

中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)



扫一扫下载指南全文

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018)

Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001

前言

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻咽喉头颈外科的常见病,其病因学及病理生理机制复杂。在过去的 10 年中,我国在“南昌指南”(2008)基础上修订的“昆明指南”(2012)^[1-2],既借鉴了欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书(European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS)2012 年版的内容^[3],又参考了我国临床实践的相关研究成果,具有较好的实用性,对规范和推动我国 CRS 的临床诊疗起到了重要的引导作用。近年来,我国 CRS 的诊疗和研究水平迅速提高,完成了多项较高等级循证医学证据的多中心临床研究^[4-5],并完成了较大样本的全国流行病学调查^[6],在 CRS 发病机制研究、免疫病理学分类研究、组织病理学分型研究等领域已处于国际前沿水平。随着我国 CRS 基础和临床研究的逐步深入,其诊疗策略也逐渐朝着更加符合中国人群 CRS 病情特征的个体化和精准化方向发展。为此,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组联合中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组,决定对“昆明指南”(2012)再次进行修订。为了便于理解和临床应用,本次修订坚持内容细化,以期更好地适应我国国情和临床需要,进一步提高我国 CRS 的诊断和治疗水平。

定义与分型

一、定义

CRS 是鼻窦黏膜的慢性炎性疾病,病程超过 12 周。

二、分型

1. 临床分型:CRS 在临床上可以分为两种类型^[3]:(1)慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP);(2)慢性鼻窦炎伴有鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)。这是目前国际广泛采用的分型模式,简便实用。

2. 病理分型:CRS 根据炎性细胞浸润情况分为:(1)中性粒细胞浸润为主;(2)嗜酸粒细胞浸润为主;(3)淋巴细胞/浆细胞浸润为主;(4)混合型。也有文献报道将 CRS 分为嗜酸粒细胞性和非嗜酸粒细胞性,但尚缺乏统一的分型参考标准^[7],其临床应用还需要进一步探索。

流行病学

中国 7 个不同区域代表性城市多中心 CRS 流行病学调查数据表明,中国人群 CRS 总体患病率为 8%,其中广州 8.44%、北京 4.18%、乌鲁木齐 9.24%、武汉 9.76%、长春 10.23%、淮安 4.56%、成都 9.38%^[6]。这一患病率高于巴西圣保罗(5.51%)^[8]、韩国(6.95%)和加拿大(女 5.7%,男 3.4%)^[9-10],略低于欧洲(10.9%)和美国(12%~14%)^[11-13]。

流行病学研究表明,CRS 与变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘及气道高反应的关系密切^[6,14-18]。全球变态反应与哮喘欧洲协作网(Global Allergy and Asthma European Network, GA²LEN)2012 年在欧洲 12 个国家进行的流行病学调查发现,CRS 患者哮喘的患病率比非 CRS 患者高 2 倍以上^[15]。中国流行病学调查数据显示,CRS 患者中

11.2% 伴哮喘, 27.3% 伴气道高反应^[19]。在需手术治疗的 CRS 患者中, 气道高反应的发生率为 45.4%, 哮喘的发生率为 10.4%, 且嗅裂及上鼻道区域的息肉和息肉样黏膜水肿与气道高反应及哮喘的发生相关^[20-21]。

发病机制

CRS 是一种高度异质性疾病, 其发病与解剖结构、遗传及环境等多种因素有关^[19, 22]。

一、发病相关因素

(一) 解剖因素

窦口鼻道复合体解剖发育异常导致的通气和引流功能障碍可能促进了 CRS 的发病, 包括严重的鼻中隔高位偏曲压迫中鼻甲, 过度发育的泡状中鼻甲、筛甲气房、Haller 气房, 以及鼻甲肥大、钩突移位或尾端肥大等^[3]。但也有研究显示, CRS 的发病与局部解剖学变异的关系似乎并不显著^[3]。

(二) 纤毛运动障碍

正常的纤毛功能对维持鼻腔和鼻窦的清洁具有重要作用。CRS 纤毛功能异常多继发于炎症等, 通常是可逆性改变^[23]。原发性纤毛运动障碍是一种常染色体遗传病, 由于纤毛中心微小管缺失导致纤毛无法运动, 常伴发 CRS、呼吸道疾病及不孕不育症, 如果同时合并内脏转位则称为原发性纤毛不动综合征。

(三) 变态反应

变态反应可能不是引起 CRS 的初始原因, 但它是 CRS 发生发展的一个易感因素, 它可以加重 CRS 患者黏膜的炎性反应^[24]。

(四) 细菌

细菌是否为引起 CRS 的初始原因尚不明确。基于细菌 16S rRNA 的微生物组学研究提示, 细菌菌群失衡可能与 CRS 的发病、炎症状态及治疗效果有关。另外, 细菌生物膜不仅可作为感染性病原菌发挥致病作用, 也可作为抗原、超抗原、佐剂、毒素和炎性因子促进 CRS 的发生和发展^[25], 而且也是个体对抗菌药物产生耐药的一个重要因素。

(五) 病毒

有研究显示, 鼻病毒在 CRS 患者中的分离率要显著高于健康对照人群^[26], CRS 患者对病毒先天性免疫的异常可能与嗜酸粒细胞性炎症有关^[27]。

(六) 真菌

真菌在 CRS 发病中的作用存在争议, 目前多个前瞻性、随机双盲试验均未能证实抗真菌药物对 CRS 的治疗有效^[28]。

(七) 超抗原

金黄色葡萄球菌肠毒素作为细菌超抗原, 能够激活一系列免疫反应, 诱导以 2 型 T 辅助细胞 (type-2 T helper cell, Th2) 反应为主的嗜酸粒细胞性炎症^[29], 但是该超抗原在中国人中的检出率较低^[30]。

(八) 囊性纤维化

囊性纤维化是一种常染色体隐性遗传病, 患者几乎全部合并 CRS, 80% 合并鼻息肉。患者鼻腔分泌物的黏稠度较正常人增加 30~60 倍, 黏液纤毛清除系统的异常可引起鼻腔鼻窦反复严重感染^[31]。

(九) 免疫缺陷

免疫缺陷是 CRS 的易感因素, 伴发免疫缺陷的患者 CRS 复发次数多, 同时可伴有其他系统的感染性疾病。免疫缺陷参与 CRS 的可能机制有^[32-33]: T 淋巴细胞功能障碍; 免疫球蛋白缺失或功能下降; 补体系统异常。

(十) 阿司匹林耐受不良

中国人 CRS 患者中阿司匹林耐受不良的发生率约为 0.57%^[34]。阿司匹林耐受不良患者若同时合并鼻息肉和哮喘, 则称为阿司匹林三联症 (aspirin triad)。阿司匹林耐受不良患者的鼻息肉范围广, 易复发。

(十一) 胃食管反流

胃食管反流患者比普通人群更易患 CRS, 其可能的机制有^[35]: (1) 胃酸直接刺激引起炎症反应和黏膜纤毛功能受损; (2) 自主神经系统功能紊乱导致迷走神经功能增强, 鼻窦黏膜肿胀堵塞窦口; (3) 幽门螺杆菌的直接作用。

(十二) 牙源性疾病

长入上颌窦的根尖炎症可以导致慢性上颌窦炎, 致病菌多为厌氧菌。

(十三) 医源性因素

不规范的鼻窦手术可造成窦口鼻道复合体粘连、黏膜大面积缺失或纤毛运动障碍。

(十四) 遗传学因素

CRS 有家族聚集倾向, CRSwNP 遗传的可能性为 13.3%~52.0%^[36-39], 同卵双胞胎均发生鼻息肉的风险接近 100%^[39]。多个基因的多态性与 CRS 相关^[40-52], 包括 *IL-1AB*、*TNFA*、*AOAH*、*IRAK4*、*SERPINA1*、*TLR*、*HLA-A*、*HLA-B*、*HLA-C*、*HLA-DR*、*HLA-DQ*、*HLA-DQA1*、*HLA-DQB1*、*IL-1RL1*、*IL-4*、

IL-33 等。

二、免疫病理学特点

多种结构细胞、免疫细胞和炎性介质参与 CRS 发病(图 1)。CRS 的免疫病理学特点可影响疾病的临床表型、治疗反应和预后^[53],各种免疫病理学特征在不同类型 CRS 中的分布差异见表 1。

(一)CRSwNP 的免疫病理学改变

CRSwNP 的组织病理学特征和浸润的炎性细胞类型具有人种和地区的差异,白种人主要表现为 Th2 介导的嗜酸粒细胞性炎症,哮喘合并率高^[54];

而东亚地区(包括中国、韩国和日本)的 CRSwNP 中约有 50% 的患者表现为非嗜酸粒细胞性炎症,哮喘合并率较低^[54-57]。基于这些发现,学者提出了 CRS 内型(endotype)的概念,并主张根据鼻窦黏膜的免疫病理学特征进行分类^[58]。其中比较有代表性的建议是根据组织中嗜酸粒细胞的浸润程度进行分型,但目前的标准有些为嗜酸粒细胞绝对值,有些为其所占百分比^[54],尚缺乏统一的分型参考标准^[7]。

中国人 CRSwNP 表现为调节性 T 细胞(即 Treg 细胞)抑制及 Th1/Th2/Th17 混合型的免疫反

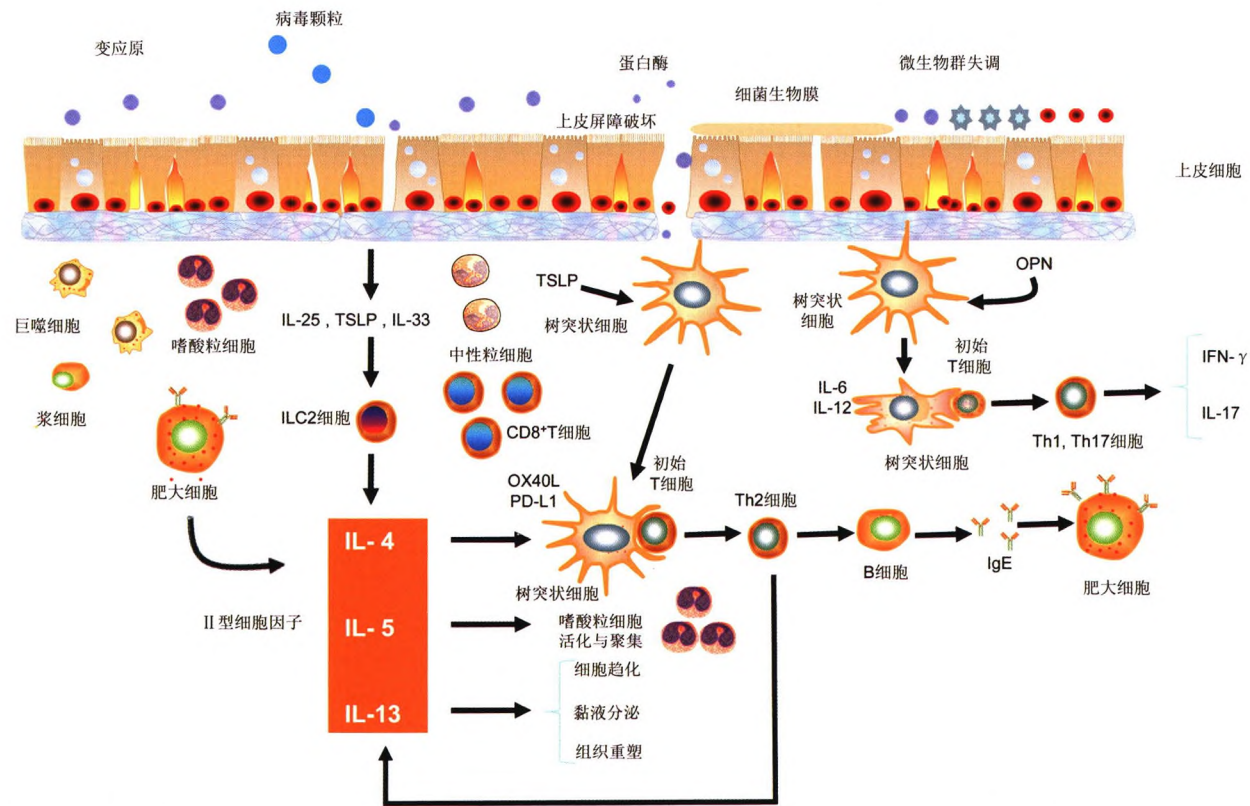


图 1 参与慢性鼻窦炎发病的细胞和炎性介质 IL 为白细胞介素;TSLP 为胸腺基质淋巴细胞生成素;ILC2 为 II 型固有淋巴细胞; OX40L 为肿瘤坏死因子超家族成员 4;PD-L1 为程序性死亡因子配体-1;Th 为 T 辅助细胞;OPN 为骨桥蛋白;IFN-γ 为干扰素-γ

