

腺样体肥大治疗的前瞻性随机对照研究

匡嘉丽¹, 李健^{2*}, 陆洋³, 易素芬⁴, 张平¹

(1,3,4.广东省珠海市第二人民医院耳鼻咽喉科¹,心电图室³,检验科⁴,广东珠海 519000;
2.中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院//耳鼻咽喉科学研究所,广东广州 510080)

摘要:【目的】采用随机对照方法研究药物治疗及手术干预在腺样体肥大治疗中的效果和作用,以期为腺样体肥大规范治疗提供依据。【方法】将门诊符合研究入组原则和标准的儿童腺样体肥大患者 83 例(病史>12 周)按照随机原则分为单纯药物治疗组或者手术干预治疗组,治疗 3 月后,通过对腺样体大小改变、免疫球蛋白水平的改变、分泌性中耳炎的疗效评价、儿童慢性鼻窦炎的疗效评价、儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的疗效评价,采用单样本 *t* 检验及两组独立样本 *t* 检验、有序分类资料的秩和检验等统计学方法,比较两组患儿的治疗效果。【结果】治疗前两组患儿的腺样体大小无统计学差异,治疗后两组腺样体大小有统计学差异($P=0.038$),两组患儿治疗后的腺样体大小分别同治疗前比较有统计学差异($P=0.000$)。两组治疗前及治疗后 3 月血清中 IgA、IgG、IgM 变化经 *t* 检验统计学比较均无差异($P>0.05$)。两组分泌性中耳炎、儿童慢性鼻窦炎、儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疗效对比无统计学差异(P 值分别为 0.822、0.773、0.559)。【结论】腺样体肥大通过规范的单纯药物治疗能够达到良好的治疗效果,治疗后 3 个月的疗效观察发现手术干预措施并不会增加此类患儿的治疗效果,因此,腺样体肥大患儿的治疗应首选规范的药物治疗,手术治疗的指征应更加严格。

关键词:腺样体肥大;分泌性中耳炎;鼻窦炎;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

中图分类号:R765.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2012)03-0373-05

Treatment of Adenoid Hypertrophy: A Prospective Randomized Control Clinical Trial

KUANG Jia-li¹, LI Jian^{2*}, LU Yang³, YI Su-fen⁴, ZHANG Ping¹

(1.Department of Otolaryngology, 3. Department of Electrocardiogram, 4. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Zhuhai City, Zhuhai 519000, China; 2. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】 To compare the effects of pharmacotherapy and surgical intervention in the treatment of adenoid hypertrophy and to make evidence base for standard pharmacotherapy.【Methods】 83 outpatient children cases with adenoid hypertrophy were randomly divided into two groups (case history >12 weeks): pure pharmacotherapy group (PP group) and surgical intervention group (SP group). Clinical therapeutic effect evaluation was did on 3 months after treatment (pharmacotherapy or surgery + pharmacotherapy) including adenoid size, immunoglobulin levels, effect evaluation of secretory otitis media, children rhinosinusitis and children obstructive sleep apnea and hyponea syndrom. Single sample *t*-test/two groups of independent sample *t* test and KruskalWallis Test of orderly classified data were used to compare the clinical therapeutic effect of two groups.【Results】 There was no statistical difference of adenoid size between the two groups before treatment, but there was statistical difference of adenoid size on 3 months after treatment between two groups($P=0.038$). Adenoid size after treatment was statistically different with it before treatment in each group ($P=0.000$). IgA, IgG, and IgM levels before treatment were no statistically different with its after treatment of 3 months in each group ($P>0.05$). There were no statistic differences between two groups when effects of secretory otitis media, children rhinosinusitis, and children obstructive sleep apnea and hyponea syndrom were evaluated by Kruskal Wallis test ($P=0.822, 0.773, 0.559$).【Conclusions】 Pure standard pharmacotherapy could achieve good results. Effects evaluation after 3 months of treatment showed that surgical intervention did not increase therapeutic effect on adenoid hypertrophy. Children patients suffering from adenoid hypertrophy should be treated firstly by pharcotherapy, and surgical intervention should be more cautious and strict.

