之一^[14,15],由于操作简单,临床效果良好,在国内外鼻窦炎诊疗指南中均给予推荐^[5,16],欧洲过敏与临床免疫学会(EAACI)及欧洲鼻科学会也将鼻腔冲洗作为 CRS 的治疗方案中一项重要治疗措施^[17]。

鼻窦炎合剂为本课题组自主研发的一种新型鼻腔冲洗制剂,具有清热解毒、活血消肿排脓、疏风抗过敏、芳香通窍作用。唐文斌^[18]在鼻窦炎术后中药的应用研究发现,中药白芷可促进鼻腔内的脓涕排出,黄芩、

薄荷、龙胆草对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌有抑制作用,且有抗病毒作用。更有研究者发现白芷与苍耳子、辛夷同用能起到消肿排脓及止痛的功效^[19],辛夷具有收敛、保护鼻黏膜、促进黏膜分泌物的吸收、减轻炎症和抑制多种致病菌的作用^[20]。张伟等^[21]将“鼻炎清冲洗剂 1 号”用于慢性鼻窦炎患者的术后冲洗,方中黄芪液剂、栀子在内体外均能促进淋巴细胞增殖,增加自然杀伤细胞的活性及诱生干扰素,加强单核-吞噬系统吞噬作用,提高血中 IgM、IgE、cAMP 浓度,增强免疫功能。苍耳子、龙胆草、荆芥对金黄色葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌等革兰氏阳性和阴性细菌有一定的杀菌和抑菌作用;白芷抗菌抗炎镇痛,可兴奋血管运动中枢,调节神经功能;木通亦有抗菌及利尿的功能。

综上所述,慢性鼻窦炎是黏膜炎性病变,强调围手术期综合治疗^[22],中药鼻腔冲洗治疗,在临床上逐渐推广,但目前仍需要循证医学的进一步证实。通过利用鼻窦炎合剂与复方氯化钠组之间的对比研究发现,鼻内镜术后运用鼻窦炎合剂冲洗鼻腔可控制局部炎症,减轻黏膜水肿、促进术腔清洁,防止术腔局部肉芽组织及囊泡增生,加速鼻腔黏膜上皮化,恢复黏膜上皮纤毛清除及保护功能,能显著提高慢性鼻窦炎鼻内镜术后的治疗效果。今后可以采用多中心,扩大研究样本例数,延长试验观察时间,进一步扩大临床验证。

参 考 文 献

- [1] 黄选兆,汪吉宝,孔维佳,等.实用耳鼻咽喉头颈外科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2008:151.
- [2] 赵威,吴拥军.功能性鼻内窥镜术后慢性鼻窦炎综合治疗研究述评[J].中医学报,2013,28(2):188-190.
- [3] 杨兆科.鼻窦灌注液冲洗对慢性鼻窦炎鼻内镜术后的疗效机制研究[J].中国全科医学,2011,14(8):2740.
- [4] 张大铮,刘敏,张勤修,等.中药冲洗治疗对慢性鼻窦炎鼻内镜术后术腔恢复效果的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(5):576-590.
- [5] 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会鼻科学组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008,南昌)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科学杂志,2009,44(1):6-7.
- [6] 中华医学会耳鼻喉科学分会,中华耳鼻喉科学杂志编辑委员会.慢性鼻窦炎鼻息肉临床分型分期及内镜鼻窦手术疗效评定标准(1997年,海口)[J].中华耳鼻咽喉科杂志,1998,33(3):134-135.
- [7] 张赞臣,张重华,张剑华.鼻渊诊治经验[J].中医杂志,1984,25(4):13-14.
- [8] 柴峰.慢鼻渊的辨证论治[J].四川中医,2003,21(10):6-7.
- [9] Wake M, Hwake M. The Uncinate process a histological and morphological study [J]. Laryngoscope, 1994, 10(4): 364.
- [10] 仝屹峰,孙秀珍,李大伟.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉内镜鼻窦术后上颌窦口黏膜恢复过程观察[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2004,39(7):402-406.
- [11] Dhong HJ, Kim HY, Cho DY. Histopathologic characteristics of chronic sinusitis with bronchial asthma[J]. Acta Otolaryngol, 2005, 12(5): 169-176.
- [12] 袁晖,杨蓓蓓,魏红权.鼻息肉组织中杯状细胞密度与术后疗效的相关性分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,22(11):518-519.
- [13] 马庆华,郭守明.鼻内镜治疗慢性鼻窦炎及鼻息肉临床疗效观察[J].中国医学工程,2011,4(1):49-50.
- [14] Harvey R, Hannan SA, Badia L, et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 137(4): 532.
- [15] Li H, Sha Q, Zuo K, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children [J]. Otorhinolaryngol Relat Spec, 2009, 71(1): 50.
- [16] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. EP3OS 2007 European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngists[J]. Rhinology, 2007, 45(2): 97-101.
- [17] Fokkens W, Lund V, Bachert C. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary[J]. Allergy, 2005, 60(5): 583-601.
- [18] 唐文斌.中药鼻腔灌洗在鼻息肉术中的应用[J].河南中药,2013,33(11):2043.
- [19] 郭童雷.中药冲洗提高鼻内镜手术后疗效的观察[J].中国眼耳鼻喉杂志,2010,10(4):234-235.
- [20] 熊志洁,章松勤,方荣.中药复方对鼻窦炎伴息肉术后上颌窦口黏膜恢复的影响[J].中国中西医结合杂志,2005,25(8):707-709.
- [21] 张伟,马晖,孙玉勤,等.鼻炎清冲洗剂对鼻黏膜纤毛系统的影响[J].新疆中医药,2012,30(3):17-19.
- [22] 许庚.加强慢性鼻窦炎围手术期综合治疗[J].中华耳鼻咽喉头颈外科学杂志,2008,43(1):3-4.

(收稿:2014-12-16 修回:2016-01-16)