

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524137

· 鼻-鼻窦疾病专栏 ·

皮质类固醇激素药物洗脱支架治疗 慢性鼻窦炎伴鼻息肉的研究进展

张泽宇^{1,2}, 柴向斌²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉科, 山西 太原 030000)

摘要:皮质类固醇激素是慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)术后最常用的药物治疗。虽然局部使用皮质类固醇可有效减轻与慢性鼻窦炎(CRS)相关的症状,且减少全身副作用,但其在鼻腔内的分布是有限的,主要依赖于其释放介质。皮质类固醇药物洗脱支架是一种相对新颖的技术,可以将高浓度的皮质类固醇直接且持续地释放至鼻窦黏膜上。目前,药物支架最常用于CRS患者的内镜鼻窦手术(ESS)的术中和术后,可显著改善黏膜炎症及术后症状,并降低鼻息肉的复发。本文综述了两种类固醇药物洗脱支架的临床疗效及安全性证据,药物支架结合其他局部给药方式可以得到更好的药物分布,为术中及术后联合用药提供思路。

关键词:皮质类固醇药物洗脱支架;慢性鼻窦炎伴鼻息肉;疗效;安全性

中图分类号:R765.4⁺1

Research progress of corticosteroid drug-eluting stents in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

ZHANG Zeyu^{1,2}, CHAI Xiangbin²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: Corticosteroids are the commonly used drug therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) after surgery. While topical corticosteroids effectively reduce the symptom associated with CRS and systemic side effects, their distribution inside the nasal cavity is limited and primarily dependent on the release of mediators. Corticosteroid eluting stents serve as a relatively novel technology that can deliver high concentrations of corticosteroids directly and continuously onto the sinus mucosa. At present, drug implant for CRS are most commonly used during and after endoscopic sinus surgery (ESS), which are beneficial to improve mucosal inflammation burden and postoperative symptoms, and reduce the recurrence of nasal polyps. This paper reviews the clinical efficacy and safety evidence of two corticosteroid eluting stents. Drug stents combined with other topical drug administration can give better drug distribution and provide ideas for intraoperative and postoperative combined drug use.

Keywords: Corticosteroid drug-eluting stents; CRSwNP; Clinical effect; Security

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种常见的慢性疾病,严重影响患者的生活质量,包括睡眠质量、认知、情绪、工作效率及疲劳等,并因此造成较高的社会资源浪费^[1]。传统的基于表型的CRS分类为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps,

CRSsNP)。CRSwNP患者饱受鼻塞、流涕等痛苦,严重影响患者的日常社会活动,长期经口呼吸还会引起上呼吸道相关疾病。目前慢性鼻窦炎常用的治疗手段包括手术治疗和药物治疗。鼻息肉型在经12周药物保守治疗后无明显改善,手术建立鼻腔通道成为首选的治疗手段^[2],内镜手术较传统开放手术提高了治疗效果,减少了手术带来的损伤,其意在

第一作者简介:张泽宇,男,硕士研究生。
通信作者:柴向斌,Email: cxb14001@163.com

建立通畅的鼻腔鼻窦引流通道。内镜鼻窦手术(endoscopic sinus surgery, ESS)成功率高,然而部分患者在术后或长或短时间之后再次出现术前症状,需要二次手术^[3-4],可能是由于炎症反复性、瘢痕粘连、窦口狭窄或中鼻甲侧位化而引起。因而控制炎症的药物治​​疗及定期复查变得更为重要。

2012年欧洲鼻窦炎鼻息肉诊疗指南推荐使用糖皮质激素作为 CRSwNP 的一线治疗药物^[5]。其现有治疗或制剂形式众多,如鼻用喷剂、药液冲洗、药物支架等^[6]。药物支架作为常见给药形式,日益成为 ESS 术后患者局部鼻内激素治疗的重要形式。药物洗脱支架的优点是它们能够提供直接有针对性的、持续的药物释放到患病的窦口黏膜,同时降低全身吸收和随之而来的并发症风险。此外,它们还可以使患者省去每日鼻内喷雾剂、滴剂或冲洗的需要。由于窦内植入物具有支撑力及弹性,类固醇药物洗脱支架,可以最大限度地减少瘢痕粘连、窦口狭窄或中鼻甲侧位化等问题^[7]。