表 1 各种免疫病理学特征在不同类型慢性鼻窦炎中的分布差异

免疫病理学特征	非嗜酸粒细胞性 CRSwNP	嗜酸粒细胞性 CRSwNP	CRSsNP
合并哮喘发生率	低	较高	低
合并阿司匹林耐受不良	不常见	相对常见	不常见
基本病理学特征	组织形态以水肿的黏液间质和腺体构成,中性粒细胞炎症较显著	组织形态主要为水肿的黏液间质,腺体数量较少,显著的嗜酸粒细胞性炎症	组织形态以腺体型为主,部分可表现为明显的纤维化,大部分表现为非嗜酸粒细胞性炎症,中性粒细胞性炎症最显著
CD8+T 细胞反应	数量增加,毒性减弱,Tc1/Tc17 极化	数量增加,毒性减弱,Tc2 极化	数量增加
CD4+T 细胞反应	Th1/Th2/Th17 混合反应,Treg 细胞下调	Th2 极化,Treg 细胞下调	Th1/Th2/Th17 混合反应
局部免疫球蛋白	IgG、IgA 升高	IgG、IgA、IgE 升高	-

注:CRSwNP 为慢性鼻窦炎伴鼻息肉;Tc 为细胞毒性 T 细胞;Th 为 T 辅助细胞;Treg 细胞为调节性 T 细胞;CRSsNP 为慢性鼻窦炎不伴鼻息肉;-为无数据

应^[5,30,54-55]。比较嗜酸和非嗜酸粒细胞性 CRSwNP,前者炎症细胞浸润更显著,水肿更明显,呈现 Th2 极化现象,白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13 和 IgE 含量增高;而后者腺体数量更多,中性粒细胞浸润更明显^[56-57]。二者的活化树突状细胞的浸润程度均显著增加,然而仅嗜酸粒细胞性 CRSwNP 中的树突状细胞可以诱导 Th2 细胞免疫^[59]。CD8+ T 淋巴细胞亚型细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, Tc)1[干扰素(IFN)- γ]、Tc2(IL-4+)及 Tc17(IL-17A+)在嗜酸和非嗜酸粒细胞性 CRSwNP 中的浸润均增加,但是嗜酸粒细胞性 CRSwNP 中的 Tc2 极化更显著;组织中 CD8+ T 细胞的毒性显著减弱^[60]。上皮细胞的屏障功能障碍及上皮细胞活化分泌的细胞因子和趋化因子,可直接或间接作用于多种免疫细胞,参与 CRS 的发生发展^[61-62]。嗜酸和非嗜酸粒细胞性 CRSwNP 的组织局部 IgG 和 IgA 含量均增高^[63],然而 IgE 仅在嗜酸粒细胞性 CRSwNP 中增高,且与特异性体质关联不大^[30,63]。局部 IgE 可以诱导肥大细胞活化,与嗜酸粒细胞炎症密切相关^[30,64-65]。白种人 CRSwNP 局部 IgE 的产生与葡萄球菌超抗原特异和非特异性激活多克隆 T 淋巴细胞有关^[64],而中国人嗜酸粒细胞性 CRSwNP 的局部 IgE 主要为常见吸入性变应原特异性 IgE^[30]。局部免疫球蛋白的产生与滤泡辅助性 T 淋巴细胞和异位淋巴组织的形成密切相关^[63,66]。

中国人与白种人 CRSwNP 的组织重塑均表现为显著的间质水肿,但二者的机制可能存在差异:白种人可能与转化生长因子(TGF)- β 1、TGF- β R1、TGF- β R2 及 TGF- β R3 的下调有关^[67],而中国人则可能与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-7 和 MMP-9 的上调有关^[68]。

(二)CRSsNP 的免疫病理学改变

CRSsNP 的组织病理学表现主要为多种炎症细胞浸润、胶原沉积、黏液腺体增生和鳞状上皮化生,部分患者呈现明显的纤维化。中国人 CRSsNP 绝大多数表现为非嗜酸粒细胞性炎症^[54]。与 CRSwNP 相比,CRSsNP 组织的炎症细胞浸润程度相对较轻^[54],而中性粒细胞浸润、胶原沉积以及黏液腺增生较为明显^[57]。中国人 CRSsNP 多表现为 Th1/Th2/Th17 的混合型反应^[54],Treg 细胞与 CRSsNP 的关系尚不明确。

中国人与白种人的 CRSsNP 组织重塑有一定的相似性,其胶原沉积在白种人中与 TGF- β 1 信号通路上调有关^[67],在中国人中与中性粒细胞来源的

TGF- β 2 表达上调有关^[57]。

诊 断

一、症状

1. 主要症状:鼻塞,黏性或黏脓性鼻涕。

2. 次要症状:头面部胀痛,嗅觉减退或丧失。

诊断时以上述两种或两种以上相关症状为依据,其中主要症状中的鼻塞、黏性或黏脓性鼻涕必具其一。

二、检查

1. 鼻内镜检查:来源于中鼻道、嗅裂的黏性或黏脓性分泌物,鼻黏膜充血、水肿或有息肉。

2. 影像学检查:鼻窦 CT 扫描可显示窦口鼻道复合体和(或)鼻窦黏膜炎性病变。MRI 对不同类型 CRS 的鉴别诊断具有一定意义。

3. 实验室检查:主要包括外周血、鼻腔分泌物和病理组织中的嗜酸粒细胞计数。目前具有临床可操作性和对预后判断有较明确意义的是外周血和病理组织中嗜酸粒细胞百分比^[54,69-70],尤其是后者。有学者认为如果组织嗜酸粒细胞占总炎症细胞的百分比大于 10%,则该组织表现为嗜酸粒细胞性炎症^[54]。有研究将外周血嗜酸粒细胞占白细胞总数的百分比大于 5.65% 作为诊断嗜酸粒细胞性 CRSwNP 的截断值^[70],另有研究提出 3.05% 为截断值^[69],前者特异度更高。

诊断时依据临床症状、鼻内镜检查、鼻窦 CT 扫描结果进行。在有条件的单位可以进行实验室检查,从而细化免疫病理学诊断分型。鼻窦 CT 检查不能作为 CRS 诊断的唯一依据。儿童 CRS 诊断应以症状、鼻内镜检查为主,并严格掌握 CT 扫描指征。

三、病情评估

对患者病情作整体评估的主要目的是为了查找病因和诱发因素,判断病变类型、范围及严重程度,并据此选择恰当的治疗方式,以及对治疗效果和预后进行评估。临床上可结合评估目的和实际情况选择相应方法。

(一)主观病情评估

采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)进行评估^[2]。按照 VAS 评分将病情分为:轻度 0~3 分;中度 >3~7 分;重度 >7~10 分(图 2);若 VAS>5 分,则表示患者生活质量受到影响。也可采用鼻腔鼻窦结局测试 20(sino-nasal outcome

test-20, SNOT-20) 量表进行评估^[71]。

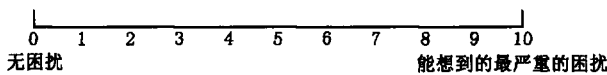


图2 视觉模拟量表(VAS, 0~10分)^[2]

注: VAS 为患者对病情严重程度的主观评价, 在评价整体严重程度时, 要求患者根据问题在 VAS 标尺上标出

(二) 客观病情评估

1. 鼻腔和鼻窦解剖学变异的评估: 包括先天性解剖变异和由于外伤、前期手术等导致的解剖结构变化, 这一变异对病变程度判断有参考意义。尤其是在修正性手术中, 解剖学和鼻腔鼻窦局部状态的评估对寻找解剖参考标志和安全实施手术有临床价值。

2. 感染和变应性因素的评估: 鼻腔分泌物培养和药物敏感试验对治疗时抗菌药物的选择和病因的诊断有参考意义; 变应性因素的评估可参考 AR 诊疗指南^[72]。对复发的 CRSwNP 再次手术前, 推荐对鼻分泌物涂片和(或)鼻黏膜/息肉病理组织进行嗜酸粒细胞检查。

3. CRS 相关伴发疾病的评估: CRS 常伴发局部或系统性疾病, 包括腺样体增生、扁桃体肥大、哮喘及遗传性疾病等。需注意患者是否存在阿司匹林诱发哮喘的病史, 以除外阿司匹林三联症。为防止手术中哮喘发作, 对可疑伴哮喘的 CRS 患者需行肺功能检查。

4. 嗅觉障碍的评估: CRS 嗅觉障碍的发生率为 61%~83%, 目前应用较多的嗅觉心理物理测试方法包括 T&T 嗅觉计测试、Sniffin' Sticks 嗅棒测试和宾夕法尼亚大学嗅觉识别测试。对于经药物和(或)手术治疗后嗅觉功能仍未恢复的患者, 可行嗅觉事件相关电位、嗅通路 MRI、功能磁共振成像检查, 以排除嗅通路结构及嗅中枢功能异常^[73]。

5. 病变范围的评估: 作为评估病情严重程度的一项重要内容, 推荐使用鼻窦 CT 扫描 Lund-Mackay 评分法(图 3)^[74]。“海口标准”(1997)中的 CRSsNP(I 型)和 CRSwNP(II 型和 III 型)也可作为对 CRS 分型和病变范围评估的一种方法^[75]。

6. 鼻内镜检查量化评估: 采用 Lund-Kennedy 评分法(图 4)^[76]。

7. 鼻窦骨质变化的评估: CRS 患者骨炎的发生率为 33.83%~53.89%^[77], CT 上表现为骨质的增生性变化或骨质吸收。骨炎是导致难治性鼻窦炎(refractory chronic rhinosinusitis/difficult-to-treat rhinosinusitis)

鼻窦系统	左侧	右侧
上颌窦		
前组筛窦		
后组筛窦		
蝶窦		
额窦		
窦口鼻道复合体		
每侧总分		

注: 评分标准(分): ①鼻窦: 0=无异常, 1=部分浑浊, 2=全部浑浊; ②窦口鼻道复合体: 0=无阻塞, 2=阻塞; ③每侧 0~12, 总分 0~24

图3 鼻窦 CT 扫描 Lund-Mackay 评分表^[76]

特征	侧别	基线	3个月	6个月	1年
息肉	左				
	右				
水肿	左				
	右				
鼻漏	左				
	右				
瘢痕	左				
	右				
结痂	左				
	右				

注: 评分标准(分): ①息肉: 0=无息肉, 1=息肉仅在中鼻道, 2=息肉超出中鼻道; ②水肿: 0=无, 1=轻度, 2=严重; ③鼻漏: 0=无, 1=清亮、稀薄鼻漏, 2=黏稠、脓性鼻漏; ④瘢痕: 0=无, 1=轻, 2=重(仅用于手术疗效评定); ⑤结痂: 0=无, 1=轻, 2=重(仅用于手术疗效评定); 每侧 0~10, 总分 0~20

图4 鼻内镜检查 Lund-Kennedy 评分表^[75]

的一个重要原因^[3,78], 也是其持续性炎症的一个发源地, 因此应重视鼻窦骨质变化的评估^[3,79]。但目前尚无简单易行的鼻窦骨质评估方法, 推荐使用鼻窦整体骨炎评分系统(global osteitis scoring scale, GOSS, 图 5)^[79]。

1分	鼻窦骨炎范围≤50%, 骨炎厚度<3 mm
2分	鼻窦骨炎范围≤50%, 骨炎厚度3~5 mm
3分	鼻窦骨炎范围≤50%, 骨炎厚度>5 mm; 或鼻窦骨炎范围>50%, 骨炎厚度<3 mm
4分	鼻窦骨炎范围>50%, 骨炎厚度3~5 mm
5分	鼻窦骨炎范围>50%, 骨炎厚度>5 mm

注: 每个鼻窦得分范围 0~5 分, 所有鼻窦(双侧额窦、前组筛窦、后组筛窦、上颌窦、蝶窦)得分相加得出总分(0~50 分)
骨炎分级: <5 分为 1 级(无意义骨炎); 5~20 分为 2 级(轻度骨炎); 21~35 分为 3 级(中度骨炎); >35 分为 4 级(重度骨炎)

图5 鼻窦整体骨炎评分系统(GOSS)^[79]

