



RHINOLOGY

Official Journal of the European and International Rhinologic Societies
and of the Confederation of European ORL- HNS

VOLUME 58 | SUPPLEMENT 29 | FEBRUARY 2020

2020 欧洲 鼻窦炎和鼻息肉 意见书

W.J. Fokkens, V.J. Lund, C.

Hopkins, P.W. Hellings,

R. Kern, S. Reitsma, M.

Bernal-Sprekelsen, J. Mullol 等

代表《2020 欧洲鼻窦炎和鼻息肉
意见书》工作组



EPOS 2020

主编

Prof W.J. Fokkens

副主编

Prof P.W. Hellings

执行编辑--

Dr. W.T.V. Germeraad

助理编辑和鼻科学秘书

Mrs J. Kosman

rhinologysecretary@amc.uva.nl

编辑制作助理

Mrs. P. Chester

网络管理员

Dr D. Barac

rhinologywebmaster@gmail.com

地址

Journal Rhinology, c/o AMC, Mrs. J. Kosman / A2-234, PO Box 22 660,
1100 DD Amsterdam, the Netherlands.

电话: +31-20-566 4534

传真: +31-20-566 9662

E-mail: rhinologysecretary@amc.uva.nl

网站: www.rhinologyjournal.com

印刷: Grafisch Perfect BV (荷兰瓦尔肯斯沃德)

设计: Maarten van den Beemt (荷兰赫尔蒙德)

鼻科学杂志（ISSN 0300-0729）是欧洲和国际鼻科学会的官方杂志，本杂志是双月刊，即每年的2月、4月、6月、8月、10月和12月各出版一次。杂志中的文章被Pubmed、Current Contents、Index Medicus、Excerpta Medica和Embase等数据库引用。

本杂志由H.A.E. van Dishoeck于1963年创立，是一家全球性非营利性杂志。该期刊发表基础研究以及鼻科学主要领域的临床研究的文章，范围包含生理学、诊断学、病理学、免疫学、药物治疗以及鼻和鼻窦外科手术。除个案报道外，综述类文章和短篇报道也可以发表。所有论文均经过同行评审。对于已发表的文章，给编辑致信可对其发表相关评论，信的内容除英语语言更正外无须进行编辑修订。

耗时太长而无法收录在常规期刊的深度研究可作为增刊发表。增刊原则上不受同行评审。

© **Rhinology, 2020.**

版权所有。未经出版方事先书面许可，不得以任何形式或通过任何电子或机械方式（包括影印、录制或任何信息存储和检索系统）复制或传播本出版物的任何部分。

将手稿投递发表意味着将版权从作者转移到出版方，并且出版方必须获得作者不可撤销和独家的授权，以收取用于复制出版物的第三方支付款项或对价。

2020 年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书撰写参与者

Wyske J. Fokkens¹, Valerie J. Lund², Claire Hopkins³, Peter W. Hellings^{1,4,11}, Robert Kern⁵, Sietze Reitsma¹, Sanna Toppila-Salmi⁶, Manuel Bernal-Sprekelsen⁷, Joaquim Mullol⁸, Isam Alobid⁹, Wilma Terezhina Anselmo-Lima¹⁰, Claus Bachert^{11,12}, Fuad Baroody¹³, Christian von Buchwald¹⁴, Anders Cervin¹⁵, Noam Cohen¹⁶, Jannis Constantinidis¹⁷, Ludovic De Gabory¹⁸, Martin Desrosiers¹⁹, Zuzana Diamant^{20,21,22}, Richard G. Douglas²³, Philippe H. Gevaert²⁴, Anita Hafner²⁵, Richard J. Harvey²⁶, Guy F. Joos²⁷, Livije Kalogjera²⁸, Andrew Knill²⁹, Janwillem H. Kocks³⁰, Basile N. Landis³¹, Jacqueline Limpens³², Sarah Lebeer³³, Olga Lourenco³⁴, Paolo M. Matricardi³⁵, Cem Mecocak^{36,37}, Liam O'Mahony³⁸, Carl M. Philpott^{39,40}, Dermot Ryan^{41,42}, Rodney Schlosser⁴³, Brent Senior⁴⁴, Timothy L. Smith⁴⁵, Thijs Teeling⁴⁶, Peter Valentin Tomazic⁴⁷, De Yun Wang⁴⁸, Dehui Wang⁴⁹, Luo Zhang⁵⁰, Adrian M. Agius⁵¹, Cecilia Ahlström-Emanuelsson⁵², Rashid Alabri⁵³, Silviu Albu⁵⁴, Saied Alhabash⁵⁵, Aleksandra Aleksic⁵⁶, Mohammad Aloulah⁵⁷, Mohammad Al-Qudah⁵⁸, Saad Alsaleh⁵⁹, Muaid Aziz Baban⁶⁰, Tomislav Baudoin⁶¹, Tijmen Balvers⁶², Paolo Battaglia⁶³, Juan David Bedoya⁶⁴, Achim Beule⁶⁵, Khaled M. Bofares⁶⁶, Itzhak Braverman⁶⁷, Eliza Brozek-Madry⁶⁸, Byaruhanga Richard⁶⁹, Claudio Callejas⁷⁰, Sean Carrie⁷¹, Lisa Caulley⁷², Desderius Chussi⁷³, Eugenio de Corso⁷⁴, Andre Coste⁷⁵, Lal Devyani⁷⁶, Usama El Hadi⁷⁷, Ahmed Elfarouk⁷⁸, Philippe H. Eloy⁷⁹, Shokrollah Farrokhi⁸⁰, Giovanni Felisati⁸¹, Michel D. Ferrari⁶², Roman Fishchuk⁸², Jessica W. Grayson⁸³, Paulo M. Goncalves⁸⁴, Boris Grdnic⁸⁵, Velimir Grgic²⁸, Aneesa W. Hamizan⁸⁶, Julio V. Heinichen⁸⁷, Salina Husain⁸⁸, Tang Ing Ping⁸⁹, Justinas Ivaska⁹⁰, Frodita Jakimovska⁹¹, Ljiljana Jovancevic⁹², Emily Kakande⁹³, Reda Kamel⁹⁴, Sergei Karpischenko⁹⁵, Harsha H. Kariyawasam⁹⁶, Anette Kjeldsen⁹⁷, Ludger Klimek⁹⁸, Sung Wam Kim⁹⁹, José J. Letort¹⁰⁰, Andrey Lopatin¹⁰¹, Abdelhak Mahdjoubi¹⁰², Jane Netkovskil¹⁰³, Dieudonné Nyenbue Tshipukane¹⁰⁴, Andrés Obando-Valverde¹⁰⁵, Mitsuhiro Okano¹⁰⁶, Metin Onerci¹⁰⁷, Yew Kwang Ong¹⁰⁸, Richard Orlandi¹⁰⁹, Kheir Ouenoughy¹¹⁰, Muge Ozkan¹¹¹, Aleksandar Peric¹¹², Jan Plzak¹¹³, Emmanuel Prokopakis¹¹⁴, Nerayanan Prepageran¹¹⁵, Alkis Psaltis¹¹⁶, Benoit Pugin¹¹⁷, Marco Raftopoulos¹¹⁸, Philippe Rombaux¹¹⁹, Semia Sahtout¹²⁰, Caius-Codrut Sarafoleanu¹²¹, Kafui Searyoh¹²², Chae-Seo Rhee¹²³, Jianbo Shi¹²⁴, Mahdi Shkoukani¹²⁵, Arthur K. Shukuryan¹²⁶, Marian Sicak¹²⁷, David Smyth¹²⁸, Kornkiat Snidvongs¹²⁹, Tanja Soklic Kosak¹³⁰, Pär Stjärnel¹³¹, Budi Sutikno¹³², Sverre Steinsvåg¹³³, Pongsakorn Tantilipikorn¹³⁴, Sanguansak Thanaviratananich¹³⁵, Thuy Tran¹³⁶, Jure Urbancic¹³⁷, Arunas Valiulis¹³⁸, Carolina Vasquez de Aparicio¹³⁹, Dilyana Vicheva¹⁴⁰, Paula M. Virkkula¹⁴¹, Gil Vicente¹⁴², Richard Voegels¹⁴³, Marko Martin Wagenmann¹⁴⁴, Retno S. Wardani¹⁴⁵, Antje Welge-Lüssen¹⁴⁶, Ian Witterick¹⁴⁷, Erin Wright¹⁴⁸, Dmytro Zabolotniy¹⁴⁹, Bella Zsolt¹⁵⁰, Casper P. Zwetsloot¹⁵¹

1. Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, Amsterdam, The Netherlands
2. Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, London, UK
3. Ear, Nose and Throat Department, Guys and St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom
4. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Belgium
5. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA
6. Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland
7. Department Hospital Quironsalud, University of Valencia, Valencia, Spain
8. Rhinology Unit and Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Catalonia, Spain
9. Rhinology and Skull Base Unit, ENT Department, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain
10. Division of Otorhinolaryngology, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ribeirao Preto Medical School-University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
11. Upper Airways Research Laboratory and ENT Department, University Hospital Ghent, Ghent, Belgium
12. Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institute, University of Stockholm, Stockholm, Sweden
13. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, The University of Chicago Medicine and the Comer Children's Hospital, Chicago, IL, USA
14. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Audiology, Rigshospitalet, Copenhagen University, Hospital, Copenhagen, Denmark
15. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Royal Brisbane and Women's Hospital; Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia
16. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine at The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA
17. 1st Department of ORL, Head and Neck Surgery, Aristotle University, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

18. Rhinology and Plastic Surgery Unit, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Pediatric ENT Department, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre F-X Michelet, Bordeaux, France
19. Department of ORL-HNS, Université de Montréal, Montreal, Canada
20. Dept of Respiratory Medicine and Allergology, Skane University in Lund, Sweden
21. Research Director Respiratory & Allergy, at QPS-Netherlands, Groningen, Netherlands
22. Affiliate to Charles University, Dept of Respiratory Diseases, in Prague, Czech Republic
23. Department of Surgery, The University of Auckland, Auckland, New Zealand
24. Department of Otorhinolaryngology, Ghent University, Ghent, Belgium
25. University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Zagreb, Croatia
26. Rhinology and Skull Base Department, Applied Medical Research Centre, UNSW (Conjoint) and Macquarie University (Clinical), Sydney, Australia
27. Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium
28. ENT Department, Zagreb School of Medicine; University Hospital Center "Sestre milosrdnice", Zagreb, Croatia
29. Patient representative, Opuscomms, London, UK
30. Department of Inhalation Medicine, Observational Pragmatic Research Institute, Singapore
31. Rhinology-Olfactology Unit, Otorhinolaryngology Department, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland
32. Medical Information Specialist, Medical Library, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, Amsterdam, The Netherlands
33. Department of Bioscience Engineering, University of Antwerp, Antwerp, Belgium
34. FCS – UBI Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal
35. Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
36. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara University, Ankara, Turkey
37. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Salzburg Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria
38. Departments of Medicine and Microbiology, APC Microbiome Ireland, National University of Ireland, Cork, Ireland
39. Department of Medicine, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK
40. ENT Department, James Paget University Hospital, Great Yarmouth, UK
41. Allergy and Respiratory Research Group, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, UK
42. Optimum Patient Care, Cambridgeshire, UK
43. Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, USA
44. UNC Otorhinolaryngology / Head and Neck Surgery, Division of Rhinology, Allergy, and Endoscopic Skull Base Surgery and Department of Neurosurgery, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA
45. Division of Rhinology and Sinus/Skull Base Surgery, Department of Otolaryngology-Head Neck Surgery, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA
46. Patient representative, Task Force Healthcare, WTC Den Haag, The Netherlands
47. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria
48. Department of Otorhinolaryngology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore
49. Rhinology Division, ENT Department; Eye and ENT Hospital, Fudan University, Shanghai, China
50. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing TongRen Hospital, Beijing, China
51. Department of Medicine and Surgery in the University of Malta
52. ENT-Department, Lund University, Sweden
53. ENT Division, Surgery Department, College of Medicine and Health and Sciences, Sultan Qaboos University, Muscat, Oman
54. Department of Otorhinolaryngology, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
55. Department of ENT, Medcare UAE, Dubai
56. ENT Department, University Clinical Centre, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
57. ENT Department, King Saud University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia
58. Department of Otorhinolaryngology, Jordan University of Science & Technology, Irbid, Jordan
59. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia
60. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, University of Sulaimani, Sulaimayniha, Iraq
61. Dept. of ORL-HNS Sisters of Mercy University Medical Center, School of Medicine University of Zagreb,

Croatia

62. Department of Neurology, Leiden University Medical Center (LUMC)
63. Division of Otorhinolaryngology, Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy
64. Department of Otorhinolaryngology, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
65. Department of Otorhinolaryngology, University Clinic of Munster, Germany
66. Department of Otorhinolaryngology, Omar Al-Moukhtar University, Albyeda, Libya
67. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Hillel Yaffe Medical Center, Israel
68. Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Warsaw, Poland
69. Department of ENT, Makerere University, Kampala, Uganda
70. Department of Otorhinolaryngology, Pontificia Catholic University, Santiago, Chile
71. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Newcastle University, United Kingdom
72. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Ottawa, Toronto, Canada
73. Department of Otorhinolaryngology, Kilimanjaro Christian Medical University College, Moshi, Tanzania
74. Department of Otorhinolaryngology , La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy
75. ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Université Paris-Est Créteil (UPEC), France
76. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Mayo Clinic in Arizona, Phoenix, Arizona, USA
77. Department of Otorhinolaryngology, American University of Beirut, Lebanon
78. Department of Otorhinolaryngology, Cairo University, Egypt
79. Department of ENT, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium
80. Department of Immunology and Allergy, The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center; The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
81. Department of Head and Neck, University of Milan, Italy
82. Department of ENT- Organs Microsurgery, Central city clinical hospital of Ivano-Frankivsk city council, Ivano-Frankivsk, Ukraine
83. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Alabama Birmingham, USA
84. ENT Department, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal
85. ENT Department, General Hospital, Pula, Pula, Croatia
86. Department of Otorhinolaryngology, University Kebangsaan, Kuala Lumpur, Malaysia
87. Department of ENT of Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay
88. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, National University of Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia
89. Department ORLHNS, University Malaysia Sarawak, Kuching, Malaysia
90. Clinic of Ear, Nose, Throat and Eye diseases, Vilnius University, Lithuania
91. ENT Department of Medical Faculty, St Cyril and Methodius University of Skopje, North Macedonia
92. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, University of Novi Sad, Serbia
93. Department of ENT Surgery, Mulago National Referral Hospital Kampala, Uganda
94. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Cairo University, Egypt
95. ENT Department, Director of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat , Nose and Speech; Professor and Chairman of First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia
96. Department of Allergy and Clinical Immunology, Royal National ENT Hospital, London, England
97. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
98. Center of Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Hesse, Germany
99. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Kyung Hee University, Seoul, South Korea
100. Department of Otorhinolaryngology, Pontificia Catholic University of Ecuador, Quito, Ecuador
101. Department of Otorhinolaryngology, Policlinic No.1- Senior ENT Consultant and Surgeon; President of Russian Rhinologic Society, Moscow, Russia
102. Clinique Mahabi, Setif, Algeria
103. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, St. Cyril and Methodius, Skopje, Republic of North Macedonia
104. Department of Otorhinolaryngology, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
105. Department of Otorhinolaryngology and Surgery, Hospital Mexico, University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica
106. Department of Otorhinolaryngology, International University of Health and Welfare, Narita , Japan
107. Department of Otorhinolaryngology, Hacettepe, Ankara, Turkey

108. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Singapore, National University Hospital, Singapore
109. Department of Otorhinolaryngology, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA
110. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Saad Dahleb Blida 1, Blida, Algeria
111. Department of Otorhinolaryngology, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Turkey
112. Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy, Faculty of Medicine, University of Defense, Belgrade, Serbia
113. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
114. Department of Otorhinolaryngology, University of Crete School of Medicine, Heraklion, Crete, Greece
115. Department of ENT, University Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia
116. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Adelaide, Adelaide, Australia
117. Department of Health Sciences and Technology, ETH Zürich, Switzerland
118. Royal Australian College of Surgeons, Trainee Representative (Australia)
119. Department of Otorhinolaryngology, University of Louvain, Brussels, Belgium
120. Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia
121. ENT&H NS Department, Santa Maria Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
122. Surgery Ear, Nose and Throat Unit, School of Medicine and Dentistry, University of Ghana, Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana
123. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Seoul, Seoul National University, Seoul, Korea
124. Department of Rhinology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China
125. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Cleveland Clinic Abu Dhabi, United Arab Emirates
126. Department of Otorhinolaryngology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
127. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Central Military Hospital, Slovakia, Slovak Health University Bratislava and Catholic University, Ruzomberok, Slovakia
128. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Royal College of Surgeons in Ireland and University College Cork, Waterford, Ireland
129. Department of Otorhinolaryngology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
130. University Medical Centre Ljubljana, Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Ljubljana, Slovenia
131. Department of Otorhinolaryngology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
132. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Airlangga, Surabaya, Indonesia
133. Department of ORL, University of Bergen, Norway
134. Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
135. Department of Otorhinolaryngology, University of Khonkaen , Khonkaen, Thailand
136. Department of ENT Hospital of Ho Chi Minh city, Faculty of medicine of Ho Chi Minh city Vietnam National University, Vietnam
137. Department of Otorhinolaryngology and cervicofacial surgery, UMC Ljubljana, University of Ljubljana, Medical Faculty, Ljubljana, Slovenia
138. Department of Children's diseases, Vilnius University Medical Faculty, Institute of Clinical Medicine, Vilnius, Lithuania
139. Department of Paediatric Surgery, National Hospital Benjamin Bloom, National University of El Salvador, San Salvador, El Salvador
140. Department of Otorhinolaryngology, Medical University Plovdiv, Bulgaria
141. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Helsinki, University Hospital, Helsinki, Finland
142. Department of Otolaryngology, St. Luke's Medical Centre, Quezon City, The Philippines
143. Department of Otorhinolaryngology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
144. Department of Otorhinolaryngology, Dusseldorf University Hospital, Dusseldorf, Germany
145. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia
146. Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Basel, University Basel, Switzerland
147. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Ottawa, Toronto, Canada
148. Department of Surgery, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada
149. State Institution of O.S. Kolomiychenko Institute of Othorhnilarungology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

150. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Szeged, Hungary
151. Department of Neurology, Dijklander Ziekenhuis, Purmerend, The Netherlands

摘要

2020版欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书在2005版、2007版和2012年版意见书的基础上对其中类似证据进行了更新。EPOS2020指南核心目标在于提供修订的、最新的和基于明确证据的建议，并针对ARS和CRS提出综合诊疗路径。自EPOS2012发表以来，EPOS2020对这八年时间里发表的文献和已进行的研究进行了更新，并提出了EPOS2012未广泛涉及的领域即儿童CRS和鼻窦手术。EPOS2020还涉及了包括药师和患者等新的利益相关者，并提出了新的适用人群，自上一份EPOS指南发布后他们就更多地参与到鼻窦炎的管理和治疗，这部分人群包含了药师、护士和专业护理人员，甚至还包括患者本身，他们通过非处方治疗来提高对健康状况的自我管理。本意见书为鼻窦炎和鼻息肉的未来研究提出了建议，并在研究方面为不同场景下的定义和结果评测提供了最新的指导。

EPOS2020包含有关定义和分类的章节，其中我们定义了大量术语并指出了首选术语。本意见书提出了新的CRS分类方法，将其分为原发性和继发性CRS，并根据解剖位置分布进一步分为局部性和弥漫性。本次意见书在流行病学、易感因素、炎症机制、面部疼痛诊断及鉴别诊断、过敏性鼻炎、遗传学、囊性纤维症、阿司匹林加重性呼吸道疾病、免疫缺陷、过敏性真菌性鼻窦炎以及上、下呼吸道之间的关系等方面设有大量章节。儿童急性和慢性鼻窦炎章节均作了完全改写。本次指南系统性回顾了成人和儿童的急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎伴或不伴鼻息肉的所有可用治疗证据，并在此基础上提出了综合诊疗路径。尽管近年来高质量文章的发表数量大大增加，但是仍然存在大量实践性的临床问题。大家一致认为解决这些问题的最佳方法是Delphi调查法，而最终结果已整合到各个章节部分中。最后，对于患者和药师的建议以及新的研究需求清单也一并写入本次意见书。

全文可以在本杂志官方网站上免费下载：<http://www.rhinologyjournal.com>。

引用本文：Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhino-sinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology*. 2020 Suppl. 29: 1-464.

MeSH关键词：鼻窦疾病、鼻息肉、治疗学、支气管哮喘、预防和控制



European Rhinologic Society

致谢

感谢 Polly Chester、Wilfred Germeraad、Julija Keslere 和 Nina Liberda 对意见书的编辑和排版；感谢 Jacqueline Schaffer、Benoit Pugin 和 Sietze Reitsma 创作了精美的插图，并感谢 Klementina Avdeeva、Bella Zsolt、Shokrollah Farrokhi、Eri Mori 及 Yuan Zhang 翻译了论文。我们特别感谢欧洲鼻科学学会慷慨地赞助使 EPOS2020 得以问世。

主译前言

鼻窦炎是鼻科常见病，急性鼻窦炎的年患病率为 6-15%，而慢性鼻窦炎的患病率为 5-12%。鼻窦炎不仅降低了人们的生活质量，也影响了医疗保健消费及生产力，给社会造成了沉重的负担。鼻窦炎是一种高度异质性的疾病，致病机理复杂，治疗方案繁多，不同人群对治疗反应的差异甚大，使得鼻科医生们在鼻窦炎的诊疗方面存在很大的差异。如何规范鼻窦炎的定義、诊断和治疗，评估各种方法和疗效的有效性，是世界鼻科医生及学者们共同面临的难题。

2006 年由欧洲变态反应和临床免疫学会（EAACI）W.Fokkens, V.Lund 等专家，通过循证医学方法编写了鼻窦炎、鼻窦肉的循证性诊疗指引《European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps》，简称 EPOS，对规范鼻窦炎和鼻窦肉的诊治做出了很大的贡献。14 年来，鼻科学者们孜孜不倦，上下求索，通过基础和临床的研究，在鼻窦炎发病机制和诊疗方面获得了大量的数据，取得了丰硕的成果，EPOS 指南也随之进行了三次更新。EPOS2020 在 2012 版本的基础上纳入了大量鼻窦炎前沿研究成果，并邀请了我国著名鼻科专家张罗教授、史剑波教授和王德辉教授参与了编写，对鼻窦炎相关问题进行了详细的阐述和解答。

本次 EPOS2020 与 2012 版相比，进行了较大的更新。

1.定义：明确了如难治性鼻窦炎、急性复发性鼻窦炎、慢性鼻窦炎急性发作、鼻窦炎内型、嗜酸性慢性鼻窦炎、合适的药物治疗等的定义。

2.急性鼻窦炎：更新了急性鼻窦炎的流行病学资料，指出大多数急性鼻窦炎是由病毒感染引起的急性病毒性鼻窦炎，或继发于病毒感染的急性病毒后鼻窦炎，只有极少数急性细菌性鼻窦炎具有抗生素治疗指征。

3.慢性鼻窦炎的分类和病生机制：根据近年文献，对鼻窦炎的遗传、免疫机制进行了深入的探讨，阐述了 CRS 中鼻粘膜上皮屏障的重要作用，鼻粘膜有 I, II, III 型免疫反应，组织重塑等对鼻窦炎、鼻窦肉形成的作用，对未来的鼻窦炎研究提出了指导性意见。EOPS2020 摒弃了 CRS 分成 CRSsNP 和 CRSwNP 的分型方法，根据鼻窦炎的发病因素、病变范围、内在表型等进行慢性鼻窦炎的重新分型。

4.慢性鼻窦炎治疗：对各种治疗的证据级别进行了更新，除了局部激素、鼻腔冲洗等常用治疗外，特别提出了鼻窦缓释激素降解支架、生物制剂的治疗作用。提出了慢性鼻窦炎的分级治疗原则，对于初级治疗效果不理想的弥漫性 II 型鼻窦炎采用适当的药物治疗+口服激素+FESS，而弥漫性非 II 型鼻窦炎采用适当的药物治疗+大环内酯类抗生素+FESS。明确了鼻窦炎手术适应症，规范了初次手术及修正手术的手术方法，强调了综合治疗才是疾病控制的关键，

强调了 FESS、Full House、Extended、Radical 的手术概念。

5.对特殊类型的儿童慢性鼻窦炎、孕妇、真菌性鼻窦炎提出了指导意见。

此外，本次 EPOS2020 特别提出了病人参与对慢性鼻窦炎治疗计划的重要性和药剂师对于鼻窦炎诊疗的作用和观点。最后，指南指出了未来十年内鼻窦炎领域的研究热点，供学者们探讨。

本次指南翻译由中山大学鼻科研究团队组织进行，旨在让国内的耳鼻喉同道们及时了解鼻窦炎研究的国际前沿，了解最新的诊断分类、各种类型鼻窦炎的治疗以及新的治疗方法，进一步规范鼻窦炎的诊治流程。希望我国鼻科医生在学习 EPOS2020 的时候，结合 CPOS2018 的指导性意见和中国鼻窦炎患者的实际情况，为患者制定更精准的适合中国国情的诊疗方案，并期待中国鼻科学者发表高质量的研究论文。

由于译者水平和对 EPOS 原文的理解差异，翻译难免有不尽人意之处，请各位同道批评指正！

主译 史剑波 文卫平

中山大学鼻科研究团队

指 导:

许 庚 中山大学附属第一医院

王德云 新加坡国立大学

主 译:

史剑波 文卫平 中山大学附属第一医院

第 1-3 部分翻译

杨钦泰 王玮豪 袁田 吴庆武 孔维封 中山大学附属第三医院

第 4 部分翻译

赖银妍 许兆丰 江丽洁 黄昭奇 罗新 中山大学附属第一医院

马 赟 中山大学附属第二医院

陈 芳 暨南大学附属广州红会医院

第 5 部分翻译

孙悦奇 樊韵平 关皓妍 中山大学附属第七医院

杨 贵 香港中文大学(深圳)附属第二医院

陈 洋 崔月明 王康华 中山大学附属第一医院

马 玲 香港大学深圳医院

徐 磊 常州市第二人民医院

第 6 部分翻译

陈枫虹 邓洁 高文翔 曹玉洁 陈靖媛 王丹 李聪 中山大学附属第一医院

张 搏 鄢敏 韩灵 深圳市人民医院

吴 剑 暨南大学附属广州红会医院

第 7 部分翻译

刘文龙 曾清香 广州市儿童医院

江丽洁 中山大学附属第一医院

第 8 部分翻译

洪海裕 黄伊厘 池梦诗 中山大学附属第五医院

樊韵平 毕明敏 聂智樱 中山大学附属第七医院

第 9-12 部分翻译

李 健 文译辉 钟 华 中山大学附属第一医院

目录

1.	执行纲要	1
1.1.	摘要	1
1.2.	鼻窦炎分类和定义	1
1.3.	急性和慢性鼻窦炎带来的负担	6
1.4.	成人和儿童急性鼻窦炎（普通感冒和急性复发性鼻窦炎）	8
1.5.	慢性鼻窦炎	10
1.6.	成人慢性鼻窦炎治疗	12
1.7.	儿童慢性鼻窦炎	18
1.8.	慢性鼻窦炎伴发疾病	20
1.9.	病人参与、治疗效果预测、精准医疗和指南实施	22
1.10.	药师对于鼻窦炎的观点	23
1.11.	鼻窦炎研究重点	23
1.12.	EPOS2020 使用方法	23
2	分类、定义和术语	27
2.1.	鼻窦炎的定义	27
2.2.	慢性鼻窦炎的分类	28
2.3.	鼻窦炎发病时间的定义（成人和儿童）	28
2.4.	鼻窦炎疾病严重性的定义	29
2.5.	鼻窦炎急性发作与复发的定义	29
2.6.	鼻窦炎病情控制与未控制的定义	30
2.7.	鼻窦炎表型的定义	30
2.8.	鼻窦炎内在型的定义	30
2.9.	鼻窦炎合并症定义	30
2.10.	鼻窦炎药物治疗剂量程度术语	30
2.11.	鼻窦炎手术方式的相关术语	30
2.12.	精准医疗与个体化医疗的定义	31
2.13.	评估鼻窦炎负担的相关术语	31
2.14.	鼻窦炎发病年龄的定义	31
2.15.	综合性诊治路径的定义	31
2.16.	顽固性鼻窦炎与难治性鼻窦炎的定义	31
2.17.	鼻腔清洗四个相关术语的定义	31
2.18.	鼻窦炎免疫调节和免疫治疗的定义	31
2.19.	变态反应的定义	32
2.20.	抗生素疗程持续时间的定义	32
2.21.	其他定义	32
2.22.	慢性鼻窦炎病情临床控制的相关概念	32
3.	急性和慢性鼻窦炎带来的负担	37
3.1.	生活质量评估(QOL)	37
3.2.	鼻窦炎治疗费用	39

4.	成人和儿童急性鼻窦炎（普通感冒和急性复发性鼻窦炎）	42
4.1.	急性鼻窦炎的流行病学	42
4.2.	急性复发性鼻窦炎	45
4.3.	急性鼻窦炎与复发性急性鼻窦炎之间关联因素	46
4.4.	急性鼻窦炎的病理生理学机制	48
4.5.	成人和儿童急性鼻窦炎诊断和鉴别诊断	50
4.6.	急性鼻窦炎的药物治疗	53
4.6.1.	引言	53
4.6.2.	急性病毒性鼻窦炎的治疗	53
4.6.3.	短疗程口服抗生素	57
4.6.4.	鼻用激素在急性病毒后鼻窦炎的应用	65
4.6.5.	口服激素	71
4.6.6.	口服和局部用抗组胺药物	71
4.6.7.	抗白三烯药物	73
4.6.8.	鼻用减充血剂	73
4.6.9.	鼻腔生理盐水冲洗	73
4.6.10.	蒸汽/热气	74
4.6.11.	理疗	74
4.6.12.	细菌溶解产物	74
4.6.13.	顺势疗法	75
4.6.14.	草药化合物	75
4.6.15.	疫苗	78
4.6.16.	透明质酸钠	78
4.6.17.	粘液溶解剂	79
4.7.	急性细菌性鼻窦炎的并发症	79
5.	慢性鼻窦炎流行病学、发病诱因、病理生理学和诊断	96
5.1.	流行病学和发病诱因	96
5.2.	慢性鼻窦炎伴鼻息肉或和不伴鼻息肉的病理生理学	101
5.3.	诊断和鉴别诊断	118
5.3.1.	慢性鼻窦炎与过敏性鼻炎和非过敏性鼻炎鉴别诊断	118
5.3.2.	嗅觉障碍诊断和鉴别诊断	119
5.3.3.	面部疼痛诊断和鉴别诊断	121
5.3.4.	慢性鼻窦炎急性发作诊断与鉴别诊断	123
5.3.5.	诊断工具	123
6.	成人慢性鼻窦炎治疗	167
6.1.	药物治疗	167
6.1.1.	短程口服抗生素在慢性鼻窦炎和慢性鼻窦炎急性发作的应用	167
6.1.2.	长程抗生素应用	171
6.1.3.	局部抗生素	175
6.1.4.	静脉注射抗生素	177
6.1.5.	鼻用激素	177

6.1.6.	激素涂层植入物	196
6.1.7.	短程口服激素	198
6.1.8.	口服和局部用抗组胺药物	202
6.1.9.	抗白三烯药物	203
6.1.10.	减充血剂	204
6.1.11.	生理盐水	205
6.1.12.	阿司匹林脱敏	217
6.1.13.	抗真菌药物	221
6.1.14.	抗 IgE 靶向药物	224
6.1.15.	抗 IL-5 靶向药物	226
6.1.16.	抗 IL-4 和 IL-13 靶向药物	228
6.1.17.	益生菌	231
6.1.18.	黏液溶解促排剂	231
6.1.19.	草药	232
6.1.20.	针灸和中药	233
6.1.21.	局部和口服用呋塞米	234
6.1.22.	辣椒素	235
6.1.23.	质子泵抑制剂在慢性鼻窦炎合并胃食管反流病人的应用	236
6.1.24.	细菌溶解产物	237
6.1.25.	顺势疗法	237
6.1.26.	光疗	238
6.1.27.	重组粒细胞集落刺激因子	239
6.1.28.	局部屏障药物如海藻-角叉菜胶	239
6.1.29.	胶体银	239
6.1.30.	免疫治疗	239
6.1.31.	尚未上市的新治疗方式	239
6.1.32.	妊娠期慢性鼻窦炎的治疗	241
6.2.	慢性鼻窦炎外科治疗	242
6.2.1.	初次鼻内镜手术	242
6.2.2.	修正性鼻内镜手术	257
6.2.3.	慢性鼻窦炎手术适应症	261
6.2.4.	改善术野和手术效果的术前准备措施	262
6.2.5.	慢性鼻窦炎临床治疗的患者知情同意	267
6.2.6.	功能性鼻内镜手术训练	269
6.2.7.	慢性鼻窦炎手术围术期用药	269
7.	儿童慢性鼻窦炎	302
7.1.	流行病学、发病诱因及合并症	302
7.2.	病理生理学	305
7.3.	儿童慢性鼻窦炎诊断和鉴别诊断	307
7.4.	儿童慢性鼻窦炎及其合并症的治疗	309
8.	慢性鼻窦炎合并疾病	317

8.1.	变态反应在慢性鼻窦炎发病中的作用	317
8.2.	免疫缺陷病在慢性鼻窦炎发病中的作用	318
8.3.	下呼吸道疾病如哮喘与慢性鼻窦炎的关联	320
8.4.	囊性纤维化症	321
8.5.	原发性纤毛运动障碍	324
8.6.	真菌性鼻窦炎	325
8.7.	血管肉芽肿病在慢性鼻窦炎发病中的作用	335
9.	病人参与、预测、精准医疗及实施	355
9.1.	病人参与慢性鼻窦炎治疗计划的决策	355
9.2.	EPOS2020对慢性鼻窦炎病人有何意义?	356
9.3.	慢性鼻窦炎的预防	357
9.4.	慢性鼻窦炎病程、症状改善及复发的预测	361
9.5.	慢性鼻窦炎的精准医疗	362
9.6.	EPOS2020的实施	363
10.	药师对于鼻窦炎的观点	369
10.1.	通过社区药房的设置来鉴别鼻炎和鼻窦炎	369
10.2.	非处方性抗生素在上呼吸道感染性疾病中的分配和使用	369
10.3.	社区药房对于鼻炎和鼻窦炎的治疗	371
10.4.	患者什么时候以及如何去看医生或专家?	373
10.5.	对药师向病人解释如何用药的建议	373
11.	未来十年的研究需求和议程	378
11.1.	引言	378
11.2.	分类和定义	379
11.3.	急性和慢性鼻窦炎带来的负担	379
11.4.	成人和儿童急性鼻窦炎包含普通感冒和急性复发性鼻窦炎	379
11.5.	流行病学、发病诱因、病理生理学和诊断	379
11.6.	成人慢性鼻窦炎的治疗	380
11.7.	儿童慢性鼻窦炎	380
11.8.	慢性鼻窦炎的合并症	381
11.9.	病人参与、预测、精准医疗及实施	381
11.10.	药师对于鼻窦炎的观点	381
11.11.	总体原则	381
12.	EPOS2020 使用的方法	382
12.1.	引言	382
12.2.	鉴定随机对照试验的方法	382
12.3.	Delphi 调查法	384
12.4.	传播和未来更新	384
12.5.	编辑独立性	384
12.6.	搜索策略的详细信息	384

缩略词表

15LO	15 lipoxygenase	15-脂肪氧合酶
15-HETE	15-Hydroxyeicosatetraenoic acid	15-羟二十碳四烯酸
AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery	美国耳鼻咽喉-头颈外科学会
ABPA	Allergic bronchopulmonary aspergillosis	过敏性支气管肺曲霉病
ABRS	Acute bacterial rhinosinusitis	急性细菌性鼻窦炎
ACE	Angiotensin converting enzyme	血管紧张素转换酶
ACP	Antrochoanal polyp	上颌窦后鼻孔息肉
ACQ-7	Asthma Control Questionnaire-7	哮喘控制问卷-7
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	促肾上腺皮质激素
AD	Aspirin desensitization	阿司匹林脱敏
AdeV	Adenovirus	腺病毒
AE	Adverse event	不良事件
AECRS	Acute exacerbation of chronic rhinosinusitis	慢性鼻窦炎急性发作
AERS	Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease	阿司匹林加重性呼吸器系统疾病
AFRS	Allergic fungal rhinosinusitis	过敏性真菌性鼻窦炎
AIA	Aspirin-induced asthma	阿司匹林诱发性哮喘
AIT	Allergen-specific immunotherapy	过敏原特异性免疫疗法
anti IgE	Anti immunoglobulin E	抗免疫球蛋白 E
APC	Antigen presenting cell	抗原呈递细胞
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire	哮喘生活质量问卷
AR	Allergic Rhinitis	过敏性鼻炎
ARS	Acute Rhinosinusitis	急性鼻窦炎
ATA	Aspirin-tolerant asthma	阿司匹林耐受性哮喘
ATAD	Aspirin treatment after desensitisation	阿司匹林脱敏治疗
B-SIT	Brief Smell Identification Test	简易嗅觉识别测试
BAFF	B-cell activating factor	B 细胞激活因子
BAL	Bronchoalveolar lavage	支气管肺泡灌洗
BCC	Ballon catheter sinuplasty	鼻窦球囊导管
B.i.d.	Twice daily	每天两次
BMT	Basement membrane thickening	基底膜增厚
BND	Biodegradable nasal dressing	生物降解性鼻腔敷料
BNO 1016	Bionorica 1016	比奥诺里卡 1016
BP	Blood pressure	血压
BUD	Budesonide	布地奈德
CBCT	Cone beam CT	锥形束 CT
CC16	Clara cell protein 16	克拉拉细胞蛋白 16
CCAD	Central Compartment Allergic Disease	中央区变应性疾病
CCCRC	The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center	康涅狄格州化学感官临床研究中心
CD	Clusters of differentiation	分化集群
CF	Cystic fibrosis	囊性纤维化症
CSS	Chronic Sinusitis Survey	慢性鼻窦炎调查
CT	Computed tomography	CT 检查
CTL	Cytotoxic T lymphocytes	细胞毒性 T 淋巴细胞
CVID	Common Variable ImmunoDeficiency	常见变异型免疫缺陷病
CXCL11	CXC chemokine ligand 11	趋化因子配体 11
cysLTs	Cysteinyl leukotrienes	白三烯
D	Desflurane	地氟醚
DC	Dendritic cell	树突状细胞
DBPC	Double-blind placebo-controlled	双盲安慰剂对照
DBPCT	Double blind, placebo controlled trial	双盲, 安慰剂对照试验
dd	Daily dosage	每日剂量
DRS	Dexarhinospray	地塞米松鼻喷雾剂
DSS	Dead Sea salt solution	死海海盐溶液
EBV	Epstein-Barr virus	EB 病毒
EC	Epithelial cell	上皮细胞
ECP	Eosinophil cationic protein	嗜酸性粒细胞阳离子蛋白
eCRS	Eosinophilic CRS	嗜酸性鼻窦炎

EES	Extended ESS	扩大性内镜鼻窦手术
EMA	European Medicines Agency	欧洲药品管理局
EMP1	Epithelium membrane protein 1	上皮膜蛋白 1
EMT	Epithelial to mesenchymal transition	上皮间质化
eNOS	Endothelial NOS	内皮细胞一氧化氮合酶
ENT	Ear Nose and Throat	耳鼻喉
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps	欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书
Eq-5D	EuroQol -5D	欧洲质量-5D
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	红细胞沉降率
ESS	Endoscopic Sinus Surgery	内镜鼻窦手术
EV	Enterovirus	肠病毒
F	Fentanyl	芬太尼
FDA	Food and Drug Administration (US)	美国食品药品监督管理局
FESS	Functional Endoscopic Sinus Surgery	功能性内镜鼻窦手术
FEV	Forced Expiratory Volume	用力肺活量
FEV1	Forced expiratory volume in 1s	1 秒用力肺活量
FISH	Fluorescence in situ hybridization	荧光原位杂交
FNS	Furoate nasal spray	糠酸盐喷雾剂
FOXP3	Forkhead box P3	叉状头转录因子 3
FP	Fluticasone propionate	丙酸氟替卡松
FPANS	Fluticasone propionate aqueous nasal spray	丙酸氟替卡松鼻腔喷雾剂
FPND	Fluticasone propionate nasal drops	丙酸氟替卡松滴鼻剂
FPNS	Fluticasone propionate nasal spray	丙酸氟替卡松鼻喷雾剂
FVC	Forced vital capacity	用力肺活量
Ga2LEN	Global Allergy and Asthma European Network	全球变态反应与哮喘欧洲协作网络
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	粒细胞集落刺激因子
GINA	Global Initiative for Asthma	全球哮喘防治倡议
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子
GORD	Gastro-oesophageal reflux disease	胃食管反流病
GP	General Practitioners	全科医生
GPCRs	G protein-coupled receptors	G 蛋白偶联受体
GWAS	Genome wide association study	全基因组关联研究
H3N2 (Aichi/7)	Influenza A virus subtype	甲型 H3N2 流感病毒
HB	Hemoglobin	血红蛋白
HHV-6	Human Herpes Virus-6	6 型人疱疹病毒
HLA	Human leukocyte antigen	人类白细胞抗原
HLA-MHC	Human leukocyte antigen - major histocompatibility complex	人类白细胞抗原-主要组织相容性复合体
HMPV	Human metapneumovirus	人间质肺病毒
HNS	Hypertonic normal saline	高渗生理盐水
HOCl	Hypochlorous acid	次氯酸
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal	下丘脑-垂体-肾上腺
HPF	High powered field	高倍镜视野
Hpi	Hours post-infection	感染后持续时间
HPV	Human papillomavirus	人乳头瘤病毒
HR	Heart rate	心率
HRQL	Health-related quality-of-life	健康相关生活质量
HS	Hypertonic saline	高渗盐水
HSV1	Herpes Simplex Virus-1	1 型单纯疱疹病毒
I	Isoflurane	异氟烷
I2	measure of heterogeneity	异质性测度
IA	Inhaled anesthesia	吸入麻醉
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1	细胞间粘附分子-1
ICHD	International Classification of Headache Disorders	头痛疾病的国际分类
ICOR	International Consensus Statement on Rhinosinusitis	鼻窦炎的国际共识声明
ICP	Integrated care pathway	综合性诊治路径
ICU	Intensive care unit	重症监护室
IFI6	Interferon Alpha Inducible Protein 6	干扰素 α 诱导蛋白 6
IFIH1	Interferon Induced With Helicase C Domain 1	干扰素诱导解旋酶 C 域 1
IFN	Interferon	干扰素

IFV	Influenza virus	流感病毒
IgA	Immunoglobulin A	免疫球蛋白 A
IgE	Immunoglobulin E	免疫球蛋白 E
IgG	Immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
IL	Interleukin	白介素
IL-5Ra	Interleukin-5 Receptor Alpha	白细胞介素 5 受体 α
ILC	Innate lymphoid cell	固有淋巴细胞
IMOS	Integrated Medicine Outcomes Scale	综合医学成果量表
INCS	Intranasal corticosteroids spray	鼻内糖皮质激素喷剂
Inkt	Invariant natural killer T	恒定自然杀伤性 T 细胞
iNOS	Inducible Nitric oxide	诱导型一氧化氮合酶
IOP	Intraocular pressure	眼压
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10	干扰素 γ 诱导蛋白 10
IT	Immunotherapy	免疫疗法
ITS	Internal transcribed spacer	转录间隔区
ITT	Intention to Treat	意向性治疗
i.v.	Intravenous	静脉注射
KNHANES	Korean National Health and Nutrition Examination Survey	韩国国民健康与营养调查
LAR	Local allergic rhinitis	局部过敏性鼻炎
LGALS3BP	Galectin-3-binding protein precursor	半乳糖凝集素-3 结合性蛋白前体
LK	Lund-Kennedy	兰德-肯尼迪
LKES	Lund-Kennedy endoscopy scoring	兰德-肯尼迪内镜评分
LM	Lund-Mackay	兰德·麦凯
LMS	Lund-Mackay score	兰德·麦凯评分
LR	Likelihood ratio	似然比
LY6E	Lymphocyte Antigen 6 Family Member E)	淋巴细胞抗原 6 家族成员 E
MAIT	Mucosal associated invariant T	粘膜相关恒定性 T 细胞
MARS	Measurement of Acute Rhinosinusitis Instrument	急性鼻窦炎仪器测量
MCA2	Minimal cross-sectional area 1	最小截面积 1
MCC	Mucociliary clearance	粘膜纤毛清除
MCT	Mucociliary clearance time	粘膜纤毛清除时间
MD	Mean Difference	平均差
MDCT	Multi-detector CT	多探测器 CT
MF	Mometasone furoate	糠酸莫米松
MFNS	Mometasone furoate nasal spray	糠酸莫米松鼻喷剂
M-H	Mantel Haenszel	曼特尔-海恩策尔检验
MID	Minimal important difference	最小重要差异值
MII	Multichannel intraluminal impedance	多通道腔内阻抗
MIST	Minimally invasive sinus technique	微创鼻窦技术
MM	Middle meatus	中鼻道
MMP	Matrix metalloproteinase	基质金属蛋白酶
MOH	Medication overuse headache	药物过度应用性头痛
MPO	Myeloperoxidase	髓过氧化物酶
MRI	Magnetic resonance imaging	磁共振成像
mRNA	Messenger Ribonucleic acid	信使 RNA
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
MSCT	Multislice detector CT	多层探测器 CT
MSS	Major symptom score	主要症状评分
MUC5AC	Mucin 5AC	粘蛋白 5AC
mUV/VIS	Mixed ultraviolet and visible light	紫外可视光
N-ERD	NSAID-exacerbated respiratory disease	非甾体类抗炎药加重性呼吸系统疾病
NAPT	Nasal allergen provocation test	鼻过敏原激发试验
NAR	Non-allergic rhinitis	非过敏性鼻炎
NARES	Non-allergic rhinitis with eosinophils	非过敏性鼻炎伴嗜酸性粒细胞
NARESMA	Non-allergic rhinitis with eosinophils and Mast-Cells	非过敏性鼻炎伴嗜酸性粒细胞和肥大细胞
NARMA	Non-allergic rhinitis with Mast-Cells	非过敏性鼻炎伴肥大细胞
NARNA	Non-allergic rhinitis with neutrophils	非过敏性鼻炎伴中性粒细胞
NECs	Nasal epithelial cells	鼻上皮细胞

NF	Nuclear factor	核因子
NIH	National Institutes of Health	国立卫生研究院
NK	Natural killer	自然杀伤
NO	Nitric oxide	一氧化氮
NOSE	Nasal Obstruction Symptom Evaluation	鼻塞症状评估
NP	Nasal polyps	鼻息肉
NPS	Nasal polyp score	鼻息肉评分
NS	Nasal saline	鼻盐
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非甾体类抗炎药
NSD	no significant difference	无明显差异
NSS	Nasal and sinus symptom scale	鼻腔鼻窦症状量表
O.d.	Once daily	每天一次
OERPs	Olfactory event-related potentials	嗅觉相关电位
OR	Odds ratio	优势比
OUT	Operational taxonomic unit	操作分类单位
P	Propofol	丙泊酚
PARP12	Poly(ADP-Ribose) Polymerase	二磷酸腺苷核糖多聚酶 12
PCD	Primary cilia dyskinesia	原发性纤毛运动障碍
PCR	Polymease chain reaction	聚合酶链反应
PCV7	Pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌结合疫苗
PD-1	Programmed cell death-1	程序性细胞死亡蛋白 1
PEA	phenyl ethyl alcohol	苯乙醇
PEF	Pulmonary expiratory flow	肺呼气流速
PEFR	peak expiratory flow rate	呼气峰值流速
PG	Prostaglandin	前列腺素
PIV	Parainfluenza virus	副流感病毒
PMN	Polymorphonuclear neutrophils	多形核中性粒细胞
PNAd	Peripheral lymph node addressin	周围淋巴结地址素
PND	Post-nasal drip	鼻涕倒流
PNIF	Peak nasal inspiratory flow	鼻吸气流速峰值
POSE	Perioperative Sinus Endoscopy score	围手术期鼻窦内镜检查评分
PROMS	Patient reported outcome measures	病人报告结局指标
PRRs	Pattern recognition receptors	模式识别受体
PVR	Post-viral rhinosinusitis	病毒后鼻窦炎
QOL	Quality of life	生活质量
R	remifentanil	瑞芬太尼
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted	激活后调节 T 细胞表达和分泌
RARS	Recurrent Acute Rhinosinusitis	急性复发性鼻窦炎
RAST	Radio Allergosorbent Test	放射过敏原吸附试验
RCT	Randomised controlled trial	随机对照试验
REAH	Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas	呼吸道上皮腺瘤样错构瘤
rG-CSF	Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor	重组人粒细胞集落刺激因子
RIG-1	Retinoic acid inducible gene 1	视黄酸诱导基因 1
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire	鼻结膜炎生活质量问卷
RR	Relative Risk	相对风险
RS	Rhinosinusitis	鼻窦炎
RSDI	Rhinosinusitis Disability Index	鼻窦炎功能障碍指数
RSOM-31	Rhinosinusitis Outcome Measure-31	鼻窦炎结果测量-31
RSV	Respiratory syncytial virus	呼吸多核体病毒
RTP4	Receptor Transporter Protein 4	受体转运蛋白 4
RV	Rhinovirus	鼻病毒
S	Sevoflurane	七氟醚
SBPCT	Single blind placebo controlled trial	单盲安慰剂对照试验
SBRT	Single blind randomised trial	单盲随机试验
SCCs	Solitary chemosensory cells	孤立性化学感觉细胞
set	Saccharine clearance time	糖精清除时间
SCUAD	Severe chronic upper airway disease	严重慢性上呼吸道疾病
SD	Standard deviation	标准差

SF-12	Short Form (12) Health Survey	简式 (12) 健康调查
SF-36	Short Form (36) Health Survey	简式 (36) 健康调查
SHS	Second-hand smoke	二手烟
SIA	Sinus Severity Assessment	鼻窦严重程度评估
sIgE	Specific IgE	特异性 IgE
SMD	Standard mean difference	标准化均数差
SNAQ	Sino-nasal questionnaire	鼻腔鼻窦问卷
SNOT	Sino-Nasal Outcome Test	鼻腔鼻窦结果测试
SNPS	Single nucleotide polymorphisms	单核苷酸多态性
SOL IL-5Ra	Soluble Interleukin-5 Receptor Alpha	可溶性白介素 5 受体 α
SPA	Surfactant protein A	表面活性蛋白 A
SPGB	Sphenopalatine ganglion block	蝶腭神经节阻滞
ssDNA	Single-stranded DNA	单链 DNA
SSS	Sinusitis Severity Score	鼻窦炎严重程度评分
STT	Saccharin transit time	糖精转运时间
t-PA	Tissue plasminogen activator	组织纤溶酶原激活剂
TAME (-esterase activity)	P-tosyl-l-arginine methyl ester hydrochloride	对甲苯磺酰基-L-精氨酸甲酯盐酸盐
TGF	Transforming growth factor	转化生长因子
Th	T helper	T 辅助
TIVA	Total intravenous anaesthetic	全身静脉麻醉药
TLR	Toll-like receptor	Toll 样受体
TNF	Tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子
Treg	T regulatory	调节性 T
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	胸腺基质淋巴细胞生成素
TSS	Total symptom score	症状总评分
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test	宾夕法尼亚大学嗅觉识别测试
URTI	Upper respiratory tract infection	上呼吸道感染
UVA	Ultraviolet A	紫外线 A
UVB	Ultraviolet B	紫外线 B
VAS	Visual Analogue Scale	视觉模拟量表
VCAM	Vascular cell adhesion molecule	血管细胞粘附分子
ZBP1	Zipcode-binding protein 1	邮编结合蛋白 1
ZO-1	Zonula occludens-1	紧密连接蛋白-1

1. 执行纲要包括综合诊疗路径

1.1. 摘要

2020年《欧洲鼻窦炎和鼻息肉的诊疗指南》是在2005年、2007年和2012年指南基础上的更新⁽¹⁻³⁾。EPOS2020指南的核心目标是为急性鼻窦炎(ARS)和慢性鼻窦炎(CRS)临床诊疗中提供最新的、经过反复修订且具有明确循证医学建议的综合诊疗方案。EPOS2020增加了自EPOS2012指南发表后近8年来所发表的文献和研究成果,并扩展了EPOS2012指南中未广泛涉及的领域,例如小儿CRS和手术。EPOS2020还涉及了新的利益相关人群,包括药剂师、护士、专职护理人员,甚至还包括采用非处方治疗的患者。该指南同样为该领域的未来研究提供了建议,并为不同情况下研究的定义和结果预测提供了新的指引。EPOS2020包含有关定义和分类的章节,其中定义了大量术语并推荐了首选的术语。我们提出了一种新的CRS分类方法,首先将其分为原发性和继发性CRS,然后再根据病变的解剖范围分为局部性和弥漫性疾病。相关章节对以下内容进行进一步阐述,包

括流行病学和诱发因素,炎症机制,面部疼痛的(鉴别)诊断,变应性鼻炎,遗传学,囊性纤维化,阿司匹林加重呼吸道疾病,免疫缺陷,变应性真菌性鼻窦炎以及上呼吸道和下呼吸道的关系。而小儿急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎的章节则被完全重写。对成人和儿童伴/不伴有鼻息肉的急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎的治疗相关循证医学进行了系统性评价,并根据这些证据提出了综合诊疗方案。尽管在近年来发表了很多高质量文献,但仍存在大量的临床实践问题。大家一致认为,解决这些问题的最佳办法是组织一次Delphi调查(也称专家调查),德尔菲调查是采用背对背的通信方式征询专家小组成员的意见,经过多轮征询意见趋于一致后作出最后的建议。EPOS2020专家小组首先确定了优先讨论的重点方面,首先集中于诊断问题。这些结果已融入各个部分中。另外,同样重要的是,本指南也包括对患者和药剂师的建议以及新的研究需求列表。

1.2. 分类、定义和术语

1.2.1. 介绍

鼻窦炎是世界上大多数国家的常见病,影响了医疗保健消费以及生产力,给社会造成了沉重负担⁽⁴⁻⁷⁾。急性鼻窦炎(ARS)的年患病率为6-15%,通常由病毒性感冒所致。ARS通常是一种自限性疾病,但严重的并发症会危及生命甚至死亡⁽⁸⁾。急性鼻窦炎也是抗生素处方最常用的疾病之一,在全球抗生素耐药性危机的背景下,合适的抗生素使用至关重要⁽⁹⁾。慢性鼻窦炎(CRS)是一个严重的健康问题,影响5-12%的普通人群。在这里总结了主要的定义。有关更多定义,请参阅第2章。

和内镜或CT中的一个

- 内镜征象:
 - 鼻息肉,和/或
 - 黏液脓性分泌物主要来自中鼻道和/或
 - 水肿/黏膜阻塞主要发生在中鼻道和/或
- CT改变:
 - 窦口鼻道复合体和/或窦内黏膜变化

1.2.2. 鼻窦炎的临床定义

1.2.2.3. 流行病学和全科医学的定义

在流行病学和全科医学中,鼻窦炎的定义是单纯根据症状学得出来的,一般没有经过耳鼻喉科或放射学专科检查,这样会与变应性鼻炎和非变应性鼻炎出现重叠的情况,因此鼻窦炎的患病率将会被高估⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾。

1.2.2.1. 成人鼻窦炎的临床定义

成人鼻窦炎定义为:

- 鼻腔和副鼻窦的炎症,特征为两种或两种以上症状,其中一种应为鼻塞或鼻分泌物(前/后鼻腔滴漏):
 - ±面部疼痛/肿胀感
 - ±嗅觉减退或丧失
- 以及内镜或CT中的一个
- 内镜征象:
 - 鼻息肉,和/或
 - 黏液脓性分泌物主要来自中鼻道和/或
 - 水肿/黏膜阻塞主要发生在中鼻道和/或
- CT改变:
 - 窦口鼻道复合体和/或窦内黏膜改变

1.2.2.4. 成人急性鼻窦炎

成人急性鼻窦炎定义为:

- 突然出现两个或多个症状,至少包含鼻塞或鼻分泌物(前/后鼻腔滴漏)中的一个:
 - ±面部疼痛/肿胀感
 - ±嗅觉减退或丧失
- <12周
- 反复发作时,有无症状间隔;
- 通过电话或面诊进行确认。

1.2.2.2. 儿童鼻窦炎的临床定义

儿童鼻窦炎定义为:

- 出现两种或两种以上症状,其中一种应为鼻塞/阻塞或鼻分泌物(前/后鼻腔滴漏):
 - ±面部疼痛/肿胀感
 - ±咳嗽

1.2.2.5. 儿童急性鼻窦炎

儿童急性鼻窦炎定义为:

- 突然出现两种或两种以上症状:
 - 鼻塞
 - 或鼻分泌物颜色变化
 - 或咳嗽(白天和夜间)
- <12周;
- 反复发作时,有无症状间隔;
- 通过电话或面诊进行确认。

有关过敏症状（如打喷嚏、流鼻涕、鼻痒和眼睛发痒）的问题应包括在内。

1.2.2.5. 急性复发性鼻窦炎（RARS）

ARS 可以在定义的时间段内发生一次或多次。这通常以发作次数/年表示，但两次发作之间间隔时间内症状完全消失。急性复发性鼻窦炎（RARS）定义为每年 ≥ 4 次，两次发作之间间隔时间内无症状^(42,78)。

1.2.2.6. 成人慢性鼻窦炎的定义

成人慢性鼻窦炎（有或无鼻息肉）定义为：

出现两种或两种以上症状，其中一种应为鼻塞或鼻分泌物（前/后鼻腔滴漏）：

- \pm 面部疼痛/肿胀感；

- \pm 嗅觉减退或丧失；

持续 ≥ 12 周；

通过电话或面诊确认。

有关过敏症状（如打喷嚏、流鼻涕、鼻痒和眼睛发痒）的问题应包括在内。

1.2.2.7. 儿童慢性鼻窦炎的定义

儿童慢性鼻窦炎（有或无鼻息肉）定义为：

出现两种或两种以上症状，其中一种应为鼻塞或鼻分泌物（前/后鼻腔滴漏）：

- \pm 面部疼痛/肿胀感；

- \pm 咳嗽；

持续 ≥ 12 周；

通过电话或面诊确认。

1.2.2.8. 难治性鼻窦炎的定义

难治性鼻窦炎是指经过适当的治疗（推荐的药物和手术），但仍有持续鼻窦炎症状的患者。尽管大多数 CRS 患者可以得到控制，但有些患者即使接受了最大限度的药物治疗和外科手术也无法得到良好的控制。

如果在过去的一年里，尽管接受了充分的手术、鼻内糖皮质激素治疗及两个短疗程的抗生素或全身糖皮质激素，但仍未能达到可接受的控制水平的患者，则可以认为是难治性鼻窦炎。

与 EPOS2012 相比，EPOS2020 在急性与慢性，严重程度等方面的定义没有变化⁽³⁾。对于急性鼻窦炎，术语 ARS 包括病毒性 ARS（普通感冒）和病毒感染后 ARS。在 EPOS2007 中，“非病毒性 ARS”一词指大多数非细菌性 ARS。然而，这个术语显然导致了混淆，因此我们在 EPOS2012 中决定采用“病毒感染后 ARS”来表达。其中一小部分病毒感染后鼻窦炎患者中有急性细菌性鼻窦炎（ABRS）。慢性鼻窦炎传统上分为合并鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）和合并鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）。CRSwNP：慢性鼻窦炎如上所述且内镜下可见中鼻道息肉；CRSsNP：慢性鼻窦炎如上所述，中鼻道内无息肉，如必要时可收缩鼻黏膜后再进行检查。不同类型的 CRS 同属一个疾病谱，包括鼻窦和/或中鼻道息肉样改变，但为了不出现诊断重叠，CRS 排除了表现在鼻腔的息肉样变疾病。随着认识的加深，我们认为 CRS 是一种非常复杂的疾病，由几种不同病理生理基础的疾病共同组成^(10,11)。这些疾病表型并不能提供 CRS 所有内在的细胞和分子病理生理机制的完整信息，这一点显得越来越重要，因为对于不同类型的 CRS，与共患病（如哮喘等）的相关程度和不同治疗方法（包括糖皮质激素、手术和生物制剂）的疗效是存在差异，所以了解 CRS 内在的细胞和分子病理生理机制越来越有意义⁽¹²⁻¹⁵⁾。更好地识别 CRS 的内在类型可能利于针对患者内在型的病理生理过程进行个体化治疗，患者有可能获得更有效的治疗和更好的预后。

1.2.3. CRS 分类

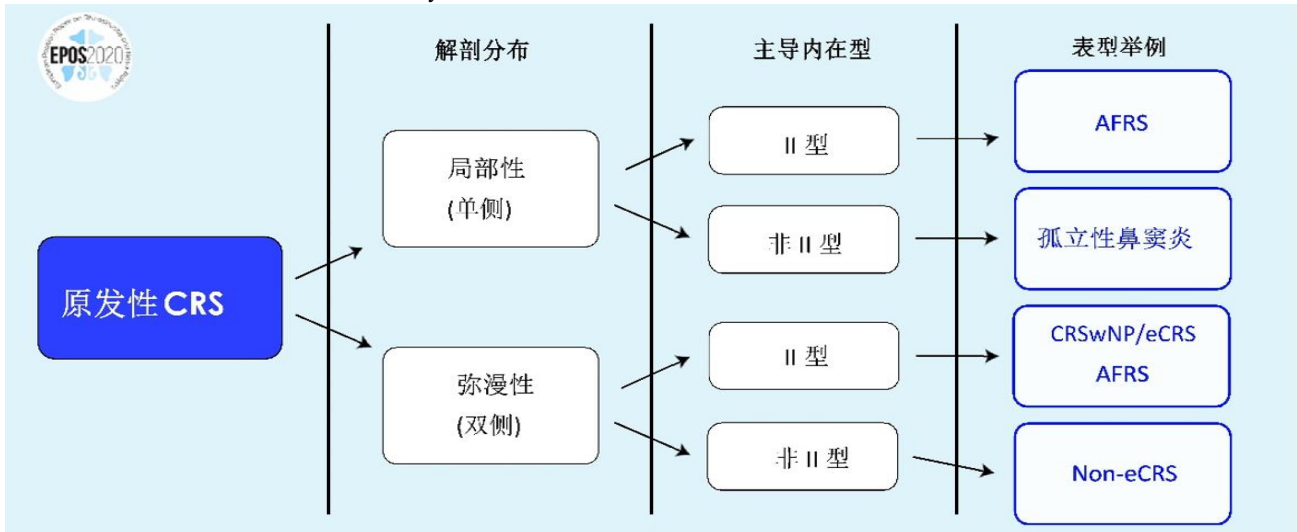
EPOS2020 指导小组选择从原发性和继发性两个方面来研究 CRS（图 1.2.1 和图 1.2.2.），并根据解剖分布将每种疾病分为局限性和弥漫性病变。在原发性 CRS 中，用主要内在型分类，分为 II 型和非 II 型（见 1.5.2.2.）。

临床上局限性的原发性 CRS 又分为两种表型-变应性真菌性鼻窦炎（AFRS）或孤立性鼻窦炎。对于弥漫性 CRS，临床表型主要是 eCRS 和非 eCRS，由组织学中嗜酸性粒细胞数量决定，EPOS 定义为 10 个/HPF（400x）或更高数量则为 eCRS。

对于继发性 CRS，其分为局限性或弥漫性，然后根据局部病理、机械、炎症和免疫因素再分为四类。因此，如图所示，包括一系列临床表型。

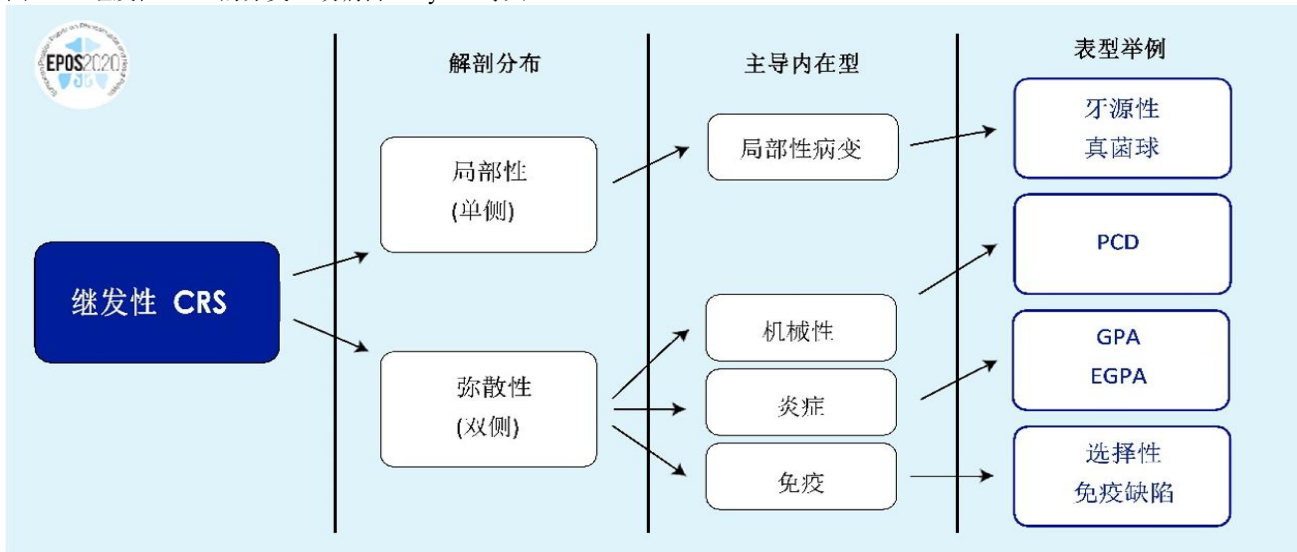
关于“嗜酸性粒细胞性真菌性鼻窦炎”这个术语会存在一些争议，但大家一致认为“变应性”真菌性鼻窦炎应作为一个主要术语保留下来，因为这个诊断经常被使用，而且考虑到并非所有病例都有真菌过敏反应的证据，例如皮肤点刺阳性和/或特异性 IgE（另见第 8.6 章）。

图 1.2.1.原发性 CRS 的分类 (改编自 Grayson 等人⁽¹⁵⁴⁾)



AFRS, 变应性真菌性鼻窦炎; CCAD, 中线为主变应性疾病; CRSwNP, 慢性鼻窦炎伴鼻息肉; eCRS, 嗜酸性 CRS。

图 1.2.2.继发性 CRS 的分类 (改编自 Grayson 等人⁽¹⁵⁴⁾)



CF, 囊性纤维化; EGPA, 嗜酸性肉芽肿性血管炎 (Churg-Strauss 病); GPA, 肉芽肿性血管炎 (Wegener 病); PCD, 原发性纤毛运动障碍。

1.2.4. 与治疗有关的其它共识项目

从许多关于术前充分治疗的医学术语中,“适当的药物治疗”(appropriate medical therapy, AMT)是 EPOS2020 的首选。其它的共识是在使用盐水治疗时, 优先使用术语“灌注”(irrigation)或“冲洗”(rinsing), 关于抗生素的疗程, EPOS 小组还同意, 在一般治疗中持续时间通常小于 10 天。4 周或更短时间是“短期的”, 大于 4 周将被认为是“长期的”。还指出短期治疗不同于长期治疗, 短期治疗一般用于严重急性细菌感染, 而长期治疗则用于免疫调节。免疫调节包括所有旨在改变免疫反应的治疗干预措施, 是 EPOS2020 首选术语。在鼻窦炎的治疗中, 包括使用上述生物制剂和大环内酯类药物。就手术而言, 功能性通常是意味着鼻内镜手术后生理功能的恢复。它应符合下列标准:

- 形成一个包含自然开口的窦腔;
- 允许充分的鼻窦通气;
- 促进黏液纤毛清除功能;

- 促进局部滴注治疗。

相比之下,“充分的 FESS”是指完全的窦口开放, 包括前后组筛窦开放术、中鼻道上颌窦开窗 (可能很大)、蝶窦开放和额窦开放 (如 Draf IIa)。扩大的鼻内镜手术与“充分的鼻内镜手术”(如 Draf III)可以在同一条件下使用, 但也可扩大到鼻窦以外的区域, 如颅底、眼眶、翼腭窝和颞下窝。最后, 根治性鼻内镜手术包括明确去除炎症/功能失调的黏膜。

1.2.5. 疾病控制

在 EPOS2012 中, 我们介绍了疾病控制的概念⁽⁹⁾。任何治疗特别是慢性病的治疗, 其首要目标都是达到和维持临床控制, 临床控制可以定义为患者没有症状或症状不影响生活质量的疾病状态。在过去的十年中, 一些研究试图验证 EPOS2012 提出的控制措施⁽¹⁵⁻¹⁷⁾。基于这些验证性的研究, EPOS2020 指导小组认为当时的 EPOS2012 的控制标准可能高估病人失控率。因此, 出于此研究目的, 我们建议对所有

症状使用 VAS 量表进行评估, VAS ≤5 为症状不存在或不令人烦恼, VAS >5 为症状存在或令人烦恼。此外, 我们希望确保症状与 CRS 相关, 而与 CRS 不相关的症状需排除在外。例如, 在评估临床控制时不应考虑典型的偏头痛。此外还需

要进一步的心理测量验证(包括内部一致性、反应性和已知的群体差异性)(图 1.2.3.)。鉴于疾病控制概念的重要性, 无论从临床还是从研究角度来看, 仍然需要一个金标准来评估 CRS 中的疾病控制程度。

图 1.2.3.CRS 临床控制现状评价

EPOS2020: CRS 病情控制的评估(近 1 个月)			
	控制 (以下全部)	部分控制 (至少 1 项)	不受控制 (3 项或更多)
鼻塞 ¹	无或不烦人 ²	有 在 1 周的大部分时间 ³	有 在 1 周的大部分时间 ³
流涕/鼻后滴漏 ¹	少而粘的 ²	粘脓性 在 1 周的大部分时间 ³	粘脓性 在 1 周的大部分时间 ³
面部疼痛 / 肿胀感 ¹	无 或者不烦人 ²	有 在 1 周的大部分时间 ³	有 在 1 周的大部分时间 ³
嗅觉 ¹	正常 或仅轻微受损 ²	受损 ³	受损 ³
睡眠障碍或疲乏 ¹	无 ²	有 ³	有 ³
鼻内镜 (如可行)	正常的 或几乎正常的粘膜	粘膜病变 ⁴	粘膜病变 ⁴
补救治疗 (近 6 个月)	不需要	需要 1 个疗程的补救治疗	以上症状经过补救治疗后仍持续存在

¹ CRS 症状; ² VAS 评分 ≤5; ³ VAS 评分 >5; ⁴ 黏膜表现为鼻息肉, 粘脓分泌物或者炎症

CRS, 慢性鼻窦炎; VAS, 视觉模拟评分。

1.2.6. 慢性鼻窦炎急性加重期

慢性鼻窦炎急性加重(AE CRS)的定义为通常在使用糖皮质激素和/或抗生素后, 症状的加重, 恢复到原 CRS 症状基线水平。患病率随研究的患者队列、季节以及病情恶化而异。CRS 急性加重的确切病因尚不清楚, 可能是多因素的。细菌感染可能在以往被过分强调了。因为有大多数急性加重患者都缺乏呼吸道细菌性病原体的证据。由于这些病人中有许多在过去曾做过鼻窦手术, 所以术后微生物群的变化创造了一个新的微生物环境, 其它病原体也在发挥作用。微生物失调是改变细菌菌群的平衡, 而不是单一的病原体引起宿主炎症反应。病毒感染更可能是 CRS 恶化的一个关键原因, 尤

其是越来越多的证据表明鼻病毒感染可导致嗜酸性粒细胞炎症, 并将重点放在病毒感染的预防和管理上, 这可能比用抗生素治疗继发感染和用糖皮质激素治疗嗜酸性粒细胞增多更有效。不过, 这仍有待进一步研究。

关于 AE CRS 的治疗仍然缺乏确凿的科学证据, 只有一些基于临床经验和专家意见的治疗建议。然而, 由于 AE CRS 的周期性和自限性, 人们应该注意“回归平均现象”。患者在最糟糕的时候更有可能寻求治疗, 无论治疗如何, 改善的可能性都很高, 这可能误导医生的临床经验, 也使得缺乏安慰剂比较的临床试验变得毫无意义。尽管如此, 在未来, 糖皮质激素和抗生素仍然是治疗 AE CRS 的主要药物, 即使文献支持不足(见第 1.6 章和第 6.1 章)

表 1.4.1 成人和儿童急性病毒性鼻窦炎(普通感冒)的治疗证据和建议。

治疗	证据水平	GRADE 推荐
抗生素	1a (-)	没有证据表明抗生素对儿童或成人的普通感冒或持续性急性化脓性鼻窦炎有益。有证据表明, 抗生素对成人普通感冒和所有年龄段急性化脓性鼻窦炎都有显著的副作用。不建议在这些情况下常规使用抗生素。
鼻用糖皮质激素	1a (-)	目前的证据不支持使用鼻用糖皮质激素来缓解普通感冒的症状
抗组胺药	1a	抗组胺药在短期内(治疗的第1天和第2天)对成年人总体症状的严重性有一定的疗效, 但在中长期内没有。对鼻塞、鼻涕或打喷嚏没有临床意义
减充血剂(口服/鼻用)	1a	目前的证据表明, 多剂量的减充血剂可能对成人普通感冒患者鼻塞的主观评定有小的积极作用。短期使用减充血剂似乎不会增加成年人发生不良事件的风险。
扑热息痛 (对乙酰氨基酚)	1a	扑热息痛可能有助于缓解鼻塞和鼻涕, 但似乎不能改善其它感冒症状(包括喉咙痛、不适、打喷嚏和咳嗽)

非甾体抗炎药	Ia	非甾体抗炎药不会显著降低总症状评分或感冒持续时间。然而，非甾体抗炎药产生显著的益处，疗效与非甾体抗炎药（头痛、耳痛、肌肉和关节痛）镇痛效果有关，尽管咽喉炎症没有改善，但是不适感有勉强合格的效果。寒战显示出好坏参半的结果。对于呼吸系统症状，咳嗽和鼻涕评分没有改善，但喷嚏评分明显改善。没有证据表明非甾体抗炎药治疗组的不良反应频率增加。
抗组胺-减充血-镇痛药	Ia	抗组胺止痛减充血剂联合用药对成人和患有普通感冒的老年和儿童有一些普遍的益处。必须权衡这些好处与不利影响的风险。没有证据表明对幼儿的治疗有效。
异丙托溴铵	Ia	现有的证据表明，异丙托溴铵可能对改善鼻漏有效。异丙托溴铵对鼻塞没有影响，与安慰剂或不治疗相比，使用溴化异丙托品有更多的副作用，尽管这些副作用看起来有很好的耐受性和自我限制性。
生理盐水鼻腔冲洗	1b	鼻盐水冲洗可能有利于缓解急性上呼吸道感染的症状，主要是在儿童，EPOS认为这是一个选择。
蒸汽/加热增湿空气	1a (-)	目前的证据并没有显示使用加热、加湿的空气来治疗普通感冒有任何好处或危害。
益生菌	Ia	益生菌可能比安慰剂更有益于预防急性上呼吸道感染。然而，证据的质量很低。
维生素C	Ia	鉴于在定期补充维生素C在研究中对感冒持续时间和严重程度的一致影响，以及低成本和安全性，普通感冒患者可能值得在个体基础上测试治疗性维生素C是否对他们有益。
疫苗	1b (-)	目前还没有结论性结果支持使用疫苗为健康人预防普通感冒。这与流感疫苗不同。
锻炼	Ia	定期、中等强度的运动可能对预防普通感冒有效。
紫锥菊	1a (-)	紫锥菊产品并没有显示出对治疗感冒的益处，尽管，一些紫锥菊产品可能有微弱的益处：个体预防试验的结果始终显示出阳性（如果不显著的话）趋势，尽管潜在的影响具有可疑的临床相关性。
锌	Ia	以醋酸锌或葡萄糖酸锌含片的形式给予锌，剂量 $\geq 75\text{mg}/\text{天}$ ，并在症状出现后的24小时内服用，可显著缩短普通感冒的持续时间。若考虑使用锌，建议在感冒期间使用此剂量的锌。关于预防性补锌，由于数据不足，目前无法提出明确建议。
草药（紫锥菊除外）	1b	BNO1016、桉叶醇、穿心莲SHA-10等中草药对感冒症状有显著影响，无明显不良反应。缺少正式的综述。
镰孢真菌素	Ia	镰孢真菌素是治疗普通感冒的有效药物，尤其是早期使用时。然而，可出现严重的过敏反应，包括支气管痉挛，虽然在用药后罕见。因为这个原因，药物已经不在市场上销售了。

表 1.4.2 成人急性病毒感染后鼻窦炎的治疗证据和建议。

治疗	证据水平	GRADE推荐
抗生素	1a (-)	在成人中，为病毒感染后ARS开抗生素是没有好处的。对疾病的治愈或持续时间没有影响，而且有更多的不良反应。基于中等水平的证据和急性病毒性鼻窦炎是一种自限性疾病的事实，EPOS2020指导建议在这种情况下成人不要使用抗生素。
鼻用糖皮质激素	1a	鼻用糖皮质激素能有效降低成人急性病毒性鼻窦炎的总症状得分。但是，效果很小。鼻用糖皮质激素对生活质量没有影响。急性病毒性鼻窦炎是一种自限性疾病。基于中等质量的证据和较小的有益作用，EPOS2020指导建议，只有在认为有必要减轻急性病毒性鼻窦炎后的症状时，才开鼻用糖皮质激素。

全身糖皮质激素	1a	全身糖皮质激素，无论是否使用抗生素，在7-14天内对患者恢复没有积极作用。与安慰剂相比，全身糖皮质激素在治疗开始后的4-7天对面部疼痛有一个小而明显的影响。没有研究比较全身糖皮质激素和鼻用糖皮质激素。证据的质量很低。根据现有证据、需要治疗的患者数量和全身糖皮质激素的潜在危害，EPOS2020 指导小组建议，在患有急性病毒性鼻窦炎的患者中，不要使用全身糖皮质激素。
减充血剂（口服/鼻用）	1b	鼻腔减充血剂在急性期可有效改善黏液纤毛清除率。没有研究对病毒感染后ARS 症状缓解或减轻的影响进行评估。基于缺乏临床相关数据，EPOS2020 指导小组不建议在急性病毒性鼻窦炎使用减充血剂。
生理盐水鼻腔冲洗	1b	一项小规模的研究发现生理盐水鼻腔喷雾剂与不治疗之间的无区别。一项非常小的研究发现，高容量比低容量盐水冲洗对化脓性鼻漏和鼻后滴漏的影响更大。基于证据的低质量，尽管理论上认为生理盐水是有益的而不是有害的，但是对于鼻腔盐水冲洗的使用并不非常推荐。
顺势疗法	1b	我们发现一项评估顺势疗法（sinfrontal）疗效的研究显示，与安慰剂相比，症状和影像学显著改善。基于有限的证据，EPOS2020 指导小组不能对急性病毒性鼻窦炎的顺势疗法的使用给出明确的建议。
中药	1b	BNO1016片、天竺葵滴剂、桃金娘（及其它精油）胶囊等中药对急性病毒性鼻窦炎的的症状有显著影响，无明显不良反应。

ARS, 急性鼻窦炎; QOL, 生活质量。

表 1.4.3. 儿童急性病毒感染后鼻窦炎的治疗证据和建议。

治疗	证据水平	GRADE 推荐
抗生素	1a (-)	在急性病毒性鼻窦炎患儿中使用抗生素与更大的治愈率/显著改善之间无关。基于中等水平的证据和急性病毒性鼻窦炎是一种自我限制性疾病，EPOS2020 指导小组建议在这种情况下不要给儿童使用抗生素。
鼻用糖皮质激素	1a	鼻用糖皮质激素似乎有效的减少由（无效）抗生素引起儿童急性病毒性鼻窦炎的的症状总分。急性病毒性鼻窦炎是一种自限性疾病。基于证据的低质量，EPOS2020 指导小组无法建议急性病毒性鼻窦炎患儿使用鼻用糖皮质激素。
抗组胺药	1b (-)	有一项研究评估了抗组胺药与安慰剂再加上（无效的）抗生素对病毒后ARS 患儿的疗效，结果显示抗组胺药在治疗过程中没有增加作用。基于证据的低质量，EPOS2020 指导小组不能就病毒后ARS 中抗组胺药的使用提出建议。
细菌裂解物	1b	一项研究表明，使用OM-85-BV有助于缩短病程。

ARS, 急性鼻窦炎。

1.3. 慢性鼻窦炎的负担

第三章包括鼻窦炎的负担，即它对生活质量和费用的影响，包括直接和间接的。

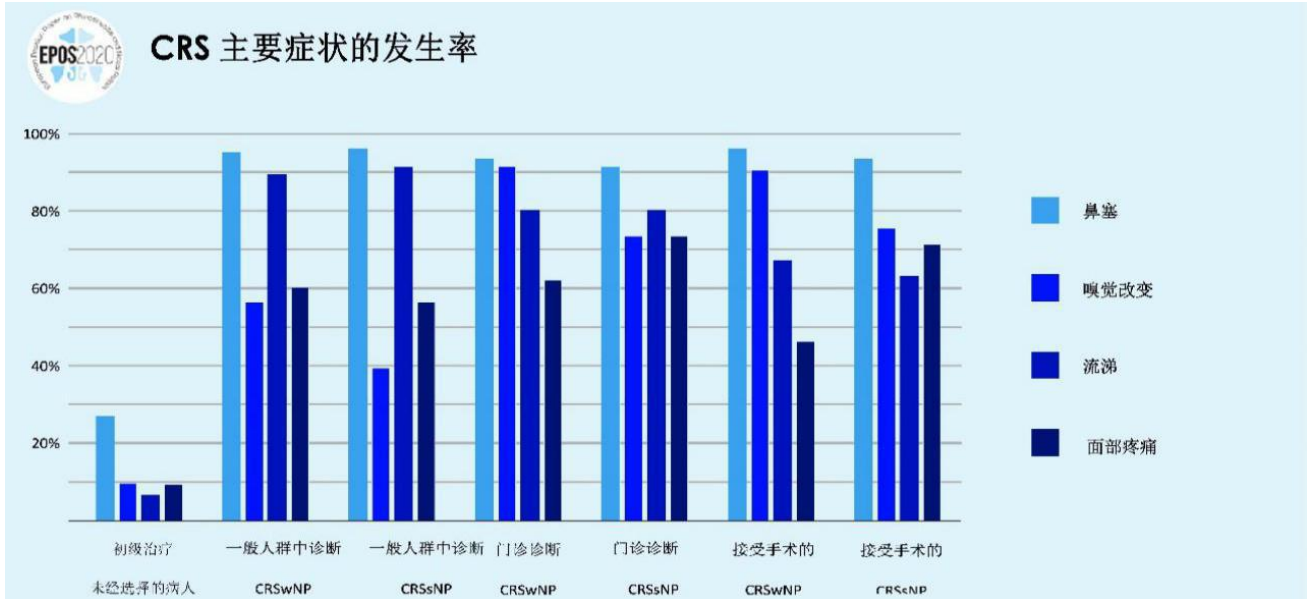
1.3.1. 生活质量 (QOL)

ARS 和 CRS 与生活质量密切相关，可使用各种评估问卷进行评价，包括一般健康 EQ-5D^(18,19)和 SF36^(20,21)以及对于鼻腔相关疾病特异性更强的 SNOT16⁽²²⁾和 SNOT 22⁽²³⁾。慢性鼻窦炎比急性鼻窦炎会更影响生活质量⁽²⁴⁾。Gliklich 和

Metson 首次展示了在关于 CRS 影响全球生活质量中，发现 CRS 比心绞痛或慢性心力衰竭对社会功能的影响更大⁽²⁰⁾。最近，他们已经证明，使用 EQ-5D 对 CRS 患者进行评价提示其健康效用值低于一般人群和与其它慢性疾病如哮喘⁽¹⁹⁾。

在 CRS 中，主要症状是鼻塞、鼻涕（可以是前鼻涕或后鼻涕）、嗅觉改变、面部疼痛和肿胀感。这些症状在初次治疗的患者、普通人群中的 CRS 患者、门诊患者和手术患者之间的发生率可能不同，且在门诊患者和手术患者之间的严重程度可能也不同（图 1.3.1）。

图 1.3.1.CRS 主要症状的发生率^(25,26)

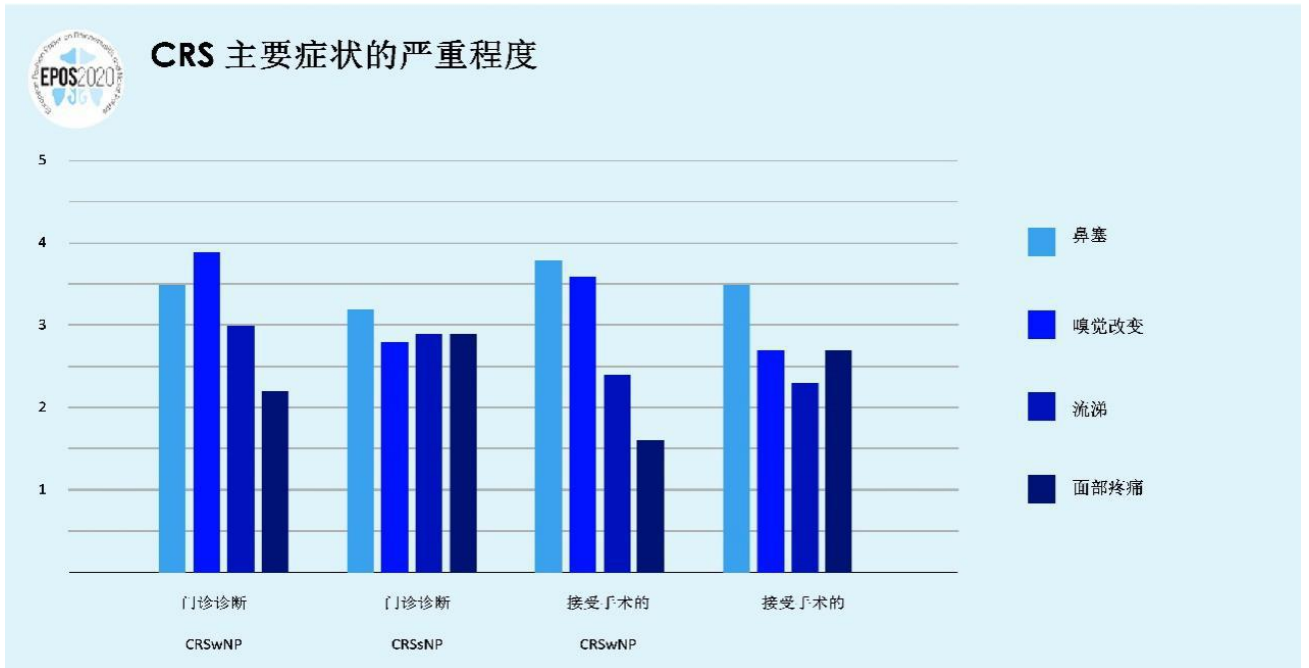


CRS,慢性鼻窦炎; CRSsNP,不伴鼻窦息肉的慢性鼻窦炎; CRSwNP,伴鼻窦息肉的慢性鼻窦炎。

鼻塞和嗅觉、味觉的改变是 CRSwNP 最严重和最普遍的症状; 而 CRSsNP 中鼻塞是最严重的, 面部疼痛和鼻涕, 与

嗅觉和味觉的改变一样严重^(25,26) (图 1.3.2)。在耳鼻咽喉科就诊的病人中, 主要症状的表现阳性预测值为 39.9, 对 CRS 的诊断灵敏度高, 特异度低⁽²⁷⁾。

图 1.3.2.主要症状的严重程度^(25,26)



CRS, 慢性鼻窦炎; CRSsNP, 不伴鼻窦息肉的慢性鼻窦炎; CRSwNP, 伴鼻窦息肉的慢性鼻窦炎。

症状的总体严重程度等级显然高度依赖于所研究的人群。等待手术的二次治疗患者的平均症状严重度评分在中重

度范围内, 平均 SNOT-22 评分为 42.0, 而对照组的平均评分为 9.3⁽²³⁾。CRSsNP 患者术前基线得分 (44.2) 高于 CRSwNP (41.0)。

表1.4.4.成人急性细菌性鼻窦炎的治疗证据和建议。

治疗	证据水平	GRADE推荐
抗生素	1a	抗生素对某些ABRS患者有效。从有限的数据来看（两项研究比一项研究），阿莫西林/青霉素（β-内酰胺类）尤其有效，而莫西沙星（氟喹诺酮）无效。β-内酰胺类药物的疗效在第三天明显，这时患者已经得到很好的症状改善，并在治疗完成后痊愈。然而，对于那些患有ABRS的患者，需要仔细选择患者，以避免不必要的抗生素使用和副作用。
抗组胺药	1b (-)	有一项研究评估了成人变应性鼻炎和ABRS中抗组胺药与安慰剂的疗效之间无差别。基于证据质量低，EPOS2020指导小组不建议在病毒感染后ARS和ABRS中使用抗组胺药。
生理盐水鼻腔冲洗	1b (-)	一项比较高渗盐水鼻喷雾剂，等渗盐水鼻喷雾剂和除抗生素外不进行治疗的研究没有发现两组之间的差异。基于证据质量的极低，对鼻腔盐水冲洗的使用无建议。
透明质酸钠	1b	一项研究在使用左氧沙星和泼尼松龙的基础上，对比透明质酸钠与安慰剂在雾化安瓿中鼻腔冲洗的疗效，表明透明质酸钠组症状明显减轻，嗅觉阈值明显提高。由于证据的质量很低，所以不能对使用透明质酸钠提出建议。

ABRS，急性细菌性鼻窦炎；ARS，急性鼻窦炎。

表1.4.5. 儿童急性细菌性鼻窦炎（ABRS）的治疗证据和建议。

治疗	证据水平	GRADE推荐
抗生素	1a (-)	关于抗生素治疗/改善儿童ABRS症状的数据非常有限。只有两项有限病例数的研究，提示与安慰剂无显著差异，但有明显较高的不良事件百分比。需要进行更大规模的试验来解释与成人ABRS使用抗生素疗效之间的区别。
化痰药	1b (-)	埃尔多司汀作为抗生素的辅助药物并不比安慰剂更有效。

ABRS，急性细菌性鼻窦炎。

1.3.2. 鼻窦炎的费用

鼻窦炎的医疗费用明显高于其它疾病，如消化性溃疡病、急性哮喘和花粉症⁽²⁸⁾。在美国，CRS治疗的直接成本现在是每年100亿到130亿美元之间，即每名患者每年2609美元。在欧洲，Wahid等人报告，一年期间的一级和二级治疗费用为2974英镑，相比之下对照组为555英镑，而实际支出为304英镑 VS 51英镑⁽²⁹⁾。Lourijsen等人在一组CRSwNP患者中发现每年直接费用为1501欧元⁽³⁰⁾。总体上，CRS导致每位患者每年增加2500欧元直接医疗支出。最高的直接成本与术后息肉是否复发相关⁽³¹⁾。然而，虽然手术费用昂贵，从美国的高达11000美元到印度的1100美元不等⁽³²⁻³⁴⁾，但在术后的2年⁽³⁵⁾中，直接费用减少了。鼻窦炎的间接成本远大于直接成本。因为85%的鼻窦炎患者处于工作年龄（范围：18-65岁）、间接成本，如耽误的工作日（旷工）和工作生产率下降（出勤率）显著增加了疾病的经济负担⁽³⁵⁾。因此，鼻窦炎是美国雇主最昂贵的十大健康问题之一⁽³⁶⁾。总的来说，在美国CRS的间接总成本估计超过每年200亿美元⁽³⁷⁾，主要原因是影响出勤率。

1.4. 成人和儿童急性鼻窦炎，包括普通感冒和急性复发性鼻窦炎

第四章介绍了成人和儿童急性ARS的流行病学、病理生理学、诊断和鉴别诊断以及治疗。同时，提出了一种基于

循证医学证据的综合治疗方案。

1.4.1. 流行病学

在EPOS2012中，建议将ARS分为病毒性ARS（普通感冒）、病毒感染后ARS和ABRS（急性细菌性鼻窦炎）。在过去的十年中，人们一直在使用这种分类法进行研究。在最近的一篇文章中，在荷兰三个不同的城市使用了GA2LEN问卷，发现了病毒感染后ARS症状的患病率为18%（17-21%）⁽³⁸⁾。ABRS是一种罕见的疾病，其发病率仅为病毒性ARS（普通感冒）的0.5-2%⁽²³⁹⁾。急性复发性鼻窦炎（RARS）定义为每年≥4次发作，间隔期间无症状⁽⁴⁰⁻⁴³⁾。每次发作必须符合急性病毒性（或细菌性）鼻窦炎的标准。EPOS2020指导建议，在考虑RARS诊断之前，至少要通过内窥镜检查或/或CT扫描对病毒感染后ARS进行一次确诊。

1.4.2. ARS和RARS的易感因素

ARS的易感因素很少被评估。有依据表明，解剖结构异常可能导致急性复发性鼻窦炎（RARS）⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾。主动吸烟和被动吸烟易患ARS，有证据表明伴随的慢性病可能会增加在流感感染后发生ARS的机会⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾。然而其它潜在因素，如过敏和胃食管反流性疾病似乎不易发生ARS^(51,52)。

1.4.3. ARS的病理生理

根据 ARS 不同类别文献的整理，对 ARS 的病理生理学进行了系统的评价。自 EPOS2012 出版以来，越来越多的实验数据支持鼻黏膜上皮是呼吸道病毒的主要入口，也是宿主对病毒感染最初反应的场所。此处的炎症级联反应将出现炎症性细胞的浸润而导致鼻黏膜上皮的损伤，引起水肿、充血、液体外渗、黏液产生和鼻窦阻塞，最终导致 ARS 或加重 ARS（见第 4.2 章）。

1.4.3. 成人和儿童 ARS 的诊断与鉴别诊断

病毒感染后 ARS 是社区中常见的疾病，通常发生在病毒性上呼吸道感染（URTI）之后。大多数急性病毒性 URTI 都是自限性的，因此在确诊病毒感染后 ARS 之前，症状持续不少于 10 天，除非 5 天后症状明显恶化。

主观评估应考虑症状的严重程度和持续时间（见上文）。评估症状严重程度的推荐方法是用视觉模拟量表（VAS），由患者在 10 厘米的线上记录 1 到 10 的得分。

细菌感染可能发生在 ARS 中，但在大多数情况下，抗生素对病程几乎没有影响（见 1.4.5）。许多研究试图为临床医生提供症状和体征的组合，以预测更严重的疾病，特别是细菌感染和对抗生素反应的关系⁽⁵³⁾。EPOS20 指导小组决定对于抗生素的应用问题，保留早期 EPOS 版本中提出的建议：

至少有以下五种症状中的三种，鼻涕的颜色改变、严重的局部疼痛、发热、ESR/CRP 升高和原有症状的恶化。

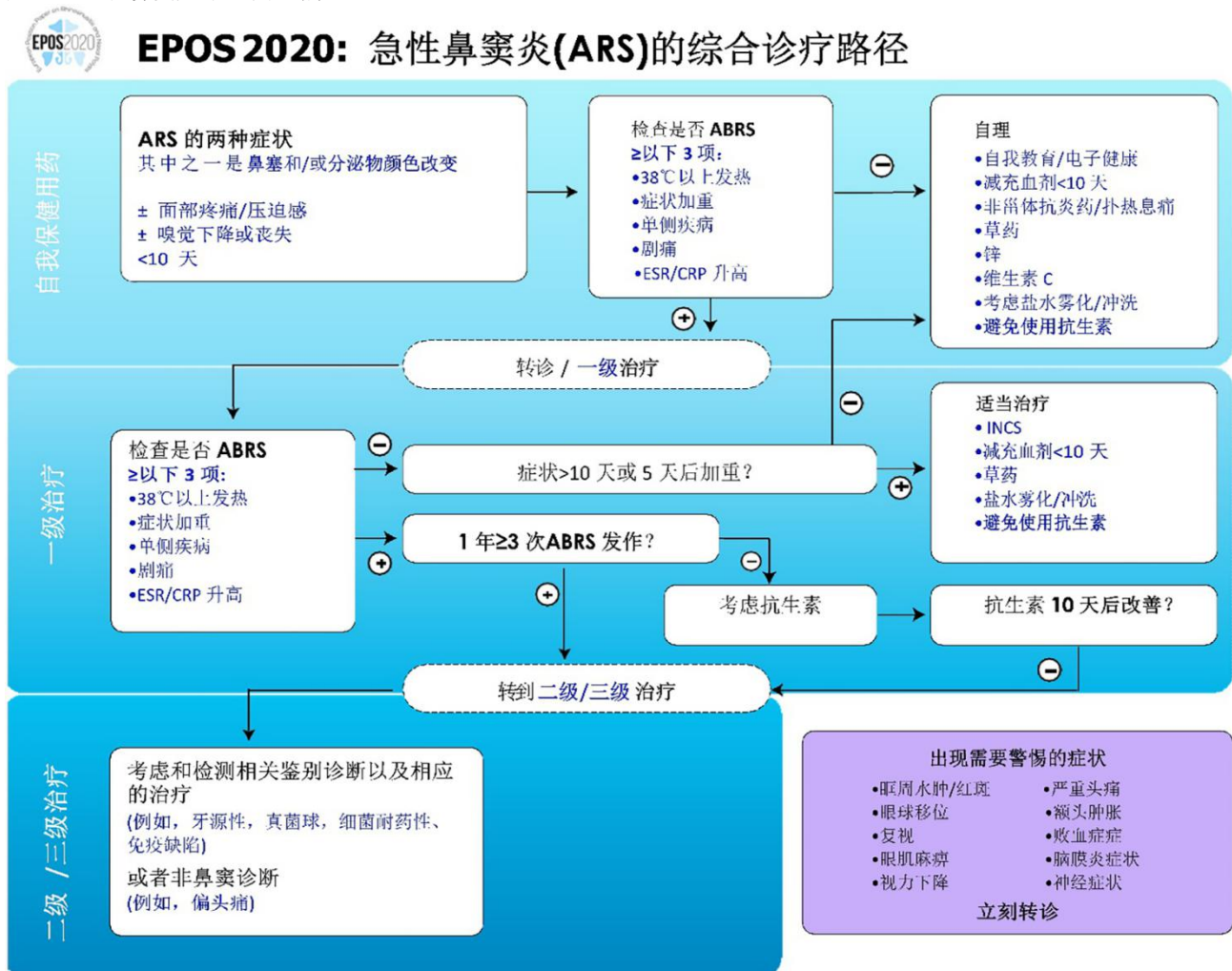
1.4.5. 成人和儿童 ARS 的治疗

在 EPOS2020，进行了一项分别对不同类型的 ARS（病毒性、病毒感染后或 ABRS）的治疗进行系统评价。对于急性病毒性鼻窦炎，我们发现了许多优秀的系统评价和报告。对于病毒性鼻窦炎和 ABRS，我们对关于儿童和成人的文献进行了系统的回顾。不同的治疗、证据水平和 GRADE 建议见表 1.4.1-1.4.5。由于找不到相关 RCT 研究的药物，表中没有推荐。

在系统评价的基础上，我们提出了一种新的综合治疗路径（图 1.4.1）。在这个图中强调几乎所有 ARS 的治疗都应该是有症状的患者，必要时可结合使用局部糖皮质激素，而抗生素只有限制在出现高烧、原有症状加重、剧痛和血沉升高等症状和体征的严重情况下才建议使用⁽⁶⁾。

最后，在第四章讨论了 ABRS 的并发症。细菌性鼻窦炎的并发症很少见，但可能很严重。然而，许多研究表明，常规的使用抗生素并不能预防这些疾病的发生，所以我们要对 ABRS 的并发症提高警惕，早期诊断。

图 1.4.1. 急性鼻窦炎综合诊疗路径。



ABRS，急性细菌性鼻窦炎；INCS，鼻用糖皮质激素。

1.5. CRS 的流行病学、易感因素、病理生理学及诊断

1.5.1. 流行病学及易感因素

以症状为基础的 CRS 在人群中的总患病率在 5.5% 到 28%^(4,5,54,55) 之间, 吸烟者比不吸烟者更常见⁽⁴⁾。医师主观诊断 CRS 的患病率与 EPOS 诊断 CRS 的患病率一致⁽⁴⁾。但是当症状与内窥镜检查或 CT 扫描相结合时, 患病率降低到 3-6%⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾。

CRS 与哮喘相关, CRS 患者合并哮喘患病率约为 25%, 而普通人群为 5%。CRS 也与慢性阻塞性肺病、非甾体类抗炎药加重性呼吸系统疾病 (N-ERD)、低丙种球蛋白血症和 GORD 有关 (见第 5.1 章)。吸烟、空气污染和职业暴露与 CRS (症状) 呈负相关。

CRS 中过敏的患病率可能因表型而异, 鼻腔中线为主的变应性疾病 (CCAD) 和 AFRS 的相关性强于 CRSwNP 和 CRSsNP^(59,60)。在大部分诊断为慢性上呼吸道疾病的患者中, 酒精会导致其症状加重⁽⁶¹⁾。

1.5.2. 遗传学

目前基于 CRS 基因组学的研究提供了疾病发展的新机制和预测最佳治疗的标记物。然而, 就目前而言, 遗传学无法预测疾病及其结局, 其应用目前仅限于以了解病理学的分子基础上。在未来的几年里, 我们很可能会识别出个体复杂的遗传特征, 这些特征与 CRS 的易感性、疾病的进展以及对药物或手术的疗效有关^(62,63)。

1.5.3. CRS 病理生理学的新临床意义

慢性鼻窦炎的病因和发病机制的研究与临床医生基本无关, 对治疗的影响很小。以往根据息肉的存在与否, CRS 被分为两组, 总体上糖皮质激素常用于 CRSwNP, 抗生素常用于 CRSsNP。这些治疗方案的基本原理是基于几十年前的假设, 即 CRSsNP 是急性细菌感染未彻底治疗的结果, 然后变成“慢性”, CRSsNP 与局部或全身“过敏”有一定关系。手术是药物治疗失败的唯一选择。至少 20 年来, 人们一直认为, 这种评估是正确的只是简单化了。然而新的观点认为 CRS 是一种多因素导致的综合征, 是由不同环境因素和宿主免疫系统之间的功能失调相互作用引起的。

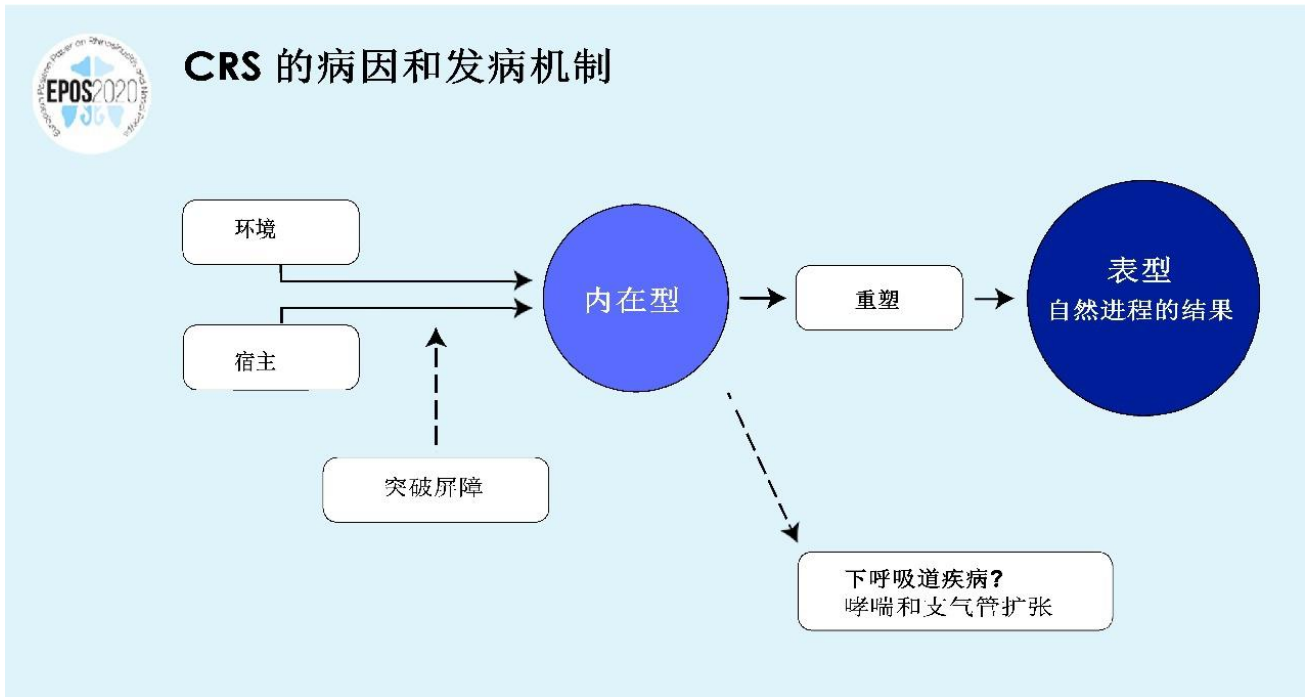
但是目前尚不清楚哪一个环境因素和宿主因素对整个人群重要, 更不用说对单个 CRS 患者了。然而, 研究的最初目的是寻找 CRS 的病因, 以此作为对因治疗的途径。后来, 这些努力的结果是将重点转移到由这些致病因素产生的组织效应上, 而不是这些病因本身。以下简要概述了 20 年的历程是如何最终影响我们治疗 CRS 的。

对 CRS 的病原学和发病机制的研究首先是通过真菌的研究, 这被认为是关键的病因, 至少在顽固性 CRS 患者中。随后不久, 金黄色葡萄球菌被认为是一种侵袭病原体, 可能

是以生物膜形式存在, 增强了耐药性。随后, 提出了更为普遍的微生物失调假说, 即集体微生物群落异常且致病, 弥漫的鼻窦炎症发生在解剖上易受伤害的部位。不幸的是, 针对真菌、金黄色葡萄球菌甚至整个微生物群的治疗, 并没有起到应有的作用, 因此推荐了不同的治疗策略: 将注意力从抗生素转移到纠正 CRS 患者的免疫功能障碍上。所以我们意识到了鼻子和鼻窦本身并不是无菌的; 这是一个从出生开始就被病毒、细菌和真菌迅速定植的部位。在健康的个体中, 黏膜作为一个屏障, 调节与宿主免疫系统的相互作用, 促进耐受和共生, 并预防或者限制炎症。在 CRS 患者中, 这个屏障被突破, 导致慢性炎症, 在多数情况下, 导致组织重塑和临床症状。理论上, 鉴定宿主免疫系统中允许 CRS 发生和发展的特定遗传或表观遗传变异是可能的, 这为未来的治疗提供了靶点。不幸的是, 除了囊性纤维化和囊性纤维化跨膜电导调节剂 (CFTR) 外, CRS 的遗传学对于典型的病人来说似乎相当复杂, 涉及多个基因, 但是每个基因的作用都很小。此外, 对鉴定这些基因所需的大量群体进行遗传研究, 研究代价也是非常昂贵的。因此这种方法被认为是不切实际的。基于假定的病因 (宿主或环境) 的 CRS 治疗方法对临床的影响相对较小, 但这整个工作可以揭示 CRS 患者组织中炎症的本质。

回顾过去, 针对 CRS 病因治疗失败是不奇怪的, 因为 CRS 通常是成人为主的疾病, 诊断最常见于 40-50 岁。宿主与环境之间存在长期、复杂的相互作用, 包括叠加随机事件在内的外源性应激源的性质、序列和强度具有很大的变异性。在一个单独的病人身上剖析出这些过程是一项艰巨的任务, 虽然不是不可能完成的任务, 但可能从中不会获得任何有价值的治疗手段。以此类推, 将吸烟视为致癌物质可能有助于通过避免吸烟来预防未来的癌症, 但这并不明显影响已得病患者的治疗方案。附图 (图 1.5.1) 说明了 CRS 发病机制的模型。与其分析导致单个患者 CRS 的复杂且未知的因素, 还不如将注意力集中在由此导致的鼻窦组织炎症上。重点是鉴定已被激活的分子途径或内在型。这一努力得益于我们对跨黏膜屏障对病原体的生理免疫反应的认识。当屏障被突破时, 会产生一种自限的免疫防御反应, 其特征是针对三类病原体之一的细胞和细胞因子组合: I 型免疫应答针对病毒; II 型免疫应答针对寄生虫和 III 型免疫应答针对胞外细菌和真菌, 所有这些都随着病原体的清除和屏障完整性的恢复而解决。在 CRS 的病例中, 屏障被突破导致慢性炎症反应, 虽然不能解决问题, 但通常仍单独或混合使用 I 型、II 型或 III 型通路。II 型炎症的特征是释放细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13, 以及嗜酸性粒细胞和肥大细胞的活化和募集。CRS 研究表明, 单纯或混合 II 型的患者对目前的治疗有更大的抵抗力, 与单纯 I 型或单纯 III 型相比, 其复发率很高。此外, 虽然 II 型 CRS 在不同的炎症强度下明显不同, 但可能存在亚型 (例如肥大细胞激活、嗜酸性粒细胞激活和浆细胞活化)。最重要的是, 生物制剂现在已经可以用于针对 II 型炎症的特定方面。在不久的将来, 有可能为基于单个 CRS 患者激活的内在型或在亚型的分子生物标记物提供个性化的药物治疗。

图 1.5.1.CRS 的病因和发病机制



CRS, 慢性鼻窦炎

CRS 鼻黏膜的组织重塑主要表现为息肉形成、杯状细胞增生和上皮屏障异常, 这些可能是 CRS 症状的主要原因。在屏障异常修复的情况下, 结果是渗透性更高, 可能有助于 CRS 的持续或复发。所有这些变化在 II 型 CRS 中最为明显, 这也可能解释了在 II 型 CRS 中更严重的症状学和更高的复发率。内在型和重塑模式之间的确切关系尚不完全清楚, 但最近的证据表明内在型可能是图 1.5.1 所示的因果关系。具体来说, 使用生物制剂可抑制 II 型 CRS, 也可以缩小息肉。杯状细胞增生的逆转尚未被证实, 但是体外研究表明, 屏障相关的重塑在很大程度上是由典型的 II 型细胞因子直接驱动的。因此, 抑制 II 型炎症的生物制剂可以抑制炎症, 逆转重塑并限制复发, 从而改变最严重的 CRS 表型。对 II 型炎症的进一步研究将有助于促进这些高效的药物研发和使用, 有可能彻底改变目前 CRS 的治疗状况⁽⁶⁴⁾。

1.5.4. 鉴别诊断和诊断工具

1.5.4.1. 鉴别诊断

在 EPOS2020 中包含更多信息, 以便更好地鉴别鼻窦炎与其它疾病的常见症状, 特别是变应性以及非变应性鼻炎、嗅觉丧失和面部疼痛。我们还包括一系列更新和扩展的诊断工具, 尽管自 2012 年以来, 许多工具没有实质性改变。上呼吸道疾病的常见症状如鼻塞、流涕等多种多样, 使得 CRS 的流行病学诊断难以从症状上与变应性以及非变应性鼻炎相鉴别。结合不同研究的数据, 可以得出症状学的患病率和严重程度有明显重叠的情况。然而, 由于变应性以及非变应性鼻炎的 CT 鼻窦上的炎症改变通常比 CRS⁽⁶⁵⁾少, 那么综合症状、CT 扫描和鼻内镜检查可以指导正确的方向。

嗅觉丧失是 CRS 的主要症状之一, 但有广泛的鉴别诊断⁽⁶⁶⁾。总嗅觉丧失(嗅觉丧失)一般占 3-5%, 部分损伤(嗅觉减退)一般占 15-25%^(67,68)。在 CRS 中, 导致嗅觉损伤的机制有两个: 炎症性的和由于嗅裂息肉单纯的机械性阻塞^(69,70), 这解释了为什么不是所有的病人都能从单纯的息肉切

除术中获得嗅觉益处, 需要随后的抗炎治疗。然而, 如果对 CRS 进行治疗, 即使不能长期持续下去, 也能对 CRS 相关的嗅觉丧失有很好的改善率。

面部疼痛是 CRS 的另一个主要症状, 可发生在许多其它情况⁽⁷¹⁾。然而, 单独发生的面部疼痛很少是由 CRS 引起的, 因此, 如果在检查时没有其它鼻部不适或鼻部不正常的情况下, 不应(主要)以手术方式处理。

1.5.4.2. 诊断工具

对鼻窦炎的不同影像学诊断方法(常规 X 线、CT、锥束 CT 和 MRI)进行了评价⁽⁷²⁾。在鼻疾病的放射学评估中, CT 扫描仍然是金标准, 尤其是 CRS⁽⁷³⁻⁷⁵⁾。然而, 在急性鼻窦炎中, 诊断是基于临床表现, 不建议使用 CT⁽³⁾, 除非治疗后病情持续, 或怀疑有并发症⁽⁶⁾。传统的鼻窦 X 光在 ARS 或 CRS 中不做推荐。最常用和最有效的鼻腔炎性改变评分系统仍然是 Lund-Mackay 评分(LMS), 其最高评分为 24 分或 12 分/侧⁽⁷⁷⁾。≤2 分的 LMS 具有很好的阴性预测值, ≥5 分的 LMS 具有很好的阳性预测值, 强烈地提示真正的发病。在 CRS 发病早期, 通常不推荐 CT, 除非适当的药物治疗失败^(3,78)并且期间没有急性发作, 但是最近的研究表明早期 CT 与经验性给予的延长疗程抗生素相比, CT 扫描可能更具成本效益, 患者也更喜欢⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾。多探头 CT(MDCT)扫描仪和锥束 CT 通过缩短扫描时间和使用后期处理技术减少放射剂量且不影响图像质量^(82,83)在不影响解剖学准确性的前提下⁽⁸⁴⁾, 它们变得越来越受欢迎^(85,86)。

在与健康相关的生活质量(HRQL)的评价中, 一系列经过验证的患者报告的临床结局评价量表(PROMS)是可行的, 但目前仍没有一个 PROMS 能够获取 CRS 的所有方面情况; 如 SNOT-22 不能获取疾病持续时间或药物使用。目前的建议包括随时间重复多次的使用 SNOT-22 评分、Lund-Kennedy 内窥镜评分和其它问卷来评估是否需要全身药物治疗或手术、治疗的依从性和副作用、症状发生频率的其它信息, 以及对正常活动能力的影响⁽⁸⁷⁾。

鼻内镜检查仍然是鼻检查的重要组成部分。一项综述对鼻内镜与鼻窦 CT 诊断慢性鼻窦炎的准确性进行了分析。包括 16 项观察性或回顾性研究提示，内镜检查和 CT 对 CRS 的诊断准确率之间存在高度相关性 ($r=0.85$; 95%可信区间 [CI][0.78-0.94], $p<0.0001$, $I^2=77\%$)⁽⁸⁸⁾。

临床病史结合皮肤点刺试验或血清 IgE 测定仍然是上呼吸道变态反应性疾病诊断的金标准，但分子体外诊断有望取得进展，这可能会改变这一趋势，因为改进的技术能够更快地诊断更广泛的过敏原^(89,90)。

由于 CRS 患者通常没有完全意识到他们的嗅觉损害，或者无法估计丧失的严重程度，因此建议使用嗅觉测试来客观评估这种疾病损伤^(91,92)。最广泛使用的仍然是北美的 UPSIT⁽⁹³⁾，它的短版本 (SIT, B-SIT) 和欧洲的 Sniffin' Sticks⁽⁹⁴⁾。因为人群有文化差异，但是最近普遍可用的嗅觉检测产品在克服文化差异方面取得了一些进展⁽⁹⁵⁾。

鼻塞是鼻窦炎的主要症状之一，鼻腔通畅性可以通过鼻吸气峰流量 (PNIF)、(主动前) 鼻压计 (AAR) 和鼻声反射测量法进行评价 (AR)。较新的方法，如计算流体力学⁽⁹⁶⁾，目前主要只用于研究^(97,98)，但在未来可能有应用价值。

组织病理学除了明确诊断外，在协助炎症性疾病的内在型分型方面变得越来越重要，从而指导潜在的治疗方案，例

如生物制剂。嗜酸性 CRS (eCRS) 需要定量嗜酸性粒细胞的数目，即数量/高倍镜 (HPF) (400x)，EPOS2020 支持 10 或以上/HPF。可在两个或多个区域中每个 HPF 有 10-100 个嗜酸性粒细胞和两个或多个区域中每个 HPF 有 >100 个嗜酸性粒细胞之间进行进一步分层⁽⁹⁹⁾。嗜酸性粒细胞浸润量和炎症反应的总强度以及与疾病的预后和严重程度密切相关⁽¹⁰⁰⁾。但是直到最近，CRS 患者的大多数血液检测都是为了诊断免疫缺陷和血管炎。然而，最近治疗生物制剂的选择更加强调 II 型疾病的标志物，尽管目前我们还不知道可以预测 CRS 对生物制剂有反应的生物标志物⁽¹⁰¹⁾。对于微生物学，除了标准的培养技术外，新的独立培养技术，包括下一代测序，可以提供对 CRS 病理生理学的新认识。这可能包括对所有 DNA (亚基因组学) 或所有转录 RNA (亚转录组学) 的测序或蛋白质 (亚蛋白质组学) 或代谢物 (代谢组学) 的鉴定，不仅显示了真正的多样性和结构，还有黏膜相关菌群的全部遗传潜能和原位活性⁽¹⁰²⁾。

EPOS2020 指南中还描述了包括黏液纤毛试验和原发性纤毛运动障碍 (PCD) 的其它试验、汗液试验和囊性纤维化的其它试验，遗传试验的进展以及 N-ERD 的新诊断工具。最后，下呼吸道并没有被遗漏，现有的研究包括从呼气峰流量到激发试验和呼气一氧化氮测量。

1.6. 成人慢性鼻窦炎的治疗

1.6.1. 介绍

与 EPOS2012 相比，一个重要的区别是我们决定不再区分 CRSsNP 和 CRSwNP 本身的管理。对近十年来 CRS 内在型的认识以及内在型对疾病管理的影响，导致了基于内在型和表型描述 CRS 管理的决定。

我们提出一个新的临床分类，基于疾病是局部 (通常单侧) 或弥漫 (总是双边)。这两个组可进一步分为 II 型或非 II 型疾病 (图 1.2.1)。目前主要的挑战是寻找可靠的生物标志物来定义 II 型炎症和预测药物疗效。然而，最近的大型研究针对 II 型内在型的单克隆抗体还没有找到可靠的生物标志物来预测药物疗效^(103,104)。目前，表型 (如 CRSwNP, N-ERD)、对治疗的反应 (全身糖皮质激素) 以及血液或组织中的嗜酸性粒细胞、骨膜蛋白和 IgE 等标记物的结合，使我们能够对内在型和治疗效果作出最佳估计。这个目前是一个快速发展的领域，我们希望相关数据经常更新。

1.6.2. CRS 的管理：一种综合诊疗路径

对于 CRS 的治疗，已经对文献进行了全面系统的回顾 (见第 6 章和表 1.6.1)。多种类型的局部 CRS (图 1.2.1)。一般来说，无论是 II 型还是非 II 型，对药物治疗无反应时需要手术治疗。出于这个原因，我们建议单侧病变的患者通过二级诊疗来进一步的诊断。

许多研究没有明确区分 CRSsNP 和 CRSwNP。很少有研究进一步确定疾病中 CRS 的表型或内在型。CRS 研究表明，单纯或混合 II 型内在型患者往往疗效较差，与单纯的 I 型或 III 型内在型相比更易复发。

对于弥漫性双侧 CRS，鼻用激素和生理盐水仍然是治疗的主要手段 (图 1.6.1)。

此外，综合诊疗路径 (ICP) 建议检查 CRS 需要治疗的适应症，避免进一步加重的因素，不建议使用抗生素。在二级诊疗中，鼻内镜可以确认疾病、分辨出继发性 CRS (如血管炎)，并进一步区分局限性疾病和弥漫性疾病 (图 1.6.2)。

图 1.6.1. 成人 CRS 的治疗依据和推荐



EPOS 2020: CRS 诊疗路径

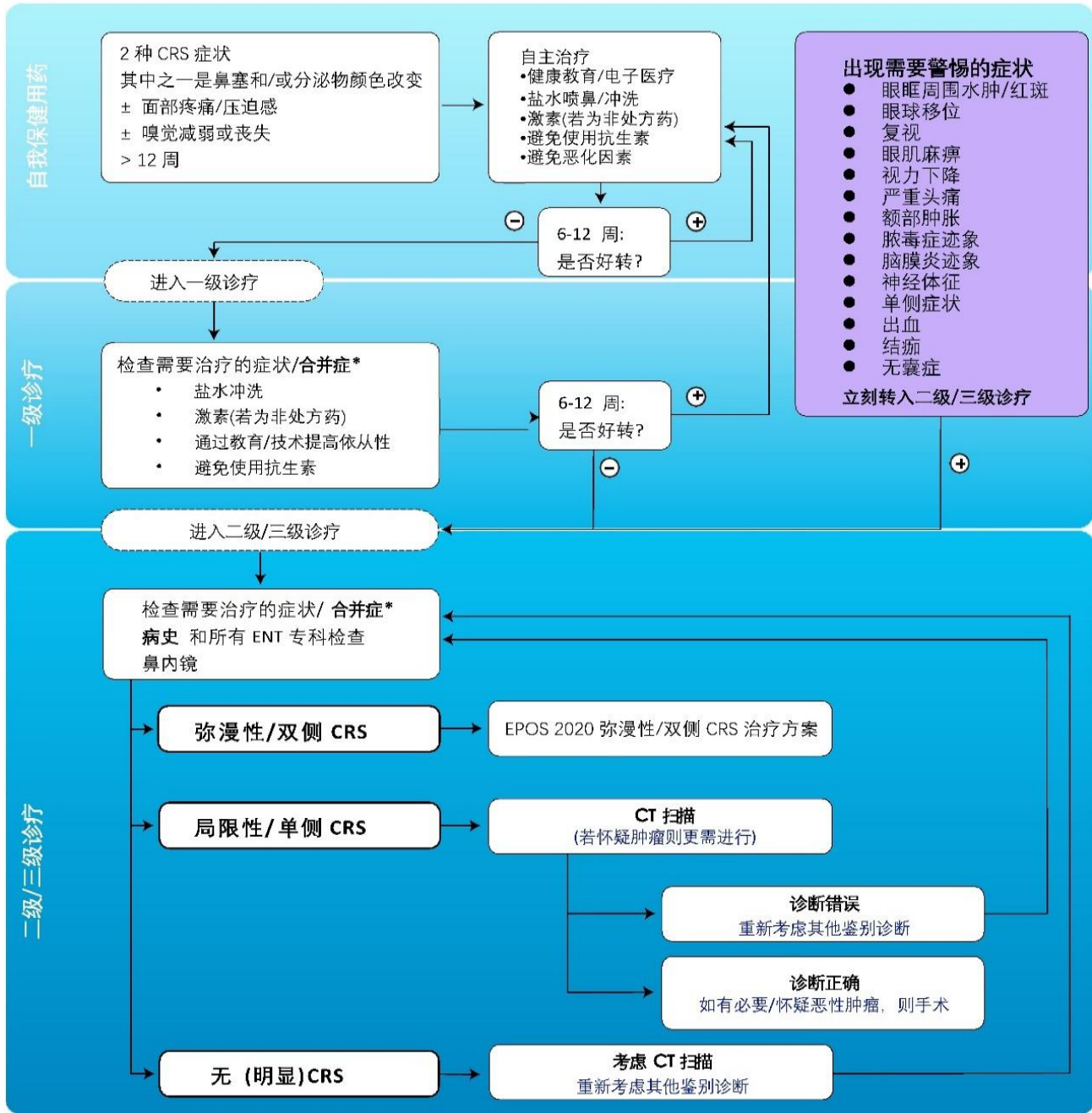
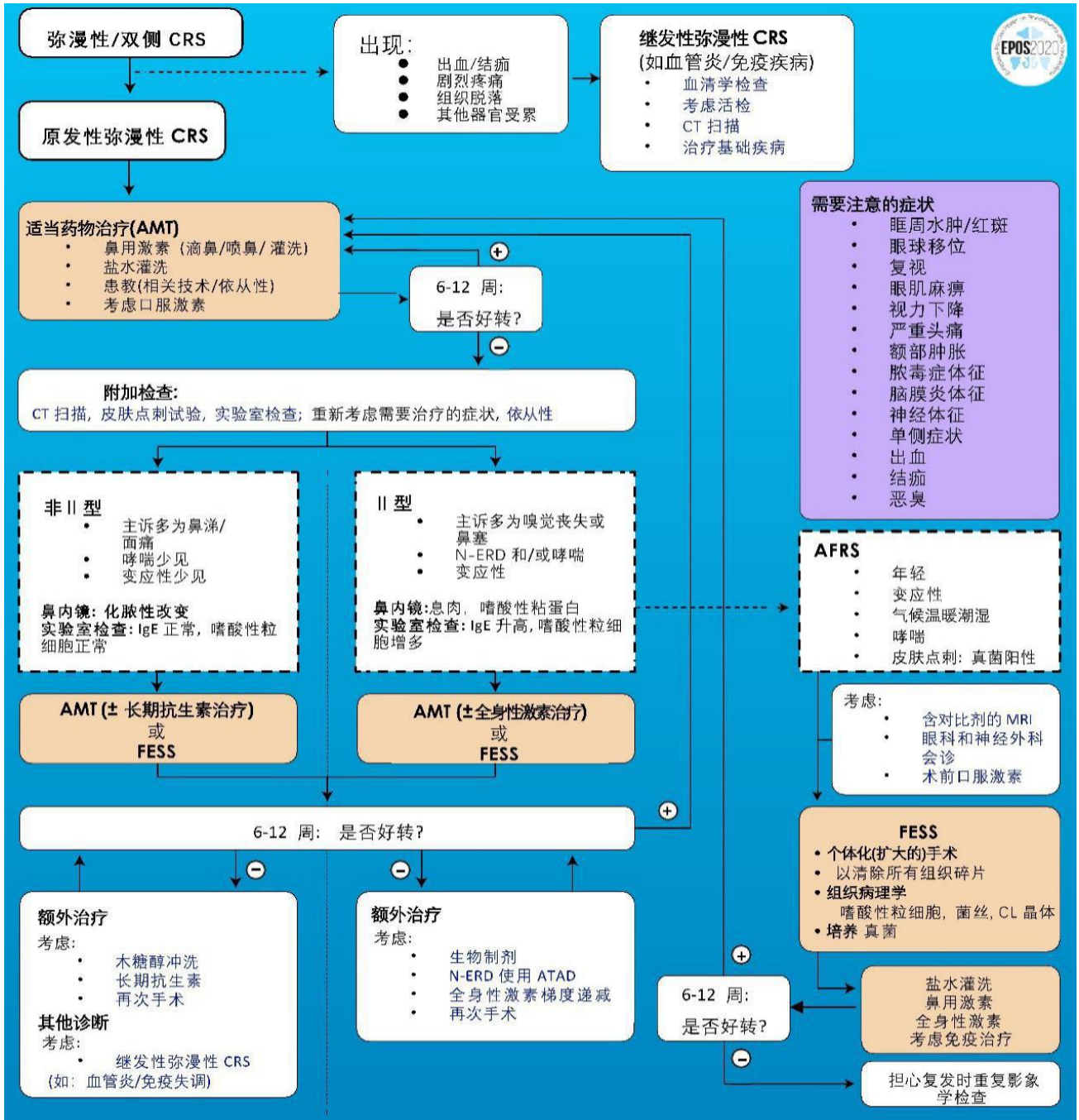


图 1.6.2. EPOS2020 弥漫性 CRS 治疗方案



有关(原发性和继发性)弥漫性 CRS 的说明, 请参阅 1.2.3.

