



# RHINOLOGY

SUPPLEMENT 20

## EPOS<sup>3</sup> 2007

2007 欧洲

**鼻-鼻窦炎和鼻息肉诊疗指引**

Wyske Fokkens\*, Valerie Lund, Joaquim Mullol, 等  
代表《欧洲鼻-鼻窦炎和鼻息肉诊疗指引》工作组

International  
Rhinology  
Rhinologie  
Internationale

## 摘要

Wytske Fokkens\*, Valerie Lund, Joaquim Mullol, 等代表《欧洲鼻-鼻窦炎和鼻息肉诊疗指引》工作组

\*通讯作者: Wytske Fokkens, Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam Medical Centre, PO box 22660, 1100 DD Amsterdam, The Netherlands. Email: w.j.fokkens@amc.nl

鼻-鼻窦炎已经成为一个日益显著的健康问题, 给社会带来了沉重的财政负担。这份循证性文件涵盖了目前已知的鼻-鼻窦炎和鼻息肉方面的相关知识, 为其诊断和治疗提供循证性建议, 并对如何在研究领域取得进展进行了深入的思考。

在大多数个体, 鼻炎和鼻窦炎通常共存, 并同时发病; 因此从医学术语的角度来说, 应该命名为鼻-鼻窦炎。鼻-鼻窦炎(包括鼻息肉)被定义为鼻腔和鼻窦的炎症, 表现为两个或两个以上的症状特征: 其中一个必备症状是鼻塞或鼻分泌物(前/后鼻孔滴漏), ±面部疼痛合并或不合并肿胀感, ±嗅觉下降或丧失; 鼻内镜下见鼻息肉和/或起源于中鼻道的脓性分泌物, 和/或起源于中鼻道的黏膜水肿/阻塞; 和/或窦口鼻道复合体和/或鼻窦黏膜的CT影像学改变。

本文件在流行病学、一线和二线治疗及研究三个不同方面阐明鼻-鼻窦炎的定义。

此外, 文件还阐述了儿童和成人的急、慢性鼻-鼻窦炎、鼻息肉的解剖学、病理生理学、流行病学和致病因素、炎症机制、循证性的诊断、手术治疗及保守治疗方案; 为一线和二线的临床医生提供诊断和治疗的循证策略; 与此同时, 关注慢性鼻-鼻窦炎、鼻息肉的并发症和社会-经济开支; 并论述了鼻-鼻窦炎与下呼吸道疾病的关系。

International  
Rhinology  
Rhinologie  
Internationale



## 参与者:

Wyske Fokkens, Chair. Department of

Otorhinolaryngology, Amsterdam Medical Centre,  
Amsterdam

Valerie Lund, Co-Chair. Institute of Laryngology and  
Otolaryngology. University College London, London

Joaquim Mullol, Co-Chair. Rhinology Unit & Smell  
Clinic, ENT Department, Hospital Clinic IDIBAPS,  
Barcelona, Spain

Claus Bachert. Upper Airway Research Laboratory,  
Department of Otorhinolaryngology, Ghent  
University, Belgium

Noam Cohen, Department of Otorhinolaryngology:  
Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania,  
Philadelphia, USA

Roxanna Cobo, Department of Otolaryngology, Centro  
Médico Imbanaco, Cali, Colombia

Martin Desrosiers, Department of Otolaryngology-  
Head and Neck Surgery, University of Montreal,  
Montreal, Canada

Peter Hellings, Department of Otorhinolaryngology,  
University Hospitals Leuven

Catholic University Leuven, Leuven, Belgium

Mats Holmstrom, Department of Otorhinolaryngology,  
Uppsala University Hospital Uppsala, Sweden

Maija Hytönen, Department of Otorhinolaryngology,  
Helsinki University Central Hospital, Helsinki,  
Finland

Nick Jones, Department of Otorhinolaryngology, Head  
and Neck Surgery, Queen's Medical Centre,  
University of Nottingham, Nottingham, UK

Livije Kalogjera, Department of  
Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery,  
University Hospital "Sestre Milosrdnice", Zagreb,  
Croatia

David Kennedy, Department of Otorhinolaryngology:  
Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania,  
Philadelphia, USA

Jean Michel Klossek, Department ENT and Head and  
neck surgery, CHU Poitiers : Univ Poitiers Hopital  
Jean Bernard, Poitiers, France

Marek Kowalski, Department of Immunology,  
Rheumatology and Allergy, Medical University of  
Lodz, Lodz, Poland

Eli Meltzer, Allergy and Asthma Medical Group and  
Research Center, University of California at San  
Diego, San Diego, California

Bob Naclerio, Section of Otolaryngology-Head and  
Neck Surgery, The Pritzker School of Medicine, The  
University of Chicago, Chicago, USA

Desiderio Passali, ENT Department, Policlinico Le  
Scotte-University of Siena, Siena, Italy

David Price, Dept of General Practice and Primary  
Care, University of Aberdeen, Aberdeen, UK

Herbert Riechelmann, University Hospital for Ear,  
Nose and Throat Diseases, University Hospital  
Center Ulm, Ulm, Germany

Glenis Scadding, Allergy & Medical Rhinology  
Department, Royal National TNE Hospital,  
London, UK.

Heinz Stammberger, University Ear, Nose and Throat  
Hospital, Graz, Austria

Mike Thomas, Department of General Practice and  
Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, UK

Richard Voegels, Rhinology - Clinics, University of  
Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil

De-Yun Wang. Department of Otolaryngology,  
National University of Singapore, Singapore

## 致谢

EP3OS编者向为文件的撰写提供了大量帮助的以  
下各位专家表示衷心的感谢:

Fenna Ebbens, Amsterdam

Christos Georgalas, London

Hanneke de Bakker, Amsterdam

Josep Maria Guilemany, Barcelona

## 欧洲鼻窦炎、鼻息肉诊疗指引

主 译 许 庚 (Xu Geng)

副主译 史剑波 (Shi Jianbo)

文卫平 (Wen Weiping)

译 者 (Translator) (按汉语拼音排序)

陈枫虹 (Chen Fenghong)

陈德华 (Chen Dehua)

樊韵平 (Fan Yunping)

黄若飞 (Huangruofei)

赖银妍 (Lai Yinyan)

徐 睿 (Xu Rui)

郑 静 (Zheng Jing)

译者单位:  中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院 (The Otorhinolaryngology Hospital, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, China)

主 校 王德云 (Wang Deyun)

主校单位: 新加坡国立大学耳鼻咽喉科 (The Otorhinolaryngology Department, National University of Singapore)

## 主译前言

鼻-鼻窦炎、鼻息肉发病率高达2~9.6%，致病因素复杂，发病机理不清，治疗方法众多，如何对鼻-鼻窦炎分类和定义、进行规范、有效的鼻、鼻窦炎和鼻息肉的诊断和治疗，评估各种治疗方法的有效性，是各国鼻科临床医生共同面临的客观问题。

欧洲变态反应和临床免疫学会（EAACI）于2006年底组织W.Fokkens, V.Lund等25位鼻和变态反应专家在参考1112篇文献的基础上，通过循证医学方法，编写了一个针对鼻窦炎、鼻息肉的循证性诊疗指引《European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007》，发表在鼻科学杂志（*Rhinology* 2007; Supply 20:1-139）上，同时该文被WHO发表的专业指导文献“InterAirway”（完整的呼吸道）作为鼻窦炎和鼻息肉诊断和治疗的主要索引依据。全书共139页，分成14章。本指引的目的和主要内容为：①更新鼻-鼻窦炎和鼻息肉的部分概念；②对现有的诊断和治疗方案进行循证性系统评估；③提供临床诊断和阶梯性治疗的详细步骤；④规范疗效评估方法。

由中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院组织对本指引进行了翻译，目的是为了国内读者及时了解欧洲对鼻-鼻窦炎、鼻息肉诊断和治疗的最新进展，据此进一步规范国内对鼻窦炎、鼻息肉的临床诊疗。由于译者的学识水平和对EPOS原文的理解差异，翻译难免有不尽人意之处，诚请各位同行审阅指正。

教授、主任医师

中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院

中山大学耳鼻咽喉科学研究所

2008.2.20



## 2007 欧洲鼻-鼻窦炎和鼻息肉诊疗指引

## 目 录

1. 前 言	6	8-7 其他罕见并发症	87
2. 鼻-鼻窦炎和鼻息肉的定义	7	9. 特殊情况：儿童鼻-鼻窦炎	88
2-1 前 言	7	9-1 前 言	88
2-2 临床定义	7	9-2 解剖	88
2-3 流行病学 / 全科医学定义	7	9-3 流行病学和病理生理学	88
2-4 研究定义	8	9-4 症状和体征	89
3. 伴或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎	9	9-5 临床检查	89
3-1 解剖和病理生理学	9	9-6 其他相关研究	89
3-2 鼻-鼻窦炎	9	9-7 治 疗	91
3-3 伴有 / 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎	9	10. 伴有 / 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎与下呼吸道疾病的关系	94
4. 流行病学和致病因素	10	10-1 前 言	94
4-1 前 言	10	10-2 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎与哮喘	94
4-2 急性细菌性鼻-鼻窦炎	10	10-3 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎与哮喘	95
4-3 急性鼻-鼻窦炎的相关因素	10	10-4 慢性阻塞性肺疾病 ( COPD ) 与鼻-鼻窦炎	95
4-4 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎 ( CRS )	12	11. 慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的社会 - 经济开支	96
4-5 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎 ( CRS ) 的相关因素	12	11-1 直接开支	96
4-6 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎	15	11-2 间接开支	96
4-7 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的相关因素	15	12. 研究结果的评估	98
4-8 儿童鼻-鼻窦炎的流行病学和致病因素	17	13. 循证性诊断及治疗策略	99
4-9 结 论	18	13-1 前 言	99
5. 急、慢性鼻-鼻窦炎伴有 / 不伴鼻息肉的炎性机制	19	13-2 前 言	101
5-1 前 言	19	13-3 成人急性鼻-鼻窦炎的循证治疗策略	101
5-2 急性鼻-鼻窦炎	19	13-4 成人伴有 / 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证治疗策略	103
5-3 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎	21	13-5 儿童鼻-鼻窦炎的循证治疗策略	106
5-4 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎	28	14. 研究需求和优先领域	108
5-5 急、慢性鼻-鼻窦炎中的阿司匹林敏感 - 炎症机制	34	14-1 流行病学：确认可导致慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的相关因素	108
5-6 结 论	37	14-2 非感染性致病机制：细菌作用的新认识	108
6. 诊 断	38	14-3 机体应答	108
6-1 鼻-鼻窦炎的症状评估	38	14-4 遗传学	108
6-2 检 查	40	14-5 临床试验	108
6-3 生活质量	43	15. 术 语 表	109
7. 治 疗	45	16. 生活质量 ( QOL ) 量表相关信息	110
7-1 糖皮质激素疗法	45	16-1 整体健康状况量表	110
7-2 抗生素的应用	53	16-2 疾病特异性健康状况量表	110
7-3 其他治疗方法	57	17. 嗅觉研究纵览表	111
7-4 鼻-鼻窦炎的循证外科治疗	67	18. 参 考 文 献	113
7-5 年龄相关疾病对鼻窦手术疗效的影响	73	19. 缩 略 词 表	139
7-6 手术并发症	78		
8. 鼻-鼻窦炎和鼻息肉的并发症	84		
8-1 前 言	84		
8-2 并发症的流行病学资料	84		
8-3 眶内并发症	85		
8-4 颅内并发症	85		
8-5 海绵窦血栓形成	87		
8-6 骨并发症	87		

## 1. 前言

鼻-鼻窦炎是一个显著的健康问题，它不仅反映了变应性鼻炎的增长趋势，也给社会带来沉重的财政负担<sup>[1-3]</sup>。目前，(慢性)鼻-鼻窦炎的研究资料有限，而且与疾病相关的主要因素也未得到很好的诠释<sup>[4-7]</sup>，因此，根据现有的资料，我们很难给予合理的解释和推断。

上个世纪最后十年，已经出现了一些关于鼻-鼻窦炎和鼻息肉的流行病学、诊断和治疗的指引、纲领和指南。2005年，第一份鼻-鼻窦炎和鼻息肉循证性诊疗指引(EP3OS)问世，该指引由欧洲过敏反应和临床免疫学会(EAACI)颁布，着眼于鼻-鼻窦炎和鼻息肉的研究进展，为临床医生提供循证性诊断和治疗策略，并对如何在该研究领域取得进展进行了思考。这份文件被欧洲鼻科学会(ERS)认可<sup>[8-9]</sup>。

循证医学是制定指引的重要依据<sup>[10-11]</sup>，此外，临床指引是否被接受和贯彻也同样重要。

表1-1. 证据的分类<sup>[11]</sup>

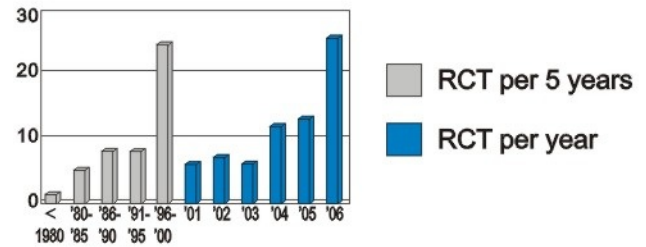
I a	随机对照实验的meta分析
I b	由至少一个随机对照实验得到的证据
II a	由至少一个设有对照组但非随机研究得到的证据
II b	由至少一个其它类型的准实验研究得到的证据
III	由非实验性的描述性研究，例如对比研究，相关分析和病例对照研究中得到的证据
IV	专家委员会的报告、意见和/或权威专家的临床经验

表1-2. 推荐力度

A	I类证据的直接结论
B	II类证据的直接结论，或I类证据的推论。
C	III类证据的直接结论，或I或II类证据的推论。
D	IV类证据的直接结论，或I或II或III类证据的推论。

从筹备第一版EP3OS以来，关于病理生理、诊疗方面的循证性文献日渐增多(图1)。

图1伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的随机对照实验(RCT)。过去的5-6年间此类临床试验的总数几乎与之前的总数相同。



此次对EP3OS的修订是为了向专科医生及全科医生反映该领域最前沿的进展近况：

- 更新他们关于鼻-鼻窦炎和鼻息肉的知识；
- 对各种诊断方法进行循证性评估；
- 对现有的治疗方法进行循证性评估；
- 建议对疾病进行阶梯式治疗；
- 为各类研究中如何对疾病进行定义和疗效评价提供指引。

在此修订版中，随着新资料的增多，收集到更多循证证据，因此，诊疗策略也有很大的改变。

修改后，整份文件显得更加协调，某些章节得到充分扩展，而其它章节的内容也给予了相应的补充。最后要强调的是，世界其他区域的研究成果也为我们对疾病的进一步认识和理解提供了很大帮助。

## 2. 鼻-鼻窦炎和鼻息肉的定义

### 2-1 前言

在大多数个体，鼻炎和鼻窦炎通常共存，并同时发病；因此从医学术语上说，应该命名为鼻-鼻窦炎。很多医生都需要对鼻-鼻窦炎进行诊断，包括过敏专科医师，耳鼻咽喉科医师，呼吸科医师和全科医生等等。因此医学界需要对鼻-鼻窦炎给予准确、有效和简明的定义。相当一部分专业学会曾经发表了鼻-鼻窦炎及其定义的相关报道。其中大部分是根据疾病的症状和持续时间进行定义，目标是给所有执业医师一个统一的定义<sup>[4, 5, 12, 13]</sup>。

因为不同学科对鼻-鼻窦炎和鼻息肉的诊断和治疗存在许多技术上的差异，在对其进行分型方面也有不同的需求。一方面，对于流行病学家来说，他们想要一个简便易行的定义，不会对他们的大样本研究造成太多的限制。另一方面，对于临床研究人员来说，他们需要一套明确的诊断标准对病人的病情进行准确的描述，从而避免其它可造成诊断和治疗混淆的因素。我们工作组尝试根据不同的情况给予相应的定义，以满足各学科的需要，借此增加各类研究的可比性，从而促进鼻-鼻窦炎和鼻息肉的循证诊断和治疗的发展。

### 2-2 临床定义

#### 2-2-1 鼻-鼻窦炎/鼻息肉的临床定义

##### 2-2-1-1 细菌性

鼻-鼻窦炎（包括鼻息肉）定义如下：

- 鼻腔和鼻窦的炎症，表现为两个或两个以上的症状特征：其中一个必备症状是鼻阻塞或鼻分泌物（前/后滴漏）两者之一：

- ±面部疼痛/肿胀感，
- ±嗅觉减退/丧失；

和

- 内镜表现
  - 息肉和/或
  - 主要来自于中鼻道的粘脓性分泌物；和/或来自于中鼻道的水肿/黏膜阻塞；
- 和 / 或
- CT影像学改变
  - 窦口鼻道复合体和 / 或鼻窦的黏膜

改变

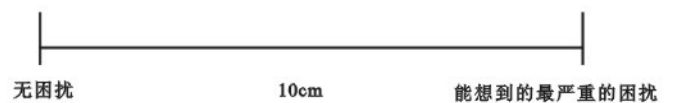
#### 2-2-2 疾病的严重程度

按照视觉模拟量表（VAS visual analogue scale）（0-10cm）将疾病分为轻、中、重三度：

- 轻度 = VAS 0-3
- 中度 = VAS >3-7
- 重度 = VAS >7-10

在评价严重程度时，病人被要求根据问题在VAS标尺上指出答案：

你的鼻-鼻窦炎症状给你带来多大的困扰呢？



VAS >5 意味着病人的QOL（生活质量）受损<sup>[14]</sup>。

#### 2-2-3 疾病的持续时间

急性：

<12周

症状完全缓解。

慢性：

>12周

症状不能完全缓解。

慢性鼻-鼻窦炎也会急性加重。

### 2-3 流行病学/全科医学定义

用于流行病学研究的定义是建立在症状学的基础，不涉及耳鼻喉专科和影像学检查。

急性鼻-鼻窦炎（ARS）定义如下：

突发的两种或以上相关症状，其中一个必备症状是鼻塞或鼻分泌物（前/后滴漏）；

±面部疼痛/肿胀感，

±嗅觉减退/丧失；

持续<12周；

如果属于疾病复发，在间歇期症状完全消失；

通过电话或面谈采访确定。



必须询问过敏反应的相关症状，包括：喷嚏，水样鼻涕，鼻痒，眼痒。

急性鼻-鼻窦炎在特定的时间段内可一次或多次发生，这种情况通常被描述为发作n次/年，但发作间隙期症状必须完全缓解，才能称之为真正的复发性急性鼻-鼻窦炎。

普通感冒/急性病毒性鼻-鼻窦炎被定义为：症状持续少于10天。

急性非病毒性鼻-鼻窦炎被定义为：起病5天后症状加重，或症状持续超过10天，但少于12周。

伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎定义如下：

出现两种或以上相关症状，其中一个必备症状是鼻阻塞或鼻分泌物（前/后滴漏）：

±面部疼痛/肿胀感，

±嗅觉减退/丧失；

症状持续时间>12周；

这些情况均由电话或面谈采访确认。

必须询问过敏反应的相关症状，包括：喷嚏，水样鼻涕，鼻痒，眼痒。

## 2-4 研究定义

以研究为目的，急性鼻-鼻窦炎定义如上文所示，建议行细菌学（上颌窦穿刺和中鼻道穿刺）和/或影像学（X线，CT）检查，但并非必须。

以研究为目的，慢性鼻-鼻窦炎定义如上文所示，CRS是研究主体，鼻息肉是它的一个亚群。出于研究目的，必须根据门诊鼻内镜检查来鉴别慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉，鼻-鼻窦炎的研究定义基于是否存在息肉和前期手术史。

### 2-4-1 无前期鼻窦手术史的情况下，慢性鼻-鼻窦炎的定义

伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎：内镜下见双侧中鼻道息肉

不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎：内镜下中鼻道未见息肉，必要时可使用减充血剂。

这个定义包含了慢性鼻-鼻窦炎合并的一系列疾病，包括鼻窦和/或中鼻道息肉样变，但为了避免重叠，排除了鼻腔内的息肉样疾病。

### 2-4-2 有前期鼻窦手术史的慢性鼻-鼻窦炎定义为

一旦手术改变了鼻腔外侧壁的结构，息肉被视为双侧带蒂病变，与术后6个月内镜下检查黏膜呈鹅卵石样改变不同。任何不伴明显息肉的黏膜疾病均应视为慢性鼻-鼻窦炎。

### 2-4-3 需要进一步分析的情况

下列情况需要进一步分析：

1. 阿斯匹林敏感，根据口腔、气管和鼻腔激发试验的阳性结果或有明确的病史。
2. 哮喘/气道高反应性/COPD/支气管扩张，以症状或呼吸功能检查为依据；
3. 以血浆特异性IgE或者皮肤点刺实验（SPT）为依据的过敏症。

### 2-4-4 一般研究的排除标准

病人如有下列的疾病，则不能参加慢性鼻-鼻窦炎和/或鼻息肉病的一般性研究，但是可作为特殊研究人群：

1. 囊性纤维化病变，根据汗液试验阳性或DNA分析确诊；
2. 系统性免疫缺陷（先天性或获得性）；
3. 先天性的黏膜纤毛问题，例如：原发性纤毛不动综合症（PCD）；
4. 非侵袭性真菌球和侵袭性真菌病；
5. 系统性血管炎和肉芽肿性疾病；
6. 可卡因成瘾者；
7. 肿瘤患者

### 3. 伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

#### 3-1 解剖和（病理）生理学

鼻腔和鼻窦构成了头颅前部充满气体的空间结构，鼻窦通过一些小孔和鼻腔相连，鼻腔和鼻窦都由假复层柱状纤毛上皮覆盖，包含杯状细胞和鼻腔腺体，产生鼻腔分泌物，保持了鼻腔的湿润，并且在黏膜表面形成了粘液毯，颗粒和细菌会被粘住，里面的一些酶，如溶菌酶和乳铁蛋白会降低它们的危害，随后被输送到食道，纤毛在粘液传输中发挥了重要作用。正常情况下，所有的鼻窦都是通过黏膜纤毛传输维持自身清洁，使鼻窦内容物通过狭窄的窦口进入鼻腔。

窦口鼻道复合体在鼻-鼻窦炎的发病机制中发挥着主要的作用，这个功能单位由上颌窦口、前组筛窦及其窦口、筛漏斗、半月裂和中鼻道组成，其中关键是保持窦口的开放，窦口的开放程度能明显影响粘液的合成和分泌。开放的窦口可以通过黏膜纤毛的清洁作用轻易地把颗粒物质和细菌运送出去；如果窦口太小，或黏膜的分泌物太多，例如上呼吸道感染（URTI）期间，或者纤毛功能受损，清洁作用就会出现异常，随之而来的是分泌物积聚和细菌排出中止，引发或加重局部的黏膜炎症。同时黏膜的通气下降，又会导致进一步的纤毛功能障碍。这个恶性循环很难打破，如果情况持续，可能会发展成为慢性鼻-鼻窦炎。由于窦口阻塞而引发的鼻-鼻窦炎在慢性鼻-鼻窦炎中似乎没有在急性鼻-鼻窦炎中来得明显。

#### 3-2 鼻-鼻窦炎

鼻-鼻窦炎是鼻腔和一个或一个以上的鼻窦黏膜炎症，鼻腔和鼻窦的黏膜是相延续的，鼻腔黏膜炎症引起的疾病通常也累及鼻窦。慢性鼻-鼻窦炎是一个多因素的疾病<sup>[15]</sup>，这些因素包括了黏膜纤毛的损伤、（细菌）感染、过敏反应、其它原因导致的黏膜水肿，以及少数情况下由鼻腔和鼻窦的形态学/解剖学变异导致的物理性阻塞<sup>[16-21]</sup>。当然，窦口鼻道复合体是鼻-鼻窦炎的发病机理中的重要环节，这个功能单位由上颌窦口，前组筛房及其窦口，筛漏斗，半月裂和中鼻道组成，其中关键是保持窦口的开放，慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的致病因素将在第4章中进一步讨论。

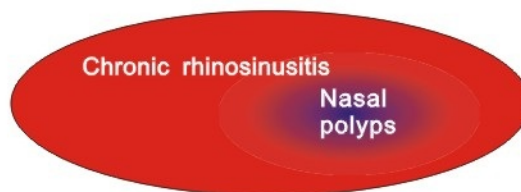
#### 3-3 伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

伴有或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎常被认为是同一类疾病，这是因为很难将它们彻底区分

开来<sup>[22-24]</sup>。慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉（慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉）被认为是慢性鼻-鼻窦炎的一个亚型。（图3-1）

到目前为止，我们还无法解释为什么这种黏膜囊性变只发生在鼻息肉患者而非所有的鼻-鼻窦炎病人。即使通气得到了改善，鼻息肉在手术后仍有很强的复发倾向<sup>[25]</sup>，这反映了息肉病人的黏膜具有我们未知的某种特性。有些研究曾试图通过不同的炎症标记物把慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉进行区分<sup>[26-30]</sup>，虽然这些研究指出鼻息肉病人的嗜酸性粒细胞和IL-5明显高于慢性鼻-鼻窦炎病人。但是有些研究也指出二者在发病过程中极为相似，只在病程的后期才能观察到一些差异，目前仍无法确定明显的区分标准。

图3-1. 慢性鼻-鼻窦炎与鼻息肉的关系



鼻息肉外观上是鼻腔上部的葡萄样结构，源于窦口鼻道复合体。它们由疏松的结缔组织、水肿组织、炎性细胞、一些腺体及毛细血管组成，由多种上皮组织覆盖，最常见的是带有纤毛细胞和杯状细胞的假复层呼吸道上皮。嗜酸性粒细胞是鼻息肉中最常见的炎性细胞，但是也同时存在中性粒细胞、肥大细胞、浆细胞、淋巴细胞、单核细胞及纤维母细胞。IL-5是鼻息肉最主要的细胞因子，反映出嗜酸性粒细胞的活化和寿命延长<sup>[31]</sup>。

为什么鼻息肉只发生在某些患者身上的原因仍不清楚。一些患者表现为明显的“Samter三联征”：如哮喘、非甾体类消炎镇痛药（NSAID）敏感和鼻息肉，然而不是所有NSAID敏感的病人都患有鼻息肉，反之亦然。鼻息肉在所有人中患病率是4%<sup>[32]</sup>，在哮喘患者中为7%-15%，而在NSAID敏感的病人中，鼻息肉患病率高达36%-60%<sup>[33,34]</sup>。很长时间以来人们都认为过敏患者容易发生鼻息肉，两种疾病都表现水样涕和黏膜水肿，且鼻黏膜组织中嗜酸性粒细胞增多症，但是流行病学的数据不支持这个推测，因为常见抗原皮肤点刺试验阳性的患者中只有0.5-1.5%患有鼻息肉<sup>[34,35]</sup>。



## 4. 流行病学和致病因素

### 4-1 前言

鼻窦炎有多种表现形式，是临床中最常见的病症之一。从基层到急诊的很多临床医师都会遇到鼻窦炎病例，还有呼吸科医生、变态反应专科医生、耳鼻喉科医生，某些出现严重并发症的病例也见于重症监护科和神经外科。

急性病毒性鼻-鼻窦炎（普通感冒）的发病率很高。据估计，成人每年有2-5次，学龄儿童每年7-10次。大多数人在感冒时都不会去看医生，所以很难正确地估算发病率。最近一项病例对照研究表明，荷兰每年就诊的急性呼吸道感染有90万例。鼻病毒和流感病毒是最常见的病原体，分别占24%和11%<sup>[36]</sup>。急性非病毒性鼻-鼻窦炎（ARS）的相关数据则更可靠。如前所述，急性非病毒性鼻窦炎被定义为突发两个或以上的临床症状，并且发病5天后症状仍有加重或者持续超过10天。这些症状包括：鼻塞/鼻充血，鼻涕（前/后鼻孔分泌物），面部疼痛/肿胀感，和/或嗅觉减退/丧失。据估计，病毒性上呼吸道感染病人中约有0.5-2%合并细菌感染，具体数字不详，因为如果不做创伤性上颌窦穿刺培养很难将病毒性和细菌性感染区分开来。在社区医疗诊所获得的病例中，细菌培养结果阳性的只占60%<sup>[37]</sup>。细菌感染的症状和体征一般较轻，通常可以自愈<sup>[38,39]</sup>。

尽管急性鼻-鼻窦炎的发病率、伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的患病率和发病率都较高，流行病学上的准确数据却十分有限。这主要是因为对慢性鼻-鼻窦炎的定義还缺乏统一的标准和共识。此外，各项流行病学研究对病人的选择标准也存在较大差异，这影响了各研究间的可比性。在解释以下列举的各项流行病学数据时，要注意入选方法的不同而产生的结果差异。本章节主要是概括急性鼻-鼻窦炎和伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎在当前流行病学研究方面取得的最新进展，并阐明目前公认的致病因素。

### 4-2 急性细菌性鼻-鼻窦炎

当讨论急性细菌性鼻-鼻窦炎的发病率时，大量的争议主要集中在它的确切定义。例如在关于抗生素治疗急性鼻-鼻窦炎的Cochrane综述中，所引用的急性鼻-鼻窦炎报告是通过病史分析、影像学检查或分泌物培养证实的病例<sup>[40]</sup>。然而多数临床指引对急性细菌

性鼻-鼻窦炎的诊断是依靠症状和临床检查相结合来完成。如果仅凭借临床检查，假阳性率会较高。在临床诊断为急性鼻-鼻窦炎的病人中，X线检查结果表现明显异常的不超过一半<sup>[41]</sup>。在有典型鼻窦炎症病人中，只有49-83%鼻窦穿刺培养（被认为是最准确的）阳性<sup>[42]</sup>。和鼻窦穿刺培养相比较，影像学诊断的准确率只能达到中等。以窦腔内存在阴影或液体作为诊断标准，影像学诊断的敏感性是0.73，特异性是0.80<sup>[42]</sup>。

有报道称在1999年，平均8.4%的荷兰人每年至少发生一次急性鼻-鼻窦炎<sup>[43]</sup>。在2000年，在荷兰由于急性鼻窦炎到全科医生处就诊的男性患者比率为20/1000人，女性为33.8/1000人<sup>[44]</sup>。根据美国全国流动医疗保健中心调查（NAMCS），在使用抗生素中，鼻窦炎排第五位。在2002年，美国儿童和成人抗生素处方中用于鼻窦炎治疗的分别占总量的9%和21%<sup>[4]</sup>。

### 4-3 急性鼻-鼻窦炎的相关因素

#### 4-3-1 病原体

病毒性感染（普通感冒）后黏膜损伤继发的细菌二重感染是发生急性鼻-鼻窦炎的最重要原因。ARS病人上颌窦分离出的细菌以肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，卡它莫拉菌最常见，后者更多见于儿童<sup>[45,46]</sup>。其它类型的链球菌、厌氧菌和葡萄球菌只占了一小部分。不同病原体在耐药性方面差别很大<sup>[47,48]</sup>，常见的呼吸系统病原体对抗生素耐药的发生率及耐药程度在世界范围内不断增高。过去二十年内，法国同一地区流感嗜血杆菌和肺炎链球菌的耐药性逐年增加<sup>[49]</sup>。实验研究结果表明，滥用抗生素是耐药性增加的最主要因素<sup>[50]</sup>，病原体也可能影响症状的严重程度<sup>[51]</sup>。

#### 4-3-2 纤毛受损

正常的黏膜纤毛摆动是预防急性鼻-鼻窦炎的重要非特异性屏障，病毒性鼻-鼻窦炎导致的纤毛和纤毛细胞受损在感染后一周达到高峰。感染发生三周后，纤毛和纤毛细胞的数量恢复接近正常。未成熟的短纤毛（长度0.7—2.5μm）通常可作为再生的一个标志<sup>[52]</sup>。病毒感染造成的纤毛和黏膜功能损伤使得细菌感染的易感性增高。



在动物实验中同样发现,暴露于病原菌(如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌)短时间后,鼻窦黏膜纤毛细胞显著脱落,并导致黏膜纤毛摆动功能异常<sup>[53]</sup>。

#### 4-3-3 过敏反应

鼻窦炎的相关文献认为过敏反应容易导致鼻-鼻窦炎<sup>[54]</sup>,这个说法相当具有吸引力,它提出一个广为流传的观点,窦口鼻道复合体的病变会导致鼻窦的病变,而变应性鼻炎患者的鼻腔黏膜可能会发生水肿,更容易堵塞窦口,降低通气量,导致粘液的滞留,从而更容易发生感染。再者,越来越多人认同鼻腔和鼻窦黏膜互为一体的观点,这也体现在“鼻-鼻窦炎”这个专业术语上<sup>[55]</sup>。然而,关于急性鼻-鼻窦炎在变应性疾病人群和非变应性疾病人群中发病率的研究十分有限。

Savolainen通过过敏调查问卷,皮肤实验和鼻腔分泌物涂片等方式,研究224个确诊为急性鼻-鼻窦炎病人,在他们当中,25%的病人具有过敏体质(皮肤试验阳性),而另外6.5%病人可能存在过敏体质,而在对照组,相应的数值是16.5%和3%。结果显示,变应性与非变应性患者的既往急性鼻-鼻窦炎发病次数和鼻窦冲洗次数并没有明显差别,这两组病人细菌学和影像学检查结果也无显著差异<sup>[56]</sup>。Alho发现在病毒性感冒期间,IgE介导的变应性鼻炎患者在CT影像学上的改变比非变应性患者更为严重,这些改变意味着鼻窦功能的受损,也增加了患细菌性鼻-鼻窦炎的危险性<sup>[57]</sup>。Alho还研究了变应性鼻炎患者、复发性鼻窦炎患者和健康人群在急性病毒性鼻炎发病期间的细胞学改变,结果发现三组间炎性细胞在急性期(D0)和康复期(D21)并无显著差别。

在一项小样本的前瞻性研究中,发现化脓性鼻-鼻窦炎的患病率在变应性和非变应性鼻炎患者之间没有差异<sup>[58]</sup>。更重要的是,确诊为急性上颌窦炎的病人有过敏体质的占31.5%,变应性和非变应性鼻炎患者在既往ARS发作次数上没有差别<sup>[56]</sup>。Newman等报道39%慢性鼻-鼻窦炎病人同时患有哮喘和特异性IgE增高或者嗜酸性粒细胞增多症等。然而,只有25%的病人被确诊为特应性(atopy)<sup>[59]</sup>。Emanuel等发现,CT检查提示患有严重鼻窦疾病的病人中有特应性的比例相对较低<sup>[60]</sup>。Iwens等则报道,CT检出的鼻窦黏膜异常率和异常范围不受特应性体质影响<sup>[61]</sup>。

影像学检查对解释过敏与鼻-鼻窦炎的关

系帮助不大,影像学检查显示有过敏病人鼻窦黏膜异常的比例较高,比如在豚草开花季节,豚草过敏病人有60%鼻窦黏膜CT结果异常<sup>[62]</sup>。在分析影像学检查结果时,需要注意一个事实:没有鼻部症状的个体中,鼻窦黏膜影像学检查结果异常的比例很高,从24.7%到49.2%不等<sup>[63-66]</sup>,因为正常的鼻周期就会造成鼻黏膜体积周期性的改变<sup>[67]</sup>,因此鼻影像学检查结果与病人鼻部症状之间缺乏很好的相关性<sup>[62]</sup>。

Holzmann报道了一组伴有眼眶并发症的急性鼻-鼻窦炎儿童,他们当中变应性鼻炎的患病率增高,在花粉季节尤甚<sup>[68]</sup>。Chen和同事研究了8723名儿童,发现患变应性鼻炎儿童鼻窦炎的患病率比无变应性鼻炎的儿童要高很多<sup>[69]</sup>。

总而言之,在临床文献中存在一些有吸引人的假说,我们仍然重申十年前所说的:至今为止,仍没有有关感染性鼻-鼻窦炎在人口中发病率,以及有关变应性鼻-鼻窦炎作为其中一种分型的前瞻性报道<sup>[70]</sup>。

#### 4-3-4 幽门螺旋杆菌和喉咽返流

目前,探讨喉咽返流(LPR)和/或幽门螺旋杆菌感染在ARS发病机制中的作用的相关文章很少。更多的文章探讨Hp/LPR在CRS中的作用,但结果没有显著性差异。Wise描述了喉咽返流(通过检测pH值和/或症状评分)与无典型CRS表现的后鼻孔倒流的相关性,后者容易导致急性的细菌感染<sup>[71]</sup>。在一个案例报道中,Denis强调在一个严重蝶窦炎病人的蝶窦中发现幽门螺旋杆菌,并针对幽门螺旋杆菌进行了治疗<sup>[72]</sup>。因此,即使目前没有发现LPR和/或Hp与ARS有何关联,但考虑到发达国家消化道疾病增多,并且酸性反流物和Hp本身可以造成黏膜纤毛损害的事实,这无疑是一个研究方向。

#### 4-3-5 其他危险因素:通气和鼻-胃管

重症监护病房经常会看到一类病人因为经鼻支气管插管<sup>[73]</sup>或鼻饲管的滞留<sup>[76]</sup>而发生鼻窦炎<sup>[73,74]</sup>,最常累及上颌窦。鼻内镜检查有助于发现中鼻道是否有脓液,有条件也可以进行细菌培养。细菌学结果不同于社区获得性病例,分离出厌氧菌的概率更高<sup>[77]</sup>。治疗方面除了调整抗生素外,还包括加强引流,每日做鼻腔冲洗和拔除插管<sup>[78]</sup>。

#### 4-4 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎 (CRS)

与微生物学、诊断和治疗方面的大量信息相比,伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的确切流行病学研究数据少之又少。复习CRS的相关文献发现,要想对其患病率做一个准确的估计较为困难,这与该病的异质性和众多刊物对其诊断的不精确有关。在一项流行病学调查中,作者将CRS定义为一年中有超过三个月的“鼻窦不适”,美国有15.5%的人患有CRS,患病率位列所有慢性疾病第二位<sup>[79]</sup>。另外一项调查也显示美国16%成年人患CRS<sup>[80]</sup>。然而,临床确诊的CRS患病率却要低得多。采用ICD-9编码作为标识符进行查询,患病率只有2%<sup>[81]</sup>。对CRS的最终确诊应该以鼻内镜<sup>[82]</sup>或CT检查<sup>[83]</sup>结果为准,因为CRS诊断通常依赖症状,而将嗅觉障碍剔除在外,这是造成高估的原因<sup>[83]</sup>。大多数全科医师因未接受过鼻内镜操作或相关设备的培训,从而导致对CRS的过度诊断<sup>[84]</sup>。

有趣的是,女性CRS患者的比例明显高于男性(6:4)<sup>[79]</sup>。在加拿大,一项调查通过肯定回答“鼻窦是否经医学专业人士确诊并持续6个月以上”问题来确定CRS,结果显示男性患病率为3.4%,而女性为5.7%<sup>[85]</sup>,患病率随年龄而增长,在20-29和50-59两个年龄段分别为2.7%和6.6%,而60岁以后,又回落到4.7%。在韩国的一项全国性调查中,CRS定义为至少有三种鼻部症状并持续三个月以上,同时鼻内镜下发现鼻息肉和/或中鼻道脓性分泌物,结果显示患病率为1.01%<sup>[86]</sup>,无性别或年龄差异。Gordts等在比利时把非耳鼻咽喉科疾病人群作为全体人群进行调查,6%的人有慢性流涕症状<sup>[87]</sup>。在苏格兰北部和加勒比海耳鼻喉门诊的一项对比研究发现,CRS患病率相似(分别为9.6%和9.3%)<sup>[88]</sup>。暂且忽略CRS在流行病学研究上的缺陷,这些结果表明CRS是一种多病因性常见疾病。下节将对目前公认的CRS各种致病因素进行讨论。

#### 4-5 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎 (CRS) 的相关因素

##### 4-5-1 纤毛受损

正如解剖和病理生理学章节所说,纤毛对于鼻腔清洁和预防慢性炎症起着重要作用,继发性纤毛不动综合症见于慢性鼻-鼻窦炎的病人,虽然恢复需要一些时间,但它应该是可逆

的<sup>[89]</sup>。Kartagener综合症和原发性纤毛不动症患者多合并慢性鼻-鼻窦炎,这类病人通常有长期的呼吸道感染史。在囊性纤维化(CF)病人中,纤毛无法转运粘液,导致纤毛功能障碍,并继发慢性鼻-鼻窦炎,40%CF病人同时患有鼻息肉<sup>[90]</sup>,这些息肉中嗜中性粒细胞多于嗜酸性粒细胞。尽管如此,皮质激素也能取得好的疗效,因为CF病人吸入激素可以抑制嗜中性粒细胞的炎症反应<sup>[91-93]</sup>。

##### 4-5-2 过敏

鼻-鼻窦炎相关文章经常认为特应症(atopy)可能引发鼻窦炎<sup>[54, 94]</sup>,现在推测鼻腔过敏反应性炎症反应能促使具有特应症个体发生慢性鼻-鼻窦炎。两种情况有密切关联,都可以使慢性鼻-鼻窦炎的发病率升高<sup>[95, 96]</sup>。

有观点认为变应性鼻炎导致窦口黏膜肿胀,阻塞窦口,影响通气,造成粘液滞留,引发感染<sup>[97]</sup>。也有很多观点认为鼻腔黏膜是鼻窦黏膜的延续,这也是“鼻-鼻窦炎”这个术语产生的原因<sup>[55]</sup>。对那些认为特应症是感染性鼻-鼻窦炎(慢性和急性)的危险因素的文章进行分析,虽然他们的统计学数据表明在患有持续性鼻窦炎病人中,过敏性疾病的发生率也相对高。但这些研究者都对过敏性疾病有特别兴趣,所以不能排除他们在研究对象选择中有技术偏差<sup>[30, 98-102]</sup>。很多研究报告都提到与特应症相关指标的阳性检出率更多见于慢性鼻-鼻窦炎患者。Benninger报道慢性鼻-鼻窦炎门诊病人皮肤点刺试验阳性率54%<sup>[103]</sup>。在接受鼻窦手术的慢性鼻-鼻窦炎病人中,皮肤点刺试验阳性率从50%到84%不等<sup>[56, 60, 104]</sup>,其中大部分病人(60%)对多种变应原测试敏感<sup>[60]</sup>。早在1975年,Friedman报道在行蝶筛开放术的患者中,94%患特应症<sup>[105]</sup>。

不过,也有一些流行病学研究对过敏在慢性鼻-鼻窦炎发病中的作用提出质疑,花粉症病人在花粉季节感染性鼻-鼻窦炎发病率并没有增高<sup>[70]</sup>。总而言之,流行病学研究数据表明慢性鼻-鼻窦炎病人中变应性鼻炎患病率增高,但是过敏反应对慢性鼻-鼻窦炎的影响仍不清楚。虽然缺乏严谨的流行病学证据说明过敏反应和慢性鼻-鼻窦炎之间的因果关系,但目前已知,忽视过敏反应对慢性鼻-鼻窦炎的影响会降低手术的成功率<sup>[106]</sup>。在接受免疫疗法的过敏病人中,那些认为免疫疗法非常有效的病人都有鼻-鼻窦炎反复发作的病史,大约有一半接受过鼻窦手术的病人认为单靠手术不能完全解决感染反复发作的问题<sup>[106]</sup>。

#### 4-5-3 哮喘

新近证据表明变应性炎症在上、下呼吸道同时存在,应该被认为是一个连续性炎症疾病,因为局部的炎症也能对远处气道产生影响。这方面的讨论和结果见于ARIA文件<sup>[107]</sup>。同一个病人常并发鼻-鼻窦炎和哮喘,但是它们之间的关系并不清楚。关于治疗鼻-鼻窦炎可以减轻哮喘症状从而减少哮喘药物用量的证据主要来自对儿童的研究,这将在下文提及(第9-7章)。总之,对同时患有哮喘和鼻-鼻窦炎的儿童进行鼻窦手术可减轻哮喘症状和减少哮喘药物用量<sup>[108-110]</sup>。

影像学研究表明很多哮喘病人伴有鼻窦黏膜异常<sup>[111,112]</sup>,所有激素依赖型哮喘病人都有鼻窦黏膜CT影像学异常,而在轻到中度哮喘病人,他们的异常率为88%<sup>[113]</sup>。但应该强调的是,在特异性患者中所出现的鼻窦影像学异常,可能是与变应性炎症反应有关,而不是感染性炎症的表现。

#### 4-5-4 免疫缺陷状态

在所有与免疫系统功能异常相关的情况中,先天性免疫缺陷突出表现为幼年发病,这一内容将在儿童CRS部分谈及(7-6章)。免疫系统异常也可能在生命后期出现,CRS也随之发生。在难治性鼻窦炎的回顾性研究中,Chee等发现免疫功能异常的发病率很高<sup>[114]</sup>,对60个病人进行体外T淋巴细胞功能测试,发现55%的患者接触记忆(recall)抗原后出现异常增殖。在他们当中,分别有18%、17%和5%的难治性鼻窦炎患者有免疫球蛋白(Ig)G、A和M的滴度(titres)偏低,而且10%的病人确诊为普通变异型免疫缺陷病,6%的病人为选择性IgA缺乏。当CRS病人对常规保守治疗效果欠佳时,应考虑行免疫功能检查。在一项多层次的研究中,Porter等<sup>[115]</sup>研究HIV阳性人群中耳鼻咽喉科疾病的患病率,发现有超过50%的病人有鼻窦炎,这是HIV阳性病人患病率最高的疾病之一。然而这些结果受到质疑,因为HIV阳性病人和AIDS患者之间鼻-鼻窦症状的严重程度并没有差异,CD4+细胞计数和症状严重程度之间也没有相关性联系。在一项详细的研究中,Garcia-Rodriguez等<sup>[116]</sup>报道了鼻-鼻窦炎在感染HIV病人中的患病率较低(34%),但是CD4表达水平和鼻-鼻窦炎的患病率之间有良好的相关性。非典型病原体,如曲霉菌,铜绿假单胞菌和小孢子菌常在这些病人的病变鼻窦里发现,肿瘤如非霍奇金淋巴瘤,Kaposi肉瘤也会

导致AIDS病人的鼻-鼻窦问题<sup>[117]</sup>。

#### 4-5-5 遗传因素

虽然观察到CRS有家族性,但目前仍未证实哪种遗传异常与CRS相关。然而在CF和原发性纤毛功能障碍(Kartagener's综合症)患者中,遗传因素对CRS的发生起了一定的作用,CF是白种人种最常见的常染色体隐性遗传疾病之一,由第7对染色体的CFTR基因变异引起<sup>[118]</sup>。最常见的F508变异占北欧所有CFTR基因中的70-80%<sup>[119,120]</sup>。CF患者上呼吸道疾病包括CRS和NP,5岁以上患者的发生率为25-40%<sup>[121-124]</sup>。有趣的是,Jorissen等<sup>[125]</sup>发现CF中的F508纯合子是鼻窦疾病的危险因素。Wang认为造成CF的基因突变与普通人群中CRS的发病也有关<sup>[126]</sup>。

#### 4-5-6 妊娠和内分泌状态

大约1/5妊娠妇女出现鼻塞<sup>[127]</sup>,其发病机制还未明确。目前存在几种学说,除了雌激素、孕激素和胎盘生长激素对鼻黏膜的直接作用外,还可能涉及激素的间接作用,例如血管改变。妊娠期鼻炎是否会导致鼻窦炎还没有确切的说法。在一项小样本前瞻性研究中,Sobol等<sup>[128]</sup>报道在妊娠的头三个月,61%的妇女有鼻塞,仅3%有鼻窦炎。在此项研究中,对照组非妊娠妇女的鼻窦炎也呈现相同的发病率。更早期的研究认为妊娠妇女的鼻窦炎发病率非常低,为1.5%<sup>[129]</sup>。也有关于甲状腺功能障碍对CRS的影响的相关研究,但目前反映甲状腺功能低下和CRS患病率之间关系的数据还很少。

#### 4-5-7 局部解剖学因素

某些解剖结构的变异,比如泡状鼻甲、鼻中隔偏曲和钩突移位,可能是CRS发病的潜在危险因素<sup>[130]</sup>。但是,得出该结论的研究将CT影像学表现的黏膜增厚等同于CRS<sup>[131]</sup>,而有资料显示无症状人群中约三分之一都有CT黏膜增厚<sup>[120]</sup>。而Bolger等<sup>[132]</sup>发现CRS和鼻腔骨性解剖异常之间没有必然的联系。Holbrook等发现鼻窦内密度增高、解剖变异和症状评分三者之间没有关联<sup>[133]</sup>。然而,需要指出的是,迄今为止没有一项研究考察过某个特定的解剖结构变异是否影响窦口鼻道复合体的引流。虽然一些研究者认为鼻窦的解剖变异会造成窦口阻塞<sup>[134]</sup>,但另外几项研究指出鼻-鼻窦炎或鼻息肉病人的解剖结构异常的发生率并不高于对照组<sup>[20, 21, 135]</sup>。



还有人推测鼻中隔偏曲可能导致CRS,但是很多研究表明鼻中隔偏曲和CRS的发生无相关性<sup>[136, 137]</sup>,目前仍缺乏客观评价鼻中隔偏曲程度的方法,一些研究指出鼻中隔偏离中线超过3毫米在鼻-鼻窦炎患者中很常见<sup>[138, 139]</sup>,但也有研究结果不支持这种说法<sup>[21, 137, 140]</sup>。综上所述,鼻部解剖结构异常和CRS发病率之间没有明显的因果关系。尽管手术后病人经常自觉鼻-鼻窦症状减轻,但这并不表示解剖异常是引起CRS的病因。

在考虑CRS的病因时,不要忽略牙源性因素。目前无法得到关于牙源性CRS准确的流行病学数据,因为相关文献都只局限于个案报道。

#### 4-5-8 微生物

##### 4-5-8-1 细菌

一般认为CRS是由ARS发展而来,但这一点却从未被证实过,而细菌感染在CRS中的作用也很不清楚。虽然有些作者在中鼻道和鼻窦发现有微生物,但对这些微生物是否在疾病过程中起作用、或者是哪一种微生物在起作用,还存在许多争议。Bhattacharyya (2005)发现从CRS病人患侧鼻腔和正常对侧鼻腔都可以分离出厌氧菌和需氧菌,这使得人们对细菌的致病作用产生怀疑<sup>[141]</sup>。厌氧菌在鼻部感染的普遍性仅次于牙科疾病。

Arouja从86%的CRS病人的中鼻道分泌物中分离出需氧菌,8%为厌氧菌。常见的有金黄色葡萄球菌(36%)、凝固酶阴性葡萄球菌(20%)和肺炎链球菌(17%),细菌培养发现80%的病人中鼻道和上颌窦的微生物菌群是一样的。在健康人群中,最常见的病原菌为凝固酶阴性葡萄球菌(56%)、金黄色葡萄球菌(39%)、肺炎链球菌(9%)<sup>[142]</sup>。一些作者认为,随着慢性病程的发展,需氧菌和兼性厌氧菌逐渐被厌氧菌所替代<sup>[143, 144]</sup>,这种改变是因为抗生素的选择,使得耐药的细菌得以存活,另一方面鼻窦内的氧分压下降和酸度增高,更适合厌氧菌的生长。研究也经常发现多种微生物共同在局部定植,不同的病原体对疾病的具体作用还不太清楚。研究结果证实鼻黏膜上皮细胞内发现有金黄色葡萄球菌,是鼻-鼻窦炎反复复发的高危因素。这种持续性细菌感染现象使鼻窦炎患者对抗生素或手术治疗不敏感<sup>[145]</sup>。

##### 4-5-8-2 真菌

人类鼻窦中可以培养出真菌<sup>[146]</sup>。但一般认为定植在正常的鼻窦里,或者在形成腐生的痈

皮里的真菌并不一定会致病。它们也可能会导致一系列病理改变,如从非侵袭性真菌球到侵袭性、消耗性疾病<sup>[147]</sup>。

到目前为止,一个有趣的观点是真菌性鼻窦炎是由空气中真菌抗原所引发的鼻-鼻窦黏膜炎症反应所致。1999年,有人提出,大多数CRS患者表现为嗜酸性粒细胞浸润,并在组织学或细菌培养中发现真菌<sup>[148]</sup>。这一推论源于一项前瞻性研究中,作者采用了新的培养技术并发现在210名CRS病人中,有202名(96%)真菌培养阳性<sup>[148]</sup>。与对照组比较,I型过敏反应的发生率并没有增加。有人提出用嗜酸性粒细胞性慢性鼻-鼻窦炎“取代先前的变应性慢性鼻-鼻窦炎”。但采用这项新的培养技术后,在对照组中也呈现相同的真菌培养阳性结果<sup>[149]</sup>。

Pant等认为不论是否在黏液中发现真菌,真菌特异性免疫反应以血清IgG3,而不是IgE为特征。采用这种方法,他们发现CRS伴有黏液中嗜酸性粒细胞增多患者,和变应性真菌性鼻-鼻窦炎患者之间没有任何差别<sup>[150]</sup>。

有些学者认为某些个体中存在的嗜酸性粒细胞性炎症反应可能是由非IgE介导的针对真菌孢子的免疫应答机制引起的<sup>[151]</sup>。Shin等发现,与对照组比较,CRS病人对常见的由空气传播的真菌,特别是对支链孢菌(链格孢属?)有过度的体液和TH1、TH2细胞免疫反应。而此类患者I型过敏反应发生率未见增加<sup>[152]</sup>。其它研究发现,真菌检测结果与CRS临床体征或嗜酸性粒细胞增多之间无明显相关性<sup>[153]</sup>,采用定量PCR技术,慢性鼻-鼻窦炎组和对照组的真菌阳性检出率达都为46%<sup>[154]</sup>。

采用不同的染色和培养技术,可以从鼻窦炎患者的窦腔内分离出一系列真菌<sup>[148, 149]</sup>,但是真菌的存在并不证明它们就是疾病发生或持续存在的病原体,因为这些患者窦腔内同时也分离出细菌。局部或全身应用抗真菌药并非对CRS病人一定有效<sup>[155, 156]</sup>。

##### 4-5-9 “骨炎”-骨的作用

在CRS病人的CT片上,经常可以看到炎症局部骨密度增高或不规则的骨质增厚,这可能是慢性炎症的标志<sup>[157]</sup>。但是在严重CRS病例的起始阶段观察到的现象却经常是筛窦骨性分隔变薄。虽然目前仍未在CRS病人和动物模型的骨质中分离出细菌,不规则的骨质增厚仍被认为是骨质炎症的标志,并可能导致黏膜炎症持续存在<sup>[158]</sup>。

在兔的研究中, 不仅与病变上颌窦毗邻的骨质受累, 炎症还会通过哈佛氏管(Haversian canals)传播, 导致远离原发部位的骨质发生骨髓炎样改变<sup>[159,160]</sup>。这些改变如果能进一步在病人身上得到证实, 将在某种程度上解释为什么CRS对治疗相对不敏感。

#### 4-5-10 环境因素

在加拿大, 吸烟与鼻-鼻窦炎患病率增高相关<sup>[85]</sup>。但是在韩国的全国普查中这一结果并没有得到证实<sup>[86]</sup>。毫无疑问, 一些生活方式会影响鼻-鼻窦炎的慢性炎性过程, 例如低收入群体的CRS患病率高<sup>[85]</sup>。虽然体外试验证明, 污染对呼吸道上皮有毒性作用, 但还没有确切证据表明污染物质和毒素, 如臭氧, 对CRS的致病作用。

#### 4-5-11 医源性因素

在CRS的危险因素中, 医源性因素不能忽略, 它们可能导致鼻窦手术的失败。鼻窦内黏液囊肿的增加可能和鼻内镜的手术增加有关。42例有黏液囊肿的病人中, 11例在发病前2年内有手术史<sup>[161]</sup>。手术失败的另一个原因可能是黏液的再循环, 即黏液从上颌窦自然开口流出, 又从手术的上颌窦开窗口重新流入上颌窦内, 增加了鼻窦持续感染的危险<sup>[162]</sup>。

#### 4-5-12 幽门螺旋杆菌和喉咽返流

大概有11%<sup>[163]</sup>到33%<sup>[164]</sup>的CRS患者鼻窦标本中检测到幽门螺旋杆菌DNA, 而对照组则呈阴性结果。然而在ARS中, 并未证明幽门螺旋杆菌与炎症的发生存在因果关系。

#### 4-6 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

关于鼻息肉(NP)的流行病报道都是建立在鼻内镜检查和/或问卷调查基础上。大的鼻息肉经前鼻镜检查可以发现, 而对于一些小息肉, 鼻内镜检查是必需的。鼻内镜检查可视为准确统计鼻息肉患病率的先决条件, 因为并非所有自认为有鼻息肉的患者在鼻内镜下都可见到息肉<sup>[165]</sup>。因此问卷调查得出的鼻息肉患病率可能高于准确值。最近, 法国的一个耳鼻咽喉专家小组详细制定了一份敏感度和特异性为90%的诊断问卷/推算方法<sup>[166]</sup>。

流行病学研究必须对临床无症状、非临床期的NP和有症状的NP进行区分。无症状的息肉可能是一过性或持续性的, 直到接受临床检查时才被发现; 另一方面, 有症状的息肉也可能

未被确诊, 这可能是由于前鼻镜检查漏诊或病人未就诊。实际上, 三分之一伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎病人并没有因为鼻-鼻窦症状就医<sup>[167]</sup>。与那些未寻求诊疗的伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者相比, 积极寻求治疗患者的息肉组织一般比较大, 鼻腔吸气流速峰值下降更明显, 嗅觉损害也更为严重<sup>[168]</sup>。

在瑞典的Skovde, Johansson等<sup>[165]</sup>报道当地人鼻息肉的患病率是2.7%, 在这项研究中, 鼻息肉的诊断主要依靠鼻内镜检查, 并以男性(男女之比2.2: 1)、老年人(60岁及60岁以上老年人患病率为5%)和哮喘者多见。在韩国的一项全国性调查发现, 经鼻内镜检查确诊为鼻息肉的病例占总人口的0.5%<sup>[136]</sup>。根据芬兰的一项邮寄问卷调查, Hedman等<sup>[32]</sup>发现大约4.3%成人对他们的鼻腔是否存在息肉这个问题给予肯定的回答。Kloosek等<sup>[167]</sup>通过疾病特异性问卷调查报道鼻息肉在法国的患病率为2.1%。

在尸体解剖研究中, 前鼻镜检查发现2%有鼻息肉<sup>[169]</sup>; 去除鼻腔-筛房阻塞物, 19具尸体中发现5具有鼻息肉<sup>[170]</sup>; 经鼻内镜鼻窦手术31具尸体中42%发现有鼻息肉<sup>[171]</sup>。在Larsen和Tos的三次尸检研究中, 年龄的中位数从70到79岁。从这些尸检研究报告中可以得出一个结论, 即相当多的鼻息肉患者因为没有自觉症状而未就医, 或者说鼻息肉的诊断经常被医生忽略。

有文献认为0.2%到1%的病人在某些阶段患有鼻息肉<sup>[172]</sup>。Larsen和Tos<sup>[173]</sup>的一项关于有症状的鼻息肉发病率的前瞻性研究中发现, 男女发病率分别为: 0.86和0.39/千人/年。发病率随年龄增大而增高, 最高峰年龄组为50-59岁, 男女发病率分别为: 1.68和0.82/千人/年。在回顾1977年美国一些医院及过敏反应门诊近5000例患者档案中, 鼻息肉的患病率为4.2%<sup>[174]</sup>, 在哮喘患者中鼻息肉的患病率高达6.7%。

总而言之, 鼻息肉可发生于所有种族, 发病率随年龄增高而增高<sup>[167, 175-178]</sup>, 平均发病年龄约为42岁, 这比哮喘的平均发病年龄大7岁<sup>[179-181]</sup>。除Settipane<sup>[174]</sup>和Kloosek<sup>[167]</sup>的研究外, 其它研究得出鼻息肉少见于20岁以下年轻人<sup>[182]</sup>, 男性较女性多见<sup>[32,173,183]</sup>。

#### 4-7 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的相关因素

##### 4-7-1 过敏反应

和正常对照组相比<sup>[172]</sup>, 0.5~4.5%的变应性鼻炎病人伴有鼻息肉<sup>[34,35,184]</sup>。儿童伴有鼻息肉的

慢性鼻-鼻窦炎患病率为0.1%<sup>[34]</sup>。Kern发现变应性疾病患者中25.6%伴有鼻息肉，而健康对照组则为3.9%<sup>[185]</sup>。另一方面，鼻息肉患者中过敏反应的发生率有很大的差异，从10%<sup>[186]</sup>到54%<sup>[187]</sup>、64%<sup>[188]</sup>不等。很多研究认为过敏反应在鼻息肉患者中高发，也有些研究否认这一观点<sup>[34,184,189-191]</sup>。

最近Bachert等<sup>[192]</sup>发现总IgE和特异性IgE水平与鼻息肉中的嗜酸性粒细胞浸润存在相关性，和皮肤点刺实验结果不相关。尽管食物抗原皮内试验被认为不够可靠，但是在鼻息肉患者中该试验结果阳性的占70%<sup>[193]</sup>和81%<sup>[194]</sup>，而对照组阳性率为34%和11%。根据问卷调查，22%<sup>[167]</sup>和31%<sup>[177]</sup>的鼻息肉患者伴有食物过敏，这一数据很明显高于非鼻息肉对照组<sup>[167]</sup>。Pang等发现在鼻息肉患者中食物抗原皮内试验结果的阳性率（81%）<sup>[167]</sup>，明显高于一个小样本对照组（11%）<sup>[194]</sup>。总之，食物过敏在鼻息肉的发生和发展中所起的作用需待进一步研究。

#### 4-7-2 哮喘

小部分鼻息肉患者往往合并有支气管症状<sup>[195]</sup>。鼻息肉病人的喘息和呼吸不适发生率分别为31%和42%，在鼻息肉患者中哮喘的发生率为26%，而对照组则为6%<sup>[167]</sup>。另外，7%的哮喘患者合并鼻息肉<sup>[34]</sup>，在非特应性哮喘（皮肤点刺试验阴性、总IgE和特异性IgE阴性）和特应性哮喘患者中鼻息肉的发病率分别为13%和5%<sup>[182]</sup>。10—15%的迟发性哮喘和鼻息肉的发生有关<sup>[34]</sup>。在同时患有鼻息肉、慢性鼻-鼻窦炎和哮喘的病人中，先发生哮喘的占69%，鼻息肉在随后9—13年内出现，在阿司匹林诱发性哮喘病例中，鼻息肉常在随后的两年内出现<sup>[196]</sup>。10%的病人鼻息肉和哮喘同时发生，其余病例为先发生息肉，哮喘在随后的2-12年内出现<sup>[155]</sup>。虽然合并鼻息肉和哮喘的女性是男性的2倍，但是总体来说鼻息肉的患病率男性是女性的2倍，鼻息肉女性患者并发哮喘的机率是男性的1.6倍，并发变应性鼻炎的机率是男性的2.7倍<sup>[178]</sup>。

#### 4-7-3 阿司匹林敏感

36~96%阿司匹林敏感患者同时合并鼻息肉和慢性鼻-鼻窦炎<sup>[35, 182, 197-202]</sup>，约有96%的病人出现鼻窦影像学改变<sup>[203]</sup>。同时患有阿司匹林敏感、哮喘和鼻息肉的病人，通常是非特应性

的，40岁以上年龄段患病率明显增加。合并阿司匹林敏感、哮喘和鼻息肉的儿童，鼻-鼻窦炎的患病率明显高于对照组<sup>[204]</sup>。在遗传方面，有报道认为HLA A1/B8在哮喘和阿司匹林过敏病人中表达更高<sup>[205]</sup>，Klossek等<sup>[167]</sup>在10,033位患者中未发现性别差异。Zhang报道大多数阿司匹林敏感的鼻息肉患者可发现有肠毒素特异性IgE抗体<sup>[206]</sup>。

#### 4-7-4 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的遗传学致病因素

虽然鼻息肉的发病机制还不清楚，有一些报道提示可能有遗传性因素的潜在影响。这一观点被一些临床数据和遗传学研究所支持。本节所涉及的鼻息肉不包括囊性纤维化（CF）中的鼻息肉，因为这是一种由于基因变异引起的，并累及多系统的遗传性疾病，主要表现为氯离子的跨膜转运和脱水分泌功能障碍。

##### 4-7-4-1 家族和孪生子的研究

有趣的是鼻息肉通常具有家族性，从而提示鼻息肉的发病与遗传因素或相关的环境因素有关。Rugina等发现224名息肉病人中超过一半（52%）有家族史<sup>[177]</sup>。此项研究中的鼻息肉是由ENT专科医生检查或行鼻窦手术时确诊的。在此之前Greisner等<sup>[86]</sup>报道，一组成人鼻息肉患者（50人）中，有家族史的占14%。这些结果显示鼻息肉的发病机制中可能存在遗传因素。

研究同卵双胞胎发现，并不是两人都会患鼻息肉，这提示环境因素对鼻息肉的发生可能起到一定的作用<sup>[207,208]</sup>。当然也有同卵双胞胎患鼻息肉的个案报道，但考虑到鼻息肉的发病率，实际数据应该远高于个案报道<sup>[209]</sup>。

##### 4-7-4-2 连锁分析和相关研究

在文献报道中，某些研究提出了与鼻息肉临床分型和相关的候选基因多态性之间的连锁关系。Karjalainen等人报道与普通的G/G基因型比较，在IL-1A（IL-1alpha）编码基因的第五个外显子的+4845位点上有单个由G转换成T多态现象的人较少患鼻息肉<sup>[210]</sup>。在另一项韩国人口研究中发现，IL-4（IL-4/-590 C-T）的多态性，一种在IgE介导的变应性疾病中起重要作用的基因变异，与抑制鼻息肉形成的保护机制有关<sup>[211]</sup>。



大量的基因相关性研究发现特定HLA(人类白细胞抗原)等位基因和鼻息肉间有着一定的相关性。HLA是位于人类6号染色体上编码细胞表面抗原呈递蛋白的主要组织相容性复合物(MHC)区域中一组基因的总称。Luxenberger等<sup>[212]</sup>认为HLA-A74和鼻息肉相关。而Molnar-Gabor等<sup>[213]</sup>报导带有HLA-DR7-DQA1\*0201和HLA-DR7-DQB1\*0202单倍体人群患鼻息肉的概率比普通人群高2~3倍。而带有HLA-DQA1\*0201-DQB1\*0201单倍体人群的患病率则更高达5.53倍<sup>[214]</sup>。尽管多种HLA等位基因与鼻息肉发病有关,但其易感性受种族的影响。在墨西哥混血人群中,鼻息肉患者的HLA-DRB1\*03等位基因和HLA-DRB1\*04等位基因的出现比健康对照组更频繁<sup>[215]</sup>。

#### 4-7-4-3 鼻息肉中的多基因表达

鼻息肉黏膜炎症的发生和发展与多种基因和单核苷酸多态性有关。这些基因的产物决定了疾病的进程,比如免疫调节或免疫病生机制、炎性细胞(淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞)的发育、激活、迁移和寿命、粘附分子的表达、细胞因子的合成、细胞表面受体的表达,调控纤维化和上皮重塑的过程。

很多研究对鼻息肉中的基因表达模式进行研究,包括疾病相关敏感性基因和基因型标志的主要组成成分(表4-1)。随着基因芯片技术的发展,目前已经发现了超过10,000种已知的和新的基因。最近的一项研究表明,与蝶窦黏膜相比较,在鼻息肉组织中有192种基因的表达至少上调了两倍,而156种基因表达下降至少50%<sup>[216]</sup>。另一项研究中<sup>[217]</sup>,基因芯片技术被用来观察491种免疫相关基因在鼻息肉中的表达,研究结果表明在鼻息肉中有87种免疫相关性基因差异表达,有15种基因在息肉组和对照组(鼻甲)均有差异表达。这些看似互相矛盾的研究结果可能与鼻息肉炎性细胞的异质性及研究设计和分析方法的差别有关。除此之外,在许多研究中,突变基因在鼻息肉发病机制中的作用还未得到肯定。

基因产物的表达在多种水平上受到调控,例如在复制、mRNA转录、翻译、磷酸化和降解过程中。尽管一些研究指出鼻息肉与某些多态性和基因型相关,当前提供的数据仍较模糊。同许多常见的疾病类似,遗传基因变异看似关键,但大部分仍不清楚。未来的研究需要确定关键基因在鼻息肉形成和发展中的作用,观察影响该疾病综合特征的遗传和环境因素之间的相互作用。识别鼻息肉发病的条件基因和

突变子,对促进其预防、诊断和治疗起重要作用。

#### 4-7-5 环境因素

环境因素对伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的作⽤还不明确。病人生活习惯和工作环境并未导致患病率上的差异<sup>[177]</sup>。一项研究发现,吸烟人群的鼻息肉患病率比普通人群低(分别为15%和35%)<sup>[177]</sup>,然而这个结果并未得到其他研究的证实<sup>[167]</sup>。另一项研究报道燃烧木材作为主要热源与鼻息肉的发病有关<sup>[218]</sup>。

### 4-8 儿童鼻-鼻窦炎的流行病学和致病因素

#### 4-8-1 流行病学

儿童鼻窦炎的前瞻性研究很少(表4.1)。Maresh和Washburn<sup>[219]</sup>首次在此方面进行了纵向研究。他们对100名健康儿童从出生到性成熟进行随访,随访内容包括病史、体检、前后位鼻窦平片,每年四次。儿童的前后位平片仅提供上颌窦的影像信息。在1到6岁儿童中,影像学表现有“病变”鼻窦的概率相对稳定,为30%,而6岁到12岁的儿童中,这个比率下降到约15%。窦腔的大小变异较常见,与感染无关。如果两周前有过上呼吸道感染(“URTI”)史,少于50%的患者表现窦腔正常。扁桃体切除术对窦腔影像学无明显影响。

CT扫描的应用,人们就清楚地发现,儿童流涕不仅是因为自限性鼻炎和腺样体肥大,在大部分的病例中,鼻窦也有受累,有慢性脓涕史和鼻塞史的儿童CT扫描显示64%累及鼻窦<sup>[220]</sup>。在一项MRI研究中发现鼻窦炎的患病率在非耳鼻咽喉科儿童中为45%<sup>[187]</sup>,有鼻塞症状时为50%,在鼻镜检查发现双侧鼻黏膜水肿时为80%,近期上呼吸道感染(URI)时为81%,有脓性分泌物时则为100%。Kristo等人在24名学龄儿童的MRI中也发现相近的患病率(50%)<sup>[221]</sup>。随访6-7个月,超过一半的儿童MRI的异常表现在没有任何干预的情况下出现缓解或改善。24名学龄儿童的MRI中也发现相近的患病率(50%)<sup>[221]</sup>。随访6-7个月,超过一半的儿童MRI的异常表现在没有任何干预的情况下出现缓解或改善。

因此,幼龄儿童的CRS有一定的自愈倾向,一般在6到8岁以后痊愈。关于大龄儿童鼻-鼻窦炎患病率有降低趋势的说法也被其它作者所证实<sup>[223]</sup>。

#### 4-8-2 致病因素

包括日常护理<sup>[224,225]</sup>、鼻阻塞和被动吸烟<sup>[226-228]</sup>。母乳喂养的保护作用未被证实<sup>[229,230]</sup>。城市空气污染导致圣保罗的1000名7~14岁学龄儿童鼻炎、鼻窦炎和上呼吸道感染的患病率远高于1000名乡镇儿童<sup>[231]</sup>。伴有扁桃体炎和分泌性中耳炎的儿童比没有这些疾病的儿童更易患鼻窦炎，这表明免疫缺陷机制参与了鼻窦炎的发病<sup>[232]</sup>。CRS在黏膜纤毛功能障碍的儿童中很常见，如囊性纤维化（常合并鼻息肉）、原发性纤毛不动综合征和体液免疫缺陷的患儿<sup>[233]</sup>。CRS患儿中CF基因的杂合子发生率远高于预期值，提示其可能是致病因素之一<sup>[234]</sup>。鼻腔外侧壁的解剖学变异在儿童也很常见，但是和鼻窦炎无特定关系<sup>[235]</sup>。

#### 4-9 结论

回顾现有的文献发现，关于急性鼻-鼻窦炎、伴和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的准确的流行病学资料还是太少，特别是在欧洲国家，因此有必要通过大宗的流行病学研究来探讨它们的患病率和发病率。只有使用标准化的ARS、CRS和NP概念及明确的研究纳入标准，我们才可能获得准确的流行病学数据，阐明CRS和鼻息肉自然病程、种族和遗传背景对它们的影响以及发病的相关因素。为了在诊疗策略的制定方面取得更大的进展，这些研究急需开展。