鉴别诊断

一、真菌性鼻窦炎

真菌性鼻窦炎的分类见图 6。

侵袭性真菌性鼻窦炎的发病与糖尿病、免疫缺陷、移植免疫等相关。急性暴发者起病急, 病变向

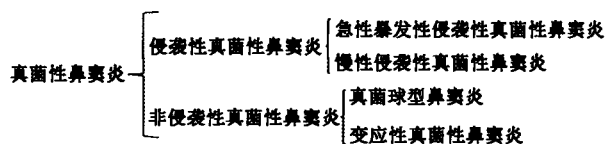


图6 真菌性鼻窦炎的分类

眼眶、颅内迅速侵犯,短时间即可出现鼻面部肿胀、突眼或失明、眶尖综合征以及颅内并发症,病死率高。眼眶或头部疼痛是侵袭性真菌性鼻窦炎的共同特点。鼻腔常可见大片组织坏死形成的黑色或褐色物质。

真菌球型鼻窦炎为临床常见类型,发病无性别差异,以上颌窦和蝶窦多见,主要表现为鼻腔脓性或脓血性分泌物,伴或不伴鼻塞,常见头痛,鼻窦CT可见窦腔骨质破坏和窦内密度增高并斑点状钙化影。

变应性真菌性鼻窦炎则是由真菌作为变应原引起的鼻窦黏膜变应性炎症,鼻窦CT表现为窦腔扩大和窦内片状毛玻璃样密度增高影。

二、后鼻孔息肉

后鼻孔息肉多源自鼻窦,可由窦口穿出并突入至后鼻孔,形成孤立的软组织病变,占成人鼻息肉的4%~6%,儿童鼻息肉的33%^[80]。根据起源位置大致可分为上颌窦、蝶窦和筛窦后鼻孔息肉三类。最常见的是上颌窦后鼻孔息肉,源自上颌窦内水肿的黏膜;其次是蝶窦后鼻孔息肉;其他少见的起源部位包括鼻中隔、硬腭、软腭、下鼻甲、中鼻甲及筛板等。上颌窦后鼻孔息肉的病因尚不清楚,单侧多见,常见症状为鼻塞,内镜下可表现为鼻腔后部息肉样新生物,蒂源自中鼻道。鼻窦CT及MRI可作为检查诊断的重要依据。与普通鼻息肉不同,后鼻孔息肉对糖皮质激素治疗不敏感,手术是唯一的治疗方法,但术后易复发。

三、鼻内翻性乳头状瘤

属上皮源性良性肿瘤,约占鼻腔鼻窦肿瘤的0.4%~4.7%^[81]。复发率高、破坏性生长及易恶变为其临床特性。术后复发率可达13.8%(3%~30%)^[82],恶变率为5%~15%^[83],是一种临界性肿瘤。多单侧发病,症状主要为鼻塞,可伴有涕中带血、头面部胀痛及嗅觉异常等。鼻内镜检查可见鼻腔内淡粉红色分叶状或息肉样新生物。常规鼻息肉活检中,内翻性乳头状瘤的发生率为0.26%^[84]。其在CT上多表现为单侧鼻腔鼻窦内软组织密度影,其中常可见小气泡影;肿瘤起源部位可表现为骨质增生或毛玻璃样改变;肿瘤呈扩张性生长,可

引起周围骨质吸收破坏并侵犯眶内和颅底。MRI增强扫描表现为自起源部位向周边放射状的“脑回征”,确诊需行组织病理学检查。

四、鼻咽纤维血管瘤

是一种罕见的鼻咽部良性肿瘤,患者中90%以上为青春期男性(10~25岁高发),女性罕见。首发症状为鼻出血和鼻塞。鼻内镜检查可见鼻腔和鼻咽部暗红色或灰红色肿物,为圆形、椭圆形、结节形或分叶形,触之质韧。鼻窦CT可显示翼突根部骨质破坏,软组织密度肿瘤向蝶窦、翼腭窝侵犯。MRI可清晰显示肿瘤大小、侵及范围和部位。CT和MRI增强扫描可见明显强化。如临床怀疑为鼻咽纤维血管瘤,应禁忌术前活检。

五、鼻腔鼻窦恶性肿瘤

鼻腔和鼻窦恶性肿瘤并不常见,仅占全身恶性肿瘤的1%,占头颈部恶性肿瘤的3%^[85]。主要包括嗅神经母细胞瘤、鳞状细胞癌(鳞癌)、腺样囊腺癌、黑色素瘤、未分化细胞癌等,以鳞癌最为多见。男性多于女性。临床症状与受累的部位有关,可表现为鼻塞、涕中带血、面部或牙齿麻木、突眼或眼球运动障碍等。肿物与半透明息肉不同,表现为实性及分叶或不规则新生物,可伴有脓血性分泌物。鼻窦CT和MRI有助于诊断和鉴别诊断。CT扫描显示鼻腔鼻窦新生物,伴有骨质破坏或吸收,累及眼眶或颅内;在MRI的不同扫描序列中,不同肿物呈现出不同的信号特征,可提示累及周围器官的情况。

六、其他

脑膜脑膨出、脑膜瘤、动脉瘤样骨囊肿等前颅底良性病变易被误诊为鼻息肉,需仔细鉴别,特别应防止误诊为鼻息肉行手术切除,进而造成医源性脑膜炎或者脑脊液鼻漏。

并发症及处理原则

当怀疑CRS引起周围组织器官并发症时,应尽快行影像学检查以明确诊断,帮助判断病变部位及程度。鼻窦CT和MRI作为诊断鼻源性并发症的主要辅助手段,可以清楚显示鼻窦的炎症情况、周围骨壁的结构改变、相邻眼眶及颅内受累的软组织病变等。MRI在显示脓肿和颅脑病变时较CT更为清晰。CRS引发的眼部及颅内并发症后果严重,应及时处理。

一、眼部并发症

由于鼻窦与眼眶毗邻,且有导血管相通,当

CRS 急性发作、鼻窦分泌物引流不畅或机体抵抗力下降时,感染会直接累及眼眶,引起严重的鼻眼相关并发症。球结膜充血水肿和眼球运动障碍是判定眶外和眶内并发症的重要体征。眼部并发症主要包括以下几种。

1. 眶周蜂窝织炎:炎症局限于眶隔前,表现为眼睑充血水肿和压痛,无眼球移位和视力障碍。

2. 眶骨膜下脓肿:表现为眼睑充血水肿和压痛,眼球向前移位(按脓肿部位可向前外、前上或前下移位),重者出现复视和视力障碍。

3. 眶内蜂窝织炎:眶内弥漫性炎性水肿而尚未形成脓肿,表现为眼睑肿痛、眼球突出移位和运动障碍,常伴发热等全身症状,血白细胞增多。可进一步发展为眶内脓肿。

4. 眶内脓肿:可由眶内蜂窝织炎或眶骨膜下脓肿发展而来。表现为眶深部剧痛,眼球明显突出、运动受限,球结膜水肿,视力减退,伴发热等全身症状,血白细胞显著增多。若炎症侵入眼球可进一步发生全眼炎,导致视力丧失。

5. 球后视神经炎:蝶窦或后组筛窦的炎症可累及视神经,引发视神经炎,表现为视力减退或失明。

对于眼部并发症的治疗,在控制眼眶感染的同时,要积极处理鼻窦病变:(1)首选广谱高效抗菌药物静脉滴注,此后可根据细菌培养药物敏感试验的结果调整抗菌药物种类,需足量及足疗程。(2)口服或静脉应用糖皮质激素,减轻局部渗出与水肿。(3)鼻腔应用减充血剂、口服黏液溶解促排剂以促进鼻窦开口开放引流。以上措施在并发症处于早期、抗菌药物有效的情况下可迅速控制病情。(4)发生眶骨膜下脓肿及眶内脓肿时,单纯药物治疗起效慢。若症状体征无改善或进展,应同时行内镜下鼻窦开放术与脓肿引流术,眶隔前的脓肿可请眼科医师协助经眼外进路引流。术后定期清理术腔,保证引流通畅,尽快控制病情进展,防止全眼炎的发生。(5)对于球后视神经炎,应及时行内镜下鼻窦开放术清除病灶。对视力损失严重(指数以下)者可同时行视神经减压术。术后继续应用抗菌药物、糖皮质激素,亦可配合应用神经营养类药物等。

二、颅内并发症

CRS 颅内并发症较少见,包括硬膜外脓肿、硬膜下脓肿、化脓性脑膜炎、脑脓肿及海绵窦血栓性静脉炎等。颅内感染常见症状包括头痛、发热、呕吐、意识障碍等。发生脑脓肿时,根据脓肿所在部位可出现定位体征。海绵窦血栓性静脉炎时可出

现眼睑下垂、眼球突出及运动障碍、球结膜水肿及视力减退等表现。

一旦怀疑有颅内并发症发生,应尽早行脑脊液穿刺化验检查,同时给予足量足疗程、可透过血脑屏障的广谱抗菌药物,辅以静脉应用糖皮质激素、支持疗法及其他对症处理,如降颅内压治疗。诊断明确后应尽快完善术前准备,在全身状况允许的情况下施行内镜下鼻窦开放术,去除病灶,引流硬膜外脓肿或硬膜下脓肿。对于脑脓肿,根据其所在位置,可经鼻窦开放后引流或者由神经外科医师处理。合并海绵窦血栓性静脉炎者可加用抗凝药物。

药物治疗

一、糖皮质激素

糖皮质激素具有显著的抗炎、抗水肿和免疫抑制作用,是 CRS 药物治疗体系中最重要药物^[3],主要包括全身(口服)和局部(鼻用)两种用药方式。

(一)鼻用糖皮质激素

临床推荐鼻用糖皮质激素作为 CRS 的一线首选治疗药物^[3,86],疗程不少于 12 周。

大量随机对照研究和 Meta 分析表明,CRS 患者术前应用鼻用糖皮质激素可以改善症状,减少手术出血;术后应用鼻用糖皮质激素可以减少复发^[87-88]。鼻用糖皮质激素一般每天使用 1~2 次,每侧鼻腔至少 100 μg ,需长期持续用药(>12 周)以维持疗效。术后患者通常在第一次清理术腔后开始用药,根据术腔恢复情况,持续用药 3~6 个月。

除鼻喷雾剂外,鼻用滴剂、鼻腔冲洗和雾化吸入等其他糖皮质激素局部给药方式也有在临床应用的文献报道^[89]。

鼻用糖皮质激素的安全性和耐受性良好,局部不良反应包括鼻出血、鼻中隔穿孔、鼻干、鼻烧灼感和刺激感等,但发生率低,与安慰剂比较无显著差异。目前尚无证据支持鼻用糖皮质激素有增加白内障、青光眼和升高眼内压的风险。对合并哮喘的患者联合应用鼻喷和吸入糖皮质激素未见全身不良反应^[90]。

(二)口服糖皮质激素

临床仅推荐对 CRSwNP 患者,尤其是严重复发性鼻息肉患者,可给予短期口服糖皮质激素治疗。

短期口服糖皮质激素可迅速缩小鼻息肉体积,缓解临床症状,亦称“药物性息肉切除”^[85-92]。但口服糖皮质激素治疗 CRSwNP 的临床疗效难以维持,

可导致息肉复发^[93]。不建议对 CRSsNP 患者应用口服糖皮质激素治疗^[94]。不推荐静脉或鼻内注射糖皮质激素治疗 CRS。

口服糖皮质激素分为短疗程和序贯疗法两种方式:(1)短疗程:剂量相当于泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d)或 15~30 mg/d,晨起空腹顿服,疗程 10~14 d,无需逐渐减量,可直接停药。(2)序贯疗法:剂量相当于泼尼松 5~10 mg/d,晨起空腹顿服,连续口服 1~6 个月。适用于伴有哮喘、严重变态反应、阿司匹林耐受不良及变应性真菌性鼻窦炎等患者。建议选择甲泼尼龙口服,安全性和耐受性较好。全身使用糖皮质激素需注意禁忌证,密切观察用药过程中可能发生的不良反应。

二、大环内酯类药物

大环内酯类药物主要应用于常规药物治疗效果不佳、无嗜酸粒细胞增多、血清总 IgE 水平不高,且变应原检测阴性的 CRSsNP 患者。临床推荐小剂量 14 元环大环内酯类药物长期口服,疗程不少于 12 周。

成人剂量为 250 mg/d(常规剂量的 1/2);儿童慎用,剂量为 4 mg/(kg·d)。该疗法不适合在婴幼儿和孕妇中应用。对于鼻黏膜炎症比较明显的患者,例如黏膜充血肿胀明显、分泌物较多,可以先使用常规剂量(500 mg/d)治疗 1 周,待病情缓解后再改为小剂量(250 mg/d)长期用药,疗程 3~6 个月。