AMT, appropriate medical therapy, 适当药物治疗; ATAD, Aspirin treatment after desensitization, 脱敏后阿司匹林治疗; CRS, chronic rhinosinusitis, 慢性鼻窦炎; CT, computed tomography, 计算机断层扫描; FESS, functional endoscopic sinus surgery, 功能性鼻内镜手术; INCS, intranasal corticosteroid spray, 鼻用激素; MRI, magnetic resonance imaging, 磁共振成像; NE, nasal endoscopy, 鼻内镜; N-ERD, NSAID-exacerbated respiratory disease, 非甾体抗炎药加重型气道疾病; OCS, Oral corticosteroids, 口服激素; SPT, Skin prick test, 皮肤点刺试验

此外, 应强调适当的诊疗技术和合规性。如果鼻腔糖皮质激素和生理盐水治疗不充分, 可进一步进行 CT 扫描和内在型分型。根据内在型的不同, 治疗可以根据更多的 II 型或非 II 型特征进行调整。关于是否应该将长期抗生素和口服糖皮质激素作为充分药物治疗(AMT)的一部分, 国际指南相互矛盾, 反映了当前文献^(3,78,105)中相互矛盾的证据, 以及对副作用的担忧。对于 CRS 的合适手术时机有很多争议⁽¹⁰⁵⁾。在一项近期的研究中, 对于无并发症的成人 CRSsNP, 当 CT

Lund-Mackay 评分 ≥ 1 , 且通过至少 8 周的鼻用激素联合短程全身性激素(CRSwNP), 或短程的广谱/细菌培养指导的全身性抗生素, 或使用全身性小剂量抗炎抗生素(CRSsNP)后, SNOT-22 评分仍 ≥ 20 时, 可以适当提供 ESS 治疗。这些标准被认为是最低的门槛, 且显然并不是所有符合标准的患者都应该接受手术, 但它们的临床应用可以减少不必要的手术和更多的治疗选择。随后一项应用了该标准的回顾性多中心队列研究发现, 在该标准规定下“不适合手术”的患者, 在接受

手术后生活质量改善显然不好⁽¹⁰⁶⁾。需要强调的是，CRS 是一种慢性病，而 ESS 是治疗中的一个步骤，主要目的是为局部治疗创造更好的条件。手术后必须持续进行适当的药物治疗。

当手术联合适当药物治疗失败时，可以考虑其它的治疗选择。包括在阿司匹林脱敏(ATAD)⁽¹⁰⁷⁾后进行阿司匹林治疗，使用口服糖皮质激素(OCS)进行更长时间的(逐渐减量)治疗，长期抗生素治疗⁽¹⁰⁸⁾和/或生物制剂。

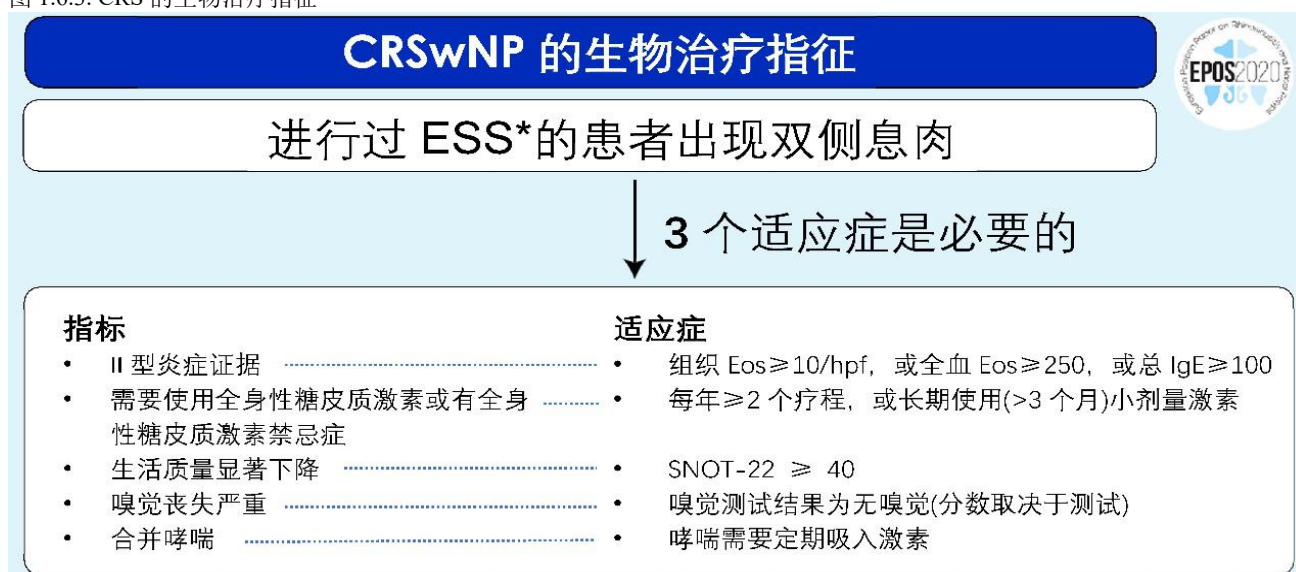
1.6.3. 治疗的新选择—生物制剂 (单克隆抗体)

Dupilumab (抗 IL-4Rα) 治疗 CRSwNP 在 2019 年通过了美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)，该药物显著改变了 II 型 CRS 的治疗选择,而且其它单克隆抗体也很有希望。直到 2019 年，单克隆抗体只能用于治疗伴发(严重)哮喘的 CRS。在 EUFOREA 中，已发布了生物制剂

在 CRS 的整合照料路径 (ICP) 中的定位以及使用和停止生物制剂的标准⁽¹⁰¹⁾。 EPOS2020 指导小组对这些标准进行了一些修改和缩窄。他们的结论是，生物制剂适用于进行过鼻窦手术或不适合手术的双侧息肉患者且至少具有以下特征中的三个：II 型疾病的证据 (组织嗜酸性粒细胞 ≥ 10 /高倍镜视野，或外周血嗜酸性粒细胞 ≥ 250 或总 IgE ≥ 100)，进行过至少 2 个疗程的全身性糖皮质激素或持续使用全身性糖皮质激素[每年 ≥ 2 个疗程或长期 (> 3 个月) 低剂量或全身性糖皮质激素禁忌症]，严重影响生活质量 (SNOT-22 ≥ 40)，嗅觉测试无嗅觉和/或诊断为需定期吸入糖皮质激素的合并症哮喘(图 1.6.3)。

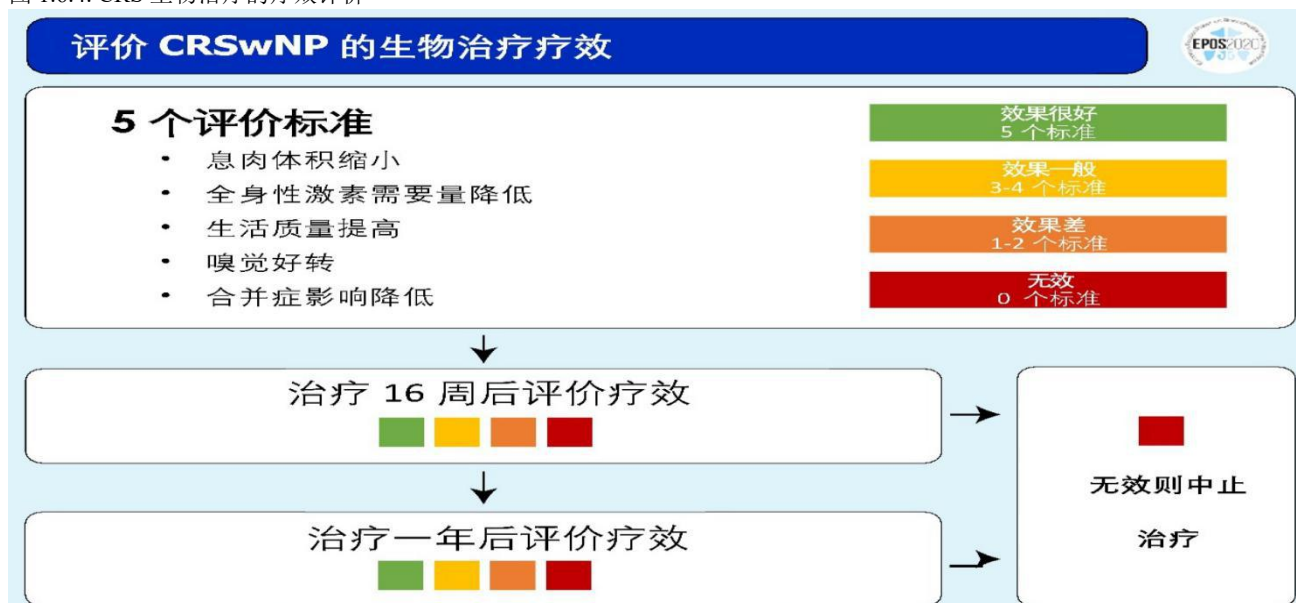
尽管 EPOS2020 团队讨论了是否需要给适合生物制剂治疗的患者预先进行手术来提高生物制剂疗效，但是生物制品的疗效标准来自 EUFOREA 的文章。我们认为没有足够的证据支持生物治疗前进行手术治疗能够获益更多，这一点需要进一步研究来证实。

图 1.6.3. CRS 的生物治疗指征



CRS, chronic rhinosinusitis,慢性鼻窦炎; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyps 伴息肉的慢性鼻窦炎; ESS, endoscopic sinus surgery,鼻内镜手术; hpf: high power field (x400),高倍视野(400 倍); SNOT-22, sino-nasal outcome test-22,鼻腔鼻窦结局测试.

图 1.6.4. CRS 生物治疗的疗效评价



1.6.4. 结论

EPOS2020 对 CRS 的治疗提供了基于充分证据的系统评价，其内容已归纳成综合治疗路径（见图 1.6.1 和 1.6.2）。自

EPOS2012 以来,CRS 的管理发生了重大变化。比如 II 型 CRS 治疗中使用了生物制剂，这是疾病管理的一个范例式的转变，目前这种治疗方式非常昂贵，还需要进行准确的定位（图 1.6.3 和 1.6.4）。EPOS2020 还进一步强调(修订)CRS 的手术标准。

表 1.6.1 成人慢性鼻窦炎的治疗依据和建议。

治疗	证据等级	推荐等级
CRS 的短期抗生素治疗	1b (-)	只有两个小型的安慰剂对照研究，一个在 CRS，一个在 CRS 的急性加重期。除了在 CRS 研究中第 2 周时鼻涕症状评分显著降低外，两个研究均显示短期抗生素未能改善症状。七项研究评估了两种不同的抗生素方案，其中只有一项是安慰剂对照研究。对 CRS 患者进行的七项研究中，有一项在 2 周和 4 周时对 SNOT 评分有显著影响，还有一项研究显示，在 CRS 和急性加重 CRS 的混合组中，一种抗生素相比另一种抗生素在第 3 至 5 天显著改善了感染症状。另外 5 项研究未发现明显症状改善。这七项研究中只有两项评估了一个月后的疗效，结果均为阴性。 因为证据的质量非常低，EPOS2020 指导小组还不确定，与安慰剂相比短期抗生素是否会对成人 CRS 患者的预后产生影响。同理，由于证据的质量很低，与安慰剂相比，短期使用抗生素是否会对 CRS 急性加重的成人患者的预后产生影响也不确定。胃肠道相关的不良事件（腹泻和厌食）常有报道。
CRS 急性加重期的短期抗生素治疗	1b (-)	由于证据的质量非常低，与安慰剂相比，短疗程抗生素的使用是否会对 CRS 急性加重的成人患者的预后产生影响，EPOS2020 指导小组尚不确定。胃肠道相关的不良事件（腹泻和厌食）常有报道。
CRS 的长期抗生素治疗	1a (-)	由于证据质量低，EPOS2020 指导小组尚不确定长期抗生素的使用是否会对成人 CRS 患者的预后产生影响，特别是考虑到某些大环内酯类药物可能增加心血管事件的风险。需要进行更大群体的研究，目前正在进行中。
局部抗生素治疗	1b (-)	与安慰剂相比，局部抗生素治疗似乎并不能改善 CRS 患者的症状。然而，与口服抗生素相比，它在症状、SNOT-22 和 LK 内镜评分方面可能带来临床不相关的改善。由于证据的质量很低，EPOS2020 指导小组尚不确定与安慰剂相比，局部抗生素治疗是否对成人 CRS 患者的预后有影响。
鼻用糖皮质激素	1a	有高质量的证据表明，长期使用鼻用糖皮质激素治疗 CRS 是有效和安全的。虽然它们对 SNOT-22 的影响无显著临床差异，但是可改善鼻部症状并提高生活质量。相比 CRSsNP(SMD-0.30, 95%CI 0.46)，它们对 CRSwNP (SMD-0.93, 95%CI-1.43~-0.44)的效果更好。荟萃分析未显示不同种类鼻用糖皮质激素之间存在差异。虽然在荟萃分析中，较高的剂量和一些不同的给药方式似乎对症状改善更大，但大多数研究都缺少直接比较。对于 CRSwNP，鼻用糖皮质激素可以缩小鼻息肉的大小。当内窥镜鼻窦手术后使用时，鼻用糖皮质激素可预防息肉复发。鼻用糖皮质激素耐受良好。报告的大多数不良事件的严重程度都是轻度到中度。鼻用糖皮质激素不影响眼压或晶状体混浊。EPOS2020 指导委员会建议 CRS 患者使用鼻用糖皮质激素。基于更高剂量或不同给药方法的证据质量低/非常低，且缺乏直接比较，指导委员会在更高剂量或给药方法方面无法给出建议。
糖皮质激素缓释支架	1a	在鼻窦手术后复发息肉的患者筛窦内放置糖皮质激素缓释支架对鼻阻塞有显著但很小的影响（0.3 分，0-3 分），但显著降低了手术必要和鼻息肉评分。根据中到高质量的证据，指导小组认为在筛窦使用糖皮质激素缓释支架是一种选择。
全身性糖皮质激素	1a	短期全身性糖皮质激素加或不加局部糖皮质激素治疗可显著降低总症状评分和鼻息肉评分。虽然在治疗开始的三个月后，对鼻息肉评分的影响仍然显著，但此时对症状评分不再有影响。EPOS2020 指导小组认为，对于部分或未得到控制的患者，每年 1-2 个疗程的全身糖皮质激素可以作为鼻用糖皮质激素治疗的有效补充。术后短期全身应用糖皮质激素似乎对生活质量没有影响。全身激素可能有显著的副作用。
抗组胺药	1b	有一项研究报道了抗组胺药物对部分过敏性 CRSwNP 患者的影响。治疗组症状总评分虽无差异，但症状评分≤1 的天数明显高于对照组(P<0.05)。将抗组胺药物与安慰剂进行比较的证据质量非常低。没有足够的证据支持常规使用抗组胺药物治疗 CRS。
抗白三烯药	1b (-)	基于现有证据的质量非常低，EPOS2020 指导小组不确定孟鲁司特在 CRS 中的潜在应用，除非患者不能耐受鼻用糖皮质激素，否则不推荐使用。此外，将孟鲁司特与鼻用糖皮质激素进行比较的证据质量较低。根据证据，指导小组不建议将孟鲁司特加入鼻用激素治疗中，但尚无研究评估孟鲁司特在鼻用激素治疗失败患者的疗效如何。
减充血药	1b	在 CRSwNP 患者中有一项小型研究显示，奥美唑啉联合 MFNS 的效果明显好于单独使

		用 MFNS, 且不会引起反跳肿胀。术后早期应用二甲基咪唑啉与生理盐水比较无明显效果。本意见书认为, 鼻腔减充血剂联合鼻用激素改善 CRS 症状的可能性较低。虽然在这项研究中没有显示反弹肿胀的风险, EPOS2020 指导小组建议一般不在 CRS 中使用鼻腔减充血剂。在鼻子非常堵塞的情况下, 可以考虑在鼻用激素治疗的基础上暂时增加鼻腔减充血剂。
生理盐水鼻腔冲洗	1a	有大量的临床试验评估鼻腔冲洗的效果。然而, 这些研究的质量并不总是很好, 这就很难给出一个强有力的推荐。然而, 数据显示: 用等渗盐水或林格氏乳酸盐冲洗鼻腔对 CRS 患者有效。 没有足够的证据支持大剂量冲洗比鼻腔喷雾剂更有效。 在鼻腔生理盐水冲洗中加入木糖醇、透明质酸钠和木葡聚糖可能会加强疗效。 添加婴儿洗发水、蜂蜜或扩张素, 以及更高的温度和更高的盐浓度都不会带来额外的好处。 指导小组建议使用等渗盐水或林格氏乳酸盐进行鼻盐水冲洗, 可加入或不加入木糖醇、透明质酸钠和/或木葡聚糖, 并建议由于副作用而不推荐使用婴儿洗发水和高渗盐水溶液。
N-ERD 中使用阿司匹林脱敏 (ATAD) 后的阿司匹林治疗		口服 ATAD 已被证明在改善 N-ERD 患者的生活质量(用 SNOT 评估)和总鼻部症状评分方面明显比安慰剂更有效且与临床更相关。然而, 口服 ATAD 与安慰剂相比在 SNOT 评分上没有临床差异。与安慰剂相比, ATAD 在治疗六个月后减轻了症状。但是, ATAD 与显著的不良反应相关, 不严格按照每日基础剂量服用所带来的风险给医患双方都带来了负担。 基于这些数据, EPOS2020 指导小组建议, 只要对患者的依从性有信心, ATAD 就可以治疗患有 CRSwNP 的 N-ERD 患者。
N-ERD 中使用阿司匹林脱敏 (ATAD) 后的阿司匹林治疗	1b(-)	ATAD 联合赖氨酸阿司匹林和血小板抑制剂(如普拉格雷)对于患有 N-ERD 的 CRSwNP 患者并不是有效的治疗方法, 不建议使用。
低水杨酸盐饮食	1b(-)	研究表明, 与正常饮食相比, 低水杨酸盐饮食可以改善 N-ERD 患者的内窥镜评分, 并可能改善症状。然而, 目前的证据质量不足以得出进一步的结论。
局部和全身抗真菌治疗	1A(-)	局部和全身抗真菌治疗对 CRS 患者的生活质量、症状和体征均无积极影响。EPOS2020 指导小组不建议在 CRS 中使用抗真菌药物。
抗 IgE	1b	抗 IgE 治疗已被认为是治疗 CRS 的一种很有前途的生物疗法。两项评估抗 IgE 单克隆抗体的随机对照试验没有显示出对疾病特异性生活质量的影响, 但是其中一项研究显示出对 SF-36 和 AQLQ 评价结构的影响。一项研究显示抗 IgE 治疗后鼻塞、前鼻溢、嗅觉丧失、喘息和呼吸困难的评分降低(抗 IgE 组较基线改变), 内窥镜检查的 NPS 显著降低, 放射成像的 LM 评分显著降低。由于现有研究的研究对象较少, 需要在更大群体中进一步研究, 目前研究正在进行。目前可获得的数据不足以建议在 CRSwNP 中使用抗 IgE 治疗。
抗 IL-5	1b	目前, 在 CRS 中研究的唯一抗 IL-5 治疗药物是 Mepolizumab 单抗。只有一项充分有力的大型研究表明, 患者对手术的需求显著减少, 症状有所改善。与 CRS 不同的是, 抗 IL-5 治疗在其它 Th2 引起的疾病(如哮喘)中有丰富的经验, 这些疾病目前确实显示出良好的安全性。EPOS020 指导小组建议在符合单克隆抗体治疗标准(当被批准时)的 CRSwNP 患者中使用 Mepolizumab 单抗。
抗 IL-4/IL-13 (IL-4 α 受体)	1a	目前, 在 CRS 中研究的唯一抗 IL-4 治疗药物是 Dupilumab 单抗。Dupilumab 单抗是目前唯一被批准用于治疗 CRSwNP 的单克隆抗体。在评价所有使用 Dupilumab 单抗的试验时, 该药物似乎在特应性皮炎患者的试验中诱发结膜炎, 但在哮喘和 CRSwNP 患者的试验中不诱发结膜炎。目前文献中未报道其它不良事件。EPOS 指导小组建议在满足单克隆抗体治疗标准的 CRSwNP 患者中使用 Dupilumab 单抗。
益生菌	1b (-)	尽管益生菌疗法在理论上具有治疗前景, 但迄今为止进行的两项研究与安慰剂相比没有任何差异。因此 EPOS2020 指导小组不建议在 CRS 中使用益生菌。
黏液活化剂	1b	关于黏液活化剂在 CRS 中作用的数据非常有限。唯一的 DBPCT 评估了在克拉霉素中添加 S-羧甲基半胱氨酸的情况, 结果显示, 在 12 周时, 有效反应和鼻分泌物特征改善的患者比例显著增加。EPOS020 指导小组认为数据质量不足以对 CRS 患者使用黏液活化剂提供建议。
草药	1b	在评估中药治疗的 5 个随机对照试验中, 使用片剂的大剂量 DBPCT 总体上没有效果, 尽管事后敏感性分析显示, 在治疗 12 周时, CRS 诊断时间超过 1 年且基线 MSS>9 (最大值 15) 的患者的主要症状评分明显优于安慰剂。在四项评估不同局部中药治疗的研究中, 有三项显示出良好的效果。然而, 并不是所有的研究都是盲法的, 研究的质量也参差不齐。与安慰剂相比, 治疗没有显示出明显的不良事件。局部治疗的证据质量很低。根据现有数据, EPOS2020 小组不能就 CRS 中药治疗提出建议。

针灸与中医	1b(-)	没有证据表明中医或针灸治疗 CRS 比安慰剂更有效。中医的安全性还不清楚，因为大部分的论文都不容易拿到。与针灸无害的普遍印象相反，在使用针灸和相关疗法期间可能会发生轻微和严重的不良事件。因此，EPOS2020 指导小组不建议使用中医或针灸。
口服维拉帕米	1b	一项非常小的初步研究表明，与安慰剂相比，口服维拉帕米的生活质量（SNOT-22）、息肉评分（VAS）和 CT 扫描（LM 评分）有显著改善。（潜在的）副作用限制了剂量。口服维拉帕米的证据质量很低。根据潜在的副作用，EPOS2020 指导小组不建议使用口服维拉帕米。
鼻呋塞米	1b	最近的一项 DBPCT 研究显示，速尿鼻喷雾剂治疗组的生活质量（SNOT-22）评分和息肉评分（VAS）显著降低，与安慰剂组相比，NPS 为 0 的患者明显增多。外用速尿和安慰剂的不良反应没有差异。然而，证据的质量很低。EPOS2020 指导小组不能就鼻呋塞米的使用提出建议。
辣椒素	1b	辣椒素在两个小的研究中显示鼻阻塞和鼻息肉评分显著降低，但是其它症状如鼻漏和鼻臭的数据要么不显著，要么没有报道。证据的质量很低，EPOS 指导小组认为辣椒素可能是 CRSwNP 患者治疗的一种选择，但还需要更大规模的研究。
质子泵抑制剂	1b(-)	质子泵抑制剂在一项研究中被证明是无效的。此外，长期使用质子泵抑制剂会增加心血管疾病的风险。因此，EPOS2020 指导小组建议不要在 CRS 治疗中使用质子泵抑制剂。
细菌裂解物	1b	1989 年有一个 DBPCT 比较了一组 CRS 患者中细菌裂解物 Vaxom 和安慰剂，结果在整个六个月期间，与安慰剂相比，脓性鼻涕和头痛明显减少，鼻窦 X 光片混浊减少。基于这一有限的证据，EPOS2020 指导小组不能就使用 Vaxom 治疗 CRS 提出建议。
光疗	1b(-)	我们发现了两个结果相反的试验。CRS 患者使用光疗的证据质量很低。根据证据，EPOS2020 指导小组不能就 CRS 患者使用光疗提出建议。
丝状胃泌素 (r-met-HuG-CSF)	1b(-)	有一项研究在 CRS 中评价了丝状胃泌素与安慰剂的疗效。两组对生活质量的无显著性差异。根据证据，EPOS2020 指导小组不能就 CRS 患者使用丝状胃泌素提出建议。
火棉胶银鼻喷雾剂	1b(-)	一项非常小的研究没有发现鼻用胶体银喷雾剂和安慰剂之间的差异。根据证据，EPOS2020 指导小组不能就 CRS 患者使用火棉胶银鼻喷雾剂提出建议。

1.7. 小儿慢性鼻窦炎

1.7.1. 流行病学及易感因素

这一部分内容已经得到显著扩增，纳入了大量的新研究。儿童 CRS 的患病率目前估计高达 4%⁽¹⁰⁹⁾，被动和主动吸烟与儿童慢性鼻炎和鼻窦炎有关⁽¹¹⁰⁾，但是尚未确定变应性鼻炎和 CRS 之间明确的因果关系⁽¹¹¹⁾。有证据表明腺样体可能是致病菌的贮存器，而不是阻塞的原因^(112,113)，同时儿童 GORD 和 CRS 之间的关系仍有争议⁽¹¹⁴⁾。一项大型数据库研究表明，小儿 CRS 有显著的家庭易患风险⁽¹¹⁵⁾，但对单卵双胞胎的研究并未发现兄弟姐妹都会发生息肉，这表明环境因素与遗传因素一样可能影响鼻息肉的发生。

1.7.2. 炎症机制

多项研究表明，CRS 患儿的鼻窦组织、腺样体、鼻腔灌洗液、黏液和血清中的不同炎症物质上调，这些炎症物质在适应性免疫和先天免疫以及组织重塑中起重要作用。尽管证据仍然缺乏，但是这些研究表明炎症机制在儿童 CRS 中的作用。尽管许多标记物与成人中的相似，但这些研究的数据是非常异质的，并不适合内在分型。炎症细胞因子存在于 CRS 患儿的鼻窦组织中，并且在伴发哮喘时更为丰富⁽¹¹⁶⁾。尽管越来越多的证据支持 CRS 患儿鼻窦组织和鼻腔灌洗液中炎症标记物的上调，但这些数据相对有限且异质，尚不适合于内在分型。

1.7.3. 小儿 CRS 的治疗与综合诊疗路径

小儿慢性鼻窦炎的主要治疗方法仍然是药物治疗(表 1.7.1)，也建议用生理盐水鼻腔冲洗治疗儿童 CRS。不建议在盐水冲洗中添加鼻用抗生素。目前没有证据支持常规使用口服或鼻用抗生素治疗儿童 CRS。

目前也无证据支持长期使用大环内酯类药物治疗儿童 CRS。

尽管缺乏高水平的证据，但基于鼻用激素对儿童的安全性和对成人 CRS(见第 6 章)和小儿鼻炎⁽¹¹⁷⁾的良好疗效，我们仍然推荐使用鼻用激素治疗儿童 CRS。

对于其它辅助疗法，如抗组胺药（鼻用或口服）、白三烯调节剂、减充血剂（鼻用或口服）或黏液稀释剂，几乎没有任何科学支持，不建议使用这些疗法。当伴随疾病需要治疗时例外，如过敏性鼻炎或 GORD。

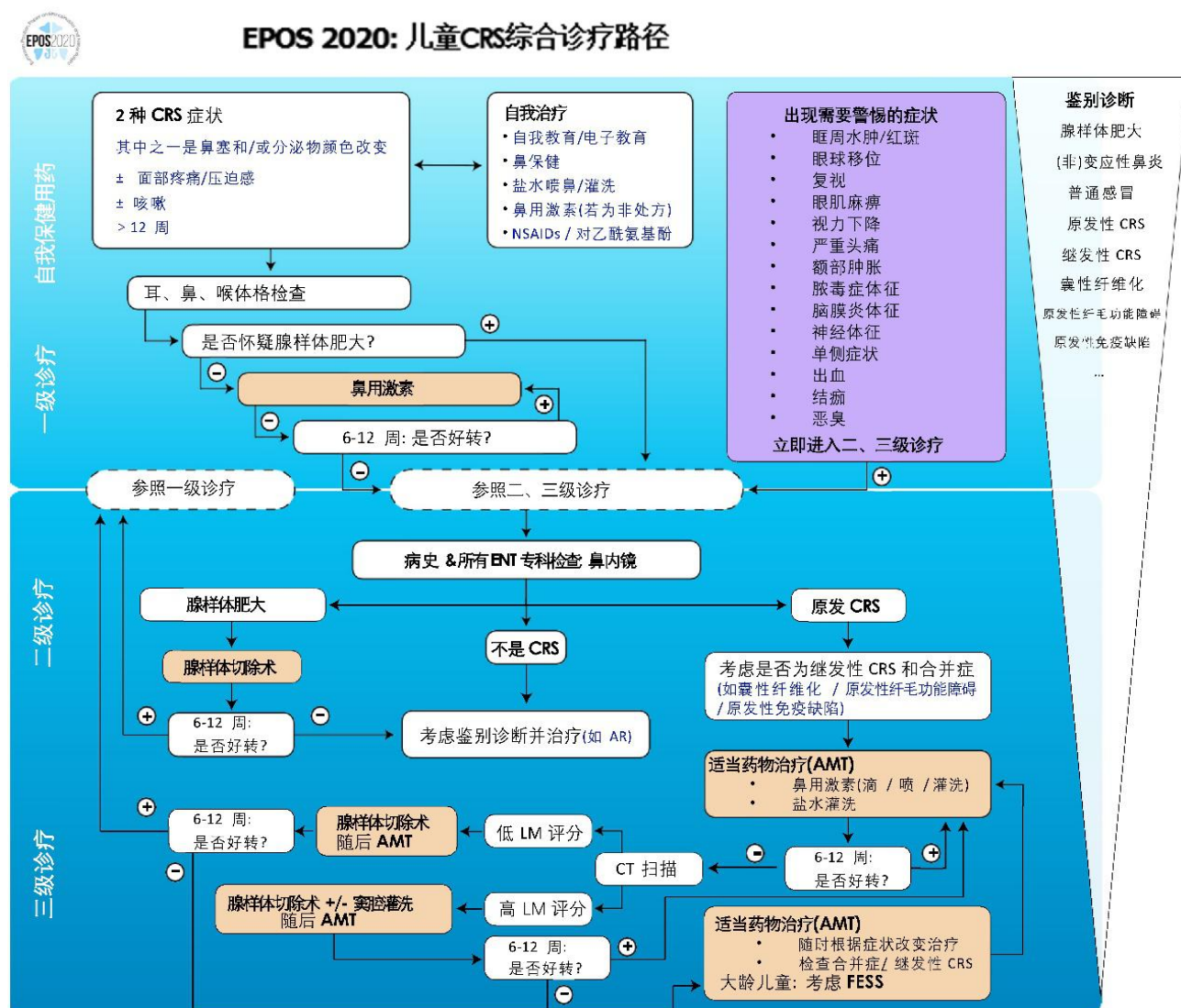
对于采用适当的药物治疗后失败的 CRS 患者(和复杂的急性鼻窦炎，不常见)，可以考虑手术治疗。似乎腺样体切除/不加鼻窦冲洗对于有 CRS 症状的婴幼儿来说是最简单和最安全的首选手术。有证据表明，除行腺样体切除术后，对于术前 CT 扫描显示比较严重的鼻窦炎且合并哮喘的儿童患者，还应考虑鼻窦冲洗。对于小儿 CRS 患者，FESS 是一种安全且可能有效的手术方式，可作为大龄儿童腺样体切除失败后的主要方式。是否使用取决于疾病严重程度、年龄及存在的合并症。小儿 FESS 术后主要并发症发生率为 0.6%，轻微并发症发生率为 2%。

通过对文献的系统回顾，归纳出小儿 CRS 的综合诊疗路径(图 1.7.1)。初级诊疗中的鉴别诊断很多，最基本的鉴别诊断是腺样体肥大/腺样体炎。在二级和三级诊疗中，ICP 建议将盐水冲洗和 INCS 作为作为一线治疗，如果治疗不充分，则应进行伴或不伴鼻窦冲洗的腺样体切除术。FESS 用在腺样体切除术(伴鼻窦冲洗)失败的儿童使用。儿童 CRS 可能是严重疾病的指征，如免疫缺陷、囊性纤维化或原发性纤毛运动障碍。儿科医生应该意识到这些并做好立即转诊的准备。

表 1.7.1. 儿童 CRS 治疗的证据支持

治疗	证据等级	推荐等级
抗生素	1b (-)	没有高水平的证据支持短期或长期抗生素对儿童 CRS 的疗效。
鼻用激素	5	没有证据表明鼻内糖皮质激素治疗儿童 CRS 的疗效。尽管如此，EPOS 指导小组支持使用它们，因为它们具有抗炎作用和在儿童中的良好安全性。
全身性糖皮质激素	1b (+)	在治疗儿童 CRS 时，在抗生素中加入逐渐减量的全身性糖皮质激素(本身无效)比安慰剂更有效。考虑到全身副作用，建议谨慎使用该方案。
盐水灌洗	1b (+)	有一些临床试验证明了盐水灌洗对儿童 CRS 患者的疗效。鉴于在儿童中良好的安全性，EPOS 指导小组支持使用盐水灌洗。
腺样体切除术	4	腺样体切除术对有 CRS 症状的低龄儿童是有效的。EPOS 指导小组支持对 AMT 疗效差的低龄儿童使用腺样体切除术。
FESS	4	FESS 对于内科治疗或腺样体切除术无效的大龄儿童 CRS 是安全有效的。

图 1.7.1. 儿童 CRS 综合诊疗路径



AMT, appropriate medical treatment, 适当药物治疗; CF, cystic fibrosis, 囊性纤维化; CRS, chronic rhinosinusitis, 慢性鼻窦炎; CT, computed tomography, 计算机断层扫描; DD, differential diagnosis, 鉴别诊断; INCS, intranasal corticosteroids, 鼻用激素; LMS, Lund-Mackay score, LM 评分; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, 非甾体抗炎药; OTC, over the counter, 非处方药; PCD, primary ciliary dyskinesia, 原发性纤毛功能障碍; PID, primary immune deficiencies, 原发性免疫缺陷。

1.8. 慢性鼻窦炎伴发疾病

第8章讨论伴发疾病在慢性鼻窦炎中的作用。讨论了变态反应的作用,包括鼻腔中线为主的变应性疾病、免疫缺陷及其在CRS中的作用,在咨询免疫学家之前在耳鼻喉科进行的检查,包括下气道疾病(哮喘、囊性纤维化和PCD)、真菌性鼻窦炎、血管炎和肉芽肿性疾病及其在CRS中的作用。

1.8.1. 变态反应与慢性鼻窦炎的作用

近年来的研究表明,变态反应在CRS中的作用取决于不同的CRS表型/内在型。在一些表型/内在型,如AFRS或鼻腔中线为主的变应性疾病中,变态反应似乎起着重要作用,而在其它一些表型/内在型中,变态反应疾病的患病率似乎并不高于普通人群,尽管在这些患者群体中,变态反应也可能是一个聚集因素。变应性鼻炎(AR)是一种非常普遍的疾病,CRS和AR在症状上有明显的重叠。在CRS患者中,特别是在常年性变应性疾病的患者中,评估变应原的敏感性并不总是很容易。毫无疑问,变应性鼻炎的最佳治疗方案应该是适合推荐的。

1.8.2. 免疫缺陷及其在CRS中的作用

免疫缺陷相关的疾病对鼻科医生来说很重要,因为一些CRS患者会因为免疫缺陷状态而更加易感。免疫缺陷状况可能会导致CRS患者对标准治疗的疗效较差,一些患者需要针对他们的免疫缺陷进行特殊治疗,才能使他们的CRS得到最佳治疗。

几乎可以肯定的是,对所有患有CRS的患者进行免疫功能测试是不必要的,因为它可能会产生比真阳性更多的假阳性结果。然而,当患者对标准治疗反应差(尤其是在停止抗生素后症状迅速复发)和存在与CRS有关的下呼吸道感染(肺炎,特别是复发性肺炎,或支气管扩张)时,建议检测免疫功能。

临床表现或对治疗反应具有体液免疫缺陷特征的CRS患者,有必要进行血清免疫球蛋白水平的测量。如果水平正常,但仍高度怀疑体液免疫缺乏症,则最好转诊给临床免疫学家。

抗体缺乏症的最佳确诊方法是测量对疫苗抗原的血清特异性抗体(通常为IgG)滴度。这种方法涉及用蛋白抗原(例如破伤风类毒素)和多糖抗原(例如肺炎球菌)对患者进行主动免疫,并评估免疫前后的抗体水平。原发性免疫缺陷患者的治疗可以包括长期抗生素(通常是一半剂量)、肺炎球菌疫苗接种和免疫球蛋白替代疗法。

由于利妥昔单抗、糖皮质激素等免疫抑制剂的使用增多,继发性免疫缺陷呈上升趋势,耳鼻咽喉科医生在病史采集时应直接询问免疫抑制剂使用史。

1.8.3. 包括哮喘在内的下气道疾病与CRS的关系

鉴于CRS与下呼吸道疾病之间的流行病学和病理生理学联系^(11,118),整体气道病病的概念受到了更多的关注,从而为整体气道病患者提供了更好的诊断和治疗方法。CRS患者常同时存在下气道炎症,多达2/3的CRS患者同时合并哮喘、COPD或支气管扩张。据报道,鼻内镜手术治疗哮喘可以改善哮喘多种临床指标和哮喘总体控制,减少哮喘发作次数和住院次数,减少口服和吸入激素的使用。

图1.8.1.真菌和人体免疫系统的交互作用总览

1.8.4 囊性纤维化

囊性纤维化(CF)是由于囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR)基因突变导致氯离子通道缺陷而导致的一种寿命缩短的遗传性疾病,其结果是分泌物的粘度是非CF个体的两倍以上。在西方国家,对新生儿实施了包括CF在内的特定遗传性疾病的国家筛查计划。儿童双侧鼻息肉可作为CF的临床指征。CF患者治疗的一个主要目标是预防或延迟慢性肺部感染。从副鼻窦(冲洗、拭子或黏膜活检)和肺部培养的细菌有很高的一致性。

目前CF的治疗主要是缓解症状,而针对潜在基因缺陷的治疗从而达到治愈这种疾病还不可能。然而,新的治疗方案如Ivacaftor(CFTR增强剂)和Tezacaftor(选择性CFTR校正药物),在改善CF患者的相关生活质量方面具有良好前景。

几项研究已经评估了鼻窦手术对肺功能的影响,但得出的结论各不相同。建议对无慢性肺部感染或肺移植的CF患者进行鼻窦手术,以试图根除鼻窦中的革兰氏阴性细菌,从而避免或防止细菌在肺的重新定植。早期检测鼻窦革兰氏阴性细菌是根除细菌和避免慢性细菌性鼻窦感染的重要一步。局部抗生素使用与症状和内镜评分的改善相关,并且是安全的。

1.8.5 原发性纤毛运动障碍

原发性纤毛运动障碍(PCD),是一类影响运动性纤毛的罕见遗传性疾病,主要以常染色体隐性遗传方式遗传。大约一半的PCD患者有内脏反位(即Kartagener综合征)。被诊断为PCD的男性和女性通常都存在生育障碍,这是因为生殖过程在很大程度上依赖于纤毛功能。PCD与CRS病史有很强的相关性。PCD与15%至30%的CRSwNP患者相关,常见于小儿CRS患者。PCD也容易出现常见的细菌感染,包括肺炎链球菌、肺炎链球菌和铜绿假单胞菌。

在缺乏严格的临床和检验诊断标准的情况下,通过临床检查来确诊PCD是一个挑战。纤毛的电子显微镜分析可以提供有关纤毛超微结构和功能的有价值信息。然而,应该注意的是,在高度可疑的PCD患者,纤毛可能看起来正常,这是由于某些突变并未改变纤毛结构。

多项研究表明,PCD患者呼出一氧化氮(NO)水平较低,特别是鼻腔NO水平较低。在排除囊性纤维化(CF)和急性病毒性呼吸道感染后,以 $nNO < 77nL/min$ 作为临界值,检测PCD的敏感性和特异性分别为98%和>99%。由于大环内酯类抗生素的抗炎和免疫调节特性,长期的大环内酯类抗生素治疗已被证明能显著改善PCD的症状。当药物治疗失败时,可能需要手术干预(ESS)。

1.8.6. 真菌性鼻窦炎

真菌在我们的环境中无处不在,通过专门的检测,几乎在所有的健康人和鼻窦炎患者的鼻腔分泌物中都可以检测到真菌的存在。然而,有几种形式的鼻窦疾病与真菌病原体有关。在这些情况下,通常是宿主的免疫状态决定了临床表现,而不是真菌决定了疾病过程(图1.8.1)。关于真菌在CRSwNP中的作用,之前有很多争论。一些作者提出,真菌引起的反应可能是大多数II型CRS息肉样变的基础。然而,随后的研究并不支持这一观点^(119, 120),因此,本章将讨论与CRS相关的三种“真菌”表型。然而,在更广泛的CRS定义中,我们有意将重点放在AFRS这一独特表型及其治疗上。



真菌与人体免疫反应

变应性真菌性

鼻窦炎

真菌球

侵袭性真菌性

鼻窦炎

免疫超敏反应

免疫活跃

免疫抑制

真菌球是一种非侵袭性的真菌碎片聚合体。最近的研究表明，解剖变异并不是它们形成的主要原因，而在上颌窦，更多的是与牙科干预有关⁽¹²¹⁻¹²³⁾。与正常患者相比，真菌球可以促使上颌窦壁新生骨形成，并且与细菌感染无关⁽¹²⁴⁾。影像学上表现为孤立的上颌窦或蝶窦混浊影时，18%的可能性为良性肿瘤，7-10%的可能性为恶性肿瘤，因此临床医生应谨慎保守治疗，并降低早期手术干预的门槛⁽¹²⁵⁾。自2012年以来，真菌球的治疗几乎没有改变，仍然是外科手术，包括通过适当的开窗术取出真菌球。然而，研究显示窦内黏膜持续性功能障碍伴黏液滞留高达18%，因此，一些学者建议对一些上颌窦例行上颌骨内侧壁切除术⁽¹²⁶⁾。侵袭性真菌性鼻窦炎(IFRS)几乎总是与免疫功能低下有关，其中糖尿病(50%)和血液系统恶性肿瘤(40%)占已报道的免疫抑制的90%(127例)。一旦发现有真菌菌丝侵犯黏膜、典型的血管侵犯特征，或者其它的浸润形式就可以定义为侵袭性真菌性鼻窦炎⁽¹²⁸⁾。虽然最初描述了几种形式的侵袭性疾病，肉芽肿、慢性和暴发性，但它们都潜在地代表了免疫功能低下的宿主对真菌的反应程度⁽¹²⁹⁾。最常见的病原体仍然是接合菌属(根霉菌、毛霉菌、根茎菌)和曲霉属。影像学典型表现为单侧病变⁽¹³⁰⁻¹³¹⁾，在检测侵袭性真菌病时，MRI检查出现增强无强化的敏感性(86%)优于CT(69%)⁽¹³²⁾。通过PCR(血清或全血)和/或半乳糖甘露聚糖对侵袭性曲霉病进行血清分析是有用的⁽¹³³⁾。

治疗有3个原则：

1.全身抗真菌治疗

2.患者至少应接受鼻内镜手术清除坏死的鼻窦组织，必要时重复多次进行清除

3.情况允许时应减少患者的免疫抑制

变应性真菌性鼻窦炎(AFRS)是慢性鼻窦炎伴鼻息肉的一个亚型，其特征是在鼻窦内存在嗜酸性粒细胞黏蛋白和非侵袭性真菌菌丝，并且存在对真菌的I型超敏反应。EPOS 2020 指导小组讨论了“嗜酸性粒细胞性真菌性鼻窦炎”这一涵盖性术语是否比“变应性真菌性鼻窦炎”更精准，但一致认为应保留广泛使用的“变应性真菌性鼻窦炎”作为规范术语，而且承认并非所有的病例中都能找到真菌过敏的证据。AFRS约占CRS病例的5-10%⁽¹³⁴⁾。

理想情况下，Bent-Kuhn 诊断标准中的所有5个主要标准都应该被满足，因为大多数的CRSwNP常满足其中的3个标准。这些主要标准包括以下5项⁽¹³⁵⁾。

1)鼻息肉，

2)真菌染色阳性，

3)嗜酸性粒细胞黏蛋白，无真菌侵入窦组织，

4)I型真菌超敏反应，

5) CT 的特征性影像改变为窦腔内密度不均匀的软组织影,单侧或解剖结构不连续的鼻窦受累。

次要标准包括骨质吸收、夏科莱登晶体、单侧病变、外周嗜酸性粒细胞增多症、真菌培养阳性和无免疫缺陷性疾病或糖尿病⁽¹³⁶⁾，CT显示鼻窦密集高密度影，伴有窦腔扩大和骨质破坏，而MRI上T1和T2序列均可见信号空洞⁽¹³⁷⁾。

治疗主要是手术，因为单纯的药物治疗通常无效。然而，术前术后口服激素均有益⁽¹³⁸⁾。雾化鼻用激素可减少复发⁽¹³⁹⁾，变应原特异性免疫治疗对特异性个体也有帮助，但这些研究是回顾性的，证明不够有力。有一些证据表明口服抗真菌药物可以减少复发，但不能改善症状。

真菌性鼻窦炎仍是CRS侵袭性和非侵袭性的重要表型。临床医生应降低诊断门槛，特别是在免疫功能低下的情况下。手术是主要治疗方法，但在侵袭性和变应性疾病类型中可结合药物治疗。尽管EPOS2020 指导小组意识到在一、二级诊疗中诊断AFRS比较困难，仍然提供了图1.6.2中的AFRS的综合治疗路径。

1.8.7. 血管炎

ANCA相关性血管炎包括GPA、EGPA和显微镜下的多血管炎(MPA)，常累及上呼吸道，特别是鼻窦区域，在那里它们可能被误认为是更常见的慢性鼻窦炎。传统上GPA会影响鼻子、肺和肾脏，但可以出现在任何系统中且目前的认识有限。三分之二的患者初始症状是ENT相关症状，其中大多数是鼻科症状。在整个病程中，大多数GPA患者出现鼻部症状，包括鼻衄(75%)、鼻涕(70%)、鼻塞(65%)、出血(59%)、嗅觉减退(52%)和面部疼痛(33%)^(140,141)。ANCA 试验已成为诊断血管炎的主要手段。c-ANCA 试验和蛋白酶-3(PR3)阳性可确诊高达95%的活动期GPA患者。任何临床表现可疑的患者都应该考虑ANCA测试，特别是鼻结痂和出血以及非对称性不适⁽¹⁴²⁾。鼻吸可卡因可产生类似于GPA的鼻窦症状，并且可使c-ANCA和PR-3试验阳性，从而难以进行鉴别⁽¹⁴³⁾。未经治疗，全身性GPA的平均生存期为5个月。现代免疫抑制治疗遵循缓解、诱导和维持相结合的策略，在提高认识和早期诊断的帮助下，显著改善了这一状况，使患者从诊断开始平均存活21.7年。

治疗上一般推荐鼻腔冲洗、局部鼻用糖皮质激素喷雾剂或乳膏，如曲安奈龙和/或鼻腔润滑剂，如25%葡萄糖和甘油滴剂、蜂蜜软膏或水凝胶，以及定期清理痂皮。由于金黄色葡萄球菌可能的病原学作用，可以长期口服复方新诺明(甲氧苄啶-磺胺甲恶唑)和鼻腔局部抗葡萄球菌乳膏。

重建手术的作用非常有限，而且会导致不良的结果，增

加瘢痕和粘连，所以应该最后选择。

嗜酸性肉芽肿伴多血管炎(EGPA)(以前称为 Churg Strauss 综合征)是一种罕见的血管炎，以成人哮喘、严重鼻炎、鼻息肉和其它全身表现为特征，原因是广泛的嗜酸性肉芽肿浸润组织⁽¹⁴⁴⁾。

任何对常规治疗无效的严重鼻息肉病患者都应该考虑 EGPA。活动性 EGPA 的特征是明显的外周嗜酸性粒细胞增多(通常>1500 个/ μ l 或>10%)，部分患者 ANCA 阳性。

大多数患者可通过免疫抑制治疗得到控制，通常口服泼尼松龙+/-细胞毒性药物，如脉冲式环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯和甲氨蝶呤，具体用药取决于疾病当时的严重程度。

结节病是一种病因不明的慢性多系统炎症性疾病，以非干酪性肉芽肿为特征。除了活检呈阳性外，对结节病没有明确的检测方法。血液检查可出现血钙和尿钙水平升高，碱性磷酸酶升高和血清血管紧张素转换酶(SACE)升高，但没有一项可以确诊(敏感性 60%，特异性 70%)。尽管仍在使用羟氯喹，减少激素用量的细胞毒剂如甲氨蝶呤，TNF- α 拮抗剂如英夫利昔单抗，全身性激素仍然是治疗结节病的主要药物。

1.9. 患者参与，预测，精准医学与实施

1.9.1 患者参与 CRS

患者对 CRS 的参与可以是以个人为基础参与治疗计划的制定和/或讨论，或参与内科或外科治疗后的随访⁽¹⁴⁵⁾。关于患者参与对 CRS 治疗结果的影响的研究很少。

此外，患者参与被认为是临床实践指南制定的关键组成部分，对指南的可实施性具有重要影响⁽¹⁴⁶⁾。EPOS2020 首次涵盖了患者参与的各个方面，因为患者参与对他们的进一步治疗至关重要。患者积极参与了 EPOS2020 的发展。最近在欧洲的某些地区实施了移动医疗方案，教育患者了解 CRS、正确用药和治疗选择，并取得了成功⁽¹⁴⁷⁾。虽然电子医疗允许医生通过远程监测症状^(147,148)和对患者进行更主动的随访，但其对 CRS 预后的影响仍然需要确定和证明。

与患者共享诊疗决策是精准医学的四大基本原则之一⁽¹⁴⁹⁾。为了改善依从性，解释持续用药或任何维持治疗的目的是控制症状和减少反复干预是非常重要的。必须用所有必要的语种提供治疗的安全性和药物的使用说明。虽然医生可能理解鼻窦疾病的慢性性质以及持续治疗的必要性，但从一开始就与患者分享这一点是至关重要的。治疗的目的是在尽可能少的干预下实现症状的充分控制；对许多人来说，这将涉及持续进行的鼻腔治疗，在某些情况下，需要反复进行系统治疗或外科干预。尽管接受了最佳的治疗方法，但一些患者的病情仍不能得到充分控制。在没有持续用药的情况下症状消失，在 CRS 的治疗中是不常见的，除了有可治愈原因的局部鼻窦疾病，如牙源性疾病。

1.9.2. CRS 的一、二、三级疾病预防

预防可分为一级、二级和三级⁽¹⁵⁰⁾。一级预防旨在通过减少暴露于危险因素或诱因来降低疾病发病率。CRS 是一种异质性疾病，炎症、黏液纤毛功能障碍和微生物群落的变化之间不同的相互影响而形成的疾病；病因可能是多因素的，针对特定病因的预防可能在不同的亚型之间有所不同。职业和环境因素，特别是接触烟草烟雾，在一级预防中越来越重要，也应密切关注全球变暖的影响。同时考虑过敏、哮喘和 GORD 等共患病。遗传和微生物因素可能会变得更加重要。

早期诊断和选择最佳治疗方案是二级预防的核心。优化药物治疗，仔细考虑手术的时机和范围可以改善预后。

在三级预防中，应斟酌进行中的治疗方案、医学技术和用药依从性。数字医疗和患者应用程序的增长可能会鼓励患者自我管理并提高依从性。有少量使用大数据的研究表明，内窥镜鼻窦手术治疗 CRS 降低了每年新诊断哮喘的发病率。那些手术时间较晚的患者患哮喘的几率可能比那些在较早时间点接受手术的患者更高。

最后，预防疾病复发很重要。在所有 CRS 患者中，术后继续使用鼻用激素已被证明可以改善术后内镜评分，并且对于 CRSwNP 患者，可以降低复发的风险。在一项研究中，尽管定期电话联系患者，但术后 12 个月时患者对术后处方药的依从性下降到只有 42%；利用数字技术等方法来改善依从性，在未来可能会很重要。还可以发明其它形式的确保术后用药依从性的方式，例如通过药物洗脱支架。少数研究发现，持续的职业性接触刺激物可能会增加复发风险。任何与每个患者潜在的病因相关因素都应尽可能处理，以降低复发风险。

与评估治疗后 HRQOL 变化的大量研究相比，很少有研究评估患者对治疗结果的满意度，而且只研究了术后满意度。虽然数据有限，但治疗前与患者沟通以确保患者对治疗结果有现实期望是很重要的，可以避免患者不满意。这样做的目的是改善总体症状和对患者而言最重要的症状，以及根据他们的鼻部症状优化预后。

1.9.3. 预测

没有研究评估未经治疗的 CRS 的自然病史，尽管有一些证据表明延迟手术治疗的不良反应⁽¹⁵¹⁾。尽管有伦理上的考虑，但显然迫切需要在这一领域进行更多的研究。同样，预测预后的研究也很少。

当预测鼻窦手术预后时，许多研究表明，术前症状评分，如 SNOT-22 是最好的预后预测因子^(152,153)。初次手术比再次手术预后更好。当嗅觉丧失为主要症状时，嗅觉功能对口服糖皮质激素(OCS)的治疗反应可预测手术预后。

复发的预测涉及许多因素，包括年龄、性别、种族、合并症和病程。

外周血和组织嗜酸性粒细胞水平的检测花费都很低，但有助于预测复发风险和指导术后的针对性治疗。

1.9.4. 精准医疗

在 2015 年，奥巴马总统发起了精准医疗倡议：“每一次都在合适的时间向合适的人提供准确的治疗”。精确医学的原则可以通过现有的 CRS 成人治疗的算法来实施⁽¹⁴⁹⁾。确诊后，预测初始治疗的疗效，并让患者参与治疗方案的制订。精准医疗通过实施基于质量标准的协调治疗，提供实时临床决策支持，并使患者能够更精确、更有效地接受治疗 and 监测，以更好地满足他们的个人需求。它聚集了许多相关学科的临床医生、科学家，尤其是患者，共同努力提供最具效率和最具效果的治疗。

1.9.5. 执行

执行高质量的指南对于改善临床实践和公众健康至关重要。我们试图通过撰写一份清晰而简明的执行摘要来使 EPOS2020 具有可实施性，该摘要包含大量章节，并提供了所有证据。我们希望执行摘要能翻译成所有必要的语种。此外，我们联系了世界各地的许多主要专家，对该文件进行审查和评论，并将他们的建议纳入最终文本。我们确实意识到，并不是 EPOS2020 中的所有建议都可以在所有卫生保健系统和社会环境中得到遵循。完整的执行计划将在不久的将来单

独写入 EPOS2020 文件。

1.10. 药剂师对鼻窦炎的意见

第 10 章给出了药剂师对鼻窦炎的意见，并为药剂师提供了关于如何区分和对待各种形式的 ARS(普通感冒、病毒性鼻窦炎和急性细菌性鼻窦炎)和 CRS 与变应性鼻炎的具体建议。特别强调了在治疗鼻窦炎时避免使用抗生素，以及药剂师在建议患者正确使用鼻腔喷雾剂方面可以发挥的作用。

1.11. 鼻窦炎的研究重点

第 11 章中概述了研究重点。在鼻窦炎的许多研究领域，证据的质量仍然很低，EPOS2020 中的大多数子章最初的结尾是：“需要更多的研究来提供高质量的证据”。因此，我们决定删除大部分此类语句，并整理出最需要解决的问题。

1.12. EPOS 2020 使用的方法

在第 12 章中讨论了完成 EPOS2020 我们所使用的方法。在开始工作之前，我们发布了 EPOS2020 的开发策略⁽¹⁵⁵⁾。我们首先对文献进行了全面系统的回顾，并使用评分方法进行推荐。对于大量没有证据或证据水平很低的实际临床问题，我们采用了 Delphi 调查法。

参考文献

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;1-136.
2. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005;1-87.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
4. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
5. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
6. Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 2014;69:1205-14.
7. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinol.* 2015;5:996-1003.
8. Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
9. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
10. Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology* 2018;56:216-26.
11. Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-56.e4.
12. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91-8.
13. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:383-7.
14. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018;73:993-1002.
15. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
16. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:479-86.
17. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin and Transl Allergy.* 2019;9:30.
18. Stjärne P, Odeback P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Resp Journal.* 2012;21:174-9.
19. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1056-61.
20. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:104-9.
21. Teul I, Zbislowski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58Suppl 5:691-7.
22. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch of Otolaryng--Head & Neck Surg* 2011;137:792-7.
23. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngol.* 2006;31:390-8.
24. Teul I, Baran S, Zbislowski W. Upper respiratory tract diseases in self-evaluation of health status of Polish students based on the SF-36 questionnaire. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:697-707.
25. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
26. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol* 2012;37:276-82.
27. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:147-51.
28. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23:392-5.
29. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott C. The Socioeconomic Cost of Chronic Rhinosinusitis Study. *Rhinology* 2020;in press.
30. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of Dutch adult patients with Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020;in press.
31. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2009;118:185-9.
32. Gross Mark; Burgess LP, Rick; Sheridan. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-5.
33. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118:344-9.
34. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:440-5.
35. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat.* 10 2002;1-109.
36. 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;45:5-14.
37. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2017;17:20.
38. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS one* 2018;13:e0192330.
39. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady

- JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
40. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol - Head & Neck Surg.* 2003;129:S1-32.
41. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics.* 2011;127:28-34.
42. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1-S39.
43. Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope.* 2013;123:11-6.
44. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2010;120:631-4.
45. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:493-6.
46. Loftus PA, Lin J, Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum of Allergy & Rhinol.* 2016;6:328-33.
47. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:667-73.
48. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Resp Journal.* 2013, 826-43.
49. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy.* 2018;73:1244-53.
50. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49-55.
51. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17:232-8.
52. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology.* 2011;49:11-6.
53. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:241-4.
54. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology.* 2012;50:129-38.
55. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy.* 2015;70:533-9.
56. Dietz de Loos D, Lourijns ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1207-14.
57. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis—a GA(2) LEN study. *Allergy.* 2011;66:556-61.
58. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2019, 10.1111/all.14106.
59. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope.* 2018;128:2015-21.
60. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
61. De Schryver E, Derycke L, Campo P, et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2016, 10.1111/cea.12836.
62. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int forum All & Rhinology.* 2014;4:200-6.
63. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180:72-8.
64. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *The Jof Allergy and Clin Immunol In Practice.* 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
65. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:12-5.
66. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement* 2017;54:1-30.
67. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, et al. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. *Rhinology.* 2019, 10.4193/Rhin19.181.
68. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med.* 2006;119:91-2.
69. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci.* 2010;30:2324-9.
70. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Senses.* 2006;31:27-31.
71. Jones NS. Sinogenic facial pain: Diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005;38:1311-25.
72. Kirsch CFE, Bykowski J, Aulino JM, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Sinusoidal Disease. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S550-9.
73. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112:224-9.
74. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology* 2005;19:175-9.
75. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryng - Head & Neck Surg.* 1997;117:S35-40.
76. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. *Rhinology.* 2009;47:59-65.
77. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31:183-4.
78. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
79. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:73-9.
80. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope.* 2015;125:791-5.
81. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. *Laryngoscope.* 2014;124:12-8.
82. Bulla S, Blanke P, Hassepass F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur J of Radiology.* 2012;81:2246-50.
83. Sodickson A. CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ.* 2013;346:f3102-f.
84. Fraczek M, Guzinski M, Morawska-Kochman M, Krecicki T. Investigation of sinonasal anatomy via low-dose multidetector CT examination in chronic rhinosinusitis patients with higher risk for perioperative complications. *Eur Arch of Oto-Rhino-Laryngol.* 2017;274:787-93.
85. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J of Allergy and Clin. Imm.* 2011;128:988-9.
86. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2010;48:318-24.
87. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. Chronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:22-32.
88. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2019, 10.1177/1945892419892157:1945892419892157.
89. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy.*

- 2018;73:1609-21.
90. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J Appl Lab Med* 2019;3:883-98.
 91. Lotsch J, Hummel T. A data science-based analysis of seasonal patterns in outpatient presentations due to olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.099.
 92. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:1-41.
 93. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110:1071-7.
 94. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1005-10.
 95. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc of the Nat Academy of Sciences*. 2017;114:11275-84.
 96. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The clinical implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:2-9.
 97. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the European position paper on diagnostic tools in rhinology - computational fluid dynamics. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.269.
 98. Rimmer J. Reply to the letter by Wong et al. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.296.1.
 99. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum All & Rhinology*. 2012;2:376-85.
 100. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am J of Rhinol & Allergy*. 2013;27:396-402.
 101. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312-9.
 102. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal microbiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology* 2019;57:190-9.
 103. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638-50.
 104. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024-31.e14.
 105. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:557-67.
 106. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:1395-405.
 107. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2018, 10.1111/all.13599.
 108. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:111-7.
 109. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope*. 2013;123:2360-3.
 110. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. *Int. Forum of Allergy and Rhinol*. 2012, 362-9.
 111. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Druen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy*. 2014;69:828-33.
 112. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope*. 2015;125:1282-3.
 113. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med Sci (Basel)* 2019;7.
 114. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol - Head & Neck Surgery*. 2014;151:542-53.
 115. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, et al. Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2016;126:739-45.
 116. Skoner DP, Anfuso A, Ramadan H, et al. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Am J of Resp and Crit Care Med*. 2015;191.
 117. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000;105:E22. 118. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:527-34.
 119. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:531-7, viii.
 120. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
 121. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *The Tohoku J of exp medicine*. 2014;232:201-6.
 122. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:1070-5.
 123. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2010;3:136-40.
 124. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg*. 2018;29:e44-e7.
 125. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2017;38:237-43.
 126. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:731640.
 127. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123:1112-8.
 128. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:184-8.
 129. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch. of Otolaryngol. -- Head & Neck Surgery*. 1997;123:1181-8.
 130. Wandell GM, Miller C, Rathor A, et al. A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:1459-68.
 131. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:759-64.
 132. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:1005-10.
 133. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1263-72.
 134. Bakhshae M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *Eur. Archives of Oto-rhino-laryng*. 2014;271:2871-5.
 135. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111:580-8.
 136. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J of Allergy & Clin Immunology*. 1995;96:24-35.
 137. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics*. 2007;27:1283-96.
 138. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khafif A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:252-7.
 139. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J of otolaryngol*. 2017;38:321-4.
 140. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology*. 2006;44:227-33.

141. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *The J of Laryngol and otology*. 2007;121:653-8.
142. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature reviews Rheumatol*. 2017;13:683-92.
143. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*. 2014;52:104-11.
144. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J of immunopath and pharmacol*. 2016;29:151-9.
145. Hellings PW. Joint action with European CRSwNP Patients for better outcomes. *Rhinology*. 2019;57:321.
146. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. *Rhinology*. 2019;57:331-5.
147. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
148. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9:345-51.
149. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRW AYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72:1297-305.
150. Hopkins C, Surda P, Bast F, Hettige R, Walker A, Hellings PW. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:307-15.
151. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2015;53:10-7.
152. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779-84.
153. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology*. 2016;54:111-6.
154. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; in press.
155. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:162-8.

2. 分类，定义和术语

2.1. 定义

2.1.1. 鼻窦炎 (rhinitis) vs. 鼻-鼻窦炎 (Rhinosinusitis)

鼻-鼻窦炎是指鼻炎 (rhinitis) 和鼻窦炎 (sinusitis) 共存，从生理上和病理上均难以将鼻腔和鼻窦区分开来，虽然其中一个区域可能比另一个区域受累更为严重。该名词最早见于上世纪 90 年代初并且已在国际上被广泛采用⁽¹⁻⁹⁾（以下我们均将 Rhinosinusitis 翻译成鼻窦炎）。

初级诊疗中全科医生会区分鼻窦炎和鼻炎，在二级诊疗中耳鼻喉科医师会鉴别鼻窦炎的表型，三级诊疗中，鼻科医师会区分鼻窦炎的内在型。

初级诊疗中，那些具有鼻塞、流涕、压迫感、疼痛等症状、否认气压伤、嗅觉往往正常的患者可能只患有鼻炎⁽¹⁰⁾。此外，年轻 (<35 岁) 的伴季节性、明显变原加重且累及其它部位 (如结膜、肺和皮肤) 的患者亦倾向于鼻炎的诊断⁽¹¹⁻¹³⁾。

2.1.2. 临床定义

2.1.2.1. 成人

鼻窦炎=鼻腔和副鼻窦的炎症，特征在于两种或以上症状*，其中一种需为鼻塞或鼻分泌物 (前/后鼻腔滴漏)：

- ±面部疼痛/肿胀感
- ±嗅觉减退或丧失
以及内镜或 CT 中的一个
- 内镜表现：
 - 鼻息肉和/或
 - 主要来源于中鼻道的黏脓性分泌物和/或
 - 主要来源于中鼻道的水肿/黏膜阻塞

和/或

- CT 改变：
 - 窦口鼻道复合体和/或鼻窦内的黏膜改变(窦内黏膜增厚极小，仅涉及 1 个或 2 个窦内壁并且不在开口区域则不太可能为鼻窦炎^(14,15))

(*这些症状具有很高的敏感性，但特异性较低，因此还需要其它客观检查)

2.1.2.2. 儿童

鼻窦炎=鼻腔和鼻窦的炎症，特征在于两种或以上症状，其中一种需为鼻塞或流涕 (前/后鼻滴漏)：

- ±面部疼痛
- ±咳嗽⁽¹⁶⁾
以及内镜或 CT 中的一个
- 内镜表现：
 - 鼻息肉和/或
 - 主要来源于中鼻道的黏脓性分泌物和/或主要来源于中鼻道的水肿/黏膜阻塞和/或
- CT 改变：
 - 窦口鼻道复合体和/或鼻窦内的黏膜改变

2.1.3. 流行病学研究和全科医学的定义

对于流行病学研究和全科医学，其定义往往基于症状学而非耳鼻喉咽喉科的专科检查或影像学检查。

2.1.3.1. 成人急性鼻窦炎 (ARS)

成人急性鼻窦炎定义为：

12 周之内两种或两种以上症状的突然发作，其中一种需为鼻塞或鼻分泌物 (前/后鼻腔滴漏)：

- ±面部疼痛/肿胀感，
- ±嗅觉减退或丧失
症状持续时间<12 周
复发性 ARS 存在无症状间歇期，通过电话或面诊确认。

2.1.3.2. 儿童急性鼻窦炎

儿童急性鼻窦炎定义为：

两种或以上症状的突然发作：

- 鼻塞
- 或鼻分泌物颜色改变
- 或咳嗽 (白天和夜间)
- 症状持续时间<12 周
复发性 ARS 存在无症状间歇期，通过电话或面诊确认。
还应询问变应性症状 (如喷嚏、清水样涕、鼻痒、眼痒等)。

2.1.3.3. 急性复发性鼻窦炎 (RARS)

ARS 在一定时间段内可能发生一次或多次。通常以发作次数/年表示，但发作间歇期症状完全消失。

急性复发性鼻窦炎 (RARS) 定义为发作≥4 次/年，发作间歇期无症状^(3, 17)。

2.1.3.4. 成人慢性鼻窦炎的定义

成人慢性鼻窦炎 (伴或不伴鼻息肉) 定义为：

两种或以上症状，其中一种需为鼻塞或鼻分泌物 (前/后鼻腔滴漏)：

- ±面部疼痛/肿胀感；
- ±嗅觉减退或丧失；
症状持续时间≥12 周；
通过电话或面诊确认。
还应询问变应性症状 (如喷嚏、清水样涕、鼻痒、眼痒等)。

2.1.3.5. 儿童慢性鼻窦炎的定义

儿童慢性鼻窦炎 (伴或不伴鼻息肉) 定义为：

两种或以上症状，其中一种需为鼻塞或鼻分泌物 (前/后鼻腔滴漏)：

- ±面部疼痛/肿胀感；

- 咳嗽；
症状持续时间≥12周
通过电话或面诊确认。

- (SPT) 的变应性疾病；
- 4. 血清总 IgE (治疗效果可能受 IgE 水平影响)；
- 5. 外周血及组织中嗜酸性粒细胞水平。

2.1.4. 研究的定义

出于研究目的，急性鼻窦炎采用临床定义。建议进行细菌学检查（上颌窦穿刺，中鼻道分泌物培养）和/或放射学检查（CT），但并非必须。

出于研究目的，慢性鼻窦炎采用临床定义，且需基于表型和内在型，以及既往是否接受过手术治疗。还可包括其它共患病的亚组分析。

2.1.4.1. 未接受手术治疗的慢性鼻窦炎定义

慢性鼻窦炎伴鼻息肉：双侧，鼻内镜下可见中鼻道鼻息肉。

慢性鼻窦炎不伴鼻息肉：中鼻道不可见鼻息肉，必要时可使用减充血剂后再行检查。

根据该定义，CRS 由一系列疾病组成，其包括鼻窦和/或中鼻道息肉样变，但不包括表现在鼻腔的息肉样变疾病，以避免重叠。

2.1.4.2. 已接受手术治疗的慢性鼻窦炎定义

手术改变了鼻腔外侧壁的解剖结构后，如果双侧出现带蒂的息肉样变则定义为鼻息肉，这与>术后6个月鼻内镜检查黏膜呈鹅卵石样改变不同。任何无明显息肉的黏膜疾病均应视为慢性鼻窦炎不伴鼻息肉。

2.1.4.3. 需进行亚组分析的共患病

以下情况需纳入亚组分析：

1. NSAID 加重的呼吸系统疾病 (N-ERD)，口服、支气管或鼻腔刺激性或有明确的阿司匹林过敏史；
2. 基于症状、呼吸功能检查的哮喘/气道高反应/慢性阻塞性肺疾病 (COPD) /支气管扩张；
3. 基于血清特异免疫球蛋白 E (sIgE) 或皮肤点刺实验

2.1.4.4. 一般研究的排除标准

伴有以下疾病的患者应排除在一般研究之外，但可能需要根据表型纳入特殊研究：

1. 基于汗液试验或 DNA 等位基因检测阳性的囊性纤维化；
2. 免疫缺陷 (先天性或获得性)；
3. 先天性黏膜纤毛问题 (如原发性纤毛不动综合征 (PCD))；
4. 非侵袭性真菌球和侵袭性真菌性疾病；
5. 系统性血管炎和肉芽肿性疾病；
6. 可卡因滥用；
7. 肿瘤。

2.2. CRS 的分类

EPOS2020 指导小组将 CRS 分为原发性和继发性 (见图 2.2.1 和 2.2.2.)，并且根据解剖学分布将每种类型分为局限性和弥漫性疾病。在原发性 CRS 中，疾病根据优势内在型分为 II 型或非 II 型 (见图 1.5.2.2)。临床上将局限性原发性 CRS 分为两种表型——变应性真菌性鼻窦炎 (AFRS) 或孤立性鼻窦炎。对于弥漫性 CRS，临床表型主要根据组织嗜酸性粒细胞水平 (≥10 个/高倍镜视野) 分为 eCRS 和非 eCRS。

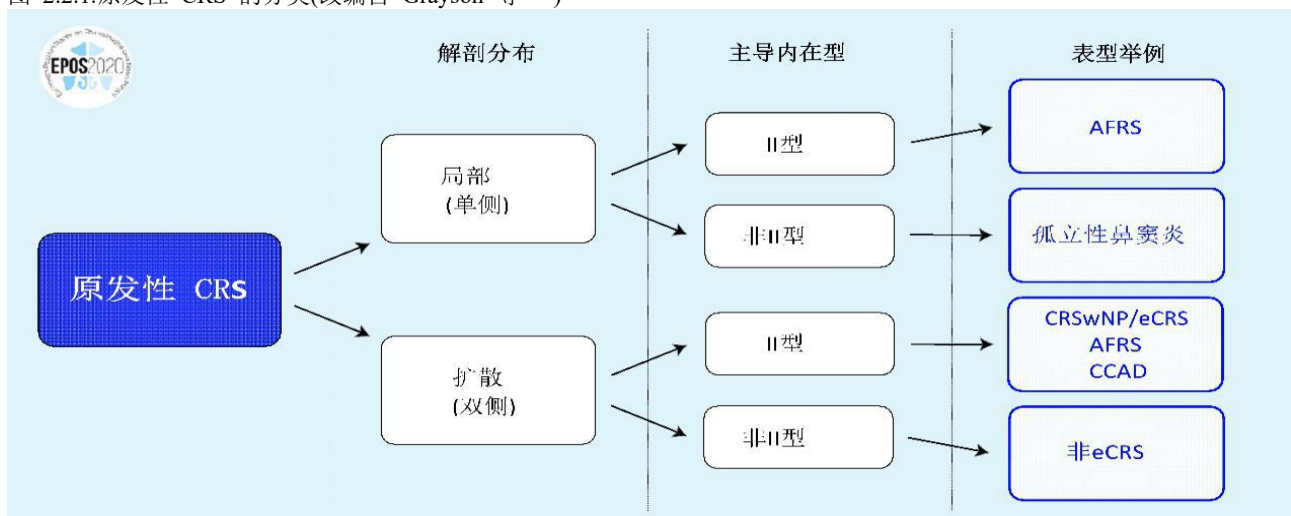
继发性 CRS 同样分为局限性和弥漫性，然后根据局部病理因素、机械因素、炎症因素和免疫因素进一步分为 4 类。因此包括一系列临床表型，如图所示。

2.3. 持续时间 (成人和儿童)

2.3.1. 急性发作<12周，症状完全缓解 (ICOR<4周)^(4, 7-9) (见图 2.3.1.)

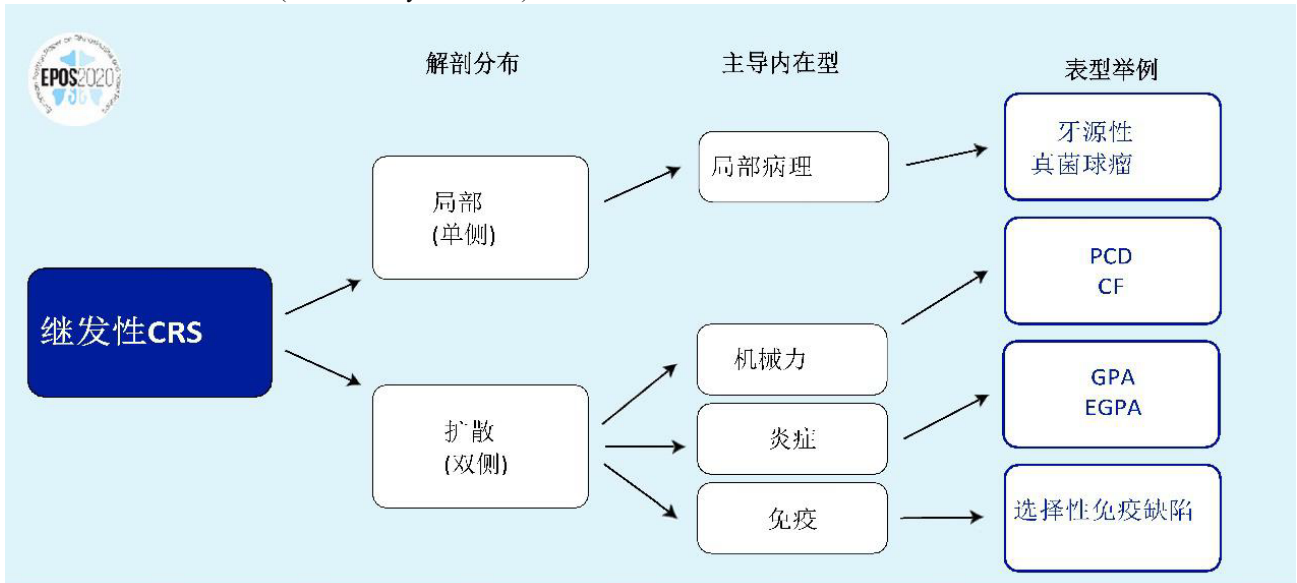
EPOS 将鼻窦炎分为急性病毒性鼻窦炎、急性病毒感染后鼻窦炎和急性细菌性鼻窦炎。

图 2.2.1.原发性 CRS 的分类(改编自 Grayson 等⁽¹⁵⁴⁾)



AFRS, 变应性真菌性鼻窦炎; CCAD, 中央区变应性疾病; CRS, 慢性鼻窦炎; CRSwNP, 慢性鼻窦炎伴鼻息肉; eCRS, 嗜酸性慢性鼻窦炎; OMC, 窦口鼻道复合体;

图 2.2.2. 继发 CRS 分类 (改编自 Grayson 等⁽¹⁵⁴⁾)

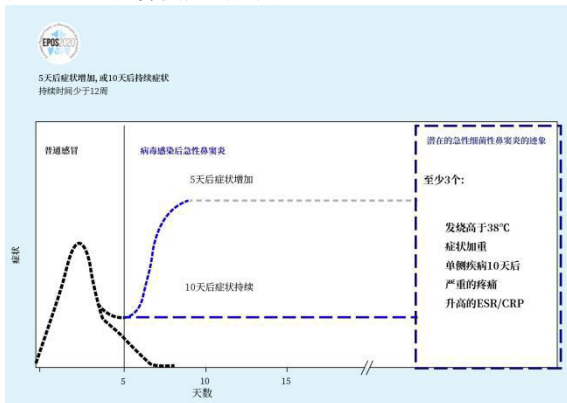


CRS, 慢性鼻窦炎; PCD, 原发性纤毛运动障碍; CF, 囊性纤维化; GPA, 肉芽肿性血管炎 (韦格纳氏病); EGPA, 嗜酸性肉芽肿性血管炎 (Churg-Strauss 病)

2.3.1.1. 普通感冒

急性病毒性鼻窦炎: 症状持续时间 < 10 天

图 2.3.1. 急性鼻窦炎的定义



2.3.1.2 急性病毒感染后鼻窦炎

症状加重 > 5 天, 或症状持续 > 10 天, 但病程 < 12 周

2.3.1.3. 急性细菌性鼻窦炎

由至少三个症状/体征定义:

- 分泌物颜色改变; 严重的局部疼痛;
- 发烧 > 38°C; CRP / ESR 升高;
- 症状加重

应注意, 许多急性细菌性鼻窦炎为单侧发病⁽¹⁸⁾。

(有关详细讨论, 请参阅第 4 章。)

2.3.2. 迁延的急性鼻窦炎

我们认识到一般情况下急性鼻窦炎通常最多持续数周。

在文献中已提出许多不同的分类方法。在过去, 术语“亚急性”有时被用来填补急性和慢性鼻窦炎之间的空白。然而, EPOS 小组认为, 没有必要单独使用一个术语来描述迁延的急性鼻窦炎, 因为病程如此长的患者数量少且缺乏基于循证医学的治疗建议。

2.4. 疾病严重程度

2.4.1. 炎症程度

- 轻微 = VAS 0-3
- 中度 = VAS > 3-7
- 严重 = VAS > 7-10
- 基于 VAS > 10 (没有困扰-能想到的最严重的困扰) (19)
- VAS > 5 反映患者的 QoL 受到影响 (仅适用于成人 CRS)
- VAS 严重程度与 SNOT 22 (20, 21) 相关

2.4.2. SCUAD: 严重慢性上呼吸道疾病⁽²²⁾

尽管根据指南进行了充分的 (即有效的、安全的、可接受的) 药物治疗, 但症状仍未得到有效控制的患者。包括严重的不受控制的变应性鼻炎, 非变应性鼻炎, 慢性鼻窦炎, N-ERD 或职业性呼吸道疾病。生活质量 (QoL), 社会功能, 睡眠, 学习/工作受损则定义为严重慢性上呼吸道疾病。

2.4.3. 急性并发症

在原发病灶以外突然发生的疾病。

2.5. 加重与复发

加重 (exacerbation): 恶化 (aggravation) [牛津英语大词典 (OED)]——指在原疾病基础上问题的增加⁽²³⁾, 如慢性鼻窦炎的急性加重 (AECRS)。

复发 (recurrence): 回来 (come back)、返回 (return)、重复 (repeat)、再次发生 (occurring again) (OED), ——指经过一段无症状间歇期后再次发病。

此外, 在文献中还可以找到“慢性急性发作” (acute on chronic) 这一术语。

EPOS 指导小组认为, “CRS 加重 (exacerbation)” 一词更为合适, 也与哮喘等其它呼吸系统疾病使用的术语一致。

2.6. 控制与失败

2.6.1. 控制 (control): 支配 (dominate), 指挥 (command), 制止 (hold in check), 调节 (regulate) (OED) (见章节 2.22.)

患者没有症状或症状不会对生活质量造成不良影响的疾病状态, 患者的黏膜可能处于健康或几乎健康的状态, 仅需要局部用药。

对于哮喘, 全球哮喘防治指南 (GINA) 将“控制”这一术语定义为有效控制疾病的临床特征, 包括症状、夜间觉醒、缓释剂使用、活动受限、肺功能和未来复发的风险。哮喘控制的三级分级已经确立 (良好控制, 部分控制和未控制)⁽²⁴⁾。

2.6.2. 失败: 未控制

使用 0-10 的 VAS 评分, 部分控制或未控制的患者除了鼻内镜检查的阳性结果和需要药物补救治疗外, 还将出现鼻塞、流涕、面部疼痛/肿胀感、嗅觉减退、睡眠障碍>5 分等症状。

2.6.3. 难治性鼻窦炎

尽管接受了适当的治疗 (推荐的药物和手术), 但仍有持续的鼻窦症状的患者。尽管大多数 CRS 患者症状可以得到控制, 但也有一些患者即使进行最大程度的药物治疗和手术, 症状仍无法获得控制。

在过去一年中, 尽管进行了充分的手术、鼻用糖皮质激素治疗及最多两种抗生素短期疗程或全身糖皮质激素治疗, 但仍未达到可接受的控制水平的患者, 则可定义为难治性鼻窦炎。

2.7. 表型

可通过临床特征区分的生物学特征, 如使用症状、鼻内镜检查±鼻息肉, ±CT 的 N-ERD。

2.8. 内在型

个体内的特征, 如 IgE、IL-5、嗜酸性粒细胞、骨膜蛋白升高, 基于病理生理学机制的特征。

2.9. 合并症

2.9.1. 合并症

合并症是指存在一种或多种其它疾病 (或病症) 与一种原发性疾病 (或病症) 同时出现, 或是在研究中目标疾病患者的病程内已经存在或可能发生的任何其它明显不同的情况。在慢性鼻窦炎中分为呼吸系统性疾病和其它系统性疾病。

2.9.2. 呼吸道联合疾病

上、下呼吸道在变态反应, 哮喘, 感染和炎症中相互作用所致的病理学上的连续性⁽²⁵⁾。

2.10. 药物治疗

2.10.1. 最大量

最可能的, 最大的。

2.10.2. 合适的

在对应情形下最合适的。

2.10.3. 充分的

数量上令人满意的或合适的, 足以产生期望的效果。

2.10.4. 足够的

等同于“充分的”

2.10.5. 量身定做的

特定的或适合于特定条件或特定人的 (如精准/个性化医疗)。

2.10.6. 最好的

出色的 (finest), 最棒的 (greatest), 顶级的 (top), 首要的 (foremost), 主要的 (leading), 优秀的 (pre-eminent), 第一的 (premier), 领先的 (prime), 第一 (first), 主导 (chief), 核心的 (principal), 最高的 (supreme), 最高质量的 (of the highest quality), 最高级 (superlative), 无与伦比的 (unrivaled), 首屈一指的 (second to none), 无法媲美的 (without equal), 无比的 (nonpareil), 令人无法超过的 (unsurpassed), 无法超过的 (unsurpassable), 出类拔萃的 (peerless), 无双的 (matchless), 空前的 (unparalleled), 未被击败的 (unbeaten), 难以战胜的 (unbeatable), 极好的 (unexcelled), 最适宜的 (optimum), 最佳的 (optimal), 极限程度的 (ultimate), 超群的 (surpassing), 无双的 (incomparable), 理想的 (ideal), 完美的 (perfect) (OED)。

2.10.7. 最优的

等同于“最好的”!

在这些术语中, “适当的药物治疗” (appropriate medical therapy) 是 EPOS2020 指导小组的首选。

2.11. 手术治疗

2.11.1. 息肉摘除术

从鼻腔或术后的鼻腔中去除鼻息肉, 不涉及骨质结构的改变。

2.11.2. 最少的

在获得临床改善、保护黏膜的同时尽可能少的去除组织。

2.11.3. 完全的, 如“完全性 FESS”

完全的鼻窦开放, 包括前筛、后筛开放术, 上颌窦开窗术 (开口尽可能大)、蝶窦开放和额窦开放术 (如 Draf IIa)。

2.11.4. 扩大的

与上述“完全的”（如 Draft III）部分相同，但也可以包括扩展至鼻窦之外的，如颅底、眼眶、翼腭窝和颞下窝。

2.11.5. 彻底的

同样可用上述“完全的”内容描述，但需明确地去除炎性的/功能失衡的黏膜。

2.11.6. 功能性的

指的是恢复生理功能，通常（但不限于）用于内镜鼻窦手术。它应符合以下标准：

- 创建一个连通天然窦口的窦腔；
- 允许充分地鼻窦通气引流；
- 促进黏液纤毛清除；
- 便于局部滴注治疗。

2.12. 精准医疗和个性化医疗

2.12.1. 精准医疗

旨在优化特定患者群体的效果或治疗效益的医疗服务，尤其是通过遗传或分子谱分析，针对个体量身定制的治疗方法。

2.12.2. 个性化医疗

一种针对患者个人定制治疗的医疗服务。

2.13. 鼻窦炎的负担

2.13.1. 生活质量

个体或群体所经历的健康、舒适、幸福感的标准。

2.13.2. 结果

结果——主观/客观；患者/提供者；普遍的/疾病特异的

2.13.3. 费用

直接和间接[因治疗导致的直接或间接费用（可以是固定的或可变的）]。

2.14. 年龄

2.14.1. 儿童

青春期以下或法定成年年龄以下的未成年人。

2.14.2. 儿科

婴儿，儿童和青少年的医疗服务。最高年龄有所不同，例如在美国最高为 21 岁。

2.14.3. 成人

合法成年人指的是达到成年年龄，被认为可以独立、自给自

足且能对自身负责的人。例如在英国，年龄>18 岁。

2.15. 综合性治疗路径

综合性治疗路径（ICP）指的是在一个适当的时间框架内给予多学科干预的诊疗大纲，以帮助患有特定疾病或一系列症状的患者逐步通过临床治疗向好的结局发展。

2.16. 顽固性和难治性

2.16.1. 顽固性

难以治疗或手术；对治疗无反应。

2.16.2. 难治性

难治愈。

根据 OED，顽固性（recalcitrant）和难治性（refractory）是同义词。

EPOS 指导小组倾向于使用“顽固性（recalcitrant）”。

2.17. 鼻腔冲洗（douche）/盥洗（lavage）/灌洗（irrigation）/冲洗（rinsing）

2.17.1. 冲洗（douche）

使用水流达到清洁目的。

2.17.2. 盥洗（lavage）

使用治疗性洗涤液清洗器官。

2.17.3. 灌洗（irrigation）

用水流冲洗伤口或身体开口。

2.17.4. 冲洗（rinsing）

使用液体进行清洁。

EPO2020 指导小组倾向于使用“灌洗（irrigation）”或“冲洗（rinsing）”。

2.18. 免疫调节和免疫治疗

2.18.1. 免疫调节

免疫调节涵盖了所有旨在改善免疫反应的治疗性干预措施，是 EPOS2020 指导小组首选的术语。在鼻窦炎的治疗中，它包括使用生物制剂和大环内酯类药物。

2.18.2. 免疫治疗

刺激或恢复免疫系统抵抗感染和疾病能力，或治疗或预防涉及刺激、增强、抑制或降低免疫系统敏感性的疾病（如自身免疫性疾病、过敏或癌症）的治疗方法。该术语通常用于过敏治疗。

2.18.3. 生物治疗

一种使用从活的有机体中提取的物质来治疗疾病的方法。

2.19. 过敏

2.19.1. 过敏

机体对某种物质产生的破坏性免疫反应，尤其是某些食物、花粉、毛发或灰尘，这些都会造成过敏反应。

2.19.2. 变应性鼻炎

由 IgE 介导的鼻腔黏膜产生症状的炎症⁽²⁶⁾。

由过敏体质个体暴露于过敏原后引发的由 IgE 介导的鼻腔炎症状态⁽²⁷⁾。

2.19.3. 局部变应性鼻炎 (LAR)

变应性鼻炎的一种表型，其特征是患者出现鼻部局部过敏反应，皮肤点刺试验显示吸入性过敏原阴性且无法检测到血清特异性 IgE 抗体。诊断基于鼻腔过敏原激发试验阳性⁽²⁸⁻³⁰⁾。

2.19.4. 特异性

特异性指的是发展为过敏性疾病如变应性鼻炎、哮喘和特应性皮炎（湿疹）的遗传倾向。特异性通常与常见过敏原尤其是吸入性过敏原和食物性过敏原引发的过度免疫反应有关⁽²⁶⁾。

当暴露于环境抗原，尤其是吸入性或摄入性抗原时发生过敏反应（如变应性鼻炎、哮喘或特应性皮炎）并产生高水平 IgE 的遗传倾向。

一种产生 IgE 抗体的遗传倾向⁽²⁷⁾。

2.19.5. 特异性进程

从婴儿和儿童的特应性皮炎发展到变应性鼻炎和/或哮喘的进程⁽³¹⁾。

2.20. 抗生素疗程的持续时间

2.20.1. 短期

对应于文献中 2-3-5-7-10-14 天。

2.20.2. 长期

大于 2 周，如 4、6、8、10、12 周等，最长可达数年。

EPO2020 指导小组一致认为，4 周或更短的时间是“短期的”，在一般情况下持续时间通常<10 天。而>4 周将被视为“长期的”。

他们还认为，短期治疗的目标不同于长期治疗。短期疗程通常针对急性细菌感染，而长期疗程则针对其免疫调节特性。

2.21. 其它定义

2.21.1. 嗜酸性粒细胞性真菌性鼻窦炎与“变应性”真菌性鼻窦炎

EPOS2020 指导小组讨论了真菌性鼻窦炎的涵盖

性术语，一致认为应保留广泛使用的“变应性真菌性鼻窦炎”作为规范术语，而且承认并非所有的病例中都能找到真菌过敏的证据，例如皮肤点刺阳性和/或特异性 IgE。

一致认为应保留广泛使用的“变应性真菌性鼻窦炎”作为规范术语

2.21.2. 嗜酸性鼻窦炎

需要对嗜酸性粒细胞的数量进行定量，数量/高倍视野在各文献中有所不同（8-12 个/高倍视野）（400X）^(32,33)。

EPO2020 指导小组更倾向 10 个/高倍视野。

2.21.3. 中线为主的疾病

CRS 的一种变体，整个鼻-鼻窦中线为主的区域（即中鼻甲和上鼻甲，以及鼻中隔后上区域）中息肉状改变，外侧鼻窦黏膜相对正常，这可能与过敏有关⁽³⁴⁾。

2.22. CRS 控制的概念

2.22.1. 背景

任何治疗（尤其是慢性疾病）的主要目标都是实现并维持临床控制，可以将其定义为患者没有症状或症状不影响生活质量（QoL）的疾病状态⁽³⁵⁾。

当前，在日常临床实践和研究中使用了許多评估工具，以评估慢性鼻窦炎（CRS）疾病控制的不同方面。包括 QoL 和症状严重程度问卷，还包括更客观的测量，如内镜评分系统。

然而，疾病控制的概念在慢性鼻窦炎（CRS）领域仍相对新颖。EPOS 2012 纳入了 CRS 控制评估标准，以解决在疾病控制背景下，现有工具在应用和解释方面缺乏统一性的问题（见图 2.22.1）。这种分期系统在临床实践中可用于评估疾病负担，指导治疗并评估疗效。特别是有相当一部分 CRS 患者在接受了基于循证指南^(35, 36)的充分的药物治疗和内镜鼻窦手术（ESS）的联合治疗后仍未得到控制。多种因素可能与疾病控制不充分有关，因此重要的是先确定这一组患者以便识别和解决这些促进因素并优化 CRS 诊疗方案⁽³⁶⁾。

图 2.22.1 当前的 CRS 临床控制评估

EPOS 2020: 当前CRS临床控制评估 (最近1个月)			
	受控 (以下所有)	部分控制 (至少符合1点)	未控制 (符合3点或更多)
鼻塞 ¹	不存在或没有困扰 ²	存在 一周的大多数日子 ³	存在 一周的大多数日子 ³
鼻漏/鼻后滴漏 ¹	少或黏液性质的 ²	粘稠 一周的大多数日子 ³	粘稠 一周的大多数日子 ³
面部疼痛/压迫 ¹	不存在 或不困扰 ²	存在 一周的大多数日子 ³	存在 一周的大多数日子 ³
嗅觉 ¹	正常 或仅轻微受损 ²	受损 ³	受损 ³
睡眠障碍或疲劳 ¹	不存在 ²	存在 ³	存在 ³
鼻内窥镜 (如果可供使用的话)	正常 或几乎正常的黏膜	病变黏膜 ⁴	病变黏膜 ⁴
抢救治疗 (过去6个月内)	不需要	需要1个疗程的抢救治疗	尽管进行了抢救治疗, 症状仍然存在 (如上所述)

¹ CRS症状; ²研究VAS<5; ³研究型VAS> 5; ⁴出现鼻息肉, 粘脓性分泌物或黏膜炎症

此外, 控制的概念可用于研究背景中, 以便更好地描述患者群体的特征, 或作为预防或治疗性干预措施结局的衡量标准。任何治疗 (尤其是慢性疾病) 的主要目标是实现和维持临床控制, 可以将其定义为患者没有症状或症状不影响生活质量的疾病状态。

EPOS 专家委员会建议结合患者症状的严重程度、鼻黏膜状况和药物使用量作为控制 (效果) 的 (评估) 参数。推荐的 CRS 疗效评估考虑了四种鼻窦主要症状的存在及其严重程度、睡眠障碍和/或疲劳、鼻内镜评估以及是否需要口服药物。根据此列表中的零项、一项或多项的情况, 将患者分为控制的, 部分控制的和未控制的鼻窦炎患者。

表 2.22.1 使用 EPOS 控制标准的临床研究概述 (2012 年 3 月-2019 年 6 月)

研究	目的	方法
Snidvongs, 2014 ⁽⁴¹⁾	建立可预测患者和医生意见的慢性鼻窦炎 (CRS) 疾病控制分期系统。包括根据患者症状和客观标准, 探索 EPOS 2012 提议的分期系统和其它潜在评分系统的预测效果的评估。	设计: 前瞻性研究 人群: 从三级转诊中心招募接受 ESS 治疗的成年 CRS 患者。 方法: 患者 (n = 106) 在 ESS 术后 6 个月和 12 个月复诊。 每次就诊时收集症状、内镜评分和全身用药情况, 以及医师和患者关于“控制”, “部分控制”或“未控制”的病情报告, 然后使用序贯回归对分期系统进行建模。评估 EPOS 标准和各种组合标准, 分析分期系统与患者/医师报告之间的 Kappa 一致性。
Van der Veen, 2017 ⁽³⁷⁾	在功能性内镜鼻窦手术 (FESS) 后 3-5 年, 使用新的 EPOS 控制标准研究 CRS 的控制程度, 并将这些数据与症状评分 (VAS 和 SNOT-22) 相关联。 研究鼻内镜检查对根据 EPOS 标准评估患者控制水平的影响。	设计: 横断面研究 人群: 在研究开始前 3-5 年因慢性鼻窦炎而接受双侧 FESS 的成年 CRS 患者。 方法: 根据 EPOS 控制标准对患者进行问卷调查, 询问整体和单个鼻窦症状的视觉模拟量表 (VAS) 评分, 鼻窦结局测试 (SNOT) -22 和简短形式 (SF) -36 量表。 纳入研究的 560 位患者中有 389 位回复了填写好的问卷 (回复率为 69.0%)。在回应的患者中, 81 人 (20.8%) 自愿接受了门诊就诊时鼻内镜检查的邀请。
Calus, 2019 ⁽³⁸⁾	研究 CRSwNP 患者内镜鼻窦手术后 12 年以上的复发和修正手术情况。 验证 EPOS 2012 控制标准。	设计: 前瞻性研究, 但对 EPOS 控制标准进行了回顾性评估。 人群: 成年 CRSwNP 患者 (n = 47) 接受了最初的或修正性扩大内镜鼻窦手术。 方法: 评估术前、术后 6 年和术后 12 年的临床症状、鼻内镜下鼻息肉总评分以及组织、鼻腔分泌物和血清中的炎症标志物。

2.22.2. EPOS 2012 疾病控制标准的验证

由于 EPOS 专家小组在 2012 年提出的 CRS 控制标准主要基于意见而不是数据证据, 因此需要进一步验证。

对 CRS 控制进行系统的文献检索, 检索到三篇论文, 总结在表 2.22.1. 中。

在 van der Veen 等的研究中, ESS 术后 3-5 年, 19.5% 的患者 (n = 389) CRS 控制良好, 36.8% 的患者部分控制, 43.7% 的患者未控制⁽³⁷⁾。Calus 等进行的规模较小 (n = 47) 的 12 年随访的前瞻性研究中, 记录了非常稳定的结果, 其中 ESS 术后 6 年的患者有 40% 未控制, 44% 部分控制, 仅有 16% 控制⁽³⁸⁾。尽管在两项研究中, 术后未控制患者的比例相似, 但由于目前报道预测 FESS 的成功率高达 80%⁽³⁹⁾, 这一比例出人意料的高。有很重要的一点要注意, van der Veen 和 Calus 等研究中的患者曾在三级转诊中心接受过鼻科疾病的治疗, 导致偏向于更严重的疾病谱。此外, 在其它研究中, 成功率被定义为 FESS 术后症状改善, 未控制组不排除手术有效。van der Veen 等的研究也表明了这一点, 通过电话询问 21 例患者在 FESS 术后的 CRS 控制程度, 有 10 例 (47.6%) 认为自己的 CRS 已得到控制。当将 EPOS 标准应用于这些患者时, 只有 4 例 (19.1%) 符合控制的标准⁽³⁷⁾。Calus 等还关注患者如何评估他们的病情, 在 FESS 术后 12 年, 97.4% 的患者报告总体治疗缓解 (22.1% 报告完全缓解, 36.8% 显著缓解, 26.3% 中度缓解, 13.2% 随时间推移轻度缓解)⁽³⁸⁾。与 FESS 前的分布相比, 术后 6 年 (p = 0.001) 和 12 年 (p < 0.001) 患者在 3 种 EPOS 控制组中的分布发生了显著变化⁽³⁸⁾。由于其横截面设计, 缺乏术前数据, van der Veen 等人无法评估疾病控制的改善情况。他们确实发现, 在未控制的组中, 女性的比例明显高于男性。与首次接受 FESS 的患者相比, 再次接受 FESS 的患者得到控制的比例更低, 这表明他们可能是难治性鼻窦炎患者。另有研究表明阿司匹林不耐受也与 FESS 术后 CRS 控制比例较低有关⁽³⁷⁾。该研究首次将 EPOS 的 CRS 控制评估与 VAS 总体症状评分和 SNOT-22 评分进行了比较⁽³⁷⁾。控制组、部分控制组和未控制组的 VAS 总鼻部症状评分平均分别为 0.8、2.7 和 5.7, NOT-22 的平均得分分别为 9.7、22.2 和 44.8⁽³⁷⁾。

Van der Veen 等还评估了鼻内镜在评价 CRS 患者疾病控制中的附加价值。在 95.1% 的病例中, 鼻内镜检查不会导致以存在症状和使用全身性药物作为定义的控制组别的改变⁽³⁷⁾。虽然鼻内镜在 EPOS 控制标准中被描述为可选的 (“如果可供使用”), 但这可能成为在某些研究方案中应用鼻内镜的障碍, 上述研究之一的作者亦明确提出这一问题⁽⁴⁰⁾。在大规模研究中和/或涉及非 ENT 医生参与的研究中尤其如此。

Snidvongs 等进行了一项前瞻性试验, 在术后 6 个月和 12 个月对 106 例接受 ESS 手术的患者进行评估, 以观察 EPOS 2012 CRS 控制分期系统或该系统的任何改动是否与患者和医师的疾病报告相关⁽⁴¹⁾。他们根据预测强度选择了一种根据鼻塞、全身药物使用和内镜炎症 (“NOSE”) 评估的改良分期系统。具体地, 他们评估了哪些症状作为单一因素与患者的报告相关 (鼻塞 p = 0.02), 哪些鼻内镜检查特征作为单一因素与医师的疾病进展报告相关 (内镜黏膜炎症 p < 0.001, 浓稠和/或脓性分泌物 p = 0.01)。不幸的是, 有关使用 EPOS 控制标准的数据非常有限, 无法与其它研究的结果进行比较, 例如, 手术前和术后 6 个月和 12 个月患者在不同 EPOS 控制类别中的分布情况。

在对分期系统与患者和医师报告之间进行 Kappa 一致性分析之后, 他们得出结论, EPOS 和 NOSE 的控制标准均与这些报告有显著的一致性。他们建议将 NOSE 系统作为 EPOS 标准的改良版本, 因为它需要评估的标准更少 (如症

状更少), 并且在他们的研究中发现控制评级中医师和患者之间有更好的一致性。从文章中还不能完全解释这些被用于患者和医生的疾病控制评估的标准是如何确立的。这是一个重要的考虑因素, 因为它们在很大程度上决定了这项研究的主要结果, 即这些报告与不同的已观察疾病控制分期系统之间的 Kappa 一致性分析。

另外两项研究提到了 EPOS 控制标准, 但并未在 CRS 患者的现实研究中使用, 因此未在表 2.22.1 中列出。

第一篇是 Hellings 等发表于 2013 年的文章⁽³⁶⁾。他们回顾了控制变应性鼻炎和 CRS 的最新进展, 强调了这一概念对定义疾病控制不佳的患者的重要性。他们根据 EPOS 2012 中提供的控制类别和治疗方案提出了 CRS 治疗方案。其次, 他们描述了可能导致疗效不佳的多种因素, 并将它们分为四类: 疾病相关因素, 诊断相关因素, 治疗相关因素和患者相关因素。

Doulaptsi 等发表于 2018 年的另一篇文章发现 180 名 CRS 患者的 VAS 评分和 SNOT-22 评分相关⁽⁴⁰⁾。他们提到了 EPOS 2012 的 CRS 控制标准, 但他们认为在问卷调查中应用这些标准是不可行的。取而代之的是, 他们使用 VAS 鼻部症状总分来评估疾病控制程度, 采用以下截断值: 控制良好 (VAS ≤ 2), 部分控制 (VAS > 2 和 ≤ 5), 未控制 (VAS > 5)。这些临界值是基于 van der Veen 等的研究得出的, 并且最近还被用于欧洲过敏和气道疾病研究与教育论坛 (EUFOREA) 开发的 CRS 患者移动 app^(37, 42)。

2.22.3. 用于 (间接) 评估 CRS 控制的替代工具

所有参与 CRS 治疗的临床医生都致力于实现对患者的临床控制。然而, 在日常实践中用于评估 CRS 控制的方法仍差异巨大, 而且不同的医生对疾病控制的观念可能有所不同。

由于尚未就评估标准达成共识, 因此在常规应用和对 CRS 控制评估的现有工具的解释方面缺乏统一性。这与 GINA (全球哮喘倡议) 指南中的哮喘控制评估标准形成对比, 后者已被广泛接受并被推荐为良好的临床实践⁽⁴³⁾。

除了 EPOS 2012 提出的 CRS 控制标准外, 有许多其它用于评估控制 (要素)、疾病严重程度和/或生活质量的工具已在临床实践和研究中使用。2017 年, CHROME-study 选择了四个 CRS 关键领域的核心成果集。对于 “疾病控制” 领域, 他们提出了三种测定工具: 是否需要全身性药物 (类固醇或抗生素), 是否进展为需要手术和 Lund-Kennedy 内镜评分⁽⁴⁴⁾。

SNOT-22 和 VAS 对鼻部症状的总分和单个症状的评分都是经过验证的工具, 已在 CRS 领域的临床医生和研究人员中广为人知, 并用于评估患者的生活质量和症状严重程度^(45, 46)。最近, 在这个大数据和精准医疗的时代, 移动医疗技术不断涌现, 多种疾病的移动应用程序都在开发中, 包括 CRS⁽⁴²⁾。Sedaghat AR 等从患者和医生的角度对 209 例患者的慢性鼻窦炎控制情况进行了调查。要求参与者将其 CRS 控制的总体级别评定为 “完全不”, “很少”, “有点”, “非常” 和 “完全”⁽⁴⁷⁾。将患者和医生的这 5 个控制量表得分与 SNOT-22⁽⁴⁸⁾ 进行比较, 并报告了过去 3 个月内发生鼻窦感染的次数、CRS 相关的抗生素使用、CRS 相关的口服糖皮质激素使用, 以及由于 CRS 而错过工作或上学的天数。虽然患者和医生都依照 CRS 症状学进行评分, 但患者主要考虑鼻部症状, 而医生在确定 CRS 控制情况时考虑 CRS 的鼻部和非鼻部症状。在确定 CRS 整体控制情况时, 医师还独立考虑 CRS 相关抗生素使用 (将其作为急性细菌性 CRS 加重的反映), 以及 CRS 相关口服糖皮质激素的使用。

2.22.3.1. SNOT-22

SNOT-22 问卷是一项 22 条目、针对特定疾病、与健康相关的问卷，用于评估 CRS 患者的生活质量，已通过多种语言的验证（请参阅 5.3.4.2）。

Van der Veen 等根据 EPOS 控制标准⁽³⁷⁾，发现 SNOT-22 评分在三个控制阶段之间存在显著差异。需要更多前瞻性研究来比较这些不同的评分系统，以验证这些结果。在评估 CRS 控制情况时，必须注意 SNOT-22 的某些变量（例如耳部症状和情绪障碍）不是疾病特异性的。

2.22.3.2. VAS

VAS 在研究和日常实践中被鼻科医师广泛使用。患者在 10 厘米的标尺上量化其症状的严重程度，0 表示完全没有症状，10 表示能想到的最严重的程度¹²（请参阅 5.3.4.2）。

根据 EPOS 指南，针对全部鼻部症状的 VAS 评分已在临床实践中使用，将 CRS 分类为轻度、中度和重度⁽⁴⁹⁾，并已在多个 mHealth 应用程序中进行了整合和验证^(42, 50)。

Van der Veen 等将 VAS 评分与 EPOS 控制标准进行比较，三类 CRS 控制在平均 VAS 总分和单项 VAS 评分方面均存在显著差异，SNOT-22 评分也是如此⁽³⁷⁾。该研究的另一个有趣的发现是，只有未控制的患者的 VAS 评分高于 5 分。这组未控制的患者的总鼻部症状的 VAS 得分平均为 5.5 分，与用于对 CRS 进行严重程度分类的临界值相比，该数值相对较低⁽³⁵⁾。基于这些发现，Doulaftsi 等为 VAS TNSS 创建了新的临界值，以定义疾病的控制水平：良好控制（VAS≤2），部分控制（VAS>2 和≤5），未控制（VAS>5）⁽⁷⁾。使用这些临界值，10% 的患者被归类为良好控制，28.3% 被归类为部分控制，61.7% 被归类为未控制⁽⁴⁰⁾。

最近，在 mySinusitisCoach 应用程序中也使用了这些相同的临界值来评估 CRS 控制⁽⁴²⁾。考虑到它的易用性及其在 mHealth 工具中的适用性，VAS 在疾病严重程度评估、疾病监测以及疾病控制评估中的作用在未来几年将变得更加突出。

然而，关于其在 CRS 控制评估中的使用，重要的是要考虑到这些 VAS 评分是患者报告的结果，缺乏任何形式的客观支持，例如药物使用或鼻内镜评估。此外，个别症状的 VAS 评分可能在预测疾病控制方面并非同样有用，例如，鼻漏、面部疼痛或嗅觉减退也可能是由许多其它情况引起的。

2.22.3.3. 其它调查问卷

多年来，许多其它问卷已被用于评估 CRS 症状和/或它们对生活质量和一般健康状况的影响（请参阅 5.3.4.2），包括鼻窦控制测试（SCT）、鼻窦炎结局测试 31 项（RSOM-31）、鼻腔鼻窦结局测试 20 项（SNOT-20）、鼻窦问卷（SNAQ-11）和鼻窦残疾指数（RSDI）¹⁵。

此外，36 项目的简表（SF-36）、12 项目的简表（SF-12）和 EuroQol-5Dimension-5Level（EQ-5D-5L）是评估一般健康相关 QoL 的健康问卷，适用于所有健康状况。SF-36 也包括在 van der Veen 等的研究中。与 VAS 和 SNOT-22 评分一样，根据 EPOS 标准比较 CRS 控制的三个类别时，SF-36

得分显著不同⁽³⁷⁾。

2.22.4. 建议和未来需求

根据 van der Veen 等的结果，总鼻部症状的 VAS 评分平均为 5.5 分，EPOS 2020 指导小组认为当时的 EPOS 2012 控制标准可能高估了未控制的患者数量。因此，出于研究目的，我们建议对所有症状使用 VAS 评分量表：“不烦人”可以用“VAS <5”代替，“当前/受损”可以用“VAS ≥5”代替。这与 VAS 得分 ≥5 已被提议用于评估变应性鼻炎症状控制的观点相一致⁽⁵¹⁾。

事实上，患者仅满足一项特征即被归类为部分控制这一现状，是我们认为应该重新考虑的另一个事实。这一点尤其重要，因为睡眠障碍和/或疲劳，以及鼻涕、面部疼痛、嗅觉丧失甚至鼻塞（虽然相对较少）都可能归因于其它医学状况。根据 van der Veen 等的结果，我们更改了标准，以使这些症状必须与 CRS 有关⁽³⁷⁾。例如，典型的偏头痛不应被考虑在内。

这些研究将有助于探索男性和女性之间、接受首次 FESS 和在疾病控制方面的差异（基于 EPOS 标准），总体而言，需要进行另外的、大规模，最好能进行长期随访的研究，以证实如 Calus 和 van der Veen 等人所述的手术后患者仍未得到控制的比例很高。并进一步评估 EPOS 标准对治疗的反映程度^(37, 38)。

这些研究将有助于探索男性和女性之间、首次接受 FESS 和再次 FESS 的患者之间、不同表型之间（例如伴或不伴鼻息肉、AR、哮喘、AERD）以及基于炎症模式的不同内在型之间在疾病控制方面的差异（基于 EPOS 标准）。这些数据可能会被证明在预测有未控制疾病风险的患者方面具有重要意义。

2.22.5. 结论

自 2012 年第三版 EPOS 更新发布以来，只有几项研究应用了建议的标准来评估当前疾病控制，这些研究的结果仍需进一步的心理测量学验证（包括内部一致性、反应性和已知的群体差异）。

鉴于疾病控制概念的重要性，从临床和研究的角度来看，仍然需要建立评估 CRS 疾病控制程度的金标准。

随着移动医疗技术的到来，本文中描述的先前研究的结果和对未来研究的建议有望在未来几年促进这一验证过程。

重点|自 EPOS2012 以来有什么新内容？

- EPOS 2020 对控制、部分受控和未控制的 CRS 的标准进行了修订。
- 自 2012 年第三版 EPOS 更新发布以来，只有几项研究应用了建议的标准来评估当前疾病控制，这些研究的结果仍需进一步的心理测量学验证（包括内部一致性、反应性和已知的群体差异）。
- 鉴于疾病控制概念的重要性，从临床和研究的角度来看，仍然需要建立评估 CRS 疾病控制程度的金标准。
- 随着移动医疗技术的到来，先前研究的结果和对未来研究的建议有望在未来几年促进这一验证过程。

参考文献

1. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991;105:832-5.
2. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1997;117:S35-40.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis

- Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:S3-S21.
4. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155-212.
 5. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:S31-80.
 6. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed Tomographic Study of the Common Cold. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
 7. Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? *Am J Rhinol* 2001;15:169-73.
 8. Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: clinical terminology "Chronic Rhinosinusitis" further supported. *Rhinology* 2010;48:54-8.
 9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
 10. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:307-14.
 11. Hamizan AW, Azer M, Alvarado R, et al. The Distinguishing Clinical Features of Nonallergic Rhinitis Patients. *Am J Rhinol Allergy* 2019;33:524-30.
 12. Brandt D, Bernstein JA. Questionnaire evaluation and risk factor identification for nonallergic vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:526-32.
 13. Habib A-R, Campbell R, Kalish L, et al. The burden of chronic upper airway disorders in Australia: a population-based cross-sectional study. *Aus J Otolaryngol*; 2019, 2 28.
 14. Barham HP, Zhang AS, Christensen JM, Sacks R, Harvey RJ. Acute radiology rarely confirms sinus disease in suspected recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:726-33.
 15. Dietz de Loos D, Lourijzen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
 16. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:310-4.
 17. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2015;152:S1-S39.
 18. Seririkachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:241-4.
 19. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:144-7.
 20. Remenschneider AK, D'Amico L, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, Metson R. The EQ-5D: A new tool for studying clinical outcomes in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:7-15.
 21. van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy* 2007;62:1359-71.
 22. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:428-33.
 23. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:108-352.
 24. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018. www.ginasthma.org.
 25. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 2006;44:179-87.
 26. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. 2015. http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf.
 27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Group AW, Organization WH. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;108:S147-334.
 28. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*; 2003;33:1374-9.
 29. Rondon C, Campo P, Togiias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460-7.
 30. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72:1657-65.
 31. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
 32. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:252-7.
 33. Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, et al. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2019;46:374-83.
 34. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:228-34.
 35. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
 36. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1-7.
 37. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
 38. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy* 2019;9:30.
 39. Vlamincx S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:260-4.
 40. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy* 2018;8:32.
 41. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:479-86.
 42. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology* 2018;56:209-15.
 43. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2007;62:102-12.
 44. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:22-32.
 45. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item SinonasalOutcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34:447-54.
 46. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. *Allergo J Int* 2017;26:16-24.
 47. Sedaghat AR, Hoehle LP, Gray ST. Chronic rhinosinusitis control from the patient and physician perspectives. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3:419-33.
 48. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* 2016;54:129-33.
 49. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
 50. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1526-33.
 51. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
 52. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; in press.