Key words: adenoid hypertrophy; secretory otitis media; rhinosinusitis; obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(3):373-377]

收稿日期:2011-11-06

基金项目:珠海市医学科研项目(2009)

作者简介:匡嘉丽,医学学士,主任医师,研究方向:鼻科学与变态反应学, E-mail: jialik@tom.com; * 通信作者:李健,医学博士, E-mail: ljentimmune@163.com

腺样体位于鼻咽部,参与组成咽淋巴内环(Waldeyer's 环)^[1],腺样体作为 Waldeyer's 环的一部分,对于全身免疫和局部免疫的反应和调节有着重要的作用。现在临床对腺样体行手术治疗很广泛,但缺乏临床研究资料。从临床和免疫学角度分析可能仅一部分患儿如合并低氧血症、肺心病者需要手术治疗^[2],对于合并鼻窦炎、分泌性中耳炎、易呼吸道感染者是否一定需要切除腺样体需要进一步验证。我们从临床和免疫学角度出发,评价腺样体肥大的不同治疗方法,以期为腺样体肥大的规范治疗提供依据。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

符合研究入组原则和标准最终纳入研究的患者 91 例,其中 6 例因为无法进一步随诊而中断治疗,2 例因为对所用药物出现过敏反应而退出治疗。其余 83 例均按时完成治疗。患儿均为 2009 年 1 月至 2009 年 12 月之间在门诊诊断为腺样体肥大的患儿,门诊诊断病史均在 12 周以上。83 例患儿年龄 4~8 岁,平均年龄 5.5 岁,其中男性患儿 47 例,女性患儿 36 例。门诊符合诊断标准的患儿采用抛硬币方法按照随机原则,分别进入单纯药物治疗组(pure pharmacotherapy group, PP 组)或者手术干预治疗组(surgical intervention group, SI 组),随访时间为半年。单纯药物治疗组仅接受药物治疗而不接受手术治疗,而手术干预治疗组在手术后继续接受药物治疗,用药方法同单纯药物治疗组。其中单纯药物治疗组 43 例,手术干预治疗组 40 例。患儿可同时合并分泌性中耳炎者、儿童慢性鼻窦炎、儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(儿童 OSAHS)。患儿如合并扁桃体肥大,进行手术治疗会影响两组患者的可对比性,因此合并扁桃体肥大的患儿如扁桃体肥大超过 II 度且口咽腔狭窄(小于 1.5 cm)则被排除实验。患儿均无先天性小颌畸形、无先天性腭裂、无免疫缺陷疾病,无血液系统疾病,无心血管系统疾病,无中枢神经系统疾病。入组患儿治疗前 1 周内无任何用药史。治疗期间如患儿因严重感染需用其它抗生素治疗或者其它疾病干扰治疗过程、或者无法进一步随诊则退出实验。

1.2 诊断及疗效评价标准

腺样体肥大诊断:鼻内镜检查测量腺样体堵塞后鼻孔超过 2/3,或者鼻咽 X 线侧位片、鼻咽 CT 测量腺样体最大厚度与鼻咽腔前后径距离之比(A/N 比率)大于 0.60。符合诊断标准的腺样体大小治疗前后两次观察:单纯药物治疗组治疗后 3 个月时再次进行鼻内镜(直径 2.7 mm, 0 度, KARL STORZ Endoscopy-America, Inc. El Segundo, USA)检查测量腺样体大小,与治疗前相比较,测量方法参考 Chien 等^[3]人文献报道的方法。手术干预治疗组虽已切除腺样体,但同样进行鼻内镜复查,测量腺样体大小,观察有无腺样体重新生长及与单纯药物治疗组对比。