大环内酯类药物具有一定的抗炎、抗细菌生物膜和免疫调节作用^[95-97]。小剂量、长期使用红霉素治疗起源于 1991 年。随后,1998 年日本 CRS 治疗指南(草案)、2007 年和 2012 年 EPOS 均推荐应用 14 元环大环内酯类药物^[3,98]。我国“南昌指南”(2008)和“昆明指南”(2012)也推荐了该疗法^[1-2]。临床研究表明,大环内酯类药物治疗 CRS 的有效率为 62.0%~92.1%^[99-100],配合手术比单独用药效果好^[101],对于 CRSsNP 的长期疗效优于 CRSwNP^[102],对脓性分泌物较多的难治性鼻窦炎有一定疗效^[103]。

大环内酯类药物的不良反应以胃肠道症状为主,多为恶心、厌食、腹泻、消化不良,发生率为 1%~3%,可能与药物的刺激作用和肠道菌群的暂时紊乱有关。偶有转氨酶升高,建议在用药前及用药 1 个月后进行肝功能检查。值得注意的是,通过肝脏代谢的口服抗组胺药与大环内酯类药物联合使用可能会导致发生心脏毒性作用(QT 间期延长、心律失常等)的风险增加。因此,对于正在接受大环内酯类药物抗炎治疗的患者,如确需使用口服抗组

胺药,应注意选择无心脏毒性作用的药物,以保证治疗的安全性。

三、抗菌药物

CRS 稳定期不推荐抗菌药物治疗,急性发作时可参考《国家抗微生物治疗指南(第 2 版)》推荐的急性鼻窦炎治疗方案^[104]。

CRS 的发病与微生物感染有一定关系,但细菌不是 CRS 发病的唯一和关键因素,因此治疗以抗炎为主,抗感染治疗应严格掌握适应证。从 CRS 患者的鼻分泌物中可培养出以需氧菌为主的多种细菌,且有生物膜形成,菌株耐药现象严重,还可伴有厌氧菌感染^[3]。由于风险高于获益,尚无足够证据表明 CRS 患者口服或静脉使用抗菌药物有效^[104],但临床经验提示抗菌药物可能有一定效果。

针对 CRS 急性发作,轻症患者酌情使用抗菌药物。重症患者首选口服阿莫西林或头孢呋辛酯,疗程 7~10 d;备选治疗包括口服阿莫西林/克拉维酸、头孢克洛、头孢丙烯或左氧氟沙星等。儿童患者近期末用过抗菌药物,则首选口服阿莫西林或阿莫西林/克拉维酸,也可选择头孢克洛或头孢丙烯。对 β-内酰胺酶类抗菌药物过敏者,可选用口服克拉霉素(疗程 10 d)或阿奇霉素(疗程 5 d)。对于近期曾用过抗菌药物的患儿,首选口服阿莫西林/克拉维酸、头孢地尼或头孢泊肟酯,疗程通常为 10 d。备选治疗包括:(1)甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)感染者,采用苯唑西林静脉注射;(2)甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)感染者,选择万古霉素、去甲万古霉素或替考拉宁静脉注射,用药 7~10 d。系统评价和 Meta 分析显示,可将抗菌药物与鼻用糖皮质激素联合应用治疗急性鼻窦炎^[105]。

抗菌药物的不良反应主要包括过敏反应、胃肠道反应、神经系统反应、肝肾功能异常、血液系统异常、二重感染等,在治疗过程中应引起注意。

四、抗组胺药和抗白三烯药

对于伴有 AR 的 CRS 患者,临床推荐应用第二代口服抗组胺药或鼻用抗组胺药,疗程不少于 2 周。对于伴有支气管哮喘、阿司匹林耐受不良、嗜酸粒细胞增多的 CRS 患者,口服抗白三烯药在综合治疗中可发挥积极作用^[106-107],疗程不少于 4 周。

变态反应在 CRS 的发病中起一定作用^[3,106],且是难治性鼻窦炎的一个重要相关因素^[108]。组胺和白三烯是 I 型变态反应的主要炎性介质,临床上将第二代口服抗组胺药、鼻用抗组胺药和白三烯受体拮抗剂作为 AR 的一线治疗药物^[72]。

第二代口服抗组胺药一般每天用药 1 次,晚上睡前口服;鼻用抗组胺药每天用药 2 次,早晨和晚上行鼻腔喷雾,疗程均为 2 周以上。新型第二代口服抗组胺药除了抗变态反应作用外,还具有一定的拮抗白三烯、血小板活化因子等抗炎特性,安全性也进一步提高。

白三烯受体拮抗剂一般每天用药 1 次,晚上睡前口服,疗程 4 周以上。Meta 分析初步显示,与安慰剂相比,白三烯受体拮抗剂可明显改善 CRSwNP 患者的症状,包括头痛、面部胀痛、喷嚏、鼻痒、鼻后滴漏和嗅觉障碍,且能使息肉缩小、血液或鼻腔局部嗜酸粒细胞数量减少^[109];白三烯受体拮抗剂作为全身抗炎治疗的一个组成部分,有助于减轻鼻腔鼻窦黏膜的炎性反应,手术前后使用可能对控制疾病症状、减少外科干预和预防复发有一定价值^[110-112]。

五、黏液溶解促排剂

在 CRS 的综合治疗中,临床推荐黏液溶解促排剂作为辅助治疗药物^[113-114]。

影响呼吸道黏液性质和促进分泌物清除的药物统称为黏液活性药物,根据其潜在的作用机制可以分为祛痰剂、黏液调节剂、黏液溶解剂和黏液促动剂^[113]。应用于 CRS 治疗的主要是黏液溶解剂和黏液促动剂,国内通常将这两类药物统称为黏液溶解促排剂。黏液溶解剂主要是调节黏液至正常范围并降低其黏滞度的一类药物,而黏液促动剂主要是指提高黏膜纤毛清除率或刺激咳嗽反射的药物。这类药物总体安全性和耐受性良好,不良反应轻微,偶有胃肠道不适及过敏反应。

六、减充血剂

持续性严重鼻塞和 CRS 急性发作时,患者可短期使用鼻腔局部减充血剂,疗程<7 d。儿童应使用低浓度的鼻用减充血剂,并尽量做到短期、间断、按需用药。

减充血剂为 α 肾上腺素能受体激动剂,可缓解鼻黏膜炎性反应导致的黏膜充血和肿胀,减轻鼻窦引流通道的阻塞,改善鼻腔通气和引流。鼻用减充血剂在缓解鼻塞症状的同时使鼻道开放,有助于鼻用糖皮质激素发挥治疗作用,二者可短期联合用药^[115]。

减充血剂对鼻腔黏膜的损伤与药物浓度、用药频率、时间长短有关。长期用药可导致药物性鼻炎以及对药物的快速耐受,反而加重慢性鼻塞。鼻用减充血剂的不良反应多发生于有心血管疾病危险

因素的患者,因此有严重高血压和心血管疾病的患者慎用;甲状腺功能亢进、糖尿病、闭角型青光眼患者也应慎用。2 周岁以内儿童、孕妇、接受单胺氧化酶抑制剂或三环类抗抑郁剂治疗的患者禁用。临床不推荐全身应用减充血剂。

七、中药

CRS 属于中医学“鼻渊”的范畴,关于本病的最早记载见于《黄帝内经》之《素问·气厥证》:“鼻渊者,浊涕下不止也”。中药种类甚多,每一药物都有一定适用范围^[116],在治疗 CRS 时应遵循辨证论治的原则^[117]。

八、鼻腔冲洗

鼻腔盐水冲洗作为单一疗法或辅助治疗对成人和儿童 CRS 均有效^[118-119],还可用作难治性鼻窦炎的长期治疗^[120],以及妊娠期 CRS 的维持治疗^[121]。CRS 患者术后早期进行鼻腔盐水盥洗对于清除鼻腔结痂和防止粘连具有良好的效果。临床推荐使用,疗程不少于 4 周。

鼻腔盐水冲洗可以改善患者的症状和生活质量,其作用在于清除鼻腔鼻窦黏液,增强纤毛活动,破坏和清除各种抗原、生物膜及炎性介质,保护鼻窦黏膜^[118]。鼻腔冲洗方法主要有盥洗法(高容量低压力)和喷雾法(低容量高压),前者可能更容易使盐水通过窦口进入上颌窦和额隐窝^[122],但究竟哪一种冲洗方法的疗效更确切证据尚不充分。儿童行鼻腔冲洗适合用喷雾法,尤其低龄儿童不宜使用盥洗法,以免发生呛水、耳痛等不良反应。

一项 Cochrane 综述表明,使用 2% 高渗盐水行鼻腔盥洗(150 ml,每天 1 次,3~6 个月)对成人 CRS 患者生活质量的改善明显优于安慰剂^[123],但证据质量不高。另有研究显示,术后应用 2.3% 缓冲高渗海水行鼻腔喷雾(每天 6 次,共 3 周)对改善黏液纤毛清除功能和减轻术后黏膜充血有帮助^[124]。总体而言,采用等渗或高渗盐水进行鼻腔冲洗均可有效改善症状,两者之间并无显著差异,需要注意的是当冲洗液浓度超过 2.7% 时,可引起鼻腔局部疼痛和不适感^[120]。

手术治疗

CRS 药物治疗无效后,内镜鼻窦手术(endoscopic sinus surgery, ESS)是首选的外科治疗手段。手术的主要目的是切除鼻腔鼻窦不可逆病变,重建鼻腔鼻窦通气引流,促使黏膜炎症消退,促

进黏膜腺体和纤毛清除功能的恢复。

一、适应证

CRS 有以下情况之一者可手术治疗: (1) 影响窦口鼻道复合体或各鼻窦引流的明显解剖学异常; (2) 影响窦口鼻道复合体或各鼻窦引流的鼻息肉; (3) 原则上须经过不少于 12 周的规范化药物治疗后, 症状改善不满意; (4) 出现颅、眶等并发症。

二、手术方式

ESS 是围绕窦口鼻道复合体进行的, 强调在修正鼻腔异常结构和清除病变的基础上完整保留鼻窦黏膜。应遵循的手术原则包括: (1) 手术入路尽可能选择自然通道; (2) 功能性理念要贯穿于手术的整个过程, 即在彻底清除不可逆病变的基础上尽可能保护正常结构, 核心是对黏膜的保护, 减少鼻窦骨面的裸露; (3) 手术中尽可能使用咬切钳和吸切器, 以减少对黏膜的撕扯。按照手术进路可将术式分为从前向后进路 (Messerklinger 术式) 和从后向前进路 (Wigand 术式)。

1. 筛窦开放术: 包括部分筛窦开放术和全组筛窦开放术。要注意对纸样板、中鼻甲根部附着部、前颅底、蝶骨平台、视神经管以及筛前和筛后动脉的辨识和保护, 以免造成手术并发症。

2. 上颌窦开放术: 包括经中鼻道上颌窦自然口开放术、下鼻道上颌窦开窗术和中鼻道下鼻道联合开放术。钩突、筛泡前下壁和下鼻甲上缘为定位上颌窦的解剖参考标志。通常开放窦口为原来的 2 倍, 如果要切除上颌窦内病灶, 可以适当扩大开窗范围。应注意对窦口区域黏膜的保护, 尽量避免对窦口的环形切除, 减少瘢痕狭窄; 中鼻道开窗时, 应将自然口和副孔或原开窗口融合, 以免形成黏液循环, 引起上颌窦炎症迁延。

3. 额窦开放术: 常规以钩突或鼻丘气房为参考标志定位和开放额窦。当钩突附着于纸样板时, 在钩突与中鼻甲之间定位并开放额窦; 当钩突附着于颅底、中鼻甲根部或上部分叉时, 应在钩突外侧 (即钩突和纸样板之间) 进入额窦。推荐在 45° 或 70° 内镜下操作。手术中尽可能保护额窦引流通道的黏膜, 减少或避免造成术后瘢痕狭窄。Draf II b 和 Draf III 型额窦手术 (经鼻改良 Lothrop 手术) 需要磨除部分上颌骨额突和额鼻嵴, 分别获得单侧扩大的额窦开口或双侧融合的中线额窦引流通道。手术需使用高速电钻。术后裸露骨面可以用游离或带蒂黏膜瓣修复。