3.急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎的负担

3.1. 生活质量 (QOL)

3.1.1. ARS 的负担

很少有研究关注 ARS 对生活质量的影 响，与之相比，有关 ARS 造成的直接和间接经济花费的研究却很多。这可能是此病程较短，且通常情况下病人可恢复至患病之前的健康状态。在（本病）症状的研究报道中，大多未对 ARS 和 ABRs 进行区分。

一项 150 名成人 ARS 患者的前瞻性研究中（使用 Eq-5D 量表）⁽¹⁾，当 ARS 发生时，88% 的患者诉有疼痛和不适感，43% 日常生活能力受限。在第 15 天，只有 31.5% 患者诉有疼痛和不适感，仅 1.4% 患者仍不能恢复正常生活。在另一项 1585 名 ARS 成人患者的研究中⁽²⁾，患者最常出现的症状依次是中到重度的鼻塞（80.4%），面部疼痛（74.5%），流涕（70.4%），头痛（63.6%）。ARS 症状对患者的日常生活（71.6% 的患者）、休闲活动（63.1% 的患者）和学习工作（59.2% 的患者）造成了中到重度的影响。而可疑急性上呼吸道感染（URTIs）和 ARS 患儿中，咳嗽则是最常见的症状⁽³⁾。

在一项 2610 名根据 EPOS2012 标准诊断为 ARS 患者的前瞻性研究中⁽⁴⁾，将患者分为病毒性 ARS（36%）和病毒感染后 ARS（63%），使用 VAS 量表对症状进行评估，在基线水平上，2% 患者为轻微症状，51% 患者为中度症状，44% 患者诉重度症状。病毒性 ARS 组和病毒感染后 ARS 组在鼻塞（98% vs. 97%），流涕（95% vs. 94%），面部疼痛或肿胀感（76% vs. 77%）或失嗅（59% vs. 63%）的差异无统计学意义。用 VAS 量表比较组间疾病严重程度，发现在基线水平上没区别（病毒性 6.98 分 vs. 病毒感染后 7.13 分）。使用 SNOT-16 量表对患者疾病相关的生活质量进行评估，发现病毒感染后 ARS 组分数更高（38.7 vs. 36.0），但差异没有统计学意义。另一项使用 SF-36 量表的对照研究中发现⁽⁵⁾，ARS 患者（未对 ARS 进行明确定义）较对照组生活质量下降，但优于 CRS 患者。

目前有 2 种经过验证的量表可用于 ARS 患者生活质量的评估。急性鼻窦炎评估量表（MARS）发现 ARS 患者较健康对照组分数更高（差异有统计学意义）。SNOT-16 量表衍生自 RSOM-31 量表，最开始经过改进后并在 CRS 队列研究中通过验证，目前也在 ARS 的研究中通过验证⁽⁶⁾。

3.1.2. CRS 的负担

CRS 症状谱很广，涉及鼻腔鼻窦症状、耳部症状、睡眠和一般症状。其主要症状是鼻塞、流涕（前流涕和/或鼻涕倒流）、嗅觉减退、面部疼痛或肿胀感。

人群研究发现，鼻塞和流涕的症状很常见。一项在初级医疗的非选择性患者研究指出（图 3.1.1.）⁽⁷⁾，11.9% 成人患者符合 EPOS 的鼻窦炎诊断标准，6 个月后重新评估这一队列，发现其中 4.7% 仍存在症状⁽⁸⁾，提示患有 CRS。

使用 EPOS 标准随机从普通人群中区分 CRS 患者，会倾向于筛选出表现有鼻塞和/或流涕症状的患者，会发现主要症状的出现率较高，但是对初级医疗已经成功治疗的 CRS 患者的症状严重程度，只能提供有限的认知，而且选择偏移也会将重症患者归入二级医疗⁽⁹⁾。

大多数对症状的出现率和程度的研究中，患者来自于二

级医疗，或是进行鼻窦手术的患者，因此这批患者的症状大多对初级医疗的治疗不敏感。针对耳鼻喉门诊⁽¹⁰⁾和选择鼻窦手术的患者⁽¹¹⁾的研究发现，主要症状最为严重，出现最多。CRSwNP 中，鼻塞、嗅觉和味觉减退是最为严重的，出现率也最高。而在 CRSsNP 中，面部疼痛和鼻腔分泌物的症状严重程度与嗅觉、味觉减退相似，而鼻塞仍是最为严重的症状（图 3.1.1 和 3.1.2.）。疲劳和醒后困倦的出现率亦较高，且对患者影响严重。当患者被问及何种症状是术后改善最重要的，93% 患者选择了鼻塞，评价为“极度”或“非常重要”，之后依次为嗅觉/味觉、鼻腔脓性分泌物、擤鼻、鼻涕倒流、睡眠症状（61-72%）⁽¹²⁾。

在耳鼻喉科门诊中，CRS 主要症状的阳性预测值为 39.9，提示其对诊断 CRS 具有较高的敏感性，但特异度较低⁽¹³⁾。与之相似，当患者因非鼻窦因素进行 CT 扫描时，诉有 CRS 症状的患者中有 50% 的患者 CT 扫描未见异常（Lund-Mackay 评分=0）⁽¹⁴⁾。而无症状患者发现 CT 改变也是常见的⁽¹⁴⁾。在 CRS 与其它情形的鉴别中，单独的症状并不可靠，尽管嗅觉减退具有一定阳性预测价值⁽¹⁵⁾，但面部疼痛具有阴性预测价值⁽¹⁶⁾。

总体症状严重程度评分显然取决于研究对象。当问及总体症状的影响程度如何时，普通人群中对 CRS 患者的研究给出的均值为 CRSwNP: 8.2，CRSsNP: 7.8（使用 VAS 0-10 量表）。另一项报告显示，二级医疗中拟手术患者的平均症状严重程度为中度到重度，SNOT-22 平均分为 42，而对照组为 9.3⁽¹⁷⁾。（有研究建议）取中位数 7.0 作为评分正常的阈值⁽¹⁸⁾；此外，CRSsNP 患者（44.2）的术前评分水平较 CRSwNP（41.0）更高。

图 3.1.1.CRS 主要症状在一级医疗单位中未筛选患者、在普通人群中 CRS、在门诊 CRS 和拟手术 CRS 患者的出现率

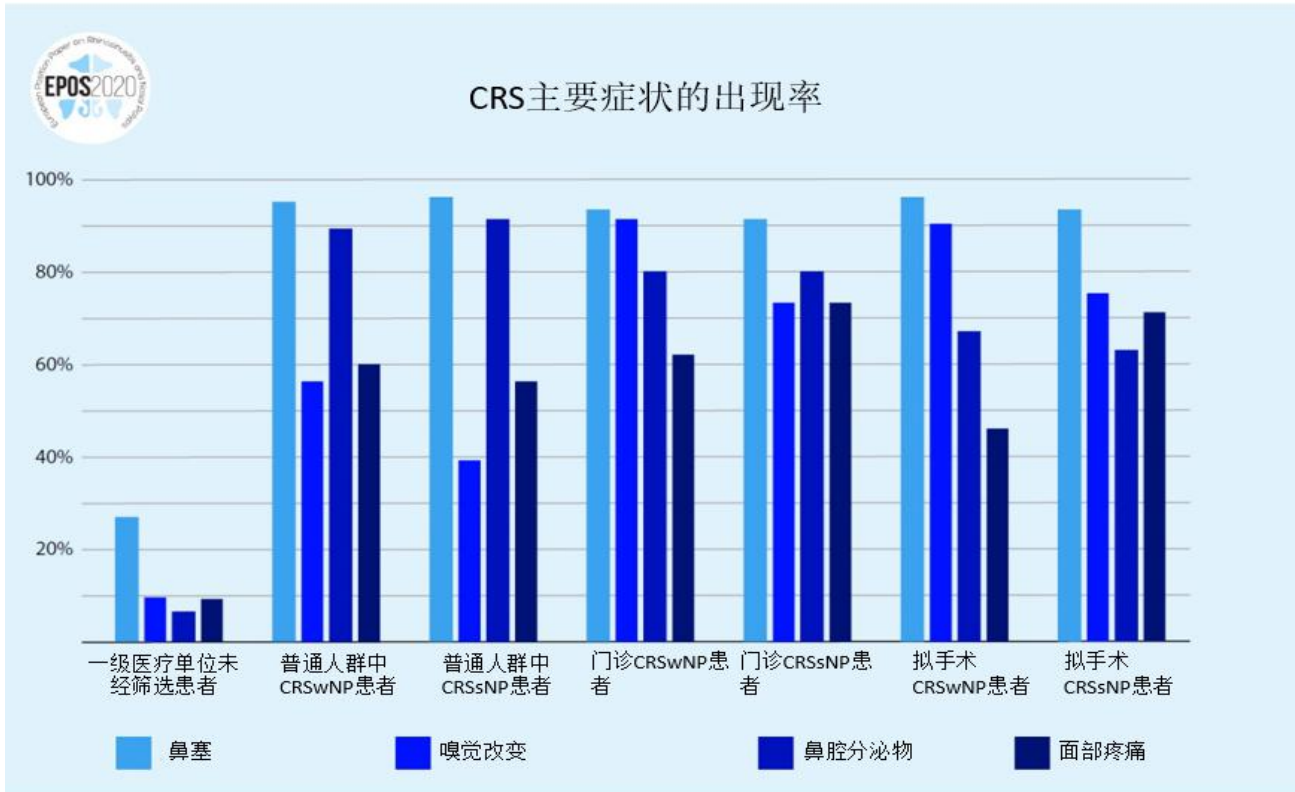


图 3.1.2. CRS 主要症状在门诊治和拟手术的患者群体中的严重程度



CRS 影响患者健康相关的生活质量，在 SF-36 量表的所有方面，均发现与健康对照不同⁽¹⁹⁾。Gliksch 和 Metson 具有划时代意义的研究首次提出 CRS 影响患者的整体生活质量，

并发现 CRS 较心绞痛和慢性心力衰竭更加影响其社会功能⁽²⁰⁾。近来，他们还发现（CRS 患者的）健康效价（使用 EQ-5D 量表）较普通人群和其他慢性病人群如哮喘等更低⁽²¹⁾。这在

PROMS (Patient reporting outcome measures, 患者自我报告结局量表, 译者注) 章节将进一步讨论 (参见 5.3.5.2.)。在使用疾病特殊化量表或整体量表时, 如 SF-36 或 EQ-5D 量表, 性别会影响症状的严重程度, 女性的症状严重程度更高, 对其生活质量的影响也更大^(19,21)。

合并抑郁症或与较差的 CRS 生活质量有关⁽²²⁾。症状严重程度一方面由疾病严重程度决定, 但另一方面会因病人固有特征 (性别、人种、宗教和文化信仰)、合并症以及外在特征如社会经济学因素、支持系统等而进一步改变。这或可解释客观证据和患者主观 (感受) 在疾病严重程度评估上的差异, 如影像学分级和症状评分⁽²³⁾。

3.2. 鼻窦炎的经济负担

鼻窦炎的社会经济学影响是一新兴研究领域。尤其 CRSw/sNP 是一种常见疾病, (不同患者) 内科治疗、手术治疗相关的长期结局不同, 相关总经济负担、疾病对患者生产力及其质量调整生命年影响等不同⁽²⁴⁾。总体经济负担可分为直接和间接花费, 直接花费主要是传统的医疗消费如就诊、用药和手术, 间接花费主要是因罹患鼻窦炎而导致的生产力的下降⁽²⁵⁾。保守估计, 全美每年总体经济负担超过 300 亿美元, 其中 200 亿为间接花费⁽²⁶⁾。

3.2.1. 直接花费

3.2.1.1. 慢性鼻窦炎的直接花费

2009 年, Bhattacharyya 公布了鼻窦炎的经济负担评估⁽²⁷⁾。数据源自一项超过 10 年的美国国家卫生访问调查 (1997-2006)。一年患病率 (分析) 显示 1/4 (23%) CRS 患者曾至急诊就诊, 1/3 (34%) 患者曾至专科就诊, 超过半数 (56%) 患者每年在健康医疗方面花费 500 美元或更多, 相比其它疾病如消化性溃疡、急性哮喘、枯草热等花费更高。欧洲的两项关于 CRS 直接花费的研究中, Wahid 等人推测初级和二级医疗中患者每年花费约 2974 欧元, 而对照人群花费 555 欧元, 其中自费分别为 304 欧元和 51 欧元⁽²⁸⁾。Lourijssen 等人则发现 CRSwNP 患者每年直接花费 1501 欧元⁽²⁹⁾。

鼻窦炎较其它疾病如消化性溃疡、急性哮喘、枯草热等健康卫生消费更高。

随着通货膨胀, 鼻窦炎的直接花费在美国 (大多数估算研究发源于此) 正不断增加。1999 年, Ray 等人估计美国总直接花费在每年 60 亿美元左右⁽³⁰⁾。2011 年, Bhattacharyya 估计为 86 亿美元⁽³¹⁾, 2017 年, Rudmik 估算将增至 100 亿元到 130 亿美元⁽²⁶⁾。

在美国, CRS 的医疗花费近年来不断增长, 目前为每年 100 亿美元到 130 亿美元之间, 平均到每个患者为 2609 美元/年。

不仅整体的直接花费评估很重要, 2002 年, Murphy 等人还评估了美国每一个 CRS 患者每年的直接花费⁽³²⁾。这些患者比非 CRS 患者多出 43% 的门诊量, 25% 的急诊量。他们处方花费多出 43%, 但住院天数更少。治疗一个个体的直接花费为 2609 美元/年, 超出平均水平的 6%。在欧洲, van Agthoven 完成的一项研究表明, 大学医院中每位严重的慢性鼻窦炎患者的直接花费为 1861 欧元/年⁽³³⁾。

鼻息肉直接花费所导致的影响是一项有趣的主题。瑞典 Berggren 对两种 CRSwNP 治疗方案进行了比较, 其中一种为

使用布地奈德治疗, 当有指征时才进行手术, 另一种为直接手术, 术后使用布地奈德⁽³⁴⁾。并对住院 FESS 手术患者、局麻下鼻息肉切除术患者的手术干预 (花费) 进行了比较。先使用布地奈德后进行手术组因为单纯使用鼻用糖皮质激素治疗的高有效率 (409 欧元-602 欧元) 较立即开始手术组花费明显更低: 较局麻下息肉切除术组节省 67 欧元, 较住院 FESS 手术病人组节约 976 欧元。美国 Bhattacharyya 2009 年的研究对鼻息肉带来的疾病附加花费进行了评估⁽³⁵⁾。患者经过鼻窦炎症状调查 (鼻窦炎专家组标准) 和内镜、CT (Lund MacKay 评分) 证据后入组。分为三组: CRSsNP 组, CRSwNP 组和鼻息肉手术后复发组。尽管 CRSsNP 组和 CRSwNP 组表型不同, 但二者的挂号费和内科治疗的医疗花费并无差异。但复发性息肉组的整体医疗花费 (866 美元) 比 CRSsNP 组 (570 美元) 和 CRSwNP 组 (565 美元) 更高。Bhattacharyya 2019 年使用 Truven Health MarketScan US claims database 进一步研究了息肉患者花费的差异⁽³⁶⁾。患有 CRSwNP 的人群年花费增量为 11507 美元/年, 较非 CRS 患者更高。进行 FESS 手术治疗的 CRSwNP 人群、合并哮喘人群、接受口服糖皮质激素或大环内酯类药物治疗的人群较所有 CRSwNP 人群花费更大。一般来说, 这一研究不包括使用生物制剂的患者。作者的结论是: 伴有 CRSwNP 的患者的临床经济负担比不伴有 CRSwNP 患者更高。

患有术后复发性息肉病的患者的直接经济花费更高。

评估直接花费增量对于决定 CRS 医疗的拨款至关重要。2011 年有 (人) 对美国 CRS 的支出和卫生医疗利用率的增量进行了调研⁽³¹⁾。患者数据源自医疗支出面板调查 (Medical Expenditure Panel Survey)。CRS 患者比非 CRS 患者对卫生医疗的利用率增加, 多出 3.5 次就诊和 5.5 次处方。这些多出的利用率导致了更大的花费, 一个 CRS 患者可以导致卫生医疗花费每年增加约 800 美元, 其中 346 (±130) 美元为诊费, 397 (±88) 美元为处方花费, 90 (±24) 美元为个人支出花费。

CRS 导致了每年多出 2500 欧元/人的卫生健康支出。

严重 CRS 最终需要手术治疗, 与之相关的直接花费吸引了学者们的格外注意。Bhattacharyya 等人对内镜下鼻窦手术前和术后 CRS 管理的花费进行了报道⁽³⁷⁾。数据源自 2003 年到 2008 年的 Market Scan Commercial Claims 和 Encounters 数据库。其中对鼻息肉患者进行剔除。所有的鼻窦相关的卫生医疗花费均纳入研究 (用药、诊金、影像学或内镜检查诊断费)。结果发现在 ESS 术前 1 年, 花费增加至 2500 美元, 以术前 6 个月内增加最为明显, 其中前三个月花费 361 美元, 后三个月 1965 美元。这是因为就诊次数的、诊断性检查和用药的增加。处方药的增加主要是因为抗生素的使用增多, 从前三个月的 75 美元到后三个月的 225 美元。ESS 手术和术后 45 天花费 7726 美元 (7554-7898 美元)。在 ESS 术后第一年, 花费减少 885 美元, 平均约 1564 美元/年。在术后第二年, 再减少 446 美元, 平均约 1118 美元/年。这大抵是因为就诊次数的减少所致---因为在抗炎药物的花费变化很小。

内镜手术价格昂贵, 但可以使术后 2 年的直接花费减少。

CRS 手术本质上是直接花费, 且价格具有地域差异⁽³⁷⁻³⁹⁾。根据文献, 美国 ESS 的直接花费在 8500 美元到 11000 美元之间⁽³⁷⁻³⁹⁾, 然而加拿大 (3700 美元)、台湾 (1900 美元) 和印度 (1100 美元) 均较美国偏低。(所有花费以 2016 年美国

汇率进行换算)

复发性急性鼻窦炎患者平均健康卫生医疗花费为 1091 美元/年 (美国 2012 年数据)。

3.2.1.2. 急性鼻窦炎的直接花费

急性鼻窦炎分为非复发性 (急性细菌性鼻窦炎, ABRS) 和复发性 (急性复发性鼻窦炎, RARS) (40)。当大多数耳鼻喉医师将临床重心放在 CRS 的治疗上时, 对 RARS 的花费却知之甚少。2004 年 Anand 推测美国一年有约 2000 万例 ABRS(41)。RARS 一般由鼻科医师接诊, 预计每 3000 成人中就有 1 人患有 RARS(42)。2012 年 Bhattacharyya 发现 RARS 需要就诊平均 5.6 次/年, 开处方 9.4 次/年 (40%为抗生素)。仅有 20%患者每年进行鼻内窥镜检查或 CT 扫描, 说明仅有小部分患者找耳鼻喉科医师就诊。复发性急性鼻窦炎 (RARS) 直接卫生健康花费平均为 1091 美元/年, 其中 210 美元为抗生素, 452 美元为其它鼻窦相关处方, 47 美元为影像学检查, 382 美元为其它就诊相关花费。

3.2.2. ARS 和 CRS 的间接花费

研究表明鼻窦炎的医疗花费带来了巨大的社会经济负担。有意思的是, 鼻窦炎间接花费较直接负担更为严重。由于 85%患者处于工作年龄 (18-65 岁), 因缺勤和带病出勤时低下的生产力显然造成了巨大的经济负担(43)。

鼻窦炎是美国雇主面临花费最高的 10 大健康状况之一

Goetzel 等人尝试估算鼻窦炎造成的间接花费(44)。他们 2003 年的研究使得鼻窦炎成为美国雇主面临的 10 大健康卫生花费疾病之一。数据来源于一大型多雇主数据库, 涵盖职工健康保险的索赔、缺勤和短期残疾索赔。对于特定的疾病, 发作与工作时间减少和残疾索赔相关, 并直接与缺勤相关。在一大样本 (~375000 职工) 数据中, 鼻窦炎患者 (急性和慢性) 职工每年的全部健康卫生花费为 60.17 美元, 其中 46% 来自于缺勤和残疾。除却其他团体导致的花费, 这些近似于雇主的花费, (如果忽略) 会导致对疾病所致总体经济花费的严重低估。

参考文献

1. Stjärne P, Odeback P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:174-9.
2. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;49:84-9.
3. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, et al. Signs and symptoms that differentiate acute sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1061-5.
4. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
5. Teul I, Zbislowski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5:691-7.
6. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:792-7.
7. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
8. Sundaresan AS, Hirsch AG, Young AJ, et al. Longitudinal Evaluation of Chronic Rhinosinusitis Symptoms in a Population-Based Sample. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1327-35.e3.
9. Palmer JN, Messina JC, Bileletch R, Grosel K, Mahmood RA. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:48-56.
10. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
11. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol* 2012;37:276-82.
12. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:593-600.
13. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:147-51.
14. Dietz de Loos D, Lourijen ES, Wildeman

间接花费是鼻窦炎全部经济负担的主要部分

Ray 等人根据 1994 国民健康访问调查 (National Health Interview Survey) 预测因鼻窦炎导致的缺勤天数为 1250 万日, 活动受限天数为 5870 万日(45)。Bhattacharyya 2003 年根据 322 名患者的自填调查结果推测了慢性鼻窦炎的直接和间接经济花费(46)。患者在调查中需要填写疾病症状, 具体用药, 并计算因 CRS 所导致的误工天数。这一报告显示治疗每例 CRS 患者总共花费 1539 美元/年, 其中 40%为误工所导致的间接花费; 322 名患者的平均误工天数为 4.8 日/年 (95% CI: 3.4-6.1)。一项利用 1997 年和 2006 年国民健康访问调查 (National Health Interview Survey) 数据的研究对近 315000 名鼻窦炎患者在 2009 年和 2012 年间进行了随访, 发现平均缺勤天数为 5.7 日/年(27)。这些队列涵盖所有 CRS 患者, 因此包含了非严重的患者, 此类患者或很少至耳鼻喉科医师处就诊。Stankiewicz 对 56 名 CRS 手术患者的带病出勤率和缺勤率进行了报道。术前缺勤率为 6.5% (即 6.5%的工作时间不在岗), 36%的带病出勤率 (工作效率降低)。将缺勤和带病出勤合计起来, 研究人群的工作生产力降低 38%, 但未对经济价值进行计算(47)。Stull 等人的报道更支持了这一点——单纯鼻塞可以导致睡眠质量下降、疲劳、日间瞌睡, 这些可导致工作生产力的降低(48)。2014 年 Rudmik 等人特别对 55 名难治性 CRS 患者进行研究, 发现这一更为严重的 CRS 类型导致了年均带病出勤率和缺勤率在 25~29 天, 相当于造成平均超过 10000 美元/人·年的间接花费(49)。总的来说, 美国 CRS 全部的间接花费预计超出 2000 万美元/年(26)。Yip 对加拿大一家四线医疗单位的患者研究示 12 月内平均误工期为 20.6 工作日(50)。欧洲 Wahid 的研究中为 18.7 日/年·人(28)。Lourijsen 的研究示误工天数为 10.6 日/年, 工作相关生产力花费相当于 30.4 日, 无薪工作生产力花费相当于 23.7 日, 最终导致每位患者间接花费 5659 欧元/年(29)。

在美国, 超过 2000 万美元/年的间接花费主要源于缺勤和带病出勤。

最近的研究显示, CRS 治疗后, 生产力成本发生了变化, 且不同主要症状和严重程度引起的变化不同(51-56)。具有手术适应症的患者中, 那些选择继续内科治疗的患者在平均生产力上并没有改善, 而选择了 ESS 手术治疗的患者生产力则具有实质的改善。

- MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
15. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:1-22.
 16. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:307-14.
 17. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:390-8.
 18. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clin Otolaryngol* 2009;34:467-9.
 19. Fu C-H, Huang C-C, Chen Y-W, Chang P-H, Lee T-J. Nasal Nitric Oxide in Relation to Quality-of-life Improvements after Endoscopic Sinus Surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e187-e91.
 20. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-9.
 21. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1056-61.
 22. Schlosser RJ, Gage SE, Kohli P, Soler ZM. Burden of illness: A systematic review of depression in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:250-6.
 23. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:555-61.
 24. Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:359-66.
 25. Caulley L, Thavorn K, Rudmik L, Cameron C, Kilty SJ. Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: Results of the US Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1517-22.
 26. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:20.
 27. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:392-5.
 28. WahidNW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott CM. The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study. *Rhinology* 2020, 58, (in press).
 29. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020, 58, (in press).
 30. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:408-14.
 31. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:423-7.
 32. Murphy MP, Fishman P, Short SO, et al. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:367-76.
 33. van Aghoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJV, Aghoven V. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2002;40:69-74.
 34. Berggren F, Johansson L. Cost effectiveness of nasal budesonide versus surgical treatment for nasal polyps. *Pharmacoeconomics* 2003;21:351-6.
 35. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:185-9.
 36. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope* 2019, 10.1002/lary.27852:lary.27852.
 37. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:440-5.
 38. Gross RD, Sheridan MF, Burgess LP. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-5.
 39. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:344-9.
 40. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:S22-S209.
 41. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:3-5.
 42. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:307-12.
 43. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat* 10 2002;1-109.
 44. 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;45:5-14.
 45. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:408-14.
 46. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:27-32.
 47. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope* 2011;121:2684-701.
 48. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin* 2007;23:811-9.
 49. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, Hwang PH, Mace JC, Soler ZM. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124:2007-12.
 50. Yip J, Vescan AD, Witterick IJ, Monteiro E. The personal financial burden of chronic rhinosinusitis: A Canadian perspective. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:216-21.
 51. Rudmik L, Soler ZM, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, DeConde AS. Effect of Continued Medical Therapy on Productivity Costs for Refractory Chronic Rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:969-73.
 52. Rudmik L, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, Hwang PH, Soler ZM. Productivity costs decrease after endoscopic sinus surgery for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2016;126:570-4.
 53. Luk L, Mace JC, Bhandarkar ND, Sautter NB. Comparison of electrocautery plasma coagulation and potassium-titanyl-phosphate laser photocoagulation for treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:640-5.
 54. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1395-405.
 55. Chowdhury NI, Mace JC, Smith TL, Rudmik L. What drives productivity loss in chronic rhinosinusitis? A SNOT-22 subdomain analysis. *Laryngoscope* 2018;128:23-30.
 56. Smith KA, Rudmik L. Medical therapy, refractory chronic rhinosinusitis, and productivity costs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:5-11.

4. 成人和儿童的急性鼻窦炎：包括普通感冒和急性复发性鼻窦炎

4.1. 急性鼻窦炎（ARS）的流行病学

4.1.1. 普通感冒、病毒感染后 ARS 和急性细菌性鼻窦炎

许多患者因上呼吸道感染问题咨询其社区医疗医生或药剂师。大多数急性上呼吸道感染有自限性，可以归类为普通感冒。普通感冒的定义为症状持续时间少于10天的急性病毒性鼻窦炎（但是少于12周）（图4.1.1）。

图4.1.1. 急性鼻窦炎的定义

CRP, C 反应蛋白； ESR, 红细胞沉降率

EPOS 将症状在 5 天后加重或者症状持续超过 10 天的急性鼻窦炎归类为病毒感染后 ARS。

只有少数急性鼻窦炎由细菌感染引起。急性细菌性鼻窦炎在 EPOS 中的定义为至少具有以下 5 种症状的其中 3 种：

- 分泌物颜色改变
- 严重的局部疼痛（通常是单侧）
- 发热 > 38°C
- CRP/ESR 升高
- 症状加重

本章介绍了不同类型急性鼻窦炎（ARS）的流行病学和致病因素。

4.1.2. 人群中 ARS 的发病率

ARS 是一种常见疾病，很难估计其确切发生率。如前所述⁽¹⁾，急性病毒性鼻窦炎（普通感冒）的发病率很高（见表 4.1.1.）。据估计，成人每年会罹患 2-5 次病毒性 ARS（或感冒），而学龄儿童每年可能会罹患 7-10 次感冒^(1,2)。最近一项研究使用 GA²LEN 问卷对荷兰 3 个不同的城市进行调查，发现有 18%（17-21%）的参与者存在病毒感染后 ARS/急性细菌性鼻窦炎的相关症状⁽³⁾。约 0.5-2% 的病毒性上呼吸道感染合并有细菌感染^(1,4)（图 4.1.2.）。

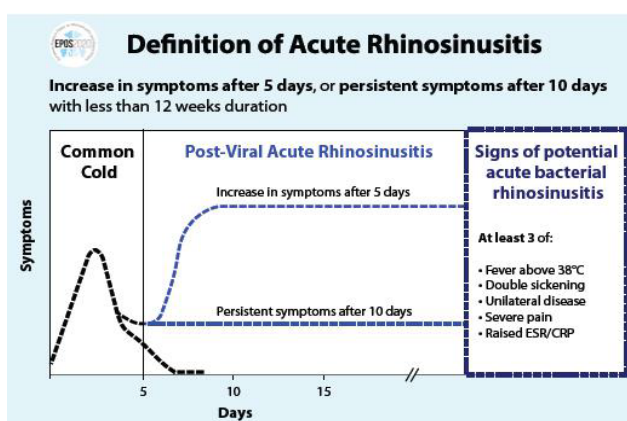
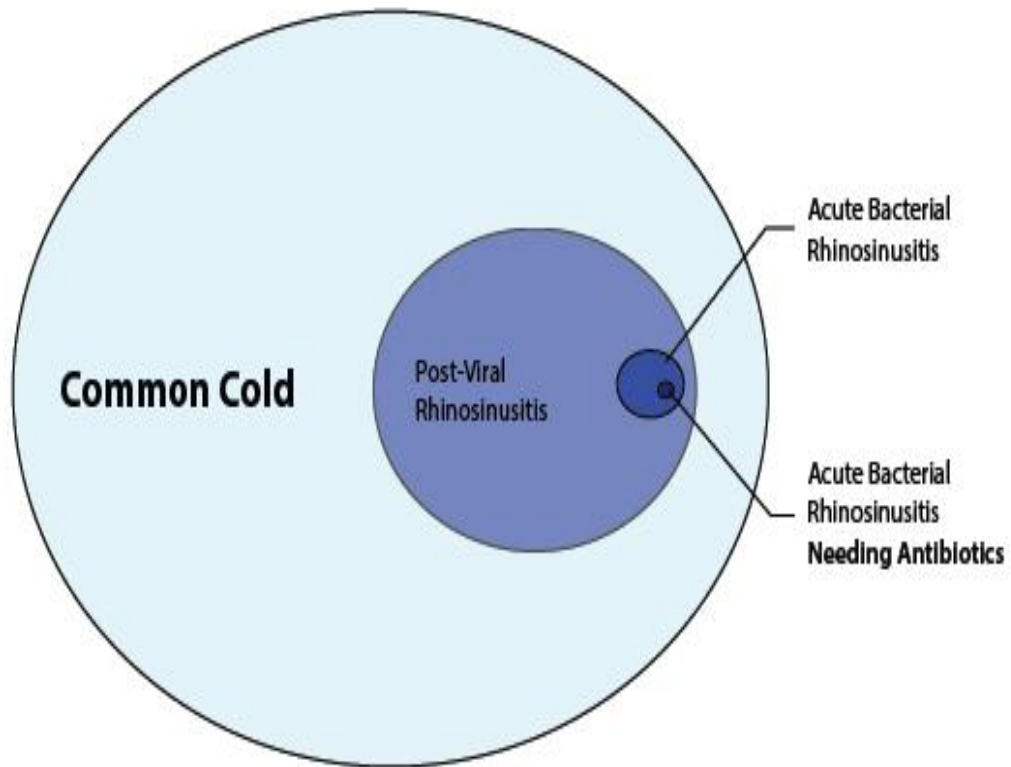


表 4.1.1 社区医疗研究中的急性鼻窦炎（ARS）发病率和患病率。

研究作者, 年份	证据	研究类型
Hoffmans 2018 ⁽³⁾	根据 EPOS 标准, (病毒感染后 ARS 和 ABR) ARS 的患病率为 18% (17-21%)。	前瞻性人群研究
Hoffmans 2015 ⁽¹⁷⁾	荷兰社区医疗中 (急性) 鼻窦炎每年的发病率为 18.8 / 1000 名患者。	回顾性社区医疗发病率登记
Uijen 2011 ⁽³⁷⁴⁾	2002 年至 2008 年期间, 急性鼻窦炎的发病率: 0-4 岁: 所有年份每年 2/1000。 5-14 岁: 2002 年为 7 / 1000, 2008 年减少为 4/1000 (p < 0.001) 12-17 岁: 所有年份每年 18/1000。	回顾性人群研究
Oskarsson 2011 ⁽³⁷⁵⁾	ARS 的发病率是每年每 100 名居民中 3.4 例, 或者因急性鼻窦炎而访视其 GP 的患者中, 每 29.4 名患者中就有 1 名。	回顾性人群研究
Wang 2011 ⁽¹⁷⁶⁾	6-10% 的全科医生, 耳鼻咽喉科医师或儿科门诊患者使用 ARS。	跨国问卷调查
Bhattacharyya 2011 ⁽³¹⁾	表明 2003-2008 年期间复发性急性鼻窦炎的患病率为 0.035%。	回顾性队列研究

Meltzer, Kaliner, Kaliner 2011, 1997, 1997 ^(168, 376)	美国指南中每 7 名成年人中就有 1 名受鼻窦炎影响。	指南
Neumark2009 ⁽⁴⁵⁾	呼吸道感染咨询的 7.5%（或每 13.3 个中的 1 个）患者归因于鼻窦炎。扩大到所有社区医疗会诊，每 1000 名患者中有 19.3 次会诊归因于鼻窦炎。	前瞻性人群研究
Bhattacharyya 2009 ^(50, 377)	1997-2006 年，鼻窦炎（所有形式）的 1 年流行率为 15.2%。	回顾性队列研究
Fokkens2007 ⁽³⁷⁸⁾	1999 年，8.4%的荷兰人口报告至少发生了一次急性鼻窦炎。	指南
van Gageldonk-Lafeber2005 ⁽¹⁵⁾	2000-2003 年期间，急性呼吸道感染（包括 ARS）的发生率为 54.5 例/ 1000 患者/年，或者每 18.3 次咨询中有 1 次。	前瞻性病例对照研究
Cherry 2005 ⁽³⁷⁹⁾	在美国，上呼吸道感染是基层医疗咨询的第三大最常见原因，其中三分之一归因于 ARS。	国家调查
Louie 2005 ⁽³⁸⁰⁾	在 2002 年 1 月至 2002 年 3 月进行的美国研究中，先前治愈的 9% 的患者患有急性鼻窦炎。	前瞻性研究
Varonen, Rautakorpi2004, 2001 ^(381, 382)	在 1998-1999 年期间，有 12% 的患者被诊断出患有 ARS。在这段时间内，有 12% 的感染（所有原因）咨询都归因于 ARS。	横断面多中心流行病学调查
Bachert2003 ⁽²⁾	在 2000 年 7 月至 2001 年 6 月之间，德国共诊断出 630 万例急性鼻窦炎，共 830 万例处方。	综述

图 4.1.2. 不同种类的 ARS 的发生率：普通感冒，病毒感染后 ARS，急性细菌性鼻窦炎（ABRS）。只有少部分 ABRS 的患者需要使用抗生素。



4.1.2.1. 急性细菌性鼻窦炎（ABRS）的发病率

ABRS 的具体发病率不明确，约占所有病毒感染 0.5-2%⁽⁵⁾。急性细菌性鼻窦炎很可能继发于急性病毒性鼻窦炎（或病毒感染后 ARS），最近的一篇综述分析了一系列因素，也使这一假设更为可信（表 4.1.2.）⁽⁶⁾。了解一次 ARS 的病程发展及其伴随的症状十分重要（图 4.1.3）。大多数症状在第 7 天就已经完全消退，但流涕和咳嗽可能会再持续 3

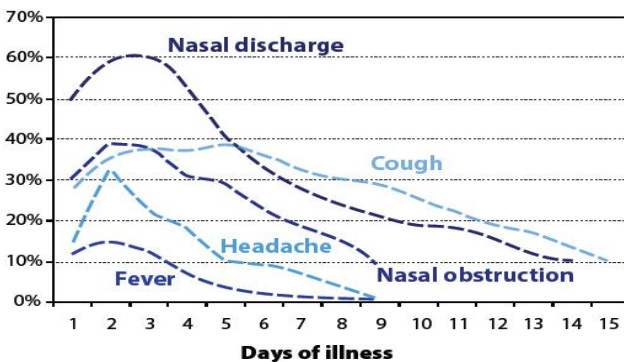
至 4 天（图 4.1.3.）。很明显，大多数症状可以在第 5 天好转，如果 5 天之后症状加重，则细菌感染的可能性升高，但通常很难在 5 天之内区分细菌性或非细菌性感染⁽⁶⁾。然而，一些指南指出，在感染细菌之前，症状应持续更长的时间⁽⁷⁾。最近的一项 Meta 分析和系统回顾表明，细菌感染的百分比应该较以往所认为的高，但他们发现，影像学异常也可能与非致病菌相关，且细菌采样技术可能意味着不同程度的感染或污染，这些都说明了诊断的复杂性。

表 4.1.2. 急性细菌性鼻窦炎的致病因素

牙源性： 牙源性感染及口腔科相关操作
医源性原因： 鼻窦手术，鼻胃管，鼻腔填塞，机械通气
免疫缺陷： 人类免疫缺陷病毒感染，免疫球蛋白缺陷伴纤毛运动受损：吸烟，囊性纤维化，Kartagener 综合征，纤毛不动综合征
机械性阻塞： 鼻中隔偏曲，鼻息肉，肥厚的中鼻甲，肿瘤，外伤，异物，血管炎性肉芽肿
黏膜水肿： 病毒性上呼吸道感染，变应性鼻炎，血管运动性鼻炎

即使采用最严格的临床和放射学标准，也只有 53% 的细菌培养标本可以检测出致病菌。因此，他们建议做进一步的研究以确定急性鼻窦炎细菌感染的情况⁽⁸⁾。

图 4.1.3. 普通感冒的症状



4.1.3. ARS 的健康咨询

普通感冒和病毒感染后 ARS 的患者通常不会寻求全科医生的帮助。

在对荷兰人口的为期三年的病例对照研究中，van Gageldonk-Lafeber 估计，每年有 900,000 名患者（545 / 10,000 患者年）向其社区医疗医师咨询了急性呼吸道感染的问题，

非常清楚的是，细菌性鼻窦炎存在严重的过度诊断，临床医生倾向于过度使用诊断工具且滥用抗生素，约有 60% 的患者在就诊的第一天就接受了一个疗程的抗生素治疗方案⁽⁹⁻¹¹⁾。此外，早期抗生素治疗对 ARS 并发症的发展没有明显作用⁽¹²⁻¹⁴⁾。并且最常见的病因是病毒感染⁽¹⁵⁾。

在美国，从 2000 年至 2009 年，所有的门诊成年患者中，急性鼻窦炎占 0.5%（95% 可信区间（CI），0.4%-0.5%），平均就诊次数每 1000 名成年人 19.4 次（95% CI，16.5-22.3），并且在整个研究期间都没有变化⁽¹⁶⁾。最近，荷兰的一篇论文对比了两个全科医师的患者就诊记录，发现每 1000 名患者中，有 18.8-28.7 的患者因急性鼻窦炎就诊，两名医师的数据无明显差异。由于这些就诊记录并未明确区分 ARS 和 CRS，因此有一部分可能是 CRS 的记录。超过 90% 的病例使用了药物治疗⁽¹⁷⁾。

一项全球分析显示，非特异性上呼吸道感染（URTI）是发展中国家患者就诊最常见的原因，也是全世界患者就诊的第二大常见的原因。相比之下，尽管患者将急性鼻窦炎列为就诊的第十三大常见原因，但临床医生并没有明确指出这一点⁽¹⁸⁾。对澳大利亚社区医疗活动的一项非常详细的研究表明，急性/慢性鼻窦炎占所有咨询问题的 0.8%，但只占咨询次数的 1.3%（在社区医疗中，患者经常咨询多个临床问题）⁽¹⁹⁾。

但是，由于诊断标准因地点和环境而存在差异，具体患病率并不明确。就其本质而言，社区医疗能发现大量患有急性呼吸道感染的患者，但是由于诊断标签和随后的疾病编码并不够准确，因此无法区分急性和慢性鼻窦炎⁽¹⁷⁾。相同的患者在高级教学医院的诊断率较社区医疗低，可能因为高级教学

医院的诊断流程更为严格⁽²⁰⁾。因此，所有发病率及患病率的推测，很大程度上需要依赖于常规临床诊疗中回顾性或前瞻性研究收集的检查数据。

最近的研究表明，病毒的流行和气候因素都会影响流感类疾病的表现，这说明流感类疾病出现次数的波动是意料之中的事情⁽²¹⁾。对医生处方的研究也可揭示在普通就诊人群中 ARS 的患病率。一项针对 370 万患者的回顾性研究显示，在两年的时间里，有 74,359 名患者因 ARS 就诊，这意味着每年的就诊率为 1%⁽²²⁾。对澳大利亚的 856 名社区医疗实习生进行的一项纵向研究（108,759 个人咨询，共 169,303 个问题/诊断）显示，急性鼻窦炎相关的咨询问题占所有咨询问题的 0.9%，占所有咨询次数的 1.39%⁽²³⁾。

一项来自两个北欧国家、两个波罗的海国家和两个拉美裔国家的全科医生的横断面研究，对在 2008 年 1 月的三周内诊断为呼吸道感染（RTI）的患者进行了登记。总共有 618 名全科医生登记了 33,273 例 RTIs 患者，根据 EPOS 的定义，他们中有 1150 名（3.46%）被认为患有病毒感染后 ARS 或急性细菌性鼻窦炎。超过 50% 的急性鼻窦炎患者症状持续时间少于 5 天，并且大多数人没有发烧⁽²⁴⁾。地理因素、获得医疗咨询的难易程度、不同国家的诊断标准、患者期待、患者担心的问题、关注点或信仰以及临床专业知识，使得诊断率存在巨大差异⁽²⁴⁾。误诊（尤其是对偏头痛的误诊）使得诊断率的差异进一步扩大⁽²⁵⁻²⁷⁾。

4.1.4. 结论

总之，很难估计 ARS 准确地患病率。病毒性 ARS（普通感冒）非常普遍，据估计成年人每年出现 2 至 5 次，学龄儿童每年可能出现 7 至 10 次。只有一项前瞻性人群调查指出 EPOS 定义的病毒感染后 ARS（和 ABRS）的患病率为 18%，且（病毒感染后 ARS 和急性细菌性鼻窦炎）ARS 可能占社区医疗咨询中的 1-2%⁽³⁾。精心设计前瞻性流行病学研究，使用合理的 ARS 诊断标准，可以帮助我们更清楚地了解 ARS 的实际社会负担。

4.2. 复发性 ARS（RARS）

RARS 定义为每年发作 4 次及以上的急性鼻窦炎，每次发作之间有明显的间隔^(7, 28-30)。每次发作都必须符合病毒感染后 ARS（或急性细菌性）鼻窦炎的标准。RARS 与 ARS 和 CRS 不同。2003 年至 2008 年医疗索赔数据库中 1310 万患者的数据表明，RARS 的患病率为 0.035%，远远低于 ARS⁽³¹⁾。但是，Hoffmans 等人的研究发现，在咨询其全科医生的 5574 名 ARS 患者中，只有 4 名符合 RARS 的定义⁽¹⁷⁾。是否应将 RARS 视为急性鼻窦炎或慢性鼻窦炎的特殊形式还需要进一步讨论。

Lee 等⁽³²⁾指出，由于对 RARS 缺乏足够认识以及不同医疗保健者提供的零星的诊断病例，导致 RARS 的诊断存在困难。大多数情况下，内镜下可以清晰发现鼻腔病变，但鼻窦 CT 不显示任何明显的黏膜增厚征象⁽³³⁾。EPOS2020 指导小组建议在考虑对 RARS 进行诊断之前，至少应进行 1 次内镜检查和/或 CT 扫描以确诊病毒感染后 ARS（图 4.2.1-4.2.5）。

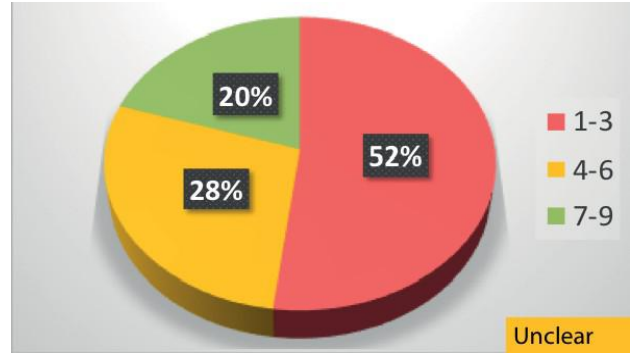


图 4.2.1. Delphi：您使用什么标准诊断 RARS：单纯使用临床病史？

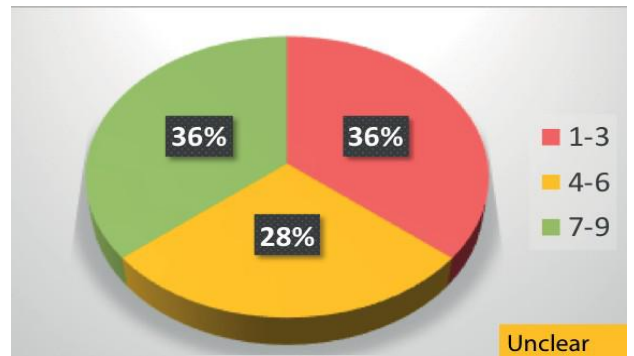


图 4.2.2. Delphi：您使用什么标准诊断 RARS：病史+客观检查（内窥镜检查 and/或 CT）阳性结果？

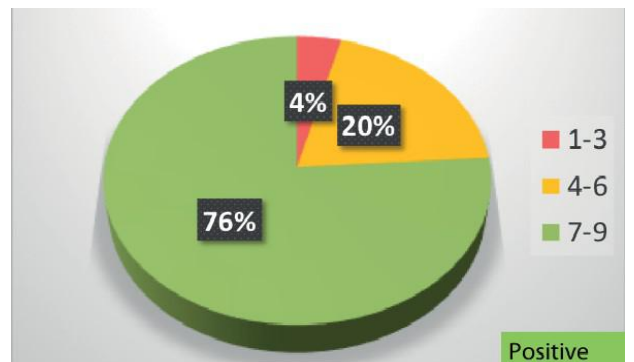


图 4.2.3. Delphi：在诊断 RARS 中：如果没有进行内镜检查，是否需要在急性发作期间（或之后不久）进行 CT 检查？

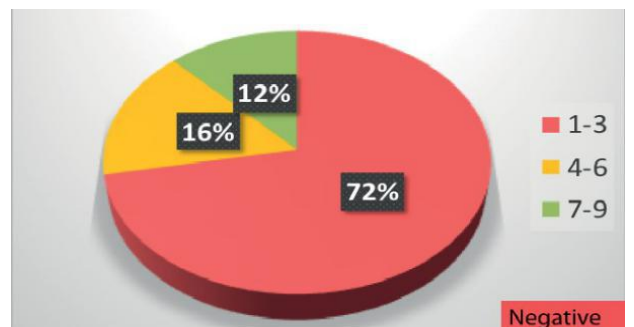


图 4.2.4 Delphi：在 RARS 的诊断中：如果内镜检查无明显异常，在急性发作期间（或之后不久）是否需要进行鼻窦 CT 检查？

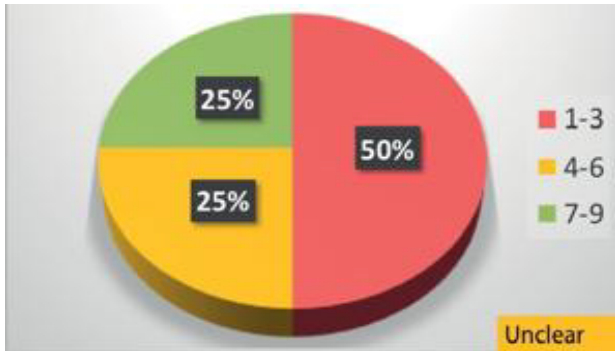


图 4.2.5 Delphi: 在 RARS 的诊断中: 如果内镜结果异常, 在急性发作期间 (或之后不久) 是否需要进行鼻窦 CT 检查?

4.3. ARS 和 RARS 相关的因素

有许多因素与 ARS 相关, 而且许多患者存在多个致病相关因素。在荷兰, 最近的一项问卷调查研究发现, 与 ARS 发病相关的因素包括: 确诊的 CRS、过敏性鼻炎、女性、湿疹、皮疹和吸烟; 而年龄的增长则是一个保护因素⁽³⁾。在荷兰, 非高加索人是一个保护因素, 但这一情况很可能与其它因素有关, 比如美国的一项研究认为高加索人反而是一个保护因素⁽³⁴⁾。这说明各种影响因素对疾病的作用存在地区差异。虽然有研究认为大部分 RARS 继发于病毒性 ARS, 小部分是来源于存在免疫缺陷的患者^(36,37), 且主要为 IgA 缺失或常见变异性免疫缺陷⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, 但目前仍缺少对 RARS 易感因素的相关研究证据⁽³⁵⁾。

4.3.1. 环境暴露

van Gageldonk-Lafeber 等人于 2000 年至 2003 年期间在荷兰进行了一项匹配病例对照研究设计⁽⁴¹⁾, 与有呼吸道症状的患者接触是发生急性呼吸道感染, 并最终需要全科医师治疗的独立危险因素 (调整后的优势比 (OR) = 1.9 和调整后的 OR = 3.7), 无论患者是否是就诊人的直系亲属。相反, 与没有子女、没有霉菌、潮湿或被动吸烟暴露的人相比, 有中等教育的子女并在家中接触过潮湿、发霉或被动吸烟的患者去看医生的可能性较小。潮湿的家庭环境与鼻窦炎的发病有关, 而家庭环境中的霉菌与鼻窦炎没有明显相关性⁽⁴²⁾。很显然, ARS 的出现具有季节性趋势, 因为急性的病毒感染是包括急性鼻窦炎在内的上呼吸道感染的最常见原因⁽⁴³⁾。值得注意的是, 气候模式变得越来越复杂, 可能会影响许多现有的危险因素^(21,44)。

在对呼吸道感染的研究中, Neumark 等人⁽⁴⁵⁾报道了从 1999 年到 2005 年鼻窦炎发病率的季节性变化, 发现每年第一季度的发病率都有所增加。对于 2000 年至 2003 年的急性呼吸道疾病, van Gageldonk-Lafeber 等人⁽¹⁵⁾报告的季节性趋势与 Neumark 相似。与 7 月至 9 月相比, van Gageldonk-Lafeber 等人报告指出, 在一月至三月患急性呼吸道疾病的相对风险为 2.9 (95%CI: 2.8-3.0), 十月至十二月为 1.8 (95%CI: 1.7-1.9), 而四月到六月为 1.4 (95%CI: 1.3-1.9) 1.5)。在对 ARS 并发症的评估中, Babar-Craig 等人⁽¹²⁾发现, 69% 的患者在冬季的 11 月至 4 月期间入院。在 CRS 急性发作⁽⁴⁶⁾和上呼吸道感染⁽⁴⁷⁾中也有类似的报道。据报道, 气候变化会诱发类似于 ARS 的面部疼痛。奇努克风 (Chinook or Föhn winds) 是一种气候现象, 即快速移动的温暖高压气流进入特定的位置。奇努克风引起的气压变化可能引起面部疼痛, 类似于鼻窦炎疼痛。Rudmik 等⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾报告指出, 与对照组相比, 泡状

中鼻甲和蝶筛气房的存在 (Onodi 气房; $p = 0.004$) 以及较大的上颌窦 (右, $p = 0.015$; 左, $p = 0.002$) 均与奇努克风引起的头痛有关。但是, 由于对照组的 Lund-Mackay (LM) 评分较高, 因此, CRS 不太可能与奇努克风诱发的面部疼痛有关。暴露于空气污染⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾、药品制备中使用的刺激物⁽⁵²⁾、复印期间⁽⁵³⁾和森林火灾烟雾⁽⁵⁴⁾都与 ARS 相关症状的增加有关。CRS 是 ARS 季节性发作的重要因素, 在冬季, CRS 患者更容易出现 ARS 发作, 而在春季, 非 CRS 患者更容易出现 ARS 发作⁽⁵⁵⁾。这项研究还对比了既往或目前合并 CRS 的患者以及无 CRS 病史的患者, 并将对比结果进行了量化, 他们发现, 既往无 CRS 病史的患者中, 不吸烟者和既往吸烟者 (1.01)、当前吸烟者 (1.53)、具有哮喘症状、花粉症 (1.36)、偏头痛 (1.55)、焦虑症 (0.96-1.29)、鼻窦手术 (1.46-1.74) 以及白种人 (1.5) 与女性 (1.35) 的发病率也呈上升趋势。荷兰的一项研究也发现了相似的结果⁽³⁾。De Sario 等人⁽⁴⁴⁾的综述描述了气候变化、室外污染、温度、野火、沙漠风暴等因素的协同作用, 对呼吸系统疾病的患者提出了严峻的挑战。

4.3.2. 解剖因素

影像学异常结果在健康人群中也很常见。最近的两项研究 (一项在日本, 另一项在荷兰) 对健康人群的影像学结果进行了分析, 发现有相当一部分人的影像学结果可能被误认为是提示 ARS 或 CRS 的异常。荷兰的研究显示 43% 的人群存在某种影像学异常征象 (LM > 0), 而 14% 的人群 LM 得分 ≥ 4 则提示 ARS 或 CRS⁽⁵⁶⁾。日本的研究发现, 在老年人群中 LM > 0 的占 17%, LM 得分 ≥ 4 的占 7.4%⁽⁵⁷⁾。

有人提出, 解剖学变异很可能与 RARS 之间存在因果关系, 其中, 眶下气房和泡状中鼻甲是最常见的解剖学变异^(33, 58-60)。在一项小型回顾性研究中, 36 名 RARS 患者的 CT 与 42 名对照组相比, RARS 组的 LM 评分为 2.25, 对照组为 1.27, 这与眶下气房的存在显著相关⁽⁵⁸⁾。然而, 在另一项小型回顾性研究中, 解剖变异的存在与炎症模式无关⁽⁶⁰⁾。在 RARS 中, 鼻内镜检查和 CT 检查的频率低于 CRS, 前 3 年为 9.2%, 前 4 年为 40%(31)。

总之, 解剖学因素与 (复发性) ARS 之间相关性的研究较少。影像学异常在健康人群中也很常见。

解剖学变异很可能与 RARS 之间存在因果关系。

4.3.3. 牙源性感染

文献已经报道了牙源性感染或口腔科相关的感染可以引起急性上颌窦炎。Bomeli 等⁽⁶¹⁾报道指出, 口腔-上颌窦瘘、牙周疾病加上牙根突出或根尖周围脓肿, 可以引起急性上颌窦炎。此外, 他们证明了影像学上显示液体高密度的范围和黏膜增厚的程度越大, 牙源性感染的可能性就越大。Mathew 等人对老年人上颌窦 CT 扫描的研究中发现, 相比于无齿的患者, 有齿患者上颌窦黏膜增厚 (74.3 比 25.6; $p < 0.05$) 和黏液囊肿 (2.1% 对 0) 的发生率明显升高, 但大多数影像学异常结果被认为是慢性的⁽⁶²⁾。芬兰最近的一项回顾性分析表明, 大约 15% 的 ARS 可能是牙源性感染引起的⁽⁶³⁾。

对于患有 RARS 的患者, 要注意是否存在牙源性感染。

4.3.4. 变态反应

变态反应在 ARS 中的作用存在争议, 部分文献支持变态反应是 ARS 的诱发因素, 另外一部分文献则持反对意见⁽⁶⁴⁾。

Schatz 等⁽⁶⁵⁾报道称, 鼻炎患者发生 ARS 的几率比健康对照者高 4.4 倍。主要的困难在于, 在全球的不同地区的人群中, 过敏疾病的患病率可高达 30%⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾。1989 年, Savolainen 报告称, 使用变态反应调查问卷、皮肤点刺试验和鼻腔分泌物涂片检查证实, 224 例急性上颌窦炎患者中有 25% 确诊有过敏性疾病, 另外 6.5% 的患者可能患有变态反应⁽⁷¹⁾。然而研究发现, 合并或不合并变态反应的患者, 其 ARS 发作次数、细菌学检查或影像学检查结果并没有明显差异。说明, 合并变态反应可能是偶然的发现。在一项针对以色列空军飞行员的病例对照研究中, Ulanovski 发现 33% 的飞行员有过敏性鼻炎病史, 对照组中有 21% 的飞行员有一次或多次的 ARS 发作 ($p = 0.09$)⁽⁷²⁾。2009 年, Pant 等人发表了鼻窦炎变态反应的综述, 与上述文献相一致, 他们得出的结论是, 没有足够的证据证实季节性或常年性 AR 是 ARS 的明确诱因⁽⁷³⁾。Lin 等⁽⁷⁴⁾ 报告指出, 患有过敏性疾病的患儿更容易出现 ARS 发作。这类患儿与无过敏性疾病的 ARS 患儿相比, 症状 (包括头晕、打喷嚏、打鼾、眼睛发痒或灼痛、眼部充血和流泪等) 明显更加重, 同时患儿焦虑水平、呼吸困难程度更高, 胸闷感更重, 鼻吸气流量降低的程度也更大。最近的一项针对儿童的研究表明, 尽管 ARS 在人群中很常见, 对草花粉致敏的人群与未致敏的人群的发病率无差异, 但最常见的危险因素是急性病毒感染⁽⁷⁵⁾。目前尚无评估变态反应在 RARS 中作用的研究。

总之, 目前不支持将变应性鼻炎作为 ARS 的危险因素。
目前不支持将变应性鼻炎作为 ARS 的危险因素。

4.3.5. 纤毛损伤

纤毛损伤已被证明是病毒性和细菌性鼻窦炎的一个特征⁽¹⁾。纤毛损伤包括纤毛和纤毛细胞的损失, 也包括正常黏液纤毛摆动的破坏。吸烟和变态反应与纤毛功能受损有关。实际上, AR 患者的黏液纤毛清除能力降低, 使这类患者更易患 ARS⁽⁷⁶⁾。

纤毛损伤还与吸烟有关。体外研究表明, 香烟烟雾冷凝物和香烟烟雾提取物以剂量依赖的方式影响纤毛形成⁽⁷⁷⁾。临床研究还发现, 被动吸烟会增加基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的水平, 这是一种与组织重塑相关的明胶酶, 在被动吸烟的儿童鼻腔分泌物中会显著增加⁽⁷⁸⁾。由于在鼻腔和肺部的急性变态反应中发现了 MMP-9 的生成增加, 因此, 对于 MMP-9、纤毛功能、变态反应、吸烟等与 ARS 的关系还有待进一步探讨。

4.3.6. 吸烟

关于吸烟对 ARS 的影响的研究很有限。基于 1970 年美国国民健康访问调查中的数据, 在排除了患有慢性呼吸系统疾病的儿童之后, Bonham 和 Wilson 发现, 与无吸烟成人的家庭相比, 有一个或多个吸烟成人的家庭中, 儿童的活动受限天数或卧床天数明显增多⁽⁷⁹⁾。这种差异是由于来自经常吸烟者家庭的孩子患有更多次急性呼吸道疾病 (包括 ARS)。将每天至少吸 45 支香烟的家庭与不吸烟的家庭进行比较, 得到了与之前相似的结果。因此, 作者得出结论, 吸烟量增加与急性呼吸系统的易感性升高有关。在一项对 76 名 4-18 岁的急性鼻窦炎患儿的研究中, Eyigör 和 Başak 发现, 有 51.3% (39 例) 的患儿接触二手烟, 而 2.6% (2 例) 是

主动吸烟者⁽⁸⁰⁾。根据他们的研究, 作者得出结论, 主动吸烟或暴露于二手烟是 ARS 的诱因。在一项针对克罗地亚萨格勒布成年邮政工作人员呼吸道症状的研究中, 经常吸烟者的鼻窦炎患病率为 53.1%, 而不吸烟者为 26.4%, 研究中没有明确区分复发性急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎⁽⁸¹⁾。

与不吸烟者相比, 主动和被动吸烟者鼻咽部的菌群特征已经发生改变, 因此, 他们更有可能出现潜在的局部病原菌定植⁽⁸²⁾。戒烟后, 微生物种群可恢复正常⁽⁸³⁾。戒烟对 ARS 发病率和患病率的影响尚不清楚。最近的体外和体内研究表明, 暴露于被动吸烟者的儿童 MMP-9 的产生增加⁽⁷⁸⁾, 暴露于香烟烟雾提取物的人呼吸道上皮细胞和小鼠中补体激活增加⁽⁸⁴⁾。暴露于香烟烟雾而导致 MMP-9 产生增加或补体激活是否是 ARS 的诱因, 目前尚不清楚, 需要进一步研究。最近的研究证实了吸烟的不利影响⁽⁸⁵⁾。

主动和被动吸烟是 ARS (或 RARS) 的致病因素

4.3.7. 咽喉反流

关于 ARS 和咽喉反流的关联知之甚少。根据 Pacheco-Galván 等人⁽⁸⁵⁾的综述, 1997 年至 2006 年间进行的流行病学研究表明, 胃食管反流性疾病 (GORD) 与鼻窦炎之间存在显著关联。然而, 在最近的系统回顾中, Flook 和 Kumar⁽⁸⁶⁾发现胃酸反流、鼻部症状和 ARS 之间没有明显相关性。咽喉反流在 ARS 中的作用尚不清楚⁽⁸⁷⁾。

4.3.8. 焦虑和抑郁

不良的心理状态或焦虑、抑郁与 ARS 显著相关。在一项对 47202 名年龄在 18 至 24 岁之间的大学生的研究中, Adams 等人⁽⁸⁸⁾报道, 包括支气管炎, 耳部感染, 鼻窦炎和链球菌性咽喉炎在内的急性感染性疾病的患病率分别为 8% 至 29%, 而焦虑症和抑郁症的患病率分别为 12% 至 20%⁽⁸⁸⁾。吸烟是一个重要的混杂因素, 因为吸烟不仅会导致 ARS 发生, 还会导致焦虑/抑郁。戒烟的人群表现出情绪和生活质量的改善, 且焦虑和抑郁的程度有所降低⁽⁸⁹⁾。

4.3.9. 伴有慢性疾病

伴有慢性疾病的儿童 (支气管炎、哮喘、心血管疾病、糖尿病或恶性肿瘤) 与流感后 ARS 有关。Loughlin 等指出, 在 0 至 14 岁的儿童中, 流感后继发 ARS 的总发生率在 0.9 至 1.3 之间。在 5-14 岁的健康儿童中, 流感后继发 ARS 的发生率为 1.2 (95%, CI: 0.9-1.5), 而在患有慢性疾病的儿童中, 这一数字上升至 3.1 (95%, CI: 1.5-5.8) (发病率比: 2.7 (95%, CI: 1.5 - 5.4)。因此, 应该加强伴有慢性疾病的患儿患流感期间的监护⁽⁹⁰⁾。

4.3.10. 结论

少有研究评估了 ARS 的诱发因素。有迹象表明, 解剖异常可能是 RARS 的诱因。主动和被动吸烟是 ARS 的诱因, 并且有迹象表明, 伴有慢性疾病可能会增加流感后继发 ARS 的发病率。其它潜在因素, 例如变态反应和胃食管反流, 与 ARS 无明显相关。

4.4. ARS 的病理生理学

ARS 可分为普通感冒, 病毒感染后 ARS 和急性细菌性鼻窦炎。ABRS 通常继发于急性病毒性鼻窦炎 (普通感冒)⁽⁹¹⁾。ARS 的严重程度和发病机理不仅和病毒的种类和毒力有关, 还高度依赖于宿主因素或易感条件, 例如年龄、宿主防御能力或免疫缺陷, 既往的感染与免疫、过敏原引起的黏膜炎症、病原体或其它环境危险因素, 以及鼻腔和鼻窦的解剖异常。

ARS 的发病机理和病理生理学尚未完全了解。主要是由于在 ARS 的自然过程中缺乏对患者进行前瞻性临床和实验室研究。大多数文献报道的研究都是通过人类志愿者、人体组织或细胞系的体外研究以及实验动物进行的。这些结果尚未在获得性病毒感染自然进程和 ARS 的患者人群中得到验证。

ARS 理论上可分为病毒性 (普通感冒) 和病毒感染后 ARS。而小部分 ARS 是由细菌引起的急性细菌性鼻窦炎 (ABRS)。急性病毒性鼻窦炎、病毒感染后 ARS (一旦发生) 和急性细菌性鼻窦炎在发病机理、炎症机制及临床表现方面有很大的重叠。

从理论上讲, ARS 可以分为病毒性 (普通感冒), 病毒感染后 ARS 和一小部分急性细菌性鼻窦炎。

4.4.1. 病毒性鼻窦炎

根据定义, 病毒性鼻窦炎 (或普通感冒) 是由呼吸道病毒如鼻病毒 (RV)、呼吸道合胞病毒 (RSV)、流感病毒 (IFV)、冠状病毒 (CorV)、副流感病毒 (PIV)、腺病毒 (AdeV) 和肠道病毒 (EV) 引起的急性鼻炎^(35,91,92)。鼻病毒和冠状病毒是从成人 ARS 中分离出的最常见病毒, 约占病毒性 ARS 的 50%⁽⁹³⁾。在儿童中, 病毒种类繁多, 除了鼻病毒和冠状病毒外, 还有呼吸道合胞病毒、副流感病毒和腺病毒。在某些区域, ARS 患者中还可以分离出其它病毒, 例如人类博卡病毒⁽⁹⁴⁾。随着更灵敏、更高通量的病毒检测和筛选技术的发展, 更多病毒可以被检测出来。然而, 在临床实践中, 鉴定出导致或加剧 ARS 的关键病毒相对困难。

病毒感染后 ARS 和急性细菌性鼻窦炎通常继发于急性病毒性鼻窦炎或普通感冒。

4.4.1.1 鼻腔上皮

受体

鼻腔上皮是呼吸道病毒的主要门户, 是气道中病毒复制的直接靶标⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾。它也是抵抗病毒感染的初始宿主反应的活性成分。鼻黏膜上皮细胞表达特定的受体识别各种病毒, 例如细胞间粘附分子 1 (ICAM-1)^(99, 100)、Toll 样受体 3 (TLR3)⁽¹⁰¹⁾、 α -2,3-连接的唾液酸 (α -2,3-SA) / α -2,6-SA 受体⁽¹⁰²⁾、视黄酸诱导基因 1 (RIG-1, 也称为 DDX58)^(101,103) 和 MDA4 (也称为 IFIH1)⁽¹⁰³⁾。病毒通过受体介导的胞吞作用进入细胞, 然后在感染后数小时内表达和复制病毒基因组^(99,104,105) (图 4.4.1)。

鼻腔上皮是呼吸道病毒进入的主要门户, 是气道中病毒复制的直接靶标。它可作为机械屏障保护鼻腔免受环境因素、微生物和毒素的侵害, 并且同时也参与获得性免疫和固有免疫应答。

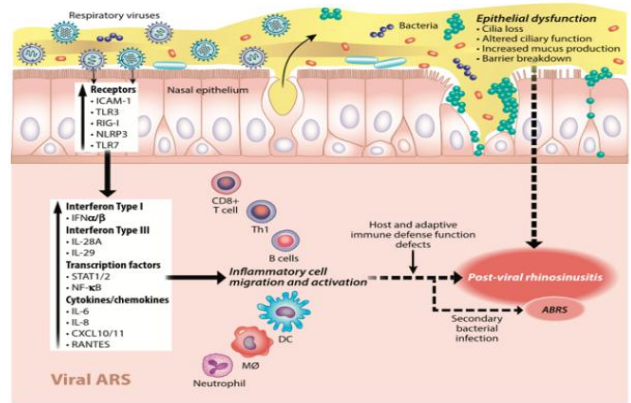


图 4.4.1 鼻腔上皮是呼吸道病毒进入的主要门户, 也是抵抗病毒感染的初始宿主反应的活性成分。鼻上皮细胞引发的炎症级联反应将导致细胞浸润, 引起黏膜损伤, 在此过程中引起水肿, 充血, 液体外渗, 黏液产生和鼻窦阻塞, 最终导致病毒感染后 ARS 甚至急性细菌性鼻窦炎。

鼻病毒的感染可通过 IL-1 β 和核因子 (NF) - κ B 依赖性机制上调 ICAM-1 的表达, 增强病毒的感染性并促使炎症细胞浸润^(100,106,107)。与正常鼻黏膜上皮对比, 在鼻息肉上皮中, α -2,3-SA 和 α -2,6-SA 的高表达将导致更多的禽流感和季节性流感病毒感染⁽¹⁰⁸⁾。在鼻、气管和支气管细胞的体外分化培养中, α -2,3-SA 和 α -2,6-SA 受体分别位于纤毛和非纤毛细胞中⁽¹⁰⁹⁾。因此, 流感病毒可能攻击鼻腔中的非纤毛细胞, 因为 α -2,6-SA 受体在鼻腔和气管中均表达⁽¹¹⁰⁾。

免疫反应

鼻上皮不仅作为保护黏膜免受环境因素、微生物和毒素侵害的机械屏障, 而且还参与获得性和固有免疫反应。根据病毒类型的差异, 假复层气道上皮可能受到不同程度的破坏, 也可以再生以恢复其防御功能。因此, 鼻腔上皮和侵袭性病原体之间的相互作用在疾病进展和针对病毒的免疫反应中起关键作用, 既抵抗感染, 也增加了疾病负担。

许多研究表明, 鼻上皮可主动触发固有免疫反应, 并调节针对这些病毒的获得性免疫^(95,96,111)。鼻上皮特异性转录序列的改变可能会显著影响下游的免疫反应和免疫稳态, 从而影响了呼吸道感染和并发症的病理机制^(97,112-114)。此外, 呼吸道病毒也可能通过调节气道上皮屏障中的 ZO-1、claudin-1 和 occludin 破坏气道上皮细胞的纤毛和紧密连接完整性⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾。

鼻上皮细胞可激发自身的免疫反应, 并积极防止病原体损害气道^(111,118)。病原体感染后, 它们不仅释放抗微生物的表面活性剂和黏液以延迟病原体在气道中的播散^(114,119), 而且还表达和分泌各种细胞因子和趋化因子来驱动免疫反应, 抵抗气道中入侵的病原体^(120,121)。在一项体外研究中, 使用 H3N2 (Aichi / 7) 感染人类原代鼻上皮细胞发现: 1) 高效的病毒复制动力学始于感染后四个小时 (hpi); 2) 四种主要病原模式识别受体 (PRRs) RIG-1、NLRP3、TLR3 和 TLR7 上调; 3) 在细胞内 mRNA 和分泌蛋白的表达水平上, IFN- α 2、IFN- β 、IL-28A 和 IL-29 呈指数升高 (8 至 72 hpi); 4) 在 24-72 hpi 后迅速产生和释放趋化因子 IP-10、CXCL11 和 RANTES 以及炎症标记物 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF α 和 TGF β ; 5) 细胞损伤和死亡指数显示生存力、完整性和

存活率从 16 到 72 hpi 稳定下降。这些发现定量地阐明了上呼吸道病毒的病毒-宿主关系、传播能力和毒力⁽¹¹¹⁾。

转录序列特征

感染的鼻上皮细胞内转录因子变化揭示了 11 种靶目标 (CD38、HERC5、HERC6、IFI6、IFIH1、LGALS3BP、LY6E、MX1、PARP12、RTP4、ZBP1) 的差异调节,从而产生了流感特有的特征⁽¹²²⁾。因此,流感期间这些关键的特异性转录序列是鼻源性的,这一发现揭示了鼻腔上皮反应在快速、敏感的流感病毒分子诊断中具有潜在的应用价值⁽⁹⁸⁾。此外,最近的研究强调了干扰素 λ (IFN- λ , 包括 IL-28A 和 IL29) 的强表达,是限制流感病毒和其它病毒扩散的重要因素^(97,98,111,123)。

另一方面,虽然其它病毒可表达高度相似的抗病毒作用的转录序列特征,但这些序列的大小和反应时间在病毒感染之间可能有所不同。例如,与流感病毒感染相比,鼻病毒往往症状较轻⁽⁹⁷⁾。与其它病毒相比,RSV 感染往往会引起症状持续⁽¹²⁴⁾。因此,研究不同呼吸道病毒的致病机理对于了解其在 ARS 中引起的不同症状和疾病的严重程度至关重要,进一步凸显了 ARS 治疗中进行病毒检测的必要性。

动纤毛

一项早期的研究发现,普通感冒患者中可以观察到鼻黏膜纤毛清除功能的显著而持久的(长达 32 天)损害,例如纤毛细胞数量的减少以及摆动频率和细胞内同步性的中度和短期变化⁽¹²⁵⁾。最近的研究进一步证实,病毒感染后鼻腔纤毛明显受损⁽¹²⁶⁾,可以导致纤毛丧失和纤毛细胞超微结构的异常(如细胞质空泡化,线粒体肿胀)^(97,111,127,128)。在人鼻腔上皮细胞体外培养模型中显示,RV(克隆 RV16)感染后纤毛形成标记物 Foxj1 的下调和杯状细胞标记物 Mucin5AC 的上调引起的黏液纤毛功能改变⁽⁹⁷⁾。在另一项研究中发现,RSV 优先感染人原代鼻上皮纤毛细胞。部分呼吸道合胞病毒蛋白(F和G)在感染后 24~48 小时内被转运至纤毛细胞,感染后 5 天内大量纤毛脱落⁽¹²⁹⁾。流感病毒的感染伴随细胞凋亡和坏死,导致上皮细胞包括纤毛细胞的损失,影响纤毛功能⁽¹¹¹⁾。

杯状细胞

鼻腔的黏膜层表面覆盖着 10 至 15 μm 厚的黏液层。黏液由上皮和黏膜下浆液腺中的杯状细胞产生。鼻窦分泌物是糖蛋白、其它腺体产物和血浆蛋白的混合物。分泌物中富含溶菌酶、乳铁蛋白、白蛋白、分泌性白细胞蛋白酶抑制剂和黏蛋白⁽¹³⁰⁾。在理想情况下,病毒感染后引发瞬时的免疫反应,最终在感染早期消除病毒,使宿主的损害最小。然而,由上皮细胞引发的炎症级联反应通常会导致浸润细胞引起上皮损伤,从而引起水肿、充血、液体外渗、黏液产生和鼻窦阻塞,最终导致 ARS 或加重 ARS⁽¹³¹⁾。据报道,普通感冒症状可能是由炎症介质如缓激肽和 TAME-酯酶活性(而非组胺)释放到鼻黏膜和分泌物中引起的⁽¹³²⁾。大量胞浆溢入鼻腔,包括大血浆结合蛋白如纤维蛋白原和 α 2-巨球蛋白,它们可能在普通感冒和变应性鼻炎中结合并转运多种细胞因子⁽¹³³⁾。此外,鼻病毒感染会引起黏液分泌过多,导致普通感冒期间从清水样涕发展为黏液样分泌物⁽¹³⁴⁾。病毒与杯状细胞的相互作用也可能导致 ARS 的症状及加重。例如,杯状细胞分泌的 MUC5AC 在 RV 和 RSV 感染后表达增多^(97,135),同时人变形肺病毒(hMPV)感染后上皮细胞系中的 MUC5B

表达增多⁽¹³⁶⁾。流感病毒感染后,杯状细胞会产生富含唾液酸的糖蛋白到黏液层中,以防止流感病毒与上皮细胞结合^(137,138)。但是,该病毒通过神经氨酸酶裂解唾液酸从而突破富含唾液酸的黏液层⁽¹³⁸⁾。这种相互作用还导致裂解的唾液酸成为细菌(如肺炎链球菌)的额外营养来源,继而加重继发性细菌 ARS⁽¹³⁹⁾。因此,杯状细胞在 ARS 发病机理中的作用是复杂且多方面的,需要通过适当的模型进行对照研究以了解其在不同病毒中的作用。

其它因素

其它因素,如可溶性化学因子,激肽,一氧化氮,神经刺激和神经介质,可能在病毒性鼻窦炎的病理生理或发病机制中起重要作用,之前已在 EPOS 2012⁽⁹¹⁾中进行了综述。此外,膜黏蛋白(包括 MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16 与杯状细胞表达的分泌黏蛋白不同,黏膜上皮表达的 MUC17, MUC20 和 MUC21 也可能在病毒 ARS^(140, 141)中起作用。例如, MUC1 与流感病毒感染及其随后的炎症反应有关^(142, 143); 而 MUC4 和 MUC16 也可能在形成针对入侵病原体的保护性屏障中起作用⁽¹⁴¹⁾。

4.4.2. 病毒感染后鼻窦炎

在 EPOS 2012 中,建议使用“病毒感染后 ARS”一词来表达 5 天后症状增加或 10 天后持续时间少于 12 周的持续症状⁽⁹¹⁾。它不是细菌感染发生的指标,因为只有一小部分 ARS 患者会患有 ABRS。

病毒感染后鼻窦炎的病理生理和致病机制仍不清楚。鼻腔和鼻窦的病毒感染会引起多种变化,包括鼻窦黏膜中各种炎症细胞的浸润和活化、宿主和适应性免疫防御功能的缺陷以及增加细菌重复感染的风险。因此,在大多数患者中,这是从单次 ARS 恢复到完全缓解的时间范围。

病毒感染后鼻窦炎不是细菌感染发展的指标, 因为只有一小部分的 ARS 患者会患有 ABRS。

4.4.3. 急性细菌性鼻窦炎

急性细菌性鼻窦炎(ABRS)是病毒性上呼吸道感染的少见并发症,可能引起黏膜损伤和细菌重复感染。由病毒感染引起的黏液纤毛功能的破坏或缺失可能是引起重复细菌感染或继发细菌感染的主要原因。细菌和真菌感染通常伴随病毒感染,如在普通感冒(RV 感染)以及复发性或慢性鼻窦炎⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾中所观察到的。肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是鼻窦炎中最常见的细菌⁽¹⁴⁶⁾。RV-1b 感染可促进金黄色葡萄球菌被半透膜培养的肺细胞内吞,其机制涉及病毒诱导的 IL-6 和 IL-8 释放以及过表达 ICAM-1⁽¹⁴⁵⁾。RV 感染还促进细胞粘附分子的表达和细菌对人呼吸道上皮细胞的粘附⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾。此外,在来自鼻咽的 RV 感染的鼻上皮细胞(NEC)中,曲霉菌感染⁽¹⁵⁰⁾增加了 TNF- α 的表达。

鼻黏膜的病毒感染可能会触发炎症级联反应,这种反应被认为是感冒症状的原因,但也构成了免疫防御的基础。清除病毒的过程会出现上皮细胞死亡和细胞浸润,这些细胞会导致 ARS 的病理进程。这种鼻上皮特异性转录序列改变可能会显著影响下游的免疫反应和稳态,从而决定了呼吸道感染的病理学特点和并发症^(97, 98, 112, 114)。它还创造了适合继发细菌感染(例如金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌)的环境,这代表了由病毒感染引发的 ARS 症状加重的另一个因素^(95, 139, 151, 152)。

鼻黏膜的病毒感染可能会触发炎症级联反应，这种反应不仅是感冒症状的原因，也构成了免疫防御的基础。

有人提出，呼吸道病毒感染会诱导 I 型干扰素 (IFNs) 的产生，它可以抑制细菌攻击后循环系统中的中性粒细胞和巨噬细胞向肺部募集，以及初始 T 细胞或其它类型的辅助性 T (TH) 细胞 (例如 TH1 和 TH2 细胞) 分化成抗菌的 TH17 细胞。这种改变会使宿主更加容易继发细菌感染^(95, 153)。流感病毒特异性效应 T 细胞产生的白介素 10 (IL-10)，可能具有抑制固有免疫细胞 (特别是巨噬细胞) 杀死细菌的能力。最终，固有免疫细胞 (例如巨噬细胞，嗜中性粒细胞和自然杀伤 (NK) 细胞) 与流感病毒的直接相互作用和/或感染抑制了这些细胞吞噬和杀死细菌的能力⁽⁹⁵⁾。

肺炎链球菌感染通常与病毒感染加重有关⁽¹⁵⁴⁾。研究表明，流感病毒感染改变了肺炎链球菌的基因表达，促进了鼻黏膜表面生物膜的广泛形成^(154, 155)。当呼吸道病毒在鼻上皮细胞中诱导产生相应的抗病毒能力时，这些病毒也会引起肺炎链球菌在呼吸道黏膜中的扩散。

4.4.4. 宿主防御机制

抗病毒免疫反应涉及固有免疫和适应性免疫，需要许多不同细胞的协同作用，包括嗜中性粒细胞，巨噬细胞，嗜酸性粒细胞，树突状细胞，上皮细胞，肥大细胞，天然杀伤细胞，B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞。这种协同反应涉及许多细胞因子和趋化因子。

人们经常推测由于病毒感染^(111, 156)，Th1 型反应是由上皮固有免疫反应通过 Toll 样受体 3、7 和 9 (TLR 3, TLR7 和 TLR9) 引发的。根据不同的病毒类型，病原体识别分子会依次激活核因子- κ B (NF- κ B)，干扰素- β (IFN- β)，肿瘤坏死因子- α (TNF α) 和白介素-1 β 、6 和 8 (IL-1 β , IL-6 和 IL-8) 的生成和分泌，这些都是嗜中性粒细胞和巨噬细胞^(92, 95)的有效诱导剂或募集剂。中性粒细胞对病毒感染细胞的初始反应导致了急性呼吸道病毒感染的早期症状。接下来，进一步分泌的 TNF α 和干扰素- γ (IFN- γ) 增加了 Th1 细胞和细胞毒性 T 细胞的募集，从而介导病毒病原体 and 病毒感染细胞的清除。

由流感病毒特异性效应 T 细胞产生的 IFN γ ，会降低肺泡巨噬细胞中具有胶原结构的巨噬细胞受体 (MARCO) 的表达，并抑制这些细胞对细菌的吞噬。众所周知，感染细胞可以通过分泌 I 型 IFN (IFN- α/β) 作为其固有免疫的一线防御机制，同时也可警告邻近的未感染细胞触发其抗病毒机制。在正常气道感染鼻病毒后，IFN- β 参与抗病毒蛋白的上调，通过诱导凋亡来抑制病毒复制以及清除感染细胞的过程⁽¹⁵⁷⁾。

此外，III 型干扰素 (IL-28A 和 IL-29) 对 H3N2 病毒感染反应强烈，而且它们的反应早在感染后 4 小时就可以发现，并在 24-48 小时达到峰值⁽¹¹¹⁾。因此，观察 IFN 所显示的抗病毒反应，对于我们研究鼻黏膜上皮不同病毒感染的机制差异至关重要。

原始上皮细胞可以引起针对入侵病毒，尤其是流感病毒的适当的 I 型炎症反应⁽¹¹¹⁾。此外，鼻黏膜细胞可通过大量产生激活适应性免疫的细胞因子和趋化因子来引发固有免疫和适应性免疫之间的交互作用。最近的一项研究表明，鼻上皮细胞的 H3N2 病毒感染可以导致干扰素 (IFN- α , IFN- γ , IL-29)，促炎细胞因子 (TNF- α , BDNF, IL-3) 和病毒相关趋化因子 (IP-10, MCP-3, I-TAC, MIG) 的显著增加，并且在感染后 24h 即可检测到⁽¹⁵⁸⁾。这些因子的激活会快速转化为单核细胞，NK 细胞和先天 T 细胞 (MAIT 和 $\gamma\delta$ T 细胞) 的活化，具体表现为 CD38+ 和/或 CD69+ 的上调⁽¹⁵⁸⁾。因此，了解常见病毒感染所引发的黏膜炎症类型和潜在机制，可以使我们进一步明确控制慢性气道炎症性疾病的靶点。

鼻黏膜上皮中也存在一些重要的下调功能，这些功能与流感相关的多种代谢和 DNA 损伤有关，而这种作用在血液或血清样品中未观察到^(98, 159-163)。在流感病毒感染的原发部位出现代谢功能下降和相关代谢产物的减少，它们与病毒复制和免疫功能的关系可能是未来研究中一个有趣的领域。另外，这些代谢和体内平衡途径的变化是鼻上皮所特有的。

重点 自 EPOS2012 以来的新观点

自 EPOS 2012 以来，越来越多的实验数据证实：鼻黏膜上皮是呼吸道病毒入侵的主要门户，也是初始宿主抗病毒反应的重要组成部分。鼻上皮细胞引发的炎症级联反应将导致细胞浸润，进而引起水肿，充血，液体外渗，黏液产生和鼻窦阻塞，最终导致病毒感染后 ARS 甚至 ABRS。

4.5. 成人和儿童 ARS 的诊断和鉴别诊断

4.5.1. 对比 EPOS 2012 的更新

尽管 ARS 的诊断和鉴别诊断没有实质性改变，但仍有更多证据表明常见症状以及个体症状和合并症状对急性细菌性鼻窦炎的的诊断具有预测价值。此更新反映了这些新信息。

病毒/ARS 是社区中的常见病，通常是在病毒性上呼吸道感染 (URTI) 之后。

4.5.2. 介绍

ARS 是一种常见疾病，而且通常是自限性的。许多患者会自我处理或使用非处方药，因此不会寻求医疗帮助或做出正式诊断。当需要寻求医疗帮助时，尽管在某些医疗体系中可能会直接获得专科服务，但大多数患者都会咨询社区医生。虽然已经对全科医生进行教育，尽量使其熟悉鼻窦炎的概念和 ARS 的诊断标准⁽¹⁶⁴⁾，但“鼻窦炎”仍然是经常使用的诊断名称。由于全科医生经常把急性鼻窦炎当作是一种急性细菌性感染疾病，而非炎症性疾病⁽¹⁶⁵⁾，从而导致抗生素过度使用^(166, 167)。EP3OS⁽¹⁾及其最近发布的一些其它指南^(168, 169)强调了 ARS 的炎症本质，提供了标准化的诊断标准，并通过调查的方法，使部分^(167, 170)而非全部^(171, 172)医疗机构进行了更加合理的诊断和管理。除了对 ARS⁽¹⁷¹⁾的炎症本质的误解外，过度担心未经治疗的细菌性疾病会引起脓毒症等并发症的风险，可能是 ARS 持续大量使用抗生素的一个因素。然而，证据表明并发症发生率低^(13, 173)，通常在病程的早期阶段就出现严重症状^(174, 175)，而通常情况下抗生素治疗 ARS 不能预防并发症的发生^(12, 13)。

证据表明，通常情况下抗生素治疗 ARS 不能预防并发症。

指南一致认为，在非复杂病例中，ARS 是根据临床标准诊断的，不需要进行额外检查⁽¹⁶⁸⁾。在特定的患者中以及具有严重或非典型症状的患者中，可能需要其它诊断流程。尽管在某些情况下可能会复发，ARS 通常是孤立的临床事件和自限性疾病。

4.5.3. 社区医疗的临床诊断

ARS 可通过典型症状的急性发作来诊断，这些症状包括鼻塞，流涕，面部疼痛或压迫感以及嗅觉减退。

在社区医疗机构 (基于流行病学研究)，ARS 可以根据

症状诊断，无需详细的 ENT 专科检查或影像检查。ARS 的定义是在 12 周以内出现相关症状（请参阅第 2 章）。

ARS 细分为“急性病毒性鼻窦炎”（与“普通感冒”同义），其中症状的持续时间少于 10 天，通常是一种自限性疾病，通常不常因其就诊，“病毒感染后 ARS”，定义为五天后症状加重或持续超过 10 天⁽¹⁷⁶⁾；“急性细菌性鼻窦炎”定义包括至少三个症状/体征：黏液性状改变，严重的局部疼痛，发热 > 38，CRP / ESR 升高，症状加重。

4.5.3.1. ARS 症状评估

大多数急性病毒性 URTI 感染是自限性的，因此，除非症状持续 5 天后症状明显恶化，否则不应在症状持续 10 天之前做病毒感染后 ARS 的诊断。

成人 ARS 的主观评估基于症状的出现和严重程度。

- 鼻塞、鼻胀满感
- 流涕或鼻后滴漏，通常是粘脓性
- 面部疼痛或肿胀感，头痛，以及
- 嗅觉减退/消失

除了这些局部症状外，还可能出现远处和全身症状。相关症状是咽、喉和气管刺激，引起喉咙痛，发声困难和咳嗽，以及一般症状，包括嗜睡，不适感和发热。暂无社区医疗中 ARS 的不同症状发作频率的有效证据。一般症状的个体差异很大⁽¹⁷⁷⁻¹⁸¹⁾。只有一小部分化脓性鼻窦炎患者虽然没有并发胸部疾病，但出现咳嗽症状⁽¹⁷⁸⁾。对于部分怀疑感染的患者，面部或牙齿疼痛（尤其是单侧）的患者可考虑急性鼻窦炎，这可经由上颌窦穿刺术⁽¹⁷⁸⁾或鼻窦 X 线平片检查⁽¹⁷⁹⁾证实。ARS 的症状突然发生可没有近期的鼻或鼻窦症状的病史。若既往症状突然恶化，则提示慢性鼻窦炎急性发作，应通过类似的标准作出诊断，并以治疗 ARS 的方式进行治疗。儿童急性鼻窦炎的定义包括突然发作以下两种或以上的症状：鼻塞或鼻分泌物性状改变或咳嗽（白天和夜间）<12 周。

主观评估应考虑症状的严重程度和持续时间（见上文）。推荐的评估症状严重程度的方法是使用视觉模拟量表（VAS），即由患者在 10 厘米线上连续的 1 到 10 分中评出相应的分数。可以使用评估生活质量下降的疾病特定问卷^(182, 183)，可是在临床实践中并不常用；但是，作为完整临床评估的一部分，好的临床医生会非正式地评估 ARS 对患者的影响。VAS 可用于评估总体和个体症状的严重程度（见下文），或者可以要求患者简单地将症状评估为不存在，轻度，中度或严重。

建议将患者报告的脓涕作为急性细菌性鼻窦炎的诊断标准之一⁽¹⁶⁹⁾，并且 GP 优先将其作为指示需要使用抗生素的特征⁽¹⁶⁷⁾。但是，以脓鼻涕为症状（LR + 1.3）和体查（LR + 0.88）的阳性率并不支持使用脓鼻涕来判定源于细菌感染⁽¹⁸⁴⁾。

面部或牙齿疼痛，特别是单侧的疼痛，已被认为是急性上颌窦炎的预测因素。疑似细菌感染患者的鼻窦分泌物滞留可通过上颌窦穿刺⁽¹⁷⁸⁾或鼻窦 X 光平片⁽¹⁷⁹⁾进行确认。尽管证据不足，但前倾时疼痛及上颌牙列疼痛，特别是在单侧时，GP 们多数考虑病情较重并需要使用抗生素⁽¹⁶⁷⁾。上颌部位牙痛的出现与急性细菌性鼻窦炎的出现呈正相关率可达到 2.0，可见该症状是最高预测因子之一⁽¹⁸⁴⁾。

ARS 可能会继发细菌感染，但是在大多数情况下，抗生素对 ARS 的病程影响很小。

4.5.3.2. 预测细菌性疾病的临床规则

许多研究试图合并症状和体征为临床医生提供诊断更严重疾病的预测方法，特别是细菌感染和对抗生素反应的可能性。最近的荟萃分析试图将所有这些研究结合起来⁽¹⁸⁴⁾。

但是，在这种荟萃分析中，选择正确的人群（社区医院患者具有至少 10 天的症状或在患病 5 天后出现 GP 认为需要使用抗生素的情况）以及金标准对预测非常重要。EPOS 小组于 2007 年决定基于（Lindback）⁽¹⁸⁶⁾的研究给出他们的建议，该研究选择了鼻窦 CT 扫描中有气液平面或总体高密度影作为社区医疗中医生怀疑 ARS 需要使用抗生素的金标准。我们不认为一般的 CT 扫描异常，或鼻窦 X 平片或超声检查的异常是好的金标准，我们也不认为那些到耳鼻喉科行上颌窦穿刺的患者是理想的人群。因此，我们决定坚持早期 EPOS 版本中提出的建议：五种症状至少有三点出现，包括分泌性状改变，严重的局部疼痛，发热，ESR / CRP 升高。我们期待进一步研究是建立在准确挑选人群观察后获得最佳临床预测指标。

4.5.3.3. 临床检查

前鼻镜

尽管经前鼻镜检查是一种非常有局限的观察，但应在社区医疗机构中进行，作为疑似 ARS 病例临床评估的一部分，因为它可能会发现支持性的证据，例如鼻腔炎症，黏膜水肿和脓性鼻涕，有时甚至可以发现未预计到的体征，例如息肉或解剖异常。

体温

发热 > 38°C 表示存在更严重的疾病，可能需要更积极的治疗，尤其是伴有更严重的症状。发热 > 38°C 与细菌培养阳性显著相关，主要是肺炎链球菌和流感嗜血杆菌，这可以通过鼻拭吸引或灌洗获得⁽¹⁸⁵⁾。

视诊和触诊鼻窦

急性鼻窦炎不一定会出现颌面部肿胀或充血，除非是牙源性的，这在诊断优势比为 0.97。有关局部压痛的数据尚无定论⁽¹⁸⁴⁾。

鼻内窥镜检查

鼻内窥镜检查常规的社区医疗机构不常用，不过在这些机构的 ARS 的临床诊断中也不需要。

C 反应蛋白（CRP）

CRP 是一种血液生物标记物（可以作为快速测定就近患者的检测试剂盒），并且在细菌感染中会升高。在呼吸道感染⁽¹⁸⁶⁾中已提倡使用它作为靶向细菌感染的辅助手段，从而限制了抗生素的滥用。较低或正常的 CRP 水平被认为细菌感染可能性较低且患者不太可能需要抗生素或从中获益。CRP 指导治疗已与减少抗生素使用相关联，而没有任何对预后对不良影响⁽¹⁸⁷⁾，CRP 水平与 CT 扫描变化⁽¹⁸⁸⁾显著相关，并且 CRP 升高预示着鼻窦穿刺或灌洗液细菌培养阳性^(185, 189)。

降钙素原

降钙素原也被认为是可能的血液生物标志物，用于提示更为严重的细菌感染，经研究发现可作为指导社区呼吸道感染开具抗生素处方的工具。最近的综述评估了两份使用降低降钙素原作为指导抗生素处方的两项随机对照试验（RCT）⁽¹⁹⁰⁾。这些研究确实显示减少抗生素处方对结果没有不利影响。

红细胞沉降率（ESR）和血浆粘度

ABRS 的炎症标志物，如 ESR 和血浆粘度升高，可能反映疾病的严重程度，并可能表明需要以与 CRP 类似的方式进行更积极的治疗。ESR 水平与 ARS 的 CT 变化相关⁽²⁵¹⁾，ESR 大于 10 时可预测窦腔积液水平或 CT 窦腔高密度影⁽¹⁹²⁾。升高的 ESR 预测鼻窦炎的阳性似然比为 2.61，而阴性似然比为 0.68⁽¹⁸⁷⁾，而较高的 ESR 水平则增加了鼻窦炎的可能性。在常规实践中，在诊断 ARS 时无需进行其它检查，例如影像学检查，微生物学和鼻腔一氧化氮测量。

4.5.3.4. 临床实践中 ARS 的鉴别诊断

ARS 的症状是非特异性的，可能与许多其它疾病重叠，应与之区别开来。

病毒性上呼吸道感染 (URTI)

普通感冒和自限性病毒性 URTI 的症状与病毒感染后 ARS 的症状重叠。实际上，大多数病毒感染后 ARS 发作都以病毒性 URTI 开始，但会出现疾病持续时间超过 10 天，或在 5 天后症状加重。最常见的感冒与鼻病毒感染有关，症状在三天内达到峰值⁽¹⁹¹⁾，并且大多数患者不需要寻求医疗服务。诊断是临床和支持性证据，对症治疗通常是唯一需要的干预措施。

变应性鼻炎 (AR)

AR 是一种普遍的全球性疾病，至少影响了 10-20% 的成年人口⁽¹⁹²⁾。AR 是非感染性鼻炎的最常见形式，并且与 IgE 介导的针对变应原的免疫反应有关。由于鼻腔黏膜与鼻窦是连续的，因此，鼻窦的充血可能会导致鼻窦炎，没有鼻炎就不存在，因此 AR 可能是变应性鼻窦炎的一部分，其症状与 ARS (和 CRS) 相似。AR 的症状包括流涕 (非化脓)，鼻塞，鼻痒和打喷嚏，这些症状可自发或通过治疗逆转。AR 被分为“间歇性”或“持续性”。暴露于特定的过敏原后间歇性鼻炎可能会突然发作，因此会引起 AR 和 ARS 的诊断混乱。季节性 AR 与各种各样的室外过敏原 (例如花粉或霉菌) 有关，突然暴露于此类空气过敏原或其它过敏原 (例如敏感人群中的猫和狗皮屑) 会导致症状的急性发作。AR 患者通常会有暴露于相同的过敏原导致类似的症状发作史，而这种发作有明显的季节特异性。非特异性刺激物，例如空气污染和病毒感染，可能会使 AR 患者的症状加重。

AR 与 ARS 的区别主要是基于过敏和特异性的既往病史，以及暴露于患者敏感的过敏原 (通常是空气过敏原)。眼部症状在 AR 中很常见，特别是对室外过敏原过敏的患者，但在 ARS 中不常见。AR 罕见粘性鼻分泌物，疼痛，无其它症状的鼻阻塞和失眠。AR 的诊断基于针对过敏原特异性 IgE 抗体皮肤检测 (皮肤点刺试验) 或血液 (特异性 IgE) 检测的结果，并且可以用于明确诊断，尤其是对于那些具有严重或持续症状的患者。

口腔疾病

患有牙周疾病的患者可能就诊于社区医院提出不确定的面部疼痛，伴或不伴发热和牙痛。缺乏其它与 ARS 相关的症状，如流涕，鼻粘性分泌物和嗅觉障碍，将使 ARS 不太可能被诊断，尽管在某些情况下可能会持续存在疑问。可能需要进行口腔科评估和牙片以明确诊断。口腔颌面疾病患者中 ARS 的发生频率更高且症状重叠⁽⁶¹⁾。

罕见疾病

面部疼痛综合症

多种症状可能会急性发作，并伴有面部疼痛和鼻部症状，包括偏头痛和丛集性头痛。面部疼痛的鉴别诊断在第 5.3.3 章中讨论。

血管炎

自身免疫性血管炎，例如肉芽肿合并多血管炎，嗜酸性肉芽肿合并血管炎或结节病，可能涉及鼻腔和鼻窦，在极少数情况下可能会出现急性症状。其它提示性症状的出现和非典型的临床过程可以提醒临床医生其它诊断。(请参阅第 8.7

章。)

急性侵袭性真菌性鼻窦炎

在免疫抑制的患者和 (控制不佳的) 糖尿病患者中，急性侵袭性真菌性鼻窦炎可能以与 ARS 类似的方式出现，但症状更严重而迅速^(193,194)。当怀疑该诊断时，考虑到诊断延迟会使预后恶化，因此需要采取更积极的诊断方法。(请参阅第 8.6 章。)

脑脊液漏

单侧水样涕不常见，应高度怀疑脑脊液漏⁽¹⁹⁵⁾。

4.5.3.5. 急性细菌性鼻窦炎并发症的预警信号

急性细菌性鼻窦炎的脓毒性并发症是一种潜在的医疗紧急情况，需要全科医生迅速识别并立即转诊至二级医疗机构进行评估 (4.7 章; 表 4.5.1)。观察性调查表明，这些并发症很少发生，且通常在疾病过程的早期发生，并且其预后不受初级诊疗中使用或不使用抗生素的影响^(13,175)。

急性鼻窦炎的并发症并不常见，但早期识别至关重要。它们发生在疾病的早期，社区医院医生需要警惕可疑的症状和体征。

4.5.4. 专科诊疗中急性鼻窦炎的诊断

尽管普通的急性鼻窦炎通常在社区医院医生处就诊，但在某些卫生系统中，患者可能会很快的问诊于专科医生，或者可能被提前转诊至专科医生评估，通常是鼻科医生或耳鼻喉科专科医生。通常可用上述的标准进行临床诊断，但是有时需要更详细的诊断研究。若出现表 4.5.1 中列出的任何症状，应立即转诊和/或住院治疗。这些检查包括鼻内镜检查和影像学检查 (请参阅第 5.3.4.1、5.3.4.3 节)。

4.5.5. 特定情况下的急性鼻窦炎诊断

4.5.5.1. 研究中的诊断

在研究中，可能需要更正式的诊断标准。在这种情况下，可能需要症状，影像学检查，查体结果和细菌培养标本 (从中鼻道或鼻窦穿刺获得)，以确认为研究方案中确定的诊断。所使用的诊断标准必须在研究中指定，以便不同研究间结果的比较。

4.5.5.2. 重症监护病房中的急性鼻窦炎诊断

急性细菌性鼻窦炎在重症监护病房中很常见 (风险因素包括鼻胃管，机械通气，防御机制失败和不同方向的仰卧姿势)，常伴有不良预后。败血症可能涉及多个鼻窦⁽¹⁹⁶⁾。因此，可能需要更积极的诊断过程，例如 CT 扫描以确诊⁽¹⁹⁷⁾，同时熟练的操作者能在保障安全的同时行鼻窦穿刺为确诊和指导治疗提供重要的微生物学信息⁽¹⁹⁶⁾。

4.5.5.3. 免疫抑制患者的 ARS 诊断

表 4.5.1.需要立即转诊/住院的 ARS 并发症的预警症状。

眶周水肿 / 瘀斑
眼球移位
复视
眼肌麻痹
视力下降
严重的单侧或双侧前额部疼痛
前额肿胀
脑膜炎体征
神经系统异常体征
意识障碍

免疫抑制的患者更易罹患急性细菌性鼻窦炎并发症，因此需要更积极的诊断方法。急性侵袭性真菌性鼻窦炎⁽²⁹⁰⁾是一种高死亡率和发病率的严重疾病，需要通过开放式或内窥镜鼻窦手术进行迅速的诊断和治疗（参见第 8.6 章）。诊断通常是组织病理学检查，因此应尽早进行内窥镜检查，如有怀疑，应开放式活检^(193,194)。

4.5.6. 结论

根据症状的持续时间和严重程度，急性鼻窦炎可分为病毒性感冒，病毒感染后 ARS 或急性细菌性鼻窦炎。最近有一些研究以症状为基础，但需要更多的研究以减少抗生素的不合理使用。

4.6. 急性鼻窦炎的临床治疗

4.6.1. 前言

如前所述，急性鼻窦炎分为急性病毒性鼻窦炎，病毒感染后 ARS 和急性细菌性鼻窦炎。有关定义，请参见第 2 章和第 3 章。

近年来，大量的系统评价和荟萃分析涵盖了急性病毒性鼻窦炎（通常称为普通感冒和/或上呼吸道感染）诊疗的重要部分。因此，本章简要概述了这些系统评价和荟萃分析。对于病毒感染后 ARS 和急性细菌性鼻窦炎，本章将进行新的系统评价和荟萃分析。

4.6.2. 急性病毒性鼻窦炎（普通感冒）的治疗

近年来，大量的系统评价和荟萃分析涵盖了急性病毒性

鼻窦炎治疗的重要部分。因此，本章包含对 2012 年后发布的系统评价和荟萃分析的简短概述。有关搜索的信息，请参阅第 11 章。

4.6.2.1. 抗生素类

11 项随机对照试验比较了多种抗生素与安慰剂在普通感冒患者中的疗效⁽¹⁹⁸⁾。接受抗生素治疗普通感冒的参与者在治愈率或症状持久性方面没有比安慰剂治疗更显著（风险比（RR）0.95，95%CI 0.59 至 1.51，（随机效应））。分析了 6 项试验，共纳入 1047 名参与者，抗生素组不良反应的 RR 为 1.8，95%CI 为 1.01 至 3.21（随机效应）。成年参与者的抗生素不良反应风险显著高于安慰剂组（RR 2.62，95%CI 1.32 至 5.18）（随机效应），而儿童风险不高（RR 0.91，95%CI 0.51 至 1.63）。在 4 项研究中，723 名患者的数据显示，与安慰剂相比，使用抗生素后发生持续性脓涕的 RR 为 0.73（95%CI 0.47 至 1.13）（随机效应）。在针对急性化脓性鼻窦炎的抗生素研究中，不良反应有所增加（RR 1.46，95%CI 1.10 至 1.94）。因此，作者指出，没有证据表明抗生素对儿童或成人的普通感冒或持续性急性化脓性鼻窦炎有益。有证据表明，成年人普通感冒时抗生素副作用更明显，所有人群急性化脓性鼻窦炎时使用抗生素副作用都更明显，故不建议在上述情况下将抗生素作为常规使用。

4.6.2.2. 鼻用糖皮质激素

鼻用糖皮质激素的抗炎作用可能对普通感冒有益。一篇 2013 年发表的 Cochrane 系统评价，比较鼻用糖皮质激素治疗和常规治疗在儿童和成人普通感冒症状缓解和改善差异。其中包括三项试验（共 353 名参与者）。两项试验将鼻用糖皮质激素与安慰剂比较，另外一项试验比较了鼻用糖皮质激素治疗与常规治疗。在两项安慰剂对照试验中，鼻用糖皮质激素对症状的持续时间或严重程度无明显益处。作者得出的结论是，当前证据尚不建议使用鼻用糖皮质激素来缓解普通感冒的症状⁽¹⁹⁹⁾。

4.6.2.3. 抗组胺药

为了评估抗组胺药对普通感冒的作用，Cochrane 评价的作者纳入了 18 项随机对照试验，其中 17 项出版物（一项是关于两项试验的出版物报告）报告了 4342 名参与者（其中 212 名是儿童）患有普通感冒，包括自然发生和实验诱发的感冒。与安慰剂相比，干预措施包括抗组胺药作为单一疗法。成人总体症状的严重程度在抗组胺药治疗时可短期获益：在治疗的第 1 天或第 2 天，45%对抗组胺药有益，而 38%对安慰剂有益（优势比（or）0.74,95%CI 0.60 至 0.92）。然而，在中期（3 至 4 天）至长期（6 至 10 天），抗组胺药和安慰剂之间没有差异。在评估鼻塞，鼻后滴漏和打喷嚏等个体症状时，与安慰剂相比，镇静抗组胺药有一些有益作用（例如第 3 天鼻后滴漏：平均差异（MD）-0.23,95%CI-0.39 至 -0.06，4 分或 5 分严重程度量表；第 3 天打喷嚏：MD-0.35,95%CI-0.49 至 -0.20，4 分严重程度量表），但这种影响在临床上并不明显。镇静抗组胺药更常报告镇静等不良事件，然而差异无统计学意义。只有两项试验包括儿童，但结果相互矛盾。作者得出结论，抗组胺药对成人总体症状的严重程度具有有限的短期（治疗的第 1 天和第 2 天）有益作用，但在中长期治疗中则无明显获益。对鼻塞，鼻后滴漏或打喷嚏等临床症状无显著影响⁽²⁰⁰⁾。

4.6.2.4 减充血剂

2016年 Deckx 等人发表了一篇关于局部和/或口服减充血剂单药治疗,在缓解成人和儿童感冒症状方面有效性及短期和长期安全性的 Cochrane 评价⁽²⁰¹⁾。作者纳入的 15 个试验包含 1838 名参与者。在 6 项研究的干预是单剂量,9 项研究中使用的是大剂量;其中 11 项研究使用口服减充血剂,4 项研究使用局部减充血剂;其中 9 项研究使用伪麻黄碱,另外 3 项研究使用羟甲唑啉;9 项研究将大剂量的局部或口服减充血剂与安慰剂比较。在最后一次给药约 3 小时后,治疗组的主观鼻塞缓解程度与安慰剂相比明显 (SMD 0.49,95%CI 0.07 至 0.92; $p=0.02$); 7 项研究报告不良事件 (6 例口服和 1 例局部减充血剂); 荟萃分析显示安慰剂组与治疗组相比,不良事件数量没有统计学差异。作者得出结论,目前的证据表明,大剂量的减充血剂可能使成人普通感冒鼻塞部分改善。由于使用局部鼻腔减充血剂的研究数量很少,他们无法对比得出口服与局部减充血剂有效性差异的结论。在短期内,减充血剂似乎不会增加成人副作用的风险。

4.6.2.5. 对乙酰氨基酚 (醋氨酚)

探究对乙酰氨基酚在随机对照试验中的作用

4.6.2.5. 扑热息痛 (对乙酰氨基酚)

为研究普通感冒治疗中,对乙酰氨基酚与安慰剂或不治疗的疗效差异,一项 Cochrane 系统评价分析纳入了 4 项对乙酰氨基酚的随机对照临床试验 (RCT),总共纳入了 758 名普通感冒患者⁽²⁰²⁾。其中两项研究表明,对乙酰氨基酚可以明显改善患者的鼻塞症状。其中一项研究表明,与安慰剂对比,对乙酰氨基酚治疗可以降低患者流涕症状的严重程度,但在打喷嚏和咳嗽症状方面与安慰剂无明显差异。其中两项研究表明,对乙酰氨基酚对咽痛或乏力感无明显作用。一些症状的改变在不同研究中存在差异。有两项研究表明,与安慰剂对比,对乙酰氨基酚可以明显改善头面部胀痛症状,但另一项研究则表明治疗组与安慰剂组无明显差异。4 项纳入的研究均未说明感冒症状的持续时间。其中两项研究报告了对乙酰氨基酚治疗有轻微的副作用。其中一项研究使用了对乙酰氨基酚和伪麻黄碱的治疗组合。作者认为对乙酰氨基酚可以改善患者的鼻塞症状,但对其它感冒症状 (包括咽痛、乏力、打喷嚏和咳嗽) 没有明显的治疗作用。

4.6.2.6. 非甾体抗炎药

非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 已被广泛用于治疗与普通感冒相关的疼痛和发热症状。2009 年一项 Cochrane 系统评价纳入了 9 项随机对照试验,描述了 37 组治疗方案对比: 6 组为 NSAIDs 与安慰剂对比, 3 组为 NSAIDs 与 NSAIDs 对比⁽²⁰³⁾, 共纳入 1064 名普通感冒的患者。作者发现, NSAIDs 不能明显降低总体的症状评分或缩短感冒的持续时间。然而, 尽管使用 NSAID 后咽喉不适无明显改善,但在镇痛作用方面 (头痛, 耳痛和肌肉和关节疼痛), NSAID 有明显的治疗作用, 且 NSAID 对乏力感有轻微的改善作用。NSAID 对寒战的作用在不同研究中结论不一致。在呼吸道症状方面, NSAID 可以显著降低喷嚏症状的评分,但对咳嗽和流涕症状无明显作用。研究没有发现使用 NSAID 会导致不良反应发生率增加。因此, 作者建议对于普通感冒引起的乏力和疼痛, 可以使用 NSAID 治疗。

4.6.2.7. 抗组胺药-减充血剂-镇痛药组合

一项 Cochrane 系统评价评估了抗组胺药-减充血剂-镇痛药组合在减少成人和儿童感冒持续时间和缓解症状方面的有效性, 总共纳入了 27 项临床试验 (共 5117 名患者)⁽²⁰⁴⁾, 其中: 14 项试验研究了抗组胺药和减充血剂组合; 2 项为抗组胺药和镇痛药组合; 6 项为镇痛药和减充血剂组合; 5 项为抗组胺药-镇痛药-减充血剂的组合。在 21 项试验中, 对照组是安慰剂, 在 6 项试验中是其它药物。这项系统评价指出, 抗组胺-镇痛药-减充血剂组合对成人和年龄较大的儿童具有治疗作用, 但使用时必须权衡疗效与不良反应的利弊。没有证据表明这一组合对幼儿有效。

4.6.2.8. 异丙托溴铵

一项 2013 年的 Cochrane 系统评价对比了异丙托溴铵与安慰剂或不治疗对儿童及成年普通感冒患者鼻塞和流涕的影响⁽²⁰⁵⁾, 总共纳入 7 项临床试验, 共 2144 名患者。其中 4 项研究 (1959 名患者) 探讨了流涕严重程度主观评分的改变。所有研究都指出异丙托溴铵治疗效果显著优于对照组。在鼻塞症状方面, 四项研究中, 治疗组与对照组间均无显著差异。有两项研究表明, 异丙托溴铵有助于改善患者对症状的总体评价。异丙托溴铵组的不良反应发生率更高, OR 2.09 (95%CI 1.40 至 3.11), 常见的不良反应包括: 鼻腔干燥、涕中带血和鼻出血。综合各项研究, 作者指出, 对于普通感冒患者, 异丙托溴铵可以显著改善流涕症状, 但对鼻塞症状无明显作用。与安慰剂组或者不治疗组相比, 异丙托溴铵组不良反应发生率更高, 不过, 这些不良反应通常容易耐受并具有自限性。

4.6.2.9. 盐水冲洗鼻腔

用盐水冲洗鼻腔是一种常见的上呼吸道感染 (辅助) 治疗方法。2015 年一项 Cochrane 系统评价纳入了 5 项随机对照临床试验, 总共 544 名儿童患者 (3 项研究) 和 205 名成年患者 (2 项研究)。所有纳入研究的治疗组都是盐水冲洗组, 对照组是常规治疗或其它鼻喷雾剂, 而不是安慰剂。纳入研究的结局指标差异较大, 无法进行汇总。大部分研究中, 盐水冲洗鼻腔与对照组之间没有明显差异。然而, 一项针对儿童的大型临床试验显示, 流涕症状评分 (MD-0.31, 95%CI -0.48 至 -0.14) 和鼻塞评分 (MD-0.33, 95%CI -0.47 至 -0.19) 在盐水冲洗后显著下降。该实验还指出, 盐水冲洗组减充血剂的使用明显减少。轻微的鼻部不适和/或鼻部刺激是少数患儿报告的唯一副作用。因此, 作者指出, 盐水冲洗鼻腔可能有助于缓解急性上呼吸道感染的症状⁽²⁰⁶⁾。

4.6.2.10. 蒸汽/加热加湿的空气

背景: 长期以来, 普通感冒患者倾向于使用加热、潮湿的空气来治疗感冒症状。他们认为蒸汽可以帮助鼻腔内堵塞的黏液更好地排出, 同时, 像在体外一样, 加热可以破坏感冒病毒。2017 年一项 Cochrane 系统评价分析了来自 5 篇文章中的 6 项临床试验, 总共纳入 387 名患者⁽²⁰⁷⁾。他们发现, 虽然固定效应分析显示蒸汽有治疗效果 (OR 0.30, 95%CI 0.16 至 0.56; 2 项研究, 共 149 名患者), 但随机效应分析显示治疗组和对照组间结果无显著差异 (OR 0.22, 95%CI 0.03 至 1.95), 因此不能认为加热、潮湿的空气对感冒症状有缓解作用。没有研究表明蒸汽会使感冒症状加重。在美国的一项研究表明, 使用加热、加湿的空气后, 鼻阻力增加,

但以色列早期的一项研究则显示出鼻阻力降低的结果。一项研究检测了鼻腔灌洗液中的脱落病毒量,发现治疗组和安慰剂组间无显著差异(OR 0.47,95%CI 0.04 至 5.19)。分析治疗的主观反应发现,认为蒸汽治疗后症状改善的患者数量与安慰剂组对比,没有明显的升高(OR 0.58,95%CI 0.28 至 1.18;共 2 项研究,纳入 124 名参与者)。加热、加湿空气对不同结局指标的作用具有明显的异质性,因此,作者认为证据的质量很低。一些研究报告了蒸汽治疗后,出现了轻微的不良事件(包括鼻部不适或鼻部刺激)。因此,作者指出,目前的证据并未显示使用加热、加湿空气对普通感冒有任何益处或危害。

4.6.2.11. 益生菌

一项 2015 年发表的 Cochrane 系统评价,评估了益生菌(任何特定菌株或剂量)与安慰剂对比,在所有年龄段人群中,预防急性上呼吸道感染的有效性和安全性⁽²⁰⁸⁾

作者纳入了 13 项随机对照试验,不过他们只能提取其中 12 项试验的数据进行 Meta 分析,总共纳入了 3720 名参与者,包括儿童、成人(年龄约 40 岁)和老年人。他们发现益生菌组的上呼吸道感染次数少于安慰剂组(至少一次发作:OR:0.53; 95%CI=0.37-0.76, $p<0.001$, 低质量证据;至少三次发作:OR:0.53; 95%CI=0.36-0.80, $p=0.002$, 低质量证据);且急性上呼吸道感染发作的平均持续时间缩短(MD:-1.89; 95%CI=-2.03 至 -1.75, $p<0.001$, 低质量证据);急性上呼吸道感染的抗生素处方比例降低(OR:0.65; 95%CI=0.45-0.94, 中等质量证据)以及感冒导致学校缺勤的比例降低(OR:0.10; 95%CI=0.02-0.47, 证据质量非常低)。益生菌组和安慰剂组在急性上呼吸道感染发病率(比率:0.83; 95%CI=0.66-1.05, $p=0.12$, 质量非常低的证据)和副作用(OR:0.88; 95%CI=0.65-1.19, $p=0.40$, 低质量证据)方面无明显差异。益生菌的副作用很小,以胃肠道症状最常见。因此,作者指出,益生菌在减少参与者急性上呼吸道感染发作的次数,缩短急性上呼吸道感染发作的平均持续时间,减少抗生素使用和感冒所致的学校缺勤率方面优于安慰剂。这表明益生菌组可能比安慰剂组更有益于预防急性上呼吸道感染。但是,纳入研究的证据质量都很低或非常低⁽²⁰⁸⁾。

4.6.2.12. 维生素 C

2013 年,一项 Cochrane 系统评价分析了维生素 C 对感冒的预防和治疗作用⁽²⁰⁹⁾,纳入了 29 项安慰剂对照试验,共 11306 名参与者,研究者使用 Meta 分析方法对这些参与者在研究期间服用维生素 C 的情况与发生感冒的情况进行了分析。在社区试验中,共纳入了 10708 名参与者,总体 RR 为 0.97 (95%CI 为 0.94 至 1.00)。其中 5 项试验纳入了 598 名马拉松运动员、滑雪者和士兵作为运动亚组,总体 RR 为 0.48 (95%CI 为 0.35 至 0.64)。31 项研究比较了常规使用维生素 C 对普通感冒持续时间的影响(总共 9745 次感冒发作)。在成人中,感冒的持续时间减少了 8% (3%至 12%),儿童减少了 14% (7%至 21%)。在儿童中,1-2 克/天的维生素 C 使感冒持续时间缩短了 18%。常规使用维生素 C 也降低了感冒的严重程度。7 项研究对比了维生素 C 的治疗效果(共 3249 次感冒发作)。在治疗性试验中,维生素 C 没有表现出对感冒持续时间或严重程度的一致性作用。因此,作者指出,服用维生素 C 不能降低一般人群的感冒发病率,常规摄入维生素 C 是不合理的,但对于需要短期剧烈运动的人群,维生素 C 可能有预防感冒的作用。常规摄入维生素 C 的试验表明,维生素 C 可以减少感冒的持续时间,但在治疗试验中却没有

表现出这种效果。鉴于维生素 C 在常规摄入实验中降低感冒严重性和减少感冒持续时间的作用具有一致性,且使用维生素 C 既安全又经济实惠,所以对于普通感冒患者,可以根据自身情况选择是否使用维生素 C。未来需要进一步的治疗性随机对照临床试验以证实维生素 C 的作用。

在 2018 年和 2019 年,4 项系统评价评估了维生素 C 对普通感冒的影响⁽²¹⁰⁻²¹³⁾。然而,这些系统评价都没有纳入比这项 Cochrane 系统评价更新的研究⁽²⁰⁹⁾。所以在此没有分析这几项系统评价。

4.6.2.13. 疫苗

一项 2017 年发表的 Cochrane 系统评价,评估了疫苗预防健康人群感冒的临床有效性和安全性⁽²¹⁴⁾。由于普通感冒病毒的抗原变异性大,且难以与其它病毒鉴别,所以普通感冒疫苗的研发一直很困难。因此,预防健康人群感冒的干预措施的有效性和安全性难以保障。

该评价仅包括一项可追溯到 20 世纪 60 年代的随机对照研究总体上存在偏见的风险很高。作者发现,与安慰剂相比,没有结论性的结果支持使用疫苗预防健康人的普通感冒。

4.6.2.14. 运动

2014 年, Lee 等人发表了系统综述和荟萃分析,以确定运动对预防普通感冒的影响⁽²¹⁵⁾。包括 4 项随机对照试验,共有 281 名参与者。运动对预防普通感冒的影响相对危险度(RR)为 0.73 (95% CI, 0.56 to 0.95; I(2) =7%)。运动组与对照组之间的平均患病天数的平均差值为 -3.50 (95% CI, -6.06 to -0.94; I(2) =93%)。作者得出结论为定期进行中等强度的锻炼可能对预防普通感冒有影响。

4.6.2.15. 紫锥菊制剂

为了评估与安慰剂相比紫锥菊制剂在预防和治疗感冒中是否有疗效和安全性的证据。Karsch-Volk 等人在 Cochrane 综述中纳入了 24 个双盲试验,共有 4631 名参与者,其中包括 33 种紫锥菊制剂和安慰剂的比较⁽²¹⁶⁾。有 13 项比较的 10 项试验研究了其预防感冒的效果,而有 20 项比较的 15 项试验研究了其治疗感冒的效果(1 项试验同时涉及预防和和治疗)。报告至少有一次感冒发作的患者人数在 12 项预防比较中没有发现统计学上的显著差异。然而,之后汇总其结果表明相对风险降低了 10%至 20%。在 7 个报告感冒持续时间数据的治疗试验中,只有 1 项显示紫锥花优于安慰剂。作者的结论是,紫锥菊产品并未显示出对感冒的益处,尽管某些紫锥菊产品的益处可能微弱;个别预防试验的结果始终显示出相关的趋势(如果结果无统计学差异),尽管潜在的影响是值得质疑的临床相关性。

4.6.2.16. 锌

归纳了 16 项治疗试验(1387 参与者)和 2 项预防试验(394 参与者)评估安慰剂对照试验中至少连续 5 天,或至少 5 个月使用锌(无论使用何种锌盐或配方),是否有效降低普通感冒症状的发生率、严重程度和缩短持续时间。锌的摄入与持续时间(天)显著减少有关(MD -1.03, 95% CI -1.72 至 -0.34) ($p=0.003$) ($I²</sup> 统计量 =89%) 而不是普通感冒症状的严重程度(MD -1.06, 95% CI -2.36 至 0.23) ($p=0.11$) ($I²</sup> 统计量 =84%)。治疗 7 天后有症状的参与者比例显著小于对照组(OR$$

0.45, 95% CI 0.20 至 1.00) ($p=0.05$), (I^2 统计量=75%)。使用锌组患感冒($p=0.006$), 学校缺勤($p=0.0003$), 抗生素处方 ($p<0.00001$) (IRR 0.64, 95% CI 0.47 至 0.88) (I^2 统计量 = 88%)的发生率较低。总体不良事件 (OR 1.58, 95% CI 1.19 至 2.09) ($p=0.002$), 不良口感 (OR 2.31, 95% CI 1.71 - 3.11) ($p<0.00001$) 和恶心 (OR 2.15, 95% CI 1.44 至 3.23) ($p=0.002$) 在锌组中更高。非常高的异质性意味者必须谨慎对待平均估计值。作者的结论: 在症状发作后 24 小时内服用锌可缩短健康人普通感冒症状的持续时间, 但由于数据的异质性, 需要谨慎考虑。由于锌制剂的配方已得到广泛研究, 并且在 ≥ 75 mg/天的剂量下, 感冒持续时间明显缩短, 对于那些考虑使用锌的人, 最好在整个感冒期间以该剂量使用锌。由于数据不足, 关于预防性补锌目前尚无确切的建议。当使用锌制剂 (不是糖浆或片剂) 时, 可能的好处必须与副作用 (尤其是不良的口感和恶心) 相平衡⁽²¹⁷⁾。基于相同的研究进行了其它荟萃分析。Hemila 等人的研究评估了普通感冒患者的过敏状况和其它特征是否改变了醋酸锌制剂的效果, 并得出结论, 由于醋酸锌制剂的效果在比较亚组之间是一致的, 因此总体效果评估似乎适用与广泛的普通感冒患者⁽²¹⁸⁾。Hemila 进一步比较了醋酸锌制剂和葡萄糖酸锌的功效, 并研究了这种效应的剂量依赖性, 并得出结论, 适当组成的葡萄糖酸锌制剂可能与醋酸锌制剂一样有效。此外, 他没有发现有证据表明锌剂量超过 100 毫克/天可能对普通感冒的疗效更高。最后, 同一组使用患者个人数据 (IPD) 的荟萃分析评估了醋酸锌制剂对感冒治愈率的影响, 发现感冒治愈率提高了 3 倍。从这些荟萃分析可以得出结论, 以锌醋酸锌制剂或葡萄糖酸锌制剂的形式、 ≥ 75 mg/天的剂量并在症状发作后 24 小时内服用, 可显著减少普通感冒的持续时间。建议在整个感冒期间考虑使用锌的病人以该剂量使用。关于预防性补锌, 由于数据不足目前尚无明确的建议。

4.6.2.17. 草药 (不含紫锥菊制剂)

目前尚无系统回顾来分析草药在普通感冒中的功效。Koch 等人最近的综述归纳了一些有病毒性鼻窦炎 (普通感冒)、病毒感染后 ARS 症状和体征的病人的研究, 可能还有一些包含 ABRs 病人的研究, 因此不能使用, 尽管大多数研究中排除了高烧和/或严重疾病⁽²²⁰⁾。已经有包括大量病人的研究对中草药治疗普通感冒的有效性进行了评估, 因此, 在这里做一个简短的总结。4 篇论著描述了 BNO1016 (仙璐贝) 在具有普通感冒症状的患者中的疗效⁽²²¹⁻²²⁴⁾。Jund 的两篇研究都是双盲安慰剂对照试验 (DBPCT), 2012 年论著中描述的研究也被收录在 2015 年论著中。BNO1016 是五种草药 (欧龙胆, 报春花, 酸模, 洋接骨木和马鞭草) 的提取物。具有抗菌和抗病毒活性。在两项双盲安慰剂对照试验中评估了该草药药物组合对 600 例病毒感染后 ARS 患者的疗效和耐受性。BNO1016 组的治疗反应在第 14 天显著提高, 并且鼻腔鼻窦结局测试-20, 主要症状评分, 流涕, 鼻后滴漏, 头痛和面部疼痛明显改善。两项试验均未报告严重不良事件。在一项对 64 名普通感冒的病人, 服用仙璐贝 8 天且未服用抗生素的研究中进行了评估⁽²²³⁾。仙璐贝组头痛持续时间缩短, 呼吸障碍, 鼻分泌物和嗅觉障碍改善, 更快的解决鼻内镜发现的临床问题。最后, 最近的一项研究在生理盐水和对症药物的基础上, 对 184 名 (平均年龄 8.4 (6-11) 岁) 的儿童服用仙璐贝糖浆每日 3 次进行评估⁽²²⁴⁾。治疗的前 10 天, 仙璐贝组的儿童对三种症状 (流涕, 面部疼痛和头痛) 的自我评估在第 5-8 天明显优于安慰剂组。医生们进行了类似的评估。

两项研究调查了桉叶素对 302 名具有病毒性鼻窦炎症状和体征病人的作用, 桉叶素是一种具有抗炎特性的桉树油提取物, 一项与安慰剂对比⁽²²⁵⁾, 另外一项与另一种草药配方对比⁽²²⁶⁾。两项研究均发现, 在治疗第 7 天后, 桉叶素组的症状评分, 个体症状评分和鼻镜结果对比对照组降低更明显。可以得出结论, 草药制剂 BNO1016, 可能还有桉叶素对普通感冒的症状有较大作用, 而且没有严重的不良事件。两项研究评估了穿心莲与安慰剂相比在减轻症状、体征的严重程度以及减少流行中的效果, 一项 158 个普通感冒病人服用穿心莲 SHA-10 提取物 (1200mg/天) 连续五天⁽²²⁷⁾和另外一项 200 个普通感冒病人服用 Kan Jang (穿心莲 SHA-10 的标准化提取物 85 毫克和刺胞肠球菌提取物 10 毫克) 4 片, 每天 3 次, 连续 5 天⁽²²⁸⁾。

两项研究中, 可以发现穿心莲组的症状程度与安慰剂相比均明显降低。没有发现或报告不良反应。最后, Hawking 等人发表了有关黑接木浆果 (黑接骨木) 可能用于普通感冒的系统评价。但是他们将三项针对流感患者的研究与一项针对普通感冒患者的研究相结合。评估普通感冒患者的研究未显示明显疗效⁽²²⁹⁾。

总而言之, 一些草药如 BNO1016, 桉油素和穿心莲 SHA-10 提取物对普通感冒症状有显著作用, 而没有重大不良事件。缺少正式的系统回顾。

4.6.2.18. 夫沙芬净

夫沙芬净具有抑菌活性, 并具有抗炎特性。Lund 等人描述了一项纳入 532 例病人且具有相同目标设计和剂量的三项随机双盲安慰剂对照平行研究的汇总分析⁽²³⁰⁾。治疗有反应的病人 (从第 0 天到第 4 天鼻症状评分改善的患者) 的百分比为: 夫沙芬净为 $61.5 \pm 2.9\%$, 而安慰剂为 $46.8 \pm 3.1\%$ ($p=0.009$), 夫沙芬净的优势比为 1.8 ($p=0.01$)。在第 4 天, 鼻症状评分分布显示夫沙芬净的优势比为 1.56 ($p=0.011$)。在早期接受治疗的病人中, 使用夫沙芬净的缓解率为 $65.9 \pm 4.1\%$, 而使用安慰剂的缓解率为 $38.3 \pm 4.0\%$, 使用夫沙芬净的 OR 为 3.08 ($p=0.033$)。

作者得出的结论是夫沙芬净是一种有效的普通感冒的药物, 尤其是在早期给药时。但使用夫沙芬净后发生了严重的过敏反应, 涉及支气管痉挛, 虽然很少见。 (<https://www.ema.europa.eu>)。因此, 该药物不再投放市场。

4.6.2.19. 顺势疗法

Hawke 等人的系统回顾旨在评估顺势疗法的口服制剂与安慰剂相比在预防和治疗儿童急性呼吸道感染方面与传统治疗相比的有效性和安全性⁽⁴⁰²⁾。对包括 1562 名儿童在内的 8 个 RCT 进行分析后, 作者认为顺势疗法产品与安慰剂相比对儿童的感染复发或治愈率没有显著的益处。暂无应用顺势疗法产品治疗成人呼吸道感染的相关研究。

4.6.2.20. 结论

近年来, 许多系统评价多数在 Corhrane 协作网评估了药物预防和治疗急性病毒性鼻窦炎 (普通感冒) 的疗效。这些综述的作者得出结论, 预防普通感冒方面, 益生菌在减少急性 URTI 发作的人数方面比安慰剂好, 而且中等强度的锻炼也可能对预防普通感冒有影响。

维生素 C 补充剂未能减少普通人群的感冒发生率, 这表明常规维生素 C 补充是不合理的, 但是维生素 C 可能

对短暂剧烈运动的人有用。最后，没有结论性的结果支持使用疫苗与安慰剂相比可以预防健康人的普通感冒。

对于病毒感染后 ARS 的治疗，这些综述的作者得出结论，没有证据表明抗生素治疗儿童及成年人普通感冒和急性化脓性鼻窦炎时可获益，且对普通感冒的成人会出现明显的副作用。尽管有证据表明鼻用糖皮质激素治疗没有明显的不良反应，但也得出结论，当前证据不支持使用鼻用糖皮质激素缓解普通感冒症状。有一些低/非常低质量的证据表明，益生菌在降低急性 URTI 发作的平均持续时间，抗生素使用和与感冒相关的学校缺勤方面比安慰剂组更好。可以得出结论，对于缓解症状的药物，抗组胺药对成人总体症状的严重程度具有有限的短期（治疗的第一天和第二天）有益作用，但在中长期内没有。加大剂量的减充血剂可能对成人普通感冒的鼻塞主观测量有较少积极的影响，对鼻塞，流涕或打喷嚏没有显著临床意义，但不会增加成人短期内发生不良事件的风险。此外，结论显示对乙酰氨基酚可能有助于缓解鼻塞和流涕，但似乎并未改善其它一些感冒症状（包括咽痛，全身不适，打喷嚏和咳嗽），NSAIDs 可以缓解普通感冒引起的不适或疼痛，建议抗组胺药，止痛药和充血药联合在成人和年长的儿童中应用并具有普遍的益处。但是必须权衡这些好处和不利影响的风险。作者还得出结论，异丙托溴铵可能有效改善普通感冒患者的流涕，但对鼻塞没有影响。与安慰剂或无治疗相比，异丙托溴铵的使用与更多的副作用有关，尽管这些副作用似乎具有良好的耐受性和自我限制。

在补充材料中同时还能得出结论：维生素 C 对感冒的持续时间和严重程度有着一致的效果，并且成本低和安全性高，对于普通感冒患者而言，值得单独测试治疗性维生素 C 是否对他们有益。锌也是如此，以醋酸锌或葡萄糖酸锌制剂形式服用， ≥ 75 毫克/天，并且在症状发作后 24 小时内服用可显著减少普通感冒的持续时间。使用锌制剂时，可能的好处须与副作用相权衡，尤其是不良口感和恶心。与鼻腔雾化相比，鼻腔生理盐水冲洗对缓解急性上呼吸道感染的症状可能有效，而雾化可能对普通感冒没有任何益处或害处。最后，已经得出的结论是紫锥菊产品对治疗感冒无益，尽管某些紫锥菊产品可能有较弱的作用。而一些草药如 BN1016，桉油素和穿心莲 SHA-10 提取物似乎对普通感冒的症状有较大疗效，并且没有大的不良反应。

4.6.3. 口服抗生素——短疗程

4.6.3.1. 成人急性细菌性鼻窦炎 (ABRS) 短期口服抗生素

4.6.3.1.1. 证据摘要

ABRS 里包含了小部分急性鼻窦炎 (ARS) 患者。ABRS 符合 ≥ 3 个以下标准：鼻腔分泌物颜色改变，剧烈的面部疼痛（单侧常见），高烧 ($> 38^{\circ}\text{C}$)，症状加重或 ESR / CRP 升高。人们认为抗生素至少对部分 ABRS 患者有用，但病人选择不当会增加不必要的抗生素耐药性风险。有必要在符合 ABRS 标准的患者中评估抗生素的疗效。在本节中，我们评估了将抗生素与安慰剂对照用于治疗急性细菌性鼻窦炎的研究。纳入的研究对象为成年人和青少年 (12 岁及以上)，其症状符合急性细菌性鼻窦炎标准的研究。排除没有安慰剂对照、研究对象为儿童 (12 岁以下)、患有其它呼吸道感染（例如中耳炎，扁桃体炎或咽炎）或研究对象症状持续超过 12 周的研究。且仅考虑随机对照试验。评估的结果是在治疗期间或治疗结束时达到治愈或改善的百分比。这篇文章包含了三项研究⁽²³²⁻²³⁴⁾，两项双盲安慰剂对照随机试验^(232, 233)和一项开放标记随机试验⁽²³⁴⁾（表 4.6.1.）。

所有研究对象都有 ABRS 症状和/或体征。Lindback 等人⁽²³²⁾招募的研究对象具有 ABRS 症状和 CT 检查异常的表现（任何鼻窦内混浊的密度影或有液平面）。出现以下每种症状评分各为 1 分：症状持续时间超过首次就诊前 7 天，单侧面部疼痛，上牙疼痛，前倾时疼痛加重，疾病分两个阶段，流涕，鼻塞，鼻窦疼痛，不适，发烧（高于 38°C ）和嗅觉减退或丧失，出现化脓性分泌物时额外加 2 分，严重程度最高患者评分为 13 分。这项研究对象的严重程度评分在 7.8 至 8.8 分之间，这意味着他们至少有评估的 11 种症状中的 6 种，因此符合 ABRS 的诊断标准。Hadley 等人⁽²³³⁾报道的研究里包含通过临床症状诊断的成人鼻窦炎[两个主要症状（脓性鼻分泌物和单侧面部疼痛或颧骨压痛），或一个主要症状和一个次要症状（前额头痛或发烧 $> 37.5^{\circ}\text{C}$ 腋温）]持续 7 天至 28 天，并且鼻窦 X 线检查存在气液平面和/或混浊的表现，并且鼻窦穿刺细菌培养阳性。

Høsoien 等人⁽²³⁴⁾报道的研究对象包括面部疼痛，脓性分泌物，首次改善 10 天内症状加重和嗜中性粒细胞增多症。使用了三种不同类型的抗生素（莫西沙星 400mg/d⁽²³³⁾，青霉素 V 1320mg Tid⁽²³²⁾和阿莫西林 500mg Tid⁽²³²⁾，疗程 5 到 10 天。两项研究使用了匹配的安慰剂，还有一项研究使用了超声治疗作为对比⁽²³⁴⁾。治愈的定义是治疗结束后不需要进一步干预的体征或症状缓解⁽²³³⁾，或自我评价感觉恢复或好转⁽²³²⁾。好转定义为治疗期间临床症状在改善。Hadley 等人⁽²³³⁾报道的研究并未提出抗生素和安慰剂之间在改善或治愈方面有任何差异，而 Lindback 等人⁽²³²⁾报告了抗生素组的改善或治愈率明显更高。Høsoien 等人⁽²³⁴⁾将抗生素与超声治疗进行了比较，发现两组之间疼痛减轻的差异很小或没有差异。虽然这项研究报告超声组在第 4 天的疼痛评分下降幅度更大，两组之间的疼痛减轻的差异很小 (1.5/10)。两项研究可以合并成一项荟萃分析。在 Lindback 等人的研究中分别评估和评价了两种抗生素⁽²³²⁾。在治疗完成后（第 6 至 10 天），抗生素组（3 项研究，共 289 名患者）显示出比安慰剂组更高的治愈率 (RR 1.3695% CI 1.16-1.59, I² = 23%) (图 4.6.1.)。与安慰剂组相比，抗生素组（三项研究，289 例患者）在治疗的第三天症状改善的患者也更多 (RR 1.68 95% CI 1.04-2.71, I² = 84%) (图 4.6.2.)。