表4-1. 儿童鼻-鼻窦炎的流行病学研究

作者/年份	研究对象	检查方法	结果	结论
Maresh, Washburn 1940 <sup>[219]</sup>	100名健康儿童从出生随访到成熟	ENT检查和前后位鼻窦X平片	30%鼻窦平片有异常表现；两周前有上呼吸道感染（URTI）史的病例，鼻窦平片异常率>50%	较高的异常率，所采用的检查技术可能过高或过低估计异常率
Bagatsch 1980 <sup>[222]</sup>	Rostock地区的24000名儿童随访1年		一年内一次或一次以上URTI： 0-2岁：84% 4-6岁：74% >7岁：80%	11月至2月（发病率）增加



## 5. 伴/不伴鼻息肉的急、慢性鼻-鼻窦炎的炎性机制

### 5-1 前言

鼻-鼻窦炎是一个多因素疾病，有许多不同的病因和发病机制，实际上可能是由几种疾病组成的一个整体。反复发作的急性鼻-鼻窦炎是否会发展成为慢性鼻-鼻窦炎或者鼻息肉，还是这三者各自独立，目前仍不清楚。所有这三种情况都可以称之为鼻-鼻窦炎，即“鼻和鼻窦的炎症”，但是出于教学和今后的临床、科研目的，三者必须予以区分。为此，我们将之分为急性鼻-鼻窦炎，不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎，并删除以前“增生性慢性鼻-鼻窦炎”的错误定义，它可能包含在慢性鼻-鼻窦炎里，也可能是慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉二者的交叉部分。

### 5-2 急性鼻-鼻窦炎

由于在该病的不同进程中获取黏膜标本存在着很大的困难，对急性鼻-鼻窦炎的发病机制的研究仍处于探索中。人类和动物的病毒性鼻-鼻窦炎实验模型已经建立，然而细菌性实验模型很少<sup>[236-238]</sup>。普通感冒由于机械性、体液和细胞免疫防御功能受损及上皮破坏，导致有并发条件致病菌感染的可能。这个反应过程常被描述为以下两阶段：1、由黏液及其内容物（例如：溶菌酶和防御素）起重要作用的非特异性阶段；2、随后而来的免疫反应和炎症反应阶段。普通感冒常短期存在，疾病高峰常出现在48小时；细菌感染过程较长。先前的研究已经证实某些病毒和细菌感染会优先联合，例如流感病毒A和链球菌，HRV-14和肺炎链球菌感染<sup>[239]</sup>。二重感染的机制和病毒复制与细菌的粘附相关。然而普通感冒最常见的鼻病毒与大部分上皮破坏和免疫抑制均无关，最初的机制可能涉及到IL-6和IL-8的释放和ICAM的高表达。

#### 5-2-1 组织病理学：炎性细胞和炎性介质

从多篇个案和一项以10例伴有并发症的ARS患者的研究报道中发现，中性粒细胞主要存在于黏膜和鼻窦液体中<sup>[240]</sup>，上皮细胞是接触细菌和病毒的第一道防线，它们释放和表达不同的介质和受体以激发不同的病毒清除机制。最近实验诱导的兔子细菌性（假单胞菌）鼻窦炎模型证实了生物膜的存在<sup>[241]</sup>。

#### 5-2-1-1 上皮细胞

尚没有特异性试验证实上皮细胞在急性鼻-鼻窦炎中的作用。在病毒性鼻-鼻窦炎的实验模型中，可观察到上皮细胞的损伤。体外试验接种鼻病毒后发现IL-6的释放<sup>[242]</sup>。接触到人类鼻病毒的上皮细胞表达细胞内粘附分子-1（ICAM-1），后者属于免疫球蛋白超基因家族。膜型（m-ICAM）和参与体液循环为分离型粘附分子（s-ICAM）都可以在普通感冒中检测到，而且在离体实验中发现，上述两种细胞内粘附分子均由上皮细胞所表达。

#### 5-2-1-2 粒细胞

中性粒细胞参与蛋白酶降解蛋白的过程<sup>[244]</sup>。体外实验中发现，白细胞在肺炎链球菌引起的鼻-鼻窦炎中产生乳酸<sup>[245]</sup>。中性粒细胞还可能是IL-8和TNF- $\alpha$ 的来源<sup>[246]</sup>。

#### 5-2-1-3 T淋巴细胞

在急性鼻-鼻窦炎中，T淋巴细胞受到诸如IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎因子的刺激<sup>[247]</sup>。抗原刺激的Th2细胞在对肺炎链球菌感染的过敏小鼠模型的增强反应中被激活<sup>[236]</sup>。

#### 5-2-1-4 细胞因子

与对照组（n=7）比较，急性鼻-鼻窦炎患者（n=10）的上颌窦黏膜标本IL-8的浓度显著升高<sup>[240]</sup>。IL-8属于CXC类趋化因子系列，通常在鼻腔黏膜内合成，是一种作用较强的中性粒细胞趋化蛋白<sup>[247]</sup>。尽管未达到统计学显著意义，但IL-1 $\beta$ 和IL-6升高，而其他细胞因子如GM-CSF，IL-5和IL-4则没有上调。另一项研究证实，有一些特异性的细胞因子在急性鼻-鼻窦炎中表达更多，如IL-12、IL-4、IL-10、IL-13<sup>[248]</sup>。最近研究中将急性鼻-鼻窦炎与正常对照组和变应性鼻炎组相比较，发现鼻腔灌洗液中的IL-8、TNF- $\alpha$ 和总蛋白有所增加<sup>[246]</sup>。由急性鼻-鼻窦炎鼻冲洗液中获得的细胞因子类型和自然获得的病毒性鼻炎的细胞因子类型类似<sup>[249]</sup>。

#### 5-2-1-5 粘附分子

人类鼻病毒利用ICAM-1作为其细胞受体<sup>[250]</sup>，而ICAM的表达由促炎因子所介导<sup>[251]</sup>。

## 5-2-1-6 神经介质

尚无文献报道神经系统在急性鼻-鼻窦炎中的作用，这需要进一步的研究<sup>[252]</sup>。人类轴突反应被认为是一种即时的黏膜防御机制，但是在急性鼻-鼻窦炎中尚未展开详细的研究<sup>[253]</sup>。

表5-1. ARS的炎性细胞和介质

作者/年份	组织/病人	细胞	介质	技术	结论
Rudack 1998 <sup>[240]</sup>	鼻窦黏膜/ARS行手术的病人	没有	IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-5	ELISA	ARS期间IL-8, IL-1 $\beta$ 和IL-6增高
Ramadan 2002 <sup>[237]</sup>	病毒性ARS 呼肠病毒	B细胞 T细胞	没有	组织学	在D14和D21确定了迟发性的免疫反应后, B细胞和T细胞仍有相互作用。
Passariello 2002 <sup>[239]</sup>	肺囊虫的上皮细胞培养		IL-6, IL-8, ICAM-1	ELISA	细胞因子和ICAM-1的作用使HRV加速金黄色葡萄球菌的内化
Yu 2004 <sup>[236]</sup>	小鼠: 肺炎链球菌感染诱导的ARS和易过敏个体	嗜酸性粒细胞, 多形核细胞		组织学	在实验性ARS的模型中, 干扰了TH <sub>2</sub> 细胞的免疫应答
Riechelmann 2005 <sup>[248]</sup>	人ARS的鼻腔分泌物	假单胞菌感染	IL-12, IL-4, IL-10, IL-13	IHC	区分ARS和CRS的介质: IL-12, IL-4, IL-10, IL-13
Perloff 2005 <sup>[241]</sup>	兔上颌窦黏膜		没有	电镜	上颌窦黏膜上见生物膜
Khoury 2006 <sup>[238]</sup>	小鼠感染肺炎链球菌的鼻-鼻窦黏膜	T淋巴细胞 嗜酸性粒细胞	细菌计数	鼻腔冲洗	致敏状态下细菌计数增加

### 5-3 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

#### 5-3-1 组织病理学和炎性细胞

对慢性鼻-鼻窦炎病人手术中获得的鼻窦积液分析,最主要的炎性细胞是嗜中性粒细胞,这和急性鼻-鼻窦炎的结果一样,但也有少量的嗜酸性粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞<sup>[254-255]</sup>。慢性鼻-鼻窦炎的黏膜特征是基底膜增厚,杯状细胞增生,上皮下水肿和单核细胞浸润。最近对嗜酸性粒细胞的比例(每个视野计数1000个炎性细胞)研究发现,在31个未经治疗的不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎病人中,嗜酸性粒细胞比例少于10%(平均为2%),而123个未经治疗的鼻息肉病人,108个超过10%(平均约为50%)<sup>[256]</sup>。这个结果说明嗜酸性粒细胞不是不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的标志,这些鼻窦疾病的病生过程有许多不同。

##### 5-3-1-1 淋巴细胞

T细胞,尤其是CD4+T辅助细胞,在慢性鼻-鼻窦炎的炎症初始阶段和调节过程中起主要作用<sup>[257]</sup>。慢性鼻-鼻窦炎中的上皮细胞表达功能性B7共刺激分子(B7-H1, B7-H2, B7-H3和B7-DC),并可能调节黏膜表面的淋巴细胞活性<sup>[258]</sup>。

##### 5-3-1-2 嗜酸性粒细胞

大量报道认为CRS组织中嗜酸性粒细胞增多是炎症的标志<sup>[259]</sup>,也提示病情的严重性<sup>[260]</sup>和预后<sup>[261]</sup>。CRS伴有3-硝基酪氨酸的形成,后者大部分受限于嗜酸性粒细胞<sup>[262]</sup>,Br-Tyr(溴-酪氨酸)主要是通过嗜酸性粒细胞过氧化物酶催化损伤组织所形成的分子标记物,可以作为鼻窦疾病活动期和健康黏膜鉴别的一个客观指标<sup>[263]</sup>。然而,与成人相比,儿童CRS患者的组织切片中很少发现有嗜酸性粒细胞性炎症、基底膜增厚和粘液腺增生,见第九章<sup>[264]</sup>。

CRS中嗜酸性粒细胞炎症和真菌的存在及两者间的关系是目前很受关注的研究热点<sup>[148-149]</sup>。粘液细胞学分析发现嗜酸性粒细胞浸润与临床诊断、细胞学上真菌成分的存在和血清IgE之间存在联系<sup>[265]</sup>。真菌培养、中鼻道嗜酸性粒细胞浸润和CRS的临床表现三者之间没有发现存在关联<sup>[266]</sup>。曲霉菌感染的鼠科CRS模型中,也发现了慢性嗜酸性粒细胞炎症的应答,

类似人类的嗜酸性粒细胞疾病<sup>[267]</sup>。

与鼻息肉相比,CRS的嗜酸性粒细胞标记物[嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞活化趋化因子(eotaxin)和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)]表达水平较低<sup>[268,269]</sup>,圆形细胞浸润、嗜酸性粒细胞和浆细胞在CRS和鼻息肉病人中也有区别<sup>[270]</sup>。所有这些研究提示,伴有或不伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎可能是完全不同的两种疾病,尽管通常也被认为是不同程度的炎症。

##### 5-3-1-3 巨噬细胞(CD68+细胞)

CRS和鼻息肉中巨噬细胞的数量增加,并有不同的表型<sup>[269]</sup>。巨噬细胞甘露糖受体(MMR)起吞噬异物和在促炎机制中发挥信号转导的作用,MMR在CRS中的表达远高于鼻息肉组和正常对照组,提示可能在CRS的免疫反应中起重要作用<sup>[271]</sup>。

##### 5-3-1-4 肥大细胞

肥大细胞(纤维蛋白溶酶)和嗜酸性粒细胞(ECP)与变应性和非变应性慢性鼻炎症性疾病,包括CRS均有关系<sup>[272]</sup>。肥大细胞、嗜酸性粒细胞和IgE阳性细胞数目在CRS病人中高于对照组<sup>[273]</sup>。

##### 5-3-1-5 中性粒细胞

在一项研究中,CRS组织中浸润的细胞主要是淋巴细胞和中性粒细胞<sup>[274]</sup>。在另一项研究中,哮喘病人的中鼻道分泌物以嗜酸性粒细胞为主,而小气道疾病的病人鼻腔细胞学检查显示以中性粒细胞浸润为主。他们和肺功能的关系提示CRS可能会累及下呼吸道<sup>[266]</sup>。

#### 5-3-2 病理机制和炎症介质

与对照组(主要来自于下鼻甲的组织)相比,CRS患者中多种炎症介质和因子的表达增高,包括IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-3, GM-CSF, ICAM-1, MPO和ECP<sup>[275-281]</sup>。有趣的是,VCAM-1(与选择性嗜酸性粒细胞募集有关的粘附分子)和IL-5(嗜酸性粒细胞存活和激活的关键细胞因子)水平并没有升高<sup>[278, 280]</sup>,这些因子的增加在病毒性鼻炎或者ARS中均有类似发现,除了ECP少量但有显著意义的增加,这和鼻息肉病的炎症因子谱有所不同。

表5-2. 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的炎性细胞

作者/年份	组织/病人	细胞类型	技术	结论
Bernardes 2004 <sup>[262]</sup>	鼻-鼻窦黏 (CRS) 健康鼻黏膜	嗜酸性粒细胞	IHC	CRS: 嗜酸性粒细胞激活增加
Claeys, 2004 <sup>[276]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (伴和 不伴鼻息肉的CRS)	巨噬细胞	逆转录PCR	不伴NP的CRS: MMRmRNA的表达 比NP和对照组高
Chan, 2004 <sup>[264]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (儿童&成 人CRS)	嗜酸性粒细胞 淋巴细胞	组织学 UnicAP系统	儿童CRS的嗜酸性粒细胞炎症比 成人轻。
Kramer, 2004 <sup>[272]</sup>	鼻腔分泌物 (CRS病人)	肥大细胞	T淋巴细胞	肥大细胞参与CRS的炎症
Muluk, 2004 <sup>[267]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (CRS)	健康鼻甲	IHC	IHC CRS: T淋巴细胞数目增高
Rudack 2004 <sup>[276]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (CRS)	中性粒细胞	IHC	中性粒细胞在CRS炎症中占优势
Kim, 2005 <sup>[268]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	原代鼻上皮细胞	IHC	功能性B7共刺激因子的表达
Polzehl, 2005 <sup>[270]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (伴和不伴 鼻息肉的CRS)	嗜酸性粒细胞, 肥大 细胞, 巨噬细胞, B细胞, T细胞	IHC	两个实验组炎症细胞的浸润有 差异
Ragab, 2005 <sup>[266]</sup>	中鼻道冲洗 (CRS)	中性粒细胞	鼻细胞学	小气道疾病的鼻黏膜中中性粒 细胞占优势
Seiberling, 2005 <sup>[277]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (伴和不伴 鼻息肉的CRS)	嗜酸性粒细胞	组织学,ELISA	不伴NP的CRS: 嗜酸性粒细胞炎 症的水平比伴有NP的CRS低
Carney, 2006 <sup>[273]</sup>	漏斗处的鼻-鼻窦黏膜 (CRS)	肥大细胞	IHC	CRS: 与对照组相比肥大细胞数 目增加
Citardi, 2006 <sup>[265]</sup>	鼻黏膜 (CRS &健康对照 者)	嗜酸性粒细胞	质谱学	CRS:嗜酸性粒细胞激活增加
Hafidh, 2006 <sup>[269]</sup>	鼻黏膜 (CRS病人&健康 对照)	真菌孢子 (粘液) 嗜酸性粒细胞 (细胞 学)	组织学	CRS: 鼻嗜酸性粒细胞增多和真 菌的存在相关
Lindsay, 2006 <sup>[267]</sup>	烟曲霉菌致敏小鼠	嗜酸性粒细胞	组织学	CRS小鼠模型: 嗜酸性粒细胞炎 症和在人类CRS中的类似
Ragab, 2006 <sup>[183]</sup>	FESS期间鼻冲洗 (CRS)	嗜酸性粒细胞	组织学 (H&E, GMS)	CRS:真菌培养和嗜酸性粒细胞 增多、临床特征间没关系
Van Zele, 2006 <sup>[269]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (伴有和不 伴息肉的CRS)	嗜酸性粒细胞, T细 胞	IHC	不伴NP的CRS和伴NP的CRS相比 T细胞增加和嗜酸性粒细胞下降

IHC: 免疫组织化学; RT-PCR:逆转录蛋白链反应; ELISA:酶联免疫吸附测定; CRS: 慢性鼻-鼻窦炎;  
NP:鼻息肉; H&E: 苏木精&曙红; GMS: 姬姆萨(Giemsa)染色



### 5-3-2-1 细胞因子

IL-8是中性粒细胞的强效趋化因子,已经在CRS组织中得到证实<sup>[282]</sup>。通过免疫组化和原位杂交技术发现,在CRS病人的鼻分泌物中,IL-8蛋白的浓度远高于变应性鼻炎患者<sup>[283]</sup>。在一项测定组织匀浆中细胞因子IL-3、IL-4、IL-5、IL-8和GM-CSF浓度的研究中发现,ARS黏膜的IL-8显著增加,CRS黏膜的IL-3的表达高于下鼻甲标本<sup>[278]</sup>。IL-3可能通过支持多种细胞、间接导致黏膜的纤维化和增厚,起到局部防御和修复有慢性炎症的鼻窦黏膜的作用<sup>[284]</sup>。

与健康个体相比较,CRS患者鼻黏膜的IL-5、IL-6和IL-8的表达有所升高<sup>[285]</sup>。炎症介质的类型和数量不同的报道也支持CRS和NP是两种不同疾病的假设。不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的白蛋白和IL-5水平低于伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者,但IL-8的水平不低于伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者<sup>[286]</sup>。不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者以高水平的IFN- $\gamma$ 和TGF- $\beta$ ,以及Th1极化为特征。伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者则以高水平的IL-5和IgE,以及Th2极化<sup>[269]</sup>为特征。

通过研究疾病的生物标记物谱,发现在慢性鼻-鼻窦炎中、IL-5和IgE表达水平较鼻息肉低<sup>[248]</sup>,而IL-11、IL-6和IL-8在两者中的表达无差异,鼻息肉患者的TGF- $\beta$ 是慢性鼻-鼻窦炎患者的3倍,IL-4的水平也高于慢性鼻-鼻窦炎患者<sup>[287]</sup>。在CRS中,IL-5和ECP的水平比鼻息肉中要低,而且这一水平与LTs-肽的水平呈直接相关,与PGE2的水平呈反相关<sup>[288]</sup>。

CRS患者对常见的空气传播的真菌,特别是支链孢菌,表现出过度的体液和细胞反应,包括Th1和Th2(IL-5,IL-13)两种类型<sup>[152]</sup>。使用YAMIK鼻窦导管,用生理盐水或倍他米松治疗的第2周和第3周可发现CRS患者的IL-1 $\alpha$ 和IL-8水平下降,而TGF- $\beta$ 的水平降低只在倍他米松治疗组发现<sup>[289]</sup>。鼻窦术后除了改善CRS症状和哮喘外,术前血浆高水平的Th2因子(IL-4和IL-5)也可恢复正常<sup>[290]</sup>。金黄色葡萄球菌的外毒素B会增加CRS患者鼻上皮细胞中的IL-6浓度<sup>[291]</sup>。

在人类鼻腔和鼻窦上皮内天然免疫的表达体系中,Toll-样受体(Toll-like receptor,TLR)以及补体的替代途径都是重要的组成部分,从CRS患者的鼻-鼻窦组织中可发现TLR mRNA<sup>[292]</sup>。与对照组相比,CRS患者组织中TLR2和促炎

因子(RANTES和GM-CSF)表达增高<sup>[293]</sup>。

### 5-3-2-2 趋化因子

CRS患者中,趋化因子在特异性(以CCR4+和EG2+细胞的增加为特征)和非特异性(以CCR5+细胞的减少为特征)中有不同的表达,提示嗜酸性粒细胞和Th2细胞浸润在特异性鼻-鼻窦炎中有潜在的相关性<sup>[294]</sup>。其它趋化因子,如腺体和上皮细胞产生的生长相关原癌基因-(GRO- $\alpha$ )和粒细胞趋化蛋白-2(GCP-2),可促进慢性鼻-鼻窦炎中中性粒细胞的趋化,而IL-8和ENA-78在这一过程中的作用弱于前者<sup>[286]</sup>。

除此之外,CCL-20的表达局限在上皮和黏膜下腺体,在慢性鼻-鼻窦炎患者中表达有增高<sup>[295]</sup>。

### 5-3-2-3 粘附分子

在慢性上颌窦炎的患者中,组织中的嗜酸性粒细胞与血管内皮表达性L选择素配体水平比对照组高,且与炎症的程度有关<sup>[296]</sup>。

### 5-3-2-4 花生四烯酸产物

不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的COX-2 mRNA和PGE2的表达高于伴有鼻息肉的患者,而与健康黏膜对照组相比,15-脂氧化酶和脂蛋白A<sup>4</sup>在所有慢性鼻-鼻窦炎患者都增高。LTC4合成酶、5-脂氧化酶mRNA和肽白三烯的水平随疾病严重性增加而增高<sup>[288]</sup>。与鼻息肉相比,慢性鼻-鼻窦炎的CysLT1受体表达有所降低,而与健康对照组相比,CysLT2受体在鼻息肉和慢性鼻-鼻窦炎中均有升高。两类受体的水平都与嗜酸性粒细胞数目、可溶性IL-5R $\alpha$ 、ECP和肽白三烯有关。PGE2蛋白浓度和类前列腺素受体(EP1和EP3)在慢性鼻-鼻窦炎中较鼻息肉升高,而EP2和EP4在两者中表达均高于对照组<sup>[297]</sup>。

### 5-3-2-5 基质金属蛋白酶(MMP)和TGF- $\beta$

不伴鼻息肉的CRS中,转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的蛋白质和RNA水平显著高于伴有鼻息肉的CRS,并且与整个解剖结构的纤维化程度有关联<sup>[298]</sup>。在CRS中,MMP-9和TIMP-1的水平增加<sup>[299]</sup>,但MMP-7的水平不增加,TIMP-1是MMP-9的天然拮抗剂,这可能会降低MMP-9的活性。

在CRS患者中，鼻分泌物中MMP-9的浓度与细胞外基质（ECM）中的MMP-9的浓度平行，并且可以由组织中中性粒细胞和巨噬细胞的数目来预测，但与纤维化、肌纤维母细胞的数量或TGF- $\beta$ 1的表达无关<sup>[300]</sup>。还有一些研究指出CRS和鼻息肉之间具有不同的组织病理学特征。CRS组织学特征是纤维化，并反映为TGF- $\beta$ 1的高表达，这提示了CRS和鼻息肉两者的潜在区别<sup>[301]</sup>。在CRS和鼻息肉中，TGF- $\beta$ 1、MMP-7、MMP-9和TIMP-1的表达均高于对照组，TNF- $\beta$ 1和TIMP-1在CRS中较高，而MMP-7在鼻息肉中较高<sup>[302]</sup>。鼻窦手术后，MMP-9和TNF- $\beta$ 1最先升高，手术预后与术前鼻腔分泌物中MMP-9水平有关。愈后好的患者MMP-9水平较低，愈后差的患者则较高，提示它可以作为一个潜在因素估计和监测鼻窦术后的恢复情况<sup>[303]</sup>。通过组织活检证实，克拉霉素治疗可降低CRS患者组织中TNF- $\beta$ 和NF- $\kappa$ B的细胞表达<sup>[304]</sup>。

#### 5-3-2-6 免疫球蛋白

与对照组相比，变应性、真菌性和嗜酸性粒细胞性CRS中IgE阳性的细胞数目增加<sup>[273]</sup>。一项临床实验发现，术前总IgE水平与鼻窦CT上病变的范围有明显的相关性，在鼻窦术后一年没有任何改变<sup>[308]</sup>。与正常个体相比，CRS患者中抗交链孢菌和抗分枝孢菌的IgG抗体显著升高；而同时只有不到30%的CRS患者中可检测到针对交链孢菌和分枝孢菌的特异性IgE<sup>[152]</sup>。与健康志愿者相比，在嗜酸性粒细胞性粘液的CRS中，真菌特异性IgG（IgG3）和IgA（针对交链孢菌和烟曲霉菌）较高，但相应的IgE却不高。这一现象对“在变应性真菌性鼻窦炎中，真菌引起的变态反应是唯一的病因机制”这一推论指出了挑战<sup>[150]</sup>。

#### 5-3-2-7 一氧化氮（NO）

与对照组相比，CRS患者的上皮细胞表达

较强的TLR-4和iNOS，iNOS在鼻上皮中的上调与TLR-4有关<sup>[309]</sup>。在一项针对先使用鼻糖皮质激素治疗无效而接受手术的CRS病人的前瞻性随机研究中，在药物治疗和手术治疗的患者中，nNO水平升高和症状评分、糖精清除时间、内镜下改变以及息肉体积都具有相关性。这个研究结果说明了，测试nNO水平是一种非创伤性客观检测方法，它可用于CRS病人对治疗的反应<sup>[310]</sup>。然而，也有报道对nNO在鼻粘膜炎症中的作用持有异议<sup>[311]</sup>。

#### 5-3-2-8 神经肽

神经源性炎症对CRS的临床表现可能发挥潜在的作用<sup>[312]</sup>，除此之外，变应性鼻-鼻窦炎和偏头痛患者在发作时，唾液中CGRP（三叉神经感觉支来源）和VIP（副交感神经来源）水平明显高于对照组，但仅仅在CRS患者经伪麻黄碱治疗后可回落到基线水平<sup>[313]</sup>。

#### 5-3-2-9 粘蛋白

在CRS中，气道粘液产生过多。粘蛋白是CRS中气道粘液以及影响粘液流变学特征的大分子物质的主要成分。MUC5AC和MUC5B在CRS的鼻窦黏膜中多于健康鼻窦黏膜<sup>[314, 315]</sup>。MUC5AC和MUC5B是CRS窦腔的主要粘蛋白成分，而MUC5B和MUC2则主要在健康黏膜中。在CRS病人中，MUC5AC的上调伴随着MUC2的下调相关，反之亦然<sup>[316]</sup>。与健康的上颌窦黏膜相比，MUC8在CRS中表达有增加<sup>[317]</sup>。在一项关于不同上气道病理条件的比较性研究中，与健康的黏膜对照，伴有鼻息肉的CRS表现为MUC1和MUC4增加，而MUC5AC降低；与此同时，囊性纤维病性CRS则表现为MUC5B升高，后鼻孔息肉则MUC2降低；后两类CRS与前者也表现出不同的MUC模式<sup>[318, 319]</sup>。此外，表达MUC5AC粘蛋白的杯状细胞数目在慢性鼻-鼻窦炎和非慢性鼻-鼻窦炎的儿童中没有差别<sup>[320]</sup>。

表 5-3. 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的炎性介质 (细胞因子, 趋化因子, Toll-样受体, 粘附分子, 类花生酸, 金属蛋白酶基质)

作者, 年份	组织, 病人	标记物	技术	结论
Ruback, 2004 <sup>[276]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (活检)	IL-5, IL-8	ELISA	不伴 NP 的 CRS: IL-5 的水平比 NP 中的低, 但 IL-8 的水平不比 NP 中的低。
Shin 2004 <sup>[152]</sup>	来自 CRS 的 PBMC (体外实验)	IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-13	ELISA	暴露于支链孢菌会提高细胞因子的水平
Van der Meer, 2004 <sup>[292]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	Toll样受体 (TLR)	RT-PCR	CRS 中有 TLR 表达
Wallwork, 2004 <sup>[301]</sup>	CRS 鼻黏膜 (体内体外)	TGF- $\beta$ 1, NF $\kappa$ B	IHC	克拉霉素只在体外实验中抑制 TGF- $\beta$ 1 和 NF $\kappa$ B
Watelet, 2004 <sup>[304]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	TGF- $\beta$ 1	IHC	不伴 NP 的 CRS: 和 NP 比较 TGF- $\beta$ 1 表达增多
Watelet, 2004 <sup>[303]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	MMP-9, TGF- $\beta$ 1	IHC	跟组织愈合能力相关
Bradley, 2005 <sup>[287]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	TGF- $\beta$	RT-PCR	不伴 NP 的 CRS: 与 NP 比较 TGF- $\beta$ 低表达
Elhini, 2005 <sup>[291]</sup>	筛窦黏膜	CCR4+, CCR5+	IHC RT-PCR	CRS 病人: 特异性病人 CCR4+ 增多, 非特异性病人 CCR5+ 表达下降
Furukido, 2005 <sup>[289]</sup>	鼻窦冲洗液 (用 YAMIK 导管)	IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$	ELISA	倍他米松和盐水可降低细胞因子浓度
Pérez-Novo, 2005 <sup>[288]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	IL-5	ELISA	不伴 NP 的 CRS: IL-5 和 ECP 的水平比 NP 低
Riechelmann, 2005 <sup>[218]</sup>	鼻分泌物	15 种细胞因子 (包括 IL-5)	ELISA	不伴 NP 的 CRS: IL-5 的水平比 NP 低
Toppila-Salmi, 2005 <sup>[296]</sup>	上颌窦黏膜 (手术)	L-选择素配体	IHC	在 CRS 的内皮细胞中表达增加
Damm, 2006 <sup>[291]</sup>	CRS 原代上皮细胞 (培养)	IL-6	ELISA	金葡菌肠毒素 B 使 CRS 中 IL-6 升高
Lane, 2006 <sup>[293]</sup>	筛窦黏膜 (手术)	TLR2, RANTES, GM-CSF	RT-PCR	和健康对照组比, CRS 中表达增加
Lee, 2006 <sup>[295]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	CCL 20	IHC, RT-PCR	不伴 NP 的 CRS 中 CCL-20 表达增加
Lin, 2006 <sup>[305]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	IL-4, IL-5	ELISA	鼻窦手术提高细胞因子的水平
Rudack, 2006 <sup>[286]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	GRO- $\alpha$ , GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC+ 生物测定	CRS 中 GRO- $\alpha$ , GCP-2 有表达。
Pérez-Novo, 2005 <sup>[288]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	COX-2, PGE2	RT-PCR ELISA	不伴 NP 的 CRS: COX-2 和 PGE2 的表达比 NP 多
Pérez-Novo, 2006 <sup>[297]</sup>	鼻黏膜	CysLT 受体 EP 受体	RT-PCR	不伴 NP 的 CRS: CysLT 受体和 EP 受体的表达比 NP 多
Watelet, 2006 <sup>[306]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	MMP-9	IHC	MMP-9 的表达水平和组织愈合能力存在相关性
Lu, 2005 <sup>[302]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (手术)	MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TGF- $\beta$ 1	ELISA	在不伴 NP 的 CRS, NP 和健康黏膜间炎性因子表达谱存在差异
Van Zele, 2006 <sup>[307]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	INF- $\gamma$ , TGF- $\beta$	ELISA UniCAP 系统	不伴 NP 的 CRS: TH1 表达极化
Xu, 2006 <sup>[285]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	IL-5, IL-6, IL-8, NF $\kappa$ B	ELISA RT-PCR	CRS 中: 细胞因子比在健康组织中高

FESS: 功能性内镜鼻窦手术; IHC: 免疫组织化学; CRS: 慢性鼻-鼻窦炎; NP: 鼻息肉 RT-PCR: 逆转录蛋白链式反应; ELISA: 酶联免疫吸附测定



表 5-4. 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的炎症介质（免疫球蛋白，NO，神经肽，粘蛋白和其他）

作者/年份	组织, 病人	标记物	技术	结论
Kim, 2004 <sup>[314]</sup>	上颌窦黏膜	MUC5AC, MUC5B	RT-PCR	与健康对照组比较, 在 CRS 中表达增加
Lee, 2004 <sup>[317]</sup>	上颌窦黏膜	MUC8	RT-PCR	与健康对照组比较, MUC8 在 CRS 中表达上调
Maniscalco, 2004 <sup>[324]</sup>	变应性鼻炎病人	鼻 NO	化学发光法	哼唱时的 nNO 是鼻窦开放的一个可靠标记物
Shin, 2004 <sup>[352]</sup>	来自 CRS 的 PBMC (体外)	真菌 IgG	UniCAP 系统	与健康对照组比较, IgG 在 CRS 中表达上调
Wang, 2004 <sup>[309]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	TLR4, iNOS	原位杂交	与健康对照组比较, TLR4, iNOS 在 CRS 中表达上调
Ali, 2005 <sup>[316]</sup>	CRS 病人 (鼻窦黏膜)	MUC5AC, MUC2	ELISA	CRS 病人中, MUC5AC 增加, MUC2 减少
Pant, 2005 <sup>[150]</sup>	CRS 病人 (血清)	真菌的 IgG, IgA	ELISA	在 CRS 中 IgG <sup>3</sup> 和 IgA 增加
Sun, 2005 <sup>[321]</sup>	CRS 病人 (鼻窦渗出液, 鼻腔分泌物, 血清)	VEGF	ELISA	VEGF 在鼻窦黏膜的表达比在鼻黏膜和血清中高
Bellamy, 2006 <sup>[313]</sup>	变应性 CRS (唾液)	VIP, CGRP	放射免疫测定	急性发作期神经肽增多
Carney, 2006 <sup>[233]</sup>	漏斗处黏膜	IgE+细胞	免疫组化	与健康对照组比较, 在 CRS 中 IgE+ 细胞增加
Lal, 2006 <sup>[300]</sup>	CRS 病人 (血清)	总 IgE	ELISA	CRS 的范围和 IgE 水平相关
Martínez, 2006 <sup>[319]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B	IHC 原位杂交	不同的鼻-鼻窦疾病导致不同的 MUC 表达。
Pena, 2006 <sup>[320]</sup>	儿童 CRS (鼻-鼻窦黏膜)	MUC5AC	IHC	MUC5AC 在上皮层表达, 而非黏膜下腺体
Ragab SM, 2006 <sup>[310]</sup>	CRS 病人	鼻 NO	化学发光法	保守治疗和手术治疗增加了 nNO, 并且 nNO 和鼻症状相关
Viswanathan, 2006 <sup>[315]</sup>	CRS 病人 (鼻粘液)	MUC5AC, MUC5B	ELISA	CRS: 比健康对照组表达增加
Hu, 2007 <sup>[322]</sup>	儿童 CRS (鼻-鼻窦黏膜)	VEGF	IHC	CRS 不伴 NP: VEGF 表达比鼻息肉低
Lee, 2006 <sup>[323]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	SP-A	RT-PCR	CRS: SP-A 的表达比健康对照组高

FESS: 功能性内镜鼻窦手术; IHC: 免疫组织化学; CRS: 慢性鼻-鼻窦炎; NP: 鼻息肉; RT-PCR: 逆转录蛋白链式反应; ELISA: 酶联免疫吸附测定

表 5-5 CRS的生物膜

作者/年份	人群	CRS 存在生物膜的证据
Cryer 2004 <sup>[329]</sup>	成人 CRS 黏膜活检 (n=16)	在 4 份标本中找到 EPS 的形态学依据, SEM 检查:1 份标本发现细菌
Perloff 2004 <sup>[330]</sup>	成人 FESS 术后的额隐窝支架 (n=6)	SEM 检查 6 份标本都发现有生物膜的形态学依据, 5 份培养出金黄色葡萄球菌
Ferguson 2005 <sup>[331, 467]</sup>	成人 CRS (n=4) 黏膜活检的 TEM 检查	有 2 份标本的 TEM 检查中发现有生物膜的形态学依据
Palmer 2005 <sup>[332]</sup>	铜绿假单胞 (IV 型突变株) 兔上颌 窦炎模型 (n=4) 黏膜 SEM	在由 IV 类鞭毛缺陷性细菌 (粘附功能受损) 所制作的鼻窦炎动物模型中, 没有发现生物膜。在反应中 CBF 增加。
Perloff <sup>[211]</sup>	铜绿假单胞感染的兔上颌窦炎模型 (n=22)	所有模型从临床上角度来看都有鼻窦炎, 21 个标本培养出铜绿假单胞菌。SEM 检查发现所有标本都有生物膜的形态学依据, 而 22 份对照组没有发现
Ramadan <sup>[333]</sup>	成人 CRS (n=5) SEM 检查活检黏膜	SEM 检查发现 5 份标本都有生物膜的形态学依据
Sanclement <sup>[334]</sup>	成人 CRS (n=30), 对照组(n=4) SEM/TEM 检查活检黏膜	SEM 检查发现 24 个病人有生物膜的形态学依据, 对照组阴性
Bendouah 2006 <sup>[335]</sup>	成人 CRS (n=19) 体外培养半定量测定	体外试验中, 在 31 份金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌分离标本中, 有 22 份被发现有形成生物膜的能力。
Bendouah 2006 <sup>[336]</sup>	成人 CRS (n=19), 体外培养半定量 测定	以症状和内镜下体征为评分基础, 将本表上一栏所述的资料与两极分化性的效果 (好或差) 相关联。结果发现在“分离出生物膜形成性菌丛”的患者组中, 疗效差的比例占压倒性地位。
Sanderson <sup>[337]</sup>	成人 CRS (n=18), 对照组(n=5), 黏膜活检, FISH 共聚焦显微镜确定	针对肺炎链球菌, 金黄色葡萄球菌, 流感嗜血杆菌, 铜绿假单胞菌的 FISH 培养、以及标准培养基的培养结果中。18 份标本中的 14 份有生物膜的证据, 而对照组的 5 份中有 2 个。培养结果互不具相关性。
Zuliani <sup>[338]</sup>	患 CRS 和 OSA 的儿童 (n=16) 腺样体标本	8 名 CRS 病人在腺样体发现有生物膜 对照组没有发现生物膜的存在

FESS: 功能性内镜鼻窦手术; SEM: 扫描电子显微镜; TEM: 透射电子显微镜; OSA: 阻塞性睡眠呼吸暂停; FISH: 荧光原位杂交

### 5-3-2-10 其它介质

血管内皮细胞生长因子(VEGF)在鼻窦和鼻腔黏膜均有产生,在CRS患者中表达增加。组织缺氧与鼻成纤维细胞产生VEGF有关,而且在低氧环境下TNF-2内毒素对鼻窦黏膜产生VEGF有协同作用<sup>[321]</sup>。在儿童,CRS黏膜的VEGF表达低于鼻息肉<sup>[322]</sup>。表面活性蛋白A(SP-A)是一种在哺乳动物第一线宿主防御系统中起重要作用的蛋白,它在CRS患者的鼻窦黏膜的表达高于健康鼻窦黏膜<sup>[323]</sup>。

### 5-3-2-11 生物膜

从简单的浮游形式到复杂的固定群落之间变换的细菌生存模式已经受到广泛地研究。生物膜是一种结构紧密、与微生物特异性黏附的物质,被一种复杂的细胞外多聚体(EPS)包裹<sup>[325]</sup>。细菌对外环境和内源性遗传编码的反应,并不能产生一种共性的生物膜结构。这些影响和细胞-细胞之间的通信(在细菌与附近细菌之间通过传感来完成)促使了生物膜特定类型的形成<sup>[326]</sup>。尽管细菌本质上对抗生素敏感,在慢性顽固性的炎症过程中,生物膜的形成使细菌变得耐药。生物膜的作用在分泌性中耳炎、胆脂瘤和扁桃体炎中也有发现<sup>[327]</sup>。已经有11篇文献报道慢性鼻-鼻窦炎中有生物膜的形成<sup>[328]</sup>。

## 5-4 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

### 5-4-1 组织病理学和炎性细胞

鼻息肉的组织病理学特征是上皮损伤、基底膜增厚、基质水肿,有时伴纤维化,血管和腺体数量减少,以及没有神经结构<sup>[339-341]</sup>。成熟鼻息肉基质的主要特征是组织水肿,有成纤维细胞支持和炎症细胞浸润,后者围绕在“空腔”假囊周围。在炎症细胞中,EG2(已激活的)嗜酸性粒细胞在80%的欧洲患者的鼻息肉中是主要的和最具有特征性的细胞<sup>[342]</sup>。在不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中,淋巴细胞和中性粒细胞是最主要的细胞。嗜酸性粒细胞主要位于血管和腺体旁,或直接在黏膜上皮<sup>[340]</sup>。然而在鼻息肉中也常发现中性粒细胞,且它的数量较正常对照组有所增加<sup>[269]</sup>。活化T细胞和浆细胞的数量增加是细胞构成的一个典型特征。

一些报道针对双侧鼻息肉患者中生长在鼻甲黏膜上较小的息肉(小于5 mm)的早期生长过程做过研究<sup>[343]</sup>。他们发现许多上皮EG2+的嗜酸性粒细胞出现在早期鼻息肉空腔结

构的周围,在中央假囊结构外形成帽状结构。相比之下,肥大细胞在早期鼻息肉组织里很少见,主要在鼻息肉的“蒂”和临近看起来正常的黏膜处;成熟的鼻息肉则与此相反,脱颗粒的肥大细胞和嗜酸性粒细胞广泛地分布在息肉组织里。在早期鼻息肉的空腔结构周围观察到有纤维连接素的沉积,它们聚集在上皮下,在鼻息肉中央和假囊里形成网状结构,肌纤维母细胞主要局限在中央假囊性区,白蛋白和其他血浆蛋白也沉积在假囊里,和嗜酸性粒细胞相邻。这些结果提示由上皮嗜酸性粒细胞介导的血浆蛋白的中央沉积是鼻息肉形成和生长的重要炎症发病机制。

### 5-4-1-1 淋巴细胞

鼻息肉中T淋巴细胞(CD3)和激活的T淋巴细胞(CD25)数目较对照组明显增加<sup>[269]</sup>。非变性的伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎上皮组织中CD4+细胞较少,而固有层中CD8+细胞较多<sup>[344]</sup>。最近的一项研究发现,与对照组的中鼻甲黏膜相比较,鼻息肉中的CD4+/CD8+比值的中位数正相反<sup>[344]</sup>。T细胞的功能研究还较缺乏,特别是T调节细胞。有趣的是,尽管在鼻息肉中浆细胞(CD138)的数目比不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎和健康对照组多,但在组织中几乎没有幼稚B细胞(CD20)出现<sup>[269, 346]</sup>。这反映为IgA、IgG和IgE合成的显著增加(van Zele,未发表)。

金葡菌超抗原(SAGs)结合于T细胞受体(TCR) Vβ区抗原结合位点的外侧。在人类中,有大约50种不同的Vβ区存在。每一不同的超抗原只与一个特定的区域结合,特定毒素的结合特征造成了淋巴细胞中丰富的Vβ结合模式。根据已知的与所暴露超抗原的交叉反应,运用流式细胞技术来分析鼻息肉中CD4+和CD8+淋巴细胞的Vβ库。结果在20个研究对象中,有7例所表现的Vβ域交叉反应与金葡菌超抗原密切相关。这一研究表明:在35%的伴鼻息肉CRS病例的黏膜局部淋巴细胞中,发现了金葡菌超抗原与T细胞相互作用的证据。<sup>[347]</sup>

### 5-4-1-2 嗜酸性粒细胞

通过HE染色或EG2 IHC已证实嗜酸性粒细胞的增加是高加索种群鼻息肉的特点。嗜酸性粒细胞的数目在鼻息肉中明显高于CRS<sup>[348]</sup>、其它鼻窦疾病和健康对照组,并且在同时伴有哮喘和/或阿司匹林敏感的病人中增加更显著,但



是在特应性患者中没有增加<sup>[192, 349]</sup>。最近对嗜酸性粒细胞的百分率（逐个视野计数，共计数1000个炎症细胞）研究发现，在31个未治疗的不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎病人中，嗜酸性粒细胞比例少于10%（平均为2%），而在123个未治疗的鼻息肉病人，108个超过10%（平均约为50%）<sup>[350]</sup>。总的来说，在不同疾病中ECP浓度的差别较细胞数目的差别更显著，这提示鼻息肉中激活的嗜酸性粒细胞更多。然而，通过检查ECP和细胞因子/趋化因子水平（IL5和eotaxin）发现，中国人鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞型炎症反应，与对照组差别不大，明显低于高加索人种的鼻息肉组织。中国鼻息肉患者的EG2+嗜酸性粒细胞的半定量计数为 $0.45 \pm$

1.15，而高加索鼻息肉患者为 $1.95 \pm 2.85$ ，差别显著<sup>[346]</sup>。嗜酸性粒细胞的数量与对照组和囊性纤维化息肉组无差异<sup>[269]</sup>。

#### 5-4-1-3 巨噬细胞和树突状细胞

巨噬细胞数量在鼻息肉中轻度升高，且表达的巨噬细胞甘露糖受体（MMR）数量增加。MMR是一种固有免疫的模式识别受体，在促炎机制中起到吞噬异物和信号转导的作用<sup>[275]</sup>。囊性纤维化病人的巨噬细胞数高于对照组和CRS患者<sup>[351]</sup>。目前，关于树突状细胞的认知很有限；该细胞出现在鼻息肉中，表达高亲和力的IgE受体<sup>[344, 352]</sup>。

表 5-6. 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的炎性细胞

作者/年份	组织, 病人	细胞类型	技术	结论
Fokkens, 1990 <sup>[544]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜 变应性鼻炎鼻黏膜	T 淋巴细胞 B 淋巴细胞 嗜酸性粒细胞 中性粒细胞 树突状细胞 Ig <sup>+</sup> 细胞	IHC	
Jankowski, 1996 <sup>[550]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜 (CRS)	嗜酸性粒细胞	IHC	伴有 NP 的 CRS: 与不伴 NP 的 CRS 比较, 嗜酸性粒细胞比例 10% 以上
Drake-Lee, 1997 <sup>[551]</sup>	鼻息肉 下鼻甲	肥大细胞	IHC	伴有 NP 的 CRS: 比不伴 NP 的 CRS 有更多的肥大细胞脱颗粒
Haas, 1997 <sup>[552]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜	树突状细胞	IHC	鼻息肉中有树突状细胞
Jahnsen, 1997 <sup>[561]</sup>	鼻息肉	内皮细胞	流式细胞仪 RT-PCR	IL-4 和 IL-13 诱导内皮细胞表达 VCAM-1, 后者募集嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞
Loesel, 2001 <sup>[553]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜	肥大细胞	荧光显微镜	肥大细胞数目在伴有 NP 的 CRS 和对照组之间没有区别
Seong, 2002 <sup>[559]</sup>	鼻息肉	上皮细胞	ELISA RT-PCR	伴有 NP 的 CRS: 鼻息肉中炎症介质高表达 MUC8 mRNA, MUC5AC 下调
Sobol, 2002 <sup>[551]</sup>	囊性纤维化 (CF) 的鼻息肉 非 CF 的鼻息肉	中性粒细胞	IHC	与非 CF-NP 比, CF-NP 有大量的中性粒细胞激活
Wittekindt, 2002 <sup>[562]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜	内皮细胞	IHC	NP 中 VPF/VEGF 比健康对照组高表达。
Shin, 2003 <sup>[556]</sup>	来源于健康志愿者的嗜酸性粒细胞与伴有鼻息肉的 CRS 的局部上皮细胞共同培养	上皮细胞	ELISA	由鼻上皮细胞产生的 GM-CSF 激活鼻腔分泌物中的嗜酸性粒细胞。
Chen, 2004 <sup>[561]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜	上皮细胞	IHC RT-PCR	伴有 NP 的 CRS: 上皮细胞表达更多的 LL-37, 一种抗微生物的多肽
Claeys, 2004 <sup>[571]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜 (CRS) 健康鼻腔黏膜	巨噬细胞	RT-PCR	伴有 NP 的 CRS: MMR 比不伴 NP 的 CRS 高表达。
Watanabe, 2004 <sup>[558]</sup>	鼻息肉	上皮细胞	IHC	糖皮质激素对 NP 上皮的 GM-CSF (延长嗜酸性粒细胞的存活) 起作用。
Gosepath, 2005 <sup>[563]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜	内皮细胞	IHC	和健康鼻黏膜比, NP 中 VPF/VEGF 增加, 提示对鼻息肉的形成和组织的水肿都有作用
Kowalski, 2005 <sup>[555]</sup>	鼻息肉	上皮细胞, 干细胞因子 (SCF)	ELISA RT-PCR	上皮细胞释放 SCF
Conley, 2006 <sup>[565]</sup>	鼻息肉 上颌窦后鼻孔息肉	金黄色葡萄球菌超抗原的 T 细胞受体	流式细胞仪	在 35% 的伴发鼻息肉的 CRS 者的淋巴细胞中, 发现了金葡萄超抗原与 T 细胞的相互作用
Hao, 2006 <sup>[515]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜	T 淋巴细胞	IHC	与中鼻甲黏膜相比, 鼻息肉中的 CD4 <sup>+</sup> /CD8 比值的中位数倒置
Schaefer, 2006 <sup>[557]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜 (CRS) 健康鼻黏膜	上皮细胞	IHC ELISA	NP 内皮细胞和上皮细胞是 CC 趋化因子 eotaxin-2 的主要来源
Van Zele, 2006 <sup>[569]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜 (CRS) 健康鼻腔黏膜	T 淋巴细胞 浆细胞 嗜酸性粒细胞 中性粒细胞	IHC	伴有 NP 的 CRS: T 细胞, 激活的 T 细胞, CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T 细胞, 嗜酸性粒细胞比不伴有 NP 的 CRS 和对照组多 伴有 NP 的 CRS: 中性粒细胞和 MPO 比健康对照组多, 但不比不伴 NP 的 CRS 多
Ramanathan, 2007 <sup>[566]</sup>	鼻息肉 健康鼻黏膜	上皮细胞	流式细胞仪 RT-PCR	鼻息肉上皮细胞表达 TLR-9 下调, 这一情况与因有免疫功能有关

IHC: 免疫组织化学; RT-PCR: 逆转录蛋白链反应; ELISA: 酶联免疫吸附测定

#### 5-4-1-4 肥大细胞

对照组和鼻息肉组中肥大细胞的数目没有不同, 这些细胞经常是IgE阳性细胞, 特别是哮喘患者, 而且和特应性不相关<sup>[353]</sup>。与下鼻甲组织相比较, 鼻息肉组织肥大细胞脱颗粒现象更明显<sup>[354]</sup>。在鼻息肉上皮层和间质层中, 肥大细胞的密度与鼻息肉上皮细胞悬液中SCF-mRNA的浓度, 以及对应的蛋白浓度有相关性<sup>[355]</sup>。

#### 5-4-1-5 中性粒细胞

鼻息肉组织中的中性粒细胞和MPO蛋白浓度, 比对照组高, 但不比不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎高。中性粒细胞和MPO蛋白在伴CF的鼻息肉比非CF的鼻息肉激活程度更高<sup>[269, 351]</sup>。中性粒细胞在鼻息肉中的作用还不是完全清楚。

#### 5-4-1-6 上皮细胞

人类鼻上皮细胞包含和具有分泌IL-8, GM-CSF、eotaxin、eotaxin-2和RANTES的功能, 因此有足够的生长因子吸引嗜酸性粒细胞<sup>[356, 357]</sup>, GM-CSF对这些细胞的存活起重要作用。上皮细胞还释放干细胞因子(SCF), SCF是一种参与肥大细胞的趋化和活化作用的细胞因子, 上皮细胞还能释放出干细胞因子(SCF), 它是肥大细胞的一种趋化因子和存活激动因子, SCF-mRNA的表达与SCF蛋白、以及鼻息肉上皮和间质层中肥大细胞的密度相互关联<sup>[355]</sup>。

炎性介质可导致鼻息肉中的MUC8 mRNA高度表达和MUC5AC mRNA的表达下调, 并影响鼻息肉疾病的粘液成分<sup>[359]</sup>。鼻息肉上皮细胞还增加LL-37(一种抗微生物肽)的表达<sup>[360]</sup>, 但是下调TLR9的表达水平<sup>[347]</sup>, 因此直接影响固有免疫功能。

#### 5-4-1-7 内皮细胞(相关内容见粘附分子)

内皮细胞在IL-3和IL-4的诱导下表达VCAM-1, 在优先募集嗜酸性粒细胞和淋巴细胞中起重要作用<sup>[361]</sup>。然而, 在鼻息肉中有待解释的现象是显著的组织水肿。血管渗透/血管内皮生长因子(VPF/VEGF)在诱导血管形成和调节毛细血管的渗透性中发挥着重要的作用。事实上, VPF/VEGF在鼻息肉黏膜标本上的表达较健康对照组明显增强<sup>[362]</sup>。VPF/VEGF主要位于血管内皮细胞、基底膜、血管周围间隙和上皮细胞中。VPF/VEGF在鼻息肉中的表达较健康鼻黏膜明显增加, 说明其在鼻息肉的形成和诱

导严重的组织水肿中有很重要的作用<sup>[363]</sup>。

#### 5-4-2 病理机制和炎性介质

##### 5-4-2-1 细胞因子

许多研究都集中在鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞的介质, 它们来源于多种细胞。Denburg等人<sup>[367]</sup>的早期研究证实, 这些来自条件培养皿中鼻息肉上皮细胞的介质, 与IL-3有着相似的强效嗜酸性粒细胞集落刺激作用。这些研究者认为, 造成鼻息肉内嗜酸性粒细胞聚集的原因, 一部分可能是由于祖细胞(progenitor)在来自黏膜细胞群的可溶性造血因子的刺激下分化的结果, 随后还发现由上皮细胞, 成纤维细胞, 单核细胞和嗜酸性粒细胞合成的GM-CSF上升<sup>[99, 368-370]</sup>。Hamilos等<sup>[30]</sup>报导来源于伴和不伴变应性病人的鼻息肉标本包含有不同的细胞因子类型。但也有组织匀浆中蛋白测量的研究结果不支持这个结论<sup>[31, 278]</sup>。

鼻息肉中IL-5水平较健康对照组显著上升, IL-5不依赖于病人的特应性状态。实际上, 高浓度的IL-5是在非变应性的哮喘和阿司匹林敏感病人中发现的。嗜酸性粒细胞的IL-5标记阳性, 意味着激活嗜酸性粒细胞可通过其自身分泌IL-5作用来实现, 这一推测也可以从IL-5蛋白和ECP两者浓度之间的密切相关性而反映出来<sup>[192]</sup>。IL-5的关键作用可通过以下试验证实, 用中性抗IL-5单抗(mAb), 而非抗IL-3和抗GM-CSF单抗, 处理嗜酸性粒细胞浸润的鼻息肉组织, 结果可导致嗜酸性粒细胞凋亡, 和降低组织中的嗜酸性粒细胞数量<sup>[371]</sup>。总的来说, IL-5浓度升高对鼻息肉中嗜酸性粒细胞的趋势性聚积和被激活有重要影响, 这个影响不依赖于特应性。一些研究报道, 伴和不伴变应性的鼻息肉的细胞因子类型没有分别<sup>[372, 373]</sup>。Wagenmann等<sup>[374]</sup>报导Th1和Th2细胞因子在嗜酸性粒细胞性鼻息肉组织里都有上调, 与皮肤抗原试验结果无关。

最近以可溶型和跨膜型两种异构体形式存在的IL-5受体的调节正在处在研究中<sup>[375]</sup>。鼻息肉中负责信号传导的穿膜异构体下调, 尤其是当合并哮喘时更为明显。

##### 5-4-2-2 趋化因子

最近的研究发现, 鼻息肉里表达高水平的RANTES和eotaxin, 他们是嗜酸性粒细胞的主要的趋化因子。Bartels和同事<sup>[376]</sup>发现, 和正常鼻黏膜对比, 在非特应性和特应性鼻息肉中

Eotaxin-和RANTES的mRNA表达上升,而非MCP-3 mRNA。同样,一些文献证实eotaxin、eotaxin-2、eotaxin-3和MCP-4的mRNA表达上升<sup>[357, 377-379]</sup>。Eotaxin-2,一种CCR-3特异趋化因子,是上述三个因子中最主要的趋化因子。根据其他数据<sup>[31, 192, 343]</sup>,eotaxin,而非RANTES,协同IL-5在鼻息肉组织中对嗜酸性粒细胞的趋化和激活起重要作用。最近的一项对950名变应性和非变应性鼻息肉患者的广泛研究,也发现鼻息肉中嗜酸性粒细胞的浸润和激活可能主要和eotaxin基因的表达相关,而非和RANTES的表达相关<sup>[380]</sup>,上述这两项研究结果相符。另外,与CRS病人和对照组比较,鼻息肉组织中eotaxin高表达<sup>[269]</sup>。

#### 5-4-2-3 粘附分子

研究细胞粘附分子的文章相对较少。早期由Symon和同事<sup>[381]</sup>开展的研究发现ICAM-1、选择素E和选择素P(E-selectin、P-selectin)在鼻息肉的内皮中高表达,而VCAM-1则很少或消失。Jahnsen等人<sup>[382]</sup>通过三种颜色的免疫荧光染色证实鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞的数目和VCAM-1阳性血管的比例比同个病人的鼻甲黏膜显著上升,而且,用局部糖皮质激素治疗可降低嗜酸性粒细胞的密度和VCAM-1的表达<sup>[383]</sup>。嗜酸性粒细胞中的VLA-4和内皮细胞中的VCAM-1的相互作用,不仅和嗜酸性粒细胞的跨内皮细胞转运相关,还可能调控它们的激活和效应功能<sup>[384]</sup>。

#### 5-4-2-4 花生四烯酸产物

鼻息肉组织中白三烯及其受体水平成上调趋势<sup>[385, 386]</sup>,在阿司匹林耐受不良的患者中更显著<sup>[288, 387, 388]</sup>。最近的一项研究提示高水平的LTC4合成酶和阿司匹林耐受不良的临床表现直接相关<sup>[389]</sup>,该酶的多态性导致出现综合症<sup>[390]</sup>。不过,即使在不伴阿司匹林敏感的情况下,在慢性鼻-鼻窦炎中,半胱氨酸白三烯(CysLTs)也一样上调;而且这种现象与嗜酸性粒细胞性炎症的严重程度(以IL-5和ECP浓度为标准-鼻息肉疾病的一个特殊标志)有紧密相关<sup>[288]</sup>。CysLTs1和CysLTs2受体不仅在鼻息肉组织的炎症细胞中高表达<sup>[297, 391, 392]</sup>,在变应性鼻炎患者的鼻冲洗液的炎症细胞中也有高表达<sup>[393]</sup>。因此,CysLTs的调节不认为是阿司匹林耐受不良的特征。

与CysLTs在鼻息肉中升高不同,环氧合酶

(COX)及其产物前列腺素的调节,是以低水平的PGE2为特征的<sup>[297, 393-395]</sup>,这种现象同样可在阿司匹林耐受不良患者的鼻息肉组织和外周血中观察到<sup>[396]</sup>。COX-2 mRNA的表达和NF- $\kappa$ B的活性在阿司匹林耐受不良患者的鼻息肉组织较无阿司匹林耐受不良者显著降低<sup>[397, 398]</sup>。最近的数据指出在阿司匹林耐受不良和无耐受不良者的鼻组织中PGE2的水平都与嗜酸性粒细胞性炎症程度成负相关,这些结果都支持先前的研究<sup>[395, 399]</sup>,这些物质的下调可能代表与炎症严重程度相关的另一个指标。对于类前列腺素(EP)受体调控的研究结果还具有争议。与正常鼻黏膜相比,在鼻息肉组织中EP1和EP3的水平下调,而EP2和EP4受体的水平上调<sup>[297]</sup>。EP2和EP4在嗜酸性粒细胞中高表达和PGE2产物的缺乏可能会上调这些受体的水平。然而,EP2和EP4受体的表达与嗜酸性粒细胞的数目和活性标记物无关,这表明受体的产生可能和其它细胞相关。Ying等人<sup>[400]</sup>在研究中证实EP受体在鼻黏膜多种炎症细胞中都有表达。这些作者发现阿司匹林耐受不良患者EP2受体下调,并推测炎症介质在其中的影响。不过,PGD2可以介导嗜酸性粒细胞的趋化和活化;也可以介导细胞因子的生成,这些细胞因子如IL-4、5、13均由Th2型炎症细胞产生,它们通过各自不同的受体如CRTH2受体来发挥作用<sup>[401,402]</sup>。EP和其它前列腺素受体的相对分布至今仍未阐明,只有少数研究指出在阿司匹林耐受不良个体中前列腺素调控的特殊改变。

一般认为脂氧素(LXs)有抗炎作用,有报道认为它能减少白细胞浸润<sup>[403]</sup>。然而,它的前体,某些二羟二十烷四烯酸(HETEs),也可能有促炎作用,特别是对中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的趋化作用<sup>[404]</sup>。在多形核白细胞同时存在的条件下,鼻息肉组织在外源性LTA4的作用下有很强的产生LXA4的能力<sup>[405]</sup>。哮喘的严重程度与脂氧合酶-15(15-LO)的表达和活化、胶原的沉积和嗜酸性粒细胞的聚集有关<sup>[406]</sup>。有意思的是,阿司匹林耐受不良患者的上皮细胞产生脂氧素的能力有所下降<sup>[407]</sup>,研究结果表明在无阿司匹林耐受不良个体的鼻息肉组织脂氧合酶的基础水平有所增加,在耐受不良个体则下调。15-LO和LXA4水平在所有慢性鼻窦炎组均增高,但阿司匹林耐受不良患者显著下调,显示这个亚组有特殊的调节存在<sup>[297]</sup>。

总的来说,花生四烯酸在鼻窦疾病中的改变是以CysLTs、LXA4和PGD2的上调及COX-2



和PGE2的下调为特征的。嗜酸性粒细胞标记物,如ECP和IL-5,与LTC4/D4/E4直接相关,与PGE2的浓度负相关,显示与炎症严重程度有密切关系。在阿司匹林耐受不良患者的鼻窦黏膜炎症的程度很严重,这些标记物的改变也是很大,阿司匹林敏感三联症与呼吸道的重度炎症有关。相反地,如LXA4的相对下调等特异性改变在此类患者表现不明显,这些特异性改变可能在中度炎症的前提下才能显露。

#### 5-4-2-5 金属基质蛋白酶和TGF- $\beta$

TGF- $\beta$ 1和TGF- $\beta$ 2主要由嗜酸性粒细胞表达,它们对成纤维细胞活性和鼻息肉发病机制的作用已被研究<sup>[222-224]</sup>。这些研究比较了口服糖皮质激素治疗和未经治疗的鼻息肉患者及健康对照组组织匀浆中的蛋白水平。结果发现,未经治疗组和对照组IL-5、eotaxin、ECP和白蛋白的浓度较高,而TGF-1的浓度很低。相反,糖皮质激素治疗组IL-5、ECP和白蛋白的浓度显著下降,而TGF- $\beta$ 1浓度升高<sup>[205]</sup>。

在IL-5相关的鼻息肉组织中,TGF- $\beta$ 1的蛋白浓度处于低水平。这些观察提示IL-5和TGF- $\beta$ 1代表着相互对抗的细胞因子。上述结果也支持由TGF- $\beta$ 1的产物上调缺乏/产生减少所致的白蛋白和其它血浆蛋白的沉积可能是鼻息肉形成的机制。TGF的缺乏抑制了TIMPs的上调,因此不能抑制ECM被金属基质蛋白酶降解。与CRS相比较,鼻息肉组织的ECM相对下调,与对照组相比较TGF显著增加<sup>[269]</sup>。

TGF- $\beta$ 1是一种强效的纤维源性细胞因子,它能刺激ECM的形成,是成纤维细胞的趋化因子;同时它抑制IL-5的合成,破坏促血细胞生成素(IL-5和GM-CSF)对嗜酸性粒细胞的存活延长效应<sup>[225]</sup>。在特定的患者人群,葡萄球菌肠毒素引起TGF的进一步下调<sup>[346]</sup>。

鼻息肉的特征包括黏膜水肿、假囊形成及小范围的纤维化。最近的研究证实在鼻息肉中有金属基质蛋白酶的失衡,MMP-7和MMP-9,而非TIMP-1的上调<sup>[408]</sup>。MMP-9的增高可能与水肿形成伴白蛋白沉积有关。大环内酯类抗生素治疗的效果部分与抑制了气道中的MMP有关<sup>[409]</sup>。

#### 5-4-2-6 一氧化氮

在鼻息肉上皮中可诱导性一氧化氮合酶(iNOs)的表达上调,特别是伴有哮喘和因阿司匹林加剧的呼吸道疾病患者中,该现象更为

显著<sup>[410]</sup>。有关NO在鼻息肉的形成与诊断学方面的可能用途,目前还处于评估阶段。

#### 5-4-3 金黄色葡萄球菌肠毒素(SAEs)的影响

早期研究发现,鼻息肉组织中IgE浓度和IgE阳性细胞数量升高,意味着有局部IgE的产生<sup>[411]</sup>。局部IgE的产生是鼻息肉病的特征,鼻息肉中产生IgE的浆细胞是对照组的10倍。分析特异性IgE发现鼻息肉组织中存在多克隆的IgE反应,在30-50%的鼻息肉病人中存在SAEs的IgE抗体,而有哮喘的鼻息肉病人中这一数字是60-80%<sup>[192, 343, 348, 412-414]</sup>。最近一项前瞻性研究提示在鼻息肉组(63.6%)中鼻道金黄色葡萄球菌定植率明显高于CRS组(27.3%,  $p < 0.05$ ),与经典肠毒素的IgE抗体的比例相关(分别是27.8% vs 5.9%)<sup>[415]</sup>。如果合并阿司匹林敏感、哮喘和鼻息肉,金黄色葡萄球菌定植率高达87.5%。肠毒素的IgE抗体在80%的病例中可以找到。

在鼻息肉的匀浆中,总IgE和特异性IgE,还有ECP的浓度,只能与病人血清中的对应浓度部分平行,不过,在鼻息肉和哮喘共发的病人中,这种现象倾向有增强的趋势。鼻息肉组织的染色表现出以B细胞、T细胞为特点的滤泡样结构,以及由弥漫性浆细胞浸润的淋巴样聚集,这个现象证明:在鼻息肉中,有一种在局部产生IgE的第二淋巴组织存在<sup>[416]</sup>。

经典的SEAs、尤其是TSST和金黄色葡萄球菌蛋白A(SPA),是能够诱导多克隆IgE合成的一种很好的生物物质,机制是通过增加IL-4的释放,T细胞表达CD40的配基,B细胞表达B7.2来实现<sup>[417, 418]</sup>。SPA进一步和免疫球蛋白重链可变基因产物VH3家族相互作用,也就是优先选择表面表达有这些免疫球蛋白的浆细胞,这种作用导致VH3的偏移<sup>[419]</sup>。事实上,在鼻息肉中可以发现表达CD20+B细胞、CD3+T细胞、产IgE浆细胞的滤泡样集合体,但缺乏CD1a+树突状抗原呈递细胞,这支持了超抗原刺激的观点<sup>[416]</sup>。SAEs通过结合到T细胞受体的T细胞受体 $\beta$ 链可变区,进一步刺激T细胞,促进IL-4,IL-5细胞因子的产生,直接激活嗜酸性粒细胞和延长它们的生命,并直接激活上皮细胞释放趋化因子<sup>[420]</sup>。SAEs也激活抗原呈递细胞,增加抗原摄入。

在活体动物模型中证实了SAEs在气道疾病中的重要作用<sup>[421]</sup>,在致敏小鼠的上下呼吸道,SAEs均能诱导嗜酸性粒细胞炎症反应<sup>[422]</sup>。

事实上,将SAE-IgE阳性的鼻息肉与阴性者作比较的时候,IgE阳性细胞和嗜酸性粒细胞的数量显著升高。IL-5、ECP、总IgE水平的显著升高反映更严重的炎症程度。进而、有人推测在SAEs和阿司匹林敏感之间可能有某种联系,SAEs导致的严重炎症可能是阿司匹林敏感特异性改变的基础<sup>[412, 414]</sup>。总结SAEs在鼻息肉疾病和下呼吸道疾病的影响的研究进展的综述最近已发表<sup>[206]</sup>。在鼻息肉组织中,可以发现SAE的IgE抗体形成,这在不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中很罕见。

总的来说,SAEs可以导致更严重的嗜酸性粒细胞炎症反应,同时在组织中促进多克隆IgE的合成反应,提高组织中总IgE的水平,这意味着在伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中,SAEs至少是一个重要的调节因素<sup>[206, 420]</sup>。有趣的是,最近在哮喘的研究中也有类似的发现,有意见认为这与鼻息肉<sup>[349]</sup>相关,在COPD的研究中也有类似的发现<sup>[423]</sup>,这个发现将上下呼吸道疾病联系起来。

#### 5-4-4 囊性纤维化中的鼻息肉

鼻息肉和囊性纤维化的鼻息肉有着相近的重塑模式,比如,可以通过水肿形成与不伴鼻息肉的CRS和对照组相鉴别。不同于一般鼻息肉,囊性纤维化鼻息肉以中性粒细胞炎症为主要表现,并有IL-1 $\beta$ 、IL-8和MPO<sup>[269]</sup>的异常增加和NF $\kappa$ B活性的增加<sup>[424]</sup>,和对照组相比,巨噬细胞而非嗜酸性粒细胞也显著增加。此外,先天性免疫标记物趋于反应性失衡状态,与非囊性纤维化鼻息肉比较,在囊性纤维化鼻息肉HBD2和TLR2的mRNA表达显著增高<sup>[425]</sup>

钙激活型氯离子通道hCLCA1被认为可调节可溶性凝胶状粘蛋白的表达,并被IL-9上调。IL-9、IL-9R表达的增加和hCLCA1的上调,出现在上皮过度产生粘液的囊性纤维化患者,这支持了IL-9是导致囊性纤维化患者上皮过度产生粘液的原因的假说<sup>[426]</sup>。

#### 5-4-5 伴/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

检索有关文献会发现疾病定义是非常重要的;在旧文献中,“CRS”经常与“增生型CRS”或“伴鼻息肉形成的增生型CRS”相混淆,这两种定义更等同于鼻息肉而非CRS。然而,由于在这些文献资料中缺乏临床数据,这些疾病往往难以区分,根据此类研究作阐述时应谨慎。在这一章节的讨论中,我们选用了定义清晰的患者人群。

鼻息肉以水肿形成、VPF/VEGF增加、MMPs而非TIMP上调,和TGF- $\beta$ 1低水平或下降为特征,而CRS则以纤维重塑,平衡的金属基质蛋白酶系统再平衡和TGF- $\beta$ 蛋白显著增加为特征<sup>[269]</sup>。这个差别的本质与占优势的炎症类型有关:如果以嗜酸性或嗜中性粒细胞型炎症作为区分标准,这将受到以下异议:(1)非CF的鼻息肉和CF的鼻息肉中都表现为组织水肿,但它们的特点可以区分为以嗜酸性粒细胞或嗜中性粒细胞浸润,及其产物的分泌增加为主。(2)来自不同国家鼻息肉中嗜酸细胞浸润的程度亦有不同(Zhang 2006)。值得注意的是,鼻息肉与对照组对比,中性粒细胞也有增加,而频繁强调占优势的“嗜酸性粒细胞炎症”可能忽略对其它细胞的观察。

慢性鼻窦疾病、CRS和鼻息肉均有T细胞数目和活性的增加,但只有鼻息肉中有浆细胞的显著增加和免疫球蛋白的连续合成<sup>[269]</sup>。这一发现的机理还不明确,可能反映了持续性微生物刺激的结果。

在高加索人种,将鼻息肉与CRS和对照组相比,有显著高水平的嗜酸性粒细胞标记物,(嗜酸性粒细胞,eotaxin和ECP),而CRS则以促炎因子(IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )为特征:伴高水平IFN- $\gamma$ 的Th1极化和促纤维化的TGF- $\beta$ 显著增加;而鼻息肉则以Th2极化,IL-5和IgE浓度增加,以及TGF- $\beta$ 的减少为特征<sup>[269]</sup>。进一步的研究包括观察TH1和TH2特异性的信号传导、T调节细胞的作用,充分理解这些炎症模式的稳定性;非高加索人种的研究会对进一步区分原发性和继发性现象有帮助。

#### 5-5 急、慢性鼻-鼻窦炎中阿司匹林敏感的炎症机制

##### 5-5-1 前言

伴或不伴鼻息肉病的慢性鼻-鼻窦炎病人若同时存在阿司匹林耐受不良,则病程可能会持续更长,治疗上也会更棘手。若还合并有严重哮喘,则称为“阿司匹林三联症”<sup>[430]</sup>。阿司匹林敏感的哮喘病人中,鼻息肉病的患病率高达60-70%,而没有阿司匹林耐受不良的哮喘病人,鼻息肉病的患病率在10%以下<sup>[34]</sup>。这些病人上呼吸道疾病不同寻常的严重程度常表现为鼻息肉多次复发和多次FESS手术史<sup>[25, 431, 432]</sup>。阿司匹林三联症的病人常常是全组鼻窦和引流通道受累,增生的黏膜严重增厚(CT扫描显示)<sup>[433]</sup>。