4. 蝶窦开放术: 可以分为经前后筛、中鼻甲基

板、鼻中隔和鼻腔 (蝶窦自然口) 四种进路进入蝶窦。提倡经中鼻道以上鼻甲或最上鼻甲为标志定位, 并经蝶窦自然口扩大和开放蝶窦。如存在 Onodi 气房, 则其可作为定位蝶窦的解剖参考标志, 蝶窦口通常在其内下方。推荐使用咬骨钳或环形咬钳开放蝶窦前壁。

三、填塞物的选择

手术结束时, 术腔宜使用止血效果好、可吸收、生物相容性和保湿功能好、能促进上皮愈合的填塞材料。临床常用填塞材料包括以下几种。

1. 不可降解材料: 如凡士林纱条、碘仿纱条及膨胀海绵等, 需填塞后 24 ~ 48 h 取出。

2. 可降解材料: 主要为高分子生物聚合材料, 如纤维素止血材料。

3. 生物活性材料: 主要为透明质酸类凝胶, 具有止血、抗炎、促进上皮再生与修复功能。

四、围手术期处理

围手术期处理是以手术为中心, 原则上应包括术前 1 周至术后 3 ~ 6 个月的一系列用药策略及处理原则^[1-2, 75]。术后首次处理的时间可以依据手术范围、全身因素及填塞物的选择而确定, 通常为术后 1 ~ 2 周。随访问隔时间依据全身因素、手术范围和术后初次处理后的局部反应确定。随访持续时间近期 1 年, 远期至少 3 年。

(一) 术前准备和处理

除了对疾病的评估外, 近期的术前准备还包括以下几个方面: (1) 术前治疗, 包括鼻用或口服糖皮质激素、鼻腔盥洗、对症药物的使用等; (2) 麻醉评估; (3) 手术策略制订; (4) 手术器械准备; (5) 手术风险评估; (6) 知情同意; (7) 术后处理方案制订。

(二) 术中处理 (见手术部分)

(三) 术后随访和综合治疗

ESS 只是 CRS 整体治疗中的一部分, 手术不能切除或改变鼻窦黏膜的炎症本质, 持续的术腔护理和综合药物治疗才有可能促进鼻窦黏膜形态与功能的逐渐恢复。对于 ESS 术后的患者, 应该制订像慢病管理一样的术后管理策略, 包括定期进行症状和生活质量评估、术腔鼻内镜检查的形态学评估、伴发疾病状况的评估及对应的药物和局部处理方案, 即所谓个体化治疗。

1. 药物治疗: 与前述药物治疗原则和内容基本相同, 可参照。

2. 局部处理: 术后鼻窦黏膜的恢复有其自身规律, 可分为 3 个阶段: 术腔清洁阶段、黏膜转归竞争

阶段和上皮化阶段^[125],与国外学者提出的炎症反应期、肉芽期、上皮化重塑期相对应^[126-127]。一般来说处理原则和方法为:(1)术后早期(2~4周)主要针对窦腔积聚的黏液、假膜、结痂或残留填塞物进行清洁处理;(2)对于形成阻塞的囊泡,采用外科手段进行清理;(3)若有中鼻甲外移或与鼻腔外侧壁的粘连,应及时骨折中鼻甲后使用明胶海绵或膨胀海绵等材料隔断;(4)术腔黏膜基本上皮化后,孤立的新生息肉或囊泡如无阻塞,可用药观察;(5)若窦腔黏膜(特别是额隐窝)发生局部水肿或息肉再生,可使用局部放置含糖皮质激素的明胶海绵、糖皮质激素稀释液局部盥洗或窦腔放置糖皮质激素药物缓释支架等方式进行处理;(6)对于窦腔大范围息肉样增生,鼻用、口服糖皮质激素或大环内酯类药物治疗效果不佳者,可以使用切割器予以清除;(7)对窦口挛缩狭窄或闭塞者,简单的机械性扩张通常无效,应采用瘢痕切除的方式重新开放窦口。

五、修正性手术及适应证

CRS 术后经过规范化处理后症状无改善,并伴有影像学及内镜检查异常者,需考虑修正性手术(见难治性鼻窦炎部分)。

六、影像导航

鼻腔鼻窦与眼眶及颅底毗邻,在解剖变异导致位置判定失误、术中因出血较多难以辨认解剖标志、重复性手术导致原有解剖结构破坏等情况下,都有可能发生较为严重的并发症。影像导航系统有助于提高手术安全性,降低手术并发症风险,并增加术者自信心。

ESS 术中使用影像导航系统的主要适应证有:(1)鼻窦解剖结构复杂变异(包括有外伤史);(2)复发 CRS 的修正性手术;(3)复杂的蝶窦、额窦手术。

影响临床应用效果的相关因素有:(1)配准的精确度;(2)术中移位或漂移;(3)缺少框架的软组织结构、操作过程中软组织移位致导航定位失效;(4)光学导航的红外相机和发光球之间有物体而造成的遮挡;(5)金属器械对磁导航设备产生的干扰。

七、导管引导下鼻窦球囊扩张术

该技术通过扩张自然窦口促进鼻窦通气引流,可达到缓解鼻窦炎的目的,但不适用于筛窦手术。目前在欧美国家该技术主要在日间手术使用,也可应用于复杂鼻窦炎手术中的额窦和蝶窦口扩张开放,已成为 ESS 的一项辅助技术。

八、手术并发症

虽然 ESS 的视野、亮度、清晰度都明显增加,但

手术并发症的发生率与传统手术方式相比却没有明显降低,甚至有增加的趋势。ESS 初期并发症发生率为 4% 左右,严重手术并发症发生率为 0.31%~1.91%^[97,128-141]。

手术并发症相关危险因素主要包括^[136-139]:(1)病变范围广;(2)再次手术,失去正常解剖标志、纸样板缺如等;(3)手术的侧别,右侧更易发生;(4)局部麻醉或全身麻醉;(5)术中出血导致解剖标志辨认不清;(6)术者经验不足;(7)鼻窦解剖变异,如 Haller 气房、纸样板内移、Onodi 气房、高台型筛凹及低颅底等。

(一)眼部并发症

1. 纸样板损伤:眶周淤血或气肿、眶内血肿、复视、眶内感染均与纸样板损伤有关。术中如可疑纸样板损伤,可通过压迫眼球确认。如发生了纸样板损伤或眶脂肪暴露,应谨慎使用动力系统,术后尽量避免鼻腔填塞,并予以口服糖皮质激素减轻眶内水肿。避免用力擤鼻,延缓鼻腔冲洗。

2. 眶内血肿:可引起眶内压力增加,导致视网膜或视神经缺血而造成失明。临床分为 2 种类型^[142]:(1)动脉性出血引起的急性眶内血肿,见于术中损伤筛前或筛后动脉后,血管断端回缩至眶内所致,一旦发生应即刻使用双极电凝止血,必要时行筛前动脉结扎。(2)静脉性出血导致的延迟性眶内血肿,是由眶内壁破损后进而损伤眶内脂肪中的小静脉所致,一旦发现应立即去除或减少鼻腔填塞,应用甘露醇和大剂量糖皮质激素降低眶内压,必要时可行外眦切开或者眶减压术。注意应及时请眼科医师紧急会诊,协助治疗。

3. 鼻泪管损伤:在行上颌窦自然口开放时,用反咬钳过度向前扩大窦口前缘易损伤鼻泪管。一旦损伤,通常即刻或在术后 2~3 周内出现溢泪症状,可能在数周内随着鼻腔内炎症的消失而缓解^[143]。如果持续性溢泪,可行鼻腔泪囊造口手术。

4. 内直肌损伤:导致术后眼球内收受限。黏膜钳造成的内直肌挤压伤可在 3~6 个月恢复,切割器造成的内直肌损伤致残率接近 100%,多不可逆。内直肌损伤分为 4 种类型:完全截断型、部分截断型、轻度挫伤型和受压型^[144-145]。术中尽早发现纸样板损伤及脂肪组织暴露,是预防和避免产生更严重并发症的关键,如果存在骨片压迫要立即清除。增强 MRI 对评估内直肌损伤的性质和程度具有重要意义。由于纸样板(尤其是后筛纸样板)与内直肌紧密相邻,在其附近应慎行等离子射频和电凝操

作。术后出现眼球内收受限需立即请眼科医生会诊。完全截断型或部分截断型的病例可考虑在术后 3 个月由眼科医生行眼肌手术^[146]。

5. 视神经损伤:可分为直接和间接损伤 2 种类型。直接损伤最常发生在从后组筛窦区域纸样板直接进入眶内或在 Onodi 气房外侧壁进行手术时,也有在蝶窦外侧壁由直接钳夹、吸引器戳碰和破碎骨质压迫所致,表现为患侧直接对光反射减弱或消失,间接对光反射存在(Hunt's 瞳孔)。间接损伤常由眶内出血致使眶内压增高、引起视网膜中央动脉痉挛、栓塞和视神经周围静脉回流障碍所致。眼底检查(特别是眼底血管造影)可以鉴别。静脉滴注大剂量糖皮质激素和行视神经减压术是视神经损伤的有效处理方法,但对神经离断者无效;有残存视力者预后较好^[147]。

6. 眶内炎性假瘤:又称石蜡瘤,是在术中损伤眶壁和眶筋膜的情况下,用含石蜡成分的材料填塞术腔,石蜡进入到眶周或眶内脂肪组织,在眶内或眼睑形成的肉芽肿。术中如怀疑或确认有眶壁损伤,应避免使用含有石蜡油的填塞材料,如凡士林纱条和含抗菌药物软膏的纱条。炎性假瘤可采用手术方法切除,但易复发^[148]。

(二)颅内并发症

1. 脑脊液鼻漏:最常见的位置是筛凹的内侧骨壁。处理额隐窝时误将额隐窝当成额窦底加以开放、开放前组筛窦时过于向上、把筛顶当成筛窦间隔切除、开放蝶窦时位置过高等都是发生脑脊液鼻漏的常见原因。术中发现脑脊液鼻漏应立即予以修补。如果在术后发现脑脊液鼻漏,可先保守治疗,包括抗感染和降颅压措施,90% 的小范围脑脊液鼻漏可以自愈,必要时采用腰大池引流,使用抗菌药物预防感染。如 2 周后仍未痊愈再行修复。

2. 其他颅内并发症:如出现脑膜炎、脑脓肿、颅内出血、脑实质损伤、气脑、海绵窦损伤等并发症,应请神经外科会诊进一步治疗。

(三)严重鼻出血

多与蝶腭动脉、筛前和筛后动脉及颈内动脉损伤有关。

1. 蝶腭动脉损伤:术中损伤蝶腭动脉或其分支会造成术中或术后较严重的鼻出血。出血多见于向下切除蝶窦前壁外下方、向后扩大上颌窦自然开口及处理中鼻甲尾端附着部外侧黏膜的操作过程中,故在该区域操作时,对出血应有一定预见性,通常可直接电凝止血。术中如出现可疑蝶腭动脉

的直接分支出血,无论出血是否已止,均需对该区域进行电凝止血,或开放翼腭窝后再电凝蝶腭动脉。

2. 筛前和筛后动脉损伤:以双极电凝进行止血,如果持续出血则有必要行动脉结扎。

3. 颈内动脉损伤:颈内动脉出血是鼻窦手术最严重的并发症之一^[149-151],多发生于蝶窦手术中。当发生大出血时,最重要的处理步骤是用粗吸引管抵住动脉破裂部位持续吸引,以确保术野清晰,迅速以碘仿纱条等填塞蝶窦腔以阻止进一步出血。在少数情况下,若术中出血能够控制,可以采用肌肉填塞及阔筋膜修复,并以碘仿纱条填塞。出现上述情况须同时请血管介入科会诊协助处理。

(四)鼻部并发症

常见的鼻部并发症多属于轻度并发症。其中对于鼻中隔穿孔的预防除操作细致外,还应注意避免光源强度过高及术后填塞过紧等。如术中出现双侧黏膜对穿应即时修复。若术后出现穿孔,应在 6 个月后穿孔基本稳定时再行修补。嗅觉减退可能与嗅区损伤、嗅区填塞物刺激等有关。

九、难治性鼻窦炎的手术治疗

难治性鼻窦炎的临床定义及诊断标准尚未达成共识,2012 年 EPOS 将其表述为常规手术和药物治疗及围手术期处理后,病情依然未得到有效控制的 CRS^[3],时间可界定为术后药物治疗 3 个月以上,临床表现为持续鼻塞、脓涕,以及术腔囊泡、息肉形成,黏性分泌物聚集等^[152-153]。