4.6.3.1.2. 结论

抗生素对有 ABRS 症状和体征的患者有效。从有限的的数据（两项研究与一项研究相比）看来，特别是阿莫西林/青霉素 (β -内酰胺类) 是有效的，而莫西沙星（氟喹诺酮类）则无效。 β -内酰胺类药物的疗效在第三天就很明显了，患者有更明显的症状改善，并且在治疗完成后获得更高的治愈率。然而，对于那些患有 ABRS 的患者，需要仔细选择，以避免不必要地抗生素使用及其副作用。

4.6.3.2. 儿童急性细菌性鼻窦炎 (ABRS) 短疗程口服抗生素

4.6.3.2.1. 证据摘要

纳入症状符合 ABRS 标准的儿童 (12 岁以下) 的研究。仅考虑随机对照试验。评估的标准是在治疗期间或治疗结束时达到治愈或改善的百分比。其中包括了两个小型双盲安慰剂随机对照试验。两项研究均至少部分涉及具有 ABRS 症状和体征的儿童（表 4.6.2.）

Wald 等人的研究⁽²³⁵⁾包括 56 名 1 至 10 岁（平均 5 岁）的 ARS 儿童，其中包括以下三种特征之一（症状持续 > 10 天，第 5 天后症状急剧加重，或伴发烧 ≥ 38.8 摄氏度并且连续三天有脓性分泌物的严重症状）。24 名 (43%) 儿童为轻度，

而其余 32 名 (57%) 儿童为重症。入组儿童被随机分配接受阿莫西林 (90mg/kg) 和克拉维酸钾 (6.4mg/kg) 或安慰剂。根据评分规则, 儿童的状况分为治愈, 改善或无效。在 28 名接受抗生素的儿童中, 有 14 名 (50%) 治愈, 有 4 名 (14%) 得到了改善, 有 4 名 (14%) 治疗无效, 有 6 名 (21%) 退出治疗。在 28 名接受安慰剂的儿童中, 4 名 (14%) 已治愈, 5 名 (18%) 得到改善, 而 19 名 (68%) 治疗无效。与接受安慰剂的儿童相比, 接受抗生素的儿童治愈的可能性更高 (50% Vs 14%), 治疗失败的可能性较小 (14% Vs 68%)。轻症和重症患者之间没有区分。据报道, 有 44% 的接受抗生素的儿童发生不良事件, 而有 14% 的接受安慰剂的儿童也发生不良事件 ($p=0.014$)。最常见的不良事件是腹泻, 通常是自限性的。

Ragab 报道的研究⁽²³⁶⁾包括 53 例有 URTI 症状 > 10 天且 < 28 天的儿童 (< 12 岁, 平均 5 岁), 至少有 3 个症状/体征指向 ABRS [流涕 (单侧为主) 和中鼻道脓性分泌物, 严重的局部疼痛 (单侧为主), 发烧 (> 38.8°C) 和症状加重], 用双盲安慰剂对照随机试验将 100 mg/kg/d 的阿莫西林组与安慰剂组进行比较。所有患者均采用生理盐水鼻腔冲洗。阿莫西林组的临床治愈率为 83.9%, 而安慰剂组为 71% ($p=0.22$)。两组鼻腔症状评分无显著差异, 总症状评分在第 7 天 ($p=0.09$ 和 0.65) 和第 14 天 ($p=0.29$ 和 0.14) 有所改善, 并且治疗两周后的平均总 PRQLQ 值 ($p=0.06$) 也有改善。安慰剂和生理盐水组比阿莫西林和鼻腔生理盐水灌洗组 ($p=0.005$) 的不良反应更少。

这些研究可以合并为考虑 14 天治愈的荟萃分析。尽管两项研究均偏向使用抗生素, 但与安慰剂相比无显著差异 (RR 1.45 95% CI 0.83-2.53, $p=0.19$, 2RCT, $n=118$, $I^2=66\%$) (图 4.6.4)。采用抗生素治疗的患者发生的不良反应要比安慰剂组要多 (RR 2.50 95% CI 1.43-4.37, $p=0.001$, 2 RCT, $n=118$, $I^2=0\%$) (图 4.6.5)。

4.6.3.2.2. 结论

关于抗生素对儿童 ABRS 症状的治愈/改善作用的数据非常有限。在仅有的两项数量有限的研究中没有显示出抗生素组与安慰剂组相比有显著差异, 但确实发现了更高的不良事件发生率, 因此需要进行更大规模的试验来解释儿童的这一结果与成人 (已被证实抗生素对成人 ABRS 有效) 之间的区别。抗生素使用的系统评价或荟萃分析需要仔细考虑针对不同细菌分子机制使用不同类别的抗生素, 与不同的生物制剂如何针对不同的宿主分子机制类似 (图 4.6.6)。

4.6.3.3. 成人病毒感染后 ARS 短疗程口服抗生素

4.6.3.3.1. 证据摘要

病毒感染后 ARS 定义为具有急性鼻窦炎 (ARS) 症状持续超过 10 天或在 5 天后加重⁽²³¹⁾。本部分旨在评估在病毒感染后 ARS 中抗生素的疗效。纳入的研究对象包括 ARS 症状至少持续 5 天但少于 12 周的成人 (不包括慢性鼻窦炎)。仅包括双盲安慰剂对照的随机试验。

排除研究对象符合急性细菌性鼻窦炎 (ABRS) 的标准, 或超过 20% 的研究对象症状少于 5 天的研究。最短 5 天的时间用来排除普通感冒。排除没有安慰剂对照, 涉及儿童 (12 岁以下) 或患有其它呼吸道感染 (例如中耳炎, 扁桃体炎, 咽炎) 的研究。评估的主要结果是获得治愈的人数, 治愈的

定义为临床症状消失或症状明显改善且不需要进一步干预。评估的次要结果是治愈天数和不良反应。

共纳入 7 项研究⁽²³⁷⁻²⁴³⁾ (表 4.6.1)。大多数研究评估了阿莫西林的疗效^(237-239, 241, 243), 另外有三项研究分别评估了青霉素 V⁽²⁴¹⁾, 强力霉素⁽²⁴²⁾ 或阿奇霉素⁽²⁴⁰⁾ 的疗效。除了阿奇霉素 (三天) 外, 其它抗生素服用 7 到 10 天⁽²⁴⁰⁾。所有参与者都有急性鼻窦炎的的症状, 至少满足 EPOS 标准持续 5 天。有三项研究对象在随机分组之前必须至少持续 7 天有症状⁽²³⁷⁻²³⁹⁾, 而另一项研究则需要 10 天⁽²⁴⁰⁾。Lindback 等人的研究⁽²⁴¹⁾没有明确招募参与者之前症状的持续时间, 但随机分配后参与者的中位病程为治疗后 10 到 13.5 天, 表明为病毒性 ARS。

Garbutt 等人报道抗生素组在治疗第 7 天的症状改善比安慰剂组更高。但是, 这种差异在第 10 天完成治疗时并不显著。Haye 等人⁽²⁴⁰⁾ 评估阿奇霉素治疗了三天的效果, 并报告在抗生素组中的第 10-12 天有更多的症状改善。但是, 在第 3 天或第 28 天没有发现这种差异。其它五项研究^(238, 239, 241-243)在任何时间点上两组之间在症状改善或治愈率上均未发现差异。

除一项研究外, 所有研究都可以合并到荟萃分析中, 以确定第 10-14 天的治愈率 (7 项研究中的 931 名患者)^(237, 239-243)。在第 10-14 天使用抗生素与更高的治愈率无关 (RR 1.06 95% CI 0.98-1.14, $I^2=0\%$) (图 4.6.7)。

有三项研究^(239, 241, 243)报道了治疗后达到治愈所需的天数。只有 Merenstein 等人⁽²³⁹⁾报道了抗生素组治愈更早 (中位数: 8 天 Vs 12 天, $p=0.04$)。其它两项研究均未报道抗生素与安慰剂组之间存在治愈天数的显著差异^(241, 243)。

可以汇总包括 233 个病例的 2 项研究, 评估获得治愈的天数。病毒感染后 ARS 抗生素的使用与早期治愈无相关 (SMD -0.43, 95% CI -1.02—0.16, $I^2=73\%$) (图 4.6.8)。

在 4 项研究中, 在治疗的第 3 天评估症状的改善。定义为症状完全/部分消失⁽²⁴⁰⁾, 患者自我感觉症状减轻/没有症状⁽²³⁷⁾, 在治疗的第 3 天没有不适⁽²⁴¹⁾, 或在治疗的第 3 天没有治疗失败 (症状加重或症状没有减轻)⁽²³⁹⁾。可以汇总包括 907 个病例的 4 项研究, 评估治疗的第 3-4 天的改善情况^(237, 238, 240, 241)。与安慰剂相比, 在治疗的第 3-4 天使用抗生素组可见更明显的症状减轻的趋势, 但没有达到明显的统计学差异 (RR 1.06, 95% CI 1.00-1.12, $I^2=0\%$) (图 4.6.9)。

有 5 项研究⁽²³⁷⁻²⁴¹⁾使用病人自评的临床结局量表, 例如 SNOT-16⁽²³⁷⁾, 问卷或症状评分⁽²³⁸⁻²⁴¹⁾来记录鼻部症状的严重程度, 这些指标可以是每天在日记中记录的, 也可以是在基线检查和随访时记录的。Garbutt 等人发现在治疗的第 7 天, 抗生素组的 SNOT-16 得分较低, 但在治疗结束后差异并不显著。那些评估鼻窦炎症状^(238, 239, 241, 243)的研究评估了常见的鼻部症状, 例如鼻漏, 鼻塞, 面部疼痛和不适。这些症状要么在视觉模拟量表上评分, 要么在序数量表上评分。抗生素组和安慰剂组的症状评分的总体变化平均值与基线水平相比^(238, 241)没有差异。抗生素组和安慰剂组之间的个体症状评分的平均值也没有差异^(239, 241)。数据无法合并到荟萃分析中。这表明使用抗生素并不能显著减轻病毒感染后 ARS 的症状负担。

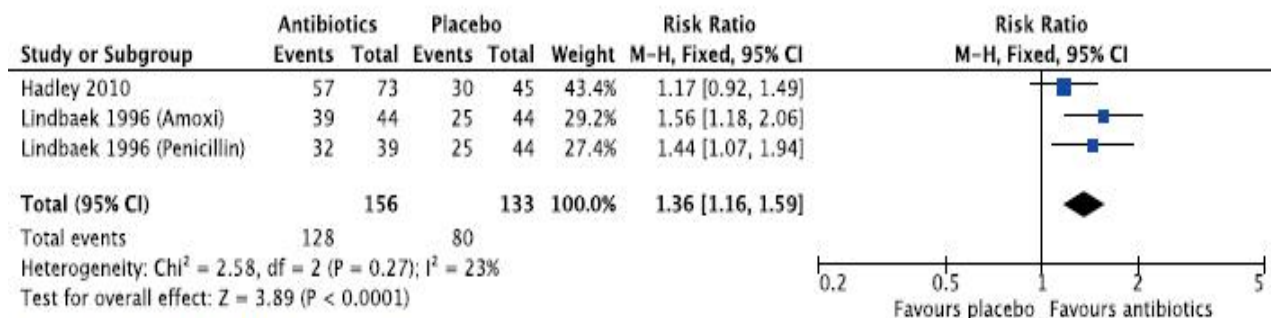
最后, 尽管存在明显的异质性, 但与安慰剂组相比, 抗生素组的不良事件要多得多 (1341 名患者, RR 1.77 95% CI 1.06-1.54, $I^2=79\%$) (图 4.6.10)。

表 4.6.1. 抗生素与安慰剂在病毒感染后 ARS 疗效对比

研究	方法	参与者	干预	结局指标	结果
Garbutt 2012 ⁽⁵⁾	DBPCRT	成人上颌窦疼痛/压痛, 脓性分泌物和鼻窦炎症状 7-28 天后没有改善/加重	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林1500毫克, 一日3次, 持续10天(n=85) 安慰剂(n=81) 	<ul style="list-style-type: none"> 第3, 7, 10和28天的组间平均差异 (SNOT-16) 第 3, 7, 10, 28天症状改善或治愈 日常生活受影响的天数 第28天复发或再发 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-16评分在抗生素组第7天较低, 但在第3天和第28天无差异 抗生素组第7天症状有所改善的病人更多, 但第3、10或28天无改善 其它结果无差异
Meltzer 2005 ⁽⁶⁾	DBPCRT	成人 (≥12 岁), 临床诊断为急性鼻窦炎 (7-28 天)	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林500mg, 每日3次, 持续 10 天(n=251) 安慰剂(n=252) MFNS 200毫克, 1次/天与安慰剂喷雾/晚(n=243) MFNS 200毫克, 2次/天(n=235) 	<ul style="list-style-type: none"> 平均症状评分/天 (2-5) 第 15 天的总体反应 治疗期间的治疗失败 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> 抗生素组和安慰剂组症状评分无差异 总体反应无差异 治疗失败率 抗生素组为7.2% 而安慰剂组为 10.7% 不良反应无差异
Merenstein 2005 ⁽⁷⁾	DBPCRT	成人 (18 岁) 至少有 1 项鼻窦炎症状 (脓性 d/c, 面部疼痛, 鼻腔积脓) 至少持续 7 天	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林1 克, 每日2次共 10 天(n=67) 安慰剂 每日2次, 持续10 天 (n=68) 	<ul style="list-style-type: none"> 第14天病人症状改善的情况 第3, 7, 14天的Likert不适量表 改善的天数 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> 第14天改善无明显差异 第3, 7, 14天Likert评分无差异 抗生素组症状改善更早 (8.1 vs. 10.7 天)
Haye 1998 ⁽⁸⁾	DBPCRT	成人 (28-70 岁), 全科医生问诊, 化脓性鼻分泌物 (10-30 天) 和上颌窦疼痛/压痛	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林500毫克, 每天1次, 连续 3 天(n=87) 安慰剂 (n=82) 	<ul style="list-style-type: none"> 第3-5, 10-12, 23-27天的症状改善和治愈率 第27天复发 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> 第 23-27 天, 总的治愈率或改善率无差异, 但在 10-12 天, 抗生素治疗组改善的患者更多 复发无差异 不良反应无差异
Lindback 1998 ⁽⁹⁾	DBPCRT	成人临床诊断为急性鼻窦炎和 CT 扫描黏膜增厚 (≥5mm) (排除不透明) (疾病平均中位时间为 10-13 天)	<ul style="list-style-type: none"> 青霉素V 1,320 毫克 每天 3 次, 持续 10 天(n=20) 阿莫西林500毫克 每天 3 次, 持续 10 天(n=22) 安慰剂(n=21) 	<ul style="list-style-type: none"> 在第10天恢复或好转的病人数量 鼻窦症状在第 10 天的平均 VAS 评分 疾病病程 	<ul style="list-style-type: none"> 在第10天恢复或好转的两组数量无差异 鼻窦症状在第10天的平均 VAS 评分无差异 疾病病程无差异
Stalman 1997 ⁽¹⁰⁾	DBPCRT	成年人 (15 岁) 有 URTI 症状至少 5 天。3 种症状中有 2 种出现 (普通感冒, 脓性分泌物, 上颌窦疼痛)	<ul style="list-style-type: none"> 强力霉素100毫克 每天 3 次, 持续 10 天(n=98) 安慰剂(n=94) 	<ul style="list-style-type: none"> 治愈的天数 第10, 42天治愈和改善的情况 副作用 	<ul style="list-style-type: none"> 恢复的时间无差异 第10, 42天治愈和改善的人数无差异 抗生素组17例和安慰剂组2例报道了副作用
Van Buchem 1997 ⁽¹¹⁾	DBPCRT	上颌窦炎患者 (普通感冒伴疾病的急性发作, 头痛, 鼻塞, 流涕和上颌窦叩痛), 并且在影像学表现异常 (黏膜厚度 > 5mm, 气液平面, 浑浊影)	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林750毫克 每天 3 次, 持续 7 天(n=108) 安慰剂 (n=106) 	<ul style="list-style-type: none"> 2 周时的治愈率和症状改善 2周时症状评分变化的均值(1-5) 2周影像学是否 正常 1年后复发 副作用 	<ul style="list-style-type: none"> 2周时的治愈率无差异 2周时症状评分 (1-5) 无差异 2周影像学两组间相似 <ul style="list-style-type: none"> 抗生素组副作用更多 1年后复发率无差别

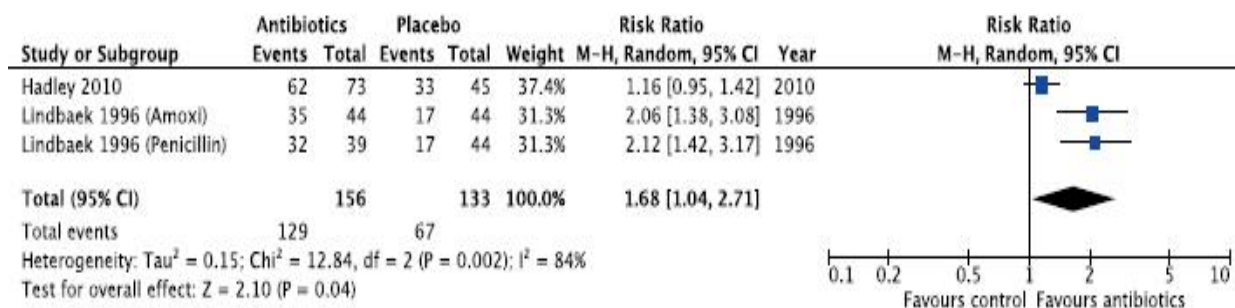
DBPCRT, 双盲安慰剂对照随机试验; y, 年; GP, 全科医生; CT, 计算机断层扫描; URTI, 上呼吸道感染; MFNS, 糠酸莫米松鼻喷雾剂; VAS, 视觉模拟量表; SNOT-16, 鼻腔鼻窦结局测试-16。

图 4.6.1. 成人急性细菌性鼻窦炎患者在使用抗生素与安慰剂完成后 (第 6-10 天) 的森林图。



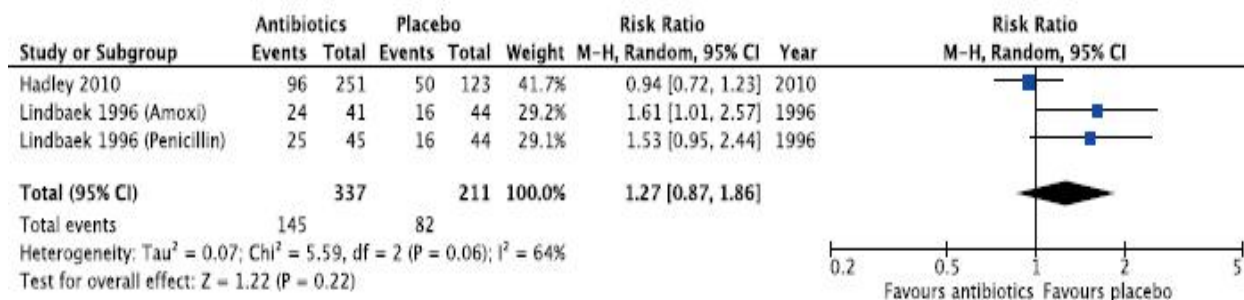
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.2. 抗生素与安慰剂作用的森林图, 评估成人急性细菌性鼻窦炎患者治疗后第 3 天的改善情况



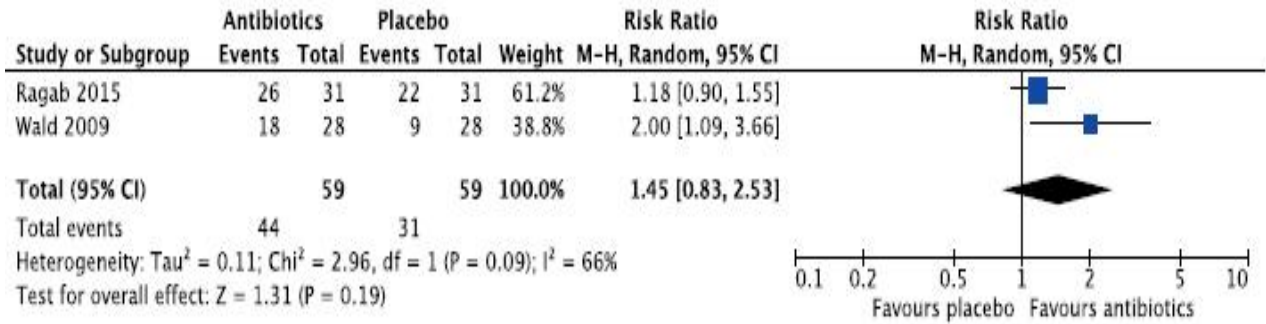
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.3. 成人急性细菌性鼻窦炎患者在治疗中抗生素组与安慰剂组出现不良反应的森林图



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.4. 抗生素与安慰剂对急性细菌性鼻窦炎患儿干预完成后（第 14 天）症状改善的森林图



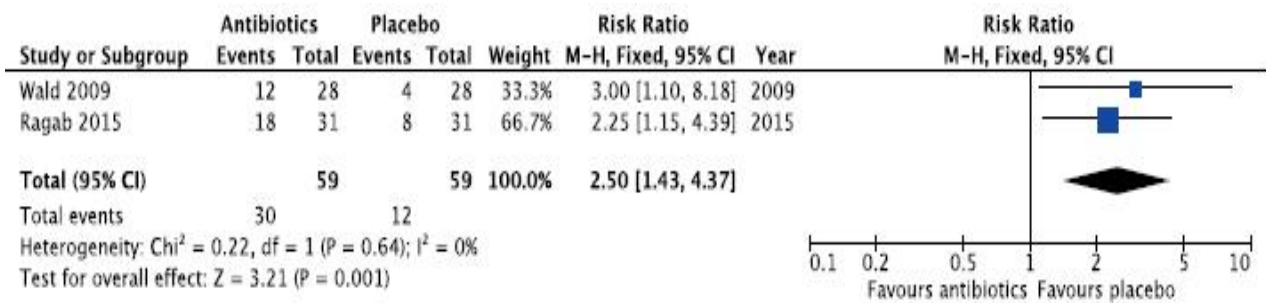
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

表 4.6.2. 抗生素在儿童急性细菌性鼻窦炎的双盲安慰剂对照随机试验

研究	方法	参与者	干预	结局指标	结果
Ragab 2015 ⁽²³⁶⁾	DBPCRT	<ul style="list-style-type: none"> 儿童 (<12y, 平均 5岁) 伴有 URTI 症状 10-28 天 至少有 3 种以下症状/体征 (流涕 (单侧为主) 和中鼻道可见脓性分泌物 严重的局部疼痛 (单侧为主) 发烧 (>38.8°C) 症状加重 	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林 100 mg/kg/天 每日 3 次, 伴鼻腔冲洗 (n=41) 安慰剂伴鼻腔冲洗 (n=43) 	<ul style="list-style-type: none"> 第 14 天临床治愈 0-7 天, 第 7 天总鼻腔症状评分 (TNSS) 的均值 PRQOL 评分 中性粒细胞计数 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> 临床治愈无差异 TNSS 无差别 PRQOL 评分在第 7, 14 天无差别 第 7, 14 天中性粒细胞无差别 抗生素组发生不良反应更多
Wald 2009 ⁽²³⁵⁾	DBPCRT	<ul style="list-style-type: none"> 儿童 1 - 10y (平均 5y) (n=56, 评估 50) 临床表现为 ABRS. 3 种特征之一 (持续症状 > 10 天, 5 天后症状急性加重, 症状严重伴发热 $\geq 38.8^\circ\text{C}$ 和连续 3 天的脓性分泌).. 	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林 (90 mg/kg) 和克拉维酸钾 (6.4 mg/kg) (n=22) (服用多少天不清楚) 安慰剂 (n=28) 	<ul style="list-style-type: none"> 第 14 天治愈 (临床严重程度评分 < 2) 第 14 天改善 (评分下降至少 50%) 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> 儿童接受抗生素治疗更可能被治愈 (50% vs. 14%, $p=0.01$) 抗生素组发生不良反应更多

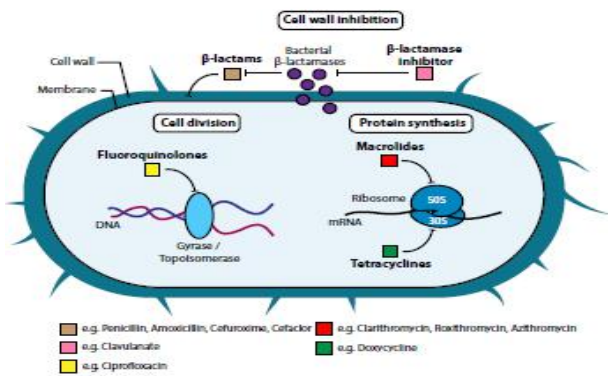
ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; DBPCRT, 双盲安慰剂对照随机试验 PRQOL, 病人生活质量评价; TNSS, 总鼻部症状评分; y, 岁

图 4.6.5. 关于儿童急性细菌性鼻窦炎在治疗期间的使用抗生素和安慰剂不良反应的森林图



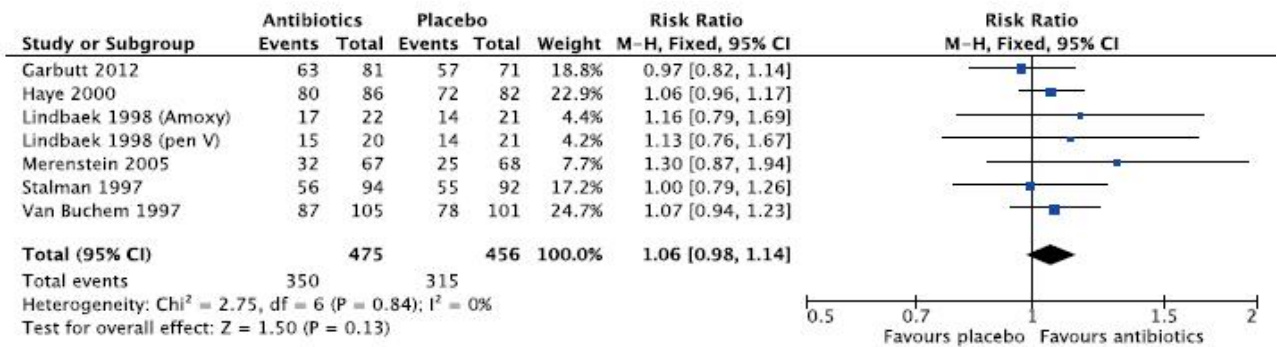
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.6. 抗生素分类及其分子机制



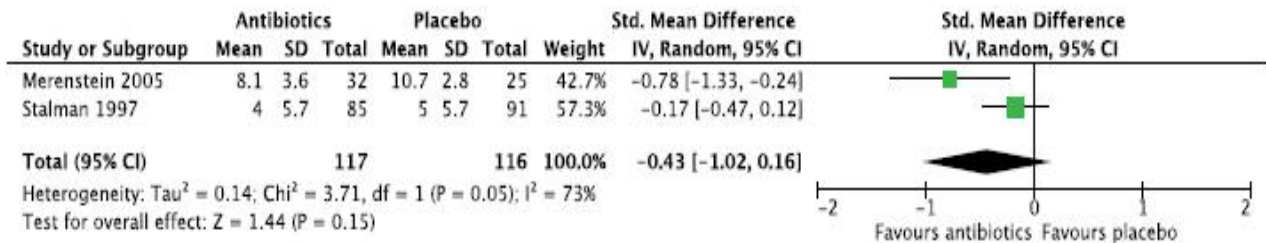
β -内酰胺（例如青霉素，阿莫西林，头孢呋辛，头孢克洛）靶向肽聚糖在细胞壁中交联。 β -内酰胺酶抑制剂（例如克拉维酸盐）靶向可分解 β -内酰胺抗生素的细菌 β -内酰胺酶。氟喹诺酮类药物（例如环丙沙星）靶向 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV，从而阻止 DNA 分离和细胞分裂。四环素（例如强力霉素）靶向 30s 核糖体提交，从而阻止蛋白质合成。同样，大环内酯类药物（例如克林霉素、罗红霉素、阿奇霉素）靶向 50s 核糖体呈递，从而阻断了蛋白质的合成者

图 4.6.7. 成人病毒感染后 ARS 患者在抗生素与安慰剂干预完成后（第 10-14 天）的治愈率森林图



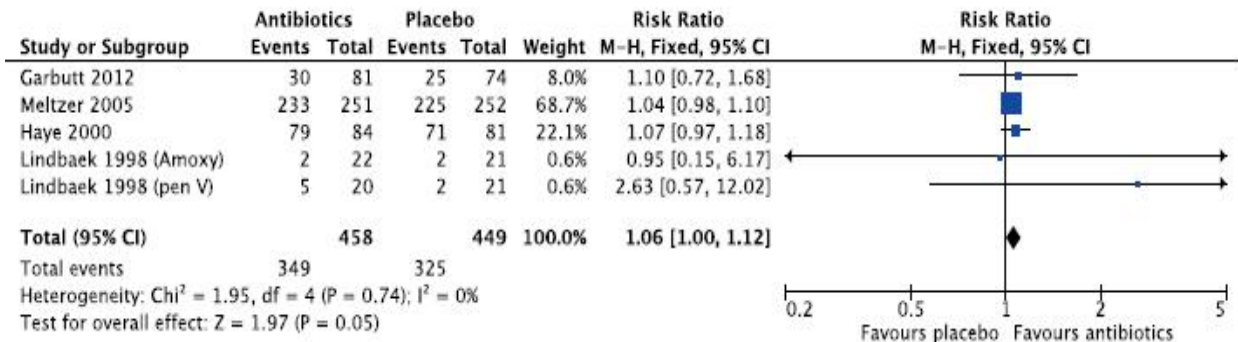
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.8. 评估成人病毒感染后 ARS 患者在抗生素组和安慰剂组干预后的治愈后天数差异（均值差异）森林图



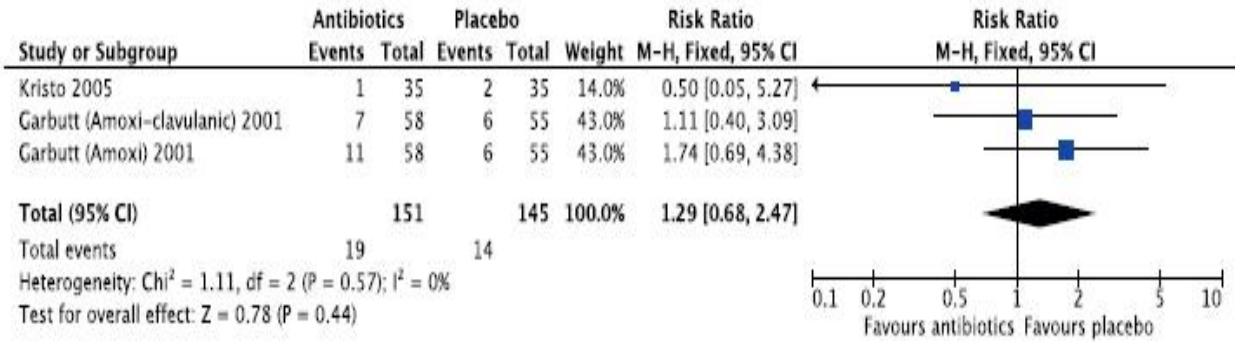
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.9. 评估成人病毒感染后 ARS 患者在抗生素组和安慰剂组治疗第 3 天的改善情况的森林图



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.10. 评估成人病毒感染后 ARS 患者患者在抗生素组和安慰剂组治疗第 3 天的改善情况的森林图

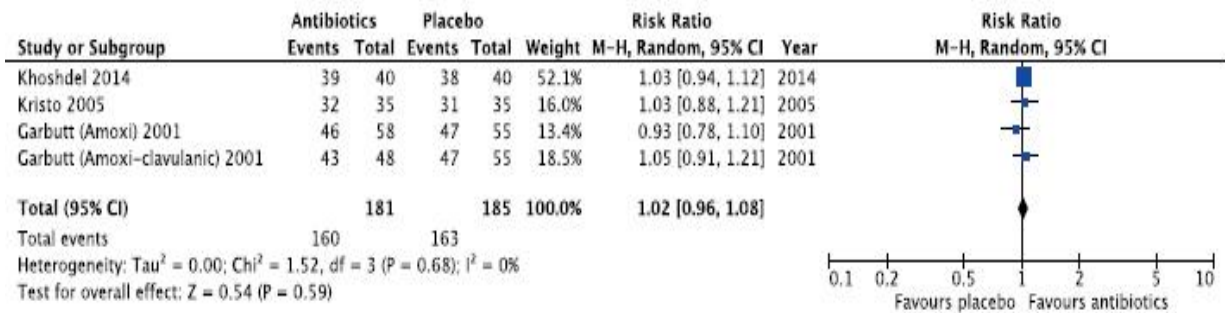


CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

表 4.6.3. 抗生素治疗在儿童病毒感染后 ARS 的随机双盲对照研究

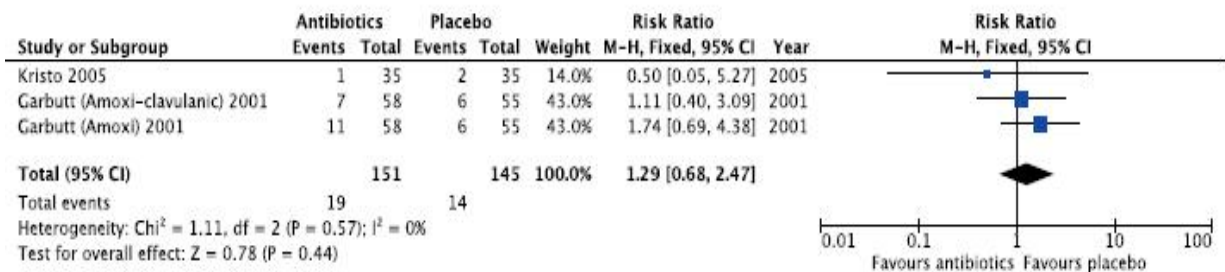
研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Khoshdel 2014 ⁽²⁴⁶⁾	RCT	儿童（4-15 岁,平均年龄 7.6±2.86）具体表现为轻到中度病毒感染后急性鼻窦炎（近期有上呼吸道感染病史,持续鼻后滴漏和 / 或鼻塞)10-30 天。	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林(80 mg/kg/day) 每天分三次服用,持续 14 天 鼻腔生理盐水冲洗 5 天 0.25%去氧肾上腺素片 2 天 (n=50) 生理盐水鼻腔冲洗 5 天 0.25%去氧肾上腺素片 2 天 (对照组无药片) (n=50) 	<ul style="list-style-type: none"> 在治疗的第 3 天和第 14 天进行儿童家庭随访和体格检查。 治愈标准为无急性鼻窦炎症状和体征。 	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林治疗组在第三天效果更佳 (85vs.37.5%,p<0.01) 在其它时间节点没有明显差异。
Kristo 2005 ⁽²⁴⁵⁾	DBPCRT	4-10 岁急性呼吸道感染儿童,患病时间少于 3 周（平均患病时间 8.4±5.6 天),流涕和鼻塞,喷嚏、咳嗽,超声异常:至少一侧上颌窦黏膜增厚或积液。	<ul style="list-style-type: none"> 头孢呋辛酯胶囊 125mg 每天两次,持续 10 天 (n=41) 安慰剂组 每天两次,持续 10 天 (n=41) 	<ul style="list-style-type: none"> 14 天后根据医生评估和父母反馈评估患儿恢复情况:治愈,改善,无明显改变,或恶化。 14 天鼻腔症状连续评分 (0-6 分) 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> 在第 14 天时,两组治愈或改善百分比无明显差异。 从第 1 天到第 14 天鼻腔症状评分无明显差异。 在不良事件方面无明显差异
Garbutt 2001 ⁽²⁴⁴⁾	DBPCRT	儿童（1-18 岁,平均年龄 8 岁)伴有持续鼻窦炎症状 10-28 天 临床诊断病毒感染后急性鼻窦炎。	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林(40 mg/kg/day) 每天分三次服用,持续 14 天 (n=58) 阿莫西林-克拉维酸(40 mg/kg/day)每天分三次服用,持续 14 天(n=48) 安慰剂组每天两次,持续 14 天 (n=55) 	<ul style="list-style-type: none"> 第 14 天评估症状无明显改善还是效果显著 第 14 天行 S5 鼻窦炎症状评分 治疗副作用 	<ul style="list-style-type: none"> 在第 14 天改善效果无明显差异 S5 鼻窦炎症状评分未见明显差异 副作用无明显差异

图 4.6.11 儿童病毒感染继发性鼻窦炎治疗中抗生素组与安慰剂组疗效差异对比森林图



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.12.儿童病毒感染继发性鼻窦炎治疗中抗生素组与安慰剂组副作用差异对比森林图



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

4.6.3.3. 结论

总而言之，抗生素在成人病毒感染后急性鼻窦炎治疗中无明显获益，在疗效、患病总体时间、副作用方面均未见明显差异。基于中等水平的证据以及病毒感染后急性鼻窦炎是一类自限性疾病，EPOS2020 指导小组建议成人病毒感染后急性鼻窦炎不宜使用抗生素治疗。

4.6.3.4. 短期口服抗生素治疗儿童病毒感染后ARS

4.6.3.4.1. 证据摘要

本部分旨在评估抗生素在儿童病毒感染后ARS的疗效。纳入研究的对象为患有急性鼻窦炎的儿童，症状持续时间至少5天，但不超过12周（排除慢性鼻窦炎）。研究方案需要符合随机双盲对照研究。

排除研究对象中患急性细菌性鼻窦炎人群比例高或者超过20%的人群症状持续时间不足5天的研究。最少患病时间5天作为临界值排除普通感冒。缺少安慰剂组的研究，若研究对象中包含成人也予以排除。研究主要结局是在治疗第10-14天治愈或显著改善的患者人数。次要结局是达到治愈的时间和副作用。

以下三项研究符合：Garbutt, 2001; Kristo, 2005; and Khoshdel, 2014⁽²⁴⁴⁻²⁴⁶⁾。Garbutt 的研究分为三组，另外两项研究评估了阿莫西林^(244, 246)的作用，其中一项包括阿莫西林-克拉维酸⁽²⁴⁴⁾，另外一项包括头孢呋辛酯⁽²⁴⁵⁾。抗生素的服用时间为10-14天。所有诊断为病毒感染后

ARS 的患者均按照 EPOS 标准：病程至少5天 (Table 4.6.3.)。

Khoshdel 等人⁽²⁴⁶⁾发现在第三天阿莫西林组治愈比例更高 (85 vs. 37.5%, $p < 0.01$)，但在其它时间节点无明显差异。另外两项研究发现抗生素组和安慰剂组无显著差异^(244, 245)。上述研究可以利用 meta 分析明确第10-14天治愈率（三项研究中共有366名患者）⁽²⁴⁴⁻²⁴⁶⁾。抗生素的使用并未使第10-14天的治愈/显著疗效的比例增加 (RR 1.02 95% CI 0.96-1.08, $I^2=0\%$) (图 4.6.11.)。两项研究可以结合分析，抗生素组与安慰剂组的副作用无明显差异 (RR 1.29 95% CI 0.69-4.38, $p=0.44$, 2 RCT (3 arms), $n=296$, $I^2=0\%$) (图 4.6.12.)。

4.6.3.4.2. 结论

抗生素在儿童病毒感染后急性鼻窦炎治疗中未见治愈/显著改善比率明显增加。尽管两项研究结合可以得出儿童抗生素组对比安慰剂组未见明显副作用，在成人病毒感染后急性鼻窦炎抗生素治疗中也得出同样结果 (见 4.6.3.3.)。基于中等水平的证据以及病毒感染后急性鼻窦炎是一类自限性疾病，EPOS2020 指导小组建议儿童病毒感染后急性鼻窦炎不宜使用抗生素治疗。

4.6.3.5. 改变抗生素不合理使用的方法

抗生素耐药是重大的公共卫生问题，其中主要的危险因素便是抗生素的不合理使用，例如在常见呼吸道

感染的患者中⁽²⁴⁷⁻²⁵⁰⁾。欧洲抗生素使用变化很大，2016年抗生素占比最高的国家在希腊(每日每千居民 36.3 DDD⁽²⁵¹⁾)，最低的国家在荷兰(每日每 1 千居民 10.4 DDD)^(247,248)。在抗生素使用量较大的国家抗生素耐药明显(图 4.6.13 and 4.6.14)。研究表明，在呼吸道或泌尿道感染感染的初诊中给予抗生素治疗会造成细菌对此抗生素耐药。这种作用效果在治疗后第一个月最明显，后期可能持续长达 12 个月⁽²⁵²⁾。甚至在欧洲西北部国家由于患者就诊意识强，因此也导致抗生素处方的剂量超出指南推荐用量，可推测急性鼻窦炎是其中差异性最大的一类疾病。有研究报道，在英国 88% 的鼻窦炎就诊时会予以抗生素处方，专家认定其中只有 11% 的抗生素处方合理⁽²²⁾。同样在荷兰大约 34% 初级保健医生会在中重度急性鼻窦炎使用抗生素治疗⁽¹⁷¹⁾。在抗生素的实际使用中存在较大差异^(22, 253)。

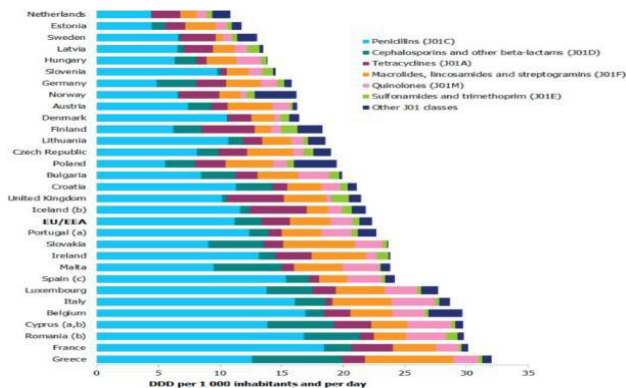
在急性鼻窦炎治疗方面已经有许多研究用来帮助避免抗生素滥用⁽²⁵⁴⁻²⁵⁹⁾。大部分研究强调培训医生在抗生素使用方面的沟通技巧^(255, 256)：合理的判断，同行比较^(255, 256, 259)，医生培训^(256, 258)。

C 反应蛋白即时检测并未降低抗生素在儿童（非严重）急性呼吸道感染中的使用^(254, 257)。

4.6.4. 鼻用糖皮质激素在病毒感染后急性鼻窦炎中疗效

鼻用糖皮质激素在成人病毒感染后 ARS 中的疗效

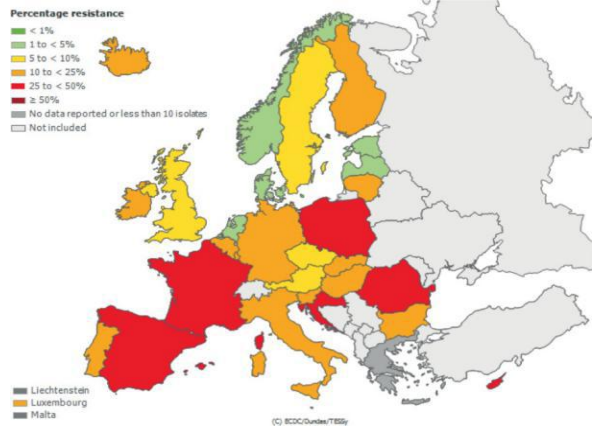
图 4.6.13. 社区全身性抗生素在 30 个欧盟/欧洲经济区国家的消耗量, 2013 (以每 1000 名居民每天的 DDD 展示)⁽²⁵¹⁾



本部分旨在评估鼻用糖皮质激素在儿童病毒感染后急性鼻窦炎的疗效。目前尚未报道鼻用糖皮质激素在急性细菌性鼻窦炎中使用，纳入研究的对象为患有急性鼻窦炎的成人，症状持续时间至少 5 天，但不超过 12 周（排除慢性鼻窦炎）。纳入于 1990 年以后发表的文章并满足随机双盲对照研究用于评估鼻用糖皮质激素在符合急性病毒后鼻窦炎诊断标准的病人的作用。普通感冒或者急性细菌性鼻窦炎患者将予以排除。临床上常用于鼻腔鼻窦激素给药的方式均可。结局包括治愈所需时间，生活质量，症状及副作用。共计 8 个研究符合上述标准，其中五项研究^(238, 260-263)为单独评估鼻用糖皮质激素作用的安慰剂对照试验(表 4.6.4.)，另外三项研究⁽²⁶⁴⁾评估鼻用糖皮质激素与抗生素联合使用的疗效(表 4.6.5.)。Bachert⁽²⁶³⁾和 Meltzer 2012⁽²⁶¹⁾研究是 Meltzer2005⁽²³⁸⁾研究的后续分析。尽管 Dolor⁽²⁶⁴⁾的研究中未指出患病时间，所有纳入的研究基本符合 EPOS 指

南关于病毒感染后急性鼻窦炎标准。许多研究评估不同剂量鼻用糖皮质激素作用。将它们 meta 分析中单独分析，其中五项研究^(260-262, 264, 265)报道关于治愈或症状缓解的时间，其中三项研究表明可缩短治愈或症状缓解的时间^(261, 264, 265)，另外两项研究没有。这些数据不足以

图 4.6.14. 2013 年参与国家中对大环内酯类抗生素耐药的肺炎链球菌的比例⁽²⁵⁰⁾



运用 meta 分析，另外三项研究^(263, 264)评估鼻腔-鼻窦结局测试 20。鼻腔-鼻窦结局测试 20 虽不适用于急性鼻窦炎，但在疾病急性期对生活质量的评估有所帮助。Meta 分析结果数据表明明显异质性(MD 0.13, 95% CI -0.04 to 0.31, p=0.14; 4 RCTs, n = 1120; 表 4.6.14.)，但鼻用糖皮质激素组与安慰剂组对比未见明显统计学差异。其中四项研究报道整体症状评分^(238, 260, 265, 266)，这些数据可用于 meta 分析。所有单独使用鼻用糖皮质激素的研究分析(SMD 0.32, 95% CI 0.15 to 0.50, p=0.0003; two (two arms) RCTs, n = 1860; 表 4.6.14.)和鼻用糖皮质激素联合抗生素（单独使用抗生素无明显效果(见表 4.6.4.3)）较安慰剂组相比有显著提高(SMD 0.21, 95% CI 0.11 to 0.30, p<0.00001; two RCTs, n=1699; Figure 4.6.16.)。

部分研究报道鼻用糖皮质激素组对比安慰剂组对鼻充血症状疗效显著，未进行 meta 分析。

通过数据分析可得出在副作用和（或）是否需要抗生素方面未见明显差异(表 4.6.6.-4.6.7.)。

最后，Svensson 等人⁽²⁶⁷⁾使用成本效益模型来分析糠酸莫米松鼻喷剂与阿莫西林或安慰剂相比在病毒感染后急性鼻窦炎治疗中的成本效益。每天 2 次 200µg 糠酸莫米松鼻喷剂与阿莫西林 500 mg 每天三次相比，可以降低成本同时提高质量调整寿命年。在敏感性分析中，无论使用的是哪种高危生活质量测量方法(HRQOL)，糠酸莫米松鼻喷剂都比阿莫西林或非主动治疗更经济、且更具成本效益。

4.6.4.1.1. 结论

鼻用激素对成人病毒感染后急性鼻窦炎有效，可以降低患者的总体症状评分。然而，治疗效果不明显。鼻用激素对患者的生活质量改善不明显。由于研究的异质性较大，我们降低了鼻用激素的证据级别。病毒感染后急性鼻窦炎是一种自限性疾病。因此，基于鼻用激素治疗的相关证据质量一般，且鼻用激素治疗效果不明显，EPOS2020 指南推荐只有在需要缓解患者症状的时候，才考虑鼻用激素治疗。

表 4.6.4. 鼻用糖皮质激素与安慰剂在成人病毒感染后急性鼻窦炎治疗中对比

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Keith 2012 ⁽²⁶⁰⁾	DBPCT	737 例病毒感染后急性鼻窦炎病人 (年龄>12 岁)	<ul style="list-style-type: none"> 糠酸氟替卡松鼻喷雾剂 110ug 每天一次持续 2 周 (n=240) 糠酸氟替卡松鼻喷雾剂 110ug 每天两次持续 2 周 (n=252) 安慰剂组持续 2 周 (n=245) 	<ul style="list-style-type: none"> 持续 1 个月: 鼻腔鼻窦结局测试-20 每日主要症状评分 主要由三大独立症状组成: 鼻充血/鼻塞, 鼻窦痛/压痛 头痛/压痛 每个项目评分 (0-3 分) 每天早晚用药前各一次评分。 独立症状 出现症状改善的时间上(独立症状评分减少: 鼻充血/鼻塞, 鼻窦痛/压痛 头痛/压痛 鼻后滴漏) 需要抗生素治疗 不良事件 	<ul style="list-style-type: none"> 糠酸氟替卡松鼻喷雾剂与安慰剂疗效对比结果: 主要症状评分方面显著降低 鼻塞症状显著缓解 在出现症状改善的时间上无明显差异 在需要抗生素治疗上无明显差异 在不良事件上无明显差异
Meltzer 2012 ⁽²⁶¹⁾	DBPCT	728 例病毒感染后急性鼻窦炎病人 (年龄>12 岁) Meltzer 2005 ⁽²³⁸⁾ 研究的事后分析	<ul style="list-style-type: none"> 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200µg 每天两次持续 15 天 (n=234) 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200µg 每天一次持续 15 天 (n=243) 阿莫西林 500mg 每天 3 次持续 15 天(n=248) 安慰剂持续 15 天 (n=246) 	<ul style="list-style-type: none"> 鼻窦炎主要症状评分 持续 1 个月出现最小鼻窦炎主要症状平均评分 (定义为 早 /晚 主要症状平均评分 ≤4 分) 持续 1 个月出现最轻鼻塞症状 (≤1 分) 所需时间占总病程比例。 出现最轻症状所需时间 	<ul style="list-style-type: none"> 糠酸莫米松鼻喷雾剂与安慰剂疗效对比结果: 鼻窦炎主要症状评分显著降低 持续 1 个月出现最小鼻窦炎主要症状平均评分有显著差异 持续 1 个月出现最轻鼻塞症状 (≤1 分) 所需时间占总病程比例有显著差异 出现最轻症状所需时间有显著差异
Williamson 2007 ⁽²⁶²⁾	DBPCT	240 例病毒感染后急性鼻窦炎病人 (207 例分析)	<ul style="list-style-type: none"> 阿莫西林 500mg 每天 3 次持续 7 天和布地奈德 200µg 每侧鼻腔每天一次滴鼻持续持续 10 天 (n=46) 阿莫西林 500mg 每天 3 次持续 7 天 (n=54) 200µg 每侧鼻腔每天一次滴鼻持续持续 10 天(n=56) 安慰剂组 (n=51) 	<ul style="list-style-type: none"> 急性鼻窦炎症状持续超过 10 天的病人比例 第 10 天治愈病人的比例 整体症状评分 	<ul style="list-style-type: none"> 治疗组和安慰剂组在各方面结果均无显著差异

Bachert 2007 ⁽²⁶³⁾	Meltzer 2005 ⁽²³⁸⁾ 研究的事后分析鼻内糖皮质激素用量 (200µg 每天两次和 200µg 每天四次)对比两 倍 于 Meltzer2005 (238) 200µg 每天一次、200µg 每天两次)	340 例病毒感染后急性鼻窦炎病人 (331 例分析)	<ul style="list-style-type: none"> 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200µg 每天两次持续 15 天 (n=81) 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200µg 每天四次持续 15 天 (n=84) 阿莫西林 500mg 每天 3 次持续 7 天 (n=84) 对照组鼻腔喷雾及口服药物(n=82) 	<ul style="list-style-type: none"> 鼻腔鼻窦结局测试-20 整体评分 	糠酸莫米松鼻喷雾剂与安慰剂疗效对比结果: <ul style="list-style-type: none"> 鼻腔鼻窦结局测试-20 显著改善 治疗效果明显改善
----------------------------------	--	-----------------------------	--	---	---

表 4.6.4. 鼻用激素与安慰剂在成人病毒感染后急性鼻窦炎治疗中的对比

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Meltzer 2005 ⁽²³⁸⁾	DBPCT	• 病毒感染后急性鼻窦炎 (n=981)	<ul style="list-style-type: none"> 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200µg 每日 1 次, 持续 15 天 (n=243) 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200µg 每日 2 次, 持续 15 天 (n=235) 阿莫西林 500mg 每日 3 次, 持续 10 天 (n=251) 鼻喷及口服安慰剂 (n=252) 	<ul style="list-style-type: none"> 从第 2 天至第 15 天治疗期间, 平均早上/下午 MSS 评分 平均主要症状评分, 总体症状评分, 各症状评分 (早晚评分的平均值), 各症状每日及每周的平均值 安全性评估, 包括随访期间疾病复发情况以及不良反应监测情况 	<ul style="list-style-type: none"> 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200mg 每日 2 次治疗效果明显优于安慰剂和阿莫西林 糠酸莫米松鼻喷雾剂 200mg 每日 1 次治疗效果明显优于安慰剂 各治疗组间治疗相关不良反应的发生率无明显差异

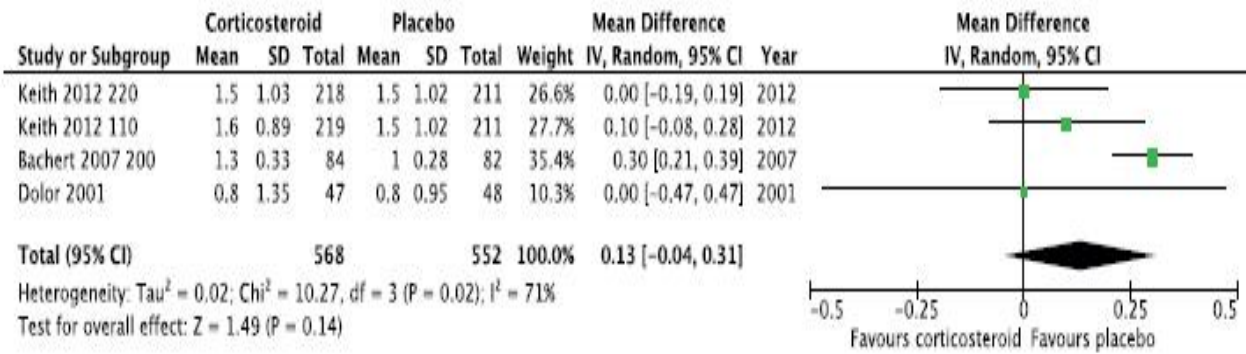
ARS, 急性鼻窦炎; DBPCT, 安慰剂对照双盲临床试验;; FFNS, 氟替卡松鼻喷剂;; MFNS, 糠酸莫米松鼻喷剂; MSS, 鼻窦炎主要症状平均评分;; SNOT-20, 鼻腔-鼻窦结局测试 20; y, 年

4.6.5.鼻用激素联合口服抗生素治疗成人病毒感染后急性鼻窦炎的疗效

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Nayak 2002 ⁽²⁶⁵⁾	DBPCT	<ul style="list-style-type: none"> • 病毒感染后急性鼻窦炎 (n=967) 	<ul style="list-style-type: none"> • MFNS 400μg 鼻喷剂, 每日 2 次, 持续 21 天 (n=324) • MFNS 200μg 鼻喷剂, 每日 2 次, 持续 21 天 (n=318) • 鼻喷安慰剂, 持续 21 天 (n=325) • 所有患者: 阿莫西林克拉维酸钾 875mg, 每日 2 次, 持续 21 天 	<ul style="list-style-type: none"> • 15 天内每日症状评分 (0-3 分) 改善情况, 包括总体症状评分, 头痛, 面部胀痛, 鼻塞, 脓涕、鼻后滴漏、咳嗽 • 第 21 天评估总体治疗反应(0-5 分) • 症状缓解时间 • 第 21 天进行 CT 扫描 • 不良反应 • 促肾上腺皮质激素刺激的血浆皮质醇 	<ul style="list-style-type: none"> • 使用 MFNS 400ug 及 200 u g 每日 2 次, 治疗效果明显优于安慰剂: • 总体症状评分与鼻塞评分下降程度明显优于安慰剂 • 面部胀痛、流涕、鼻后滴漏症状评分下降明显优于安慰剂 • 第 21 天总体治疗反应优于安慰剂 • 症状缓解时间明显缩短 • 不良反应组间无明显差异 • CT 检查、不良反应及血浆皮质醇水平无明显差异
Dolor 2001 ⁽²⁶⁴⁾	DBPCT	<ul style="list-style-type: none"> • 95 名急性鼻窦炎患者, 存在急性鼻窦症状, 且有鼻窦炎反复发作或慢性鼻窦炎病史 (最终分析 92 名患者) (病程不明) 	<ul style="list-style-type: none"> • FPNS 2 喷 BID • 安慰剂每边鼻腔 1 喷, 每天 1 次, 持续 21 天 (n=48) • 所有患者使用 250mg 头孢呋辛酯每日 2 次, 持续 10 天, 并使用羟甲唑啉每侧 2 喷, 每天 2 次, 持续 3 天 	<ul style="list-style-type: none"> • 临床治疗显效的时间 (患者自觉症状缓解或明显改善) • 鼻窦炎症状评分 • SNOT-20 • SF-12 • 平均工作表现 	<ul style="list-style-type: none"> • 使用氟替卡松鼻喷剂的患者: • 临床显效时间明显缩短 • 与安慰剂对比, 临床显效时间明显短 • 工作表现较好 • 鼻窦炎症状组间无明显差异
Meltzer 2000 ⁽²⁶⁶⁾	DBPCT	<ul style="list-style-type: none"> • 病毒感染后急性鼻窦炎 (n=407) 	<ul style="list-style-type: none"> • MFNS 400μg, 每日 2 次, (n=200) • 鼻喷安慰剂每日 2 次, 持续 21 天 (n=207) • 所有患者: • 奥格门汀, 875 mg 每日 2 次 	<ul style="list-style-type: none"> 每日症状评分 (0-3 分), 包括头痛、面部胀痛、流涕、鼻后滴漏、咳嗽 • 第 21 天评估总体治疗反应(0-5 分) • 第 21 天进行 CT 检查 • 不良反应 	<ul style="list-style-type: none"> • 治疗组总体症状评分、头痛、鼻塞、面部胀痛评分改善明显优于安慰剂对照组 • 其它症状评分组间无明显差异 • 治疗相关不良反应无差异

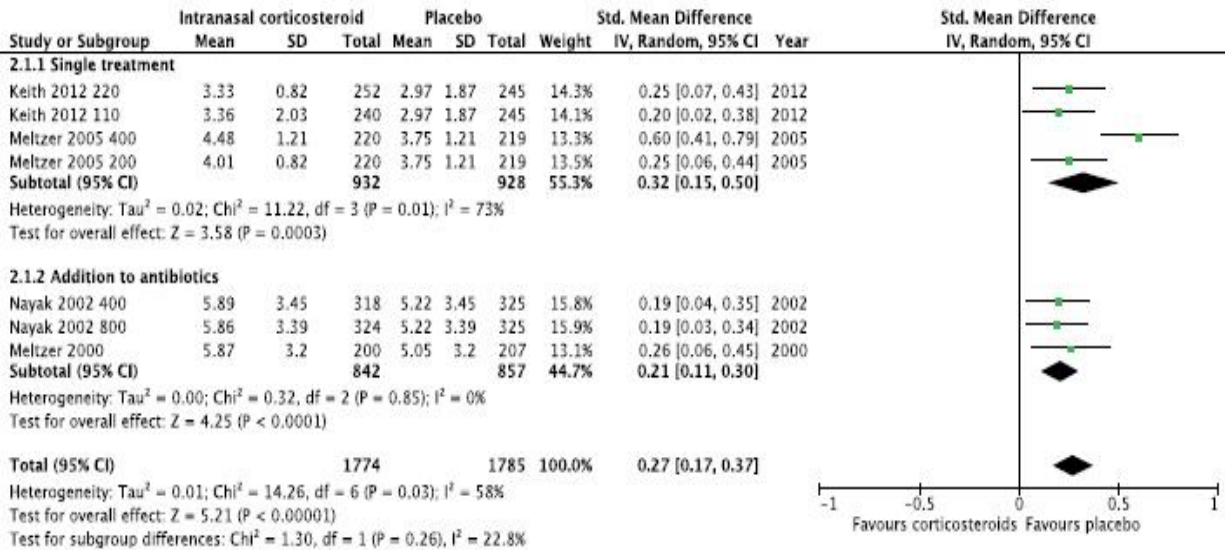
CT, 计算机断层扫描; DBPCT, 双盲安慰剂对照临床试验; FPNS: 氟替卡松鼻喷剂; MFNS, 糠酸莫米松鼻喷剂; SF-12, 短表格-12 (生活质量短评分-12 项); SNOT-20, 鼻腔-鼻窦结局测试 20

表 4.6.15. 鼻用激素与安慰剂治疗病毒感染后急性鼻窦炎的 SNOT-22 评分对比森林图



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

表 4.6.16. 鼻用激素与安慰剂治疗病毒感染后急性鼻窦炎的总体症状评分改变程度对比森林图



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

4.6.4.2. 鼻用激素在儿童病毒感染后急性鼻窦炎中的应用

4.6.4.2.1. 证据总结

这一节主要评估鼻用激素在儿童病毒感染后急性鼻窦炎中的应用效果。本节没有研究评估鼻用激素在急性细菌性鼻窦炎中的疗效。我们纳入儿童急性鼻窦炎的相关研究，要求患儿的症状持续时间在 5 天到 12 周之间（排除慢性鼻窦炎）。根据这一要求，我们找到两篇文献，一篇是安慰剂对照的双盲临床研究，另外一篇是单盲的临床研究^[268, 269]。

两篇文献都评估了在抗生素的基础上加用鼻用激素的效果。两项研究都提示，加用鼻用激素后，患儿症状缓解较明显。其中一项研究中，鼻用激素组患儿治愈率更高（21/50 比 2/50）（表 4.6.8）。

4.6.4.2.2. 结论

在病毒感染后急性鼻窦炎患儿中，在口服抗生素的基础上加用鼻用激素可以有效降低总体症状评分。

病毒感染后 ARS 是一种自限性疾病。由于证据质量较低，EPOS2020 指南目前没有推荐在儿童的病毒感染后急性鼻窦炎中使用鼻用激素。

表 4.6.6. 细菌溶解产物在儿童病毒感染后急性鼻窦炎中的应用

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Barreto 1998 (283)	DBPCT	• ARS 急性鼻窦炎的患儿, 年龄在 18 个月-9 岁之间	• OM-85-BV (3.5mg) (n=26)	• 症状改善时间 • 康复期	• OM-85-BV 组患儿症状改善比安慰剂组快 (5.56±4.98 vs. 10±8.49; p<0.05). • OM-85-BV 与安慰剂对比, 恢复期明显缩短 (15.38±8.91 vs. 20.28±7.17; p<0.05)
			• 安慰剂 (n=30), 每日 1 次, 持续 1 天		
			• 两组都使用阿莫西林克拉维酸 (40/10mg/kg), 每日总量分为 3 次使用, 持续 21 天		

DBPCT, 安慰剂对照双盲临床试验; m, 月; OM-85-BV, 口服细菌提取物; y, 年.

表 4.6.7. 病毒感染后急性鼻窦炎的顺势疗法

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Zabolotnyi 2007 ⁽²⁸⁵⁾	DBPCT	影像学确诊急性上颌窦炎的成年患者 (n=133).	Sinfrontal (n=57) vs. 安慰剂 (n=56); 每小时 1 片, 直到症状完全缓解 (每天最多 12 片). 症状第一次缓解或治疗到第 3 天, 每天 3 次, 每次 2 片. 餐前或餐后 30 分钟服用, 药片需要缓慢含服	在第 0, 7, 14, 21 天评估 • 鼻部症状评分 • 影像学缓解情况 • 临床缓解情况 • 健康状态改善情况 (EQ-VAS) • 工作或日常生活能力 • 治疗效果	• 与安慰剂对比, 药物治疗组鼻部症状评分明显降低 (5.8±2.3[6.0] 分 vs. 2.3±1.8[2.0] 分; p<0.0001). • 在治疗 3 周后, 药物治疗组 68.4% 的患者症状完全恢复, 安慰剂组 8.9% 症状完全恢复。 • 药物治疗组患者影像学提示炎症缓解的人数明显多于安慰剂 (77.2% vs. 21.4%, p<0.0001) • 在治疗第 7 天, 药物治疗组有 52.6% 的患者可以恢复日常的工作和生活, 而安慰剂组只有 17.9% 药物治疗组 EQ-VAS 评分改善程度显著高于安慰剂组 (17.3±9.1 vs. 6.2±8.1, p<0.01).

表 4.6.8. 鼻用激素联合口服抗生素在儿童病毒感染后急性鼻窦炎中的作用.

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Rahmati 2013 ⁽²⁶⁸⁾	SBRT	100 名患儿, 大多为病毒感染后急性鼻窦炎 (年龄 2-14 岁)	• 阿莫西林 80-100mg/kg / 天, 以及氟替卡松鼻喷剂 50ug/侧, 每日 2 次, 持续 14 天 (n=50) • 阿莫西林 80-100mg/kg/ 天, 持续 14 天 (n=50)	10-14 天时: • 治愈人数 • 总体症状评分	同时使用阿莫西林及 FPNS 组与单用阿莫西林组对比: • 治愈患者人数明显较多 • 患者总体症状评分明显较低
Barlan 1997 ⁽²⁶⁹⁾	DBPCT	151 名患儿 (89 名纳入分析, 平均年龄 7 岁), 大多为病毒感染后急性鼻窦炎	• 布地奈德鼻喷剂, 50ug/侧, BID, 3 周 (n=43) • 鼻喷安慰剂, 50ug, BID, 3 周 (n=46) 所有患者使用阿莫西林克拉维酸钾 40mg/kg/天, 分 3 次服用, 持续 3 周	3 周内评估: • 每日症状记录卡 (由患者填写), 症状评分包括脓涕、咳嗽、发热、头痛 (0-3 分)	布地奈德组与安慰剂组对比: • 在第 2 周结束时患者的咳嗽与流涕症状评分改善较明显, 但在第 1 周及第 3 周结束时两组无明显差异

ARS, 急性鼻窦炎; DBPCT, 安慰剂对照双盲临床试验; FPNS, 氟替卡松鼻喷剂; SBRT, 单盲随机对照临床试验; y, 年

4.6.5. 口服激素

4.6.5.1. 证据总结

全身激素可以缓解炎症反应，其效果可能优于局部激素。全身激素起效时间更快，治疗药物剂量更大，不用担心由于鼻塞、鼻窦引流不畅影响药物在鼻腔中的分布。2014年一项系统回顾研究指出，口服激素联合抗生素治疗可以在短期内缓解急性鼻窦炎患者的症状⁽²⁷⁰⁾。我们分析了4项双盲的随机对照临床试验，评估了3-7天的口服激素对病毒后急性鼻窦炎的治疗效果（表4.6.9）⁽²⁷¹⁻²⁷⁴⁾。其中3项研究，口服激素与抗生素联用⁽²⁷²⁻²⁷⁴⁾，另外一项研究单用口服激素治疗⁽²⁷¹⁾。大多数研究的纳入标准不明确，但大多为病毒感染后急性鼻窦炎，其中Klossek的研究同时纳入了症状持续时间少于5天的患者（普通感冒）。其中2项研究观察了7-14天患者的恢复率，发现组间无明显差异^(271,274)。3项研究评估了患者治疗4-7天后头面部胀痛的缓解率，这些研究可以使用Meta分析一起评估，RR为1.17(95%CI 1.05-1.30)，RD为0.11(0.03-0.18)，总共纳入633名患者（见表4.6.17.），全身激素组治疗4-7天后头面部胀痛缓解率明显高于对照组，但安慰剂组也有约2/3的患者在治疗后症状完全缓解（197/316），两组间缓解率的差异不大。治疗10-14天后，全身激素治疗组与安慰剂组的疗效无明显差异。2项研究评估了治疗4-7天后患者流涕症状缓解率的差异，使用Meta分析合并评估后，发现4-7天治疗后激素组与安慰剂组流涕症状缓解率无明显差异（RR为1.24(95%CI 0.88-1.74)，共纳入387名患者（图4.6.18.））。与上一项分析相似，大多数患者的症状可以自行缓解（72%）

4.6.5.2. 结论

综上所述，病毒感染后急性鼻窦炎是一种自限性疾病。全身激素联合或不联合抗生素治疗，在7-14天的疗程中并没有显著的治疗作用。与安慰剂相比，全身激素治疗4-7天可以显著改善头面部胀痛的症状，但改善程度很小。没有研究对比全身激素与局部激素的作用差异。证据质量较低，根据现有证据，权衡需要全身激素治疗的患者人数，以及全身激素的副作用，EPOS2020不推荐对病毒后急性鼻窦炎患者使用全身激素治疗。在ABRS中，没有足够的证据指导口服激素在ABRS中的治

疗。

4.6.6. 抗组胺药（口服及局部）

4.6.6.1. 证据总结

目前，已经有一些数据显示抗组胺药对普通感冒有治疗效果（见表4.6.2.）。我们发现一项研究，在口服阿莫西林的基础上联用羟甲唑啉、口服含有溴苯那敏及苯丙醇胺的糖浆，与口服阿莫西林及安慰剂对比，观察儿童在14天后的治疗效果。两组的疗效没有明显差异，因此，作者提出儿童急性上颌窦炎不需要使用鼻腔减充血剂及抗组胺药⁽²⁷⁵⁾。Braun团队进行了另外一项在成人急性细菌性鼻窦炎中的研究（见表4.6.10.）⁽²⁷⁶⁾，他们纳入了139名既往有过敏性鼻炎且本次诊断为急性细菌性鼻窦炎的患者。诊断标准为肉眼可见的脓涕，或在检查中发现中鼻道脓性分泌物。这些患者随机分为两组，分别使用氯雷他定（10mg）或安慰剂28天，同时两组患者均使用14天的抗生素治疗及10天的激素治疗。治疗结束后评估各组患者的症状，加用抗组胺药物组患者鼻塞症状评分明显下降（平均下降（MD）=-0.58；95%CI=-0.85- -0.31, p<0.01),但总体症状评分(MD=-1.25; 95%CI=-2.77-0.27, p=0.11)及流涕症状评分(MD=-0.06; 95%CI=-0.37-0.25, p=0.71)无明显改变。治疗第14天时情况相似，加用抗组胺药物的患者鼻塞症状明显缓解(MD=-0.34; 95%CI=-0.64- -0.04, p=0.02),但总体症状评分(MD=-0.26; 95%CI=-3.11-0.59, p=0.18)及流涕症状评分(MD=-0.12; 95%CI=-0.39-0.15, p=0.39)无明显改变。

4.6.6.2. 结论

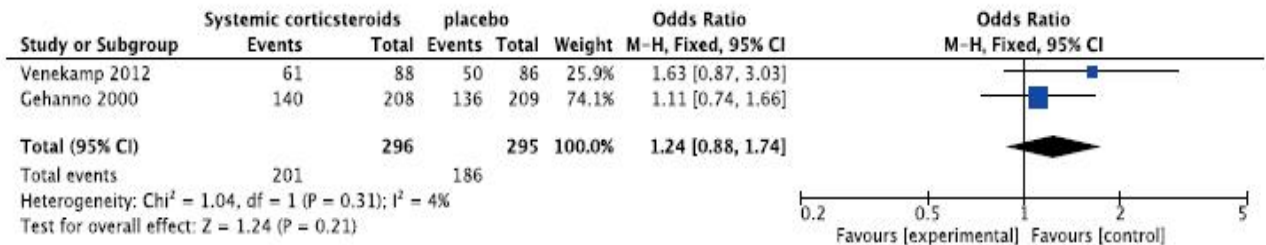
综上所述，总共有2项研究对比了在抗生素的基础上加用抗组胺药或安慰剂的疗效差异；其中一项研究对象为成人急性细菌性鼻窦炎，另一项为儿童病毒感染后急性鼻窦炎。两项研究均显示在研究所用的治疗中，抗组胺药没有明显附加作用。由于现有治疗相关证据较低，EPOS2020不推荐在急性细菌性鼻窦炎和病毒后急性鼻窦炎中使用抗组胺药物治疗

表 4.6.9. 病毒感染后ARS中全身激素与安慰剂的疗效对比

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Venekamp et al. 2012 ⁽²⁷¹⁾	DBPCT	185名病毒感染后急性鼻窦炎患者（174名纳入分析）	<ul style="list-style-type: none"> 泼尼松 30mg/天，持续7天（n=88） 安慰剂治疗7天（n=86） 	<ul style="list-style-type: none"> 治疗第7天症状缓解的患者百分比（头面部压迫/胀痛、鼻后滴漏、流涕、睡眠障碍、咳嗽、生产力下降） 第1、7、14天的SNOT-22评分 症状持续时间的中位数 	口服激素组没有显示出临床相关的治疗效果

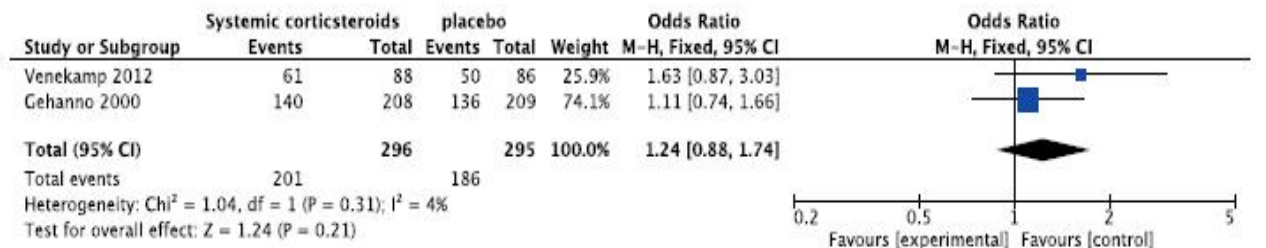
Ratau 2004 ⁽²⁷²⁾	DBPCT	42 名病毒感染 激发急性鼻窦 炎患者	<ul style="list-style-type: none"> 口服倍他米松 1mg，每日 1 次，持续 5 天 (n=21) 口服安慰剂治疗 5 天 (n=21) 所有患者均使用阿莫西林克拉维酸钾 625mg，每日三次，持续 5 天	<ul style="list-style-type: none"> 根据治疗期间连续 5 天的每日症状评分卡(头痛、头面部胀痛、鼻塞、眩晕)计算症状评分斜率，反应药物疗效 在治疗第 6 天存在压痛、流涕症状的患者百分比 使用扑热息痛 6 天的患者比例 	倍他米松与安慰剂对比： <ul style="list-style-type: none"> 头痛(无/轻度 vs 中-重度)、头面部胀痛、鼻塞、眩晕(无 vs 有症状)等症评分明显较低 第 6 天存在压痛、流涕的患者较少 扑热息痛使用率无明显差异
Klossek 2004 ⁽²⁷³⁾	DBPCT	289 名普通感冒(急性鼻窦炎症状持续 <5 天)的患者(泼尼松组 n=142, 安慰剂组 n=147)	<ul style="list-style-type: none"> 泼尼松(体重 40-60kg, 40mg; 体重 60-80kg, 80mg)持续 3 天 (n=142) 安慰剂(n=147) 所有患者使用头孢泊肟 100mg 每日 2 次，持续 10 天	<ul style="list-style-type: none"> 治疗第 1-3 天，与基线相比，鼻塞、平均疼痛强度的差异 (VAS) 第 1-3 天使用扑热息痛的比例 	泼尼松与安慰剂对比： <ul style="list-style-type: none"> 平均疼痛强度、鼻塞程度、扑热息痛使用率均较低
Gehanno 2000 ⁽²⁷⁴⁾	DBPCT	417 名成年患者,主要为病毒感染后急性鼻窦炎	<ul style="list-style-type: none"> 8mg 甲泼尼龙每日 3 次，持续 5 天 (n=208) 安慰剂每日 3 次，持续 5 天 (n=209) 所有患者使用 500mg 阿莫西林克拉维酸钾，每日 3 次，持续 5 天，剂量减半持续 10 天	<ul style="list-style-type: none"> 第 14 天临床症状缓解/影像缓解率 第 4 天患者头面部疼痛、流涕症状情况 	24mg 甲泼尼龙与安慰剂对比： <ul style="list-style-type: none"> 症状/影像缓解无明显差异 治疗第 4 天，头面部胀痛缓解明显，但流涕症状组间无明显差异

图 4.6.17.全身激素及安慰剂治疗 4-7 天后头面部胀痛症状缓解的患者比例对比



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

图 4.6.18. 与安慰剂相比，全身性皮质类固醇治疗 4-7 天后可缓解流涕症状的患者比例



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

4.6.7. 抗白三烯药物

没有关于普通感冒、急性病毒感染后鼻窦炎或者急性细菌性鼻窦炎中使用抗白三烯药物的 RCT 研究。

4.6.8. 鼻减充血剂

4.6.8.1. 证据摘要

社区保健医生和耳鼻喉科医生通常推荐使用减充血剂作为 ARS 的治疗。尽管目前的证据表明，大剂量的减充血剂可能对成年人普通感冒的鼻塞症状产生较小的作用(201)，但将其用于 ARS 的研究仍然有限。我们系统性回顾了鼻减充血剂/血管收缩药在 ARS 中的应用。纳入的研究包含了 ARBS 和病毒感染后 ARS，而普通感冒则排除。我们发现了一项随机对照 (RCT) 研究，该研究评估了鼻充血药对成人急性病毒感染后鼻窦炎的临床疗效的影响。Inanli et al⁽²⁷⁷⁾ 检测了几种不同的局部用药对 60 例病毒感染后 ARS 患者（尽管作者表述为急性细菌性鼻窦

炎，但根据作者表述更加倾向于病毒感染后 ARS）对黏液纤毛清除率 (MCC) 的影响。羟甲唑啉组在治疗 3 周后的最终 MCC 评分与其它任何干预措施均无明显差异，但是羟甲唑啉组中在治疗过程中的 MCC 评分都有显著改善。有趣的是，治疗 3 周后，无论采用何种干预措施，急性病毒感染后鼻窦炎患者的 MCC 评分与健康对照组相比，仍然明显较差。这项研究的局限性在于，各组之间的基础 MCC 评分存在显著差异。羟甲唑啉组的基线 MCC 评分明显高于其它组，因此，该组中指出的任何改善都可能归因于 I 型错误。

4.6.8.2. 结论

在成人急性病毒性鼻窦炎，鼻充血剂可有效改善整个疾病急性期的黏液纤毛清除率，但需要进一步的 RCT 来证实。没有评估缓解或减轻 ARS 症状的研究。基于缺乏临床相关数据，EPOS2020 指导小组无法建议在病毒感染后 ARS 中使用减充血剂。

表 4.6.10. 抗组胺药在 ABRS 和病毒感染后 ARS 的应用。

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Braun 2017 ⁽²⁹⁹⁾	RCT, 安慰剂对照	130 例成人过敏性鼻炎和 ABRS 患者	<ul style="list-style-type: none"> 氯雷他定 (10mg) 每天四次, 持续治疗 28 天 (n = 71) 安慰剂每天四次, 持续治疗 28 天 (n = 68) 所有患者均接受: 阿莫西林 (2g/天) 14 天+泼尼松 40mg 每天四次 4 天和 20mg 4 天 	第 28 天进行评估: <ul style="list-style-type: none"> 总症状评分 鼻塞 流涕 喷嚏 鼻痒 咳嗽 	第 28 天时: <ul style="list-style-type: none"> 总症状评分无明显改善 鼻塞症状显著减轻 其它症状无明显减轻
McCormick 1996 ⁽²⁷⁵⁾	DBPCT	68 名病毒感染后 ARS 儿童患者 (6-16 岁)	<ul style="list-style-type: none"> 鼻用羟甲唑啉和口服含有溴苯那敏和苯丙醇胺的糖浆 (根据不同年龄选择剂量) (n=34) 安慰剂组 (n=34) 所有儿童服用阿莫西林每天 3 次, 根据体重选择剂量 	第 3 天和第 14 天进行评估 <ul style="list-style-type: none"> 平均症状评分 	两组之间无明显差异。

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; RCT, 随机对照试验

4.6.9. 盐水

4.6.9.1. 证据摘要

社区卫生保健医生以及耳鼻喉科医生通常建议使用盐水冲洗和喷雾作为 ARS 治疗的一部分。

我们纳入了三个评估鼻腔盐水冲洗/喷雾对成人 ARS 患者临床结局影响的 RCT 研究。ABRS 和病毒感染后 ARS 的研究都包括在内。这些研究在治疗方案、持续时间和结果评估方面均不同。所有研究均报道鼻腔盐水冲洗/喷雾无明显优势 (表 4.6.11. 和表 4.6.12.)。

Adam 等人⁽²⁷⁸⁾在部分盲法的 RCT 试验中研究了 75 名 ABRS 成人患者, 比较高渗和生理盐水鼻喷剂 (每天 3 次)。该研究发现, 在患病第 3 天时, 两组患者的症状无差异, 在康复期间, 各组之间无差异。Rabago 等人⁽²⁷⁹⁾在非盲法 RCT 研究中比较了病毒感染后 ARS 和 CRS 患者进行每日行大剂量 (每

侧 150ml) 高渗盐水治疗的效果。纳入病毒感染后 ARS 是因为 80% 的研究人群都被诊断为病毒感染后 ARS。分别在 6 个星期、3 个月和 6 个月进行评估。选择 6 周的时间点, 是因为这是最接近 ARS 相关症状的时间窗。干预组的鼻窦炎功能障碍指数 (RSDI), 单项鼻窦严重程度评估 (SIA) 和 SF-12 评分均无明显改善。Gelardi 等人⁽²⁸⁰⁾评估了两种冲洗方法在 20 例 ARS (推测为病毒感染后 ARS) 患者中的疗效差异, 这些患者分别接受了左氧氟沙星 500 mg /天治疗 10 天和局部萘甲唑啉治疗 (每个鼻孔各两喷) 2 次/天治疗 7 天。患者被随机分配到鼻腔冲洗 (10mL 盐水, 每天 3 次, 共 14 天) 或大容量 (250ml) 温盐水冲洗, 每天 2 次, 共 14 天。鼻腔大容量温盐水冲洗, 相比于 10ml 盐水冲洗, 在第 7 天时脓涕患者明显减少, 在第 7 天和第 14 天时鼻后滴漏的患者也明显减少。两组患者鼻塞和鼻腔通气没有明显差异。

4.6.9.2. 结论

两项相对规模较小的研究，一项为 ABRS 患者⁽²⁷⁸⁾，一项为病毒感染后 ARS 患者⁽²⁷⁹⁾，没有发现盐水喷雾剂与未治疗之间存在差异。一项非常小规模的研究发现，高剂量冲洗与低剂量盐水冲洗相比，对脓涕和鼻后滴漏的效果更佳。基于证据的质量很低，无法建议在 ABRS 或病毒感染后 ARS 中使用鼻腔盐水冲洗。

4.6.10. 蒸汽/热空气

蒸汽吸入已被提议作为治疗 ARS 的辅助手段。系统性回顾发现了两篇关于蒸汽吸入的研究，但这两篇研究均未被采纳。Little 等人⁽²⁸¹⁾研究了蒸汽和镇痛在呼吸道感染患者中的作用。由于这项研究将患者分为下呼吸道感染(LRTI)和非 LRTI 队列，没有专门研究具有 ARS 症状的患者，因此将其排除在外。Little 等人⁽²⁸²⁾比较了蒸汽吸入和鼻腔冲洗对 CRS 或复发性 ARS 的有效性。该研究被排除在外是因为首次随访评估是在治疗后三个月进行的，超出了对 ARS 患者进行评估的时间窗。

总之，尚无研究评估蒸汽或热空气对病毒感染后 ARS 和 ABRS 的影响。

4.6.11. 物理干预

4.6.11. 鼻腔盐水喷雾在成人急性细菌性鼻窦炎中的应用

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Adam 1998 ⁽²⁷⁸⁾	RCT, 部分盲法	成人 ARBS 患者 (n=75)	<ul style="list-style-type: none"> HNS喷雾：每侧鼻孔每次2喷，每天3次，治疗10天 (n=26) NS喷雾：每侧鼻孔每次2喷，每天3次，治疗10天 (n=23) 无喷雾治疗 (n=26) 所有患者均接受抗生素治疗 (具体种类不详)	<ul style="list-style-type: none"> 第3天行鼻部症状评分 症状缓解的天数 	以下指标组间无明显差异： <ul style="list-style-type: none"> 第3天鼻部症状评分 不同组症状缓解的天数

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; RCT, 随机对照试验; HNS: 高渗鼻用盐水; NS: 鼻用盐水。

4.6.12. 盐水在成人病毒感染后急性鼻窦炎中的应用

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Gelardi 2009 ⁽²⁸⁰⁾	RCT, 非盲法	20 例成人 ARS 患者 (可能为病毒感染后 ARS)	<ul style="list-style-type: none"> 大剂量 (250ml) 温盐水通过冲洗器冲洗鼻腔，一天2次，治疗14天 盐水经10ml注射器冲洗，一天3次，治疗14天 所有患者均接受左氧氟沙星 500 mg /天，治疗 10 天和局部使用萘甲唑啉，每侧鼻孔 2 喷，每天 2 次治疗 7 天。	第 7、14 和 21 天进行评估： <ul style="list-style-type: none"> 症状 鼻内镜 鼻阻力 	大剂量温盐水冲洗与 10ml 盐水相比： <ul style="list-style-type: none"> 第7天时患者脓涕明显减少 第7、14天明显减轻鼻后滴漏 鼻阻力无明显差异
Rabago 2002 ⁽²⁷⁹⁾	RCT, 非盲法	76 名成人患者，连续 2 年每天诊断 2 次 ARS 或 1 次 CRS 63 名病毒感染后 ARS 患者	<ul style="list-style-type: none"> 2.0%盐水和小苏打水每天每侧鼻孔冲洗150ml 未治疗 	治疗前、治疗后 6 周、3 个月和 6 个月进行评估 <ul style="list-style-type: none"> SF-12 RSDI SIA 病程日志 	结果无明显差异

ARS, 急性鼻窦炎; CRS, 慢性鼻窦炎; RCT, 随机对照试验; RSDI, 鼻窦炎功能障碍指数; SF-12; 简表 12 (12 个项目的简短 QOL 调查); SIA, 鼻窦严重程度评估

我们纳入了一项比较超声治疗和阿莫西林治疗 48 例推测为 ABRS 患者的疗效分析 (最终分析 42 例)⁽²³⁴⁾。实验组连续四天接受超声检查，对照组接受阿莫西林治疗 10 天。除第 4 天鼻部疼痛明显减轻外，各治疗组之间无差异。两组间在干预满意度、副作用数或复发数方面没有其它差异。由于缺乏安慰剂组，因此无法从这项研究中得出相关结论。

4.6.12. 细菌溶解产物

4.6.12.1. 证据摘要

Barreto 等人⁽²⁸³⁾在儿童急性鼻窦炎中比较了相对于安慰剂，细菌溶解产物 OM-85-BV (3.5mg) 以及阿莫西林/克拉维酸 (40 / 10mg / kg, 21 天) 在治疗 10 天内的疗效。他们对 18 个月至 9 岁的儿童进行了至少 30 天以上的症状评估：包括鼻后滴漏，鼻塞，口臭，面部疼痛和肿胀感，喷嚏，发烧，深部头痛和双侧鼻窦混浊、黏膜水肿等影像学证据。在第 0、3、15、21、30、60、90 和 180 天对患者进行评估，判断是否改善当前感染和反复呼吸道感染。与安慰剂组相比，接受 OM-85-BV 的患者症状改善时间明显缩短 (5.56±4.98 比 10±8.49; p < 0.05)，恢复期也明显缩短 (15.38±8.91 vs. 20.28±7.17; p < 0.05)。研究中出现了一种不良反应，为皮疹，停药三天后可消失 (表 4.6.6.)。

4.6.12.2. 结论

一项研究表明,使用 OM-85-BV 对于缩短病毒感染后鼻窦炎的病程是有益的。但仍需进一步的研究来明确细菌溶解产物对病毒感染后 ARS 和 ABRS 患者的疗效。

4.6.13. 顺势疗法

4.6.13.1. 证据摘要

两项研究^(284,285)评估了顺势疗法在病毒感染后病毒感染后鼻窦炎中的应用。Friese 等人⁽²⁸⁴⁾的研究被排除在分析之外,因为患者在试验开始时有纳入症状持续 38 天的患者,因此不符合病毒感染后 ARS 的诊断标准。

一项研究评估了 *sinfrontal*(成分包括朱砂、硫酸铁和可溶性水银)在急性上颌炎中的使用。这项研究包括 22 天的 *sinfrontal* 和安慰剂治疗,在研究过程中的四个时间点(第 0、7、14 和 21 天)对患者进行评估。患者停用药物后,仍进行为期 8 周的观察。评估标准采用鼻窦炎严重程度评分(SSS),包括以下六个症状的总评分:头痛,颌面部疼痛,前倾体位或局部按压、叩击时颌面部疼痛加重,鼻塞,脓涕,中鼻道可见脓性分泌物。每个症状的评分为 0-4 分(0 分-不存在,4 分非常严重)。每位患者均接受了鼻窦影像学检查,影像学评估采用 van Buchem⁽²⁴³⁾修订版评分体系,根据空气-液体比例评分从无法评估(NA)到 6 分不等。治疗有效的标准为在治疗第 7 天的 SSS 评分<10 分,而且从第 0 天到第 7 天的 SSS 评分降低 ≥ 4 分;显著改善的标准为症状和体证明显减轻(每个症状 SSS 评分 ≤ 1 分);临床治愈则被定义为症状和体证缓解(SSS = 0)。与安慰剂相比,*sinfrontal* 组 SSS 显著降低(5.8 \pm 2.3 [6.0]比 2.3 \pm 1.8 [2.0]; $p < 0.0001$)。 *sinfrontal* 组患者的治疗有效率明显高于安慰剂组(66.7%比 5.4%, $p < 0.0001$)。与安慰剂相比,在 *sinfrontal* 组中有更多的患者在影像学上发生显著改善(77.2%比 21.4%, $p < 0.0001$)。到治疗第 7 天, *sinfrontal* 组中 52.6%的患者能够进行日常活动,而安慰剂组中为 17.9%。与安慰剂组相比, *sinfrontal* 组的 EQ-VAS 评分变化有显著差异(17.3 \pm 9.1 比 6.2 \pm 8.1, $p < 0.01$)。研究期间有 7 名患者(6.3%)发生了不良事件。其中,治疗组中有 6 名患者(10.5%),安慰剂组中有 1 名(1.8%)发生不良反应,最常见的不良反应是胃肠道不适。这些不良反应的主要原因应该与乳糖有关,因为它是 *sinfrontal* 和安慰剂的主要成分之一。这项研究还从卫生经济学的角度进行了评估。与安慰剂相比, *Sinfrontal* 在 22 天之内为每名患者增加了 275 欧元的收入(95%CI 433, 103),这主要是由于缺勤率显著降低(7.83 个工作日比 12.9 个工作日)。增量效益为 0.0087 质量调整生命年(QALYs) (95%CI 0.0052, 0.0123),或 3.2 质量调整生命日(QALDs)⁽²⁸⁶⁾(表 4.6.7.)。

4.6.13.2. 总结

我们发现一项研究评估顺势疗法(*sinfrontal*)的效果,并显示与安慰剂相比,症状的明显减轻和影像学的改善。基于有限的证据,EPOS2020 指导无法就病毒感染后 ARS 顺势疗法的使用提供明确的建议。

4.6.14. 中草药化合物

4.6.14.1. 证据摘要

中草药化合物在上呼吸道疾病的治疗中已经被广泛研究。目前已有许多不同质量的随机研究,以评估中草药化合物在治

疗急性病毒性鼻窦炎、病毒感染后急性鼻窦炎和急性细菌性鼻窦炎中的功效和安全性。但是,在许多研究中,尚不清楚已经研究的是急性鼻窦炎患者的哪种亚型。我们发现了六个关于中草药化合物治疗病毒感染后 ARS(推测诊断)疗效的双盲安慰剂对照随机研究(表 4.6.13)。在这六项试验中,在四项试验中,尚不清楚患者的确切急性鼻窦炎亚型是什么^(228,287-289)。在这些研究中,通常没有指出急性发作后症状的持续时间,并且一些患者发热、单侧头痛的症状有可能更加倾向于急性细菌性鼻窦炎^(228,287)。仅有两项研究是明确涵盖了病毒感染后急性鼻窦炎患者。这两项研究分别是 Pfaar 等人比较了欧洲仙客来鼻喷雾剂与阿莫西林⁽²⁹⁰⁾佐剂的有效性,以及 Bachert 的一项评估天竺葵与安慰剂⁽²⁹¹⁾的研究⁽²⁹¹⁾。经过冷冻、干燥、天然液体提取的欧洲仙客来作用于鼻腔,被认为可以通过促进鼻腔引流进而缓解充血,并具有抗炎作用。在 99 例病毒感染后急性鼻窦炎⁽²⁹⁰⁾患者中,欧洲仙客来鼻喷雾剂作为药物治疗(阿莫西林 500mg,每天 3 次,治疗数天)的辅助用药,与安慰剂进行比较。治疗第 5-7 天,总症状、鼻塞、面部疼痛或闷胀感、嗅觉障碍、黏液分泌和睡眠质量的平均视觉模拟量表评分在两组之间没有差异。在第 12-15 天也可以观察到相似趋势。值得注意的是,按说明书使用 5-7 天后,欧洲仙客来明显有利于改善面部疼痛(平均: -1.20, [-2.32, -0.08]; $p = 0.04$)。内窥镜检查发现,治疗 5-7 天后,欧洲仙客来与安慰剂的相比在更大程度上减轻了黏液水肿或鼻塞(平均: -0.76, [-1.44, -0.08]; $p < 0.03$)。两组各个时间点的中鼻道粘性分泌物评分无统计学意义。

在研究期间,没有患者需要鼻窦炎的其它治疗,没有发现与急性鼻窦炎进展相关的医学并发症。欧洲仙客来组中有 67%报道了不良事件,安慰剂组则有 29%,但没有严重不良事件的报道。一项关于欧洲仙客来的双盲安慰剂对照试验,纳入了 29 名病毒感染后急性鼻窦炎患者作为一个亚组,研究结果显示仙客来组总症状评分有所改善,而鼻窦混浊百分比的改善程度较安慰剂组显著提高。安慰剂组(37.5%)报道的治疗相关不良事件多于仙客来组(15%)。由于两项研究相差较大,因此无法进行荟萃分析。

天竺葵是一种被认为可有效治疗上呼吸道感染的中草药⁽²⁹²⁾。仅有一项 RCT 研究评估了其对于 103 例病毒感染后 ARS 患者的疗效⁽²⁹¹⁾。患者被随机分配,接受每日三次口服 60 滴天竺葵或匹配的安慰剂,最长疗程 22 天。治疗第 7 天,鼻窦炎严重程度评分在天竺葵组平均下降了 5.5 分,在安慰剂组平均下降了 2.5 分(组间差异为 3.0 分; 95%CI [2.0-3.9]; $p < 0.0001$)。天竺葵的治疗效果还表现为: 治疗第 7 天 SNOT-20 评分(天竺葵组平均下降 0.6 分,安慰剂组平均下降 0.2 分; $p < 0.0001$), EQ-VAS 评分(天竺葵组下降 18.1 \pm 14.1 分,安慰剂组下降 5.1 \pm 11.0 分; $p < 0.0001$)。同样,在治疗第 7 天,天竺葵可有效改善患者无法工作的天数(天竺葵组 8.7 \pm 6.4,安慰剂组 15.9 \pm 11.8; $p = 0.002$),能够工作或从事日常活动的患者数(天竺葵组 32 例 [63%],安慰剂组 19 例 [37%]),以及患者的睡眠障碍缓解人数(天竺葵组 40 例 [82%],安慰剂组 27 例 [54%]; $p = 0.003$)。研究人员认为,天竺葵组中有 15 例患者(30%)评价治疗结果为“显著改善”,而安慰剂组中仅有 3 例(5.8%)($p < 0.0001$),患者对治疗效果的评价同样支持天竺葵在治疗方面的优势。还有结果表明,天竺葵对上颌窦的影像学改善具有统计学上的显著优势(天竺葵 24 例改善 [69%],安慰剂组 22 例改善 [44%]; $p = 0.002$)。天竺葵组有 6 名患者(11.8%)报告了非严重不良事件,而安慰剂组有 2 名患者(3.8%)。Federpil 等人⁽²⁸⁸⁾研究了从精油中提取的桃金娘油,与安慰剂和其它精油相比,桃金娘油可作为急性鼻窦炎($n = 331$)的治疗选择。结果显示,在治疗第 14 天,标准化桃金娘油组和其它精油组的总鼻窦炎症状评分的改善程度与安慰剂组相比具有统计学差异(分别减少了 10.5 分和 9.2 分),而桃金娘油组和其它精油组之

间没有差异。

BNO1016（欧龙马）是五种草药的提取物（龙胆根，报春花，酸模，洋接骨木和马鞭草），它们具有抗微生物和抗病毒活性，已在普通感冒中进行了研究（参见第 4.6.17 章）。Neubauer 等人⁽²⁸⁹⁾的一项研究将 160 例症状和体征表明有病毒感染后急鼻窦炎的患者随机分配到欧龙马组或安慰剂组中，两组均使用强力霉素和噻洛唑啉。欧龙马组中有更多患者报告症状完全缓解（欧龙马组 60.3%，安慰剂组 25.0%； $p=0.0002$ ），并且在治疗 14 天后观察到影像学表现有明显改善（欧龙马组 84.0%，安慰剂组 68.4%； $p=0.02$ ）。尽管欧龙马对鼻塞（缓解率差异：0.23，[0.09, 0.39]）和黏液肿胀（0.32 [0.17, 0.46]）的影响比较小，但仍有统计学差异，但对鼻腔通畅（0.10 [-0.05, 0.26]）、鼻涕（0 [-0.17, 0.20]）或头痛（0.15 [0.00, 0.3]）的缓解率没有差异。一项研究对欧龙马与糠酸氟替卡松的疗效进行了比较（表 4.6.14.）⁽²⁹³⁾。60 例 ARS 患者被随机分配至欧龙马组或糠酸氟替卡松鼻喷雾剂组，持续治疗 14 天。两者之间没有发现差异，很可能是由于 II 型错误。欧龙马组未报告不良事件。接受糠酸氟替卡松鼻喷雾剂的患者中，3 名患者报告了轻微的不良事件（鼻出血和鼻痒）。

表 4.6.13. 病毒感染后 ARS 中的中草药化合物与安慰剂比较

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Pfaar 2012 ⁽²⁹⁰⁾	DBPCT	成人病毒感染后 ARS (n = 99)	<ul style="list-style-type: none"> 欧洲仙客来鼻喷雾剂 (1.3mg) 每个鼻孔每天一次, 持续 15 天 (n = 48) 安慰剂 15 天 (n = 51) 所有患者在前 8 天每天服用 3 次阿莫西林, 每次 500mg 	<ul style="list-style-type: none"> 第 5-7 天行 TSS 评估 第 5-7 天和第 12-15 天的个体症状评分 (鼻塞, 黏液分泌, 面部疼痛, 嗅觉障碍) 第 5-7 天和 12-15 天行内镜检查 治疗失败或需要进一步治疗 发生鼻窦炎相关并发症 睡眠质量 总体上由患者和研究者评估的治疗满意度 安全评估 	与安慰剂相比, 仙客来欧洲产生了: <ul style="list-style-type: none"> 黏液水肿或鼻塞减少 (p=0.03)。 平均患者 (p=0.03) 和研究者满意度得分 (p = 0.04) 均有改善。 鼻窦炎总体症状, 鼻塞, 面部疼痛或肿胀感, 睡眠质量或内镜下黏液分泌物的视觉模拟量表平均评分无明显变化。 在研究期间, 没有患者需要鼻窦炎的额外治疗或发生与 ARS 进展相关的医学并发症。 欧洲仙客来组中有 67% 报道了不良事件, 安慰剂接受者中报道了 29%, 但没有严重不良事件的报道。
Ponikau 2012 ⁽²⁸⁷⁾	DBPCT	病毒感染后 ARS 患者 (n = 29)	<ul style="list-style-type: none"> 欧洲仙客来鼻喷雾剂 (2.6mg) 每天每个鼻孔各一次, 共 7 天 (n = 24) 安慰剂喷雾无菌水, 每天一次, 持续 7 天 (n = 24) 	<ul style="list-style-type: none"> 第 15 天, 第 29 天或终点时 CT 扫描的鼻窦混浊百分比 终点时 TSS 评分下降 第 7 天内窥镜下的鼻腔炎症状态 	<ul style="list-style-type: none"> 仙客来组的鼻窦混浊百分比明显改善 (p = 0.045)。 症状总评分改善显著。 安慰剂组 (37.5%) 比仙客来组 (15%) 发生更多的治疗相关不良事件。
Bachert 2009 ⁽²⁹¹⁾	DBPCT	主要表现出病毒感染后 ARS 症状的受试者 (n = 103), 但部分患者可能有急性细菌性鼻窦炎	<ul style="list-style-type: none"> 天竺葵 60 滴口服, 每天 3 次, 最多 22 天 (n = 51) 匹配安慰剂, 每天三次, 最多 22 天 (n = 52) 	<ul style="list-style-type: none"> 第 7 天行 SSS 评估 第 21 天行影像学检查判断是否治愈 第 7 天行 SNOT-20 评估 第 7 天行 EQ-VAS 评估 第 7 天的活动程度 第 7 天参加工作或日常活动的的能力 第 7 天的总体健康状态 病人和研究者的 IMOS 治疗评估 安全评估 	与安慰剂相比, 天竺葵表现出如下特点: <ul style="list-style-type: none"> 可以更加显著垫底鼻窦炎严重程度评分 (p<0.0001) 和 SNOT-20 评分 (p<0.0001) 减少不能工作的时间 (p=0.002) 在第 7 天能够从事工作或日常活动的人数明显增加 (p=0.003), 根据 IMOS 评为“重大改善”的人数明显增多 (p<0.0001) 第 21 天的影像学评估, 额窦或筛窦无明显改善
Federspil 1997 ⁽²⁸⁸⁾	随机化、双盲、双模拟试验	病毒感染后 ARS 患者 (n=331)	<ul style="list-style-type: none"> 桃金娘标准化胶囊每天 4 粒, 300mg, 持续 6 ± 2 天 (n = 109) 精油 (未注册) 4 粒, 每天 300 毫克, 持续 6 ± 2 天 (n=111) 所有患者均接受了丁苯唑啉 4dd2 的治疗 	第 14 天评估治疗前后症状评分的变化	标准化桃金娘油和其它精油被证实明显优于安慰剂组 桃金娘油与精油相比, 耐受性稍好

表 4.6.13. 急性病毒感染后鼻窦炎中的中草药化合物与安慰剂比较

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Neubauer 1994 ⁽²⁸⁹⁾	DBPCT	病毒感染后 ARS 患者 (n=160)	<ul style="list-style-type: none"> • 欧龙马每天三次, 每次2片, 持续14天 (n=81) • 安慰剂(糖衣片) 每天三次, 每次2片, 持续14天 (n=81) 	<ul style="list-style-type: none"> • 第14天患者行治疗评估 (三类: 无症状、效果好、无效) • 第14天行鼻窦炎临床症状评估 • 影像学检查 (完全浑浊/有阴影/无异常) 	与安慰剂相比, 欧龙马表现出如下特点: <ul style="list-style-type: none"> • 患者自报的症状完全缓解率更高 (p=0.0002) • 治疗第14天影像学表现明显改善 (p=0.02) • 对鼻塞和黏膜肿胀有效 • 对鼻腔通畅、鼻分泌物或头痛的缓解无明显差异

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; ARS, 急性鼻窦炎; DBPCT, 双盲安慰剂对照试验; EQ-VAS: Euroqol 视觉模拟评分; IMOS, 综合医学结果量表; SNOT-20, 鼻腔鼻窦结局测试 20; SSS, 鼻窦炎严重程度评分; TSS, 总症状评分。

4.6.15. 预防接种

没有 RCT 证明疫苗接种对病毒感染后急性鼻窦炎有直接影响。一项系统性回顾发现, 灭活的流感病毒疫苗预防流感的有效性为 59% (RR 0.41, 95% CI 0.36-0.47)⁽²⁹⁴⁾。肺炎球菌疫苗还可减少侵袭性疾病 (脑膜炎, 菌血症) 和急性中耳炎的发生⁽²⁹⁵⁾, 但是尚无关于 ABRS 或病毒感染后 ARS 的数据⁽²⁹⁶⁾。在患有急性上颌窦炎的成年人中使用七价肺炎球菌疫苗 (PCNV7) 后, 分离培养出的肺炎链球菌减少, 但嗜血杆菌、流感病毒却有所增加⁽²⁹⁷⁾。这将如何影响 ABRS 的发生仍不清楚^(296,298)。

4.6.16. 透明质酸钠

一项研究评估了 48 例符合 EPOS 标准的 ABRS 患者, 这些患者接受了高分子量透明质酸钠 (3%) 加盐水稀释 (3ml 0.9%NaCl) 或使用雾化安瓿瓶进行鼻腔冲洗的安慰剂⁽²⁹⁹⁾, 每天 2 次。所有患者均接受左氧氟沙星 (500 毫克治疗 10 天) 和泼尼松 (50mg 治疗 8 天, 25mg 治疗 4 天和 12mg、5mg 治疗 4 天)。与安慰剂相比, 透明质酸组的症状减轻更加明显, 嗅觉阈值更佳 (表 4.6.15)。

总之, 透明质酸钠可能对 ABRS 患者使用的抗生素具有附加作

表 4.6.14. 病毒感染后 ARS 后的中草药化合物与皮质类固醇激素治疗

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Passali 2015 ⁽²⁹³⁾	随机、前瞻、开放标签的研究	成人病毒感染后 ARS (n=60)	<ul style="list-style-type: none"> • 欧龙马每天三次, 每次1片, 持续14天 (n=30) • 糠酸氟替卡松鼻喷雾剂 每侧鼻孔每天1次, 持续14天 (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> • 第3、7、10、14天分别行 MSS 评估 • 第3、7、10、14天分别行 SNOT-20 评估 • 治疗急性鼻窦炎的联合用药情况 • 需要抗生素治疗急性鼻窦炎则提前终止 • 第14天评估MSS评分≤1的患者百分比 • 第14天评估MSS评分>1的患者百分比 	<ul style="list-style-type: none"> • 没有执行统计分析 • 比较第14天的平均主要症状评分、SNOT-20评分和患者百分比。 • 欧龙马组无不良事件发生。 • FFNS治疗组中的三名患者报告轻微不良事件 (鼻出血和鼻痒)。

MSS, 主要症状评分; SNOT-20, 鼻腔鼻窦结局测试 20。

表 4.6.15.透明质酸钠与安慰剂在 ABRS 中的比较

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Ciofalo 2017 ⁽²⁹⁹⁾	DBPCT	成人 ABRS 患者 (EPOS 标准, 具体细节未列举) (n = 48)	<ul style="list-style-type: none"> 透明质酸钠 (3%) 加盐水稀释 (3ml 0.9%NaCl) 每天2次 (n=24) 使用雾化安瓿瓶进行鼻腔冲洗的安慰剂 (n=24) 所有患者均接受左氧氟沙星 (500毫克治疗10天)和泼尼松 (50mg治疗8天, 25mg治疗4天和 12mg, 5mg治疗4天) 	第14-18天和第30-35天分别评估: <ul style="list-style-type: none"> 症状 (0-3) 嗅觉 (0-3) 嗅觉测试 (阈值、分辨、识别) 黏液纤毛清除率 	透明质酸组与安慰剂组相比具有以下特点: <ul style="list-style-type: none"> 治疗第14天明显缓解鼻塞 两个时间点均明显减少鼻腔分泌物 第14天嗅觉更佳,但在第30天并无这种优势 两个时间点嗅觉阈值的中位数明显改善,但嗅觉测试整体无明显差异 两个时间点的黏液纤毛清除率更好。

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; DBPCT, 双盲安慰剂对照试验

表 4.6.16.黏液溶解剂与安慰剂在 ABRS 中的比较。

研究	方法	参加者	干预措施	评估	结果
Unuvar 2010 ⁽³⁰⁰⁾	DBPCT	儿童 (8.5 ± 3.2 岁) ABRS 患者 (n = 92, 最终纳入 81 例)	<ul style="list-style-type: none"> 厄多司坦 (5-8mg/kg/天) (n=49) 安慰剂 (n=43) 所有患者均接受抗生素治疗, 具体剂量及疗程不详 	<ul style="list-style-type: none"> 第14天是否治愈 14天中每天总体印象 14天中每天的症状 	<ul style="list-style-type: none"> 两组治疗无明显差异。

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; DBPCT, 双盲安慰剂对照试验

4.6.17. 黏液溶解剂

为了评估黏液溶解剂在治疗儿童 ABRS 中是否与抗生素具有辅助作用, Unuvar 等人评估了厄多司坦 (5-8 mg/kg/天) 相对于安慰剂作为抗生素辅助治疗 92 例儿童 (8.5±3.2 岁) ABRS 的有效性⁽³⁰⁰⁾。他们发现两组之间无显著差异 (表 4.6.16.)。

4.7. 急性细菌性鼻窦炎 (acute bacterial rhinosinusitis, ABS) 的并发症

ABRS 的并发症包括眶内、颅内、周围骨质的临床情况, 这些虽不常见, 但是具有潜在的威胁生命的可能。眼眶周围并发症包括眶隔前蜂窝织炎、眼眶蜂窝织炎, 骨膜下脓肿和眶内脓肿。为了避免病情迁延不愈或死亡, 必须快速作出诊断和治疗 (包括静脉使用抗生素和/或手术引流)。颅内并发症包括硬膜外积脓, 硬膜下积脓, 脑脓肿, 脑膜炎, 脑炎, 上矢状窦和海绵窦血栓形成。这些并发症可能表现出非特异性的症状和体征, 需要临床医生高度警惕, 尤其是对于儿童患者。骨并发症是由骨髓炎引起的, 可能表现为额骨骨膜下脓肿 (Potts Puffy 肿瘤) 或额部皮肤瘻管形成。但高质量的研究仍十分有限, 可能与并发症的发生频率和紧急性有关。

一些急性细菌性鼻窦炎相关的并发症, 可能是由于罕见的, 治疗或未经治疗的微生物感染所致

4.7.1.引言

尽管抗生素在过去的六十年中从诞生发展到广泛使用, 但鼻窦炎的并发症仍然大量出现, 甚至导致死亡。由

于当代的诊断方式[主要是 CT 和磁共振成像 (MRI)]和手术技术 (主要是内窥镜鼻窦手术) 的不断改进, 细菌性鼻窦炎并发症的发病率和死亡率已大大降低。但是, 某些急性细菌性鼻窦炎的并发症, 可能是由于罕见的⁽¹²⁾、未经或经过治疗的微生物感染引起⁽³⁰¹⁻³⁰³⁾, 或者由于在某些人群中缺乏现代化的诊断和治疗手段而被忽视⁽³⁰⁴⁻³⁰⁵⁾。其它情况包括禁用口服抗菌药物的孕妇⁽³⁰⁶⁻³⁰⁸⁾。ABRS 的并发症通常分为眶内 (约 60-80%), 颅内 (约 15-20%) 和很少出现骨性并发症 (约 5%)^(302,309-317) (表 4.7.1.)。也有偶发的一些其它罕见并发症 (见下文和表 4.7.5.)^(302,303,318,319)。最近, 一项队列研究甚至将急性细菌性鼻窦炎与中风几率增加联系起来⁽³¹⁸⁾。尽管队列设计足以证明因果关系, 但仍需要开展更多的研究将中风认为是慢性或未经治疗的鼻窦炎并发症⁽³¹⁸⁾。

4.7.2. 并发症的流行病学

目前关于鼻窦炎并发症的发生率和患病率的证据不多, 对于不同类型并发症的确切患病率尚无共识。此外, 很少有文献报道鼻窦微生物感染与并发症之间的因果关系。ABRS 并发症每年的发生率约为百万分之三 (见表 4.7.1.), 尽管各国对抗生素的使用差异很大, 但这一数字并没有由于广泛使用抗生素而减少。在住院接受治疗的 ABRS 患者中, 并发症发生率约为 3% 至 20%^(12,320,321), 由于存在选择偏倚, 因此现有的研究可能会高估并发症的发生率。最容易出现并发症的时间是一月至三月^(173,310)。我们试图收集全国性或大规模数据, 最终纳入了七项研究 (至 2019 年), 其结果简要总结如下 (表 4.7.1.)。根据这些研究, 男性患病率普遍明显高于女性, ABRS 是儿童

鼻窦炎并发症发生的重要诱因，而对于成年人，CRS（无论是否合并NP）则更为重要^(173,301,322,323)。在所有研究中，眶内并发症最常见，而骨性并发症相对少见（表 4.7.1。）

尽管各国抗生素的使用情况差异很大，但 ABRS 并发症的发生率仍显示为每年每百万分之三，而且伴随抗生素的广泛使用，这一数字并未减少。

关于年龄方面，在儿童中眼眶并发症似乎更为常见，而颅内并发症可发生在任何年龄，其中成年人的高发年龄为 20 岁左右的年轻患者^(301,324)。据报道，ABRS 并发症的病程随着患者年龄的增加而延长^(311,323)。

值得注意的是，在有关 ABRS 患者的 3 项研究中^(301,311,322)，在并发症出现之前并没有记录任何有关口服抗菌药物使用的益处。Babar-Craig⁽¹²⁾在并发症方面的研究是基于英国鼻病学会会员回馈的调查表而进行的，该研究表明，使用 ABRS 抗菌药物并不能防止并发症的发生。这些事实再加上抗生素耐药性的风险以及抗生素可能掩盖颅内并发症的证据，强烈反对在 ABRS 患者中常规使用抗生素⁽³⁰²⁾。这些研究还强调，无论是否正在使用抗生素，都必须对并发症保持警惕，并且在患者初诊时就可能已经出现并发症。

口服抗生素在预防并发症方面没有任何优势。

表 4.7.1. ABRS 并发症的流行病学数据

作者、年份、参考文献	国家	年龄	疾病	病例数	每年每百万人口发生率	眶内	颅内	骨	软组织
Dennison 2019 ⁽³²⁸⁾	瑞典	儿童	ABRS	29		100%			
El Mograbi 2019 ⁽³²²⁾	以色列	成人	ARBS +CRS	70		100% (70)	2.8% 并发 (2)		
Hamill 2018 ⁽³⁶⁴⁾	美国	儿童	ARBS	250		61.6% (154)	11.6% (29)		
Scholin Ask 2017 ⁽³²³⁾	瑞典	儿童	ARBS +CRS	213	3.6 (眶内) 住院患者男童 5.3, 女童 3.6	80% 171			
Nicoli 2016 ⁽³⁸³⁾	芬兰	成人/儿童	ARBS		3.2 (颅内)		6		
Chaiyasate 2015 ⁽³¹²⁾	中国	成人/儿童	ARBS	1655	85	41	24	2	3
Capra 2015 ⁽³²⁰⁾	美国	儿童	ARBS		2000年 0.738 2009年 0.605				
Miah 2015 ⁽³¹⁴⁾	英国	成人/儿童	ARBS	31/248		21	9		
Sedaghat 2014 ⁽³¹⁷⁾	美国	儿童	ARBS	696		90.2%	9.8%		
Hansen 2012 ⁽³⁰¹⁾	荷兰 (国家数据库 2004)	成人/儿童	ARBS	48	(48/16.3=3)	67% (32)	33% (16)		
Piatt 2011 ⁽³⁸⁴⁾	美国-国家住院患者数据库 (1997, 2000, 2001, 2003, 2006)	儿童	ARBS	695	2.7-4.3				
Babar-Craig 2010 ⁽¹²⁾	英国-问卷调查	成人/儿童	ARBS	78	N/A	76%	9%	5%	
Stoll 2006 ⁽¹⁴⁾	法国 (2001-2003)	成人和青少年	ARBS	43	(30/12=2.5)	35% (15)	37% (16)		18% (8)
Oxford 2005 ⁽³¹⁶⁾	美国	儿童	ARBS/CRS	104	N/A	91% (95)	16% (17)	3% (3)	
Eufinger 2001 ⁽³¹³⁾	德国	成人/儿童	ARBS	25	N/A	88% (22)	20% (5)	2例	
Mortimore 1997 ⁽³¹⁵⁾	南非	成人/儿童	ARBS/CRS	63	N/A	81% (51)	13% (8)	10% (6)	24% (15)

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; CRS, 慢性鼻窦炎; N/A, 不适用

4.7.3. ARBS 的眶内并发症

4.7.3.1. 分类

眶内并发症是最常见的 ABRS 并发症，涉及（按发生率的降序排列）筛窦，上颌窦，额窦和很少见的蝶窦（表 4.7.2.）。感染可以通过薄而且经常有裂缝的纸样板或是已经存在的解剖学异常直接进眶，或通过静脉回流到达眼眶，导致眶周蜂窝组织炎反复发作^(302, 303, 309)。眶内并发症在儿童中最为常见^(322,323,325-327)，儿童可以提供的临床症状和体征较少，因此，对于儿童 ABRS 应高度警惕眶内并发症的可能性。使用肺炎链球菌疫苗后，儿童因急性鼻窦炎而入院治疗的人数有所减少，但眶内并发症的发生率却没有平行下降^(328,329)。

尽管 Chandler 的分类法被广泛使用，但仍存在一些问题。眶间隔是眼眶的前缘，因此有人建议将眶间隔前的蜂窝组织炎归为眼睑感染，而不是眶内感染⁽³⁰²⁾在这一方面，有人认为眶间隔前的蜂窝组织炎通常与鼻窦炎无关，且其临床特征、治疗方法和预后均与其它眼眶感染不同⁽³⁰²⁾。鼻窦炎的眶内并发症应该具有眼周肿胀、眼球突出、眼外肌运动障碍、疼痛，并伴有复视。除了眼周肿胀，眶周蜂窝组织炎不具有其它鼻窦炎眶内并发症的临床表现⁽³⁰²⁾。另外，Mortimore 在 1997 年提出，海绵窦血栓形成应该是鼻窦炎的颅内并发症，它通常与蝶窦的感染相关，而其它眶内并发症则通常与额窦或筛窦感染相关。海绵窦血栓形成不一定是鼻窦炎眶内并发症疾病发展的终末阶段。

根据钱德勒（Chandler）分期，眶内并发症可以根据其临床及影像学表现分为以下五个阶段：

- 第一阶段：眶周蜂窝组织炎（隔前水肿）
- 第二阶段：眶蜂窝组织炎
- 第三阶段：骨膜下脓肿
- 第四阶段：眶内脓肿
- 第五阶段：海绵窦血栓形成

钱德勒分期仍然是最常用的眶内并发症分类方法。尽管在 EPOS2012 中我们已经提出这一分类方法存在争议，但为了总结既往及现有的文献，我们在表 4.7.2 中仍然使用了这个分类方法⁽³⁰²⁾。

鼻窦感染可以通过直接扩散或血行扩散导致眶周或眶内蜂窝组织炎⁽³³⁰⁻³³⁵⁾。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。由于临床治疗及法医学的原因，有些患者需要每天接受两次眼科医生的检查，医生需要详细的记录患者客观的眼球突出程度（眼球突度计）、眼压（眼压计）、视力、色觉（病情恶化的重要早期表现）以及眼球运动情况^(302,315,319)。安卓系统用户可以免费下载 Snellen 表应用（Snellen Chart），非眼科专业医师可以用这个应用快速且可重复的评估患者视力及色觉的情况。

4.7.3.2. 眶周蜂窝组织炎

眶周蜂窝组织炎是眼睑、结膜及眶隔前组织的炎症。CT 扫描可以发现软组织肿胀，但 MRI 的 T2 加权可以更清晰地显示软组织炎症的情况⁽³³⁶⁾。眶周蜂窝组织炎通常是上呼吸道感染、泪囊炎或皮肤感染的并发症，而很少见于鼻窦炎的并发症。眶周蜂窝组织炎表现为眼眶疼痛、眼睑水肿、充血以及发热。患者可以不表现出眼球突出或眼球运动障碍的体征。需要注意的是，儿童患者很难准确评估眼球突出或眼球运动障碍的情况^(325,326,337)。大多数眶周蜂窝组织炎可以通过口服抗生素控制，但如果没有把握治疗时机或没有使用合适的治疗方案，炎症可以扩散到眶隔之外^(334,335,338)。通常情况下，眶周蜂窝组织炎由于炎症位置表浅，可以通过临床症状做出诊断，不需要进行 CT 扫描^(302,336)。

4.7.3.3. 眶蜂窝组织炎

眶蜂窝组织炎大多与上呼吸道感染相关，而眼眶蜂窝组织炎、眼眶脓肿和骨膜下脓肿则更常见于急性鼻窦炎的并发症⁽³⁰²⁾。当感染超出眶隔范围，患者将出现眼球突出、眼球运动障碍（在极端凝视下会出现复视）等提示眶内蜂窝组织炎的临床表现。进一步体征包括结膜水肿（球结膜水肿），眼痛并压痛，眼外肌麻痹（眼球运动受限并疼痛）⁽³⁰²⁾。这一并发症需要尽早并积极地应用静脉抗生素治疗。并且需要高分辨率的增强鼻窦 CT 以区分眶内蜂窝组织炎、眶内或眶壁骨膜下脓肿⁽³³⁶⁾。必须密切地监测患者病情进展，必要时进行手术干预，因为部分患者对抗生素治疗反应不佳，其病情会在 24-48 小时内快速进展。如果怀疑患者合并颅内并发症，MRI 可以更清晰地反映眶内并发症情况^(313,338-340)。眶周蜂窝组织炎、骨膜下脓肿、眶内脓肿都可以引起眼球突出和眼球运动受限。CT 扫描证实为脓肿或经过静脉抗生素治疗后出现视力下降或眼部体征进展，是行眶内探查和引流的适应征（详见下述）。如果患者眼部症状和体征小时且体温恢复正常达 48 小时，应该反复进行眼科视力检查，并考虑将静脉抗生素改为口服^(302,337,341,342)。

急性细菌性鼻窦炎（ABRS）眶内并发症的手术指征：

- CT 或 MRI 提示骨膜下脓肿或眶内脓肿（小体积脓肿可以除外）
- 视力下降、色觉减弱、传入性瞳孔反射受影响或无法评估视力
- 静脉使用抗生素 48 小时后，眼部症状和体征（复视、眼肌麻痹、眼球突出、肿胀、球结膜水肿）无缓解或进展
- 静脉使用抗生素 48 小时后，一般情况（发热、感染指标）没有改善或进展

表 4.7.2. 急性细菌性鼻窦炎 (ABRS) 的眶并发症

作者, 年, 参考文献	病例数	年龄段	疾病	并发症类型	处理
Tachibana 2019 ⁽³¹¹⁾	21	成人/儿童	ABRS/CRS	眶周蜂窝织炎 (4) 眶蜂窝织炎 (8) 骨膜下脓肿 (9)	手术 (23.8%)
Trivic 2019 ⁽³⁴⁶⁾	61	儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 (50.0%) 眶蜂窝织炎 (50%)	药物治疗及手术治疗
El Mograbi 2019 ⁽³²²⁾	70	成人	ABRS/CRS	眶周/眶蜂窝织炎 (61.5%) 眶蜂窝织炎 (23%) 骨膜下脓肿 (11%) 眶内脓肿 (3%) 海绵窦血栓形成 (1.5%)	药物治疗 药物治疗 手术, ESS (5), ESS&EXS (2) 手术, ESS (1), ESS&EXS (1) 手术, ESS (1)
Jabarin 2019 ⁽³⁴⁴⁾	123	儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 (57%) 眶蜂窝织炎 (1.5%) 骨膜下脓肿 (41.5%)	药物治疗 药物治疗 药物治疗 (29), 手术 (24)
Gavriel 2018 ⁽³⁴¹⁾	37	成人	ABRS	眶周蜂窝织炎 (49%) 骨膜下脓肿 (51%)	药物治疗 药物治疗 (12), 手术 (7)
Scholin Ask 2017 ⁽³²³⁾	203	学龄前	ABRS	眶周蜂窝织炎 (96.5%) 眶蜂窝织炎/骨膜下脓肿 (2.0%) 眶内脓肿 (1.5%)	药物治疗 药物治疗 药物治疗 (2), 手术 (1)
Chang 2017 ⁽³³⁴⁾	71	成人/儿童	ABRS/CRS	眶周蜂窝织炎 (47%) 眶蜂窝织炎 (9.6%) 骨膜下脓肿 (19.3) 眶内脓肿 (9.6%)	手术 (13) 手术 (3) 手术 (13) 手术 (6)
Li 2017 ⁽³⁸⁵⁾	28	儿童		眶周蜂窝织炎 (1) 眶蜂窝织炎 (9) 骨膜下脓肿 (13) 眶内脓肿 (5)	药物治疗 (8) 药物联合手术治疗 (20)
Wan 2016 ⁽³²⁵⁾	31	儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 (4) 眶蜂窝织炎 (14) 骨膜下脓肿 (13)	药物治疗 (16) 手术治疗 (15)
Miah 2015 ⁽³¹⁴⁾	31	成人/儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 (16) 眶内脓肿 (6) 颅内脓肿 (9)	
Radovani 2013 ⁽³³⁵⁾	35	成人/儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 (15) 眶蜂窝织炎 (10) 骨膜下脓肿 (6) 眶内脓肿 (3) 海绵窦血栓形成 (1)	药物治疗 (12) 药物+手术治疗 (3) 手术 手术 手术 手术
Al-Madani 2013 ⁽³³³⁾	35	成人/儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 (26) 眶蜂窝织炎 (8) 眶内脓肿 (2)	全部药物治疗 手术 (1)
Huang 2011 ⁽³⁴³⁾	64	儿童	ABRS	骨膜下脓肿/眶内脓肿 56% (36) 眶周/眶蜂窝织炎 44% (28)	药物治疗: 53% (34) 药物联合手术: 47% (30)
Georgakopoulos 2010 ⁽³²⁶⁾	83	儿童	ABRS/CRS	眶周蜂窝织炎 83% (69) 眶蜂窝织炎 12% (10) 骨膜下脓肿 5% (4)	药物治疗: 95% (79) 手术联合药物: 5% (4)
Siedek 2008 ⁽³⁴⁵⁾	127	成人/儿童	ABRS/CRS	眶周蜂窝织炎 36% (46) 眶蜂窝织炎 44% (56) 骨膜下脓肿 6% (8) 眶内脓肿 14% (17)	药物治疗: 51% (65) 手术治疗: 49% (62)
Eviatar 2008 ⁽³³⁸⁾	52	儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 92% (48) 骨膜下脓肿 8% (4)	药物治疗: 98% (51) 手术治疗: 2% (1)
Mekhitarian 2007 ⁽³²⁷⁾	25	儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 96% (24) 骨膜下脓肿 4% (1)	药物治疗: 92% (23) 手术治疗: 8% (2)
Oxford 2006 ⁽³⁴⁸⁾	43	儿童	ABRS	骨膜下脓肿 100% (43)	药物治疗: 42% (18)