表 5-7 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的炎性介质（细胞因子，趋化因子，粘附分子，花生四烯酸产物和金属蛋白酶）

作者/年份	组织, 病人	标记物	技术	结论
Camilos, 1993 <sup>[89]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜 (活检)	GM-CSF, IL-3	IHC	鼻息肉的 GM-CSF 和 IL-3 的细胞来源还未能确定
Xaubet, 1994 <sup>[90]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜	GM-CSF	IHC	呼吸道黏膜 (变应性反应, 伴 NP 的 CRS) 的嗜酸性粒细胞浸润由上皮细胞的 GM-CSF 调控
Mullol, 1995 <sup>[91]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜	IL-8, GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$	ELISA RT-PCR	与健康鼻黏膜比, 鼻息肉是更活跃的炎症组织 (更多细胞因子)
Bartels, 1997 <sup>[92]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜	CC-趋化因子 eotaxin, RANTES MCP-3	ELISA	与正常黏膜相比, 特异性鼻息肉和非特异性鼻息肉, eotaxin 和 RANTES, 而非 MCP-3, 表达增加。
Bachert, 1997 <sup>[93]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜	IL-1 $\beta$ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-1RA, RANTES, GRO- $\alpha$	ELISA	IL-5 在鼻息肉的嗜酸性粒细胞的病理生理学中起关键作用, 可能由嗜酸性粒细胞产生。
Ming, 1997 <sup>[94]</sup>	鼻息肉 健康鼻-鼻窦黏膜 变应性鼻炎黏膜	IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ mRNA	RT-PCR Southern blot	鼻息肉和变应性鼻炎中, IL-4 和 IL-5 都增加, 但机制可能不同。
Simon, 1997 <sup>[95]</sup>	鼻息肉	IL-5	ELISA RT-PCR	IL-5 是一个重要的细胞因子, 可能延迟鼻息肉中嗜酸性粒细胞的凋亡。
Bachert, 1998 <sup>[96]</sup>	鼻息肉	Th1, Th2 细胞因子	Elispot	鼻息肉中, Th1 和 Th2 细胞因子上调, 和过敏原皮肤测试结果无关。
Bachert, 2001 <sup>[97]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜	IL-5, IL-4, eotaxin LTC4/D4/E4, sCD23, 组 胺, ECP, 类胰蛋白酶, 过 敏原和 SAEs 的总 IgE 和 特异性 IgE	ELISA ImmunoCAP	鼻息肉中总 IgE, 特异性 IgE 水平的增高和嗜酸性粒细胞炎症存在相关性。
Gevaert, 2003 <sup>[98]</sup>	鼻息肉 鼻-鼻窦黏膜	可溶性 IL-5R $\alpha$	RT-PCR	鼻息肉, 特别合并哮喘, 拮抗性可溶性异构体上调, 跨膜信号传导异构体下调。
Wallwork, 2004 <sup>[99]</sup>	CRS 鼻黏膜 (体外和 体内)	TGF- $\beta$ 1, NF $\kappa$ B	IHC	仅在体外实验中证实, 克拉霉素抑制 TGF-1 and NF $\kappa$ B
Watelet, 2004a <sup>[100]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	MMP-9, TGF- $\beta$ 1	IHC ELISA	与组织的愈合能力有关
Watelet, 2004b <sup>[100]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (FESS)	TGF- $\beta$ 1	IHC ELISA	不伴 NP 的 CRS: 比 NP 的 TGF- $\beta$ 1 的表达水平高
Elhini, 2005 <sup>[101]</sup>	筛窦黏膜	CCR4+, CCR5+	IHC RT-PCR	CRS 病人: 特应个体中 CCR4+ 增加, 非特应个体 CCR5+ 下降。
Lu, 2005 <sup>[102]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (手术)	MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TGF- $\beta$ 1	ELISA	在 CRS, NP 和健康黏膜中表达谱不同。
Pérez-Novo, 2005 <sup>[103]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	COX-2 PGE2	RT-PCR ELISA	CRS: COX-2 和 PGE2 比在 NP 中高表达
Toppila-Salmi, 2005 <sup>[104]</sup>	上颌窦黏膜 (手术)	L-选择素配体	IHC	CRS 内皮细胞中表达增加
Lane, 2006 <sup>[105]</sup>	筛窦黏膜 (手术)	TLR2, RANTES, GM-CSF	RT-PCR	CRS: 比健康对照组表达增加
Lee, 2006 <sup>[106]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	CCL-20	IHC RT-PCR	CRS 中 CCL 20 表达增加。
Olze, 2006 <sup>[107]</sup>	鼻息肉 鼻甲黏膜	eotaxin, eotaxin-2, eotaxin -3	ELISA	CRS 中有 eotaxin 表达
Pérez-Novo, 2006 <sup>[108]</sup>	鼻黏膜	CysLT受体 EP 受体	RT-PCR	CRS: CysLT 和 EP 受体比在 NP 中表达增多
Rudaack, 2006 <sup>[109]</sup>	鼻-鼻窦黏膜	GRO- $\alpha$ , GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC + 活检	CRS 中, 有 GRO- $\alpha$ 和 GCP-2 表达。
Watelet, 2006 <sup>[106]</sup>	鼻-鼻窦黏膜 (手术)	MMP-9	IHC	MMP-9 表达和组织愈合能力相关。

IHC: 免疫组织化学; RT-PCR: 逆转录蛋白链式反应; ELISA: 酶联免疫吸附测定; FESS: 功能性内镜鼻窦手术; CRS: 慢性鼻-鼻窦炎; NP: 伴有鼻息肉为慢性鼻-鼻窦炎

### 5-5-2 诱导急性ASA反应的机制

ASA（阿司匹林敏感性哮喘）病人出现急性的鼻症状（喷嚏，流涕和鼻塞）可能由口服或鼻用阿司匹林激发引起，但也可能由其他NSAIDs的交叉反应引起。这些急性副作用的机制被认为是NSAIDs抑制COX-1，继发炎症细胞激活，释放脂类和非脂类介质所致<sup>[434, 435]</sup>。

ASA的鼻反应伴有鼻分泌物里腺蛋白（乳铁蛋白和溶菌酶）和血清蛋白（白蛋白）的增加，提示这是一个复合反应，有腺体和血管的双重来源<sup>[388]</sup>。鼻冲洗液里伴随释放肥大细胞（纤维蛋白溶酶和组胺）和嗜酸性粒细胞（ECP）的特异性介质，意味着这两种细胞被激活<sup>[436-438]</sup>。在ASA患者激发试验后数分钟，可以观察到鼻分泌物里半胱氨酸白三烯浓度的增高，虽然尚不能确定这些白三烯是由哪一种细胞产生的<sup>[439]</sup>。在炎症介质释放大量白细胞进入鼻分泌物的同时，嗜酸性粒细胞也大量聚集<sup>[436]</sup>。

### 5-5-3 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

尽管在ASA病人气道黏膜和鼻息肉的慢性嗜酸性粒细胞性炎症的发病机制，似乎与阿司匹林或其他NSAIDs摄入无关，但有推测认为，阿司匹林敏感病人合并伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的机制与无阿司匹林耐受不良的病人不同<sup>[447]</sup>。

#### 5-5-3-1 细胞和细胞因子谱（表达模式）

在ASA过敏的伴有鼻息肉的CRS病人中，组织嗜酸性粒细胞增多是一个最明显的特点，随之而来的是显著增高的ECP，它们是由鼻息肉中激活或非激活的游离细胞所释放<sup>[350, 441]</sup>。组织里嗜酸性粒细胞的增多与某些能激活和延长嗜酸性粒细胞存活的细胞因子的表达上调相关（例如：IL-5, GMC-SF, RANTES, eotaxin）<sup>[442-444]</sup>。IL-5的过量生成可能是鼻息肉中嗜酸性粒细胞存活延长的主要原因，它也加重了嗜酸性粒细胞性炎症的程度，这在阿司匹林敏感病人尤为明显。阿司匹林敏感病人鼻息肉中嗜酸性粒细胞凋亡减缓和嗜酸性粒细胞浸润增加，被认为与CD45RO+激活/记忆细胞的大量表达相关，这个细胞模式和鼻-鼻窦炎的临床特征相关<sup>[445]</sup>。Bachert等人<sup>[192]</sup>发现鼻息肉组织中存在SAEs的IgE抗体，其浓度和ECP, eotaxin和IL-5的浓度相关。这个关系在ASA敏感的病人特别明显，ASA敏感病人的鼻息肉组织中的IL-5和

ECP的高表达可能与SAE的存在相关，SAE可以直接刺激嗜酸性粒细胞的增殖和存活，也可能作为超抗原激发T细胞介导的炎症反应<sup>[412]</sup>。

ASA敏感病人的鼻息肉组织中，激活的嗜酸性粒细胞和肥大细胞浓度都较高<sup>[355, 446]</sup>。肥大细胞的浓度和鼻息肉切除术的次数相关，提示肥大细胞可能在伴有鼻息肉的CRS的发病机制中起着重要作用。干细胞因子（SCF）也称为C-kit配体，是由鼻息肉上皮产生的多潜能细胞因子，在人类肥大细胞的分化、存活、趋化和激活都起关键作用，对嗜酸性粒细胞的激活和脱颗粒也起作用。培养的鼻息肉上皮细胞的SCF表达和鼻息肉组织中的肥大细胞浓度密切相关，SCF在对阿司匹林高度敏感的哮喘病人比阿司匹林耐受的病人水平明显升高<sup>[355]</sup>。

#### 5-5-3-2 花生四烯酸代谢

自从Szczeklik等人<sup>[447]</sup>报导ASA敏感病人的鼻息肉细胞对阿司匹林的抑制作用的易感性增加，花生四烯酸代谢异常被认为是这一亚群病人的一大特征。有报道称，这部分病人鼻息肉组织中PGE2浓度显著降低，鼻息肉上皮细胞表达COX-2也减少<sup>[398, 448]</sup>。ASA敏感病人的鼻息肉中COX-2 mRNA低表达被认为与NF- $\kappa$ B活性的下调有关，和转录水平上COX-2表达机制的异常调节也有关<sup>[449, 450]</sup>。PGE2有显著的抗炎作用，包括抑制嗜酸性粒细胞的趋化和激活，因此推测局部产生PGE2的障碍可能会导致ASA敏感病人的严重嗜酸性粒细胞性炎症。ASA敏感病人和ASA耐受的病人相比，鼻息肉组织里的PGE2浓度显著下降，COX-2mRNA和PGE产物表达的下降被认为是伴有鼻息肉的CRS病人的特点之一，在非ASA敏感的病人也有类似的特点，意味着鼻息肉的生长有许多共同的机制。另一方面中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和表达前列腺素EP2而非EP1、EP3的T细胞的比例，或者ASA敏感病人的炎症，一些体外实验显示ASA敏感的哮喘病人对比ASA耐受病人，鼻息肉组织中的半胱氨酸白三烯的水平上升<sup>[400, 451]</sup>，但在体实验（分析鼻冲洗物）没有获得同样的结果<sup>[388, 452]</sup>。体外培养ASA敏感和耐受的病人的鼻息肉分散细胞发现，两者在基线水平和刺激水平释放LTC4的能力都是相似的<sup>[355]</sup>。ASA敏感和耐受病人的全血细胞产生环氧合酶和脂氧化酶的能力都没有区别<sup>[453]</sup>。最近发现ASA敏感病人的鼻息肉组织里与产生白三烯相关的酶（5-LOX和LTC4合成酶）表达增加，



LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>的水平也增高<sup>[288, 439, 454]</sup>。在ASA敏感和ASA耐受病人,半胱氨酸白三烯的表达水平都和ECP浓度相关,提示这些炎症介质可能与组织的嗜酸性粒细胞增多症有关,而不是和阿司匹林敏感有关。另一方面,ASA敏感病人的鼻息肉黏膜LT<sub>1</sub>受体表达增高,提示在这个病人亚群局部对白三烯应答增强<sup>[389, 392]</sup>。最近,ASA敏感合并伴鼻息肉的CRS病人的花生四烯酸代谢其他产生15-LOX的途径也受到关注。在ASA敏感的病人,而不是ASA耐受病人的鼻息肉上皮里,阿司匹林激发15-HETE的产生,这意味着这些病人的15-

LO途径有异常<sup>[448]</sup>。ASA敏感病人鼻息肉组织中15-脂氧化酶的上调和具有抗炎作用的15-LO代谢物LXA<sub>4</sub>的减少更提示鼻息肉15-LO代谢的特异性,但尚不明白它的作用<sup>[288]</sup>。

## 5-6 结论

虽然我们离完全明白ARS, CRS和NP的病理机制还存在一定差距,但根据目前研究结果,我们对一些与疾病相关的病理、生理学机制的认识得以逐步加深。我们已经开始通过对它们的细胞因子谱,炎症模式和重塑过程来区分这些疾病。

## 6. 诊断

### 6-1 鼻-鼻窦炎的的症状评估

#### 6-1-1 鼻-鼻窦炎的的症状

鼻-鼻窦炎的主观评估主要是依据症状：

- 鼻阻塞；
- 鼻腔分泌物，包括后鼻孔滴流，多为粘脓性；
- 面部疼痛或肿胀感，头疼；
- 嗅觉下降或丧失。

除了上述局部症状外，还有其它组织器官和全身症状。这些症状包括咽喉和气管的刺激症：咽喉痛、声嘶和咳嗽；全身症状包括嗜睡、疲倦和发热。不同个体的全身症状差异较大<sup>[24, 455-459]</sup>。值得一提的是，在化脓性鼻-鼻窦炎病人中，只有小部分病人没有合并胸部疾病和咳嗽等主诉。

在急性鼻-鼻窦炎，慢性鼻-鼻窦炎，甚至伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中，症状基本上是相同的。但是症状的具体模式和严重程度差异较大。急性感染，包括ARS和CRS急性加重，通常症状会更明显和严重。

单纯性鼻息肉可导致持续性非周期性鼻塞，病人鼻腔里可有“活瓣样”的感觉，呼、吸气时，只有一个方向通气较好。鼻息肉会导致鼻塞，患者可有鼻腔和鼻窦的压迫感和涨满感。这在筛窦鼻息肉病的病人里表现最为典型。在严重的病例，影像学检查可发现鼻腔和窦腔增宽，某些极为严重的病人可出现眼距增宽。鼻息肉的病人比其它CRS的病人更容易有嗅觉障碍<sup>[25]</sup>。

#### 6-1-2 症状的主观评估

症状的主观评估要考虑它的严重程度和持续时间。最近十年，很多医生已经不仅关注症状轻重，也关注它们对病人生活质量（QoL）的影响<sup>[461, 462]</sup>。

症状的主观评估使用调查问卷，在临床研究中也使用病历记录。评估次数由研究目的决定，通常是每天1-2次，或连续性地记录。

评估症状的严重程度有许多不同的方法：

- 以症状轻重的等级，如：重，中，轻，无症状；

- 以数字来区分症状轻重等级：0-4级，或者按照实际需要划分更多等级；

- 记录为VAS（视觉模拟评分法）评分：在一条线上指出一个可测量的长度（0-10cm）

轻、中、重度这些词包括了对严重程度和持续时间两方面的评价。例如“中度症状”，既代表在较短的记录时间内有较严重症状，也可代表中等程度的症状发生在大部分观察时间内。

最近的一项关于CRS主观症状的各种评估方法的相关性的研究发现，“轻度”相当于VAS=3，“中度”相当于VAS>3-7，“重度”相当于VAS>7-10。（Lim等人正准备在《Rhinology》发表）

症状的持续时间划分为记录期间内有或无症状两段，例如：记录期间持续n小时或者n天/周。

“无症状”是大多数研究中比较一致的指标。它是指在记录期间（例如：n天）没有症状，“无症状”被认为是一项可靠的指标，使同项研究中不同病人间和各项研究间更具可比性。

在鼻-鼻窦炎研究中，症状有波动性，评估标准不一致，得出的结果并不一定具有可比性<sup>[459]</sup>。因此在许多随机、对照、前瞻的鼻-鼻窦炎（包括变应性的和感染性的）干预性研究中，不同的评估方法会带来统计学上有显著差异的结果。

在一项研究CRS症状和炎症分布（CT扫描）的相关性研究中发现，鼻塞、前后鼻孔分泌物、喷嚏和面部肿胀感这些症状无法辨别炎症发生的范围（既发生病变的鼻窦），而嗅觉消失和“弥漫性鼻-鼻窦炎”（主要是伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎）有相关性；恶臭和面部疼痛与“局限性或前鼻窦炎”（主要是牙源性或异物性鼻窦炎）也有较相关性<sup>[84]</sup>。

#### 6-1-3 主观症状的评估方法

一些研究已经完成对单一病人（个体内，纵向效度）和不同病人（个体间，横向效度）鼻-鼻窦炎症严重程度的评分法来辨别疾病的特征和反复性。最近，更多特异的和有效的主观症状评估方法已经被研究出来，例如生活质量（QoL）的评估<sup>[463, 464]</sup>，它不单评估病人的整体健康状况，同时也评估疾病对生活质量的影影响<sup>[461, 462, 465]</sup>。

##### 6-1-3-1 鼻塞

有研究通过对主观鼻塞症状，和功能性鼻塞的客观评估方法来研究它们之间的相关<sup>[73]</sup>。

由此可见，病人所指的鼻塞既包括真正的机械性阻塞，也包括面中部胀满的感觉等。

总的来说，大部分研究<sup>[466-470]</sup>表明无论是在正常对照组，结构异常的病人，还是在高反应性或感染性鼻炎的病人，在同个体，鼻塞的主观感觉和鼻气流阻力或鼻峰值流量之间具有良好的相关性。然而也有少数研究结果发现它们之间不相关<sup>[471]</sup>或相关性差<sup>[472, 473]</sup>。

主观症状评估分数的个体差异表示每个人的鼻子都有“自我校正”的功能，这使得不同个体间比较的可靠性下降，但其结果仍有显著的临床意义<sup>[466, 468]</sup>。

鼻塞的主观感觉与鼻气流阻力的客观功能检查（鼻气流阻力和峰值流速）的相关性要比与鼻腔宽度（通过声反射测量）的相关性要好<sup>[470, 474]</sup>。

病人也可以通过个人的鼻峰值流速（包括吸气相和呼气相）测量仪来测量鼻通气的客观情况，这样他们就可以在家庭和工作地点按设定的时间段进行测量。

鼻塞的主观评估是一个已通过验证的标准。

#### 6-1-3-2 流涕

没有像评估鼻塞那么好的客观方法来评估流涕的轻重，目前的方法有：登记每天擤鼻涕的次数，或测量收集擤鼻涕的手巾的重量，在急性感染性鼻炎<sup>[475]</sup>和“自主性（之前称为血管运动性）鼻炎”<sup>[476]</sup>的研究中这些方法都有使用。

客观验证鼻腔分泌物的方法有通过吸引或者使用吸湿纸巾/带、收集和测量鼻腔分泌物的总量或重量；对这些客观方法和主观评估之间相关性的研究尚未开展。

#### 6-1-3-3 嗅觉异常

CRS可产生嗅觉功能变化，这可能与黏膜肿胀并阻塞嗅囊所导致的传导性嗅觉功能下降有关，也可能与疾病本身和治疗（反复的鼻手术）导致的嗅觉黏膜退行性变有关。

主观的嗅觉评分是一项很常见的检查。无论是在健康人群，鼻-鼻窦炎患者还是其他疾病的患者中，主观症状分数与客观的嗅阈检查和嗅觉定性之间都具有良好的相关性<sup>[477-480]</sup>，有一些临床研究将它运用到鼻-鼻窦炎之外的疾病（循证等级Ib）。

#### 6-1-3-4 面部疼痛和肿胀感

面部或牙齿疼痛，特别是单侧的，预示病人可能感染急性上颌窦炎，伴随液体潴留。可

经上颌窦穿刺抽液<sup>[235]</sup>或鼻窦X线片<sup>[258]</sup>证实。面部疼痛是否可作为CRS的主要症状受到质疑<sup>[482]</sup>，由于症状的波动性和弥漫性使临床相关面部疼痛和肿胀感评分和客观检查的相关性不能令人信服。在急性和慢性可疑感染病人中，面部疼痛的定位和鼻窦CT检查结果所提示的病变范围的相关性差<sup>[483]</sup>。虽然如此，鼻-鼻窦炎特异性生活质量的研究依然包括面部疼痛的相关指标，而这已经得到了临床研究的验证<sup>[465]</sup>。

#### 6-1-3-5 鼻-鼻窦炎严重程度的总体评价

鼻-鼻窦炎严重程度的总体评价可以通过总体症状的评分，也可对各项症状评分进行总和，这样的评分方法被普通使用。但根据过去一项鼻炎严重程度的验证性实验，各项症状的分数是不应该相加的，应衡量病人的总体症状评分<sup>[484]</sup>。QoL方法已有通过验证的调查问卷，可测量鼻-鼻窦炎总体症状以及它对日常生活的影响<sup>[461]</sup>。

#### 6-1-3-6 慢性鼻-鼻窦炎调查（CSS）

这是一项对鼻窦炎特异性结果的持续监测，有6个项目，其中包括系统和药物治疗相关的两个部分<sup>[485]</sup>。跟其他问卷相比，它更能反映出CRS区别与其他疾病对患者生活质量的影响，而不仅是衡量治疗的效果，当然，它也是评价治疗效果的一个有效的工具<sup>[462, 486]</sup> [循证等级Ib]。鼻内镜鼻窦手术术后一年CSS调查显示：疼痛、鼻塞和流涕这些症状都有明显改善，药物用量也明显减少<sup>[487]</sup>。

#### 6-1-3-7 针对慢性鼻-鼻窦炎的调查问卷

这个问卷包含三个表格。表一收集治疗前的鼻-鼻窦炎症状，表二收集临床区分鼻窦疾病的资料，表三收集鼻窦术后鼻-鼻窦炎症状。Hoffman等人已使用这个问卷和SF-36一起研究CRS病人术后结果，这个问卷的完成比较费时<sup>[488]</sup>。

表6-1. 内镜表现评分

特点	术前&随访
息肉左侧 (0, 1, 2, 3)	
息肉右侧 (0, 1, 2, 3)	
水肿左侧 (0, 1, 2)	
水肿右侧 (0, 1, 2)	
鼻涕左侧 (0, 1, 2)	
鼻涕右侧 (0, 1, 2)	
术后评分只用于结果的评价	
瘢痕, 左侧 (0, 1, 2)	
瘢痕, 右侧 (0, 1, 2)	
痂皮, 左侧 (0, 1, 2)	
痂皮, 右侧 (0, 1, 2)	
总分	

## 0-没有息肉

## 1-息肉限于中鼻道

## 2-超出中鼻道但没有完全阻塞鼻腔

## 3-息肉完全阻塞鼻腔

## 水肿: 0-无 1-轻 2-重

## 鼻涕: 0-无 1-干净稀薄的鼻涕 2-脓性粘稠的鼻涕

## 瘢痕: 0-无 1-轻 2-重

痂皮: 0-无 1-轻 2-重。<sup>[457, 493]</sup>

## 6-2 检查

## 6-2-1 前鼻镜

只做前鼻镜检查是不够的, 但这种方法仍是检查这类病人的第一步。

## 6-2-2 内镜

用或不用减充血剂都可以进行这项检查。并可进行鼻息肉, 水肿, 鼻涕, 痂皮和瘢痕(术后)的半定量评分(表6-1)。包括术前基线评估和术后定期随访, 例如术后3, 6, 9, 12个月。在不同评级者之间有很高的一致性<sup>[489]</sup>。目前已经有多种版本的鼻息肉评级系统<sup>[490, 492]</sup>。

Johansson提供了一个0-3分的评分系统, 分数与鼻息肉在外侧壁的投影百分比和鼻息肉占鼻腔体积的百分比之间有良好的相关性。然而, 他们发现息肉体积和症状之间并不存在相关性。(等级 III)

## 6-2-3 鼻细胞学, 活检和细菌学

总的来说, 细胞学检查对于诊断鼻-鼻窦炎不是一个很有用的方法, 活检通常用于排除恶性疾病例如肿瘤和血管炎。

一些病原学研究<sup>[494-498]</sup>(循证等级 II b)表明, 内镜下从中鼻道获取的标本培养结果和上颌窦穿刺的培养结果之间具有良好的相关性(表6-2)。Meta分析表明在急性上颌窦感染, 以上颌窦穿刺的培养结果为金标准, 内镜下从中鼻道获取的标本培养有87%的准确率, 置信区间下限为81.3%<sup>[499]</sup>。

## 6-2-4 影像学

由于假阴性和假阳性的结果太多, 鼻窦X线片对于鼻-鼻窦炎所发生的病变的敏感性较差, 对诊断并没有太多帮助<sup>[501-503]</sup>。然而它在ARS的研究中还是有用的。

透视在1970年开始被应用, 当时认为它既便宜又有效<sup>[504]</sup>, 但现在由于其敏感性和特异性低, 在鼻-鼻窦炎的诊断中也用的很少了<sup>[505]</sup>。

由于假阴性和假阳性的结果太多, 鼻窦超声检查对于鼻-鼻窦炎的诊断并没有太多帮助。然而如果由经过良好训练的医生来检查, 它对ARS的诊断作用和X线摄片差不多<sup>[41, 506, 507]</sup>。

CT扫描对于确定病变的范围和解剖是很有意义的, 然而它不应作为诊断的第一步, 除非是发生在单侧的症状或体征, 其它恶性的体征, 或是在询问病史和内镜检查确诊后接受内科治疗失败才进行。了解患者鼻-鼻窦复杂的解剖结构和确定炎症改变的范围和程度一样重要<sup>[508-510]</sup>。种族和个体解剖变异应予以考虑<sup>[511]</sup>。目前很多研究关注于改进诊断学定义以减少病人所接受的放射剂量<sup>[512]</sup>。

表6-2. 鼻-鼻窦炎的细菌学: 中鼻道培养和上颌窦培养的符合率

作者	样本数目	鼻-鼻窦炎类型	技术	符合率
Gold & Tami, 1997 <sup>[195]</sup>	21	慢性	内镜下中鼻道引流 v 上颌窦吸液(行ESS时)	85.7%
Klossek 等, 1998 <sup>[191]</sup>	65	慢性	内镜下中鼻道拭子 v 上颌窦吸液(行ESS时)	73.8%
Vogan 等, 2000 <sup>[196]</sup>	16	急性	内镜下中鼻道拭子 v 上颌窦引流	93%
Casiano 等, 2001 <sup>[191]</sup>	29	急性(重症监护)	内镜下组织培养 v 上颌窦引流	60%
Talbot 等, 2001 <sup>[500]</sup>	46	急性	内镜下中鼻道拭子 v 上颌窦引流	90.6%
Joniau, 2005 <sup>[498]</sup>	26	急性	内镜下中鼻道拭子 v 上颌窦引流	88.5%



表6-3. CT评分系统<sup>[490]</sup>

鼻窦	左侧	右侧
上颌窦 (0, 1, 2)		
前组筛窦 (0, 1, 2)		
后组筛窦 (0, 1, 2)		
蝶窦 (0, 1, 2)		
额窦 (0, 1, 2)		
OMC (0或2) *		
总分		

0. 没有异常 1. 部分阴影 2. 完全阴影

\* 0. 没有累及; 2. 累及

MRI不是CRS首选的诊断手段，通常和CT一起用于排除一些恶性病变，如肿瘤。

一系列以CT扫描结果为基础的相关报道，并采用0-4级分级系统来区分一些复杂的病变情况<sup>[59, 490, 513-517]</sup>。

Lund-Mackay系统按0-2进行评分，每个鼻窦和OMC (ostiomeatal comple) 都按0=无，1=部分阴影 2=完全阴影等进行评分，每一侧的最高分是12分 (表3)<sup>[490]</sup>。

这种方法已在几个临床研究中得以验证 (等级IIb)，美国耳鼻咽喉头颈外科工作组也在1996年<sup>[5]</sup>推荐使用这种方法。CT和内镜评分之间具有较好的相关性<sup>[519]</sup>，但CT评分和症状之间的相关性不是太好，也不是很好的预后指标<sup>[133, 520, 521]</sup> (等级IIb)。不过Wabnitz等人发现在CT评分和VAS评分之间有良好的相关性，但CT评分和OoL所描述的CRS评分之间没有显著的相关性<sup>[522]</sup>。Bhattacharyya将《鼻窦炎症状调查表》与三种分级系统比较，发现Lund-Mackay评分和鼻症状评分之间相关性最好，但是相关程度还是较低。

应该注意到，1/5的“正常人群”CT扫描有异常<sup>[64]</sup>。LM评分在成年人中平均4.26分<sup>[524]</sup>，儿童 (1-18岁) 2.81分<sup>[525]</sup>。因为伦理原因，只有当术后症状持续时CT扫描才会使用。目前CT分级和评分一般用于研究的纳入标准，不作为结果评价。

### 6-2-5 黏膜纤毛功能

#### 6-2-5-1 鼻黏膜纤毛的清洁功能

糖精，染料和放射性颗粒用于计算黏膜纤

毛的传输时间已经有接近30年的历史<sup>[526-528]</sup>。即使是一个粗略的检查，它仍可以发现鼻-鼻窦纤毛功能所发生的早期改变。它的优点是可以评价整个黏膜纤毛系统，如果正常，应该是少于35分钟。然而，如果纤毛传送时间延长，它并不能分辨出是原发的或是继发性的纤毛功能障碍。

也有人用木炭粉和3%糖精的混合体来研究鼻纤毛的清洁功能。结果发现CRS病人的纤毛传送时间比正常人、下鼻甲肥大和鼻中隔偏曲的病人延长<sup>[529]</sup>。

#### 6-2-5-2 纤毛摆动频率

作为纤毛运动的特殊测量方法，光度计相差显微镜<sup>[530, 531]</sup>在一些研究中被用于评价治疗效果的方法<sup>[532, 533]</sup> (等级IIb)。下鼻甲纤毛的正常摆动频率一般大于8Hz，但是这项技术只能在少数研究中心应用，怀疑患有原发性纤毛不动综合征 (PCD) 的儿童可行此检查。但评价纤毛功能的金标准需要将纤毛细胞培养六周<sup>[534]</sup>。

#### 6-2-5-3 电子显微镜

主要用于确定遗传性纤毛功能障碍，例如PCD。

#### 6-2-5-4 一氧化氮(NO)

该代谢产物被认为是上下呼吸道炎症反应和纤毛功能障碍的敏感指示物，其数量在炎症时增高，而在纤毛功能障碍时减少。检测时不需要病人太多的配合，用化学发光法可以方便迅速地测验出它的数量，但目前这类检测仪器的产量较少，限制了这项的技术的推广。大部分的NO在鼻腔里产生 (胸 <20ppb, 鼻 400-900ppb, 鼻窦 20-25ppm)，这是使用LR2000 Logan Sinclair NO 检测仪检测 (不同机器的检测值有差异)。上呼吸道NO <100ppb而下呼吸道NO <10ppb高度怀疑为PCD。鼻NO浓度非常低时除怀疑是PCD外，也可能是因为严重的窦口堵塞，例如严重的伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎。相反，NO浓度升高，提示鼻部炎症，但窦口通畅<sup>[535]</sup> (等级IIb)。它具有用于疗效评价的潜能 (等级IIa)。然而对于NO在检测鼻部炎症中的作用也有一些相反的结论<sup>[311]</sup>。

#### 6-2-6 鼻气道的评估

### 6-2-6-1 鼻吸气流速峰值

这是一种既方便又便宜的气流检测方法，而且在家在医院都可以开展。然而它需要同时测试两侧鼻腔，对于慢性鼻-鼻窦炎几乎没有直接的评估意义。它可以用于对鼻息肉中气流峰值下降的总体评估，而且其结果和气道阻力测量有良好的相关性（等级IIb），目前已有白种人的正常值<sup>[539]</sup>。呼气相流速峰值很少使用，因为粘液会被喷到面罩上，而且该检测技术可能和咽鼓管功能障碍相关。

在非变应性、非感染性持续性鼻炎和对照组的组的研究中，重复使用PNIF可导致短暂而又显著的鼻气道阻力增加，这被解释为神经源性作用的结果<sup>[540]</sup>。

### 6-2-6-2 鼻压力计（活动性前鼻孔途径和活动性后鼻孔途径）

这项鼻气流阻力的检测方法在伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中用处有限，但可用于确定抗炎治疗后中鼻道充血的改善程度，而不是器质性鼻阻塞<sup>[532]</sup>（等级IIb）。

### 6-2-6-3 鼻声反射测量

根据声波在鼻腔内发生的反射能够测量出鼻腔的容积，它可精确地测量出由药物治疗和外科治疗后引起的鼻容积的变化<sup>[536, 538, 541, 542]</sup>（等级IIa, IIb, III）。

### 6-2-6-4 鼻腔体积测量

这也可以准确测量由鼻黏膜水肿，主要是下鼻甲水肿引起的鼻腔体积变化<sup>[543, 544]</sup>（等级IIb），但是它也很少直接用于CRS的评估中。

## 6-2-7 嗅觉

### 6-2-7-1 嗅阈测试

一系列等量稀释后有纯净气味的液体，例如苯己基甲醇（phenylethyl methyl ethyl carbinol），用来测量鼻嗅阈<sup>[533, 541, 545-547]</sup>（等级IIb）

### 6-2-7-2 其它定量嗅觉测量

划痕与嗅觉测试（Scratch and sniff test）是使用一些包裹在胶囊里的气味颗粒来测验嗅觉<sup>[548]</sup>。这种检测方法已被用在伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎病人的研究中<sup>[538]</sup>。Zurich Smell Diskette是一种粗略的测试方法，它的优点是各项目的结果都以图形显示<sup>[549, 550]</sup>。Barcelona嗅觉测试（包含24种气味）也被运

用，并和Zurich Smell Diskette测试比较<sup>[480]</sup>。也有更复杂的测试<sup>[551]</sup>，例如嗅棒（sniff 'n' stick），但使用范围仅局限于科研。最近，在欧洲开展一项结合了阈上检测和辨别检测的试验作为交叉检测工具，试验结果已收集在附录<sup>[552]</sup>（等级III）。

一些运用于商业用途并被证实有效的嗅觉测验也收集在附录里。

### 6-2-8 阿司匹林及其它激发物

有研究用组胺和乙酰胆碱做鼻激发实验，以期对鼻-鼻窦炎的严重程度和病因学进行分组<sup>[553, 554]</sup>，这是针对鼻黏膜高反应性的一种检查方法。这种方法可以发现具有统计学差异的高反应组病人，但是因为其结果的重叠性，这类实验在评价鼻炎严重程度中还不能等同于气道激发试验的地位，例如哮喘的诊断。

确定阿司匹林高敏感的诊断是非常重要的，因为这为病人提供了一份可能会导致严重过敏反应的常见药物清单。这种方法可确诊由于对阿司匹林高敏感所导致的一种特殊类型的哮喘和鼻窦疾病，而且为相应的特异性治疗提供有效的依据，如阿司匹林脱敏疗法。

早在上个世纪的70年代初，口服阿司匹林激发实验就已经介绍到了临床<sup>[555]</sup>。随后它通过临床验证并得到更多的推广使用<sup>[556, 558]</sup>。S Bianco在1977年提出了阿司匹林吸入实验。吸入实验比口服实验更安全和快捷，不产生全身反应，但敏感性稍低<sup>[559-561]</sup>。鼻激发试验在80年代末期被提出<sup>[562, 563]</sup>。它被特别推荐于那些鼻症状严重，但因哮喘病情严重而不能进行口服和吸入实验的患者。若鼻激发实验阴性，必须进行口服实验。上、下两个呼吸道的实验都必须用赖氨酸阿司匹林，这是唯一一种真正可溶性阿司匹林。实验的细节最近被重新讨论<sup>[564]</sup>。各实验的敏感性和特异性在表6-4中列出。

表6-4. 阿司匹林敏感的诊断

病史土	激发敏感性 (%)	特异性 (%)
口服	77	93
支气管	77	93
鼻	73	94

### 6-2-9 实验室检查C反应蛋白（CRP）

从1930年就知道，CRP是急性期反应蛋白。它的主要特点是半衰期短（6-8h），反应快（6h内）和损伤后浓度高（正常的500倍）。

它可激活正常补体通路,介导对细菌的调理作用。研究表明,CRP水平对于诊断细菌感染是有帮助的<sup>[565]</sup>。然而对于怀疑感染的病人,CRP水平可高达100mg/L,这可见于所有类型的感染(细菌,病毒,真菌和寄生虫)<sup>[566]</sup>连续测量的CRP值比单独一个CRP值更有诊断意义,而且可以反映病程的发展。在肺炎、鼻窦炎和扁桃体炎的成人患者中,CRP水平都明显升高。CRP是一个重要的辅助检查,但不能单独使用,必须结合病史和临床检查来考虑<sup>[567]</sup>。

CRP用于排除细菌感染最有价值的:相隔8-12h的两次测量值都小于10mg/L可以排除细菌感染<sup>[566]</sup>。

### 6-3 生活质量

在过去的十年中,对于疾病的评估已不仅局限在关注与疾病相关的症状,而且也开始关注病人的生活质量(QoL)<sup>[462]</sup>,更确切一些是与疾病相关的生活质量(HRQoL)。QoL问卷可以提供整体的和疾病特异性相关的健康评估。然而,有趣的是,鼻症状和体征的严重程度不一定都和QoL评分相关<sup>[522,568]</sup>。(等级IIb)。

#### 6-3-1 普适健康量表

普适健康情况评估使CRS病人和其他病人之间具有可比性。医学结果研究简化量表-36(SF-36)是最广泛使用的行之有效的评价工具,在CRS的术前、术后都可使用<sup>[536,569]</sup>(等级IIa, IIb)。它包含八项内容:体格功能,生理功能,身体疼痛,整体健康,活力,日常生活能力,情感、情绪状态,和精神健康状况。其他的整体健康评估方法也是有效的<sup>[464]</sup>。例如欧洲QoL,研究简化量表-12(SF-12),良好适应状态质量评估量表,已应用到鼻窦炎的研究中<sup>[570]</sup>。

Glasgow获益列表,欧洲QoL,和McGill疼痛问卷已被应用到CRS及其治疗中<sup>[572,573]</sup>。

#### 6-3-2 疾病相关的特异性健康量表(见附录)

一些CRS的疾病相关的特异性健康量表也已经发表。在这些调查问卷中,鼻-鼻窦炎的特异性症状被包括在内,例如:头痛,脸部疼痛和肿胀感,流涕或后鼻孔倒流和鼻塞。疾病相关的特异性健康量表常用于疗效的评估,比整体健康量表更具特异性。

##### 6-3-2-1 鼻-鼻窦炎疗效测量(RSOM)和SNOT-20

RSOM包含31项内容,分为八个部分,大概需要20分钟来完成<sup>[574]</sup>。RSOM已通过验证,用于评估症状的严重程度和对病人的影响。但它较为复杂,有时病人较难完成量表的填写<sup>[575]</sup>。RSOM-31可用于医学研究中<sup>[576]</sup>。

##### 6-3-2-2 鼻-鼻窦炎疗效检测-20(SNOT-20)

SNOT-20是经过改良的量表,已通过验证而且容易使用<sup>[465]</sup>。它已用于一些内科治疗和手术治疗的研究中<sup>[536,577]</sup>(等级Ib, IIb)。它的缺陷是缺乏鼻塞和嗅/味觉丧失的相关问题。这在SNOT-22中得到补充,但尚未通过验证,这个量表是评估伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎手术疗效的主要工具。

##### 6-3-2-3 鼻窦-鼻腔疗效检测-16(SNOT16)

这也是与鼻-鼻窦炎相关的特异性健康生活质量量表<sup>[578]</sup>。

##### 6-3-2-4 鼻-鼻窦炎对身体机能障碍的影响指数(RSDI)

在这份已经通过验证的调查问卷中,共有30项内容,调查鼻-鼻窦炎症状对生活机能的影响<sup>[461, 579]</sup>,它和RSOM-31的问题类型相似。它容易被方便快捷地完成,但是不能反映出病人最严重的症状,某些内容也和SF-36类似。

##### 6-3-2-5 鼻-结膜炎生活质量调查问卷(ROLQ)

这也是一份通过验证的问卷,主要针对变应性,在急性、伴有或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中尚未通过验证<sup>[580]</sup>。新标准化的版本ROLQ(S)也是有效的,并已在CRS鼻腔冲洗等研究中被使用<sup>[581]</sup>。

##### 6-3-2-6 鼻-鼻窦炎生活质量量表(RhinoQoL)

RhinoQoL是一份鼻窦炎特异性量表,可以衡量症状的频率、困扰度和影响。它可在急、慢性鼻-鼻窦炎中使用<sup>[582]</sup>。

##### 6-3-2-7 鼻炎症状效用指数(RSUI)

共10个问题,关于各种症状的严重程度和频率:鼻塞,流涕,喷嚏,鼻痒,溢泪,眼痒和喉痒。RSUI主要用于支出-疗效研究。RSUI每周间的重复性差,更适合反映鼻炎症状每天的变化<sup>[583]</sup>。

### 6-3-2-8 SN-5

SN-5是已验证的健康相关生活质量量表(HRQoL)可在评估儿童生活质量和慢性鼻-鼻窦炎症状间的关系<sup>[584, 585]</sup>。SN-5的内容包括鼻窦感染, 鼻腔阻塞, 变应性症状, 情绪低落和活动受限。量表由照料儿童的人来完成。

### 6-3-3 结论

#### 6-3-3-1 普适性健康问卷

在三宗CRS病人的SF-36调查和健康人群的对比中, 八个项目中有七个在统计学上有显著差异<sup>[572, 586, 587]</sup>。有两项研究发现CRS病人对比阻塞性肺疾病, 充血性心衰和背痛的病人有更多的躯体痛苦和社会功能受损<sup>[572, 588]</sup>。

在一项调查filgrastim(译者注: 促白细胞增生药对照)使用情况的RCT(随机研究)中, 运用EuroQoL, SF-36, McGill疼痛问卷来评估了56个顽固性CRS的病例。结果表明病人的基线QoL都低于正常水平, 干预后, 积极治疗组分值有所提高(虽非统计学上显著)<sup>[572]</sup>。

普适性健康问卷也用于手术疗效的研究, 通常研究术前和术后3, 6和12个月的恢复情况<sup>[512, 573, 587]</sup>。SF-36显示ESS术后六个月, 八个项目都恢复正常, 并且维持了12个月<sup>[569]</sup>。Gliklich和Metson进行的鼻窦手术术后随访发现症状明显减轻, 用药显著减少<sup>[486]</sup>。整体健康的八个项目中六项有显著提高, 大多数接近正常水平。通过SF-36量表的评估发现, 口服激素和手术治疗对于HRQoL的改善有相似的作用<sup>[587]</sup>。

Radenne等人通过SF-36问卷调查鼻息肉病人生活质量(QoL)<sup>[568]</sup>。鼻息肉病比持续性鼻炎更损害病人的生活质量。治疗显著改善鼻息肉病患者的症状和QoL。FESS手术对于哮喘伴严重鼻息肉病的病人, 不仅能改善鼻腔通气 and QoL, 还能显著减少哮喘的用药量<sup>[589]</sup>。

在最近一项评估根治性术式对生活质量影响的研究中, SF-36问卷和McGill疼痛问卷被用于23个进行Denker's术式的病人。术后一年和两年对比术前的基线水平发现, 在这两种问卷的大多数项目里都有提高<sup>[573]</sup>。

#### 6-3-3-2 疾病特异性调查问卷

筛窦手术术后病人的随访发现疾病特异性调查问卷比普通性健康调查问卷敏感性更高<sup>[485]</sup>。76%的病人至少有两个项目的症状在FESS手术后得到改善<sup>[459]</sup>。

尽管客观检查的情况都相似, 女性患者RSDI问卷的术前术后分数都比男性明显要差一些<sup>[590]</sup>。

(RSOM调查问卷用于泼尼松龙50mgqd治疗14天疗程和安慰剂组对照的研究中<sup>[576]</sup>)。两组的RSOM调查问卷的整体分数上都有显著提高(53% vs. 21%)。但是在鼻疾病特异RSOM分数(6项参数)只有泼尼松龙组有显著提高。

在最近一项慢性鼻-鼻窦炎/鼻息肉病患者的随机试验中, 病人用内镜手术或3个月的大环内酯类抗生素, 例如红霉素进行治疗, 在3, 6, 9, 12月用一系列的评分系统来随访, 包括症状的VAS, SNOT-20, SF-36, 上下呼吸道呼出的NO浓度, 鼻声学反射测量仪, 糖精清除测试和鼻内镜检查。总共90个病人进行随机试验, 每45人一组随访1年。保守治疗组38人有效, 手术治疗组40人有效。研究发现所有主、客观参数都有改善(P<0.01), 保守治疗和手术治疗之间没有显著差异, 除了手术组的由鼻声学反射测量的鼻腔体积更大。这个研究显示了客观测量对于确定主观感觉的意义(等级1b)。

在一项3128名进行手术的慢性鼻-鼻窦炎/鼻息肉病患者的前瞻性多中心队列研究中, 研究者使用SNOT-22调查问卷评估术后12个月和36个月的健康相关生活质量。SNOT-22是在SNOT-20的基础上进行改良, 增加了两个项目: 鼻塞和嗅、味觉情况, 但尚未通过验证。在上述研究中这两个项目都有显著提高, 并在12个月和36个月的随访中都保持稳定<sup>[520]</sup>。但是研究结果未能显示出扩大的鼻窦手术术式较之单纯的鼻息肉切除术的优势。

如今有许多普适性健康和疾病特异HRQoL问卷可用于鼻-鼻窦炎的研究, 但是大多数的问卷尚未被验证。QoL问卷是评估疾病影响和疗效的新工具。在鼻-鼻窦炎的研究中, 当需要评价保守治疗或手术治疗的效果时, QoL可做为一个重要的工具来使用, 有别于传统的鼻-鼻窦炎症状参数。在相当一部分的研究中都发现, CRS明显地影响了病人的QoL(等级1b)<sup>[465, 572, 584, 591, 592]</sup>, 而治疗后都得到显著改善(等级IIb)<sup>[459, 486, 585, 587, 593, 594]</sup>。



## 7. 治疗

### 7-1 糖皮质激素治疗鼻-鼻窦炎

局部使用糖皮质激素对于治疗上呼吸道（鼻炎和鼻息肉）和下呼吸道（哮喘）炎症都证明是有效的。它们的临床疗效部分机制是通过抑制嗜酸性粒细胞的存活和激活，减少气道嗜酸性粒细胞浸润作用。局部和全身应用糖皮质激素都会影响嗜酸性粒细胞的功能，这是因为糖皮质激素直接抑制了嗜酸性粒细胞的存活和激活<sup>[370, 427, 595, 596]</sup>，另一方面是因为间接减少鼻黏膜和鼻息肉上皮细胞分泌趋化因子<sup>[368, 597-599]</sup>。这个作用在鼻息肉比在黏膜弱，提示可能慢性鼻-鼻窦炎/鼻息肉病的炎症对激素耐受<sup>[596, 597]</sup>。

糖皮质激素的生物学作用首先通过激活细胞内糖皮质激素受体（GR）<sup>[600]</sup>，这种受体在很多组织和细胞中都有表达<sup>[601]</sup>。在人类已经发现有两个GR异构体：GR $\alpha$ 和GR $\beta$ ，它们来自同一个基因的转录，转录过程链接发生了改变<sup>[602]</sup>。通过激素与激素受体的结合，GR $\alpha$ 增强了抗炎作用，或者说抑制了促炎基因的转录，糖皮质激素大部分抗炎作用的发挥是通过GR和各种转录因子之间的相互作用，例如AP-1和NF- $\kappa$ B。GR $\beta$ 异构体没有直接和激素结合，但可能会影响到GR $\alpha$ 的功能。糖皮质激素抗炎作用的耐受可能跟几个机制有关，包括GR $\beta$ 的过度表达和GR $\alpha$ 表达的下降，有报道指出鼻息肉患者GR $\beta$ 表达增加<sup>[603, 604]</sup>，用糖皮质激素治疗后GR $\alpha$ 水平下调<sup>[605, 606]</sup>。这也是对继发性糖皮质激素耐受现象的一种解释。

理论上认为，糖皮质激素的抗炎作用对于非变应性炎症（如感染），也应该有和变应性鼻-鼻窦炎一样的作用。在CRS中也可见组织的嗜酸性粒细胞增多症<sup>[259]</sup>。

鼻-鼻窦炎使用糖皮质激素的适应症：

- 急性鼻-鼻窦炎；
- 急性复发性鼻-鼻窦炎的预防性治疗；
- 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎；
- 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎；
- 伴或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的术后治疗。

#### 7-1-1 ARS

大部分研究肯定了局部糖皮质激素作为抗生素的辅助疗法在ARS的治疗中的作用。近期有一项研究比较单独使用局部糖皮质激素和抗

生素之间的疗效。

#### 7-1-1-1 局部糖皮质激素单独治疗ARS

最近糠酸莫米松(MF)被单独用于ARS的治疗，并跟阿莫西林和安慰剂进行比较<sup>[607]</sup>。MF 200ug bid 在提高症状评分上显著优于安慰剂和阿莫西林。MF qd 也优于安慰剂，但不优于阿莫西林。这是一项随机、双盲、双模拟实验，总共有981个研究对象，是第一例表明单独使用局部糖皮质激素每日两次疗效优于单独使用阿莫西林每日两次的研究。

#### 7-1-1-2 局部糖皮质激素辅助治疗ARS

Qvarnberg等<sup>[608]</sup>进行随机双盲实验，将20名罹患慢性或急性复发性上颌窦炎而准备接受鼻窦手术的病人分为布地奈德组（BUD）和安慰剂组，两组都用红霉素和鼻窦冲洗进行治疗，疗程为3个月，这两组病人都没有鼻息肉。疗程结束后，BUD组的鼻部症状，面部疼痛和嗅觉都有明显改善，但X线片的黏膜增厚没有明显改善，最终的临床结果在两组间没有明显区别。没有观察到任何治疗副作用。根据这个试验报告，还无法区别病人属于慢性或急性鼻-鼻窦炎，但所有的病人“在过去两年有鼻窦炎的间歇性发作”。

Melzer等<sup>[609]</sup>对ARS和CRS病人进行多中心试验，先共用阿莫西林克拉维酸钾和氟尼缩松（flunisolide）三周，再单用氟尼缩松四周。总疗效评分氟尼缩松组明显优于安慰剂组，在第三周 $p=0.007$ ，在第七周 $p=0.08$ 。两组在X线片上没有明显差别，但是氟尼缩松组炎症细胞明显减少。

Barlan等<sup>[610]</sup>对ARS的儿童进行BUD随机安慰剂对照实验，实验组使用BUD和阿莫西林克拉维酸钾三周。两周后观察到BUD组咳嗽和流涕症状明显改善（ $P<0.05$ ），三周后两组之间没有明显差异。

Melzer等<sup>[611]</sup>对ARS的病人进行试验，在使用阿莫西林/克拉维酸钾的基础上，200名给予MF 400ug辅助治疗，207名给予安慰剂，共21天。在MF组，总体症状评分和局部症状评分，例如鼻塞，脸痛，头痛和流涕都有明显改善，但后鼻孔倒流没有明显改善，疗效在第16天最明显。MF组的CT扫描结果有所改善，但未达到统计学上的显著差异，也没有观察到治疗副作用。

Dolor等<sup>[612]</sup>对ARS的病人进行了双盲安慰剂对照多中心试验[丙酸氟替卡松(FP)组47名, 对照组48名], FP组用FP 200ug qd, 共21天(同时用头孢呋新酯10天, 丁苄唑啉3天)。两周后, 临床治愈率在安慰剂组是73.9%, FP组是93.5% ( $p=0.009$ ), 临床治愈时间分别是9.5天和6天 ( $p=0.01$ )。

Nayak等<sup>[613]</sup>对ARS(没有NP)的病人进行对照试验, 325个病人用MF200ug, 318个病人用MF400ug, 324个病人用安慰剂。三组病人都用阿莫西林/克拉维酸钾, 共21天。总体症状评分(TSS)在第四天起至疗程结束都出现改善, 两个MF组疗效都比安慰剂显著。MF组和治疗前比TSS改善了50%和51%, 安慰剂组改善了44% ( $P<0.017$ )。独立鼻症状评分, 例如鼻塞, 脸痛, 前后鼻孔流涕在MF组都有明显改善, MF组的CT扫描结果较对照组有改善, 但未达到统计学上的显著差异。没有观察到治疗副作用。

上述这些研究都是在使用抗生素的基础上辅助使用鼻用激素, 只有Meltzer的实验是单用局部糖皮质激素和单用抗生素做比较, Meltzer的研究结果引起很多人的兴趣, 但有人认为实验中缺乏细菌感染的客观证据(鼻腔穿刺培养, CT, X线片), 可能有相当一部分是

病毒感染, 但结果支持在ARS治疗中应更谨慎地使用抗生素。单独鼻用糖皮质激素和抗生素全身使用并辅助鼻用糖皮质激素疗法的循证等级都是I级。

### 7-1-1-3 口服糖皮质激素辅助治疗ARS

Gehanno等<sup>[614]</sup>在ARS治疗的研究中( $n=417$ ), 在阿莫西林克拉维酸钾使用十天的同时, 用甲基强的松龙 8mg tid 共5天。ARS的诊断标准是: 症状持续<10天, 头面部疼痛, 源自中鼻道的脓性分泌物, X线片或CT扫描显示窦腔阴影。在治疗第4天, 激素组头面部疼痛明显好转, 但在第14天, 两组间未观察到差异。

Klossek等<sup>[615]</sup>开展成人细菌性(培养证实)ARS治疗的多中心随机对照双盲平行组实验, 研究强的松的疗效和耐受程度。这组病人都伴有明显的疼痛。在头孢泊肟酯的基础上, 用强的松三天。强的松组前三天的疼痛、鼻塞和对乙酰胺基酚的用量明显下降, 但在抗生素使用停止时两组间没有差异。两组间的耐受程度是相近的。

疼痛在使用激素期间有明显缓解, 但在抗生素使用第10天时两组间没有差异。使用激素缓解疼痛的循证等级是: I级。但在长期疗效上和安慰剂的对比还没有阳性的证据。

表 7-1. ARS鼻用糖皮质激素治疗

研究	药物	抗生素	人数	疗效	X线片	循证等级
Qvarnberg, 1992 <sup>[608]</sup>	布地奈德	红霉素	20	鼻症状, 脸痛及嗅觉明显改善; 最终临床结果没有差异	黏膜增厚=无效	I b
Meltzer, 1993 <sup>[609]</sup>	氟尼缩松	阿莫西林/克拉维酸钾	180	氟尼缩松组的总疗效评分明显改善	无效	I b
Barlan, 1997 <sup>[610]</sup>	布地奈德	阿莫西林/克拉维酸	89 (儿童)	BUD组在治疗的第二周末咳嗽和流涕症状有明显改善	没做	I b
Meltzer, 2000 <sup>[611]</sup>	糠酸莫米松	阿莫西林/克拉维酸	407	鼻塞、脸痛、头痛、流涕有明显改善, 后鼻孔倒流无改善	CT结果没有统计学差异	I b
Dolor, 2001 <sup>[612]</sup>	丙酸氟替卡松	头孢呋新酯	95	基于病人自己判断的症状缓解的临床成功率明显比对照组高	没做	I b
Nayak, 2002 <sup>[613]</sup>	糠酸莫米松	阿莫西林/克拉维酸	967	TSS提高(鼻塞、脸痛和流涕, 后鼻孔倒流)	CT结果没有统计学差异	I b
Meltzer, 2005 <sup>[607]</sup>	糠酸莫米松		981	TSS, 鼻塞, 脸痛, 鼻窦性头痛的改善明显优于安慰剂组和阿莫西林组	没做	I b

表 7-2. ARS 的口服激素治疗

研究	药物	抗生素	人数	疗效	X线片	循证等级
Gehanno , 2000 <sup>[614]</sup>	甲基强的松龙 8mg tid	阿莫西林/ 克拉维酸钾	417	头痛, 脸痛有明显好转	14天时没有 统计学差异	I b
Klossek , 2004 <sup>[615]</sup>	口服强的松	头孢泊肟酯	289	在前三天, 疼痛、鼻塞 和对乙酰胺基酚的用 量明显下降	实验结束 时没有统 计学差异	I b

## 7-1-2 ARS 反复发作的预防性治疗

Puhakka<sup>[616]</sup>等开展的一项急性普通感冒治疗的研究 (n=199), 在症状发作后的24-48小时内用FP (200μg qid) 或安慰剂6天, 预防转化为ARS。鼻病毒阳性的患者在病程第七天, 通过鼻窦平片发现FP组有18.4%发展为鼻窦炎, 安慰剂组为34.9% (p=0.07), 未达到统计学上显著差异。

Cook<sup>[617]</sup>等开展一项急性复发性鼻-鼻窦炎的 双盲安慰剂对照研究 (n=227), 在接受此次

治疗前六个月至少有两次鼻-鼻窦炎发作, 或者前12个月至少有三次发作, 实验组给予FP 200 mcg qd。在治疗的前20天, 还给予头孢呋辛酯 250 mg bid。在治疗结束后第七周的随访中, 39%的对照组病人有鼻-鼻窦炎的复发, 25%的FP组病人有复发 (p=0.016)。第一次复发的平均天数分别为 97.5天和 116.6天 (p=0.011)

使用鼻用糖皮质激素预防ARS复发的循证等级很低。

表 7-3. 鼻用糖皮质激素预防ARS复发

研究	药物	人数	时间 (周)	效果	备注	循证等级
Puhakka, 1998 <sup>[616]</sup>	FP	199	1	N. S. (非显著性)	普通感冒	I b
Cook, 2002 <sup>[617]</sup>	FP	227	7	延长了第一次复发时 间, 降低ARS发作频率		I b

## 7-1-3-1 局部类固醇治疗不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

Parikh<sup>[618]</sup>等把CRS病人分成两个组进行随机、安慰剂对照、双盲试验, 实验组和安慰剂组分别有9人和13人 (每组各有2个病人有鼻息肉)。实验组用丙酸氟替卡松 (FP) 16周, 症状评分, 日记卡, 鼻声学反射和内镜检查显示没有明显改善。两组都没有观察到副作用。

在另一项安慰剂对照双盲试验<sup>[619]</sup>中, 患有CRS (没有NP)、并且对屋尘螨过敏, 且近期做过手术但症状仍然持续的病人通过上颌窦留置管予256 ug BUD或安慰剂每天一次, 总共3周。BUD组13人中有11人, 对照组13个人有4人鼻症状总评分下降50%以上。但是BUD组的效果更持久, 症状缓解在BUD组持续2-12个月, 安慰剂组少于2个月 (在留置管期间也有改善)。经三周治疗后BUD组的CD-3, 嗜酸性粒细胞和表达IL-4、IL-5细胞的水平也有明显下降。

Cuenant<sup>[620]</sup>对CRS病人开展随机对照双盲

试验, 用tixocortol pivalate (氢化可的松) 鼻腔冲洗和新霉素治疗11天, 上颌窦口和鼻腔阻塞的情况在氢化可的松组明显有改善。并观察到没有变应症的CRS病人对局部激素的反应明显比有变应症的病人要好。

Sykes<sup>[621]</sup>对50个有粘脓涕的CRS病人进行双盲试验, 病人分为3个组, 给予不同的药物喷鼻, 分别是地塞米松+曲马唑啉+新霉素, 地塞米松+曲马唑啉, 安慰剂, qid, 持续四周, 前两组的疗效 (分泌物, 鼻塞, 脸痛和X线片) 明显比安慰组的好。但是前两组间没有明显区别。

近期在一项多中心随机安慰剂对照双盲试验中<sup>[622]</sup>, 134名CRS (不伴NP) 的病人局部用BUD20周, 在一系列的参数上可见明显的改善, 包括症状评分, 吸气相鼻峰值流速, 但是QoL并没有明显改善。

鼻用激素治疗CRS有一些循证依据, 特别是上颌窦内灌注激素。没有观察到出现副作用, 包括鼻内感染的增加。

### 7-1-3-2 口服糖皮质激素治疗不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

目前尚无数据显示口服糖皮质激素治疗不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的疗效。

### 7-1-4 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

在研究NP的治疗时，必须分开看待对鼻息肉病相关鼻炎症状的疗效和鼻息肉体积的变化。本小节只列举有安慰剂对照的试验报道。

#### 7-1-4-1 局部糖皮质激素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

Mygind等<sup>[623]</sup>使用BDP（丙酸倍氯米松）400ug qd，持续三周，与16名安慰剂组的病人对比，19名BDP组的病人鼻症状都有缓解，在这个短期治疗中两组鼻息肉体积的下降没有区别。

Deuschl和Drettner<sup>[624]</sup>开展的一项伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎病人双盲研究中，实验组9名病人用BDP400ug qd，持续四周，另有安慰剂组11人，BDP组病人鼻塞症状和鼻声反射测量得出的鼻腔体积都有明显改善。但没有观察到鼻息肉的体积变化。

Holopainen等<sup>[625]</sup>在一项随机安慰剂对照双盲平行试验中，用BUD 400mcg (n=19) 四个月，BUD组的平均分和鼻峰值流速都更有改善，鼻息肉的体积也有下降。

Tos等<sup>[625]</sup>在一项多中心试验中，用BUD喷剂128mcg和粉剂140mcg试验，结果显示这两组在减小鼻息肉体积，改善嗅觉，降低症状评分和

总体评价上都优于对照组。

Vendelo Johansen<sup>[627]</sup>在一项多中心随机双盲试验中，用BUD 400ug qd和安慰剂3个月治疗体积小到中度的嗜酸性粒细胞性鼻息肉（1-2级）病人。在BUD组发现鼻息肉体积缩小，而对照组鼻息肉体积增大。鼻息肉评分两组间差异显著（ $p<0.01$ ）。BUD组鼻症状（鼻阻塞，流涕，喷嚏）和吸气相鼻峰值流速（PNIF）改善明显。

Lildholt等<sup>[491]</sup>用BUD400ug、800ug和安慰剂组进行4周的试验（n分别为40，34，42）。在两个BUD组症状缓解都比安慰剂组明显，但是在三组之间由研究者测量的鼻息肉体积的改变没有显著差异。鼻呼气峰值流速（PNEF）在两个BUD组都有明显改善，嗅觉变化没有显著差异。两个剂量组之间的各项结果没有统计学上的差异。

Holmberg等<sup>[628]</sup>进行双盲平行单中心试验，用FP400ug，BDP400ug和安慰剂（n=19，18，18）治疗26周，病人有双侧鼻息肉，级别是1-2级。两个激素组症状和PNIF都比对照组有明显改善。两个激素组之间没有统计学上显著差异。

Keith等<sup>[629]</sup>进行随机安慰剂对照平行多中心试验，用FP滴鼻剂（FPND）400μg qd和安慰剂（两组n=52）12周，FPND组的鼻塞症状和PNIF明显改善，鼻息肉体积没有明显变化。在FPND组中观察到少量鼻出血的病例，没有发现其他副作用。

表7-4. 局部激素治疗不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

研究	药物	人数	时间	症状	其他效果	循证等级
Cuenant, 1986 <sup>[620]</sup>	氢化可的松冲洗	60	11天	鼻阻塞显著改善	上颌窦口堵塞明显好转	I b
Sykes, 1986 <sup>[621]</sup>	地塞米松 + 曲马唑林	50	4周	分泌物, 阻塞, 脸痛都显著改善	X线片, 鼻阻力和黏膜纤毛清除功能显著改善	II a
Parikh, 2001 <sup>[618]</sup>	丙酸氟替卡松	22	16周	不显著	鼻声反射测量结果不显著	I b
Lavigne, 2002 <sup>[619]</sup>	鼻窦内	26	3周	总症状评分显著改善	T细胞, 嗜酸性粒细胞, IL-5和IL-5的mRNA显著增加	I b
Lund等, 2004 <sup>[622]</sup>	布地奈德	134	20周	症状显著改善	PNIF显著改善	I b



Penttila等<sup>[630]</sup>通过随机双盲多中心试验进行剂量相关反应分析,用FPND400ug、800ug和安慰剂qd共12天。两组激素组的鼻症状和PNIF都有显著改善。高剂量组的PNIF改善更明显,息肉体积的减少也更显著( $p<0.01$ ),400ug组的鼻息肉体积没有变化。

Lund等<sup>[538]</sup>进行随机平行双盲单中心试验,比较FP400ug, BDP400ug和安慰剂组( $n=10, 10, 9$ ) qd共12周。鼻息肉分数在FP组改善更显著,鼻声学反射测量出来的鼻腔体积在两个激素组都有明显改善。晨起时PNIF在两个激素组都有改善,但FP组更快。12周的治疗后各组间的鼻炎症状评分没有统计学差异。

Hadfield等<sup>[631]</sup>对有鼻息肉的囊性纤维化的病人进行随机安慰剂对照双盲试验。在46个病人使用倍他米松滴剂,共6周,总共有22个病人完成试验。倍他米松组的鼻息肉有明显缩小,安慰剂组没有明显变化。

Small等<sup>[632]</sup>对354名鼻息肉病人进行实验,分为MF 200ug bid, qd和安慰剂三个组,治疗共四个月。两个MF组鼻息肉明显缩小,嗅觉、流涕和鼻塞都有所改善,bid组鼻塞症状改善更显著,两组PNIF都明显改善。

Stjärne等<sup>[633]</sup>开展比较实验,发现MF 200ug bid对减小鼻息肉体积有显著效果,而MF 200ug qd与安慰剂组对比没有显著效果。治疗结束四个月后的随访发现,两个剂量组对于改善鼻塞和PNIF都有明显效果,但嗅觉改善不明显。

Stjärne等<sup>[634]</sup>开展了另一项实验,病人( $n=298$ )有轻到中度的鼻息肉病,用糠酸莫米松鼻喷雾剂(MFNS) 200ug qd治疗16周,和安慰剂组比较,鼻塞、鼻息肉体积,嗅觉,鼻吸气峰值流速和生活质量上都有明显改善。

Aukenma等<sup>[635]</sup>开展一项12周的安慰剂对照、双盲实验,通过鼻息肉病/CRS的症状和体征判断丙酸氟替卡松鼻滴剂(FPNDs)能否减少病人的手术需要。病人( $n=54$ )有严重的鼻息肉病/CRS,准备接受FESS手术,治疗后13名FPNDs

( $n=27$ )病人不需要手术,6名安慰剂组( $n=27$ )病人不需要手术( $p<0.05$ )。1名FPNDs病人退出实验,6名安慰剂组病人退出实验。鼻塞、流涕、后鼻孔倒流和嗅觉下降的症状在FPNDs组明显缓解( $P<0.05$ ),鼻吸气峰值流速显著上升( $P<0.01$ )。

局部糖皮质激素喷雾剂对于双侧鼻息肉和鼻息肉相关症状例如鼻塞、流涕、喷嚏的改善有明显的效果,但对改善嗅觉效果不大。对于鼻息肉病,鼻息肉体积和相关鼻症状治疗效果的循证等级是Ia。局部糖皮质激素喷雾剂对于缓解鼻塞症状效果最好,但对于改善嗅觉效果不明显。鼻滴剂比鼻喷雾剂效果更好,对改善嗅觉有显著疗效(Ib)。

#### 7-1-4-2 局部糖皮质激素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的副作用

在小部分病人中观察到少量鼻出血,这可能与糖皮质激素分子激发血管收缩有关。在极少数的病人中,观察到鼻中隔穿孔<sup>[636]</sup>。鼻出血是个比较常见的副作用,在一项为期一年的研究<sup>[637]</sup>中,2197名50-64岁的女性中有16.5%出现鼻出血。活检结果表明长期使用局部糖皮质激素没有引起鼻黏膜结构的变化<sup>[638]</sup>。局部糖皮质激素是否会引致全身副作用引起很多关注。鼻用糖皮质激素的全身生物利用率大小不等,从<1%到40-50%,有引起全身副作用的危险<sup>[639]</sup>,包括生长发育,视力,骨骼以及对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响<sup>[639]</sup>。但因为局部应用的剂量较小,目前大宗的研究未发现持续使用局部糖皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的影响。有一例研究<sup>[640]</sup>报道儿童使用标准剂量超过一年对生长有轻微影响。但这并非前瞻性研究,且该报道中用的鼻用糖皮质激素的全身生物利用度较低。但对于儿童使用局部激素还是应谨慎,特别是合并哮喘同时使用糖皮质激素气管喷剂的儿童。总的来说,鼻用糖皮质激素还是相当有效的,但不能完全避免全身副作用,需谨慎使用,特别是对需长期使用的儿童患者更是如此。

表7-5. 鼻用糖皮质激素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

研究	药物	人数	治疗时间(周)	对鼻症状的效果(统计学上显著*)	客观测量(统计学上显著*)	对鼻息肉有效	循证等级
Mygind, 1975 <sup>[625]</sup>	BDP	35	3	总症状评分*		N. S.	Ib
Deuschl, 1977 <sup>[624]</sup>	BDP	20	2×4周	阻塞*	鼻压力计*	N. S.	Ib
Holopainen, 1982 <sup>[625]</sup>	Bud	19	16	总症状评分*	鼻峰值流速*嗜酸性粒细胞增多*	是	Ib
Vendelbo Johansen, 1993 <sup>[627]</sup>	Bud	91	12	鼻塞* 喷嚏* 分泌物* 嗅觉	鼻吸气流速*	是	Ib
Lildholt, 1995 <sup>[691]</sup>	Bud	116	4	鼻塞* 喷嚏* 分泌物* 嗅觉 N. S.	鼻呼气流速*	是	Ib
Holmberg, 1997 <sup>[626]</sup>	FP/BDP	55	26	总体评估*	鼻吸气流速*	BDP组	Ib
Tos, 1998 <sup>[626]</sup>	Bud	138	6	总症状分数* 嗅觉*		是	Ib
Lund, 1998 <sup>[598]</sup>	FP/BDP	29	12	鼻塞* 鼻炎 N. S.	鼻吸气流速* 鼻声学反射*	FP组	Ib
Keith, 2000 <sup>[629]</sup>	FPND	104	12	鼻塞* 鼻炎* 嗅觉 N. S.	鼻吸气流速*, 嗅觉检查 N. S.	N. S.	Ib
Penttila, 2000 <sup>[631]</sup>	FP	142	12	鼻塞* 鼻炎* 嗅觉 N. S.	鼻吸气流速*, 嗅觉检查*	是	Ib
Hadfield, 2000	倍他米松	46个CF儿童	6	N. S.		是	Ib
Aukema 2005 <sup>[635]</sup>	FPND	54	12	鼻塞* 流涕* 后鼻孔倒流* 嗅觉*	鼻吸气流速* CT扫描	是	Ib
Small等 2005 <sup>[632]</sup>	糠酸莫米松	354	16	鼻塞* 嗅觉下降* 流涕*	鼻吸气流速*	是	Ib
Stjärne等 2006 <sup>[633]</sup>	糠酸莫米松	310	16	鼻塞* 嗅觉下降 N. S. 流涕*	鼻吸气流速*	200ug qd 无效 200ug bid 起效	Ib
Stjärne等 2006 <sup>[631]</sup>	糠酸莫米松	298	16	鼻塞* 嗅觉下降* 流涕* QOL	鼻吸气流速*	是	Ib

### 7-1-4-3 全身糖皮质激素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

虽然缺乏安慰剂对照实验或剂量-效应实验的支持,习惯上,全身糖皮质激素常用于伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的治疗中。有开放性研究支持全身使用激素,在此研究中单独注射倍他米松14mg,并和圈套器鼻息肉切除术比较<sup>[493, 641]</sup>,实验组的鼻息肉体积,鼻症状评分和气流流速峰值都有明显改善,但因为同时进行局部治疗,很难区分到底是哪种治疗起效。对照组在研究期间都进行了手术。

在另一项开放性研究<sup>[642]</sup>中,25名严重鼻息肉病患者口服60mg强的松龙(氢化泼尼松)4天,随后每12天剂量减少5mg。同时给予抗生素和制酸剂。72%的患者有明显的鼻息肉的缩小,CT显示52%有明显改善,鼻塞和嗅觉也都明显改善。在治疗后的2周至2个月,有10名患者前鼻镜检查发现鼻息肉消失。

Damm等<sup>[643]</sup>对严重的伴鼻息肉CRS (n=20)的治疗进行非对照性研究,病人使用局部激素(布地奈德,剂量不详)和口服氟可龙(flucortolone)560mg或715mg,80%的患者显示症状有明显的改善,50%的患者MRI也有改善(MRT病理缩小>30%),实验显示联合应用口服激素和局部激素具有不错的疗效。