(一)病因学及发病机制

难治性鼻窦炎的发病机制尚不确切,遗传和免疫等因素可能共同参与了其发病过程。

1. 遗传因素:如原发性纤毛运动障碍、囊性纤维化等。

2. 免疫异常:伴发变态反应(如 AR、哮喘)、阿司匹林耐受不良、嗜酸粒细胞增多症、系统性免疫缺陷等^[152,154]。

3. 手术处置不合理:术中过多损伤鼻腔和鼻窦黏膜,或鼻窦开放不充分,继发引流通道粘连阻塞,炎症状态加重。

4. 术后处理不规范:缺乏针对性药物治疗和合理的局部清创处理,致术腔黏膜水肿、结构粘连或窦口瘢痕增生闭锁,炎症迁延。

5. 其他:细菌生物膜、骨炎和超抗原等^[152]。

(二)治疗策略

难治性鼻窦炎的病因和发病机制复杂,临床缺

乏有效检查手段进行细致分类。伴系统性因素者理论上无法治愈,如哮喘、纤毛运动障碍及阿司匹林耐受不良等。外周血及组织内嗜酸粒细胞增高可以作为参考依据。治疗上以手术和长期药物治疗为原则。控制炎症反应和病情进展是主要目的。无明显系统性因素者多为医源性因素或骨炎所致,应以手术为主,配合充分的药物治疗。

1. 手术方式:彻底清除病变组织(包括增生骨质,主要指筛窦气房骨质),尽可能扩大各鼻窦开口,创建宽敞的给药和术后随访处理空间^[3,155]。伴有系统性因素的难治性鼻窦炎可以采用 Draf II b 或 Draf III 型额窦手术+以中鼻甲切除为特征的“轮廓化”方式^[156-157],充分开放鼻窦,切除增生的息肉、骨质并去除窦内分泌物等炎性负载^[158],获得良好的术后症状控制水平。对伴有系统性因素的难治性鼻窦炎,修正性手术的主要目的是控制炎症和症状,而非彻底治愈,应坚持术后长期综合药物治疗和随访。

2. 药物治疗:难治性鼻窦炎需要长期、规范、系统用药,并进行必要的患者教育,增强其依从性。药物的选择原则同前。对于术后常规药物治疗无效且嗜酸粒细胞和 IgE 水平不高的患者,选择 14 元环大环内酯类药物进行治疗。伴有哮喘或阿司匹林耐受不良的患者手术前后应选择口服糖皮质激素,配合鼻用糖皮质激素。停用口服糖皮质激素后,可以加用白三烯受体拮抗剂口服。应持续应用黏液溶解促排剂和鼻腔冲洗,以帮助恢复纤毛功能及排出炎性介质^[159]。抗 IgE 疗法对于合并严重哮喘的 CRSwNP 患者有效^[160],可在上述方法效果不佳时使用。

目前国际上对于难治性鼻窦炎的定义、病因及治疗方案尚无统一认识,需要多学科的合作,进一步深入了解其发病机制及分类,并制订对应的诊疗方案,建立个体化治疗原则。

十、儿童 CRS 的手术治疗

感染与变态反应造成的黏膜水肿是儿童 CRS 的主要原因。由于儿童抵抗力弱,鼻窦黏膜相对较厚,窦口较长而窄小,易形成多发或全组 CRS;腺样体也是某些致病微生物的“潴留池”,腺样体表面的细菌生物膜检出率达 94.9%^[161],提示了腺样体对鼻窦发病的潜在影响,故儿童 CRS 具有与成人不同的特征。

儿童鼻腔鼻窦尚处于发育阶段,解剖学研究表

明,半月裂和筛漏斗均已发育,8~12 岁儿童的筛泡基本形成,上颌窦底达到鼻底水平、向外扩展至颧骨隐窝,蝶窦发育已完成。鼻窦 CT 可以清楚地显示鼻及鼻窦的发育程度、解剖情况和病变范围,为手术提供了可靠的指引,所以对儿童 CRS 实施手术是可行的^[162],并发症的发生率为 1.4%^[163]。一般来说,儿童 CRS 在药物治疗或腺样体切除无效后可选择手术治疗^[118]。手术的基本原则是精细和微创。手术的目的是清除阻塞性病变,改善鼻腔鼻窦引流,促进药物治疗效果^[164],改善 CRS 相关症状,以及提高患儿的生活质量^[165]。值得注意的是,鼻窦 CT 扫描阳性并非手术适应证,因为儿童 CRS 一旦发生,即使病程不长,CT 也常显示为全组鼻窦不透光现象,可能与儿童鼻腔、窦口鼻道复合体、鼻窦开口相对狭窄,黏膜对炎症的反应程度比成人更明显有关^[166]。因此,对儿童 CRS 的诊断不应仅凭 CT 结果来判定,而要根据病史、症状和体征等进行综合分析。

(一)腺样体切除术

腺样体是细菌隐藏的聚集场所,也是引起鼻塞、分泌物滞留、纤毛运动减弱的主要原因。有腺样体肥大的 CRS 患儿行腺样体切除术后,50% 以上将不需进一步手术治疗^[167-168]。因此,腺样体切除可作为儿童 CRS 药物治疗无效后的首选治疗手段^[164]。鼻塞持续时间长,鼻咽部有脓性分泌物并伴腺样体肥大,且药物治疗无效,可作为手术指征^[166]。

(二)ESS

1. 手术适应证^[169]:(1)充分药物治疗(通常为 3 个月)后效果不佳,症状持续存在;(2)多发鼻息肉造成广泛的鼻腔、鼻窦通气引流障碍;(3)急性鼻窦炎引起了眶内、眼周并发症;(4)存在严重鼻腔、鼻窦解剖异常;(5)同时伴有哮喘或高耐药菌群。

2. 术中处理

(1)鼻息肉及鼻窦的处理:应使用儿童专用手术器械,最大限度保护和保留黏膜。儿童上颌窦后鼻孔息肉多见,选择经中鼻道上颌窦开窗切除窦内息肉,并应彻底切除根基部,原则上不采用下鼻道开窗的方式。开放筛窦、额窦和蝶窦同成人患者一样,根据影像和术中所见决定开放程度和范围,若蝶窦或额窦病变较轻,仅需保持蝶筛隐窝和额隐窝通畅即可。扩大窦口时的操作应用咬切方式,避免撕脱黏膜,以防止窦口周围瘢痕和粘连^[170]。

(2)鼻中隔的处理:对儿童鼻中隔偏曲的矫正

应十分慎重,但对形成鼻中隔骨嵴并妨碍中鼻道引流者可行局部矫正,例如以消除骨嵴为目的的局部切除,尽量保留骨及软骨支架,不能追求对偏曲鼻中隔的完全矫正,以免影响鼻根的发育^[171]。

(3)中鼻甲及下鼻甲的处理:尽量完整保留中鼻甲和下鼻甲。对明显影响鼻腔引流或术腔通畅的中鼻甲或中鼻甲本身的息肉样变需行部分切除,可减少术后粘连。在中鼻道内使用撑开架对防止术后粘连有一定帮助。

3. 术后并发症:术后常见的并发症有鼻腔粘连、窦口狭窄及闭锁。原因包括:(1)儿童免疫功能不全,较成人更敏感,手术创伤和变态反应易导致术腔水肿,出现窦口狭窄、闭锁或息肉复发;(2)儿童鼻腔鼻窦黏膜较脆弱,鼻腔较窄,鼻甲相对较大,术中易损伤正常黏膜;(3)术后复查不及时或患儿不配合,导致随访处理难以充分。所以儿童鼻窦手术中应参考鼻窦 CT 检查指引的病变范围及程度,较成人需更注意以能够建立充分的鼻腔鼻窦引流通道为原则,在尽可能保留正常黏膜并减少创伤的前提下,控制手术范围^[172]。

4. 术后随访:术后定期复查是提高儿童 ESS 疗效的关键。鼻腔内填塞物应于术后 48 h 内取出。术后清理可在 2~3 周后,对于首次换药或配合不佳的患儿可以考虑给予镇静剂,或在全身麻醉下换药。局部处理和用药原则同成人患者。近期随访至 2 年^[166],建议至少随访 5 年。

疗效评价

一、生活质量评估

临床通常采用“健康相关生活质量”作为慢性疾病评价的指标^[173]。健康调查简表(SF-36)作为普适性量表,从生理健康和心理健康两个方面、8 个维度全面反映患者的生活质量,包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和心理健康^[174-176],但是评估和操作比较复杂,限制了其临床应用。而且,尽管 SF-36 能够反映 CRS 对患者生活质量的影响,但缺乏对鼻腔鼻窦相关症状的评估,需结合疾病特异性量表 SNOT-20 进行评估^[71]。

二、疗效评定

无论药物治疗还是手术治疗,科学的疗效评价方法应建立在与治疗前症状体征相对比的、客观检查结果的基础之上。CRS 疗效评定分主观评价和

客观评价两个方面。主观评价推荐采用视觉模拟量表(VAS)评分法^[2],客观评价推荐采用鼻内镜检查 Lund-Kennedy 评分法和鼻窦 CT 检查 Lund-Mackay 评分法^[74,76]。

参照 2012 年 EPOS 的疗效评定方法,将治疗结果分为:病情完全控制、部分控制、未控制 3 种^[3]。临床参考评价指标为:鼻塞、流涕、头面部胀痛、嗅觉减退、睡眠障碍、鼻内镜检查异常、仍需药物维持治疗,具备上述任意 1 项为病情部分控制,具备 3 项及以上为病情未控制,不具备任何 1 项为病情完全控制。不推荐单独采用 CT 检查的方式评价疗效。

鉴于 CRS 患者主观症状与客观检查之间经常出现不对称(或称分离)现象,因此如何客观准确地描述治疗效果是疗效评价中的难点。总体而言,疗效评价应该在坚持随访的前提下进行,药物治疗的近期疗效评定不少于 3 个月,远期疗效评定不少于 1 年;手术治疗的近期疗效评定不少于 1 年,远期疗效评定不少于 3 年。

健康教育

CRS 是鼻部慢性炎性疾病,病理生理学机制复杂,需要患者提高对疾病的认识,接受规范化诊治,提高对治疗的依从性。因此,加强慢病管理、有针对性地开展患者教育十分重要。

关于教育内容,一方面主要围绕 CRS 发生发展的病因病理、临床表现、诊断治疗、疗效评价和预后等进行,使患者对疾病有比较全面的了解;另一方面是专门针对 CRS 预防控制中的若干重要问题进行宣教,例如生活方式干预、疾病与精神心理的关系、用药依从性、手术后复发、治疗的长期性与慢病管理等。总之,针对 CRS 的健康教育是一项系统化的课题,需要医患双方的共同努力,其目的是推进和提高临床规范化诊治水平。

参考文献

- [1] 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分会鼻科学组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008 年,南昌)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(1): 6-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2009.01.003.
- [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.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012,昆明)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2): 92-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.02.003.