Mortimore 1997 ⁽³¹⁵⁾	51	成人/儿童	ABRS	眶周蜂窝织炎 55% (28) 眶蜂窝织炎 10% (5) 骨膜下脓肿 33% (17) 眶内脓肿 2% (1)	未提及
---------------------------------	----	-------	------	---	-----

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; CRS, 慢性鼻窦炎

4.7.3.4. 骨膜下脓肿和眶内脓肿

骨膜下脓肿形成于眼外肌(肌锥外)之外, 位于眶周和鼻窦之间。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, 随后因眼外肌麻痹引起眼球固定(眼肌麻痹)和视力下降。大多数情况下, 高热、外周血白细胞升高并核左移(外周血未成熟白细胞增多, 以中性粒细胞为主)与脓肿(骨膜下或眶内脓肿)的形成密切相关^(309,311,321,322,325,326,333-335,339,341,343-346)。

眶内脓肿位于眼肌和眼球之间(肌锥内), 通常是由于诊断延误、不适当的抗微生物治疗或患者原先已有的免疫缺陷而导致的并发症^(335,341,347)。在儿科的研究中, 占儿童鼻窦炎眶内并发症的1.5%到14%(表4.7.2.)。临床表现或影像学检查证实为脓肿, 或经过静脉抗生素治疗24-48小时后症状无缓解, 是行眶内探查和引流的适应征, 推荐使用鼻内镜下手术方法。

如前所述, 高分辨率增强鼻窦CT联合3D重建有助于鉴别蜂窝织炎和骨膜下脓肿。在骨膜下脓肿的情况下, CT通常可以显示内直肌水肿, 眶周外移和眼球向外下方移位^(336,337,342)。当CT显示团块影, 并造成眼外肌和视神经模糊不清时, 就表示眶蜂窝织炎已经发展为眶内脓肿。这一现象可能是由于厌氧菌感染引起眶内积气引起的。据报道, 仅通过临床检查诊断眶内脓肿的准确率约80%, 加上CT检查后可以提高到90%。MRI可以用于CT扫描无法确诊的患者, 或怀疑合并颅内并发症的患者^(348,349)。

儿童的骨膜下脓肿不是立即手术的绝对适应征。根据患者的特征、实验室检查、临床病程、影像学检查等情况, 保守治疗可以是安全并有效的治疗手段⁽³⁵⁰⁾。眼科医生需要从疾病的早期阶段开始检查视力。静脉抗生素应该覆盖需氧和厌氧菌。CT检查证实为脓肿, 或经过静脉抗生素治疗24-48小时后症状无缓解, 是行眶内探查和引流的适应征⁽³⁴⁹⁾。根据影像学提示的脓肿体积选择治疗方案, 当脓肿体积较大时, 首选手术治疗, 而脓肿体积较小时, 可以继续静脉抗生素治疗并密切监测患者病情变化⁽³⁵¹⁾。目前的指南要求应使用抗生素治疗眶周蜂窝织炎和眶蜂窝织炎, 而骨膜下脓肿和眶内脓肿需要进行外科手术探查, 不仅应包括脓肿的引流, 还应包括鼻窦的引流⁽³⁰²⁾。因为进行适当的抗菌治疗蜂窝织炎有望改善, 而引流是脓肿的主要治疗手段。指南推荐使用鼻内镜手术完全开放筛窦, 并打开眶纸板进行脓肿引流。必要时, 也可以使用外入路手术(眶外侧和眶内侧切开术)治疗眶外侧和眶内侧的脓肿。然而, 目前有相当一部分研究表明, 静脉使用抗生素对儿童的眶骨膜下脓肿有良好的治疗效果^(302,345,347,349)。在这种情况下, 如果患儿满足⁽³⁰²⁾: 24-48小时内临床症状明显改善; 视力无明显下降; 脓肿体积小(<0.5-1ml; 眶内侧的骨膜下脓肿; 无明显全身症状等情况, 可以密切监测患者病情变化, 而不需要手术引流治疗^(341,342)。更重要的是, 对于成人的眶脓肿, 保守治疗方式同样有效。Gavriel等人报道, 在成年患者眶脓肿的治疗中, 保守治疗和手术治疗的预后是相似的⁽³⁴¹⁾。因此, 成年患者也可以使用密切医学观察的方法来代替鼻内镜手术引流治疗眶脓肿。出现视网膜中央动脉栓塞、视神经炎、角膜溃疡或全眼球炎可能会导致患者失明。脓毒症扩散到颅内或向前扩散到眶内的情况并不常见^(302,303,319)。入院延迟或合并其它危险因素的患者发生不可逆性失明的风险较高⁽³⁵²⁾。

儿童的骨膜下脓肿并不是立即手术的绝对指征。根据患者的特征、实验室检查、临床病程和影像学结果, 采取适当的保守治疗可能是安全且有效的。

4.7.4. 颅内并发症

ARBS的颅内并发症包括: 硬膜外或者硬膜下脓肿、脑脓肿、脑膜炎、脑炎、以及上矢状窦和海绵窦的血栓性静脉炎(表4.7.3)。这些并发症可能表现为非特异性症状或全身性炎症反应症状(高热、头疼、嗜睡、意识障碍), 或是表现为局灶性神经系统损害、颅内压增高引起的特异性中枢神经系统体征。值得注意的是, 这些并发症很有可能表现为非特异性症状, 包括高热伴头痛, 甚至无症状⁽³¹⁵⁾。尽管颅内脓肿可能相对无明显症状, 但患者可能表现为轻微的情感和行为异常, 这是神经功能、定向力和认知状态发生改变的迹象。步态不稳和严重的进行性头痛也是常见的并发症症状⁽³⁰²⁾。大多数ARBS的颅内并发症表现出具体的症状和体征, 比如恶心和呕吐、颈项强直和精神状态异常等, 这些症状和体征提示颅内炎症的存在^(301,312,324,347,353-358)。硬膜下脓肿和硬膜外脓肿的临床表现存在差异。硬膜下脓肿通常表现为紧急的神经系统症状。相反, 硬膜外脓肿通常在影像学检查中才能被发现并诊断⁽³⁵⁹⁾。颅内脓肿通常表现为颅内压升高、脑膜刺激征和局灶性神经功能异常, 常表现为第三、第六、第七对颅神经受累^(301,305,316,330,347,349,360-361)。

颅内并发症通常与额窦筛窦炎或蝶窦炎相关^(312,324,354,355,357,361,362)。炎症从鼻窦扩散到颅内通常经由两个途径: (a)血行扩散: 病原体可以通过板障静脉到达颅内; (b)邻近组织扩散: 病原体可以侵蚀鼻窦的薄骨壁从而到达颅内^(354-356,361)。大脑内的炎性并发症始于炎症(如脑炎), 逐渐进展到脑组织坏死、液化, 最终在脑脓肿周围形成反应性结缔组织包膜。

颅内并发症的诊断至少需要进行增强CT扫描, 因为CT可以准确地定位受累的骨质。MRI检查是“金标准”, MRI检查比CT检查更敏感, 它可以显示软组织受累情况, 且可以确诊或排除海绵窦血栓形成。在条件允许的情况下, 应该选择MRI作为影像学诊断手段^(336,357)。研究表明, 颅内并发症患者很大可能为厌氧菌或兼性厌氧菌感染。当怀疑脑膜炎且影像学明确排除了颅内脓肿时, 可以选择腰椎穿刺以明确潜在的病原体, 并指导抗菌治疗方法⁽³⁵⁷⁾。腰穿最常检出的病原是链球菌和葡萄球菌, 包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和厌氧菌⁽³⁶³⁻³⁶⁵⁾。成功治疗颅内并发症通常需要大剂量长期静脉抗菌治疗联合神经外科手术如钻孔引流术、开颅术或影像学引导下脓肿抽吸术^(312,349,354,359,361)。目前的治疗需要联合神经外科引流术和鼻窦开放引流术(通常为额窦), 这一治疗可以在内镜下进行^(359,362,366)。这一方法的原理是清除颅内感染灶, 并通过鼻科的方法收集病原微生物标本, 进一步控制感染。研究表明, 需要重复进行开颅手术与缺乏早期的鼻窦开放术相关^(357,366)。急性细菌性鼻窦炎的颅内并发症的预后取决于神经系统症状的严重性, 以及患者就诊和治疗的及时性⁽³⁵⁴⁻³⁶⁶⁾。并发病的死亡率从0%-19%不等^(312-361,362,367)(表4.7.3), 且与皮质静脉血栓的形成和脑梗塞相关^(357,366)。

4.7.5. 海绵窦血栓形成

海绵窦血栓形成是一种罕见的并发症，在所有颅内并发症中发生率小于 10%（表 4.7.3）^(357,366)。鼻窦周围存在高度互相交联的静脉系统，使得感染通过静脉系统逆行扩散至海绵窦，引起败血症及多发性颅神经受累^(316, 330, 353, 356, 362, 368)。眼球突出、眼睑下垂、复视、球结膜水肿、眼部运动神经受累、第 V（1）对颅神经眼支及上颌支功能障碍（眼神经痛）、视乳头水肿、脑膜刺激征、突发的高热及虚脱是海绵窦血栓形成的典型体征，有助于诊断^(301,356,361)。症状通常单侧起病，逐渐累及双侧。血常规提示白细胞总数升高，核左移，C 反应蛋白（CRP）、红细胞沉降率（ESR）、D 二聚体升高。同时，腰椎穿刺常提示脑脊液压力升高，脑脊液细胞增多，即使脑脊液培养阴性的患者血培养也通常是阳性^(353,356)。在抗凝治疗期间，血栓形成的检查可能不准确，应该在治疗结束后再进行相关检查。

MR 静脉造影是诊断的基础，患者 MR 造影显示受累的海绵窦内没有静脉血流。高分辨率 CT 也可以显示静脉的充盈缺损^(336,337)。既往文献报导了在成年患者中约有 30% 的死亡率和 60% 的发病率，但最近的文献报导提示死亡率和发病率有所下降⁽³⁶⁹⁾。Lize 等人报导了 7 名急性细菌性鼻窦炎并发化脓性海绵窦血栓性静脉炎的患者。所有患者都使用了大剂量的静脉抗生素、抗凝药物治疗及鼻内镜下鼻窦开放术。没有患者死亡，但有 1 例患者出现不可逆的单侧失明及 4 个不可逆的神经功能障碍⁽³⁷⁰⁾。大多数专家建议在没有绝对禁忌症的情况下进行抗凝治疗（除非患者的病史、实验室检查或影像学检查提示严重的出血风险、或者正在出血），但抗凝治疗仍然存在争议。回顾性研究表明联合使用抗凝治疗及抗生素可以改善化脓性海绵窦血栓性静脉炎患者的预后，降低神经系统功能障碍的发病率并降低疾病的死亡率，但由于患者例数较少，目前这一结论缺少前瞻性临床试验的证明⁽³⁰²⁾。激素治

疗通常与抗生素同时使用，但目前尚无证据证明其疗效。激素治疗可能有助于抗炎，减少颅神经及眼眶周围的血管性水肿。海绵窦血栓性静脉炎的患者需要立即进行鼻内镜下鼻窦开放术，开放引流感染的鼻窦（通常是蝶窦）。

4.7.6. 骨性并发症

ABRS 可以影响鼻窦骨壁，导致骨髓炎及骨膜下脓肿，最终累及神经系统及大脑。虽然鼻窦炎扩散引起的颅内并发症通常继发于额窦炎，但任何鼻窦的炎症都可能导致骨性并发症。最常见的鼻窦炎骨性并发症是上颌骨或额骨的骨髓炎（常见于婴儿期）^(330,336,365,371)。

额窦感染可以导致额窦壁的骨炎及骨髓炎，并可能进一步发展形成骨膜下脓肿，并伴有软组织肿胀和额窦前壁的凹陷性水肿（Pott 氏肿，Pott's puffy tumor）。鼻窦-皮下痿管非常罕见。炎症也可以从额窦向后扩散，通过组织直接扩散或在血栓性静脉炎形成时，通过无静脉瓣的板障静脉向后扩散，引起脑膜炎、硬膜外脓肿、硬膜下脓肿及脑脓肿等并发症^(316,371,372)。

Leong^(316,371,372)回顾了 29 例 Pott 氏肿（PPT）患者的病例，发现急性额窦炎是 Pott 氏肿最常见的病因（62%）。出现并发症的 ARBS 中，有 3-10% 存在骨性并发症^(316,371,372)。

中枢神经受累的临床表现及体征包括软组织水肿（尤其是上睑水肿）、高热、重度头痛、脑膜刺激征、恶心呕吐、复视、畏光、视乳头水肿、昏迷及其它局灶神经系统体征。眼部体征也可以出现在对策。确诊需要进行增强 CT 扫描检查。腰穿也有助于诊断，但若颅内压升高，则不推荐使用。治疗包括静脉广谱抗生素联合手术清除坏死骨并通畅引流^(316,371,372)。

越来越多的证据表明，单纯的 Pott 氏肿可以通过内镜手术/最小外引流术联合长期的抗生素治疗治愈。

作者, 年, 参考文献	病例数	并发症	处理（均包含药物治疗）	死亡率/后遗症
Mulvey 2019 ⁽³⁶⁷⁾	43	脑膜炎 (10) 硬膜外脓肿 (28) 硬膜下脓肿 (19) 脑脓肿 (2)	鼻内镜下鼻窦手术 (ESS) (43) 神经外科手术 (NS) (23)	无死亡病例。 14 名患者 (16%) 由于病情恶化或出现并发症再次入院治疗
Schupper 2018 ⁽³⁶¹⁾	16	硬膜外脓肿 (10) 硬膜下脓肿 (9) 脑脓肿 (3) 6 名海绵窦血栓形成的患者存在多发脓肿 (2)	同期进行 ESS 和 NS (16)	无死亡病例
Kou 2018 ⁽³⁶²⁾	22	硬膜下脓肿 (10) 硬膜外脓肿 (10) 脑膜炎 (5) 脑脓肿 (5) 海绵窦血栓形成 (2)	ESS (19) NS (8) 同期进行 ESS 和 NS (6)	无死亡病例 4.5% 残留神经后遗症 (7 个月短期随访)
Patel 2015 ⁽³⁵⁸⁾	27	硬膜外脓肿 (14) 硬膜下脓肿 (9) 脑脓肿 (4)	ESS (11) ESS 和 NS (18) NS (3)	无死亡病例 神经系统后遗症 意识/性格改变 33% (6 个月随访)
Garin 2015 ⁽³⁵⁹⁾	17	硬膜下脓肿 (9) 硬膜外脓肿 (8)	ESS 和 NS (15) ESS (2)	无死亡病例 意识和学习障碍： 硬膜下脓肿 67%， 硬膜外脓肿 29%
Khamassi 2015 ⁽³⁶⁶⁾	23	硬膜下脓肿 (11) 硬膜外脓肿 (7) 脑脓肿 (5)	单纯药物治疗 (3) NS (19) ESS (1)	死亡率 8.7% 致残率 34.7%

		脑血管血栓性静脉炎 (4)		
Chaiyasate 2015 ⁽³¹²⁾	24	脑膜炎(13) 脑脓肿(5) 海绵窦血栓形成(8) 横窦和乙状窦血栓形成(2) 上矢状窦血栓形成(1)		死亡率 11.3% 致残率 25.3%
Deuschmann 2013 ⁽³⁶⁵⁾	50	脑膜炎(23) 硬膜外脓肿(10) 硬膜下脓肿(8) 脑脓肿(3) 海绵窦血栓形成(2) 其它(4)	单纯药物治疗(23) NS (14) ESS (8) 其它(5)	无死亡病例 致残率 6%
Hansen 2012 ⁽³⁰¹⁾	16	硬膜下脓肿(9) 脑膜炎(3) 硬膜外脓肿(2) 脑脓肿(2) 脑炎(1) 上矢状窦血栓形成(1)		死亡率 19% 致残率 19%
DelGaudio 2010 ⁽³⁵⁵⁾	23	硬膜外脓肿(8) 硬膜下脓肿(10) 脑脓肿(2) 脑膜炎(3)	单纯药物治疗(3) ESS (1) NS (18)	死亡率 4% 致残率 12%
Bayonne 2009 ⁽³⁵⁴⁾	25	硬膜外脓肿 硬膜下脓肿 脑膜炎		后遗症 16% 死亡率 0%
Gemiller 2006 ⁽³⁵⁷⁾	25 (平均13岁)	硬膜外脓肿(13) 硬膜下脓肿(9) 脑膜炎(6) 脑炎(2) 脑脓肿(2) 海绵窦血栓形成(2)	ESS (21) 外入路鼻窦手术 (EXS) (7) NS (13)	致残率 8% 死亡率 4%
Oxford 2005 ⁽³¹⁶⁾	18 (平均12岁)	硬膜外脓肿(7) 硬膜下脓肿(6) 脑脓肿(2) 脑膜炎(2) 海绵窦血栓形成(1)		无死亡病例 致残率 11%
Younis 2002 ⁽³⁴⁹⁾	39	硬膜外脓肿(7) 硬膜下脓肿(4) 脑膜炎(21) 脑脓肿(4) 上矢状窦血栓形成(1)	单纯药物治疗(21) NS (15) EXS (4) ESS (2)	后遗症 10% 无死亡病例
Jones 2002 ⁽³⁴⁷⁾	47	硬膜下脓肿 38% 脑膜炎 2% 硬膜外脓肿 23% 脑脓肿 30%	NS (47) EXS (17) ESS (6)	死亡率 2% 致残率 19%
Albu 2001 ⁽³⁵³⁾	16	脑膜炎(6) 额叶脓肿(6) 硬膜外脓肿(5) 硬膜下脓肿(5) 海绵窦血栓形成 (2)		死亡率 6% 致残率 25%
Gallagher 1998 ⁽³⁵⁶⁾	15	脑膜炎 18% 脑脓肿 14% 硬膜外脓肿 23%		死亡率 7% 致残率 13%
Clayman 1991 ⁽³²⁴⁾	24	脑膜炎 29% 脑脓肿 46% 硬膜外脓肿 5% 硬膜下脓肿 8%		死亡率 4% 致残率 33%

		海绵窦血栓形成 8% 上矢状窦血栓形成 4%		
--	--	---------------------------	--	--

ABRS, 急性细菌性鼻窦炎; CRS, 慢性鼻窦炎; ESS, 鼻内镜鼻窦手术; EXS, 外入路鼻窦手术; NS, 神经外科手术

4.7.7. 鼻窦炎罕见的并发症

目前有许多罕见的 ABRS 并发症报导 (见表 4.5.4)。ABRS 并发症必须要多学科联合治疗。耳鼻喉科医师必须要与眼科、神经内科/神经外科、儿科、放射科医师以及微生物学家紧密合作。

4.7.8. 鼻窦炎并发症的随访

ABRS 的并发症有时会同时出现 (例如: 额骨骨膜下脓肿

和颅内高压, 眼眶和颅内并发症), 颅内并发症通常有神经功能障碍。因此, 对鼻窦炎并发症患者应该长期随访 6-12 个月, 确认患者治疗后症状完全缓解, 并且没有复发或出现其它并发症。对鼻窦的细致护理及治疗是鼻窦炎随访的第一要务。

4.7.9. 结论

细菌性鼻窦炎的并发症很罕见, 但可能造成严重的后果。许多研究表明, 常规的抗生素治疗无法治愈这类并发症, 所以临床医生应该随时保持警惕, 争取早期诊断。

表 4.7.4 急性细菌性鼻窦炎的罕见并发症

作者, 年, 参考文献	并发症类型	预后结局
Abou-Al-Ahaar 2019 ⁽³⁸⁶⁾	斜坡区骨髓炎合并 VI, XII 颅神经麻痹	药物治疗及手术治疗后完全康复
Fabre 2018(387)	急性脑卒中	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后完全康复
Righini 2009(388)	急性缺血性脑卒中	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后残留微小的神经系统后遗症
Sanan 2017(340)	视神经内脓肿及视力下降	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后眼科情况基本稳定
Korkmaz 2017(389)	单纯的单侧上睑下垂	药物治疗后完全恢复
Huth 2015(390)	颞静脉血栓性静脉炎(无海绵窦血栓形成)	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后完全康复
Tien 2016(391)	鼻中隔脓肿 (5 例)	经药物和手术治疗后无并发症
Zielnik-Jurkiewicz 2005(392)	鼻中隔及腭突脓肿	经药物和手术治疗后无并发症
Gradoni 2010(393)	鼻中隔脓肿	经药物和手术治疗后无并发症
Nomura 2014(394)	眶内血肿	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后完全康复
Nomura 2014(394)	眶内血肿	药物治疗、鼻内镜手术及眶上切开后完全康复
Yim 2013(395)	双侧鼻窦炎继发眶内脓肿	药物治疗、鼻内镜手术及眶上切开后完全康复
Chan 2009(396)	中毒性休克综合征	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后完全康复
Chen MC 2019(330)	脓毒性休克	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后完全康复
Rimal 2006(332)	败血症	药物治疗后完全康复
Suzuki 2005(360)	颈内动脉瘤伴多发性颅神经麻痹	动脉瘤放置血管内线圈后视觉障碍部分恢复
Patel 2003(397)	泪腺脓肿	药物治疗及引流后完全恢复
Mirza 2001(398)	泪腺脓肿	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后完全恢复
Sidwell 2001(399)	眼睑坏疽性脓皮病	药物治疗后眼睑瘢痕形成
Sahjpaul 1999(400)	垂体脓肿及海绵窦血栓性静脉炎	药物治疗及鼻内镜手术治疗 (ESS) 后右眼失明及垂体功能不全

ESS, 鼻内镜鼻窦手术

参考文献

- Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology Suppl.* 2005;18.
- Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58:176-91.
- Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One* 2018;13:e0192330.
- Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;20:1-136.
- Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am Fam Physician* 2016;94:97-105.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1-S39.
- Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:57-69.
- Seirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:241-4.
- Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
- Stjärne P, Odeback P, Stållberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:174-9.
- Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology* 2010;48:344-7.
- Hansen FS, Hoffmans R, Geogalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2011;29:147-53.
- Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006;127:195-201.
- 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;41:490-7.
- Fairlie T, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med* 2012;172:1513-4.
- Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120.
- Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician* 2018;64:832-40.
- Britt H MG, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L, Pan Y, Charles J, Pollack AJ, Wong C, Gordon J. General practice activity in Australia 2015–16. Sydney: Sydney University Press, 2016.
- Akkina SR, Novis SJ, Keshavarzi NR, Pynnönen MA. Academic institution pilot study shows far fewer diagnoses of sinusitis than reported nationally. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2016;1:124-9.
- Caini S, Spreuwenberg P, Donker G, Korevaar J, Paget J. Climatic factors and long-term trends of influenza-like illness rates in The Netherlands, 1970-2016. *Environ Res* 2018;167:307-13.
- Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018;73:19-26.
- Dallas A, van Driel M, Morgan S, et al. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCenT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam Pract* 2017;34:180-7.
- Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:101-5.
- Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alroughani R, Goadsby PJ. Migraine misdiagnosis as a sinusitis, a delay that can last for many years. *The Journal of headache and pain* 2013;14:97.
- Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. *Am J Otolaryngol* 2019;40:306-11.
- Davies PTG, Lane RJM, Astbury T, Fontebasso M, Murphy J, Matharu M. The long and winding road: the journey taken by headache sufferers in search of help. *Prim Health Care Res Dev* 2019;20:e4.
- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2003;129:S1-32.
- Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics* 2011;127:28-34.
- Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope* 2013;123:11-6.
- Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2012;146:307-12.
- Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2011;121:1092-7.
- Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:667-73.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
- Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001;111:233-5.
- Wise MT, Hagaman DD. An immunological approach to chronic and recurrent sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:10-7.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
- Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:241-4.
- Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004;111:93-7.
- van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MA, Heijnen ML, Peeters MF, Bartelds AI, Wilbrink B. Risk factors for acute respiratory tract infections in general practitioner patients in The Netherlands: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2007;7:35.
- Koskinen OM, Husman TM, Meklin TM, Nevalainen AI. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. *Eur Respir J* 1999;14:1363-7.
- Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections q. 2016. 10.1016/j.mehy.2015.11.005.
- De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Respir J* 2013; 826-43.
- Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:18-24.
- Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. *J Allergy Clin Immunol* 2010. 10.1016/j.jaci.2010.03.041.
- Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002;122:183-91.
- Rudmik L, Muzychuk A, Oddone Paolucci E, Mechor B. Chinook wind barosinusitis: an anatomic evaluation. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:e14-6.

49. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. *Scand J Infect Dis* 1990;22:563-8.
50. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:429-33.
51. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:239-41.
52. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am J Ind Med* 2004;46:472-9.
53. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? *Am J Epidemiol* 1999;150:1223-8.
54. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. *Arch Environ Health* 1990;45:53-8.
55. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy* 2018;73:1244-53.
56. Dietz de Loos D, Lourijen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
57. Sugiura S, Yasue M, Uchida Y, et al. Prevalence and Risk Factors of MRI Abnormality Which Was Suspected as Sinusitis in Japanese Middle-Aged and Elderly Community Dwellers. *BioMed Research International* 2018;2018.
58. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:631-4.
59. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:493-6.
60. Loftus PA, Lin J, Tabaei A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016;6:328-33.
61. Bomeli SR, Branstetter BFT, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:580-4.
62. Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA. Maxillary sinus findings in the elderly: a panoramic radiographic study. *J Contemp Dent Pract* 2009;10:E041-8.
63. Wuokko-Landén A, Blomgren K, Välimaa H. Acute rhinosinusitis—are we forgetting the possibility of a dental origin? A retrospective study of 385 patients. *Acta Otolaryngol* 2019, 10.1080/00016489.2019.1634837.
64. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:32-42.
65. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang S-J, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Annals of allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2008;101:240-7.
66. Scadding G, Bousquet J, Bachert C, et al. Rhinology future trends: 2017 EUPHOREA debate on allergic rhinitis. *Rhinology* 2019;57:49-56.
67. Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindsvlev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy* 2019;74:308-17.
68. Leth-Moller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy* 2019, 10.1111/all.14046.
69. Wang XY, Ma TT, Wang XY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy* 2018;73:1232-43.
70. Reitsma S, Subramaniam S, Fokkens WWJ, Wang Y. Recent developments and highlights in rhinitis and allergen immunotherapy. *Allergy* 2018;73:2306-13.
71. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-22.
72. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T. Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? *Am J Rhinol* 2008;22:122-4.
73. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:232-8.
74. Lin SW, Wang YH, Lee MY, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:70-5.
75. Leo G, Incorvaia C, AC-TJo, 2018 u. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *cambridgeorg*.
76. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E17-9.
77. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:117-22.
78. De S, Leong SC, Fenton JE, Carter SD, Clarke RW, Jones AS. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:226-30.
79. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. *Am J Public Health* 1981;71:290-3.
80. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49-55.
81. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in mail carriers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:136-43.
82. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:447-50.
83. Brook I, Gober AE. Effect of smoking cessation on the microbial flora. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:135-8.
84. Davis KS, Casey SE, Mulligan JK, Mulligan RM, Schlosser RJ, Atkinson C. Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:152-8.
85. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol* 2011;47:195-203.
86. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology* 2011;49:11-6.
87. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
88. Adams TB, Wharton CM, Quilter L, Hirsch T. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students. *J Am Coll Health* 2008;56:657-63.
89. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* 2014;348.
90. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, Wegmuller Y, Monto AS. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 2003;21:273-83.
91. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
92. Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:146-62.
93. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang D-Y. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:24.
94. Chuang C-Y, Kao C-L, Huang L-M, et al. Human bocavirus as an important cause of respiratory tract infection in Taiwanese children. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2011;44:323-7.
95. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nature Reviews Immunology* 2012;12:295-305.
96. Kolesnikova L, Heck S, Matrosovich T, Klenk H-D, Becker S, Matrosovich M. Influenza virus budding from the tips of cellular microvilli in differentiated human airway epithelial cells. *The Journal of general virology* 2013;94:971-6.
97. Tan KS, Ong HH, Yan Y, et al. In Vitro Model of Fully Differentiated Human Nasal Epithelial Cells Infected With Rhinovirus Reveals Epithelium-Initiated Immune Responses. *The Journal of infectious diseases* 2018;217:906-15.
98. Tan KS, Yan Y, Koh WLH, et al. Comparative Transcriptomic and Metagenomic Analyses of Influenza Virus-Infected Nasal Epithelial Cells From Multiple Individuals Reveal Specific Nasal-Initiated Signatures. *Front Microbiol* 2018;9:2685.
99. Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;56:839-47.
100. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)

- via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999;274:9707-20.
101. Lewis TC, Henderson TA, Carpenter AR, et al. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1734-44.
 102. Medina RA, García-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. *Nature reviews Microbiology* 2011;9:590-603.
 103. Masaki T, Kojima T, Okabayashi T, et al. A nuclear factor- κ B signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2011;22:2144-56.
 104. Lamb RA KR. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM HP, (ed). *Fields Virology* fourth edition. Philadelphia, 2001, 1487-531.
 105. Sugrue RJ. Interactions between respiratory syncytial virus and the host cell: opportunities for antiviral strategies? *Expert Rev Mol Med* 2006;8:1-17.
 106. Othumpangat S, Regier M, Piedimonte G. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. *American Journal of Physiology Lung cellular and Molecular Physiology* 2012;302:L1057-66.
 107. van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology* 1999;37:97-103.
 108. Suptawiwat O, Tantilipikorn P, Boonarkart C, et al. Enhanced Susceptibility of Nasal Polyp Tissues to Avian and Human Influenza Viruses. *PLoS One* 2010;5:e12973.
 109. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H-D. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004;101:4620-4.
 110. Matrosovich M, Zhou N, Kawaoka Y, Webster R. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J Virol* 1999;73:1146-55.
 111. Yan Y, Tan KS, Li C, et al. Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016;138:276-81.e15.
 112. Aab A, Wirz O, van de Veen W, et al. Human rhinoviruses enter and induce proliferation of B lymphocytes. *Allergy* 2017;72:232-43.
 113. Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2008;22:560-7.
 114. Wang D-Y, Li Y, Yan Y, Li C, Shi L. Upper airway stem cells: understanding the nose and role for future cell therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:490.
 115. Kast JJ, McFarlane AJ, Głobińska A, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin Exp Immunol* 2017;190:351-9.
 116. Tian T, Zi X, Peng Y, et al. H3N2 influenza virus infection enhances oncostatin M expression in human nasal epithelium. *Exp Cell Res* 2018;371:322-9.
 117. Yeo N-K, Jang YJ. Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells. *The Laryngoscope* 2009, 10.1002/lary.20764:n/a-n/a.
 118. Yan Y, Gordon WM, Wang D-Y. Nasal epithelial repair and remodeling in physical injury, infection, and inflammatory diseases. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:263-70.
 119. Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006;61:1249-58.
 120. Clay CC, Reader JR, Gerriets JE, Wang TT, Harrod KS, Miller LA. Enhanced viral replication and modulated innate immune responses in infant airway epithelium following H1N1 infection. *J Virol* 2014;88:7412-25.
 121. Wang Z, Wan Y, Qiu C, et al. Recovery from severe H7N9 disease is associated with diverse response mechanisms dominated by CD8+ T cells. *Nature Communications* 2015;6:6833.
 122. Andres-Terre M, McGuire HM, Pouliot Y, et al. Integrated, Multi-cohort Analysis Identifies Conserved Transcriptional Signatures across Multiple Respiratory Viruses. *Immunity* 2015;43:1199-211.
 123. Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, et al. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *eLife* 2018;7.
 124. Huong TN, Yan Y, Jumat MR, et al. A sustained antiviral host response in respiratory syncytial virus infected human nasal epithelium does not prevent progeny virus production. *Virology* 2018;521:20-32.
 125. 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.
 126. Kuiken T, van den Hoogen BG, van Riel DAJ, et al. Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am J Pathol* 2004;164:1893-900.
 127. Lopez-Souza N, Favoretto S, Wong H, et al. In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;123:1384-90.e2.
 128. Smith CM, Kulkarni H, Radhakrishnan P, et al. Ciliary dyskinesia is an early feature of respiratory syncytial virus infection. *The European Respiratory Journal* 2014;43:485-96.
 129. Jumat MR, Yan Y, Ravi LI, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. *Virology* 2015;484:395-411.
 130. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1991;87:457-67.
 131. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:321-48.
 132. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1988;157:133-42.
 133. Linden M, Greiff L, Andersson M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:166-72.
 134. Yuta A, Doyle WJ, Gaumond E, et al. Rhinovirus infection induces mucus hypersecretion. *Am J Physiol* 1998;274:L1017-23.
 135. Villenave R, Thavagnanam S, Sarlang S, et al. In vitro modeling of respiratory syncytial virus infection of pediatric bronchial epithelium, the primary target of infection in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:5040-5.
 136. Baños-Lara MDR, Piao B, Guerrero-Plata A. Differential mucin expression by respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infection in human epithelial cells. *Mediators Inflamm* 2015;2015:347292.
 137. Baos SC, Phillips DB, Wildling L, McMaster TJ, Berry M. Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. *Biophys J* 2012;102:176-84.
 138. Cohen M, Zhang X-Q, Senaati HP, et al. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. *Virol J* 2013;10:321.
 139. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol* 2017;8:1041.
 140. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. *PLoS One* 2014;9:e100393.
 141. Kim KC. Role of epithelial mucins during airway infection. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:415-9.
 142. Dhar P, McAuley J. The Role of the Cell Surface Mucin MUC1 as a Barrier to Infection and Regulator of Inflammation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2019;9.
 143. McAuley JL, Corcilius L, Tan H-X, Payne RJ, McGuckin MA, Brown LE. The cell surface mucin MUC1 limits the severity of influenza A virus infection. *Mucosal Immunol* 2017;10:1581-93.
 144. de Bentzmann S, Polette M, Zahm JM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors delay airway epithelial wound repair by altering the actin cytoskeleton and inducing overactivation of epithelial matrix metalloproteinase-2. *Laboratory Investigation; Journal of Technical Methods and Pathology* 2000;80:209-19.
 145. Passariello C, Schippa S, Conti C, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect* 2006;8:758-66.
 146. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol* 1996;116:316-21.
 147. Min J-Y, Shin S-H, Kwon HJ, Jang YJ. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesion to nasal epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;108:44-8.
 148. Wang JH, Lee SH, Kwon HJ, Jang YJ. Clarithromycin inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesions to nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 2010;120:193-9.
 149. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal

- epithelial cells simultaneously. *Laryngoscope* 2009;119:1406-11.
150. Jang YJ, Lee Y-H, Shin S-H. Rhinovirus-infected nasal polyp epithelial cells: effect on the activation and migration of eosinophils by airborne fungi. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2010;104:434-9.
 151. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS): Clinical and experimental allergy : *Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2016;46:21-41.
 152. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:210-29.
 153. Kudva A, Scheller EV, Robinson KM, et al. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2011;186:1666-74.
 154. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, et al. Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *FASEB Journal* 2010;24:1789-98.
 155. Marks LR, Davidson BA, Knight PR, Hakansson AP. Interkingdom signaling induces *Streptococcus pneumoniae* biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. *mBio* 2013;4.
 156. Deng Y, Yan Y, Tan KS, et al. MicroRNA-146a induction during influenza H3N2 virus infection targets and regulates TRAF6 levels in human nasal epithelial cells (hNECs). *Exp Cell Res* 2017;352:184-92.
 157. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013;144:1906-12.
 158. Luukkainen A, Puan KJ, Yusof N, et al. A Co-culture Model of PBMC and Stem Cell Derived Human Nasal Epithelium Reveals Rapid Activation of NK and Innate T Cells Upon Influenza A Virus Infection of the Nasal Epithelium. *Front Immunol* 2018;9:2514.
 159. Cui L, Zheng D, Lee YH, et al. Metabolomics Investigation Reveals Metabolite Mediators Associated with Acute Lung Injury and Repair in a Murine Model of Influenza Pneumonia. *Sci Rep* 2016;6:26076.
 160. Ivan FX, Rajapakse JC, Welsch RE, et al. Differential pulmonary transcriptomic profiles in murine lungs infected with low and highly virulent influenza H3N2 viruses reveal dysregulation of TREM1 signaling, cytokines, and chemokines. *Functional & integrative genomics* 2012;12:105-17.
 161. Ivan FX, Tan KS, Phoon MC, et al. Neutrophils infected with highly virulent influenza H3N2 virus exhibit augmented early cell death and rapid induction of type I interferon signaling pathways. *Genomics* 2013;101:101-12.
 162. Li N, Parrish M, Chan TK, et al. Influenza infection induces host DNA damage and dynamic DNA damage responses during tissue regeneration. *Cell Mol Life Sci* 2015;72:2973-88.
 163. Raval F, Nikolajczyk BS. The Bidirectional Relationship between Metabolism and Immune Responses. *Discoveries* 2013;1:e6.
 164. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J* 2008;17:79-89.
 165. Steurer J, Held U, Bachmann LM, Holzmann D, Ott P, Miettinen OS. Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. *J Eval Clin Pract* 2009;15:614-9.
 166. Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract* 2005;55:603-8.
 167. Hansen JG. Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: a survey. *Clin Epidemiol* 2011;3:213-6.
 168. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2011;86:427-43.
 169. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40 Suppl 2:S99-193.
 170. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;49:84-9.
 171. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. *Prim Care Respir J* 2011;20:64-70.
 172. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics* 2009;123:e193-8.
 173. Piatt JH, Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
 174. Kristo A, Uhari M. Timing of rhinosinusitis complications in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:769-71.
 175. Hicks CW, Weber JG, Reid JR, Moodley M. Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: a retrospective series. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:222-6.
 176. Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology* 2011;49:264-71.
 177. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S520-9.
 178. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
 179. Williams Jr. JW, Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;117:705-10.
 180. Spector S. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;dec:107-44.
 181. Damm M, Quante G, Jungehulsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112:310-5.
 182. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9.
 183. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110:24-8.
 184. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guilbault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019;17:164-72.
 185. Hansen JG, Højbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS* 2009;117:724-9.
 186. Lindbaek M, Hjørtedahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183-8.
 187. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *Br J Gen Pract* 2016;66:e612-e32.
 188. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *APMIS* 2011;119:44-8.
 189. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233-6.
 190. Dilger AE, Peters AT, Wunderink RG, et al. Procalcitonin as a Biomarker in Rhinosinusitis: A Systematic Review. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2018;33:103-12.
 191. Gwaltney Jr. JM, Gwaltney. Rhinovirus infection of the normal human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:9.
 192. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
 193. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:614-20.
 194. Suslu AE, Ogretmenoglu O, Suslu N, Yucel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:77-82.
 195. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg* 2001;15:8-12.
 196. Padua FG, Bezerra TF, Voegels RL, Bento RF. The efficacy of functional endoscopic sinus surgery in the evolution of fever of unknown origin in ICU patients. *Acta Otolaryngol* 2011;131:166-72.
 197. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:389-91.
 198. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000247.
 199. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:2016.
 200. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009345.
 201. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD009612.
 202. Li S, Yue J, Dong BR, Yang M, Lin X, Wu T. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database*

- Syst Rev 2013;CD008800.
203. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006362.
 204. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD004976.
 205. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008231.
 206. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD006821.
 207. Singh AK, Gupta P, Verma N, et al. Fungal rhinosinusitis: Microbiological and histopathological perspective. *J Clin Diagnostic Res* 2017;11:DC10-DC2.
 208. Quick M. *Cochrane commentary: Probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. Explore: The Journal of Science and Healing* 2015;11:418-20.
 209. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000980.
 210. Quidel S, Gomez E, Bravo-Soto G, Ortigoza A. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? *Medwave* 2018;18:e7261.
 211. Gomez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave* 2018;18:e7235.
 212. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International* 2018;2018:1837634.
 213. Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin E, Pereira B, Cabailhot A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;21:21.
 214. Simancas-Racines D, Franco JV, Guerra CV, Felix ML, Hidalgo R, Martinez-Zapata MJ. Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017.
 215. Lee HK, Hwang IH, Kim SY, Pyo SY. The effect of exercise on prevention of the common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean Journal of Family Medicine* 2014;35:119-26.
 216. Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000530.
 217. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2013:CD001364.
 218. Hemila H, Petrus EJ, Fitzgerald JT, Prasad A. Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1393-8.
 219. Hemila H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4:ofx059.
 220. Koch AK, Klöse P, Lauche R, et al. [A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis]. *Forschende Komplementarmedizin (2006)* 2016;23:165-9.
 221. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW fortschritte der medizin* 2015;157:6-11.
 222. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012;50:417-26.
 223. Vishnyakov VV, Sinkov DE. Herbal medicine as add-on therapy in acute Rhinosinusitis: results of an open randomized cohort study with the herbal combination Sinupret. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2013;34:262-5.
 224. Popovich VI, Koshel IV. Sinupret as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. *Clinical Phytoscience* 2017;3.
 225. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:738-42.
 226. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1355-9.
 227. Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, S, berg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomedicine* 1999;6:217-23.
 228. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, 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;9:589-97.
 229. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med* 2019;42:361-5.
 230. Lund VJ, Grouin JM, Eccles R, Bouter C, Chabolle F. Efficacy of fufafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. *Rhinology* 2004;42:207-12.
 231. Fokkens WJJ, Lund VJJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
 232. 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 (clinical research ed)* 1996;313:325-9.
 233. Hadley JA, Mösges R, Desrosiers M, Haverstock D, van Veenhuizen D, Herman-Gnjidic Z. Moxifloxacin five-day therapy versus placebo in acute bacterial rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:1057-62.
 234. Høsoien E, Lund AB, Vasseljen O. Similar effect of therapeutic ultrasound and antibiotics for acute bacterial rhinosinusitis: a randomised trial. *J Physiother* 2010;56:29-32.
 235. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009;124:9-15.
 236. Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, Samaka R, Ragab S, El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:2178-86.
 237. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:685-92.
 238. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.
 239. 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. *J Fam Pract* 2005;54:144-51.
 240. Haye R, Lingaas E, Høivik HO, Odegård T. Azithromycin versus placebo in acute infectious rhinitis with clinical symptoms but without radiological signs of maxillary sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:309-12.
 241. Lindbaek M, Kaastad E, Dølvik S, Johnsen U, Laerum E, Hjortdahl P. Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cut-off points in sinus CT. *Rhinology* 1998;36:7-11.
 242. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA. The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. *Br J Gen Pract* 1997;47:794-9.
 243. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, et al. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997;349:683-7.
 244. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001;107:619-25.
 245. 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 Paediatr* 2005;94:1208-13.
 246. Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, Malek Ahmadi MR, Lotfzadeh M, Parvin N. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. *Korean J Pediatr* 2014;57:479-83.
 247. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.
 248. 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;365:579-87.
 249. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in

- primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother* 2018;73:ii2-ii10.
250. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 data: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
 251. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. 2017. https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf.
 252. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2010;340:c2096.
 253. Cordoba G, Siersma V, Lopez-Valcarcel B, et al. Prescribing style and variation in antibiotic prescriptions for sore throat: cross-sectional study across six countries. *BMC Fam Pract* 2015;16:7.
 254. Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, et al. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br J Gen Pract* 2018;68:e204-e10.
 255. Vervloet M, Meulepas MA, Cals JW, Eimers M, Van Der Hoek LS, Van Dijk L. Reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections in family practice: results of a cluster randomized controlled trial evaluating a multifaceted peer-group-based intervention. *Npj primary care respiratory medicine* 2016;26.
 256. van der Velden AW, Kuyvenhoven MM, Verheij TJM. Improving antibiotic prescribing quality by an intervention embedded in the primary care practice accreditation: The ART14 randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:257-63.
 257. Rebnord IK, S, vik H, Batman Mjelle A, Hunskaar S. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. *BMJ open* 2016;6.
 258. Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. *BMC Infect Dis* 2016;16:373.
 259. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:562-70.
 260. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J* 2012;21:267-75.
 261. Meltzer EO, Gates D, Bacher t C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2012;108:275-9.
 262. Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2487-96.
 263. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:190-6.
 264. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, 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;286:3097-105.
 265. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2002;89:271-8.
 266. 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;106:630-7.
 267. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjarme P, Tennvall GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:412-8.
 268. Rahmati MB, Mohebi S, Shahmohammadi S, Rezaei MS. Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3068-72.
 269. 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;78:598-601.
 270. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014.
 271. Venekamp RP, Bonten MJ, Rovers MM, Verheij TJ, Sachs AP. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 2012;184:E751-7.
 272. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C. Short-course, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis: a comparative study with placebo. *Clin Drug Investig* 2004;24:577-82.
 273. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults: Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. [French]. *Presse Med* 2004;33:303-9.
 274. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicenter study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000;32:679-84.
 275. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:457-60.
 276. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:650-5.
 277. 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;112:320-5.
 278. Adam P, Stiffman M, Blake Jr. RL, P A, M S, Blake RL J. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998;7:39-43.
 279. 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;51:1049-55.
 280. Gelardi M, Mezzoli A, Fiorella ML, Carbonara M, Di Gioacchino M, Ciprandi G. Nasal irrigation with lavonase as ancillary treatment of acute rhinosinusitis: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009;23:79-84.
 281. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ : British Medical Journal* 2013;347:f6041.
 282. Little P, Stuar t B, Mullee M, et al. Effectiveness of steam inhalation and nasal irrigation for chronic or recurrent sinus symptoms in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *CMAJ* 2016;188:940-9.
 283. Gomez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and in the prevention of recurrent infections in children: Seguridad Y Eficacia De Om-85-Bv Mas Amoxicilina/Clavulanato En El Tratamiento De La Sinusitis S. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:17-22.
 284. Friese KH, Zabalotnyi DI. Homeopathy in acute rhinosinusitis. A double-blind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy. [German]. *HNO* 2007;55:271-7.
 285. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, et al. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Explore (new york, NY)* 2007;3:98-109.
 286. Kneis KC, Gandjour A. Economic evaluation of Sinfrontal in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults. *Applied health economics and health policy* 2009;7:181-91.
 287. Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of Cyclamen europaeum extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122:1887-92.
 288. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie* 1997;76:23-7.
 289. Neubauer N, MÄrzt RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine* 1994;1:177-81.
 290. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2012;50:37-44.
 291. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*

- 2009;47:51-8.
292. Timmer A, Gunther J, Rucker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006323.
293. Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL; Journal for Oto-rhino-laryng and its Related Specialties* 2015;77:27-32.
294. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014.
295. Myint TT, Madhava H, Balmer P, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther* 2013;30:127-51.
296. Benninger MS. Acute bacterial rhinosinusitis and otitis media: changes in pathogenicity following widespread use of pneumococcal conjugate vaccine. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:274-8.
297. Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:575-9.
298. Marom T, Alvarez-Fernandez PE, Jennings K, Patel JA, McCormick DP, Chonmaitree T. Acute bacterial sinusitis complicating viral upper respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:803-8.
299. Ciofalo A, de Vincentiis M, Zambetti G, et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:803-8.
300. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, et al. Effectiveness of erdoesteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr* 2010;99:585-9.
301. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2012;29:147-53.
302. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
303. Wyler B, Mallon WK. Sinusitis Update. *Emerg Med Clin North Am* 2019;37:41-54.
304. Mehta VJ, Ling JD, Mawn LA. Socioeconomic Disparities in the Presentation of Acute Bacterial Sinusitis Complications in the Pediatric Population. *Semin Ophthalmol* 2016;31:405-8.
305. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1581-6.
306. Domville-Lewis C, Friedland PL, Santa Maria PL. Pott's puffy tumour and intracranial complications of frontal sinusitis in pregnancy. *J Laryngol Otol* 2013;127 Suppl 1:S35-8.
307. Gilbey P, McGruthers L, Morency AM, Shrim A. Rhinosinusitis-related quality of life during pregnancy. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:283-6.
308. Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. *Rhinology* 2016;54:99-104.
309. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970;80:1414-28.
310. Sultesz M, Csakanyi Z, Majoros T, Farkas Z, Katona G. Acute bacterial rhinosinusitis and its complications in our pediatric otolaryngological department between 1997 and 2006. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1507-12.
311. Tachibana T, Kariya S, Orita Y, et al. Factors that prolong the duration of recovery in acute rhinosinusitis with orbital complications. *Acta Otolaryngol* 2019;139:52-6.
312. Chaiyasate S, Foonant S, Navacharoen N, Roongrotwattanasiri K, Tantilipikorn P, Patumanond J. The complications of sinusitis in a tertiary care hospital: types, patient characteristics, and outcomes. *Int J Otolaryngol* 2015;2015:709302.
313. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg* 2001;29:111-7.
314. Miah MS, Nix P, Koukkoullis A, Sandoe J. Microbial causes of complicated acute bacterial rhinosinusitis and implications for empirical antimicrobial therapy. *J Laryngol Otol* 2016;130:169-75.
315. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. *J Laryngol Otol* 1997;111:719-23.
316. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;133:32-7.
317. Sedaghat AR, Wilke CO, Cunningham MJ, Ishman SL. Socioeconomic disparities in the presentation of acute bacterial sinusitis complications in children. *Laryngoscope* 2014;124:1700-6.
318. Lee WH, Kim JW, Lim JS, Kong IG, Choi HG. Chronic rhinosinusitis increases the risk of hemorrhagic and ischemic stroke: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *PLoS One* 2018;13:e0193886.
319. Sharma S, Josephson GD. Orbital complications of acute sinusitis in infants: a systematic review and report of a case. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1070-3.
320. Capra G, Liming B, Boseley ME, Brigger MT. Trends in orbital complications of pediatric rhinosinusitis in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:12-7.
321. Torretta S, Guastella C, Marchisio P, et al. Sinonasal-Related Orbital Infections in Children: A Clinical and Therapeutic Overview. *J Clin Med* 2019;8.
322. El Mograbi A, Ritter A, Najjar E, Soudry E. Orbital Complications of Rhinosinusitis in the Adult Population: Analysis of Cases Presenting to a Tertiary Medical Center Over a 13-Year Period. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128:563-8.
323. Schollin Ask L, Hultman Dennis S, Stjerne P, et al. Most preschool children hospitalised for acute rhinosinusitis had orbital complications, more common in the youngest and among boys. *Acta Paediatr* 2017;106:268-73.
324. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann Jr. CF. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope* 1991;101:234-9.
325. Wan Y, Shi G, Wang H. Treatment of Orbital Complications Following Acute Rhinosinusitis in Children. *Balkan Med J* 2016;33:401-6.
326. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:1066-72.
327. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute sinusitis in children: a retrospective study of orbital complications. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:75-9.
328. Dennison SH, Ask LS, Eriksson M, et al. Serious complications due to acute rhinosinusitis in children up to five years old in Stockholm, Sweden - Still a challenge in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;121:50-4.
329. Pena MT, Preciado D, Orestes M, Choi S. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:223-7.
330. Chen J-H, Chen M-C, Ho Y-H, Chong P-N. A rare case of septic cavernous sinus thrombosis as a complication of sphenoid sinusitis. *Tzu Chi Medical Journal* 2019;31:63.
331. Park HW. Orbital subperiosteal hematoma associated with sinus infection. *Rhinology Journal* 2010;48.
332. Rimal D. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emergency Medicine Journal* 2006;23:e36-e.
333. Al-Madani MV, Khatatbeh AE, Rawashdeh RZ, Al-Khtoum NF, Shawagfeh NR. The prevalence of orbital complications among children and adults with acute rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:716-9.
334. Chang YS, Chen PL, Hung JH, et al. Orbital complications of paranasal sinusitis in Taiwan, 1988 through 2015: Acute ophthalmological manifestations, diagnosis, and management. *PLoS One* 2017;12:e0184477.
335. Radovani P, Vasilii D, Xhelili M, Dervishi J. Orbital complications of sinusitis. *Balkan Med J* 2013;30:151-4.
336. Dankbaar JW, van Bommel AJ, Pameijer FA. Imaging findings of the orbital and intracranial complications of acute bacterial rhinosinusitis. *Insights Imaging* 2015;6:509-18.
337. Ho CF, Huang YC, Wang CJ, Chiu CH, Lin TY. Clinical analysis of computed tomography-staged orbital cellulitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:518-24.
338. Eviatar E, Gavriel H, Pitro K, Vaiman M, Goldman M, Kessler A. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. *Rhinology* 2008;46:334-7.
339. Constantin F, Niculescu PA, Petre O, et al. Orbital cellulitis and brain abscess - rare complications of maxillo-spheno-ethmoidal rhinosinusitis. *Rom J Ophthalmol* 2017;61:133-6.
340. Sanan A, Shumrick C, Nyquist G, Rosen M. Intra-optic nerve abscess: A rare complication of acute sinusitis. *Otolaryngology Case Reports* 2017;2:13-5.
341. Gavriel H, Jabarin B, Israel O, Eviatar E. Conservative Management for

- Subperiosteal Orbital Abscess in Adults: A 20-Year Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018;127:162-6.
342. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:511-26.
343. Huang SF, Lee TJ, Lee YS, Chen CC, Chin SC, Wang NC. Acute rhinosinusitis-related orbital infection in pediatric patients: a retrospective analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:185-90.
344. Jabarin B, Marom T, Gavriel H, Eviatar E, Pitaro J. Orbital complications secondary to acute rhinosinusitis in toddlers: A unique age group. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;121:46-9.
345. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1881-6.
346. Trivic A, Cevik M, Folic M, et al. Management of Orbital Complications of Acute Rhinosinusitis in Pediatric Patients: A 15-Year Single-Center Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2019, 10.1097/INF.0000000000002414.
347. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 2002;112:59-63.
348. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1853-61.
349. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. *Ear Nose Throat J* 2002;81:636-8,40-42,44.
350. Wong SJ, Levi J. Management of pediatric orbital cellulitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:123-9.
351. Todman MS, Enzer YR. Medical management versus surgical intervention of pediatric orbital cellulitis: the importance of subperiosteal abscess volume as a new criterion. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011;27:255-9.
352. Ismi O, Vayisoğlu Y, Bal KK, Helvacı I, Görür K, Özcan C. Surgical Treatment of Rhinosinusitis - Related Orbital Complications: Factors Affecting Irreversible Blindness. *J Craniofac Surg* 2018;29:1294-9.
353. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:265-72.
354. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. *Rhinology* 2009;47:59-65.
355. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol* 2010;31:25-8.
356. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:1635-42.
357. Germiller J, Monin D, Sparano A, Tom L. Intracranial Complications of Sinusitis in Children and Adolescents and Their Outcomes Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery 2006;132:969-76.
358. Patel AB, Hoxworth JM, Lal D. Orbital Complications Associated with the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48:749-68.
359. Garin A, Thierry B, Leboulanger N, et al. Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1752-60.
360. Suzuki N, Suzuki M, Araki S, Sato H. A case of multiple cranial nerve palsy due to sphenoid sinusitis complicated by cerebral aneurysm. *Auris Nasus Larynx* 2005;32:415-9.
361. Schupper AJ, Jiang W, Coulter MJ, Brigger M, Nation J. Intracranial complications of pediatric sinusitis: Identifying risk factors associated with prolonged clinical course. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;112:10-5.
362. Kou YF, Killeen D, Whittemore B, et al. Intracranial complications of acute sinusitis in children: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:147-51.
363. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:863-7.
364. Hamill CS, Sykes KJ, Harrison CJ, Weatherly RA. Infection rates of MRSA in complicated pediatric rhinosinusitis: An up to date review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;104:79-83.
365. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooij OG, Brookes JT. The significance of Streptococcus anginosus group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:157-60.
366. Khamassi K, Mahfoudhi M, Ben Yahia A, et al. Management of Intracranial Complications of Sinusitis. *Open Journal of Clinical Diagnostics* 2015;5:86-95.
367. Mulvey CL, Kiell EP, Rizzi MD, Buzi A. The Microbiology of Complicated Acute Sinusitis among Pediatric Patients: A Case Series. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160:712-9.
368. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 2001;20:98-101.
369. van der Poel NA, Mourits MP, de Win MML, Coutinho JM, Dikkers FG. Prognosis of septic cavernous sinus thrombosis remarkably improved: a case series of 12 patients and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:2387-95.
370. Lize F, Verillaud B, Vironneau P, et al. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to acute bacterial sinusitis: a retrospective study of seven cases. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e7-12.
371. Ball SL, Carrie S. Complications of rhinosinusitis. *BMJ* 2016;352:i795.
372. Leong SC. Minimally Invasive Surgery for Pott's Puffy Tumor: Is It Time for a Paradigm Shift in Managing a 250-Year-Old Problem? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;126:433-7.
373. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp* 1994;46:1-32.
374. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:75-9.
375. Oskarsson JP, Halldorsson S. [An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers]. *Laeknabladid* 2010;96:531-5.
376. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S829-48.
377. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:392-5.
378. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;Suppl. 20:1-136.
379. Cherry DK, Woodwell DA, Rechsteiner EA. In National ambulatory medical care survey: 2005 summary. Hyattsville, 2007.
380. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2005;41:822-8.
381. Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, et al. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:122-7.
382. Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen P, et al. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. *Scand J Infect Dis* 2001;33:920-6.
383. Nicoli TK, Oinas M, Niemela M, Makitie AA, Atula T. Intracranial Suppurative Complications of Sinusitis. *Scand J Surg* 2016;105:254-62.
384. Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
385. Li N, Yu LG, Chen M, Yang L, Qin ZR, Jiang Y. [Clinical analysis of orbital complications due to rhinosinusitis in 28 cases]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2017;52:664-9.
386. Abou-Al-Shaar H, Mulvaney G, Alzhrani G, Gozal Y, Oakley G, Couldwell W. Nocardial clival osteomyelitis secondary to sphenoid sinusitis: an atypical skull base infection. *Acta Neurochir* 2019;161:529-34.
387. Fabre C, Atallah I, Wroblewski I, Righini CA. Maxillary sinusitis complicated by stroke. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018;135:449-51.
388. Righini CA, Bing F, Bessou P, Boubagra K, Reyt E. An acute ischemic stroke secondary to sphenoid sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E23-8.
389. Korkmaz M, Güven M, Asil K. An Unusual Complication of Acute Sinusitis: Isolated Unilateral Ptosis. *Annals of Otolaryngology and Rhinology* 2017;4:1178.
390. Huth ME, Caversaccio MD. Thrombophlebitis of the temporal vein as an extracranial complication of acute bacterial rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2015;94:E48-51.
391. Tien DA, Krakovitz P, Anne S. Nasal septal abscess in association with pediatric acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;91:27-9.
392. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngologia Polska* 2018;72:1-8.
393. Gradoni P, Fois P. Nasal septal abscess complicating isolated acute sphenoiditis: case report and literature review. *B-ent* 2010;6:303-5.
394. Nomura K, Honkura Y, Ozawa D, et al. Endoscopic drainage of orbital subperiosteal hematoma secondary to acute rhinosinusitis in a child. *Tohoku J Exp Med* 2014;233:171-4.
395. Yim HB, Yoo YS, Oh SH, Lee NY. An unusual case of an orbital abscess secondary to contralateral sinusitis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013;29:e142-3.

- 396.Chan KH, Kraai TL, Richter GT, Wetherall S, Todd JK. Toxic shock syndrome and rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:538-42.
- 397.Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:917-9.
- 398.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.
- 399.Sidwell RU, Patel NN, Francis N, Staughton RC. Pyoderma gangrenosum of the eyelid and acute rhinosinusitis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:680-2.
- 400.Sahjpaul RL, Lee DH. Infratentorial subdural empyema, pituitary abscess, and septic cavernous sinus thrombophlebitis secondary to paranasal sinusitis: case report. *Neurosurgery* 1999;44:864-6; discussion 6-8.
- 401.Gwaltney Jr. JM, Hendley JO, Simon G, Jordan Jr. WS. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967;202:494-500.
- 402.Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;4:CD005974

5 CRS 的流行病学、易感因素、病理生理学和诊断

5.1. 流行病学和易感因素

5.1.1. CRS 的流行病学

慢性鼻窦炎 (CRS) 的流行病学相关文献数量对比治疗相关文献数量较为有限。

通过调查问卷来筛查人群和确定 CRS 在普通人群中的患病率是 CRS 研究领域的最常见的手段。由于问卷内容与其它鼻科疾病相交叠, 这可能会高估 CRS 的患病率。

近年来, 已有许多基于人群的研究, 这些研究采用问卷量表对 CRS 患病率进行评估, 采用的 CRS 诊断标准是来自 EPSO 2012 的流行病学定义。

2009 年基于美国国民健康访问调查的一些早期研究发现 13% 的成年人患有“鼻窦炎”⁽²⁾

这些研究中的第一篇属于全球过敏和哮喘欧洲网络 (GA2LEN) 的一部分。它包含了欧洲 19 个中心对 15-75 岁成年随机样本的邮寄调查问卷。参与者报告了 CRS 症状和医生既往诊断 CRS, 过敏性鼻炎, 年龄, 性别及吸烟史。信息收集来自于生活于 12 个国家中的答复者。总的 CRS 患病率为 10.9%, 而各国之间变异性较大, 范围从芬兰的 6.9% 至葡萄牙的 27.1%。CRS 在吸烟人群中较不吸烟人群更常见(比值比 (OR) 1.7; 95% 置信区间 (CI) 1.6-1.9)。来自中心内的经医师诊断的患者自报 CRS 患病率与基于 EPOS 诊断的 CRS 患病率高度相关。随后基于大致相同方法的研究显示各国的患病率为: 巴西 5.5%⁽³⁾, 中国 8%⁽⁴⁾, 韩国 11%⁽⁵⁾, 美国 12%⁽⁶⁾, 荷兰 16%⁽⁷⁾, 以及伊朗 28%⁽⁸⁾。在 GA2LEN 研究的第二部分中, 各中心均为临床研究访问随机邀请了 120 位哮喘患者, 120 位 CRS 患者, 40 位合并哮喘和 CRS 的患者, 以及 120 位既无哮喘也无 CRS 的正常人, 通过包含与邮寄调查相同问题的问卷调查进一步调查研究。在第一部分流行病学诊断 CRS 的患者中, EPOS 提供了 CRS 的两种定义方法: 基于症状同时需影像学或内镜发现黏膜炎症支持的临床诊断, 和用于流行病学研究, 不包含影像学或内镜检查的基于症状的定义⁽¹⁾。由于 CRS, 急性鼻炎和 (非) 变应性鼻炎之间症状的重叠, 仅仅依靠症状来区分这些诊断是困难的或者也许是不可能的。

附加的鼻内镜或者 CT 扫描使诊断更可靠。两项评估使用鼻内镜在人群中做 CRS 临床诊断的研究显示: 患病率降低至 1.2% (88 of 7343)⁽⁵⁾, 和 6.8%⁽⁹⁾。有趣的是, 在托马斯等人的研究中, 38% 的症状阴性者内镜检查为阳性。两篇文章结果不一致的原因还不清楚。这两篇文章都使用了 EPOS 的 CRS 临床诊断标准, 即存在鼻息肉, 存在中鼻甲水肿或者中鼻道黏脓性分泌物, 来定义内镜阳性的 CRS。

同样, 两篇研究评估了在人群研究中使用 CT 扫描来做出 CRS 的临床诊断。在一篇研究中, 一组接受头颅 CT 或者核磁共振而无鼻部异常的受试者被要求填写了包含 CRS 相关问题的 GA2LEN 调查问卷⁽¹⁰⁾。使用 Lund-Mackay (LM) 评分系统来评估这些扫描结果。834 位受试者中的 107 位 (12.8%) 参照 EPOS 指南被诊断为基于流行病学的 CRS。在这些受试者中, 50% 的受试者 LM 评分为 0 分, 26% 的受试者为 1-3 分, 23% 的受试者为 4 分及以上。25 位 (3%) 受试者临床诊断为 CRS (基于 LM 评分 \geq 4 分), 53 位 (6.4%) 受试者临床诊断为 CRS (基于 LM 评分 $>$ 0 分)。在没有报告上呼吸道症状的受试者中, 57% 的受试者 LM 评分为 0 分, 30% LM 评分 1-3 分之间, 12% LM 评分 4 分及以上。作者发现在相对随机选择组中临床诊断 CRS 的患病率为 3.0%-6.4% (依据 LM 临界值: i.e., LM \geq

或者 LM $>$ 0)。另一项研究⁽¹¹⁾来自初级保健患者群体 646 位参与者中收集问卷调查和 CT 扫描。症状情况基于指南标准, 而 LM 评分基于临界值分别 \geq 3, 4 或者 6。作者发现在 LM 不同临界值下, 女性中的患病率分别为 11.1%, 9.9% 和 5.7%, 男性中的患病率分别为 16.1%, 14.6% 和 8.7%。当与症状学相结合时, CRS 临床诊断比例女性为 1.7%, 1.6% 和 0.45%, 男性为 8.8%, 7.5% 和 3.6%。两项研究的图表都相当接近, 表明了基于症状和 CT 扫描的 CRS 患病率在 3% 左右。

最后, 可以使用基于医师诊断的数据库来评估 CRS 的患病率。医疗管理数据库实现了仅通过少量金钱和时间花费来生成大样本量的基于人群的队列研究。然而, 不准确的队列诊断的风险可以导致结果的偏移。Lui 等人的研究显示, 来自健康记录数据库 CRS 相关数据的 27 项研究有 8 种不同的 CRS 定义以及 13 个管理数据库。最常见的定义 CRS 的方法是单独使用 ICD-9473.x 编码⁽¹²⁾。两年内 \geq 2 次 CRS ICD-9 编码的 CRS 定义提供了敏感性为 77%、特异性为 79%⁽¹³⁾ 的平衡效度。这些数据能够被用来评估患病率以及医生随访的有限性。

在 2000 年, 阿姆斯特县内 2405 名居民被诊断为 ICD-9 编码的 CRS。其中, 女性为 627 名 (67.7%), 男性为 778 (32.3%)。校正了年龄和性别后, 总体的患病率为每十万人中 1955 人 (1.96%)⁽¹⁴⁾。报道显示在加拿大, 标准化平均年龄和性别后, 诊断为 CRS 的患病率为每千人中 2.5 人 (极差 2.3-2.7)。2004 至 2005 年间与 2013 至 2014 年间的针对年龄发病率估算的患病率分别为每千人 18.8 (95%CI, 18.7-18.9) 和 23.3 (95%CI, 23.1-23.5) 人, 没有发现明显的增长趋势。诊断发病率和患病率则有很高的地理差异⁽¹⁵⁾。

基于 [全科医生 (GP)] 数据库的研究时常会遇到 CRS 与 ARS 区分不佳的情况。霍夫曼斯等认为 GPs 数据库通常无法区分这两种疾病⁽¹⁶⁾。

肖等⁽⁸⁴⁵⁾ 回顾性分析了 2016 年基于初级保健和耳鼻喉科 ICD-10 编码诊断为 CRS 的随机成年患者样本。非常低的来自 GP 患者比例 (0.97) 和较低来自耳鼻喉科医师的患者比例 (28.9%) 是符合美国耳鼻喉-头颈外科学会 (AAO-HNS) 的诊断标准。症状持续时间 $<$ 12 周在初级保健中的比例较高 (81.6% 比 53.6%, $p < 0.0001$), 如同缺乏炎症证据在初级保健中的高比例 (97.4% vs. 50.0%, $p < 0.0001$)。少于两项诊断所需症状在耳鼻喉科诊断患者中的比例尤其高 (63.8% vs 50.8%, $p = 0.013$)。嗅觉下降是最常见的未经评估症状 (在初级保健中为 97.7%, 在耳鼻喉科中为 69.1%)。因此, CRS 医学研究显然需要确切的诊断标准。

5.1.1.2. CRS: CRSwNP 与 CRSsNP 的区别

CRS 可以分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉 (CRSsNP)。关于 CRSwNP 患病率的数据是有限的。两项早期的关于斯堪的纳维亚人的研究^(17, 18) 调查了成年人中鼻息肉的患病率。2000 年 12 月, 从瑞典斯科夫德市人口登记册中随机抽取了 1900 名 20 岁以上居民的年龄和性别分层样本。受试者被要求参加包含鼻炎, 哮喘和阿司匹林耐受性的问卷以及鼻内镜检查的临床访视。最终, 1387 位志愿者 (73% 的样本) 参与了研究。鼻息肉的患病率为 2.7% (95%CI, 1.9-3.5), 其中男性 (95%CI, 2.2-1)、老年人 (5%, \geq 60 岁) 和哮喘患者⁽¹⁸⁾ 的息肉发病率更高。一项在丹麦的研究得出了类似的数据, 该研究将过去的 6 年间

于研究诊所首次被诊断为鼻息肉的患者 (n = 252; 174例男性, 78例女性) 进行前瞻性登记, 并与估计的背景人群进行比较。所有年龄段的男性和女性平均估计发病率分别为每年每千人0.86和0.39。若疾病预估持续时间为20年, 则男性和女性的患病率分别为1.92和0.78。在基于人群的随机样本中, 使用经过验证的问卷/算法 (90%的特异性和敏感性), Klosssek等估计患病率为2.11% (95% CI 1.83-2.39)。CRSsNP患者 (n = 212, 男性45%) 的年龄为49.4 +/- 17.6岁, 没有观察到性别优势, 但是NP随年龄增长而增加。鼻部症状的平均持续时间为22.4 +/- 15.7年。

Tan等使用446,480名Geisinger诊所初级保健患者的电子健康记录数据确定CRSsNP和CRSwNP的发生率⁽¹⁹⁾。CRS的平均发生率, CRSwNP病例为83±13例每100,000人每年而CRSsNP病例为1048±78例每100,000人每年。在2007年至2009年间, 595例CRSwNP患者和7523例CRSsNP患者被确诊, 并与8118例对照对象进行了比较。

与对照组和CRSsNP患者相比, CRSwNP患者年龄更大, 更可能是男性。最终, Won等发现CRSsNP和CRSwNP的患病率分别为3.5±0.2%和2.5±0.2% (mean±SE)。按年龄分组时, 成人 (≥18岁) 中CRSwNP的患病率随年龄增加而增加, 这一点在40岁以后尤为明显, 而CRSsNP在40岁以下的患者中更为普遍。与CRSsNP或无CRS组相比, 患有CRSwNP的患者更可能为男性, 有较高BMI, 有吸烟和伴有哮喘。CRSwNP与成年时期发作的哮喘 (18岁后发作) 或晚期发作的哮喘 (40岁后发作) 显著相关, 而不伴鼻息肉的CRS与儿童时期发作的哮喘 (18岁之前发作) 或成年人早期发作的哮喘 (40岁之前发作) 显著相关。两个CRS亚组显示与当前的哮喘有显著相关性, 但与过去的哮喘无显著相关性。然而, CRS患者合并哮喘率低于10%⁽²⁰⁾。

Soler等⁽²¹⁾在2012年评估了性别和种族在CRSwNP伴哮喘患者手术结局中的作用。在他的研究中, 非裔美国籍CRSwNP患者鼻内镜术后改善少于白种人。这种基于种族的差异必须被进一步证明, 因为它可能受其他社会经济学因素干扰, 比如群体中参与医保数量。这项研究还表明, CRS的患病率在亚洲人 (7%) 及西班牙裔人 (8.6%) 中, 较黑人 (13.3%) 或白种人 (约13%) 低。但是, 性别没有显著差异。Hirsch等⁽⁶⁾, 在2017年的研究中证实了这一点, 该研究发现女性更容易患急性鼻窦炎, 但CRS没有性别比率差异。Hoffmans等⁽⁷⁾在以2017年以8,347名荷兰成年人作为对象的研究中, 对于种族和性别也得出相同结论。Brescia等⁽²²⁾, 在2016年研究了老年人和年轻人之间CRS患病率的差异。在内镜鼻窦手术后, 鼻息肉在老年人中复发的频率较低, 这可能是因为在老年CRS患者中, 嗜酸性粒细胞浸润较少, 而嗜酸性粒细胞已知会增加复发的风险。此外, 年轻人群伴发变态反应的患者比例显著高于老年人群, 但两个人群伴发哮喘的患病率无差异。Cho等⁽²³⁾, 在他的研究中发现了同样的结果, 研究表明当CRS出现在老年人中时, 发病机制不尽相同, 与变态反应和嗜酸性细胞浸润的关联较少, 而更多地与鼻息肉的形成有关。

5.1.2. CRSwNP 和 CRSsNP 易感因素

5.1.2.1. 变态反应

特应性与CRS的关系在许多回顾性分析中获得了很好的研究与结论。Wilson的一项于2014年的系统性回顾中⁽²⁴⁾, 共有24篇符合纳入标准的文章; 18篇文章探讨了变态反应与CRSwNP之间的关系, 其中10篇显示了相关性, 七篇显示没有关联, 而另一篇文章显示了可能的关联。九篇文章探讨了

变态反应与CRSsNP之间的关系, 其中四篇文章显示相关性, 五篇文章显示无关联。四项研究直接比较了变态反应在CRSwNP和CRSsNP中的作用, 结果仍然是混杂的。没有文章研究CRSsNP或者CRSwNP患者对抗过敏治疗的反应。作者得出结论, 由于证据水平差, 变态反应在CRSwNP和CRSsNP中的作用仍存在争议。根据现有数据, 推荐过敏检测和作为CRSwNP和CRSsNP治疗的一个选项。自2014年起, 发表了一些值得注意的研究, 一项晚近的非系统性回顾指出不同的表型或内在型的CRS可能与变态反应有不同的关联。作者指向了变应性真菌性鼻窦炎 (AFRS) 和鼻中线为主的变应性疾病 (CCAD)⁽²⁵⁾。英国最近的一项研究也指出了这一点, 该研究分析了不同表型的CRS与对照组在二级保健中的差异⁽²⁶⁾。这项研究包含了1470位参与者: 221位对照组, 553位CRSsNP患者, 651位CRSwNP患者和45位AFRS患者。吸入性过敏的患病率分别为13.1%, 20.3%, 31.0%和33.3%; 在这项研究中, CRSwNP患者的屋尘螨过敏比例 (16%) 明显高于CRSsNP患者 (9%)。总之, 变态反应在CRS中的发生率可能因表型而异, 其中与CCAD和AFRS的关联性强于与CRSwNP和CRSsNP的关联性。需要更多与Philpott研究一样的大型研究来评估在不同设定下的关系。

5.1.2.2. 哮喘及其他下气道疾病

和变态反应与CRS不同的是, CRS与哮喘的关系是无可争议的。

CRS患者的哮喘患病率约为25%, 而一般人群中为5%⁽²⁷⁾。GA2LEN⁽²⁸⁾研究了居住在12个国家/地区19个中心的52,000多名18-75岁的成年人, 并得出结论认为, 哮喘与CRS有很强的关联。这种关联在同时患有CRS和变态反应性鼻炎的患者中更强。在此前提到的UK研究中⁽²⁶⁾, 对照组的哮喘患病率为9.95%, CRSsNP患者为21.2%, CRSwNP患者为44.9%, AFRS患者为73.3%。前面提到的GA2LEN队列的一个亚组中有或无哮喘的3337名CRS参与者, 进一步分析其肺功能下降。相比于年龄对肺功能的影响, 哮喘患者每秒用力呼气流量 (FEV) 更低, FEV1斜率也更陡, 哮喘对肺功能的影响就相当于每天吸1-2包烟的人, 但单独CRS或变应体质则都与这种肺功能下降无关⁽²⁹⁾。

Chen等⁽³⁰⁾确定了台湾地区新诊断为哮喘的患者, 并分析了该人群中CRS的发生率。在考虑了性别, 年龄和医疗合并症后, 他们表明哮喘是CRS伴或不伴鼻息肉的独立预测因子 (OR: CRSsNP为2.58)。首先发展为哮喘或CRS的先后顺序是可变的。

一项来自日本的研究表明这两种疾病的发作时间没有显著差异⁽³¹⁾。CRSwNP患者中有31%至42%出现喘息和呼吸不适, 有26%报告哮喘, 而对照组为6%⁽³²⁾。相反, 有7%的哮喘患者存在鼻息肉, 其中在特应性哮喘中患病率为13%, 在非特应性哮喘中的患病率为5%, 并且他们较没有哮喘的CRS患者具有更多的鼻部症状⁽³³⁾。在伴哮喘的CRS患者中, 相当大比例的CRS相关QOL问题是由CRS造成的哮喘控制不良, 从而导致QOL下降的效应间接引起的⁽³⁴⁾。

一些作者报道了慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者CRS的发生率较高⁽³⁵⁾。这些数据主要取决于研究中应用的CRS的定义。COPD患者的上呼吸道症状频率可能高达88%⁽³³⁾, 但是当将更多客观检查 (例如CT扫描) 用于CRS诊断时, 报告的发生率降低至53%。CRS症状显著损害了COPD患者的生活质量。吸烟应被认为是CRS的重要危险因素⁽³⁵⁾。

在GA2LEN网络中, 一项多中心横断面病例对照研究招募了935名成年人 (869名符合分析条件的患者: 237名

CRSsNP; 445名CRSwNP; 187名对照)。CRS患者的合并症:如哮喘,过敏,湿疹,食物过敏,荨麻疹和慢性阻塞性肺疾病的发生率明显更高⁽³⁶⁾。得益于台湾的国家数据库分析,在另一种慢性肺疾病的研究⁽³⁷⁾中,他们追踪了68,058例患者,并发现569例患者在5年的随访中发生了CRS。调整后,COPD为不伴鼻息肉的CRS的独立预测因子。

支气管扩张是一种慢性支气管疾病,永久性且不可逆地破坏和扩张支气管壁,导致分泌物滞留和反复感染。超过50%的支气管扩张是特发性的,但由于它是呼吸道疾病,因此一些研究者研究了它与CRS之间的联系。Guilemany等⁽³⁸⁾发现在特发性和感染后的支气管扩张中77%的支气管扩张患者有CRS,其中26%有鼻息肉。一些作者认为,支气管扩张可同时伴纤毛功能损伤,例如Kartagener综合征,这可以解释这些结果和鼻窦症状。

5.1.2.3. 非甾体类消炎药(NSAID)加重性呼吸系统疾病(N-ERD)

非甾体类消炎药(NSAID)加重性呼吸系统疾病(N-ERD)是一种在哮喘和/或CRS并伴有鼻息肉(CRSwNP)的患者中发生的慢性嗜酸性粒细胞性,炎症性呼吸道紊乱,包括阿司匹林在内的非甾体类抗炎药会加剧这种情况⁽³⁹⁾。N-ERD的发病机制与类花生酸合成失调有关⁽⁴⁰⁾,该失调导致鼻和鼻窦膜嗜酸性炎症及白三烯产物增加,而环氧合酶(COX)-1抑制剂(阿司匹林或NSAIDs)进一步加剧白三烯生成⁽⁴¹⁾。

据报道,欧洲普通人群中1.8%的人服用非甾体抗炎药后出现呼吸道症状,哮喘患者中有10%-20%有呼吸系统症状⁽⁴²⁾。在12个月间,具有CRS症状和哮喘症状的参与者对NSAIDs的呼吸道反应率较高,而与变应性鼻炎无关联⁽⁴³⁾。在先前提及来自UK的分析⁽²⁶⁾中,在对照组中阿司匹林敏感自报患病率为2.3,CRSsNP患者中为3.3,CRSwNP患者中为9.6,AFRS组为40%。在同一项研究中,AFRS和CRSwNP组以及CRSsNP组在较小程度上均较对照组报告了由于摄入了膳食中潜在水杨酸盐含量较高的食物组而导致症状加剧更大的可能性⁽⁴⁴⁾。三级转诊中心的CRSwNP患者中N-ERD的患病率为16%⁽⁴⁵⁾。与没有N-ERD的CRSwNP患者相比,患有阿司匹林加重呼吸道疾病(AERD)的患者经历了两倍鼻窦手术($p < .001$),并且在首次手术时显着年轻。N-ERD患者的上气道疾病通常为CRSwNP。平均而言,与耐NSAIDs的CRSwNP患者相比,N-ERD患者的上呼吸道症状更严重,CT扫描的浑浊程度和术后鼻息肉复发率更高^(39, 45)。诊断主要基于患者病史,仅在病史不清楚时才需要进行阿司匹林激发试验(另请参阅5.3.4.14)

5.1.2.4. 免疫缺陷

有很好的证据显示免疫缺陷在CRS患者更常见。一项荟萃分析包括来自13项研究的1418名CRS患者,发现23%的难治性CRS患者和13%的CRS复发患者存在免疫球蛋白缺乏症⁽⁴⁶⁾。最近的一项研究表明,在“难治性”的CRS病例中,免疫缺陷的患病率可能高达50%,在这些病例中应进行免疫学检查⁽⁴⁷⁾。其他作者建议在探讨CRS的诊断时可进行全身系统性的免疫功能检测,特别是当患者对标准的治疗方案无效或病情造成了明显的病态表现或生活质量下降⁽⁴⁸⁾。

在这些病例中发现的最常见的免疫缺陷是常见变异型免疫缺陷病(CVID)(10%病例)和选择性免疫球蛋白A(IgA)缺陷(6%病例)⁽⁴⁹⁾。选择性IgA缺乏症是最常见的免疫缺陷,每600个人中就有1个人患病,但通常无症状⁽⁴⁷⁾。但是,荟萃分析中的该系列诊断出的许多患者都有亚型或特异性抗体

缺乏症。这些情况的实验室诊断标准以及一旦诊断后的临床意义尚无一致的意见。由于荟萃分析的许多研究都是在三级转诊中心进行的,这可能会使参与到研究的病人向可能存在免疫缺陷的情况偏倚。但撇开这些保留意见,CRS患者低丙种球蛋白血症的患病率可能明显高于普通人群。

5.1.2.5. 胃食管反流病(GORD)

胃食管反流病(GORD)是一种常见的胃肠道紊乱,影响约10%的西方人群,并被认为是诱发CRS并加剧其恶化的可能因素之一,但由于其复杂性,GORD与CRS之间的关系仍然存在不确定性,且尚不清楚抗返流治疗能否适用于复发的CRS患者。2016年的一项最新荟萃分析⁽⁵⁰⁾收集了32篇评估CRS在GORD人群中以及GORD在CRS人群中患病率或发病率的文献。

在最近Leason等人的系统性回顾分析的32篇文献中包括了报告致病因素20篇,流行病学关联8篇,预测交互作用3篇和这些文献的总结1篇。他们得出结论,支持GORD在CRS中的潜在致病作用。与没有CRS的受试者相比,CRS受试者的鼻内幽门螺杆菌和反酸发生率更高。最近的一项研究还显示,与无症状对照相比,CRS患者通过24小时多通道腔内阻抗(MII)-pH监测测得的胃食管反流发生率明显更高⁽⁵¹⁾。CRS在GORD患者中较非GORD患者中更为普遍。认为GORD是导致CRS治疗失败的因素的证据是冲突的。第二篇系统性回顾分析包括12篇论文,发现8篇横断面研究表明CRS与GORD是相关的,尤其是临床药物或者手术难治的CRS⁽⁵²⁾。而作者得出的结论是,这些研究组数据较少,方法也不同。

GORD和CRS之间的关系似乎是双向的,Leason等认为主要在卧位时的鼻咽直接反流导致胃酸和胃蛋白酶直接反流至鼻腔中,引起鼻腔炎症,加重CRS。另一个假说是幽门螺杆菌在鼻内存在,这种细菌实际上已在鼻腔中被发现⁽⁵³⁾。并且由于已知其侵略性及其在胃溃疡,胃炎和胃癌中的致病作用,提出其在鼻腔中同样的致病作用是合理的。此外,鼻胃蛋白酶,胃酸和局部嗜酸性粒细胞浸润更多存在于有CRS的GORD患者中⁽⁵⁴⁾,所诱发的鼻腔炎症更为重要,并解释了以下研究结果⁽⁵⁵⁾,发现伴有GORD的CRS患者较不伴GORD的CRS患者存在更多有症状CRS[较高的鼻腔鼻窦结局测试(SNOT)-22评分,更多的CRS药物治疗,更多的内窥镜鼻窦手术]。

另一个假设是,在CRS药物治疗中使用的皮质类固醇和抗生素可诱导或加重GORD,主要是在复发性和侵袭性CRS中。这表明即使没有GORD症状,对CRS患者进行抗返流治疗也可能会有好处。然而,尚未显示减轻胃食管反流症状与减轻CRS症状相关(另见6.1.23.1)。

5.1.2.6. 鼻部解剖变异

解剖变异得到研究是由于窦口鼻道复合体的阻塞被认为是发生CRS的一个危险因素⁽³³⁾。一项系统性的回顾分析研究了鼻中隔偏曲在CRS中的作用,证明了鼻中隔偏曲与鼻窦炎之间存在显著关联。但是,临床效果不大,并且有趣的是,在所有研究中当检查鼻窦炎症侧与中隔偏曲的关联时,发现炎症均为双侧的⁽⁵⁶⁾。最近的一项研究⁽⁵⁷⁾分析了CRS患者的CT和鼻内窥镜检查,发现88.2%的患者有鼻中隔偏曲,而76.4%的患者有泡状鼻甲。但这些数字与一般人群回顾性研究中的数字相近,并且不显著。

Sedaghat等⁽⁵⁸⁾研究了CRS患者的CT扫描,发现鼻窦解剖变异体(例如眶下气房和额窦中隔气房)与CRS的进展更快

有关，但是这种发生率尚未与非CRS人群比较。尽管CRS的患者不一定具有更高的解剖学变异率，但它看上去可能影响疾病的进程。

5.1.2.7. 微生物学

5.1.2.7.1 细菌和生物膜

CRS的病理生理是多因素的，但通常被认为是一种上呼吸道的炎症性疾病，类似于下呼吸道的哮喘。在多因素条件下微生物可能发挥了致病作用。因为鼻腔不是无菌的，所以经鼻获取的鼻窦培养物将始终生长微生物，并且阳性培养结果不能建立与CRS的因果关系。试图根据对抗生素治疗的反应来确定感染的作用也很困难。一般而言，CRS对短期或长期抗生素治疗均无良好反应（参见6.1）。CRS微生物学研究证明了种类繁多的细菌，取决于部位，先前的手术和最近使用的抗生素。金黄色葡萄球菌（SA）是人类的常见的定殖菌，它被认为与包括CRS和哮喘在内的慢性气道疾病有关。在普通人群的研究中，鼻SA的定殖与哮喘患病率有显著关系。在对CRS患者的研究中，也发现了正相关性，但具有相当大的异质性，而且伴鼻息肉和不伴鼻息肉的CRS结果相当⁽⁵⁹⁾。微生物技术的最新进展大大提高了我们对这种相互作用的复杂性的理解。微生物群与局部免疫系统之间相互作用的本质非常复杂，尚未完全阐明。由于实验室技术的困难和样本量有限的小型研究，目前很难清楚地定义微生物群在CRS中的作用。细菌和真菌气道微生物群很可能是动态的，并且随着时间的推移经历自然地转变。这些变化的根本原因似乎是环境气候变化和宿主因素共同作用的结果。一个小型核心社区在两年持续采样中确定了：棒状杆菌，丙酸杆菌和葡萄球菌，以及一种真菌和限制型马拉色菌⁽⁶⁰⁾。

2004年，通过扫描电子显微镜检查CRS患者的鼻黏膜，首次证明了CRS患者存在生物膜⁽⁶¹⁾。生物膜包含微生物的任何同养菌联合体，其中细胞彼此粘附，通常也粘附于表面。这些粘附细胞嵌入由细胞外聚合物组成的黏稠状细胞外基质中。由于它们具有三维结构并代表微生物共存的生活方式，它们被喻为微生物的城市。微生物为应对各种不同因素而形成生物膜，这些因素可能包括细胞识别表面上特定或非特定的附着位点，营养信号，或者在某些情况下，浮游细胞暴露于亚抑制作用的抗生素浓度。切换到生物膜生长模式的细胞在行为上发生表型转变，其中大量基因被差异调节⁽⁶²⁾。自从在CRS中使用生物膜检测以来，检测出多种细菌生物体，包括金黄色葡萄球菌，铜绿假单胞菌，流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。其中，SA生物膜与严重复发和顽固的CRS病例有最大的关联，可能是因为它们具有产生抗原的潜力⁽⁶³⁾。CRS患者的生物膜形成率估计为29%至72%。伴有细菌生物膜的CRS患者术前疾病更严重，且术后症状持续存在，有持续的黏膜炎症和感染⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾。

5.1.2.7.2. 病毒

研究了病毒感染在诱导或加重CRS中的作用，并通过分子测序将冠状病毒确定为CRS患者中最常见的病毒⁽⁶⁶⁾。副流感病毒已被确定为感染后嗅觉功能障碍的主要原因，并且可能在CRS的发病机理中具有潜在作用⁽⁶⁷⁾。CRS的急性发作已被越来越多地视为对生活产生重大影响的重要的病种。目前的证据支持暂时性病毒感染作为初始炎症刺激在CRS急性发作的发病机理中的作用。

5.1.2.7.3. 真菌感染

慢性真菌性鼻窦炎可能代表了广泛的疾病，从轻度的表层定殖（腐生真菌侵袭和真菌球），变态反应表现（AFRS）到慢性肉芽肿性侵袭性真菌性鼻窦炎（见9.6）。

5.1.2.8. 纤毛损伤

运动性纤毛障碍已在原发性纤毛运动障碍（pcd）中得到了广泛的研究，这是一种罕见的，未被充分认识的遗传性疾病，其特征是粘膜纤毛清除能力受损（参见9.5）。呼吸道纤毛的超微结构和/或功能受损也可证明粘膜纤毛清除不良，这也与CRS相关。

在健康个体中，粘膜纤毛清除（MCC）是先天防御机制的一部分，其功能是通过将吸入的环境病原体捕获至上皮表面的粘液层中，并通过协调的纤毛运动将其驱出气道，从而保护呼吸道。MCC的正常功能由两个同等重要的组成部分：粘液产生和粘液运输。当MCC受到感染时，气道容易遭受感染和阻塞的恶性循环。诸如污染物和微生物之类的外在因素会直接和间接影响正常的纤毛功能。这种现象在经历了反复持续的感染和炎症循环的CRS患者中很常见，其导致了纤毛丧失和纤毛结合功能障碍产生的高度粘稠性黏液毯。除了直接的纤毛损失外，幸免于微生物和/或炎症损伤的纤毛似乎也無法表现正常功能⁽⁶⁸⁾。尽管有关CRS患者的纤毛损伤及其变化的文献存在争议，最近的研究表明，一部分CRS患者的纤毛对环境刺激反应减弱，但这种组织一旦离开感染或炎症的鼻窦环境，其减弱的纤毛反应便可逆转。这一发现表明，局部外源性因子可以负向调节纤毛对刺激的动态反应。多种环境因素和外源性因素改变了正常的生理状态，这种改变所诱发的炎症细胞因子继而加剧了受损的粘膜纤毛清除功能⁽⁶⁹⁾。

5.1.2.9. 吸烟

吸烟应被视为CRS的重要危险因素⁽³⁵⁾。GA2LEN调查显示，当前吸烟和戒烟与CRS显著相关⁽⁷⁰⁾。烟草对鼻粘膜有毒性，吸烟在上呼吸道疾病中起重要作用，因为香烟烟雾中的污染物和毒素是促炎的，会引起粘膜的氧化应激，导致诸如鼻塞，增加的鼻腔分泌物和粘膜干燥等症状。

最近的系统性回顾分析发现主动和被动吸烟与CRS的患病率间存在很强的相关性。暴露于二手烟的小儿患者的预后尤其差⁽⁷¹⁻⁷²⁾。

5.1.2.10. 污染

世界贸易中心袭击的后果清楚地表明了污染与CRS之间的关系。消防员大量的粉尘暴露导致CRS的发生率显著增加，这与吸入量相关，并且自暴露后并未随时间而减少⁽⁷³⁾。最近发现空气污染物与CRS症状严重程度有关，这可能受暴露水平影响，且对CRSsNP患者的影响更为明显⁽⁷⁴⁾。Geramas等⁽⁷⁵⁾在其2018年的回顾性分析中也得出结论，生活在贫穷，拥挤环境或陈旧房屋中与CRS的患病率增加有关。

到最近为止，现存的文献使我们对职业风险在CRS中的作用仅得出很少的结论⁽⁷⁶⁾。然而，最近的一些研究表明，职业接触纸粉尘，清洁剂，金属粉尘，动物，水汽/霉菌/霉菌，有毒气体及体力劳动与CRS相关联⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾。葡萄牙最近的一项研究⁽⁷⁹⁾发现纺织工人的职业粉尘暴露与鼻息肉的发生之间存在重要的关联，Mady等⁽⁷⁴⁾表明，空气污染物的暴露与CRSsNP中CRS症状的严重性相关。

5.1.2.11. 阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）

患有未确诊的阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）的患者通常会向耳鼻喉科医生表达CRS的症状。在一项对某个学术中心有主诉鼻部症状的成年患者进行的回顾性分析中，作者发现OSA和CRS在症状特征上有明显的重叠，并且SNOT-22可以帮助识别那些未确诊OSA的患者。报告睡眠相关项目为最重要症状，心理和睡眠相关得分较高的患者应怀疑OSA⁽⁸⁰⁾。

一项回顾性研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停⁽⁸¹⁾是发生CRS的独立危险因素[男性的风险比（HR）为3.44，女性的风险比（HR）为2.63]。

台湾的一项评估接受FESS的患者的研究表明，有38%的患者主诉白天嗜睡，且这种睡眠问题与鼻塞症状有关。64.7%的患者被诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停综合症（OSAS），但与鼻窦炎的严重程度无关。鼻息肉并没有加重CRS患者的睡眠问题⁽⁸²⁾。

这两种重叠疾病之间的确切关系尚不清楚，需要进一步更大型的前瞻性研究。

5.1.2.12. 代谢综合征和肥胖

Lee 等人⁽⁸³⁾利用韩国国民健康与营养检查调查（KNHANES）分析了12,015名个体，发现代谢综合征（高甘油三酸酯水平，低高密度脂蛋白水平和高血压）患者中CRS患病率显著高于无代谢综合征的患者（14.15vs.10.16%； $p < 0.05$ ）。通过该数据库还显示了肥胖⁽⁸⁴⁾是发生CRS的独立因素（OR, 1.46；95%CI, 1.16-1.84； $p = 0.001$ ）。由此得出的假设是，继发于过量脂肪组织的炎性状态有利于炎症性疾病（如CRS）的发展。该关联性需要进一步的研究。

5.1.2.13. 维生素 D（VD3）

现有大量文献表明，VD3在呼吸道上皮中起适应性和先天免疫的免疫调节剂作用。

斯托克斯等，包括了7篇文章（4篇前瞻性研究和3篇回顾性研究），对539例患者进行了系统回顾。CRS伴鼻息肉表型中VD3水平显著低于对照组水平。低VD3水平通常与高炎症程度相关⁽⁸⁵⁾。作者得出结论，现有证据表明，低VD3水平与伴鼻息肉的CRS表型之间存在明显相关性。VD3水平与疾病严重程度以及VD3药物治疗潜力之间的关联尚不清楚，有必要对此领域进一步研究。

5.1.2.14. 酒精

有很大一部分诊断为慢性上呼吸道疾病的患者报告了酒精诱导的症状加剧。

在N-ERD患者中，鼻和支气管酒精高反应性的患病率最高，其次是在CRSwNP患者中，在CRSsNP和健康对照组中的发生率较低。酒精高反应性在复发性CRSwNP患者中及严重症状的患者中更为普遍⁽⁸⁶⁾。

5.1.3. 慢性鼻窦炎急性发作(AE CRS)

5.1.3.1. 流行病学和诱发因素

5.1.3.1.1. 流行病学

慢性鼻窦炎急性发作（AE CRS）定义为症状程度加重，并通常在使用皮质类固醇和/或抗生素干预后恢复为基线CRS症状程度。通常认为是细菌感染导致的鼻及鼻窦症状的加重，但在现实中可能存在更复杂的背景和取决于多种因

素。它可能是由变应性鼻炎加重，急性病毒性呼吸道感染，哮喘加重或包括抑郁症在内的其他压力因素引起的。

鼻部症状在普通人群中很常见，并且如果没有事先做过鼻窦CT检查，则很难准确地确定鼻部症状的加重是否有CRS背景。因此，之前并没有可用的大规模的流行病学研究。最近的一项流行病学研究试图通过研究200769名普通人群中鼻和鼻窦症状的急性加重来解决这一问题。该研究在超过16个月的时间里每4个月给其中7847名受试者邮寄基于EPOS2012的鼻和鼻窦症状问题。受试者分为：长期CRS，新发CRS，治愈的或无CRS。口服抗生素和/或口服类固醇的处方被认为是症状加重事件。患病率在冬季达到峰值，并在长期CRS受试者中最高，其中有25.9%的患者在过去的12个月中至少发作了一次加重，相比之下，无CRS组仅为7.9%⁽⁸⁷⁾。

另一项研究追踪了来自三级鼻专科医疗诊所的209名CRS患者，监测其CRS感染的次数，与CRS相关的抗生素处方和与CRS相关的口服糖皮质激素。90名患者报告为零发作，而在过去的12个月中有119名患者发作了3次或更多⁽⁸⁸⁾。

在108名CRS哮喘患者中（69.9%为CRSwNP），在过去3个月中，CRS的平均发作次数为0.8次，目前尚不清楚是否涉及特定季节，但假如延长长时间线，这个特定的患者群体每年发作的次数可能达2.4次⁽⁸⁹⁾。相同的研究表明，CRS的急性发作频率对哮喘控制有负面影响。

一项关于CRS急性发作对生活质量影响的研究发现，85名SNOT平均得分为36.8的患者在过去12个月中服用了均数1.5，SD = 1.9疗程的CRS治疗相关的抗生素⁽⁹⁰⁾。

因此，患病率随所研究的患者队列，季节以及急性发作的定义的变化而变化。

5.1.3.1.2. 诱发因素

根据前面提及的流行病学研究，AE CRS的患病率增加更多见于年轻白种人，女性，正在接受医疗救助或查尔森合并症指数较高的人群。在这项研究中确定的其他危险因素是CRS状态，BMI升高，哮喘，花粉症，偏头痛和鼻窦手术史⁽⁸⁷⁾。

菲利普斯等的研究确认了一种容易急性发作的表型，这种表型和高鼻腔鼻窦负担（SNOT评分超过24）及伴发哮喘有关，但有趣的是这种表型和不伴鼻息肉的患者也有关，因为不伴鼻息肉的患者通常和急性发作的风险呈负相关⁽⁹⁰⁾。

5.1.3.2. 病理生理学

5.1.3.2.1. 病毒

现已鉴定出超过160种血清型鼻病毒，它们被认为是上呼吸道和下呼吸道炎症的重要致病或诱发因素。据信鼻病毒引发了原发性上皮损伤，随后是宿主抗病毒炎症反应引起的继发性损伤。理想情况下，这应该是有时效性和自限性的，鼻窦粘膜免于出现永久性的炎症改变⁽⁹¹⁾。炎症反应从激活Toll样受体（TLR 3,7和9）开始，引发细胞反应，从而诱导干扰素和细胞因子的表达，继而导致先天性免疫应答细胞如巨噬细胞和中性粒细胞的募集。最近有证据表明，嗜酸性粒细胞参与抗病毒活性，并被募集到鼻病毒感染部位，这也解释了其它一些现象，如哮喘在病毒性呼吸道感染期间加重⁽⁹²⁾。

最近的一项综述发现，有147篇文章研究了鼻病毒在CRS患者中的作用，并得出结论：1）CRS患者的鼻病毒感染率比普通人群更高；2）人在遭受鼻病毒刺激时会引起局部炎症反应，鼻腔灌洗液中细胞因子（IL-6，IL-8）升高，MRI存在粘膜变化；以及3）与体内类似，体外刺激鼻上皮细

胞将产生强烈的细胞因子反应。这些结论支持了鼻病毒和 CRS 的因果关系⁽⁹³⁾。

鼻病毒也可能干扰常驻微生物的平衡。一项针对健康参与者接种鼻病毒疫苗的研究表明，常驻微生物群发生副流感嗜血杆菌，黄斑奈瑟氏菌和金黄色葡萄球菌的数量增加的变化。微生物群的这种变化可以帮助解释为什么病毒感染倾向于继发细菌感染⁽⁹⁴⁾。

综上所述，病毒感染可能是 CRS 急性发作的主要触发因素，在这种情况下，宿主反应会引发或加剧鼻和鼻窦粘膜的炎症反应（包括嗜酸性粒细胞），这可能会改变呼吸道常驻微生物群，导致微生物病原体增多。

5.1.3.2.2. 细菌

Brook 使用传统培养方法研究了 CRS 急性发作的微生物学。他发现，在大多数情况下，细菌菌群与稳定的 CRS 患者中的细菌菌群相似，尽管流感嗜血杆菌在急性发作组中更为普遍（30 例急性发作患者中有 9 例培养阳性，而稳定 CRS 32 例中有 2 例阳性）⁽⁹⁵⁾。

最近的一项研究使用细菌的 16S 核糖体 RNA 回顾了分析了 134 例 CRS 急性发作期间的鼻窦菌群（65 CRSsNP，55 CRSwNP 和 14 AFRS）。在鉴定出的细菌中，相关数量最高的依次是葡萄球菌属（21.3%），假单胞菌（15.0%），链球菌（14.4%）和金黄色葡萄球菌（12.4%）。没有发现各亚群之间差异是一致的，并且所有细菌的群类和种类在各临床亚群中都有分布⁽⁹⁶⁾。

在 50 例曾有鼻窦手术史的急性发作 CRS 患者中，大多被发现有金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌，其中流感嗜血杆菌阳性 6 例，铜绿假单胞菌阳性 5 例⁽⁹⁷⁾。这再次表明，常见的呼吸道病原体只能解释少数临床急性发作。

总而言之，病毒感染可能是 AECRS 的主要触发因素，其中宿主反应会引发或加重鼻和鼻窦黏膜的症状性炎症反应。此外，鼻病毒有改变改变常驻微生物群，导致病原微生物增多的潜力。但是，只有在少数急性发作病例中发现了明显的微生物变化，提示了其他机制可能是发病的原因。

病毒感染可能是 AECRS 的主要触发因素，而鼻病毒有可能使常驻微生物，导致大量致病微生物增多。

5.2. 伴和不伴鼻息肉 CRS 的病理生理学

5.2.1. CRSsNP 和 CRSwNP 的遗传和表观遗传

5.2.1.1. CRS 的遗传学

上世纪 90 年代末，通过人类基因组计划 (Human Genome Project) 对 DNA 的研究被认为将彻底改变医学基因，使人们能够对牵涉其中的机制有新的理解，并识别新的药物靶点，未来的治疗将基于个性化的基因构成⁽⁹⁸⁾。然而，尽管技术上取得了长足的进步，并且基因分型的成本大大降低，但是使用关联遗传学的早期经验令人失望。单基因疾病，即在一个基因的组成中变异的传播通过描述清楚的机制（如导致囊性纤维化的 CFTR 基因）产生疾病，几乎从未被发现。取而代之的是，对于复杂的特征（例如身高，智力，创造力）和复杂疾病的特征（例如精神分裂症，糖尿病和哮喘）被发现与种类繁多的基因变异有关，所有这些都对观察到的表型有贡献⁽⁹⁹⁾。事实上，精神分裂症是一种描述得很清楚的疾病，有着独特的症状，人们发现它与近百种不同的基因变异有关⁽¹⁰⁰⁾。更加复杂的是，被识别出的基因往往在第一眼看上去很难整合到模型中-例如，精神分裂症的一个

主要关联是与 C4 基因编码有关，C4 是补体级联的一个元素⁽¹⁰¹⁾。此外，确定的遗传因素可能不会改变器官或细胞器的结构，但可能增加对环境影响的易感性，例如感染或被不良细菌定居⁽¹⁰²⁾。然后可能是细菌的存在导致疾病的持续。虽然这使遗传结果直接转移到临床上变得复杂，但是基因组学领域又在不断发展，并且正在开发的数学方法可以基于多种变异而不是依赖于单一变异做出预测。最近的一次商业冒险为我们提供了一窥未来的机会，该商业活动从受精胚胎的 DNA 中分析 SNPs 的组合，以预测最适合植入体外受精的胚胎 (<https://genomicprediction.com>)。但是，这可能用途有限，因为一个模拟实验使用来自大家庭的真实 GWAS 数据显示，被选为最聪明和最高的模拟胚胎的智商仅比平均水平高 2.5 点，高 2.5 厘米。从人类胚胎中筛选多基因性状的作用有限⁽¹⁰³⁾。但是，CRS 正在从“遗传革命”中受益。例如，在我们小组的研究中，识别与上皮和基底膜结构及功能相关的候选基因有助于探索 CRS 患者上皮细胞的屏障功能。这在最近的 CRS 组织修复缺陷识别中达到高潮⁽¹⁰⁴⁾，开辟了新药治疗的可能性，证实了在遗传学领域的价值。随着我们更好地了解已确定的候选基因的作用和功能，其他未解之谜的见解可能会变得更加清晰。

5.2.1.2. 遗传学：概述

“遗传学”一词包括可传播的基因变异，导致或诱发疾病或相关表型的发展。基因功能的遗传变异也可能是由外源性因素引起的，这一过程被称为表观遗传学调控。在一项新的挑战中，先前被忽视的被称为“microRNAs”的基因组短序列被发现对基因功能的调控中起着重要的作用，并且通过细菌病毒传播遗传物质的噬菌体也可能调节基因的组成。

确定一种疾病的遗传基础可能是困难的。鼻窦生理是一个复杂的系统，包括多个步骤，甚至包括一个单一的过程，如病原体识别和初始防御反应的启动。许多不同基因或调控元件功能的变化可能导致该系统功能障碍，最终产生相同的常见疾病表型。此外，同一基因内的不同基因变异可能导致不同程度的功能障碍。

最早发现的遗传性疾病是由于它们表现出明确的遗传性模式，具有明确的疾病表型或通过使用标记物（例如用于囊性纤维化 (CF) 的汗液氯化物测试）来进行。这些特征明确的遗传疾病涉及一个具有高外显率和强效应的单一基因，这使得寻找疾病的遗传基础变得更加简单。相比之下，大多数慢性疾病（例如哮喘和 CRS）被认为是“复杂疾病”，其中多个基因被认为参与了疾病的发展，每个遗传因素的影响都很弱，因此只做出了部分贡献。此外，遗传基础可能不是很明显。例如，虽然免疫缺陷可能容易导致慢性细菌感染，但涉及上皮屏障的基因缺陷可能导致病毒感染后上皮再生不良，从而促进细菌亚上皮化，从而产生相同的结果。尽管与 CRS 发病机理有关的多种因素对疾病的研究造成了相当大的困难，但是有力的证据支持了 CRS 的遗传成分。一个典型的例子是 CF，囊性纤维化中的纯合突变与氯化物转运 (CFTR) 基因突变导致氯化物转运缺陷，并产生该疾病的临床表现。慢性鼻窦炎优先影响上颌窦，是 CF 的一贯特点。其他特征明确的遗传疾病，包括其表型中的 CRS，包括纤毛运动障碍的形式，它可以由至少 31 个不同的基因编码，涉及编码纤毛结构臂的不同部分⁽¹⁰⁵⁾。

Oakley 等人最近的工作是在更一般的人群中评估 CRSwNP 和 CRSsNP 的遗传性。在一项对 1638 名 CRSwNP 患者和 24200 名 CRSsNP 患者的研究中，他们发现受影响的一级家庭成员患 CRSwNP 的可能性是正常人的 4.1 倍，

患 CRSsNP 的可能性是正常人的 2.4 倍⁽¹⁰⁶⁾。然而，尽管有遗传因素的存在，他们仍然提出了一个环境因素，因为受感染患者的配偶也有 2.0 倍的可能性患 CRSsNP。瑞典的工作补充了这一点。对鼻息肉患者的亲属进行 CRSwNP 筛查。13.4% 的亲戚患有鼻息肉(相比之下，在瑞典随机选择的对照组中，患鼻息肉的比例为 2.7%)。因此，一级亲属患鼻息肉的相对风险与对照组相比为 4.9⁽¹⁰⁷⁾。

用来识别疾病的遗传基础的技术涉及两个或多个组之间的比较，通常根据所研究的要素分开。比较遗传变异标记(“微卫星”或单核苷酸多态性(SNP))途径的单个基因或多个基因，以鉴定所鉴定性状的频率差异。通过引入“芯片”，迎来了现代时代，该芯片允许同时分析 100,000+ SNPs，以无假设的方式询问整个基因组(全基因组关联研究(GWAS))。最近，已使用全基因组测序，但是生物信息学分析仍然是限速步骤。为了验证，结果必须通过在第二种群中的复制和/或与生物机制或结果中的基因型特异性变异相关来验证。对于一些基因的发现，生物学的可信性可能不明显，因为这些基因在正常功能中的作用可能还没有被描述。CRS 的一个特殊问题是遗传关联研究中所需的统计方法的困难。所需人口规模和学习费用。同时分析典型的一百万种不同的遗传变异会增加虚假关联的风险。因此，

需要大量特征明确的人群(1,000-10,000 个受试者)，并伴随相应的费用。因此，在解释文献中 CRS 遗传研究的结果时必须谨慎。

5.2.1.3. CRS 遗传关联研究的意义

尽管存在这些挑战，CRS 的基因评估表明其与现有的病理生理学概念存在联系，并为未来的研究结果提供了诱人的前景。在 CRS 中发表的遗传关联研究在过去十年中数量增加，增加了潜在候选基因的数量(表 5.2.1)，并反复涉及某些基因，支持它们与疾病的相关性(表 5.2.2)。数量的增加使我们能够根据位置或功能对基因候选者进行分类。在这两组中，候选基因大致可以分为调节免疫功能，屏障功能以及基因中多种 SNP，这些功能是未知的或难以整合到我们当前的 CRS 病理生理学认知中。请注意，与免疫功能相关的已识别基因的高百分比可能反映了所研究候选基因的选择偏差，而不是其实际含义。例如，在 CRS 中屏障结构和功能基因未被证实，但通过不可知或无假设的全基因组方法确定。随后，上皮屏障的功能障碍在体外模型中被证实为 CRS 发展和持续的新途径。这提高了我们对疾病过程的理解，并为治疗开辟了潜在的新目标和方法。

表 5.2.1. 与 CRS 相关的基因列表。基因按照公认的生物学作用进行分组：a.免疫系统相关；b.上皮屏障相关；c.难以归类。

a. 免疫系统	
基因	参考文献
ALOX5AP	Al-Shemari et al, 2008 ⁽⁸⁰⁴⁾ ; Henmyr et al, 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
AOAH	Bossé et al, 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾ ; Zhang et al, 2012 ⁽⁸⁰⁷⁾
IL1A	Karjalainen et al, 2003 ⁽⁸⁴⁶⁾ ; Erbek et al, 2007 ⁽⁸⁰⁸⁾ ; Mfuna Endam et al, 2010 ⁽⁸⁰⁹⁾
IL1B	Erbek. et al, 2007 ⁽⁸⁰⁸⁾ ; Bernstein et al, 2009 ⁽⁸¹⁰⁾
IL10	Kim et al, 2009 ⁽⁸¹¹⁾ ; Bernstein et al, 2009 ⁽⁸¹⁰⁾ ; Zhang, 2012 ⁽⁸¹²⁾
IL22RA1	Endam et al, 2009 ⁽⁸¹³⁾ ; Henmyr et al, 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
IL33	Buyschaert et al, 2010 ⁽⁸¹⁴⁾ ; Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
IRAK-4	Tewfik et al, 2009 ⁽⁸¹⁵⁾ ; Zhang et al 2011 ⁽⁸¹⁶⁾
NOS1	Castano et al 2009 ⁽⁸¹⁷⁾ ; Zhang et al 2011 ⁽⁸¹⁶⁾ ; Henmyr et al, 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
NOS1AP	Zhang et al 2011 ⁽⁸¹⁶⁾ ; Henmyr et al, 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
TAS2R38	Adappa et al, 2014 ⁽¹¹⁶⁾ ; Mfuna Endam et al, 2014 ⁽¹¹¹⁾ ; Purnell et al, 2019 ⁽¹¹⁷⁾
TGFB1	Henmyr et al, 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
TNFA	Erbek et al, 2007 ⁽⁸⁰⁸⁾ ; Bernstein et al, 2009 ⁽⁸¹⁰⁾ ; Batikhan et al, 2010 ⁽⁸¹⁸⁾
b. 屏障和结构	
基因	参考文献
None	None
c. 难以归类	
基因	参考文献
DCBLD2	Pasaje et al, 2012 ⁽⁸¹⁹⁾ ; Henmyr et al, 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
PARS2	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾ ; Henmyr et al, 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
RYBP	Bossé et al, 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾ ; Zhang et al 2011 ⁽⁸¹⁶⁾ ; Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾

表 5.2.2. 在一项研究中报道的基因。基因按照公认的生物学作用进行分组：a.免疫系统相关的；b.上皮屏障相关；c.难以归类。

a. 免疫系统	
基因	参考文献
ALOX15	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
ALOX5	Al-Shemari et al, 2008 ⁽⁸⁰⁴⁾
BDKRB2	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾

CD58	Pasaje et al, 2011 ⁽⁸¹⁹⁾
CD8A	Alromaih et al, 2013 ⁽⁸²⁰⁾
CIITA	Bae et al, 2013 ⁽⁸²¹⁾
CNTN5	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
COX2	Sitarek et al, 2012 ⁽⁸²²⁾
CYSLTR1 (X)*	Al-Shemari et al, 2008 ⁽⁸⁰⁴⁾
FOXP1	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
HLA-DQA1	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
HLA-DQB1	Schubert et al, 2004 ⁽⁸²³⁾
HLA-DRA	Bohman et al, 2017 ⁽⁸²⁴⁾
IGFBP7	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
IL1RL1	Castano et al 2009 ⁽⁸¹⁷⁾
IL1RN	Cheng et al, 2006 ⁽⁸²⁵⁾
IL18R1	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
IL4	Zhang et al, 2012 ⁽⁸⁰⁷⁾
MET	Sitarek et al, 2012 ⁽⁸²²⁾
MET1	Castano et al, 2010 ⁽⁸²⁶⁾
OSF-2 (POSTN)	Zielinska-Blizniewska et al, 2012 ⁽⁸²⁷⁾
PDGFD	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
PRKCH	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
RAC1	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
SERPINA1	Kilty et al, 2010 ⁽⁸²⁸⁾
TAS2R19	Purnell et al, 2019 ⁽¹¹⁷⁾
TNFAIP3	Cormier et al, 2009 ⁽⁸²⁹⁾
TP73	Tourmas et al 2010 ⁽⁸³⁰⁾
TSLP	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
VSIR	Bohman et al, 2017 ⁽⁸²⁴⁾
b. 屏障和结构	
基因	参考文献
BICD2	Bohman et al, 2017 ⁽⁸²⁴⁾
CACNA1I	Bossé et al, 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
CACNA2D1	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
CACNG6	Lee et al, 2010 ⁽⁸³¹⁾
CDH23	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
K6IRS2	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
KCNAM1	Purkey et al, 2014 ⁽⁷⁸⁶⁾
KCNQ5	Purkey et al, 2014 ⁽⁷⁸⁶⁾
K6IRS4	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
LAMA2	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
LAMB1	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
LF	Zielinska-Blizniewska et al, 2012 ⁽⁸²⁷⁾
MMP9	Wang et al, 2010 ⁽⁸³²⁾
MSRA	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
MUSK	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
NARF	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
NAV3	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
RPGR	Bukowy-Bieryło et al, 2013 ⁽⁸³³⁾
c. 难以归类	
基因	参考文献
C13orf7	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾

CYP2S1	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
DPP10	Kim et al, 2015 ⁽⁸³⁴⁾
FAM79B	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
GFRA1	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
GNB2	Purnell et al, 2019 ⁽¹¹⁷⁾
HLCS	Bohman et al, 2017 ⁽⁸²⁴⁾
KIAA1456	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
MYRF	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
PHF14	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
PIGT	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
SLC13A3	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
SLC22A4	Kristjansson et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾
SLC5A1	Bohman et al, 2017 ⁽⁸²⁴⁾
TOMM34	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
TRHDE	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
TRIP12	Bossé et al 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾
UBE3A	Cormier et al, 2014 ⁽¹⁰²⁾
UBE3C	Pasaje et al, 2011 ⁽⁸¹⁹⁾
10p14	Kristjansson R et al, 2019 ⁽⁴³⁶⁾

5.2.1.4. CRS 中的表观遗传学

表观遗传学研究的是生物体中基因表达的改变所引起的变化，而不是直接由 DNA 序列的改变引起的⁽¹⁰⁸⁾。这可以导致基因表达的修改，然后可以在代内和代间传播。表观遗传学是指基因与环境相互作用的方式，以产生每个个体的表型。与疾病严重程度风险增加相关的因素(如吸烟或金黄色葡萄球菌)均与表观遗传修饰有关，这一点具有重要意义。

在体内的表观遗传学证据仍然有限，但尽管如此，这些研究提出的概念是有趣的，并对有希望得到验证⁽¹⁰⁹⁻¹¹³⁾。大多数研究评估了患者的鼻拭子或鼻腔上皮细胞培养物中获得的血液和鼻腔上皮细胞，发现上皮细胞的表观遗传变化比循环血液的表观遗传变化更明显，支持了与外部环境接触对其发育的重要性。这表明病原体可能在适应环境以获取进化优势方面发挥作用，并强调遗传学与环境共存，这加大了寻找单一基因解决 CRS 问题的难度。

5.2.1.5. CRS 遗传学和基因分型的临床用途

5.2.1.5.1. 原因不明的免疫缺陷的特征

免疫缺陷通常表现为某种临床特征或表型，当怀疑是免疫缺陷，但可能无法通过普通血液检测来明确阐明⁽¹¹⁴⁾。但是对可疑基因进行测序可能会确定缺陷的性质，并允许进行特定的治疗。最近的一个例子是对 TLR3 受体功能异常的检测，该描述首先通过对单纯疱疹性脑炎患者进行测序来鉴定⁽¹¹⁵⁾。

5.2.1.5.2. 囊性纤维化病的评估和治疗选择

CFTR 基因分型不推荐常规用于 CRS 患者，而是仅在通过汗液测试显示 CFTR 基因功能受损后才进行。在检测呈阳性的患者(高汗氯化物)中，接下来将进行一系列标准突变的基因检测，然后可能进行基因测序。因为相对于其修

饰基因，整体的临床表现被认为是次要的。但是，某些基因型可以预测对依伐卡托的反应，依伐卡托是增强 CFTR 基因功能的新药。

5.2.1.5.3. CRS 中的预测遗传学

鉴于涉及的因素众多，目前尚不清楚单独的遗传多态性是否可以决定治疗后的成功与失败。但是，许多生物标记物已经被用于预测细菌类型，这为 CRS 患者的分类提供了一个开端。

5.2.1.5.4. 味觉受体：革兰氏阴性携带者的预测

TAS2R38 多态性与 CRS 相关⁽¹¹⁶⁾。TAS2R38 编码一种苦味受体，这种受体在气道中表达，参与先天免疫防御。T2Rs 在苦味刺激下被激活，接着是抗菌肽的分泌、一氧化氮的产生和纤毛搏动频率的增加。保护性基因型编码具有检测苯硫脲(PTC)的能力，可通过简单的味觉测试进行评价。有趣的是，在 CRSsNP 中，无味道(或无保护作用)的 TAS2R38 基因型与较高的革兰氏阴性细菌携带率和不良预后相关。为此，许多医生现在把味觉作为评估病人的一部分，但这还不是最佳的治疗方法。此外，还有一个问题是，CRSwNP 患者可能不会有类似的效果。额外的味觉感受器也可能在 CRS 中发挥作用或具有预测价值，尤其是味觉感受器 TAS2R19 (rs10772420)^(111, 117)。这还有待在其他人群中验证和复制。

5.2.1.6. CRSwNP 中金黄色葡萄球菌的携带者

CRSwNP 患者中与金黄色葡萄球菌培养阳性相关的基因已通过一项基于泳池的全基因组关联研究，以一种不可知论的“无假设”方式进行了评估⁽¹⁰²⁾。CRSwNP 患者中金黄色葡萄球菌的存在与细菌减少吞噬，炎症反应调节和屏障元素基因等许多基因相关(表 5.2.3)。这支持了 CRS 患者感染金黄色葡萄球菌可能导致免疫损伤和上皮屏障功能障

碍，从而可能对低水平的慢性细菌感染金黄色葡萄球菌非常敏感。尝试预测个别患者中的金黄色葡萄球菌携带情况，暗示了多个基因可能共同作用的结果（图 5.2.1.）。这支持了在一个途径中多个基因相互作用产生一个共同的最终表型(金黄色葡萄球菌载体)的概念，并与我们目前的疾病发病机制的概念一致。考虑到金黄色葡萄球菌在 CRS 中的普遍存在及其与进化的复杂关系，如果有能力去前瞻性地识别可能携带金黄色葡萄球菌风险的患者，我们就可以选择对这部分病人进行特异性抗金黄色葡萄球菌治疗。

表 5.2.3 CRSwNP 患者中和金葡萄菌有关的基因多态性。

a. 免疫系统有关基因
BDKRB2
CNTN5
IGFBP7
PDGFD
PRKCH
RAC1
b. 屏障和结构有关的基因
CACNA2D1
CDH23
GFRA1
K6IRS2
K6IRS4
TOMM34
c. 不容易被分类的基因
C13orf7
FAM79B
NARF
PHF14
PIGT
RYBP
SLC13A3
TRHDE
UBE3A

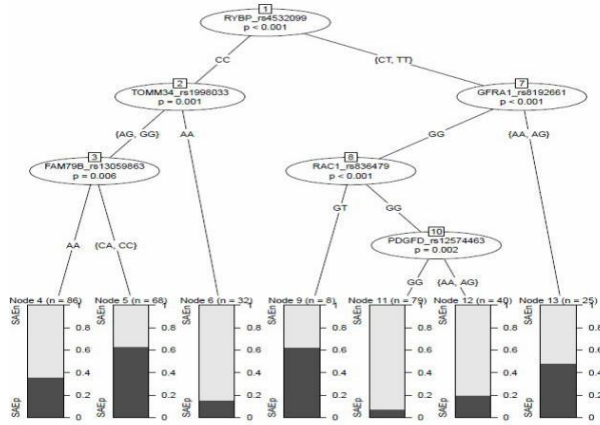


图 5.2.1. 金黄色葡萄球菌的携带者的基因型。SNPs 之间的相互作用预测金黄色葡萄球菌的定殖。

5.2.1.7. 总结与未来展望

CRS 疾病基因组学的当前知识基础为确定疾病发展的新机制和预测对现有疗法的最佳反应的标记物提供了诱人的希望。然而，遗传学尚不能预测疾病或结果，目前其用途仅限于特殊病例来了解疾病的分子基础。然而，在我们对 CRS 的理解以及对相关机制的剖析方面，同时进行的科学研究将补充对遗传变化的认识。对特定形式的疾病进行诊断或对特定诱发因素的识别可能有助于预测疾病的进展并更好地制定治疗方案。新的致病机制的鉴定可能导致对未知的新途径的基因进行更严格的审查。

5.2.1.8. 结论

很可能在未来的几年里，我们将确定个体或群体的遗传特征，这些特征赋予 CRS 易感性、疾病的进化以及对内科或外科治疗的反应。考虑到在其他疾病领域，已经确定了遗传特征，可以在进行适当治疗的同时最大程度地减少副作用，因此探究遗传变异在 CRS 诊断和治疗中可能扮演的角色无疑很有趣。

随着我们对免疫系统/微生物组/上皮屏障相互作用的了解和认识的提高，我们也许能够开发出将所有相互作用成分整合在一起的多成分预测模型，从而可以更合理地管理治疗方法并改善临床护理。至关重要是，继续收集遗传物质作为临床试验的组成部分，以能够验证已确定的因素和尚待发现的因素是否影响对治疗的反应，并可以用于药物基因组学目的。

5.2.2. CRS 的炎症机制

慢性鼻窦炎（CRS）的炎症机制是导致粘膜炎症和组织重塑的分子途径，其中黏膜炎症和组织重塑是慢性鼻窦炎广泛的特征。多种炎症机制是可操作的、动态相互作用的过程，并且导致组织炎症的变化模式，这种变化模式与临床表型大致相关。最近有人试图将 CRS 细分为炎症内表型（定义为不同的病理生物学机制），在个体患者中，这些分型可能在时间上以及不同的鼻窦解剖部位之间表现各不相同。从病因发生的角度来看，目前尚未得到证实的普遍假设是，这些不同的炎症机制是由宿主和环境压力之间的粘膜表面功能失调的相互作用所驱动的。从宿主的角度来看，粘膜免疫系统的遗传和表现遗传变异被认为在 CRS 中起着关键作用，但

多个基因可能参与其中，并且到目前为止，很少有基因与效应相关。关键的环境因素仍不确定，但香烟烟雾、真菌、病毒、细菌、污染物和过敏原都与慢性鼻窦炎的发生有关。最常被讨论的微生物是金黄色葡萄球菌，但一些证据也表明，微生物群落是作为一个整体失调，而不是一个特定的主要病原体。虽然宿主与环境的相互作用是复杂的，并且在很早的时候就开始了，也许是在子宫内，但重要的是要记住，CRS主要是在成人发病。在健康条件下，鼻窦粘膜作为一种屏障，调节环境刺激，包括具有特定的、自我限制反应的共生生物体。在病原体渗透的情况下，启动单一或联合的1型、2型和3型免疫反应途径，产生细胞因子、趋化因子、固有细胞和T辅助细胞（Th），在相关组织损伤最小的情况下消除已知的病原体类别（见图5.2.1）。