最近,有两项设计合理的研究证实全身激素对鼻息肉的疗效。Benitez等<sup>[644]</sup>进行随机安慰剂对照试验,病人口服强的松2周(30mg×4天,随后每两天减少5mg)。治疗结束后,强的松组继续用BUD喷鼻10周。治疗2周后,与安慰剂组相比,实验组鼻息肉体积明显下降,数

个症状改善,经前鼻孔鼻阻力测定也有改善。激素组治疗12周后,CT扫描显示病变范围明显缩小。

Hissaria等<sup>[576]</sup>进行随机安慰剂对照双盲实验,比较强的松龙(prednisolone)50mg qd共14天和安慰剂之间的疗效。实验组的鼻部症状(鼻塞,分泌物,喷嚏,嗅觉下降)、鼻内镜检查确定的鼻息肉体积和MRI评分都有明显改善,此实验支持了全身激素对鼻息肉的疗效。

没有证据支持注射缓释型针剂或鼻内局部注射糖皮质激素(注射到鼻息肉或下鼻甲),这样的治疗方法是落后的,有引起注射部位脂肪坏死和鼻内注射相关视力丧失的危险。

总的来说,目前研究认为大多数的鼻息肉患者使用适当剂量的全身激素两周,疗效都是较为满意的,包括症状缓解,鼻息肉缩小和MRI改变,循证等级Ib。

### 7-1-4-4 全身糖皮质激素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的副作用

糖皮质激素在发挥抗炎效应的同时,也不可避免地对机体代谢产生影响,因为所有的细胞都具有相同的糖皮质激素受体;使用糖皮质激素,必须使它的副作用最小化。糖皮质激素的副作用同剂量和使用时间正相关,所以必须使用能够控制疾病的最小剂量。

作为口服激素的使用指引,以下列出一些主要的糖皮质激素在抗炎方面的等同剂量<sup>[645]</sup>。

表 7-6. 全身糖皮质激素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

研究	药物	人数	剂量/时间	症状改善	对鼻息肉有效	循证等级
Lildholt, 1988 <sup>[641]</sup>	倍他米松/BDP	53	? /52周	是	是	III
Lildholt, 1997 <sup>[493]</sup>	倍他米松/布地奈德	16	14mg/52周	是	是	III
Van camp, 1994 <sup>[642]</sup>	泼尼松龙 60mg	25	2周	72%	是(10/22)	III
Lildholt, 1997 <sup>[493]</sup>	倍他米松/布地奈德	16	14mg/52周	是	是	III
Damm, 1999 <sup>[643]</sup>	布地奈德+氟替卡松	20	?	是	?	III
Benitez, 2006 <sup>[644]</sup>	强的松+布地奈德	84	2周/10周	是	是	Ib
Hissaria, 2006 <sup>[576]</sup>	泼尼松龙	41	50mg/2周	是	是	Ib

表 7-7. 口服糖皮质激素的等效剂量

倍他米松 (Betamethasone)	0.75 mg
醋酸可的松 (Cortisone acetate)	25mg
地塞米松 (Dexamethasone)	0.75 mg
氢化可的松 (Hydrocortisone)	20 mg
甲基强的松龙 (Methylprednisolone)	4 mg
强的松龙 (Prednisolone)	5 mg
强的松 (Prednisone)	5 mg
氢羟强的松龙 (Triamcinolone)	4 mg

#### 7-1-5 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎术后使用局部糖皮质激素预防鼻息肉复发

一些实验研究伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎在鼻息肉切除术后使用鼻用激素预防鼻息肉复发。

Drettner等<sup>[646]</sup>进行双盲、安慰剂对照实验 (n=11), 实验组用氟尼缩松 200 μg qd 共3个月。鼻症状的改善有统计学上的显著差异, 但鼻息肉评分没有显著差异。

Virolainen和Puhakka<sup>[647]</sup>进行随机双盲安慰剂对照试验, 22人使用400ug BDP, 18人使用安慰剂, 为期1年。BDP组54%鼻息肉基本消失, 安慰剂组为13%。没有统计学数据。BDP组86%鼻部症状消失, 安慰剂组为60%。

Karlsson和Rundkrantz<sup>[648]</sup>对20名NP患者进行BDP治疗, 另20名不采取治疗(无安慰剂), 为期2.5年。第一个月BDP 400 μg qd, 此后200μg qd。六个月后BDP组较无治疗组出现统计学上显著改善, 之后的30个月差异更大。

Dingsor等<sup>[649]</sup>进行安慰剂对照试验, 给予术后病人双侧鼻腔氟尼缩松 (flunisolide) 25μg×2 bid/侧 (每天总剂量200μg), 为期12个月 (n=41)。氟尼缩松组6个月、12个月后对复发

的鼻息肉的数量和体积都较安慰剂组轻。

Hartwig等<sup>[650]</sup>对73名鼻息肉切除术后患者进行为期6个月的布地奈德治疗的双盲、平行试验。在3个月和6个月后, 布地奈德治疗组的鼻息肉评分明显少于对照组。但这种差异仅见于鼻息肉病复发患者, 对于首次行手术的患者是不存在的。

Dijkstra等<sup>[651]</sup>在162名FESS术后鼻用类固醇治疗失败的伴或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者进行随机双盲、安慰剂对照试验。FESS术后的一年中, 患者随机给予丙酸氟替卡松鼻喷雾水剂 (FPANS) 400 ug b.i.d., FPANS 800 ug b.i.d. 或者安慰剂 b.i.d. 并联合全身糖皮质激素治疗。对比FPANS组及安慰剂组, 两者因为疾病复发, 或者疾病持续存在而退出的人数无差别。而且在FPANS组的各个亚组中, 如伴有鼻息肉组、FESS手术评分高组和无鼻窦手术史组, 和安慰剂组对比都没有明显的不同。

Rowe Jones等<sup>[652]</sup>对109名FESS术后的病人进行5年的前瞻、随机、分层、双盲、安慰剂对照实验, 72名病人完成5年的随访。实验组在FESS术后6周开始用丙酸氟替卡松鼻喷雾水剂 (FPANS) 200μg bid。在第5年, FPANS组的视觉模拟量表 (VAS) 评分有明显改善。FPANS组内镜检查的黏膜水肿、鼻息肉评分和鼻腔容积在第4年有明显改善, 第5年没有明显改善。邻近值前进替代法 (last value carried forward) 分析表明PNANS组的内镜鼻息肉评分和鼻腔容积在第5年有显著改善。安慰剂组需要更大剂量的强的松龙进行治疗。

对于鼻息肉切除术后鼻内激素治疗对减少NP复发率的作用已有了较好的证明, 其循证程度达到Ib。有两个试验对局部糖皮质激素治疗不敏感患者 (疗程>3个月) 进行FESS手术, 术后两组结果不同, 但原因还不是很清楚。

表 7-8. 对伴有鼻息肉的持续性鼻-鼻窦炎患者术后给予鼻用糖皮质激素预防鼻息肉复发

研究	药物	数量	治疗时间 (周)	症状改善 (统计学上显著*)	预防鼻息肉复发的疗效 (检查方法)	循证等级
Virolainen, 1980 <sup>[617]</sup>	BDP	40	52	鼻塞	前鼻镜检查-是	IV
Drettner, 1982 <sup>[646]</sup>	氟尼缩松	22	12	鼻症状整体评分 (鼻塞、流涕、喷嚏)*	前鼻镜检查-N. S.	Ib
Karlsson, 1982 <sup>[648]</sup>	BDP	40	120	未描述	前鼻镜检查-是	IIa
Dingsor, 1985 <sup>[649]</sup>	氟尼缩松	41	52	鼻塞* 喷嚏*	前鼻镜检查-是	Ib
Hartwig, 1988 <sup>[650]</sup>	布地奈德	73	26	阻塞 N. S.	前鼻镜检查-是	Ib
Dijkstra 2004 <sup>[651]</sup>	丙酸氟替卡松	162	52	未见	鼻内镜检查-无	Ib
Rowe-Jones 2005 <sup>[652]</sup>	丙酸氟替卡松	109	5年	总 VAS	内镜鼻息肉评分和鼻腔总容积	Ib



### 7-1-6 糖皮质激素的副作用

在医学文献中有很多关于鼻用糖皮质激素和口服糖皮质激素安全性的文章，因为具有较好的疗效，许多慢性鼻-鼻窦炎都需要用到这些药。糖皮质激素常见的副作用有：抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴，骨质疏松或引起骨矿物质密度改变，儿童生长迟滞，白内障和青光眼<sup>[653]</sup>。在谈及副作用时，鼻用糖皮质激素和口服糖皮质激素必须予以区分。鼻用糖皮质激素是CRS的长期用药之一，已证实局部应用的糖皮质激素有部分进入系统循环中。有几个因素影响系统吸收，如糖皮质激素的分子特性，使用剂量，转运模式和基础疾病的严重程度<sup>[653]</sup>。没有充分的证据说明使用允许剂量的鼻用糖皮质激素会引起骨矿物质密度的改变、白内障和青光眼。某些鼻用糖皮质激素可能会抑制肾上腺，但临床发生概率目前还不清楚。过量使用鼻用糖皮质激素可能会引起肾上腺功能不全和骨矿物质密度的下降<sup>[654]</sup>。治疗儿童和成人哮喘中使用的吸入性糖皮质激素的全身副作用比治疗鼻-鼻窦炎的鼻用激素的全身副作用更常见<sup>[655]</sup>。

鼻用糖皮质激素引起的鼻中隔穿孔罕见于文献报道<sup>[656]</sup>，目前仍不清楚究竟鼻中隔穿孔是喷鼻装置所造成的鼻黏膜和中隔软骨的反复损伤所引起，还是由于原有鼻病的损伤，或真正是激素的副作用所导致。

短期口服糖皮质激素对于伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎具有显著的疗效，但反复使用和长期使用口服糖皮质激素也明显地增大了出现副作用的危险<sup>[657]</sup>。

## 7-2 抗生素治疗鼻-鼻窦炎

### 7-2-1 急性社区获得性鼻-鼻窦炎

虽然已经公布了超过2000个关于抗生素治疗ARS的研究，但只有49个研究，包含13660个研究对象，符合Cochrane循证研究的纳入标准，包括安慰剂对照、统计学分析、足够的样本量和临床疗效或成功率的描述<sup>[40]</sup>。

基本结果包括：

- a. 临床治愈
- b. 临床治愈或改善

进一步结果包括：

- a. 影像学上的疗效
- b. 复发率
- c. 由于副作用而退出

大多数是抗生素与对照组 ( $n=3$ )<sup>[658-660]</sup>的比较；新一代非青霉素类抗生素与青霉素类 ( $n=10$ ) 的比较；阿莫西林克拉维酸与其他广

谱抗生素的对比 ( $n=17$ )， $n$ 代表试验的数量。大部分试验在耳鼻喉科进行，只有8项试验包含了充足的分配隐藏以及保密程序；20项是双盲试验。

与对照组比，青霉素类提高了临床治愈率[相对危险率 (RR) 1.72；95% 置信区间 (CI) 为1.00-2.96]。结果为治愈率/改善率，在青霉素组为77.2%，对照组为61.5%。采取青霉素治疗的患者更多达到治愈[RR 1.72；95% CI 1.00-2.96]或者治愈/改善[RR 1.72；95% CI 1.00-1.53]。阿莫西林组的治愈率/改善率为82.3%，而安慰剂组是68.6%。阿莫西林组对比安慰剂组并不更多达到治愈[RR 2.06；95% CI 0.65-6.53]或治愈/改善[RR 1.26；95% CI 0.91-7.94]。但各研究间存在明显差异。抗生素治疗明显改善影像学结果<sup>[40]</sup>。

比较新一代非青霉素类抗生素（头孢类，大环内酯类，米诺环素类）与青霉素类（阿莫西林，先锋V）的疗效，两者并无明显的差异[治愈RR 1.07；95% CI 0.99-1.17]；两类抗生素的治愈或改善率都为84%。较少病例由于副作用而退出试验，其治愈或改善率也无明显差异[RR 0.61；95% CI 0.33-1.11]。由年刊（一本研究产 $\beta$ 内酰胺酶菌的刊物）所公布的综合各项meta分析的结果显示，相较于新一代非青霉素类抗生素，阿莫西林并未表现出疗效有所下降的趋势。

由于大环内酯类是抑菌，头孢菌素是杀菌，研究设立亚组分析这两类药是否更优于青霉素类抗生素。结果显示头孢菌素和大环内酯类的疗效都与阿莫西林相似。

有16个试验（包括4818个研究对象）对比新一代非青霉素类抗生素（头孢菌素或大环内酯类）与阿莫西林克拉维酸，其中3项是双盲试验。结果显示新一代非青霉素类抗生素与阿莫西林克拉维酸的治愈或改善率分别是72.7%和72.9%。无论是治愈率[RR 1.03；95% CI 0.96-1.11]还是治愈/改善率[RR 0.98；95% CI 0.95-1.01]在各组间都无差别。但由于副作用而退出试验的头孢类抗生素明显较阿莫西林克拉维酸低[RR 0.47；95% CI 0.30-0.73]。治愈后一个月患者的复发率为7.7%，各组间无差别。

有6项试验（包括1067名研究对象），其中3项是双盲试验，比较了四环素类（强力霉素，四环素，米诺环素）和多种不同抗生素的复合剂（叶酸抑制剂，头孢菌素，大环内酯类，阿莫西林）的疗效，并未发现显著差异。

由影像学或穿刺所证实的急性上颌窦炎，现有的资料虽然有限，但支持使用青霉素或阿莫西

林治疗7至14天。但临床医生必须衡量使用抗生素的疗效与可能出现的副作用<sup>[40]</sup>。

有趣的是，虽然年刊公布的meta分析结果并未发现“与新一代非青霉素类抗生素相比，阿莫西林的功效有所下降”，但综述中并未提到各地区的微生物对抗生素敏感性的差异。而主要病原体，如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌的耐药模式有很大不同<sup>[47,48]</sup>。然而呼吸道常见病原菌耐药的发生率与程度在全球范围正不断加重，抗生素的滥用与耐药现象被认为存在关联<sup>[50]</sup>。因此各地选择药物应是不同的，应由当地的耐药模式和疾病的病原学决定<sup>[50, 661]</sup>。同时要考虑抗生素治疗的有限益处是否能超过产生耐药的较大威胁。1995年，上呼吸道感染是美国就诊最常见的原因，看内科与急诊几乎超过37, 00万人次<sup>[662]</sup>。

Cochrane评价公布了一些新的研究结果<sup>[40]</sup>，大多数是比较二到三种抗生素的非劣性研究<sup>[663-668]</sup>。这些非劣性研究表明短期应用抗生素的效果和长期应用抗生素效果类同<sup>[665, 669-671]</sup>。

有两项研究比较临床实际操作（real life）的ARS治疗，在这两项研究中ARS的诊断基于症状，没有病原学的证实<sup>[607, 672]</sup>。两项研究都表明ARS病人并不能从抗生素的治疗中获益。虽然越来越多的数据表明抗生素在ARS的治疗中疗效很有限，但还有一小部分病人能从中获益，例如免疫缺陷的病人。临床上，我们需要简单的方法将能从抗生素的使用中获益的这一小部分病人从不能获益的大部分人中区别开来，从而减轻耐药的问题。

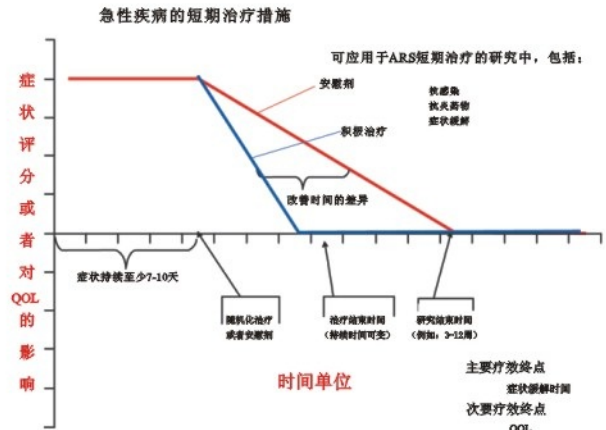
关于ARS中抗生素疗效的相关讨论已由推动鼻-鼻窦炎诊疗小组（主要是美国）发布：《鼻-鼻窦炎：临床实验发展导向》<sup>[673]</sup>。该小组的专家建议通过ARS症状缓解的时间判断治疗干预措施的效果。因为大多数的抗生素研究都认为14天疗程的临床治愈率在80%到90%。推动鼻-鼻窦炎诊疗小组认为必须通过总体症状评分来判断症状缓解时间或症状改善时间是否明显缩短，并以此来证明（新疗法）比现有疗法优越。

## 7-2-2 CRS的抗生素治疗

### 7-2-2-1 概述

显而易见，相对于ARS，评估CRS的抗生素治疗效果更加困难，因为文献中临床CRS的定义以及专业术语都存在着较大的争议。大多数的研究没有影像学（例如CT扫描）支持诊

断。符合条件的支持使用抗生素的研究很有限，特别是缺乏随机安慰剂对照的临床试验。



### 7-2-2-2 短期抗生素治疗CRS

在一项回顾性研究中，McNally等<sup>[674]</sup>对200名连续4周口服抗生素和局部使用类固醇及其他辅助药物的CRS患者进行症状描述和体格检查。所有患者在治疗1个月后主观症状都有好转。

Subramanian等<sup>[675]</sup>开展回顾性研究，40名CRS患者连续服用4-6周抗生素及10天全身糖皮质激素。评价包括治疗前、后的CT扫描结果和患者症状评分，其中36人两项结果都有改善。在后续的研究中，其中24人症状改善持续至少8周，这一现象提示这些患者的感染已被根除。

Legent等<sup>[676]</sup>对251名成年CRS患者进行前瞻性双盲试验，比较连续9天环丙沙星和阿莫西林/克拉维酸的疗效。试验初始由中鼻道取样，只有141/251人细菌培养阳性。试验结束时环丙沙星组60%患者鼻分泌物消失，阿莫西林/克拉维酸组56%；临床治愈率及细菌清除率环丙沙星组为59%和89%，阿莫西林/克拉维酸组则是51%和91%，两组间的差异并不明显。然而，对于试验初始细菌培养阳性的患者在治疗后40天进行评估，环丙沙星组的治愈率明显高于阿莫西林/克拉维酸组[83.3% vs. 67.6%,  $p = 0.043$ ]。胃肠道的副作用出现较多，使阿莫西林/克拉维酸组 ( $n=35$ ) 在临床耐受方面也劣于环丙沙星组 ( $p=0.012$ )。由此证明环丙沙星至少与阿莫西林/克拉维酸组同样有效。



波兰的一个试验小组<sup>[677]</sup>对206名CRS或CRS急性加重的患者进行多中心、平行组、开放性随机临床试验,对阿莫西林/克拉维酸(AMX/CA)(875/125 mg bid, 14天)和头孢呋新酯(500 mg bid, 14天)在疗效和安全性进行比较。临床反应两者相似,临床治愈率AMX/CA为95%,头孢呋新酯组为88%。细菌学的治愈率,定义为病原体的清除率(伴/不伴非致病菌群再定植)在两组中也是相似的,AMX/CA组为65%,头孢呋新酯组为68%。然而,临床复发率头孢呋新酯组明显较高8%(97/8),而AMX/CA组为0%(0/98)( $p=0.0049$ )<sup>[677]</sup>。

Huck等<sup>[678]</sup>对56名急性、25名复发性及15名慢性上颌窦炎患者进行随机双盲试验,对比头孢克洛和阿莫西林的疗效:症状改善,两者皆为ARS 86%,复发性RS 56%,对CRS的治疗由于患者数量过少不能做统计学分析。病原体对研究中所用药物的易感性和疗效不相关。

总之,目前尚无使用安慰剂对照研究抗生素治疗效果的试验。抗生素治疗效果对比试验的循证等级为II,显示环丙沙星、阿莫西林/克拉维酸组和头孢呋新酯的疗效无明显差别。少数前瞻性研究显示56%-95%的患者症状有改善。但由于缺少安慰剂对照试验,我们并不能确定是哪个部分低于平均值。因此现迫切需要随机对照试验,研究抗生素在CRS和CRS急性加重治疗中的效果。

### 7-2-2-3 长期抗生素治疗CRS

长期使用抗生素治疗弥漫性全支气管炎(一种不明病原体引起的疾病,以呼吸道支气管慢性渐进性炎症为特征)的效果,促使最近10年亚洲以同样的方式治疗CRS<sup>[679, 680]</sup>。此后有不少临床报告指出长期、低剂量大环内酯类抗生素对于手术或糖皮质激素不能治愈的CRS有较好的疗效,在不同的研究中症状改善率为60%-80%<sup>[23, 679, 681, 682]</sup>。大环内酯类起效较慢,治疗4个月后才开始持续改善症状。动物实验表明大环内酯类能加快黏膜纤毛的传输,减少杯状细胞的分泌,并加速嗜中性粒细胞的凋亡,而这些环节都能减少慢性炎症的症状。体外实验支持大环内酯类的抗炎作用。一些研究表明大环内酯类可以抑制白介素基因表达IL-6和IL-8,抑制细胞间粘附分子(这对炎性细胞的募集是必须的)的表达。然而,仍然需要确定临床上是否存在类似的机制<sup>[683-689]</sup>。

现有的体外试验依据和临床经验显示大环内酯类能降低慢性定植菌的毒力和组织损害,

而不是清除细菌。长期的抗生素治疗已被证实会增加纤毛的摆动频率<sup>[690]</sup>。在一个前瞻性RCT的试验<sup>[536]</sup>中,90名伴有或不伴息肉样变的CRS患者随机给予3个月的大环内酯类(红霉素)口服或FESS手术治疗,并随访一年。结果评估包括症状(VAS),SNOT-22, SF36, NO, 鼻声学测量,糖精清除时间以及鼻内镜检查。药物和手术治疗组的主观和客观检查都有明显改善,组间(药物组和手术组,息肉样变组和无息肉样变组)无明显差异,但在手术组和息肉样变组,鼻腔体积明显增大。

Wallwork等<sup>[691]</sup>开展随机安慰剂对照双盲CRS临床试验( $n=64$ ),病人口服罗红霉素150mg qd或者安慰剂,共3个月。对病人群体的特征描述有限,但是有鼻息肉的病人被排除(通过作者个人的沟通)。试验组显示有明显的改善。治疗前后比较,试验组的SNOT-20评分,鼻内镜检查情况,糖精清除时间,冲洗液IL-8浓度都有明显改善( $p<0.05$ )。并注意到疗效改善和IgE低浓度间存在关联。

在局部激素和短期抗生素治疗失败的病例,长期低剂量大环内酯类药物的治疗看起来是有效的。虽然确切的作用机理还不明确,但可能是由于下调了宿主局部的免疫反应以及降低定植细菌的毒性。但必须通过安慰剂对照试验确定这种治疗的效果,才能取得循证医学的依据。

### 7-2-3 CRS急性加重

#### 7-2-3-1 短期口服抗生素治疗CRS急性加重

在开放性试验中,口服抗生素治疗对于CRS的急性发作期症状改善具有明显的疗效<sup>[677, 692]</sup>。这些试验中都是ARS或CRS患者与CRS的急性发作期患者共同作为研究对象<sup>[693, 694]</sup>。但尚无双盲安慰剂对照试验证实CRS急性发作期抗生素的疗效。

在CRS急性发作期治疗研究大部分循证等级为IV,包括口服与局部抗生素。双盲数据显示对CRS急性发作期的治疗,局部糖皮质激素联合口服抗生素效果较好。

#### 7-2-3-2 短期局部抗生素治疗CRS急性加重

许多研究已经对局部抗生素在CRS和CRS急性发作期中的疗效进行比较<sup>[620, 695-697]</sup>。

Desrosiers对20名药物及手术治疗效果欠佳的CRS患者进行随机双盲试验:分别以大颗粒

表 7-9. “短期” 抗生素治疗 CRS

研究	药物	数量	时间/剂量	症状疗效	循证等级
Huck 等, 1993 <sup>[678]</sup>	头孢克洛 vs. 阿莫西林	56 ARS 25 复发性 RS 15 慢性上颌窦炎	2x500mg 3x500mg 服用 10 天	临床改善: ARS 86% 复发性 RS 56% 慢性上颌窦炎无数据	I b(-) = 阴性的实验结果
Legent 等, 1994 <sup>[676]</sup>	环丙沙星 vs. 阿莫西林/克拉维酸	251	9 天	流涕消失: 环丙沙星 60%, AMX/CA 56% 临床治愈: 环丙沙星 59% AMX/CA 51% 细菌根治: 环丙沙星 91% AMX/CA 89%	I b(-) = 阴性的实验结果
McNally 等, 1997 <sup>[674]</sup>	口服抗生素	200	4 周	是, 4 周后主观症状明显改善	III
Subramanian 等, 2002 <sup>[675]</sup>	抗生素 糖皮质激素 10 天	40	4-6 周	治疗前/后 CT 对比有改善 24 名患者 8 周后仍保持改善	III
Namyslowski 等, 2002 <sup>[671]</sup>	阿莫西林/克拉维酸 vs. 头孢呋新酯	206	AMX/CA875/125mg ×14 天 头孢呋新酯 500mg×14 天	临床治愈: AMX/CA 95%, 头孢呋新酯 88% 细菌清除: AMX/CA 65%, 头孢呋新酯 68% 临床复发: AMX/CA 0/98, 头孢呋新酯 7/89	I b(-) = 阴性的实验结果

表格 7-10. 长期抗生素治疗 CRS

研究	药物	数量	时间/剂量	疗效	循证等级
Gahdhi 等, 1993 <sup>[662]</sup>	预防性应用抗生素, 细节未提及	26	未提及	19/26 急性发作减少了 50% 7/26 急性发作减少少于 50%	III
Nishi 等, 1995 <sup>[591]</sup>	克拉霉素	32	400mg/d	治疗前后评估鼻清除功能	III
Scaddin 等, 1995 <sup>[603]</sup>	口服抗生素治疗	10	3 个月	纤毛摆动频率增加	III
Ichimur 等, 1996 <sup>[20]</sup>	罗红霉素;	20	150mg/d 至少 8 周	52% 临床改善和鼻息肉减少	III
	罗红霉素和氮卓斯汀	20	1mg/d	68% 临床改善和鼻息肉减少	
Hashiba 等, 1996 <sup>[392]</sup>	克拉霉素	45	400mg/天 8-12 周	71% 临床改善	III
Suzuki 等, 1997 <sup>[393]</sup>	罗红霉素	12	150mg/天	治疗前后 CT: 鼻窦通气改善	III
Ragad 等, 2004 <sup>[296]</sup>	红霉素 v ESS	每组 45 人	3 个月	上下呼吸道症状, SF36, SNOT-22, NO, AcRhin, SCT,	Ib
Wallwork 2006 <sup>[691]</sup>	罗红霉素	64	3 个月	病人的总体评定有改善	Ib

RT: 呼吸道, SF 36: 研究简化量表-36, SNOT-22: 鼻-鼻窦炎结果测量-22, NO: 呼出一氧化氮, Ac Rhin: 鼻声学测量, SCT: 糖精清除时间



喷雾器给予妥布霉素-生理盐水或生理盐水鼻道冲洗，每天3次，连续4周，比较两者的疗效。研究发现两组间并无明显的差异，于是推断以大颗粒喷雾器给予喷雾治疗是一种安全有效的治疗方法，可供难治性CRS患者选择，无须另外加用庆大霉素<sup>[698]</sup>。

Sykes研究发现将新霉素加入含有地塞米松和曲马唑啉的喷雾中对双侧鼻孔使用，每天4次连续两周，并无任何额外的效用<sup>[621]</sup>。

然而，Mosges和Leonard在局部抗生素与安慰剂对照试验中发现差异<sup>[695, 697]</sup>。Mosges表示在镰孢真菌素（fusafungine）喷雾后24小时内，已有明显效果，但安慰剂无此效果。但本试验的抗微生物效应则不明确。

Schienberg等研究通过喷雾器给予鼻窦气雾型抗生素的疗效。研究者对41名复发的CRS患者给予抗生素喷雾，这些患者已接受过FESS手术，多种口服抗生素治疗效果欠佳。经过3-6周的治疗，34个患者（82.9%）认为疗效极好或较好。副反应则较少、轻度、且短暂。因此研究者推断喷雾器给予抗生素可考虑向所有已施行FESS手术和对口服抗生素不敏感或不能耐受手术和抗生素的CRS患者提供此治疗方式<sup>[699]</sup>。

进一步研究，必须描述病人群体的特征信息。

#### 7-2-4 抗生素的副作用

抗生素的常见副作用包括：恶心、呕吐、腹泻，在女性还可能引起阴道酵母菌感染。严重的副作用跟抗生素的具体类型相关，可影响肝肾功能。少见的副作用包括骨髓和其他脏器受累。血液检查可检测这类副作用。

有些接受抗生素治疗的病人出现结肠炎，这是由于抗生素杀死了肠道大部分菌群，顽固芽孢梭菌（*Clostridium difficile*）大量繁殖，并产生毒素引起。

抗生素可引起过敏反应。大部分程度较轻，包括皮疹，皮肤瘙痒，轻微喘息。当病人断定过敏是由抗生素引起的，那就属于副作用，这个认识很重要，因为一方面一些严重的过敏可能威胁生命，另一方面当病人对多种抗生素过敏时，治疗将会很困难。大部分抗生素引起的损害是可逆的，在停用抗生素之后很快恢复。但也有一些毒副作用是不可逆的，包括：氨基糖苷类的耳毒性，Stevens-Johnson综合征，呋喃妥因的毒副作用。

使用抗生素的另一个严重后果是耐药，这已经成为一个严重的公共健康问题，越来越多的人意识到是抗生素的使用是导致耐药的原因

之一。抗生素处方在欧洲差异很大：最多的是法国，最少的是荷兰<sup>[700]</sup>。已注意到从使用老的窄谱抗生素转换为使用新的广谱抗生素的现象。抗生素耐药发生率高的国家，抗生素消耗也高，这两者可能相关。

### 7-3 鼻-鼻窦炎的其他治疗方案

ARS和CRS的标准药物治疗方案包括长期或短期抗生素，局部激素，可附加减充血剂（大部分都是短期治疗和针对急性发作本身）。其他类型的药物也已开发，但缺乏翔实的循证依据证明它们的疗效。这些药物包括鼻窦洗液、等渗/高渗盐水作为鼻冲洗液，抗组胺药，抗真菌药，黏液溶解剂，草药，免疫调节剂/免疫增强剂和细菌溶解物制剂等。对于CRS合并胃食道返流的患者，治疗食道返流对鼻窦症状的影响正在研究中。鼻用利尿磺胺（速尿，furosemide）和辣椒素也被认为有治疗鼻息肉和防止复发的疗效。

#### 7-3-1 减充血剂

##### 7-3-1-1 ARS

鼻用减充血剂治疗ARS，通常是为了改善鼻窦的通气 and 引流，缓解鼻塞症状。实验性研究通过CT<sup>[701]</sup>和MRI<sup>[702]</sup>扫描证实局部减充血剂能明显收缩中、下鼻甲以及漏斗部黏膜，但对筛窦和上颌窦的黏膜无效。实验性研究提示丁苄唑啉和羟甲唑啉通过降低一氧化氮合成酶<sup>[415]</sup>和抗氧化<sup>[416]</sup>起到抗炎作用。对比以前研究减充血剂对黏膜纤毛转运影响的体外实验，Inanli等<sup>[705]</sup>进行临床对照试验（II）提示，对细菌性ARS给予羟甲唑啉治疗2周，对比氟替卡松，高渗生理盐水和生理盐水，羟甲唑啉组的黏膜纤毛清除功能有提高，但跟没有进行鼻局部治疗的实验组比较并没有明显改善，而各组间的病程也无明显差异<sup>[705]</sup>。这与之前的成人ARS的随机对照试验（Ib）<sup>[706]</sup>结果是相符的，尽管在这个成人ARS的实验中，减充血剂与安慰剂都用喷雾器吹送到鼻腔，使之能在鼻腔鼻窦里更好地扩散，但试验结果显示减充血剂+抗生素治疗组，鼻塞、头痛的每日症状评分和鼻窦平片评分与对照组并没有显著差异。在一项儿童ARS的随机双盲、安慰剂对照试验<sup>[707]</sup>中，在抗生素及抗组胺药的基础上，再加用减充血剂或生理盐水，并未证实减充血剂优于生理盐水（Ib）。然而，一项随机对照双盲研究<sup>[708]</sup>发现，14天疗程的鼻用减充血剂（结合布地奈德

局部应用7天)对于预防ICU机械通气病人并发医源性上颌窦炎有显著疗效。影像学证实的上颌窦炎在实验组为54%，在对照组为82%，感染性上颌窦炎分别是8%和20%<sup>[708]</sup>。

然而，临床经验支持在ARS时在中鼻道使用减充血剂，但不是用喷剂或滴剂（循证等级IV）。

#### 7-3-1-2 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

成人CRS使用减充血剂的疗效尚无随机双盲对照试验进行评估。从主观症状或X线片评估显示，在儿童慢性上颌窦炎使用减充血剂和鼻腔引流并未证实优于生理盐水<sup>[709]</sup>。

#### 7-3-1-3 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

CT研究鼻息肉患者使用减充血剂前后的变化，但显示在鼻窦或鼻息肉处没有有任何显像密度的改变，仅使下鼻甲减少充血<sup>[710]</sup>。一项随机对照双盲实验<sup>[711]</sup>显示肾上腺素、萘唑啉和安慰剂治疗，通过内镜检查和影像学检查显示的鼻息肉体积改变并无任何差异<sup>[711]</sup>。

#### 7-3-1-4 减充血剂的副作用

局部减充血剂最常见的副作用是反弹性的鼻塞，多见于用药时间过长或过量的病人。这是由用药5-7天后产生的快速耐受引起。血管收缩的时间缩短和随后的反弹性鼻塞延迟导致用药量的逐渐增大，可能会引起药物性鼻炎<sup>[712]</sup>。使用减充血剂数周后，与安慰剂相比，鼻腔反弹明显增强。

全身减充血剂的副作用更严重，包括：震颤、头痛，还有中风，心肌梗塞，胸痛，癫痫，失眠，恶心呕吐，疲倦乏力的个案报道。局部减充血剂也有类似的副作用报道，多发于有心血管危险因素的病人<sup>[713-716]</sup>。

### 7-3-2 黏液溶解剂

#### 7-3-2-1 ARS

黏液溶解剂作为抗生素和减充血剂的辅助用药治疗ARS，可减少鼻窦分泌物的粘滞度。疗效在许多试验中都尚未得到证实。在儿童鼻-鼻窦炎，RCT实验（Ib）并未证实溴己新用于CRS的儿童会优于生理盐水吸入治疗<sup>[717]</sup>。另一个RCT（Ib）表明溴己新（bromhexine）优于安慰剂<sup>[718]</sup>。

#### 7-3-2-2 CRS

一项包含45名ARS和CRS患者的混合队列研

究提示，在标准的鼻窦炎治疗药物外附加黏液溶解剂可缩短治疗时间<sup>[719]</sup>（循证等级III）。

#### 7-3-2-3 鼻息肉

尚无临床试验测试黏液溶解剂对鼻息肉的疗效。

### 7-3-3 抗组胺药，色酮

#### 7-3-3-1 ARS

在一项多中心、随机双盲，安慰剂对照试验中证实氯雷他定可缓解ARS伴有变应性鼻炎患者的症状（Ib）<sup>[720]</sup>。氯雷他定作为抗生素的辅助治疗，根据VAS每日评分的记录能明显地减少喷嚏和鼻塞，总体改善也被患者的医生所证实。色甘酸钠并未在RCT（Ib）中证实用于高反应性ARS能优于生理盐水，以主观症状及超声扫描评估，两组都能得到50%的改善<sup>[721]</sup>。一项RCT（Ib）研究儿童ARS未能确定口服抗组胺药“减充血剂滴鼻有任何疗效”。

#### 7-3-3-2 CRS

尽管抗组胺药一般不作为CRS的常规用药，但美国的一项研究显示抗组胺药经常作为处方药开给CRS患者（12个月的治疗期间，抗生素平均2.7个疗程；鼻用激素及抗组胺分别为18.3周和16.3周）<sup>[722]</sup>。然而，并无循证依据证实抗组胺药对CRS的疗效，也无对照试验评估这种治疗。

#### 7-3-3-3 鼻息肉

在复发性鼻息肉术后的治疗中，服用西替利嗪（Cetirizin）20mg/d 3个月，对比安慰剂能明显减少喷嚏、流涕以及鼻塞，但对鼻息肉体积无影响（Ib）<sup>[723]</sup>。

#### 7-3-3-4 抗组胺药的副作用

第一代抗组胺药有明显的中枢神经系统和副交感兴奋作用。第二代抗组胺药此类副作用发生率已经很低。第二代抗组胺药常见的副作用有上呼吸道感染，喘息，外阴炎，咳嗽，头痛，偏头痛，嗜睡，镇静状态。大多数报道在服药人群副作用的发生率为1-5%，然而不一定跟药物有关。应注意观察心脏毒性和潜在的对药物代谢肝细胞色素P450酶系的影响，这多见于老的无镇静作用的抗组胺药（如：特非那定和阿司咪唑），但这个危险在新的第二代抗组胺药（地氯雷他定 desloratadine，左西替利嗪

Levocetirizine, 非索非那定fexofenadine) 没有出现过, 至少在推荐剂量范围没有出现过。

#### 7-3-4 抗真菌药

抗真菌药局部和全身性用药, 作为辅助治疗在鼻窦手术、变应性真菌性以及侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎中使用, 特别是免疫抑制患者<sup>[724]</sup>。手术被认为是变应性<sup>[725]</sup>及侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎<sup>[726]</sup>的一线治疗方案。虽然抗真菌药治疗变应性真菌性鼻-鼻窦炎(AFS)的疗效的对照试验还未开展, 但术后大剂量依曲康唑, 联合口服和局部激素治疗, 在139个AFS患者的研究中, 能将再次手术率减少至20.5%<sup>[727]</sup>。侵袭性真菌性鼻窦炎的治疗方案基于小样本研究和病例报告, 不符合meta分析的要求, 其循证等级是IV。

##### 7-3-4-1 ARS

Medline搜索不到有关抗真菌药治疗ARS的对照试验。

##### 7-3-4-2 CRS

真菌感染的假说: 由于真菌在鼻腔和鼻窦分泌物中的存在, 局部的免疫反应发生改变(非变应性的), 导致嗜酸性粒细胞性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的出现<sup>[148]</sup>, 这使局部抗真菌药应用于治疗伴有或不伴鼻息肉的CRS。虽然在一些研究中, CRS患者的鼻窦分泌物中检测出真菌的比例很高(<90%), 但无疾病的对照人群也很高<sup>[148, 149]</sup>, 这不能作为病原学的证据。直到现在许多研究(IV)仍在进行<sup>[728, 729]</sup>。Ponikau等<sup>[728]</sup>在一组51名CRS(包括鼻息肉病)患者的无安慰剂或其他对照的研究中, 用两性霉素B作为鼻腔/鼻窦冲洗液进行治疗。结果是75%有主观症状改善, 74%有内镜下改善。但如作者所声明, 抗真菌药治疗必须通过对照试验评估。

最近一项小型的随机双盲、安慰剂对照试验中, Ponikau等<sup>[730]</sup>对30个CRS患者(伴有或不伴鼻息肉)两性霉素B治疗, 未发现它在症状改善上有显著疗效, 虽然通过CT扫描及鼻内镜检查显示了该药能降低CRS患者炎症黏膜的厚度、减少鼻内嗜酸性粒细胞炎症标志物的水平(嗜酸性粒细胞产生的神经毒素明显下降, 而不是IL-5)。Weschta等<sup>[731]</sup>也进行两性霉素B和安慰剂的对照试验, 未发现在减少ECP和类胰蛋白酶(trypsin)上有差异, 真菌根除与否对细胞内激活标记物的水平也没有影响(对于那些已经检出真菌的病例)。这支持了原先的假

设, 认为真菌是无害的鼻-鼻窦附着物, 不是激活炎性细胞(假设为嗜酸性粒细胞)的原因<sup>[731]</sup>。为了根治真菌, 两组实验都用了高于最小抑菌浓度的抗真菌液。Ponikau等的实验中鼻腔冲洗bid共6个月(第3和第6个月内镜检查都发现明显有改善), Weschta等的实验中鼻腔冲洗qid共3个月。不同的治疗方法和较小的样本量导致讨论治疗效果时依据不足, 两组的客观检查结果也存在差异。在一项开放性、多中心、随机、安慰剂对照、双盲临床实验<sup>[156]</sup>中, 120名CRS病人(80%有鼻息肉)用两性霉素B溶液鼻腔冲洗3个月, 与安慰剂组(CRS病人伴或不伴鼻息肉)对比, 两性霉素B组的病人并没有从中获益, 各项主客观的检查, 包括VAS评分, SF-36, RSOM-31, 内镜评分, SF-36, PNIF和鼻息肉评分, 都显示两组间并无明显差异。安慰剂组中没有并发哮喘的病人中, 在总VAS、后鼻孔滴流VAS、流涕VAS方面有改善; 两性霉素B组的PNIF明显变差, 而安慰剂组没有这样的情况出现。

在一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲实验<sup>[732]</sup>中, 53名CRS病人用大剂量的抗真菌药特比萘芬口服6周, 主客观各项检查结果显示病人并不能从抗真菌治疗中获益。CT评分, 鼻窦症状评分和疗效都没有明显改善, 这和Weschta等的观点相符, 真菌在鼻黏膜的存在(41/53名真菌阳性)并不影响治疗效果。

##### 7-3-4-3 鼻息肉病(Nasal Polyposis)

另一临床研究(也包含鼻息肉病的病例)中, 运用局部激素联合两性霉素B对74例鼻息肉病治疗4周<sup>[733]</sup>, 结果在内镜下发现: 48%的病例鼻息肉消失(治疗前内镜下发现鼻息肉)。

一项随机、安慰剂对照、双盲的实验中<sup>[731]</sup>, 60名伴有鼻息肉的CRS病人接受两性霉素B的局部治疗, 结果显示在CT评分上实验组并不比生理盐水组优越(P=0.2), 主观症状评分实验组明显比对照组差。

最近一项开放性随机试验<sup>[734]</sup>比较赖氨酸阿司匹林(LAS)的保护作用, 外科鼻息肉切除术后或药物鼻息肉切除术(肌肉注射激素缓释剂)后的病人中, 使用LAS或LAS联合局部两性霉素B长期治疗, 比较两组间的疗效。结果显示加用两性霉素B对预防鼻息肉复发有作用。20个月后的复发率在手术后LAS治疗组为13/25, 在药物局部注射后LAS治疗组为15/25, LAS和两性霉素B联用的复发率, 手术切除组为5/16, 局部



注射组为7/23。LAS和两性霉素B联用组病人中8/39检测到真菌阳性，50名LAS组病人没有检测到真菌感染，低的真菌检出率表明：原来推断两性霉素B加LAS治疗所发挥的保护作用可能并不是由于抗真菌的效应而产生的，这一研究的复合性使其难以得出实质的结论<sup>[734]</sup>。

#### 7-3-4-4 抗真菌药的副作用

长期口服抗真菌药的常见副作用有恶心、呕吐、头痛、皮疹、腹痛和腹泻。严重副作用例如肝损害是罕见的，多发于有危险因素或药物相互作用的病人。

在三项随机安慰剂对照试验中，局部两性霉素B治疗3-6个月的副作用发生率在试验组和安慰剂组没有明显差异。严重副作用在试验组更常见（实验组9%，安慰剂0%），尽管只有一例确认是药物相关性哮喘发作。口服特比萘芬六周，并没有比安慰剂组有更多的副作用发生，肝功能和安慰剂组也没有差异。

两性霉素B对鼻窦黏膜的作用有几种解释机制。和其他多烯类抗生素和抗真菌药一样，两性霉素B可改变细胞膜的渗透性，从而减轻水肿，缩小鼻息肉体积，缓解主观症状<sup>[735]</sup>。这些实验没有安慰剂对照，观察时间也较短。两性霉素B具有细胞毒性，长期应用可能会引起全身副作用。另一方面，高渗性生理盐水（不含抗真菌药）冲洗的病人，60%病人也有改善。

（见7-4-7鼻-鼻窦冲洗-生理盐水，高渗性生理盐水）。

另一个看法是，在CRS和鼻息肉病患者中广泛使用两性霉素B局部治疗，可能会导致耐

药的增多。两性霉素B全身使用对于治疗有潜在生命危险的侵袭性真菌病还是有价值的，局部应用过多时，可能会增加对普通真菌的耐药性，正如在加拿大的研究得出的结论<sup>[736-738]</sup>。

不同药物在窦腔的分布模式不同（有些窦腔里的浓度可能低于治疗浓度），这导致我们不能选择某些全身使用的抗真菌药，即使它们只是低度耐药。

#### 7-3-5 细菌溶解物制剂

细菌感染作为抗原引起的局部（或全身）免疫反应的改变可能是导致鼻-鼻窦炎频繁复发的原因。临床上抗生素的反复使用，耐药增加，导致抗生素的疗效下降，这些患者治疗困难，并常常对长期药物和手术治疗不敏感。免疫反应的改变被推测是频繁复发的原因，因此尝试各种免疫调节剂或免疫增强剂对这类病人的疗效。最常见的药物就是细菌溶解物制剂。在多中心，安慰剂对照的多项RCT实验中细菌溶解物制剂用于检验减少CRS急性复发次数，延长复发时间，减少抗生素需求的效果（Ib）<sup>[739-741]</sup>。细菌溶解物制剂包括：大肠杆菌自溶物<sup>[739]</sup>，肺炎克雷伯杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌的核糖体溶解物以及肺炎克雷伯杆菌的膜溶解物<sup>[740]</sup>。

##### 7-3-5-1 ARS

已被证实细菌溶解物制剂用于复发性ARS治疗中能减少急性复发率和抗生素的使用。使用大肠杆菌自溶物治疗78名患者6个月（3x30滴/天），结果在治疗的6个月里及此后随

表 7-11. 抗真菌药治疗CRS

研究	适应症	治疗	人数	持续时间	症状	客观检查	循证等级
Weschta, 2004 <sup>[731]</sup>	NP	两性霉素 B 喷雾剂 vs 安慰剂组 qid	60	8周	两性霉素 B 组明显加重	两组间CT、内镜、冲洗液ECP和纤维蛋白溶酶没有区别	Ib (-)
Ponikau, 2005 <sup>[730]</sup>	CRS+NP	两性霉素 B 冲洗组 vs 安慰剂 bid	30	6个月	没有不同	CT显示黏膜增厚和鼻冲洗液中的神经毒素(EDN)有改善, 但冲洗液IL-5浓度没下降。	Ib (+) (只是CT)
Kennedy, 2005 <sup>[732]</sup>	CRS	特比萘酚 625mg qd vs 安慰剂	53	6周, 9周随访	症状和RSDI评分没有差别	CT, MRI, 内镜检查没有变化	Ib (-)
Ebbens, 2006 <sup>[156]</sup>	CRS+NP	两性霉素 B 冲洗液 vs 安慰剂	116	3个月	没有不同	鼻息肉评分, PNIF, RSOM-31, SF-36在两组间没有差异	Ib (-)



访的8个月有50人次的复发, 相比之下, 79名安慰剂组有90人次的复发。第一次复发的时间在细菌溶解物制剂组明显较长(513天), 安慰剂组为311天<sup>[739]</sup>。一项RCT研究(n=327, 实验组n=168, 安慰剂组n=159)用细菌溶解物制剂(成分为肺炎克雷伯杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌的核糖体溶解物以及肺炎克雷伯杆菌的膜溶解物)治疗成人复发性感染性鼻-鼻窦炎(诊断复发性鼻-鼻窦炎根据症状本实验中每年复发4.3次)6个月, 与安

慰剂组对比疗效, 在6个月的治疗期间, 39%缩短抗生素疗程, 32%缩短了抗生素的使用天数<sup>[740]</sup>。

### 7-3-5-2 CRS

一项混合性细菌溶解物制剂治疗284名CRS患者(诊断依据: 持续性流涕、头痛及X线片)的多中心随机双盲安慰剂对照试验<sup>[741]</sup>, 为期6个月。治疗期间实验组的症状评分及全身影响评分都有下降, 包括咳嗽、咳痰。

表 7-12. 细菌溶解物制剂治疗CRS

研究	适应症	治疗	人数	持续时间	症状	客观检查	循证等级
Habermann 2002 <sup>[739]</sup>	复发性ARS	大肠杆菌自溶物	157	6+8个月	减少急性发作	50 vs 90 复发。513天 vs 311天 第一次复发时间	Ib
Serrano, 1997 <sup>[740]</sup>	复发性ARS	Ribomunyl	327	6个月	减少急性发作	39% 缩短抗生素疗程, 32%缩短抗生素治疗时间	Ib
Heintz, 1989 <sup>[741]</sup>	CRS	泛福舒	284	6个月	改善上下呼吸道	X线片显示阴影减少的9/54(实验组) vs 25/46(安慰剂组)	Ib

### 7-3-5-3 鼻息肉病

未发现有用细菌溶解物制剂治疗鼻息肉病相关的研究数据

### 7-3-6 免疫调节剂/免疫增强剂

在一组对保守治疗反应不良的慢性鼻-鼻窦炎患者中进行的一项RCT实验(Ib)的结果显示, 采用惠尔血(重组人粒细胞集落刺激因子)治疗鼻-鼻窦炎, 不但不能保证症状有明显的改善, 还需要花费高额治疗费<sup>[572]</sup>。一项关于采用 $\gamma$ 干扰素治疗慢性鼻-鼻窦炎效果的初步研究(III)结果提示, 它有助于治疗难治性慢性鼻-鼻窦炎, 但由于该试验入选的患者数量不够充足, 因此所得结果的可信度较低<sup>[742]</sup>。某些抗生素被看作免疫调节剂, 如喹诺酮类<sup>[743]</sup>和大环内酯类<sup>[744]</sup>。

### 7-3-7 鼻腔与上颌窦冲洗(生理盐水、高渗性盐水)

关于用等渗或高渗盐水冲洗鼻和鼻窦来治

疗急性或慢性鼻-鼻窦炎, 已经有大量的随机对照的研究报道。虽然盐水治疗本身常常被看作是一种参照; 但在上述随机化研究中, 病例被随机性地指派接受不同渗透压的盐水灌洗, 如高渗盐水与等渗盐水相比较, 或是生理盐水与高渗盐水的比较。多数结果提示慢性鼻-鼻窦炎患者使用等渗或高渗盐水洗鼻能缓解症状、减少鼻内镜下异常表现和提高健康相关生活质量(HRQL)。但是, 美国一些研究者更倾向于选择高渗盐水治疗鼻-鼻窦炎, 这主要受一份在健康志愿者中进行的糖精清除试验报告结果所影响, 该报告认为: 使用高渗盐水能明显提高鼻黏膜纤毛的清除作用<sup>[745]</sup>。

### 7-3-7-1 急性鼻-鼻窦炎

Adam等<sup>[746]</sup>完成了一项随机化研究(Ib), 研究包括两个对照组高渗盐水组对等渗盐水组, 高渗盐水组对未治疗组。病例是119例普通感冒和ARS(ARS占绝大多数)。以鼻主观症状评分为疗效评价(充血、分泌物、头痛), 评价时

间是患病后3、8、10天和症状缓解的天数。鼻-鼻窦炎病人(98%)同时接受了抗生素治疗。在各对照组与研究组之间治疗方式无差别,只有44%的病例同时加用高渗盐水喷鼻。32%的高渗盐水灌洗组病例记录到鼻腔烧灼;而在普通盐水冲洗组只有13%。

在以10天的抗生素治疗的基础上,加用鼻窦灌洗(Ib)并不能显著增加对ARS的疗效(方法是4种抗生素+减充血剂组 vs 鼻灌洗组;每组50例病人),结果是加用盐水的灌洗组比单纯减充血剂组的治疗率高大约5%,没有达到显著性标准<sup>[747]</sup>。

### 7-3-7-2 慢性鼻-鼻窦炎

Bachmann等<sup>[748]</sup>通过双盲RCT试验(Ib)对比了使用等渗盐水与EMS溶液(冲洗疗法)治疗慢性鼻-鼻窦炎的效果,结果表明两组都有效,但两组间效果无明显差异。随访7天,鼻腔气流无明显改善。但主观症状、鼻内镜检查和影像学检查结果表明两组患者都有明显改善( $P=0.0001$ )。Taccariello等<sup>[749]</sup>进行与其类似的RCT试验(Ib),经过长期随访,认为以海水和碱性的鼻冲洗液治疗的效果比常规治疗更优。鼻冲洗能改善鼻内镜下的异常改变( $P=0.009$ ),提高生活质量( $P=0.008$ ),而在无鼻冲洗的慢性鼻-鼻窦炎常规治疗组中,这些指标则并无改变( $n=22$ )。此外,两个冲洗液组的治疗效果也有明显差异碱性液组能改善鼻内镜下的异常表现但不能提高生活质量,另一组则相反。Rabago等<sup>[750]</sup>进行的一项RCT试验(Ib)表明,通过每天以高渗盐水冲洗治疗比为期6个月的慢性鼻-鼻窦炎常规治疗更利于改善主观症状,症状评定项目参考SF-12, RSDI以及单一项目鼻窦症状严重度评估(SIA)。实验组患者鼻窦相关症状持续少于2周( $P<0.05$ ),抗生素用量减少( $P<0.05$ ),鼻喷雾剂用量减少( $P=0.06$ )。最后的调查结果显示,93%的研究对象的所有鼻窦相关生活质量都有所改善,且无恶化的报道( $P<0.001$ );调查指标以SF-12、RSDI、SIA评估,结果约 $57\pm 4.5\%$ 有改善。一项双盲随机对照试验(Ib)以咳嗽、流涕/鼻后滴漏等主观症状及影像学等客观结果为标准,对比连续4周使用高渗盐水(3.5%)与生理盐水(0.9%)治疗儿童慢性鼻-鼻窦炎的效果<sup>[751]</sup>。高渗盐水明显改善所有的检测指标(咳嗽13/15,鼻后滴流13/15,X线片评分14/15),而生理盐水仅改善鼻后滴漏症状。

最近一项随机双盲对照试验,对57名症状轻微、持续一年以上、常规治疗效果欠佳的慢性鼻-鼻窦炎患者,分别给予死海盐(DSS)溶

液及普通的高渗盐水鼻腔冲洗治疗60天,结果表明在改善鼻-鼻窦症状和鼻相关生活质量方面,使用死海盐溶液者效果明显优于后者,这是与死海盐溶液中的Mg及其它金属离子对鼻腔环境有一定的作用有关<sup>[581]</sup>。而最近一项关于31名难治性慢性鼻-鼻窦炎患者的病例对照分析也得到了相同的结果<sup>[752]</sup>。

一项关于鼻冲洗的临床随机对照试验表明,60名接受鼻内镜下鼻窦手术的患者,术后分别给予高渗缓冲盐溶液、生理盐水冲洗鼻腔以及不处理,结果表明三者之间并无差别。而在术后的最初5天,以高渗盐水冲洗比以生理盐水冲洗和不做处理,产生更大量的鼻分泌物,并提高了疼痛值。但是,该试验没有客观的评估指标<sup>[753]</sup>。

有研究比较鼻冲洗治疗慢性成人鼻-鼻窦炎<sup>[754]</sup>与儿童鼻-鼻窦炎<sup>[755]</sup>的效果,显示患者并不能从中受益。Pang等进行的一项RCT中,给予鼻冲洗治疗,并讨论其效果。其中一组采取鼻冲洗联合抗生素和局部类固醇的方案,另一组为仅用抗生素和类固醇治疗。治疗后两组的症状改善率分别为51.6%和50%<sup>[754]</sup>。

除了使用生理盐水或高渗溶液,一些小样本的非对照初步试验还分析了鼻窦内使用(活性)刺激性药物的效果。一项在12名病人中进行的试验,评估了牛磺酸(一种内源性氧化剂,具有抗微生物特性,能抗细菌和真菌)的疗效。试验中每周通过Yamik导管用牛磺酸冲洗鼻窦三次,持续4周,结果发现75%至90%的患者症状改善,但是,鼻窦CT扫描结果在试验前后却无明显的改变<sup>[756]</sup>。

尽管经常推荐术后生理盐水冲洗,但尚未有I级循证资料支持。

### 7-3-7-3 鼻息肉

在局部类固醇治疗鼻息肉病的试验中,生理盐水鼻冲洗常作为对照的治疗措施,但尚无单独以生理盐水/高渗盐水洗鼻治疗鼻息肉病的对照试验。

### 7-3-7-4 副作用

关于使用生理盐水、高渗盐水进行鼻冲洗的副作用的报道很少。尽管如此,在急性鼻-鼻窦炎或普通感冒患者中开展的评估生理盐水和高渗盐水洗鼻效果的随机对照试验发现,使用高渗盐水更容易产生鼻刺激感(高渗盐水与等渗盐水组的发生率分别是32%和13%);但是使用生理盐水的患者更常出现鼻干燥感(36%),而使用高渗性盐水治疗的发生率为21%<sup>[746]</sup>。

少见的副作用包括：由流涕引起的恶心感、鼻灼热感、咳嗽、嗜睡和溢泪。有趣的是，高渗盐水鼻冲洗引起的副作用在CRS治疗期间（6个月）较少发生：只有23%的试验者出现鼻刺激感、溢泪、鼻出血、头痛及流涕等，且80%认为这些副反应的程度并不严重<sup>[760]</sup>

### 7-3-8 辣椒素

辣椒素是由红辣椒粉提取的活性成分，它是一种神经毒素，能联合其他神经肽和神经肽耗尽P物质。P物质可重复刺激呼吸道黏膜，可导致无髓鞘轴突和较细的有髓鞘轴突的长期持续性损害。在研究辣椒素治疗非变应性高反应性鼻炎时发现，当它在局部积累到一定程度后，能有效缓解鼻部症状。这可能与它作为鼻粘膜的一种减敏剂，清除P物质和神经肽有关。有假说认为神经源性炎症在鼻息肉的发病机制中起作用，这促使人们开展辣椒素在治疗鼻息肉病的实验。

#### 7-3-8-1 不伴鼻息肉的急性和慢性鼻-鼻窦炎

尚无辣椒素治疗急性或慢性鼻-鼻窦炎的研究资料。

#### 7-3-8-2 鼻息肉

Filiaci 等进行的一项病例研究中

(III)，对鼻息肉病患者给予局部辣椒素的治疗，为期5周，每周一次，每次30mmol/L，结果显示能明显减小鼻息肉的体积<sup>[767]</sup>。作者指出，治疗后鼻嗜酸性粒细胞有所增加，但这与鼻息肉体积无相关性。Baudoin 等进行的一项病例研究(III)中，给予鼻息肉病患者连续5天局部辣椒素治疗，并不断增加剂量(30-100mmol/L)，于治疗前和治疗4周后分别进行CT扫描检查，发现大多数患者的鼻-鼻窦息肉体积明显缩小<sup>[768]</sup>。鼻冲洗液中的ECP浓度并未受治疗的影响。Zheng 等<sup>[769]</sup>设计的一个随机双盲、安慰剂对照试验(Ib)，研究在鼻内镜术后使用辣椒素辅助治疗对防止鼻息肉复发的效果。试验中给予51名术后病人5次局部辣椒素治疗，随访9个月。结果证实，辣椒素组患者鼻息肉复发率明显下降，鼻部症状明显改善。作者使用70%乙醇溶解 $3 \times 10^6$  ml辣椒素溶液，这就解释了对照组ESS术后复发率高的原因，因为后者只采用70%乙醇。他们还指出，治疗第9个月时，试验组40%的患者鼻息肉0级(Malm)，45%1级；对照组45%2级，40%3级。而且，作者提出，辣椒素治疗花费低也可作为与其他术后

表 7-13. 鼻冲洗洗（生理盐水，高渗性生理盐水，DSS，水浴疗法）的随机对照试验

研究	适应症	溶液	人数	持续时间	症状	客观标准	循证等级
Adam, 1998 <sup>[766]</sup>	ARS	生理盐水vs. HS vs NT	119	10天	无区别	无	Ib
Bachmann, 2000 <sup>[768]</sup>	CRS	生理盐水 vs. EMS	40	7天	改善, 无差异	内镜检查、X平片改善	Ib
Taccariello, 1999	CRS	海水 vs. 碱性液 vs. NT	62	30天	改善	内镜检查、HRQL改善	Ib
Rabago, 200 <sup>[769]</sup>	CRS	HT vs. NT	76	6个月	改善	抗生素、喷鼻减少	Ib
Shoseyov, 1998 <sup>[751]</sup>	儿童CRS	生理盐水vs. HS	40	4周	HS组症状均改善, saline组仅PND改善	HS治疗后X平片有改善	Ib
Friedman, 2006 <sup>[801]</sup>	CRS	HS vs. DSS	57	2个月	DSS组比HS组症状改善更显著	DSS组HRQL改善明显	Ib
Pinto, 2006 <sup>[753]</sup>	CRS ESS 术后	生理盐水 vs. HS vs. NT	60	术后5天	HS组鼻分泌物增多, 疼痛加重	无	Ib

HS: 高渗性盐水; DSS: 死海盐水; NT: 未做任何处理; PND: 后鼻孔滴流

治疗相比的又一个优点。由于在离体研究中，辣椒素通常作为NF- $\kappa$ B的拮抗物，因此我们还应考虑其他模式的作用机制<sup>[760]</sup>。

### 7-3-8-3 副作用

鼻用辣椒素最常见的副作用是，在未予局部麻醉时，会引起鼻、唇的剧烈烧灼感和催泪作用。然而，在安慰剂对照试验中，若预先以10%赛洛卡因喷鼻、局麻，试验组可达到完全无症状<sup>[761]</sup>。在研究鼻用辣椒素治疗特异性鼻炎效应的试验中，还出现了其他副作用：呼吸困难、头痛、咳嗽、鼻衄、鼻粘膜干燥以及皮疹<sup>[762, 763]</sup>。

### 7-3-9 速尿

哮喘治疗研究显示，吸入速尿对不同的激发性普萘洛尔 (propranolol)<sup>[764]</sup> 亚硫酸氢盐 (metabisulphite)<sup>[766]</sup>、运动<sup>[766]</sup> 所引起的气道高反应性有保护作用，这提示与色苷酸相似的支气管保护作用。

#### 7-3-9-1 急性鼻-鼻窦炎和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

尚无速尿治疗急性或慢性鼻-鼻窦炎的研究资料。

#### 7-3-9-2 鼻息肉

Passali 等在之前的病例研究 (IIa) 中报道，在所有参与试验的术后患者中，有97名患者给予局部速尿治疗，33名给予糠酸莫米松治疗，随访1-9年，进而对比速尿与局部类固醇治疗在防止鼻息肉复发方面的效用<sup>[767]</sup>。速尿组复发率17.5%，糠酸莫米松组24.2%，非治疗组30%。这提示速尿，一种比类固醇更廉价的药物，可能是防止鼻息肉复发的有效治疗药物。

最近一项随机对照试验，比较了40名鼻息肉患者术前短期口服甲泼尼松龙 (1mg/kg) 与吸入6.6mmol/10ml速尿的疗效。经过7天治疗，鼻内镜检查显示两者都能使鼻息肉体积减小，缓解鼻部症状（但嗅觉改善激素治疗较优）以及有效控制术中出血，但是，统计学上两者无差异性。术中活检鼻息肉行组织学检查提示，口服激素有明显的抗炎作用（嗜酸性粒细胞数量减少），而速尿治疗只能减轻水肿<sup>[768]</sup>。

目前仍缺乏相关的随机、安慰剂对照、尤其是长期治疗的试验。

### 7-3-10 质子泵抑制剂 (PPI)

在过去十年，许多试验结果提示，胃食管返流与呼吸道疾病的产生与发展有一定的相关性，由此推测，PPI治疗会有利于缓解上呼吸道的症状，包括CRS所引起的症状。现在可以确定的是，鼻后滴流 (PND)（一种CRS的相关症状），对PPI治疗有反应。但是，仅仅是特发性鼻炎而无鼻-鼻窦炎病史的患者，以及未患鼻炎和鼻窦炎者，也常有PND的感觉<sup>[769]</sup>，此外，有PND的患者比对照组更常出现返酸现象。由于PPI的作用是减少胃酸分泌，因此PPI在改善上呼吸道症状方面，到底是对鼻炎、鼻窦炎起作用，还是对鼻后滴流起作用，则很难确定。经过对近来一系列胃食管返流与鼻窦疾病之间关系的研究文献的回顾性分析，提示我们还需要进行更高质量的、囊括儿童与成人病群的病因学及治疗学的随机对照试验。由于以PPI治疗胃食管返流性疾病（如喉炎）需要长期大剂量的疗法，我们还应该考虑到可能出现的副作用。

#### 7-3-10-1 急性鼻-鼻窦炎

尚无质子泵抑制剂治疗急性鼻-鼻窦炎的试验。

#### 7-3-10-2 慢性鼻-鼻窦炎

目前尚无资料显示在普通人群中质子泵抑制剂治疗鼻-鼻窦炎的优势，但是出现咽喉返流 (pH测量证实) 及鼻-鼻窦炎的患者经过质子泵抑制剂治疗后，主观症状确实有所改善。一项meta分析显示，胃食管返流与鼻-鼻窦炎之间正相关的循证等级是C级（检索到57篇文献，采用其中14篇）<sup>[770, 771]</sup>。许多鼻-鼻窦炎，特别是儿科<sup>[770]</sup>的病例研究已经验证了质子泵抑制剂的抗返流效应能缩短临床疗程和改善鼻-鼻窦炎症状。还有研究发现，对常规治疗不敏感的成年CRS患者，出现胃食管返流的机率较大<sup>[772, 773]</sup>。我们期待在这个领域有进一步的研究，而该治疗方案的疗效需通过随机对照试验来验证。非对照性试验结果提示PPI治疗有利于改善鼻-鼻窦炎症状，如鼻后滴流和咳嗽，这在儿童更明显。最近关于PPI治疗非特异性咳嗽疗效的随机对照试验的meta分析结果表明，目前的研究成果还不足以证实PPI治疗成人胃食管返流能普遍性地改善与返流相关的咳嗽。这种促进作用只能在分项分析中体现，而且该作用很小<sup>[774]</sup>。

#### 7-3-10-3 鼻息肉

尚无质子泵抑制剂治疗鼻息肉病的研究。



### 7-3-11 抗白三烯类药物

白三烯在支气管哮喘和鼻息肉病中有所上调,特别是阿司匹林敏感性疾病中更加明显。

#### 7-3-11-1 急性鼻-鼻窦炎

尚无抗白三烯类药物治疗急性鼻-鼻窦炎的研究报道。

#### 7-3-11-2 慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉

开放性研究的结果提示,抗白三烯类药物治疗鼻息肉病也许能获得理想的效果<sup>[775-777]</sup>。

在一项研究中,给予36名伴有或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者常规治疗方案的同时,加用抗白三烯类药物,结果显示统计学上症状评分明显改善,包括头痛、面颊疼痛和肿胀感、耳部不适、牙痛、流脓涕、鼻后滴漏、各种形式的鼻塞、嗅觉改变和发热等。72%的患者表示总体症状有所改善,但11%出现副作用<sup>[778]</sup>。另一项试验中,15名ASA三联征的患者添加抗白三烯类药物治疗后,9/15的患者鼻窦炎症有所改善,12/15的患者所有相关症状有所改善,结果是通过内镜检查获得的<sup>[779]</sup>。一组鼻息肉病患者中,64%阿司匹林不敏感患者和50%阿司匹林敏感的患者表示经过抗白三烯类药物治疗后,主观症状明显改善,而仅在阿司匹林不敏感的患者中出现肺呼吸峰值流速的提高,但是鼻声学测量计测量结果、鼻吸气峰值流速和一氧化氮值都无改变<sup>[777]</sup>。一项前瞻性、双盲对比试验比较了40名鼻-鼻窦炎患者术后分别使用白三烯受体拮抗剂,孟鲁司特和倍氯米松喷鼻的效应。术后随访一年的结果显示,两种治疗的疗效之间并无明显差别<sup>[780]</sup>。

这些研究结果提示,有必要对抗白三烯类药物治疗伴有或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的效果进行(更大型的)对照试验。

### 7-3-12 阿司匹林脱敏治疗

#### 7-3-12-1 急性鼻-鼻窦炎与不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

尚无阿司匹林脱敏治疗急性鼻-鼻窦炎与不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的对照性试验研究报道。

#### 7-3-12-2 慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉伴阿司匹林敏感

阿司匹林全身性脱敏治疗或赖氨酸-阿司匹林(唯一的阿司匹林可溶性形式)局部脱敏治疗的结果提示,它也许可以防止伴有鼻息肉的

慢性鼻-鼻窦炎的复发。

65名阿司匹林敏感伴有ASA的患者,每天都用阿司匹林进行脱敏治疗,总共1-6年(平均3.1年),每年鼻窦感染的次数明显减少,嗅觉也有明显改善。每年鼻窦和鼻息肉手术次数明显减少,鼻部皮质类固醇的用量也明显减少。而且每年因哮喘发作而住院的次数以及皮质类固醇全身性治疗的用药量也减少了<sup>[781-783]</sup>。

Nucera等追踪三组鼻息肉病患者(大约50%阿司匹林敏感)的治疗效果,第一组76例连续性病例在鼻息肉切除术后给予赖氨酸乙酰水杨酸局部治疗,第二组49人给予40mg去炎松(药物性鼻息肉切除术)后加赖氨酸乙酰水杨酸局部治疗,第三组对照组的191名患者仅行鼻息肉切除术,不使用安慰剂。赖氨酸乙酰水杨酸局部治疗的患者术后一年复发率为6.9%,术后6年复发率为65%,而对照组患者术后一年的复发率为51.3%,术后6年为93.5%,这些结果提示,赖氨酸乙酰水杨酸局部治疗能有效防止鼻息肉的复发。类固醇全身性治疗联合赖氨酸乙酰水杨酸局部治疗使33%患者术后三年鼻息肉体积无变化,而非手术治疗组的复发率为15%,但这在统计学上无明显差异<sup>[784]</sup>。

一项病例对照试验中,有13名双侧鼻息肉病患者参与。试验中给予患者一侧鼻腔阿司匹林赖氨酸局部治疗,另一侧则使用安慰剂,结果显示在15个月的观察期中,所有患者鼻息肉的复发时间都推迟了,而且其中8人在观察期中一直无症状,这表明该治疗方式明显较之前的以类固醇防止鼻息肉复发更优越。内镜和鼻声学测量的检测结果也提示,在阿司匹林处理侧鼻息肉的体积相对较小<sup>[785]</sup>。

但有一项随机双盲、安慰剂对照试验结果表明,给予阿司匹林敏感的患者每48小时16mg赖氨酸阿司匹林鼻腔局部治疗,为期6个月,与给予安慰剂的患者效果相比,在鼻通气方面并无优越性<sup>[786]</sup>。检测指标包括:主观症状评分、鼻声学测量结果、PNIF和PEF。但是,最后只分析了11名接受随访的患者的治疗结果,而且病理组织学结果表明试验组患者鼻甲粘膜中Cyl1LT1受体数量明显比安慰剂组少,因此建议进行进一步的试验。不过,若在常规治疗方案中添加每天50mg赖氨酸阿司匹林的鼻内局部治疗,则能缩小鼻息肉的体积,并且不会产生刺激哮喘发作的副作用(Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysineacetylsalicylate (LAS) administration decreases polyp volume in patients with aspirin intolerant asthma. *J Laryngol Otol* 2007 等待发表)。这种脱敏治疗的机制可能在于减少白三烯的受体的数目<sup>[392]</sup>。

## 7-3-13 草药

用于治疗鼻-鼻窦炎的药物治疗多种多样，草药是普通人群中较常见的一种选择。一项对慢性鼻-鼻窦炎和哮喘患者的随机抽样、电话调查显示，其中24%的患者曾服食草药<sup>[787]</sup>。卫生工作者需关注在观察治疗慢性鼻-鼻窦炎的效果中还缺乏随机对照试验对比草药与常规治疗方案。

## 7-3-13-1 急性鼻-鼻窦炎

在一项不伴并发症的ARS患者的RCT研究中证实，标准化桃金娘油治疗单纯性急性鼻窦炎，效果优于其他提精油，而两种草药疗效都优于安慰剂组。给予桃金娘科植物治疗后，只有23%患者需加用抗生素，安慰剂组为40%<sup>[788]</sup>。Kan Jang指出，与安慰剂对比，穿心莲复合剂治疗急性鼻-鼻窦炎能明显改善鼻部症状和头痛<sup>[789]</sup>。