- [3] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012[J]. Rhinol Suppl, 2012, (23): 1-298.
- [4] Zhou B, He G, Liang J, et al. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6(1): 88-94. DOI: 10.1002/alr.21650.
- [5] Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(5): 1344-1353. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.041.
- [6] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. Allergy, 2015, 70(5): 533-539. DOI: 10.1111/all.12577.
- [7] Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2012, 2(5): 376-385. DOI: 10.1002/alr.21032.
- [8] Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo[J]. Rhinology, 2012, 50(2): 129-138. DOI: 10.4193/Rhino11.256.
- [9] Kim YS, Kim NH, Seong SY, et al. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011, 25(3): 117-121. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3630.
- [10] Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians[J]. Laryngoscope, 2003, 113(7): 1199-1205. DOI: 10.1097/00005537-200307000-00016.
- [11] Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA2LEN study[J]. Allergy, 2011, 66(9): 1216-1223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
- [12] Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U. S. adults: National health interview survey, 2006. Vital Health Stat 10, 2007 (235):1-153.
- [13] Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U. S. adults: national health interview survey, 2012[J]. Vital Health Stat 10, 2014, (260): 1-161.
- [14] Lin SY, Reh DD, Navas-Acien A. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and symptom severity: a population-based study [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2012, 2(1): 51-56. DOI: 10.1002/alr.20102.
- [15] Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe[J]. Allergy, 2012, 67(1): 91-98. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
- [16] Eriksson J, Bjerg A, Lötval J, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma[J]. Respir Med, 2011, 105(11): 1611-1621. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.06.004.
- [17] 罗向前. 中国慢性鼻-鼻窦炎患者多中心临床特征调查[D]. 广州: 中山大学, 2014.
- [18] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. Allergy, 2016, 71(8): 1170-1180. DOI: 10.1111/all.12874.
- [19] Katotomichelakis M, Tantilipikorn P, Holtappels G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time[J]. Am J Rhinol Allergy, 2013, 27(5): 354-360. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3922.
- [20] Han DH, Kim SW, Cho SH, et al. Predictors of bronchial hyperresponsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyp [J]. Allergy, 2009, 64(1): 118-122. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01841.x.
- [21] Chen F, Luo X, Xu R, et al. Evaluation of airway hyperresponsiveness in chronic rhinosinusitis: values of sinus computed tomography[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014, 113(6): 609-613. DOI: 10.1016/j.anai.2014.09.006.
- [22] Mahdavinia M, Suh LA, Carter RG, et al. Increased noneosinophilic nasal polyps in chronic rhinosinusitis in US second-generation Asians suggest genetic regulation of eosinophilia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(2): 576-579. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.031.
- [23] Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study[J]. Laryngoscope, 1998, 108(12): 1816-1823.
- [24] Baroody FM, Saengpanich S, Detineo M, et al. Nasal allergy challenge leads to bilateral maxillary sinus eosinophil influx [J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(1): S84.
- [25] Suh JD, Ramakrishnan V, Palmer JN. Biofilms[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2010, 43(3): 521-530, viii. DOI: 10.1016/j.otc.2010.02.010.
- [26] Jang YJ, Kwon HJ, Park HW, et al. Detection of rhinovirus in turbinate epithelial cells of chronic sinusitis[J]. Am J Rhinol, 2006, 20(6): 634-636.
- [27] Zhang XH, Zhang YN, Li HB, et al. Overexpression of miR-125b, a novel regulator of innate immunity, in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2): 140-151. DOI: 10.1164/rccm.201103-0456OC.
- [28] Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(5): 1149-1156. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.058.
- [29] Bachert C, Zhang N, Patou J, et al. Role of staphylococcal superantigen in upper airway disease[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008, 8(1): 34-38. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282f4178f.
- [30] Cao PP, Zhang YN, Liao B, et al. Increased local IgE production induced by common aeroallergens and phenotypic alteration of mast cells in Chinese eosinophilic, but not non-eosinophilic, chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(5): 690-700. DOI: 10.1111/cea.12304.
- [31] Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis[J]. Eur Respir Rev, 2013, 22(127): 58-65. DOI: 10.1183/09059180.00008412.
- [32] Chee L, Graham SM, Carothers DG, et al. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting[J]. Laryngoscope, 2001, 111(2): 233-235. DOI: 10.1097/00005537-200102000-00008.
- [33] Cui YH, Zhang F, Xiong ZG, et al. Increased serum complement component 3 and mannose-binding lectin levels in adult Chinese patients with chronic rhinosinusitis[J]. Rhinology, 2009, 47(2): 187-191.
- [34] Fan Y, Feng S, Xia W, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease in China: a cohort investigation and literature review [J]. Am J Rhinol Allergy, 2012, 26(1): e20-e22. DOI: 10.2500/

- ajra.2012.26.3738.
- [35] GCP S, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, et al. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(3): 356-363. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.05.012.
 - [36] Cohen NA, Widelitz JS, Chiu AG, et al. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134(4): 601-604. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.11.042.
 - [37] 邱朝辉, 黄宏明, 龚穗清, 等. 鼻息肉鼻窦炎患者家族性发病的临床调查[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2006, 20(20): 944-945. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2006.20.013.
 - [38] 温碧隆, 邹朝福. 鼻息肉的家族系谱分析[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2003, 13(3): 144. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4856.2003.03.022.
 - [39] 瞿申红, 李添应, 李敏, 等. 鼻息肉的遗传流行病学研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(8): 608-611. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.2007.08.009.
 - [40] Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, et al. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(7): 705-709. DOI: 10.1001/archotol.133.7.705.
 - [41] Mfuna-Endam L, Zhang Y, Desrosiers MY. Genetics of rhinosinusitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011, 11(3): 236-246. DOI: 10.1007/s11882-011-0189-4.
 - [42] Tewfik MA, Bossé Y, Lemire M, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 746-753. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01889.x.
 - [43] Kilty SJ, Desrosiers MY. Chronic sinusitis and alpha1-antitrypsin deficiency: potential role for protease in rhinosinusitis[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 37(6): E179-E182.
 - [44] Park CS, Cho JH, Park YJ. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms in a Korean population: association with chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144(1): 96-100. DOI: 10.1177/0194599810390881.
 - [45] Laroche M, Ginesty E, Serrano E, et al. Inflammatory rheumatism and nasal polyposis[J]. *Clin Rheumatol*, 1997, 16(2): 207-211.
 - [46] Keles B, Cora T, Acar H, et al. Evaluation of HLA-A, -B, -Cw, and -DRB1 alleles frequency in Turkish patients with nasal polyposis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139(4): 580-585. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.07.002.
 - [47] Zhai L, Sun Y, Tang L, et al. Polymorphism between loci for human leukocyte antigens DR and DQ in patients with nasal polyps[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116(1): 66-68. DOI: 10.1177/000348940711600111.
 - [48] Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis[J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(3 Pt 1): 422-425. DOI: 10.1097/00005537-200003000-00017.
 - [49] Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, et al. HLA-DQB1 *03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(6): 1376-1383. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.08.029.
 - [50] Castano R, Bossé Y, Endam LM, et al. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(4): 377-384. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3303.
 - [51] 张美丽, 倪培华, 蔡昌枰, 等. 慢性鼻-鼻窦炎易感性与白细胞介素 4 和 10 基因多态性的关系[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(3): 212-217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.03.008.
 - [52] Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P, et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2010, 65(5): 616-622. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02227.x.
 - [53] Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(6): 1479-1490. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
 - [54] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478-484. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.017.
 - [55] Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(5): 961-968. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.07.008.
 - [56] Wang H, Li ZY, Jiang WX, et al. The activation and function of IL-36 γ in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1646-1658. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.972.
 - [57] Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns[J]. *Allergy*, 2013, 68(1): 101-109. DOI: 10.1111/all.12064.
 - [58] Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan[J]. *Allergol Int*, 2010, 59(3): 239-245. DOI: 10.2332/allergolint.10-RAI-0231.
 - [59] Shi LL, Song J, Xiong P, et al. Disease-specific T-helper cell polarizing function of lesional dendritic cells in different types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(6): 628-638. DOI: 10.1164/rccm.201402-0234OC.
 - [60] Ma J, Shi LL, Deng YK, et al. CD8(+) T cells with distinct cytokine-producing features and low cytotoxic activity in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(9): 1162-1175. DOI: 10.1111/cea.12758.
 - [61] Wei Y, Xia W, Ye X, et al. The antimicrobial protein short palate, lung, and nasal epithelium clone 1 (SPLUNC1) is differentially modulated in eosinophilic and noneosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 420-428. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.052.
 - [62] Liao B, Cao PP, Zeng M, et al. Interaction of thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and their receptors in epithelial cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Allergy*, 2015, 70(9): 1169-1180. DOI: 10.1111/all.12667.
 - [63] Zhang YN, Song J, Wang H, et al. Nasal IL-4(+) CXCR5(+) CD4(+) T follicular helper cell counts correlate with local IgE production in eosinophilic nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(2): 462-473. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.025.
 - [64] Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(4): 607-614. DOI: 10.1067/mai.2001.112374.
 - [65] Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue

- polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB [J]. *Allergy*, 2011, 66(1): 141-148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02448.x.
- [66] Song J, Wang H, Zhang YN, et al. Ectopic lymphoid tissues support local immunoglobulin production in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3): 927-937. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.014.
- [67] Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, et al. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(2): 253-259. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.04.013.
- [68] Li X, Meng J, Qiao X, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 1061-1068. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.023.
- [69] Hu Y, Cao PP, Liang GT, et al. Diagnostic significance of blood eosinophil count in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese adults[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(3): 498-503. DOI: 10.1002/lary.22507.
- [70] 王明婕, 周兵, 李云川, 等. 外周血嗜酸粒细胞比例在慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉分类中的作用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(8): 650-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.08.008.
- [71] 左可军, 方积乾, Piccirillo JF, 等. 鼻腔鼻窦结局测试-20 (SNOT-20)量表中文版的研制[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(10): 751-756.
- [72] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.01.004.
- [73] 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. 嗅觉障碍诊断和治疗专家共识(2017)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(7): 484-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.07.002.
- [74] Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117(3 Pt 2): S35-S40. DOI: 10.1016/S0194-59989770005-6.
- [75] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会, 中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 慢性鼻窦炎息肉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.
- [76] Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 1995, 167: 17-21.
- [77] 成雷, 黄振校, 周兵, 等. 整体骨炎评分系统在慢性鼻-鼻窦炎中的临床应用及骨炎评估的意义[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(2): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.02.015.
- [78] Videler WJ, Georgalas C, Menger DJ, et al. Osteitic bone in recalcitrant chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2011, 49(2): 139-147. DOI: 10.4193/Rhino10.158.
- [79] Georgalas C, Videler W, Freling N, et al. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery[J]. *Clin Otolaryngol*, 2010, 35(6): 455-461. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2010.02218.x.
- [80] Kizil Y, Aydil U, Ceylan A, et al. Analysis of choanal polyps [J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25(3): 1082-1084. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000543.
- [81] Lampertico P, Russell WO, Maccowb WS. Squamous papilloma of upper respiratory epithelium[J]. *Arch Pathol*, 1963, 75(3): 293-302.
- [82] Goudakos JK, Bliskas S, Nikolaou A, et al. Endoscopic resection of sinonasal inverted papillomas: Systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(3): 167-174. DOI: 10.1177/1945892418765004.
- [83] Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, et al. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy[J]. *J Laryngol Otol*, 2007, 121(9): 857-864. DOI: 10.1017/S002221510700624X.
- [84] Garavello W, Gaini RM. Incidence of inverted papilloma in recurrent nasal polyposis[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(2): 221-223. DOI: 10.1097/01.mlg.00000191469.79374.57.
- [85] Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base[J]. *Rhinol Suppl*, 2010, 22: 1-143.
- [86] Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis[J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7(1): 25. DOI: 10.1186/1939-4551-7-25.
- [87] Pundir V, Pundir J, Lancaster G, et al. Role of corticosteroids in functional endoscopic sinus surgery--a systematic review and meta-analysis[J]. *Rhinology*, 2016, 54(1): 3-19. DOI: 10.4193/Rhin15.079.
- [88] Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, et al. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systemic review and meta-analysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5): e146-e157. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3950.
- [89] Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(4): 922-929. e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.018.
- [90] Bensch GW. Safety of intranasal corticosteroids[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 117(6): 601-605. DOI: 10.1016/j.anai.2016.06.009.
- [91] Hissaria P, Smith W, Wornald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(1): 128-133. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.012.
- [92] Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(5): 293-302. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
- [93] Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 1069-1076. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.020.
- [94] Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6 Suppl 1: S22-S209. DOI: 10.1002/alr.21695.
- [95] Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114(2): 286-290. DOI: 10.1097/00005537-200402000-00019.
- [96] Cervin A, Wallwork B. Anti-inflammatory effects of macrolide

- antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2005, 38(6): 1339-1350. DOI: 10.1016/j.otc.2005.08.002.
- [97] Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides[J]. *Am J Med*, 2004, 117 Suppl 9A: 5S-11S.
- [98] Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007[J]. *Rhinol Suppl*, 2007, 45(20): 1-136.
- [99] Shimizu T, Suzaki H. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43(2): 131-136. DOI: 10.1016/j.anl.2015.08.014.
- [100] Lasso A, Masoudian P, Quinn JG, et al. Long-term low-dose macrolides for chronic rhinosinusitis in adults-a systematic review of the literature[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(3): 637-650. DOI: 10.1111/coa.12787.
- [101] Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: A prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(1): 4-9. DOI: 10.1002/alf.21065.
- [102] 左可军, 邓婕, 徐睿, 等. 克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(2): 103-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.02.003.
- [103] 左可军, 许庚. 大环内酯类药物治疗内镜鼻窦手术后黏膜迁延性炎症反应的临床观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(9): 718-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.09.004.
- [104] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 149-150.
- [105] Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (4): CD005149. DOI: 10.1002/14651858.CD005149.pub3.
- [106] Kennedy JL, Borish L. Chronic sinusitis pathophysiology: the role of allergy[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5): 367-371. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3906.
- [107] Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(6): 407-413. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4370.
- [108] Muneif AS, 左可军, 史剑波, 等. 难治性慢性鼻窦炎的相关因素探讨[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45(12): 1003-1007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2010.12.008.
- [109] Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, et al. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(6): 482-489.
- [110] Yelverton JC, Holmes TW, Johnson CM, et al. Effectiveness of leukotriene receptor antagonism in the postoperative management of chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(3): 243-247.
- [111] Wu X, Hong H, Zuo K, et al. Expression of leukotriene and its receptors in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(1): 75-81. DOI: 10.1002/alf.21625.
- [112] Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, et al. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(8): 1743-1751. DOI: 10.1002/lary.26989.
- [113] 王荣光. 黏液溶解促排剂及鼻腔盥洗在慢性鼻-鼻窦炎治疗中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(2): 108-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.02.010.
- [114] Piromchai P, Kasemsiri P, Laohasiriwong S, et al. Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options[J]. *Int J Gen Med*, 2013, 6: 453-464. DOI: 10.2147/IJGM.S29977.
- [115] Barood FM, Brown D, Gavanescu L, et al. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(4): 927-934. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.037.
- [116] Anushiravani M, Bakhshaei M, Taghipour A, et al. A systematic review of randomized controlled trials with herbal medicine on chronic rhinosinusitis[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(3): 395-401. DOI: 10.1002/ptr.5968.
- [117] 李莹. 慢性鼻窦炎的辨证论治[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(3): 27-30. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2017.056.
- [118] Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(2 Suppl): S1-S39. DOI: 10.1177/0194599815572097.
- [119] Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(4): 542-553. DOI: 10.1177/0194599814549302.
- [120] Sanan A, Rabinowitz M, Rosen M, et al. Topical therapies for refractory chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(1): 129-141. DOI: 10.1016/j.otc.2016.08.011.
- [121] Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations[J]. *Rhinology*, 2016, 54(2): 99-104. DOI: 10.4193/Rhin15.228.
- [122] Wormald PJ, Cain T, Oates L, et al. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope*, 2004, 114(12): 2224-2227. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149463.95950.e5.
- [123] Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: CD011995. DOI: 10.1002/14651858.CD011995.pub2.
- [124] Süslü N, Bajin MD, Süslü AE, et al. Effects of buffered 2.3%, buffered 0.9%, and non-buffered 0.9% irrigation solutions on nasal mucosa after septoplasty[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(5): 685-689.
- [125] 许庚, 李源, 谢民强, 等. 功能性内窥镜鼻窦手术术后腔黏膜转归阶段的划分及处理原则[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1999, 34(5): 302-305.
- [126] Kimmelman CP, Edelstein DR, Cheng HJ. Sepragel sinus (hylan B) as a postsurgical dressing for endoscopic sinus surgery[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 125(6): 603-608. DOI: 10.1067/mhn.2001.120229.
- [127] Matheny KE, Tseng EY, Carter KB Jr, et al. Self-cross-linked hyaluronic acid hydrogel in ethmoidectomy: a randomized, controlled trial[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(6): 508-513. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4106.
- [128] 马有祥. 内镜鼻窦手术并发症的预防与处理[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(11): 884-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.11.002.
- [129] 马有祥, 于德林, 邢志敏. 内窥镜鼻窦手术 1268 例临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 35(1): 29-31. DOI: 10.3760/j.issn.1673-0860.2000.01.009.
- [130] Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, et al. Complication rates after functional endoscopic sinus surgery: analysis of 50,734 Japanese patients[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(8): 1785-1791. DOI: 10.1002/lary.25334.
- [131] May M, Levine HL, Schaitkin B, et al. Complications of

- endoscopic sinus Surgery[M]. New York: Thieme, 1993: 193-242.
- [132] May M, Levine HL, Mester SJ, et al. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention[J]. *Laryngoscope*, 1994, 104(9): 1080-1083. DOI: 10.1288/00005537-199409000-00006.
- [133] 李源, 许庚. 鼻内窥镜手术并发症探讨[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(3): 142-145. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.1998.03.007.
- [134] Keerl R, Stankiewicz J, Weber R, et al. Surgical experience and complications during endonasal sinus surgery[J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(4): 546-550. DOI: 10.1097 / 00005537-199904000-00005.
- [135] Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery: a review of 18 years of practice and long-term follow-up[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263(12): 1087-1098. DOI: 10.1007/s00405-006-0129-4.
- [136] Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(8): 1494-1499. DOI: 10.1097 / 01.mlg.0000230399.24306.50.
- [137] 时光刚, 李秀国, 王昭迪. 慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉内镜手术严重并发症分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(1): 19-22.
- [138] Oeken J, Bootz F. Severe complications after endonasal nasal sinus surgery. An unresolved problem[J]. *HNO*, 2004, 52(6): 549-553. DOI: 10.1007/s00106-003-0861-7.
- [139] Hosemann W, Draf C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery[J]. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 12: Doc06. DOI: 10.3205/cto000098.
- [140] Siedek V, Pilzweiger E, Betz C, et al. Complications in endonasal sinus surgery: A 5-year retrospective study of 2,596 patients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(1): 141-148. DOI: 10.1007/s00405-012-1973-z.
- [141] Eviatar E, Pitaro K, Gavriel H, et al. Complications following powered endoscopic sinus surgery: an 11 year study on 1190 patients in a single institute in Israel[J]. *Isr Med Assoc J*, 2014, 16(6): 338-340.
- [142] Stankiewicz JA, Chow JM. Two faces of orbital hematoma in intranasal (endoscopic) sinus surgery[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 120(6): 841-847. DOI: 10.1016/S0194-5998(99)70324-4.
- [143] Davis WE, Templer JW, Lamear WR, et al. Middle meatus anastomosis: patency rates and risk factors[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991, 104(4): 467-472. DOI: 10.1177 / 019459989110400407.
- [144] Bleier BS, Schlosser RJ. Prevention and management of medial rectus injury[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(4): 801-807. DOI: 10.1016/j.otc.2010.04.007.
- [145] Huang CM, Meyer DR, Patrinely JR, et al. Medial rectus muscle injuries associated with functional endoscopic sinus surgery: characterization and management[J]. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2003, 19(1): 25-37. DOI: 10.1097 / 01.IOP.0000031378.02394.45.
- [146] 杨士强, 郭新. 内窥镜鼻窦手术后内直肌损伤外斜视的手术治疗[J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(11): 974-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2010.11.004.
- [147] 史剑波, 陈枫虹, 徐睿, 等. 鼻内镜鼻窦手术眼部并发症及其处理对策[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(2): 114-119.
- [148] Witschel H, Geiger K. Paraffin induced sclerosing lipogranuloma of eyelids and anterior orbit following endonasal sinus surgery[J]. *Br J Ophthalmol*, 1994, 78(1): 61-65.
- [149] Weidenbecher M, Huk WJ, Iro H. Internal carotid artery injury during functional endoscopic sinus surgery and its management[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005, 262(8): 640-645. DOI: 10.1007/s00405-004-0888-8.
- [150] 许庚. 经鼻内镜颅底手术中的出血原因及其处理对策[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(6): 526-528.
- [151] 左可军, 徐睿, 赖银妍, 等. 经鼻内镜手术颈内动脉损伤的紧急处理与接续治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(7): 554-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.07.007.
- [152] Hull BP, Chandra RK. Refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(1): 61-81. DOI: 10.1016/j.otc.2016.08.006.
- [153] 韩德民. 正确理解难治性鼻-鼻窦炎[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(2): 113-114. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1673-0860.2013.02.012.
- [154] Desrosiers M. Refractory chronic rhinosinusitis: pathophysiology and management of chronic rhinosinusitis persisting after endoscopic sinus surgery[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2004, 4(3): 200-207.
- [155] Mccoul ED, Tabae A. A practical approach to refractory chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(1): 183-198. DOI: 10.1016/j.otc.2016.08.014.
- [156] Wreesmann VB, Fokkens WJ, Knecht PP. Refractory chronic sinusitis: evaluation of symptom improvement after Denker's procedure[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 125(5): 495-500. DOI: 10.1067/mhn.2001.119484.
- [157] Videler WJ, Wreesmann VB, van der Meulen FW, et al. Repetitive endoscopic sinus surgery failure: a role for radical surgery[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134(4): 586-591. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.11.013.
- [158] Bassiouni A, Naidoo Y, Wormald PJ. Does mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis result in irreversible mucosal disease[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(1): 225-229. DOI: 10.1002/lary.22374.
- [159] Portela RA, Hootnick J, McGinn J. Perioperative care in functional endoscopic sinus surgery: A survey study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012, 2(1): 27-33. DOI: 10.1002 / alr.20098.
- [160] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1): 110-116. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
- [161] Zuliani G, Carron M, Gurrola J, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, 70(9): 1613-1617. DOI: 10.1016 / j. ijporl.2006.05.002.
- [162] Adibelli ZH, Songu M, Adibelli H. Paranasal sinus development in children: A magnetic resonance imaging analysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(1): 30-35. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3552.
- [163] Makary CA, Ramadan HH. The role of sinus surgery in children[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(6): 1348-1352. DOI: 10.1002/lary.23961.
- [164] Barakate M, Havas T. Surgical management of paediatric chronic rhinosinusitis: review of 10 years' experience[J]. *J*

- Laryngol Otol, 2014, 128 Suppl 2: S43-S47. DOI: 10.1017/S0022215114000334.
- [165] Vlastarakos PV, Fetta M, Segas JV, et al. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies[J]. Clin Pediatr (Phila), 2013, 52(12): 1091-1097. DOI: 10.1177/0009922813506489.
- [166] 许庚, 李源. 儿童慢性鼻窦炎手术治疗的思考与临床诊疗指引[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2003, 38(4): 241-242. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.2003.04.001.
- [167] Chmielik LP, Raczkowska-Labuda K, Zawadzka-Glos L. Macroscopic findings during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015, 79(9): 1561-1565. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.07.015.
- [168] Ramadan HH. Surgical management of chronic sinusitis in children[J]. Laryngoscope, 2004, 114(12): 2103-2109. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149441.28231.0c.
- [169] 孔维佳. 耳鼻咽喉头颈外科学(第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 280.
- [170] 李佩华, 胡秉德. 鼻内镜手术治疗儿童慢性鼻窦炎 36 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(12): 560-561. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2007.12.013.
- [171] 古庆家, 安惠民, 刘亚峰, 等. 鼻内镜手术治疗青少年及儿童慢性鼻窦炎[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2004, 11(4): 231-232, 241. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7002.2004.04.009.
- [172] 陈天会, 林季珍, 蒋正举, 等. 小儿鼻内镜手术治疗儿童慢性鼻窦炎 62 例疗效分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(11): 1394-1395. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2009.11.062.
- [173] Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. The impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in quality of life[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2009, 1(1): 269-276.
- [174] Rudmik L, Smith TL. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2011, 11(3): 247-252. DOI: 10.1007/s11882-010-0175-2.
- [175] Ware J, Qandek B. Overview of SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project[J]. J Clin Epidemiol, 1998, 51(11): 903-912.
- [176] Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-item sino-nasal outcome test (SNOT-20) [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 126(1): 41-47. DOI: 10.1067/mhn.2002.121022.

(收稿日期:2018-12-27)

(本文编辑:方祎 房玉新)

·继续教育园地·

中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)继续教育题目

以下题目为单选题

- 下列哪项不是慢性鼻窦炎的组织病理分型?
A 中性粒细胞浸润为主 B 嗜酸粒细胞浸润为主 C 嗜碱粒细胞浸润为主 D 淋巴细胞/浆细胞浸润为主 E 混合型
- 下列哪项不是慢性鼻窦炎客观病情评估方法?
A Lund-Mackay 评分 B Lund-Kennedy 评分 C GOSS 评分 D VAS 评分 E 1997 年“海口标准”
- 下列哪种是慢性鼻窦炎药物治疗体系中最重要药物?
A 抗菌药物 B 白三烯受体拮抗剂 C 黏液溶解促排剂 D 鼻用减充血剂 E 鼻用糖皮质激素
- 下列哪项不是大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎的指征?
A 无嗜酸粒细胞增多 B 变应原检测阴性 C 血清总 IgE 正常 D 常规药物治疗效果不佳 E 慢性鼻窦炎伴鼻息肉
- 下列哪项不是儿童慢性鼻窦炎的手术适应证?
A 充分药物治疗后效果不佳 B 存在严重鼻腔鼻窦解剖异常 C 发生眼眶并发症 D 仅有 CT 扫描提示鼻窦炎 E 伴有哮喘或高耐药菌群