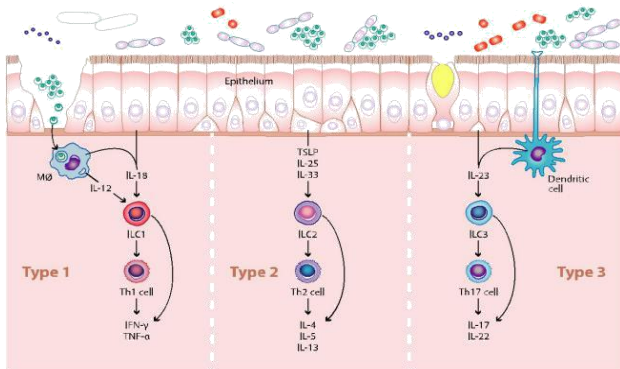


图 5.2.1 特定致病病原体对应着特定的跨鼻窦粘膜生理免疫反应。图左侧所示1型免疫反应针对胞内病原体即最常见的病毒，其产生的典型细胞因子是IFN- γ 。图中央为2型免疫反应，主要应对较大的胞外寄生生物，产生的典型细胞因子是IL-4、IL-5和IL-13。3型免疫反应针对细胞外细菌和真菌，典型的细胞因子是IL-17和IL-22。每一种免疫反应类型分别由固有淋巴细胞亚群（ILC1、2和3）介导快速反应，并随后分别与T辅助亚群（Th1、Th2和Th17）相互作用。在CRS发病过程中，以上这些通路在鼻窦组织中通常以一种或多种反应长期激活并结合形式存在。

1型免疫反应典型细胞因子包括干扰素- γ （IFN- γ ）和IL-12，其反应是针对病毒病原体（见图5.2.2）。典型的2型免疫反应细胞因子是IL-4、IL-5和IL-13，它们促进抗螺旋免疫和调节损伤后组织再生（见图5.2.3）。3型免疫反应细胞因子包括IL-17A和IL-22，它们对细胞外细菌和真菌具有免疫作用（见图5.2.4）。每个免疫应答途径都是由独特的先天样淋巴细胞（ILC）和T辅助细胞（Th）子集协调的，它们分泌着大多数关键的细胞因子。重要的是，体内反应往往是混合的，在ILC和Th子集中具有显著的可塑性，以及一个自我限制的时间过程。在CRS的情况下，环境病原体对粘膜屏障的穿透也需要1、2和3种途径。然而，与生理宿主防御相关的特定的自我限制的、病原体导向的反应相反，CRS反应是慢性的和多克隆的，针对的是一系列迄今为止特征不明显的目标，包括某些严重情况下的自我抗原。由此产生的组织炎症的模式和强度是混合的，可能涉及多种内表型，并在临床表现（表型）、自然史、并发症和结局中表现出变异性。具有2型细胞因子的CRS最常与哮喘和对目前治疗表现耐药性有关。组织炎症通常与重塑模式有关，包括纤维化、息肉样水肿、纤维蛋白沉积和屏障功能受损。目前尚不清楚与屏障受损相关的因素是否介导了最初的屏障穿透，但屏障受损可能促进一个前馈过程，即屏障的损伤导致更大的抗原

刺激和更多的炎症，并进一步破坏屏障和导致潜在的慢性过程。未来的挑战包括更好地理解：1）驱动CRS的病因学因素，目的是为了预防；2）病理生理学炎症机制和相关的内表型以及相关的内表型生物标志物，目的是为了靶向治疗；3）屏障和组织重塑的分子机制，这可能在持久性和复发中起作用。

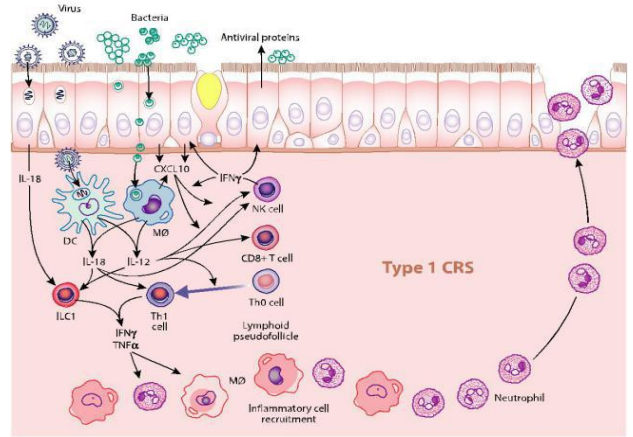


图5.2.2 该图是CRS中1型免疫应答反应的机制示意图。ILC1细胞和树突状细胞启动了该型免疫反应。1型CRS目前尚未得到广泛研究，在蛋白水平上仍有许多分子细节尚未确定。屏障破坏在概念上是组织重塑的一种形式，其破坏的程度是可变的。图中活化的中性粒细胞是导致屏障破坏的主要驱动因素，但其他因素如1型细胞因子也可能起作用。因此，进一步的研究是非常有必要的。其他形式的组织重塑如鼻息肉形成就比2型CRS少见，并且具体的形成通路也不太确定。然而，新的证据表明1型鼻息肉由纤维蛋白基质组成，这与2型鼻息肉类似。

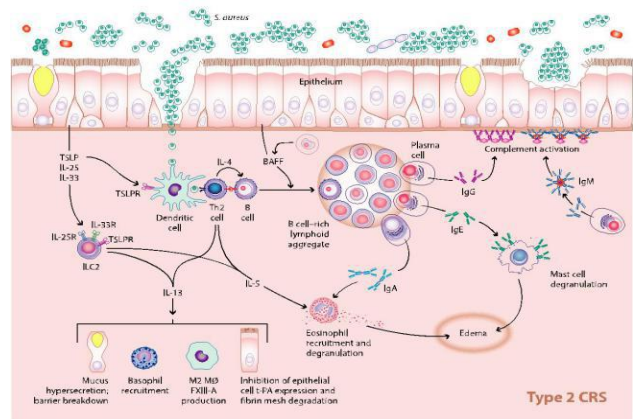


图5.2.3 该图是CRS中2型免疫应答的机制示意图。ILC2细胞和树突状细胞启动了2型免疫应答反应。2型CRS是CRS中研究最广泛的亚型，许多分子细节已在蛋白水平得到印证。组织重塑在2型CRS最为明显，尤其是在纤维蛋白网形成和屏障破坏等方面。虽然其他因素也可能起作用，但如图中显示组织重塑主要还是受IL-3驱动。抑制t-PA（组织纤维蛋白溶酶原激活物）活性导致纤维蛋白网沉积，从而形成息肉的组织基质。尽管纤维蛋白网沉积和息肉形成在1型和3型CRS中相对并不常见，但两者发病机制似乎都涉及t-PA抑制。通常2型CRS的屏障破坏很严重，这可能是导致治疗失败的主要原因。自身免疫、补体系统激活及由IL-13驱动的上皮分化

为长期未成熟状态等导致屏障功能的破坏。（具体内容详见本章节部分）

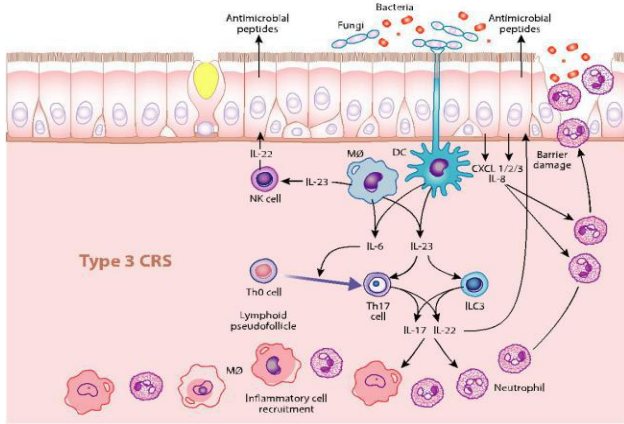


图5.2.4 该图是3型CRS免疫反应机制的示意图。ILC3细胞、Th17细胞、IL-17、IL-22和IL-23是关键部分。3型CRS尚未得到广泛研究，许多细节尚未在蛋白水平得到证实。屏障破坏在概念上是组织重塑的一种形式，其破坏的程度是可变的。图中中性粒细胞的活性是屏障破坏的主要驱动因素，但其他因素如3型细胞因子也可能起到作用。因此，进一步的深入研究是有必要的，但中性粒细胞的反应在3型免疫反应中特别强。3型CRS会出现纤维蛋白沉积和息肉形成，但其发生率低于2型CRS。

5.2.2.1. 引言

慢性鼻炎（CRS）是一种临床综合征，而不是一种特殊的疾病，其特征是鼻和鼻窦粘膜持续的炎症反应。这个定义目标宽泛，不涉及病因、发病机制、临床表现或自然史。在一小部分患者中，CRS综合征是与已知的系统紊乱或局部过程相关联的。对于绝大多数人来说，病因尚不确定，尽管多种环境和宿主遗传因素已被强调。从发病机制的角度来看，这些宿主和环境因素随着时间的推移而相互作用，从而触发一种或多种慢性组织炎症的机制途径（内表型），进而导致临床表现（表型）。本章将回顾与这一过程有关的宿主和环境因素以及随后的机制途径。总的来说，虽然这仍然是一个积极的研究领域，但在以下三点上形成了相对的共识：（1）CRS通常是一个顺行过程，由通过鼻子吸入的外源性病原体与宿主免疫系统之间的失调相互作用从而引发粘膜炎症；（2）特定的因果因素在个别患者中可能有不同的重要性，从而导致不同类型或模式的组织炎症（内表型）；3）临床特征（表型），既往史和治疗反应将取决于1和2型炎症反应。自从上一份EPOS文件以来，已经做了很多研究以更好地描述在CRS中宿主免疫反应和环境应激源之间的相互作用。一项涵盖2012年1月至2019年5月的文献搜索出版了1202份关于人类CRS的病理机制的英文出版物。在这1202出版物中最常见的搜索词有：“嗜酸性粒细胞”—401、“上皮细胞”—370、“细菌”—184、“2型”—180、“IL-25”—132和“淋巴细胞”—87。对所有这些出版物进行了一次系统审查，以便EPOS2020使用。本章将更新目前对CRS的病因和发病机制的理解。将首先回顾与CRS密切相关的环境因素和宿主免疫条件。最后一节将讨论当前由宿主—环境相互作用引起的病因发生和内表型的概念。

5.2.2.2. 环境因素

微生物病原体通常被认为是CRS最重要的环境驱动因素。正在发展的分子测序技术，目前被应用于研究鼻窦内微生物的总的和相对丰度，以及微生物群在健康和疾病状态下的功能活动。急性病毒感染与哮喘的初发和随后的症状加重有关，但病毒在CRS发病机制中的作用尚不清楚。对细菌的研究揭示了鼻和鼻窦中存在着丰富多样的细菌属，进一步表明细菌属的改变与CRS的发生有关。特别是，金黄色葡萄球菌的存在已被假设认定为可以增强CRS的某些炎症机制。真菌至少在一些少数的情况下可以影响CRS。过敏和一系列其他环境因素也在CRS中发挥作用。本节的最后一部分将讨论其他环境因素，如过敏原和空气污染物，而这些在CRS中很少被研究。

5.2.2.2.1. 病毒

RNA病毒以RNA为遗传物质。一般情况下都是单链RNA(ssRNA)，但少数情况下也可能是双链RNA(dsRNA)。导致呼吸道感染的RNA病毒包括鼻病毒、呼吸道合胞病毒和流感病毒。与DNA病毒相比，RNA病毒具有较高的突变率，因为RNA聚合酶缺乏DNA聚合酶的校对能力⁽¹¹⁸⁾。常见的感冒是由RNA病毒引起的，是最常见的病毒性疾病。对粘膜组织的体外研究表明，鼻病毒的感染可能与CRS的恶化有关，机制可能包括细菌粘附的增加；继发性微生物感染（细菌、真菌或其他病毒）的易感性增加，上皮屏障完整性的下降，呼吸情况的恶化（如哮喘、囊性纤维化和支气管扩张）；上皮损伤，包括坏死；纤毛功能障碍；粘液纤毛清除障碍和粘液产生过度的损害^(119,120)。一个研究小组通过收集来自伊朗进行ESS手术⁽⁴⁾的56名CRSwNP和23名CRSsNP患者的粘液标本进行PCR检测，评估了鼻病毒和呼吸道合胞病毒的流行情况。至少一种病毒的流行率为33%，高于文献报道的患有普通感冒的健康成人（10%）⁽¹²¹⁾。钙粘蛋白相关家族成员3基因（CDHR3）是一种鼻病毒受体，其rs6967330危险等位基因（A）已被证明与儿童哮喘加重⁽¹²²⁾和成人CRS相关，提示鼻病毒在两种疾病发病机制中的异常作用⁽¹²³⁾。Carlson-Jones通过流式细胞术对5个鼻窦冲洗样本进行检测⁽¹²⁴⁾，发现病毒样颗粒和细菌群体。病毒感染激活人体气道上皮TLR3和TLR7-9信号分子。Tengroth等人在接近息肉解剖起源处发现TLR9介导的微生物防御存在缺陷，这可能是病毒诱导息肉生长的原因⁽¹²⁵⁾。Golebski将CRSwNP患者的上皮细胞暴露于各种TLR特异性的触发物中，并检测到息肉中TSLP-基因和蛋白的表达高于对照组，提示这可能反映了病毒感染对CRSwNP发病机制的贡献⁽¹²⁶⁾。Rowan等人对21名CRS患者和14名对照者的鼻窦样本进行基于PCR的病毒测序，并在4名CRSsNP患者、1名CRSwNP患者和0名对照者中检测到阳性⁽¹²⁷⁾。冠状病毒是最常见的病毒。Liao等人对53例对照组和128例无普通感冒患者的中鼻道分泌物进行9种常见病毒的PCR检测⁽¹²⁸⁾。总体上，约70%的受试者有病毒感染，在病毒特征上受试者之间没有显著差异，同时在症状、CT或内镜评分方面也与病毒感染无明显关联⁽¹²⁸⁾。DNA病毒以DNA作为其遗传物质，依赖DNA的DNA聚合酶进行复制。其核酸通常是双链DNA(dsDNA)，但也可能是单链DNA(ssDNA)，在被感染的细胞中通常扩展为双链。在正常情况和癌症发病过程中，头颈部显著的DNA病毒是人疱疹病毒（EBV）和人乳头瘤病毒（HPV），然而它们在CRS的发病机制中的作用仍然需要更多的研究探索。与对照组比较，Ioannidis等人用定量PCR检测鼻息肉标本中的EBV和人疱疹病毒-6（HHV-6）的趋势⁽¹²⁹⁾；而

Ha 等人,在接受手术切除病灶治疗的 420 例患者的鼻黏膜中未发现 EB V 阳性淋巴细胞,其中这些患者包括各种诊断如 CRS (wNP)、AR、乳头状瘤、囊肿或鼻中隔偏曲⁽¹³⁰⁾。Wang 等人使用单纯疱疹病毒-1 (HSV1)、金黄色葡萄球菌或者两者的组合去感染培养的下鼻甲和鼻息肉样本⁽¹³¹⁾。与对照组或仅感染金黄色葡萄球菌的样本相比,在 HSV1 和金黄色葡萄球菌共同感染的样本中上皮损伤评分显著升高,并且其与 HSV1-入侵评分显著相关,提示 HSV-1 感染促进了金黄色葡萄球菌的侵袭⁽¹³¹⁾。综上所述,病毒感染可能通过受损的气道屏障导致 CRS 的发展和恶化,尽管这些仍需要进一步的研究。

5.2.2.2.2. 细菌

细菌可根据其形状(如球菌)或代谢(如厌氧菌)分为五类。这一分类已被操作分类单元(OTU)所取代,OTU 将细菌按 DNA 序列分类,此种分类方法类似一种特定分类标记基因,特别是在分析小亚基 16S 核糖体 RNA (16Sr RNA) 标记基因序列数据集时⁽¹³²⁾。16Sr RNA 是原核生物核糖体的 30S 小而高度保守亚基的组成部分,因此 16Sr RNA 基因被用来定量鼻窦中不同种类的细菌。转录组学是一种功能技术,通过对复杂微生物群落的基因表达进行分析,提高了我们对微生物群复杂群落行为的理解⁽¹³²⁾。除了表达谱外,在研究 CRS 发病机制的宿主-微生物事件时,取样的地点和时间也是很重要的。最大的挑战仍然是确定微生物对自然稳态和 CRS 所起作用的因果关系。CRS 的急性加重与特定细菌的感染有密切联系,随后可能引起病毒感染,但目前尚不清楚是否有某种特定细菌的存在或者其丰度是导致 CRS 发展的原因或结果。微生物共同体可能在免疫启动和鼻窦粘膜的健康发育中发挥重要作用,大多数微生物菌落是良性的,甚至是有益的。定居在呼吸道粘膜中的微生物群有效地提供了第一道防线,可以防止病原体的定植或增殖,并且可能提供某些增强粘膜健康的局部代谢物。细菌群落在受试者之间的差异大于受试者内部之间的差异,尽管在给定的个体中也存在显著的区域差异⁽¹³³⁾。

失调是表示微生物失衡的术语,一些证据表明它与 CRS 患者的鼻窦微生物群落有关⁽¹³⁴⁻¹⁴¹⁾。Lal 等人进行了 16Sr RNA 基因测序,结果表明 CRSs NP 受试者的微生物群分布表现出多样性的减少和厌氧菌的增加⁽¹⁴²⁾。鼻窦窦口的大小⁽¹⁴³⁾、哮喘、脓性分泌物的存在影响定居的细菌群落,并且可能预测手术的结果⁽¹⁴⁴⁾。此外,鼻窦的细菌微生物群在一般的健康个体⁽¹³⁶⁾和患者鼻窦解剖不同位点之间有显著的差异性。一些证据表明,CRS 表型与不同的微生物群^(135,142,145)和微生物群的变化之间是有关联的,至少在鼻窦手术后的短暂时期内是这样⁽¹⁴⁶⁾。Copeland 等人检测到大肠杆菌在 CRS 患者的鼻窦中过度表达,并且鼻窦样本优于中鼻道样本,因为它们在病人体内的变异较小⁽¹³⁷⁾。Cope 等人对 59 名 CRS 患者和 10 名对照者的术中鼻窦冲洗标本进行了 16Sr RNA 基因测序,并检测到 CRS 患者可根据基于链球菌科、假单胞菌科、棒状杆菌科或葡萄球菌科的共同定植模式进行聚类分析⁽¹⁴⁷⁾。每个致病微生物群在功能上是不同的,并与不同的宿主免疫反应有关⁽¹⁴⁷⁾。相对于较新的分子技术,传统的培养技术通常只显示生长最快的有机体。尽管如此,这些年来仍进行了大规模的研究。Liu 等人对 165 名 CRSwNP、76 名 CRSs NP 和 44 名对照组受试者的中鼻道拭子进行细菌培养,检测到凝固酶阴性葡萄球菌与所有三个受试组密切相关,而金黄色葡萄球菌、链球菌、嗜血杆菌、肠杆菌和棒状杆菌则与 CRSwNP 有关⁽¹⁴⁸⁾。在非嗜酸性 CRSwNP 亚组中革兰氏阴性需氧和兼性厌氧菌患病率较高⁽¹⁴⁸⁾。另一项研究对 136 个

CRSwNP、66 个 CRSsNP 和 49 个对照组的中鼻道标本进行培养,发现三组的分离株均相似,最常见的是凝固酶阴性葡萄球菌、棒状杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌⁽¹⁴⁹⁾。CRSwNP 组具有较高的柠檬酸细菌属丰度,嗜酸性 CRSwNP 组则具有较高的金黄色葡萄球菌丰度⁽¹⁴⁹⁾。Tabel 等人对 337 例 CRS 患者进行了中鼻道标本培养,结果显示:金黄色葡萄球菌(33%)、白喉棒状杆菌(26%)、凝固酶阴性葡萄球菌(51%)和铜绿假单胞菌(7%)是最常见的有机体⁽¹⁵⁰⁾。在 CRS 中,拟杆菌属的相对丰度已被证明与组织病理学中炎症的加重和粘膜溃疡的存在有关⁽¹⁵⁰⁾。PCR 研究在鼻息肉组织中没有检测到幽门螺杆菌的 DNA⁽¹⁵¹⁾,同时在鼻窦流出物⁽¹⁵²⁾或鼻息肉组织⁽¹⁵³⁾中也没有检测到 C.肺炎或 M.肺炎球菌的 DNA。Hauser 等人结果表明,与 16Sr RNA 基因测序相比,CRS 患者的筛窦样本仅鉴定出约 50%的分类群,而培养物检测到的分离物中,而其中的 12%是通过 16Sr RNA 基因测序未检出的,这强调几种方法共同使用的重要性⁽¹⁵⁴⁾。总的来说,传统的培养技术在疾病急性加重期时仍被使用,但最近几年,它们在 CRS 中的临床应用和病理生理学方面的功能大大降低了。新的分子微生物学数据为支持以下假设:整个微生物群落(而不是个体微生物)的失调可能会导致粘膜炎症⁽¹³²⁾。从这个角度看,呼吸道粘膜定居的微生物群体有效地提供了第一道防线。共生的微生物群体可以阻止病原体的定植,并提供某些局部代谢物,以增强粘膜的健康状态。然而,实验的结果差异很大,因为结果需要取决于受试者的数量、抽样方法、使用的技术、测序深度、受试者的临床表型和先前所接受的治疗方法。因此,任何科研机构关于生态失调(dysbiosis)的准确定义都是有限的,但这些较新的技术现在才被大量的应用于使用标准化治疗的病人。迄今为止最大的研究并没有表明存在具有关键作用的某一特定生物体,但确实表明两个菌属(棒状杆菌和 Peptonophilus)的减少与 CRS 有关。但是缩小 CRS 患者组间样本的研究有可能揭示 CRS 与特征微生物群、甚至是特定有机体的存在有关联。然而,这只是验证微生物群假说的第一步,因为更具体的微生物特征与特定的内型或表型可能不具有因果关系。

细菌生物膜由嵌入在细胞外基质聚合物中的细菌菌落组成,对环境压力、宿主防御和抗菌治疗具有抵抗力⁽¹⁵⁵⁾。细菌生物膜可以通过染色和光学显微镜来检测,但细菌的物种和生物膜的动力学需要先进的光学技术,如电子显微镜,共聚焦激光扫描显微镜,荧光标记和原位杂交进行检测⁽¹⁵⁶⁾。在 CRS 患者中,流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、卡他莫拉菌和金黄色葡萄球菌等病原体都能在鼻窦粘膜表面形成细菌生物膜,其中一些细菌生物膜的出现可能与不良预后有关。生物膜的细菌组成在筛泡和中鼻甲之间存在较大区别⁽¹⁵⁷⁾。一项非对照研究在 29/30 例术后鼻窦标本中检测到细菌,23/62 株为凝固酶阴性表皮葡萄球菌,6/62 株为大肠杆菌⁽¹⁵⁵⁾。用 58/62 株菌来评估细菌生物膜的形成,其中约 30%为中至重度细菌生物膜生产者⁽¹⁵⁵⁾。在中国的一项研究中,19 位 CRSwNP 患者中的 13 名患者,0 名对照者具有细菌生物膜,这与粘膜炎症增加⁽¹⁵⁸⁾、鼻腔脓性分泌物、术前 Lund-Kennedy 评分,血清总 IgE,和以往的 ESS⁽¹⁵⁹⁾有关。一项非对照研究表明,84 名 CRS 患者中有 39 位同时患有筛骨炎和存在细菌生物膜,两者病变程度具有相关性⁽¹⁶⁰⁾。在 Marcinkiewicz 等人的研究中,在接受 ESS 的 10 名 CRSwNP 患者中,通过扫描电子显微镜在 3 名患者中发现生物膜;在分离的细菌中表皮葡萄球菌是主要细菌,生物膜相关的中性粒细胞浸润被检测到抗菌活性下降⁽¹⁶¹⁾。Arjomandi 等人利用荧光免疫杂交技术观察到在 20 例 CRS 患者有 15 例患者鼻窦中存在细菌生物膜,并且其细菌生物膜的存在与宿主炎症反应有关,涉及浆细胞和嗜酸性粒细胞招募⁽¹⁶²⁾。总的来说,

文献表明细菌生物膜的形成与 CRS 之间存在关联。这表明细菌生物膜是 CRS 发病机制中潜在的重要因素,同时解释了对常规治疗产生耐药性的原因。此外,由于一个或多个随机事件而出现的细菌生物膜可能在某些方面解决了病因学问题,并以此作为一个潜在的 CRS 启动事件。但是应该牢记这一点,细菌生物膜的存在并不能简单的代替病理学,因为鼻窦在健康和疾病状态下都可能存在微生物共同体和致病细菌生物膜。检测微生物共同体和致病生物膜的相对丰度将是一个挑战,任何结果都很难解释。此外,细菌生物膜是一种生存适应表现,致病生物膜的存在可能反映了细菌对应激的反应(例如抗生素)。最后,致病性细菌生物膜的存在可能反映了宿主免疫反应的变化,而这与 CRS 无因果关系。总之,细菌生物膜在 CRS 的病因和发病机制中的作用尚不清楚。

金黄色葡萄球菌是最常见的与 CRS 相关的微生物。使用传统的培养技术证实这种有机体在三分之一的普通人群的鼻腔中定植,但在嗜酸性 CRS⁽¹⁶³⁾影响比例更高,特别是伴哮喘的 CRSwNP 患者^(59,164)。金葡菌也有能力驻留在鼻上皮细胞内,它的存在似乎与 CRS 预后不良相关^(102,151,152,165,166)。一些分子研究也支持葡萄球菌的关键作用,因其在 CRS 患者相对于对照组中有更多的金黄色葡萄球菌和变形的微生物组成。然而,迄今为止关于鼻窦微生物群的最大分子研究并没有表明金黄色葡萄球菌在 CRS 中起关键作用。在这一点上,总的证据表明金黄色葡萄球菌与 CRS 患者的亚群体关系最密切,特别是在严重的 CRSwNP 和组织高嗜酸的哮喘患者⁽¹⁶⁰⁾。组织嗜酸性粒细胞增多通常与高水平的细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 有关,这也被称为 2 型细胞因子⁽¹⁶⁷⁾。(更完整的说明见第 5.2.2.3 节)

然而,金黄色葡萄球菌与 2 型细胞因子信号之间的确切联系尚不清楚。2 型炎症的存在有利于金黄色葡萄球菌的定植,因为 2 型炎症抑制了针对金黄色葡萄球菌的正常免疫反应。此外,金葡菌还具有分泌超抗原毒素的能力,这些毒素可以直接改变宿主的免疫反应,并在一定程度上触发机体产生多克隆 IgE。一项大型多机构的欧洲研究支持上述结论,该研究揭示了在严重的 2 型 CRSwNP 患者的亚群体中存在葡萄球菌超抗原效应⁽¹⁵³⁾。而在来自亚洲的 CRSwNP 患者鼻息肉标本,其 2 型细胞因子的表达水平往往低于西方患者息肉标本,几乎没有证据显示超抗原效应^(168,169)。保守认为,这些发现表明超抗原效应可能会加重但不会引发 2 型炎症。最近的一些论文对这一观点提出了质疑,认为金黄色葡萄球菌主要通过一种特定的模式识别受体 (TLR2) 来驱动 2 型炎症,TLR2 与任何超抗原作用无关,且来自其上游⁽¹⁷⁰⁻¹⁷²⁾。最近的一份报告显示,在一些 2 型鼻息肉患者中存在大量局部表达的 IgE,针对常见的鼻部定植菌,包括金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌和嗜血杆菌流感⁽¹⁷²⁾。虽然其机制尚不清楚,但本研究表明,CRSwNP 患者中检测到的 2 型炎症并不仅仅针对来自金黄色葡萄球菌的抗原。综合起来,基于 16Sr RNA 基因测序技术的小规模研究表明,细菌失调在一定程度上可能与 CRS 的发病机制有关,尽管还不知道它起主要作用还是次要作用。微生物的组成因年龄、随机事件、先前治疗、解剖部位以及最重要的是个体变异的不同而不同。这就需要进行非常大的、控制良好的研究,而这些研究在很大程度上尚未完成。CRS 患者异质性的很大程度上可以通过其鼻窦微生物群的组成和相关的宿主免疫反应来解释,但目前尚不清楚直接针对微生物群进行治疗是否可以成为一种有效的方式⁽¹⁴⁷⁾。使用零假设和功能(如元转录)方法可能对解决因果关系和治疗都有帮助。

5.2.2.2.3. 真菌

真菌存在于身体的粘膜表面,在 CRS 中具有潜在的重要作用。初步研究表明真菌是 CRS 的关键驱动因素(尚未得到验证),但它们的存在几乎肯定会影响粘膜的健康状态。与细菌相似,真菌也能形成生物膜和分泌毒素,但它与 CRS 发病机制的相关性尚不确定。真菌很难被检测,因为传统的培养技术不够敏感。分子技术(如 18Sr RNA 基因测序)现在正在被应用,所获得的知识最终将扩大我们对真菌在健康和 CRS 方面的理解。核糖体内部转录间隔 (ITS) 区域为真菌提供通用的 DNA 条形码标记⁽¹⁷³⁾。Hoggard 等人对 106 名 CRS 和 38 名对照者的中鼻道标本进行 ITS2 标记扩增子测序,数据表明马拉色菌属的丰度较高,虽然真菌群落在季节上有所不同,但在不同的对照组之间变化不大⁽¹⁷⁴⁾。

Zhao 等人通过提取 DNA 和对中鼻道拭子进行免疫荧光测定 ITS 扩增子浓度(标本来自 63 名 CRS 和 27 名对照者),以此来估算真菌生物量⁽¹³⁸⁾。采用常规技术(培养和组织学)对 14% 的 CRS 患者进行真菌检测⁽¹³⁸⁾。与其他两组相比,该真菌检测组的平均 ITS 浓度显著升高,Shannon 多样性指数则显著降低⁽¹³⁸⁾。测序最丰富的生物是曲霉菌⁽¹³⁸⁾。Cleland 等人对 23 名 CRS 和 11 名对照者的中鼻道拭子进行 18Sr RNA 基因测序,并检测到在无处不在和丰富的真菌属(共 207 个)中方马拉色菌是最丰富的⁽¹⁷⁵⁾。真菌的丰富度与 QoL 无关,并且在术后下降⁽¹⁷⁵⁾。Aurora 等人对 30 个 CRS 和 12 个对照组的中鼻道灌洗标本进行细菌 16S 和真菌 18Sr RNA 基因测序,与对照组相比,CRS 患者被检测到大多数细菌和真菌在数量上有增加,并且分泌 IL-4、IL-5、IL-8 和 IL-13、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞⁽¹⁷⁶⁾。然而,CRS 患者的微生物群在质量上与对照组相似⁽¹⁷⁶⁾。Hirotzu 等人对来自对照组的 35 例中鼻道息肉和 15 例蝶窦粘膜标本进行培养、显微镜检查和 PCR 扩增⁽¹⁷⁷⁾。没有观察到微生物生长或真菌存在,而 16/35 份样品显示了真菌 DNA 的扩增(如 *C. parapsilosis*、R 粘菌和曲霉菌),这与组织嗜酸性粒细胞增强有关⁽¹⁷⁷⁾。Mohammadi 等人对 100 例怀疑有非侵袭性真菌性鼻窦炎患者的术中从不同部位采集的鼻窦标本进行 PCR 和临床检查,结果表明,真菌性鼻-鼻窦炎的比例为 27%(如黄曲霉菌、青霉菌和念珠菌复合体),这些患者中 41% 是职业管家⁽¹⁷⁸⁾。

真菌能够在体外刺激宿主产生显著反应,提示真菌可能在 CRS 发病机制中起作用。Sproson 等人使用 ELISA 技术研究鼻息肉组织中的细胞因子,细胞因子由链格孢菌,黑曲霉菌,球孢枝孢和青霉菌在体外刺激息肉组织所产生。结果表明,黑曲霉刺激可增加促炎细胞因子 TNF- α 、GM-CSF 和 IL-6⁽¹⁷⁹⁾。相比之下,用球孢枝孢,链格孢菌和青霉菌刺激可减少促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6,但引起剂量依赖性的重塑细胞因子 TGF- β 1 和 bFGF 的增加,这表明真菌在 CRS 中可能具有疾病修饰作用⁽¹⁷⁹⁾。Shin 等人对初代鼻息肉成纤维细胞^(180,181),上皮⁽¹⁸²⁾与链霉菌和曲霉菌共培养后进行 PCR 检测。他们检测到在成纤维细胞^(180,181)中有 IL-6、IL-8、TLR2、TLR5 和细胞外基质的诱导表达,在上皮细胞⁽¹⁸²⁾中存在真菌和 RV-16 诱导的粘蛋白基因表达。Rai 等人对 40 名 CRSwNP 和 20 名对照组的血清样品进行 ELISA 检测,并对 CRSwNP 组的鼻腔灌洗进行 PCR 检测,结果发现 CRSwNP 组血清 IL-1 β 、IL-17、IL-21 和 TGF- β 水平高于对照组⁽¹⁸³⁾。黄曲霉阳性 CRSwNP 患者比例为 78%,其血清 IL-17 升高的风险增加⁽¹⁸³⁾。Lawrence 等人用链格孢菌和曲霉菌共同培养鼻窦上皮细胞,鼻窦上皮来自 9 名 CRSwNP 患者和 7 名对照组患者,通过对细胞上清液进行 ELISA,证明真菌能够增加 CRSwNP 和对照组患者的 IL-6 和 IL-8 的产生,而超氧化物歧化酶则降低⁽¹⁸⁴⁾。总之,真菌明显存在于 CRS 患者中,许多真菌具有刺激炎症反应的能力,至少在体外实验是如此。然而,任何真菌与 CRS 发病机制的普遍相关性都是相当不确

定的, 因为以真菌为导向的疗法是无效的。在得到关于真菌微生物群在健康状态和 CRS 方面的任何有效结论前, 必须做更多的工作、研究更多的患者以及使用标准化的技术进行探索。虽然真菌在发病机制中的广泛作用尚不确定, 但真菌几乎肯定在两种 CRS 亚型中起着关键作用: 真菌球和过敏性真菌性鼻窦炎 (AFRS)。曲霉菌可以导致真菌球的发生, 通常是单侧发病, 好发于中老年女性。组织学上, 真菌球的特征是大量的真菌团块或嵌入纤维蛋白、坏死性渗出物内的大量真菌, 其粘膜炎症反应最小, 无组织侵犯或肉芽肿性炎症的表现。

20 多年前, 过敏性真菌性鼻窦炎的经典定义为: 1) 1 型超敏反应; 2) 鼻息肉; 3) 特征性 CT 改变; 4) 嗜酸性粘液; 5) 鼻窦内容物中无真菌存在⁽¹⁸⁵⁾。现在我们知道, 使用特殊技术时可以在所有有或无 CRS 疾病人群中的鼻和鼻窦中检测到真菌, 这表明定义的第五个内容需要修改。与一般患者和常规 CRS 患者相比, 真菌性鼻-鼻窦炎患者有大量的真菌, 这些真菌很容易被常规组织学技术检测到。EPOS 指导小组一致认为, 过敏性真菌性鼻窦炎 (AFRS) 应被视为嗜酸性真菌性鼻窦炎的一个亚组, 并保留患者对真菌过敏的证据, 例如皮肤点刺试验阳性和/或特定的 IgE。与典型的 CRSwNP 患者相比, AFRS 患者往往更年轻, 高血清 IgE, 合并有较轻的哮喘。在潮湿气候中, AFRS 也更常见, 常单侧发病⁽¹⁸⁶⁾。尽管在临床表现上存在差异, 但在分子水平上区分 AFRS 和一般 CRSwNP 一直存在问题⁽¹⁸⁷⁾。最近的工作表明, 先天免疫缺陷 (可能在 TLR4 中) 可能是 AFRS 患者鼻窦真菌积累的原因⁽¹⁸⁶⁾。真菌有内在蛋白酶效应, 诱导 2 型细胞因子信号导致嗜酸性粘蛋白的积累, 其组织学特征是脱落的上皮细胞、嗜酸性粒细胞、Charcot-Leyden 结晶和分散的真菌菌丝。此外, 这些相同的蛋白酶效应也应促进 Th2 反应, 有利于针对真菌抗原的局部和系统 IgE 反应^(188,189)。这一假设的推论是由真菌驱动 AFRS, T 和 B 细胞靶向针对真菌作为疾病的主要组成部分。然而, 二级屏障的破坏可能导致免疫反应靶向针对许多其他定植微生物, 随着疾病过程的发展, 从而模糊了 AFRS 和 CRSwNP 之间的界限。

5.2.2.2.4. 其他环境因素

对空气中的过敏原具有免疫反应的人群同时有或者无 CRS 在西方国家都很常见。过敏性鼻炎 (AR) 与慢性鼻窦炎之间的关系已经被研究了几十年, 但是仍然存在争议, 虽然许多大型研究已经证明了相互之间存在关联, 但其意义并不清楚⁽¹⁹⁰⁾。变应性鼻炎是宿主通过树突状细胞和幼稚 CD4-阳性淋巴细胞对粘膜屏障上的外源性蛋白 (过敏原) 进行致敏而发生的, 并且伴随这抗原特异性 Th2 淋巴细胞和 IgE 分泌浆细胞的产生。空气中过敏原的致敏模式因地、遗传学、生活条件和气候等因素而有很大差异⁽¹⁹¹⁻¹⁹³⁾。尽管如此, 接下来致敏个体鼻腔粘膜接触过敏原后使得过敏原与肥大细胞表面的 IgE 桥联, 导致肥大细胞脱颗粒, 释放介质和趋化因子, 进一步招募其他炎症细胞。未手术者, 过敏原与鼻窦粘膜的接触是有限的, 但它们肯定会引发鼻腔炎症, 堵塞鼻窦引流。两组研究人员提出了一种“CRS 的过敏表型”, 主要是中央区域强烈的鼻窦炎症表现和在炎症鼻窦表现为较轻的炎症迹象⁽¹⁹⁴⁾。进一步的研究是必要的, 以验证 CRS 的过敏表型是否是一个重要的离散分型。

严重的 CRS 一般不被视为过敏性疾病, 但同时存在的过敏性鼻炎会加重 CRS 的 2 型炎症。有限的流行病学证据表明过敏反应与鼻息肉相关, 并且已经被解释为过敏不会增加 CRSwNP 的患病概率。最近在中国人群中的一项研究显示, 特异性和非特异性 CRSsNP 患者的粘膜免疫病理特征不同,

提示在中国人群中, CRSsNP 合并 AR 可能与 2 型炎症机制相关, 而不合并 AR 表型的 CRSsNP 则更多的表现为非 2 型炎症机制⁽¹⁸⁷⁾。显然, AR 和 CRS 在 2 型细胞因子方面存在明显的重叠部分。虽然在 CRS 中过敏的启动事件是未知的, 但过敏原致敏作用在一定程度上与上皮表面的复杂相互作用有关。过敏原通常具有内在的蛋白酶活性, 可以通过三种主要途径与上皮细胞相互作用: 直接影响连接蛋白、与细胞表面蛋白酶激活受体反应和 Toll 样受体 4 (TLR4) 依赖性上皮激活的反应⁽¹⁸⁶⁾。过敏原的蛋白酶活性可能导致上皮源性 2 型驱动细胞因子和趋化因子的释放, 其中一些因子也与 CRS 有关。为研究在 AR 和 CRS 发病机制之间潜在的重叠方面, Kouzaki 等人发现与对照组和非嗜酸性 CRS 组相比, 在嗜酸性 CRS 患者提取的鼻上皮细胞中两种蛋白酶抑制剂 (胰抑素 A 和 SPINK5) 的宿主表达较低⁽¹⁹⁵⁾。这表明上皮屏障内蛋白酶和蛋白酶抑制剂的失衡可能导致 2 型疾病的发生⁽¹⁹⁶⁾。随着时间的推移, 我们对屏障免疫与环境之间的相互作用理解的加深, 过敏原与 CRS 发病机制之间的关系将会变得更加清晰。

接触烟草烟雾会引起鼻窦粘膜的改变。Xie 等人对 28 例非吸烟患者和 21 例吸烟患者的鼻息肉进行了显微镜检查和 ELISA 检测, 发现吸烟组 E-前列腺素受体的表达水平下调, 并且刺激前列腺素 E₂、IL-8 和 TNF- α 的产生⁽¹⁹⁷⁾。Mulligan 等人从 CRSwNP 和对照组分离出息肉/粘膜树突状细胞亚群, 并通过流式细胞仪检测发现, 一般情况下, 接触烟草烟雾会改变鼻窦的树突状细胞组成⁽¹⁹⁸⁾。Tharakan 等人将对照患者的鼻上皮细胞放在气液平面进行培养, 能够证明香烟烟雾提取物的刺激导致上皮连接蛋白和经上皮电阻的破坏, 而屏障功能障碍是由抗氧化剂 (Nrf2) 可逆激活⁽¹⁹⁹⁾。Huang 等人对 40 例有/无 CRS 哮喘患者的鼻组织进行 PCR 检测, 发现香烟烟雾与 IL-17A 的激活有关以及鼻窦手术后对哮喘的控制改善较小⁽²⁰⁰⁾。Kule 等人对 30 例吸烟患者和 47 例非吸烟患者的鼻息肉进行显微镜检查, 发现两组的基底膜厚度、杯状细胞增生、上皮下水肿、粘膜腺、组织白细胞亚群、鳞状细胞化生或细胞异型性无差异⁽²⁰¹⁾。Shin 等人用香烟烟雾提取物刺激鼻成纤维细胞, 发现其对血管内皮生长因子 mRNA 和蛋白表达具有刺激作用, 通过 TLR4、ROS、MAPK 和 NF-kappaB 信号通路起效⁽²⁰²⁾。

臭氧是一种空气污染物, 已知对暴露的上皮有促炎作用。Zhu 等人对从 CRSwNP \pm ASA 不耐受和对照组获得的息肉/粘膜进行培养, 并在体外将其暴露于臭氧条件下⁽²⁰³⁾。臭氧暴露后, 用免疫组织化学和 ELISA 检测结果显示所有组的 COX1/2 表达均保持不变, 然而耐 ASA 的 PGE₂ 释放量比不耐 ASA 的患者要低⁽²⁰³⁾。克拉拉细胞蛋白 16 (CC16) 是由呼吸上皮中的非纤毛克拉拉细胞产生的, 在慢性上下气道嗜酸性炎症中具有抗炎作用⁽²⁰⁴⁾。慢性嗜酸性粒细胞炎症性疾病患者的鼻腔分泌物和血浆中 CC16 水平降低, 如哮喘、过敏性鼻炎、CRSwNP 和 CRSsNP, 以及暴露于高水平空气污染物的人⁽²⁰⁴⁾。由于吸烟、环境和职业暴露, 组织金属水平增加。Khelifi 等人研究了 90 名 CRSwNP 和 171 名突尼斯受试者血液中重金属、镉和镍的浓度, 发现较高的重金属浓度与 CRSwNP、烟草消费者和职业暴露患者有关⁽²⁰⁵⁾。在危险因素中, 石沙消耗、环境接触和职业接触与 CRSwNP 的关系最显著⁽²⁰⁵⁾。同一研究组对 55 名 CRSwNP 受试者的息肉/鼻粘膜进行原子吸收光谱法测定镉、铬、镍和砷, 他们检测到息肉组织中的重金属含量比同一患者的非息肉组织高, 提示重金属暴露是 CRSwNP 发病机制中的起作用⁽²⁰⁶⁾。Yamin 等人用香烟烟雾提取物或 dsRNA 培养从 CRSsNP、CRSwNP 和对照组获取的息肉/粘膜, 检测到 CRSwNP 患者的 TGF- β 1 和激活素 A 增加, 提示香烟烟雾和病毒感染可能在息肉重塑

起作用⁽²⁰⁷⁾。

有关营养对 CRS 发病机制影响方面的知识有限。维生素 D 及其受体可能参与免疫系统的调节,并可能在 CRS 中发挥作用。Tomaszewska 等人对 52 名 CRSs NP、55 名 CRSwNP 和 59 名对照组的鼻窦复合体的组织进行免疫组织化学检查,发现与对照组相比,CRS 患者维生素 D 受体核染色减少⁽²⁰⁸⁾。维生素 D3 缺乏已被证明会引起小鼠鼻窦免疫的变化,这是通过组织免疫细胞浸润和鼻腔灌洗细胞因子水平来测量的⁽²⁰⁹⁾。

5.2.2.3. 宿主因素

免疫系统的功能是维持体内平衡、预防或消除感染,但免疫系统的慢性激活也可以出现在一系列疾病中。宿主防御属于固有免疫的一部分,在微生物入侵时提供即时的保护,而适应性免疫在感染时发挥作用较慢但提供更专业的防御保护。固有免疫系统和适应性免疫系统在本节中作为分散的功能实体呈现,但它们本质上在很大程度上是相互重叠的。本节的开始部分将讨论与固有免疫反应相关的细胞和分子。接下来讨论适应性免疫反应。本节的最后部分将讨论其他宿主因素,如组织重塑,这可能是由慢性激活的免疫反应所驱动的。

5.2.2.3.1. 固有免疫

固有免疫作为基础防御存在于每个健康个体中,能够阻止微生物的进入,并迅速消除进入宿主组织的微生物。固有免疫系统的组成部分包括上皮屏障、前哨黏膜细胞(定居的巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞等),循环和招募的吞噬细胞(单核细胞和中性粒细胞),固有淋巴细胞, NK 细胞,以及非细胞成分(例如补体系统)。鼻窦天然免疫系统的主要功能包括吞噬、向感染部位招募免疫细胞、激活补体级联系统以识别和清除细菌、抗体复合物或死亡细胞,识别和消除外来物质,并通过抗原提呈细胞激活适应性免疫系统。

上皮屏障

鼻窦窦道被覆假纤毛柱状上皮、嗅粘膜上皮,并在小范围内分布鳞状上皮(鼻孔区域)。气道上皮在传导和加湿空气,对三叉神经和嗅觉刺激做出反应,宿主防御方面起着至关重要的作用。气道上皮屏障包括纤毛细胞、嗅觉细胞(分布于嗅觉上皮)、分泌粘液的杯状细胞和被认为是祖细胞的基底细胞⁽²¹⁰⁾。最近,有报道认为孤立性化学感觉细胞(SCCs)也存在于鼻窦上皮中,在 IL-25 的产生中起着重要作用,其对 2 型免疫有贡献⁽²¹¹⁾。健康中鼻甲上皮的转录组学研究表明约有四分之三的蛋白质编码基因表达,表明鼻粘膜上皮是一个非常活跃的器官⁽²¹²⁾。上皮规格和终末分化均对上皮稳态至关重要。在正常条件⁽²¹³⁾和 CRS⁽¹¹²⁾中,环境和粘膜信号调节上皮干细胞的自我更新。在生理条件下,环境和内在信号能够迅速改变上皮的组成和功能。因此,在横断面研究中,研究 CRS 与对照组之间上皮基因或蛋白的差异表达是具有挑战性的。单细胞转录组学检测细胞亚型展现不同的基因表达谱,并能够跟踪细胞在发育和疾病中的转变。Ordovas-Montanes 等人对 12 名 CRSwNP 和 9 名对照组的鼻息肉/刮除上皮进行单细胞转录,通过分泌细胞检测抗菌基因表达的差异、腺细胞异质性的丧失,以及息肉上皮基础祖细胞被 2 型记忆锁定⁽¹¹²⁾。在损伤区域,上皮基底祖细胞能够迁移和增殖为纤毛和杯状细胞。上皮细胞也可通过鳞状化生或向上皮间充质过渡(EMT)进行差异化表达,它展现了上皮

表型对间充质细胞⁽²¹⁴⁾的快速和正常可逆的调节。接受 EMT 的上皮细胞失去细胞极性和粘附性,通常下调连接蛋白(如 E-钙粘蛋白)来获得迁移性,同时获得间充质特征,如 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白、基质金属蛋白酶(MMPs)和转录因子。息肉和对照组织的研究表明,CRSwNP 可能与 MMP-1^(215,216)、MMP-2⁽²¹⁵⁾、TIMP-1^(217,218)、MMP-7^(219,220)、MMP-9^(215,217-219,221-224)表达水平升高有关,并抑制 TIMP-2⁽²²¹⁾和 E-钙粘蛋白⁽²²⁵⁻²²⁷⁾的表达。骨膜蛋白与几种整合素分子结合,包括上皮细胞表面的 α V β 1、 α V β 3 和 α V β 5,以支持上皮细胞的粘附和迁移,气道粘膜骨膜蛋白的升高可能有助于检测 2 型 CRSwNP(228-238)和哮喘⁽²³⁹⁾。Kim 等人提示嗜酸性 CRSwNP 的骨膜蛋白主要细胞来源是肥大细胞⁽²⁴⁰⁾。无论如何,有人提出,上皮周转和成熟的异常可能导致一个不成熟有漏洞的屏障,这在 CRS 的发病机制中具有重要意义⁽²³⁰⁾。这一点将在第 5.2.2.3.3 节中进一步讨论。

上皮物理屏障由细胞连接维持,特别是紧密连接(TJS)。TJS 位于最顶端,与细胞骨架相连,通过细胞旁空间抑制溶质和水的运动,从而建立细胞极性⁽²¹⁴⁾。在 CRS 中,TJ 分子和上皮屏障功能可能受到各种内外因素的调节,如吸入过敏原、微生物或病毒感染、细胞因子、缺氧或锌缺乏症⁽²⁴¹⁾。几种基因/分子,如 SPINK5、S100A7、S100A8/9、PCDH1、NDRG1、SPRR 和 p63 参与调节 CRS 的物理屏障功能⁽²⁴¹⁾。上皮膜蛋白 1(EMP1)是一种介导细胞增殖的 TJ 蛋白,其基因和蛋白在鼻息肉上皮中的表达低于对照组粘膜⁽²⁴²⁾。Soyka 等人检测到 CRSwNP 患者活检标本中跨组织耐药性降低,TJ 蛋白减少⁽²⁴³⁾。Suzuki 等人用组织电导仪测量体内阻抗,并进行显微镜和 qRT-PCR 检测,发现在鼻甲和息肉组织之间的阻抗没有差异⁽²⁴⁴⁾。相对于鼻甲组织,息肉倾向于表达较高的 claudin-1 和较低的三胞蛋白表达⁽²⁴⁴⁾。从 17 例嗜酸性 CRSwNP、15 例非嗜酸性 CRSwNP 和 20 例对照受试者中获得的息肉/粘膜标本进行 ALI 培养,Jiao 等人评估其上皮抗性,发现在中国嗜酸性粒细胞和非嗜酸性粒细胞 CRSwNP 患者中,鼻上皮 TJ 屏障的完整性受到损害,并且 TGF- β 1 在诱导 TJ 屏障缺陷中起重要作用⁽²⁴⁵⁾。Li 等人结果表明,相对于对照组,CRSwNP 患者组上皮 ZO-1、claudin-1、DSG1 和 DSG2 的表达与 CRSs NP 患者组 Claudin-1、DSG1 和 DSG2 的表达明显降低⁽²⁴⁶⁾。总的来说,这些数据表明,在 CRS 患者中,机械屏障更容易被穿透。

上皮细胞间的通讯是通过如 Gap 连接通道之类的通道蛋白进行的,Gap 连接通道是由连接蛋白形成的,它们在稳态和炎症中促进相邻细胞之间的通讯⁽²⁴⁷⁾。Kim 等人对 11 例 CRS 和 7 例对照组鼻窦粘膜活检标本进行免疫荧光显微镜和 qPCR 检查,与对照组相比,检测到 CRS 中连接蛋白的基因和/或蛋白表达增加⁽²⁴⁷⁾。其与 CRS 发病机制的相关性尚不清楚。纤毛是基于微管的毛发样细胞器,是许多器官发育和生理的基础。粘膜纤毛清除(MCC)系统和上皮细胞之间的顶端连接复合物构成宿主和环境之间的机械屏障,它为鼻和鼻窦提供了第一道防线。相应的纤毛摆动将充满碎片的粘液从呼吸道输送到口咽部⁽²⁴⁸⁾。遗传和后天获得缺陷导致的粘液纤毛流动粘度增加与 CRS 的高发病率有关^(69,249)。Li 等人检测到 CRSwNP 患者的纤毛结构和功能异常^(250,251)。细胞因子 IFN- γ 和 IL-13,而不是 IL-17,引起纤毛上皮细胞的分化降低和纤毛摆动频率的继发性降低⁽²⁵¹⁾。Ma 等人培养鼻窦上皮细胞发现,与对照组相比,纤毛丢失和 WPCP(纤毛发生蛋白)表达降低与 CRS 相关⁽²⁵²⁾。总的来说,这些研究表明 CRS 通常与纤毛功能障碍有关。纤毛被覆穿膜粘蛋白和栓系粘多糖,这些粘多糖将粘液排除在纤毛周围间隙,并促进不同粘液层的形成⁽²¹⁴⁾。分泌细胞产生一类不同的粘蛋白,即聚合凝胶形成粘蛋白。两种主要的气道凝胶形成粘蛋白是

MUC5AC 和 MUC5B。一些分泌细胞，如粘液或杯状细胞，能够产生粘蛋白，并将它们储存于粘蛋白颗粒小体中，而其他细胞产生和分泌粘蛋白（特别是 MUC5B），但缺乏突出颗粒⁽²¹⁴⁾。凝胶形成的粘蛋白分泌到气道腔内，并负责粘液胶体层的粘弹性特征。Tipirneni 等人发现，与对照组相比，作为 MCC 主要组成部分的粘膜下腺体的动态黏液链速度在 CRS 患者中显著降低⁽²⁵³⁾。

表面活性剂是降低表面张力的化合物。El-Anwar 等人对 30 例 CRS、30 例原发性萎缩性鼻炎和 20 例对照组的下鼻甲和鼻窦粘膜活检标本进行 PCR 和免疫组织化学检测，结果表明，与对照组相比，表面活性蛋白 A 基因在 CRS 中的表达增加，而在原发性萎缩性鼻炎患者中的表达则降低⁽²⁵⁴⁾。

模式识别受体 (PRRs) 能快速检测微生物和其他外来分子模式，并维持体内平衡或诱导免疫反应。Toll 样受体 (TLR1-TLR10)、NOD 受体、RIG 样受体和 Dectins 是最著名的模式识别分子⁽²¹⁴⁾。

Tengroth 等人结果表明，鼻尖上皮表达丰富的 TLR3、TLR7、TLR9、RIG-I 和 MDA-5，TLR 激动剂可上调多种分泌细胞因子⁽²⁵⁵⁾。该组在 CRSwNP 患者的鼻甲中检测到 TLR9 介导的微生物防御缺陷，这可以部分解释病毒诱导的鼻息肉生长⁽¹²⁶⁾。鼻息肉和对照组织的研究表明，CRSwNP 可能与 TLR2⁽²⁵⁶⁾、4⁽²⁵⁶⁻²⁵⁸⁾ 上皮表达水平的增加有关。鼻息肉成纤维细胞可通过 TLR2^(181, 259, 260)、TLR4^(261, 262)、TLR5⁽¹⁸¹⁾ 激活，TLR9⁽²⁶³⁾ 与息肉 B 细胞激活⁽²⁶⁴⁾ 有关。

NOD 家族 PRRs 是炎症小体的主要组成部分，它是一种多蛋白寡聚体，成熟并分泌促炎细胞因子白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和白细胞介素 18 (IL-18)。这导致了细胞坏死，一种程序性促炎症细胞死亡的形式，不同于细胞凋亡。Jardeleza 等人对有无金黄色葡萄球菌生物膜的 CRS 患者的息肉/粘膜标本进行显微镜检查和 PCR 检测，并在有生物膜的 CRSwNP 中检测到炎性小体复合物及其信号通路的参与⁽²⁶⁵⁾。Lin 等人对 CRSwNP 和对照组的息肉/粘膜标本进行显微镜和 ELISA 观察，检测到 NLRP3 (NACHT、LRR 和 PYD 结构域蛋白 3) 和 caspase-1 在嗜酸性 CRSwNP 中过表达，炎症小体信号通路被 LPS 增强，但被格列本脲抑制，提示炎症小体在嗜酸性 CRSwNP 发病机制中起促炎作用⁽²⁶⁶⁾。

同样存在于上皮细胞上的苦味受体 (T2Rs) 作为非经典的 PRRs 发挥作用。它们是 G 蛋白偶联受体 (GPCRs)，在宿主气道上皮细胞膜中广泛表达。气道 T2R 介导的免疫反应被嗜诺酮类细菌以及革兰阴性菌分泌的酰基高丝氨酸内酯⁽²⁶⁷⁾ 激活，包括铜绿假单胞菌⁽²⁶⁸⁾。一系列连锁研究已经证明味觉受体基因和 CRS 之间的联系⁽²⁶⁹⁾。粘膜和腺上皮能分泌大量的宿主防御分子（如表面活性剂、乳铁蛋白、防御素），已知它们能杀死或中和微生物。这种抗菌作用的中断可能导致微生物定植或感染的风险，这可能与慢性气道炎症的发病机制有关。粘液分泌维持基线水平，并随着 PRR 的刺激而增加产量。一些证据表明，某些宿主防御分子的分泌减少与 CRS 有关⁽²⁷⁰⁾。对息肉组织和对照组织的研究表明，CRSwNP 可能与 PLUNC 表达水平下降有关，或者是继发于腺体丧失，以及表面活性剂 B 和 α -防御增加有关^(265, 267, 271, 272)。蛋白酶抑制剂调节可能会破坏屏障的环境蛋白酶，它们在前面关于过敏原的章节中已被讨论^(5.2.2.4)。

固有淋巴细胞

固有淋巴细胞 (ILCs) 是包括自然杀伤细胞在内的谱系和抗原受体阴性淋巴细胞，以及至少有三个可区分的细胞亚群 (ILC1、ILC2、ILC3)⁽¹⁶⁷⁾，在激活时可以迅速产生细胞因子 (IFN- γ 、IL-5、IL-13、IL-17A、IL-22)⁽²⁷³⁾。因此，ILCs

可以作为气道上皮屏障的一线防御者。ILC1、ILC2、ILC3 分别对应于 CD4T 细胞的 Th1、Th2 和 Th17 亚群⁽²⁷⁴⁾。ILC 子集中研究最好的 ILC2s 的发展是由 GATA-3 转录因子控制的，它们产生 IL-5 和 IL-13⁽²⁷⁵⁾。对严格调控的局部环境线索做出反应，ILCs 可以产生其他亚型的特征，这一过程被称为可塑性⁽²⁷⁵⁾。ILC2s 可以迅速转换为产生功能性 IFN- γ 的 ILC1 或产生 IL-17 的 ILC3，这取决于抗原提呈细胞或上皮细胞产生的细胞因子和趋化因子。由于尚未知的触发因素，这种复杂的信号网络可能会变得失调⁽²⁷⁵⁾。已经描述了了几种不同的具有 pan-ILC（能够产生所有 ILC）或者能够限制其子集发展潜力的 ILC 前体 (ILCP)⁽²⁷³⁾。这些不同的 ILCPs 如何以及在何处产生更成熟的组织定居 ILCs 仍不清楚。最近，环境信号已经被证明会影响典型的 ILC 分化途径，引起功能可塑性的产生⁽²⁷³⁾。虽然有显著的组间可塑性，但每个 ILC 组似乎有不同的生理作用和细胞因子分布，分别描述为 1 型、2 型和 3 型炎症⁽²⁷⁶⁾。ILC1 细胞对病毒和细胞内细菌产生反应，促进 Th1 淋巴细胞反应，释放各种细胞因子，包括 IFN- γ ，这被认为是典型的 1 型细胞因子。ILC2 细胞以寄生虫为靶点，协助组织修复，同时介导过敏反应。它们促进 2 型反应，并与典型的 2 型细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 相关。ILC3 细胞以细胞外生物为靶点，促进 Th17 反应，释放典型的 3 型细胞因子 IL-17 和 IL-22^(277, 278)。ILC2 细胞是 CRS 中研究最好的细胞，在嗜酸性 CRSwNP 中起着重要作用，可能所有的 CRS 都表现为 2 型炎症。ILC2s 可能是驱动组织炎症的 2 型细胞因子的重要来源。另一方面，虽然典型的 1 型和 3 型细胞因子明显存在于一些 CRS 患者的组织中，但 ILC1 和 ILC3 细胞对这一过程的重要性和贡献仍不清楚。从 CRS 的上皮信号传导到 ILCs 的角度来看，迄今为止确定的关键上游上皮细胞因子包括 IL-25⁽²⁷⁹⁻²⁸¹⁾、IL-33⁽²⁷⁹⁻²⁸¹⁾ 和胸腺基质淋巴生成素 (TSLP)^(127, 279, 280, 282-284)。它们激活 ILC2 细胞以及其他的细胞类型，这是对寄生虫的生理反应。对调节 ILC 发育和效应功能的分子机制更全面的认识，有助于更好地理解它们在 CRS 中的作用。

中性粒细胞

中性粒细胞又称多形核白细胞，是血液中最丰富的白细胞，在细胞外粘膜微生物的早期吞噬和杀伤中起着重要作用⁽²⁷⁴⁾。中性粒细胞募集在很大程度上是由微生物刺激（通过模式识别受体）或组织损伤信号和上皮释放 IL-8⁽²⁸⁵⁾ 驱动的。作为对细菌或真菌感染的反应，骨髓中性粒细胞的生成增加，迅速导致其血液中水平的增加⁽²⁷⁴⁾。中性粒细胞通常只能存活 1-2 天，表达针对补体激活产物和覆盖微生物抗体的受体⁽²⁷⁴⁾。这些受体增强了中性粒细胞杀死摄入的微生物的能力。中性粒细胞在 CRS 病理生理学中的作用尚不清楚，但它们在所有或接近所有的病例中都有发现，在 CF 患者组织中水平最高⁽²⁸⁶⁾。对于其他形式的 CRS，差异似乎取决于种族以及鼻息肉的存在与否。在高加索人中，中性粒细胞浸润可见于 CRS，CRSs NP 的水平略低于 CRSwNP。然而，总的来说，CRSs NP 和 CRSwNP 之间的中性粒细胞浸润程度是可比较的，而嗜酸性粒细胞浸润在 CRSs NP 中则明显较少。作为推论，有人认为 CRSs NP 更明显是一个中性粒细胞过程，然而根据组织浸润的相对程度，CRSwNP 则更表现为嗜酸性过程⁽²⁸⁶⁾。在相对低嗜酸性细胞浸润的 CRSwNP 患者亚群中有人认为，嗜中性粒细胞可能是疾病的主要病理驱动因素，类似于“嗜中性”哮喘⁽²⁸⁷⁾。在对中国患者鼻息肉的研究中，尽管与高加索人患者相比，嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润均有所减少，但嗜酸性粒细胞减少的程度更加明显，这表明这些息肉相对来说是嗜中性的^(288, 289)。亚洲人 CRSs NP 的免

疫学特征表现出强的具有明显中性粒细胞相关标志物的 2 型和 3 型炎症，这与疾病的程度有关⁽²⁹⁰⁾。中性粒细胞受 3 型细胞因子的驱动最为强烈，其浸润常与 2 型细胞因子驱动的嗜酸性粒细胞共存，提示这种组织嗜中性粒细胞可能反映了 CRS 患者对微生物群的叠加生理反应^(286, 290-292)。临床上，这可能解释了在某些形式的 CRS 中所见的一定程度的皮质类固醇抵抗性⁽²⁹³⁾。

中性粒细胞在 CRS 发病机制中的作用尚不确定，但这些细胞能够造成组织损伤脱颗粒，包括一些屏障完整性的丧失。此外，与巨噬细胞^(286, 291)相似，在 2 型细胞因子的存在下，中性粒细胞可以从 N1 吞噬型细胞分化为 N2 型中性粒细胞。除其他因素外，N2 中性粒细胞释放抑癌蛋白 M (OSM)，在上皮修复和稳态中起重要作用^(291, 293, 294)。OSM 被认为在上皮修复的早期阶段是有效的，但是量过多或后续信号减少与缺损的屏障再生有关^(292, 295)，有助于驱动 2 型 CRS⁽²⁹³⁾。

单核细胞

尽管单核细胞在外周血中的数量不如中性粒细胞数量丰富，但它们同样也能够吞噬外周血和组织中的微生物⁽²⁷⁴⁾。在炎症反应期间，单核细胞将从血管迁移到组织并分化成寿命可长达几年的巨噬细胞⁽²⁷⁴⁾。巨噬细胞广泛分布于全身结缔组织和器官，并在移除外界颗粒、对病原体初次应答、组织内稳态维持、适应性免疫反应调节以及炎症和组织修复等多方面扮演着重要角色⁽²⁹⁶⁾。被激活的巨噬细胞可分为两种细胞亚型即 M1 型和 M2 型。在炎症反应的早期阶段，M1 型巨噬细胞是占据主导的表型，并在 1 型细胞因子激活后触发促炎症反应以杀死胞内病原体。另一条通路则是 2 型细胞因子激活 M2 型巨噬细胞，这一过程在防御寄生虫、体液免疫和组织修复等方面起到重要作用。M2 型巨噬细胞的极化在 2 型慢性鼻窦炎伴鼻窦炎的发病可能起到重要作用，而 CCL23 可能是促巨噬细胞募集并迁移到鼻窦的关键因子，鼻窦中的巨噬细胞在 2 型细胞因子的诱导下极化为 M2 亚型⁽²⁹⁷⁾。M2 型巨噬细胞的吞噬功能受损，并大量分泌 CCL18 趋化树突状细胞、幼稚 T 细胞和 2 型 T 辅助细胞，这些受趋化的细胞在鼻窦炎的发病起到重要作用⁽²⁹⁸⁾。在高加索人种 CRSwNP 患者中，M2 型巨噬细胞是 XIII-A 因子产生的重要来源，这类因子能导致纤维蛋白在鼻窦组织中过度沉积并继发组织水肿⁽²⁹⁹⁻³⁰²⁾。尽管巨噬细胞在 CRSsNP 的作用未被广泛研究，但它们的数量是明显增加的，这表明巨噬细胞在 1 型慢性鼻窦炎炎症反应可能起到核心作用。巨噬细胞也能够招募中性粒细胞和嗜酸性粒细胞迁移到炎症反应部位^(299, 303, 304)。

嗜碱性粒细胞

嗜碱性粒细胞属于粒细胞系，主要存在于外周血中，在过敏性疾病和寄生虫免疫起到一定的作用。总体上，嗜碱性粒细胞与 2 型免疫反应存在一定的关联，它可能是 IL-4 产生的早期来源，而 IL-4 又能促 T 辅助细胞向 2 型 T 辅助细胞极化（详见下文）⁽¹⁶⁷⁾。嗜碱性粒细胞的数量在阿司匹林耐受性鼻窦组织中高明显，这一点在 N-ERD 鼻窦组织中呈现相反的趋势。目前，嗜碱性粒细胞对于 CRSwNP 发病的意义仍不清。

肥大细胞

肥大细胞分布于所有的结缔组织，尤其在上皮下和血管周围分布明显，他们在固有免疫和伤口愈合等方面起着多种生

理作用⁽³⁰⁵⁾。肥大细胞可以因微生物结合 Toll 样受体而激活，而在固有免疫可被补体系统成员激活，或通过适应性免疫抗体依赖性机制被激活。肥大细胞胞内颗粒含有组胺等血管活性胺类，它们能导致血管扩张和管壁通透性增加。并且，其胞内颗粒还含有蛋白水解酶、脂类介质、趋化因子及细胞因子，这些分子不仅在抵御寄生虫、病原体及动物毒液起到作用，还通过抗原驱动的 IgE 交联机制产生早发性过敏症状⁽³⁰⁵⁾。总的来说，肥大细胞激活并脱颗粒的过程会产生以下后续效应：组织水肿、细胞外基质降解和屏障整体性的破坏。对于 CRS，关于肥大细胞作用的研究主要集中在鼻息肉形成，部分原因是肥大细胞可通过 IgE 依赖或非依赖途径来诱导、促进和维持鼻息肉中的嗜酸性粒细胞炎症⁽³⁰⁶⁾。具体来说，针对吸入性过敏原局部 IgE 会进行抗体的同型转换，从而调节肥大细胞激活，并促进随后发生在鼻息肉中的嗜酸性粒细胞性炎症，而 IgE 非依赖激活机制例如 CD30L 也可能起到一定作用⁽³⁰⁷⁾。在鼻息肉和 AERD，肥大细胞和血小板可能是促炎症因子如白三烯(cysLTs)和前列腺素(PGD2)的重要来源^(308, 309)。肥大细胞在鼻息肉组织中定位于腺体组织附近，但具体临床意义并不清楚⁽³¹⁰⁻³¹²⁾。最近，相关临床试验也证实使用抗 IgE 抗体治疗 CRSwNP 是有效的，并且治疗效果不依赖于全身性过敏状态，这表明了肥大细胞对于伴局部 IgE 产生的 CRSwNP 亚型发病的潜在重要作用⁽³¹³⁾。然而，总体上看，相比于其他类型免疫细胞肥大细胞在 CRSwNP 发病机制中的作用仍然不清楚⁽³¹⁴⁾。

嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞在组织修复和免疫防御扮演重要角色，尤其在寄生虫防御上作用非常重要⁽²⁷⁴⁾。嗜酸性粒细胞在支气管哮喘、过敏性鼻炎和慢性鼻窦炎中均是重要的细胞类型，许多学者一度认为 CRS 是一种单纯的嗜酸性粒细胞疾病。嗜酸性粒细胞对鼻窦粘膜的损害被认为是 CRS 发病的核心病理生理机制和特征^(315, 316)。然而，明显还存在非嗜酸性粒细胞性鼻窦炎，这些 CRS 病例表现出嗜酸性粒细胞浸润程度相对最低，而其他类型的炎症细胞占优势⁽³¹⁷⁾。显而易见，将 CRS 的组织标本分为不伴鼻息肉和伴鼻息肉两个亚组，伴鼻息肉亚组组织嗜酸性粒细胞化的平均程度明显高出伴鼻息肉亚组很多^(318, 319)。这种紧密的联系表明了嗜酸性粒细胞对于鼻息肉形成的关键作用，并且不依赖于特异反应性状态。尽管在大部分高加索人鼻息肉中证实了嗜酸性粒细胞与鼻息肉形成的关系⁽³²²⁾，但在亚洲鼻息肉患者或少数确实存在的西方/高加索鼻息肉患者中并没有得到验证^(320, 321)。综合起来，这些研究表明嗜酸性粒细胞并非鼻息肉或慢性鼻窦炎发生的必不可少的条件。这一观点可能降低了嗜酸性粒细胞在慢性鼻窦炎发病作用中的重要性，但是近期研究证实组织嗜酸性粒细胞化与慢性鼻窦炎预后不佳相关，并且这种相关性不依赖于有无伴发鼻息肉^(323, 324)。因此，尽管嗜酸性粒细胞并非慢性鼻窦炎发生的必须因素，但它们似乎已成为慢性鼻窦炎疾病严重性和难治性的生物标志物，并且可能仍然是介导这种相对较差预后的细胞^(325, 326)。因而，嗜酸性粒细胞性鼻窦炎的 systemic 或组织性生物标志物均具有重要的临床意义^(327, 328)。

嗜酸性粒细胞在 CRS 的募集、激活和生存的全过程很大程度上受以下因素的驱动：上皮细胞来源的因子、外源性蛋白酶、补体蛋白、花生四烯酸产物、干细胞因子以及 2 型细胞因子^(198, 284, 329-331)。在嗜酸性粒细胞性鼻窦炎 ILC2 和 Th2 细胞是 2 型细胞因子产生的关键性上游细胞⁽³³²⁾。尽管嗜酸性粒细胞在 CRS 发病的病理作用并不清楚，但是嗜酸性粒细胞通过脱颗粒而导致组织水肿、上皮脱落及组织纤维化这些

作用类似于支气管哮喘的研究报道^(333,334)。在屏障功能破坏时,嗜酸性粒细胞也可通过形成细胞外诱捕网而发挥宿主对微生物的抵御作用,但细胞外诱捕网也会带来不良效应即破坏屏障整体性⁽³³⁵⁾。尽管嗜酸性粒细胞在慢性鼻窦炎中脱颗粒的机制并不清楚,从其他组织所得到的数据显示 IgA 与相应受体的交联反应是重要的诱因⁽³³⁶⁾。IgA 在鼻息肉组织中已被证实呈高表达状态,这表明免疫球蛋白实际上在鼻息肉形成扮演着关键角色^(337,338)。

嗜酸性粒细胞增多与鼻窦炎难治性的密切联系使得嗜酸性粒细胞已成临床治疗的重要靶点。嗜酸性粒细胞对激素治疗的反应敏感,这也解释了为什么激素治疗对于部分鼻窦炎患者有效⁽³³⁹⁾。一项口服激素治疗的临床试验在证实其临床治疗有效性的同时,也证实了口服激素可以降低鼻腔分泌物 IL-5 和 ECP 的水平⁽³⁴⁰⁾。不幸的是,系统性类固醇激素使用会对全身组织产生影响而导致机体呈现显著性病态。最近的一些文献提出了一种更直接的方法,该方法确定了激活的嗜酸性粒细胞的特定特征,这些特征性变化可能是减少组织嗜酸性粒细胞增多症的潜在靶点⁽³²⁸⁾。这个概念已运用到了早期的抗 IL-5 抗体临床试验,抗 IL-5 抗体不仅具有确切的临床疗效,还能降低组织嗜酸性粒细胞的数量⁽³⁴¹⁾。虽然,在西方国家大部分 CRSwNP 免疫炎症反应的特征是以 2 型细胞因子为主导并伴组织嗜酸性粒细胞化⁽³⁴²⁻³⁴⁴⁾,但仅有 50% 病例在抗 IL-5 抗体治疗后出现鼻息肉体积的缩小⁽³⁴¹⁾。另外,新近研究显示一种抗嗜酸性粒细胞药物即右旋普拉克索能够使鼻息肉病人的外周血和组织嗜酸性粒细胞数量降低 90%,但临床症状和鼻息肉大小改变并不明显⁽³⁴⁵⁾。那么,以上研究结果表明尽管嗜酸性粒细胞可作为 CRS 疾病严重性的预测标记物,但它也只能解释部分 2 型 CRS 的病理生理学机制。

自然杀伤细胞 (Natural killer cell, NK cell)

NK 细胞是细胞毒性淋巴细胞的一种类型,在固有免疫反应起到关键作用。NK 细胞能够识别感染和应激的细胞,并通过分泌巨噬细胞激活因子即 IFN- γ 来杀死这些细胞⁽²⁷⁴⁾。NK 细胞并不表达免疫球蛋白、T 细胞受体以及 T、B 细胞抗原受体。一旦 NK 细胞被病毒感染的细胞激活,它将会全部释放胞内颗粒⁽²⁷⁴⁾。而这些颗粒蛋白进入受感染的细胞并诱导细胞凋亡。Kim 等分别对 18 例 CRS 病例和 19 例正常对照病例的外周血单个核细胞进行流式细胞仪检测,发现相比正常对照组,CRS 组的 NK 细胞在脱颗粒和分泌细胞因子如 IFN- γ 和 TNF- α 等方面能力均受到损伤,这与伴发鼻息肉、支气管哮喘和外周血嗜酸性粒细胞化相关⁽³⁴⁶⁾。并且, Kim 等也证实相比正常对照组, NK 细胞所介导的嗜酸性粒细胞凋亡数量在 CRS 组明显减少⁽³⁴⁷⁾。Smith 等分别对 8 例 CRSsNP 病例、8 例 CRSwNP 病例和 8 例正常对照病例的外周血单个核细胞进行流式细胞仪检测,发现相比正常对照组,除了 NK 细胞外颗粒酶 B、穿孔素及 CD8+T 细胞等细胞毒性标记物在 CRSsNP 组的表达下降明显⁽³³¹⁾。恒定型 NKT 细胞和粘膜相关恒定型 T 细胞所表达 T 细胞受体的多样性是非常有限的⁽³²⁷⁾。恒定型 NKT 细胞和粘膜相关恒定型 T 细胞分别能识别 MHC-1 类单态分子 CD1d 和 MR1 所提呈的抗原。并且,恒定型 NKT 细胞和粘膜相关恒定型 T 细胞主要存在于皮肤和呼吸道,在激活后能产生快速产生细胞因子⁽³²⁷⁾。Luukkainen 等用 H3N2 病毒刺激了外周血单个核细胞和由干/祖细胞分化的鼻上皮细胞的共培养体系,并检测到单核细胞的快速激活, NK 细胞与固有 T 细胞 (粘膜相关恒定 T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞) 构建了系统性模型并促使以免疫调节为靶向治疗方式成为可能⁽³²⁸⁾。总得来说,固有免疫对于鼻窦内稳态

维持非常关键,而微生物与宿主固有免疫系统之间的稳态破坏很可能是 CRS 发病的关键事件。

血小板

血小板是主要起止血作用的细胞质碎片。另外,由于血小板能快速转移至组织损伤部位,它们可能通过与效应细胞和分泌介质相互作用来潜在地调节炎症过程⁽²⁷⁴⁾。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病中,活化后的血小板是白三烯和前列腺素的主要产生来源,而这一点在 AERD 表现得尤为明显⁽³⁴⁸⁾。由于血小板、肥大细胞及嗜碱性粒细胞能释放预示着细胞损伤或病理信号的微粒,这些细胞在 AERD 的激活程度高于在鼻息肉的患者。然而,总体上血小板在阿司匹林诱导的反应性疾病中所扮演的直接角色并不清楚。

5.2.2.3.2. 适应性免疫的机制

固有免疫和适应性免疫被人为地分成不同的部分,但实际上在体内这两者是相互支持且分界线不清。然而,这种免疫模式的区分对于跨越粘膜屏障的免疫防御的机制和现今的解释是有帮助的。确切来说,如果物理渗透和固有防御足够强,适应性免疫反应将被启动和维持,并且整体的反应将是专门针对具体种类和入侵的强度。上皮细胞、固有淋巴细胞和树突状细胞所产生的细胞交互联系在应对外界刺激时协调适当的适应性反应起到关键性作用。在健康状态下,适应性免疫主要通过以下方式来维持粘膜的内稳态: 1) 耐受潜在的过敏原和共生菌; 2) 在没有慢性炎症情况抵御病原体。适应性免疫通常分为 T 细胞免疫反应即细胞免疫和 B 细胞免疫反应即体液免疫,下面将进一步讨论两者与慢性鼻窦炎发病之间的关系。

抗原提呈、树突状细胞及 T 细胞活化

T 细胞反应的启动需要幼稚性 T 细胞识别树突状细胞所提呈的抗原,并且这个过程需要多个受体和共刺激分子的共同作用。抗原提呈是从固有免疫向适应性免疫转变的过渡阶段,并此阶段主要受树突状细胞调节⁽²⁷⁴⁾。树突状细胞在俘获抗原后将激活固有免疫和适应性免疫,并将抗原提呈给未成熟 T 细胞,分泌炎症调节因子。树突状细胞受上皮细胞和固有淋巴细胞分泌的细胞因子影响,并在促 T 细胞分化起到关键作用⁽²⁷⁷⁾。浆细胞样树突状细胞在极重型的 Th2 型 CRS 呈下降趋势,这表明了细胞因子环境在它们功能反应所起到的重要作用,也说明浆细胞样树突状细胞能够缓解鼻组织中的炎症反应进展^(349, 350)。Zheng 等证实髓样树突状细胞 IL-17RB 和 ST2 表达的升高与鼻息肉组织局部 Th2 型炎症反应的增强相关⁽³⁵¹⁾。Shi 等发现在嗜酸性鼻息肉和非嗜酸性鼻息肉病灶内树突状细胞具有不同亚型,并为 Th1、Th2 和 Th17 细胞在各自内在型炎症中的作用提供了准备⁽³⁵²⁾。Lin 等研究了 30 例鼻息肉和 10 例正常对照中树突状细胞的功能状态,发现鼻息肉组织中的树突状细胞大部分是成熟状态,它们通过 CD40/CD40L 共刺激因子与 T 细胞相互作用⁽³⁵³⁾。

抗原提呈过程受共刺激分子调节。PD-1 是 T 细胞反应负调节分子⁽³⁵⁴⁾。Kortekaas Krohn 等对 21 例鼻息肉和 21 例正常对照组织的 PD-1 通路分子的 mRNA 表达进行了 rt-qPCR 检测,发现相比于正常对照组 PD-1 在鼻息肉组呈高表达,且不依赖于机体的特应性状态⁽³⁵⁴⁾。相关研究证实相比正常组织,亚洲人嗜酸性粒细胞性鼻息肉中 PD-1 呈高表达,这与之前的研究结论是一致的⁽³⁵⁵⁾。总体来讲,目前关于抗原提呈障碍在 CRS 的发病起到重要作用的观点仅有有

限的证据来支持。

T 细胞

T 细胞在胞内感染和胞外感染等免疫防御起到多方面的作用⁽²⁷⁴⁾。T 细胞能活化和募集巨噬细胞等效应细胞，并杀伤感染细胞，辅助 B 细胞产生免疫球蛋白。记忆性 T 细胞存在于鼻窦粘膜等屏障表面，并永久地保持天然活性。

CD4+T 辅助细胞的主要作用是将信号传递给其他免疫细胞如 CD8+杀伤性细胞^(274, 356)。CD4+T 辅助细胞功能缺失将导致机体容易受各类病原体的攻击，这类细胞在未治疗的 HIV 感染病例中已被检测到⁽²⁷⁴⁾。CD4+T 辅助细胞常分化为不同亚群的细胞并产生相应类别的细胞因子，从而抵御组织中不同类型微生物的感染。CD4+T 辅助细胞有以下四种亚群细胞与次级淋巴器官 B 细胞激活相关：Th1 细胞，Th2 细胞，Th17 细胞和滤泡辅助性 T 细胞⁽²⁷⁴⁾。调节性 T 细胞是第五类亚群细胞，主要作用在于通过主动调节的方式抑制体内 T 细胞活化和增殖。活化的 CD4+T 细胞将产生各类特征性的细胞因子⁽²⁷⁴⁾。Th1 细胞分化受初级巨噬细胞吞噬的微生物诱导，并伴 1s 型固有淋巴细胞的辅助⁽³⁵⁶⁾。Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 、TNF- α 和 TNF- β 调节吞噬细胞对已吞噬的微生物杀伤，促进巨噬细胞活化和强化抗原提呈，辅助 B 细胞并促抗体同型转换而产生 IgG 类免疫球蛋白，加重局部组织炎症和中性粒细胞活化^(356, 357)。Th2 细胞可被寄生性蠕虫激活，并在 2 型固有淋巴细胞的辅助下促进 IgE、肥大细胞和嗜酸性粒细胞介导寄生虫的消灭^(274, 358)。Th2 细胞能分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子，这些因子在嗜酸性粒细胞效应机制、IgE 和 IgG4 的抗体同型转换及黏液产生等方面有重要的保护作用⁽³⁵⁹⁾。2 型细胞因子也能刺激巨噬细胞激活的代替性通路，还能够关闭以上经典的通路，以终止持久潜在的损伤性反应。Th2 细胞能替代 M2 型巨噬细胞产生生长因子作用于纤维母细胞产生胶原蛋白并诱导纤维化帮助组织修复。Th17 细胞在应对胞外细菌和真菌感染时分化而成，它们能诱导炎症反应以消灭这些微生物。Th17 细胞能通过分泌 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 刺激中性粒细胞和巨噬细胞的募集和防御素的产生。

CD4+T 辅助细胞不仅能分化获得不同功能以对抗特定的病原体还可以根据外界环境的变化适当调节自身功能^(358, 360)。尽管 T 细胞表型的可塑性存在驱动病理改变这一潜在危害，但 T 细胞可塑性有助于 T 细胞的进化保留⁽³⁶⁰⁾。人类 T 细胞对微生物的反应增进我们对 CD4+ T 细胞功能异质性的理解，这一点在 Th1 细胞对分枝杆菌的应答和两类 Th17 细胞对胞外细菌或真菌应答反应体现的尤为明显⁽³⁵⁶⁾。

保护性适应性免疫在 CRS 发病出现问题，并呈现过度且持续的反应⁽³⁶¹⁾。有研究证实调节性 T 细胞数量在 CRS 是下降的，这可以理解调节性 T 细胞功能减弱而导致免疫炎症反应长时间持续⁽³⁶²⁾。然而，其他亚群的 T 细胞数量在 CRS 是升高的⁽³⁶³⁾。Th2 细胞和嗜酸性粒细胞数量在西方国家鼻息肉人群均升高，而 Th1 细胞、Th17 细胞以及中性粒细胞数量的增加与亚洲人种鼻息肉和囊性纤维病性息肉相关^(343, 344, 363)。但是越来越多的证据显示 2 型 CRS 患病率在亚洲呈上升趋势⁽³²²⁾。这一趋势潜在的原因并不清楚并且可能非常复杂。然而，这种变化的速度表明外界环境暴露的改变伴随着二次表观遗传学变异可能是根本原因。重要的是，在西方国家 2 型 CRS 的总体发病率自 20 世纪早期就开始增加，在亚洲那些 2 型 CRS 发病率改变（增加）的地区也过着更为西方化的生活方式。进一步研究亚洲 CRS 发病的实时变化有助于识别关键性的环境决定因素，若避免这些因素，则可能降低 CRS 的发病率。

表达 Foxp3 并具备免疫抑制功能的 CD4+T 细胞即为 CD4+调节性 T 细胞⁽²⁷⁴⁾。调节性细胞在胸腺或外周组织识别自身抗原而发育，并抑制损伤自身抗原的淋巴细胞活化。调节性 T 细胞对于维持免疫耐受和免疫稳态非常必要⁽³⁶⁴⁻³⁶⁹⁾。如上文所述，调节性 T 细胞的数量在 CRS 是下降的，并伴有自身抗体的产生。在同一个 CRS 患者，有多种 T 辅助细胞被激活，并产生相应的细胞因子抑制或增强其他类别 T 辅助细胞的功能。这可能是正常免疫反应的一部分，也可能影响 CRS 的进展和临床表型，还可能影响临床治疗过程^(342, 370)。

CD8+T 细胞在被抗原和其他信号激活后将分化为细胞毒性 T 细胞，并杀死表达这些抗原的感染细胞尤其是被病毒感染的细胞⁽²⁷⁴⁾。细胞毒性 T 细胞也能够杀伤肿瘤细胞和其他损伤细胞，而记忆性 T 细胞将从组织转移至外周血⁽²⁷⁴⁾。如上文所述，T 细胞的水平在 CRS 是升高的，而 CD8+T 细胞/CD4+ T 细胞的比率更高，这表明细胞毒性 T 细胞群体数量明显增加^(371, 372)。然而，细胞毒性 T 细胞在 CRS 发病中的具体作用并不清楚⁽³⁷²⁾。

细胞黏附分子主要存在于细胞表面，并参与其他细胞或细胞外基质的黏附。淋巴细胞、纤维母细胞及血管内皮细胞的黏附分子能够促使淋巴细胞从血管内迁移到炎症发生的部位⁽³⁷³⁾。细胞黏附分子-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 在活化的嗜酸性粒细胞呈高表达，它与嗜酸性粒细胞从血管迁移到鼻息肉组织过程相关，同时可能也参与了鼻息肉上皮重塑⁽³⁷⁴⁾。纤维母细胞所表达的血管细胞黏附分子 (Vascular cell adhesion molecule, VCAM) 能吸引嗜酸性粒细胞和肥大细胞而有助于 2 型细胞因子的产生，但对中性粒细胞的吸引程度要低于嗜酸性粒细胞⁽³⁷⁵⁾。尽管 VCAM 在 CRS 两种亚型都有高表达，但在 CRSwNP 表达量最高，而在 CRSsNP 次之，在正常组织中表达最低⁽³⁷⁵⁾。淋巴细胞的 L-选择素配体是外周淋巴结地址素 (Peripheral lymph node addressin, PNAAd)，它能在嗜酸性粒细胞性鼻窦炎的鼻腔脉管系统优先表达，并促进组织对外周血淋巴细胞的募集⁽³⁷⁶⁾。总体上，特定或效应器对淋巴细胞募集过程中细胞黏附标记物的初始性缺失对于 CRS 的发病的关键作用并不清楚。需要明确的是，以上发现只是简单地预测了 CRS 病人的鼻腔粘膜所呈现的二级炎症效应。无论怎样，这可能将导致新治疗方法出现，这些新的方法将通过限制嗜酸性粒细胞和中性粒细胞向鼻窦组织的募集来达到治疗目的。

体液免疫是一种抗体介导宿主防御的免疫模式，B 细胞和浆细胞产生和分泌抗体，其作用于循环系统和外周组织如鼻窦粘膜⁽²⁷⁴⁾。抗体通过抗原结合区即 Fab 结合微生物和毒素并阻断它们的损伤作用。抗体的重链同型转换和亲和力成熟将增强抗体的保护功能⁽²⁷⁴⁾。抗体的主要功能在于阻断或中和微生物的感染力、覆盖结合微生物并促进 NK 细胞吞噬杀伤、激活巨噬细胞和嗜酸性粒细胞介导寄生虫抵御反应及激活补体系统。分泌性 IgA 的生理补溢性分泌与其他固有性保护因子和粘液纤维流动协同限制粘膜细菌的定植并不造成组织的损伤⁽³⁷⁷⁾。这种类型的 IgA 抗体亲和力低下，是滤泡外 B 细胞通过一种不依赖 T 细胞作用的方式产生。在呼吸道粘膜主动破坏的情况下，更高亲和力的 IgA 的分泌将增加，并结合 IgG 的辅助以保证稳健的免疫炎症反应的持续⁽³⁷⁸⁾。滤泡内 B 细胞和浆细胞通过 T 细胞的作用产生高亲和力的免疫球蛋白。IgG 是循环系统最常见的抗体类型，它有四种亚型 (IgG1-4)，半衰期为 7-21 天。IgG 具有多个效应功能：中和微生物和毒素、调理抗原、激活补体系统的经典通路、促进 NK 细胞的细胞毒性作用以及反馈性抑制 B 细胞的功能⁽²⁷⁴⁾。IgD 是一个迷一般的抗体，仅为大家所熟知的是它和 IgM 同时在幼稚性 B 细胞表达。IgE 的同型转换受 2 型细胞因子调节，它具有多种重要的生理作用：抗原提呈、延长肥

大细胞的生命、维持粘膜的内稳态以及对病毒、细菌、真菌及寄生虫的抵御^(312,348,379-383)。IgE 和 IgA 抗体的 FC 受体常分别表达于肥大细胞和嗜酸性粒细胞⁽²⁷⁴⁾。而抗体的抗原选择性结合部分能够结合寄生虫并空间位阻断其入侵,但也能导致脱颗粒而触发炎症反应造成一定程度的组织损伤。

B 细胞和免疫球蛋白与 CRS 发病存在关联,抗体的缺失是最常见的免疫缺陷,并与慢性鼻窦炎不伴息肉这个类型相关联⁽³⁸⁴⁾。免疫球蛋白保护处于低水平会导致急性鼻窦感染的复发并最终形成 CRS⁽³⁸⁵⁾。然而,绝大部分的 CRSsNP 并没有免疫球蛋白缺失,实际上其中部分病例的鼻窦组织具有较高水平的 IgD,但它在发病中的具体作用并不清楚。相关研究显示鼻息肉组织内含有较高水平的 B 细胞、浆细胞及淋巴滤泡生发中心,以及较高水平 IgA、IgM、IgG 和 IgE,这表明鼻息肉组织会在局部产生免疫球蛋白^(377,369-372,387,388)。在鼻息肉组织内,B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)水平的升高在一定程度上驱动了鼻息肉中抗体的产生⁽³⁸⁹⁾。BAFF 的水平除了与 B 细胞增殖相关以外,还与 IgE 和 IgA 抗体同型转换以及自身免疫球蛋白产生相关。Tan 等第一次证实了相比正常对照,鼻息肉组织抗 DNA 的 IgG 和 IgA 抗体水平升高,这表明自身免疫严重影响了 CRS 的患者⁽³⁴⁴⁾。其中特定的靶标蛋白是 BP180 自身蛋白,它是粘膜和皮肤的关键性锚定蛋白。抗 BP180 抗体在鼻息肉中表达升高,这表明自身免疫已作用于上皮屏障⁽³⁴³⁾。

局部 IgE 是 CRSwNP 病理生理过程中最为常见的抗体类别。IgE 在鼻息肉组织表达量的升高与全身特异性反应性无关,而其同型转换受 BAFF 的驱动。IgE 不仅能预测 CRS 的不良预后还能抵御葡萄球菌超抗原毒素。这些毒素可作为鼻息肉中 B 细胞和 T 细胞超抗原以促进多克隆 IgE 反应⁽³⁹⁰⁾。相关研究已证实鼻息肉组织中的 IgE 属于多克隆类别并能触发肥大细胞脱颗粒,这表明 IgE 在 CRSwNP 亚型病理生理过程中的发挥着重要作用⁽³⁹¹⁾。应用抗 IgE 抗体以针对鼻息肉病的治疗方式已被证实在 CRSwNP 病人具有应用潜力^(313,384)。

类似于 IgE, IgG4 是 IgG 抗体的次要亚型,它的产生主要是受 2 型细胞因子如 IL-4 和 IL-13 的调节。局部 IgG4 在严重的嗜酸性粒细胞性鼻息肉中表达升高,并伴随 2 型固有淋巴细胞、浆细胞、B 细胞和 CD8+T 细胞数量的增加^(362,363)。

补体系统是循环和细胞膜性蛋白的集合,它们在宿主抵抗微生物和抗体调节的组织损伤有重要的作用⁽²⁷⁴⁾。补体系统能辅助抗体调节微生物裂解,但也会导致组织损伤,尤其以自身免疫更明显。在这一点上,仅有一些不充分的证据支持补体系统缺失与 CRS 病理生理过程相关⁽³⁶⁶⁻³⁶⁸⁾。补体系统在 CRS 中过度激活的证据非常强烈,这表明与自身免疫相关的抗体介导系列反应在 CRS 病理生理过程具有重要作用⁽³⁸⁴⁾。

5.2.2.3.3. 其他炎症反应机制

组织重塑是组织损伤后的异常重建方式,这些重塑的过程已在下呼吸道疾病中被广泛描述。在 CRS,组织重塑同样也发生并伴随以下一些可观察到的变化发生:纤维化、基底膜增厚(Basement membrane thickening, BMT)、杯状细胞增生、上皮屏障异常和息肉形成以及骨炎并新生血管形成^(392,393)。尽管重建模式界定基于有无鼻息肉的形成,但模式之间的具体区别点目前仍难以清楚确定⁽³⁹⁴⁾。这一发现表明以有无伴鼻息肉对 CRS 的分型方式仍存在限制,毕竟 CRS 是一种异质性疾病,大量的炎症机制或炎症内型可驱动炎症发展。炎症反应伴随着细胞因子、调节因子、酶及其他因子的产生导致了组织重塑的发生,而这些因子又决定了具体重塑模式,以上即是上呼吸道疾病潜在的重塑机制。实际上,炎症反应的持续时间和类型将决定组织重塑的结果。另一种

假说认为炎症反应和组织重塑是相互独立的,尽管这一观点至少目前未在上呼吸道证实⁽³⁹⁵⁾。

相关研究试图将细胞因子和其他组织标志物与组织重塑改变联系在一起。骨膜蛋白被认为是基底膜增厚和纤维化的标志物⁽²³⁸⁾。而基底膜增厚与炎症反应持续时间相关,但并不依赖于组织嗜酸性粒细胞增多^(393,396)。TGF- β 与纤维化联系的非常紧密,但 IL-13 和骨桥蛋白与基底膜增厚和纤维化也有一定关联^(395,397-399)。纤维化也可能激发于手术创伤,这可能会混淆对组织重塑改变的解釋。

自上一期 EPOS 指南出版后,上皮屏障的重构变化引起人们的极大兴趣。按之前在 5.2.2.3.1 部分所讨论,在多种类型的 CRS 上皮屏障能力均有弱化,并将导致外界物质渗透性增加,这是 CRS 发病机制中的早期因素。尽管上皮屏障具体弱化区域已确认(详见 5.2.2.4.3.1 部分),但潜在原因并不清楚。一些证据表明遗传性和表观遗传因子、早期环境性损害如异常微生物组和病毒的损害以及全身激素信号缺失均可以作为 CRS 发病的纵容因素^(218,400)。CRS 发病的相关炎症因子一旦存在将导致上皮屏障渗漏,这一效应与 2 型 CRS 最相关,但也与其他类型 CRS 具有一定的相关性^(240,243,401,402)。以上这些可能都不能被认为是组织重建,但上皮细胞在受到损害后通过与纤维母细胞相互作用的方式进行细胞更替和修复,这种方式成为上皮间质化(Epithelial to mesenchymal transition, EMT)。在正常状态下,上皮间质化可维持正常的上皮屏障。但在某些类型的 CRS,上皮间质化过程是异常的,这将导致上皮重建呈棘皮样改变,而棘皮样上皮是松散的并且屏障功能很弱⁽⁴⁰⁰⁾。上皮间质化过程受多种因子驱动,其中包括 WNT、活性氧成分、蛋白激酶、HIF1、IL-13、上皮调节蛋白、抑瘤素 M 和 IL-1 等因子^(207,230,373,374,377,403)。相关证据显示在重型 2 型 CRS 上皮层中的干细胞保留着长期未成熟上皮间质化状态的记忆⁽²²⁸⁾。上皮间质化可能导致屏障功能障碍而显著增加抗原侵入,这表明一种正反馈机制存在的可能,即屏障功能障碍导致更多炎症反应产生而进一步加速屏障破坏,而屏障破坏又进一步促进炎症反应的发生⁽⁴⁰⁴⁾。这种未成熟并且具有大量裂缝的上皮重塑形式与 2 型 CRS 密切相关,这也解释了 2 型 CRS 具有更高治疗失败几率的原因。以上皮屏障功能障碍为靶标的治疗方式对于降低 CRS 复发率很有必要⁽⁴⁰⁵⁾。鼻息肉的形成与组织显著性水肿、胶原蛋白减少和细胞外基质的降解等组织学变化相关,这些可能由金属蛋白酶活性失去平衡所致⁽⁴⁰⁶⁾。X 因子、组织因子和凝血酶等凝血级联的异常与鼻息肉形成也有一定的相关性⁽⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹⁾。相关研究显示纤维蛋白基质的交联是鼻息肉的关键成分,并且纤维蛋白基质能够吸收液体,而这些液体构成了鼻息肉体积的主体。这个机制因炎症反应而起,并将导致纤维蛋白原和其他血浆蛋白从脉管系统渗透到组织,而组织中凝血级联中的成分将促进纤维蛋白凝集成块。在正常状态下,血纤维蛋白溶酶原受组织纤溶酶原激活物(Tissue plasminogen activator, t-PA)的激活而形成纤维蛋白溶酶,最终将纤维蛋白基质降解成二聚体。由于 2 型炎症反应处于高水平状态,2 型细胞因子将抑制 t-PA 的活性而导致纤维蛋白基质得以保留并进一步积累⁽³⁰⁰⁾。t-PA 在不同组织表达水平存在差异,而鼻窦中 t-PA 表达量特别低,这可能解释了为什么鼻窦是鼻息肉最为常见的来源部位。凝血因子 XIII-A 已被证实可诱导鼻息肉中组织蛋白过度沉积,而 M2 型巨噬细胞是凝血因子 XIII-A 的可能来源⁽³⁰²⁾。在非甾体类抗炎药加重性呼吸道疾病患者中,嗜酸性粒细胞通过表达 L-选择素而促进纤维蛋白的沉积⁽⁴¹⁰⁾。迄今为止,纤维蛋白沉积仅在 2 型 CRSwNP 病人中发现。新近研究显示蛋白激酶显著抑制了纤维蛋白溶解途径从而促进纤维蛋白在鼻息肉中堆积⁽⁴¹¹⁾。

组织血管生成是一种复杂的现象,它将导致微循环中新

的血管生成。这一过程在肿瘤生长和多种良性疾病发挥着关键作用⁽⁴¹²⁾，并且也被认为是CRS组织重建的一种形式。血管生成受感染细胞和免疫细胞的调节，VEGF、VEGFR-1、Ang-1、Ang-2、Tie-2A、Tie-2B、SDF-1 α 和SDF-1 β 等因子的mRNA在CRSwNP中的表达量明显高于正常组织⁽⁴¹²⁾。Luukkainen等对120个鼻窦粘膜和鼻息肉组织进行了免疫组化染色和淋巴管密度的计数，发现与正常下鼻甲组织相比，血管和淋巴管密度的高低与否与CRSwNP和上颌窦后鼻息肉本身相关⁽⁴¹³⁾，这一现象在炎症反应明显部位也可观察到，并且高淋巴管密度与鼻息肉复发相关⁽⁴¹³⁾。与此相反，Mostafa等发现相比正常组织淋巴管的密度在鼻窦粘膜与上颌窦后鼻息肉肉蒂部移行区更高⁽⁴¹⁴⁾。在其他生长因素方面，相关研究发现EGF通路在慢性鼻窦炎病人和正常人存在着不同，而CRSwNP和CRSsNP两种亚型同样存在不同⁽⁴¹⁵⁾。人呼吸道上皮细胞ERK1和p38 MAPK信号通路的激活将调节GF-1诱导MUC8和MUC5B的表达⁽⁴¹⁶⁾。PDGF系统在鼻息肉形成发挥着重要的作用，其中纤维母细胞来源的PDGF在鼻息肉形成过程的作用大于单个核细胞来源的PDGF⁽⁴¹⁷⁾。

骨炎已在嗜酸性鼻息肉中有描述，并可能是微生物感染和菌膜产生所致⁽⁴¹⁸⁾。在CRSwNP，促成骨细胞性粘膜炎BMP信号下调明显，并与骨炎程度加重显著相关^(419,420)。与正常

有一定差异⁽⁴¹⁹⁾。多种不同信号通路参与CRSwNP的形成，在CRSwNP由TGF- β /Smad依赖性信号通路激活，而在CRSsNP亚型是由TGF- β /Smad非依赖性信号通路激活^(418,420)。总体来说，关于粘膜炎症发生密切相关的分子通路研究要少于相关免疫系统研究，实际上这类分子通路在CRS发病可能发挥着重要作用并值得进一步深入研究。

神经功能损伤与感染⁽⁴²¹⁾和免疫系统密切相关。神经支配功能失调可能参与CRSwNP的发病机制，并可能解释嗅觉功能障碍的部分原因。Wu等发现轴突引导信号通路和神经生长因子通路蛋白表达在嗜酸性鼻息肉中显著抑制⁽⁴²²⁾。合并支气管哮喘和过敏性鼻炎的病例TRPV1表达升高在CRSwNP的发病具有一定的功能⁽²⁵⁹⁾。当局部TLR7受到15分钟刺激后，P物质从感觉神经元和人/小鼠鼻上皮细胞释放⁽⁴²³⁾，这表明感觉神经肽可作为致病原驱动的炎症反应的急性和局部调节因子，能够快速启动气道内的固有免疫防御。与对照组相比，神经营养因子3作为一种神经营养因子，与CRSwNP发病相关⁽⁴²⁴⁾。神经功能失调被认为是慢性鼻炎的一种内型，但这些机制通路同样也可能在CRS发病起到作用⁽⁴²⁵⁾。

5.2.2.4. 结论和展望

多种外源性媒介经鼻吸入并与鼻窦粘膜相互作用，这个过程自出生后就开始并伴随着病毒，细菌和真菌迅速定植。在健康个体中，粘膜可作为一种相对屏障来限制和调节环境与宿主免疫系统的相互作用，这一过程可能以多种方式使宿主受益，这些方式包括耐受的形成，重要代谢物的产生以及病原体之间的竞争抑制⁽¹³⁶⁾。在健康人群中，当屏障被突破时机体会产生特异性的且自限性的生理免疫反应，这类免疫反应以针对某一类病原体的细胞和细胞因子集合为特征。尽管体内免疫反应要复杂很多，但基本上1型免疫反应针对病毒，2型免疫反应对应寄生虫，而3型免疫反应以胞外细菌和真菌为靶点，这三类免疫反应可以消除病原体并恢复屏障完整性。关于CRS的发病，现今在用的假说是其他机制所致的屏障渗漏导致慢性炎症反应的发生，这种鼻窦的慢性炎症可以是1、2或3型免疫炎症反应单独发生，也可以是混合发生。慢性鼻窦炎的免疫反应有以下特点：1) 动态反应性和异质性，并呈现可塑性；2) 不具备自限性，常保持几个月到几年的活动状态；3) 无法将其与具体某一刺激媒介对应；4)

常与多种类型的组织重塑有关，与炎症反应模式有联系。目前尚无发现特定且具有主导作用的病原体，根据目前可用的有限证据免疫反应是多克隆性的，并以多种微生物包括鼻腔细菌的抗原为靶点^(168,172)。在一些严重的复发性CRS炎病例，自身抗原也被针对，但自身免疫的发展通常被认为是继发于慢性免疫炎症反应过程后的现象⁽³⁶⁷⁾。

关于CRS的启动机制仍有诸多疑问未解决，但大致上是由于环境压力因素、遗传易感性和共同促进屏障渗透的随机事件联合作用所致。尽管外界暴露的性质、强度及顺序在触发CRS发病有重要意义，但有证据显示特定的环境媒介很大程度上起着间接作用，因此现有的CRS动物模型并不被广泛接受。宿主的遗传变异，尤其是支配鼻窦上皮和免疫应答的遗传变异在CRS发病起着重要作用，但是鉴于CRS的发病年龄通常在40-50岁，从因果关系的角度来看环境和表观遗传作用可能占主导地位。到目前为止，很少有高质量遗传学研究关注这一点，但以成年哮喘发作作为模型，多个基因参与了哮喘的发病，每个基因通常具有相对较小的作用范围，并且大多数基因对上皮屏障和免疫反应具有功能⁽⁴²⁶⁾。囊性纤维化病伴有氯化物转运基因(chloride transport gene, CFTR)的突变是一个明显的例外，这表明儿童时期CRS发病与纯合子突变密切相关⁽⁴²⁷⁾。尽管杂合子CFTR突变在CRS发生频率低于囊性纤维化病，但它的存在仍与CRS信号有一定的关联，并在儿童时期已出现⁽⁴²⁸⁾。CFTR突变伴随着粘膜纤毛摆动受损，可能是由于外界微生物在粘膜暴露增强驱动了这一过程⁽⁴²⁹⁾。CFTR在儿童鼻窦炎发病中的重要性表明其他与粘膜屏障相关的基因同样也可能在慢性鼻窦炎的发病起着作用。

触发CRS发病的抗原识别是我们所知甚少的另一研究领域。有限的可用数据显示CRS患者的免疫系统以常见的鼻腔细菌如金黄色葡萄球菌为靶点⁽¹⁷²⁾。在过敏性鼻炎鼻膜炎，真菌同样也被免疫系统攻击。鼻腔细菌和真菌都会引发3型免疫炎症反应，即使并非以2型细胞因子谱为主，近90%西方人群CRSwNP病例以及超50%以上CRSsNP的手术病例炎症内型表现出显著的2型细胞因子谱，这表明宿主与细菌之间的相互作用并非仅受3型免疫反应所驱动^(153,342,400,430-434)。尽管导致免疫炎症反应向2型反应倾斜的原因尚不清楚，但它表明一些用于解释特异性疾病包括鼻腔微生态失调的相互关联假说也可能在2型CRS中起作用。另外，金黄色葡萄球菌通过包括超抗原在内的多种病理生理学机制能够促使免疫应答向2型免疫反应方向发展⁽¹⁷⁰⁾。一些证据还表明外界环境中的蛋白酶和宿主的抗蛋白酶在粘膜表面相互作用，这为屏障渗透设定了阈值区间并且驱动免疫反应向2型反应发展^(196,400,435)。驱动2型免疫反应的一个关键途径可能是ALOX15基因，当它发生突变后功能丧失可阻止鼻息肉形成⁽⁴³⁶⁾。该基因可编码15-脂肪氧合酶的产生，而IL-13可上调15-脂肪氧合酶的表达并促进上皮细胞表达嗜酸性粒细胞趋化因子3，从而驱动鼻息肉中的组织嗜酸性粒细胞增多⁽⁴³⁷⁾。15-脂肪氧合酶通路还参与上皮重塑和长期不成熟且渗漏的上皮屏障形成⁽⁴³⁸⁾。最后，除了具有2型免疫反应倾向性之外，严重的2型炎症反应患者可能存在治疗抵抗并具有较高复发率。从理论上讲，这可能与上皮重塑的变化有关，并且经治疗后仍持续存在^(112,400,404)。

发病前时间之长、环境暴露的复杂性以及强有力的遗传信号缺失已削弱了目前对CRS病因和发病机制的研究热情。此外，注重于处理推荐的环境媒介的治疗方法在CRS管理中并不是很成功。结果，研究热点转向了鼻窦粘膜自身的炎症机制通路即炎症反应内型，而不是在于寻找公认的病因。最近针对在这些炎症机制通路中起作用的分子的靶向生物制剂问世加速了这一转变。从理论上讲，炎症内型的强度和性质在决定可观察到的表型、临床特点、对治疗的反应、组织

中的重塑模式以及可能合并存在的肺部疾病中起着关键作用。首个大型研究尝试用组织数据来定义慢性鼻窦炎内型，这项研究对预先选择的组织生物标志物进行了改良聚类分析，这些生物标志物包括参与1型、2型和3型免疫反应的典型因子、中性粒细胞性标志物、葡萄球菌超抗原对应的IgE抗体，白蛋白、TGF- β 、IL-6和IL-1 β 。该项研究结果得出10种慢性鼻窦炎内型，其中有4种以IL-5表达阴性为特征，另6种以IL-5表达阳性为特征。在这6种IL-5阳性的内型中，有3种是以高表达IL-5为特征，并且与哮喘及鼻息肉形成有着最为紧密的联系^(153,166,439)。2型免疫反应的程度与哮喘和鼻息肉的发生存在相关性，但与CRS症状、病史和治疗反应之间的关系并没有数据证实。另一项大规模的研究尝试着仅基于1、2和3型炎症反应模式来定义CRS的内型和组织模式⁽³⁴²⁾。这3种类型炎症反应的多种可能性组合产生了8种内型，其中嗅觉障碍与2型炎症反应正相关，1型炎症反应与面部疼痛症状负相关，而脓液的存在与3型炎症反应正相关。以上研究所提供两种分类方案是确定患者个体中潜在相关和活化的精确机制通路的第一步。目前2型炎症反应在诸多CRS发病机制中的作用研究得最为确切，并可能存在亚内型，其变化范围不仅限于疾病病情程度。总体而言，CRS组织中2型炎症反应的机制通路更可能呈现为相互联系的网络，而不是一种线性过程⁽⁴⁰⁴⁾。因此，导致N-ERD表型的机制可能是一种独特的2型亚内型炎症反应，这种亚内型强化了前列腺素和白三烯活性。AFRS和SE-IgE阳性的患者可能是另一种亚内型，它与内源性多克隆IgE产生有着更为紧密的联系。那么，如果这些亚内型得到验证，就可能将对目前可用的各种2型生物制剂有不同的反应。最后，这些CRS内型分类中都有一种需要进行手术治疗的亚内型，其比例占到了10%以上，这种亚内型并没有高于对照水平的炎症标志物表达。然而，其CT和症状评分却与其他亚型相似⁽³⁴⁴⁾。尽管这类亚型的发病机制尚不清楚，但它所表现的临床症状和粘膜水肿似乎是由一种不同于经典炎症通路的机制所驱动。涉及神经肽和离子通道的神经免疫功能障碍已经被提出作为非过敏性鼻炎的内型，并且也可能在CRS的发病起作用⁽⁴²⁵⁾。

尽管自上一版EPOS指南发布以来已取得诸多成就，但是关于CRS的病因、发病机制和炎症反应机制仍存在许多问题。那么，未来需要在以下方面进行更好地认识：1)以预防为目的寻找驱动CRS发病的原因；2)以靶向治疗为目标探索病理生理炎症机制和相关内型标志物；3)探索导致炎症持续和复发的上皮屏障分子机制和组织重塑模式。

5.3. 诊断与鉴别诊断

5.3.1. 变应性鼻炎与非变应性鼻炎

上呼吸道疾病可表现为各种常见的症状，如鼻塞和流涕，使得CRS的流行病学诊断很难与仅基于症状的变应性和非变应性鼻炎相鉴别。而且如果使用鼻内镜和CT检查辅助诊断，就会发现症状表现满足CRS诊断标准的患者并不都有患

病证据。

5.3.1.1. 变应性鼻炎与非变应性鼻炎

变应性鼻炎(AR)的临床定义为接触过敏原后通过IgE介导的鼻粘膜炎症引起鼻部症状的疾病。变应性鼻炎的症状包括鼻漏(前或后)、鼻塞、鼻痒和打喷嚏。目前变应性鼻炎在流行病学研究中并没有统一的定义。以往研究问卷中使用的定义也不同。

变应性鼻炎是一种很常见的疾病⁽⁴⁴⁰⁻⁴⁴³⁾。

在荷兰一项使用GA2LEN调查问卷的研究中，基于“你有包括花粉热在内的任何鼻敏感吗？”这个问题，29%的人有变应性鼻炎。基于EPOS标准，16%的人有CRS。在此研究中，受访者受访时采集到的患疾病风险相对于他们被医生诊断的结果明显偏高，结果如下，CRS(OR 6.83)，AR(OR 2.87)，哮喘(OR 2.36)，服用止痛药后出现不良反应(OR 2.34)，伴瘙痒感的皮疹(OR 1.71)或主动吸烟(OR 1.45)。

非变应性鼻炎的患病率数据不足，为10-19%⁽⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁵⁾。据我们所知，并无文献通过对比研究评估CRS、AR和NAR症状的普遍性和严重性。

5.3.1.2. CT扫描在变应性鼻炎与CRS中的对比

在一组216名CRS患者中，体外特异性过敏原检测阳性的患者影像学上鼻窦炎症的总体发生率并没有更高⁽⁴⁴⁶⁾。此外，在单纯变应性鼻炎、单纯哮喘或变应性鼻炎合并哮喘的三组患者中，变应性鼻炎合并哮喘组患者中有58%CT扫描异常；单纯哮喘组患者中有74%CT扫描异常；单纯鼻炎组患者中有67%CT扫描异常；而对照组仅有20%CT扫描异常。在变应性鼻炎患者组中，“鼻塞者”(90%)明显比“打喷嚏者”(52%)更易出现CT扫描异常⁽⁴⁴⁷⁾。

粘膜疾病中心放射学改变可能与吸入过敏原致敏有关。此组可能代表以过敏因为主的CCAD患者亚组⁽¹⁹⁴⁾(也可见CCAD)。过敏的发病率在CRS中可能因表型而异，其与CCAD和AFRS的相关性比CRSwNP和CRSsNP更强(见5.1和8.1)。

5.3.1.3. 鉴别AR, NAR与CRS

将不同研究中的数据合成一个表格(表5.3.1.)，此表格虽不完整，却得到一幅症状普遍性和严重性显著重叠的画面。Koskinen等人⁽⁴⁴⁸⁾比较了CRSsNP与变应性鼻炎患者临床症状、内镜检查和影像学表现诊断的准确性，并做出了CRSsNP的预测模型。他们也得出结论：临床症状有明显重叠。用于检测CRSsNP组时，曲线值下的最大面积(0.93)已证实面部疼痛/胀感视觉模拟量表评分 $\geq 4/10$ 有60%的敏感性和95%的特异性($p < .001$)；窦口鼻道复合体阻塞的影像学表现有100%特异性和38%的敏感性($p < .001$)；在此项研究中，内镜检查无附加价值。

表 5.3.1 CRS、AR 和 NAR 症状的发生率及严重性(资料来自不同的研究)

症状	慢性鼻-鼻窦炎		变应性鼻炎		非变应性鼻炎	
	发病率 (%)	严重性	发病率 (%)	严重性	发病率	严重性
鼻塞	92	6.8	92 ^{\$}	2.7 [#]		5.8 [#]
鼻漏 / 流涕	80	5.8	86 ^{\$}	3.6 [#]		4.3 [#]
鼻后滴漏	80	6.0	65 ^{\$}	5.3 ^{\$}		
嗅觉丧失	84	6.8	30 [@]	0 ^{&}		
面部疼痛 / 压迫感 / 头痛	67	5		0.5 ^{&}		
鼻/ 腭痒			81 ^{\$}	6.8 ^{\$}		
眼痒	45	3.2	63 ^{\$}	2.4 [#]		2.3 [#]
打喷嚏	56	3.6	80 ^{\$}	4.2 [#]		4.0 [#]

*所有值都按 10 分制重新计算；^{\$}资料来自 Jaruvongvanich2016⁽⁸³⁵⁾；[@]资料来自 Stuck 2015⁽⁸³⁶⁾；[#]资料来自 Segboer 2018⁽⁸³⁷⁾；[&]资料来自 Koskinen⁽⁴⁴⁸⁾。空单元格：无可用资料。

5.3.1.4. 结论

AR、NAR 和 CRS 三者之间很难区分。结合症状、CT 扫描或许还需要鼻内镜检查才能找出正确的方向，但在疾病发生时仍有明显的重迭。

5.3.2. 嗅觉障碍

5.3.2.1. 症状

嗅觉损害，如同面部疼痛一样，是 CRS 的四大主要症状之一。与鼻塞和鼻漏不同，与面部疼痛类似，嗅觉损害可能不仅仅与鼻腔鼻窦疾病有关，因此其有广泛的鉴别诊断⁽⁴⁴⁹⁾。嗅觉损害作为一种症状可大致细分为嗅觉倒错(定性障碍)、嗅觉下降或嗅觉丧失(定量障碍)。患者可能出现单纯定性、单纯定量或两者兼有的问题。通过询问和测量⁽⁴⁵⁰⁾(见 5.3.5.5 一节)正确识别症状对建立正确的诊断至关重要。

5.3.2.2. 流行病学

一般人群中嗅觉障碍的发病率约为 3-5%的全部嗅觉丧失(失嗅)和 5-25%的部分嗅觉损伤(嗅觉减退)⁽⁴⁵¹⁻⁴⁵²⁾。这些

研究提供了嗅觉功能损伤有多常见而不是为什么人们会出现嗅觉功能损害的可靠数据。其中一些流行病学随访研究表明嗅觉功能改变与神经退行性疾病的进展和死亡率增加有关⁽⁴⁵³⁻⁴⁵⁴⁾。这预示了嗅觉测量的潜在生物标志物功能。

5.3.2.3. 原因和发生率

对于嗅觉障碍的患者来说，最重要的是导致嗅觉问题的原因。已经提出了多种方法来对嗅觉障碍进行分类，如：传导性与感觉神经性或外周性与中枢性。这些分类的缺点在于他们认为该疾病的定位和发病机制已知，但此观点并未得到目前该领域知识的支持。嗅觉文献同意依据推测原因对嗅觉障碍分类的建议^(449, 455-462)。表 5.3.2 列出了最常见的嗅觉障碍的原因。

表格显示出四种最常见的病因，创伤后、感染后、CRS 相关和特发性嗅觉障碍，无论是在专门的嗅觉和味觉门诊还是普通耳鼻喉科门诊，报告的发病率差别都很大。专科门诊的报告低估了 CRS 相关嗅觉障碍的发生率，而其似乎是普通 ENT 医生遇到的最常见原因。

表 5.3.2.在 CRS 中嗅觉症状的具体信息和特征及其发生情况。

定量障碍	定义 / 特征
嗅觉倒错 / troposmia	由气味源引发的不存在的 嗅觉失真 。大多发生在感染后/创伤后嗅觉障碍之后。在CRS中非常罕见。
幻嗅 / 嗅幻觉	独立于气味源之外出现的 嗅觉失真 。广泛的鉴别诊断包括感染后/创伤后,也包括肿瘤、精神疾病或特发性嗅觉障碍。在CRS中罕见但并非不可能。
定性障碍	定义 / 特征
嗅觉正常	嗅觉功能正常。
嗅觉减退	嗅觉功能下降。如果气味很强烈/很浓,就能感觉到。在CRS中非常常见。
嗅觉缺失	嗅觉功能完全丧失。即使气味很强烈也感觉不到。在严重的CRS中常见,需要广泛的鉴别诊断
嗅觉过敏	嗅觉功能提高,超过平均良好的嗅觉功能。在偏头痛、妊娠和多种化学品敏感中有主观报道,但很少能通过心理物理/客观测量得到证实。缺乏相关文献。CRS中未见报告。
特异性嗅觉缺失	选择性丧失/无法闻到某些气味,而所有其他气味都能正常感觉到。人类嗅觉受体表达变异引起的生理状态。我们都有特定的嗅觉障碍。与CRS无关。

5.3.2.4. CRS 的嗅觉功能 (障碍)

CRS 患者的嗅觉功能可以有不同程度的改变,临床症状可表现为从无嗅觉损害到嗅觉丧失。文献还表明嗅觉功能障碍的程度取决于潜在的鼻腔鼻窦疾病类型。伴鼻窦炎的 CRS 相较于其他类型的鼻腔鼻窦疾病,嗅觉损害的相关性更强且更为严重^(449, 463-467)。在 CRS 中,导致嗅觉损害的机制有两个方面:炎症和嗅裂的单纯机械性堵塞^(468, 469)。CRS 特征性的炎症也会改变嗅觉上皮细胞⁽⁴⁶⁸⁾,引起持续性的嗅觉功能损伤。嗅裂的机械性堵塞也会减低嗅觉功能⁽⁴⁶⁹⁾。在大多数伴有嗅觉损伤的 CRS 患者中,两种机制并存,单一机制引发嗅觉损害的观点是不充分的。这解释了并非所有的患者本身都能从单纯息肉切除手术中嗅觉受益,他们仍需要后续的抗炎治疗。

CRS 相关的嗅觉功能障碍有一些独特的临床特征,应在病情评估时注意,因为这些特征可能有助于明确嗅觉损害是鼻腔鼻窦还是其他原因导致的。在 CRS 相关嗅觉功能障碍中发现的第一个主要地特性是主诉嗅觉波动⁽⁴⁷⁰⁻⁴⁷³⁾。在创伤后、感染后、先天性或神经退行性疾病等病因中很难发现嗅觉波动。在 CRS 相关的嗅觉损害中第二个发现更常见,即鼻后和鼻前嗅觉功能差异⁽⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁶⁾。虽然这种差异并非一直存在,某些 CRS 患者保有良好的鼻后嗅觉功能,同时拥有完整的味觉

感受,但是他们的鼻前嗅觉减弱或丧失。最可能的解释是保留的部分鼻后嗅觉来自嗅裂。还有如果使用具有阈值和识别测试的试验进行嗅觉测试(见 5.3.5.5 一章)CRS 相关的嗅觉损害通常表现为特征性的低阈值和稳定的识别评分^(464, 477)。最后,CRS 相关的嗅觉损害表现为类固醇依赖性的逆转⁽⁴⁷⁸⁾,这是炎症相关嗅觉损害的一个明显指标。人们发现系统性类固醇可逆转的嗅觉功能障碍也是术后嗅觉转归的一个可靠预测因子^(479, 481)。

5.3.2.5. 诊断和评估

嗅觉障碍的诊断包括几步:病史至关重要,为了确定嗅觉障碍的主要原因(表 5.3.3),应在病史中寻求所有上述因素,如嗅觉障碍持续时间、伴随的鼻腔鼻窦症状、可能的波动、嗅觉倒错和嗅觉障碍发生之前的事件(如外伤或 URTI)。应尽可能做到完整地测量嗅觉功能(参见 5.3.4.5 一章)以便评估可度量的嗅觉功能,因为单纯询问病史并不能代表最终可度量的结果⁽⁴⁸²⁻⁴⁸⁴⁾。最后,必须进行详细的鼻内镜检查。如果做完这几步之后,仍然不能推定病因,在宣布这可能是一个特发性问题之前,应该进行一个短期的系统性类固醇试验和影像学检查(CT 和 MRI),以排除任何隐匿性的鼻内炎症(尤其是嗅裂)和颅内因素导致的嗅觉功能障碍。

表 5.3.3. 基于推定原因的嗅觉功能障碍最常见的原因^(449· 455-462· 473· 838· 839)以及其依据：患者的就诊地点(专科门诊或普通耳鼻喉科门诊)。

原因	发病率(嗅觉味觉专科门诊观察到的)	发病率(普通 ENT 门诊)	失真的表现(嗅觉倒错/幻嗅)
CRS 相关性(鼻腔鼻窦的)	6 - 21 %	72%	罕见
感染后(URTI)	26 - 40 %	11%	很常见
创伤后	16 - 39 %	5%	常见
特发性	14 - 22 %	6%	可变的
神经-神经退行性	1 - 2 %	n/a	可变的
先天性	4 - 10 %	1%	几乎从不
其他罕见原因(如接触有毒物质)	9 - 15 %	5%	可变的

URTI, 上呼吸道感染。

5.3.2.6. 治疗

治疗 CRS 相关的嗅觉功能障碍等同于治疗 CRS, 治疗在意见书的其他处讨论。目前的文献显示嗅觉大部分得到改善, 报告的成功率有所不同^(463· 485)。对于感染后、创伤后、神经退行性和先天性嗅觉障碍而言, 并无真正的治愈方法。然而, 嗅觉训练即有规律和有意识地暴露于各种气味中, 已经证明能显著改善嗅觉功能, 尤其是在感染后以及轻度的创伤后嗅觉功能障碍中⁽⁴⁸⁶⁾。

要点 与 EPOS 2012 相比有什么新变化
● 嗅觉障碍在普通人群中很常见
● 耳鼻喉科医生遇到的嗅觉障碍中最常见的原因与 CRS 有关
● 如果潜在的 CRS 得到治疗, CRS 相关的嗅觉障碍改善的成功率就会很高
● CRS 相关的嗅觉障碍表现出一些独特的临床特征, 应予以关注, 这些特征有助于嗅觉功能障碍的精确诊断

5.3.3. 面部疼痛

与构成 CRS 诊断的所有主要症状一样, 面部疼痛也需较进行广泛的鉴别诊断。然而, 不同于其他症状, 应该经常在鼻子以外的区域寻找面部疼痛的原因。不幸的是, 经常被初级医疗医生的判断所强化的“常识”提出面部疼痛一定是由鼻腔疾病引起的。同样地, 耳鼻喉外科医生经常会遇到因面部疼痛而转诊的患者, 但仅有少数患者诊断为 CRS⁽⁴⁸⁷⁾。因此, 对面部疼痛的各种原因有一个基本的了解是正确诊断和治疗的关键。太多的患者原以为是鼻腔鼻窦的疾病, 接受包括手术在内的治疗, 而正确的采集病史已经显示非鼻腔鼻窦疾病原因的可能性更大⁽⁴⁸⁸⁾。

5.3.3.1. CRS 中的面部疼痛

通常面部疼痛在 CRS 中症状轻微(见第 3.1 节)。对 CRSwNP 和 CRSsNP 的患者进行的小规模研究表明, 面部疼痛比对照组多(尽管对照组非常小, 每项研究少于 10 名受试者)^(489· 490)。在 CRSwNP 患者中, 16-18%患者有中至重度面部疼痛, 只有在伴有脓涕的患者中, 疼痛与鼻窦疾病之间有良好的相关性^(491· 492)。相反地, 在鼻窦腔有脓性分泌物的患者中, 只有 29%的患者有面部疼痛⁽⁴⁹³⁾。因此, 当面部疼痛为主要症状时, 建议行鼻内镜检查, 因为其有很高的阴性预测价值, 可以排除鼻源性疼痛⁽⁴⁹⁴⁾。

在有鼻内镜鼻窦手术指征的患者中, 面部疼痛的发生率较高。在 CRSwNP 患者的手术队列中, 发现大约一半患者术前有中至重度面部疼痛, 术后几周⁽⁴⁹⁵⁾长至术后 7 个月⁽⁴⁹⁶⁾面部疼痛显著改善。对 CRSsNP 或 CRSwNP 患者的混合手术队列的研究也显示手术后面部疼痛持续改善^(497· 498)。

有趣的是, 头痛/面部疼痛的发生率或严重程度似乎在 CRSwNP 和 CRSsNP 患者中存在差异。研究表明, 两组患者的总体症状评分相当, 但不伴有鼻息肉患者的头痛和面部疼痛症状评分增加, 而伴有鼻息肉的患者 CRS 的其他主要症状更为常见^(499· 500)。此外, CRSsNP 患者有更严重面部疼痛的倾向甚至可以用于鉴别变应性鼻炎患者⁽⁵⁰¹⁾。

无论是 CRSsNP 还是 CRSwNP, 面部疼痛的位置和影像学上相关鼻窦的解剖异常(如果有的话)之间均没有相关性^(502· 503)。以面部疼痛为主要症状的患者与以 CRS 其他主要症状为主的患者相比, 影像学上解剖学异常更少见⁽⁵⁰⁴⁾。此外, 在 CRSsNP 患者中, 面部疼痛评分与鼻窦 CT 解剖学异常呈负相关⁽⁵⁰⁵⁾。因此, 不建议对面部疼痛患者进行常规 CT 扫描, 因为大部分都没有发现相关⁽⁵⁰⁶⁾。在大多数患者中, 正确采集病史可以消除影像学检查的需求⁽⁵⁰⁷⁾。

综上所述, 只有在鼻内镜检查和/或影像检查中发现其他鼻部症状和相应的解剖结构异常时, 面部疼痛才应只归因于 CRS。理想情况下, 疼痛及其强度与其他鼻部症状的强度有时间关系(也可见于《国际头痛疾病分类》(ICHD)第三版, 见 <https://ichd-3.org>)。没有这些发现, 则应考虑原发性头痛综合征为面部疼痛的原因(表 5.3.4)。

表 5.3.4.最常见的引起面部疼痛的原发性头痛综合征。

三叉神经血管性头痛					紧张性头痛	面中部疼痛
	偏头痛	三叉神经痛	发作性偏头痛	丛集性头痛		
	发作性	发作性	发作性	发作性	阵发性或持续性	发作性或持续性
位置	通常为额颞部, 面部	三叉神经的某一个或多个分支分布	眼眶、眶上和/或颞部、面部	眼眶、眶上, 颞部、面部	整个头顶	在面中部疼痛中仅面中(鼻梁、鼻旁、和/或眶周)
侧别	大多为单侧	单侧	单侧	单侧	通常为双侧, 对称的	通常为双侧, 对称的
持续时间	4-72h	持续 1 秒 – 2 min	2-30min	15 min-3h	某种程度上持续存在(如为发作可持续 30 分钟-7 天)	某种程度上持续存在
性质	脉冲样(搏动、钻顶样、刺痛)	重度, 电击样、射击样、尖锐刺痛	剧痛, 烧灼感, 刺痛	剧痛、烧灼感、钻顶样、压迫性	压迫性, 紧缩性 (非搏动性).	压迫性, 紧缩性 (非搏动性).
伴发	恶心、呕吐、畏光、畏声	可能存在轻度的自主神经症状, 如同侧眼睛流泪和/或发红	同侧鼻塞、流涕、流泪、结膜充血、眼睑水肿、面部出汗、缩瞳或上睑下垂、躁动或坐立不安感中的一种或几种	同侧鼻塞、流涕、流泪、结膜充血、眼睑水肿、面部出汗、缩瞳或上睑下垂、躁动或坐立不安感中的一种或几种		弯腰时感觉过敏的主诉增多 鼻塞感
其他	前驱状态, 先兆	触摸三叉神经分布区内的可诱发发作。可能伴随中等强度的持续疼痛	罕见疾病, 男性多发。频繁发作(>每天 5 次); 也存在慢性型; 吡喹美辛治疗绝对有效。	罕见疾病, 男性多发。大多数可持续数周至数月。		通常情况下过度使用止痛药无明显效果; 如果进行鼻部手术, 通常症状只能缓解数月

关于神经病和面部疼痛综合征的完整概述, 请参见:<https://ichd-3.org>; 在这个列表中, 面中部疼痛已经被确定为一种临床疾病, 但是作为一种单独的头痛综合征还未得到认可。

5.3.3.2. 原发性头痛综合征中的鼻部症状

不幸的是, 患有原发性头痛综合征的患者也会有鼻部症状。在一篇回顾性图表综述中, 病例中的大多数患者有鼻塞、流涕和打喷嚏等症状⁽⁵⁰⁸⁾。与健康对照组相比, 伴有面中部疼痛或 CRS 的患者 SNOT 评分均有所增高^(508·509)。然而, 亚区的类型不同。CRS 患者在鼻区评分较高, 而面中部疼痛患者在耳/面区(包括面部疼痛)评分较高⁽⁵¹⁰⁾。因此, 耳/面区与鼻区得分之比> 0.66 是一个很强的 CRS 负预测因子⁽⁵¹¹⁾。

5.3.3.3. 药物过度使用性头痛

患有原发性头痛综合征的患者有越来越频繁地使用止痛药的倾向。这可能会引发一种伴随的头痛, 称为药物过度使用性头痛(MOH)。根据 ICHD 诊断标准, 原发性头痛综合征患者每月用药超过 10 或 15 天(取决于所使用药物种类), 连续用药超过 3 个月, 每月发病时间大于等于 15 天。关于这种头痛的更详细的信息可以在 Diener 等人最近的一篇综述中找到⁽⁵¹²⁾。本章节的相关性在于, 因头痛或面部疼痛以

鼻窦疾病被转诊的患者, 除了可能为原发性头痛综合征外, 还可能患有 MOH。

5.3.3.4. 实际应用

当患者主诉面部疼痛时:

正确采集病史, 包括:

- 是否伴有 (其他) 鼻部症状
- 疼痛与鼻部症状之间有无关联
- 药物使用情况(尤其是止痛药)
- CRS 以外的其他鼻部疾病(例如, 变应性鼻炎)
- 面部疼痛/头痛对既往的鼻部治疗如鼻腔局部和口服皮质类固醇、抗生素和/或手术反应
- 行鼻内镜检查, 排除 CRS 或其他鼻源性病因引起的面部疼痛

- 仅在有任何疑问时使用 CT 检查。

如果认为 CRS 可以解释面部疼痛：

- 首先进行药物治疗
- 明确疼痛是否与 CRS 的其他症状和体征同时得到改善
- 如果可同时改善，当单纯药物治疗无法控制疾病时，手术可能会有帮助
- 如果不能，需重新考虑诊断或者至少考虑有合并原发性头痛综合征或 MOH。

如果面部疼痛不太可能是由 CRS(或任何其他鼻部疾病)引起的：

- 为患者提供除鼻窦之外的专业咨询
- 尝试根据表 5.3.4 中的特征进一步明确疼痛。一般来说，慢性压迫感和钝痛提示紧张型头痛，而间歇性疼痛提示血管型头痛
- 主治医师/鼻科医生自行决定如何治疗。
- 目前的文献建议（尝试性）使用阿米替林和/或曲坦类药物进行治疗⁽⁵¹³⁻⁵¹⁶⁾，而其他学者则报导通过提供基于联合用药的方法取得了成功⁽⁵¹⁷⁾。

治疗原发性头痛综合征具有挑战性，可能需要多种药物治疗的方案才能成功。例如，在一个面中部疼痛患者的小样本回顾性队列中，18 个月内有 50% 的患者治疗成功。大多数患者使用联合药物治疗⁽⁵¹⁸⁾。因此，当一线治疗(如阿米替林)失败时，建议咨询专门治疗神经病、头痛和面部疼痛的专业的神经科医生。

要点 与 2012 年 EPOS 相比有什么新变化
● 许多研究进一步探讨了面部疼痛和 CRS 之间的关系，表明 CRS 很少引起单纯面部疼痛。
● 疾病特异性的调查问卷，如 SNOT-22，的亚区类型，有助于区分鼻腔鼻窦疾病和其他原因引起的面部疼痛。
● 面部疼痛的位置和影像学上的解剖异常无关。
● 为面部疼痛患者提供可实际应用的方法。
● 无其他鼻部不适或解剖异常的面部疼痛不应(首选)手术治疗。

5.3.4. 诊断与鉴别诊断

5.3.4.1. 患者本身因素

与所有难治性 CRS 患者一样，有必要对患者的免疫系统进行评估(另见 8.2)。基本检测包括嗜酸性粒细胞在内的全血细胞计数、常见气道过敏原特异性 IgE 和血清 IgE。如果患者的病史提示频繁感染，必须考虑免疫缺陷，且相对于健康人群，免疫缺陷在 CRS 加重的患者中更常见，依据最近的综述，在复发性急性发作的 CRS 中免疫缺陷的比例高达 11%⁽⁴⁶⁾。如果鼻窦的解剖结构存在问题，应考虑采取修正性手术。

5.3.4.2. 病毒激发

床旁病毒检测可用，现在已经开始应用于临床。目前正在评估这些检测对抗生素处方和气道疾病加重的临床结局的影响⁽⁵¹⁹⁾。现在对病毒检测在 CRS 加重诊断中的作用形成观点还为时过早，但它们可能在未来发挥作用。

5.3.4.3. 细菌激发

鼻拭子后续培养通常是无定论的。但是，如果培养结果阳性，可进行针对性的抗生素治疗。重复的阳性结果也能提供有用信息，可能提示与有荚膜的微生物如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌相关的抗体缺乏⁽⁵²⁰⁾。

5.3.4.4. 生物标志物

目前还没有找到用于诊断 CRS 急性加重的独特生物标志物。在急性鼻-鼻窦炎中，床旁 CRP 或 ESR 的价值有限⁽⁵²¹⁾。

5.3.4.5. 鉴别诊断

复发性或周期性疾病如偏头痛，更有可能被误认为是 AECRS。许多偏头痛患者有鼻塞、鼻漏、脸颊和前额胀满感等鼻部症状，很容易被误认为 AECRS⁽⁵²²⁾。变应性鼻炎或非变应性鼻炎的发作也很容易被误认为是 AECRS，充分了解患者的气道病史和包括过敏源检测在内的免疫系统情况有助于同该疾病的鉴别。

其他的可能性与难治性 CRS 的鉴别诊断相似，包括：牙源性感染、GORD、囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、血管炎和结节病。

复发性或周期性疾病更有可能被误认为是 AECRS，如偏头痛。

5.3.5. 诊断工具

本章讨论了与 CRS 最相关的诊断工具。关于鼻科诊断工具的更广泛的讨论，请参考欧洲意见书中的鼻科诊断工具(450)。

5.3.5.1. 鼻-鼻窦炎的影像诊断

5.3.5.1.1. 基本原理

影像用于评估：

证实临床症状和鼻内镜检查结果

解剖和解剖学变异

病理学

诊断

程度^(523, 524)

5.3.5.1.1. 检验

对诊断鼻-鼻窦炎的不同成像方式(常规 X 线、计算机断层扫描(CT)、锥束 CT 和磁共振成像(MRI))进行评估⁽⁵²⁵⁾, 总体而言, CT 扫描在鼻部疾病的放射学评估中, 特别是在在 CRS 中, 依然是金标准⁽⁵²⁶⁻⁵²⁸⁾。2005 年的 EPOS 是第一个推荐使用鼻窦 CT 和/或内镜检查来证实仅依靠症状诊断的慢性鼻-鼻窦炎的指南⁽⁵²⁹⁾。

然而, 急性鼻-鼻窦炎的诊断基于临床, 除非患者已经治疗但病情无好转, 否则不建议行 CT 检查⁽¹⁾, 或者可疑出现并发症, 此时应当使用 CT 增强或 MRI(如果没有禁忌症)⁽⁵³⁰⁾。可是西班牙最近的一项研究表明, 在此种背景下, CT 仍然被过度使用⁽⁵³¹⁾。如果可疑肿瘤或侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎, 或嗅觉丧失需进一步检查时, 也应使用 MRI 和 CT 增强^(525, 526, 532)。

从 EPOS2020 指导小组的回应来看, 尚不明确是否有必要对症状高度提示 CRS 的患者, 无论其内镜检查粘膜是否异常, 在耳鼻喉科/二级医疗初次就诊时进行鼻窦 CT 检查(图 5.3.1., 5.3.2.)。

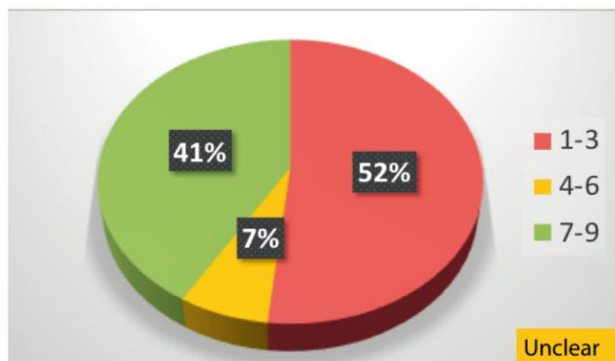


图 5.3.1. 德尔菲法: 有必要对症状高度提示 CRS 且内镜检查粘膜异常的患者在耳鼻喉科 / 二级医疗初次就诊时进行鼻窦 CT 检查么?