## 7-3-13-2 慢性鼻-鼻窦炎

愈创甘油醚是一种促进黏液稀释的草药，在一项RCT中被用于治疗伴有慢性鼻-鼻窦炎的HIV患者的抽样人群。结果显示，使用愈创甘油醚患者的主观症状比安慰剂组有超过20%的改善<sup>[790]</sup>。

## 7-3-13-3 鼻息肉

尚无关于草药治疗鼻息肉的对照性试验的报道。

## 7-3-14 抗IL-5抗体

第一个小样本试验中，选用鼠抗人IL-5抗体治疗鼻息肉患者<sup>[791]</sup>，但效果并不明显，这标志着IL-5，并非局部的IL-5受体浓度，提示局部有临床反应。

## 7-3-15 结论

所有结果归总在下表。

Table 7-14. 治疗鼻-鼻窦炎的其他药物。

治疗	ARS			不伴鼻息肉的CRS			伴有鼻息肉CRS		
	研究	循证等级	临床必要性	研究	循证等级	临床必要性	研究	循证等级	临床必要性
减充血剂	1 RCT 1 CT	Ib (-)	无	无	无	无	无	无	无
粘液溶解药	2 RCT	Ib 1 (+) 1 (-)	无	1 CT	III (-)	无	无	无	无
草药	1 RCT	Ib	无	1 CT	Ib	无	无	无	无
免疫调节剂	无实验	无	无	1 RCT	Ib (-)	无	无	无	无
抗组胺药	1RCT 变 应性疾病	Ib	是(仅适用于 变应性人群)	无	无	无	1 RCT 变 应性疾病	Ib	是(仅适用于 变应性人群)
抗白三烯	无试验	无	无	1个队列	III	无	3个队列	III	无
质子泵抑制剂	无试验	无	无	3个队列	III	无	无	无	无
赖氨酸-阿司 匹林脱敏治疗	无试验	无	无	无	无	无	1RCT 2 CT	Ib	是
速尿	无试验	无	无	无	无	无	1 RCT 1 CT	Ib(-)	是
辣椒素	无试验	无	无	无	无	无	1 RCT	Ib	无
抗IL-5抗体	无试验	无	无	无	无	无	1 RCT	Ib(-)	无

## 7-4 鼻-鼻窦炎的循证外科治疗

### 7-4-1 概述

本章节第一次系统总结手术治疗CRS的效果,并对大量手术联合药物治疗的对照性试验结果进行归纳、分析。各种术式对CRS的转归在此仅简要概括,重点阐述的是各种合并症对鼻窦手术效果的影响。有资料显示,伴有和不伴鼻息肉的CRS是上呼吸道粘膜慢性炎症性疾病的不同亚型(见第2-4章)。大约有20%的CRS患者出现鼻息肉<sup>[792]</sup>,而这种情况会造成鼻窦手术的效果欠佳<sup>[793, 794]</sup>。相应的,由于研究者通常将不伴鼻息肉的CRS与伴有鼻息肉的CRS分开对比分析,我们也将资料分为两类进行分析。除了小部分研究报道了在复发性ARS中可使用局限性鼻窦手术治疗以外<sup>[795]</sup>,通常鼻窦手术仅限于治疗慢性鼻-鼻窦炎。因此,目前的数据还不足以判断鼻窦手术应用于急性或急性复发性鼻-鼻窦炎中的作用。对于手术治疗ARS引起的并发症参见第8章,儿童鼻窦手术治疗的分析参见第9章,鼻窦手术并发症的详述参见第7章,其中7-1-5着重描述了术后药物治疗的效果。

由于手术治疗主要应用于对药物治疗不敏感的部分患者,因此很难对手术治疗效果进行概况分析。再者,只有小部分评估鼻窦手术效果的文献具备条件作为循证性评估资料<sup>[796]</sup>,而大多数研究在系统回顾中只作为循证低级别的资料<sup>[797-799]</sup>。这一现象的出现,部分原因归咎于在开展手术效果评估的试验时,常会遇到许多特殊的问题。通常手术疗效,特别是在多中心的手术疗效评估试验中,很难将其定量分析或标准化;况且也很难掩盖手术方式(盲法)。若采用随机化,除非严格限制入选标准,否则还可能引起伦理问题<sup>[814]</sup>。另一个普遍现象是,由于调查经费不足,试验通常不是由专业的临床研究机构来完成。

另外,大量的混杂因素也影响了治疗组成员之间的同质性,从而影响了评估鼻窦手术效果的对照性试验的无偏移性。而手术相关的影响因素还包括选择鼻内还是鼻外术式,采取功能性还是传统手术方法,手术治疗的范围是局限性手术、扩大性手术还是根治性手术,以及选用了哪些手术器械。此外,病人相关的影响因素还包括年龄,疾病严重程度和病程长短,之前的手术效果,是否存在鼻息肉,是否有其他合并症如ASA敏感、哮喘或纤维囊性变,以及特殊的疾病包括牙源性疾病、自身免疫性疾病、其他免疫性疾病和真菌性疾病<sup>[800-803]</sup>。再者,术前及术后药物治疗的模式和疗程也可能影响手术的效果。

### 7-4-2 鼻窦手术疗效及其与药物治疗的比较

#### 7-4-2-1 鼻窦手术疗效相关文献的系统性回顾及综合分析

一些综述并未将收集的资料区分为伴有鼻息肉的CRS和不伴鼻息肉的CRS,比如Terris和Davidson分析的10个病例系列研究。患者的效果评定指标是采用一种非平衡型的三项陈述性评定量表<sup>[804]</sup>。“非常满意”须达到症状完全消失或每年鼻-鼻窦炎发作少于2次;“满意”须达到症状明显改善但未完全消失或每年发作2-5次;而“不满意”则表现为症状无改善或加重。该试验总共分析了1713名患者的病例资料,主观症状改善方面,63%患者表示非常满意,28%为满意,9%表示不满意。12%患者需要再次手术,1.6%的患者出现并发症,而最常见的并发症是出血,约占1.5%(IV级)。

另一份综述中,对比了行鼻内镜手术的12个病例系列与传统手术的6个病例系列的治疗效果<sup>[797]</sup>。该研究结果表明,伴有或不伴鼻息肉的CRS患者经过手术治疗后,治愈率达到70%-90%,而再次手术率为7%-10%。报道中有提及并发症的,发生率都低于1%(IV级)。

而在最近发表的一份meta分析中,着重评估了经药物治疗无效的成年患者鼻内镜手术后鼻窦症状和生活质量<sup>[803]</sup>。区分伴有或不伴鼻息肉的CRS的研究和不区分这两个亚群的研究都被纳入。初筛的886份文献中,最终被采用的有45份,但详细的剔除标准并未报道。被采用文献的循证等级1篇为II级,42份IV级,2份为V级。作者认为,充分的IV级循证资料再加上II级循证资料的支持可证实鼻内镜鼻窦手术用于治疗成人CRS,能有效改善症状、提高生活质量。

但是,最近一份包括3项鼻窦手术疗效的随机对照研究的循证医学(Cochrane)分析<sup>[796]</sup>中,作者指出,通过实验证实,FESS在治疗CRS患者中并不比联合或不联合鼻窦冲洗的药物治疗更具优势。

#### 7-4-2-1-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

2000年,英格兰皇家外科学院临床疗效组开展了一项关于鼻息肉病和慢性鼻-鼻窦炎手术疗效的全国对比性评估,该项目共有来自英格兰和威尔士的298名工作于87所医院的专家参与<sup>[821]</sup>。接受手术治疗的患者预先入组,术后密切随访,并在术后第3、12、36个月以SNOT-22评估疗效。3128个入选的慢性鼻-鼻窦炎患者中的约1/3(952人)不伴鼻息肉,另外2176人伴有



鼻息肉。因此将鼻-鼻窦炎分为两个亚组分别分析。调查中发现,不伴鼻息肉的CRS患者较少合并哮喘和ASA敏感,而且较少有鼻窦手术史,他们的CT扫描评分也较低,SNOT-22的分数略高于伴有鼻息肉的CRS患者。尽管大多数鼻窦手术方式都采用鼻内镜下手术,但调查中仍分析了不同术式的影响。第3、12、36个月的SNOT-22评分结果显示,患者对手术的满意度和临床症状的改善率都达到较高的水平。其次,文中显示再次手术率第12个月为4.1%,第36个月为10.4%(循证等级IIc)。

除此之外,最近的两项病例系列分析也进一步对不伴鼻息肉的CRS手术疗效做出补充说明。在一项回顾性分析中,123名不伴鼻息肉的CRS患者,接受初次FESS手术,术后至少随访一年,再进行疗效分析<sup>[793]</sup>。分析参数包括SNOT-20问卷调查、Lund-Mackay CT评分和是否需要再次手术。SNOT-20评分显示,术后分值明显改善,从术前26.5下降为术后6个月5.1,术后12个月5.0(即85%的改善率)(循证等级IV)。另一项病例系列分析对77名不伴鼻息肉的CRS患者在FESS术后进行为期3至9年的随访,观察指标包括症状与内镜评分<sup>[805]</sup>。同时所有入选者术后都行生理盐水冲洗和鼻腔局部类固醇治疗。研究发现,术后至少三年,超过90%的患者症状改善80%以上,再次手术率约15%。在随访结束时,5名患者(约7%)需用鼻类固醇治疗。

#### 7-4-2-1-2 伴有鼻息肉的CRS

在NHS R&D健康技术评估计划的纲要中,综述了功能性鼻内镜鼻窦手术治疗伴有鼻息肉的CRS的临床疗效。作者搜索了444篇文献,着重评估在1978年至2001年间发表的33份文献<sup>[806]</sup>。主要的剔除原因是文章为描述性的或样本量少于50人。作者分析了3篇对比功能性鼻窦手术与Caldwell-Luc或传统鼻内术式的随机对照试验(n=240),3篇对比不同术式的非随机性研究(n=2699)及27个病例序列(n=8208)。其结果都显示,75%至95%患者认为症状“改善”或“明显改善”(IV级)。所有并发症发生率FESS为1.4%,传统术式为0.8%。

而之前提及的关于鼻息肉和慢性鼻-鼻窦炎手术疗效的全国性评估中,3128个入选患者中2/3(2176人)是伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎<sup>[612]</sup>。伴有鼻息肉的CRS患者比不伴鼻息肉的CRS患者病程短,无大量类固醇治疗史,术前总体健康状况等级也不比后者严重。不考虑手术范围的因素,术后随访第3、12、36个月随访,进行体现临床症状改善程度的SNOT-22评分。显示伴有鼻息肉的CRS患者症状改善程度

比不伴鼻息肉的CRS患者更明显,而再次手术率12个月为3.6%,36个月为11.8%。极少出现并发症(IIc级)。

有一份关于伴广泛鼻息肉病的CRS患者的病例系列研究报告特别值得一提<sup>[807]</sup>。该报告回顾性分析了118名患者的病例,其中59名(50%)合并哮喘,93名(79%)有确诊的变应症。所有的患者都施行双侧扩大鼻息肉切除术,前组与后组筛窦切除术,上颌窦开放术。100名(85%)还进行了额窦开放术或蝶窦开放术。术后随访12至168个月(中位40个月)。虽然大部分患者术前、术后都用了局部和全身激素治疗,但71名(60%)鼻息肉病复发,55人(47%)建议再次手术,32人(27%)再次手术。由此作者认为既往有鼻窦手术史、哮喘病史和变应症病史都会提高复发率和再次手术率。

结论:一份主要的疗效研究(II级)和超过一百篇的回顾性病例序列分析(IV级)的结果高度一致的提示,手术治疗伴有或不伴鼻息肉的CRS,可使患者症状明显改善,而并发症的发生率低于1%,3年再次手术机率大约为10%。

#### 7-4-2-2 手术联合药物治疗与药物单独治疗的对比

CRS可以用药物单独治疗。然而在施行鼻窦手术之前或之后常使用各种药物治疗包括鼻腔冲洗、局部激素、全身激素和全身抗生素治疗。因为手术治疗经常联合药物治疗,所以极少研究将单独手术治疗的效果与单独药物治疗的效果进行对比。而在两项相关研究中,又并未将伴有和不伴鼻息肉的CRS患者分组分析。

其中一份前瞻性的实验中,给予160名伴有或不伴鼻息肉的CRS患者单独药物治疗或药物联合鼻内镜下鼻窦手术治疗<sup>[486]</sup>。组群的分配不是随机的,非手术组男性较少,合并症较少,鼻息肉较少并且疾病严重程度较低。结果评估参数包括SF-36和慢性鼻-鼻窦炎调查问卷。随访3个月,结果发现,手术组的症状改善程度比对照组更明显,但其结果并未对术前的参数值进行对比(IV级)。

另一份由美国耳鼻咽喉头颈外科学会耳鼻喉合作疗效小组实施的前瞻性观察研究中,31位耳鼻咽喉科的专家参与分析了276名伴有或不伴鼻息肉的CRS患者的疗效<sup>[808]</sup>。随访中有病例丢失,3个月剩余207人,6个月剩余164人,12个月则剩余117人。结果分析参数为CSS评分。结果显示,治疗后两组中40%以上患者的症状都有所改善。该试验中83个病人接受鼻内镜手术,118人只给予药物治疗,根据参与医生的判断,手术组的症状改善率是对照组



的3倍 ( $p < 0.01$ ), 但是在校正CSS评分基线后的logistic回归分析中, 这种不均衡性则消失了 (IV级)。

#### 7-4-2-2-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

Ragab及其同僚开展了一项随机对照的前瞻性试验<sup>[536]</sup>, 共入选90名慢性鼻-鼻窦炎患者, 其中55位为不伴鼻息肉的CRS患者, 作者据此进行分组对比分析。各组几乎同步开始, 先给予6周口服地塞米松-21-异烟酸酯、盐酸曲马唑啉 (DRS) 喷雾剂和碱性液鼻腔冲洗等治疗。而经该治疗后症状仍存在者, 则随机编入药物治疗组和手术治疗组。药物治疗组的患者连续12周给予口服红霉素、碱性液鼻腔冲洗和鼻内局部激素治疗。手术治疗组的患者则根据病情施行相应的FESS治疗。术后该组患者连续2周口服红霉素、盐酸曲马唑啉 (DRS) 喷鼻和碱性液鼻腔冲洗; 再以丙酸氟替卡松喷鼻3个月。之后该组患者按个人情况酌情给予局部激素喷鼻治疗。分析参数包括SNOT-20、SF-36、鼻腔NO和鼻声学测量计结果。在第6个月、1年时进行随访, 结果表明, 两个治疗组经治疗后各分析参数都明显提高, 除了鼻声学测量计评估鼻腔总体积显示手术治疗组有更大的提高外, 其它参数两组间的差异不明显 ( $P > 0.05$ ) (Ib级)。

#### 7-4-2-2-2 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

Lildholdt及其同僚在53名伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者中进行开放性随机试验<sup>[641]</sup>。在连续12个月的研究期中, 所有入选患者都以激素喷鼻治疗。其中26人施行了圈套器鼻息肉切除术, 另外27人则采取肌注缓释型倍他米松治疗。分析参数包括嗅觉、PNIF和疾病复发率。随访一年后发现, 两组间并无明显的差异 (Ib级)。

Lildholdt等开展第二个开放性RCT, 包括34名伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者, 他们之前参与了两种不同剂量的布地奈德喷鼻治疗的安慰剂对照试验, 但症状无改善<sup>[493]</sup>。其中16人采取单次14mg布地奈德肌注, 另外18人则行圈套器鼻息肉切除术。再辅以鼻腔激素治疗11个月后进行随访。此后12个月不使用任何治疗并再次随访。评估参数包括鼻腔症状改善评分、鼻息肉评分和嗅觉改善评分, 两组治疗一年后的改善率并无明显差异 ( $P > 0.05$ )。不采取任何治疗一年后, 50%的患者鼻息肉复发。但是, 作者并无进一步分析对比药物治疗与手术治疗的鼻息肉复发率 (Ib级)。

Blomqvist及其同著者进行的一项前瞻性随机对照样本匹配研究中, 先给予32名伴有鼻

息肉的CRS患者全身激素 (强的松龙14天) 治疗和布地奈德喷鼻4周<sup>[809]</sup>, 此后在一侧鼻腔施行FESS, 另一侧不施行手术, 术后两侧鼻腔都连续12个月以激素喷鼻治疗。分别检测两个鼻孔的嗅觉, 发现全身激素联合局部激素喷鼻治疗可改善嗅觉, 但手术治疗并无进一步的改善。但在研究期间内手术能改善鼻塞和流涕的症状。其次, 25%的患者需要对未行手术侧行手术治疗。作者认为如果嗅觉减退不是主要症状, 而鼻塞症状持续存在时, 则在激素治疗后, 宜采取手术治疗 (Ib级)。

Ragab及其同著者进行了一项前瞻性、随机对照试验<sup>[536]</sup>, 包括35名经过6周药物强化治疗后症状无改善的伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者。试验中分别给予药物和手术治疗, 随访第6个月和第一年记录评估参数的结果。结果显示, 两个治疗组患者的症状都有明显的改善, 除了鼻腔总体积在手术组中改善程度更明显外, 其它分析参数在两组间无明显的差异 (Ib级)。

最近的一项RCT, 有109名伴大量鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者参与<sup>[587]</sup>。随机分组, 其中53人口服泼尼松2周 (30mg/d连服4天, 之后每两天减量5mg), 另外56人行内镜下鼻窦手术。所有患者都给予鼻腔局部布地奈德治疗, 持续12个月。评估指标包括鼻部症状、息肉大小和以SF-36问卷调查评估生活质量。第6个月和第12个月的评估结果显示, 两组在SF-36的所有调查项目、鼻部症状和息肉体积都有显著改善。而手术组在第6个月的随机抽样检查结果显示, 鼻塞、嗅觉障碍和息肉体积有更显著的改善, 而息肉体积在第12个月时随机抽样检查仍能观察到有所改善 (Ib级)。

结论: 对于大部分的慢性鼻-鼻窦炎患者而言, 施行恰当的药物治疗效果与手术治疗的效果是不相伯仲的。鼻窦手术可以在对药物治疗反应不良的患者中进行。

#### 7-4-3 手术术式

##### 7-4-3-1 鼻内与鼻外术式的对比

鼻内术式包括所有经鼻孔采取的手术方式, 不论手术程度及术野范围。目前, 鼻内术式主要是通过鼻内镜进行。最普遍使用的鼻外术式是采用经面唇下Caldwell-Luc术式, 包括或不包括经上颌窦筛窦切除术、蝶窦切除术和经面额筛窦切除术。对于鼻外和鼻内术式的效果在许多研究中都有比较, 但都没将慢性鼻-鼻窦炎患者区分为伴有或不伴鼻息肉来分别讨论。

Penttila等随机抽取了150名慢性鼻-鼻窦炎患者, 这些患者都曾接受抗生素联合上颌窦冲洗治疗慢性上颌窦炎, 但结果却不如人意。在这次试验中, 作者分别给予这些患者鼻内镜手术 (n=75) 或鼻外Caldwell-Luc手术 (n=75), 并对术前和术后的症状改善率进行评估 (Ib级)。功能性鼻内镜鼻窦手术能明显改善鼻塞、嗅觉障碍和流涕等症状, 但面部疼痛则无明显改善。患者总体情况的评估以及并发症的发生率也是鼻内镜手术组占优<sup>[810, 811]</sup>。5至9年后通过问卷调查再次评估, 85%的患者应答。两种手术组中, 大约80%患者无症状或症状明显改善, 但并无相应的组间差异<sup>[812]</sup>。然而, 在Caldwell-Luc组有23%的患者在术后出现脸颊痛和感觉异常, 这些是该术式最常见的并发症<sup>[813]</sup>。Forsgren等对Penttila研究中的两个治疗组在术前及术后一年的上颌窦组织病理切片进行评估, 表明Caldwell-Luc手术后上颌窦粘膜的相关炎症参数有明显的下降<sup>[814]</sup>。

在一项回顾性研究中, Unlu及其合作者随机选取了37名Caldwell-Luc手术患者和40名鼻内镜手术患者。效果以鼻内镜检查和CT扫描结果进行评估<sup>[815]</sup>。Caldwell-Luc手术组有12%患者CT扫描正常, 而内镜手术组有75%的正常率。鼻内镜检查示Caldwell-Luc手术组的患者上颌窦口通畅率约48%, 鼻内镜手术组为86.7%。由此作者认为, 内镜手术效果更有优势 (IV级)。

Videler等<sup>[873]</sup>对23名多次鼻内镜手术治疗无效的慢性鼻-鼻窦炎患者给予Caldwell-Luc手术联合药物强化治疗, Caldwell Luc手术将上颌窦内壁去除。大部分患者的临床症状都有所改善 (IV级)。

#### 7-4-3-1-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

关于不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的鼻内镜手术治疗效果与鼻外额筛窦切除术和Caldwell-Luc手术效果的对比研究目前尚无报道。

#### 7-4-3-1-2 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

目前还未有鼻外额筛窦切除术的效果与鼻内手术的效果的对比性研究报道。一些研究对伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的鼻内镜手术效果和Caldwell-Luc手术效果进行了对比。NHS R&D健康技术评估计划中, 鼻内镜手术的总体症状改善率大约为80%, 而传统手术包括Caldwell-Luc的改善率大约为43-84%。疾病复发率在FESS组为8%, Caldwell-Luc组则为14%<sup>[806]</sup>。

McFadden及其同事评估了25名广泛鼻息肉和ASA敏感患者的长期治疗效果 (超过11年)。16个患者采取扩大性鼻内手术, 9人采取Caldwell-Luc蝶筛窦根治性切除术。施行鼻内手术中的6人需通过Caldwell-Luc再次手术, 但最初采用Caldwell-Luc术式的患者则无需再次手术<sup>[432]</sup>。

结论: 鼻内镜和Caldwell-Luc手术后都能使慢性鼻-鼻窦炎患者在较长时间内改善症状并保持。但是, 鼻内手术的效果更好。而Caldwell-Luc术式在术后早期出现面部肿胀及眶下神经损伤的风险较大。目前缺乏鼻内与鼻外额筛窦手术的对比研究数据。

#### 7-4-3-2 传统鼻内手术治疗与功能性鼻内鼻窦手术治疗的对比

在功能性鼻窦手术发展以前, 传统鼻窦手术已作为一整套术式供大家选用, 包括鼻外术式、上颌窦冲洗、单纯 (圈套器) 鼻息肉切除术、经下鼻道上颌窦造口术以及经鼻根治性蝶筛窦切除术或不伴中鼻甲切除术。与功能性手术所不同的是, 传统鼻窦手术不需要依照Messerklinger的基本模式所示的、沿着鼻窦引流及粘膜纤毛传送的自然途径进行<sup>[816]</sup>。功能性手术沿着自然窦口, 重塑通气引流与粘膜纤毛传送系统, 并使未切除的受损粘膜得到恢复<sup>[817, 818]</sup>。

最近, 随着功能性手术的发展以及硬式内镜的应用, 有效提高了鼻内手术的可视范围。通过Stammerberger和Kennedy的努力, 功能性内镜鼻窦手术 (FESS) 的手术理念在全世界都得到广泛的推广<sup>[819, 820]</sup>。有两个研究对比了传统术式与功能性鼻窦手术治疗或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的效果。

在一项前瞻性对照试验中, Arnes及其合作者对38名急性复发性或慢性上颌窦炎的患者的一侧鼻腔施行了经下鼻道上颌窦造口术, 另一侧则施行经中鼻道上颌窦造口术<sup>[821]</sup>。选择施行不同术式的鼻腔是随机的。经过1至5年的随访发现, 两侧鼻腔在症状评分与影像学检查方面无明显的差异性 (Ib级)。

一项随机对照试验中, 将25名接受功能性内镜下鼻窦手术与25名接受传统手术的患者的手术效果进行对比。传统手术包括上颌窦冲洗、经鼻筛窦切除术和Caldwell-Luc术式。随访15至33个月, 平均19个月。结果显示, 功能性手术组76%症状完全缓解, 16%部分缓解, 而8%无改善; 在传统治疗组则有60%完全缓解, 16%部分缓解, 24%无改善<sup>[822]</sup>。但是这项研究在随机方法的选择、各组患者之间的同质性和术

式的高变异性等方面存在着缺陷（未分级）。

#### 7-4-3-2-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

89名确诊为不伴鼻息肉的慢性上颌窦炎患者入选至一项前瞻性、随机对照试验中<sup>[823]</sup>。所有患者入选前至少接受4周的抗生素治疗，其中45人施行单纯性鼻窦冲洗，44人施行FESS后再行鼻窦冲洗。患者在术后1年接受定期规律的复查。每一份分析报告包括36名“单独冲洗”患者和41名“冲洗加FESS”患者。其中13名“单独冲洗”的患者与4名“冲洗加FESS”的患者由于效果不佳而需再次手术（ $P < 0.001$ ）。另外，“冲洗加FESS”在一年的随访期中，在脓性分泌物和嗅觉障碍方面，比单纯冲洗组的改善更明显。而其它鼻窦炎相关症状的改善程度在两组间无明显差异（Ib级）。

#### 7-4-3-2-2 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

NHS R&D健康技术评估计划中<sup>[806]</sup>，功能性内镜下筛窦切除术的鼻息肉复发率为28%，而传统的鼻内鼻息肉切除术复发率为35%。总并发症方面，FESS发生率为1.4%，传统术式则为0.9%。

Hopkins及其同事分析了1848名伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的疗效，这些患者还被编入有3128名患者参与的全国性鼻息肉病和鼻窦炎的手术疗效评估<sup>(824)</sup>，作为其中的一个亚组。作者以SNOT-20添加2个项目（SNOT-22）为评价标准，对比了单纯鼻息肉切除术和扩大范围术式效果，两者大多数都是在内镜下进行，并联合药物治疗。两个治疗组的第12个月和第36个月的SNOT评分经适当的混杂校正后，无明显的差异。而单纯鼻息肉切除术术后第一年的再次手术率比鼻内镜手术大（ $P = 0.04$ ）。不过两组36个月后的再次手术率和并发症发生率则无明显的差异。

结论：虽然功能性内镜手术的效果优于小范围传统手术，如：鼻息肉切除术和上颌窦冲洗，但尚未证实它也优于经下鼻道上颌窦造口术或传统的蝶筛窦切除术。

#### 7-4-3-3 手术的范围

手术的范围从单纯的钩突切除术到合并中鼻甲切除的根治性蝶筛窦切除术有很大的不同。在许多关于慢性鼻-鼻窦炎的研究中，关于手术范围对CRS患者的各种疗效评价参数的影响已有所报道，但都没有将伴有和不伴鼻息肉的CRS患者分别分析。在一项前瞻性试验中，65名伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者被随机分组，分别采取局限的鼻内功能性手术

（漏斗部切除术）或范围更广的功能性手术包括蝶筛窦切除术和额窦开口扩大术。各组患者病情程度都较相似。效果评估参数包括症状评分、鼻镜检查 and 糖精转运时间<sup>[826]</sup>。回访率低于60%。经过3、6至12个月的随访后，两组各效果参数并无显著差别（Ib级）。

一种理论认为，CRS的原因是由于筛漏斗这一前房结构的疾病所引起，而不是由于上颌窦口的狭窄。以此为基础，一些作者<sup>[826]</sup>推荐微创外科干预性鼻窦手术（minimal invasive sinus surgery, MIST）。在这种手术中，只简单地将上颌窦口暴露（通过切除钩突），而不是将其扩大。Catalano和Roffman在一项前瞻性研究中（未设对照组），对85例CRS病人进行了平均24个月的随访。以CSS评分作为疗效评价参数，结果研究组评分的提高程度与FESS的结果相似（IV级）。

一些研究者建议部分切除中鼻甲以扩大手术入路<sup>[827]</sup>，但有些研究者则认为当中鼻甲异常时才将其切除，否则应该尽可能的保留其完整性作为再次手术时的标志<sup>[817]</sup>。在对100名FESS术后的CRS患者的回顾性研究中，Giacchi及其同事采取一侧中鼻甲保留，而另一侧部分切除<sup>[828]</sup>。研究者发现两侧的效果参数评估并无差异（Ib级）。

一项有1106名伴有和不伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者参与的配对随机性试验中，参与者都采取相似的功能性鼻内鼻窦手术，509人采取中鼻甲部分切除术，而另外597人不采取中鼻甲部分切除<sup>[829]</sup>。结果发现，采取部分中鼻甲切除的患者比中鼻甲保留组的患者更少发生粘连（ $P < 0.05$ ），再次手术率也较小（ $P < 0.05$ ）。而采取中鼻甲部分切除所引起的并发症研究中并未发现（Ib级）。

一项前瞻性、随机试验中，295名慢性上颌窦炎患者接受钩突切除术。其中140名患者接受单侧或双侧中鼻道的上颌窦扩大开口（直径 $> 16\text{mm}$ ），140名患者行中鼻道的上颌窦小开口（直径 $< 6\text{mm}$ ）。有170个患者无术前CT检查结果。术后有133名患者（45%）接受随访，历时约12至38个月。效果评估参数包括患者对症状改变的判断（消失、改善、无改善和恶化）以及内镜检查的结果。试验表明，症状的缓解、鼻内镜的检查结果与上颌窦开口大小并不依赖于手术中的上颌窦开口的直径<sup>[830]</sup>。

#### 7-4-3-3-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

尚无关于不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的手术范围对疗效影响的对比性研究的报道。



#### 7-4-3-3-2 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

60名伴有双侧鼻腔息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者，分别在鼻内镜下经中鼻道上颌窦扩大造口术及保留原上颌窦口的术式治疗鼻息肉病，比较两种术式的通畅率<sup>[831]</sup>。参与者一侧鼻腔接受经中鼻道上颌窦扩大造口术，另一侧行钩突切除术但保留上颌窦自然窦口。术式的选择则是随机的。经中鼻道上颌窦扩大造口术术后3个月的通畅率比对侧有明显的提高。但这种差异在12个月后则不太明显（Ib级）。

Jankowski等进行回顾性研究，采取FESS治疗37名慢性鼻-鼻窦炎患者的严重鼻息肉，另外36名病情程度类似的患者行根治性蝶窦切除术和中鼻甲切除术，最后比较两者的效果<sup>[832]</sup>。术后随访5年。效果评估参数包括邮寄的鼻部症状问卷调查、再次手术的患者人数和鼻内镜检查评分。回复率低于80%。结果显示，两组间有显著的差异。根治性手术相较之下，能获得更好的症状改善率、更少的复发率和较好的内镜检查评分（IV级）。

结论：从未采取过手术治疗的慢性鼻-鼻窦炎患者，若采取扩大性手术，与局限性手术相比，并不能获得更好的效果。虽然尚无相关的循证资料，但手术的范围大多数应根据病情的严重程度，而选取合理的术式。如果是初次接受鼻窦手术，则推荐采用保守术式。

#### 7-4-3-4 再次手术

大约10%的术后患者联合药物治疗后，术后的效果并不理想，而最终需要行再次手术<sup>[833]</sup>。其中中鼻甲外移、中鼻道粘连和瘢痕形成、钩突切除不完全和筛窦气房残存是需要再次手术的最常见的原因<sup>[834-836]</sup>。多次手术史、大量鼻息肉、支气管哮喘、ASA敏感和囊性纤维化都是再次手术的危险因素<sup>[793, 801, 837-840]</sup>。但潜在的骨炎也是比较突出的再手术原因<sup>[159]</sup>。最近Cohen和Kennedy<sup>[841]</sup>发表文章探讨鼻窦再次手术的技巧，研究结果表明，再次手术时需采取更大范围的术式或经鼻外手术<sup>[673, 832, 842]</sup>。有报道表明，再次手术的成功率为50至70%<sup>[514, 838]</sup>（IV级）。再次手术并发症的发生率比初次手术的高，大约1%，也有可能高达7%<sup>[833, 840]</sup>。

#### 7-4-3-4-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

在一个不伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的病例系列中，有15%的患者需再次手术<sup>[805]</sup>。这些患者在初次手术之前与再次手术之前的CT评分比初次手术后都有明显的增高（IV级）。McMains及Kountakis报道了一项病例分析，

有125名患者参与，并在再次鼻内鼻窦手术后至少随访2年<sup>[839]</sup>，效果评估参数包括SNOT-20和内镜检查评分。这些患者中66人为不伴鼻息肉的CRS患者。对比其他试验所报道的初次手术后的效果参数改善率，这个试验的患者的改善更明显（IV级）。

#### 7-4-3-4-2 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

McMains和Kountakis也报道了59名伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者再次手术后的结果<sup>[839]</sup>，与全国性成人鼻窦炎手术疗效评估<sup>[839]</sup>和Deal及其同事进行的对比性研究<sup>[793]</sup>的结果相一致。伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者比不伴鼻息肉的CRS患者的术前SNOT评分低（症状不太严重），更多次的手术史，术前CT扫描的评分更高。不过，对比不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者，伴有鼻息肉的CRS患者经过再次手术后，效果评估参数值有更明显的提高。

结论：当药物治疗效果欠佳时，才应考虑再次鼻内鼻窦手术。虽然再次行鼻内鼻窦手术比初次手术的改善率稍低，但再次手术后伴有或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的症状都有明显的改善；另一方面，再次手术并发症的发生率和疾病复发率则较初次手术高。许多患者在扩大术式后仍有慢性鼻-鼻窦炎的症状，CT扫描常显示骨壁的边缘过度硬化，邻近的粘膜发生改变，这种患者原则上不提倡进行再次手术。

#### 7-4-3-5 手术器械

近几年，鼻窦手术相关器械有了很大发展。切钳有助于便利地切除粘膜，避免粘膜撕伤。电动器械也使切除手术，特别是巨大鼻息肉的切除更加方便。微创切割器（microdebridors）的持续吸引/冲洗有利于手术野的暴露。另外，激光也被用于粘膜切除与骨消融。由于现行器械种类的限定，只有少数相关的对比性研究报道。而且，这些研究中的慢性鼻-鼻窦炎患者都未将伴有或不伴鼻息肉分别分析。

#### 7-4-3-6 切割性器械

一份前瞻性双盲试验中，100名患者在内镜鼻窦手术后被连续随访<sup>[843]</sup>。切钳在随机选择的一侧鼻腔中使用，另一侧则使用非切割性的钳子。于术后一年对症状（头痛，上颌窦压力感、鼻塞和鼻分泌物）和内镜下双侧鼻腔的检查结果（分泌物、脓液、出血、痂皮、水肿、鼻息肉和粘连）进行评估。两种器械下的愈合



情况都令人满意,全部症状改善率和内镜下检查结果两者间无明显的差别(Ib级)。

#### 7-4-3-7 动力性器械

微创切割器最初是用于关节镜手术,包括一个电动吸引器,末端为钝性的、内藏90°丁字形或旋转的刀片,常常带有冲洗的辅助装置。该器械仅将吸入开口的组织切割和去除,同时血液和组织残块则通过吸引/冲洗去除,这能提供极好的可控性和软组织切除的精确性<sup>[844]</sup>。

一份回顾性病例分析中,其中一组250名患者术中使用了微创切割器,另一组225名患者以传统器械行内镜下鼻窦手术<sup>[845]</sup>。每组患者的分配是任意的,但并非随机的,而大部分使用传统器械的患者在研究早期即开始治疗。使用微创切割器比使用传统器械愈合过程更快,痂皮较少,出血、粘连、中鼻甲外移和窦口再次堵塞等现象也减少(IV级)。

一份前瞻性随机试验中,24名慢性鼻-鼻窦炎患者的一侧鼻腔采用微创切割器治疗,而另一侧采用传统器械治疗<sup>[846]</sup>。但研究者未发现微型清除器较之传统器械的优势(Ib级)。

Hackman和Ferguson总结了电动器械的优点和缺点<sup>[844]</sup>。作者认为,在有经验的术者手中,微型清除器能改善内镜下手术视野,提供清晰的可视术野以及引起较少的组织创伤。尽管如此,由于眶内和颅内的组织容易被电动器械吸出,电动器械有引起严重并发症的潜在危险(未分级)。

#### 7-4-3-8 激光

一份随机对照试验中,对32名行ESS的慢性鼻-鼻窦炎患者以钬-YAG辅助治疗后的结果进行评估<sup>[847]</sup>。经过随机安排,患者一侧使用传统器械,对侧使用激光。ESS联合钬-YAG激光治疗,能明显减少术中出血,术后痂皮形成也较少,但在长期的观察中,激光治疗与传统器械治疗之间主观症状的改善无明显差异(Ib级)。

类似的一项试验中,对24名CRS患者鼻内镜下鼻窦手术联合应用KTP激光治疗的效果进行评估<sup>[848]</sup>。其中一侧鼻腔使用激光辅助FESS治疗,另一侧为FESS联合传统器械治疗。患者在术前都针对症状进行自我评定问卷调查,术后1周、4周、12周和24周再行问卷调查。愈合期间观察发现,激光侧的水肿较严重,传统手术侧痂皮形成较严重。总体上,KTP激光辅助FESS与内镜下鼻窦手术联合传统器械的疗效相当。激光治疗的缺点包括器械的投入和额外的

激光手术时间(Ib级)。

结论:激光辅助鼻内手术、电动器械和切钳在某些方面比传统器械更具优势,但存在一些特定的风险。目前,尚未有这些器械提高鼻窦手术效果的循证依据。

### 7-5 年龄相关疾病对鼻窦手术疗效的影响

#### 7-5-1 老年人的鼻窦手术

之前的研究数据显示,鼻-鼻窦炎排在老年人最常见慢性疾病的第六位,比白内障、糖尿病和一般视力障碍更常出现<sup>[849]</sup>。一份病例系列研究中,包括了56名年龄介于61至80岁的老年慢性鼻-鼻窦炎患者,患者在接受功能性内镜鼻窦手术后给予随访,以内镜检查评分和SNOT-20作为评定标准<sup>[849]</sup>。研究结果与较年轻的患者人群的进行疗效比较。试验中无严重的并发症发生(IV级)。一份回顾性病例对照分析中,将46名年龄大于65岁的慢性鼻-鼻窦炎老年患者的功能性鼻内鼻窦手术效果与522名18-64岁的慢性鼻-鼻窦炎患者的效果进行比较<sup>[850]</sup>。高龄组的并发症发生率明显比年轻组高,特别是眼部的并发症在高龄组非常多见(III级)。Jiang和Su回顾性地将171名年龄大于65岁的慢性鼻-鼻窦炎患者、837名成年患者和104名小于16岁的患者的并发症发生率进行了对比。他们发现,高龄组更易发生手术并发症。但三组间的治疗效果在统计学上无差异<sup>[815]</sup>。

结论:慢性鼻-鼻窦炎是老年人常见的疾病。目前报道的鼻窦手术效果与较年轻患者人群比无差别。但是,两个研究报告指出高龄组有着较高的手术并发症发生率。此外,全身麻醉的风险更大,从严重的手术并发症中(如脑脊液漏)康复的能力也受到影

#### 7-5-1-1 哮喘

支气管哮喘与伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎密切相关,对鼻窦手术的效果有一定的影响。Kennedy报道慢性鼻-鼻窦炎并发哮喘,但无阿司匹林敏感的患者,鼻窦疾病有更严重的趋势<sup>[614]</sup>。临床上,伴有鼻息肉和哮喘的慢性鼻-鼻窦炎患者的CT评分值较高,而且,鼻塞和嗅觉减退症状越严重,哮喘症状也更重;但不伴鼻息肉和哮喘的慢性鼻-鼻窦炎患者头痛症状和鼻后滴流的症状则较严重<sup>[852]</sup>。关于伴有或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者并发哮喘对鼻窦手术效果的影响,许多研究的结论并不一致<sup>[853]</sup>。

有两个回顾性分析认为,并发哮喘会使术后鼻内镜检查结果欠佳<sup>[801, 803]</sup>,但对其它效果评

估参数无独立的影响(IV级)。另一份对照性试验中,将21名并发哮喘患者与77名无并发哮喘患者的术后症状改善率进行了对比,结果显示两组的症状评分都有所改善,但并发哮喘者术后鼻内镜检查评分较差,而其它效果评估参数两组间无差异<sup>[854]</sup>(IV级)。

另外还有3份研究影响鼻窦手术治疗成败的各种因素的文献指出,哮喘对各疗效评估参数无独立的影响<sup>[514, 802, 855]</sup>。

#### 7-5-1-1-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者常并发哮喘。一份回顾性分析中,73名慢性鼻-鼻窦炎患者中13名并发哮喘。但是,并发哮喘在该研究中对鼻窦手术效果并无影响<sup>[805]</sup>。Dunlop及其同事进行的一份病例系列分析,随访了50名并发支气管哮喘的慢性鼻-鼻窦炎患者的术后效果<sup>[852]</sup>,该研究组中有16名患者伴发哮喘但不伴鼻息肉,这些患者的鼻窦炎症状在鼻窦手术后有明显的改善(IV级)。

#### 7-5-1-1-2 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

在一项回顾性结果分析中,有79名伴有鼻息肉的CRS患者接受了内镜鼻窦手术,其中22名病人合并有哮喘,这些病人复发率更高,术后症状的改善程度较低(IV级)。在上述Dunlop及其同事的研究中<sup>[852]</sup>,34名伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎合并哮喘患者,术后1年的随访发现鼻窦症状仍有改善。

结论:目前尚无循证资料认为并发哮喘的CRS患者与无并发哮喘的CRS患者相比,会不利于鼻窦术后的症状改善。

#### 7-5-2 鼻窦手术对支气管哮喘的影响

最近开展的两项大型哮喘患者的调查,统计了在哮喘患者自己确认的鼻-鼻窦炎的发病率<sup>[856]</sup>。2500名入选的支气管哮喘患者中,70%自认为患有鼻-鼻窦炎,并发鼻-鼻窦炎的哮喘患者哮喘发作更频繁,哮喘症状更严重,咳嗽更剧烈,睡眠质量更差。因此,Lund<sup>[857]</sup>和Scadding<sup>[858]</sup>针对CRS的手术和药物治疗如何影响支气管哮喘的病程做了综述。研究者发现,循证资料具有相当多的混杂因素存在,他们对入选资料进行了加权分析最终认为CRS的治疗有利于哮喘的治疗。但是,他们还是未将伴有和不伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者分开讨论。

在对120名曾接受功能性鼻内鼻窦手术的患

者的长期随访中,有72名接受了问卷调查。试验分析了其中30名并发哮喘的CRS患者参与的亚组<sup>[859]</sup>,术后随访平均6.5年,大部分患者哮喘症状有所改善,哮喘发作减少,吸入性和口服激素用量也减少了(IV级)。

Park及其同僚以问卷形式回顾性分析了134名接受鼻窦手术患者的资料<sup>[860]</sup>,其中79名并发哮喘,他们中的80%患者哮喘症状有所改善(IV级)。

一份对照研究中,15名慢性鼻-鼻窦炎合并哮喘患者接受了内镜下鼻窦手术,另外6名拒绝手术,仅使用鼻腔激素治疗<sup>[861]</sup>。研究者对比了两组治疗前6个月和治疗后6个月的呼气流速峰值(PEF)和口服激素量。手术治疗组PEF平均提高 $98 \pm 45$  l/min ( $p < 0.005$ ),但药物治疗组则无变化。手术组的口服激素量有7人减量,2人无变化,2人增量,还有4人术前及术后都无疾病征象(IV级)。

一项回顾性病历分析中,将13名已接受FESS和综合性哮喘治疗的慢性支气管哮喘患者在行FESS术前(平均19.3个月)和术后(平均33.1个月)的情况进行了评估。评价指标包括FESS术前和术后个人和组群平均哮喘症状评分、药物使用评分、肺功能检查结果和急诊或住院治疗哮喘的次数<sup>[862]</sup>。研究发现经FESS治疗后,各评价指标在组间并无统计学的差异(IV级)。

一项病例系列研究,入选了50名慢性鼻-鼻窦炎合并哮喘的患者<sup>[852]</sup>。内镜下鼻窦手术后12个月,40%患者哮喘症状改善,54%患者认为无变化,6%患者认为哮喘恶化。20%的患者激素吸入量减少,64%无变化,但是口服激素量则明显减少( $P < 0.001$ ),因哮喘发作而住院的次数也比术前一年有所减少( $P < 0.025$ ,IV级)。

Dhong及其同僚对19名合并哮喘,并接受ESS治疗的慢性鼻-鼻窦炎患者进行了随访<sup>[863]</sup>。研究者发现昼夜哮喘症状和用药量有显著改善,肺功能检查则无明显改善(IV级)。

Ragab及其同事报道了一项前瞻性研究,该研究是比较手术与药物治疗伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎效果的随机试验<sup>[865]</sup>,评估了43名合并哮喘的伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者<sup>[864]</sup>。效果评估参数包括研究开始后的第6个月和第12个月哮喘症状、控制程度、FEV1、峰值流速、呼出NO量、药物用量和住院率。两种

治疗模式都能使哮喘控制度提高,但药物治疗保持状态更长,这种提高在鼻息肉的亚组也能被观察到。在伴有鼻息肉的亚组,呼出NO减少和FEV1增加在药物治疗组都优于手术治疗组。还有2名患者在术后出现哮喘的恶化。哮喘合并慢性鼻-鼻窦炎的,药物或手术治疗都能改善症状,但若合并鼻息肉病则行药物治疗更佳(Level Ib)。

虽然哮喘可合并伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎,有些研究着力观察伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者鼻窦手术后的下呼吸道效应。有一份前瞻性疗效分析报告,包括79名已进行内镜下鼻窦手术治疗的慢性鼻-鼻窦炎患者<sup>[865]</sup>。其中28人合并哮喘症状的,在术前、术后都给予评估,评估参数包括最大通气量(升/秒)和药物用量。患者显示哮喘症状,峰值流速和药物用量都有改善(IV级)。

Palmer及其同事从75名持续性慢性鼻-鼻窦炎合并哮喘、已接受内镜鼻窦手术的患者中,选出15位激素依赖性哮喘患者进行回顾性总结分析<sup>[866]</sup>。效果评估参数包括手术前后一年的口服泼尼松和抗生素的用量、总天数。其中14人术后服用泼尼松的总天数有所下降(术前84天,术后63天( $P<0.0001$ ))。术后口服泼尼松用量平均减少1300mg( $P<0.033$ )。抗生素用量也减少了( $P<0.045$ ),抗生素使用天数术前平均为9周,术后平均为7周(IV级)。

一项前瞻性试验中,Lamblin及其同事选取了46名伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎,包括合并支气管哮喘的患者( $n=16$ ),和合并无症状支气管高反应的患者( $n=30$ )。效果参数标准设定为基线(T0),一年(T1)和4年后(T2),内容包括鼻部症状评分、各种呼吸测量值和支气管胆碱激发试验<sup>[867]</sup>。所有患者首先以鼻内激素治疗6周(倍氯米松 600 mg/d),18个患者鼻腔激素治疗有效(鼻激素治疗有反应),并且继续接受慢性鼻-鼻窦炎药物治疗,无需鼻窦手术。另外28个患者经鼻腔激素治疗无改善(鼻激素治疗无反应),接受鼻内蝶窦切除术联合持续鼻腔激素治疗。T0时,鼻激素治疗有反应组和鼻激素治疗无反应组的临床特点,包括Samter三联征的出现频率等,都无明显的差异。鼻激素治疗无反应组的患者采用手术联合药物治疗慢性鼻-鼻窦炎,在T1时和T2时呼吸测量值都有所下降(分别为 $P<0.05$ , $P<0.0005$ ),而鼻激素治疗有反应组则无明显的变化。两个组的第4年的BHR都无明显的变化,肺部症状和/或哮喘严重程度也没有改变。

结论:诚然,各种混杂因素的影响导致尚

不能确定手术治疗慢性鼻-鼻窦炎对合并哮喘的影响。近年来发表的文献大部分表明,手术治疗慢性鼻-鼻窦炎对合并哮喘的严重程度有改善作用,但是这些资料的循证等级较低。

#### 7-5-2-1 ASA敏感

对乙酰水杨酸类衍生物如阿司匹林或其他NSAIDs等药物敏感,常表现为Samter's三联征,主要特征为支气管哮喘、阿司匹林过敏和伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎。而大部分慢性鼻-鼻窦炎合并阿司匹林敏感的患者常出现大范围、弥漫性的鼻-鼻窦炎<sup>[514]</sup>。在早期报道的一份文献中,对120名接受鼻窦手术中的11名阿司匹林敏感的患者进行前瞻性的随访,显示疗效欠佳<sup>[514]</sup>。但是,通过对病变范围进行分层分析后显示,ASA敏感对病情的严重程度并不会产生负面的影响(IV级)。而近期的不少试验结果却较一致的认为,ASA敏感对鼻窦手术的效果有负面的影响。

一份病例分析中,参与者包括80名ASA敏感并伴有大范围鼻息肉的患者,都给予鼻窦手术治疗<sup>[868]</sup>,结果表明,80%以上的患者鼻窦症状和哮喘严重程度都有所改善。根据哮喘严重程度评估,术前30%以上患者为激素依赖性,术后比例下降至10%以下。尽管如此,这组患者却有明显较高的再次手术率(IV级)。

一份回顾性病例对照试验中,也观察到较高的复发率<sup>[869]</sup>,参与者包括18名伴有ASA敏感和22名不伴ASA敏感的患者(IV级)。

回顾性分析17名接受了ESS治疗,伴有鼻息肉,合并激素依赖性哮喘,合并或不合并阿司匹林过敏的患者,进行至少一年的术后随访、评估<sup>[870]</sup>。其中9人为ASA过敏,8人是ASA耐受。结果表明17名患者术后Lund-Mackay评分( $p<0.001$ )、FEV1( $p<0.05$ )以及全身激素用量( $p<0.05$ )都有明显的改善。但与ASA耐受患者不同的是,9名ASA过敏患者术后的FEV1和鼻窦症状并无明显的改善(IV级)。

一份疗效影响因素的多变量分析中,对119名接受鼻窦手术治疗的慢性鼻-鼻窦炎成人患者随访 $1.4\pm 0.35$ 年,结果显示,ASA敏感是唯一使疗效严重恶化的合并因素<sup>[519]</sup>。

结论:伴有ASA敏感的慢性鼻-鼻窦炎患者更易有广泛的鼻窦病变。尽管接受鼻窦手术后他们的症状也能有所改善,但相较于ASA耐受患者,改善程度则较低,更易复发,常需要再次手术。



### 7-5-2-2 过敏反应和特应性体质 (Atopy)

许多研究中, 过敏反应的诊断是以皮肤点刺试验和/或血清特异性IgE抗体测定为基础的, 这提示特应性体质的存在, 但可能还不足以诊断变应性鼻炎 (AR), 尤其是常年性AR<sup>[871]</sup>。Walk及其同事进行一项病例配对队列研究, 包括了19186名在1988年被诊断为非ENT疾病的美国人和678名海军航空医学数据检索系统中以AR作为唯一诊断的ENT疾病的患者<sup>[872]</sup>。从1990年至1995年期间, 为AR病例组的465名患者和对照组的12628患者进行体检。AR组的慢性鼻-鼻窦炎的发病率为5/465, 对照组为30/12628 (RR=4.5, 95%CI 1.7-11.6)。相一致的是, 慢性鼻-鼻窦炎患者的特应性体质发生率也是50%至80%, 这比普通人群的发生率要高得多。而特应性体质患者的慢性鼻-鼻窦炎的更严重<sup>[60, 873-878]</sup>。特应性体质在伴有或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎中的发生率相近<sup>[879]</sup>。其次, 皮肤点刺试验证实对屋尘螨过敏的患者, 病理性CT发现比阴性对照组要明显得多<sup>[880]</sup>。

一些不区分伴有和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的研究显示, 特应性体质对鼻窦手术的疗效有影响作用。一项对鼻窦手术的多个影响因素的回顾性分析显示, 特应性体质会导致症状改善程度下降<sup>[801]</sup>, 但不影响术前、术后的CT检查结果、鼻内镜检查结果和生活质量评分<sup>[803]</sup>。

尽管如此, 抗过敏治疗对变应性患者的鼻窦手术治疗极大可能是一种较有效的补充。Nishioka及其共著者将211名非变应性慢性鼻-鼻窦炎患者和72名根据临床病史、皮肤点刺试验和血清特异性IgE检查结果考虑为变应性慢性鼻-鼻窦炎患者纳入试验, 对他们术后中鼻道窦口通畅率、中鼻道粘连形成和鼻息肉复发率进行评估<sup>[879]</sup>。72名变应性CRS患者中, 66人在术前或术后接受变应原特异免疫治疗。变应性病人的鼻窦炎复发率显著增高, 但接受变应原特异免疫治疗后明显下降。作者提出, 若给予变应性CRS患者手术加免疫治疗, 其结果将会与非变应性CRS患者一样好; 相反地若对变应性CRS患者仅给予手术治疗, 其效果则可能不理想 (IV级)。

同样, 在对慢性鼻-鼻窦炎的儿童患者术后一年的随访中发现, 术前行免疫治疗和药物性过敏治疗, 能提高手术成功率, 达到64%至84% ( $p=0.022$ )<sup>[881]</sup>。而后一数字与无变应症的儿童手术成功率相近 (IV)。

Schlenter和Mann早期报道的一项研究, 包括31名变应性CRS患者和34名非变应性CRS患者, 都给予手术治疗, 所得结论与前面的研究

相符<sup>[882]</sup>。31名变应性CRS患者中, 15人同时给予变应原特异性免疫治疗。研究发现, 非变应性CRS患者组的治疗效果与变应性CRS患者组接受手术联合变应原特异性免疫辅助治疗后的效果相当, 但是无变应原特异性免疫治疗的变应性CRS患者组, 尽管也接受了抗过敏药物治疗, 其手术效果仍明显较差 (IV级)。

### 7-5-2-2-1 不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

一项前瞻性研究中, 有24名不伴鼻息肉、对变应原常年性过敏的慢性鼻-鼻窦炎患者和82名不伴鼻息肉的非变应性CRS患者参与, 都先给予药物治疗, 再给予鼻内镜下鼻内筛窦开放术<sup>[883]</sup>。对比两组的结果发现, 术前及术后的6个月至18个月的症状评分无明显的差异。

而一项包括77名不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的病例系列分析中, 也得出相同的结论, 认为合并过敏反应对手术疗效并无影响<sup>[806]</sup>。

一项双盲、安慰剂对照试验中, 对26名不伴鼻息肉的、屋尘螨皮肤点刺试验阳性, 鼻窦术后症状仍持续的慢性鼻-鼻窦炎患者, 在临床评估和再次活检的前3周, 将256  $\mu\text{g}/\text{d}$ 布地奈德或安慰剂通过留置管送入一侧上颌窦, 进行治疗<sup>[619]</sup>。作者发现, 13个接受布地奈德治疗的患者中, 11人治疗后症状评分有明显的改善, CD3阳性细胞数也明显的减少 ( $p=0.02$ ), 嗜酸粒细胞数也明显下降 ( $p=0.002$ ), 表达IL-4的细胞密度也有所下降 ( $p=0.0001$ ), IL-5的转录RNA量也有所减少 ( $p=0.006$ )。

### 7-5-2-2-2 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

在大范围鼻息肉病患者中<sup>[807]</sup>, 变应症的诊断意味着较差的疗效与较高的复发率 (IV级)。

结论: 变应性鼻炎可能诱发和加重慢性鼻-鼻窦炎。有些研究表明, 阳性的皮肤点刺试验和/或吸入性变应原的血清特异性IgE与不良的鼻窦手术结果有相关性, 特别是与伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的手术疗效相关。而这种不利因素能够以抗过敏治疗来弥补。只要通过过敏史或恰当的临床试验确定变应原, 并辅以特异性变应原免疫治疗, 就能使特应性体质或变应性慢性鼻-鼻窦炎患者的鼻窦手术疗效明显的提高。

### 7-5-2-3 囊性纤维化 (CF)

该疾病属于常染色体隐性遗传病, 最大的



特征是上皮分泌功能障碍, 并常和CRS相关联。伴有或不伴鼻息肉的CRS都可见于CF<sup>[884]</sup>。从免疫学角度看, CF中的CRS患者有别于不伴CF的CRS患者<sup>[426, 884]</sup>。前者常能发现铜绿假单胞菌在鼻部持续性定殖。而在这些患者中, 维生素K缺乏相关性凝血功能障碍也很普遍<sup>[885]</sup>。研究CF中的CRS患者的报道主要集中于儿童, 这部分是因为期望寿命缩短。

因为有潜在的内科疾病, 如获得性凝血功能障碍和晚期的肺部疾病, 围手术期并发症的发生率会较高<sup>[886]</sup>。同一位医生34个月内对合并CF的41名病人进行了共52次鼻窦手术, 并发症发生率为11.5%, 包括2例鼻衄、1例眶周淤血和1例肺出血。迟发性并发症包括1例鼻衄和1例鼻内瘢痕形成(循证等级IV)。其他研究中未发现围手术期风险增高<sup>[887]</sup>(循证等级IV)。

鼻窦就像一个蓄水池, 细菌从那里往下呼吸道传播。肺移植后, 鼻窦来源的铜绿假单胞菌造成的移植物感染常引发致命性的闭塞性细支气管炎综合征。对已行肺移植的37名CF病人进行鼻窦手术, 术后反复进行鼻窦抽吸和支气管肺泡灌洗, 所得标本送微生物学检查。鼻窦手术成功的占54%(少于3次标本铜绿假单胞菌培养阳性), 部分成功的占27%(4或5次标本培养阳性)<sup>[888]</sup>。鼻窦抽吸物中细菌的生长与支气管肺泡灌洗物具有显著的统计学相关性( $p < 0.0001$ )。成功的治疗鼻窦病变可降低气管支气管炎和肺炎的发生率( $p = 0.009$ ), 还能降低闭塞性细支气管炎综合征的发病趋势( $p = 0.23$ )(循证等级IV)。

一项研究中, 将功能性内镜鼻窦手术后每月抗菌素鼻窦冲洗( $n = 32$ )的效果与接受传统鼻窦手术但没有术后冲洗的既往对照组( $n = 19$ )进行对比。试验包括了伴有和不伴鼻息肉的CRS的CF病人。为了反复进行鼻窦冲洗, 术者将改良的19号蝶形静脉导管固定在上颌窦内, 传统手术组病人接受以下的一种或多种术式: 鼻息肉切除术, 筛窦切除术, 上颌窦口开放术, 或Caldwell-Luc手术<sup>[889]</sup>。结果显示, 采取功能性鼻窦手术联合上颌窦冲洗的患者平均手术次数较少, 随访一年(10% vs 47%)和两年(22% vs 72%)再次手术的比例下降(IV级)。

#### 7-5-2-3-1 伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

部分报道明确描述了CF病人中出现伴有鼻息肉的CRS的情况。一项包括650名接受内镜鼻窦手术的CRS病人的队列研究中, 28名患者合并CF<sup>[890]</sup>。所有患者中91%表示术后整体主观症状改善, 其中54%的CF病人在随后6个月的随访

中表示明显好转(循证等级IV)。

在一项回顾性报道的16名成年CF患者中, 8名伴有鼻息肉的CRS患者接受了鼻窦手术治疗<sup>[890]</sup>。这些病人的平均手术史是2.7次。据作者报道, 在术后三个月随访中, 患者肺功能、鼻窦症状和运动耐量都有改善。但是, 所有病人在术后18个月内都出现鼻息肉复发(循证等级IV)。

Rowe-Jones 和 Mackay为46例合并CF和伴有鼻息肉的CRS患者施行鼻内镜下鼻窦手术<sup>[891]</sup>。他们的初次手术年龄平均为 $23 \pm 7.5$ 岁, 术后随访时间为1个月到6年(平均28.2月)。总体来说, 50%的病人出现与术前相同程度的疾病复发, 或不得不接受第二次内镜手术(循证等级IV)。

结论: CF病人常常患有严重的CRS, 特别是对药物治疗反应欠佳的弥漫性鼻息肉。由于存在复发的趋势, 这些患者经常不得不接受多次手术以缓解症状。CF病人的鼻窦起了类似铜绿假单胞菌寄储存库的作用, 易引起肺部感染。术后采用局部抗生素冲洗可以预防慢性鼻-鼻窦炎复发和肺部感染的发生。

#### 7-5-2-4 鼻窦手术应用于免疫缺陷病人

免疫缺陷状态, 包括HIV感染、骨髓移植和体液免疫, 常与CRS相关。

##### 7-5-2-4-1 HIV

鼻-鼻窦炎在HIV感染中是个越来越常见的问题。体液和细胞免疫逐渐衰退, 黏膜纤毛转运延缓, 鼻咽淋巴组织增生和IgE水平增高都可能引起鼻窦炎的发生发展。铜绿假单胞菌成为鼻窦炎的常见病原体, 特别CD4细胞计数低于 $50/\text{mm}^3$ 时<sup>[892]</sup>。巨细胞病毒可以在HIV感染病人中诱发鼻窦炎, 并增加患侵袭性真菌性鼻窦炎的风险。因此难治性鼻窦炎和CD4+细胞数低的患者往往需要行CT扫描、带特殊染色的鼻窦灌洗、细胞学检查和细菌培养<sup>[893]</sup>。对HIV阳性的鼻窦炎病人, 药物治疗是一线治疗方案, 对难治性病例应针对病原体进行靶向治疗。只有对靶向药物治疗无效的病人才考虑外科治疗。

Sabini 等对施行内镜下鼻窦手术的16名AIDS患者进行了回顾性调查<sup>[117]</sup>。在术后平均16个月随访中, 14名患者认为其症状较术前得到改善(循证等级IV)。

一项回顾性病例序列研究对1987年到1998年间接受鼻窦手术的106名HIV阳性病人进

行了疗效评估<sup>[894]</sup>。1987年到1991年间, 36名病人接受了微创鼻窦手术处理受累鼻窦, 术后只有20%有临床改善。从1992年起, 作者对HIV阳性病人行扩大性手术, 包括蝶筛窦切除术、中鼻道上颌窦造口术和额隐窝引流术, 其临床改善率达到了75%, 疗效与CD4<sup>+</sup>细胞数无关(循证等级IV)。

在另外两个病例组中, Murphy等观察了30例对药物治疗不敏感的合并CRS的HIV阳性患者<sup>[895]</sup>。观察指标包括嗅觉测试、症状评分及健康状况评估。症状和健康状况评估在内镜手术后显著提高, 而嗅阈并无显著改变(循证等级IV)。

AIDS病人可能合并急性侵袭性真菌性鼻窦炎。如果早期发现, 手术联合抗真菌治疗可能有效<sup>[896, 897]</sup>。

#### 7-5-2-4-2 骨髓移植

骨髓移植(BMT)是获得性免疫缺陷的常见原因。在这种情况下, 细胞免疫和体液免疫都会受损。特别是同种异体的BMT需要应用强效的免疫抑制药物, 使移植物得以植入, 防止移植物抗宿主病的产生。接受同种异体BMT的人群中大约40%会出现ARS和CRS<sup>[898]</sup>。在18名患鼻窦炎的BMT病人中共收集微生物标本41份, 分别通过上颌窦穿刺和中鼻甲的鼻拭子采样<sup>[899]</sup>。标本中分离出的病原体主要是革兰氏阴性菌, 包括铜绿假单胞菌和粘质沙雷菌。27%的标本发现革兰氏阳性菌。16%的标本中发现不同种类的真菌。41份标本中, 有5份上颌窦穿刺与鼻拭子结果一致。

Kennedy等描述了29例骨髓移植后确诊为鼻窦及鼻窦旁组织侵袭性真菌感染的病例(在1692位行骨髓移植的病例中占1.7%), 这些病人除了手术以外, 还都接受了药物治疗, 如两性霉素、利福平、集落刺激因子等<sup>[900]</sup>。他们接受的外科手术治疗方案包括从微创手术到扩大性切除手术, 如上颌窦内侧壁切除术。这29人中, 初次真菌感染的死亡率达到62%; 另外27%患者虽初次真菌感染获得缓解, 随后却因其他原因致死。报告指出, 当病变侵入颅内或眶内, 和/或侵袭骨质时, 预后很差。扩大性切除手术并不优于内镜下功能性鼻窦手术(循证等级IV)。

一份文献对311名骨髓移植病人中的28名进行了鼻窦手术的患者进行了回顾性分析<sup>[901]</sup>。未发现真菌性鼻窦炎。研究发现, 过度的外科干预会导致高死亡率, 采用限制性术式并加强术后监护才是恰当的(循证等级IV)。

#### 7-5-2-4-3 非获得性免疫缺陷

体液免疫缺陷的病人, 包括常见的变异型免疫缺陷、共济失调毛细血管扩张症、或X染色体连锁丙种球蛋白缺乏症, 容易出现慢性鼻-鼻窦炎<sup>[902-905]</sup>。在药物和手术治疗无效的慢性鼻-鼻窦炎的病人, 非获得性免疫缺陷可能累及体液免疫或细胞免疫, 或这两个免疫应答途径同时受累。Chee等从316名伴或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎病人中选出79名药物和手术治疗效果不佳的病人进行研究<sup>[114]</sup>。其中57名病人曾接受过1次或以上的鼻窦手术。在这79名病人中, 大约30%的病人T细胞功能下降, 大约20%的病人有各种类型的免疫球蛋白缺陷; 而10%的病人被诊断为常见的变异型免疫缺陷。许多长期患鼻窦炎的病人常伴有体液免疫缺陷, 特别是IgG3-亚型的缺陷<sup>[906, 907]</sup>。虽然如此, 在未经挑选的患鼻窦真菌球病、伴或不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎病人中, 出现体液免疫缺陷的几率并不高于一般人群<sup>[908]</sup>。最近, 慢性鼻-鼻窦炎与免疫球蛋白或IgG亚型缺陷的相关性受到质疑, 有人提出, 在评价CRS病人的体液免疫功能以前, 应先检测针对蛋白和荚膜多糖的疫苗反应<sup>[909-912]</sup>。一篇文献报道了接受鼻窦手术的11名体液免疫缺陷病人<sup>[913]</sup>, 其中9名术后接受静脉免疫球蛋白治疗, 有5名鼻窦症状得到改善(循证等级IV)。

结论: 在HIV阳性病人中, 三个系列的病例研究提示鼻窦手术治疗对药物治疗不敏感患者是有效的。对于骨髓移植前后及非获得性免疫缺陷综合症的鼻窦炎病人, 目前的资料还不足以判断鼻窦手术是否有效。

### 7-6 外科治疗的并发症

#### 7-6-1 概述

在内镜鼻窦手术引入以后, 该领域的手术适应症随之放宽, 手术医生人数增加, 手术量也相应增加, 与此同时, 医源性并发症的发生也相应上升。结果, 有一段时期, 鼻窦手术成为美国医疗投诉中最常见的原因<sup>[914]</sup>。

#### 7-6-2 鼻窦手术的并发症

并发症产生的主要原因包括解剖变异, 解剖位置毗邻颅脑与眼眶, 以及术者在术中的定位能力, 尤其是在再次手术中。典型的并发症已罗列于表格7-15。

### 7-6-3 非内镜鼻窦手术并发症的流行病学

以下表格（表7-16）罗列了部分研究非内镜鼻窦手术并发症的文献所描述的相关并发症的数量。

### 7-6-4 内镜下鼻窦手术并发症的流行病学

表7-17罗列了一些研究中内镜鼻窦手术并发症的数量，每项研究的患者人数至少为

100人。这些数据的Meta分析显示严重并发症发生率为0.5%，轻度并发症为4%。最近一项前瞻性多中心试验研究了3128名接受鼻内镜下鼻窦手术患者的并发症发生情况，严重并发症发生率为0.4%。值得注意的是，并发症的发生率与按症状和健康相关生活质量划分的疾病严重程度、鼻息肉的范围、CT扫描下鼻窦的不透光程度及合并症有关，与外科特征无关<sup>[521]</sup>。

表 7-15 鼻窦手术并发症

部位	轻度并发症	严重并发症
眼部	眶周气肿 眼睑瘀血	眶内出血 视力下降/失明 复视 眼球内陷 鼻泪管损伤
颅内	CSF 漏—单纯性	CSF 漏 气脑(张力性) 脑膨出 脑脓肿 脑膜炎 颅内(蛛网膜下腔)出血 直接脑损伤
出血	少量出血，填塞可止血，不需输血	筛前动脉损伤 蝶腭动脉损伤 颈内动脉损伤 需要输血的大出血
其他	粘连 哮喘轻微恶化 缺氧 局部感染(骨膜炎) FESS 术后 MRSA 感染 萎缩性鼻炎 肌小球体病 眶下神经暂时性激惹 嘴唇或牙齿感觉过敏	中毒性休克综合征 窒息 哮喘严重恶化或气管痉挛 死亡

表7-16 非鼻内镜术式的鼻窦手术并发症的流行病学

作者/年限	人数	眶	颅内	出血	其他	轻微
Freedman 和 Kern, 1979 <sup>[915]</sup>	565	4	2	2	1	1
Taylor 等, 1982 <sup>[916]</sup>	284	1	3	-	-	8
Stevens 和 Blair, 1988 <sup>[917]</sup>	87	3	-	3	-	8
Eichel, 1982 <sup>[918]</sup>	123	1	2	1	-	无数据
Sogg, 1989 <sup>[919]</sup>	146	-	-	-	-	4
Friedman 和 Katsantonis, 1990 <sup>[920]</sup>	1163	-	4	3	-	25
Lawson, 1991 <sup>[921]</sup>	600	2	3	-	2	5
Sogg 和 Eichel, 1991 <sup>[922]</sup>	3000	-	5	2	-	288

表 7-17. 鼻内镜下鼻窦手术并发症的流行病学

作者/年份	例数	眶	颅内	出血	其他	微小
Schaefer et al, 1989 <sup>(924)</sup>	100	-	-	-	-	14
Toffel et al, 1989 <sup>(925)</sup>	170	-	-	1	-	6
Rice, 1989 <sup>(926)</sup>	100	-	-	-	-	10
Stammberger and Posawetz, 1990 <sup>(927)</sup>	500	-	-	1	-	22
Salman, 1991 <sup>(928)</sup>	118	-	-	-	-	28
Wigand and Hoseman, 1991 <sup>(929)</sup>	500	-	10	-	-	无
Lazar et al, 1992 <sup>(930)</sup>	210	-	-	-	3	16
Vleming et al, 1992 <sup>(931)</sup>	593	2	2	2	1	38
Weber and Draf, 1992 <sup>(932)</sup>	589	20	15	1	-	无
Kennedy, 1992 <sup>(584)</sup>	120	-	-	-	-	1
May et al, 1993 <sup>(1105)</sup>	1165	-	4	3	-	94
Smith and Brindley, 1993 <sup>(933)</sup>	200	1	-	-	-	16
Dessi et al, 1994 <sup>(934)</sup>	386	3	2	-	-	无
Cumberworth et al, 1994 <sup>(935)</sup>	551	1	2	-	-	无
Lund and Mackay, 1994 <sup>(800)</sup>	650	1	1	-	-	无
Ramadan and Allen, 1995 <sup>(936)</sup>	337	1	3	-	-	34
Canielson and Olafson, 1996 <sup>(937)</sup>	230	-	-	-	10	6
Castillo et al, 1997 <sup>(938)</sup>	553	2	2	8	-	36
Weber et al, 1997 <sup>(939)</sup>	325	4	3	30	-	无
Rudert et al, 1997 <sup>(940)</sup>	1172	3	10	10	-	无
Dursum et al, 1998 <sup>(941)</sup>	415	12	1	12	-	56
Keerl et al, 1999 <sup>(942)</sup>	1500	2	5	9	-	无
Marks, 1999 <sup>(943)</sup>	393	1	3	5	-	22
Hopkins et al, 2006 (Laryngoscope2006)	3128	7	2	2	-	207
Total amount	14005	60 (0, 40%)	65 (0, 50%)	84 (0, 60%)	14 (0, 01%)	506 (3, 60%)

\*包括CSF漏



### 7-6-5 各种术式的对比

非鼻内镜术式与鼻内镜术式的并发症的发生率相近。但轻微并发症的发生率有所差异，如黏连，更多见于鼻内镜术式，这一方面是因为，与之前鼻镜随访相比，内镜随访检查更精细；另一方面在内镜使用之前，瘢痕粘连并不被认为是并发症。

Kennedy 等一项研究中<sup>[944]</sup>将鼻窦手术并发症的调查表寄给6969名耳鼻喉科医生，回复3933份（56.44%）。其中3043名医生（77.37%）报告曾施行筛窦切除术，完整有效的问卷共42.21%（来自2942名医生）。调查显示自1985年起，施行内镜下筛窦切除术的数量和开展内镜下筛窦切除术培训有显著提高。同时，采用显微镜、鼻外进路或经上颌窦筛窦切除术有所下降。86%都常规进行术前CT扫描。