目前进展和临床经验以及使用支架的确切适应证仍存在争议。可选择材料包括各种刚性和柔韧的可吸收和不可吸收材料。类固醇药物洗脱支架可在手术时或手术后置入鼻窦手术腔内。本文较为系统地分析了药物支架疗效及安全性,为鼻内镜术后药物治疗提供新思路。

1 皮质类固醇药物洗脱支架简介

皮质类固醇药物洗脱支架在世界范围内主要包括:①Propel 系列生物吸收产品(Intersect ENT, Menlo Park, CA);②BISORB 生物可吸收鼻窦植入物(浦易(上海)生物技术有限公司,中国);在研厂商有康德莱医械、南京伊恩特、Lyra Therapeutics 等。

Propel 家族的皮质类固醇洗脱支架已获美国食品和药物管理局批准,包含 3 种产品:Propel、Propel Mini 和 Propel Contour。表层附着药物随着置入介质的溶解,在 30 d 内释放至鼻黏膜。BISORB 皮质类固醇洗脱植入物是术中放置的聚乳酸-羟基乙酸酯聚合物支架,药物在大约 30 d 内以可控的方式释放到周围黏膜上。该支架于 2013 年获得了中国食品药品监督管理局的批准。

2 术中置入皮质类固醇药物洗脱支架疗效研究

一项前瞻性研究纳入了 93 例患有鼻息肉病的

CRS 患者,这些患者中,干预组接受了 ESS 联合 Propel 鼻窦支架进行治疗,对照组选用 ESS 进行治疗,两组术后均给予激素喷鼻治疗^[8]。这项患者实验是比较 ESS 后使用 Propel 植入物与非药物洗脱植入物的临床疗效。干预组及对照组在术前观察指标均无统计学差异,术后 2 周开始 Lund-Kennedy 评分具有统计学差异,视觉症状模拟评分具有统计学差异($P < 0.01$),干预组与对照组比较,术后鼻腔通气时间优于对照组。另一项关于 Propel 支架的对照研究纳入了 105 例 CRSwNP 及 CRSsNP 患者,这些患者均进行了 ESS^[9]。研究发现,与使用非药物洗脱支架相比,使用 Propel 支架可减少 61.6% 的分泌物,再次手术干预需求相对减少 29%。Han 等^[10]撰写的 Meta 分析总结了关于 Propel 支架的研究,结果显示,鼻息肉复发率降低了 46%。

另一项研究由 Wang 等^[11]进行的纳入了 95 例双侧 CRSwNP 患者,均进行 ESS。术中,将 BISORB 植入一侧筛窦和额窦,而对侧单独接受手术。在 12 周的随访中,接受鼻窦植入的一侧平均 Lund-Kennedy 评分系统显著降低。第 4 周,筛窦黏膜组织中嗜酸性粒细胞也显著降低,三维 CT 评分也显著降低。最近一项前瞻性研究对药物支架与激素冲洗鼻腔进行了比较^[12],实验组行术中全降解鼻窦药物支架植入,对照组术后给予布地奈德鼻腔冲洗。两组患者术前年龄、性别、病程时长、单双侧、嗜酸性粒细胞百分比等基线无差异性。结果显示合并哮喘或变应性鼻炎的患者中,全降解鼻窦药物支架改善额隐窝引流要优于布地奈德鼻腔冲洗。

3 术中置入皮质类固醇药物洗脱支架安全性研究

Wang 等^[11]进行的队列研究,未观察到肾上腺皮质抑制或种植体相关不良事件。BISORB 的一项临床试验包括 181 例接受 ESS 的 CRSwNP 患者^[13],安全性方面,术前和术后的眼压和晶状体混浊程度无显著差异,没有发生与器械相关的不良事件。上文提及的 Han 的另一项试验纳入了 100 例 CRSwNP 患者^[14],均需 ESS,治疗组接受支架植入,成功率 100%,研究期间未报告严重不良事件,两组之间不良事件的总体发生率相似,没有临床意义的眼压升高或白内障形成的报道。

2018 年报道了一个 3 期研究,该研究纳入了 300 例 CRSwNP 患者,其中 1 例患者在 30 d 后出现鼻出血症状,这是一种与支架介质相关的严重不良