患儿腺样体正式开始治疗前 1 d 及治疗后 3 个月血清中 IgA、IgG、IgM、IgE 水平,由中山大学附属第一医院免疫实验室 ELISA 法进行检测,比较不同治疗方法治疗后对患儿体液免疫的影响,间接判断腺样体在机体免疫中的作用。

分泌性中耳炎诊断参考中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会及中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组发布的儿童中耳炎诊断和治疗指南(草案)^[4],依靠临床症状及听力检查和声导抗检测结果,传导性听力损失伴鼓室图 B 型曲线。分泌性中耳炎疗效评定标准:①治愈,症状消失,鼓膜标志基本恢复,无内陷,声阻抗呈 A 型,听力恢复;②好转,症状减轻,鼓膜混浊或内陷减轻,声阻抗呈 C 型或 As 型,各频率听力平均提高至少 10 dB 以上但未至正常;③无效,症状无明显变化,鼓膜混浊或内陷无变化,阻抗呈 B 或 C 型,听力几乎无变化($\leq 5 \sim 10$ dB)。治疗后 3 个月评估。

儿童慢性鼻窦炎诊断参考欧洲鼻-鼻窦炎鼻息肉诊疗意见书(EPOS 2007)^[5]及《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[6]诊断标准。儿童慢性鼻窦炎疗效评定标准:①治愈,自觉症状(鼻塞、流涕、头昏头痛、嗅觉减退、记忆力下降等)消失;鼻腔检查:中鼻道或嗅裂无脓涕、中及下鼻甲肿大明显好转;鼻窦 X 线或 CT 检查显示窦腔清晰,无黏膜增厚,随访 4~6 月无复发;②显效,自觉症状基本消失,鼻腔检查:仅有少许粘性分泌物,黏膜及鼻甲肿胀基本消退,鼻窦 X 线或 CT 检查窦腔轻度混浊,黏膜稍有增厚;③好转,自觉症状较治疗前有好转;鼻腔检查鼻黏膜及鼻甲肿胀有改善,鼻腔可见少量粘性分泌物,鼻窦 X 线或 CT 检查较前无明显改变;④无效,自觉症状及检查

均无明显改善。治疗后3个月评估。

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断依靠多导睡眠呼吸监测,疗效评定标准依据中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会及中华医学会耳鼻咽喉科学分会2007年制定的儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)^[7]。同样于治疗后3个月评估。

1.3 治疗方法

1.3.1 药物治疗 局部激素喷鼻、促粘液稀释及促纤毛运动药物、口服抗组织胺药物、口服大环内酯类抗生素。为减少不同种类药物对实验的干扰,在本研究中所有药物治疗均采用同一种药物:糠酸莫米松、盐酸氨溴索、孟鲁斯特阿奇霉素干混悬剂。对以上药物过敏者则不纳入实验。局部激素正确喷鼻方法需试验医师亲自教会患儿或者家属,使用过程中通过称质量的方法监测喷鼻药物的使用情况,使用时间1~3个月。促黏液稀释及促纤毛运动药物使用时间1~3个月。口服抗白三烯药使用孟鲁司特,使用时间1~3个月。口服抗生素希舒美的使用按说明书剂量半量1次/d口服维持5d,之后停用希舒美,如需再用可隔3d重复上述服药方法,希舒美总使用时间不超过1个月。鼻腔有脓性分泌物的患儿要求隔两天在鼻内镜下进行局部吸引治疗或鼻负压置换治疗,可连续治疗7次,如必要可隔7d重复此类治疗方式。

1.3.2 手术治疗 腺样体切除采用气管内麻在70°内镜(直径4mm)下经口吸割器腺样体切除术,可充分止血,手术方式安全,手术后用药及物理治疗同单纯药物治疗组,整个治疗时间亦为1~3个月。所有患儿术后都不使用静脉抗生素。手术全部由同1名副教授级别医师按照标准操作规范进行腺样体切除术。