研究显示并发症的发生率与术式和培训的质量之间并无清晰一致的统计学关系。而且，医生通过病例回顾提供的并发症发生率往往比估计的并发症发生率高。大部分医生在术前会与病人讨论可能发生的特殊并发症以及术前常规进行CT扫描。研究表明手术并发症发生率高的医生更倾向于在术前与病人进行相关讨论（76%讨论CSF漏，63%脑膜炎，54%长期复视，66%眶内出血，87%失明，46%颅内损伤，40%手术相关的死亡）。

1985年—1990年有关并发症的发生率罗列于表7-18

研究表明，有11-20年从业经验医生手术并发症的发生率明显较低。

澳大利亚的Kane<sup>[999]</sup>的综述报告了相似的

结果，严重并发症的发生率为0.03%（10000例FESS手术有12例严重的眶并发症，22例颅内并发症）。

### 7-6-6 鼻窦手术并发症的危险因素

鼻窦手术并发症的风险与下列因素相关：

- 病变范围（如需要筛漏斗切开术或全组鼻窦手术）；
- 首次或再次手术（标志性结构的缺失，纸样板不连续）；
- 右侧或左侧病变（右侧更常发生）；
- 局麻或全麻手术（病人反馈）；
- 术中出血量；
- 术者的技术（学习曲线）。

对于最后一点，我们提倡给初学者进行解剖培训课程，包括尸体解剖、实际操作训练和初次手术监督。

### 7-6-7 结论

鼻窦手术的地位已毋庸置疑，多种术式可充分处理各种病变。由于存在发生轻微和严重并发症的风险，需要对可能的风险与手术或保守治疗的期望值进行充分的衡量。此外还要考虑经验不足者的学习曲线，以及每个病例的复杂性。

目前，CT扫描已成为术前评估的标准。特别是对于再次手术，影像学的指引尤为重要。

表格7-18. 非鼻内镜手术与鼻内镜手术的并发症的比较

手术方法	严重并发症	死亡数
内镜下筛窦切除术	0.41%	3
头灯下经鼻筛窦切除术	0.36%	23
鼻外径路筛窦切除术	0.52%	9
经上颌窦筛窦切除术	0.18%	3

## 7-19. 鼻窦手术预后的相关 (predictive) 因素

表7-19. 鼻窦手术结果的预测因素

	结果参数	RP	FP	An	A	S	PO	E	Al	As	NP	AI	PS
Chambers 1997 <sup>[85]</sup>	问卷鼻内镜	82	2	u <sup>1</sup>	-	-		-	无	无	无		-
Gliklich <sup>[86]</sup>	SF36CSS鼻内镜	08	6	m <sup>2</sup>	无	无		无 <sup>3</sup>	-	无	无		-
Kennedy <sup>[51]</sup>	口头分级 鼻内镜	120		u <sup>4</sup>	-	-		有	无	无	-	无	无
Kim <sup>[916]</sup>	鼻内镜评分	98	12	m	无	无	-	无	无	有	-	-	无
Marks <sup>[801]</sup>	改善度评分	93	12	u	无	有 <sup>5</sup>	-	无	无	无	-	-	无
Marks <sup>[801]</sup>	鼻内镜评分	93	12	m	无	无	-	有	无	无	-	-	无
Marks <sup>[801]</sup>	需再次手术	93	12	m	有	无	-	无	无	无	-	-	有
Smith <sup>[803]</sup>	鼻内镜评分	119	12	m	-	无	有 <sup>6</sup>	0.0 9	无	无	无	有 <sup>7</sup>	无
Smith <sup>[803]</sup>	RSDI	119	12	m	-	无	有 <sup>8</sup>	无	无	无	无	有 <sup>9</sup>	无
Smith <sup>[803]</sup>	CSS	119	12	m	-		有 <sup>10</sup>	0.0 9	无	无	无	0.0 9	无
Wang <sup>[802]</sup>	CSS	230	6	m	-	-	有	有	-	-	-	-	有
Wang <sup>[802]</sup>	鼻内镜评分	230	6	m			-	有	-	-	-	-	-

RP: 回复/参与者; FP: 最短随访期; An: 分析; A: 年龄; S: 性别; PO: 术前评分; E: 程度/范围; Al: 变应原; As: 哮喘; NP: 鼻息肉; AI: 阿司匹林不耐受; PS: 既往手术史

1: 单变量, 2: 多变量, 3: 术前CSS评分高常与较差的疗效相关, 4: 对病情严重程度分层, 5: 女性症状改善较少(p=0.008), 6: 评分较差但症状改善较好, 7: 改善较少, 8: 评分较差但症状改善较好, 9: 较少的改善, 10: 评分较差但症状改善较好。

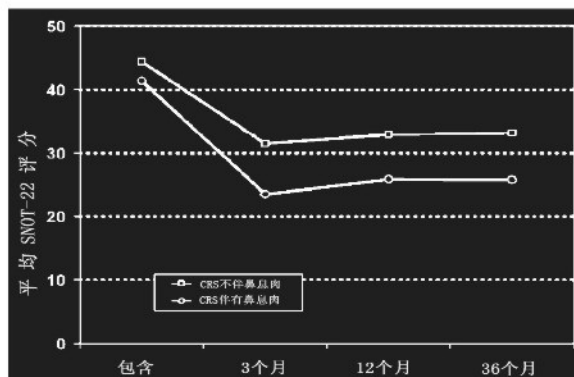


图7-2. 全国性伴有或不伴鼻息肉的CRS患者对比研究：SNOT-22评分<sup>[612]</sup>

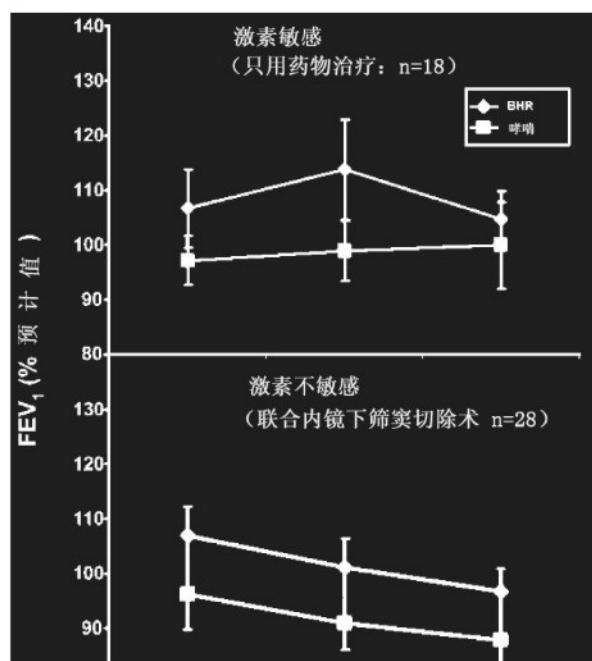


图7-3. 伴有鼻息肉的CRS合并哮喘(n=16)或无症状的气道高反应性(BHR, n=30)病人接受CRS治疗后, FEV<sub>1</sub>占预测值的比例。18人仅以药物治疗即可控制病情(激素敏感), 28人需要联合经鼻手术才可完全控制CRS症状(激素不敏感)<sup>[867]</sup>。

## 8. 鼻-鼻窦炎与鼻息肉的并发症

### 8-1 前言

在抗生素问世之前，鼻-鼻窦炎并发症常见而危险。现在，借助可靠的诊断方法(CT, MRI)和各种有效的抗生素，其发病率和相关死亡率急剧下降。但在一些病例，如果鼻窦感染未能及时治疗或治疗不充分，仍可出现并发症<sup>[947]</sup>。急性细菌性鼻-鼻窦炎出现颅内扩散时，即使采用抗生素治疗，后遗症的发生率及死亡率仍很高，据统计为5%—10%<sup>[948]</sup>。

鼻窦炎并发症传统上分为眶、骨、颅内<sup>[948]</sup>和少数不常见的并发症(表8.1)<sup>[949-953]</sup>。

白细胞计数是一项非常有效的检查方法，虽无特异性，但如果治疗无效的ARS病例中出现白细胞计数升高，则高度提示可能存在并发症。

### 8-2 并发症的流行病学资料

鼻-鼻窦炎并发症的流行病学数据各地相差很大，对各种并发症的确切患病率并未达成共识。而且，ARS或CRS与各种并发症的关系在文献中还未明确。这可能与各研究的样本数量和方法不同，以及未考虑当地人口统计学有关。由于这些原因，如表8-1所描述，将不同的流行病学资料进行对比是很困难的。

比如，两个研究分别比较了两组不同抽样人群的全组鼻窦炎的患病率，所得结果较为相近(分别为72.4%和75%)<sup>[472, 473]</sup>，但另一研究所得结果则偏小(37%)<sup>[955]</sup>。这可能与取样有关：后者包括急性和慢性病例，而前者只关注急性病例。

另一个混合样本(急性和慢性)研究中，Clayman强调，复杂的鼻-鼻窦炎患者中，颅内并发症的发生率为3.7%，但文章中未提及并发症的总体发生率<sup>[959]</sup>。

表 8-1. 鼻窦炎并发症的流行病学资料

作者	国籍	年龄	病理	患者数量	总并发症%	眶	颅内	骨	软组织
Mortimoerl 999 <sup>[951]</sup>	南非	成人	急性全组鼻窦炎	87	72.4% (63/87)				
Ogunleye, 2001 <sup>[955]</sup>	尼日利亚	成人	急/慢性全组鼻窦炎	90	37% (33/90)	41%	5%	32%	18%
Eufinger, 2001 <sup>[956]</sup>	德国	成人/ 儿童	急性全组鼻窦炎	36	75% (27/36)	58% (20+1/36)	11% (3+1/36)		8.4% (3/36)
Kuranov, 2001 <sup>[957]</sup>	俄罗斯	成人	鼻-鼻窦炎			0.8%	0.01%		
Gallagher, 1998 <sup>[958]</sup>	美国	成人	鼻-鼻窦炎	176			8.5% (15/176)		
Clayman, 1991 <sup>[959]</sup>	美国	成人	急性/慢性鼻-鼻窦炎	649			3.7% (24/649)		
Lerner, 1995 <sup>[960]</sup>	美国	儿童	鼻-鼻窦炎	443			3% (14/443)		



### 8-3 眶内并发症

#### 8-3-1 总论

眶内并发症是鼻-鼻窦炎最常见的并发症<sup>[966, 1111]</sup>，最常见于筛窦炎，但极少见于蝶窦炎<sup>[961]</sup>。感染可直接通过菲薄且经常有骨折的纸样板扩散<sup>[961]</sup>；或通过静脉散播<sup>[962]</sup>。

根据Chandler分类，眶内并发症可按以下步骤发展<sup>[963]</sup>：

眶周蜂窝织炎(隔前水肿)

眶蜂窝织炎

骨膜下脓肿

眶内脓肿或蜂窝织炎

海绵窦血栓形成<sup>[947, 964]</sup>。

眶内并发症，特别在儿童，经常不伴疼痛<sup>[965, 1106]</sup>。眼部受累常表现为眶周肿胀、眼球突出和运动受限<sup>[966]</sup>。眶周或眶内蜂窝织炎可由鼻-鼻窦炎直接蔓延或经血管传播。由于鼻窦感染往往通过特定的模式传入眼眶，因此最初往往表现为眼睑内侧充血、水肿。来自额窦或上颌窦的感染可分别引起上、下眼睑肿胀<sup>[964]</sup>。

#### 8-3-2 眶周蜂窝织炎

眶周蜂窝织炎(眼睑和结膜的炎症)<sup>[963]</sup>，包括眶隔前的组织，经CT扫描可发现软组织肿胀。这是儿童鼻-鼻窦炎最常见的并发症<sup>[967]</sup>，表现为眼部疼痛、眼睑水肿和高热<sup>[968]</sup>。口服对鼻窦炎常见病原体敏感的抗生素通常对治疗眶周蜂窝织炎有效，但如果治疗不够积极，炎症可能继续播散超出眶隔的范围<sup>[967]</sup>。

#### 8-3-3 眶内蜂窝织炎

当感染超出眶隔范围，眼球突出合并眼球运动受限时，提示眶内蜂窝织炎。进一步体征包括结膜水肿(球结膜水肿)，眼球突出(突眼)，眼痛并压痛，眼外肌运动受限<sup>[963, 969]</sup>。

这一并发症需要积极地应用静脉抗生素治疗。

任何患鼻-鼻窦炎的儿童，出现突眼、眼肌麻痹、视力下降时应行鼻窦和眼部CT扫描，以区分眶内和眶周(骨膜下)脓肿。这两种情况都会引起突眼和眼球运动受限。CT扫描证实为脓肿或经静脉抗生素治疗后眼部体征仍继续进展，是行眶内探查和引流的适应症。如果患者眼部症状和体征消失，应反复进行眼科视力检查，体温恢复正常达48小时可考虑将静脉抗生素改口服<sup>[967]</sup>。

#### 8-3-4 骨膜下或眶内脓肿

骨膜下脓肿的临床表现是眼睑水肿、充血，

球结膜水肿，眼睑突出，眼球运动受限，随后因眼外肌瘫痪引起的眼球固定(眼肌麻痹)和视力下降。

儿科研究中发现眶内脓肿通常是源于诊断延误或患者原先已有免疫缺陷<sup>[968]</sup>，发生率分别为9%和8.3%<sup>[351, 970]</sup>。

鼻窦和眼部的CT连续扫描可区分眶内和眶周(骨膜下)的脓肿。CT扫描证实脓肿形成，或经静脉抗生素治疗24-48小时无明显改善，是行眶内探查和引流治疗的适应症。眼科医师应从疾病早期开始进行视力检查，静脉抗生素也应同时针对需氧和厌氧菌。当体温正常达48小时可改为口服<sup>[967]</sup>。

失明可由视网膜中央动脉栓塞、视神经炎、角膜溃疡或全眼炎所引起。在CT中常表现为内直肌水肿、眶壁偏移、眼球向下偏移或向外偏移。当CT显示团块状阴影造成眼外肌和视神经组织显像模糊时，就表示眶内蜂窝织炎已进展为脓肿，其中有时含有厌氧菌产生的气体。罕见的脓血症也能播散至颅内或向前波及眼眶<sup>[971]</sup>。

### 8-4 颅内并发症

包括硬膜外或硬膜下脓肿、脑脓肿、脑膜炎(最常见)、大脑炎和海绵窦血栓形成<sup>[967, 972, 973]</sup>。

这些并发症的临床表现缺乏特异性，表现为高热、前额或眶后偏头痛、脑膜刺激征和各种程度的神志改变<sup>[968]</sup>，而颅内脓肿往往以颅内压增高、脑膜刺激征、神经定位体征为先兆<sup>[966]</sup>。虽然颅内脓肿相对无症状，但经常会出现细微的情感和行为改变，表现为神经功能改变、意识改变、步态不稳及严重的、进行性的头痛<sup>[963, 967]</sup>。

颅内并发症多数与筛窦或额窦炎症有关。感染可通过两种不同的途径由鼻窦腔进入颅内：病原体多数自额窦(最常见)或筛窦通过板障静脉进入颅内；另一种途径是侵蚀鼻窦骨壁到达颅内<sup>[968]</sup>。

所有的颅内并发症一开始都为大脑炎，当进一步发生脑组织坏死和液化，则形成囊性结构，出现脑脓肿。研究发现在有CNS(中枢神经系统)并发症的患者厌氧菌或需氧-厌氧菌混合感染的概率较高。

CT扫描对于诊断是必须的，它能非常准确的显示受累的骨性范围，而当软组织受损达到某种程度时，如海绵窦血栓形成，则必须行MRI检查<sup>[968]</sup>。再者，如果怀疑为脑膜炎，在已排除脑脓肿的前提下，可行腰椎穿刺<sup>[968]</sup>。

成功的治疗往往需要在长疗程大剂量应用静脉抗生素后行颅骨开放、引流<sup>[351]</sup>。通常引起颅内并发症的菌群为链球菌、葡萄球菌和厌氧菌<sup>[973]</sup>。

表8-2. 鼻-鼻窦炎的颅内并发症

作者	患者数量	并发症	死亡率/后遗症
Gallagher 1998 <sup>[988]</sup>	176	脑膜炎 18% 脑脓肿 14% 硬膜外脓肿 23%	死亡率 7% 致残率 13%
Albu 2001 <sup>[974]</sup>	16	6 (例) 脑膜炎 6 (例) 额叶脓肿 5 (例) 硬膜外脓肿 4 (例) 硬膜下脓肿 2 (例) 海绵窦血栓性静脉炎	
Dunham 1994 <sup>[967]</sup>		18%硬膜下积液	死亡率 40% 存活患者常有神经系统损害
Eufinger 2001 <sup>[966]</sup>		脑膜炎、硬膜下积液和脑脓肿占所有 颅内并发症的 12%	
Oxford LE 2005 <sup>[1106]</sup>	18(平均年龄 12 岁)	7 (例) 硬膜外脓肿 6 (例) 硬膜下脓肿 2 (例) 脑脓肿 2 (例) 脑膜炎 1 (例) 海绵窦血栓性静脉炎	
Germiller 2006 <sup>[1107]</sup>	25(平均年龄 13 岁)	13 (例) 硬膜外脓肿 9 (例) 硬膜下脓肿 6 (例) 脑膜炎 2 (例) 大脑炎 2 (例) 脑脓肿 2 (例) 海绵窦血栓性静脉炎	死亡率 4%
Qurashi 2006 <sup>[1108]</sup>	12(平均年龄 14 岁)	2 (例) 额叶脓肿 8 (例) 硬膜外脓肿 1 (例) 硬膜下脓肿 2 (例) 海绵窦血栓性静脉炎	死亡率 8% 致残率 16%
Hakim 2006 <sup>[1109]</sup>	8(平均年龄 12 岁)	1 (例) 脑脓肿 1 (例) 脑梗死 3 (例) 额骨骨髓炎 4 (例) 硬膜外脓肿	无死亡

### 8-5 海绵窦血栓形成

当炎症累及鼻窦周围的静脉时，进一步的播散可形成海绵窦血栓性静脉炎，引起败血症和多组颅神经受损<sup>[967]</sup>，这种并发症占有颅内并发症的9%<sup>[968, 974]</sup>，但值得庆幸的是，它极罕见，多源于严重的筛窦和蝶窦炎症<sup>[968]</sup>。

主要症状是双侧眼睑下垂、突眼、眼神经痛、眶后深部疼痛、眼肌完全麻痹、视神经乳头水肿、脑膜刺激征伴弛张热以及衰竭<sup>[964]</sup>。

诊断依据是眼部高分辨率CT扫描<sup>[975]</sup>，与正常组织比呈低信号<sup>[976]</sup>。在成年人中仍有30%病死率和60%致残率。尚无儿童患者的相关资料，有报道指出儿童颅内感染的死亡率为10%—20%<sup>[977]</sup>，对于这些患者是否采用抗凝治疗，目前仍有争议<sup>[964]</sup>，但若影像学未见颅内出血征象<sup>[978]</sup>，则还是有使用指征。

### 8-6 骨并发症

鼻窦感染可以侵犯骨质导致骨髓炎，进而侵犯脑和神经系统。该途径的颅内播散多数出现于额窦炎，但其他鼻窦感染也可出现<sup>[964]</sup>。最常见的骨并发症是上颌窦骨髓炎(婴儿最典

型)或额骨骨髓炎<sup>[976]</sup>。

当额窦骨炎导致血管坏死，额窦前壁或后壁可出现骨髓炎征象。若在前壁则临床表现为皮肤苍白、水肿，前额形成肿块(Pott氏肿)，而后壁的骨髓炎可直接或通过无瓣膜的板障静脉形成血栓性静脉炎间接引起脑膜炎、硬膜外脓肿或脑脓肿等<sup>[964]</sup>。

Gallagher<sup>[958]</sup>回顾125名有并发症的鼻-鼻窦炎病例，发现9%出现骨髓炎。Ogunleye的资料<sup>[955]</sup>显示有32%患者的鼻窦骨壁受累。Lang在2001年记录了10例成人和儿童的、继发于额窦感染的硬膜下脓肿：其中4人有Pott氏肿，1人有眶壁脓肿<sup>[948]</sup>。

颅内感染的症状和体征主要是软组织的水肿(特别是上眼睑)、高热、严重头痛、脑膜刺激征、恶心呕吐、复视、畏光、视乳头水肿、昏迷和神经定位体征。眼部体征可出现在对侧。增强CT扫描有确诊意义。腰穿也有助于诊断，但若颅内压升高，则为禁忌症。治疗包括静脉广谱抗生素联合坏死骨的手术清除和引流<sup>[964]</sup>。

### 8-7 其他罕见并发症

表8-3. 鼻-鼻窦炎的罕见并发症

并发症	作者, 年限
泪腺脓肿	Mirza 2001 <sup>[919]</sup> Patel 2003 <sup>[950]</sup>
鼻中隔穿孔	Sibbery 1997 <sup>[979]</sup>
视野缺失	Gouws 2003 <sup>[952]</sup>
粘液囊肿/粘液脓性囊肿	Low 1997 <sup>[972]</sup>
眼球移位	Low 1997 <sup>[972]</sup>
败血症	Rimal 2006 <sup>[1130]</sup>

## 9. 特殊情况：儿童鼻-鼻窦炎

### 9-1 前言

鼻-鼻窦炎是儿童的常见疾病，却常被忽视。这是一种多因素疾病，不同年龄有不同的主导因素，而且疾病的表现形式在许多方面都与成人不同(表 9-1)。儿童鼻-鼻窦炎的处理颇具争议，发展迅速。

### 9-2 解剖

新生儿上颌窦约深 7 mm，宽 3mm，高 7mm<sup>[980]</sup>。新生儿两侧有 2-3 个筛窦气房，到 4 岁时筛窦迷路已形成。新生儿已具有蝶窦，每侧蝶窦宽 4mm 和高 2mm。出生时额窦还未发育，它们由前组筛窦向颅部发育而逐渐形成。当 cupola 气房的上缘达到眶顶水平时，则可称为额窦，一般在 5 岁出现。7~8 岁时上颌窦的基底部分与鼻底在同一个水平。

### 9-3 流行病学和病理生理学

通过 CT 扫描，现在已明确儿童流涕并不仅仅是局限性鼻炎或腺样体肥大引起，大部分患者鼻窦也有病变。Van der Veken<sup>[220]</sup>在 CT 扫描

研究报告中指出，有长期脓涕和鼻塞史的儿童 64% 有鼻窦病变。非 ENT 疾病的儿童人群的 MRI 研究报告<sup>[981]</sup>表明有鼻-鼻窦炎表现的儿童占 45%。若有鼻塞史，患病率可上升到 50%，若前鼻镜下双侧鼻粘膜肿胀，患病率达到 80%，若近期有上呼吸道感染 (URTI)，患病率达到 81%，有长期脓涕史则达到 100%。Kristo 等<sup>[982]</sup>对 24 所学校的儿童进行 MRI 检查，也得到相似的异常率 (50%)。随访 6-7 个月后，他们发现近半数 MRI 鼻窦异常的儿童在未给予任何干预的情况下完全恢复或改善。

儿童鼻-鼻窦炎的流行病学研究仍有限，但目前的研究结果表明，下列病理生理学因素和临床因素影响儿童鼻-鼻窦炎的患病率：

1. 6-8 岁后儿童鼻-鼻窦炎的患病率明显下降，这是本病在儿童中的自然规律，可能与低龄儿童免疫系统不成熟有关<sup>[222, 223]</sup>。
2. 在温带，儿童鼻-鼻窦炎发病率在秋冬季节明显上升，因此季节是另一个重要影响因素<sup>[222]</sup>。
3. 上托儿所的低龄儿童与居家儿童相比，慢性或复发性鼻-鼻窦炎的患病率急剧增加。详见 1-1。

表9-1. 儿童和成人慢性鼻-鼻窦炎的区别

	小儿	成人
共生微生物		
凝固酶阴性葡萄球菌	30%	35%
金黄色葡萄球菌	20%	8%
流感嗜血杆菌	40%	0%
卡它莫拉菌	24%	0%
肺炎链球菌	50%	26%
棒状杆菌	52%	23%
草绿色链球菌	30%	4%
免疫力	不成熟：对多聚糖抗原 (IgG2, IgA) 应答缺陷	成熟，除了在某些亚群
病史	呈自限性 (6-8 岁后改善)	在一定年龄后没有自发改善的记录
组织学	主要是中性粒细胞性炎症，基底膜增厚和粘液腺增生不明显，肥大细胞较多 (Sobo 2003)	主要是嗜酸性粒细胞
内镜	鼻息肉较少见，除非在 CF 患者	常有鼻息肉
CT 扫描	年龄越小，鼻-鼻窦炎症越容易播散，累及所有鼻窦	蝶窦和后组鼻窦较少受累



虽然通过鼻窦自身通气引流作用,病毒一般难以滞留<sup>[983]</sup>,但大多数作者认为<sup>[984, 985]</sup>鼻-鼻窦炎是由病毒感染触发的。虽然URTI发生数周后CT仍可见异常,但幼儿时期的URTI只有5%-10%会合并ARS<sup>[986]</sup>。儿童病毒性鼻-鼻窦炎发展为细菌性鼻-鼻窦炎的病程(如临床症状)与成人一致。

从ARS患者上颌窦中分离出的最常见细菌是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡它莫拉菌,后者于儿童中多见<sup>[45, 46]</sup>。

现在,上颌窦穿刺已很少用于儿童,但从既往的研究资料中我们发现,上颌窦与中鼻道标本的细菌学检查有很好的相关性(83%),但与鼻咽部的相关性则较差(45%)<sup>[987]</sup>。

#### 9-4 症状和体征

表9-2 儿童鼻-鼻窦炎的症<sup>[223, 988, 989]</sup>状。

流涕(71-80%)	所有类型
咳嗽(50-80%)	所有类型
发热(50-60%)	急性
疼痛(29-33%)	急性
鼻塞(70-100%)	慢性
张口呼吸(70-100%)	慢性
耳部症状(40-68%出现反复性化脓性中耳炎或分泌性中耳炎)	慢性

Wald强调,当发现3个重要的临床表现时,临床医生应高度怀疑鼻-鼻窦炎的可能<sup>[990]</sup>:

1. 感冒的症状和体征持续超过10天(任何性状的鼻腔分泌物,日间咳嗽夜间加重)
2. 感冒较平常严重(高热,大量脓性分泌物,眶周水肿和疼痛)
3. 感冒改善几天后加重(伴或不伴发热)

鼻拭子白细胞如果 $\geq 5\%$ ,则为上颌窦炎(经X线诊断)的先兆,敏感性为91%,预测价值91%,但这只在非变应性患儿中有意义<sup>[991]</sup>。

#### 9-5 临床检查

儿童鼻部体检常比较困难,仅能接受有限的前鼻镜检查。检查时可将儿童鼻翼稍上翻(幼儿的鼻子较大,鼻孔较圆,易于检查下鼻甲的情况)。另一种简单的方法是用耳镜检查<sup>[992, 993]</sup>。通常会发现鼻及咽部粘膜充血,伴有不同粘度的黄绿色脓性鼻分泌物。一份研究发现60%儿童存在鼻后滴流,50%存在中鼻道脓液

<sup>[989]</sup>。另一份报告则发现29%鼻甲黏膜水肿<sup>[988]</sup>。还可观察到扁桃体、腺样体和咽旁淋巴组织增生。颈部淋巴结可中度增大和轻度触痛<sup>[992, 994]</sup>。前鼻镜依然是检查的第一步,但并不足够。

年幼儿童使用2.7mm硬性鼻内镜(如果可能,稍大的儿童可使用4mm内镜)比较性鼻内镜更有效,不单是为诊断,也可排除其他状况,如鼻息肉、异物、肿瘤和鼻中隔偏曲等。年幼儿童,若需要完成一个彻底的鼻内镜检查,全身麻醉是必要的。而且,这也有助于直接从中鼻道获得菌群的样本。

#### 9-6 相关研究

##### 9-6-1 微生物学

对于无并发症的急性或慢性鼻-鼻窦炎儿童,微生物学检查并不是必须的。

微生物学检查的适应症包括:<sup>[995]</sup>

1. 病情严重或有中毒症状的儿童;
2. 急性起病,药物治疗48-72小时无效的儿童;
3. 免疫缺陷的儿童;
4. 表现为化脓性并发症(眶内,颅内)(除外眶内蜂窝织炎)

细菌生长定量检查可以帮助我们区分样本污染和真正的感染。当一种细菌超过10,000菌落/ml,应当考虑分离菌阳性<sup>[990]</sup>。

##### 9-6-2 影像学

影像学对确诊儿童鼻-鼻窦炎并不是必需的。10岁以下的儿童腭骨软组织和骨穹隆的厚度增加限制了透视和超声检查在低龄组的应用<sup>[505]</sup>。

X线平片的敏感性低,对诊断和手术导航的作用有限,且与CT扫描的一致性很差。其微弱的价值还不足以抵消暴露于射线下所受到的损伤<sup>[220]</sup>。

CT扫描仍为影像学首选,因为它能很好的显示骨、软组织和窦口鼻道复合体。儿童CT扫描的指征与前一节微生物学检查的适应症相同;此外,当内科治疗无效,需要行手术时,也应先进行CT扫描。无症状儿童CT异常的发生率很高<sup>[996]</sup>,必须谨记:这类儿童并不需要施行手术<sup>[997]</sup>。

大量研究提示,上颌窦的生长并不像颧骨,它不会因为广泛或慢性的疾病而受抑制。发育不良的上颌窦本身并非手术指征<sup>[998]</sup>。

### 9-6-3 其他检查

对于难治性鼻-鼻窦炎，必须注意以下情况，特别是在手术前。

#### 9-6-3-1 过敏反应

特应性体质在慢性鼻-鼻窦炎中的作用还不清楚。很多作者认为它十分重要<sup>[101, 988, 993]</sup>，尽管其他人发现在特应性儿童中鼻-鼻窦炎的患病率并无增高<sup>[61, 220, 999]</sup>。

Iwens等(1994)在对特应性体质儿童进行CT扫描发现，61%的儿童有粘膜炎症的征象<sup>[61]</sup>。Ramadan(1999)表明特应性儿童可能比非特应性儿童获得更高的CT评分<sup>[875]</sup>。特应性儿童比同龄的非特应性儿童有更多的CT问题，请假的频率也更高<sup>[1000]</sup>。因此，对于CRS患儿及有典型病史(哮喘、湿疹)，和/或体征(变应性征象，水样鼻涕，鼻塞，喷嚏，鼻甲肿胀)的儿童，必须进行过敏反应的相关检查(皮肤点刺试验、RAST)

#### 9-6-3-2 免疫缺陷

所有幼儿均有生理性的先天性免疫缺陷<sup>[993, 1001]</sup>。对多糖荚膜菌的抵御是通过IgG2型及IgG4型完成的，但这两种抗体直到10岁才能达到成人水平<sup>[1002]</sup>。IgG亚型缺陷可导致慢性鼻-鼻窦炎的发生<sup>[1003-1005]</sup>。Polmar<sup>[1004]</sup>认为慢性复发性鼻-鼻窦炎是普通变异性免疫缺陷病最常见的临床表现。尽管并非所有缺乏sIgA抗体的患者呼吸道感染增多，但IgA缺陷合并慢性鼻-鼻窦炎的患者，尤其是同时合并IgG亚型缺陷者，慢性鼻-鼻窦炎总是难以治愈，替代治疗也不行<sup>[1005]</sup>。先天性/获得性免疫缺陷的患者(如治疗恶性肿瘤、器官移植、母婴传播AIDS或血液传播AIDS、药物导致的免疫抑制)更易于罹患由耐药的或罕见的微生物和真菌感染所致的难治性鼻-鼻窦炎。初发症状及体征也可能不特异，如稀薄的鼻分泌物，轻度充血和慢性咳嗽<sup>[993]</sup>。

#### 9-6-3-3 囊性纤维化

囊性纤维化是因编码CFTR的FES1基因变异所致。该基因位于7q 31.2染色体上，包括27个外显子(包含252kbDNA)。最常见的突变是508位点上苯丙氨酸的缺失，占欧洲高加索人群中突变的70%<sup>[1006]</sup>。

在囊性纤维化患儿中，鼻窦炎是一个很常见的问题。尽管之前有文献报道，囊性纤维化儿童鼻部疾病的发病率是6~20%<sup>[1007]</sup>，但Yung等<sup>[1008]</sup>报道的发病率超过50%，而Brihaye等<sup>[1009]</sup>在对84名囊性纤维化患儿进行硬性鼻内镜检查时

发现，45%患儿有炎性鼻息肉(平均年龄15岁)，12%鼻腔外侧壁向内膨出(平均年龄5岁)。在囊性纤维化伴慢性鼻-鼻窦炎的患儿中，CT扫描显示<sup>[1009]</sup>前组鼻窦(前组筛窦、上颌窦及可能发育的额窦)100%出现阴影改变，而后组鼻窦(后组筛窦及蝶窦)为57%。而在鼻腔外侧壁内移的儿童中发现，上颌窦存在软组织肿块(息肉样变黏膜包绕大量的分泌物，提示粘液脓性鼻-鼻窦炎)。这些儿童中有80%患儿的鼻腔外侧壁甚至移行至鼻中隔，引起完全性鼻阻塞。Brihaye等<sup>[1009]</sup>并没有在5岁以下儿童中发现巨大鼻息肉。上颌窦的粘液脓性分泌物发生在更小年龄段(3月龄至8岁)，而且上颌窦往往最先受累。最近有资料显示CF杂合子在CRS患儿中过度表达<sup>[1010]</sup>。

#### 9-6-3-4 原发性纤毛不动综合征

原发性纤毛不动综合征(PCD)<sup>[1011]</sup>，是一种常染色体隐性遗传病，主要的病理特点是纤毛功能障碍，发病率约为1/15000，当任何新生儿出现不明原因的呼吸道或者耳鼻咽喉问题时应考虑到该疾病。至少一半的PCD病人一出生就有症状，特别是在婴儿期没有先天感染的阶段，若在出生时即出现鼻炎的体征，应该排除PCD。对婴儿或稍大的儿童出现非典型哮喘，常规治疗无效，慢性湿咳和咳痰；非常严重的胃食道返流；支气管扩张；鼻-鼻窦炎(很少伴鼻息肉)；慢性和严重的分泌性中耳炎，特别是鼓膜置管术后耳道仍长期持续流液的患儿，同样应排除PCD。大约一半的PCD儿童除了鼻-鼻窦炎，还有内脏反位和支气管扩张(Kartagener's综合征)

筛查PCD的方法有两种：糖精试验和鼻腔一氧化氮(nNO)。糖精试验适用于较大的儿童和成人，操作经济简单，但不如nNO的结果可靠，后者一般适用于5岁以上的儿童。最近有资料显示，PCD患者的上皮都存在一个普遍的缺陷：诱导性一氧化氮合酶不足。PCD患者的nNO值常少于100；nNO值超过250ppb的，排除PCD诊断的敏感性超过95%<sup>[1012]</sup>。因为严重的鼻塞也会出现非常低的nNO值，所以检查必须在使用减充血剂或短期口服糖皮质激素后重复进行。

如果小孩过于年幼，不足以完成检查，或者对糖精试验存在疑问或结果阳性(运输时间大于60分钟，nNO少于250ppb)，或临床高度怀疑，必须通过上皮活检检测纤毛摆动频率。

如果直接观察发现纤毛摆动频率异常(小于11-16 Hz)，纤毛超微结构检查是必需的。

PCD最常见的纤毛异常是：动力蛋白臂缺陷(内和/或外动力蛋白臂减少或消失)，管缺陷(转位和额外微管)，径向辐缺陷或缺失，纤毛定向障碍(角度的均数标准差大于 $20^\circ$ 时值得怀疑)，基底器异常，纤毛发育不全，异常长纤毛<sup>[1013]</sup>。然而，上述许多异常在TEM(透射电子显微镜)中可为暂时性的或在继发感染出现。在继发性纤毛运动障碍(如感染、炎症或中毒)通常伴有其他异常改变，如微管异常与沉默纤毛。然而，这两者的超微结构异常很大程度上相互重叠<sup>[534]</sup>。因此在连续的单层细胞悬液培养后的纤毛超微结构分析可以排除获得性纤毛运动障碍<sup>[1014]</sup>。

### 9-6-3-5 胃食管返流

在上呼吸道炎症后相继发生的难治性鼻-鼻窦炎、中耳炎及胃食管返流(GER)已被人们所关注，并被认为确实存在因果关系。Barbero发现在患上呼吸道疾病及GER患者中，抗返流治疗对整体病情有很大改善，同时GER可能是导致难治性慢性上呼吸道疾病原因之一<sup>[1015]</sup>。耳鼻喉科医生对有长期流涕和鼻塞，合并慢性咳嗽、声音嘶哑及喘鸣性呼吸音的儿童应怀疑GER。在分析GER与耳鼻喉病变的潜在相关性时，喉及气管内镜检查与食道检查的结合是相当重要的。确诊有赖于食道24小时pH值监测。有研究报道，经24小时pH监测后患慢性鼻窦疾病的30名儿童中63%有食管返流，32%有鼻咽返流<sup>[772]</sup>。

## 9-7 治疗

### 9-7-1 儿童急性鼻-鼻窦炎的治疗

就像成人一样，儿童急性鼻-鼻窦炎常常只需对症治疗。

#### 9-7-1-1 儿童急性鼻-鼻窦炎的抗生素治疗

一项Cochrane meta分析<sup>[1016]</sup>显示对持续流涕的患儿连续应用抗生素十天，可以在短期到中期内减少持续流涕的可能性。疗效是中等的，每8个治疗的儿童里，有1名会治愈(NNT 8.95% CI 5 - 29)。没有长期疗效的相关文献报道。这项meta分析主要针对症状持续10天<sup>[1017]</sup>到3个月<sup>[1018]</sup>的鼻-鼻窦炎儿童。另外近期两项抗生素与安慰剂和其他治疗对比的随机对照研究的结论，也与上述meta分析的结论基本一致<sup>[1019, 1020]</sup>。根据布鲁塞尔会议成员的一致意见达成的《1996：儿童鼻-鼻窦炎的处理方案》<sup>[1021]</sup>认为，抗生素主要应用于严重的疾病：

1. 儿童严重疾病或有中毒症状伴可疑的或

已证实的化脓性并发症。推荐静脉注射合适的抗生素。所选的抗生素必须对耐青霉素的肺炎链球菌、产生 $\beta$ -内酰胺酶的流感嗜血杆菌和卡它莫拉菌有效

2 严重的急性鼻-鼻窦炎：对于急诊病人口服治疗是合适的，必须选择抗 $\beta$ -内酰胺酶的抗生素(阿莫西林克拉维酸钾或第二代头孢如头孢呋新酯)

3. 不严重的急性鼻-鼻窦炎：只对迁延不愈的儿童根据个体情况给药(存在哮喘，慢性支气管炎，急性中耳炎等)

对于需要抗生素治疗的患儿，选择阿莫西林(45 mg/kg/day，如果2岁以下或有耐药的危险因素时用量应加倍)是合适的。如果病人的状况在72小时内没有改善，须考虑更换对该社区耐药菌有效的抗生素。

对青霉素过敏的病人，必须更换合适的抗生素，如阿奇霉素或克拉霉素，它们都可作为一线治疗用药。

#### 9-7-1-2 局部激素在 ARS中的应用

有研究提示儿童鼻-鼻窦炎中局部激素可作为抗生素的辅助疗法，在ARS病程早期可缓解咳嗽，减少鼻分泌<sup>[610, 1022]</sup>。大量研究显示局部激素治疗儿童鼻炎是安全有效的<sup>[1023-1027]</sup>。

#### 9-7-1-3 局部或口服减充血剂

许多学者推荐采用适当浓度的 $\alpha_1$ 受体激动剂(丁苄唑啉及羟甲唑啉)。为防止中毒，治疗婴儿及幼儿时使用准确的剂量显得非常重要。Michel<sup>[1028]</sup>(III级)进行的一项双盲随机对照实验，对比安慰剂与等渗EMS溶液(水浴疗法)加0.05%丁苄唑啉(xylometazoline)14天治疗66名2-6岁急性鼻-鼻窦炎伴中耳炎患儿的效果。结果显示两组间无差异，评定参数包括粘膜炎症、鼻腔通畅情况、中耳功能和总体健康情况<sup>[1028]</sup>。McCormick<sup>[707]</sup>进行的一项双盲随机对照实验显示，在应用阿莫西林的同时加用减充血剂和抗组胺药物(鼻用羟甲唑啉、口服含溴苯那敏和苯丙醇胺的糖浆)，并不能产生额外的效用(III，无效力)

#### 9-7-1-4 鼻腔冲洗

生理盐水滴鼻剂或喷鼻剂在儿科很常见<sup>[993, 994, 1005]</sup>。只要盐剂等渗，温度与体温相同，即可减少鼻腔分泌并减轻鼻粘膜水肿。

### 9-7-2 儿童慢性鼻-鼻窦炎的治疗

儿童慢性鼻-鼻窦炎无须治疗，可待其自愈



<sup>[1029]</sup>。Van Buchem等随访了169名流涕儿童6月余，仅用减充血药或生理盐水滴鼻剂治疗。他们发现没有患儿出现严重疾病的全身表现，如剧烈疼痛、鼻窦区压痛、局部肿胀、积脓等，这证明儿童鼻-鼻窦炎的并发症并不常见<sup>[223]</sup>。

#### 9-7-2-1 慢性鼻-鼻窦炎的治疗

关于CRS儿童的特异性治疗的数据有限。儿童生活质量量表SN-5已投入使用<sup>[684]</sup>。

#### 9-7-2-2 抗生素

如9-7-1-1所述，Cochrane meta分析显示<sup>[1016]</sup>对持续流涕的患者连续应用抗生素十天，可以在短期到中期内减少持续流涕的可能性。疗效是中等的，每8个治疗的儿童里，有1名会治愈(NNT 8, 95% CI 5 - 29)。没有长期疗效的相关文献报道。唯一一项CRS治疗的相关研究，结果是阴性的<sup>[1018]</sup>。

#### 9-7-2-3 鼻用糖皮质激素

现在仍没有明确的数据显示儿童CRS使用鼻用糖皮质激素治疗的效果。但有非常多的研究认为局部激素治疗儿童鼻炎是安全有效的<sup>[1023-1027]</sup>，由此推测其在CRS中同样适用(IV级)。

#### 9-7-2-4 鼻腔冲洗

一项双盲随机对照实验对20名年龄从3-14岁，合并支气管哮喘和慢性鼻窦炎的儿童进行研究。随机选取病人，在家中每天使用2ml盐水或2ml溴己铵(2 mg/ml)每天三次雾化吸入治疗，总疗程超过2周。两种喷雾都同样有效的降低了症状评分(III级，无效力)<sup>[717]</sup>。另一项针对30名年龄3-16岁的CRS患儿的随机试验，比较了应用高渗盐水(HS)(3.5%)和生理盐水(NS)(0.9%)连续进行4周鼻腔冲洗的效果。结果显示两者均有效，而且，HS的效果稍高于NS<sup>[761]</sup>。该研究没有给出副作用的相关资料(III级)。

#### 9-7-2-5 GER治疗

Phipps等<sup>[772]</sup>证实患慢性鼻-鼻窦炎并经24小时pH值监测确诊胃食管返流的儿童，经GER治疗后，鼻窦症状可改善。Bothwell等<sup>[1030]</sup>发现，89%的患儿经抗GER治疗(28名中的25名)可避免手术。这些研究提示慢性鼻窦疾病患儿在外科干预之前，应进行GER评估与治疗。

#### 9-7-2-6 对哮喘的疗效

一项研究对18名鼻窦炎伴哮喘患儿给予药物治疗，包括鼻用糖皮质激素、抗生素和2天的口服激素，能改善哮喘，增加鼻腔灌洗液中IFN- $\gamma$ /IL-4的比例<sup>[1031]</sup>。Tsao报道，鼻腔冲洗能改善哮喘患儿的支气管高反应性<sup>[1032]</sup>(III级)。

#### 9-7-2-7 鼻-鼻窦炎的外科治疗

在慢性鼻-鼻窦炎手术前，必须彻底检查是否有下列潜在因素和延长药物治疗的时间。以下措施经证实无效，因此不推荐使用：上颌窦冲洗<sup>[992, 1033]</sup>，下鼻道鼻窦造口术<sup>[992, 1034]</sup>，除非是PCD患儿。不提倡Caldwell-Luc手术，因其会损伤未萌出的牙齿<sup>[993, 1005]</sup>。

所有的争议集中在儿童功能性鼻窦手术(FESS或儿科FESS即PSS)的适应症上。FESS中的“功能性”是指恢复窦口鼻道复合体的功能，如通气、引流。1998年的国际会议对儿童功能性鼻窦手术适应症达成共识<sup>[1021]</sup>：

##### a. 绝对适应症：

1. 在囊性纤维化患者因巨大鼻息肉或鼻腔外侧壁内移引起完全鼻阻塞
2. 眶脓肿
3. 颅内并发症
4. 上颌窦后鼻孔息肉
5. 粘液囊肿或粘液脓性囊肿
6. 真菌性鼻-鼻窦炎

##### b. 相对适应症

经合理的内科治疗后，仍频繁加重的慢性鼻-鼻窦炎，在排除全身疾病后，鼻窦内镜手术是持续内科治疗的合适替代方案。合理的内科治疗包括应用2至6周的适量抗生素(静注或口服)并治疗相关疾病。

频繁加重的慢性鼻-鼻窦炎的外科治疗仅限于筛窦部分切除术：切除钩突，伴或不伴中鼻道上颌窦造口术，开放筛泡，一般来说已足够。其他病例，如伴严重鼻息肉病的囊性纤维化，需进行大范围的蝶筛窦切除术。

疗效大多以症状缓解作为评估标准，一般不包括内镜检查或CT扫描。

Hebert等<sup>[1035]</sup>对8篇已发表的文献(832名患者)进行meta分析，发现有效率为88%至92%。平均随访3.7年。他们提出，FESS是治疗药物难治性慢性鼻-鼻窦炎的安全有效的方案。此外，相似的研究也已发表<sup>[1036-1038]</sup>。Lieu和Piccirillo<sup>[1039]</sup>回顾性分析了133名对药物治疗不敏感患儿的ESS结果，他们将病程分为4期，认为手术对中期患儿特别有效。



Chan<sup>[1999]</sup>报道了14名FESS术后疗效不佳的鼻-鼻窦炎儿童,其中10名是在4.8岁以下接受手术,再次手术率与普通人群的再次手术率高得多。有研究发现窦口瘢痕化是最难控制的并发症<sup>[1040]</sup>。因此认为,在幼儿行FESS应慎重。ESS对3岁以下儿童几乎都无效<sup>[1041]</sup>,如果儿童暴露在吸烟的环境中,手术效果也会降低<sup>[1042]</sup>。研究还发现术前病程对手术的疗效并无影响<sup>[1043]</sup>。术前静脉注射地塞米松可降低水肿和瘢痕化,特别适用于伴哮喘、CT等级低、未暴露于吸烟环境并大于6岁的儿童<sup>[1044]</sup>。

近来Jiang等<sup>[1036]</sup>和Fakhri等<sup>[1037]</sup>的研究亦得出类似结论。他们发现FESS术后病情改善率为84%(n=121)。Bothwell等<sup>[1038]</sup>对46名曾行FESS的儿童和21名未行FESS的儿童进行年龄匹配、回顾性研究,对12个标准化面部参数进行仿生定性分析,经过13.2年的随访,发现两者的面部发育在统计学上无显著差异。

Duplechain<sup>[1045]</sup>首次在报道中描述了手术治疗在囊性纤维化患者中的作用,随后,相关的报道逐渐增多<sup>[891, 1008, 1046, 1047]</sup>。需要儿科医生、呼吸科医生、麻醉科医生、外科医生、理疗师共同治疗,在最近的研究中发现手术并发症的发生率大约为11%<sup>[886]</sup>,比非CF的儿童高。2年内约有50%的儿童症状有改善。肺移植后施行鼻窦手术,能降低气管-支气管炎和肺炎的发生率<sup>[886]</sup>。

腺样体切除对儿童鼻-鼻窦炎的治疗效果仍存在争议。慢性鼻-鼻窦炎的典型症状很难与腺

样体肥大的症状区分开。Hibert<sup>[1048]</sup>发现鼻塞、打鼾及语言障碍在小儿腺样体肥大中较常见,而鼻溢、咳嗽、头痛、张口呼吸及前鼻镜检查异常等在儿童慢性鼻-鼻窦炎和小儿腺样体肥大中同样常见。

在接受腺样体切除术的腺样体肥大伴OME和CRS儿童中,56%的患儿在腺样体组织中培养出对抗生素耐药的细菌,而在腺样体肥大不伴这些并发症的儿童中,只有22%培养出耐药菌<sup>[1049]</sup>。Wang等对420名1~7岁的儿童施行纤维镜检查,未发现腺样体体积与中鼻道脓性分泌物有必然联系,但发现腺样体体积与张口呼吸( $p<0.001$ )及打鼾( $p<0.001$ )等症状有显著关联<sup>[1050]</sup>。腺样体体积及与其相关的疾病应该作为考虑的因素之一。

Don等<sup>[1051]</sup>建议,儿童鼻-鼻窦炎的阶梯治疗中应包括腺样体切除。近来,Ungkanont等证实,腺样体切除对治疗儿童鼻-鼻窦炎有良好效果。他们建议内镜鼻窦手术前,尤其是在有阻塞症状的幼儿中,应先行腺样体切除<sup>[1052]</sup>。

Ramadan(1999)对66名ESS和腺样体切除术后的鼻-鼻窦炎患儿进行了前瞻性的非随机研究,发现ESS组31名患儿中,77%症状改善,而腺样体切除术组30名患儿中只有47%症状改善(OR 3.9,  $p=0.01$ )<sup>[1053]</sup>。多变量分析对年龄、性别、过敏史、哮喘、日间护理和CT分级等进行校正后,证明ESS明显比较有效(OR 5.2,  $p=0.03$ )。研究还发现哮喘是个独立的疗效预测因子(OR 4.3,  $p=0.03$ )。

## 10. (伴有/不伴鼻息肉)的慢性鼻-鼻窦炎与下呼吸道的关系

### 10-1 前言

作为气道的入口,鼻腔在维持气道的自身平衡中发挥了至关重要的作用。它对吸入的气流进行加温、加湿和过滤,这对于保护下呼吸道、维持其稳定是必不可少的。鼻腔与支气管在解剖学上是相连的,同样被覆着假复层呼吸道上皮,并且都具备了天然免疫和获得性免疫防御机制。不难想像,对易感人群来说,任何引起鼻塞的鼻腔局部情况都可能引发下呼吸道的病理改变。慢性鼻-鼻窦炎、鼻息肉<sup>[1055]</sup>可完全阻断鼻腔通气,从而影响了鼻腔的功能,降低了鼻腔对下呼吸道疾病的预防作用。然而,证据表明,鼻-支气管的相互作用并非只限于鼻腔通气功能受限引起的支气管反应。二者还通过一些机制相互联系,如神经反射和全身途径。鼻腔吸入冷空气引起支气管收缩,提示鼻腔与肺之间存在着神经反射<sup>[1056]</sup>。最近有人提出鼻腔与支气管之间存在相互作用的系统特性。确实,许多上呼吸道炎性疾病都带有全身的免疫学改变,如血液和骨髓<sup>[1057]</sup>。此外,遗传因素也参与了鼻腔、支气管疾病的发生过程<sup>[1058]</sup>。尽管神经系统受损的个体会误吸鼻分泌物,但是鼻分泌物的微误吸是否参与支气管疾病的发展或加剧,目前尚未明确<sup>[1059]</sup>。

### 10-2 哮喘与不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

支气管哮喘被认为是与慢性鼻-鼻窦炎并存的一种疾病。在一些研究中心,大约50%的慢性鼻-鼻窦炎患者伴有临床上的哮喘症状<sup>[1060,1061]</sup>。有趣的是,乙酰胆碱激发试验显示,大多数不伴哮喘的慢性鼻-鼻窦炎患者具有气道高反应性<sup>[1061]</sup>。还有人通过对病史、肺功能和组胺激发试验进行评估,认为60%慢性鼻-鼻窦炎病人下呼吸道受累<sup>[865]</sup>。另一方面,也常有报道指出哮喘患者伴有鼻窦炎症,在某些研究中其比例达到80%。高达84%的严重哮喘患者影像学显示鼻窦粘膜增厚<sup>[1062]</sup>。然而,在解释这些流行病学和影像学数据时我们应该格外小心谨慎,因为这些结果可能带有很大的转诊偏倚。

慢性鼻-鼻窦炎的病因被认为是多因素的,其中主要因素,如解剖学因素、局部免疫防御因素,与微生物和环境因素协同作用参与疾病的发展和慢性病程。慢性鼻-鼻窦炎和哮喘的组织病理学特征很大程度上相互重叠。这两种疾病患者的粘膜都表现为不同程度的嗜酸性粒细胞性炎症和气道重塑,如上皮脱落、基底膜增

厚<sup>[1061]</sup>。在组织的细胞因子模式上,慢性鼻-鼻窦炎与哮喘也高度相似,这就解释了为何二者都出现嗜酸性粒细胞增多。嗜酸性粒细胞脱颗粒蛋白通过损伤周围的结构,在气道特定区域引发相应的症状。在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者的鼻腔和支气管灌洗液中,主要的细胞类型都是嗜酸性粒细胞<sup>[266]</sup>。除了病理生理学相似外,鼻窦炎也在病因学与哮喘相联系,反之亦然。同样作为气道变应性疾病,鼻窦炎和哮喘能通过全身途径相互影响和升级,这一途径涉及IL-5和骨髓。此外,二者在血液中也发现有相似的前炎性标记。最近有报道指出,小鼠鼻腔中局部给予金葡菌肠毒素B会加剧变应原诱导的支气管嗜酸性粒细胞增多<sup>[422]</sup>。粘膜与肠毒素B接触,诱导全身Th2细胞因子IL-4、IL-5、IL-13的释放,导致实验性哮喘的加重。然而,慢性鼻-鼻窦炎与哮喘的交互作用在临床上往往缺乏相关的表现。Ragab等<sup>[266]</sup>发现,慢性鼻-鼻窦炎与哮喘的严重程度无关。但是,与非哮喘患者相比,哮喘患者在CT上具有更多的异常表现<sup>[1063]</sup>,而且,严重的哮喘患者的CT异常表现与痰嗜酸性粒细胞增多及肺功能有关<sup>[1062]</sup>。

内镜鼻窦手术治疗慢性鼻-鼻窦炎的目的不仅在于减轻鼻窦症状,还包括改善支气管的症状,从而减少治疗哮喘的药物的应用<sup>[861,863,1064,1065]</sup>。平均6.5年的追踪随访结果显示,90%哮喘病人认为经过手术后,支气管哮喘较术前得到改善,降低了发作次数并减少了用药<sup>[1060]</sup>。同样地,对于合并慢性鼻-鼻窦炎和哮喘的儿童,鼻窦手术能改善哮喘的临床进程,表现为因哮喘入院和缺勤次数的减少。有人认为<sup>[853,861]</sup>,内镜鼻窦手术能改善慢性鼻-鼻窦炎合并哮喘患者的肺功能;但另外一些专家对此持不同意见<sup>[863,1064,1066]</sup>。值得注意的是,并非所有研究都显示鼻内镜鼻窦手术对哮喘有帮助<sup>[862]</sup>。这些研究结果相互矛盾的原因可能与个体差异、研究的样本量小以及采用的参数不一有关。有趣的是,下呼吸道疾病的存在能对内镜鼻窦手术的效果产生负面的影响。资料表明,哮喘组内镜鼻窦手术的效果明显差于非哮喘组<sup>[853,1065]</sup>。对阿司匹林耐受不良的哮喘的研究也同样得出手术疗效差的结论<sup>[869,1067,1068]</sup>。另一方面,一些专家却认为,伴随哮喘并不是初次或再次内镜鼻窦手术效果不佳的先兆<sup>[855,1069,1063]</sup>。Kennedy等对120例接受内镜鼻窦手术的患者进行研究,发现除外少数特别严重的病例,在鼻窦疾病严重

程度相等的情况下，支气管哮喘并不影响手术的疗效<sup>[514]</sup>。

直到最近才有规范的临床试验证实，针对慢性鼻-鼻窦炎的药物治疗有利于支气管哮喘。Ragab等首次对43例伴/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎合并哮喘的患者进行了随机化前瞻性研究，比较手术与药物的疗效<sup>[864]</sup>。药物治疗包括在头12周应用红霉素、碱性液鼻腔冲洗和鼻内糖皮质激素，随后根据患者的病程继续激素治疗。手术治疗组的患者则在鼻窦内镜手术后应用2周的红霉素、碱性液鼻腔冲洗、鼻用糖皮质激素，随后是3个月的碱性液鼻腔冲洗和局部激素的应用，最后根据病程单纯使用局部激素。患者的主观感觉和客观检查结果显示，无论是针对慢性鼻-鼻窦炎药物治疗还是手术均能改善哮喘状态。其中有趣的是，上呼吸道症状的改善与哮喘症状的减轻及控制有关。

### 10-3 哮喘与伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎

7%哮喘患者伴有鼻息肉<sup>[174]</sup>，而在非特异性哮喘和迟发性哮喘中，伴有息肉的诊断更为常见，达到10-15%。阿司匹林敏感性哮喘是一种独特的临床综合症，特点是具有三联征，即阿司匹林敏感、支气管哮喘和鼻息肉病，据估计，它的患病率在全体人群中为1%，在哮喘人群中则占10%<sup>[556]</sup>。

研究发现，鼻息肉患者鼻腔金葡萄菌集落增多，并出现针对金葡萄菌肠毒素的特异性IgE<sup>[415]</sup>。特别是鼻息肉合并哮喘或阿司匹林耐受不良患

者，其息肉组织中金葡萄菌种植率和IgE表达明显增多。肠毒素凭借其超抗原活性，能通过抗原非特异性途径激活炎性细胞。实际上，鼻腔局部应用金葡萄菌肠毒素B能使实验性变应性哮喘加重<sup>[422]</sup>。除了细菌肠毒素外，Ponikau等还报道了真菌，特别是链格孢菌，在慢性鼻窦疾病合并鼻息肉的发生过程中的潜在重要性<sup>[1070]</sup>。链格孢菌可能通过诱导嗜酸性粒细胞脱颗粒，从而影响伴有/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎和哮喘的炎症强度。

迄今为止，仍未有规范的临床研究试验能评估鼻息肉的药物疗法对哮喘产生的影响。因此，设计好的试验对用鼻部糖皮质激素、口服抗生素、疫苗接种疗法或抗白介素疗法治疗鼻息肉合并哮喘进行研究是必要的。已知，伴随哮喘的患者在行鼻内镜鼻窦手术切除鼻息肉后，肺功能得到明显的改善，并减少了全身糖皮质激素的用量。然而，这一规律并不适用于阿司匹林不耐受哮喘患者<sup>[1068]</sup>。对小部分鼻息肉患者来说，内镜鼻窦手术并不影响哮喘的发作<sup>[589]</sup>。然而，它能改善大多数病人的鼻腔通气，提高其生活质量。

### 10-4 慢性阻塞性肺疾病（COPD）与鼻-鼻窦炎

呼吸病研究单位收集的慢性阻塞性肺疾病患者中，88%带有鼻部症状，其中最常见的是流涕<sup>[1072]</sup>。这些患者的鼻部症状与其生活质量的全面降低相符<sup>[1072]</sup>。但目前为止，仍未有进一步的资料显示慢性阻塞性肺疾病患者中鼻-支气管间的相互作用。

## 11. 慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的社会-经济支出

### 11-1 直接开支

慢性鼻-鼻窦炎能削弱患者的精力，对社会造成巨大的经济损失，包括直接开支和生产力的下降。为了更好地评估慢性鼻-鼻窦炎对社会经济的冲击，我们回顾了当今的英文文献。其中来自美国以外地区的资料非常有限。在1999年的出版物中，Ray等<sup>[107]</sup>评估了在美国鼻窦炎的直接开支的总额，包括药物和手术，其结果令人吃惊，达到57.8亿美元。这一数字是根据政府调查进行推算的，如全国卫生保健调查和医疗支出数据。光是鼻窦炎的首诊花费就达到33.9亿美元，其中还不包括影像学检查、药物治疗的全部费用，以及生产力的损失。

鉴于鼻-鼻窦炎与其它气道疾病紧密相关，Ray等<sup>[108]</sup>用Delphi方法评价就诊的病人中有多少鼻-鼻窦炎作为次要诊断却促成主要诊断的疾病的发生。专家小组通过调查鼻-鼻窦炎的并存疾病如哮喘、中耳炎和变应性鼻炎，确定这些疾病开支的10-15%可归结于鼻-鼻窦炎，因此鼻-鼻窦炎造成的经济负担就上升到之前所说的57.8亿美元。Ray的资料主要依照国家中心收集的统计学数据，并没有对急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎进行区分。Stankiewicz和Chow对慢性鼻-鼻窦炎的诊断进行成本分析，认为目前来说，虽然通过主观依据诊断慢性鼻-鼻窦炎不够精确，但是最划算<sup>[107]</sup>。Franzese和Stringer从经济学角度对普通CT和局部冠状位高分辨率CT进行比较，发现后者经济效益较低，每确诊一例需多花费21713美元。

2002年，Murphy等调查了一个专门的保健机构来评估慢性鼻-鼻窦炎的开支。他们比较了1994年慢性鼻-鼻窦炎患者与非患者在卫生保健上的开支，根据退还费用而不是缴纳费用测定了慢性鼻-鼻窦炎的直接经济花费<sup>[107]</sup>。根据这项研究，与普通人群相比，慢性鼻-鼻窦炎患者的门诊就诊率较之高出43%，急诊就诊率则高出25%（ $P=0.001$ ）；与HMO（卫生维护组织）成年人群相比，此类患者的门诊处方率高了43%，而留观率则较低。总的来说，慢性鼻-鼻窦炎患者的治疗费用是每年2069美元，比HMO成年人群的平均医疗费用高了6%。由于病人是在一个综合体系中接受所有的卫生保健服务，所以总费用包括了影像学检查费、住院费及药费。治疗慢性鼻-鼻窦炎，平均每个病人每年需要206美元，因此按1994年统计的2090万名就诊

病人计算，每年全国的直接开支为43亿美元，在加上近年发病的3200万人，总的费用上升到每年63.9亿美元。

以慢性鼻-鼻窦炎的药物治疗费用为研究内容，Gliklich和Metson 1998年报道的结果为每年花费1220美元，其中包括了非处方药（198美元）、鼻喷剂（250美元）和抗生素（772美元）。Wasserfallen等撰写了一篇关于抗生素治疗急性鼻窦炎的药物治疗经济学综述，提出在不同的治疗策略中，与根据具体的临床标准治疗、抗生素经验主义治疗或以影像学为指引的治疗相比，对症治疗，即7天后症状仍未改善才使用抗生素，是最经济有效的<sup>[107]</sup>。

欧洲只有1项研究对慢性鼻-鼻窦炎的费用进行了评估。研究对象为到荷兰一家大学医院就诊的严重慢性鼻-鼻窦炎患者<sup>[107]</sup>。这些病人的直接开支为1861美元/年。

目前还没有关于鼻息肉治疗费用的资料。

总之，从这些有限的资料中我们可以得出，根据慢性鼻-鼻窦炎严重程度的不同，患者每年的平均治疗费用为200~2000美元。

### 11-2 间接开支

关于慢性鼻-鼻窦炎的直接医疗费用的研究显示了这种疾病对社会造成的经济负担。然而，总的开支还不止如此。慢性鼻-鼻窦炎患者中处于工作年龄段（18~65岁）的占85%，因此，一些间接的支出，如缺勤、工作效率下降也被纳入为其所造成的经济损失的一部分<sup>[80]</sup>。Goetzel等尝试对鼻窦炎造成的间接开支进行量化评估。他们2003年的研究显示，在美国雇主认为的开支最多的十个疾病中就包括鼻窦炎。一个大型的雇主数据库可以通过雇员健康保险、缺勤天数和短期无工作能力证明追踪索赔申请。将每次发病事件与请假天数及无工作能力证明联系起来，从而准确地知道特定疾病对缺勤的影响。

一个大样本量（ $n=375,000$ ）的研究发现，平均每位雇员每年用于急/慢性鼻-鼻窦炎的费用为60.17美元，其中46%由于缺勤和暂时无工作能力引起的。这些数据与雇主的支出相近，忽略了其它伴随因素造成的损失，从而大大低估了鼻窦炎造成的总的经济负担。

2003年，Bhattacharyya通过一份调查文卷来评估慢性鼻-鼻窦炎的直接和间接开支，这份



问卷完全由患者填写，内容包括症状的评估，详尽的用药方案以及慢性鼻-鼻窦炎引起的缺勤天数。根据此次调查的结果，每位患者每年治疗慢性鼻-鼻窦炎的总费用为1539美元，其中40%是由缺勤引起的间接开支。受访的322位患者的平均缺勤天数为4.8天（95% CI, 3.4~6.1）。Bhattacharyya的此次研究尝试同时对慢性鼻-鼻窦炎的直接及间接开支进行分析，其最终数值是庞大的。假定美国慢性鼻-鼻窦炎患者有3200万，其疾病的严重程度与本次研究相似，如果每位病人每年花费1500美金，那么总的费用将会是470亿美元。当然，这一假设也许不太可靠。

值得注意的是，在最后一项研究中，受访者都就诊于同一位耳鼻喉科医生，其中有些人可能是在首诊治疗失败后才转诊的，因此医生可能倾向于对他们采用更积极、更昂贵的治疗手段。

缺勤造成的经济损失是巨大的，然而，这只是开始，最终结果远不止如此。慢性鼻-鼻窦炎患者的全身健康状况比一般人差<sup>[588]</sup>，生活质量的下降不仅导致缺勤，而且影响出勤欲望，导致工作效率下降。Ray等根据1994年全国健康访问调查估计，鼻-鼻窦炎导致的缺勤天数为1250万天，活动受限天数为5870万天<sup>[3]</sup>。由于带病出勤而引起的经济损失难以评估，但肯定加重了慢性鼻-鼻窦炎造成的经济负担。

## 12. 研究结果的评估

临床试验的设计大部分集中在治疗方面。FAD（美国食品及药品管理局）推荐了三个要素<sup>[1079]</sup>：

1. 必须做到研究目的明确，方法清晰。
2. 必须建立对照组，通过有效的比较对药物疗效进行定量分析。
3. 研究草案必须对试验设计、研究期限、样本量及各种治疗方法是平行的还是持续的进行正确、详尽的说明。

表12-1. 基层和二级医疗的研究标准

标准	基层医疗	二级医疗
用VAS评估症状及严重程度	+	+
内镜评分（0~3）	-	+
影像学：		
X线平片	+	-
CT（Lund-Mackey评分0~24）	-	+
药物治疗	+	+
伴随疾病（如过敏、哮喘、阿司匹林耐受不良）	+	+
吸烟史	+	+
其它检验（如微生物学、嗅觉、炎性介质、细胞学、粘膜纤毛功能、血液学、气道）	±	±

单一的原始数据分析更能减少I类错误（错误地认为药物有效）的发生。然而，FAD认为采用对照研究更准确。

试验可用于急、慢性鼻-鼻窦炎伴/不伴鼻息肉，并给予单次、短期或长期的干预。这些研究可在基层医疗系统或二级医疗系统进行，并根据其医疗配置决定相应的诊断、纳入、排除及结果评估标准。

表12-2. 所有研究包含的数据

标题
研究的基本原理
目的
研究计划
研究人群：纳入及排除标准
结果
基层医疗和二级医疗
主观和客观数据
安全性评估
统计学方法
伦理支持
失访分析

## 13. 循证性诊断及治疗策略

### 13-1 前言

以下的诊断和治疗方案是对现有的治疗手段进行严格评估后得出的结果。这些表格罗列了得出阳性结果的研究及得出阴性结果的有力

研究的证据水平。其中Ib(-)表示设计良好却得出阴性结果的研究。另外，现有的治疗手段也被划分等级进行推荐。而适用性一栏是用来显示研究者认为某治疗方案在特定疾病中是否适用的指标。

表13-1. 成人急性鼻-鼻窦炎的治疗证据及建议

治疗手段	级别	推荐等级	适用性
口服抗生素	Ia	A	适用于症状持续超过5天,或某些严重病例
鼻用糖皮质激素	Ib	A	适用
局部糖皮质激素+口服抗生素	Ib	A	适用
口服糖皮质激素	Ib	A	适用,能减少病情严重引起的疼痛
口服抗组胺药物	Ib	B	仅用于变应性疾病患者
鼻腔冲洗	Ib(-)#	D	不适用
减充血剂	Ib(-)#	D	适用,因为能减轻症状
粘液促排剂	无	无	不适用
中药疗法	Ib	D	不适用

#: Ib(-)得出阴性结果的研究。

表13-2. 儿童急性鼻-鼻窦炎的治疗证据及建议

治疗手段	级别	推荐等级	适用性
口服抗生素	Ia	A	适用于症状持续超过5天,或某些严重病例
鼻用糖皮质激素	IV	D	适用
口服抗生素的基础上使用局部糖皮质激素	Ib	A	适用
局部减充血剂	III(-)	C	不适用
盐水冲洗	IV	D	适用

表13-3. 成人不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的治疗证据及建议

治疗手段	级别	推荐等级	适用性
短期口服抗生素<2周	Ib(-)	C	不适用
长期口服抗生素>12周	Ib(-)	A	适用
局部抗生素	III	D	不适用
局部糖皮质激素	Ib(-)	A	适用
口服糖皮质激素	无数据	D	不适用
鼻腔盐水冲洗	Ib(-)	A	适用
口服/局部减充血剂	无数据	D	不适用
粘液促排剂	III	C	不适用
全身抗真菌药物	Ib(-)#	D	不适用
局部抗真菌药物	Ib(-)#	D	不适用
口服抗组胺药(变应性患者)	无数据	D	不适用
质子泵抑制剂	无数据	D	不适用
溶菌液	Ib(-)	A	不适用
免疫调节因子	Ib(-)#	D	不适用
中药疗法	Ib(-)#	D	不适用
白介素抗体	III	C	不适用

\*部分研究包含了伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者。

\*慢性鼻-鼻窦炎急性加重应按急性鼻-鼻窦炎处理。

#: Ib(-)得出阴性结果的研究。

表13-4. 成人不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎术后治疗证据及建议\*

治疗手段	级别	推荐等级	适用性
短期口服抗生素<2周	无数据	D	适用。如果术中见脓液，术后立即使用。
长期口服抗生素>12周	无数据	D	适用
局部抗生素	无数据	D	不适用
局部糖皮质激素	Ib(+/-)	B	适用
口服糖皮质激素	无数据	D	短期适用，不适合长期使用
鼻腔盐水冲洗	无数据	D	适用

\*部分研究包含了慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者。

表13-5. 成人伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎治疗证据及建议\*

治疗手段	级别	推荐等级	适用性
短期口服抗生素<2周	无数据	D	不适用
长期口服抗生素>12周	无数据	D	适用于晚期复发病例
局部抗生素	无数据	D	不适用
局部糖皮质激素	Ib	A	适用
口服糖皮质激素	Ib	A	适用
鼻腔盐水冲洗	Ib, 无单独适用的数据	A	适用，能减轻症状
口服/局部减充血剂	无单独适用的数据	D	不适用
粘液促排剂	无数据	D	不适用
全身抗真菌药物	Ib(-)#	D	不适用
局部抗真菌药物	Ib(-)#	A	不适用
口服抗组胺药(变应性患者)	Ib(-)#	A	不适用
辣椒素	II	B	不适用
质子泵抑制剂	II	C	不适用
免疫调节因子	无数据	D	不适用
中药疗法	无数据	D	不适用
白介素抗体	III	C	不适用

\*部分研究包含了不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者。

#: Ib(-)得出阴性结果的研究。

表13-6. 成人慢性鼻-鼻窦炎术后治疗的证据及建议\*

治疗手段	级别	推荐等级	适用性
短期口服抗生素<2周	无数据	D	如果手术中见脓性分泌物，术后立即使用。
长期口服抗生素>12周	Ib	A	适用
PESS手术后使用局部糖皮质激素	Ib(+/-)	B	适用
鼻息肉切除术后使用局部糖皮质激素	Ib	A	适用
口服糖皮质激素	无数据	D	适用
鼻腔盐水冲洗	无数据	D	适用