事件,经治疗无后遗症^[15]。

4 术后置入皮质类固醇洗脱支架的优势

目前术后联合使用鼻喷类固醇激素是主要的局部给药方式,研究表明^[16],鼻喷激素可能由于患者使用方式不当、喷剂动力不足导致涉及范围较小及术后术腔黏膜水肿、分泌物阻塞等因素影响,药物达到中鼻道时浓度或分布已经显著降低,尤其是额窦口周区域。而雾化吸入治疗需要特定的雾化机,对于患者的依从性会进一步降低,且熟练操作因人而异。非常小的雾化颗粒会越过鼻腔通道,进入下呼吸道,有引发下呼吸道菌群紊乱的风险。鼻腔冲洗需要对药物进行一定比例的稀释,重力影响很容易使药物快速流出。口服皮质类固醇会带来一些全身性不良事件^[17]。直接渗透(包括药物滴入鼻腔填充物或进入鼻腔)可以使局部大剂量类固醇药物直接作用,类固醇药物洗脱支架加以局部控制释放,使皮质醇直接进入鼻腔鼻窦黏膜,其较全身用药更为安全可靠^[18]。皮质类固醇药物洗脱支架的涂层由皮质类固醇激素和具有缓释功能的医用级材料组成,置入后其表面的激素涂层缓慢释放,将药物直接输送到受损伤的鼻窦,其抗炎作用最长可达12周^[19-20]。支架自身具有的支撑特性,支撑窦口黏膜及中鼻甲,能够有效减少术后窦口粘连和中鼻甲侧位化,保持鼻腔窦口引流通畅,为术后局部给药留出较大空间^[21-22],促进术后愈合并降低再次手术风险,减少对全身皮质类固醇使用带来的不良反应。这些特性让皮质类固醇药物洗脱支架对全身性皮质类固醇禁忌证患者更加适用,如糖尿病、骨质疏松症患者^[23]。药物洗脱支架同时可以帮助依从性较差的患者^[24]。

5 小结

CRS是耳鼻咽喉头颈外科的常见病,我国平均患病率约为8%^[25]。糖皮质激素是临床上治疗CRSwNP的一线药物,能显著改善鼻部症状,减轻息肉体积及降低手术后的复发率。研究表明糖皮质激素通过抑制促炎因子转录,减少嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞等气道炎性细胞的增殖来发挥抗炎作用^[26-27]。其能通过抑制上皮细胞来源的多种炎性因子间接发挥其抗炎作用^[28-29]。

近年来新的药物和鼻腔给药形式越来越多样

化,如皮质类固醇药物洗脱支架、雾化给药和生物制剂等。但是大多数临床试验是将支架与鼻内皮质类固醇喷剂结合使用,仍需要进一步的研究来证明在术后没有标准局部治疗对照的情况下支架的疗效。安全性方面,虽然没有描述明显的不良反应,但是也存在支架本身带来的局部机械损伤,类似于心脑血管支架在置入过程中引发的血管损伤^[30]。

药物洗脱支架通过控制局部皮质类固醇激素释放可有效控制炎症,减少粘连及瘢痕形成,减少术后干预,保持窦口引流通畅,且无明显不良反应。作为一种相对较新的设备,其在CRSwNP治疗中的地位仍有待确立,许多临床问题,如置入或移除植入物的最佳时间,在使用植入物时是否需要同时局部使用皮质类固醇和盐水冲洗,以及对使用全身性皮质类固醇和生物制剂的影响,都需要进一步研究分析。皮质类固醇药物洗脱支架是一种不断发展的、不断完善的技术,具有明显的临床优势和广泛的用途。尽管如此,仍有一些问题需要解决和研究。有可能在未来,该技术将被用于局部输送其他类型的药物,如抗生素和生物制剂等。

参考文献:

- [1] Xu X, Reitsma S, Wang DY, et al. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis [J]. *Allergy (Copenhagen)*, 2021, 76(11):3349-3358.
- [2] 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.
- [3] Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: A multi-institutional prospective cohort study[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 142(1):55-63.
- [4] Brent A, Senior M, David W, et al. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery[J]. *Laryngoscope*, 1998, 108(2):15-17.
- [5] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists[J]. *Rhinology*, 2012, 50(1):1-12.
- [6] 钱志美,李超群,李泽卿. 鼻腔冲洗在慢性鼻窦炎鼻内镜术后治疗中的应用研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(4):35-40.
- [7] Zhu ZZ, Wang WQ, Zha Y, et al. Transcriptomic and lipidomic profiles in nasal polyps of glucocorticoid responders and non-responders: Before and after treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:814953.
- [8] 尹金理. 经鼻内镜手术行鼻窦内支架治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉临床疗效观察及分析[D]. 昆明:昆明医科大学, 2021.

