

· 基础研究 ·

鼻用糖皮质激素治疗兔急性细菌性 上颌窦炎的细菌培养观察

程友¹, 卫红齐², 李泽卿¹, 吴昆旻¹, 季俊峰¹, 王志颐¹, 王秋萍¹

(1. 南京军区南京总医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏南京 210002; 2. 苏州大学附属第二医院耳鼻咽喉科, 江苏苏州 215004)

摘要: **目的** 探讨鼻用糖皮质激素喷雾剂布地奈德(budesonide)对兔急性细菌性上颌窦炎的细菌学的影响。**方法** 健康成年新西兰白兔48只,采用鼻腔置入Merocel[®]高分子膨胀海绵并注入肺炎链球菌的方法建立急性细菌性上颌窦炎模型,10 d后取出鼻腔膨胀海绵,随机分成抗生素治疗组(A组)、抗生素加鼻用激素治疗组(B组)、鼻用激素治疗组(C组)及对照组(D组),每组各12只。分别于治疗2周及4周后每组各处死6只动物,获取上颌窦腔分泌物作普通细菌培养。**结果** 细菌培养结果显示治疗2周后,虽然A、B组上颌窦分泌物细菌培养阳性率低于C、D组,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗4周后,A、B组细菌培养阳性率明显低于C、D组,差异有统计学意义($P < 0.05$),A、B组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 鼻用糖皮质激素合并抗生素治疗兔急性细菌性上颌窦炎时,未见影响抗生素的抗菌效果。

关键词: 上颌窦炎; 细菌学; 鼻用糖皮质激素/治疗应用

中图分类号: R765.21 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2011)04-0244-04

Bacteriological study of intranasal corticosteroids in the treatment of experimental acute bacterial maxillary sinusitis in rabbits

CHENG You, WEI Hong - qi, LI Ze - qing, et al.

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the possible effects of intranasal corticosteroids on the focal bacterial colonization in experimental acute bacterial maxillary sinusitis in rabbits. **Methods** Acute bacterial maxillary sinusitis was induced in 48 rabbits. They were divided into 4 groups: antibiotic group (group A), antibiotic and corticosteroid combination group (group B), corticosteroid group (group C), and control group (group D). Six rabbits in each group were sacrificed to obtain secretions from the maxillary sinuses for bacterial culture after they had been treated for 2 or 4 weeks. **Results** The differences in bacterial culture ratios in groups A and B compared with groups C and D were significant after treatment for 4 weeks ($P < 0.05$), but there was no significant difference in that between groups A and B ($P > 0.05$). **Conclusion** Intranasal corticosteroids administered with antibiotics do not decrease the effects of antibiotic treatment.

Key words: Maxillary sinusitis; Bacteriology; Corticosteroid/therapy

急性细菌性鼻窦炎目前仍首选抗生素治疗。在既往关于急性细菌性鼻窦炎治疗

的文献报道中,多数临床研究将鼻用糖皮质激素作为抗生素的辅助性治疗,并认为其作为辅助药物可增强急性鼻窦炎的治疗效果^[1,2]。鼻用糖皮质激素治疗急性鼻窦炎的

作者简介:程友,男,副主任医师。
通讯作者:王秋萍,Email:qpwang1016@vip.sina.com.

效果通过其强有力的抗炎作用来实现。但糖皮质激素用于治疗急性感染性疾病一直存在争议,糖皮质激素是免疫抑制剂,在鼻窦急性细菌感染期使用是否会加重感染,是否会影响抗生素的抗菌效果,目前尚未明确。鼻用糖皮质激素对急性细菌性鼻窦炎的细菌学影响亦缺乏系统的实验性研究报道。为此,笔者建立了兔急性细菌性上颌窦炎模型,通过观察鼻用糖皮质激素布地奈德对其细菌学的影响,以探究鼻用糖皮质激素在通过其抗炎作用同时是否影响抗生素的疗效。

1 材料和方法

1.1 实验动物和细菌

健康成年新西兰白兔购自金陵种兔场(生产许可证号:SCXK[苏]2002-0025),2.5~3.0 kg,雄性,48只。Ⅲ型肺炎链球菌(ATCC49619)购自中国药品生物制品检定所。建模前1d细菌被接种于血平板上,置于37℃恒温5%CO₂培养箱中培养24h达对数生长期后,从血平板上收集菌落,用灭菌生理盐水连续稀释,制成 3×10^8 克隆形成单位(CFU)/ml的细菌悬液备用。

1.2 仪器和试剂

CT-C2000全身X射线计算机体层摄影装置(德国西门子公司),VITEK-60全自动细菌鉴定仪(法国梅里埃公司)。Merocel[®]高分子膨胀海绵(美国美敦力-施美德公司),布地奈德鼻喷雾剂(AstraZeneca公司,批号:HH580),注射用氨苄西林钠(山东立丰药品有限公司,批号:A060809)。