\*部分研究也包含了伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者。



### 13-2 前言

自从开始筹备撰写第一份EP3OS文件以来，越来越多关于慢性鼻-鼻窦炎病理生理学、诊断和治疗的文献问世（图1-1）。

然而，在对治疗的各种方法进行汇编的时候，我们发现即使是有说服力的Ib级试验，也不能证明现有疗法具有显著疗效。试验的结果都显得模棱两可，只从小部分试验，或者是试验中的少数人群中得出显著的阳性结论。EPOS小组经过详尽的讨论，认为对于大部分的研究，目前没有证据表明其运用的治疗方案值得推荐。与此相反，对于一些普遍应用的治疗方法，即使没有参与临床试验，也被列入了推荐的行列。

### 13-3 成人急性鼻-鼻窦炎的循证诊疗策略

13-3-1 为基层医疗提供的成人急性鼻-鼻窦炎的循证诊疗策略

#### 诊断

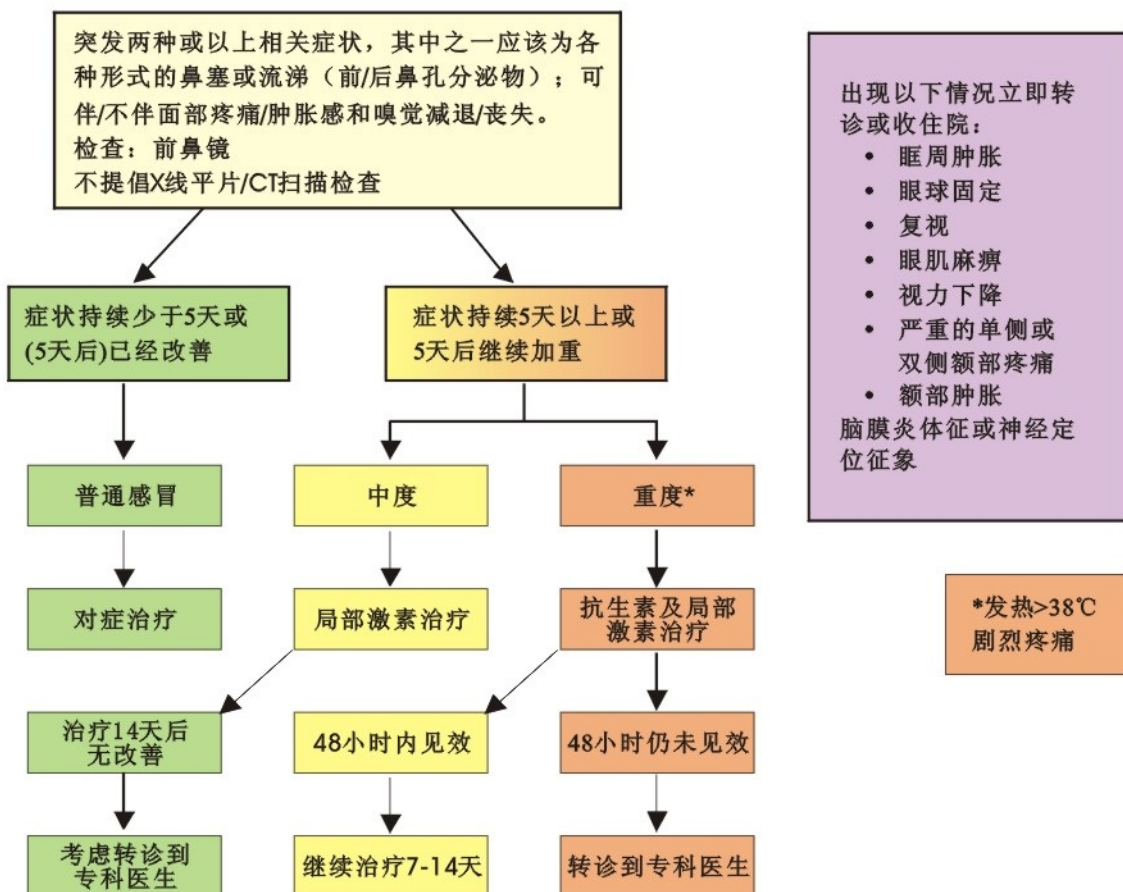
以症状为依据，无需影像学检查。  
不提倡X线平片检查。

#### 症状

突发两种或以上相关症状，其中之一应该为各种形式的鼻塞或流涕（前/后鼻孔分泌物）；

- 可伴/不伴面部疼痛/肿胀感
- ±嗅觉减退/丧失。

图表13-1. 为基层医疗系统提供的成人急性鼻-鼻窦炎的循证性处理方案。



### 治疗

急性鼻-鼻窦炎的治疗指征和推荐方案。参看图表13-1。

最初治疗方案主要根据疾病的严重程度制定：参看图表13-1。

轻度：以缓解症状为出发点（减充血剂，生理盐水鼻腔冲洗，镇痛药）；

中度：加用局部激素治疗；

重度：加用抗生素和局部激素治疗。

13-3-2 为ENT专科医师提供的成人急性鼻-鼻窦炎的循证性处理方案

### 诊断

#### 症状

突发两种或以上相关症状，其中之一应该

为各种形式的鼻塞或流涕（前/后孔分泌物）；

- 可伴/不伴面部疼痛/肿胀感
- 和（或）嗅觉减退/丧失。

#### 体征

- 鼻部检查（黏膜肿胀、充血、脓性分泌物）；
- 口腔检查：后鼻孔或咽后壁见分泌物；
- 除外牙源性感染。

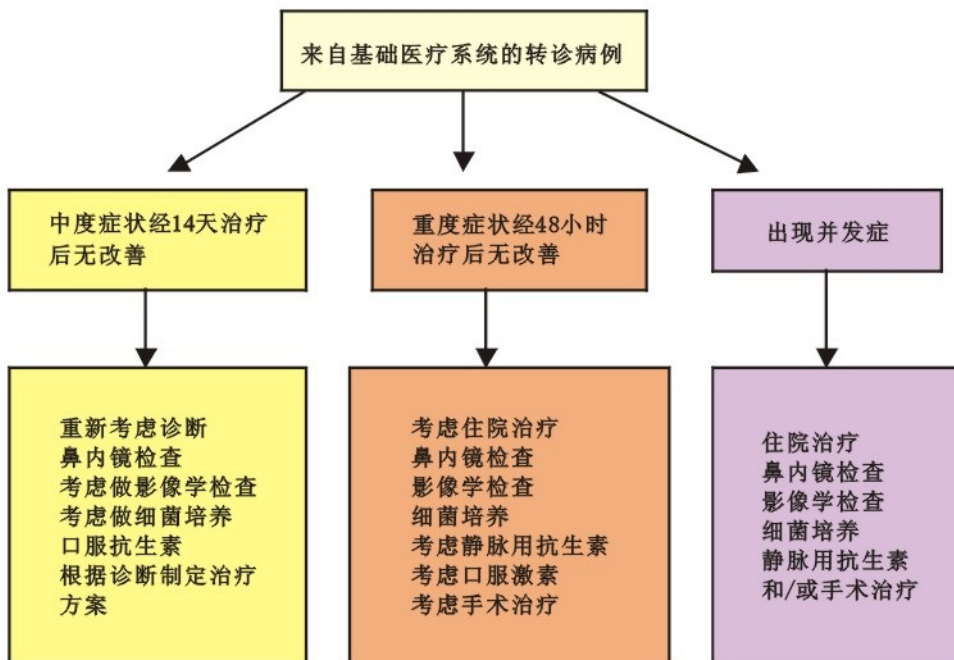
ENT专科检查包括鼻内镜检查。

不提倡X线平片检查。

CT扫描一般也不推荐，除非出现以下情况，：

- 特别严重的病例；
- 免疫抑制的病人；
- 出现并发症的表现。

图表13-2. 为ENT专科医师提供的成人急性鼻-鼻窦炎的循证治疗方案



### 13-4 成人不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证诊疗方案

#### 13-4-1 全科医生和非ENT-专科医生对成人不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证诊疗方案

##### 诊断

症状持续>12周

具有两个或两个以上的下述症状，其中之一应该是各种形式的鼻塞或流涕（前/后鼻孔分泌物）：

± 面部疼痛 / 肿胀感，

± 嗅觉减退/丧失；

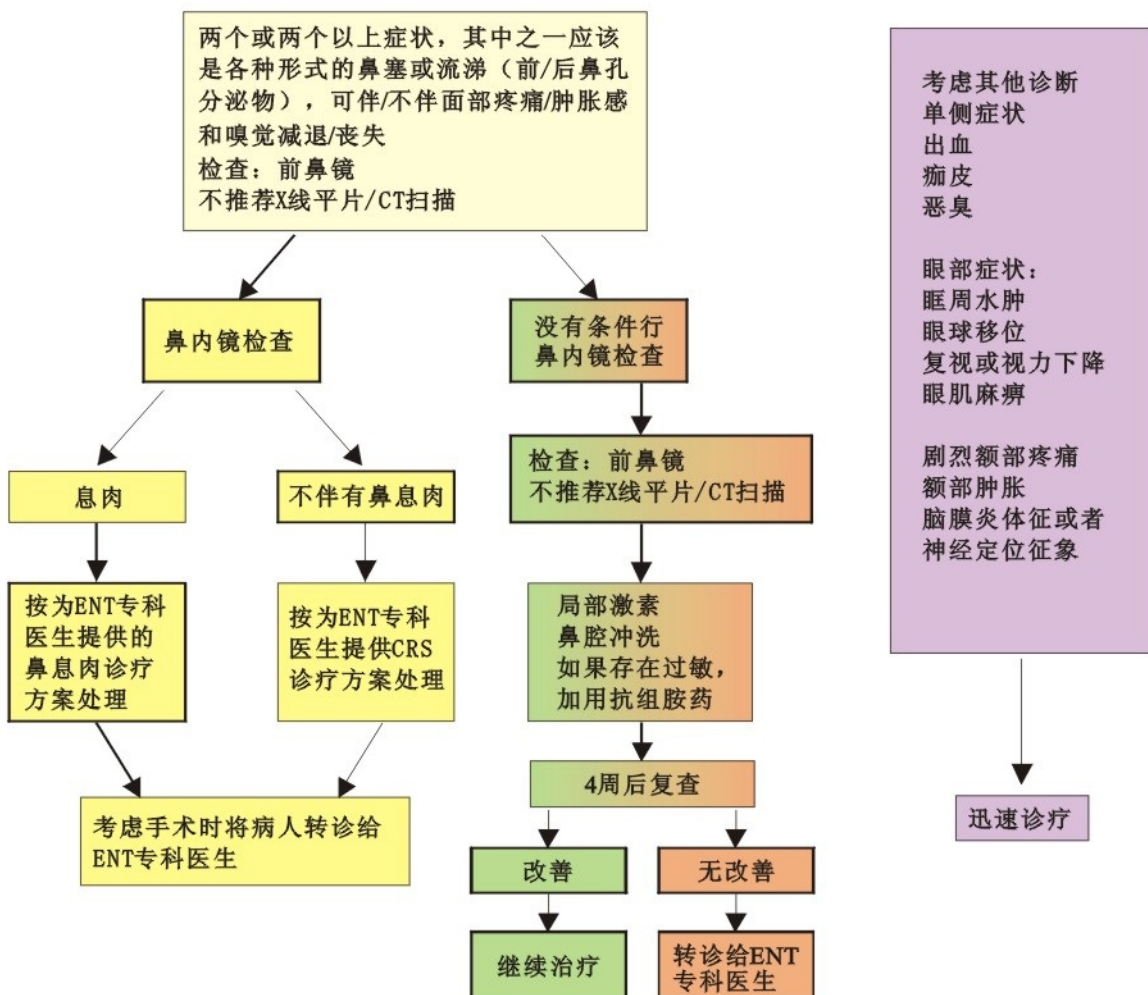
其它的诊断性资料

应询问是否具有过敏反应的症状，如果有，需行过敏反应的相关检查。

不推荐X线平片或CT扫描

慢性鼻-鼻窦炎急性发作应按急性鼻-鼻窦炎处理<sup>[1080]</sup>。

表13-3为基层医生和非ENT专科医生提供的成人伴/不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证性处理方案





13-4-2 为ENT专科医生提供的成人不伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证诊疗方案

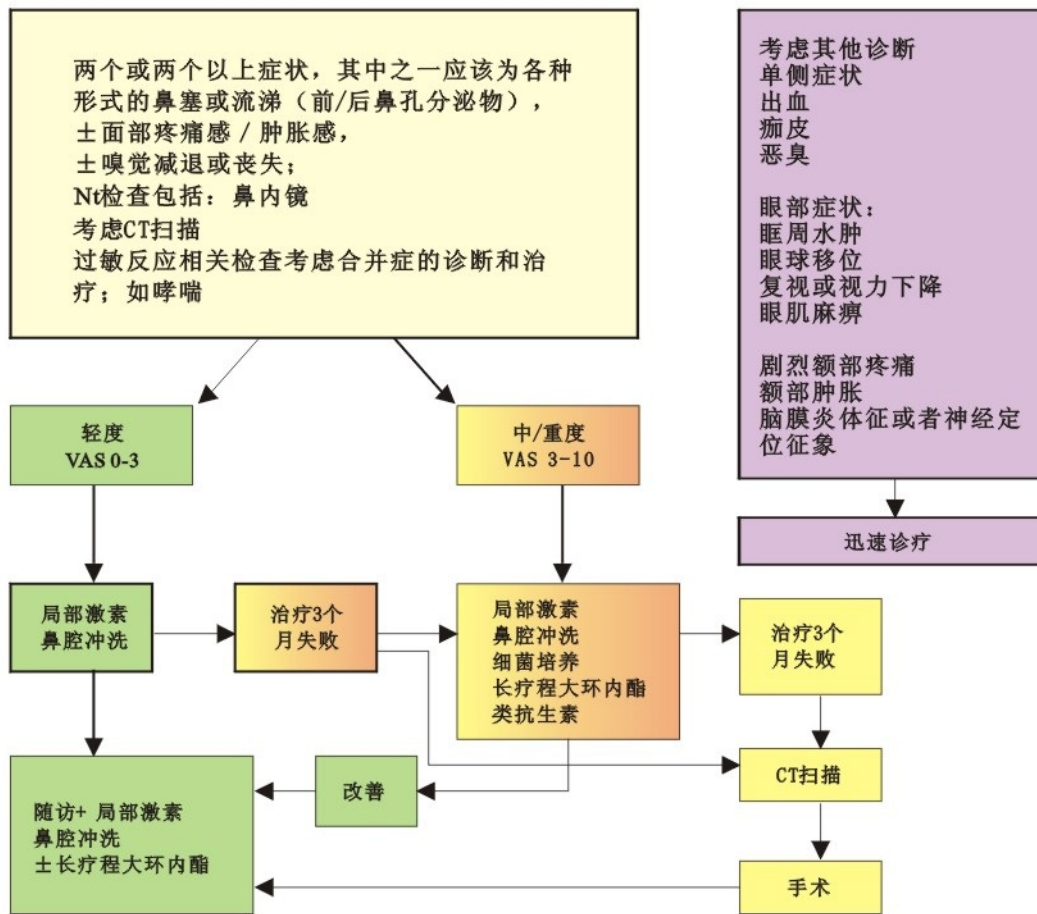
诊断

症状持续>12周

具有两个或两个以上的相关症状，其中之一应该为各种形式的鼻塞或流涕（前/后鼻孔分泌物）

- 伴/不伴面部疼痛/肿胀感
- ±和嗅觉减退/丧失。

图13-4. 为ENT专科医生提供的成人伴/不伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证处理方案





### 13-4-3 ENT专科医生对成人伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证诊疗

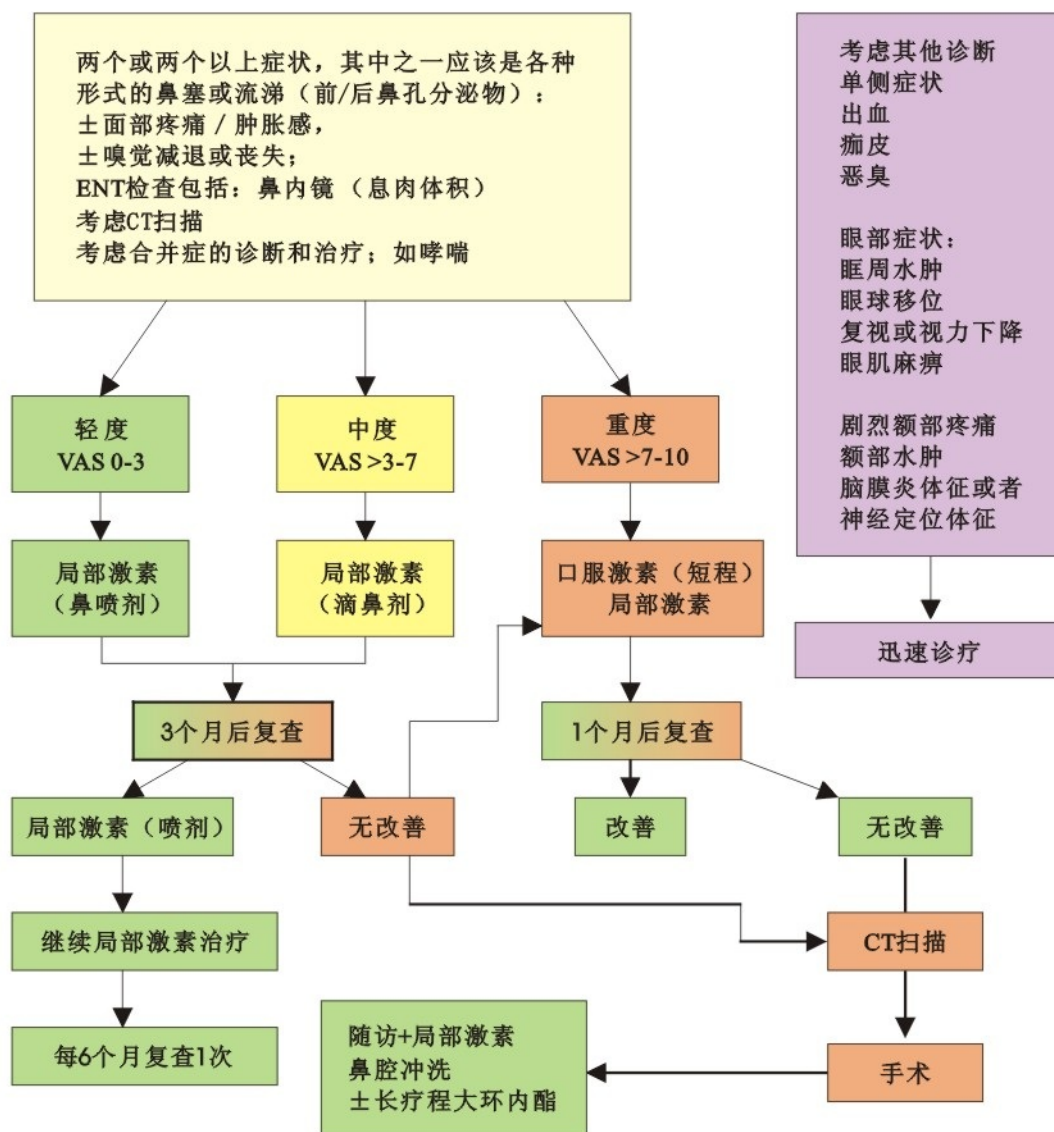
症状持续>12周

具两个或两个以上的相关症状，其中之一应该

是各种形式的鼻塞或流涕（前/后鼻孔分泌物），

- 伴/不伴面部疼痛/肿胀感
- ±和嗅觉减退/丧失。

表13-5. 为ENT专科医生提供的成人伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎的循证性处理方案



13-5 针对儿童的循证治疗策略

以下策略提示了儿童鼻窦炎区别于成人鼻窦炎的诊疗原则，推荐的各类方案都具有循证性依据，但在选择的时候必须具体情况具体分析。

13-5-1 儿童急性鼻-鼻窦炎的循证诊疗方案

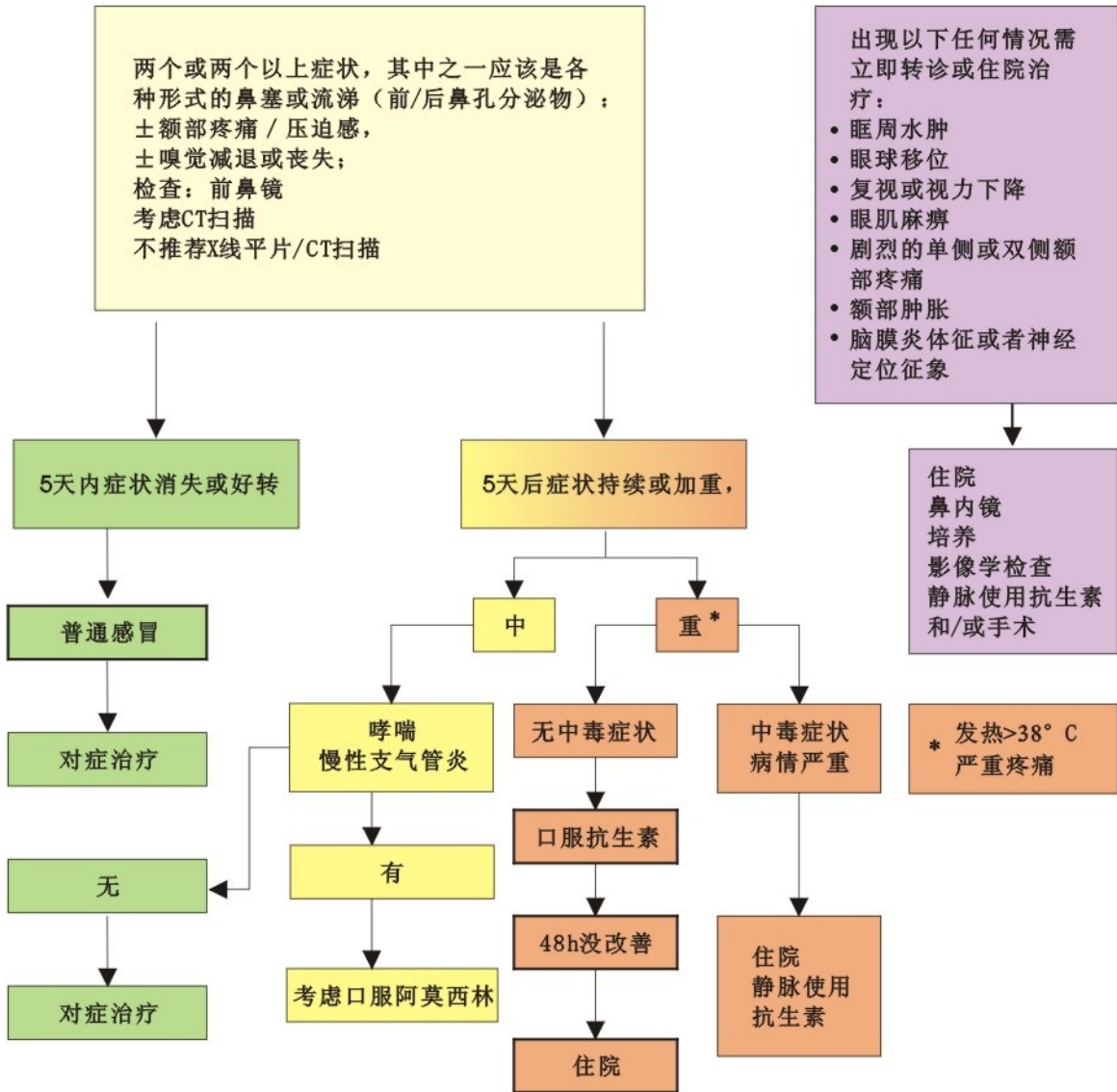
诊断

症状持续>12周

突发两个或两个以上的相关症状，其中之一应该是各种形式的鼻塞或流涕（前/后鼻孔分泌物），

- 伴/不伴面部疼痛/肿胀感
- 和/或嗅觉减退/丧失。

图 13-6. 儿童急性鼻-鼻窦炎的循证诊疗方案



13-5-2 儿童慢性鼻-鼻窦炎的循证诊疗方案

诊断

症状持续>12周

出现两个或两个以上的相关症状，其中之一应该是各种形式的鼻塞或流涕（前/后鼻孔分泌物）

- 可伴/不伴面部疼痛/肿胀感
- ±和/或嗅觉减退/丧失。

其他的诊断性资料

- 应询问是否具有过敏反应的的症状，如果有，需行过敏反应的相关检查。
- 应考虑是否具有其他诱因：免疫缺陷（先天性，获得性，GERD）

体征(如果可行)

- 鼻腔检查：水肿，充血，脓涕
- 口腔检查：后鼻孔分泌物
- 排除牙齿感染

ENT专科检查包括鼻内镜

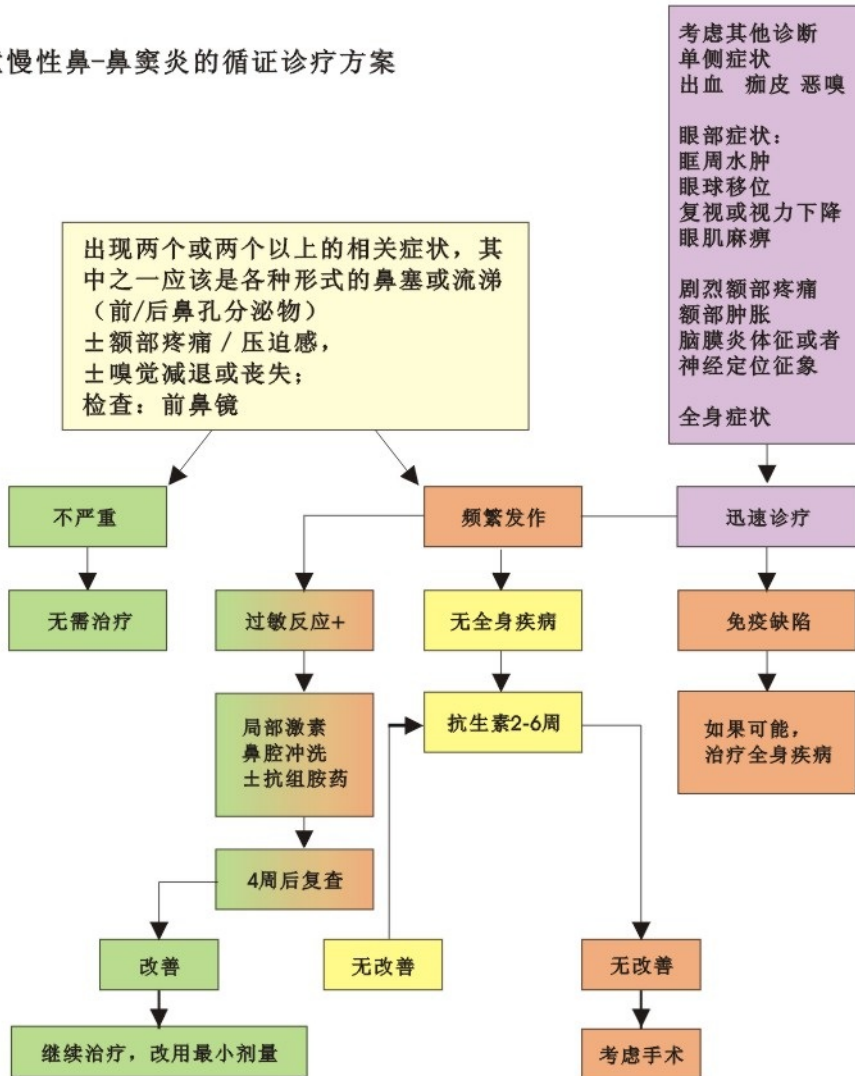
不推荐：X线平片

不推荐CT扫描，除非出现下列情况：

- 非常严重的病例
- 免疫缺陷病人
- 出现并发症的征象
- 专科检查，鼻内镜（如果可行）

应该根据症状的严重程度进行治疗

图 13-7. 儿童慢性鼻-鼻窦炎的循证诊疗方案



## 14. 研究需要和优先领域

虽然我们对慢性鼻-鼻窦炎的认识已得到很大的提高,但只是形成了一个框架结构,还需要大量的研究和临床试验对观察到的现象及现有的假说进行论证。

### 14-1 流行病学: 识别慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉发生的危险因素

迄今为止,我们对慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的致病因素的认识局限于极少量的一些研究。为了加深我们对慢性鼻-鼻窦炎整个疾病进程的理解,选择适当的人群进行临床试验,解释遗传学研究的信息,需要大量的流行病学研究对个体和环境中的危险因素进行识别。

为满足这一需要,必须对特征明显的患者进行详细评估和长期的随访,以确定与慢性鼻-鼻窦炎的发生相关的危险因素。性别、年龄匹配的特应性和非特应性个体的前瞻性对照研究,随访时间五年以上,能更好的描述包括急性鼻-鼻窦炎和慢性鼻-鼻窦炎在内的各种上呼吸道症状的发生率。同样,对鼻息肉病人的长期随访有助于研究它的自然病程。

要分辨环境因素对疾病的影响,需要对非常多的病人进行前瞻性评估,监测疾病的进展。也许单独对慢性鼻-鼻窦炎进行此类研究有些不切实际,但目前在大样本人群中建立医学和遗传信息数据库(就如英国的生物银行)的趋势可能最终为这项研究提供合适的人群。

### 14-2 细菌新的作用机制: 非感染性致病机制

越来越多的人认识到,细菌在CRS的慢性炎症中起着一定的作用,尤其是金黄色葡萄球菌,在细菌生物膜中可能持续存在。根据这一证据,我们至少需要从三个方面进一步探讨细菌在慢性鼻-鼻窦炎中的作用。

1. 需要进一步研究导致细菌长期定植的宿主因素。
2. 需要对生物膜和金黄色葡萄球菌在慢性鼻-鼻窦炎的发展和持续过程中的相对重要性进行评价。
3. 金黄色葡萄球菌在慢性鼻-鼻窦炎的发展和持续过程中的作用,即葡萄球菌外毒素直接通过超抗原机制激活T细胞的假说,需要被进一步证实。

### 14-3 宿主反应

慢性鼻-鼻窦炎的发生机制需要进一步研究。我们需要更详尽地描述上皮层发生的事件,包括非特异性防御机制,如先天性免疫,为治疗提供潜在的靶点。

### 14-4 遗传学

遗传学领域的研究技术的发展有助于进一步探讨慢性鼻-鼻窦炎的发病机制。人群相关研究能对慢性鼻-鼻窦炎患者进行基因多态性的检测。对已知途径中的候选基因进行研究,能识别各种途径不同环节中的具体基因的多态性,而对整个基因组的筛查可能发现与新发病相关的基因。

研究基因在活检标本的表达,可检测不同疾病状态和治疗过程中不同基因的活化。这为更好的区分疾病状态和通过识别新的药物靶点进行定向治疗带来了希望。

这些研究需要研究者们掌握一些新的技术,发展多学科的研究队伍来收集和研究大量人群。需成立国际研究委员会来收集研究所需的相关病人的大宗样本。

### 14-5 临床研究

虽然在慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的研究上已进行了大量的工作,但这些工作有待在临床上进行验证。我们的知识需要转化为治疗的手段,而一些实验性假说也需要通过适当的临床试验进行核实。以下建议突出了我们有待进一步研究的某些热门领域。

1. 靶点治疗领域。研究以生物膜为靶点,减少金黄色葡萄球菌的定植以及调节机体对金黄色葡萄球菌外毒素的反映的治疗方法,并通过设计良好的临床试验进行评估。
2. 需要严格地评价现有的治疗方案,以确定在哪些情况下哪种治疗最有效。迫切需要通过随机、安慰剂对照研究来评估抗生素在急性鼻-鼻窦炎,慢性鼻-鼻窦炎和慢性鼻-鼻窦炎急性加重中的效用。需要和以鼻腔局部激素作为唯一用药的治疗方案相比较。
3. 一些研究提出的大环内酯类对慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉有效的观点需要设计更完善的前瞻性研究来确定。局部抗生素对慢性鼻-鼻窦炎急性发作的疗效需要在症状典型的病人中进行研究,以确定抗生素应用的最佳时机。
4. 同样,新的疗法在广泛运用前,必须充分检验它的疗效。我们希望临床医生以后对那些没有足够有力的前瞻性研究支持的理论,必须保持警惕。
5. 手术在慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉的治疗中仍将发挥一定的作用。今后的研究应该针对入选的病人类型和具体的情况,指导临床医生根据病程和病人需要合理应用药物和/或手术作为综合治疗的一部分,而不是尝试证明一种治疗方法比另一种更优越。
6. 大部分的生活质量问卷和症状特异问卷是为北美人群设计的,这些问卷也应在欧洲的病人身上得到验证。
7. 上下呼吸道的关系需要进一步研究,这将帮助我们更深刻地理解炎症的病生机制,明确治疗的可能性。



## 15. 术语

**急性非病毒性鼻-鼻窦炎 (ARS)：**突然起病5天后症状仍加重，或10天后症状仍持续，但总病程少于12周。

**急性病毒性鼻-鼻窦炎：**起病突然，症状持续少于10天。

**普通感冒：**急性病毒性鼻-鼻窦炎。

**慢性鼻-鼻窦炎 (CRS)：**症状持续>12周，有两个或两个以上症状，其中应该包括各种形式的鼻塞或流涕（前/后鼻孔分泌物）；

±面部疼痛/肿胀感，  
±嗅觉减退或丧失；  
伴有或不伴鼻息肉。

**恶臭：**令人不愉快的气味，通常是带有腐烂味的。

**鹅卵石样改变：**通常用于描述息肉术后，粘膜表面不光滑的情况。

**常规手术：**鼻窦内窥镜出现以前的所采用的一系列手术方式，如息肉切除术、下鼻道造口术、柯-陆氏手术、Denker's 手术和鼻外径路额、筛窦切除术。

**鼻腔手术：**所有经由鼻腔进行的手术。

**功能性手术：**以重建功能为目标的手术，例如恢复纤毛的清洁功能、改善嗅觉。

**医源性：**医生非蓄意导致的情况，通常发生在治疗过程中。

**局部皮质激素：**用于局部滴鼻或喷鼻的糖皮质激素。

**中鼻道：**位于中鼻甲外侧的鼻腔外侧壁结构。

**中鼻道造口术：**从中鼻道的外侧壁进入上颌窦。

**脓液性分泌物：**不透明的无色粘液，非典型的脓液。

**眼并发症：**

瘀斑：继发于出血后皮下颜色改变

眼球内陷：眼球向眶内异常回缩

肌小球体病：石蜡油外渗引起的软组织肉芽肿反应

眶内气肿：眼眶内软组织积气

眶周蜂窝织炎：眼睑和结膜的炎症

**窦口鼻道复合体：**上颌窦，前筛和额窦引流的中鼻道区域

**全鼻窦炎：**所有鼻窦均受累，通常由影像学证实

**病原体：**任何能致病的有机体

**药物性鼻炎：**使用鼻腔减充血剂引起的鼻炎，表现为鼻粘膜萎缩

**鼻溢：**鼻腔流出的分泌物，可以从前鼻孔或后鼻孔流出

**鼻-鼻窦炎：**鼻腔和鼻窦的炎症

**单纯鼻息肉切除术：**只切除鼻息肉而不涉及鼻窦的手术

**治疗：**

短期治疗：通常不超过2周

长期治疗：通常不少于12周

## 16. 生活质量量表的相关性

### 16-1 普适健康量表

- SF-36: [www.sf-36.org](http://www.sf-36.org)
- Euro-QOL: [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org)
- SF-12: derived from the SF-36: [www.sf-36.org](http://www.sf-36.org)
- Quality of Well-Being Scale:  
[jharvey@ucsd.edu](mailto:jharvey@ucsd.edu)
- Glasgow Benefit Inventory:  
[www.ihr.mrc.ac.uk/scottish/products/ghsq.php](http://www.ihr.mrc.ac.uk/scottish/products/ghsq.php)
- Mc-Gill pain questionnaire: Ronald Melzack:  
Department of Psychology, McGill University,  
1205 Dr. Penfield Avenue, Montreal, Que. H3A  
1B1, Canada

### 16-2 疾病相关健康量表

- RSOM-31: Jay Piccirillo:  
[piccirij@msnotes.wustl.edu](mailto:piccirij@msnotes.wustl.edu)
- SNOT-20: derived from the RSOM-31: Jay  
Piccirillo: [piccirij@msnotes.wustl.edu](mailto:piccirij@msnotes.wustl.edu)
- SNOT-16: derived from the SNOT-20: Eric  
Anderson, Department of Otolaryngology-  
Head and Neck Surgery, University of  
Washington School of Medicine, Box 356515,  
Seattle, WA 98195-6515, USA
- RSDI: Michael Benninger, Department of  
Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Henry  
Ford Hospital, 2799 W Grand Blvd, Detroit, MI  
48202, USA
- RQLQ: [www.qoltech.co.uk](http://www.qoltech.co.uk)
- RSUI: D.A. Revicki: [revicki@medtap.com](mailto:revicki@medtap.com)
- SN-5: David Kay: [davidkay@pol.net](mailto:davidkay@pol.net)
- RhinoQol: Steven Atlas: [satlas@partners.org](mailto:satlas@partners.org)

## 17. 嗅觉研究纵览表

## 已公布的嗅觉调查

作者	时间	测试名称	测试时间	国家	样本量	重测	个体差异	方法
Cain <sup>[1081-1083]</sup>	1983 1988 1989	CCCRC	35 分钟	美国	>700		年龄 性别 基础疾病 嗅觉障碍	1. 阈值检测。N-丁醇。从2个选项中进行选择，四相关行列方法。双侧鼻孔分开测试。气味剂置于挤瓶中。 2. 分辨力测试。10种气味剂（按+1进行评分）从20（或者16）个选项中进行选择。气味剂置于广口瓶中。双鼻孔分开测试。反馈。
Doty 等 <sup>[1084]</sup>	1984(a, b) 1985	UPSIT	15 分钟	美国	>3000	R=0.981	年龄, 性别, 文化, 吸烟, 嗅觉障碍, 诈病	辨别 40 种囊内气味剂。每种气味剂给出四个选项。抓嗅测试 (scratch - and - sniff - technique)。
Wright <sup>[1085]</sup>	1987	气味剂混杂	15 分钟	美国	480		疾病	辨别 10 种各出现一次的气味（共100次嗅觉刺激，如果增加一个空白剂，则为121次）。从10个选项中进行选择，可检测气味辨别力和辨别障碍的类型
Kurtz 等 <sup>[1086]</sup>	2001	Matrix (OCM)						
Hendriks <sup>[1087]</sup>	1988	GITU		荷兰	221		年龄, 性别, 嗅觉障碍	分辨 18 或 36 种气味。从4个选项进行选择，或者从包括这18种气味的24项气味清单中进行选择。日常气味。置于广口瓶中。
Corwin <sup>[1088]</sup>	1989 1992	YN-OIT		美国			年龄, 基础疾病	20种UPSIT气味。对每种气味给出一个描述项回答是与否
Takagi <sup>[1089]</sup>	1989	T&T 嗅觉测试		日本	>1000		嗅觉障碍	5种气味的阈值和辨别力测试。气味剂置于玻片或者滤纸上。双侧鼻孔分开测试
Anderson 等	1992	SDOIT		美国	幼童		年龄	10种气味的辨别。从20个图片中进行选择。气味剂置于广口瓶。
Eloit 和 Trotier <sup>[1090]</sup>	1994			法国	84		嗅觉障碍, 基础疾病	1/阈值测试。5种气味。2/辨别力测试。6种气味。气味剂置于瓶中。
Doty 等 <sup>[1091, 1092]</sup>	1995 1996	CC-SIT MOD-SIT	5 分钟	美国 欧洲 亚洲	>3000	r=0.71	年龄, 性别, 嗅觉障碍	辨别 12 种置于囊内的气味剂。每种气味给出四个选项进行选择。抓嗅测试。

Kobal 等 [1093]	1996		5 分钟	德国	152	r=0.73		辨别置于笔中的 7 种 气味。每种气味给出4 个选项进行选择。
Robson 等 [1094]	1996	复合嗅觉 测试		英国 新西兰	227		嗅觉障碍	1/阈值测试。N-丁醇。 气味剂置于塑料容器 中。 2/辨别力测试。9 种气 味。每种气味给出 4 个选项。气味剂置于 广口瓶。
Hummel 等 [1095] Kobal 等 [1096] Davidson 和 Murphy [1097]	1997 2000 1997	“嗅笔” 测试 AST		德国; 瑞士, 奥 地利, 澳 大利亚, 意大利, 美国 美国	>1000 100	r=0.72	性别, 嗅觉 障碍 嗅觉障碍	气味剂位于笔中。 1. N-丁醇嗅觉阈值测 试。每种气味给出 3 个选项。单一阶梯法。 2. 区别: 16 种气味, 3 个一组, 辨别有各种 气味的笔。 3. 辨别: 16 种气味, 每种气味给出 4 个选 择。 辨别异丙醇。检查气 味与鼻子的距离
Ahlskog 等 [1098]	1998	CA-UPSIT		广岛 查莫罗	57		神经性退 行性病 教育程度	辨别 20 种囊内气味 剂。每种气味给出四 个选项。抓嗅测试
Nordin [1099]	1998	SOIT	15 分钟	瑞典 芬兰	>600	r=0.79	年龄, 性 别, 嗅觉障 碍	辨别 16 种气味剂, 置 于瓶中。每种给出四 个选项。
Kremer 等 [1098]	1998		4 分 钟	德国 荷兰	>200	嗅觉减退		6 种香味喷到口中。气 味剂为喷剂。
McCaffre y 等 [1101]	2000	PST		美国	40	在阿尔海 茨痴呆症 和严重焦 虑中检测		辨别 3 种囊内气味剂。 每种气味给出四个选 项。抓嗅测试
Kobal 等 [1102]	2001	“随机” 测试	10 分钟	德国	273	r=0.71	性别, 嗅觉 障碍	标示出 2 种随机给出 的气味的 16 种浓度。
Hummel 等 [1103]	2001	“四分钟 气味辨别 测试”	4 分钟	德国	1012	r=0.78	年龄, 嗅觉 障碍	12 种气味辨别。每种 气味有四个选项。气 味剂位于笔中。
Cardesin 等 [1104]	2006	巴塞罗那 嗅觉测试 -24 (BAST -24)		西班牙	120			24 种气味嗅觉评分测 试, 辨别, 选择。



## 18. 参考文献

- Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol.* 2001;30(2):93-7.
- Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med.* 2003;45(1):5-14.
- Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(3 Pt 1):408-14.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jan;130(1 Suppl):1-45.
- Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Sep;117(3 Pt 2):S1-68.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple Before, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple Before, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2004;131(6 SUPPL.):S1-S62.
- Fokkens W, Lund V, et al. e. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005(18):1-87.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy.* 2005;60(5):583-601.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj.* 1996 Jan 13;312(7023):71-2.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *Bmj.* 1999 Feb 27;318(7183):593-6.
- New guidelines for sinusitis target prescribing practices. *Dis Manag Advis.* 2004 Mar;10(3):27-30.
- Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy.* 2003;58(3):176-91.
- Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding GK, VJ L. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;in press.
- Winstead W. Rhinosinusitis. *Prim Care.* 2003;30(1):137-54.
- Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *Jama.* 1997;278(22):1849-54.
- Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JA. Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. *N Engl J Med.* 1979;300(2):53-6.
- Bhattacharyya NI. The role of infection in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(6):500-6.
- Zacharek MA, Krouse JH. The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(3):196-200.
- Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol.* 2002;27(1):11-7.
- Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol.* 1997;22(1):47-51.
- Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):342-9.
- Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 1996;23:48-56.
- Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S520-9.
- Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(3):209-14.
- Bachert C, Van Cauwenberge PBL. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997;51(4):209-17.
- Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir DI. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope.* 2002;112(4):738-45.
- Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 1998;12(6):383-8.
- Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNFalpha. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996;15(4):443-50.
- Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(4):537-44.
- Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack CI. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(6 Pt 1):837-42.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol.* 1999;28(4):717-22.
- Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17(5):243-9.
- Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(1):17-21.
- Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy.* 1971;29(12):631-4.
- van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 15;41(4):490-7.
- Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167:22-30.
- Leggett JE. Acute sinusitis. When--and when not--to prescribe antibiotics. *Postgrad Med.* 2004 Jan;115(1):13-9.
- Lindbaek M. Acute sinusitis: guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs.* 2004;64(8):805-19.
- Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, Makela M, Holleman DR, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4).
- Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology.* 2003 Mar;41(1):37-43.
- Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol.* 2000 Aug;53(8):852-62.
- Giesbers HrNo-IVTV,Nationale Atlas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <Gezondheid \ Ziekten en aandoeningen\Ziekten van de ademhalingswegen, 27 september 2002. Neusbijholte ontsteking 1995-1999. 2002 [cited; Available from: <http://www.zorgatlas.nl>
- Gijsen R, Poos M. Nationaal Kompas. 2003 [cited; Available from: ]
- Gwaltney JM, Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis.* 1996;23(6):1209-23; quiz 24-5.

46. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(5):511-6.
47. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(Suppl 2):12-42.
48. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(Suppl S1):49-59.
49. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E. Current position of the management of community-acquired acute maxillary sinusitis or rhinosinusitis in France and literature review. *Rhinology*. 2005;43(SUPPL. 19):1-33.
50. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001;357(9271):1851-3.
51. Benninger M, Brook I, Farrell DJ. Disease severity in acute bacterial rhinosinusitis is greater in patients infected with *Streptococcus pneumoniae* than in those infected with *Haemophilus influenzae*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Oct;135(4):523-8.
52. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;128 (Pt 1):355-65.
53. Hinni ML, McCaffrey TV, Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Oct;107(4):537-48.
54. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19(4):181-4.
55. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 2):S1-7.
56. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy*. 1989;44(2):116-22.
57. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):767-71.
58. Hinrikssdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:30-2.
59. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *Jama*. 1994;271(5):363-7.
60. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123(6):687-91.
61. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology*. 1994;32(2):65-7.
62. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(2):193-6.
63. Moser FG, Panush D, Rubin JS, Honigsberg RM, Sprayregen S, Eisig SB. Incidental paranasal sinus abnormalities on MRI of the brain. *Clin Radiol*. 1991 Apr;43(4):252-4.
64. Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol*. 1990;104(6):477-81.
65. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114(8):856-9.
66. Patel K, Chavda SV, Violaris N, Pahor AL. Incidental paranasal sinus inflammatory changes in a British population. *J Laryngol Otol*. 1996 Jul;110(7):649-51.
67. Zinreich SJ, Kennedy DW, Kumar AJ, Rosenbaum AE, Arrington JA, Johns MB. MR imaging of normal nasal cycle: comparison with sinus pathology. *J Comput Assist Tomogr*. 1988 Nov-Dec;12(6):1014-9.
68. Holzmann D, Willi U, Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol*. 2001;15(6):387-90.
69. Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2001 Mar;34(1):57-62.
70. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:26-8; discussion 9.
71. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Association of nasopharyngeal and laryngopharyngeal reflux with postnasal drip symptomatology in patients with and without rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(3):283-9.
72. Dinis PB, Martins ML, Subtil J. Does *Helicobacter pylori* play a role in upper respiratory tract inflammation? A case report. *Ear Nose Throat J*. 2005 Apr;84(4):238-40.
73. Skoulas IG, Helidonis E, Kountakis SE. Evaluation of sinusitis in the intensive care unit patient. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Apr;128(4):503-9.
74. Rouby JJ, Poete P, Martin de Lassale E, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Prevention of gram negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):187-92.
75. Holzapfel L. Nasal vs oral intubation. *Minerva Anesthesiol*. 2003 May;69(5):348-52.
76. van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes AR, Polderman KH. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care*. 2005 Oct 5;9(5):R583-90.
77. Le Moal G, Lemerre D, Grollier G, Desmont C, Klossek JM, Robert R. Nosocomial sinusitis with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients. *Intensive Care Med*. 1999 Oct;25(10):1066-71.
78. Degano B, Genestal M, Serrano E, Rami J, Arnal JF. Effect of treatment on maxillary sinus and nasal nitric oxide concentrations in patients with nosocomial maxillary sinusitis. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1699-705.
79. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat 10*. 1997(194):1-89.
80. Blackwell DCJ, Coles R. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey 1997. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2002;10(205):15.
81. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Mar;130(3):320-3.
82. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clin Otolaryngol*. 1998;23(3):224-6.
83. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7 Pt 2 Suppl 110):1-22.
84. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P, Le Bihan C, Landais P. Correlation between nasosinusal symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*. 2005;114(11):74-83.
85. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 2003;113(7):1199-205.
86. Greisner WA, 3rd, Setticone GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):283-6.
87. Gordts F, Clement, P.A.R., Buisseret, T. Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. *Otorhinolaryngology*. 1996;58:315-9.
88. Ahsan SF, Jumans S, Nunez DA. Chronic rhinosinusitis: a comparative study of disease occurrence in North of Scotland and Southern Caribbean otolaryngology outpatient clinics over a two month period. *Scott Med J*. 2004 Nov;49(4):130-3.
89. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope*. 1998;108(12):1816-23.
90. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol*. 2000;25(1):19-22.
91. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol*. 1997;22(2):167-71.

92. Rowe-Jones JM, Trendell-Smith N, Shembekar M, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in patients with host defence deficiencies: cellular infiltration and disease severity. *Rhinology*. 1997;35(3):113-7.
93. Wojtczak HA, Kerby GS, Wagener JS, Copenhagen SC, Gotlin RW, Riches DW, et al. Beclomethasone dipropionate reduced airway inflammation without adrenal suppression in young children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Oct;32(4):293-302.
94. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128(1):14-6.
95. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol*. 1998 Nov;112(11):1019-30.
96. Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;106:736-40.
97. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
98. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(5 Pt 2):950-6.
99. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):39-48.
100. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61(5):310-4.
101. Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. *Pediatr Infect Dis*. 1985;4(6 Suppl):S55-9.
102. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics*. 1991;87(3):311-6.
103. Beninger M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. *Am J Rhinol*. 1992;6:37-43.
104. Grove R, Farrior, J. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;11:271-6.
105. Friedman WH. Surgery for chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1975;85(12 pt 1):1999-2011.
106. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jan;124(1):9-15.
107. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334.
108. Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy*. 1982;49(2):76-9.
109. Juntunen K, Tarkkanen J, Makinen J. Caldwell-Luc operation in the treatment of childhood bronchial asthma. *Laryngoscope*. 1984;94(2 Pt 1):249-51.
110. Nisioka GJ, Cook, P.R., Davis, W.E., McKinsey, J.P. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):494-500.
111. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1980 Sep;66(3):250-7.
112. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med*. 1987;147(12):2194-6.
113. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):73-80.
114. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001;111(2):233-5.
115. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol*. 1999 May-Jun;13(3):203-8.
116. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *Laryngoscope*. 1999 Jun;109(6):939-44.
117. Sabini P, Josephson GD, Reischer WR, Pincus R. The role of endoscopic sinus surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Otolaryngol*. 1998;19(6):351-6.
118. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
119. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073-80.
120. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C, Cassiman JJ. Detection of 98.5% of the mutations in 200 Belgian cystic fibrosis alleles by reverse dot-blot and sequencing of the complete coding region and exon/intron junctions of the CFTR gene. *Genomics*. 1993 Dec;18(3):693-7.
121. De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, Munck A, Navarro J, Narcy P. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology*. 1996;34(4):194-7.
122. Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1992;5(10):1239-42.
123. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1982;136(12):1067-70.
124. Davidson TM, Stearns G. Extended indications for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 1994 Jul;73(7):467-8, 73-4.
125. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1412-6.
126. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togiias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *Jama*. 2000;284(14):1814-9.
127. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med*. 2003;2(6):469-75.
128. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol*. 2001 Feb;30(1):24-8.
129. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology*. 1980 Jun;18(2):83-6.
130. Zinreich SJ, Mattox, D.E., Kennedy, D.W., Chisholm, H.L., Diffley, D.M., Rosenbaum, A.E. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;12:788-4.
131. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *Am J Rhinol*. 2005 Jul-Aug;19(4):334-9.
132. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1991;101(1 Pt 1):56-64.
133. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(4):382-7.
134. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):552-4.
135. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *Am J Rhinol*. 1997;11(5):355-60.
136. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1996;253(7):435-9.
137. Yasan H, Dogru H, Baykal B, Douner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):190-3.
138. Calhoun KH, Waggenspack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;104(4):480-3.



139. Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. *Rhinology*. 2000;38(3):108-13.
140. Perez P, Sabate J, Carmona A, Catalina-Herrera CJ, Jimenez-Castellanos J. Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. *J Anat*. 2000;197(Pt 2):221-7.
141. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(6):544-8.
142. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AI. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17(1):9-15.
143. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol*. 1996;25(4):249-56.
144. Brook I. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis in adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(6):426-8.
145. Plouin-Gaudon I, Clement S, Huggler E, Chaponnier C, Francois P, Lew D, et al. Intracellular residency is frequently associated with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. *Rhinology*. 2006 Dec;44(4):249-54.
146. Schubert MS. Fungal rhinosinusitis: diagnosis and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(3):268-76.
147. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Apr;37(2):301-26.
148. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(9):877-84.
149. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *Laryngoscope*. 2003;113(2):264-9.
150. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungalspecific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(4):601-6.
151. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 2005;13(1):2-8.
152. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, et al. Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(6):1369-75.
153. Ragab A, Clement P, Vincken W, Noland N, Simones F. Fungal cultures of different parts of the upper and lower airways in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):19-25.
154. Murr AH, Goldberg AN, Vesper S. Fungal speciation using quantitative polymerase chain reaction (QPCR) in patients with and without chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1342-8.
155. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H. Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology --Head & Neck Surgery*. 2006;132(7):743-7.
156. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1149-56.
157. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: A clinicopathological study. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(3):278-82.
158. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108(4 Pt 1):502-7.
159. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112(11):1951-7.
160. Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope*. 2000;110(12):2095-9.
161. Raynal M, Peynegre R, Beaufrere R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1999 May;116(2):85-91.
162. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. *Ear Nose Throat J*. 2003 Jan;82(1):61-3.
163. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003;113(9):1557-63.
164. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2003;113(4):679-82.
165. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde populationbased study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(7):625-9.
166. el Hasnaoui A, Jankowski R, Serrano E, Pribil C, Neukirch F, Klossek JM. Evaluation of a diagnostic questionnaire for nasal polyposis: an observational, cross-sectional study. *Rhinology*. 2004 Mar;42(1):1-7.
167. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
168. Johansson L, Bramerson A, Holmberg K, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol*. 2004 Jan;124(1):77-81.
169. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope*. 1991;101(3):305-12.
170. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology*. 1995;33(4):185-8.
171. Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol*. 1996;10:211-6.
172. Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM, editor. *Allergic and non-allergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1993.
173. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(2):179-82.
174. Settipane GA, Chafee F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:17-21.
175. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104.
176. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(Suppl 1):S85-8.
177. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology*. 2002;40(2):75-9.
178. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol*. 2002;27(5):314-7.
179. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1984;98(8):783-93.
180. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1977;91(10):837-46.
181. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 1994;114(5):556-9.
182. Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 17-24.
183. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 1994;15(2):85-98.
184. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy*. 1983;50(2):126-32.
185. Kern R, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*. 1993;4:483.
186. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol*. 1976;1(1):27-30.



187. Blumstein GI, Tuft LI. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci*. 1957;234(3):269-80.
188. English G. Nasal polyposis. In: GM E, editor. *Otolaryngology*. Philadelphia: Harper and Row; 1985. p. 1-30.
189. Pepys J, Duveen GE. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1951;2:147-60. 190.
190. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *JR Soc Med*. 1984;77(2):120-4.
191. Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy*. 1994;72(1):19-24.
192. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge Pl. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(4):607-14.
193. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Nov;135(5):680-3.
194. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(2):298-301.
195. Downing E, Braman S, Settupane GA. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(2):102.
196. Szczeplik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16(3):432-6.
197. Settupane GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol*. 1974;53(4):200-4.
198. Chafee F, Settupane GA. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol*. 1974;53:193-9.
199. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64(1):32-7.
200. Szczeplik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60(5):276-84.
201. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64(6 Pt 1):500-6.
202. Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irifune M, Matsunaga T, Nagano T. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1986;430:21-7.
203. Szczeplik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):5-13.
204. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *Hno*. 2000;48(9):650-4.
205. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol*. 1980;5(3):183-9.
206. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*. 2005;43(3):162-8.
207. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med*. 1973;78(1):57-63.
208. Settupane GA. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings*. 1981;2:96-102.
209. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol*. 1992;106(12):1084-5.
210. Karjalainen J, Joki-Erkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy*. 2003 May;58(5):393-6.
211. Yea SS, Yang YI, Park SK, Jang WH, Lee SS, Seog DH, et al. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):550-3.
212. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(3):137-9.
213. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):422-5.
214. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Alvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jimenez-Lucio R, et al. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;135(2):243-7.
215. Ramirez-Anguiano J, Yamamoto-Furusho JK, Barquera R, Beltran O, Granados J. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;135(1):90-3.
216. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang IM, Horton H, Oppenheim FG, et al. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(4):783-90.
217. Wang X, Dong Z, Zhu DD, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2006;115(6):450-6.
218. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(6):682-6.
219. Maresh MM, Washburn A. Paranasal sinuses from birth to late adolescence. Clinical and roentgenographic evidence of infection. *Am J Dis Child*. 1940(60):841-61.
220. van der Veken PJ, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. CT-scan study of the incidence of sinus involvement and nasal anatomic variations in 196 children. *Rhinology*. 1990;28(3):177-84.
221. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e586-9.
222. Bagatsch K DK, Parthenheimer F, Ritter B. Morbidityanalyse der unspezifisch-infektbedingten acute Erkrankungen der Respirationstraktes und der Mittelohrräume des Kindesalters in einem Ballungsgebiet mit modernen Wohnbedingungen. *HNO Praxis*. 1980(5):1-8.
223. Van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. *Clin Otolaryngol*. 1992;17(1):49-53.
224. Kakish KS, Mahafza T, Batiha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Nov;19(11):1071-4.
225. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):495-500.
226. Chen Y, Li WX, Yu SZ, Qian WH. Chang-Ning epidemiological study of children's health: I: Passive smoking and children's respiratory diseases. *Int J Epidemiol*. 1988;17(2):348-55.
227. Samet JM. Adverse effects of smoke exposure on the upper airway. *Tob Control*. 2004 Mar;13 Suppl 1:i57-60.
228. Baier G, Stopper H, Kopp C, Winkler U, Zwirner-Baier IL. [Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children]. *Laryngorhinootologie*. 2002;81(3):217-25.
229. Incaudo GA. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2004;27(2):159-77.
230. Jain SK, Tunkel DE, Bishai WR. Management of acute rhinosinusitis, bronchitis syndromes, and acute otitis media. *Advanced Studies in Medicine*. 2005;5(7):344-50.
231. Sih T. Correlation between respiratory alterations and respiratory diseases due to urban pollution. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;49(Suppl 1):S261-7.
232. Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Mair IW, Magnus P. Otitis media: relationship to tonsillitis, sinusitis and atopic diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996 Apr;35(2):127-41.
233. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Gorski NP, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. *Am J Rhinol*. 2002;16(3):155-60.

234. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauer B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics*. 2002;109(1):E13.
235. Sivasli E, Sirikci A, Bayazyt YA, Gumusburun E, Erbagci H, Bayram M, et al. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. *Surg Radiol Anat*. 2003;24(6):400-5.
236. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):328-34.
237. Ramadan HH, Meek RB, Dawson GS, Spirou GA, Cuff CF, Berrebi AS. Histologic and immunologic observations of viral-induced rhinosinusitis in the mouse. *Am J Rhinol*. 2002;16(1):61-7.
238. Khoury P, Baroody FM, Klemens JJ, Thompson K, Naclerio RM. Effect of montelukast on bacterial sinusitis in allergic mice. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Sep;97(3):329-35.
239. Passariello C, Schippa S, Conti C, Russo P, Poggiali F, Garaci E, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect*. 2006 Mar;8(3):758-66.
240. Rudack C, Hauser U, Wagenmann M, Bachert C, Ganzer U. [Cytokine pattern in various forms of sinusitis]. *Laryngorhinootologie*. 1998;77(1):34-7.
241. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am J Rhinol*. 2005 Jan-Feb;19(1):1-6.
242. Min YG, Lee KS. The role of cytokines in rhinosinusitis. *J Korean Med Sci*. 2000;15(3):255-9.
243. Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, Spiteri MA. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. *J Biol Chem*. 2003 Apr 4;278(14):11954-61.
244. Engquist S, Lundberg C, Venge P. Granulocyte proteases in human maxillary sinus secretions. *Scand J Infect Dis*. 1983;15(1):119-23.
245. Westrin KM, Stierna P, Soderlund K. Microorganisms and leukocytes in purulent sinusitis: a symbiotic relationship in metabolism. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:18-21.
246. Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(3):185-90.
247. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995 May-Jun;107(1-3):106-8.
248. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(9):1186-91.
249. Roseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252 Suppl 1:S61-3.
250. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989 Mar 10;56(5):839-47.
251. Papi A, Johnston SL. Respiratory epithelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 and its up-regulation by rhinovirus infection via NF-kappaB and GATA transcription factors. *J Biol Chem*. 1999 Oct 15;274(42):30041-51.
252. Sarin S, Udem B, Sanico A, Toggias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):999-1016.
253. Tai CF, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(1):11-9.
254. Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 1990;110(5-6):450-8.
255. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;106(4):416-21.
256. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology*. 2002;40(4):173-8.
257. Muluk NB, Koc C, Atasoy P. Localization of T cells and subtypes in the paranasal sinus and turbinate mucosa in patients with chronic sinusitis. *Journal of Otolaryngology*. 2004;33(4):235-42.
258. Kim J, Myers AC, Chen L, Pardoll DM, Truong-Tran QA, Lane AP, et al. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Sep;33(3):280-9.
259. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson RL. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(9):1102-5.
260. Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PA. Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(3):131-4.
261. Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, Huang C. Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(6):313-7.
262. Bernardes JF, Shan J, Tewfik M, Hamid Q, Frenkiel S, Eidelman DH. Protein nitration in chronic sinusitis and nasal polyposis: Role of eosinophils. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2004;131(5):696-703.
263. Citardi MJ, Song W, Batra PS, Lanza DC, Hazen SL. Characterization of oxidative pathways in chronic rhinosinusitis and sinonasal polyposis. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(3):353-9.
264. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(2):206-12.
265. Hafidh M, Harney M, Kane R, Donnelly M, Landers R, Smyth D. The role of fungi in the etiology of chronic rhinosinusitis: A prospective study. *Auris Nasus Larynx*. 2006 Oct 26.
266. Ragab A, Clement P, Vincken W. Correlation between the cytology of the nasal middle meatus and BAL in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2005;43(1):11-7.
267. Lindsay R, Slaughter T, Britton-Webb J, Mog SR, Conran R, Tadros M, et al. Development of a murine model of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(5):724-30.
268. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines IG, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: Detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1580-5.
269. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006 Nov;61(11):1280-9.
270. Polzehl D, Weschta M, Podbielski A, Riechelmann H, Rimek D. Fungal culture and PCR in nasal lavage samples of patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Medical Microbiology*. 2005;54(1):31-7.
271. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy*. 2004 Jun;59(6):606-12.
272. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1086-92.
273. Carney AS, Tan LW, Adams D, Varelias A, Ooi EH, Wormald PJ. Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis, and chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):145-9.
274. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis—need for further classification? *Inflamm Res*. 2004 Mar;53(3):111-7.
275. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy*. 2004;59(6):606-12.
276. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis - Need for further classification? *Inflammation Research*. 2004;53(3):111-7.
277. Seiberling KA, Grammer L, Kern RC. Chronic rhinosinusitis and Superantigens. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005;

- 38(6):1215-36.
278. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 1998;53(1):2-13.
279. Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proud D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 1):395-400.
280. Nonoyama T, Harada T, Shinogi J, Yoshimura E, Sakakura Y. Immunohistochemical localization of cytokines and cell adhesion molecules in maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2000;27(1):51-8.
281. Demoly P, Crampette L, Mondain M, Enander I, Jones I, Bousquet J. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(6):672-5.
282. Takeuchi K, Yuta A, Sakakura Y. Interleukin-8 gene expression in chronic sinusitis. *Am J Otolaryngol*. 1995;16(2):98-102.
- Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H, Ikeda K, Nakabayashi S,
283. Shimomura A, et al. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):659-70.
284. Persson CGA EJ, Andersson M, et al. Epithelium, microcirculation and eosinophils - new aspects of the allergic airway in vivo. *Allergy*. 1997;52:241.
285. Xu R, Xu G, Shi J, Wen W. A correlative study of NF-kappaB activity and cytokines expression in human chronic nasal sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2006 Oct 11:1-6.
286. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Primary role of growth-related oncogene-a and granulocyte chemotactic protein-2 as neutrophil chemoattractants in chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006;36(6):748-59.
287. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2005;115(4):684-6.
288. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2005;115(6):1189-96.
289. Furukido K, Takeno S, Ueda T, Yajin K. Cytokine profile in paranasal effusions in patients with chronic sinusitis using the YAMIK sinus catheter with and without betamethasone. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(1):50-4.
290. Liu T, Wang BQ, Yang PC. A possible link between sinusitis and lower airway hypersensitivity: the role of Staphylococcal enterotoxin B. *Clin Mol Allergy*. 2006;4:7.
291. Damm M, Quante G, Rosenbohm J, Rieckmann R. Proinflammatory effects of Staphylococcus aureus exotoxin B on nasal epithelial cells. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Feb;134(2):245-9.
292. Vandermeer J, Sha Q, Lane AP, Schleimer RP. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of messenger RNA for complement cascade components and toll-like receptors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Dec;130(12):1374-80.
293. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):138-44.
294. Elhini A, Abdelwahab S, Ikeda K. Th1 and Th2 cell population in chronic ethmoidal rhinosinusitis: A chemokine receptor assay. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1272-7.
295. Lee JH, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ, et al. Up-regulation of chemokine ligand 20 in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;132(5):537-41.
296. Toppila-Salmi SK, Myller JP, Torkkeli TVM, Muhonen JV, Renkonen JA, Rautiainen ME, et al. Endothelial L-selectin ligands in sinus mucosa during chronic maxillary rhinosinusitis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2005;171(12):1350-7.
297. Perez-Novo CA, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Expression of eicosanoid receptors subtypes and eosinophilic inflammation: implication on chronic rhinosinusitis. *Respir Res*. 2006;7:75.
298. Watelet JB CC, Perez-Novo C, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. TGF-beta 1 in remodeling of nasal tissue: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2003;in press.
299. Watelet JB BC, Claeys C, van Cauwenberge P. Matrix Metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIM-1: expression in chronic sinusitis versus nasal polyposis. *Allergy*. 2003;in press.
300. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Neutrophil-derived metalloproteinase-9 predicts healing quality after sinus surgery. *Laryngoscope*. 2005;115(11):56-61.
301. Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C. Transforming growth factor beta1 in nasal remodeling: Differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(5):267-72.
302. Lu X, Liu Z, Cui Y. [The protein expression difference of transforming growth factor beta1, matrix metalloproteinases 1,7,9 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 between chronic rhinosinusitis, nasal polyps and normal mucosa tissues]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2005 Jul;19(14):633-5.
303. Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen*. 2004 Jul-Aug;12(4):412-8.
304. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Cervin A. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2004 Feb;114(2):286-90.
305. Lin A, Busaba NY. Staphylococcus aureus and endoscopic sinus surgery. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 2006;14(1):19-22.
306. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Wound healing after paranasal sinus surgery: Neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology*. 2006;48(2):174-81.
307. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):981-3.
308. Lal D, Baroody FM, Weitzel EK, DeTineo M, Naclerio RM. Total IgE levels do not change 1 year after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy & Immunology*. 2006;139(2):146-8.
309. Wang C, Dong Z, Guan G, Yang Z. [Expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in epithelial cell of nasal mucosa is upregulated through Toll-like receptor-4]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004 May;18(5):268-9.
310. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy*. 2006;61(6):717-24.
311. Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy*. 2006 Jun;61(6):665-70.
312. Baraniuk JN. Neurogenic mechanisms in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(3):252-61.
313. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache*. 2006;46(1):24-33.
314. Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;130(6):747-52.
315. Viswanathan H, Brownlee IA, Pearson JP, Carrie S. MUC5B secretion is up-regulated in sinusitis compared with controls. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):554-7.
316. Ali MS, Hutton DA, Wilson JA, Pearson JP. Major secretory mucin expression in chronic sinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(3):423-8.



317. Lee HM, Kim DH, Kim JM, Lee SH, Hwang SJ. MUC8 mucin gene up-regulation in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Aug;113(8):662-6.
318. Martinez-Anton A, Debolos C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, et al. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. *Clin Exp Allergy*. 2006 Apr;36(4):448-57.
319. Martinez-Anton A, Roca-Ferrer J, Mullol J. Mucin gene expression in rhinitis syndromes. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2006;6(3):189-97.
320. Pena A. [A medical history of Bernardo O' Higgins (1778-1842)]. *Rev Med Chil*. 1999;127(7):862-8.
321. Sun D, Matsune S, Ohori J, Fukuiwa T, Ushikai M, Kurono Y. TNF- $\alpha$  and endotoxin increase hypoxia-induced VEGF production by cultured human nasal fibroblasts in synergistic fashion. *Auris, Nasus, Larynx*. 2005;32(3):243-9.
322. Hu KH, Lee FP, Cheng YJ, Huang HM. Vascular endothelial growth factor and children featuring nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Jan;71(1):23-8.
323. Lee HM, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ. Upregulation of surfactant protein A in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):328-30.
324. Maniscalco M, Sofia M, Weitzberg E, De Laurentiis G, Stanzola A, Rossillo V, et al. Humming-induced release of nasal nitric oxide for assessment of sinus obstruction in allergic rhinitis: pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2004 Aug;34(8):555-60.
325. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens. *Trends Microbiol*. 2005 Jan;13(1):7-10.
326. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol*. 2002;56:187-209.
327. Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;12(3):185-90.
328. Harvey R, Lund V. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology*. 45(1):3-13 2007.
329. Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66(3):155-8.
330. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(6):377-80.
331. Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(5):452-7.
332. Palmer JN. Bacterial biofilms: Do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005;38(6):1193-201.
333. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;132(3):414-7.
334. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(4):578-82.
335. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(6):991-6.
336. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Use of an in vitro assay for determination of biofilm-forming capacity of bacteria in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):434-8.
337. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116(7):1121-6.
338. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(9):1613-7.
339. Taylor M. Histochemical studies on nasal polypi. *J Laryngol Otol*. 1963;77:326-41.
340. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 1987;103(1-2):137-44.
341. Mygind N LT. Nasal Polyposis: an inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard; 1997.
342. Stoop AB, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(2):616-22.
343. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge Pl. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol*. 2000;14(5):279-90.
344. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PG, Vroom TM. Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;93(12):66-72.
345. Hao J, Pang YT, Wang DY. Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate. *Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2006;134(2):267-75.
346. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol*. 2006 Jul-Aug;20(4):445-50.
347. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Schleimer RP, Suh LA, Harris K, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived Cd4+and CD8+ T cells. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):534-9.
348. Conley DB, Tripathi A, Ditto AM, Reid K, Grammer LC, Kern RC. Chronic sinusitis with nasal polyps: Staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(5):273-8.
349. Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1131-2.
350. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(2):160-3.
351. Sobol SE, Christodoulou P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(11):1295-8.
352. Haas N, Hamann K, Grabbe J, Niehus J, Kunkel G, Kolde G, et al. Demonstration of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on Langerhans' cells of diseased nasal mucosa. *Allergy*. 1997;52(4):436-9.
353. Loesel LS. Immunopathologic study of chronic sinusitis: a proposal for atopic and non-atopic IgE-activated mast cell allergic inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(5 Pt 1):447-52.
354. Drake-Lee A, Price J. Mast cell ultrastructure in the inferior turbinate and stroma of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1997;111(4):340-5.
355. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, Ptasinska A, Jankowski A, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy*. 2005;60(5):631-7.
356. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *Laryngoscope*. 2003;113(8):1374-7.
357. Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, et al. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *International Archives of Allergy & Immunology*. 2006;140(3):205-14.
358. Watanabe K, Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Jun;113(6):465-73.
359. Seong JK, Koo JS, Lee WJ, Kim HN, Park JY, Song KS, et al. Upregulation of MUC8 and downregulation of MUC5AC by inflammatory mediators in human nasal polyps and cultured nasal epithelium. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(4):401-7.