1.4 统计方法

腺样体大小的改变比较采用单样本 t 检验及两组独立样本 t 检验,免疫球蛋白水平改变比较亦采用单样本 t 检验及两组独立样本 t 检验,分泌性中耳炎、儿童慢性鼻窦炎、儿童OSAHS两组治疗疗效比较采用有序分类资料的秩和检验。

2 结果

2.1 腺样体大小的比较

治疗前两组腺样体大小经 t 检验统计学比较

无差异($P > 0.05$),治疗后两组腺样体均变小($P < 0.05$,表1)。

表1 两组组治疗前及治疗3月后腺样体大小的比较
Table 1 Comparison of adenoid size of the two groups before and after treatment of 3 months

Group	Before treatment	After treatment	P value
Pure pharmacotherapy	0.791±0.088	0.485±0.110	<0.001
Surgical intervention	0.783±0.096	0.293±0.083	<0.001
P value	0.367	0.038	

2.2 血清中IgA、IgG、IgM水平变化

两组治疗前及治疗后3月血清中IgA、IgG、IgM变化经 t 检验差异均无统计学意义($P > 0.05$)(图1)。

2.3 分泌性中耳炎疗效比较

单纯药物治疗组43例中合并分泌性中耳炎患者19例,其中治愈16例,好转2例,无效1例;手术干预治疗组40例中合并分泌性中耳炎患者18例,其中治愈15例,好转1例,无效2例。两组治疗疗效对比经有序分类资料秩和检验无区别($P=0.822$)。

2.4 儿童慢性鼻窦炎疗效比较

单纯药物治疗组43例中合并鼻窦炎患者32例,其中治愈14例,显效8例,好转6例,无效4例;手术干预治疗组40例中合并鼻窦炎患者34例,其中治愈10例,显效12例,好转9例,无效3例。两组治疗疗效对比经有序分类资料秩和检验无区别($P=0.773$)。

2.5 儿童OSAHS疗效比较

单纯药物治疗组43例中合并儿童OSAHS患者22例,其中治愈12例,显效4例,有效5例,无效1例;手术干预治疗组40例中合并儿童OSAHS患者19例,其中治愈11例,显效3例,有效4例,无效1例。两组治疗疗效对比经有序分类资料秩和检验无区别($P=0.559$)。

3 讨论

腺样体肥大被认为和儿童分泌性中耳炎、儿童慢性鼻窦炎、儿童OSAHS的发生有关,临床上认为腺样体切除术有助于改善腺样体引起的相关症状,但腺样体是否需要切除、切除时机和切除适

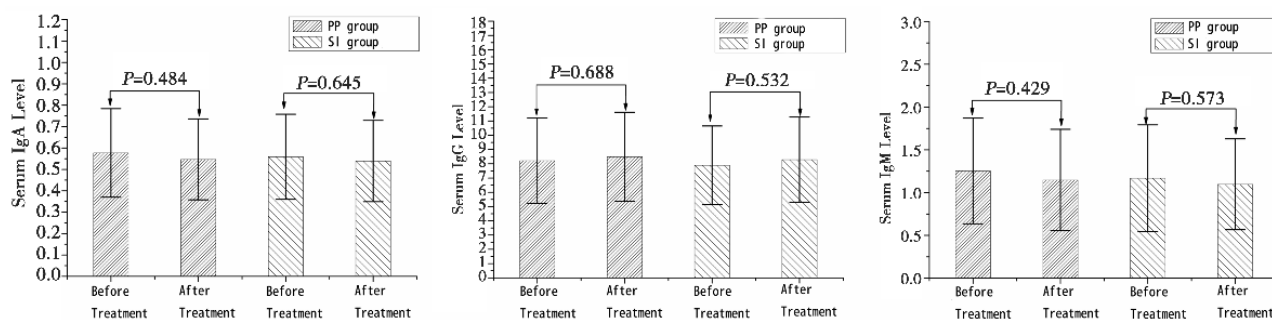


图 1 两组治疗前及治疗后 3 月血清 IgA、IgG、IgM 水平比较

Fig.1 Serum IgA, IgG, and IgM before treatment and after treatment of 3 months in the two groups