1.3 建立动物模型

按急性细菌性鼻窦炎鼻源性模型的造模要求^[3],制备2.5 mm × 5 mm × 28 mm大小Merocel[®]高分子膨胀海绵作为鼻腔填塞材料。氯氨酮50 mg/kg肌肉注射麻醉兔后将其固定于木板上,碘伏消毒外鼻孔周围约2 cm半径范围,用无菌的枪状镊将制备好的Merocel[®]高分子膨胀海绵置入右鼻腔,然后向高分子膨胀海绵中注射植入1 ml菌液。术中使用的器械、物品均经灭菌处理。

1.4 实验方法

10 d后取出鼻腔Merocel[®]高分子膨胀海

绵,笔者以往的研究显示,经鼻窦CT扫描及鼻窦黏膜组织病理学证实本法建模成功率为100%^[3-5]。在本组研究中,经鼻窦CT扫描(图1,2)证实建模成功率亦为100%。将兔随机分成4组,分别为抗生素治疗组(A组)、抗生素加布地奈德治疗组(B组)、布地奈德治疗组(C组)及对照组(D组),每组各12只。A组肌注氨苄西林钠 $40 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ (分2次注射),B组肌注氨苄西林钠 $40 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ (分2次注射),同时加布地奈德鼻喷雾剂64 μg喷右鼻腔,64 μg/12 h;C组给予布地奈德鼻喷雾剂64 μg喷右鼻腔,64 μg/12 h;D组未予任何治疗。持续用药至动物处死。肌注抗生素参考Min等^[6]所使用的剂量。分别于治疗2周及4周后每组各处死6只动物。

图1 建模前家兔上颌窦CT表现,双侧上颌窦腔透明(箭头所示)

图2 模型组家兔鼻窦CT检查示右上颌窦腔浑浊化(箭头所示)

1.5 细菌培养及鉴定

无菌条件下解剖右上颌窦,用无菌棉签获取窦腔分泌物立即置入无菌试管送微生物室由专业检验师完成细菌学检验。如窦腔无明显分泌物,用1 ml 无菌生理盐水冲洗窦腔,取冲洗液送检。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 10.0 统计学软件进行数据分析,采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

治疗2周后,A组上颌窦分泌物细菌培养阳性率为33.3% (2/6),B组细菌培养阳性率为50% (3/6),且两组中均有1只家兔培养出2种细菌,两组之间差异无统计

学意义 ($P > 0.05$);C、D两组上颌窦分泌物细菌培养阳性率均为100% (6/6),其中C组有1只及D组有2只家兔上颌窦分泌物培养出2种细菌;虽然A、B两组细菌培养阳性率分别低于C、D组,但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗4周后,A、B两组细菌培养阳性率均为16.7% (1/6),其中A组培养出2种细菌,两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$);C组上颌窦细菌培养阳性率为100% (6/6),D组上颌窦细菌培养阳性率为83.3% (5/6),C、D组与A、B组相比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);C、D两组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。四组家兔上颌窦分泌物细菌培养未检测到肺炎链球菌,均为各种革兰氏阴性细菌,多为单一细菌(未行厌氧菌检查)。细菌学检测结果见表1。

表1 四组兔上颌窦分泌物细菌培养结果及比较

细菌	A组(只)		B组(只)		C组(只)		D组(只)	
	2周	4周 [▲]	2周*	4周* [▲]	2周	4周	2周	4周
肺炎链球菌	0	0	0	0	0	0	0	0
大肠杆菌	0	0	1	0	0	1	1	0
莫拉杆菌	1	1	0	1	3	2	1	1
产碱假单胞菌	1	1	2	0	2	2	4	2
支气管败血性博代菌	1	0	1	0	2	1	2	2
合计	3 [#]	2 [#]	4 [#]	1	7 [#]	6	8 [#]	5

注: #示兔上颌窦分泌物培养存有2种细菌;采用 Fisher 确切概率法,与A组相比,* $P > 0.05$;与C、D组比较,▲ $P < 0.05$

3 讨论

肺炎链球菌和流感嗜血杆菌是导致急性细菌性鼻窦炎最常见的致病菌,占70%以上^[7]。故本实验利用肺炎链球菌造模具有临床实用性。大肠杆菌、莫拉杆菌、产碱假单胞菌、支气管败血性博代菌及变形杆菌是家兔呼吸道和消化道的机会致病菌,一般情况下不会引起全身及局部感染,较长期的窦口封闭或合并有其他感染时则可致病。随着鼻窦炎病程延长,窦内环境变化,机会致病菌培养的阳性率升高。四组家兔上颌窦分泌物细菌培养未检测到肺炎链球菌,均为各种革兰氏阴性细菌,多为单一细菌(未

行厌氧菌检查)。这与文献中实验性化脓性鼻窦炎原诱发菌将逐步被机会致病菌所取代相一致^[8-10]。Westrin等^[10]用肺炎链球菌诱导实验性鼻窦炎后研究其细菌学变化,发现4d后原发致病菌逐渐被机会致病菌所取代。