360. Chen PH, Fang SY. The expression of human antimicrobial peptide LL-37 in the human nasal mucosa. *Am J Rhinol.* 2004 Nov-Dec;18(6):381-5.
361. Jahnsen FL, Brandtzaeg P, Haye R, Haraldsen G. Expression of functional VCAM-1 by cultured nasal polyp-derived microvascular endothelium. *Am J Pathol.* 1997;150(6):2113-23.
362. Wittekindt C, Hess A, Bloch W, Sultanic S, Michel O. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259(6):294-8.
363. Gosepath J, Brieger J, Lehr HA, Mann WJ. Expression, localization, and significance of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in nasal polyps. *American Journal of Rhinology.* 2005;19(1):7-13.
364. Chen PH, Fang SY. Expression of human beta-defensin 2 in human nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004 May;261(5):238-41.
365. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Suh LA, Harris KE, Paniagua MC, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis II: analysis of T-cell receptor V beta domains in nasal polyps. *Am J Rhinol.* 2006 Jul-Aug;20(4):451-5.
366. Ramanathan M, Jr., Lee WK, Dubin MG, Lin S, Spannhake EW, Lane AP. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol.* 2007 Jan-Feb;21(1):110-6.
367. Denburg JA, Otsuka H, Ohnisi M, Ruhno J, Bienenstock J, Dolovich J. Contribution of basophil/mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987;82(3-4):321-6.
368. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(7):607-15.
369. Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991;5(6):505-10.
370. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(4):307-17.
371. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol.* 1997;158(8):3902-8.
372. Ming YG LC, Rhee CS, et al. Inflammatory cytokine expression on nasal polyps developed in allergic and infectious rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;117:302.
373. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107(8):665-70.
374. Wagenmann M G-AM, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(Supplement):S210.
375. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van Der Heyden J, Franssen L, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy.* 2003;58(5):371-9.
376. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology.* 1997;35(4):171-4.
377. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol.* 1999;163(3):1545-51.
378. Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger EO. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology.* 2006;44(2):145-50.
379. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, Pujols L, Valero A, Xaubet A, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocytemacrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clin Exp Allergy.* 2006 Jan;36(1):52-8.
380. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope.* 2000;110(8):1353-7.
381. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med.* 1994;180(1):371-6.
382. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(6):624-32.
383. Tingsgaard PK, Bock T, Larsen PL, Tos M. Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1999;119(3):362-8.
384. Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med.* 1998;188(9):1621-32.
385. Baenkler HW, Schafer D, Hosemann W. Eicosanoids from biopsy of normal and polypous nasal mucosa. *Rhinology.* 1996;34(3):166-70.
386. Klapan I, Culo F, Culig J, Bukovec Z, Simovic S, Viseslav C, et al. Arachidonic acid metabolites and sinonasal polyposis. I. Possible prognostic value. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(6):396-402.
387. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska B, Soja J, Sheller J, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1608-14.
388. Kowalski ML, Sliwiska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91(2):580-98.
389. Adamjee J, Suh HJ, Park HS, Choi JH, Penrose JF, Lam BK, et al. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. *Journal of Pathology.* 2006;209(3):392-9.
390. Kedda MA, Shi J, Duffy D, Phelps S, Yang I, O' Hara K, et al. Characterization of two polymorphisms in the leukotriene C4 synthase gene in an Australian population of subjects with mild, moderate, and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):889-95.
391. Chao SS, Graham SM, Brown CL, Kline JN, Hussain I. Cysteinyl leukotriene 1 receptor expression in nasal polyps. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2006;115(5):394-7.
392. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med.* 2002;347(19):1493-9.
393. Figueroa DJ, Borish L, Baramki D, Philip G, Austin CP, Evans JF. Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signalling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2003 Oct;33(10):1380-8.
394. MacLough JA, Murphy RC. Transcellular metabolism of neutrophil-derived leukotriene A4 by human platelets. A potential cellular source of leukotriene C4. *J Biol Chem.* 1988 Jan 5;263(1):174-81.
395. Mullol J, Fernandez-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benitez P, et al. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(5):824-30.
396. Gosepath J, Brieger J, Gletsou E, Mann WJ. Expression and localization of cyclooxygenases (Cox-1 and Cox-2) in nasal respiratory mucosa. Does Cox-2 play a key role in the immunology of nasal polyps? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):114-8.
397. Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Adv Immunol.* 1996;62:167-215.
398. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):291-6.

399. Pinto S, Gallo O, Polli G, Boccuzzi S, Paniccia R, Brunelli T, et al. Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite generation in nasal polyps. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(6):533-7.
400. Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, Corrigan CJ, Lee TH. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced Eprostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2006;117(2):312-8.
401. Xue L, Gyles SL, Wettley FR, Gazi L, Townsend E, Hunter MG, et al. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol*. 2005 Nov 15;175(10):6531-6.
402. Nantel F, Fong C, Lamontagne S, Wright DH, Giaid A, Desrosiers M, et al. Expression of prostaglandin D synthase and the prostaglandin D2 receptors DP and CRTH2 in human nasal mucosa. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2004 Jan;73(1-2):87-101.
403. McMahon B, Godson C. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Feb;286(2):F189-201.
404. Maddox JF, Serhan CN. Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *J Exp Med*. 1996 Jan 1;183(1):137-46.
405. Edenius C, Kumlin M, Bjork T, Anggard A, Lindgren JA. Lipoxin formation in human nasal polyps and bronchial tissue. *FEBS Lett*. 1990;272(1-2):25-8.
406. Chu HW, Balzar S, Westcott JY, Trudeau JB, Sun Y, Conrad DJ, et al. Expression and activation of 15-lipoxygenase pathway in severe asthma: relationship to eosinophilic phenotype and collagen deposition. *Clin Exp Allergy*. 2002 Nov;32(11):1558-65.
407. Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, et al. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J*. 2000 Jul;16(1):44-9.
408. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):54-60.
409. Kanai K, Asano K, Hisamitsu T, Suzaki H. Suppression of matrix metalloproteinase production from nasal fibroblasts by macrolide antibiotics in vitro. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):671-8.
410. Parikh A, Scadding GK, Gray P, Belvisi MG, Mitchell JA. High levels of nitric oxide synthase activity are associated with nasal polyp tissue from aspirin-sensitive asthmatics. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(3):302-5.
411. Donovan R, Johansson SG, Bennich H, Soothill JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1970;37(2):154-66.
412. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Mar;133(3):255-60.
413. Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, et al. Immunoglobulin E to *Staphylococcal* and *Streptococcal* Toxins in Patients with Chronic Sinusitis/Nasal Polyposis. *Laryngoscope*. 2004 Oct; 114(10):1822-6.
414. Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific immunoglobulin E for *staphylococcal* enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004 Aug;34(8):1270-5.
415. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis [6]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(4):981-3.
416. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy*. 2005;60(1):71-9.
417. Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY. *Staphylococcal* toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol*. 1999;112(2):171-6.
418. Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol*. 1996;8(10):1503-10.
419. Roben PW, Salem AN, Silverman GJ. VH3 family antibodies bind domain D of *staphylococcal* protein A. *J Immunol*. 1995;154(12):6437-45.
420. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy*. 2002;57(6):480-7.
421. Herz U, Ruckert R, Wollenhaupt K, Tschernig T, Neuhaus-Steinmetz U, Pabst R, et al. Airway exposure to bacterial superantigen (SEB) induces lymphocyte-dependent airway inflammation associated with increased airway responsiveness--a model for non-allergic asthma. *Eur J Immunol*. 1999 Mar;29(3):1021-31.
422. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Clin Exp Allergy*. 2006 Aug;36(8):1063-71.
423. Rohde G, Gevaert P, Holtappels G, Borg I, Wiethege A, Arinir U, et al. Increased IgE-antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in patients with COPD. *Respir Med*. 2004 Sep;98(9):858-64.
424. Carrabino S, Carpani D, Livraghi A, Di Cicco M, Costantini D, Copreni E, et al. Dysregulated interleukin-8 secretion and NFkappaB activity in human cystic fibrosis nasal epithelial cells. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2006;5(2):113-9.
425. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, Gevaert P, De Belder T, Verhasselt B, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: A differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(4):467-72.
426. Hauber HP, Manoukian JJ, Nguyen LH, Sobol SE, Levitt RC, Holroyd KJ, et al. Increased expression of interleukin-9, interleukin-9 receptor, and the calcium-activated chloride channel hCLCA1 in the upper airways of patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2003;113(6):1037-42.
427. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax*. 1995;50(3):270-4.
428. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr;107(4):607-14.
429. Lane AP, Truong-Tran QA, Myers A, Bickel C, Schleimer RP. Serum amyloid A, properdin, complement 3, and toll-like receptors are expressed locally in human sinonasal tissue. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(1):117-23.
430. Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975-83.
431. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl*. 1989;8:59-64.
432. McFadden EA, Kany RJ, Fink JN, Toohill RJ. Surgery for sinusitis and aspirin triad. *Laryngoscope*. 1990;100(10 Pt 1):1043-6.
433. Kowalski ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax*. 2000;55(Suppl 2):S84-6.
434. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):773-86; quiz 87-8.
435. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J*. 1975;1(5949):67-9.
436. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojciechowska B, Poniatowska M. Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(7):807-14.

437. Nasser S, Christie PE, Pfister R, Sousa AR, Walls A, Schmitz-Schumann M, et al. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Thorax*. 1996 Jan;51(1):64-70.
438. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Dec;94(6 Pt 1):1046-56.
439. Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):65-9.
440. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: An update. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2005;5(6):463-71.
441. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, DuBuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy*. 2005;60(1):80-5.
442. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy*. 1998;28(9):1145-52.
443. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Till SJ, Darby Y, et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J*. 1999;14(3):610-5.
444. Pods R, Ross D, van Hulst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy*. 2003 Nov;58(11):1165-70.
445. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(6):493-500.
446. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(1):1-6.
447. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Dembinska-Kiec A, Czerniawska-Mysik G. Aspirin-sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. *Pharmacol Res Commun*. 1977;9(5):415-25.
448. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):391-8.
449. Pujols L, Mullol J, Alobid I, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Picado C. Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 10;114(4):814-9.
450. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benitez P, et al. Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy*. 2003;58(2):122-6.
451. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. *Rhinol Suppl*. 1989;8:15-24.
452. Jung TT, Juhn SK, Hwang D, Stewart R. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope*. 1987;97(2):184-9.
453. Gray PA, Warner TD, Vojnovic I, Del Soldato P, Parikh A, Scadding GK, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase and lipoxygenase activity in whole blood from aspirin-sensitive asthmatics vs healthy donors. *Br J Pharmacol*. 2002 Dec;137(7):1031-8.
454. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Archives of Otolaryngology --Head & Neck Surgery*. 2006;132(6):579-87.
455. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol*. 1988 Mar-Apr;105(3-4):343-9.
456. Williams JW, Jr., Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 1;117(9):705-10.
457. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;167:17-21.
458. Spector SL, Bernstein IL, Li JT, Berger WE, Kaliner MA, Schuller DE, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Dec;102(6 Pt 2):S107-44.
459. Damm M, Quante G, Jungehuesling M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112(2):310-5.
460. O' Hara J, Jones NS. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology*. 2006 Dec;44(4):270-3.
461. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(11):1175-9.
462. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 3):24-8.
463. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
464. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res*. 1993;2(6):369-95.
465. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41-7.
466. Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol*. 1993;18(1):19-22.
467. Sipila J, Suonpaa J, Laippala P. Sensation of nasal obstruction compared to rhinomanometric results in patients referred for septoplasty. *Rhinology*. 1994;32(3):141-4.
468. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. *Clin Otolaryngol*. 1997;22(3):260-2.
469. Hirschberg A, Rezek O. Correlation between objective and subjective assessments of nasal patency. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1998;60(4):206-11.
470. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology*. 2003;41(2):65-8.
471. Jones AS, Willatt DJ, Durham LM. Nasal airflow: resistance and sensation. *J Laryngol Otol*. 1989;103(10):909-11.
472. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol*. 1983 Aug;97(8):705-9.
473. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Barreto SM, Szalai JP, Zamel N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol*. 1994 Dec;23(6):454-8.
474. Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. *Am J Rhinol*. 1998;12(5):345-52.
475. Ostberg B, Winther B, Borum P, Mygind N. Common cold and high-dose ipratropium bromide: use of anticholinergic medication as an indicator of reflex-mediated hypersecretion. *Rhinology*. 1997 Jun;35(2):58-62.
476. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol*. 1983 Aug;8(4):273-6.
477. Amore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology*. 1983;21(1):49-54.
478. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J*. 1989;68(4):316, 22-8.
479. Simola M. Allergic and non-allergic rhinitis: a long-term clinical follow-up study. Helsinki: Helsinki University; 2001.



480. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):83-9.
481. Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med*. 1992 Sep-Oct;7(5):481-5.
482. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology*. 2003 Dec;41(4):193-200.
483. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Feb;88(2):223-6.
484. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy*. 1988 Jan;18(1):29-37.
485. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):387-90.
486. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(1):12-7.
487. Metson R, Gliklich RE. Clinical outcome of endoscopic surgery for frontal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(10):1090-6.
488. Hoffman SR, Mahoney MC, Chmiel JF, Stinziano GD, Hoffman KN. Symptom relief after endoscopic sinus surgery: an outcomes-based study. *Ear Nose Throat J*. 1993;72(6):413-4, 9-20.
489. Annamalai S, Kumar NA, Madkour MB, Sivakumar S, Kubba H. An association between acquired epiphora and the signs and symptoms of chronic rhinosinusitis: A prospective case-control study. *American Journal of Rhinology*. 2003;17(2):111-4.
490. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183-4.
491. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol*. 1995;20(1):26-30.
492. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(1):72-6.
493. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(6):595-600.
494. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol*. 1996;110(9):847-9.
495. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107(12 Pt 1):1586-9.
496. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Mar;122(3):370-3.
497. Casiano RR, Cohn S, Villaluso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1333-7.
498. Joniau S, Vlamincx S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(2):135-40.
499. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: A metaanalysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(1):3-9.
500. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 15;33(10):1668-75.
501. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1976;55(11):905-13.
502. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153(6):1259-64.
503. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology*. 1994;32(3):134-6.
504. Landman MD. Ultrasound screening for sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(2):157-64.
505. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1989;18(1):9-11.
506. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Malmberg CH. A-mode ultrasound in the diagnosis of chronic polypous sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(8):916-20.
507. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology*. 1998 Mar;36(1):2-6.
508. Kazkayasi M, Karadeniz Y, Arkan OK. Anatomic variations of the sphenoid sinus on computed tomography. *Rhinology*. 2005;43(2):109-14.
509. Erdem G, Erdem T, Miman MC, Ozturan O. A radiological anatomic study of the cribriform plate compared with constant structures. *Rhinology*. 2004 Dec;42(4):225-9.
510. Arkan OK, Unal B, Kazkayasi M, Koc C. The analysis of anterior skull base from two different perspectives: coronal and reconstructed sagittal computed tomography. *Rhinology*. 2005 Jun;43(2):115-20.
511. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. *Rhinology*. 2005 Sep;43(3):210-4.
512. Baumann I, Blumenstock G. Impact of gender on general health-related quality of life in patients with chronic sinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(3):282-7.
513. Friedman WH, Katsantonis GP, Sivore M, Kay S. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1990;100(11):1161-5.
514. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope*. 1992;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
515. Gliklich R, Metson R. A comparison of sinus computed tomography (CT) staging system for outcomes research. *Am J Rhinol*. 1994;8:291-7.
516. Jorgensen RA. Endoscopic and computed tomographic findings in ostiomeatal sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(3):279-87.
517. Gaskins RE. A surgical staging system for chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1992;6:5-12.
518. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol*. 1996;21(1):91-5.
519. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hanley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(6):537-43.
520. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Topham J, Reeves B, Lund V, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):297-302.
521. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: The results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1494-9.
522. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(1):91-6.
523. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(2):175-9.
524. Ashraf N, Bhattacharyya NI. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(5):483-6.
525. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Feb;130(2):171-5.



526. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110(3):301-5.
527. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol.* 1981 Mar-Apr;91(3-4):297-303.
528. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Acta Otolaryngol.* 1984 Mar-Apr;97(3-4):319-23.
529. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(7):335-7.
530. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol.* 1982;35(3):357-9.
531. Rautiainen M, Matsune S, Shima S, Sakamoto K, Hanamura Y, Ohyama M. Ciliary beat of cultured human respiratory cells studied with differential interference microscope and high speed video system. *Acta Otolaryngol.* 1992 Sep;112(5):845-51.
532. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol.* 1994;108(9):749-53.
533. Abdel-Hak B, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart W. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1998;60(4):202-5.
534. Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Berghe H, Cassiman JJ. Contribution of in vitro culture methods for respiratory epithelial cells to the study of the physiology of the respiratory tract. *Eur Respir J.* 1991 Feb;4(2):210-7.
535. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(5):698-701.
536. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope.* 2004 May;114(5):923-30.
537. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology.* 1990;28(3):191-6.
538. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(5):513-8.
539. Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):32-5.
540. Braat JP, Fokkens WJ, Mulder PG, Kianmaneshrad N, Rijntjes E, Gerth van Wijk R. Forced expiration through the nose is a stimulus for NANIPER but not for controls. *Rhinology.* 2000 Dec;38(4):172-6.
541. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol.* 1991;105(10):832-5.
542. Numminen J, Dastidar P, Heinonen T, Karhuketo T, Rautiainen M. Reliability of acoustic rhinometry. *Respir Med.* 2003;97(4):421-7.
543. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol.* 1982;94(1-2):149-56.
544. Grudemo H, Juto JE. Intranasal histamine challenge in normal subjects and allergic rhinitis before and after intranasal budesonide studied with rhinostereometry and micromanipulator-guided laser Doppler flowmetry. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000 Jan-Feb;62(1):33-8.
545. Amooore JE. Odor standards in squeeze bottlekits for matching quality and intensity. *Wat Sci Tech.* 1992;25:1-9.
546. Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol.* 1997;22(4):377-81.
547. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology.* 1998;36(1):15-9.
548. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984;32(3):489-502.
549. Simmen D. Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie.* 1998;77:1-6.
550. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol.* 2003 Oct;28(5):417-9.
551. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996;34(4):222-6.
552. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology.* 2003 Sep;41(3):142-51.
553. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal hyper-responsiveness to histamine, methacholine and phenolamine in patients with perennial non-allergic rhinitis and in patients with infectious rhinitis. *Clin Otolaryngol.* 1991 Apr;16(2):133-7.
554. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy.* 1998;53(2):190-4.
555. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74(4 Pt 2):617-22.
556. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 May;111(5):913-21; quiz 22.
557. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2000 May;15(5):863-9.
558. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J.* 1990 May;3(5):527-34.
559. Schmitz-Schumann M, Schaub E, Virchow C. [Inhalation provocation test with lysine-acetylsalicylic acid in patients with analgetics-induced asthma (author's transl)]. *Prax Klin Pneumol.* 1982 Jan;36(1):17-21.
560. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Aug;84(2):232-41.
561. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-induced Asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy.* 2001 Sep;56(9):899-911.
562. Ortolani C, Miron C, Fontana A, Folco GC, Miodonna A, Montalbetti N, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann Allergy.* 1987 Nov;59(5 Pt 2):106-12.
563. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy.* 1991 Jul;67(1):60-2.
564. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Dahlén B, Dahlén S-E, Picado C, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *J Allergy.* 2007; june in press.
565. Cambau E. [C-reactive protein: general review and role in the study of infections]. *Pathol Biol (Paris).* 1988 Dec;36(10):1232-6.
566. Ahlers AA, Schonheyder HC. [C-reactive protein in patients with infection]. *Ugeskr Laeger.* 1990 Dec 31;153(1):13-6.
567. Hansen JG, Dahler-Eriksen BS. [C-reactive protein and infections in general practice]. *Ugeskr Laeger.* 2000 Apr 24;162(17):2457-60.
568. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):79-84.
569. Winstead W, Barnett SN. Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119(5):486-91.

570. Linder JA, Singer DE, Ancker M, Atlas SJ. Measures of health-related quality of life for adults with acute sinusitis. *J Gen Intern Med.* 2003;18(5):390-401.
571. Salhab M, Matai V, Salam MA. The impact of functional endoscopic sinus surgery on health status. *Rhinology.* 2004 Jun;42(2):98-102.
572. van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of flugrastim treatment. *Am J Rhinol.* 2001;15(4):231-7.
573. Videler WJM, Wreemann VB, Van Der Meulen FW, Knecht PP, Fokkens WJ. Repetitive endoscopic sinus surgery failure: A role for radical surgery? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2006;134(4):586-91.
574. Piccirillo JF ED, Haiduk A et al. Psychometric and clinimetric validity of the 3-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am J Rhinol.* 1995;9:297-306.
575. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems-Which is best? *Clinical Otolaryngology.* 2006;31(2):103-9.
576. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2006;118(1):128-33.
577. Browne J, Hopkins J, Hopkins C, Slack R, van der Meulen J, Lund V, et al. The National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Royal College of Surgeons of England* 2003. 2003.
578. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA, Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. *Student Research Award* 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(6):702-7.
579. Senior BA, Glaze C, Benninger MS. Use of the Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) in rhinologic disease. *Am J Rhinol.* 2001;15(1):15-20.
580. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1991;21(1):77-83.
581. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of Dead Sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope.* 2006;116(6):878-82.
582. Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB, et al. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Quality of Life Research.* 2005;14(5):1375-86.
583. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Trogias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res.* 1998;7(8):693-702.
584. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(1):17-26.
585. Rudnick EF, Mitchell RB. Improvements in quality of life in children after surgical therapy for sinonasal disease. *Otolaryngology -Head & Neck Surgery.* 2006;134(5):737-40.
586. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Quality of life in patients with rhinosinusitis. *J Otolaryngol.* 1999;28(2):108-11.
587. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy.* 2005;60(4):452-8.
588. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(1):104-9.
589. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. *J Laryngol Otol.* 2002;116(3):185-9.
590. Mendolia-Loffredo S, Laud PW, Sparapani R, Loehrl TA, Smith TL. Sex differences in outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope.* 2006;116(7):1199-203.
591. Gliklich RE, Hilinski JM. Longitudinal sensitivity of generic and specific health measures in chronic sinusitis. *Qual Life Res.* 1995;4(1):27-32.
592. Wang PC, Tai CJ, Lin MS, Chu CC, Liang SC. Quality of life in Taiwanese adults with chronic rhino-sinusitis. *Qual Life Res.* 2003;12(4):443-8.
593. Aukema AA, Fokkens WJ. Chronic rhinosinusitis: management for optimal outcomes. *Treat Respir Med.* 2004;3(2):97-105.
594. Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2004 May-Jun;18(3):131-6.
595. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]. *Med Clin (Barc).* 1997;109(1):6-11.
596. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(12):1432-41.
597. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2000;94(5):428-31.
598. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J.* 1997;10(7):1489-95.
599. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2001;95(5):408-14.
600. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):3-22; quiz 3.
601. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;283(4):C1324-31.
602. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem.* 1996;271(16):9550-9.
603. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2003;97(1):90-6.
604. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):59-68.
605. Knutsson PU, Bronnegard M, Marcus C, Stiern P. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of fluticasone and budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(2):655-61.
606. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(1):49-57.
607. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;116(6):1289-95.
608. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology.* 1992;30(2):103-12.
609. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(6):812-23.

610. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(6):598-601.
611. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(4):630-7.
612. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Jr., Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *Jama.* 2001;286(24):3097-105.
613. Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(3):271-8.
614. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desautay A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(6):679-84.
615. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. [Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days]. *Presse Med.* 2004 Mar 13;33(5):303-9.
616. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Jun;101(6 Pt 1):726-31.
617. Cook PR. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb(1):39-56.
618. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology.* 2001;39(2):75-9.
619. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, Planet JF, Christodoulopoulos P, Lamkioued B, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope.* 2002;112(5):858-64.
620. Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, Baudoin C, Guerrier Y. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1986;48(4):226-32.
621. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet.* 1986;2(8503):359-60.
622. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology.* 2004 Jun;42(2):57-62.
623. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sorensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy.* 1975;5(2):159-64.
624. Deuschl H, Drettner B. Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology.* 1977;15(1):17-23.
625. Holopainen E, Grahné B, Malmberg H, Makinen J, Lindqvist N. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982;122:221-8.
626. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol.* 1998;12(3):183-9.
627. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol.* 1993;18(6):524-7.
628. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(3):270-6.
629. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(10):1460-8.
630. Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):94-102.
631. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology.* 2000;38(2):63-5.
632. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;116(6):1275-81.
633. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery.* 2006;132(2):179-85.
634. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Oto-Laryngologica.* 2006;126(6):606-12.
635. Aukema AAC, Mulder PGH, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;115(5):1017-23.
636. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf.* 2003;26(12):863-93.
637. Lund VJ, Preziosi P, Herberg S, Hamoir M, Dubreuil C, Pessey JJ, et al. Yearly incidence of rhinitis, nasal bleeding, and other nasal symptoms in mature women. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):26-31.
638. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol.* 1998;23(1):69-73.
639. Bielory L, Blaiss M, Fineman SM, Ledford DK, Lieberman P, Simons FE, et al. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Apr;96(4):514-25.
640. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Feb;2(1):7-10.
641. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(1-2):140-3.
642. van Camp C, Clement PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology.* 1994;32(1):5-9.
643. Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE, Schmidt M, Theissen P. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(4):517-23.
644. Benitez P, Alobid I, De Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope.* 2006;116(5):770-5.
645. Sean C. Sweetman, Paul S. Blake, Julie M. McGlashan, C. G. Martindale: the complete Drug reference. London: Pharmaceutical Press.
646. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology.* 1982;20(3):149-58.
647. Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology.* 1980;18(1):9-18



648. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20(3):144-8.
649. Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology*. 1985;23(1):49-58.
650. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol*. 1988;102(2):148-51.
651. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poulton RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy*. 2004 Sep;34(9):1395-400.
652. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43(1):2-10.
653. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther*. 1999 Sep;83(3):153-79.
654. Licata AA. Systemic effects of fluticasone nasal spray: report of 2 cases. *Endocr Pract*. 2005 May-Jun;11(3):194-6.
655. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr*. 2006;53:101-10.
656. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology*. 1998 Sep;36(3):128-32.
657. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 1;166(5):691-5.
658. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj*. 1996;313(7053):325-9.
659. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet*. 1997;349(9053):683-7.
660. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C. Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol*. 1970;70(1):71-6.
661. hCars O. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Steering an appropriate course: principles to guide antibiotic choice. *Respir Med*. 2001;95(Suppl A):S20-5; discussion S6-7.
662. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *Jama*. 1995;273(3):214-9.
663. Murray JJ, Empanaza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):194-200.
664. Polonovski JM, El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults: Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. [French]. *Presse Medicale*. 2006;35(11):33-8.
665. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(1):10-7.
666. Gehanno P, Berche P, Hercot O, D' Arras L, Cabrillac-Rives S, Derobert E, et al. Efficiency of a four-day course of pristinamycin compared to a five-day course of cefuroxime axetil for acute bacterial maxillary sinusitis in adult outpatients. [French]. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2004;34(7):293-302.
667. Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM. Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology: A multicenter, randomized, double-blind study. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(12):2026-33.
668. Riffer E, Spiller J, Palmer R, Shortridge V, Busman TA, Valdes J. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: A randomized, investigator-blinded study. *Current Medical Research & Opinion*. 2005;21(1):61-70.
669. Keating KN, Friedman HS, Peretto EM. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: A retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. *Current Medical Research & Opinion*. 2006;22(2):327-33.
670. Jareoncharri P, Bunnag C, Foonant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifueungfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004 Mar;42(1):23-9.
671. Murray JJ, Empanaza P, Lesinskas E, Tawdrous M, Breen JD, Marple BF. Editorial commentary: Dilemma in trial design: Do current study designs adequately evaluate effectiveness antibiotic in ABRs? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):200-1.
672. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D' Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *Journal of Family Practice*. 2005;54(2):144-51.
673. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple Before, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Nov;135(5 Suppl):S31-80.
674. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc*. 1997;18(3):169-75.
675. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(6):303-12.
676. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40(Suppl 1):8-15.
677. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother*. 2002;14(5):508-17.
678. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993;2(5):497-503.
679. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;525:73-8.
680. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182(2):115-24.
681. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(12):1392-400.
682. Gandhi A, Brodsky L, Ballow M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc*. 1993;14(1):37-43.
683. Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(4):907-11.
684. Khair OA, Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Vacheron F, Wise R, et al. Lung concentrations of telithromycin after oral dosing Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells Effect of erythromycin on Haemophilus influenzae endotoxin-Induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human



- Bronchial epithelial cells. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(6):837-40.
685. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 1995 Sep;8(9):1451-7.
686. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope.* 1997;107(12 Pt 1):1661-6.
687. Miyanojima T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope.* 2000;110(1):126-31.
688. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;539:71-5.
689. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(1):83-92.
690. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol.* 1995;109(1):24-6.
691. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006 Feb;116(2):189-93.
692. Fombeur JP, Barrault S, Koubbi G, Laurier JN, Ebbo D, Lecomte F, et al. Study of the efficacy and safety of ciprofloxacin in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy.* 1994;40(Suppl 1):24-8.
693. Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV, et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J.* 1993;86(3):329-33.
694. Pakes GE, Graham JA, Rauch AM, Collins JJ. Cefuroxime axetil in the treatment of sinusitis. A review. *Arch Fam Med.* 1994;3(2):165-75.
695. Mosges R, Spaeth J, Berger K, Dubois F. Topical treatment of rhinosinusitis with fusafungine nasal spray. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in 20 patients. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(12):877-83.
696. Wahl KJ, Otsuji A. New medical management techniques for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(1):27-32.
697. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *Laryngoscope.* 1999;109(4):668-70.
698. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(3):265-9.
699. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(9):648-52.
700. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005 Feb 12-18;365(9459):579-87.
701. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope.* 1993;103(1 Pt 1):6-9.
702. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. [Alphamimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography]. *Digitale Bilddiag.* 1990;10(2):46-50.
703. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koolewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J.* 2000;16(3):437-44.
704. Westerveld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymetazoline and xylometazoline. *Eur J Pharmacol.* 1995;291(1):27-31.
705. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope.* 2002;112(2):320-5.
706. Wiklund L, Stiern P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;515:57-64.
707. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1996;35(9):457-60.
708. Pneumatikos I, Konstantonis D, Dragoumanis C, Danielides V, Bouros D. Preventing nosocomial sinusitis in the ICU: Reply to van Zanten et al. [12]. *Intensive Care Medicine.* 2006;32(9):1452-3.
709. Otten FW. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997;51(3):173-5.
710. Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D, Bonfils P, Trotoux J. [Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomodensitometric images of nasosinus polyposis?]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1993;110(5):277-80.
711. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Oto-Laryngologica.* 2006;126(3):288-90.
712. Graf P, Enderal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Oct;125(10):1128-32.
713. Glazener F, Blake K, Gradman M. Bradycardia, hypotension, and near-syncope associated with Afrin (oxymetazoline) nasal spray. *N Engl J Med.* 1983 Sep 22;309(12):731.
714. Montalban J, Ibanez L, Rodriguez C, Lopez M, Sumalla J, Codina A. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 Apr;52(4):541-3.
715. Loewen AH, Hudon ME, Hill MD. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray. *Cmaj.* 2004 Sep 14;171(6):593-4.
716. Zavala JA, Pereira ER, Zetola VH, Teive HA, Novak EM, Werneck LC. Hemorrhagic stroke after naphazoline exposition: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Sep;62(3B):889-91.
717. Van Bever HP, Bosmans J, Stevens WJ. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy.* 1987;42(1):33-6.
718. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. [Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo]. *Minerva Pediatr.* 1988;40(11):649-52.
719. Szmeja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol Pol.* 1997;51(5):480-6.
720. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 1997;52(6):650-5.
721. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in post-catarhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. *Rhinology.* 1989;27(4):251-5.
722. Bhattacharyya NI. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17(1):27-32.
723. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 1998;112(11):1042-6.
724. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(2):419-33.
725. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(2):90-7; quiz 7-101.

726. Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S. Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear Nose Throat J*. 2000 Apr;79(4):278-80, 82, 84-5.
727. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol*. 2003;17(1):1-8.
728. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6):862-6.
729. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear, Nose, & Throat Journal*. 2004;83(10):692-5.
730. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2005;115(1):125-31.
731. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1122-8.
732. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: A double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope*. 2005;115(10 Pt 1):1793-9.
733. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 2002;116(4):261-3.
734. Corradini C, Del Ninno M, Buonomo A, Nucera E, Paludetti G, Alonzi C, et al. Amphotericin B and lysine acetylsalicylate in the combined treatment of nasal polyposis associated with mycotic infection. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2006;16(3):188-93.
735. Hartsel SC, Benz SK, Ayenew W, Bolard J. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> selectivity of the permeability pathways induced through sterol-containing membrane vesicles by amphotericin B and other polyene antibiotics. *Eur Biophys J*. 1994;23(2):125-32.
736. Yang YL, Li SY, Cheng HH, Lo HJ. The trend of susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species from 1999 to 2002 in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2005;5:99.
737. Barker KS, Crisp S, Wiederhold N, Lewis RE, Bareither B, Eckstein J, et al. Genome-wide expression profiling reveals genes associated with amphotericin B and fluconazole resistance in experimentally induced antifungal resistant isolates of *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Aug;54(2):376-85.
738. Rogers TR. Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact? *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Jun;27 Suppl 1:7-11.
739. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. [Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin)]. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(8):622-7.
740. Serrano E, Demanez JP, Morgon A, Chastang C, Van Cauwenberge P. Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of *Kp* (Ribomunyl) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(8):372-5.
741. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27(11):530-4.
742. Jyonouchi H, Sun S, Kelly A, Rimell FL. Effects of exogenous interferon gamma on patients with treatment-resistant chronic rhinosinusitis and dysregulated interferon gamma production: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(5):563-9.
743. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(6):359-71.
744. Davidson R, Peloquin L. Anti-inflammatory effects of the macrolides. *J Otolaryngol*. 2002;31(Suppl 1):S38-40.
745. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and Buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope*. 1997;107(4):500-3.
746. Adam P, Stiffman M, Blake RL, Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7(1):39-43.
747. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephradine and erythromycinestolate with and without irrigation. *Acta Otolaryngol*. 1975;79(5-6):466-72.
748. Bachmann G, Hommel G, Michel OI. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(10):537-41.
749. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 1999;37(1):29-32.
750. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract*. 2002;51(12):1049-55.
751. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):602-5.
752. Levine HL, Cordray S, Miner LA. Use of Dead Sea salt solution for chronic rhinitis and rhinosinusitis. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2006;17(2):147-50.
753. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):191-6.
754. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? *J Laryngol Otol*. 1996;110(10):926-8.
755. Maes JJ, Clement PA. The usefulness of irrigation of the maxillary sinus in children with maxillary sinusitis on the basis of the Water's X-ray. *Rhinology*. 1987;25(4):259-64.
756. Neher A, Fischer H, Appenroth E, Lass-Flörl C, Mayr A, Gschwendtner A, et al. Tolerability of N-chlorotaurine in chronic rhinosinusitis applied via yamick catheter. *Auris, Nasus, Larynx*. 2005;32(4):359-64.
757. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996;24(1):13-8.
758. Baudoin T, Kalogjera L, Hat JI. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(2):307-11.
759. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(1):62-6.
760. Sancho R, Lucena C, Macho A, Calzado MA, Blanco-Molina M, Minassi A, et al. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol*. 2002;32(6):1753-63.
761. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):754-61.
762. Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin Exp Allergy*. 1991 Sep;21(5):595-600.
763. Riechelmann H, Davris S, Bader D. [Treatment of perennial allergic rhinopathy with capsaicin]. *Hno*. 1993 Oct;41(10):475-9.
764. Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by 765. frusemide. *Thorax*. 1997 Oct;52(10):861-5.
765. Yates DH, O' Connor BJ, Yilmaz G, Aikman S, Worsdell M, Barnes PJ, et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):2173-5.

766. Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled frusemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Thorax*. 1995 Jun;50(6):677-9.
767. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(6):656-9.
768. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(8):767-71.
769. Loehrl TA, Smith TL, Merati A, Torrico-Brusky L, Hoffman RG, Toohill RJ. Pharyngeal pH probe findings in patients with postnasal drainage. *Am J Rhinol*. 2005 Jul-Aug;19(4):340-3.
770. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med*. 2003;115(Suppl 3A):81S-9S.
771. Yuengsrigul A, Chin TW, Nussbaum E. Immunosuppressive and cytotoxic effects of furosemide on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt 1):559-66.
772. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(7):831-6.
773. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1999;13(3):197-202.
774. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004823.
775. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1187-94.
776. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2005;114(12 I):941-5.
777. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1385-91.
778. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(1):18-20, 4-5.
779. Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(8):604-6, 8, 13, passim.
780. Mostafa BE, Abdel HH, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(3):148.
781. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Oct;98(4):751-8.
782. Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2):159-68.
783. Mardiney M, Borish L. Aspirin desensitization for chronic hyperplastic sinusitis, nasal polyposis, and asthma triad. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(10):1287.
784. Nucera E, Schiavino D, Milani A, Del Ninno M, Misuraca C, Buonomo A, et al. Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies. *Thorax*. 2000;55(Suppl 2):S75-8.
785. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol*. 1995;20(6):561-3.
786. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: A controlled trial. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1385-90.
787. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner Mdl. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis: data from a population-based survey. *Chest*. 2001;120(5):1461-7.
788. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtilol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(1):23-7.
789. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, et al. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine*. 2002;9(7):589-97.
790. Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope*. 1992;102(11):1225-8.
791. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1133-41.
792. Settigan GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):231-6.
793. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114(11 I):1932-5.
794. Eichel BS. A proposal for a staging system for hyperplastic rhinosinusitis based on the presence or absence of intranasal polyposis. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(4):262-5, 8.
795. Cook PR, Nishioka GJ, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with normal computed tomography scans. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):505.
796. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004458.
797. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(1):5-9.
798. Wasserman JM, Wynn R, Bash TS, Rosenfeld RM. Levels of evidence in otolaryngology journals. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;134(5):717-23.
799. McLeod RS. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg*. 1999 Dec;23(12):1210-4.
800. Lund VJ, MacKay IS. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med*. 1994;87(2):70-2.
801. Marks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 1997;11(3):187-91.
802. Wang PC, Chu CC, Liang SC, Tai CJ. Outcome predictors for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(2):154-9.
803. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2199.
804. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 1994;73(8):574-80.
805. Giger R, Dulguerov P, Quinodoz D, Leuba D, Landis BN, Lacroix JS, et al. Chronic panrhinosinusitis without nasal polyps: Long-term outcome after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):534-41.
806. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess*. 2003;7(17):iii, 1-159.
807. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):811-3.
808. Witsell DL, Stewart MG, Monsell EM, Hadley JA, Terrell JE, Hannley MT, et al. The Cooperative Outcomes Group for ENT: A multicenter prospective cohort study on the effectiveness of medical and surgical treatment for patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;132(2):171-9



809. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjerne PI. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):224-8.
810. Penttilä MA. Endoscopic findings after functional and radical sinus surgery: A prospective randomized study. *Am J Rhinology*. 1994;8:71.
811. Penttilä MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology*. 1994;32(4):161-5.
812. Penttilä M, Rautiainen M, Pukander J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;529:173-6.
813. DeFreitas J, Lucente FE. The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975-1985. *Laryngoscope*. 1988;98(12):1297-300.
814. Forsgren K, Fukami M, Penttilä M, Kumlien J, Stiernä P. Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(5):350-7.
815. Unlu HH, Akyar S, Caylan R, Nalca Y. Concha bullosa. *J Otolaryngol*. 1994;23(1):23-7.
816. Messerklinger W. [On the drainage of the human paranasal sinuses under normal and pathological conditions. 1]. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol*. 1966;100(1-2):56-68.
817. Stammberger H. An endoscopic study of tubal function and the diseased ethmoid sinus. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243(4):254-9.
818. Guevara N, Hofman V, Hofman P, Santini J, Castillo L. A comparison between functional and radical sinus surgery in an experimental model of maxillary sinusitis. *Rhinology*. 2006 Dec;44(4):255-8.
819. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery--concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(2):147-56.
820. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope*. 1987;97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
821. Arnes E, Anke IM, Mair IW. A comparison between middle and inferior meatal antrostomy in the treatment of chronic maxillary sinus infection. *Rhinology*. 1985;23(1):65-9.
822. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *J Indian Med Assoc*. 2002;100(2):78-9, 82-3.
823. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(9):759-66.
824. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):390.
825. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *Am J Rhinol*. 2002;16(4):187-92.
826. Catalano PJ, Roffman EJ. Evaluation of middle meatal stenting after minimally invasive sinus techniques (MIST). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128(6):875-81.
827. Toffel PH. Secure endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate modification: a 16-year long-term outcome report and literature review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):13-8.
828. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Jacobs JB. Middle turbinate resection: issues and controversies. *Am J Rhinol*. 2000;14(3):193-7.
829. Havas TE, Lowinger DS. Comparison of functional endonasal sinus surgery with and without partial middle turbinate resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(7):634-40.
830. Albu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic maxillary sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):542-7.
831. Wadwongtham W, Aumjaturapat S. Large middle meatal antrostomy vs undisturbed maxillary ostium in the endoscopic sinus surgery of nasal polyposis. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(Suppl 2):S373-8.
832. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(3):131-40.
833. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Aug;130(8):975-8.
834. Musy PY, Kountakis SE. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *American Journal of Otolaryngology - Head & Neck Medicine & Surgery*. 2004;25(6):418-22.
835. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999;109(1):27.
836. Richtsmeier WJ. Top 10 reasons for endoscopic maxillary sinus surgery failure. *Laryngoscope*. 2001;111(1 Pt 1):1952-6.
837. Marks SC, Kissner D. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Jun;114(6):840-1.
838. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1994 Apr;104(4):404-8.
839. McMains KC, Kountakis SE. Revision functional endoscopic sinus surgery: Objective and subjective surgical outcomes. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(4):344-7.
840. Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 1997 Jul-Aug;11(4):287-91.
841. Cohen NA, Kennedy DW. Revision Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(3):417-35.
842. Cutler JL, Duncavage JA, Matheny K, Cross JL, Miman MC, Oh CK. Results of Caldwell-Luc after failed endoscopic middle meatus antrostomy in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2148.
843. Vauterin T, Vander Poorten V, Jorissen M. Long term effects of cutting forceps in endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2006 Jun;44(2):123-7.
844. Hackman TG, Ferguson BJ. Powered instrumentation and tissue effects in the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Feb;13(1):22-6.
845. Krouse JH, Christmas DA, Jr. Powered instrumentation in functional endoscopic sinus surgery. II: A comparative study. *Ear Nose Throat J*. 1996;75(1):42.
846. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical debriders for surgery of patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17(4):197-202.
847. Metson R. Holmium:YAG laser endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Laryngoscope*. 1996;106(1 Pt 2 Suppl 77):1-18.
848. Gerlinger I, Lujber L, Jarai T, Pytel J. KTP-532 laser-assisted endoscopic nasal sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2003;28(2):67-71.
849. Colclasure JC, Gross CW, Kountakis SE. Endoscopic sinus surgery in patients older than sixty. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2004;131(6):946-9.
850. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *Am J Rhinol*. 2004 Mar-Apr;18(2):125-7.
851. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. *Ear Nose Throat J*. 2001;80(4):230-2.
852. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol*. 1999;13(4):261-5.
853. Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, et al. A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patients with bronchial asthma. *International Archives of Allergy & Immunology*. 2005;138(2):97-104.



854. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Kim MG. Clinical characteristics of chronic rhinosinusitis with asthma. *Auris Nasus Larynx*. 2006;33(4):403.
855. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope*. 1997;107(4):504-10.
856. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma differential: Effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130(2):429-35.
857. Lund VJ. The effect of sinonasal surgery on asthma. *Allergy*. 1999;54(Suppl 57):141-5.
858. Scadding G. The effect of medical treatment of sinusitis upon concomitant asthma. *Allergy*. 1999;54(Suppl 57):136-40.
859. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(1):6-15; quiz -9.
860. Park AH, Lau J, Stankiewicz J, Chow J. The role of functional endoscopic sinus surgery in asthmatic patients. *J Otolaryngol*. 1998;27(5):275.
861. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(4):355-9.
862. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsy EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(3):314-9.
863. Dhong HJ, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(1):99-104.
864. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*. 2006 Jul;28(1):68-74.
865. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004 Jan-Feb;18(1):15-21.
866. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yarnold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2001;15(1):49-53.
867. Lamblin C, Brichet A, Perez T, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):406-13.
868. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *Am J Rhinol*. 1997;11(4):263-70.
869. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SEI. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol*. 2000;29(1):7-12.
870. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, III, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1703.
871. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with *Dermatophagoides pteronyssinus* in Patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):624.
872. Walker C, Williams H, Phelan J. Allergic rhinitis history as a predictor of other future disqualifying otorhinolaryngological defects. *Aviat Space Environ Med*. 1998;69(10):952-6.
873. Ferguson BJ, Johnson JT. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between allergy and infection? *Postgrad Med*. 1999;105(4):55.
874. Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis: at the nexus of sinonasal inflammatory disease. *J Otolaryngol*. 2002;31(Suppl 1):S10-7.
875. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol*. 1999;13(5):345-7.
876. Smart BA. The impact of allergic and nonallergic rhinitis on pediatric sinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2006;6(3):221-7.
877. Gutman M, Torres A, Keen KJ, Houser SM. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 May;130(5):545-52.
878. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Otolaryngol*. 1999;20(3):143-50.
879. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Immunotherapy in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(4):406-12.
880. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, Abruzzese A, Quartieri F, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy*. 1999;54(3):242.
881. Ramadan HH, Hinerman RA. Outcome of endoscopic sinus surgery in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 2006;20(4):438.
882. Schlenter WW, Mann WJ. [Operative therapy in chronic sinusitis - results in allergic and nonallergic patients]. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttgart). 1983;62(6):284-8.
883. Bertrand B, Eloy P, Rombeaux PI. Allergy and sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51(4):227-37.
884. Bergoin C, Gosset P, Lamblin C, Bolard F, Turck D, Tonnel AB, et al. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(3):110.
885. Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2004;97 Suppl 44:48.
886. Albritton FD, Kingdom TT. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: an analysis of complications. *Am J Rhinol*. 2000;14(6):379-85.
887. Schulte DL, Kasperbauer JL. Safety of paranasal sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1998;108(12):1813-5.
888. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):134-6.
889. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(5):566-72.
890. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(11 Pt 1):946-52.
891. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 1996;106(12 Pt 1):1540-4.
892. Shah AR, Hairston JA, Tami TA. Sinusitis in HIV: Microbiology and therapy. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2005;5(6):495-9.
893. Belafsky P, Kissinger P, Davidowitz SB, Amedee RG. HIV sinusitis: rationale for a treatment algorithm. *J La State Med Soc*. 1999 Jan;151(1):11-8.
894. Friedman M, Landsberg R, Tanyeri H, Schults RA, Kelanic S, Caldarelli DD. Endoscopic sinus surgery in patients infected with HIV. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1613.
895. Murphy C, Davidson TM, Jellison W, Austin S, Mathews WC, Ellison DW, et al. Sinonasal disease and olfactory impairment in HIV disease: endoscopic sinus surgery and outcome measures. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1707-10.
896. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(2):335.
897. Anselmo-Lima WT, Lopes RP, Valera FCP, Demarco RC. Invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. *Rhinology*. 2004;42(3):141-4.
898. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydio RM, Rule SA, et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(1):55-9.
899. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, et al. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(2):279.

900. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(6 Pt 1):610-6.
901. Sterman BM. Sinus surgery in bone marrow transplantation patients. *Am J Rhinol.* 1999;13(4):315.
902. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 1997;109(3):468-72.
903. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope.* 2006;116(2):239.
904. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999;92(1):34.
905. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci.* 2001;321(1):42.
906. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, Navas-Romero J, Seymour N, Turner MW. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 1994;32(1):15-9.
907. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(2):242-7.
908. Jiang RS, Hsu CY. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 May;130(5):563-6.
909. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(5):356.
910. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 4):374.
911. Seppanen M, Suvilehto J, Lokki ML, Notkola IL, Jarvinen A, Jarva H, et al. Immunoglobulins and complement factor C4 in adult rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Immunology.* 2006;145(2):219-27.
912. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, Kayhty H, Mattila PS. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(7 Pt 1):675-81.
913. Lusk RP, Polmar SH, Muntz HR. Endoscopic ethmoidectomy and maxillary anastomy in immunodeficient patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(1):60-3.
914. Rice DH. Endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993 Aug;26(4):613-8.
915. Freedman HM, Kern EB. Complications of intranasal ethmoidectomy: a review of 1,000 consecutive operations. *Laryngoscope.* 1979;89(3):421-34.
916. Taylor JS, Crocker PV, Keebler JS. Intranasal ethmoidectomy and concurrent procedures. *Laryngoscope.* 1982;92(7 Pt 1):739-43.
917. Stevens HE, Blair NJ. Intranasal sphenoidectomy: 10 year experience and literature review. *J Otolaryngol.* 1988;17(5):254-9.
918. Eichel BS. The intranasal ethmoidectomy: a 12-year perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982;90(5):540-3.
919. Sogg A. Long-term results of ethmoid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989 Sep;98(9):699-701.
920. Friedman WH, Katsantonis GP. Intranasal and transantral ethmoidectomy: a 20-year experience. *Laryngoscope.* 1990;100(4):343-8.
921. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: an experience with 1,077 procedures. *Laryngoscope.* 1991 Apr;101(4 Pt 1):367-71.
922. Sogg A, Eichel B. Ethmoid surgery complications and their avoidance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991 Sep;100(9 Pt 1):722-4.
923. Brenkman CJ, Vries de N e. Neusbijholte chirurgie, goedaardige aandoeningen. Den Haag: Kugler; 2002.
924. Schaefer SD, Manning S, Close LG. Endoscopic paranasal sinus surgery: indications and considerations. *Laryngoscope.* 1989 Jan;99(1):1-5.
925. Toffel PH, Aroesty DJ, Weinmann RH. Secure endoscopic sinus surgery as an adjunct to functional nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(7):822-5.
926. Rice DH. Endoscopic sinus surgery: results at 2-year followup. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989 Oct;101(4):476-9.
927. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(2):63-76.
928. Salman SD. Complications of endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 1991 Nov-Dec;12(6):326-8.
929. Wigand MB, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. *J Otolaryngol.* 1991;20(6):385-90.
930. Lazar RH, Younis RT, Gross CW. Pediatric functional endonasal sinus surgery: review of 210 cases. *Head Neck.* 1992;14(2):92-8.
931. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Jun;118(6):617-23.
932. Weber R, Draf W. [Complications of endonasal micro endoscopic ethmoid bone operation]. *Hno.* 1992;40(5):170-5.
933. Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluation, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Jun;108(6):688-96.
934. Dessi P, Castro F, Triglia JM, Zanaret M, Cannoni M. Major complications of sinus surgery: a review of 1192 procedures. *J Laryngol Otol.* 1994;108(3):212-5.
935. Cumberworth VL, Sudderick RM, Mackay IS. Major complications of functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 1994;19(3):248-53.
936. Ramadan HH, Allen GC. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Laryngoscope.* 1995;105(4 Pt 1):376-9.
937. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol.* 1996;116(4):611-9.
938. Castillo L, Verschuur HP, Poissonnet G, Vaile G, Santini J. Complications of endoscopically guided sinus surgery. *Rhinology.* 1996 Dec;34(4):215-8.
939. Weber R, Draf W, Keerl R, Schick B, Saha A. Endonasal microendoscopic pansinusoperation in chronic sinusitis. II. Results and complications. *Am J Otolaryngol.* 1997;18(4):247-53.
940. Rudert H, Maune S, Mahnke CG. [Complications of endonasal surgery of the paranasal sinuses. Incidence and strategies for prevention]. *Laryngorhinootologie.* 1997;76(4):200-15.
941. Dursun E, Bayiz U, Korkmaz H, Akmansu H, Uygur K. Followup results of 415 patients after endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1998;255(10):504-10.
942. Keerl R, Stankiewicz J, Weber R, Hosemann W, Draf W. Surgical experience and complications during endonasal sinus surgery. *Laryngoscope.* 1999 Apr;109(4):546-50.
943. Marks SC. Learning curve in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Feb;120(2):215-8.
944. Kennedy DW, Shaman P, Han W, Selman H, Deems DA, Lanza DC. Complications of ethmoidectomy: a survey of fellows of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Nov;111(5):589-99.
945. Kane K. Australian experience with functional endoscopic sinus surgery and its complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Aug;102(8 Pt 1):613-5.
946. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Min JY. Prognostic factors of pediatric endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(11):1535.
947. Healy GB, Chandler et al.: "The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis." *Laryngoscope* 1970;80:1414-1428. *Laryngoscope.* 1997;107(4):441-6.
948. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol.* 2001;26(6):452-7.
949. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63(6):379-81.
950. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(8):917-9.

951. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. *Chang Gung Med J*. 2002;25(11):769-73.
952. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. *Ear Nose Throat J*. 2003;82(1):42-5.
953. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116(1):4-15.
954. Mortimore S, Wormald PJ. Management of acute complicated sinusitis: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(5):639-42.
955. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2001;20(2):98-101.
956. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg*. 2001;29(2):111-7.
957. Kuranov NI. [Orbital and intracranial complications of rhinosinusitis]. *Vestn Otorinolaringol*. 2001(4):46-7.
958. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108(11Pt 1):1635-42.
959. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope*. 1991;101(3):234-9.
960. Lerner DN, Choi SS, Zalzal GH, Johnson DL. Intracranial complications of sinusitis in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(4 Pt 1):288-93.
961. Rumelt S, Rubin PA. Potential sources for orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1996;36(3):207-21.
962. Eustis HS, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(6):1165-83, xi.
963. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1970;80(9):1414-28.
964. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp*. 1994;46(2):1-32.
965. Gordts F, Herzeel R. Orbital involvement in sinus pathology: often without ocular pain. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2002(285):9-14.
966. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1992;326(5):319-23.
967. Dunham ME. New light on sinusitis. *Contemp Pediatr*. 1994;11(10):102-6, 8, 10 passim.
968. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, Sarfati S, Segal S. Superior orbital vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(1):95-7.
969. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(3):174-8.
970. Mitchell R, Kelly J, Wagner J. Bilateral orbital complications of pediatric rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(8):971-4.
971. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope*. 2002;112(1):59-63.
972. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW, Jr., Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Cmaj*. 1997;156(Suppl 6):S1-14.
973. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107(7):863-7.
974. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001;55(4):265-72.
975. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression--a case report. *Ear Nose Throat J*. 1998;77(3):207-10, 15.
976. Skouteris CA, Velegarakis G, Christodoulou P, Helidonis E. Infantile osteomyelitis of the maxilla with concomitant subperiosteal orbital abscess: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995;53(1):67-70.
977. Bromberg Tea. Devastating complications of acute pediatric bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:575-9.
978. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol*. 2002 Sep;116(9):667-76.
979. Siberry GK, Costarango C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;337(4):275-6.
980. Birrell J. *Pediatric Otolaryngology. The nose and sinuses. Chapter 9 Embryology and developmental anatomy.* . Bristol: ohn Wright and Sons Ltd; 1978.
981. Gordts F, Clement PA, Destryker A, Desprechins B, Kaufman L. Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-BNT paediatric population. *Rhinology*. 1997 Dec;35(4):154-7.
982. Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in schoolchildren. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):34-6.
983. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1981 Mar 26;304(13):749-54.
984. Gwaltney JM, Jr., Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330(1):25-30.
985. Anon JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2003;5 Suppl 1:25-33.
986. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Mar;152(3):244-8.
987. Orobello PW, Jr., Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(9):980-3.
988. Riding KH, Irvine R. Sinusitis in children. *J Otolaryngol*. 1987 Aug;16(4):239-43.
989. Clement PA, Bijloos J, Kaufman L, Lauwers L, Maes JJ, Van der Veken P, et al. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1989;43(5):523-43.
990. Wald ER. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006 Jun;30(3):143-52.
991. Sacco O, Tarantino V, Lantero S, Silvestri M, Spallarossa D, Barretta MA, et al. Nasal brushing: a clinically useful procedure in pediatric patients with rhinosinusitis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;50(1):23-30.
992. Lusk RP, Lazar RH, Muntz HR. The diagnosis and treatment of recurrent and chronic sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1411-21.
993. Manning SC. Pediatric sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26(4):623-38.
994. Willner A, Lazar RH, Younis RT, Beckford NS. Sinusitis in children: current management. *Ear Nose Throat J*. 1994;73(7):485-91.
995. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999 Oct 5;49 Suppl 1:S95-100.
996. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986 Sep-Oct;7(5):861-4.
997. Lesserson JA, Kieserman SP, Finn DG. The radiographic incidence of chronic sinus disease in the pediatric population. *Laryngoscope*. 1994;104(2):159-66.
998. April MM, Zinreich SJ, Baroody FM, Naclerio RMI. Coronal CT scan abnormalities in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1993;103(9):985-90.
999. Iwens P, Clement PA. [Sinusitis in atopic children]. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1994;48(4):383-6.
1000. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Aug;17(5):389-91.
1001. Alibegger KI. [ENT aspects of rhino-sinusitis in children (author's transl)]. *Hno*. 1980;28(10):321-8.
1002. Oxelius VA. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand*. 1979 Jan;68(1):23-7.
1003. Milczuk HA, Dalley RW, Wessbacher FW, Richardson MA. Nasal and paranasal sinus anomalies in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1993;103(3):247-52.



1004. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 2):511-4; discussion 4-5.
1005. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35(5):1091-101.
1006. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am.* 2000 May;84(3):597-607.
1007. Neely JG, Harrison GM, Jerger JF, Greenberg SD, Presberg H. The otolaryngologic aspects of cystic fibrosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76(2):313-24.
1008. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(12 Pt 1):1081-6.
1009. Brihaye P, Clement PA, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28(2-3):141-7.
1010. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnauer B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics.* 2002 Jan;109(1):E13.
1011. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet.* 1981 Aug 29;2(8244):476.
1012. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax.* 2002 Jul;57(7):586-9.
1013. Jorissen M. Differential diagnosis of local defense mechanism diseases in ENT. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):413-5.
1014. Jorissen M, Willems T. Success rates of respiratory epithelial cell culture techniques with ciliogenesis for diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):357-65.
1015. Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):27-38.
1016. Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD001094.
1017. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Rifas-Shiman SL, et al. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices  
A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis  
A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis  
Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children  
Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up  
Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics  
Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children  
Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children?  
Acute rhinosinusitis: a pharmaco-economic review of antibacterial use  
Treatment of pediatric sinusitis Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children  
Antimicrobial guidelines for the treatment of acute bacterial rhinosinusitis in immunocompetent children  
Technical report: evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview  
Disorders of ciliary motility  
Diagnosis and treatment of uncomplicated acute sinusitis in children  
Medical management of pediatric chronic sinusitis  
Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections  
Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence  
Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children  
Medical management of acute bacterial sinusitis.
- Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis  
Acute and chronic sinusitis in children  
Current concepts in the management of paediatric rhinosinusitis  
Pediatric rhinosinusitis Infectious intracranial complications of sinusitis, other than meningitis, in children: 12-year review. *Pediatrics.* 2001;108(1):1-7.
1018. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1988;15(3):269-78.
1019. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: A randomized, controlled trial. *Acta Paediatrica.* 2005;94(9):1208-13.
1020. Balatsouras DG, Korres S, Rallis E, Eliopoulos P, Ferekidis E. Twice-daily dosing of loracarbef 15 mg/kg versus 30 mg/kg in the treatment of children with acute sinusitis. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31 Suppl:1-5.
1021. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Jan;124(1):31-4.
1022. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gurakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(5):256-9.
1023. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy.* 2000 Jan;55(1):16-33.
1024. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jul;108(1 Suppl):S59-64.
1025. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM, Praca F, van Zanten M, Schade A, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Sep;89(3):279-84.
1026. Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2 4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Jun;15(3):261-6.
1027. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf.* 2004;27(12):883-98.
1028. Michel O, Essers S, Heppt WJ, Johannsen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children: Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2005;69(10):1359-65.
1029. Poole MD. Pediatric endoscopic sinus surgery: the conservative view. *Ear Nose Throat J.* 1994 Apr;73(4):221-7.
1030. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder BL. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(3):255-62.
1031. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(1):71-8.
1032. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest.* 2003;123(3):757-64.
1033. Maes JJ, Clement PA. [The value of maxillary sinus irrigation in children with maxillary sinusitis using the Waters film]. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1986;40(4):570-81.
1034. Lund VJ. Inferior meatal antrostomy. Fundamental considerations of design and function. *J Laryngol Otol Suppl.* 1988;15:1-18.
1035. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1998;108(6):796-9.
1036. Jiang RS, Hsu CY. Functional endoscopic sinus surgery in children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109(12 Pt 1):1113-6.



- 1037.Fakhri S, Manoukian JJ, Souaid JP. Functional endoscopic sinus surgery in the paediatric population: outcome of a conservative approach to postoperative care. *J Otolaryngol*. 2001;30(1):15-8.
- 1038.Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(6):628-34.
- 1039.Lieu JE, Piccirillo JF, Lusk RP. Prognostic staging system and therapeutic effectiveness for recurrent or chronic sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(3):222-32.
- 1040.Chan KH, Winslow CP, Abzug MJ. Persistent rhinosinusitis in children after endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(5):577-80.
- 1041.Ramadan HH. Relation of age to outcome after endoscopic sinus surgery in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(2):175-7.
- 1042.Ramadan HH, Hinerman RA. Smoke exposure and outcome of endoscopic sinus surgery in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(6):546-8.
- 1043.Ramadan HH. Timing of endoscopic sinus surgery in children: is there an impact on outcome? *Laryngoscope*. 2001;111(10):1709-11.
- 1044.Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(2):188-92.
- 1045.Duplechain JK, White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(4):422-6.
- 1046.Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993;28(1):25-32.
- 1047.Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001 Nov 1;61(2):113-9.
- 1048.Hibbert J. The occurrence of adenoidal signs and symptoms in normal children. *Clin Otolaryngol*. 1981 Apr;6(2):97-100.
- 1049.McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(5):625-9.
- 1050.Wang D, Clement P, Kaufman L, Derde MP. Fiberoptic evaluation of the nasal and nasopharyngeal anatomy in children with snoring. *J Otolaryngol*. 1994 Feb;23(1):57-60.
- 1051.Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(9):1093-8.
- 1052.Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004 Apr;68(4):447-51.
- 1053.Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(11):1208-11.
- 1054.Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology*. 2006 Sep;44(3):179-87.
- 1055.Carayol N, Crampette L, Mainprice B, Ben-Soussen P, Verrecchia M, Bousquet J, et al. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by mizolastine. *Allergy*. 2002;57(11):1067-70.
- 1056.Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respir Med*. 2000 Nov;94(11):1119-22.
- 1057.Denburg JA, Keith PK. Systemic aspects of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Feb;24(1):87-102.
- 1058.Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):243-54; quiz 55-6.
- 1059.Braunstaal GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun;14(3):176-82.
- 1060.Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(1):66-8.
- 1061.Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2003;112(5):877-82.
- 1062.Ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):621-6.
- 1063.Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology*. 2003;17(4):215-9.
- 1064.Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):494-500.
- 1065.Dinis PB, Gomes A. Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery? *Am J Rhinol*. 1997;11(6):421-8.
- 1066.Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(10):1142-5.
- 1067.Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope*. 1993 Oct;103(10):1117-20.
- 1068.Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1703-6.
- 1069.Mehanna H, Mills J, Kelly B, McGarry GW. Benefit from endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2002;27(6):464-71.
- 1070.Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Adolphson C, Kita H. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2005;5(6):472-6.
- 1071.Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol*. 2005 Oct 15;175(8):5439-47.
- 1072.Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2004 Aug;98(8):767-70.
- 1073.Stankiewicz JA, Chow JM. Cost analysis in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17(3):139-42.
- 1074.Franzese CB, Stringer SP. Economic analysis of the use of limited coronal computed tomography scans in the management of sinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(5):329-34.
- 1075.Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(5):367-76.
- 1076.Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(3 Pt 1):344-9.
- 1077.Wasserfallen JB, Livio F, Zanetti G. Acute rhinosinusitis: a pharmacoeconomic review of antibacterial use. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):829-37.
- 1078.van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Buschbach JJ. Cost analysis of regular and flugrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2002;40(2):69-74.
- 1079.Katz R. FDA: evidentiary standards for drug development and approval. *NeuroRx*. 2004 Jul;1(3):307-16.
- 1080.Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment. *Am J Med*. 2001;111(Suppl 9A):4S-12S; discussion 36S-8S.
- 1081.Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J*. 1989;68(4):316, 22-8.
- 1082.Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol*. 1983 Jul-Aug;4(4):252-6.

1083. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988 Jan;98(1):83-8.
1084. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489-502.
1085. Wright HN. Characterization of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113(2):163-8.
1086. Kurtz DB, White TL, Shee PR, Hornung DE, Kent PF. Odorant confusion matrix: the influence of patient history on patterns of odorant identification and misidentification in hyposmia. *Physiol Behav*. 2001 Mar;72(4):595-602.
1087. Hendriks AP. Olfactory dysfunction. *Rhinology*. 1988 Dec;26(4):229-51.
1088. Corwin J. Olfactory identification in hemodialysis: acute and chronic effects on discrimination and response bias. *Neuropsychologia*. 1989;27(4):513-22.
1089. Takagi SF. A standardized olfactometer in Japan. A review over ten years. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;510:113-8.
1090. Eloit C, Trotier D. A new clinical olfactory test to quantify olfactory deficiencies. *Rhinology*. 1994 Jun;32(2):57-61.
1091. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*. 1996 Mar;106(3 Pt 1):353-6.
1092. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses*. 1995 Dec;20(6):645-56.
1093. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996;34(4):222-6.
1094. Robson AK, Woollons AC, Ryan J, Horrocks C, Williams S, Dawes PJ. Validation of the combined olfactory test. *Clin Otolaryngol*. 1996 Dec;21(6):512-8.
1095. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997 Feb;22(1):39-52.
1096. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, et al. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(4):205-11.
1097. Davidson TM, Murphy C. Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Jun;123(6):591-4.
1098. Ahlskog JE, Waring SC, Petersen RC, Esteban-Santillan C, Craig UK, O'Brien PC, et al. Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1672-7.
1099. Nordin S, Bramerson A, Liden E, Bende M. The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Otolaryngol*. 1998 Mar;118(2):226-34.
1100. Kremer B, Klimek L, Mosges R. Clinical validation of a new olfactory test. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255(7):355-8.
1101. McCaffrey RJ, Duff K, Solomon GS. Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Winter;12(1):29-33.
1102. Kobal G, Palisch K, Wolf SR, Meyer ED, Huttenbrink KB, Roscher S, et al. A threshold-like measure for the assessment of olfactory sensitivity: the "random" procedure. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001 May;258(4):168-72.
1103. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Oct;110(10):976-81.
1104. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):83-9.
1105. May MLH, Schaitkin B, et al. Results of surgery. In: Levine HMM, editor. *Rhinology and sinusology*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 1993.
1106. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(1):32-7.
1107. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Sep;132(9):969-76.
1108. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Sep;70(9):1581-6.
1109. Hakim HE, Malik AC, Aronyk K, Ledi E, Bhargava R. The prevalence of intracranial complications in pediatric frontal sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Aug;70(8):1383-7.
1110. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emerg Med J*. 2006 Jun;23(6):e36.
1111. Hytonen M, Atula T, Pitkaranta A. Complications of acute sinusitis in children. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;543:154-7.
1112. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund V. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007;45(2):144-7.

## 附录：缩略词表

AR	allergic rhinitis	变应性鼻炎
ARS	acute rhinosinusitis	急性鼻-鼻窦炎
ASA	aspirin sensitive asthma	阿司匹林敏感性哮喘
	atopy	特应性体质
BDP	beclomethasone dipropionate	丙酸倍氯米松
BHR	bronchial carbachol challenge	支气管胆碱激发试验
BUD	Budesonide	布地奈德
CF	cystic fibrosis	囊性纤维化
CGRP	calcitonin gene-related peptied	降钙素基因相关肽
CI	confidence interval	置信区间
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
COX	cyclo-oxygenases	环氧合酶
CRP	C-reactive protein	C反应蛋白
CSS	chronic sinusitis survey	慢性鼻窦炎调查
CysLTs	cysteinyl-leucotrienes	胱氨酰白三烯
ECM	extracellular matrix	细胞外基质
ECP	eosinophil cationic protein	嗜酸性粒细胞阳离子蛋白
ELISPOT	Enzyme-linked immunosorbent spot	酶联免疫斑点法
	Eotaxin	嗜酸性粒细胞活化趋化因子
EP	prostanoid E	类前列腺素
EPS	complex extra-cellular polymeric substance	复合细胞外多聚体底物
FESS	functional endoscopic sinus surgery	功能性内镜鼻窦手术
FEV1	forced expiratory volume in one second	第一秒用力呼气量
FP	Fluticasone Propionate	丙酸氟替卡松
GCP-2	granulocyte chemotactic protein-2	粒细胞趋化蛋白-2
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
GRO-alpha	growth-related oncogene-alpha	生长相关原癌基因-alpha
HETEs	Di-hydroxyeicosatetraenoic acids	羟二十烷四烯酸
15-HETE	15-hydroxyeicosatetraenoic acid	15-羟二十碳四烯酸
HLA	Human leukocyte antigen	人类白细胞抗原
Hp	Helicobacter pylori	幽门螺旋杆菌
HRQoL	health-related quality of life	健康相关生活质量
iNOS	Inducible Nitric Oxide synthase	诱导型一氧化氮合酶
ICAM	intracellular adhesion molecule	细胞内粘附分子
LO	Lipoxygenase	脂氧合酶
LX	Lipoxin	脂氧素
LPR	Laryngopharyngeal reflux	咽喉反流
LTC4 synthase	leukotriene C4	白三烯 4 合酶

MHC	major histocompatibility complex	主要组织相容性复合物
MF	Mometasone Furoate	糠酸莫米松
m-ICAM	membranous intracellular adhesion molecule	膜型细胞内粘附分子
MISS	minimal invasive sinus surgery	微创鼻窦手术
MMR	macrophage mannose receptors	巨噬细胞甘露糖受体
MOSF	medical outcomes study short form	医学结果研究简化量表
NAMCS	national ambulatory medical care survey	全国门诊医学调查
NASID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非甾体类抗炎药
NP	nasal polyps	鼻息肉
N. S.	no significant	非显著性
PCD	primary ciliary dyskinesia	原发性纤毛不动综合症
PEF	peak expiratory flow	呼气流速峰值
PG	Prostaglandin	前列腺素
PND	postnasal drip	后鼻孔倒流/鼻后滴流
PPI	proton pump inhibitors	质子泵抑制剂
QOL	quality of life	生活质量
RANTES	regulated on normal T cell expressed and secreted	正常T细胞表达和分泌因子
RCT	Randomized controlled test	随机对照实验
RSDI	rhinosinusitis disability index	鼻-鼻窦炎无能指数
RSOM	rhinosinusitis outcome measure	鼻-鼻窦炎结果测量
RQLQ	rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	鼻-结膜炎生活质量调查问卷
RhinoQOL	rhinosinusitis quality of life	鼻-鼻窦炎生活质量量表
RR	relative rate	相对危险率
RSUI	rhinitis symptom utility index	鼻炎症状效用指数
SNOT-20	sinonasal outcome test-20	鼻窦-鼻腔结果测量-20
SPA	staphylococcus protein A	葡萄球菌蛋白A
SP-A	surfactant protein A	表面活性蛋白A
s-ICAM	circulating intracellular adhesion molecule	循环型细胞内粘附分子
SPT	skin prick test	皮肤点刺试验
SIA	single-item sinus-symptom severity assessment	单一项目鼻窦症状严重度评估
TCR	T-cell receptor	T细胞受体
TGF $\beta$	transforming growth factor beta	转化生长因子 $\beta$
TIMP	tissue inhibitors of metalloproteinase	金属蛋白酶组织抑制因子
TLR	Toll-like receptors	Toll样受体
TSS	total symptom score	总体症状评分
URTI	upper respiratory tract infection	上呼吸道感染
VAS	visual analogue scale	视觉模拟量表
VEGF	vascular endothelial-cell growth factor	血管内皮细胞生长因子
VIP	vasoactive intestinal peptide	血管活性肠肽
VPF	vascular permeability factor	血管渗透因子



本指引的出版得到下列公司资助：