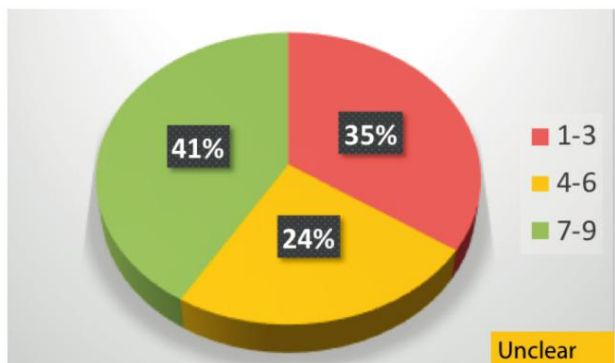


图 5.3.2. 德尔菲法: 有必要对症状高度提示 CRS 而内镜检查粘膜正常的患者在耳鼻喉科 / 二级医疗初次就诊时进行鼻窦 CT 检查么?

然而, EPOS2020 指导小组中的大部分学者认为, 有必要对在二级医疗中经过适当的药物或手术治疗后失败, 症状持续且鼻内镜检查异常的患者行 CT 检查(图 5.3.3.)。

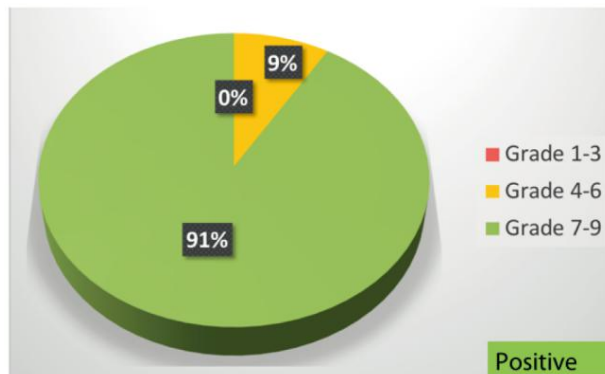


图 5.3.3. 德尔菲法: 有必要对在二级医疗经过适当的药物或手术治疗后失败伴有持续性症状且内镜检查粘膜异常的 CRS 进行鼻窦 CT 检查么?

为了半定量 CT 上可观察到改变, 已经多次尝试使用不同复杂程度的评分和分级系统。其中最常用的是 Lund-Mackay 系统, 该系统基于上颌窦、前组和后组筛窦、额窦和蝶窦的阴影程度(0-无; 1-部分; 2-完全)和 OMC (0 或 2)给出最高分 24 或 12/边⁽⁵³³⁾。该评分系统已经在一些研究中验证^(534, 535)。虽然已经提出了 LMS 的改良方案, 但其在与症状严重程度评分或 HRQOL 受损的相关性方面无显著改善⁽⁵³⁶⁻⁵³⁸⁾。

对于在二级医疗经过适当的药物或手术治疗后失败, 症状持续且鼻内镜检查异常的 CRS 患者, EPOS2020 指导小组认为总 Lund-Mackay 评分 0 分与临床不相关, 2 个鼻窦粘膜增厚导致的 1 或 2 分与临床的相关性不明确, 1 个鼻窦完全阻塞导致的 2 分或 3 分及 3 分以上, 无论是单侧还是双侧, 均与临床相关(图 5.3.4. - 5.3.10.)。

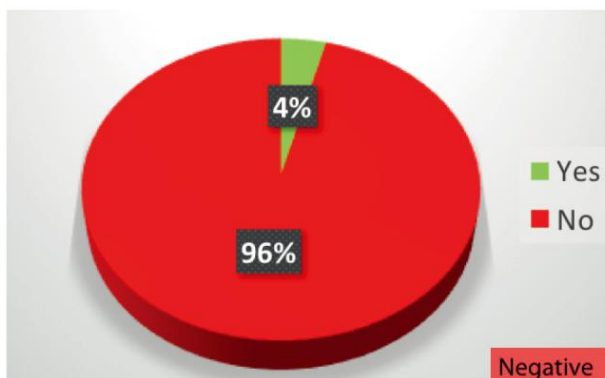


图 5.3.4. 德尔菲法: 在 CRS 的总 Lund-Mackay 评分为 0 的情况下, 你认为总 Lund-Mackay 评分与临床相关性是多少?

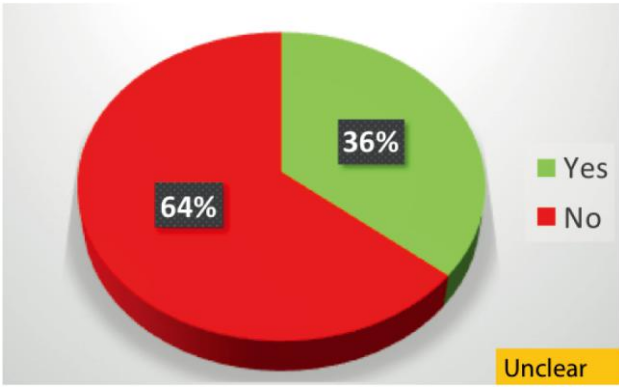


图 5.3.5. 德尔菲:在 CRS 的总 LM 评分为 1 的情况下,你认为总 LM 评分与临床相关性是多少?

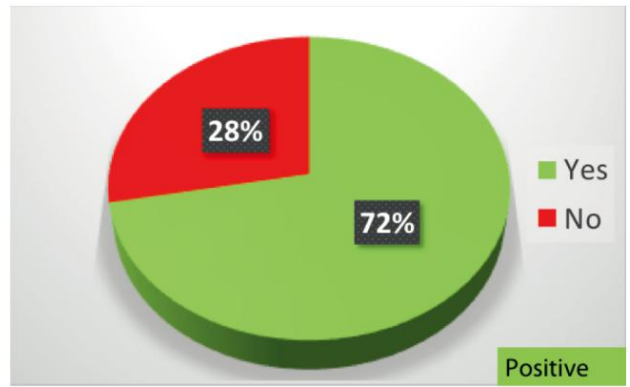


图 5.3.8. 德尔菲:在鼻窦单侧或双侧多发受累或 CRS 的总 LM 评分为 3 的情况下,你认为总 LM 评分与临床相关性是多少?

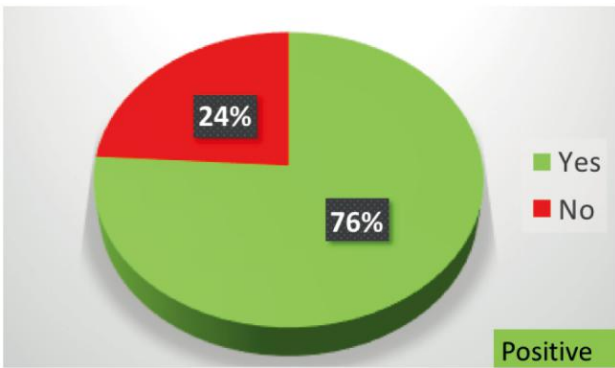


图 5.3.6. 德尔菲:在 1 个鼻窦完全阻塞 CRS 的总 LM 评分为 2 的情况下,你认为总 LM 评分与临床相关性是多少?

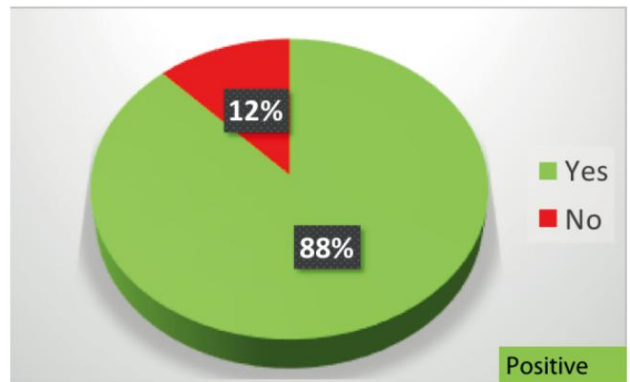


图 5.3.9. 德尔菲:在鼻窦单侧或双侧多发受累或 CRS 的总 LM 评分为 4 的情况下,你认为总 LM 评分与临床相关性是多少?

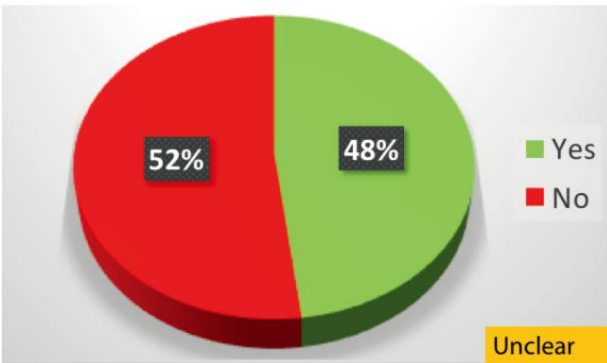


图 5.3.7. 德尔菲:在 2 个鼻窦粘膜增厚 CRS 的总 LM 评分为 2 的情况下,你认为总 LM 评分与临床相关性是多少?

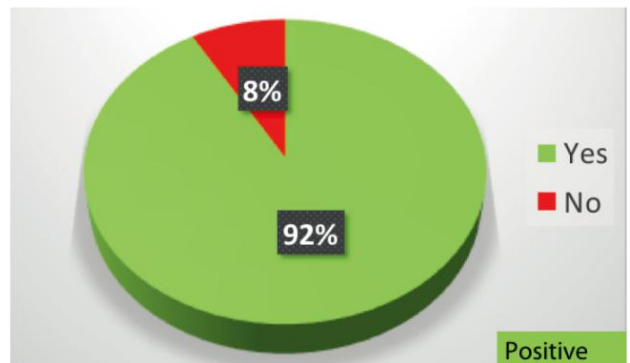


图 5.3.10. 德尔菲:在鼻窦单侧或双侧多发受累或 CRS 的总 LM 评分为 5 的情况下,你认为总 LM 评分与临床相关性是多少?

当决定这些改变是否与临床相关时, EPOS2020 指导小组认为以下因素的重要性尚不明确:

- 粘膜增厚的程度
- 受累鼻窦的数量
- 窦口鼻道复合体的状态

然而，大多数人认为任何鼻窦表现为完全阴影即为与临床相关(图 5.3.11., 5.3.12., 5.3.13., 5.3.14.)。

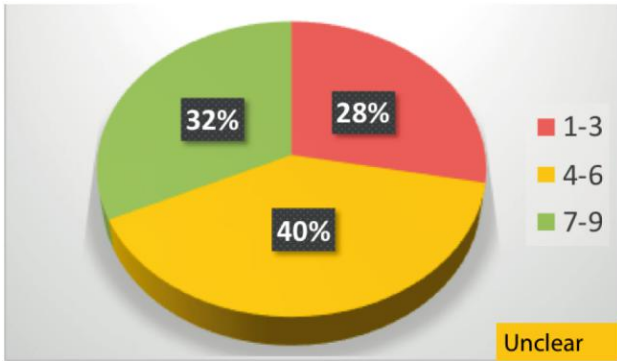


图 5.3.11.德尔菲:当决定这些改变是否与临床相关时,以下因素: 粘膜增厚的程度在你的决定中有多重要?

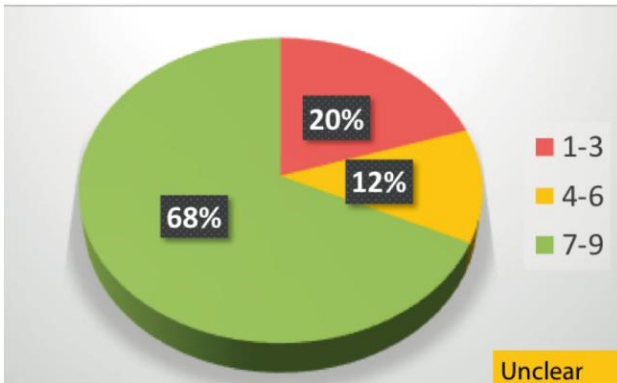


图 5.3.12.德尔菲:当决定这些改变是否与临床相关时,以下因素: 鼻窦受累的数量在你的决定中有多重要?

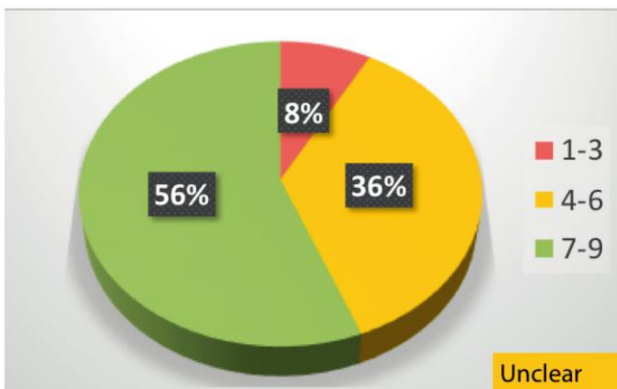


图 5.3.13.德尔菲:当决定这些改变是否与临床相关时,以下因素: 窦口鼻道复合体的状态在你的决定中有多重要?

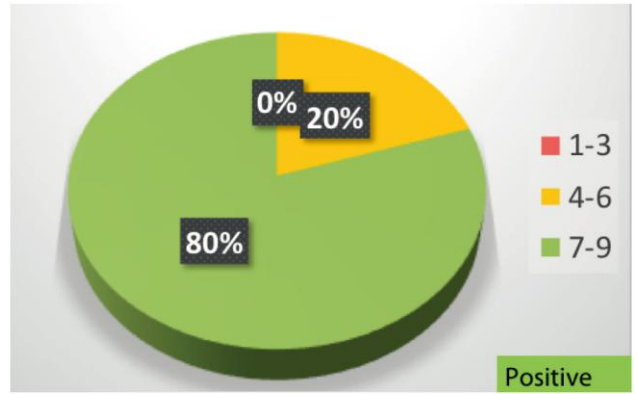


图 5.3.14.德尔菲:当决定这些改变是否与临床相关时,以下因素: 任一鼻窦完全阴影的表现你的决定中有多重要?

出于二级医疗/耳鼻喉科药物和手术治疗的目的, EPOS020 指导小组认可使用此前六个月以内的鼻窦 CT。是否认可使用 6 个月以上至 3 年内 CT 扫描尚不明确, 但出于 CRS 药物治疗的目的, 不认可 3 年以上的扫描(图 5.3.15.-5.3.24.)。

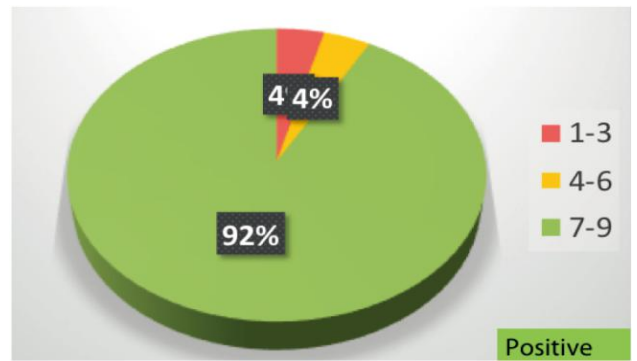


图 5.3.15.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科药物治疗的目的, 是否认可使用此前 3 个月内所行的 CT。

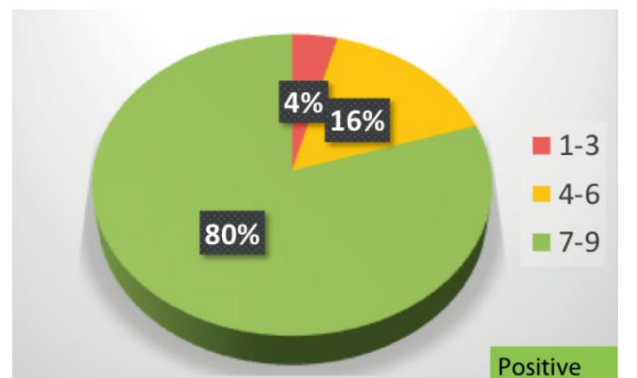


图 5.3.16.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科药物治疗的目的, 是否认可使用此前 3-6 个月内所行的 CT。

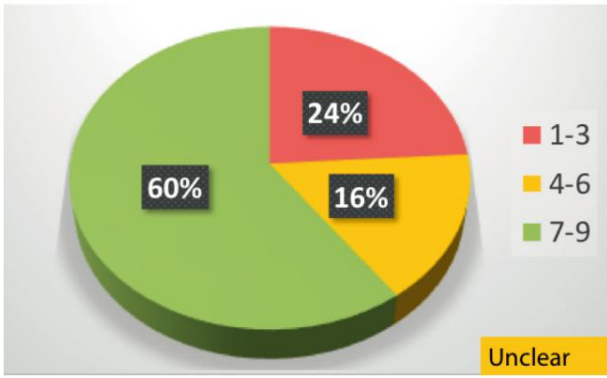


图 5.3.17.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科药物治疗的目的,是否认可使用此前 6-12 个月内所行的 CT。

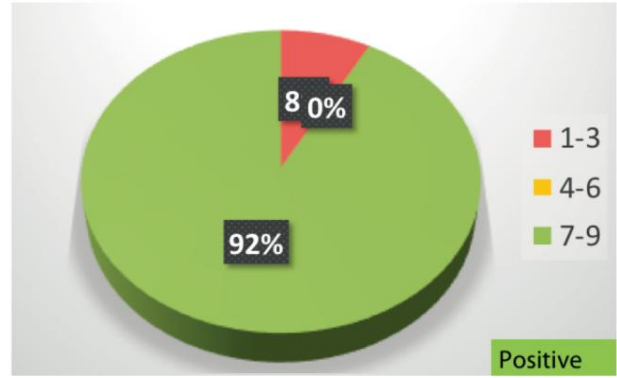


图 5.3.20.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科手术治疗的目的,是否认可使用此前 3 个月内所行的 CT。

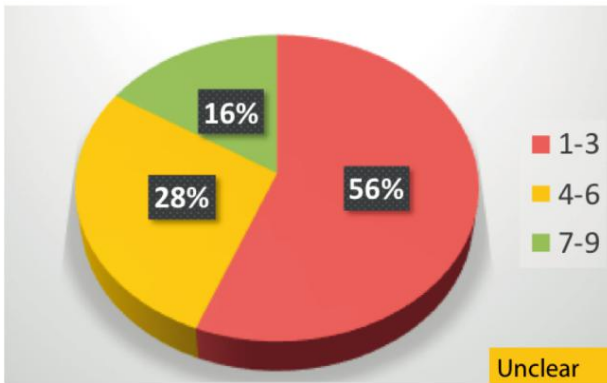


图 5.3.18.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科药物治疗的目的,是否认可使用此前 1-3 年内所行的 CT。

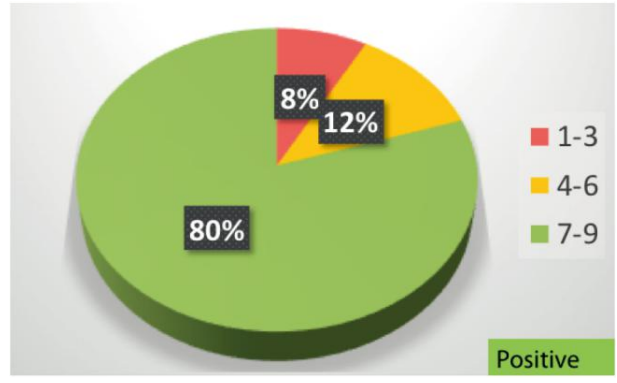


图 5.3.21.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科手术治疗的目的,是否认可使用此前 3-6 个月内所行的 CT。

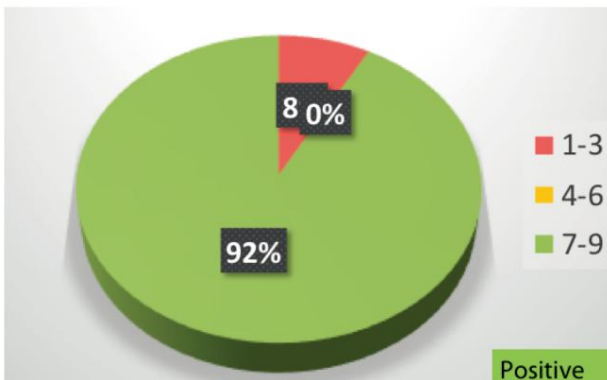


图 5.3.19.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科药物治疗的目的,是否认可使用此前 3 年以上时间所行的 CT。

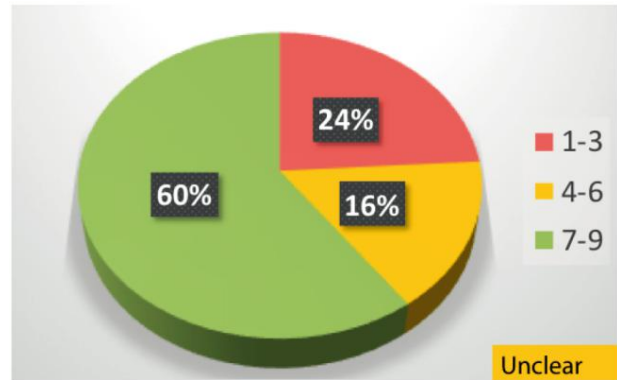


图 5.3.22.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科手术治疗的目的,是否认可使用此前 6-12 个月内所行的 CT。

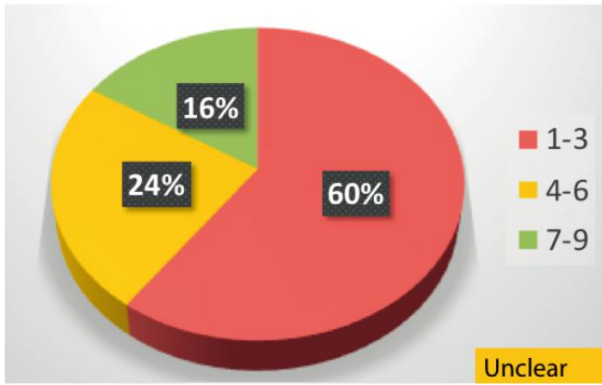


图 5.3.23.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科手术治疗的目的,是否认可使用此前 1-3 年内所行的 CT。

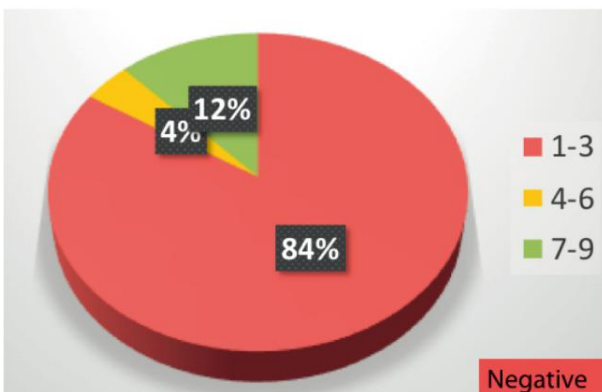


图 5.3.24.德尔菲:出于二级医疗/耳鼻喉科手术治疗的目的,是否认可使用此前 3 年以上时间所行的 CT。

扫描的方式和时间会影响结果⁽⁴⁵⁰⁾。病毒性感冒后 CT 可观察到显著的炎症改变,这些改变可以持续数周⁽⁵³⁹⁻⁵⁴⁰⁾,这可能说明了为什么有较高比例的正常无症状成人 CT 有轻度粘膜增厚的原因(~18%)^(10, 541)。因此,成人的“正常”Lund-Mackay 评分(LMS)为 4.26 (95%置信区间,3.43 至 5.10)⁽⁵⁴²⁾,儿童为 2.81 (95%置信区间,2.40 至 3.22),只有 19.3% 的评分为 0⁽⁵⁴³⁾。LMS 也可应用于 MRI, LMS 评分结果似乎没有过度的炎症性疾病⁽⁵⁴⁴⁾。

CRS 研究显示,将症状与 CT 和内镜检查发现进行比较,CT 和内镜检查相关性好,而症状和 CT 没有相关性。当比较 CRS 患者内镜检查和 CT 分期的一致性时,阳性结果的相关性为 65%,阴性结果的相关性为 71%⁽⁵⁴⁵⁾。但是,可能有超过 40%符合症状诊断的 CRS 患者 CT 和内镜检查结果均正常^(9, 10)。利用精心设计的标准,设立一个无 CRS 的对照组,将 CT 评分与炎症的组织病理学分级进行比较,测试 CT 在 CRS 诊断中的准确性⁽⁵⁴³⁾。通过使用 ROC 方法,发现应用大于 2 的 CRS 的 LMS 评分临界值时,CT 的灵敏度为 94%,特异性为 41%。如果应用“正常”LMS 评分值(即>4),特异性增加到 59%。在儿童鼻-鼻窦炎中使用相同的方法,采用大于等于 5 的 LMS 来预示疾病的真实情况,CT 敏感性为 86%,

特异性为 85%⁽⁵⁴⁶⁾。因此,小于等于 2 的 LMS 具有极好的阴性预测值,而大于等于 5 的 LMS 具有极好的阳性预测值,可强有力地预示疾病的真实情况。

在一个小样本 CRS 患者中,CT 分期与基于患者问卷的评分在 CRSwNP 的亚组患者中存在弱但重要的相关性,而在作为整体的 CRS 患者组中并不相关⁽⁵⁴⁷⁾。在一项由 271 名 CRS 患者组成的类似研究中,将 SNOT-22 和 VAS 与 LMS CT 评分进行比较,发现 SNOT-22 总评分与 LMS 在 CRSsNP 或总体 CRS 中无相关⁽⁵⁰⁵⁾。但是, LMS 与 VAS 和 SNOT-22 在 CRSwNP 患者中又显示出一些独立的相关($p < 0.001$)。尤其是在 CRSwNP 中,CT 上的炎症表现与面部疼痛之间没有相关性^(504, 505)。在 CRSsNP 中, SNOT-22 面部疼痛评分越高, LMS 越低($p = 0.022$)。与 CT 评分显著相关的唯一症状是嗅觉^(465, 548)。另外,发现 CT 评分与 CRS 鼻窦粘膜样本组织病理学分析中炎症的分期显著相关,在 CRSsNP 中最为明显^(549, 550)。

与 CT 相比,鼻窦平片敏感性和特异性较差,因此即使平片辐射低也不能证明其使用的合理性。上颌鼻窦的 CT 扫描与鼻窦平片有情理之中的相关性(78%),但在鼻窦中相关性仅为 52%⁽⁵⁵¹⁾,且 CT 的性能优于超声⁽⁵²¹⁾。然而,与细菌学阳性的鼻窦穿刺相比,CT 不能确认急性细菌性鼻窦炎^(552, 553)。

CT 在显示鼻腔鼻窦区域“异常”方面也非常敏感。CT 可以观察到广泛的解剖变异,这些变异通常与疾病的发展无关^(541, 554),但其对于手术“安全”却是非常重要的,如存在蝶上筛房⁽⁵⁵⁵⁾。现代 CT 的高分辨率和精细的三维重建技术的使用极大地提高了我们对复杂解剖结构的认识,尤其是在额隐窝区域,并引发国际上努力在该区域达成一致的分类^(523, 524)。因此,在大多数国家,鼻窦手术必须进行术前 CT 检查,CT 可以通过导航系统和其他技术如 CT 和 MRI 融合在手术室使用^(556, 557)以更好地提供解剖路线图。

虽然 CT 是诊断鼻-鼻窦炎的主要方法,但疾病的范围不一定等同于预后^(527, 534)。在一项针对接受手术治疗的 CRS 伴有鼻息肉(CRSwNP)和不伴息肉(CRSsNP)患者的多中心前瞻性研究中, LMS 与 1840 CT 扫描中一系列参数相关⁽⁵⁵⁸⁾。同预期一样,研究表明 LMS 评分越高,息肉分级越高,手术范围越广。LMS 评分还与症状减轻(coeff = 0.24, $p = 0.02$)、并发症发生率(比值比(OR) 1.08, 95%可信区间(CI) 1.06-1.1)和修正手术率(OR 1.03, 95%可信区间 1.001-1.06)相关,但与 SNOT-22 评分无相关性。在另一个大型多中心的难治性 CRS 患者队列中,低分级的 LMS 患者与高分级的 LMS 患者在内镜鼻窦手术后均没有显示任何改善,且两者改善水平没有显著差异⁽⁵⁵⁹⁾。相比之下,最近的一项研究显示,665 例药物难治性慢性鼻窦炎患者的术前 LMS 与术前 SNOT-22 中的鼻外症状和鼻内症状严重程度显著相关,并且 LMS 是术后生活质量(QOL)的一个指标⁽⁵⁶⁰⁾。LMS 测量的是与“主观”症状评分不同的方面,因为它与疾病严重程度、手术性质和结果的其他标志物有很好的相关性。LMS 的主要价值在于诊断、确定疾病的严重程度以及为研究提供纳入标准。

炎症的类型也很重要。粘膜疾病中心放射学改变可能与吸入性变应原致敏有关,即所谓的“黑晕”征⁽¹⁹⁴⁾。由所有副鼻

窦中心区局限性改变所定义的放射学特征与过敏状态相关，预测特异性的特异性为 90.82%，73.53%阳性预测值，阳性似然比为 2.16，诊断性 OR 值为 4.59。

其他影像学特征，如 CRS 的新骨生成程度，可能对预后具有重要意义⁽⁵⁶¹⁻⁵⁶³⁾。已经开发了基于鼻窦 CT 上骨质厚度评估预后的评分系统(Kennedy 骨炎评分:0-3⁽⁵⁶⁴⁾；全骨炎评分系统:0-5)⁽⁵⁶⁵⁾。

在 CRS 中，虽然 CT 成像是主要的检查方式，但并不推荐常规使用，除非患者经过适当的药物治疗仍然失败⁽¹⁵⁶⁶⁾且治疗期间无急性发作。

应该注意的是，其他研究表明，早期 CT 扫描可能比长期抗生素经验治疗更具成本效益，且更为患者所接受⁽⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁹⁾。对鼻炎或非典型面部疼痛的患者尤为适合^(504, 570, 571)，并且可通过低辐射模式和/或锥形束使其更方便使用。

到目前为止，因为额外放射暴露的伦理问题，CT 还未用做评估治疗结果的测量工具，但是多探测器 CT (MDCT) 扫描仪的技术和处理能力在不断发展，并且一直在努力通过缩短扫描时间和使用后处理技术在降低辐射剂量的同时保持图像质量^(572, 573)。锥束 CT (CBCT)，历史上用于牙科成像，也用于鼻腔鼻窦成像，形成高分辨率图像，但扫描时间越长，越容易受运动伪影的影响。且软组织分辨率差，这可能是一大缺点，导致一些病理细节的缺失，如鼻腔鼻窦真菌病中的高密度影⁽⁵⁷⁴⁾。

然而，使用低放射剂量模式的多层螺旋 CT (MSCT) 已经显著降低了电离辐射，将辐射剂量降低到 0.07mSv，比标准模式低 10 倍⁽⁵⁷⁵⁾。已证明低剂量模式能显著缩短该过程的持续时间而不影响解剖精确性⁽⁵⁷⁵⁾，使其作为治疗研究中的客观结果指标越来越有吸引力^(576, 577)。

5.3.5.2. 与健康相关的生活质量测量 (HRQOL)

5.3.5.2.1. 基本原理

患者报告结果测量(PROMs)是根据定义的方法开发和验证的问卷或工具，旨在量化疾病严重程度对患者生活质量影响的主观感受。其可以是疾病特异性的，也可以反映总体 QOL。PROMs 虽不以作为诊断工具为目的，但其通常会区分出有问题的疾病和没有问题的疾病，而且已经定义出许多“正常”人群评分。但是，最好通过对其进行作重复测量，用来检测随着时间的推移 HRQOL 的变化，或药物或手术干预后反应的变化。

早期关于鼻窦手术的报导还是主要集中在临床医生评定的指标上，如内镜检查或放射学评分。自 90 年代中期以来，已经越来越重视使用症状评分和 PROMS。他们反映出治疗的主要目的是改善患者的总体健康状况和生活质量。已证实 CRS 相关的生活质量能推动患者针对治疗选择和可预测的术后结果作出决策。

5.3.5.2.2. 检验

测量与健康相关的生活质量 (HR-QOL) 的工具通常分为普适性 HR-QOL 工具和疾病特异性工具。

普适性问卷旨在测量处于所有健康状况下的人群的身体、心理和社会功能区域。这些工具可用于比较健康和患病的受试者，也可用于评估与其他疾病患者相比之下不同疾病对患者总体健康状况的影响⁽⁵⁷⁸⁾，其也可用于测量 CRS 患者的 QOL^(36, 579-582)。EQ-5D 对不断变化的 CRS 症状反应良好⁽⁵⁸³⁾。

疾病特异性的工具可能由受特定疾病影响的总体健康状况中的不同区域组成，也可以测量疾病特异性症状的严重程度。当询问患者所经历的与疾病相关的问题时，这些工具用来确定最常见的症状或损害。这些工具可以测量损害的严重程度和频率。疾病特异性的问卷似乎比普通性的 PROMs 能更好地区分有病和无病，更好地评估特定疾病范围内的损害及其相互作用，从而使它们与临床实践更相关。但是它们对其他疾病没有什么价值。

5.3.5.2.3. ARS 中 HRQOL 的测量

很少有研究评估 ARS 中的 HRQOL，而且在 ARS 中缺乏有效的 HRQOL 测量方法，也许这反映出 ARS 的自限性和持续时间相对较短。由 RSOM-31 问卷衍生出的 SNOT-16⁽⁵⁸⁴⁾最初是为 CRS 患者开发的，现已证实可用于初级医疗的 ARS 患者。已经显示出其具有高度的内部一致性和对变化的敏感性，平均项目得分在 0-3 之间，MCID 为 0.5。

ARS 的治疗试验报告的结果多变，但通常表现为“治愈”率(可描述为症状完全消失，未另外定义)或报告面部疼痛、鼻塞、鼻溢、鼻后滴漏或头痛的单个症状评分。报告结果的异质性使其无法行 meta 分析。ARS 没有核心指标集。EPOS2020 指导小组尚不明确 QOL 工具对急性鼻-鼻窦炎 (ARS) 的治疗是否重要(图 5.3.25)。

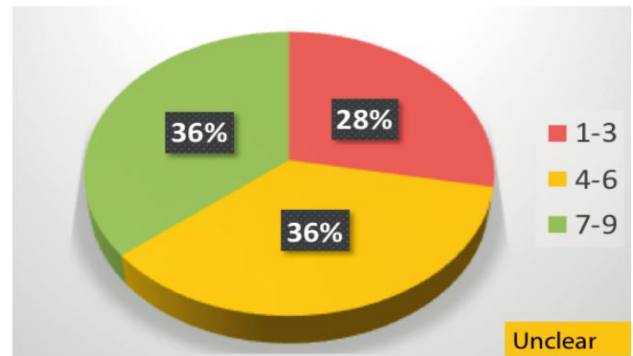


图 5.3.25. 德尔菲法：QOL 工具对 ARS 的治疗重要吗？

对于 ARS 中普适性的健康相关的生活质量工具，EPOS2020 指导小组尝试了种种可能。其中 SF36 最受欢迎，但是也推荐使用 SF12(图 5.3.26)。

SF-36	9 (36%)
SF12	5 (20%)
I don't use one	5 (20%)
EuroQOL	2 (8%) + 1 (4%) in a research setting only
A short one (e.g.NOSE)	1 (4%)
SF-36 or SF-12 (generic not general)	1 (4%)
I don't see ARS patients	1 (4%)
SNOT-16	1 (4%)
VAS	1 (4%)
EVA	1 (4%)

图 5.3.26. 德尔菲法：如果你要在 ARS 中使用一个普适性的健康相关生活质量工具，你会选择哪一个？

在 ARS 中使用特异性的鼻科健康相关生活质量工具时，EPOS2020 指导小组中大多数成员建议 SNOT22(图 5.3.27)。

SNOT-22	12 (48%)
SNOT20	3 (6%)
I don't use	3 (6%)
NOSE	1 (4%)
I don't see ARS patients	1 (4%)
EVA	1 (4%)
SNOT unspecified	1 (4%)

图 5.3.27.德尔菲法：如果你要在 ARS 中使用一个特异性的健康相关生活质量工具，你会选择哪一个？（不是所有参与者都回答了问题）

5.3.5.2.4. CRS 中 HRQOL 的测量

慢性鼻-鼻窦炎(CRS)对 HRQOL 有显著影响，除了鼻部症状外，还可能影响 HRQOL 的不同领域，如疲劳、睡眠质量、疼痛和情绪障碍(如焦虑和抑郁、生产力和社会功能)。

在过去的几十年里，已经开发了许多 HRQOL 评估工具。表 5.3.5 总结了最常用的 PROMs 的主要特征。

表 5.3.5. 经验证的 CRS 患者自报结局量表的特征

QoL 量表	开发时间	类型	验证研究中的患者数量	问题数量	区域数量	评分等级	评估区域	完成时间(分钟)	MCID
CSS	1995	HRQoL	104	6	2	0-100	CRS 症状; 药物使用情况	5	9.75
RSOM-31	1995	HRQoL	142	31	7	0-155	鼻; 眼; 耳; 睡眠; 总体状况; 情感上的; 功能上的	15	
RSDI	1997	HRQoL	87	30	3	0-120	身体上的; 功能上的; 情感上的	5-10	10.35
SNOT-16	1999	HRQoL	47	16	0	0-48	NA	5	
SNOT-20	2002	HRQoL	102	20	0	0-100	NA	5	16.0
RSI	2003	Symptom score	322	20	3	0-100	CRS 症状; 药物使用情况; 工作和社交	5	
鼻相关的 QoL	2005	HRQoL	49	17	3	0-100	症状严重程度; 烦恼; 影响范围	7	3.8-6.1
RSTF	2007	症状评分	201	14	0	0-140	NA	3	
SNOT-22	2009	HRQoL	2803	22	0	0-110	鼻; 鼻外; 耳/面部; 社会心理学上的; 睡眠	7	8.9
SNQ	2009	鼻窦炎筛查	59	5	0	0-35	NA	<2	
DyNa-Chron	2012	HRQoL	759	78	6	0-780	鼻塞; 前鼻漏; 后鼻漏; 嗅觉障碍; 面部疼痛; 咳嗽	15	
QOD	2012	HRQoL	102	25	3	0-57	消极条目; 积极条目; 社交条目	7-10	2.6 – 8.6
DSS	2013	HRQoL	48	6	2	0-32	症状; HRQoL	<2	
EQ-5D	2015	普适性 QoL/健康状态效用	350	15	5	0-100	流动性; 自我医疗; 正常活动; 疼痛/不适; 焦虑/抑郁	<2	
SCT	2015	CRS 特异性对照	50	4	3	0-16	症状; 生产力; 急救药物使用		

慢性鼻窦炎量表(CSS)⁽⁵⁸⁵⁾评估基于特异性症状的 6 个条目的持续时间和严重程度，主要与鼻窦炎的疼痛和药物使用有关。鼻-鼻窦炎残疾指数(RSDI)⁽⁵⁸⁶⁾是一个类似的 HRQOL 工具，分 3 个区域，共 30 个问题，还包括一些普适性问题。1995 年⁽⁵⁸⁷⁾开发的鼻-鼻窦炎结局量表(RSOM-31)是一个评估 HRQOL 问卷，分 7 个区域，共 31 个问题。RSOM-31 在 2002 年简化为 SNOT-20，然后在 2009 年改良为 SNOT-22。依据最近对 15 个 CRS 相关的 PROMs 基于共识的健康测量

工具选择标准进行分析的系统综述，目前认为 SNOT-22 是评估 CRS 患者 HRQOL 损害最合适的工具⁽⁵⁸⁸⁾。SNOT-22 包括对 CRS 的主要和大部分次要鼻部症状的严重性评估，还包括与睡眠紊乱、情感的/心理的和耳部/面部疼痛方面相关的亚区中的附加条目^(588, 589)。患者在 Likert 6 点量表或 0-5 量表上对 22 个条目中的每一个进行评分，总评分范围为 0-110 分。一些人口统计学干扰因素和并发症，如性别、吸烟、

哮喘和包括焦虑和抑郁在内的精神疾病^(511, 590, 591)，对 SNOT-22 评分有显著影响。

2009 年依据一项在英国对 3000 多名行鼻窦手术的患者术前和术后随访的多中心前瞻性队列研究数据，对 SNOT-22 问卷进行了验证^(592, 593)。SNOT-22 可分为“轻度”，“中度”和“重度”，轻度为 SNOT-22 总分 8-20，中度为总分 > 20-50 和“重度”为总分 > 50⁽⁵⁹⁴⁾。SNOT-22 已在多种外语中得到验证⁽⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁹⁾，适用于儿童^(600, 601)，且已在一些多中心队列研究中用作结果测量的方法^(36, 590, 602)。与 CRS 患者相比，非鼻源性头痛患者有独特的 SNOT-22 评分类型。3 区(耳/面)/1 区(鼻)比大于 0.66 是 CRS 的强阴性预测因子，有助于对患者进行专业咨询，并潜在地限制使用非必要的鼻部治疗⁽⁵¹¹⁾。

关于慢性疾病背景下 HRQOL 的变化，许多患者在干预后可能会体验到改善，也有许多患者可能会症状持续。随着时间的推移，重复测量可以监测 HRQOL 的变化。其也便于在队列研究中分析干预措施的有效性。为了确定个体或人群水平的变化是否具有临床意义，可以使用最小临床意义差异值(MCID)。这是在给定结果测量中由于患者感知到改变而检测出的最小变化。MCID 可以用许多不同的方法来计算；在

表 5.3.6. 核心指标集

评估范围	条目	提议的测量工具
患者自报症状及 QOL	总体症状严重程度、症状发生率、症状持续时间、治疗效果持续时间、嗅觉、流鼻涕/鼻涕(前部或后部)、鼻塞/鼻阻塞/鼻堵塞、疾病特异性的生活质量	随时间推移报告的 SNOT-22 症状发生率的附加问题
疾病控制	对疾病的总体控制 手术需求 内镜表现(包括脓液及脓量、息肉及大小、水肿、结痂、炎症)	系统性药物的治疗需求(激素和抗生素) 手术进展 Lund-Kennedy 评分
对日常活动的影响	正常活动的能力 治疗的依从性	SNOT-22(或生产力特异性测量) 依从性和副作用的测量
治疗的依从性和副作用	治疗的可接受性 治疗的副作用(包括药物和手术的)	

EPOS2020 指导小组一致认为，QOL 工具对于 CRS 的治疗非常重要(图 5.3.28)。

SF-36	12 (48%)
SNOT-22	6 (24%)
EQ-5D	6 (24%)
SF12	4 (16%)
None	1 (4%)
VAS	1 (4%)

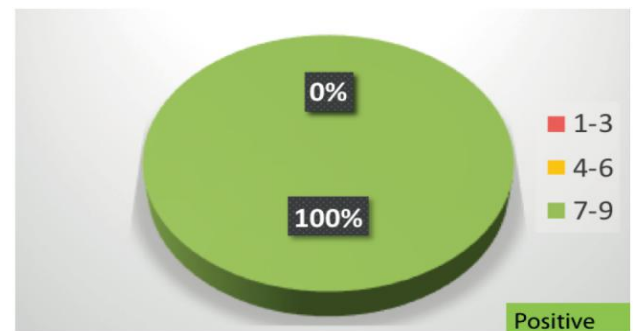
图 5.3.28. 德尔菲法：QOL 工具对 CRS 的治疗重要吗？

EPOS2020 指导小组大多数人在 CRS 中使用的普适性健康相关生活质量工具是 SF-36，SNOT-22 和 EQ-5DCRS 也很受欢迎(图 5.3.29)。

一个大的手术队列中使用基于锚点的方法，MCID 在 SNOT-22 上显示出 8.9 个点的变化，而对于正在接受药物治疗的患者，提出的 MCID 值为 12⁽⁶⁰³⁾。MCID 还定义了 SNOT-22 亚区的分数^(603, 604)。它可以用来帮助定义“成功”或任何给定干预反应率的最小阈值。MCID 的局限在于它是一个人口衍生的分数，感知益处的阈值可能因人而异。但是个体化的结果测量方法使用起来很复杂，不能进行对比研究。

基于大量的结果测量和在当前出版的文献中测量结果的异质性，已经提出用核心指标集(COS)来评估 CRS 中的结果⁽⁶⁰⁵⁾。COS 是一组标准化的结果指标，可纳入未来的试验中，以便于数据比较和将来做 meta 分析。对于 CRS COS，需要确定必不可少的四个区域中的条目：患者自报症状和 QOL、疾病控制、对日常活动的影响、治疗的可接受性和副作用。目前，没有一个已制定的 PROMs 涵盖了 CRS 预期的所有方面；SNOT-22 不能记录疾病持续时间或药物使用情况。目前的推荐包括：随着时间的推移重复使用的 SNOT-22 评分，Lund-Kennedy (LK)内镜评分，评估系统性药物治疗需求或手术进展、治疗的依从性和副作用的附加问题，症状发生频率以及对正常活动能力的影响的附加信息⁽⁶⁰⁵⁾(表 5.3.6)。

图 5.3.29. 德尔菲法：如果你要在 CRS 中使用一个普适性的健康相关生活质量工具，你会选择哪一个？（一些回答者做了多选）



在 CRS 中使用鼻部特异性健康相关生活质量工具时，EPOS2020 指导小组中绝大多数人使用 SNOT-22(图 5.3.30)。

SNOT-22	21 (84%)
SNOT unspecified	2 (8%)
CRS-PRO	1 (4%)
SNOT20	1 (4%)
RSDI	1 (4%)
VAS	1 (4%)

图 5.3.30. 德尔菲法: 如果你要在 CRS 中使用一个特异性的健康相关生活质量工具, 你会选择哪一个? (不是所有参与者都回答了问题)

5.3.5.3. 鼻内镜检查

5.3.5.3.1. 基本原理

鼻内镜是鼻科检查的一项基本组成部分, 用来检查鼻腔、中鼻道、蝶筛隐窝和鼻后区, 是鼻科检查必不可少的一部分(450)。鼻内镜检查可以识别水肿、脓和/或息肉, 评估手术后的窦腔, 需要时可便于术后清理或微生物取样(606)。鼻内镜还可以用来评估药物和手术治疗的效果, 支持图像/视频记录。对资历尚浅的医务人员和患者来说, 鼻内镜是一个很有用的教育工具。而且病人通常可以耐受该检查。

5.3.5.3.2. 检验

最初描述硬性鼻内镜的标准三通过技术使用的是 4mm 30 度内镜, 但是, 也可以用 2.7mm 内镜和/或 0 度内镜替代完成(607)。患者直立位, 必要时可局部使用减充血剂/麻醉剂喷雾。第一次通过, 将内镜沿着鼻底进到鼻咽, 观察大体解剖结构、鼻中隔、下鼻甲和鼻粘膜。第二次通过, 将内镜沿下鼻甲上方进至中鼻道, 再自中鼻甲内侧进入蝶筛隐窝。第三次通过, 在退出内镜时, 若有可能, 将内镜转向外侧进入中鼻道。硬性内镜也可以用软镜替代。如果咽部和喉部也需要评估时, 软镜的用处尤为明显, 但是软镜不能用来额外做手术(608)。

与单纯前鼻镜检查相比, 内镜检查可提高诊断的准确性, 诊断准确率高达 69.1% - 85%(609-610)。内镜检查具有高度特异性, 一些研究显示其特异性高达 95%(567, 609, 611)。内镜检查敏感性欠佳, 敏感性从 30%到 73%不等(609, 610)。我们已经描述过各种内镜评分系统, 例如 Lund-Kennedy 系统及其改良版(612-614)。评分者信度是一个变量, 尽管总体上评分者的一致性较好, 但是检查的某些方面评分高, 其他方面评分低(615)。

最近, 一项系统综述通过与鼻窦计算机断层扫描(CT)比较, 分析鼻内镜诊断慢性鼻窦炎 (CRS) 的准确性。该综述包括 16 项观察性或回顾性研究, 结果显示, 内镜检查和 CT 在 CRS 的诊断准确性方面高度相关 [$r = 0.85$; 95% 置信区间 (CI)(0.78-0.94), $p < .0001$, I 277%]。敏感性和特异性分别为 0.73 [95% 置信区间 (0.58-0.83)] 和 0.77 [95% 置信区间 (0.69-0.85)]。在使用 Lund-Kennedy 内镜评分阈值 ≥ 2 的研究亚组分析中, 综合曲线下的面积为 0.881, 敏感性和特异性分别为 0.84 [95% 置信区间 (0.78-0.93)] 和 0.79 [95% 置信区间 (0.37-0.96)](616)。

结论: 鼻内镜检查是鼻科检查的重要组成部分, 与 CRS 患者鼻窦 CT 扫描有很好的相关性。

5.3.5.4. 变态反应测试

5.3.5.4.1. 基本原理

变态反应在 CRS 中的潜在作用已在 5.1.2.1 讨论。

5.3.5.4.2. 检验

在常规临床工作中, 可通过皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 来检测过敏(450)。要意识到对空气中的变应原过敏和变应性鼻炎两者之间有差别这一点很重要。大约有 60% 的空气变应原过敏与临床有相关性(617)。其取决于变应原, 当暴露于各自的变应原时, 从 40%(蟑螂)至 87-89%(草、螨)的 SPT 反应阳性(风团大小 ≥ 3 毫米)与患者报告的临床症状相关。18 种变应原测试 17 种, 过敏症状的风险显著增加, 且风团变大(618)。

在特殊情况下诊断 CRS, 主要是当涉及职业性变态反应时, 变态反应测试可通过鼻或结膜变应原激发来完成(619)。直接将变应原提取液喷入鼻腔或在变应原激发室内暴露于吸入变应原即可实施鼻变应原激发试验。与皮肤试验使用等浓度的变应原不同, 鼻激发的目的是找出证实出现变态反应的变应原剂量, 从较低剂量的变应原开始, 逐渐增加剂量, 直至出现变态反应。几种标准化鼻变应原激发试验的指南已经出版, 最新的是 2018 年 EAACI 意见书, 为了证实变应原阳性反应, 该档建议使用结果测量标准化(620)。结膜激发试验也是证明靶器官变态反应的一种选择, 因为眼睛也经常参与变应原反应(621)。在一项使用屋尘螨行鼻变应原激发作为参考标准的试验中, 不管患者在自然暴露中是否有眼部症状, 结膜激发试验诊断符合率为 89%(622)。

诊断体外变态反应主要基于对血清中空气变应原特异性 IgE 的检测, 这可能会证实 SPT 结果和出现的临床症状。另一种体外检测方法是嗜碱性粒细胞启动试验。体外检测方法对患者的抗组胺药物治疗不敏感, 无变应原产生全身反应的风险, 而且患者会更舒适, 因为它们不会引起 SPT 和鼻或结膜激发后出现的副作用。这对儿童过敏诊断非常重要。

血清特异性 IgE 通常与 SPT 试验结果相关, 这种相关性在症状更严重且血清总 IgE 浓度更高的患者中更明显。但是, SPT 试验比血清 sIgE 更敏感, 在大多数试验中, SPT 试验作为参考标准用作检测血清 sIgE 诊断的准确性。商用的特异性 IgE 检测并不能完全兼容, 使用不同的检测, 结果的灵敏性和特异性可能不同, 对于生产者和变应原亦是如此(623)。不同的公司还生产 sIgE 的诊断板, 如果要检测多种变应原时, 可以提高诊断速度, 降低诊断成本。这种用于检测最常见的空气变应原的混合板已经使用了多年, 其灵敏性和特异性可能为中度至高度(分别为 70.8 和 90.7)(624)。这一点在未来可能更明显, 因为目前的欧盟法规可能会减少市售的用于 SPT 或 ICT 诊断性的变应原(625)。这很可能会引发市场转向更广大的体外 sIgE 诊断板。体内分子诊断的进一步发展寄希望于成分分析诊断(CRD)。CRD 使我们能够确定引起变态反应的单一变应原分子成分。可能有助于区分变应原暴露引起的临床症状和交叉反应引起的临床症状

血清总 IgE 对诊断变应性鼻炎没有多大价值, 但可能有助于辨别患者是否适合接受抗 IgE 治疗。在慢性荨麻疹和哮喘中, 血清总 IgE 水平及其变化似乎可以预测对奥马利珠单抗治疗的反应(626-627)。

5.3.5.5. 嗅觉评估

5.3.5.5.1. 基本原理

已有报导 60%至 80%的 CRS 患者出现嗅觉丧失^(463· 467)。嗅觉损害在 CRSwNP 患者中更为严重，与鼻息肉组织中较高的嗜酸性粒细胞炎症有关(在 CRSwNP 表型中未显示)⁽⁶²⁸⁾。已显示除鼻息肉，哮喘和 N-ERD 之外，既往手术和年龄也是嗅觉丧失加重的诱发因素^(465· 629)。

5.3.5.5.2. 检验

嗅觉损害是一种症状，与鼻炎或其他鼻腔鼻窦炎症性疾病相比，该症状在嗅觉障碍的严重程度方面对 CRS 患者有不同的影响⁽⁴⁷⁰⁾。嗅觉丧失加重和波动减少与鼻腔鼻窦疾病加重有关。因此，对 CRS 患者进行主观和客观地嗅觉评估很重要。由于 CRS 患者通常没有完全意识到嗅觉损害，或者至少他们不能估计嗅觉丧失的严重程度，所以建议使用嗅觉测试来客观地评估这个问题^(450· 630· 631)。这些测试在 CRS 患者随访中也可能起作用，主要用于监测抗炎或手术治疗的结果。在过去几十年中，虽然有许多可用的嗅觉测试，但是在大量本观察的基础上经过充分验证或定期使用的嗅觉测试很少，尤其是在 CRS 患者中⁽⁴⁶³⁾。使用最广泛的嗅觉测试是北美 UPSIT⁽⁶²⁹⁾，其简称(SIT, B-SIT)和欧洲嗅棒⁽⁶³²⁾。还有许多其他的测试⁽⁴⁴⁹⁾。世界范围内使用的大多数测试都是单纯识别测试(例如 UPSIT)或复合测试，两者的差别在于需要补充辨别工作和嗅觉阈值(例如嗅棒扩展版本)。它们在时间消耗(4-25 分钟)上也有显著差异，这主要取决于测试的项目数量和类别⁽⁶³³⁾。对于大多数测试来说，重测信度很高，测试组的成本也差不多^(634· 635)。所有的识别测试都有文化偏见，这是存在大量不同测试的主要原因。最近已经有一些进展，通过文化上不偏不倚、普遍适用的嗅觉测试来克服这个问题⁽⁶³⁶⁾。

然而，对于主诉嗅觉损害的有疑似 CRS 症状的患者，嗅觉评估的诊断方法还应包括硬性鼻内镜检查，其可以区分炎症性嗅觉丧失的潜在原因。内镜检查中发现的息肉或鼻内肿瘤可能有助于解释嗅觉下降，或者嗅觉下降可能只是阻塞性或炎性的。然而，由于感觉上皮细胞与鼻内炎症的相互作用，嗅觉损害的确切病因和程度可能是混合性的，并不总是完全归因于炎症、机械性阻塞或反复炎症引起的嗅觉上皮损伤。如果主观的和心理物理学水平的嗅觉丧失与内镜检查结果不相关，可能会质疑有无鼻内镜检查中未发现的鼻腔鼻窦或颅底肿瘤可能，则需行颅底和脑的 CT 与 MRI 成像。如果有嗅觉问题，不管内镜检查如何，都需要进行心理物理学测试。MRI 或 CT 成像可排除嗅器官、垂体肿瘤和动脉瘤，并可在先天性嗅觉丧失中检测到嗅球体积减小和嗅沟深度变浅⁽⁶³⁷⁻⁶³⁹⁾。关于嗅觉倒错，不同的研究显示在 MRI 和功能性 MRI 扫描中，形态学^(640· 641)和功能上⁽⁶⁴²⁾都有不同。然而，除了一些调查问卷⁽⁶⁴³⁾，目前还没有可用的工具可靠地评估单个患者是否存在嗅觉错乱。

嗅觉测试分为阈值(阈)和超阈值(阈上)测试⁽⁶⁴⁴⁾。在阈值测试中，受试者察觉被测气味的最小浓度。这种测试通常使用苯乙醇和正丁醇作为有气味的物质，但是也可以用其他物质测试。对于嗅觉正常的人，阈值测试时间约为 15 分钟，而嗅觉受损的受试者，测试时间通常更短。测试从较低浓度开始，逐步增加，直到达到最低感知剂量，此过程需多次确认。识别阈值测试是一种不太常见的阈值测试，在此测试中，感知阈值与识别气味相结合。嗅觉辨别测试包括三种气味挑战的考察，其中两种气味相同，第三种不同(“找出奇怪

的一个”原则)。受试者必须对环境中的不同气味进行识别。阈值测试对 CRS 患者很有用，虽然其阈值浓度较高，但在超阈值测试中仍然表现良好。在嗅棒等综合测试中，阈值评分低而超阈值评分正常的这一类测试结果是 CRS 相关的嗅觉障碍的典型表现，这一点已经经过反复证实^(464· 645)。

超阈值测试比阈值测试使用更普遍，超阈值测试是基于识别出浓度远高于阈值的不同气味。

这些测试通常会发展为将不同的气味分组，刺激嗅觉或三叉神经反应。气味组包含 8-40 种气味，在某些测试中，要测试两侧鼻孔。耗时主要取决于气味组中气味的数量，从 4 分钟到 30 分钟不等。受试者必须通过强制选择识别气味⁽⁶⁴⁶⁾。检查者将一系列已知的气味刺激物呈现给受试者，对受试者进行测试，受试者必须在已提供的几种描述符中识别出正确的气味作为答案。检查者通常会为所呈现的气味提供 3-4 个不同的干扰选项，受试者必须选一个来回答。嗅觉测试必须从文化上进行调整，这意味着测试组中的气味和提供的回答必须是绝大多数受试人群所熟悉且能识别的。只有少数嗅觉测试结合了阈值和超阈值测试(Sniffin'Sticks 完整版，康乃迪克化学感觉临床研究中心嗅功能检查法，巴塞罗那嗅觉测试 -24, T&T 嗅觉仪)⁽⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹⁾。

一些试验使用不同嗅觉测试方法测试相同个体(正常和嗅觉减退)，检测不同测试方法结果之间的兼容性或相关性。这些研究证实了不同测试结果之间有兼容性。常用的欧洲测试法试图将受试者分为嗅觉丧失、嗅觉减退和嗅觉正常三类，在嗅觉减退组中存在一些差异，可所有测试都能很好地地区分嗅觉丧失和嗅觉正常⁽⁶⁵⁰⁾。与一二十年前相比，现在已有许多经过充分验证且广泛使用的心理物理学测试^(651· 652)。人们普遍认为，测试方法越好，从单个患者中获得的个人测试分数的价值意义更大。因此，重要的是，无论何时，尽可能使用标准化的心理物理学测试，使用足够数量的气味来进行测试。

测试的气味数量越少，花费的成本和时间就越少。然而，基于正常的分布，测试数量减少会产生一定程度的不确定性。这种简短的测试只能用于筛选^(653· 654)。

鉴别测试应只用于此前描述的强制选择范例，原因有二:1.嗅觉减退者表现更好 2.此种测试可能提示诈病或病情加重。

鼻后测试结合了嗅觉和味觉测试，接近于味觉测试。其通过口腔或舌部进行受试物测试。与鼻前嗅觉相比，鼻后嗅觉在伴有鼻息肉的 CRS 患者中保留的更好⁽⁴⁷⁶⁾。使用鼻后嗅觉测试可能可以为可疑炎症相关的嗅觉损害提供补充数据。虽然已经发表了多个研究报告，目前仍没有可用的市售鼻后测试。但是最近欧洲有尝试自制一种鼻后测试⁽⁶⁵⁵⁾。

嗅觉功能的客观检测可以用嗅觉事件相关电位来完成。此种诊断工具能够确认嗅觉特异性脑反应对给定的嗅觉刺激反应缺失，从而怀疑嗅觉丧失。然而，OERPs 并不是常规诊疗的一部分，而且相当耗时。大部分仅限于研究和医学鉴定使用。

EPOS2020 指导小组尚未明确是否有必要对症状高度提示 CRS 且鼻内镜检查黏膜异常的患者在耳鼻喉科/二级医疗初次就诊时进行嗅觉测试(图 5.3.31)。

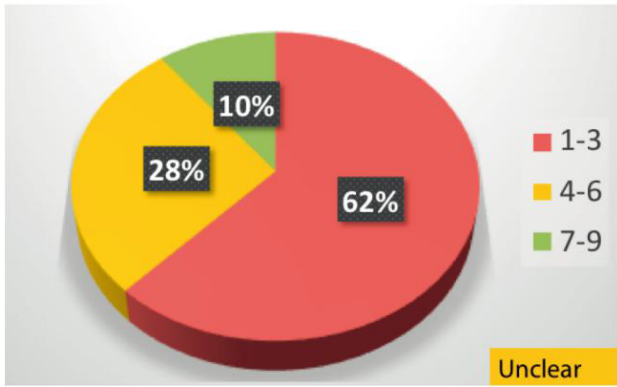


图 5.3.31.德尔菲法:是否必须对症状高度提示 CRS 且鼻内镜检查粘膜异常的患者在耳鼻喉科/二级医疗初次就诊时进行嗅觉测试?

无必要对症状高度提示 CRS 且鼻内镜检查黏膜正常的患者在耳鼻喉科/二级医疗的初次就诊时进行嗅觉测试(图 5.3.32)。

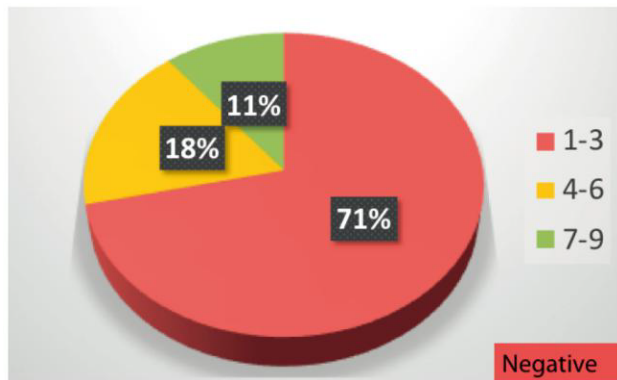


图 5.3.32.德尔菲法:是否必须对症状高度提示 CRS 且鼻内镜检查粘膜正常的患者在耳鼻喉科/二级医疗初次就诊时进行嗅觉测试?

EPOS2020 指导小组尚未明确是否有必要对在耳鼻喉科/二级医疗经过适当药物或手术治疗后效果欠佳伴有持续性症状且鼻内镜检查黏膜异常的 CRS 患者进行嗅觉测试(图 5.3.33)。

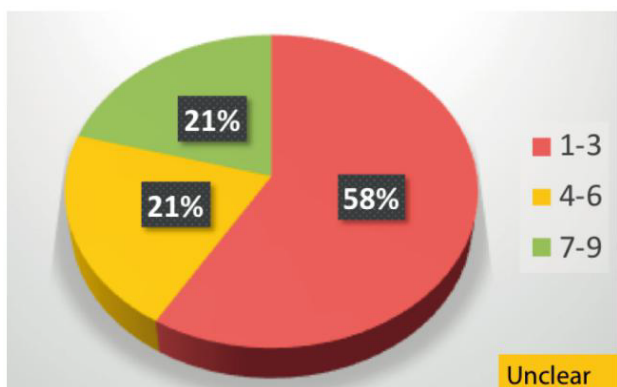


图 5.3.33.德尔菲法:是否必须对经过耳鼻咽喉科二级中心的适当药物治疗或手术治疗后症状仍持续且鼻内镜检查显示黏膜炎症的 CRS 患者进行嗅觉测试?

要点 | 与 EPOS2012 相比有什么新变化

- 自我评估嗅觉功能不可靠。评估嗅觉症状应该用心理物理学嗅觉测试，而不是仅依据病史。
- 这些测试评分客观地评估嗅觉缺失的程度，且对随访有价值(术后，可能的法医学问题)。
- 相对于自制设备，应优先使用已有的多种标准化测试。

5.3.5.6. 鼻气流和通畅性的客观度量

5.3.5.6.1. 基本原理

慢性鼻-鼻窦炎以慢性鼻塞为特征，CRS 患者 HRQOL 受损也常常与睡眠紊乱和慢性疲劳有关⁽⁶⁵⁶⁾，其可能与睡眠障碍有关。另一方面，其他上呼吸道疾病与 CRS 有一些症状重叠，如腺样体肥大(鼻塞、嗅觉障碍)和咽喉反流(鼻后滴漏、慢性咳嗽)。在鼻塞、睡眠障碍和咽喉反流中，对上呼吸道的调查研究可能有助于鉴别各种疾病及其并发症。

5.3.5.6.1. 鼻腔通畅性评估

除鼻内镜检查之外(见 5.3.5.2.)，鼻腔通畅性可通过峰值鼻吸气流量计(PNIF)、(活动性前鼻孔途径)鼻压力计(AAR)和鼻声反射测量计(AR)进行客观评估。所有的这些方法已经标准化多年，其测量结果与鼻腔通畅的主观感觉相关^(450·657-660)。较新的方法有计算流体力学⁽⁶⁶¹⁾，目前主要用于研究目的⁽⁶⁶¹⁻⁶⁶⁴⁾。

欧洲意见书对鼻科诊断工具的不同测试方法进行了广泛讨论⁽⁴⁵⁰⁾。

峰值鼻吸气流量计是测量鼻腔通畅性最客观简单的方法⁽⁶⁶⁵⁻⁶⁶⁸⁾。在最大吸气相同时测量一个或两个鼻孔，测量三次，取最好的一次作为鼻通畅性客观测量的结果。这一指标与主观鼻通畅性^(669·670)和 FESS 后的 QOL⁽⁶⁴⁵⁾有相关性最好。PNIF 和 AAR 在区分健康受试者和患病受试者方面具有相似且显著的作用^(671·672)。PNIF 与 AR 也有很好的相关性⁽⁶⁷³⁾。除此之外，PNIF 具有最便宜且最实用的优点，从某种意义上讲，其测量真实生活面临的挑战，如锻炼⁽⁶⁷⁴⁾、阿司匹林⁽⁶⁷⁵⁻⁶⁷⁷⁾或过敏原刺激⁽⁶²⁰⁾。PNIF 方法的缺点是不能(如同鼻声反射测量计一样)定位鼻塞最狭窄的位置。其也会受到可能只发生于最大气流时的鼻瓣塌陷的影响。

客观气道测试已在诊断阶段^(678·679)和治疗效果评价阶段^(670·680-682)用于评估 CRS 患者的鼻通畅性。

5.3.5.7. 组织病理学检查

5.3.5.7.1. 活检

5.3.5.7.1.1. 进行活检的合理性

确定诊断, 协助进行炎症性疾病内表型分型, 以及做研究为目的。

为分析提供未破坏的、合适的组织。

探讨鉴别诊断(炎症, 呼吸道上皮腺瘤样错构瘤(REA), 感染, 肉芽肿/血管炎, 肿瘤)。

确定可能的病因或致病机制(炎症的类型和严重程度, 细胞组成 例如 嗜酸性粒细胞, 细菌或真菌成分)

确定病变的性质 例如 侵袭性或非侵袭性真菌。

来指导治疗方案 例如 生物制剂。

5.3.5.7.1.2. 检验技术

鼻腔活检可以在门诊或手术室中在局麻下进行⁴⁵⁰。医师做出的选择取决于许多因素, 包括进行活检的原因和所需活检组织的大小。出于研究目的, 活检必须易于实施、痛感低、具有最低并发症发生率。就临床诊断而言, 必须将获取足够的样本量与考虑患者的负担相平衡。确保活检组织不被医生或者护士破坏是非常重要的。通过使用特定的 Fokkens 钳⁶⁸³或开窗咬切钳⁶⁸⁴, 在手术室中则使用手术剪⁶⁸⁵, 可以实现这一目的。局麻下, 可以从下鼻甲获取用于研究的小活检样本^{683,684}。为了进行镜下观察, 活检样本应当浸泡在明胶 capsule 内的 Tissue-Tek 冷冻包埋剂 OCT 中, 立刻冰冻。研究表明, 可以从嗅粘膜安全地进行活检, 而不会影响鼻功能或嗅觉⁶⁸⁶。

随着显微电动吸切器的出现, 人们开始担心活检取到的组织不适合进行组织学分析。然而, Zweig 等人⁶⁸⁷在一项小型前瞻性盲研究(包含不同病理类型的 15 个病例)中指出通过显微电动吸切器的组织并不会出现明显的形态学特征缺失。

在鼻窦炎中, 临床诊断基于专科护理中已确立的标准(明确的症状+内窥镜检查+或影像学检查), 尽管很少有高质量的研究, 但对手术切除的鼻窦黏膜进行组织病理学确认, 发现炎症的概率很高。20 年前发表的两项英国回顾性研究评估了 CRSwNP 的组织病理学结果(n 分别为 344 和 2021)^{688,689}, 确认了 95% 和 98.5% 的诊断率。

误诊(包括内翻性乳头状瘤, 肉芽肿性疾病和恶性肿瘤)的发生率<1%。Diamantopoulos 等人在所有情况下均建议常规组织学检查, 理由是病理费用大于服务费用, 而 Kale 等人⁶⁹⁰则得出结论, 仅初次双侧息肉和任何单侧息肉应进行组织学检查, 随后的常规组织学检查是不需要的^{688,689}。

一项类似的来自美国的回顾性队列研究分析了 380 例连续性纳入患者(单侧和微清创者除外), 其中包括 180 个 CRSsNP 和 200 个 CRSwNP⁶⁹⁰。2 例明显的 CRSsNP 患有鼻窦结节病, 在 CRSwNP 组中, 有 5 例内翻性乳头状瘤, 2 例癌, 1 例侵袭性真菌性鼻窦炎和 1 例结节病。在 1.1% 的 CRSsNP 和 4.5% 的 CRSwNP 中发现诊断差异, 因此, 建议常规检查鼻息肉组织。

然而, 最近的两项研究[来自加拿大(前瞻性)和荷兰(回顾性)]发现, 常规内镜鼻窦手术治疗 CRS 后, 只有不到 0.5% 的患者进行了意外的组织病理学诊断^{691,692}。据 Yeh 等人计

算, 必须筛查 217 个病人才能发现一种意外的病理类型, 其成本超过 19,000 美元。Van der Boer 等研究了 1944 例手术获取的样本, 发现其中只有两个材料产生了意外的诊断(均为内翻性乳头状瘤), 对常规组织学的必要性提出了质疑。

Wong 等人发表了一篇综述, 评估常规组织病理学在 CRSwNP 中的实用性, 文章包括了 6 项研究, 其中只有 Yeh 等人的研究是前瞻性的。在 3772 例患者中, 3751 例患者的术前临床和术后病理诊断均为炎症性鼻息肉, 占比为 99.44%。总体上, 共鉴定出 18 例意外良性和 3 例意外恶性诊断(占比分别为 0.48% 和 0.08%)。需要筛查的病例数分别为 210 和 1258, 而获得一项意外良性诊断的成本为 \$ 14,557, 获得一项意外恶性诊断的成本为 \$ 87,204。尽管组织学检查的产出量低, 但作者认为, 没有令人信服的证据可以让医师们停止进行常规组织学检查。因此, 是否应该对明显无并发症的 CRS 手术中切除的代表性组织进行活检和组织病理学检查, 或者仅在出现怀疑的情况下(例如单侧疾病, 粘膜炎, 结痂, 有血性分泌物排出)进行检查?

关于这点的文献证据尚不充分, 但在双侧 CRS 且无其他有关临床特征的情况下, 临床医生应在提交息肉标本进行组织病理学判断, 而不是每次都常规将所有息肉送到实验室去。但是, 在所有病例中都有确凿的病理学理由可以确认初始诊断, 并且组织对于疾病内分型及其治疗的意义可能越来越重要。例如, 尤其是在考虑生物制剂时, 评估组织中的嗜酸性粒细胞。通过嗜酸性粒细胞浸润程度和其他组织学标准进行亚表型和内表型正逐渐受到人们的关注⁶⁹⁴⁻⁶⁹⁷, 并推动了与组织病理学家密切合作进行采样, 存储和处理样品的权威性规程的发展。嗜酸性 CRS (eCRS) 需要定量嗜酸性粒细胞的数量, 即数量/高倍视野 (HPF), 这一数值在文献中有所不同 (8-12 / HPF)。

采样被描述为“基质中 3 种最密集的嗜酸性粒细胞集合数”⁶⁹⁴或“上皮细胞浸润时, HPF (×400) 下黏膜中三个最密集区域中嗜酸性粒细胞的平均数计数”⁶⁹⁸。在两个或多个区域中嗜酸性粒细胞数为 10-10/HPF 的病例与在两个或更多区域中嗜酸性粒细胞数大于 100/HPF 的病例中数据可能会进一步分层⁶⁹⁴。在一篇涉及到 11 篇报道组织高嗜酸性粒细胞增多症与复发相关文章的综述中, > 55 嗜酸性粒细胞/HPF 的临界值显示出最高的敏感性 (0.87; 95% CI, 0.82-0.91), 特异性 (0.97; 95% CI, 0.93-0.99) 和诊断 OR 值 (232.7; 95% CI, 91.0-595.1)⁶⁹⁹。这不受 meta 回归分析中考虑的其他因素的影响, 因此被认为是实用的 eCRS 诊断工具。

一篇回顾了 71 篇文章的综述将 CRS 患者体内收集的鼻窦黏膜的组织病理学纳入考虑, 以确定是否存在特定的炎症组织病理学标志物, 以帮助区分 CRS 的各个亚组, 以及这些标志物是否可作为预后指标⁷⁰⁰。用于分析的技术包括光学显微镜, 免疫组化, 原位杂交, 逆转录 PCR, 免疫测定, WB 和流式细胞仪。研究发现 28 个组织病理学发现可能是 CRS 的预后指标, 44 例被评估为 CRS 各亚组的炎症生物标志物。嗜酸性细胞浸润的量和炎症反应的整体强度与疾病的预后和严重程度密切相关, 仅通过光学显微镜即可定量且不需要任何特定免疫组织化学技术。免疫组织化学的方法和结果存在差异, 因此无法对炎症标记物进行 meta 分析, 但是作者的结论认为, 需要进一步的研究来确定其作为预后指标或个体化治疗的靶点的作用。

外科医生, 放射科医生和组织病理学家之间的密切合作为最佳组织采样奠定了基础, 尤其是在 CRSwNP 中并存病理的情况下, 例如内翻性乳头状瘤或呼吸道上皮腺瘤样错构瘤 (REA)^{701,702}。

一系列特定的染色技术, 免疫组织化学和共聚焦扫描激光显微镜 (CSLM) 以及荧光原位杂交 (FISH) 探针可以帮

助进行更精细的分析^(697, 703, 704)。出于研究目的, 还可使用更高级的技术, 例如 (RT) PCR 和微阵列^(282, 705, 706)。

真菌性鼻-鼻窦炎的侵入性和非侵入性类型之间的区别取决于粘膜中是否存在真菌菌丝 (9.6 节)。按需要可能要对分泌物进行特殊的真菌染色, 例如 AFRS⁽⁷⁰⁷⁾中的六胺银染色, 结合夏科雷登晶体的存在和嗜酸性粒细胞增多。在急性侵袭性真菌类型的诊疗中, 冰冻切片活检可以帮助确认, 敏感性为 87.5%, 特异性为 100%⁽⁷⁰⁸⁾。肉芽肿和慢性浸润性真菌疾病应通过组织病理学确认, 但如果组织病理学无法检测到真菌元素, 可使用 PCR 协助诊断⁽⁷⁰⁹⁾。最近一项涉及 76 例疑似真菌性鼻窦炎 (包括慢性浸润性类型) 的患者的研究表明, 这些病例的组织病理学敏感性低于 20%, 而 PCR 敏感性为 35%。然而, 只有不到一半的可疑病例证明了真菌病, 并且在考虑了所有诊断手段 (染色, 培养, 组织病理学和 PCR) 后得出的结果⁽⁷⁰⁹⁾。EPOS2020 指导小组认为, 在初次就诊时, 在 ENT/二级护理中, 对具有明显症状的 CRS 进行组织病理学/活检并不重要, 无论考虑内镜检查的粘膜是正常或异常; 但小组尚不清楚, 在 ENT/二级护理正规药物或手术治疗失败后, 同时患者具有持续性症状、内镜示粘膜异常的情况下, 进行组织病理学/活检检查是否是关键的。(图 5.3.34., 5.3.35., 5.3.36.)。

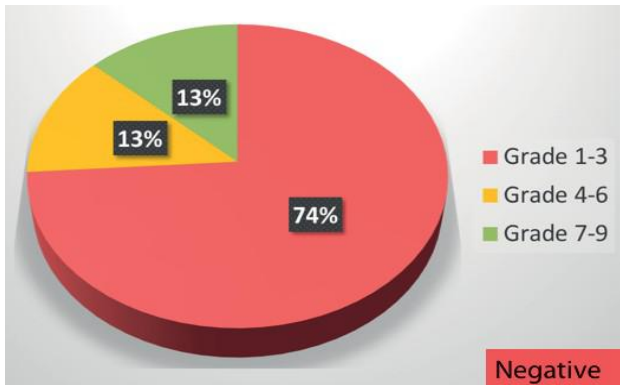


图 5.3.34. Delphi 法: 在初次就诊时, 对于已有高度提示性 CRS 症状和异常内镜镜检查进行的二级医疗, 是否需要组织病理学活检?

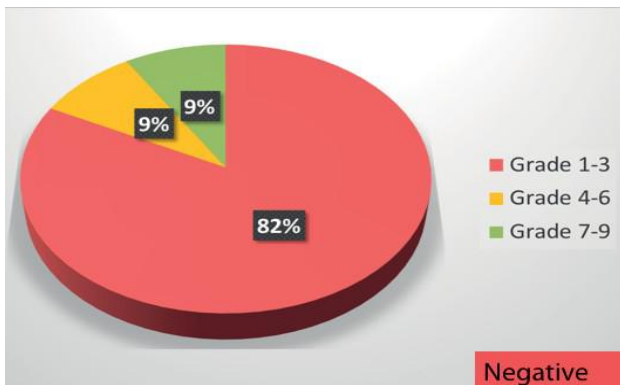


图 5.3.35. Delphi 法: 在初次就诊时, 对于已有高度提示性 CRS 症状和正常内镜镜检查进行的二级医疗, 是否需要组织病理学活检?

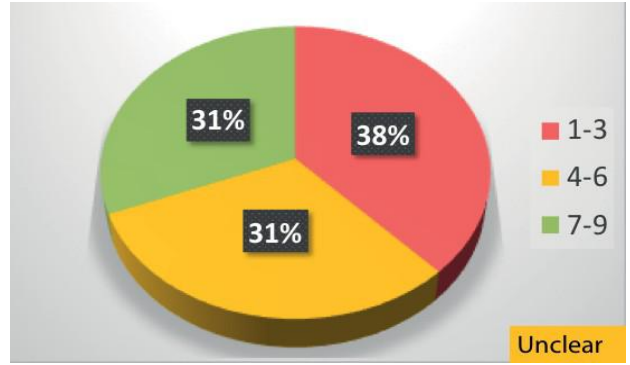


图 5.3.36. Delphi 法: 在有持续症状和内镜异常粘膜的耳鼻喉科二级诊疗中, 适当的医学或外科手术治疗失败后, 必须对 CRS 进行组织病理学活检吗?

5.3.5.7.2. 其他鼻腔取样方法

5.3.5.7.2.1. 其他鼻腔取样方法的合理性

除鼻窦组织外, 鼻腔分泌物和细胞也可提供诊断和治疗信息。最常见的技术是通过洗鼻液, 鼻腔抽吸, 置入鼻腔堵塞物, 鼻腔刷拭或刮擦, 医师选择取决于是否需要检查炎症标记物、获取用于细胞学或培养的鼻腔细胞或是否要检查纤毛功能。

5.3.5.7.2.2. 实验技术

擤鼻分泌物是最简单的收集鼻分泌物的方法, 方法是简单地擤鼻并将粘液收集在无菌容器中, 或者让参与者擤入纸巾中⁽⁷¹⁰⁾。此方法对儿童有用, 但样本通常很小。

在鼻腔灌洗中, 液体进入鼻腔内并停留一段时间, 再重新收集液体及其中的鼻腔分泌物。这种方法易于执行且具有良好的耐受性。通常用注射器滴入 2-10mL 的生理盐水, 0.9% 的氯化钠 (NaCl) (体温温度), 并要求患者头后仰, 不要吞咽液体, 约 10 秒钟⁽⁷¹¹⁻⁷¹⁴⁾后, 向前仰头, 将灌洗液收集在无菌容器中。可以通过鼻喷雾剂⁽⁷¹²⁾滴入少量等渗至轻度高渗盐水 (0.9-1.8%)。有文献报道, 将小儿气管切开术所用导管的套囊充气后置入鼻孔中, 可减少灌洗液的损失⁽⁷¹⁵⁾。

也可以使用带有储液罐的无菌鼻吸装置, 将粘液吸出并在 -80°C- -90°C 下直接冷冻, 以待进一步处理; 也可以使用已知量的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 或类似试剂, 以阻止化学反应发生, 例如粘液中的蛋白水解⁽⁷¹⁶⁾。这一方法耐受性好, 优点是对粘膜的刺激/创伤最小, 并且可以在内镜控制下进行⁽⁷¹⁷⁾。

鼻填充物可用于吸收鼻腔不同区域 (例如下鼻甲或中鼻甲) 的鼻分泌物, 在插入鼻子之前和之后可进行称重。将填充物原位放置五分钟, 然后放入锥形管中, 在 NaCl 中洗涤, 然后机械挤出 (如使用注射器挤压), 然后再次洗涤, 并以 1500 g、4°C、10 分钟的条件进行离心, 以获取所有分泌物⁽⁷¹⁷⁾。与灌洗技术相比, 此方法的优点是可以清晰地区分不同侧鼻腔, 但该技术舒适度较低且会刺激黏膜。另一种技术是使用网状聚氨酯泡沫填充物 (每英寸 60 和 110 孔 (PPI) 规格), 其吸收分泌物的能力比标准填充物好, 对粘膜的刺激较小⁽⁷¹⁸⁾。

鼻腔刷拭是使用软无菌刷 (支气管刷) 在中或下鼻道进行鼻刷, 然后将其放入装有适宜生长培养基的试管中。通过振荡去除杂质, 并将内容物以 400 g 离心 10 分钟。获得细胞标本, 弃去上清液, 或将上清液内包含的粘液用于进一步分析

(719)。鼻刮法使用小型一次性塑料杯（鼻探针），比擦拭法(720)更舒适，更准确。将材料铺展在载玻片上，固定并风干，然后染色，这一步通常使用 Wright-Giesma 或 Cresol-Red-O。

通过鼻刷法或用鼻探针获得的标本也可用于测量纤毛搏动频率或进行电子显微镜检查，这在诊断原发性纤毛运动障碍中尤为重要（见 5.3.5.9）。在纤毛超微结构中可能会观察到一些异常，包括完全或部分缺乏动力蛋白臂，动力蛋白臂组织异常和/或异位，在某些继发性纤毛疾病中也可能观察到异常。因此，EM 评估可能支持 PCD 的诊断，但不是 100%敏感或特异的。EPOS2020 指导小组认为对于初次于耳鼻喉科/二级医疗机构就诊时，就具有 CRS 高度提示症状的患者而言，进行细胞学检查（鼻刷或灌洗）并不重要，**无论黏膜在内窥镜检查中是否异常或正常；但对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，进行上述检查是否具有重大意义，指导小组的态度尚不明确。**（图 5.3.37., 5.3.38., 5.3.39.）。

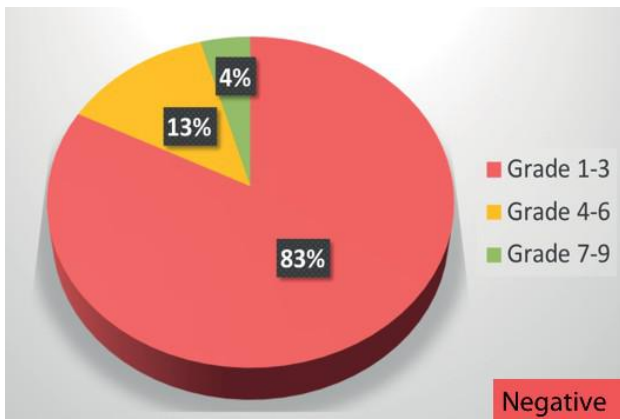


图 5.3.37 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者，对其进行细胞学刷鼻或灌洗是否具有重大意义？

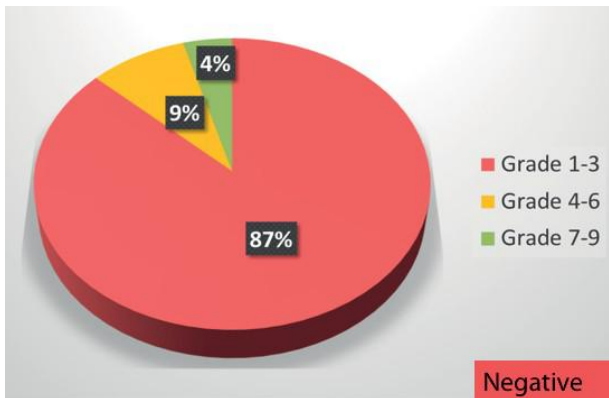


图 5.3.38 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者，对其进行细胞学刷鼻或灌洗是否具有重大意义？

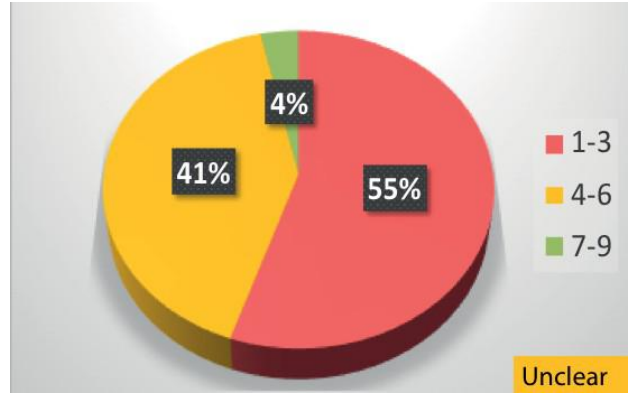


图 5.3.39 Delphi 法：对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，对其进行细胞学刷鼻或灌洗是否具有重大意义？

5.3.5.8. 血液检查

5.3.5.8.1. 血液检查的合理性

直到最近，CRS 患者的大多数血液检查仍多是由于诊断免疫缺陷和具有鼻窦表现的血管疾病。然而，目前使用生物制剂进行的治疗更多侧重于 2 型疾病的标志物，直到今天我们还意识不到，生物标记物可以用于预测 CRS 患者对生物制剂的反应。

免疫缺陷可能是 CRS 的原因或促成因素（请参阅 5.1.2.4 免疫缺陷和 9.2 免疫缺陷及其在 CRS 中的作用）。几乎可以肯定，在所有患有 CRS 的患者中进行免疫功能测试都是不必要的，因为它可能产生比真实阳性更多的假阳性结果。但是，建议具有下面列出的临床特征的患者进行特定形式的免疫测试。

在一般人群中最常见的免疫球蛋白缺乏症是 IgA 缺乏症，患病率在 1: 173 和 1: 3024⁽⁷²²⁾之间。大多数患者没有症状，但 IgA 缺乏似乎使患者容易患鼻窦炎和过敏⁽⁷²³⁾。

低丙种球蛋白血症继发的 CRS 可能具有与特发性 CRS 类似的临床症状。医师应当注意以下临床特征：与下呼吸道感染（肺炎，尤其是反复发作或支气管扩张）相关，并且对标准治疗无反应（尤其是在停止使用抗生素后症状迅速复发）。

5.3.5.8.2. 检查

5.3.5.8.2.1. 2 型疾病的标志物

目前用于定义 2 型疾病的主要生物标志物是嗜酸性粒细胞，IgE 水平以及更有特异性的中心骨膜蛋白。其他生物标志物目前正在研究中，将来可能会提供进一步的指导。

有相当多的证据表明，嗜酸性粒细胞是 2 型疾病的适宜替代标志物，而血液中的嗜酸性粒细胞是预测有或没有鼻息肉的嗜酸性 CRS 的适宜生物标志物^(695, 724, 725)。鼻息肉患者的血液嗜酸性粒细胞计数与 Lund-Mackay CT 和 Lund-Kennedy 内窥镜评分显著相关（分别为 $r = 0.353, p = 0.010$ 和 $r = 0.444, p = 0.001$ ）⁽⁷²⁴⁾。

ROC 曲线分析预测，血液中嗜酸性粒细胞水平高于 $0.24109 / L$ 时，组织嗜酸性粒细胞增多[敏感性 70.9%，特异性 78.4%，曲线下面积 (AUC): 0.792, $p < 0.01$]。在嗜酸性粒细胞占总 WCC 的 4.27% 以上时预测为 eCRS（敏感性 64.1%，特异性 88.5%，AUC 0.797; $p < 0.01$; 阳性预测值 89.2%，阴性预测值 62.4%，阳性似然比 5.57，诊断比值比

13.71) (695)。Ho et al 等 (695) 提出血液中嗜酸性粒细胞的临界值 > 0.24 109 / L 或嗜酸性粒细胞比率 > 4.27% 的标准。

EPOS2020 指导小组尚不清楚对于在初次就诊至 ENT / 二级保健机构时就具有 CRS 高度提示症状, 无论内窥镜示黏膜是异常或正常的患者, 评估血液嗜酸性粒细胞是否必不可少; 对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后, 仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者, 进行上述检查是否具有重大意义, 指导小组也尚不明确。(图 5.3.40., 5.3.41, 5.3.42.)。

抗 IgE 治疗已证实可有效治疗 CRSwNP (参见 6.1.14)。总 IgE 水平, 特异性 IgE 水平升高与 NPs 中嗜酸性粒细胞炎症之间存在关联, 这可能与鼻窦炎的病理生理学机制有关 (726)。已在 N-ERD 患者亚型中发现了血清 IgE 升高 (727)。血清 IgE 值 96 kU / L 被证明是 CRSwNP 的不良预测指标 (CRSwNP 组中占比 44%, 而 CRSsNP 组中 28%, 对照组中 30%) (728)。

EPOS2020 指导小组尚不清楚对于在初次就诊至 ENT / 二级保健机构时就具有 CRS 高度提示症状, 无论内窥镜示黏膜是异常或正常的患者, 评估 IgE 水平是否必不可少; 对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后, 仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者, 进行上述检查是否具有重大意义, 指导小组也尚不明确。(图 5.3.43, 5.3.44, 5.3.45.)。骨膜素既是细胞外基质蛋白又是基质蛋白, 其能够通过连接整联蛋白至细胞受体以活化细胞, 从而促进组织重塑。它可能是 2 型免疫和气道过敏性炎症加重的重要生物标志物 (729)。已经确定骨膜素是白介素 (IL) -13 的下游分子, 高水平血清骨膜素的哮喘患者对抗 IL-13 抗体 (利勃珠单抗) 和抗 IgE 抗体 (奥马珠单抗) (730) 的反应更积极。甲基强的松龙和奥马珠单抗可显著降低 CRSwNP 患者的血清骨膜素水平 (731)。

在慢性鼻-鼻窦炎和哮喘患者中, 血清骨膜素是检测鼻息肉存在的唯一生物标志物, 并且与 Lund-Mackay 评分显着相关 (732)。与对照组相比, CRS 患者的平均血清骨膜素水平明显升高。此外, 鼻息肉的 CRS 患者的平均骨膜素水平显著高于无息肉的 CRS 患者 (728, 733)。Maxfield 等人的研究发现, 骨膜素水平与性别, 吸烟史, N-ERD, 手术后 1 个月内口服类固醇的使用, 局部类固醇鼻喷雾剂的使用或先前的鼻窦手术次数无关 (733)。

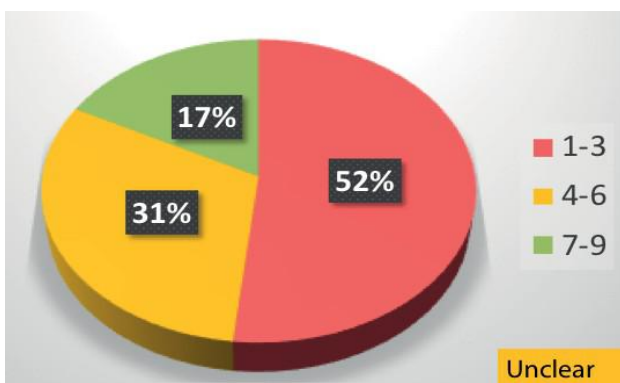


图 5.3.40 Delphi 法: 在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者, 对其进行血液嗜酸性粒细胞测定是否具有重大意义?

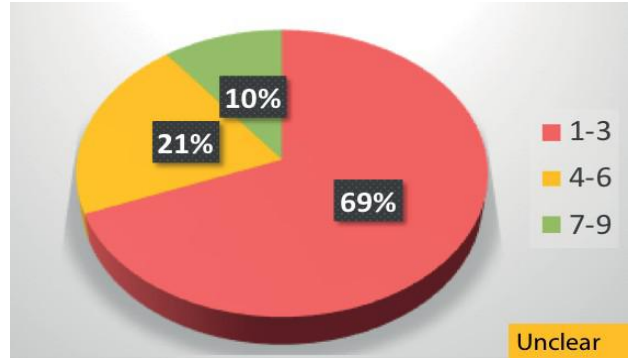


图 5.3.41 Delphi 法: 在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者, 对其进行血液嗜酸性粒细胞测定是否具有重大意义?

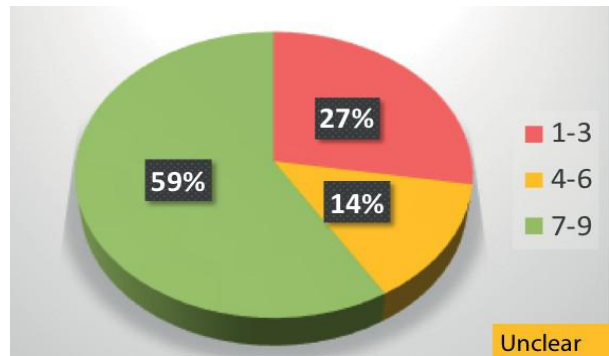


图 5.3.42 Delphi 法: 图 5.3.39 Delphi: 对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后, 仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者, 对其进行血液嗜酸性粒细胞测定是否具有重大意义?

5.3.5.8.2.2. 免疫球蛋白

对于在转诊给免疫学家之前, 鼻科医生应进行多少次免疫学测试尚不清楚, 这一决定会反映出鼻科医生的个人知识和能力。对于因其表现形式或对治疗的反应认为可能具有体液免疫缺陷的 CRS 患者, 血清免疫球蛋白水平 (IgA 和 IgG) 的测量是关键研究。确认体液免疫缺陷的最好诊断手段是针对疫苗抗原的血清特异性抗体滴度 (通常为 IgG) 的测量。该方法涉及用蛋白抗原 (例如破伤风类毒素) 和多糖抗原 (例如肺炎球菌) 使患者发生免疫反应, 并评估免疫前和免疫后的抗体水平 (734)。如果水平正常, 但高度怀疑体液免疫缺乏症, 则最好转诊给临床免疫学家。进一步研究表明, 流式细胞仪技术可疑帮助专家来解释这些检验结果。

EPOS2020 指导小组认为, 在初次在 ENT / 二级保健机构就诊时具有 CRS 高度提示症状的免疫缺陷患者, 无论内窥镜示黏膜是否异常, 都没有必要进行客观的免疫检验。

指导小组尚不清楚, 对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后, 仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者, 进行上述检查是否具有重大意义 (图 5.3.46., 5.3.47., 5.3.48.)。

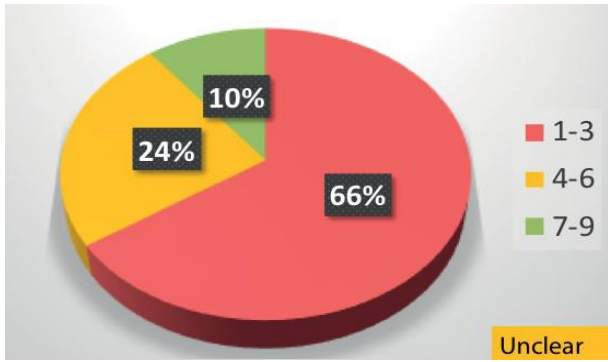


图 5.3.43 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者，对其进行总 IgE 测定是否具有重大意义？

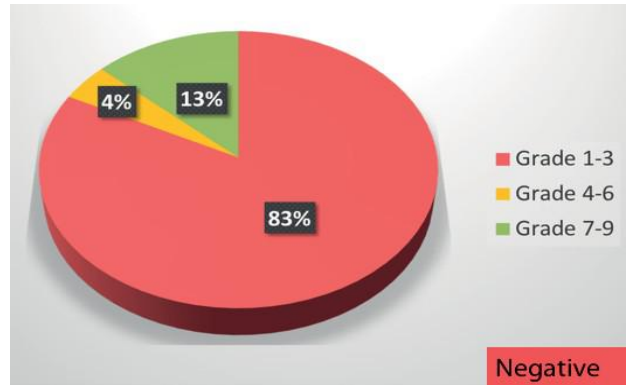


图 5.3.46 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者，对其进行免疫缺陷检测是否具有重大意义？

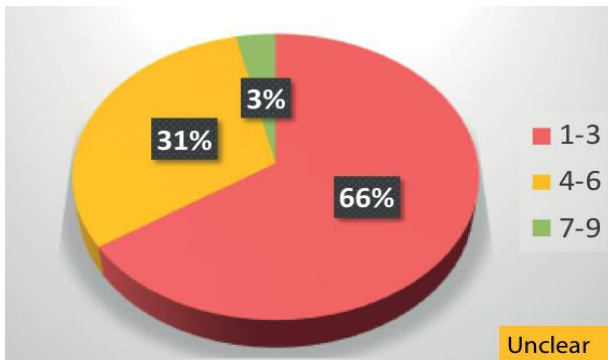


图 5.3.44 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者，对其进行总 IgE 测定是否具有重大意义？

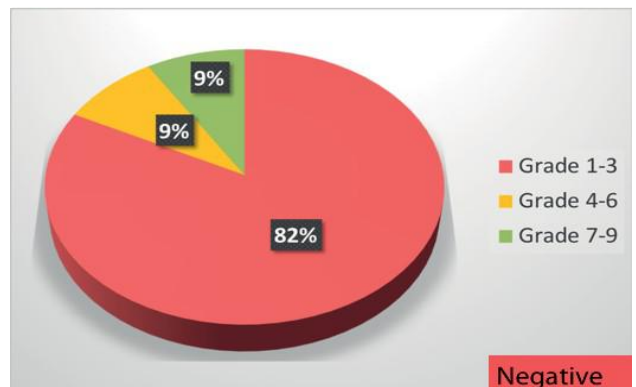


图 5.3.47 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者，对其进行总 IgE 测定是否具有重大意义？

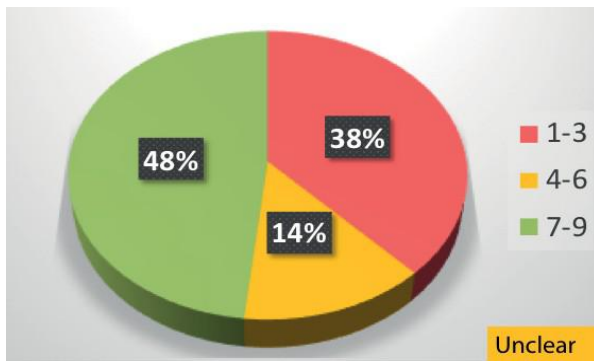


图 5.3.45 Delphi 法：图 5.3.39 Delphi：对于在耳鼻喉科二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，对其进行总 IgE 测定是否具有重大意义？

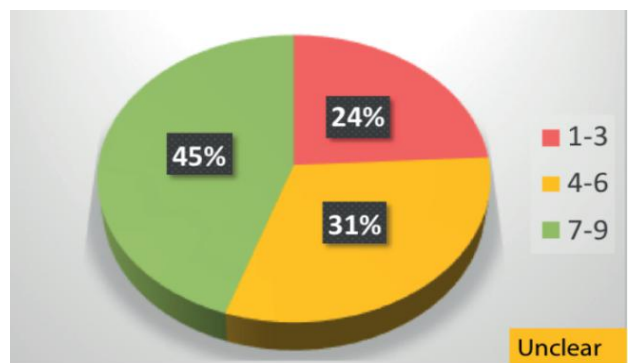


图 5.3.48 Delphi 法：图 5.3.39 Delphi：对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，对其进行免疫缺陷检测是否具有重大意义？

5.3.5.8.2.3. 血管炎检验

具有鼻窦表现的血管疾病通常但并不总是累及多个器官。鼻炎，鼻窦炎，中隔穿孔和鼻衄是与这些疾病相关的最常见的鼻部特征。鼻窦道中有两种相对常见的血管炎：

肉芽肿合并多血管炎（GPA，曾名韦格纳肉芽肿病）和嗜酸性肉芽肿合并多血管炎（EGPA，曾名 Churg-Strauss 综

合征)。肉芽肿性多血管炎 (GPA) 侵犯到鼻窦腔的患者通常会持续出血, 结痂和阻塞, 并可能出现中隔穿孔。有时, 这种血管疾病的表现仅限于鼻窦腔。GPA 与抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 密切相关, 症状越广泛、越严重, 血清 ANCA 呈阳性的可能性就越大⁽⁷³⁵⁾。在局限于鼻窦道的病例中, ANCA 可能为阴性, 这使诊断极具挑战。结合临床特点, ANCA 血清学阳性, 样本中坏死性血管炎和肉芽肿性炎症, 可以建立诊断⁽⁷³⁶⁾。但是, 鼻活检通常无法获取足够的特异性特征来确定诊断, 因此可能需要对其他受累器官进行活检。嗜酸性肉芽肿合并多血管炎 (EGPA, 前称 Churg-Strauss 综合征) 是一种在中、小血管中发生的坏死性血管炎。在广泛的非肺部症状中, 鼻和鼻窦特征很常见, 并且是 EGPA⁽⁷³⁷⁾ 诊断标准的一部分。这种疾病常见于成年始发哮喘患者, 鼻窦表现为慢性鼻-鼻窦炎伴嗜酸性鼻息肉。这些患者中许多还患有中耳疾病⁽⁷³⁸⁾。

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 是针对中性粒细胞胞浆和单核细胞胞浆中抗原的一组自身抗体, 主要是 IgG 型。在许多自身免疫性疾病中, 通过血液检查可疑检测到这些抗体, 但这种抗体与系统性血管炎 (即 ANCA 相关血管炎) 有着更为强烈的关联。ANCA 与小血管血管炎相关, 包括肉芽肿合并多血管炎, 多微血管炎, 原发性免疫性坏死性新月形肾小球肾炎 (一种局限于肾脏的多微血管炎), 嗜酸性肉芽肿伴多血管炎和药物诱导的血管炎。PR3 导向 directed 的 c-ANCA 存在于 80-90% 的肉芽肿合并多血管炎中, 20-40% 的多微血管炎, 20-40% 的免疫性新月形肾小球肾炎和 35% 的嗜酸性肉芽肿合并多血管炎。c-ANCA (非典型) 存在于 80% 的囊性纤维化中 (以 BPI 为靶抗原), 还存在于炎症性肠病, 原发性硬化性胆管炎和类风湿关节炎 (具有针对多个抗原性靶标的抗体) 中。35% 的嗜酸性肉芽肿合并多血管炎中发现了具有 MPO 特异性的 p-ANCA。对其他抗原具有特异性的 p-ANCA 与炎症性肠病, 类风湿关节炎, 药物引起的血管炎, 自身免疫性肝病, 药物引起的综合征和寄生虫感染有关。

可卡因和左旋咪唑是可卡因的常见掺假物, 可引起 ANCA 阳性血管炎⁽⁷³⁹⁻⁷⁴¹⁾。

EPOS2020 指导小组认为, 在初次在 ENT/二级保健机构就诊时具有 CRS 高度提示症状的免疫缺陷患者, 无论内窥镜示黏膜是否异常, 都没有必要进行客观的血管炎检验。

指导小组尚不清楚, 对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后, 仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者, 进行上述检查是否具有重大意义 (图 5.3.49., 5.3.50., 5.3.51.)。

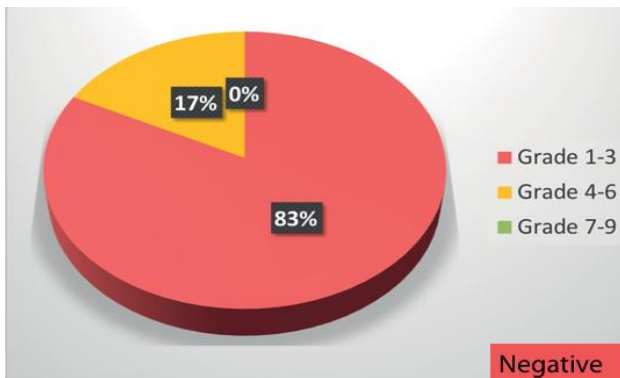


图 5.3.49 Delphi 法: 在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者, 对其进行测定是否具有重大意义?

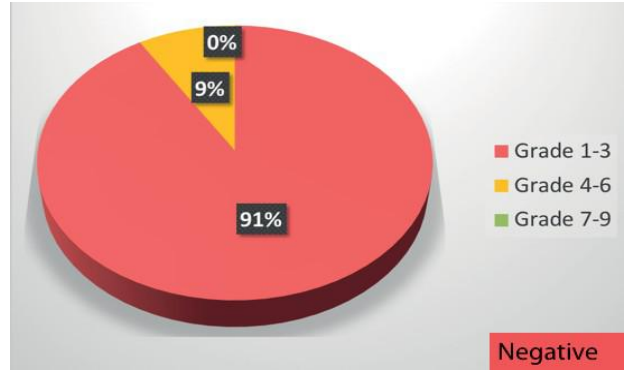


图 5.3.50 Delphi 法: 在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者, 对其进行总 IgE 测定是否具有重大意义?

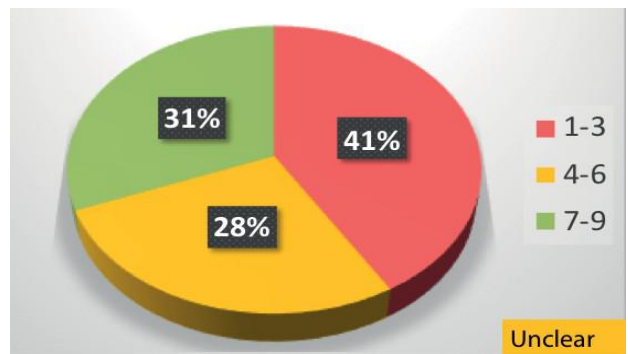


图 5.3.51 Delphi 法: 图 5.3.39 Delphi: 对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术治疗失败后, 仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者, 对其进行总 IgE 测定是否具有重大意义?