PP group: pure pharmacotherapy group; SI group: surgical intervention group

应症、腺样体在免疫中的作用等还存在很大争议,且临床上缺乏前瞻性研究资料。

我们的研究表明,对待腺样体肥大单纯药物治疗疗效同手术干预治疗组治疗后三月疗效评价无统计学差异,此结果表明大部分诊断为腺样体肥大患儿不需要手术治疗即可达到期望的疗效,避免手术带来的风险、创伤及花费。研究结果中单纯药物治疗组和手术干预治疗组合并分泌性中耳炎患者治疗前后疗效对比经秩和检验无统计学差异,单纯药物治疗组和手术干预治疗组合并鼻窦炎患者治疗前后疗效对比经秩和检验无统计学差异,说明患儿鼻窦炎和中耳炎的疾病过程同是否行腺样体切除无明显相关。单纯药物治疗组和手术干预治疗组合并儿童 OSAHS 患者治疗前后疗效对比经秩和检验无统计学差异,说明腺样体肥大所致儿童 OSAHS 疗效与是否腺样体切除无明显相关。我们统一评价疗效时间在治疗后 3 个月,但没有评价治疗更短时间时的疗效,手术干预治疗可能会取得较快的症状缓解,但对于 3 个月后的疗效来讲,两组患儿疗效无差别,可能大部分此类患儿不需要手术切除腺样体,因此,我们的疗效评价和观察时间一定要足够,才能够对患儿是否需要手术干预作出较准确的判断。尽管结果也表明,免疫球蛋白水平在两组治疗前后均无统计学差异,但也不能就此说明腺样体切除对儿童的免疫系统发育无影响,黏膜免疫系统各组分共同参与局部免疫,并与整个机体免疫系统紧密相连,对免疫系统的影响不能只凭借免疫球蛋白的水平来评价。尽管两组患儿治疗后腺样体的大小评价有统计学差异,手术切除组患儿术后腺样体缩小更明显,但分泌性中耳炎、鼻窦炎、儿童

OSAHS 的临床治疗效果两组却并无统计学差异,间接说明腺样体的大小并不能作为评价腺样体是否需要切除的依据。临床工作中经常发现曾经接受腺样体切除术的患儿一段时间后鼻咽部再次有明显淋巴样组织增生,甚至部分原先无扁桃体肥大的患儿在切除腺样体后包括扁桃体在内的咽淋巴内环开始显著增生,这部分患儿手术切除腺样体的疗效更加不理想,因此,腺样体的切除需要考虑患儿整个咽淋巴内环所处的免疫状态,需要更加慎重^[9-10],如果药物治疗可以达到很好的治疗效果,就不需要接受手术治疗,从而减少对患儿的创伤,减少家庭、医院及社会的负担,减少花费,节约社会资源。

本研究中单纯药物治疗组所用药物包括糠酸莫米松、盐酸氨溴索、孟鲁斯特、阿奇霉素干混悬剂,几种药物的联合使用是达到良好的治疗效果的关键,这同几种药物的作用机制密切相关。局部喷鼻激素,激素可以直接作用于鼻腔和鼻咽部黏膜部位,直接抑制黏膜免疫系统的过度免疫反应。糖皮质激素的抗炎作用机制是由气道细胞浆内的糖皮质激素受体所介导^[10]。小剂量、长期大环内酯类药物治疗 CRS,已经被欧洲鼻-鼻窦炎鼻息肉诊疗意见书(EPOS 2007)作为 A 类药物推荐^[11]。生物膜是慢性持续性感染的常见原因,大环内酯类药物通过作用于细菌生物膜的 I 基因区,导致细菌间沟通失败(细菌依靠 I 型菌毛的横向发展和 IV 型菌毛纵向发展以及细菌间的相互沟通保持其生长和性)、细胞膜功能缺失后降解^[12-13]。孟鲁司特等白三烯受体调节剂是非激素类抗炎药物,可以预防和减轻黏膜炎性细胞浸润,使得患者鼻腔鼻咽分泌物中淋巴细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞

和巨噬细胞数显著减少,诱导细胞凋亡,影响细胞因子和炎症介质的释放等^[14-15]。盐酸氨溴索其化学成份为盐酸溴环己胺醇,系黏液溶解剂,对呼吸系统有保护作用,氨溴索具有促表面活性物质合成和分泌等作用,在治疗分泌性中耳炎、预防早产儿肺透明膜病等方面有较好疗效。氨溴索还可以抵抗炎症过程中的氧化作用,清楚自由基对黏膜的损伤,减轻炎症,缩短疗程;氨溴索可以减少炎症介质的释放,可以抑制人白细胞和肥大细胞释放组织胺、白三烯和细胞因子^[16-17]。综上所述,结合几种药物的作用机制,其联合使用则可以起到更好的抗炎效果。

我们的研究结果证明,大部分腺样体肥大患儿通过单纯药物治疗即可以达到良好的治疗效果,因此,手术的适应证应该更加严格,只有在通过规范的药物治疗后无效的患儿才建议接受腺样体切除手术,或者不能耐受药物治疗、对有效药物存在过敏的患儿可以考虑手术切除腺样体,达到缓解临床症状的目的。本研究中,已经排除了合并扁桃体肥大的患儿,因此,针对合并扁桃体肥大的患儿的治疗可能同单纯腺样体肥大的患儿的治疗有所差别,这需要更进一步的前瞻性研究,需要更多的临床研究证据。

参考文献:

- [1] Hellings P, Jorissen M, Ceuppens JL. The Waldeyer's ring [J]. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 2000, 54(3): 237-241.
- [2] Tezer MS, Karanfil A, Aktas D. Association between adenoidal-nasopharyngeal ratio and right ventricular diastolic functions in children with adenoid hypertrophy causing upper airway obstruction [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(9): 1169-1173.
- [3] Chien CY, Chen AM, Hwang CF, et al. The clinical significance of adenoid-choanae area ratio in children with adenoid hypertrophy [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(2): 235-239.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿组.儿童中耳炎诊断和治疗指南(草案)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(12): 884-885.
- [5] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 [J]. *Rhinol Suppl*, 2007, 20(1): 1-136.
- [6] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2版.北京:人民军医出版社,2002:604.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会.儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(2): 83-84.
- [8] Berlucchi M, Sessa M. Can adenoidal hypertrophy be treated with intranasal steroids [J]? *Rev Recent Clin Trials*, 2010, 5(2): 123-127.
- [9] Scadding G. Non-surgical treatment of adenoidal hypertrophy: the role of treating IgE-mediated inflammation [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(8): 1095-1106.
- [10] 杜臻雁,唐福林.糖皮质激素抗炎作用机制的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(35): 2512-2515.
- [11] Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, et al. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1997, 182(2): 115-124.
- [12] Psahis AJ, Weitzel EK, Ha KR, et al. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes [J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22(1): 1-6.
- [13] Richard J, Kimberly G, White G, et al. Molecular basis of azithromycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(9): 3858-3867.
- [14] Nagata M, Saito K, Tsuchiya K, et al. Leukotriene D4 upregulates eosinophil adhesion via the cysteinyl leukotriene 1 receptor [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(4): 676-680.
- [15] Creticos P, Knobil K, Edwards LD, et al. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(4): 401-409.
- [16] Gibbs BF. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009, 22(4): 919-927.
- [17] Wunderer H, Morgenroth K, Weis G. The cleaning system of the airways: physiology, pathophysiology and effects of ambroxol [J]. *Med Monatsschr Pharm*, 2009, 32(2): 42-47.

(编辑 刘清海)