- [9] Marple BF, Smith TL, Han JK, et al. Advance II: A prospective, randomized study assessing safety and efficacy of bioabsorbable steroid-releasing sinus implants[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012,146(6):1004-1011.
- [10] Han JK, Marple BF, Smith TL, et al. Effect of steroid-releasing sinus implants on postoperative medical and surgical interventions: An efficacy meta-analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012,2(4):271-279.
- [11] Wang CS, Yu LG, Chu XH, et al. Short-term postoperative efficacy of steroid-eluting stents for eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized clinical trial[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023,13(5):899-909.
- [12] 李奕辰. 全降解鼻窦药物支架和布地奈德鼻腔冲洗在慢性鼻窦炎外科治疗中的疗效分析[D]. 合肥:安徽医科大学学报, 2023.
- [13] Huang Z, Zhou B, Wang D, et al. Comparison of bioabsorbable steroid-eluting sinus stents versus nasopore after endoscopic sinus surgery: A multicenter, randomized, controlled, single-blinded clinical trial[J]. *Ear Nose Throat J*, 2022,101(4):260-267.
- [14] Han JK, Forwith KD, Smith TL, et al. RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014,4(11):861-870.
- [15] Kern RC, Stolovitzky JP, Silvers SL, et al. A phase 3 trial of mometasone furoate sinus implants for chronic sinusitis with recurrent nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018,8(4):471-481.
- [16] 周兵, 张罗. 不断改进内镜鼻窦外科技术提高慢性鼻窦炎伴息肉的疗效[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021,56(1):7-10.
- [17] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016,15(4):457-465.
- [18] 向荣, 许昱. 鼻窦药物支架与口服激素治疗慢性鼻窦炎伴息肉的围术期疗效和安全性比较研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023,37(11):878-885.
- [19] Stolovitzky JP, Kern RC, Han JK, et al. In-office placement of mometasone furoate sinus implants for recurrent nasal polyps: a pooled analysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019,33(5):545-558.
- [20] Smith TL, Singh A, Luong A, et al. Randomized controlled trial of a bioabsorbable steroid-releasing implant in the frontal sinus opening[J]. *Laryngoscope*, 2016,126(12):2659-2664.
- [21] Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021,11(3):213-739.
- [22] Huang ZX, Huang Q, Zhou B, et al. Bioabsorbable steroid-eluting sinus stents for patients with refractory frontal diseases undergoing a revision Draf 3 procedure: a case series[J]. *Acta Otolaryngol*, 2019,139(7):636-642.
- [23] Shah V, Pasick LJ, Benito DA, et al. Complications associated with PROPEL mometasone furoate bioabsorbable drug-eluting sinus stents from 2012 to 2020[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022,36(2):185-190.
- [24] Forwith KD, Han JK, Stolovitzky JP, et al. RESOLVE: Bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis after sinus surgery: 6-month outcomes from a randomized, controlled, blinded study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016,6(6):573-581.
- [25] Zhang L, Zhang R, Pang K, et al. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis among Chinese: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Public Health*, 2023,10:986026.
- [26] Patel GB, Kern RC, Bernstein JA, et al. Current and future treatments of rhinitis and sinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020,8(5):1522-1531.
- [27] 蔺林, 戴飞, 魏瑾瑾, 等. 鼻喷激素对嗜中性粒细胞性慢性鼻窦炎伴息肉的治疗作用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022,28(4):8-13.
- [28] Xuan L, Zhang N, Wang X, et al. IL-10 family cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: From experiments to the clinic [J]. *Front Immunol*, 2022,13:947983.
- [29] Schneider AL, Racette SD, Kang AK, et al. Use of intraoperative frontal sinus mometasone-eluting stents decreased interleukin 5 and interleukin 13 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022,12(11):1330-1339.
- [30] Murr AH, Smith TL, Hwang PH, et al. Safety and efficacy of a novel bioabsorbable, steroid-eluting sinus stent[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2011,1(1):23-32.

(收稿日期:2024-04-12)

本文引用格式:张泽宇,柴向斌. 皮质类固醇激素药物洗脱支架治疗慢性鼻窦炎伴息肉的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2025,31(1):42-45. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524137

Cite this article as:ZHANG Zeyu, CHAI Xiangbin. Research progress of corticosteroid drug-eluting stents in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025,31(1):42-45. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524137