近年来,随着对机体免疫系统研究的不断深入,已明确不同的病原菌通过不同的机制导致组织损伤。有研究表明,链球菌细胞壁上的磷壁酸及革兰氏阴性菌细胞壁结构中的内毒素是重要的促炎反应产物,抗生素杀灭细菌致其裂解,胞壁中大量促炎成份迅速释放,可介导二次炎症应答,刺激多种细胞因子的释放,从而加重炎症反应,并导致组织损伤^[11]。鼻用糖皮质激素可通过其抗

炎作用增强急性鼻窦炎的疗效。但作为免疫抑制剂,在鼻窦急性细菌感染期使用是否会加重感染,是否会影响抗生素的抗菌效果,目前尚未明确。其对急性细菌性鼻窦炎的细菌学影响亦未见系统的实验性研究报告。

本实验的对比研究结果显示抗生素加或不加鼻用糖皮质激素治疗急性细菌性上颌窦炎,细菌培养阳性率未见有明显差异,表明急性细菌性上颌窦炎加用鼻用糖皮质激素治疗并不影响抗生素的抗菌效果,笔者认为这主要是因为^[12,13]:①布地奈德作为鼻用糖皮质激素主要在鼻-鼻窦黏膜局部产生生物效应,全身生物利用度很低,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能基本不受影响。②小剂量激素的使用,不会影响巨噬细胞的吞噬功能。Norlander等^[13]研究全身应用倍他米松预防治疗对兔感染性上颌窦炎黏膜的息肉生成、炎症反应及细菌感染的影响,结果表明倍他米松组动物鼻窦黏膜宏观息肉数明显减少,且多数动物细菌培养未检测到细菌,未加重感染。本研究结果还显示,无论是抗生素治疗组还是抗生素加鼻用糖皮质激素治疗组,经4周治疗后,仍有兔上颌窦常规细菌培养阳性,可能与感染菌对药物欠敏感或抗生素剂量不足有关。因此,鼻窦炎治疗前获取分泌物进行细菌培养及药敏实验是必要的,同时抗生素的使用应足量、足疗程。

总之,鼻用糖皮质激素在通过其抗炎作用增强急性细菌性上颌窦炎治疗效果的同时未见影响抗生素的疗效。对于急性细菌性上颌窦炎,抗菌及抗炎治疗同时实施可能会取得更好的疗效。

参考文献:

- [1] Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(4): 630 - 637.
- [2] Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89(3): 271 - 278.
- [3] 卫红齐,李泽卿,王秋萍,等. 家兔急性鼻窦炎鼻源性模型的建立[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2006, 12(4): 248 - 253.
- [4] 卫红齐,李泽卿,王秋萍,等. 家兔急性鼻窦炎模型两种建模方法的比较研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2007, 17(4): 201 - 205.
- [5] 程友,王秋萍,卫红齐,等. 鼻用糖皮质激素治疗兔急性细菌性上颌窦炎的组织病理学及超微结构观察[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2009, 15(4): 241 - 246.
- [6] Min YG, Kim YK, Choi YS, et al. Mucociliary activity and histopathology of sinus mucosa in experimental maxillary sinusitis: a comparison of systemic administration of antibiotic and antibiotic delivery by polylactic acid polymer [J]. *Laryngoscope*, 1995, 105(8): 835 - 842.
- [7] Piccirillo JF. Acute bacterial sinusitis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(9): 902 - 910.
- [8] Jyonouchi H, Sun S, Kennedy CA, et al. Localized sinus inflammation in a rabbit sinusitis model induced by bacteroides fragilis is accompanied by rigorous immune responses [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 120(6): 869 - 875.
- [9] 王鹏举,沈莹. 实验性鼻窦炎的病理及细菌学变化[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2008, 14(4): 268 - 272.
- [10] Westrin KM, Norlander T, Stierna P, et al. Experimental maxillary sinusitis induced by Bacteroides fragilis. A bacteriological and histological study in rabbits [J]. *Acta Otolaryngol*, 1992, 112(1): 107 - 114.
- [11] Park SS, Samiy N, Ruoff K, et al. Effect of intravitreal dexamethasone in treatment of pneumococcal endophthalmitis in rabbits [J]. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113(10): 1324 - 1329.
- [12] Grzincich G, Capra L, Cammarata MG, et al. Effectiveness of intranasal corticosteroids [J]. *Acta Biomed*, 2004, 75(1): 22 - 25.
- [13] Norlander T, Kwon SH, Henriksson G, et al. Effect of systemic pretreatment with betamethasone on the bacterial flora, inflammatory response, and polyp formation in experimentally infected rabbit maxillary sinus mucosa [J]. *Laryngoscope*, 1998, 108(3): 411 - 417.

(修回日期:2011-07-07)