5.3.5.8.2.4. 结节病相关检验

结节病是一种具有多种临床表现的复杂疾病。怀疑结节病的病例需要非干酪样肉芽肿的临床、放射学和组织学证据。除氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描 (FDG-PET) 外, 血清可溶性白介素 2 (sIL-2R), 血管紧张素转化酶 (ACE) 和溶菌酶水平已成为诊断结节病和评估疾病活动的有用工具。血清 ACE 是结节病⁽⁷⁴²⁾ 研究中使用最广泛的实验室测试。血清 ACE, IL-2R 和溶菌酶水平升高通常与更具侵略性的疾病和多器官受累有关⁽⁷⁴³⁾。

5.3.5.8.2.5. N-RED 相关检验

阿司匹林的口服激发试验是用于确定对阿司匹林过敏反应的最常用诊断方法 (见 5.3.5.14)。具体操作请参见最近发表的 EAACI 文件: Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)⁽³⁹⁾。对于那些有高风险会发生严重反应的患者, 在条件允许时, 流式细胞仪辅助的嗜碱性粒细胞活化测试 (FAST) 和功能性类花生酸测试 (FET) 可以作为阐明诊断的有用工具^(744, 745)。

5.3.5.9. 微生物学

5.3.5.9.1. 微生物检查的合理性

鼻腔微生物采样对鼻-鼻窦炎患者的诊断检查至关重要。微生物在急性细菌性鼻窦炎（ABRS）病因学中的重要地位已得到广泛认可⁽⁵⁵³⁾，而其在 CRS 中的作用尚不明确，但归功于改进的研究技术^(746, 747)，人们对它的兴趣正不断提高。

表 5.3.7. 鼻-鼻窦炎的细菌学。中鼻窦与上颌窦的相关性。

作者, 年份 ^(*)	样品数	鼻-鼻窦炎的类型	技术	一致性
Joniau 2005 ⁽⁷⁵⁶⁾	26	ARS	内窥镜拭子 (MM) 与上颌窦穿刺	88.5%
Casiano 2001 ⁽⁷⁵⁵⁾	29	ARS (重症监护)	内窥镜组织培养 (MM) 与上颌窦穿刺	60.0%
Talbot 2001 ⁽⁸⁴⁰⁾	46	ARS	内窥镜拭子 (MM) 与上颌窦穿刺	90.6%
Vogan 2000 ⁽⁷⁵⁴⁾	16	ARS	内窥镜拭子 (MM) 与上颌窦穿刺	93.0%
Gold and Tami 1997 ⁽⁸⁴¹⁾	21	CRS	内窥镜 (MM) 与 ESS 上颌抽吸术的关系	85.7%
Klossek 1996 ⁽⁷⁵⁷⁾	65	CRS	内镜下棉签 (MM) 与 ESS 上颌抽吸术的比较	73.8%

5.3.5.9.2. 检验

5.3.5.9.2.1. 依赖细胞培养的检验技术

鼻窦吸出物

上颌窦穿刺 (MST) 一直是获得鼻窦培养物的金标准技术，在保证最小鼻腔污染^(748, 749)的同时，提供具有代表性的鼻窦内容物样本。实施时可在局部麻醉下，于下鼻甲或犬窝进行，但通常伴有不适感，且可能会导致眼眶，牙齿和神经受伤，并且仅能提供上颌窦的情况⁽⁷⁴⁸⁾。

也可以直接从蝶窦入路以获取培养物⁽⁷⁵⁰⁾。过去，也曾经经额窦入路，‘穿刺’穿过前壁以获得样本⁽⁷⁵¹⁾，但是其跨度更大，通常需要全身麻醉，通常是作为治疗性外科手术的一部分，而不是单纯地用于诊断⁽⁷⁵²⁾。

鼻拭子

鼻拭子是鼻腔中最常用的采样方法，原因是易于使用，无创且易于操作，通常耐受良好，无需局部麻醉。然而，未经鼻/鼻咽和内镜引导的中鼻道 (EDMM) 培养拭子之间的相关性很差 (结果相差很大)，原因主要在于鼻前庭和鼻腔的污染。EDMM 拭子与上颌窦吸出物和培养物⁽⁷⁵³⁻⁷⁵⁸⁾高度吻合，因此已成为鼻-鼻窦炎患者微生物取样的主流方法 (表 5.3.7)。meta 分析证实，对于 ABRS，EDMM 是一种高度灵敏且准确的培养方法，并且由于上颌窦灌洗液⁽⁷⁵⁹⁾中未发现已知的病原菌，EDMM 甚至可能比上颌窦穿刺 (MST) 更为灵敏。对于已知的 ABRS 致病菌，与 MST 相比，EDMM 的敏感性为 80.9%，特异性为 90.5%，阳性预测值为 82.6%，阴性预测值为 89.4%，总准确度为 87.0% (置信区间为 95%，即 81.3%-92.8%)。

Smith 等人最近的 meta 分析表明，53% 疑似 ABRS 的患者，通过鼻窦穿刺或 EDMM 培养可找到细菌病原体，该分析立足于符合临床标准患者的研究，其中大多数还需要影像学 and 放射学检查和/或内窥镜检查确认。

关于中鼻窦拭子情况能否代表其余鼻窦的研究很少。尽管不是直接比较研究，但 Miller 等人⁽⁷⁶⁰⁾最近进行的一项回顾性研究表明，在 40% 接受多种鼻窦培养的患者中，两种或多种拭子中存在不同的病原体。虽然本研究中只有 5% 的患者通过更换抗生素获得了临床益处，但确实表明中鼻窦的

细菌培养可能并不能代表所有鼻窦。

EDMM 培养拭子已成为鼻-鼻窦炎患者微生物采样的主要手段。

鼻腔分泌物

在初级保健机构中很容易获得擤鼻的分泌物，特别是对于小儿患者，因为这种方法避免了鼻拭子带来的不适。一些比较研究将排出粘液和标准培养液拭子技术进行比较，发现存在鼻腔分泌物时，检测常见的上呼吸道病原体的一致性 concordance rate 较高 (> 90%)，但可以预见的是，在没有明显的分泌物的情况下，该比率降低到不足 50%^(710, 761)。

鼻和鼻灌洗

考虑到未经手术的患者鼻腔内菌群污染和极小的鼻窦渗透，鼻腔灌洗液无法准确培养鼻窦内容物。通过内窥镜放置的上颌窦导管直接灌洗鼻窦可以避免这些问题。将直接鼻灌洗与 EDMM 拭子进行比较的研究表明，使用前一种技术^(762, 763)，细菌产量更高，厌氧性病原体的发现率更高，并且由于许多设备内置了可用于灌洗引流的导管，因此球囊技术可简化该采样技术，用于灌洗抽吸和抗生素冲洗。厌氧菌与独立感染鼻窦的靶向培养和治疗的临床相关性仍有待研究。

5.3.5.9.2.2. 不需细胞培养的技术

标准培养方法仅提供有限的微生物生长已知所需条件，因此，考虑不到其他情况，包括生长速度相对慢的生物体在有限的营养情况下会在竞争中胜出，或一些生物原本在体内是依靠合作而生存的 (例如交叉喂养关系)。通过培养鉴定微生物与通过分子方法鉴定的微生物 (可生长但不可培养或难以培养) 之间的差异被称为 Staley 和 Konopka (1985) 创造的名言：“伟大的平板，计的数太偏”；微生物群落中不可培养的所占比的估计值在 25% 至 99 之间%^(764, 765)。

下一代测序

下一代测序技术使人们能够鉴定以前在常规培养研究中无法鉴定的微生物⁽⁴⁵⁰⁾。可以使用有保护的，絮凝的微生物拭子或通过组织活检获得样品，两者所得之间高度一致

(Bassiouni)。从获得的标本中提取 DNA，并使用对细菌或真菌微生物内保守遗传区域具有特异性的引物进行测序。引用已知微生物库的尖端生物信息学管道（注：NGS 技术产生高通量基因组数据特定分析程序）可用于所有存在的生物体的识别和相对定量。最初，这是一种研究工具，如今已经在商业渠道出售，进而用于临床。将培养物定向分析与下一代测序相比较的研究显示出显著的不一致，鼻窦培养物不能很好地预测存在的微生物⁽¹⁵⁴⁾。在培养结果和测序方法之间的直接比较中，大多数患者通过测序鉴定出的优势细菌仅在大约一半的时间内通过培养得以鉴定。在相对序列丰度为 1% 的那些分类单元中，通过培养也只能鉴定到大约 5%，这揭示了标准临床培养缺少的低丰度分类单元的信息范围。这一发现可部分解释，尽管采用了抗生素指导的治疗，但治疗反应较差的现象。将与培养无关的现代技术结合到临床实践中可能会改善治疗效果，但这仍需要进一步的研究。未来的技术——特别是在炎症性粘膜疾病（例如 CRS）的微生物学研究中——包括对所有 DNA 进行测序（基因组学）或所有转录的 RNA（代谢组学）或蛋白质（代谢蛋白质组学）或代谢物（代谢组学）的鉴定，应当为黏膜相关菌群⁽⁷⁴⁶⁾的真实多样性和结构以及遗传的完全潜力和原位活动研究提供展望空间。

结果

没有证据表明鼻或鼻窦样本的微生物学评估对鼻-鼻窦炎的结局有任何影响。80% 的 ABRS 患者通常在两周内无需治疗即可改善⁽⁷⁶⁶⁾，并且没有证据表明在这种情况下培养导向的抗生素治疗优于经验治疗。尽管低水平的证据表明，培养指导的抗生素治疗在治疗 CRS 急性加重病例中可能发挥作用，但尚无高水平的证据研究支持在 CRS 中使用抗生素。此外，比较这种情况下，比较采用培养导向治疗和经验性抗生素治疗的研究十分稀少。

通常不建议对简单的 ABRS 进行微生物采样。

没有证据表明鼻或鼻窦样本的微生物学评估对鼻-鼻窦炎的结局有任何影响。尽管对于成年人和患有 ABRS 的儿童，抗生素为临床疗效提供了微小但显著的益处（参见 4.4.3.1 和 4.4.3.2），但是大多数患者患有病毒后 ARS，使用抗生素无济于事（参见 4.4.3.3 和 4.4.3.4）。此外，还没有研究证明针对这种情况的培养引导下抗生素治疗优于经验治疗。

推荐建议

诊断鼻-鼻窦炎不建议常规进行微生物学评估。对于对经验性抗生素治疗和局部鼻用类固醇无反应的 ABRS 患者，建议转诊给 ENT 专家，他们可以进行进一步包括微生物学的诊断程序。

微生物采样在 CRS 中的作用尚不清楚。在提出合理建议之前，需要进行前瞻性试验来检查 CRS 患者常规微生物培养和抗生素治疗的相关性。

将与培养无关的现代技术结合到临床实践中可能会改善治疗效果，但仍需要进一步的研究。EPOS2020 指导小组认为，在初次就诊于 ENTs / 二级保健机构时就具有 CRS 高度提示症状的患者微生物检查是不必要的，无论内窥镜示黏膜异常或正常。

但是，对于在耳鼻喉科/二级保健机构中进行适当的医学或外科手术失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，是否需要 CRS 进行微生物学检查尚不清楚（5.3.52, 5.3.53, 5.3.54）。

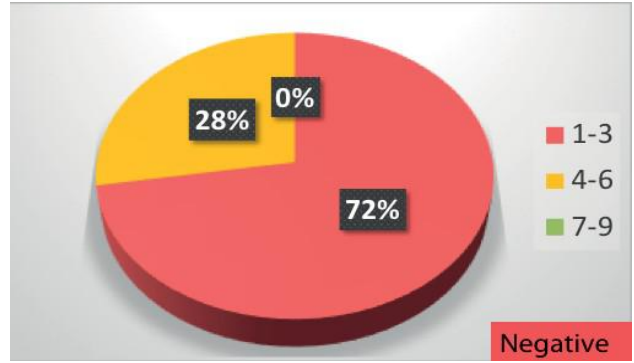


图 5.3.52 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者，对其进行微生物学测定是否具有重大意义？

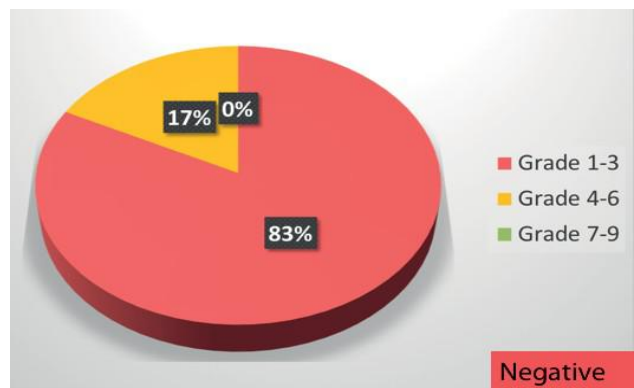


图 5.3.53 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者，对其进行微生物学测定是否具有重大意义？

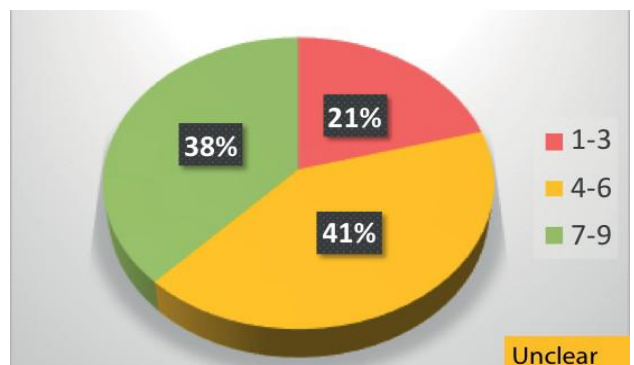


图 5.3.54 Delphi 法：对于在耳鼻喉科/二级机构中进行适当的医学或外科手术失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，对其进行微生物学测定是否具有重大意义？

5.3.5.10. 粘膜纤毛清除测试

5.3.5.10.1. 基本原理

呼吸道上皮内侧的纤毛通过协调运动，合力将粘有吸入颗粒的粘液层从鼻腔输送到下咽部。

正常的粘膜纤毛运输（MCT）对于维持健康的鼻窦腔至关重要

要。如发生纤毛感染或先天功能障碍如 PCD，MCT 可能会减弱甚至没有。在 PCD 中，无 MCT 可能导致 CRS 和支气管扩张。CRS 具有的粘膜炎，缺氧，微生物产物和毒性炎症介质可诱导继发性纤毛改变，即继发性纤毛运动障碍（SCD），伴随着不足的 MCT⁽⁴⁵⁰⁾。

粘膜纤毛清除率（MCC）在 15 分钟以下是正常的，最长也应少于一小时。

糖精试验是将 1-2mm 糖精颗粒放置在距前端 1cm 的下鼻甲粘膜上，再到感受到甜味所需的时间。在检查过程中，患者必须安静地坐着，头部向前弯曲，同时不要嗅闻，咳嗽，打喷嚏，喝水或吃东西。或者，可以测量染料如亚甲蓝从鼻腔前三分之一的粘膜向咽下转移的时间。也可以使用其他物质，包括 tech 99m 标记的氧化铁。

由于 MCC 时间只能在有鼻腔未闭且没有严重粘膜疾病的配合患者中进行测量，因此对某些患者的诊断价值有限。它还具有较低的敏感性和特异性，并且需要大量的时间投入。在 MCT 临床相关性的背景下，最近已证明，鼻腔灌洗除了是许多鼻窦疾病的常见推荐治疗方法，还可减少 MCC 时间⁽⁷⁶⁷⁾。

EPOS2020 指导小组认为对于在初次就诊至 ENT /二级保健机构时就具有 CRS 高度提示症状，无论内窥镜示黏膜是异常或正常的患者，进行纤毛功能测试是不必要的；对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，进行纤毛功能测试是否具有重大意义，指导小组尚不明确。（图 5.3.55., 5.3.56., 5.3.57.）。

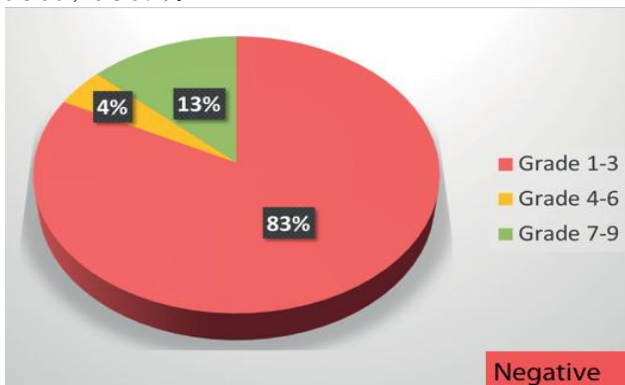


图 5.3.55 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者，对其进行纤毛功能检测测定是否具有重大意义？

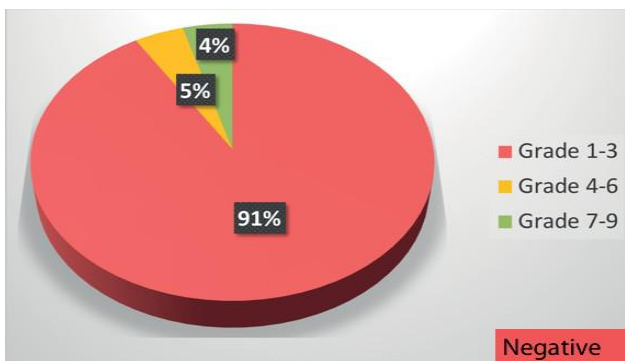


图 5.3.56 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者，对其进行纤毛功能检测是否具有重大意义？

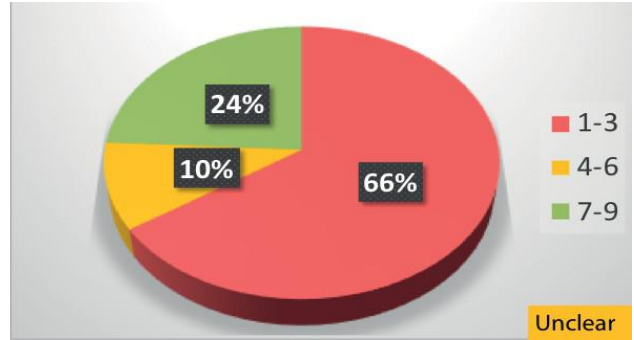


图 5.3.57 Delphi 法：对于在耳鼻喉科/二级机构中进行适当的医学或外科手术失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，对其进行纤毛功能检测是否具有重大意义？

5.3.5.11. 鼻腔内一氧化氮

5.3.5.11.1. 进行一氧化氮检测的合理性

一氧化氮（NO）是一种无色，无味的气体，存在于通过口腔或鼻子呼出气中。在一氧化氮合酶（NOS）的作用下，精氨酸和氧气产生了 NO。在神经元和内皮细胞上持续性表达的诱导型一氧化氮合酶（iNOS），其在呼吸道内上调促炎性信号。

在嗜酸性粒细胞性哮喘患者中，呼出 NO（eNO）水平升高，其测量已成为哮喘诊断和管理中的标准化但尚未广泛使用的工具。它具有提供快速，低成本的下呼吸道炎症客观测量方法的潜能。NO 大多由鼻窦中产生，而鼻粘膜和下呼吸道则很少⁽⁴⁵⁰⁾。NO 及其代谢产物对微生物有毒性作用，很可能属于呼吸道固有防御机制的一部分。NO 也可能刺激上皮内的纤毛搏动频率并调节鼻腔血管张力。

5.3.5.11.2. 诊断准确性

鼻腔内 NO（nNO）可在任一鼻孔中测量，且无昼夜变化。测量快速可行，可重复，最佳条件是屏住呼吸 10 秒钟时以 700 ml / min 的吸气流量进行评估⁽⁷⁶⁸⁾。在健康人中，nNO 测量期间的嗡嗡声最初会大大提高 NO 的水平。如果获得较低的值，则在嗡嗡声期间测量 nNO，可以使测量的特异性升高⁽⁷⁶⁸⁾。健康对照组的 nNO 水平通常高于 300ppb⁽⁷⁶⁹⁾。

在试图排除囊性纤维化时，通过腭部闭合控制法进行鼻 NO 检测的诊断，其准确性与电子显微镜和/或遗传检查诊断原发性纤毛运动障碍相近⁽⁷⁷⁰⁾。低于 77 ppb 的鼻 NO 值很可能提示 PCD，但偶尔会发现更高的值。CF 通常也具有较低的值（70-300 ppb），并且由于鼻窦阻塞，存在鼻窦炎的病例其 nNO 水平显著低于无鼻息肉⁽⁷⁷¹⁾的 CF 患者。因此，在有鼻息肉的病例中，患者的 nNO 值较低，与之相反的是，胸部 eNO 值正常或较高。

针对 PCD，鼻腔 NO 测定是适用于高度怀疑该病的合作患者（通常超过 5 岁）的一种敏感而特异的检测方法。作为一种有用的辅助手段，它也可能在较小程度上辅助诊断 CF。尽管在 CRS 中通常不用作特定的诊断工具，但可以将其用于检测患者在合并这类疾病时对治疗的反应。

5.3.5.12. PCD 的其他测试

5.3.5.12.1. 其他测试的合理性

在常规实践中，尚无理想的测试可用于诊断 PCD⁽⁷⁷²⁾。对于自出生以来 CRS 患者高度怀疑 PCD 者，具有 PCD 家族史和/或 Kartagener 综合征相关特征（内脏逆位和不孕）的疑似 PCD 患者，应考虑通过评估纤毛跳动频率（CBF）来诊断纤毛功能，以及对纤毛的动力蛋白臂进行 EM 评估，和/或对体外纤毛化进行的纤毛评估⁽⁴⁵⁰⁾。可以评估其生成的上皮细胞的纤毛跳动频率（CBF）并通过数字高速视频成像实现对纤毛波形的细节分析。

CBF 及其协调运动的评估可以通过计算机程序使用快速傅里叶分析进行。CBF 的正常值会随着所使用的方法，患者的年龄和培养条件而变化。正常 CBF 和搏动模式的表现可以排除 PCD 的诊断。近来，已有报道使用相差显微镜图像来定量 CBF 的新技术，该技术通过光流算法⁽⁷⁷³⁾估计纤毛运动。在三级转诊中心，三分之一被怀疑患有 PCD 的患者最终被诊断出患有该病⁽⁷⁷⁴⁾。

由于这些技术在常规耳鼻喉科实践中不可用，因此在怀疑有 PCD 的情况下，应测量 nNO 水平来建立诊断。低 nNO 水平已被证实与 PCD 相关联，成为一种出色的筛选工具（请参见上文）。此外，建议筛选已知与 PCD 相关的基因突变，并进行遗传咨询⁽⁷⁷⁵⁾。

5.3.5.13. 出汗测试

5.3.5.13.1. 出汗测试的合理性

由 CF 跨膜电导调节子（CFTR）基因突变引起的囊性纤维化（CF）在诊断上仍是挑战。建议通过汗液氯化物测试⁽⁷⁷⁶⁾对 CFTR 功能的评估，建立从新生儿到成人的所有与 CFTR 突变相关的诊断。汗液氯化物测试应根据已发布的批准的程序指南以及已建立的 Int 协议，例如 CLSI 2009 指南（<https://clsi.org>）来进行。

5.3.5.13.2. 来自囊性纤维化基金会共识指南的建议

对于新生儿 CF 筛查阳性者，为了收集充足汗液样本，应于双侧检查，同时婴儿体重需 > 2 kg，且至少为 36 周校正胎龄时。母体妊娠周期大于 36 周，体重 > 2 kg 且 CF 筛查阳性或产前基因检测阳性的新生儿，应在出生 10 天后尽快进行汗液氯化物检测，最好在新生儿期结束时进行（四周龄）。

通过 NBS 鉴定为 CF 的婴儿，在开始尝试确诊 CF 的同时，不应延迟 CF 治疗。汗液收集后几个小时内应进行汗液氯化物分析。对于新生儿筛查呈阳性，临床特征与 CF 一致或家族史阳性的个体，如果汗液氯化物值 ≥ 60 mmol/L，则可以诊断为 CF。

在新生儿筛查阳性的人中，汗液氯化物 < 30 mmol/L 表示患有 CF 可能较小。

临床特征可能与 CF 一致，但汗液氯化物 < 30 mmol/L 的个体患有 CF 的可能较小。但是，如果临床症状不断发展和/或 CFTR 基因分型支持 CF，则还是应当考虑 CF 的诊断，而不是进行其他诊断。出现新生儿筛查阳性，CF 症状或家族史阳性，两次单独的汗液氯化物值处于中间范围（30-59 mmol/L）的个体可能患有 CF。这些患者应考虑扩展 CFTR 基因分析和/或 CFTR 功能分析。对于筛查阳性且符合 CF 汗液诊断标准的个体，如果 CFTR 基因型无法通过筛选过程获得或不完整⁽⁷⁷⁶⁾，则应接受 CFTR 基因检测。

EPOS2020 指导小组认为对于在初次就诊至 ENT/二级保健机构时就具有 CRS 高度提示症状，无论内窥镜示黏膜是异常或正常的患者，进行 CF 相关测试是不必要的；对于在耳鼻喉科/二级治疗中进行适当的医学或外科手术失败后，仍

出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，进行 CF 相关测试是否具有重大意义，指导小组尚不明确。（图 5.3.58., 5.3.59. 和 5.3.60.）。

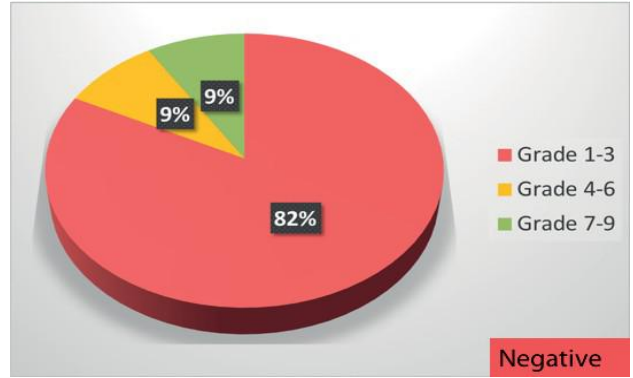


图 5.3.58 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和异常内窥镜结果的患者，对其进行 CF 相关测试是否具有重大意义？

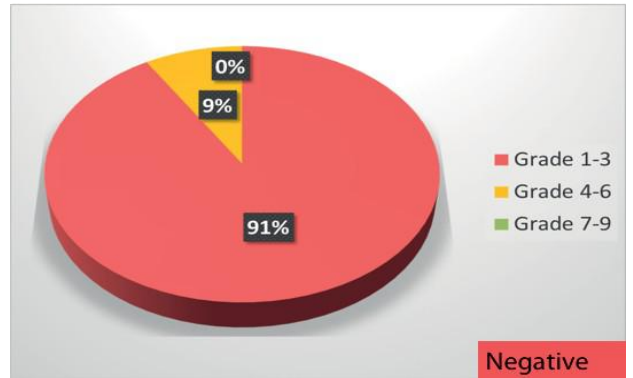


图 5.3.59 Delphi 法：在初次于二级机构就诊时既有明显 CRS 症状和正常内窥镜结果的患者，对其进行 CF 相关测试是否具有重大意义？

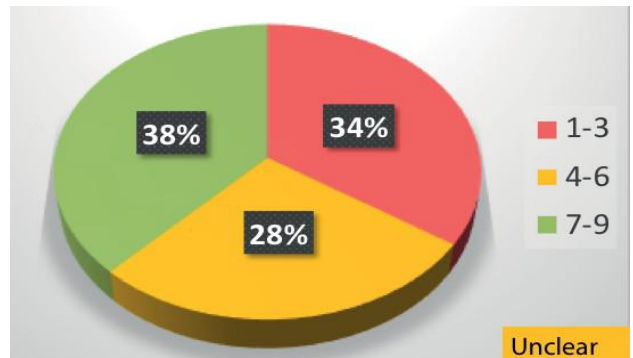


图 5.3.60 Delphi 法：对于在耳鼻喉科/二级机构中进行适当的医学或外科手术失败后，仍出现持续症状和内窥镜示黏膜异常的患者，对其进行 CF 相关测试是否具有重大意义？

5.3.5.13.3. 基因测试的适应症和可能性

基因测试主要用于 CF，原发性纤毛运动障碍（PCD），对于慢性鼻-鼻窦炎（CRS）有较小帮助⁽⁷⁷⁷⁾。CF 是由位于 7

号染色体长臂上的囊性纤维化跨膜电导调节子 (CFTR) 中的突变产生的。正常情况下, 6.5kb 的 mRNA 编码 CFTR, CFTR 是一种 1490 个氨基酸的完整膜蛋白, 是一个负责上皮细胞中的氯离子交换的离子通道。迄今为止, 已经描述了超过 2000 种 CFTR 变体⁽⁷⁷⁸⁾。新生儿筛查的历史可以追溯到 1979 年的新西兰, 采用连续, 两层或最近基于三层/杂交的方法进行筛查⁽⁷⁷⁸⁾。筛选基于免疫反应性胰蛋白酶原 (IRT), 共有三种方法: 1) 一种方法是从 IRT 的测量开始, 如果 IRT 的测量高于一个特定的临界值, 再进行遗传分析以确定 CFTR 基因 (IRT / DNA) 中的特定突变。2) 初始 IRT 测量具有定义的临界值, 两周后再次收集的第二个样本, 进行 IRT 测量 (IRT / IRT); 3) 如果 IRT 水平较高, 再测量胰腺炎相关蛋白 (IRT / 胰腺炎相关蛋白法)。也可以使用具有单克隆或多克隆抗体的直接夹心免疫测定法, 并且也可以结合起来使用。其优点是可以以相对较低的成本在患者体内测试多个样本。通过 Sanger 测序和定量方法, 可以进行遗传分析 (使用样本来自血液或口腔粘膜刮取物)。现如今, 已经可以使用诸如下一代测序, 靶向深度测序 (TDS) 和 Droplet Digital PCR 技术等新的高通量方法⁽⁷⁷⁹⁾。最近, Zeevi 等人⁽⁷⁸⁰⁾ 提出了一种新的方法, 称为等位基因敏感增殖测序 (ASP-SEQ), 这种方法比靶向深度测序或数字 PCR 方法更灵敏。

PCD 是与 32 个基因相关的遗传异质性常染色体隐性活动性纤毛病。临床表现为内脏转位, 新生儿呼吸窘迫, 进行性支气管扩张和成年后的呼吸衰竭⁽⁷⁸¹⁾。相关检验包括 nNO 测定, 高速视频显微镜分析 (HSVA), 透射电子显微镜 (TEM), 纤毛蛋白的免疫荧光测试和基因测试。结构异常可以通过对已知 PCD 中的双等位基因突变进行基因测试来证实⁽⁷⁸²⁾。最普遍的突变发生在五个基因 (DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC39; CCDC40) 中⁽⁷⁸³⁾。结合内含子-外显子水平拷贝数变异 (CNV) 和全外显子测序 (WES) 的基因检测似乎是最有效的诊断方法⁽⁷⁸¹⁾。

对于 CRS 基因组分析, 研究最多的目标是苦味受体, 尤其是 T2R38 (784), 可以通过例如使用等位基因特异性探针和引物 (785) 快速与 7900HT 进行逆转录 pcr 或单核苷酸多态性 (SNP) 的方法来研究。(117)。其他遗传学方法, 针对的是钾通道中的单核苷酸多态性基因型 (例如, 通过 Illumina Human-Hap550 芯片或 Illumina Human610-Quad 芯片)⁽⁷⁸⁶⁾。最近的一项全基因组关联研究研究了 ALOX15 在 CRS 中的作用⁽⁴³⁶⁾。可以使用甲基 CpG 结合域测序 (MBD-seq) 进行检测进行更具针对性的分析, 例如研究甲基化基因 FZD5 在 CRSwNP 中起作用, 并使用甲基化特异性 pcr 进行验证⁽⁷⁸⁷⁾。

总而言之, 人们已经研究了许多影响 CRS 的潜在基因, 但仅针对 CF 和 PCD 常规建立了用于诊断或确认后者的基因测试。尽管有希望成为未来研究的目标, 苦味受体的应用仍主要在于测试患者的是否为超级品尝者、中间品尝者或非品尝者。

5.3.5.14. 下呼吸道评估

5.3.5.14.1. 下呼吸道评估的合理性

大量的鼻-鼻-鼻窦患者的下呼吸道也受到波及, 即“联合气道”概念。患者对自己的胸部症状 (喘鸣, 呼吸急促,

胸闷和咳嗽) 和严重程度的评估通常很差, 甚至可能没有意识到下呼吸道已经受到影响, 因此需要医师进行客观评估⁽³⁴⁾。

5.3.5.14.2. 技术技巧

峰值流量

这是一个简单的测试, 患者保持站立, 对准一次性漏斗尽可能地用力向峰值流量计吹气。采纳 3 个最佳值, 再与性别, 年龄和身高的规范数据图表进行比较。如果结果不在正常范围内, 可在给予支气管扩张剂 (如沙丁胺醇) 后重复 15 分钟, 以评估其可逆性。尽管无法通过单一测试进行确诊, 但 20% 的升高和 60l / min 的绝对改善可以提示哮喘。或者进行运动测试, 例如跑步 10-15 分钟, 然后每 5 分钟测量一次峰值流量; 对于成人, FEV1 从基线开始下降 > 10% 或 > 200ml, 或儿童 PEF 下降 > 15%, 均提示哮喘。

可以给患者开具峰值流量计和图表, 以记录每天的测量值, 最好在早晨和晚上的同一时间进行。可以要求他们保留数周的记录并在下一次门诊携带图表就诊。平均每日日变化量是用当天的最高 PEF 减去当天的最低 PEF, 再除以该天的平均 PEF, 然后在一周的过程中取平均值来计算的。成人的变异性 > 10%, 儿童的变异性 > 13%, 则提示哮喘⁽⁷⁹²⁻⁷⁹⁴⁾。

肺活量测定法

此技术能在门诊中提供更多信息 (表 5.3.8.)。要求患者保持站立, 对准一次性漏斗尽可能地用力向管内吹气, 并尽可能长时间地继续呼气。同样, 采纳 3 个最佳值来得出以下值:

- 1 秒用力呼气容积 (FEV1)
- 用力肺活量 (FVC)
- FEV1 / FVC 的比值。健康成年人的一秒率应该 > 70-80%, 健康儿童的一秒率应该 > 90%^(305,788-791)。

该技术可获得比较规范的数据, 可以看到以下多种异常模式。

1) 阻塞: FEV1 低, FVC 正常且 FEV1 / FVC < 70-80% 或低于正常下限 (参考人群的最低 5%)^(305,789)。

这是哮喘的特征, 很可能是可逆的。

β -激动剂, 例如沙丁胺醇 (舒喘宁)。如果在测试的 4 小时内使用了短效的 β 激动剂, 或在测试的 15 小时内使用了长效的 β 激动剂, 可能会增加假阴性结果。

与基线相比 (成人和儿童) FEV1 增加 > 12%, 或在短效支气管扩张剂后 (成年人) 增加 FEV1 > 200ml, 表明具有显著的可逆性。

建议使用固定的 FEV1 / FVC 比率作为临界点, 因为随着年龄增加, FEV1 会自然下降, 从而导致老年人阻塞的假阳性诊断和年轻者的假阴性阻塞诊断^(795,796)。

2) 限制: FEV1 和 FVC 在正常 FEV1 / FVC 时较低。这是纤维化或肉芽肿性疾病 (例如结节病) 的特征, 并且支气管扩张剂无法逆转。为了确认限制, 需要测量肺活量 (总肺活量, 残气量)。

表 5.3.8. 对比呼气流量峰值和肺活量测定法在哮喘评估中的作用 (Scadding and Lund 2004⁽⁸⁴²⁾)

	地点	优点	缺点
肺活量测定法	门诊	最可靠	不耐烦、筋疲力尽
		可重复	花费
		15-30 分钟内产生结果	需要训练有素的操作者
		使用支气管扩张剂前后均可	要求患者依从性
峰值流量	门诊/家中	敏感 容易 廉价	不如 FEV1 可靠 要求患者依从性 snapshot 或需要等待 ~4 周以获取家庭测量值

控制治疗启动后的肺活量测定

在成年人中，如果经过四周的消炎，控制性疗法（例如吸入皮质类固醇或吸入性皮质类固醇与长效β激动剂联合使用），FEV1 改善了 12% 以上且超过 200 mL（或 PEF 超过 20%），在相应的临床背景下，也可以被视为支持哮喘的诊断⁽⁷⁹²⁾。

如果尚未开始治疗，异常测量值或临床症状高度怀疑的患者应转诊给呼吸科医生。呼吸科医师还可以进行其他检测，包括支气管激发试验，有无用药物，呼出的一氧化氮含量以及胸部影像学检查。鼻科学家和肺病学家应用测量呼出一氧化氮这一方法，改善了诊断流程并减少了峰值流量法的使用，此方法可以立即确认下呼吸道（和上呼吸道）的炎症（请参阅 5.3.5.9.；表 5.3.8.；5.3.9.）。

表 5.3.9. 下呼吸道的诊断测试 (Brigham et al.2015⁽⁸⁴³⁾)。

呼吸系统症状变化史	
确认可变呼气流限制	
基本测量	峰值呼气量（重复测量） 肺活量测定法（重复测量）
运动测试阳性	
评估对治疗的反应	支气管扩张剂前和支气管扩张剂后的肺活量测定 控制疗法（如吸入类固醇）开始后的肺功能测定
支气管激发试验	非药理学：运动或欧氏自主呼吸 药理学：高渗盐水，甘露醇或乙酰甲胆碱
其他支持性测试	过敏试验 呼出一氧化氮测定

5.3.5.15. N-ERD 的诊断

5.3.5.15.1. 基本原理

NSAID 类药物加剧的呼吸系统疾病 (N-ERD) 是一种慢性嗜酸性，呼吸道炎症性疾病，常见于患有鼻息肉 (CRSwNP) 慢性鼻鼻窦炎和/或哮喘的患者中，包括阿司匹林在内的 NSAID 会使其症状加剧。由于这些患者的病情可能未得到充分诊断且预后较差，因此识别其超敏性很重要。同样重要的是，应向患病的患者发出避免使用此类药物的警告，同时告知非敏感性患者可以使用治疗性阿司匹林和非甾体抗炎药，过敏人群也可考虑使用阿司匹林脱敏⁽⁷⁹⁷⁾。

5.3.5.15.2. 诊断

N-ERD 的诊断主要基于患者至少有一种对阿司匹林或 NSAID 过敏的病史，尽管仅凭病史并不总是可靠的，尤其是考虑到哮喘患者经常被警告避免使用这些药物⁽⁷⁹⁸⁾。

因此，当病史不明时，需要进行阿司匹林激发试验（图 5.3.61.）。

病史不明时，需要进行阿司匹林激发试验。

5.3.5.15.3. 检验技术

可以通过口腔，支气管或鼻腔途径进行激发试验（表 5.3.10.）。阿司匹林的口服激发试验是最常用的检查方法，但并非没有潜在风险。口服或支气管激发应从非常低的剂量开始，通常为 30 mg 阿司匹林，然后逐渐增加剂量⁽⁷⁹⁹⁾。尽管支气管激发仅需四个小时即可完成⁽⁸⁰⁰⁾，但这两种方法都可能在 50% 以上的受试者中，尤其是在哮喘患者中导致严重症状，可能需要紧急治疗，入院和密切监测。由于反应可能会延迟，因此激发试验通常需要 1 天以上的时间，以及随后的入院过夜观察。

表 5.3.10. 评估阿司匹林敏感性的不同试验 (Nizankowska 2000(844))。

病史+/-	试验	
	灵敏度 (%)	特异性 (%)
口腔	77	93
支气管	77	93
鼻腔	73	94

赖氨酸阿司匹林 (LAS) 是一种真性可溶性阿司匹林, 在鼻腔激发试验中大规模应用, 由于其全身性反应罕见, 亦可用于严重哮喘患者。这种方法已被标准化, 可重复(801), 可以在门诊中进行, 但仍应该复苏设备可用的情况下, 在医疗监督下进行。该反应直到鼻腔施用后约 45 分钟才开始, 并且可能持续许多小时。如果鼻激发试验结果阴性, 应考虑进行口腔激发试验。在一个 150 例难治性 CRSwNP 患者队列中, 有 100 例经证实为鼻腔激发试验阳性, 其中 31 例为鼻激发试验阴性, 随后又进行了 LAS 激发试验, 其中 14 例得到了阳性结果。

在激发试验之前必须停止的药物:

- 口服和鼻内注射皮质类固醇 (至少 7 天);
- 抗白三烯 (至少 7 天);
- 抗组胺药 (3 天);
- 抗充血剂和白三烯调节剂 (1 天)。

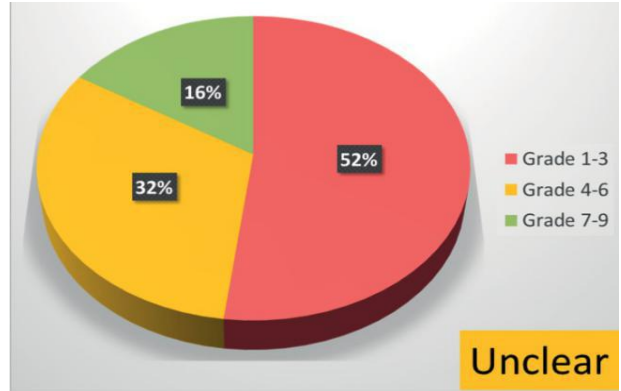
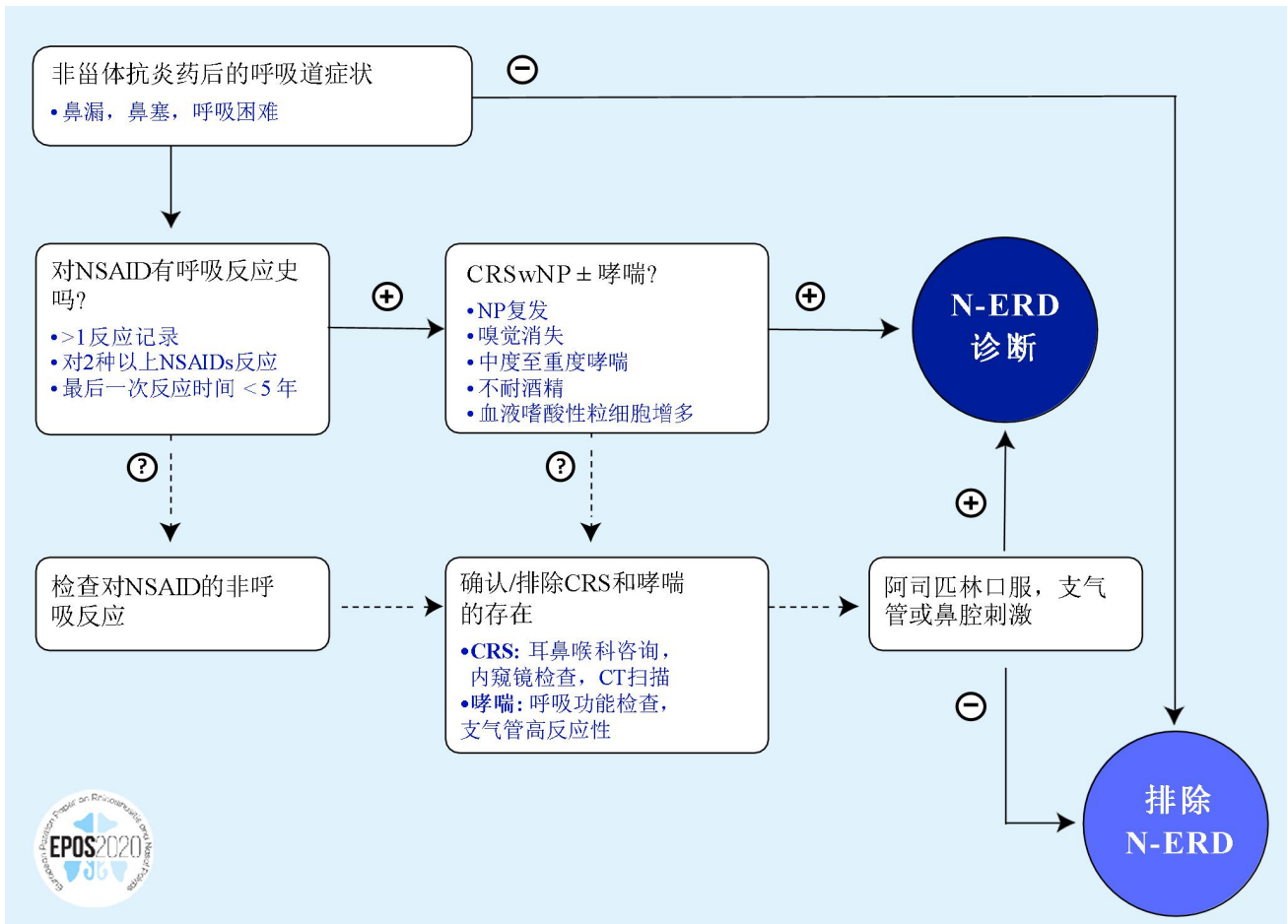


图 5.3.62. 在 CRS 患者中想要诊断 AERD, 应用诊断阿司匹林加重的呼吸系统疾病的客观检查是否必不可少?

图 5.3.61. N-ERD 的诊断 (自 Kowalski, 2019 年调整)。



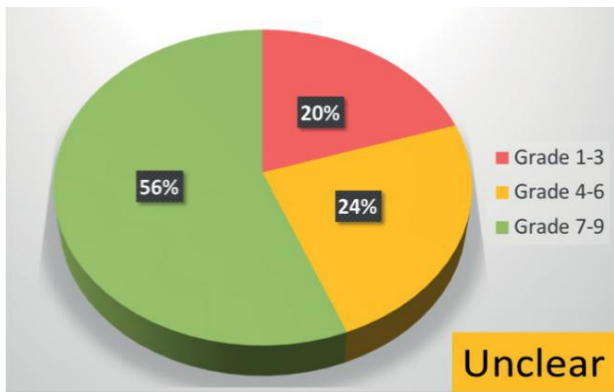


图 5.3.63. 对于 CRS 患者，对阿司匹林或 NSAID 发生过 2 次呼吸道反应的临床病史对诊断 AERD 是否必不可少？

间隔 45 分钟，将 0.1、1 和 2M 的赖氨酸阿司匹林溶液滴入鼻子，并通过临床症状（VAS 评分），鼻气道评估（鼻声反射检测，鼻阻力测量）和肺功能表现来评估结果。如鼻声反射结果显示鼻通气道减少 25% 或更多，（代表横截面积减少：最小鼻横截面积 [Amin] 或容积 [volume] 为 0-12 cm），或者鼻吸气峰流量减少了 40% (799) 则认为阳性反应。然而，对阿司匹林引起的阻塞，鼻吸气峰值流量监测的敏感性不如鼻声反射测量法 (802)。在肺功能方面，FEV1 下降 20% 被视为阳性。

如果鼻激惹试验为阴性，则应考虑口腔激发试验。

对于那些有严重反应高风险的患者，流式细胞仪辅助的嗜中性粒细胞活化测试 (FAST) 和功能类花生酸测试 (FET) (如果有的话) 将会是有助于诊断的有用工具 (744, 745)。另一种阿司匹林激发的替代方法是细胞抗原刺激试验 (CAST)，但一项研究表明，N-ERD 患者的白细胞会产生更多的半胱氨酸，导致该项测试检测灵敏度低 (25%)，特异性 92.3%，阳性预测值 28.7% 和阴

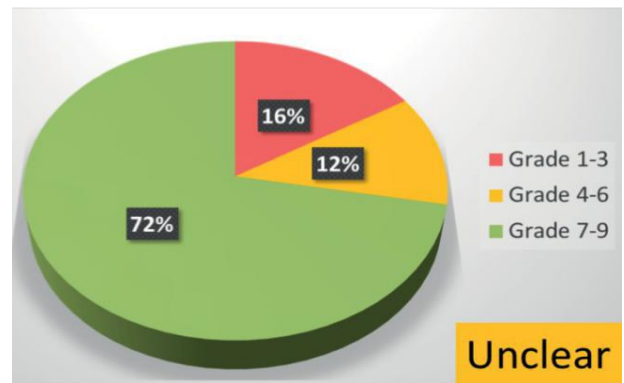


图 5.3.64 对于 CRS 患者，对阿司匹林或 NSAID 发生过 2 次呼吸道反应的临床病史对诊断 AERD 是否必不可少？

性值 90.7% (803)，实用性受限。

EPOS2020 指导小组尚不清楚对于 CRS 患者，对阿司匹林或 NSAID 发生过 2 次呼吸道反应的临床病史对诊断 AERD 是否必不可少，以在 CRS 病人中诊断 AERD 是否必须先诊断阿司匹林家中的呼吸疾病 (图 5.3.62, 5.3.63. 和 5.3.64.)。

5.3.5.15.4. 推荐建议

应询问所有 CRS 患者对阿司匹林和非甾体抗炎药的反应。

患者曾发生过至少一次的对阿司匹林或 NSAIDs 反应才可诊断 N-ERD，仅靠病史并不总是可靠的。病史不清楚时，需要进行阿司匹林激发试验。

就安全性，敏感性和特异性而言，使用赖氨酸阿司匹林进行鼻腔刺激是口腔和支气管激发试验的良好替代方法。

参考文献

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. Eur Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p pre-ceding table of contents, 1-298.
- Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey* 2009:1-157.
- Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 2012;50:129-38.
- Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015;70:533-9.
- Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology* 2016;54:329-35.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
- Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS one* 2018;13:e0192330.
- Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, south-western region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology* 2019;57:43-8.
- Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy* 2011;66:556-61.
- Dietz de Loos D, Lourijens ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
- Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2019 Nov 11. doi: 10.1111/all.14106.
- Liu CC, Lui J, Oddone Paolucci E, Rudmik L. Systematic review of the quality of economic evaluations in the otolaryngology literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:106-15.
- Rudmik L, Xu Y, Kucek E, Liu M, Dean S, Quan H. A validated case definition for chronic rhinosinusitis in administrative data: a Canadian perspective. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1167-72.
- Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:320-3.
- Xu Y, Quan H, Faris P, et al. Prevalence and Incidence of Diagnosed Chronic Rhinosinusitis in Alberta, Canada. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2016;142:1063.
- Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120.
- Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122:179-82.
- Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-9.
- Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
- Won HK, Kim YC, Kang MG, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:389-94.
- Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL.

- Chronic Rhinosinusitis, Race, and Ethnicity. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:110-6.
22. Brescia G, Barion U, Pedruzzi B, et al. Sinonasal polyposis in the elderly. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:153-6.
 23. Cho SH, Hong SJ, Han B, et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 10.1016/j.jaci.2011.12.002.
 24. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:93-103.
 25. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019, 10.1002/alr.22454.
 26. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
 27. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2007;86:409-11.
 28. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
 29. Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 2014;69:1205-14.
 30. Chen YT, Chien CY, Tai SY, Huang CM, Lee CT. Asthma associated with chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1284-93.
 31. Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, et al. Clin epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergology Int.* 2011;60:491-6.
 32. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005;60:233-7.
 33. Tint D, Kubala S, Toskala E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:16.
 34. Phillips KM, Talat R, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Quality of life impairment due to chronic rhinosinusitis in asthmatics is mediated by asthma control. *Rhinology* 2019;57:430-5.
 35. Milkowska-Dymanowska J, Bialas AJ, Zalewska-Janowska A, Gorski P, Piotrowski WJ. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1331-41.
 36. Khan A, Vandeplass G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma Eur Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large Eur cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:32-42.
 37. Chien C-Y, Tai S-Y, Wang L-F, Lee CT-C. Chronic obstructive pulmonary disease pre-dicts chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A population-based study. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e75-80.
 38. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009;64:790-7.
 39. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:28-39.
 40. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and Clin characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
 41. Stevens WW, Schleimer RP. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease as an Endotype of Chronic Rhinosinusitis. *Immunology and allergy clinics of North America* 2016;36:669-80.
 42. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 2015;70:828-35.
 43. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey. *Allergy* 2016;71:1603-11.
 44. Philpott CM, Smith R, Davies-Husband CR, et al. Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Rhinology* 2019, 10.4193/Rhin19.027.
 45. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clin Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1061-70.e3.
 46. Schwitzguébel AJ-P, Jandus P, Lacroix J-SS, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1523-31.
 47. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1029-33.
 48. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:46.
 49. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:34-8.
 50. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:3-16.
 51. Katle EJ, Hatlebakk JG, Grimstad T, Kvaloy JT, Steinsvag SK. Gastro-oesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance - pH monitoring. *Rhinology* 2017;55:27-33.
 52. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2017;83:356-63.
 53. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:1557-63.
 54. Lin YH, Chang TS, Yao YC, Li YC. Increased Risk of Chronic Sinusitis in Adults With Gastroesophageal Reflux Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1642.
 55. Bohnhorst I, Jawad S, Lange B, Kjeldsen J, Hansen JM, Kjeldsen AD. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e70-4.
 56. Orlandi RR. A systematic analysis of septal deviation associated with rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:1687-95.
 57. Tiwari R, Goyal R. Study of Anatomical Variations on CT in Chronic Sinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;67:18-20.
 58. Sedaghat AR, Gray ST, Chambers KJ, Wilke CO, Caradonna DS. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:755-61.
 59. Kim Y-C, Won H-K, Lee JW, et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *The J Allergy Clin Immunol In practice* 2019;7:606-15.e9.
 60. Wagner Mackenzie B, Chang K, Zoing M, et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci Rep* 2019;9:17416.
 61. Cryer J, Schipor I, Perlloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *Orl* 2004;66:155-8.
 62. Ramakrishnan Y, Shields RC, Elbadawey MR, Wilson JA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next? *The J laryngology and otology* 2015;129:744-51.
 63. Maina IW, Patel NN, Cohen NA. Understanding the Role of Biofilms and Superantigens in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2018;6:253-62.
 64. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:169-74.
 65. Zhang J, Li Y, Lu X, et al. Distinguishing the dominant species of pathogen in maxillary sinusitis by sequencing DNA dataset analysis. *Gene* 2015;561:256-60.
 66. Rowan NR, Lee S, Sahu N, et al. The role of viruses in the Clin presentation of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e197-200.
 67. Pawelczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:16.
 68. Guan W-j, Peng Y, Zi X-x, et al. Motile Ciliary Disorders in Chronic Airway Inflammatory Diseases: Critical Target for Interventions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:48.
 69. Gudis D, Zhao K-q, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:1-6.
 70. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an

- under-estimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
71. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;158:801-16.
 72. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of second-hand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:22-8.
 73. Weakley J, Hall CB, Liu X, et al. The effect of World Trade Center exposure on the latency of chronic rhinosinusitis diagnoses in New York City firefighters: 2001–2011. *Occup Environ Med* 2016;73:280-3.
 74. Mady LJ, Schwarzbach HL, Moore JA, et al. Air pollutants may be environmental risk factors in chronic rhinosinusitis disease progression. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:377-84.
 75. Geramas I, Terzakis D, Hatzimanolis E, Georgalas C. Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. *Current Allergy & Asthma Reports* 2018;18:7.
 76. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:996-1003.
 77. Clarhed UKE, Svendsen M, Schioler L, et al. Chronic Rhinosinusitis Related to Occupational Exposure: The Telemark Population Study. *J Occup Environ Med* 2018;60:656-60.
 78. Gao WX, Ou CQ, Fang SB, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. *Respir Res* 2016;17:54.
 79. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology* 2018, 10.4193/Rhin17.228.
 80. Ji K, Risoli TJ, Kuchibhatla M, Chan L, Hachem RA, Jang DW. Symptom Profile of Chronic Rhinosinusitis Versus Obstructive Sleep Apnea in a Tertiary Rhinology Clinic. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128:963-9.
 81. Kao L-T, Hung S-H, Lin H-C, Liu C-K, Huang H-M, Wu C-S. Obstructive Sleep Apnea and the Subsequent Risk of Chronic Rhinosinusitis: A Population-Based Study. *Scientific Reports* 2016;6:20786.
 82. Jiang RS, Liang KL, Hsin CH, Su MC. The impact of chronic rhinosinusitis on sleep-disordered breathing. *Rhinology* 2016;54:75-9.
 83. Lee EJ, Hwang HJ, Jung CM, Kim MK, Kang MS, Kim K-S. The relationship between chronic rhinosinusitis and metabolic syndrome. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:222-7.
 84. Ahn J-C, Kim J-W, Lee CH, Rhee C-S. Prevalence and Risk Factors of Chronic Rhinosinusitis, Allergic Rhinitis, and Nasal Septal Deviation: Results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2016;142:162-7.
 85. Stokes PJ, Rimmer J. The relationship between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:23-8.
 86. De Schryver E, Derycke L, Campo P, et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2016, 10.1111/cea.12836.
 87. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy* 2018;73:1244-53.
 88. Phillips KM, Barbarite E, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Clin Traits Characterizing an Exacerbation-Prone Phenotype in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2019;161:890-6.
 89. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. *Laryngoscope* 2018;128:1033-8.
 90. Phillips KM, Hoehle LP, Bergmark RW, et al. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. *Rhinology* 2017;55:211-7.
 91. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang D-Y. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:24.
 92. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and Respiratory Viruses. *Viral Immunol* 2019;32:198-207.
 93. Basharat U, Aiche MM, Kim MM, Sohal M, Chang EH. Are rhinoviruses implicated in the pathogenesis of sinusitis and chronic rhinosinusitis exacerbations? A comprehensive review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:1159-88.
 94. Hofstra JJ, Matamoros S, van de Pol MA, et al. Changes in microbiota during experimental human Rhinovirus infection. *BMC Infect Dis* 2015;15:336.
 95. Brook I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis. *Anaerobe* 2006;12:5-12.
 96. Vandelaar LJ, Hanson B, Marino M, et al. Analysis of Sinonasal Microbiota in Exacerbations of Chronic Rhinosinusitis Subgroups. *OTO Open* 2019;3:2473974x19875100.
 97. Szaleniec J, Gibala A, Pobięga M, et al. Exacerbations of Chronic Rhinosinusitis-Microbiology and Perspectives of Phage Therapy. *Antibiotics (Basel)* 2019;8.
 98. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003;300:286-90.
 99. Davies G, Lam M, Harris SE, et al. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun* 2018;9:2098.
 100. Bergen S, Petryshen T. Genome-wide association studies of schizophrenia: Does bigger lead to better results? *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:76-82.
 101. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530:177-83.
 102. Cormier C, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. A pooling-based genome-wide association study identifies genetic variants associated with *Staphylococcus aureus* colonization in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:207-15.
 103. Karavani E, Zuk O, Zeevi D, et al. Screening Human Embryos for Polygenic Traits Has Limited Utility. *Cell* 2019;179:1424-35.e8.
 104. Valera FCP, Ruffin M, Adam D, et al. *Staphylococcus aureus* impairs sinonasal epithelial repair: Effects in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:591-603.e3.
 105. Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
 106. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:276-82.
 107. Bohman A, Oscarsson M, Holmberg K, et al. Heredity of nasal polyps. *Rhinology* 2015;53:25-8.
 108. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environmental health perspectives* 2006;114:A160-A7.
 109. Kim J-Y, Kim D-K, Yu MS, Cha M-J, Yu S-L, Kang J. Role of epigenetics in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Molecular medicine reports* 2018;17:1219-27.
 110. Kidoguchi M, Noguchi E, Nakamura T, et al. DNA Methylation of Proximal PLAT Promoter in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:374-9.
 111. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:200-6.
 112. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature* 2018;560:649-54.
 113. Seiberling KA, Church CA, Herring JL, Sowers LC. Epigenetics of chronic rhinosinusitis and the role of the eosinophil. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:80-4.
 114. Heimall JR, Hagin D, Hajjar J, et al. Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin Immunol* 2018;38:320-9.
 115. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007;317:1522-7.
 116. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:3-7.
 117. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:72-8.
 118. Walker AP, Fodor E. Interplay between Influenza Virus and the Host RNA Polymerase II Transcriptional Machinery. *Trends in Microbiology* 2019;27:398-407.
 119. Meng J, Zhou P, Liu Y, et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodeling. *PLoS one* 2013;8:e82373.
 120. Hoggard M, Mackenzie BW, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in

- Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin microbiology reviews* 2017;30:321-48.
121. Abshirini H, Makvandi M, Ashrafi MS, Hamidifard M, Saki N. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis. *Jundishapur J microbiology* 2015;8:e20068.
 122. Chen WJ, Arnold JC, Fairchok MP, et al. Epidemiologic, Clin, and virologic characteristics of human rhinovirus infection among otherwise healthy children and adults. *Rhinovirus among adults and children. J Clin Virology* 2015, 10.1016/j.jcv.2015.01.007.
 123. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nature Genetics* 2013;46:51.
 124. Chang EH, Willis AL, McCrary HC, et al. Association between the CDHR3 rs6967330 risk allele and chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1990-2.e2.
 125. Carlson-Jones J, Paterson JS, Newton K, et al. Enumerating Virus-Like Particles and Bacterial Populations in the Sinuses of Chronic Rhinosinusitis Patients Using Flow Cytometry. *PLoS one* 2016;11:e0155003.
 126. Tengroth L, Arebro J, Georen SK, Winqvist O, Cardell L-O. Deprived TLR9 expression in apparently healthy nasal mucosa might trigger polyp-growth in chronic rhinosinusitis patients. *PLoS one* 2014;9:e105618.
 127. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps. *PLoS One* 2016;11:e0152808.
 128. Liao B, Hu C-Y, Liu T, Liu Z. Respiratory viral infection in the chronic persistent phase of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124:832-7.
 129. Ioannidis D, Lachanas VA, Florou Z, Bizakis JG, Petinaki E, Skoulakis CE. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81:658-62.
 130. Ha SY, Park S. The prevalence of Epstein-Barr Virus-positive lymphoid cells in nasal mucosa: an extremely rare event. *Rhinology* 2014;52:403-5.
 131. Wang X, Zhang N, Glorieux S, et al. Herpes simplex virus type 1 infection facilitates invasion of *Staphylococcus aureus* into the nasal mucosa and nasal polyp tissue. *PLoS one* 2012;7:e39875.
 132. Knight R, Vrbancac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiology* 2018;16:410-22.
 133. Earl JP, Adappa ND, Krol J, et al. Species-level bacterial community profiling of the healthy sinonasal microbiome using Pacific Biosciences sequencing of full-length 16S rRNA genes. *Microbiome* 2018;6:190.
 134. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculo-stearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Science translational medicine* 2012;4:15Ira24.
 135. Gan W, Yang F, Tang Y, et al. The difference in nasal bacterial microbiome diversity between chronic rhinosinusitis patients with polyps and a control population. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019, <https://dx.doi.org/10.1002/alr.22297>.
 136. Lee K, Pletcher SD, Lynch SV, Goldberg AN, Cope EK. Heterogeneity of Microbiota Dysbiosis in Chronic Rhinosinusitis: Potential Clin Implications and Microbial Community Mechanisms Contributing to Sinonasal Inflammation. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8:168.
 137. Copeland E, Leonard K, Carney R, et al. Chronic Rhinosinusitis: Potential Role of Microbial Dysbiosis and Recommendations for Sampling Sites. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8:57.
 138. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald P-J, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope* 2018;128:16-22.
 139. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:230-9.
 140. Karunasagar A, Jalastagi R, Naik A, Rai P. Detection of bacteria by 16S rRNA PCR and sequencing in culture-negative chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2018;128:2223-5.
 141. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Scientific reports* 2018;8:7926.
 142. Lal D, Keim P, Delisle J, et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:561-9.
 143. Kim AS, Willis AL, Laubitz D, et al. The effect of maxillary sinus antrostomy size on the sinus microbiome. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:30-8.
 144. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, Robertson CE, Frank DN. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:334-42.e1.
 145. Joss TV, Burke CM, Hudson BJ, et al. Bacterial Communities Vary between Sinuses in Chronic Rhinosinusitis Patients. *Frontiers in microbiology* 2015;6:1532.
 146. Jain R, Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Jiang Y, Douglas R. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:7-15.
 147. Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD, Lynch SV. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and Clinly divergent consequences. *Microbiome* 2017;5:53.
 148. Liu Q, Lu X, Bo M, Qing H, Wang X, Zhang L. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Acta Oto-Laryngologica* 2014;134:1251-8.
 149. Wei H-Z, Li Y-C, Wang X-D, et al. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(6):1439-1447.
 150. Tabet P, Endam LM, Boisvert P, Boulet L-P, Desrosiers M. Gram-negative bacterial carriage in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis is not associated with more severe inflammation. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:289-93.
 151. Drilling A, Coombs GW, Tan H-I, et al. Cousins, siblings, or copies: the genomics of recurrent *Staphylococcus aureus* infections in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:953-60.
 152. Ou J, Bassiouni A, Drilling A, Psaltis AJ, Vreugde S, Wormald PJ. The persistence of intracellular *Staphylococcus aureus* in the sinuses: a longitudinal study. *Rhinology* 2017;55:305-11.
 153. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1449-56. e4.
 154. Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, et al. Sinus culture poorly predicts resident microbiota. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:3-9.
 155. Długaszczyńska J, Leszczynska M, Lenkowski M, Tatarska A, Pastusiak T, Szyfter W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:1989-94.
 156. Wilson C, Lukowicz R, Merchant S, et al. Quantitative and Qualitative Assessment Methods for Biofilm Growth: A Mini-review. *Research & reviews J engineering and technology* 2017;6:<http://www.rroij.com/open-access/quantitative-and->
 157. Arild Danielsen K, Eskeland Ø, Fridrich-Aas K, Cecilie Orszagh V, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis: distribution and prevalence. *Acta Oto-Laryngologica* 2016;136:109-12.
 158. Wang X, Du J, Zhao C. Bacterial biofilms are associated with inflammatory cells infiltration and the innate immunity in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Inflammation* 2014;37:871-9.
 159. Sun Y, Zhou B, Wang C-s, et al. Clin and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese medical journal* 2012;125:1104-9.
 160. Dong D, Yulin Z, Xiao W, et al. Correlation between bacterial biofilms and osteitis in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124:1072-8.
 161. Marcinkiewicz J, Streck P, Strus M, et al. *Staphylococcus epidermidis* and biofilm-associated neutrophils in chronic rhinosinusitis. A pilot study. *Int J experimental pathology* 2015;96:378-86.
 162. Arjomandi H, Gilde J, Zhu S, et al. Relationship of eosinophils and plasma cells to biofilm in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:85-90.
 163. Teufelberger AR, Bröker BM, Krysko DV, Bachert C, Krysko O. *Staphylococcus aureus* Orchestrates Type 2 Airway Diseases. *Trends in Molecular Medicine* 2019, 10.1016/j.molmed.2019.05.003.
 164. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122:467-72.
 165. Tan NC-W, Foreman A, Jardeleza C, Douglas R, Vreugde S, Wormald P-J. Intracellular *Staphylococcus aureus*: the Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:261-6.
 166. Thunberg U, Hugosson S, Monecke S, Ehrlich R, Soderquist B. Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* associated with chronic rhinosinusitis. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*

- 2015;123:37-44.
167. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature Rev Immunol* 2013;13:362-75.
168. Cheng K-J, Wang S-Q, Xu Y-Y. Different roles of *Staphylococcus aureus* entero-toxin in different subtypes of nasal polyps. *Experimental and therapeutic medicine* 2017;13:321-6.
169. Ba L, Zhang N, Meng J, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy* 2011;66:1296-303.
170. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. *Staphylococcus aureus* Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *Am J respiratory and critical care medicine* 2018;198:452-63.
171. Bachert C, Holtappels G, Merabishvili M, et al. *Staphylococcus aureus* controls interleukin-5 release in upper airway inflammation. *J proteomics* 2018;180:53-60.
172. Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, et al. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1163-75.e15.
173. Zhang J, He S, Li Y, et al. Distinguishing the dominant species of pathogen in ethmoidal sinusitis by sequencing DNA dataset analysis. *Experimental and therapeutic medicine* 2018;16:4207-12.
174. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology* 2019;57:190-9.
175. Cleland EJ, Bassiouni A, Boase S, Dowd S, Vreugde S, Wormald P-J. The fungal micro-biome in chronic rhinosinusitis: richness, diversity, postoperative changes and patient outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:259-65.
176. Aurora R, Chatterjee D, Hentzleman J, Prasad G, Sindwani R, Sanford T. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA otolaryngology-- head & neck sur-gery* 2013;139:1328-38.
177. Hirotsu M, Shiozawa A, Ono N, Miwa M, Kikuchi K, Ikeda K. Fungal extracts detected in eosinophilic chronic rhinosinusitis induced cytokines from the nasal polyp cells. *Laryngoscope* 2014;124:E347-53.
178. Mohammadi A, Hashemi SM, Abtahi SH, Lajevardi SM, Kianipour S, Mohammadi R. An investigation on non-invasive fungal sinusitis; Molecular identification of etiologic agents. *J research in medical sciences* 2017;22:67.
179. Sproson EL, Thomas KM, Lau LC, Harries PG, Howarth PH, Salib RJ. Common airborne fungi induce species-specific effects on upper airway inflammatory and remodeling responses. *Rhinology* 2016;54:51-5.
180. Shin S-H, Ye M-K, Choi S-Y, Kim Y-H. Effect of eosinophils activated with *Alternaria* on the production of extracellular matrix from nasal fibroblasts. *Ann of Allergy, Asthma Immunol* 2016;116:559-64.
181. Shin S-H, Ye M-K, Kim Y-H, Kim J-K. Role of TLRs in the production of chemical mediators in nasal polyp fibroblasts by fungi. *Auris, Nasus, Larynx* 2016;43:166-70.
182. Shin S-H, Ye M-K, Kim J-K. Effects of fungi and eosinophils on mucin gene expression in rhinovirus-infected nasal epithelial cells. *Allergy, asthma & immunology research* 2014;6:149-55.
183. Rai G, Ansari MA, Dar SA, et al. Serum Cytokine Profile in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Infected by *Aspergillus flavus*. *Ann of laboratory medicine* 2018;38:125-31.
184. Lawrence LA, Mulligan JK, Roach C, et al. Superoxide dismutase reduces the inflammatory response to *Aspergillus* and *Alternaria* in human sinonasal epithelial cells derived from patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:89-93.
185. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
186. Zhang J, Chen J, Robinson C. Cellular and Molecular Events in the Airway Epithelium Defining the Interaction Between House Dust Mite Group 1 Allergens and Innate Defences. *Int J molecular sciences* 2018;19:3549.
187. Wang B-F, Cao P-P, Long X-B, et al. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1013-9.
188. Kim JH, Yi JS, Gong C-H, Jang YJ. Development of *Aspergillus* protease with ovalbumin-induced allergic chronic rhinosinusitis model in the mouse. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:465-70.
189. Jr CSE, McKinney KA, Urrutia G, et al. Expression of protease-activated receptors in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:266-71.
190. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. Int Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:108-352.
191. Andiappan AK, Puan KJ, Lee B, et al. Allergic airway diseases in a tropical urban environment are driven by dominant mono-specific sensitization against house dust mites. *Allergy* 2014;69:501-9.
192. Toppila-Salmi SK, Huhtala H, Karjalainen J, et al. Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2015, 10.1111/all.12670.
193. Siroux V, Ballardini N, Soler M, et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. *Allergy* 2018;73:1447-58.
194. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope* 2018;128:2015-21.
195. Kouzaki H, Matsumoto K, Kato T, Tojima I, Shimizu S, Shimizu T. Epithelial Cell-Derived Cytokines Contribute to the Pathophysiology of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *J interferon & cytokine research* 2016;36:169-79.
196. Wu D, Wei Y, Bleier BS. Emerging Role of Proteases in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2017;7:538.
197. Xie L, Liu A-G, Peng L-Y, Wang S-J, Zhang Y-P, Wang X-S. Expression of E-prostanoid receptors in nasal polyp tissues of smoking and nonsmoking patients with chronic rhinosinusitis. *PLoS one* 2018;13:e0200989.
198. Mulligan JK, P. BOC, Pasquini W, et al. Impact of tobacco smoke on upper airway dendritic cell accumulation and regulation by sinonasal epithelial cells. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:777-85.
199. Tharakan A, Halderman AA, Lane AP, Biswal S, Jr MR. Reversal of cigarette smoke extract-induced sinonasal epithelial cell barrier dysfunction through Nrf2 Activation. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1145-50.
200. Huang CC, Lee TJ, Huang CC, et al. Impact of cigarette smoke and IL-17A activation on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:57-66.
201. Kule ZG, Habesoglu TE, Somay A, Deveci HS, Kule M, Gursel AO. Histopathological characteristics of nasal polyps in smokers and non-smokers. *The J craniofacial surgery* 2014;25:946-9.
202. Shin J-M, Park J-H, Kim H-J, Park I-H, Lee H-M. Cigarette smoke extract increases vascular endothelial growth factor production via TLR4/ROS/MAPKs/NF-kappaB pathway in nasal fibroblast. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:78-84.
203. Zhu CJ, Fruth K, Schneider A, Mann WJ, Brieger J. Impact of ozone exposure on prostaglandin release in nasal polyps. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2012;269:1623-8.
204. Peric A, Mirkovic CS, Vojvodic D. Clara cell protein 16 release from the nasal mucosa in allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and exposure to air pollutants. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju* 2018;69:215-9.
205. Khelifi R, Olmedo P, Gil F, Hammami B, Hamza-Chaffai A. Cadmium and nickel in blood of Tunisian population and risk of nasosinusal polyposis disease. *Environmental science and pollution research Int* 2015;22:3586-93.
206. Khelifi R, Olmedo P, Gil F, Chakroun A, Hammami B, Hamza-Chaffai A. Heavy metals in normal mucosa and nasal polyp tissues from Tunisian patients. *Environmental science and pollution research Int* 2015;22:463-71.
207. Yamin M, Holbrook EH, Gray ST, Busaba NY, Lovett B, Hamilos DL. Pro-fibrotic transforming growth factor beta 1 and activin A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:573-82.
208. Tomaszewska M, Sarnowska E, Rusetska N, et al. Role of Vitamin D and Its Receptors in the Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis. *J the Am College of Nutrition* 2019;38:108-18.
209. Mulligan JK, Pasquini WN, Carroll WW, et al. Dietary vitamin D3 deficiency exacerbates sinonasal inflammation and alters local 25(OH)D3 metabolism. *PLoS one* 2017;12:e0186374.
210. Bravo DT, Soudry E, Edward JA, et al. Characterization of human upper airway epithelial progenitors. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:841-7.
211. Kohanski MA, Workman AD, Patel NN, et al. Solitary chemosensory cells are a primary epithelial source of IL-25 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:460-9.e7.
212. Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, et al. Birch pollen allergen immunotherapy reprograms nasal epithelial transcriptome and

- recovers microbial diversity. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2293-6.e11.
213. Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lamming DW, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature* 2012;486:490.
 214. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:495.
 215. Malinsky RR, Valera FCP, Cavallari FE, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinus extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2013;270:1345-8.
 216. Homma T, Kato A, Sakashita M, et al. Potential Involvement of the Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Epregrulin and Matrix Metalloproteinase -1 in Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis. *Am J respiratory cell and molecular biology* 2017;57:334-45.
 217. Muluk NB, Arikani OK, Atasoy P, Kilic R, Yalcinozan ET. The role of MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in the pathogenesis of nasal polyps: Immunohistochemical assessment at eight different levels in the epithelial, subepithelial, and deep layers of the mucosa. *ENT J* 2015;94:E1-13.
 218. Wang L-F, Chien C-Y, Chiang F-Y, Chai C-Y, Tai C-F. Corelationship between matrix metallo-proteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyp-sis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:e1-4.
 219. Chen X, Chang L, Li X, et al. Tc17/IL-17A Up-Regulated the Expression of MMP-9 via NF-kappaB Pathway in Nasal Epithelial Cells of Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Front Immunol* 2018;9:2121.
 220. Yang LY, Li X, Li WT, et al. Vgamma1+ gammadeltaT Cells Are Correlated With Increasing Expression of Eosinophil Cationic Protein and Metalloproteinase-7 in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Inducing the Formation of Edema. *Allergy, asthma & immunology research* 2017;9:142-51.
 221. Li X, Tao Y, Li X. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications. *Int J Clin and experimental pathology* 2015;8:14556-61.
 222. Suzuki M, Ramezanzpour M, Cooksley C, et al. Sirtuin-1 Controls Poly (I:C)-Dependent Matrix Metalloproteinase 9 Activation in Primary Human Nasal Epithelial Cells. *Am J respiratory cell and molecular biology* 2018;59:500-10.
 223. Xiang R, Zhang Q-P, Zhang W, et al. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2019;276:115-30.
 224. Yeo N-K, Eom D-W, Oh MY, Lim HW, Song YJ. Expression of matrix metalloproteinase 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in nonrecurrent vs recurrent nasal polyps. *Ann of Allergy, Asthma & Immunology* 2013;111:205-10.
 225. Hupin C, Gohy S, Bouzin C, Lecocq M, Polette M, Pilette C. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2014;69:1540-9.
 226. Kim B, Lee H-J, Im N-R, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibitor on disrupted E-cadherin after acid exposure in the human nasal epithelium. *Laryngoscope* 2018;128:E1-E7.
 227. Deng H, Sun Y, Wang W, et al. The hippo pathway effector Yes-associated protein promotes epithelial proliferation and remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2019;74:731-42.
 228. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, et al. Expression of Pendrin Periostin in Allergic Rhinitis Chronic Rhinosinusitis. *Allergy Int* 2012;61:589-95.
 229. Lehmann AE, Scangas GA, Bergmark RW, Ratti EE, Stankovic KM, Messon R. Periostin and Inflammatory Disease: Implications for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2019, <https://dx.doi.org/10.1177/0194599819838782>:1945998 19838782.
 230. Shiono O, Sakuma Y, Komatsu M, et al. Differential expression of periostin in the nasal polyp may represent distinct histological features of chronic rhinosinusitis. *Auris, Nasus, Larynx* 2015;42:123-7.
 231. Yang H-W, Park J-H, Shin J-M, Lee H-M. Glucocorticoids ameliorate periostin-induced tissue remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Experimental allergy J* 2018, <https://dx.doi.org/10.1111/cea.13267>.
 232. Milonski J, Zielinski a-Blizniewski H, Przybylowska K, et al. Significance of CYCLOOXYGENASE-2(COX-2) , PERIOSTIN (POSTN) and INTERLEUKIN-4(IL-4) gene expression in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur archives of oto-rhino-laryngology Surgery* 2015;272:3715-20.
 233. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, et al. Expressions and roles of periostin in otolaryngological diseases. *Allergy Int : official J the Japanese Society of Allergy* 2014;63:171-80.
 234. Xu M, Chen D, Zhou H, Zhang W, Xu J, Chen L. The Role of Periostin in the Occurrence and Progression of Eosinophilic Chronic Sinusitis with Nasal Polyps. *Scientific reports* 2017;7:9479.
 235. Laury AM, Hilgarth R, Nusrat A, Wise SK. Periostin and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:716-24.
 236. Wei Y, Ma R, Zhang J, et al. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma. *J thoracic disease* 2018;10:6585-97.
 237. Wang M, Wang X, Zhang N, et al. Association of periostin expression with eosinophilic inflammation in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1700-9.
 238. Ebenezer JA, Christensen JM, Oliver BG, et al. Periostin as a marker of mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2017;55:234-41.
 239. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, et al. Looking for Airways Periostin in Severe Asthma: Could It Be Useful for Clustering Type 2 Endotype? *Chest* 2018;154:1083-90.
 240. Kim DW, Kulka M, Jo A, et al. Cross-talk between human mast cells and epithelial cells by IgE-mediated periostin production in eosinophilic nasal polyps. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1692-5.e6.
 241. Jiao J, Wang C, Zhang L. Epithelial physical barrier defects in chronic rhinosinusitis. *Expert review of Clin immunology* 2019;15:679-88.
 242. Yu XM, Li CW, Li YY, et al. Down-regulation of EMP1 is associated with epithelial hyperplasia and metaplasia in nasal polyps. *Histopathology* 2013;63:686-95.
 243. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1087-96.e10.
 244. Suzuki H, Koizumi H, Ikezaki S, et al. Electrical Impedance and Expression of Tight Junction Components of the Nasal Turbinate and Polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2016;78:16-25.
 245. Jiao J, Wang M, Duan S, et al. Transforming growth factor-beta1 decreases epithelial tight junction integrity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1160-3.e9.
 246. Li Y, Wang X, Wang R, et al. The expression of epithelial intercellular junctional proteins in the sinonasal tissue of subjects with chronic rhinosinusitis: a histopathologic study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2014;76:110-9.
 247. Kim R, Chang G, Hu R, Phillips A, Douglas R. Connexin gap junction channels and chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:611-7.
 248. Toppila-Salmi SK, Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular Mechanisms of Nasal Epithelium in Rhinitis and Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015, 10.1007/s11882-014-0495-8.
 249. Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:237-60.
 250. Li YY, Li CW, Chao SS, et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1282-92.
 251. Jiao J, Duan S, Meng N, Li Y, Fan E, Zhang L. Role of IFN-gamma, IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin and experimental allergy* : 2016;46:449-60.
 252. Ma Y, Sun Y, Jiang L, et al. WDPCCP regulates the ciliogenesis of human sinonasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis. *Cytoskeleton (Hoboken, NJ)* 2017;74:82-90.
 253. Tipirneni KE, Zhang S, Cho D-Y, et al. Submucosal gland mucus strand velocity is decreased in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:509-12.
 254. El-Anwar M, Hamed AA, Mohamed AES, Nofal AA-F, Mohamed MA, Abdel-Aziz H. Surfactant protein expression in chronic rhinosinusitis and atrophic rhinitis. *Int archives of otorhinolaryngology* 2015;19:130-4.
 255. Tengroth L, Millrud CR, Kvarnhammar AM, Georen SK, Latif L, Cardell L-O. Functional effects of Toll-like receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 stimulation in nasal epithelial cells. *PloS one* 2014;9:e98239.
 256. Sun Y, Zhou B, Wang C, et al. Biofilm formation and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, and NF-kappaB expression in sinus tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:104-9.
 257. Hu H, Li H. Prunetin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory

- cytokine production and MUC5AC expression by inactivating the TLR4/MyD88 pathway in human nasal epithelial cells. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2018;106:1469-77.
258. Shimizu S, Kouzaki H, Kato T, Tojima I, Shimizu T. HMGB1-TLR4 signaling contributes to the secretion of interleukin 6 and interleukin 8 by nasal epithelial cells. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:167-72.
259. Tsai Y-J, Chi J-C, Hao C-Y, Wu W-B. Peptidoglycan induces bradykinin receptor 1 expression through Toll-like receptor 2 and NF-kappaB signaling pathway in human nasal mucosa-derived fibroblasts of chronic rhinosinusitis patients. *J cellular physiology* 2018;233:7226-38.
260. Shin SH, Kim YH, Jin HS, Kang SH. Alternaria Induces Production of Thymic Stromal Lymphopoietin in Nasal Fibroblasts Through Toll-like Receptor 2. *Allergy, asthma & immunology research* 2016;8:63-8.
261. Cho J-S, Kang J-H, Um J-Y, Han I-H, Park I-H, Lee H-M. Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and MMP production via TLR4 in nasal polyp-derived fibroblast and organ culture. *PloS one* 2014;9:e90683.
262. Cho J-S, Kim J-A, Park J-H, Park I-H, Han I-H, Lee H-M. Toll-like receptor 4-mediated expression of interleukin-32 via the c-Jun N-terminal kinase/protein kinase B/cyclic adenosine monophosphate response element binding protein pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1020-8.
263. Park SK, Jin SY, Yeon SH, et al. Role of Toll-like receptor 9 signaling on activation of nasal polyp-derived fibroblasts and its association with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1001-12.
264. Xu J, Lee J-W, Park S-K, et al. Toll-like receptor 9 ligands increase type I interferon induced B-cell activating factor expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin immunology (Orlando, Fla)* 2018;197:19-26.
265. Jardeleza C, Miljkovic D, Baker L, et al. Inflammation gene expression alterations in Staphylococcus aureus biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2013;51:315-22.
266. Lin H, Li Z, Lin D, Zheng C, Zhang W. Role of NLRP3 Inflammation in Eosinophilic and Non-eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Inflammation* 2016;39:2045-52.
267. Freund JR, Mansfield CJ, Doghramji LJ, et al. Activation of airway epithelial bitter taste receptors by Pseudomonas aeruginosa quinolones modulates calcium, cyclic-AMP, and nitric oxide signaling. *J Biol Chem* 2018;293:9824-40.
268. Lee RJ, Cohen NA. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. *J Molecular Medicine* 2014;92:1235-44.
269. Cohen NA. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2017;127:44-51.
270. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:667-75.
271. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, et al. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2012;67:920-8.
272. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and alpha-defensins. *Allergy and asthma proceedings* 2016;37:35-42.
273. Lim AI, Verrier T, Vosshenrich CA, Di Santo JP. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol* 2017;44:61-8.
274. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 2019:1-319.
275. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. *Immunological reviews* 2018;286:74-85.
276. Ebo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunology* 2017;17:665.
277. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clin implications. *Allergy* 2018;73:837-50.
278. Shikhagaie MM, Germar K, Bal SM, Ros XR, Spits H. Innate lymphoid cells in auto-immunity: emerging regulators in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatology* 2017;13:164.
279. Dogan M, Sahin M, Yenisey C. Increased TSLP, IL-33, IL-25, IL-19, IL 21 and amphiregulin (AREG) levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2019, <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-019-05379-8>.
280. Nagata Y, Maruoka S, Gon Y, et al. Expression of IL-25, IL-33, and Thymic Stromal Lymphopoietin in Nasal Polyp Gland Duct Epithelium in Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2019, <https://dx.doi.org/10.1177/1945892419835333>.
281. Lam M, Hull L, Imrie A, et al. Interleukin-25 and interleukin-33 as mediators of eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:175-81.
282. Wang WW, Lu DM, Zheng M, Zhang JG, Zhang B. TSLP regulates eotaxin-1 production by nasal epithelial cells from patients with eosinophilic CRSwNP. *Rhinology* 2018;56:370-7.
283. Ouyang Y, Fan E, Li Y, Wang X, Zhang L. Clin characteristics and expression of thymic stromal lymphopoietin in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 2013;75:37-45.
284. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2013;132:593-600.e12.
285. Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, et al. PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, cotaxin or TARC expression in nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1009-22.
286. Derycke L, Zhang N, Holtappels G, Dutre T, Bachert C. IL-17A as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis. *J cystic fibrosis* 2012;11:193-200.
287. van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Fokkens WJ. Inflammation in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:621-9.
288. 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;20:445-50.
289. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:961-8.
290. Kim DW, Eun KM, Roh EY, Shin S, Kim D-K. Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in Asian Patients Shows Mixed Inflammatory Patterns and Neutrophil-Related Disease Severity. *Mediators of inflammation* 2019;2019:7138643.
291. Wang H, Li Z-Y, Jiang W-X, et al. The activation and function of IL-36gamma in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1646-58.
292. Kim DW, Kim D-K, Jo A, et al. Age-Related Decline of Neutrophilic Inflammation Is Associated with Better Postoperative Prognosis in Non-eosinophilic Nasal Polyps. *PloS one* 2016;11:e0148442.
293. Pothoven KL, Norton JE, Suh LA, et al. Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1966-78.e9.
294. Morse JC, Li P, Ely KA, et al. Chronic rhinosinusitis in elderly patients is associated with an exaggerated neutrophilic proinflammatory response to pathogenic bacteria. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:990-1002.e6.
295. Wu D, Mueller SK, Nocera AL, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. TREM-1 Neutrophil Activation Pathway Is Suppressed in Eosinophilic Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:359-68.
296. Banks CA, Schlosser RJ, Wang EW, Casey SE, Mulligan RM, Mulligan JK. Macrophage Infiltrate Is Elevated in CRSwNP Sinonasal Tissue Regardless of Atopic Status. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2014;151:215-20.
297. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:73-81.e4.
298. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of S. aureus in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2011;66:396-403.
299. Khawar MB, Abbasi MH, Sheikh N. IL-32: A Novel Pluripotent Inflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis. *Mediators of inflammation* 2016;2016:8413768.
300. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J respiratory and critical care*

- medicine 2013;187:49-57.
301. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:119.
 302. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:584-92.e4.
 303. Peric A, Baletic N, Sotirovic J, Spadijer-Mirkovic C. Macrophage inflammatory protein-1 production and eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Ann of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2015;124:266-72.
 304. Kaczmarek M, Banaszewski J, Leszczynska M, et al. High frequency of macrophages expressing elevated level of CD80, PD-Ls and TLR1 in nasal polyps of CRS patients. *Immunobiology* 2019;224:154-62.
 305. Piliponsky AM, Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunological Reviews* 2018;282:188-97.
 306. Pawankar R, Lee KH, Nonaka M, Takizawa R. Role of mast cells and basophils in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007;20:93-101.
 307. Cao PP, Zhang YN, Liao B, et al. Increased local IgE production induced by common aeroallergens and phenotypic alteration of mast cells in Chinese eosinophilic, but not non-eosinophilic, chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2014;44:690-700.
 308. Cahill KN, Laidlaw TM. Pathogenesis of Aspirin-Induced Reactions in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunology and allergy clinics of North America* 2016;36:681-91.
 309. Borish L. Aspirin-exacerbated Respiratory Disease: A Syndrome of Mast Cell-mediated Pgd2 Overproduction. *Am J Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;200:651-2.
 310. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:410-20.e5.
 311. Zhai G-T, Li J-X, Zhang X-H, Liao B, Lu X, Liu Z. Increased accumulation of CD30 ligand-positive mast cells associates with eosinophilic inflammation in nasal polyps. *Laryngoscope* 2019;129:E110-E7.
 312. Zhai G-T, Wang H, Li J-X, et al. IgD-activated mast cells induce IgE synthesis in B cells in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1489-99.e23.
 313. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.e1.
 314. Kern RC. Biologics and the treatment of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 117-8.
 315. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions [published erratum appears in *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Sep;117(3 Pt 1):187]. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:S1-20.
 316. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A Clin and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:867-75.
 317. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2006;61:1275-9.
 318. Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011, S0091-6749(11)00846-3.
 319. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1218-25.
 320. Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009, S0091-6749(09)00793-3
 321. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps: with and without eosinophilia. *Laryngoscope* 2011;121:2262-7.
 322. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1230-9.
 323. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:64-71.
 324. Vlaminck S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:260-4.
 325. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy* 2015;70:995-1003.
 326. Tajudeen BA, Ganti A, Kuhar HN, et al. The presence of eosinophil aggregates correlates with increased postoperative prednisone requirement. *Laryngoscope* 2019;129:794-9.
 327. Yip KH, Papadopoulos M, Pant H, Tumes DJ. The role of invariant T cells in inflammation of the skin and airways. *Seminars in immunopathology* 2019;41:401-10.
 328. Luukkainen A, Puan KJ, Yusof N, et al. A Co-culture Model of PBMC and Stem Cell Derived Human Nasal Epithelium Reveals Rapid Activation of NK and Innate T Cells Upon Influenza A Virus Infection of the Nasal Epithelium. *Frontiers in immunology* 2018;9:2514.
 329. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy* 2005;60:631-7.
 330. Van Zele T, Coppieters F, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Local complement activation in nasal polyposis. *Laryngoscope* 2009;119:1753-8.
 331. Smith SE, Schlosser RJ, Yawn JR, Mattos JL, Soler ZM, Mulligan JK. Sinonasal T-cell expression of cytotoxic mediators granzyme B and perforin is reduced in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:352-6.
 332. Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immunity, inflammation and disease* 2017;5:233-43.
 333. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-36.
 334. 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;131:696-703.
 335. Gevaert E, Zhang N, Krysko O, et al. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1849-60.e6.
 336. Pleass RJ, Lang ML, Kerr MA, Woof JM. IgA is a more potent inducer of NADPH oxidase activation and degranulation in blood eosinophils than IgE. *Mol Immunol* 2007;44:1401-8.
 337. Feldman S, Kasjanski R, Poposki J, et al. Chronic airway inflammation provides a unique environment for B cell activation and antibody production. *Clin and experimental allergy: J the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2017;47:457-66.
 338. Zele T, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1840-7.
 339. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1202-13.
 340. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1069-76.e4.
 341. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024-31.e14.
 342. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol In practice* 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
 343. Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1344-53.
 344. Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, et al. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:699-703.e7.
 345. Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, et al. Dexamipexole depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size. *Laryngoscope* 2019;129:E61-e6.
 346. Kim JH, Kim GE, Cho GS, et al. Natural killer cells from patients with chronic rhinosinusitis have impaired effector functions. *PLoS one* 2013;8:e77177.
 347. Kim JH, Choi GE, Lee B-J, et al. Natural killer cells regulate eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Scientific reports* 2016;6:27615.
 348. Baba S, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. Distribution, subtype population, and IgE positivity of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann of Allergy, Asthma & Immunology* 2017;119:120-8.

349. Perez-Novo C, Pezato R. Dendritic cell sub-set expression in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Allergy and Clin Immunology* 2017;17:1-4.
350. Pezato R, Perez-Novo C, Holtappels G, et al. The expression of dendritic cell sub-sets in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps is altered. *Immunobiology* 2014;219:729-36.
351. Zheng R, Wang D, Wang K, et al. Elevated expression of IL-17RB and ST2 on myeloid dendritic cells is associated with a Th2-skewed eosinophilic inflammation in nasal polyps. *Clin and translational allergy* 2018;8:50.
352. Shi L-L, Song J, Xiong P, et al. Disease-specific T-helper cell polarizing function of lesional dendritic cells in different types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J respiratory and critical care medicine* 2014;190:628-38.
353. Lin X, Zhuang X, Li C, Wang X. Interactions between dendritic cells and T lymphocytes in pathogenesis of nasal polyps. *Experimental and therapeutic medicine* 2018;15:5167-72.
354. Krohn IK, Bobic S, Dooley J, et al. Programmed cell death-1 expression correlates with disease severity and IL-5 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2017;72:985-93.
355. Liu CC, Zhang HL, Zhi LL, et al. CDK5 Regulates PD-L1 Expression and Cell Maturation in Dendritic Cells of CRSwNP. *Inflammation* 2019;42:135-44.
356. Sallusto F. Heterogeneity of Human CD4+ T Cells Against Microbes. *Annual Review of Immunology* 2016;34:317-34.
357. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S53-72.
358. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of help-er CD4+ T cells. *Science* 2010;327:1098-102.
359. Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC. Type 2 cytokine responses: regulating immunity to helminth parasites and allergic inflammation. *Current pharmacology reports* 2017;3:346-59.
360. DuPage M, Bluestone JA. Harnessing the plasticity of CD4+ T cells to treat immune-mediated disease. *Nat Rev Immunology* 2016;16:149.
361. Tan BK, Min J-Y, Hulse KE. Acquired Immunity in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:49.
362. Palmer C, Mulligan JK, Smith SE, Atkinson C. The role of regulatory T cells in the regulation of upper airway inflammation. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:345-51.
363. Derycke L, Eyerich S, Crombruggen KV, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS one* 2014;9:e97581.
364. Pant H, Macardle P. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. *Allergy & rhinology* 2014;5:146-56.
365. Macri GF, Greco A, Marinelli C, et al. Evidence and role of autoantibodies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int J Immunopathology and Pharmacology* 2014;27:155-61.
366. Lefrancois P, Chapdelaine H, Cote B, Desrosiers M. A role for auto-immunity in chronic rhinosinusitis? Lessons learned from sub-epidermal bullous disorders of the skin. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:38.
367. Tan BK, Li QZ, Suh L, et al. Evidence for intra-nasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1198-206 e1.
368. Jeffe JS, Seshadri S, Hamill KJ, et al. A role for anti-BP180 autoantibodies in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;123:2104-11.
369. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis. *Allergy and asthma proceedings* 2015;36:473-80.
370. Wang M, Zhang N, Zheng M, et al. Cross-talk between TH2 and TH17 pathways in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 10.1016/j.jaci.2019.06.023.
371. Ickrath P, Kleinsasser N, Ding X, et al. Accumulation of CD69+ tissue-resident memory T cells in the nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *Int J molecular medicine* 2018;42:1116-24.
372. Xiao L, Jia L, Bai L, et al. Phenotypic and functional characteristics of IL-21-expressing CD8(+) T cells in human nasal polyps. *Scientific reports* 2016;6:30362.
373. Kong D-H, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *Int J molecular sciences* 2018;19:1057.
374. Batzakakis D, Stathas T, Mastronikolis N, Kourousis C, Aletras A, Naxakis S. Adhesion molecules as predictors of nasal polyposis recurrence. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:20-2.
375. Oyer SL, Nagel W, Mulligan JK. Differential expression of adhesion molecules by sinonasal fibroblasts among control and chronic rhinosinusitis patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:381-6.
376. Tsutsumiuchi T, Hoshino H, Fujieda S, Kobayashi M. Induction of peripheral lymph node addressin in human nasal mucosa with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Pathology* 2019;51:268-73.
377. Cerutti A, Chen K, Chor ny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol* 2011;29:273-93.
378. Aazami H, Seif F, Ghalehbaghi B, et al. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Medical J the Islamic Republic of Iran* 2018;32:94.
379. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013;68:55-63.
380. Baba S, Kondo K, Toma-Hirano M, et al. Local increase in IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis. *Clin and experimental allergy* : 2014;44:701-12.
381. Dilidaer, Zheng Y, Liu Z, et al. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2017;274:1883-90.
382. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S73-80.
383. McCoy KD, Ronchi F, Geuking MB. Host-microbiota interactions and adaptive immunity. *Immunological reviews* 2017;279:63-9.
384. Tan BK, Peters AT, Schleimer RP, Hulse KE. Pathogenic and protective roles of B cells and antibodies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1553-60.
385. Keswani A, Dunn NM, Manzur A, et al. The Clin Significance of Specific Antibody Deficiency (SAD) Severity in Chronic Rhinosinusitis (CRS). *J Allergy Clin Immunol In practice* 2017;5:1105-11.
386. Hulse KE, Norton JE, Suh L, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by B-cell inflammation and EBV-induced protein 2 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1075-83, e1-7.
387. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60:71-9.
388. Lau A, Lester S, Moraitis S, et al. Tertiary lymphoid organs in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1371-3.e6.
389. Kato A, Peters A, Suh L, et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1385-92, e1-2.
390. Chen J-B, James LK, Davies AM, et al. Antibodies and superantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1195-204. e11.
391. Patou J, Holtappels G, Affleck K, van Cauwenberge P, Bachert C. Syk-kinase inhibition prevents mast cell activation in nasal polyps. *Rhinology* 2011;49:100-6.
392. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1442-53.
393. Barham HP, Osborn JL, Snidvongs K, Mrad N, Sacks R, Harvey RJ. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:565-72.
394. Kuhar HN, Tajudeen BA, Mahdavinia M, Gattuso P, Ghai R, Batra PS. Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:679-89.
395. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one air-way concept revisited. *Allergy* 2018;73:993-1002.
396. Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ, Hearp ML, Pytynia KB, Joe SA. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2007;21:651-7.
397. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2004;114:1895-905.
398. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:8-11.
399. Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. *Allergy* 2013;68:101-9.

400. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1752-61.
401. Zhang N, Van Crombruggen K, Gevaert E, Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. *Allergy* 2016;71:295-307.
402. Ramezanzpour M, Moraitis S, Smith JLP, Wormald PJ, Vreugde S. Th17 Cytokines Disrupt the Airway Mucosal Barrier in Chronic Rhinosinusitis. *Mediators of inflammation* 2016;2016:9798206.
403. Pothoven KL, Norton JE, Hulse KE, et al. Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:737-46.e4.
404. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annual review of pathology* 2017;12:331-57.
405. Pothoven KL, Schleimer RP. The barrier hypothesis and Oncostatin M: Restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease. *Tissue barriers* 2017;5:e1341367.
406. de Borja Callejas F, Picado C, Martinez-Anton A, et al. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:e69-74.
407. Shimizu S, Gabazza EC, Ogawa T, et al. Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:7-11.
408. Shimizu S, Tojima I, Takezawa K, Matsumoto K, Kouzaki H, Shimizu T. Thrombin and activated coagulation factor X stimulate the release of cytokines and fibronectin from nasal polyp fibroblasts via protease-activated receptors. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:13-8.
409. Shimizu S, Ogawa T, Takezawa K, Tojima I, Kouzaki H, Shimizu T. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in nasal mucosa and nasal secretions of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:235-42.
410. Takabayashi T, Tanaka Y, Susuki D, et al. Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2019;74:1307-16.
411. Mueller SK, Nocera AL, Dillon ST, Libermann TA, Wendler O, Bleier BS. Tissue and Exosomal Serine Protease Inhibitors Are Significantly Overexpressed in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2019, <https://dx.doi.org/10.1177/1945892419831108>;1945892419831108.
412. Karatzanis AD, Samara KD, Antoniou KM, et al. Investigation of angiogenic pathways in nasal polyposis. *Molecular medicine reports* 2012;5:1158-62.
413. Luukkainen A, Seppala M, Renkonen J, et al. Low lymphatic vessel density associates with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2017;55:181-91.
414. Mostafa HS, Fawzy TO, Jabri WR, Ayad E. Lymphatic obstruction: a novel etiologic factor in the formation of antrochoanal polyps. *Ann of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2014;123:381-6.
415. Li Y, Li L, Wang T, et al. Analysis of epidermal growth factor signaling in nasal mucosa epithelial cell proliferation involved in chronic rhinosinusitis. *Chinese medical journal* 2014;127:3449-53.
416. Bae CH, Kim JS, Song S-Y, Kim Y-W, Park S-Y, Kim Y-D. Insulin-like growth factor-1 induces MUC8 and MUC5B expression via ERK1 and p38 MAPK in human airway epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2013;430:683-8.
417. Muluk NB, Arikani OK, Atasoy P, Kilic R, Yalcinozan ET. The role of platelet-derived growth factor in the pathogenesis of sinonasal polyps: immunohistochemical assessment in epithelial, subepithelial and deep layers of the mucosa. *Clin and experimental otorhinolaryngology* 2013;6:152-60.
418. Stevens PR, Tessema B, Brown SM, Parham K, Gronowicz G. Chronic rhinosinusitis osteoblasts differ in cellular properties from normal bone. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:124-31.
419. Wu D, Nocera AL, Mueller SK, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. Osteitis is associated with dysregulated pro-osteoblastic activity in patients with nasal polyps. *Laryngoscope* 2019;129:E102-E9.
420. Wang M, Ye T, Liang N, et al. Differing roles for TGF-beta/Smad signaling in osteitis in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e152-9.
421. Hoggard M, Nocera A, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG, Bleier BS. The sinonasal micro-biota, neural signaling, and depression in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:394-405.
422. Wu D, Mueller SK, Nocera AL, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. Axonal Guidance Signaling Pathway Is Suppressed in Human Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:208-16.
423. Larsson O, Tengroth L, Xu Y, Uddman R, Kumlien Georén S, Cardell L-O. Substance P represents a novel first-line defense mechanism in the nose. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:128-36.e3.
424. Ismi O, Kara T, Polat G, et al. Is there any effect of neurotrophin-3 on the pathogenesis of non-allergic nasal polyps? *The J laryngology and otology* 2018;132:724-8.
425. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017;7:22.
426. Kim KW, Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy, asthma & immunology research* 2019;11:170-87.
427. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:975-7.
428. Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *Jama* 2000;284:1814-9.
429. Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *The J Allergy Clin Immunol In practice* 2016;4:605-12.
430. Lynch SV, Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy and Clin immunology* 2016;16:165-71.
431. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *The J Allergy Clin Immunol* 2015;136:860-5.
432. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1-12.
433. Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;140:14-23.
434. Kloepper KM, Sarsani VK, Poroyko V, et al. Community-acquired rhinovirus infection is associated with changes in the airway microbiome. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 312-5.e8.
435. Kouzaki H, Matsumoto K, Kikuoka H, et al. Endogenous Protease Inhibitors in Airway Epithelial Cells Contribute to Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J respiratory and critical care medicine* 2017;195:737-47.
436. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB, et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Nature genetics* 2019;51:267-76.
437. Li Z, Zeng M, Deng Y, et al. 15-Lipoxygenase 1 in nasal polyps promotes CCL26/eotaxin 3 expression through extracellular signal-regulated kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 10.1016/j.jaci.2019.06.037.
438. Yan B, Wang Y, Li Y, Wang C, Zhang L. Inhibition of arachidonate 15-lipoxygenase reduces the epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:270-80.
439. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1543-51.
440. Leth-Moller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy* 2019, 10.1111/all.14046.
441. Wang XY, Ma TT, Wang XY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy* 2018;73:1232-43.
442. Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy* 2016;71:1170-80.
443. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
444. Cazzoletti L, Ferrari M, Olivieri M, et al. The gender, age and risk factor distribution differs in self-reported allergic and non-allergic rhinitis: a cross-sectional population-based study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:36-.
445. Olsson P, Berglund N, Bellander T, Stjarne P. Prevalence of self-reported allergic and non-allergic rhinitis symptoms in Stockholm: relation to age, gender, olfactory sense and smoking. *Acta Otolaryngol* 2003;123:75-80.
446. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:12-5.
447. Sahay S, Gera K, Bhargava SK, Shah A. Occurrence and impact of sinusitis in patients with asthma and/or allergic rhinitis. *J Asthma* 2016;53:635-43.
448. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, et al.

- Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018; 10.1177/1945892418762891.
449. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement* 2017;54:1-30.
450. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. Eur position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2019;57:1-41.
451. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, et al. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. *Rhinology* 2019; 10.4193/Rhin19.181.
452. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med* 2006;119:91-2.
453. Liu B, Luo Z, Pinto JM, et al. Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019;170:673-81.
454. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One* 2014;9:e107541.
455. Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, Zambetti G, Vestri AR. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2006;44:78-82.
456. Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, et al. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO* 2004;52:112-20.
457. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:519-28.
458. Fark T, Hummel T. Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:777-9.
459. Nordin S, Bramerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and Clin implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:10-5.
460. Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:52-7.
461. Temmel AF, Quint C, Schickinger B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:635-41.
462. Forster G, Damm M, Gudziol H, et al. [Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophysiological classification, diagnosis and therapy]. *HNO* 2004;52:679-84.
463. Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. *Laryngoscope* 2019;129:1053-9.
464. Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ. Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 1998;108:111-4.
465. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:139-44.
466. Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, Schlosser RJ, Soler ZM. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2017;127:309-20.
467. Soler ZM, Kohli P, Storck KA, Schlosser RJ. Olfactory Impairment in Chronic Rhinosinusitis Using Threshold, Discrimination, and Identification Scores. *Chem Sens* 2016;41:713-9.
468. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci* 2010;30:2324-9.
469. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Sens* 2006;31:27-31.
470. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1005-10.
471. Landis BN, Hsieh JW, Coppin G. Circadian anosmia: A rare Clin presentation. *Laryngoscope* 2018;128:1537-9.
472. Negoias S, Friedrich H, Caversaccio MD, Landis BN. Rapidly fluctuating anosmia: A Clin sign for unilateral smell impairment. *Laryngoscope* 2016;126:E57-9.
473. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 2001;111:9-14.
474. Ganjajei KG, Soler ZM, Storck KA, Rowan NR, Othieno FA, Schlosser RJ. Variability in Retronasal Odor Identification Among Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:424-31.
475. Othieno F, Schlosser RJ, Storck KA, Rowan NR, Smith TL, Soler ZM. Retronasal olfaction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2018;128:2437-42.
476. Landis BN, Giger R, Ricchetti A, et al. Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *Laryngoscope* 2003;113:1993-7.
477. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope* 2017;127:291-5.
478. Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope* 2001;111:200-3.
479. Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization). *Rhinology* 2003;41:220-30.
480. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, Landis BN, Hummel T. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2019; 10.1002/lary.28233.
481. Rives P, Espitalier F, Michel G, Blanc X, Fortun C, Malard O. Prospective evaluation of oral corticosteroid as a predictor of postoperative olfactory recovery after functional endoscopic surgery for nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:3359-66.
482. Haxel BR, Bertz-Duffy S, Fruth K, Letzel S, Mann WJ, Muttray A. Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *J Laryngology & Otology* 2012;126:692-7.
483. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Sens* 2003;28:691-4.
484. Philpott C, Wolstenholme C, Goodenough P, Clark A, Murty G. Comparison of Subjective Perception with Objective Measurement of Olfaction. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2006;134:488-90.
485. Kohli P, Naik AN, Farhood Z, et al. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2016;155:936-48.
486. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:17-26.
487. Foroughipour M, Sharifian SM, Shoebi A, Ebdali Barabad N, Bakhsheae M. Causes of headache in patients with a primary diagnosis of sinus headache. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1593-6.
488. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology* 2003;41:193-200.
489. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:691-700.
490. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61:1280-9.
491. Eweiss AZ, Lund VJ, Barlow J, Rose G. Do patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps suffer with facial pain? *Rhinology* 2013;51:231-5.
492. Fahy C, Jones NS. Nasal polyposis and facial pain. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:510-3.
493. Clifton NJ, Jones NS. Prevalence of facial pain in 108 consecutive patients with paranasal mucopurulent discharge at endoscopy. *J Laryngol Otol* 2007;121:345-8.
494. Kieff DA, Busaba NY. Negative predictive value of normal nasal endoscopy for sinus disease as a cause of isolated facial pain. *J Laryngol Otol* 2011;125:1038-41.
495. Nguyen DT, Felix-Ravelo M, Arous F, Nguyen-Thi PL, Jankowski R. Facial pain/headache before and after surgery in patients with nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2015;135:1045-50.
496. Nguyen DT, Felix-Ravelo M, Sonnet MH, et al. Assessment of facial pain and headache before and after nasal polyposis surgery with the DyNaChron questionnaire. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016;133:301-5.
497. Moretz IW, Kountakis SE. Subjective head-ache before and after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2006;20:305-7.
498. Phillips JS, Vowler SL, Salam MA. Endoscopic sinus surgery for 'sinus headache'. *Rhinology* 2007;45:14-9.
499. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
500. Gregurić T, Baudoin T, Tomljenović D, Grgić M, Stefanović M, Kalogjera L. Relationship between nasal septal deformity, symptoms and disease severity in chronic

- rhinosinusitis. *Eur archives of oto-rhino-laryngology* 2016;273:671-7.
501. Koskinen A, Numminen J, Marckola A, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018.
502. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, et al. Correlation between facial pain or headache and computed tomography in rhinosinusitis in Canadian and U.S. subjects. *Laryngoscope* 2003;113:943-5.
503. Falco JJ, Thomas AJ, Quin X, et al. Lack of correlation between patient reported location and severity of facial pain and radiographic burden of disease in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1173-81.
504. Agius AM. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis--correlation with nasal endoscopy and CT. *Rhinology* 2010;48:65-70.
505. Greguric T, Trkulja V, Baudoin T, Grgic MV, Smigovec I, Kalogjera L. Association between computed tomography findings and Clin symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:2165-73.
506. Valenca MM, Valenca LP, Menezes TL. Computed tomography scan of the head in patients with migraine or tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:542-7.
507. Amir I, Yeo JCL, Ram B. Audit of CT scanning of paranasal sinuses in patients referred with facial pain. *Rhinology* 2012;50:442-6.
508. Lal D, Rounds AB, Rank MA, Divekar R. Clin and 22-item Sino-Nasal Outcome Test symptom patterns in primary headache disorder patients presenting to otolaryngologists with "sinus" headaches, pain or pressure. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:408-16.
509. Perry BF, Login IS, Kountak is SE. Nonrhinologic headache in a tertiary rhinology practice. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2004;130:449-52.
510. Leong SC, Tsang HK, Wilkie MD, Banhegyi G. Characterisation of patients with endoscopy-negative, computer tomography-negative midfacial segment pain using the sinonasal outcome test. *Rhinology* 2014;52:78-83.
511. Wu D, Gray ST, Holbrook EH, BuSaba NY, Bleier BS. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:9-15.
512. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol* 2019;18:891-902.
513. Kari E, DelGaudio JM. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans. *Laryngoscope* 2008;118:2235-9.
514. Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physician-diagnosed as having sinus headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:99-109.
515. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *Laryngoscope* 2001;111:581-6.
516. Agius AM, Jones NS, Muscat R. Prospective three-year follow up of a cohort study of 240 patients with chronic facial pain. *J Laryngol Otol* 2014;128:518-26.
517. Lal D, Rounds A, Dodick DW. Comprehensive management of patients presenting to the otolaryngologist for sinus pressure, pain, or headache. *Laryngoscope* 2015;125:303-10.
518. Leong SC, Lazarova L, Tsang HK, Banhegyi G. Treatment outcomes of midfacial segment pain: experience from the Liverpool multi-disciplinary team facial pain clinic. *Rhinology* 2015;53:35-40.
519. Brendish NJ, Mills S, Ewings S, Clark TW. Impact of point-of-care testing for respiratory viruses on antibiotic use in adults with exacerbation of airways disease. *J Infect* 2019;79:357-62.
520. Chiarella SE, Grammer LC. Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: screening and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:117-23.
521. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *British J General Practice* 2016;66:e612-e62.
522. Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. *Am J otolaryngology* 2019;40:306-11.
523. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, et al. Eur position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinology Supplement* 2014;24:1-34.
524. Wormald PJ, Bassiouni A, Callejas CA, et al. The Int Classification of the radiological Complexity (ICC) of frontal recess and frontal sinus. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:332-7.
525. Expert Panel on Neurologic I, Kirsch CFE, Bykowski J, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Sinonasal Disease. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S550-S9.
526. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112:224-9.
527. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:175-9.
528. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 1997;117:S35-40.
529. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. Eur Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology* 2005;18.
530. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. *Rhinology* 2009;47:59-65.
531. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mulla J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
532. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the Clin assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 2009;47:3-9.
533. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-4.
534. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, et al. Comparison of Sinus Computed Tomography Staging Systems. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1997;117:372-9.
535. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin otolaryngology and allied sci-ences* 1996;21:91-5.
536. Likness MM, Pallanch JF, Sherris DA, Kita H, Mashtare TL, Ponikau JU. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2014, 305-11.
537. Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, et al. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2013;40:548-53.
538. Sedaghat AR, Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis symptoms and computed tomography staging: improved correlation by incorporating radiographic density. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:386-91.
539. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed Tomographic Study of the Common Cold. *New England J Medicine* 1994;330:25-30.
540. Leopold D, T. Stafford C, W. Sod E, et al. Clin Course of Acute Maxillary Sinusitis Documented by Sequential MRI Scanning. *Am J Rhinol* 1994;8:19-28.
541. Lloyd G, Lund V, Scadding G. Computerised tomography in the preoperative evaluation of functional endoscopic sinus surgery. *J Laryngology and Otology* 1991;105:181-5.
542. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "Incidental" Lund Score for the Staging of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2001;125:483-6.
543. Bhattacharyya N, Fried MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:125-9.
544. Lin HW, Bhattacharyya N. Diagnostic and Staging Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Sinonasal Disease. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:36-9.
545. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:623-7.
546. 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;130:171-5.
547. Zheng Y, Zhao Y, Lv D, et al. Correlation between computed tomography staging and quality of life instruments in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:e41-e5.
548. Konstantinidis I, Triaridis S, Printza A, Vital V, Ferekidis E, Constantinidis J. Olfactory dysfunction in nasal polyposis: correlation with computed tomography findings. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:226-32.
549. Soler ZM, Sauer DA, Mace J, Smith TL. Relationship between Clin measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2009;141:454-61.
550. Bhattacharyya N. Relationship between

- mucosal inflammation, computed tomography, and symptomatology in chronic rhinosinusitis without polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:517-22.
551. 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;41:37-43.
552. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guilbault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019;17:164-72.
553. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:57-69.
554. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin otolaryngology and allied sciences* 1997;22:47-51.
555. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. Eur position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology Supplement* 2010;22:1-143.
556. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, Gayler BW, Kumar AJ, Stammberger H. Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology* 1987;163:769-75.
557. Lund VJ, Savy L, Lloyd G. Imaging for endoscopic sinus surgery in adults. *J Laryngology Otolaryngology* 2000;114:395-7.
558. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007;137:555-61.
559. Rudmik L, MacE J, Smith T. Low-stage computed tomography chronic rhinosinusitis: What is the role of endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope* 2011;121:417-21.
560. Brooks SG, Trope M, Blasetti M, et al. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with pre-operative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:668-75.
561. Leung N, Mawby TAR, Turner H, Qureishi A. Otitis and chronic rhinosinusitis: a review of the current literature. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016;273:2917-23.
562. Sacks PL, Snidvongs K, Rom D, Earls P, Sacks R, Harvey RJ. The impact of neo-osteogenesis on disease control in chronic rhinosinusitis after primary surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:823-7.
563. Videler WJM, Georgalas C, Menger DJ, Freling NJM, van Druen CM, Fokkens WJ. Osteitic bone in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2011;49:139-47.
564. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The Incidence of Concurrent Otitis in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Clinicopathological Study. *Am J Rhinol* 2006;20:278-82.
565. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global Otitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. *Clin Otolaryngol* 2010;35:455-61.
566. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. Int Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
567. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:73-9.
568. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope* 2015;125:791-5.
569. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. *Laryngoscope* 2014;124:12-8.
570. Leung R, Kern R, Jordan N, et al. Upfront computed tomography scanning is more cost-beneficial than empiric medical therapy in the initial management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*
571. Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Tudor RS, Kern RC. A randomized trial examining the effect of pretreatment point-of-care computed tomography imaging on the management of patients with chronic rhinosinusitis symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:229-34.
572. Bulla S, Blanke P, Hassepass F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur J Radiology* 2012;81:2246-50.
573. Sodickson A. CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ* 2013;346:f3102-f.
574. Yamauchi T, Tani A, Yokoyama S, Ogawa H. Assessment of non-invasive chronic fungal rhinosinusitis by cone beam CT: comparison with multidetector CT findings. *Fukushima J Med Sci* 2017;63:100-5.
575. Fraczek M, Guzinski M, Morawska-Kochman M, Krecicki T. Investigation of sinonasal anatomy via low-dose multidetector CT examination in chronic rhinosinusitis patients with higher risk for perioperative complications. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2017;274:787-93.
576. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:988-9.
577. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010;48:318-24.
578. van Aghoven 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 filgrastim treatment. *Am J Rhinol* 2001;15:231-7.
579. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
580. Sahlstrand-Johnson P, Hopkins C, Ohlsson B, Ahlner-Elmqvist M. The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and absenteeism in patients with chronic rhinosinusitis - a multi-centre study. *Rhinology* 2017;55:251-61.
581. Erskine SE, Hopkins C, Clark A, et al. Chronic rhinosinusitis and mood disturbance. *Rhinology* 2017;55:113-9.
582. Khan A, Huynh TMT, Vandeplass G, et al. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology* 2019;10.4193/Rhin19.158.
583. Hoehle LP, Phillips KM, Speth MM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Responsiveness and minimal Clinically important difference for the EQ-5D in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:110-6.
584. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with Clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:792-7.
585. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1995;105:387-90.
586. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9.
587. Piccirillo J. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure. *Am J Rhinol* 1995;297-306.
588. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1532-40.e2.
589. DeConde AS, Mace JC, Bodner T, et al. SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:972-9.
590. Sedaghat AR, Gray ST, Caradonna SD, Caradonna DS. Clustering of chronic rhinosinusitis symptomatology reveals novel associations with objective Clin and demographic characteristics. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:100-5.
591. Gray ST, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Sedaghat AR. The 22-item Sino-Nasal Outcome Test accurately reflects patient-reported control of chronic rhinosinusitis symptomatology. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:945-51.
592. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:2459-65.
593. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngology* 2009;34:447-54.
594. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* 2016;54:129-33.
595. de los Santos G, Reyes P, del Castillo R, Fragola C, Royuela A. Cross-cultural adaptation and validation of the sinonasal outcome test (SNOT-22) for Spanish-speaking patients. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2015;272:3335-40.
596. Zuo KJ, Fang JQ, Piccirillo JF, Wang H, Xu G. [Development of the Sino-Nasal Outcome Test-20 Chinese version (SNOT-20 CV)]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;43:751-6.
597. Lu W, Qi F, Gao ZQ, Feng GD, Yuan XD, Jin XF. [Quality of life survey on patients

- with chronic rhinosinusitis by using Chinese version of the 22-item sinonasal outcome test (SNOT-22)). *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;43:18-21.
598. Alanazy F, Al Dousary S, Albosaily A, Aldriweesh T, Alsaleh S, Aldrees T. Psychometric Arabic Sino-Nasal Outcome test-22: Validation and translation in chronic rhinosinusitis patients. *Ann of Saudi Medicine* 2018;38:502-7.
599. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. *Clin Otolaryngol* 2019;44:557-64.
600. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in sec-ondary school children-part 1: pilot study of the MSNOT-20 Young Person Questionnaire (MSYPQ). *Rhinology* 2014;52:215-24.
601. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). *Rhinology* 2014;52:225-30.
602. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology* 2016;54:111-6.
603. Phillips KM, Bergmark RW, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Chronic rhinosinusitis exacerbations are differentially associated with lost productivity based on asthma status. *Rhinology* 2018;56:323-9.
604. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, et al. Does Medical Therapy Improve SinoNasal Outcomes Test-22 Domain Scores? An Analysis of Clinly Important Differences. *Laryngoscope* 2019;129:31-6.
605. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:22-32.
606. Autio TJ, Koskenkorva T, Narkio M, Leino TK, Koivunen P, Alho OP. Diagnostic accuracy of history and physical examination in bacterial acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1541-6.
607. Bolger WE, Kennedy DW. Nasal endoscopy in the outpatient clinic. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1992;25:791-802.
608. Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:436-41.
609. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on Clin guidelines and endoscopy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010;143:147-51.
610. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clin otolaryngology allied sciences* 1998;23:224-6.
611. Shargorodsky J, Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope* 2013;123:4-6.
612. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:17-21.
613. Psaltis AJ, Li G, Vaezaefshar R, Cho K-S, Hwang PH. Modification of the lund-kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope* 2014;124:2216-23.
614. Zhang L, Zhang LH. Comparison of dif-ferent endoscopic scoring systems in patients with chronic rhinosinusitis: reliability, validity, responsiveness and correlation. *Rhinology* 2017;55:363-8.
615. Annamalai S, Davis J, Kubba H. How Subjective is Nasal Endoscopy? A Study of Interrater Agreement using the Lund and Mackay Scoring System. *Am J Rhinol* 2004;18:301-3.
616. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2019, 10.1177/1945892419892157:1 945892419892157.
617. Burbach GJ, Heinzlerling LM, Edenharter G, et al. GA2LEN skin test study II: Clin relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:1507-15.
618. Haahntela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clin relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2014;44:407-16.
619. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013;68:580-4.
620. Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018;73:1597-608.
621. Fauquert J-L, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, et al. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. *Allergy* 2017;72:43-54.
622. Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of Conjunctival and Nasal Provocation Test in Allergic Rhinitis to House Dust Mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:51-9.
623. Alimuddin S, Rengganis I, Rumende CM, Setiati S. Comparison of Specific Immunoglobulin E with the Skin Prick Test in the Diagnosis of House Dust Mites and Cockroach Sensitization in Patients with Asthma and/or Allergic Rhinitis. *Acta Med Indones* 2018;50:125-31.
624. Vidal C, Gude F, Boquete O, et al. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:124-30.
625. Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, et al. Diagnostic test allergens used for <i>in vivo</i> diagnosis of allergic diseases are at risk: a Eur Perspective. *Allergy* 2015;70:1329-31.
626. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The Clin response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018;73:705-12.
627. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y, et al. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. *Allergy* 2016;71:1472-9.
628. Lavin J, Min JY, Lidder AK, et al. Superior tur-binate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* 2017, 10.1002/lary.26555.
629. Danielides V, K atomichelak is M, Balatsouras D, et al. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by Endoscopic Sinus Surgery. *Rhinology* 2009;47:172-80.
630. Lötsch J, Hummel T. Clin Usefulness of Self-Rated Olfactory Performance-A Data Science-Based Assessment of 6000 Patients. *Chem Sens* 2019;44:357-64.
631. Wang X, Zhang C, Xia X, Yang Y, Zhou C. Effect of gender on odor identification at different life stages: a meta-analysis. *Rhinology* 2019;57(5):322-330..
632. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating Olfactory Sensitivity and Distorted Odor Perception in Allergic Rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1005-10.
633. 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;110:976-81.
634. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses* 1995;20:645-56.
635. Haehner A, Mayer A-M, Landis BN, et al. High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the "Sniffin' Sticks" Test. *Chem Sens* 2009;34:705-11.
636. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc Nat Acad Sci* 2017;114:11275-84.
637. Soler ZM, Pallanch JF, Sansoni ER, et al. Volumetric computed tomography analysis of the olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:846-54.
638. Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, et al. Olfactory Function Assessed With Orthonasal and Retronasal Testing, Olfactory Bulb Volume, and Chemosensory Event-Related Potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1346-51.
639. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The Depth of the Olfactory Sulcus Is an Indicator of Congenital Anosmia. *Am J Neuroradiology* 2011;32:1911-4.
640. Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *NeuroReport* 2005;16:475-8.
641. Bitter T, Siegfert F, Gudziol H, et al. Gray mat-ter alterations in parosmia. *Neuroscience* 2011;177:177-82.
642. Iannilli E, Leopold DA, Hornung DE, Hummel T. Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. *ORL* 2019;81:185-92.
643. Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope* 2010;120:1707-1713.
644. Doty RL. Measurement of chemosensory function. *World J otorhinolaryngology -head and neck surgery* 2018;4:11-28.
645. Whitcroft KL, Andrews PJ, Randhawa PS. Peak nasal inspiratory flow correlates with quality of life in functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngology* 2017;42:1187-92.
646. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World J otorhinolaryngology - head and neck surgery* 2015;1:28-33.

647. 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;22:39-52.
648. Toledano Munoz A, Gonzalez E, Rodriguez G, Galindo N. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 2007;45:54-8.
649. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83-9.
650. Koskinen S, Vento S, Malmberg H, Tuorila H. Correspondence Between Three Olfactory Tests and Suprathreshold Odor Intensity Ratings. *Acta Oto-Laryngologica* 2004;124:1072-7.
651. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2007;264:237-43.
652. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, et al. Development of the ETOC: a Eur test of olfactory capabilities. *Rhinology* 2003;41:142-51.
653. Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999;37:145-8.
654. Sorokowska A, Oleszkiewicz A, Minovi A, Konnerth CG, Hummel T. Fast Screening of Olfactory Function Using the Q-Sticks Test. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019, 10.1159/000500559:1-7.
655. Croy I, Hoffmann H, Philpott C, et al. Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2014;271:1087-95.
656. Hoven KM, Aarstad HJ, Bjorvatn B, Lundemo EH, Steinsvag SK. Correlation between Excessive Daytime Sleepiness (EDS) and self-reported and objective nasal characteristics. *Rhinology* 2018;56:316-22.
657. Wong EHC, Eccles R. Comparison of classic and 4-phase rhinomanometry methods, is there any difference? *Rhinology* 2014;52:360-5.
658. Vogt K, Bachmann-Harildstad G, Lintermann A, Nechyporenko A, Peters F, Wernecke KD. The new agreement of the Int RIGA consensus conference on nasal airway function tests. *Rhinology* 2018;56:133-43.
659. Volstad I, Olafsson T, Steinsvik EA, Dahl FA, Skrinde I, Bachmann-Harildstad G. Minimal unilateral peak nasal inspiratory flow correlates with patient reported nasal obstruction. *Rhinology* 2019, 10.4193/Rhin19.178.
660. Wong EH, Eccles R. Comparison of classic and 4-phase rhinomanometry methods, is there any difference? *Rhinology* 2014;52:360-5.
661. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The Clin implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology* 2019;57:2-9.
662. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the Eur position paper on diagnostic tools in rhinology auro" computational fluid dynamics. *Rhinology* 2019;57:477-8.
663. Rimmer J. Reply to the letter by Wong et al. *Rhinology* 2019;57:479.
664. Farzal Z, Del Signore AG, Zanation AM, et al. A computational fluid dynamics analysis of the effects of size and shape of anterior nasal septal perforations. *Rhinology* 2019;57:153-9.
665. Ozkul HM, Balıkcı HH, Gurdal MM, et al. Normal Range of Peak Nasal Inspiratory Flow and Its Role in Nasal Septal Surgery. *J Craniofacial Surgery* 2013;24:900-2.
666. Ottaviano G, Scadding GK, Scarpa B, Accordi D, Staffieri A, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow, normal values in adult population. *Rhinology* 2012;50:386-92.
667. Ottaviano G, Scadding GK, Iacono V, Scarpa B, Martini A, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow and peak expiratory flow. Upright and sitting values in an adult population. *Rhinology*. 2016;54(2):160-3.
668. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy* 2016;71:162-74.
669. Sipilä J, Suonpää J, Silvoniemi P, Laippala P. Correlations between Subjective Sensation of Nasal Patency and Rhinomanometry in both Unilateral and Total Nasal Assessment. *ORL* 1995;57:260-3.
670. Ta NH, Hopkins C, Vennik J, Philpott C. Optimising trial outcomes and patient retention for the MACRO trial for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:358-66.
671. Ottaviano G, Lund VJ, Nardello E, et al. Comparison between unilateral PNI and rhinomanometry in healthy and obstructed noses. *Rhinology* 2014;52:25-30.
672. Pendolino AL, Nardello E, Lund VJ, et al. Comparison between unilateral PNI and rhinomanometry in the evaluation of nasal cycle. *Rhinology* 2018;56:122-6.
673. Lange B, Thilising T, Baelum J, Pedersen OF, Holst R, Kjeldsen A. Acoustic rhinometry in persons recruited from the general population and diagnosed with chronic rhinosinusitis according to EPOS. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1961-6.
674. Marioni G, Ottaviano G, Staffieri A, et al. Nasal functional modifications after physical exercise: olfactory threshold and peak nasal inspiratory flow. *Rhinology* 2010;48:277-80.
675. Celikel S, Stevenson D, Erkorkmaz U, White AA. Use of nasal inspiratory flow rates in the measurement of aspirin-induced respiratory reactions. *Ann of Allergy, Asthma and Immunology* 2013;111:252-5.
676. Walters KM, Simon RA, Woessner KM, Wineinger NE, White AA. Effect of misoprostol on patients with aspirin-exacerbated respiratory disease undergoing aspirin challenge and desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:71-6.
677. Lee DK, Haggart K, Lipworth BJ. Reproducibility of response to nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:185-8.
678. Munoz-Cano R, Salvador R, Valero A, et al. Accuracy of acoustic rhinometry versus computed tomography in the evaluation of nasal cavity in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 2010;48:224-7.
679. Dinis PB, Haider H, Gomes A. Rhinomanometry, sinus CT-scan and allergy testing in the diagnostic assessment of chronic nasal obstruction. *Rhinology* 1997;35:158-60.
680. Alobid I, Benitez P, Valero A, Munoz R, Langdon C, Mullol J. Oral and intranasal steroid treatments improve nasal patency and paradoxically increase nasal nitric oxide in patients with severe nasal polyposis. *Rhinology* 2012;50:171-7.
681. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2015;125:2041-5.
682. Hox V, Bobic S, Callebaux I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyposis disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology* 2010;48:426-32.
683. Fokkens WJ, Vroom TM, Gerritsma V, Rijntjes E. A biopsy method to obtain high quality specimens of nasal mucosa. *Rhinology* 1988;26:293-5.
684. Prior AJ, Calderon MA, Lavelle RJ, Davies RJ. Nasal biopsy: indications, techniques and complications. *Respiratory medicine* 1995;89:161-9.
685. Segal N, Osyntsov L, Olchowski J, Kordeluk S, Plakht Y. Nose biopsy: a comparison between two sampling techniques. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016;273:1445-8.
686. Andrews P, Poirrier A-L, Lund V, Choi D. Safety of human olfactory mucosal biopsy for the purpose of olfactory ensheathing cell harvest and nerve repair: a prospective controlled study in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2016;54:183-91.
687. Zweig JL, Schaitkin BM, Fan CY, Barnes EL. Histopathology of tissue samples removed using the microdebrider technique: implications for endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2000;14:27-32.
688. Kale SU, Mohite U, Rowlands D, Drake-Lee AB. Clin and histopathological correlation of nasal polyps: are there any surprises? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:321-3.
689. Diamantopoulos II, Jones NS, Lowe J. All nasal polyps need histological examination: an audit-based appraisal of Clin practice. *J Laryngol Otol* 2000;114:755-9.
690. Busaba NY, de Oliveira LV, Kieff DL. Correlation between preoperative Clin diagnosis and histopathological findings in patients with rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:153-7.
691. Yeh DH, Wong J, Hoffbauer S, Wehrli B, Sommer D, Rotenberg BW. The utility of routine polyp histopathology after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:926-30.
692. van den Boer C, Brutel G, de Vries N. Is routine histopathological examination of FESS material useful? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:381-4.
693. Wong JS, Hoffbauer S, Yeh DH, Rotenberg B, Gupta M, Sommer DD. The usefulness of routine histopathology of bilateral nasal polyps - a systematic review, meta-analysis, and cost evaluation. *J Otolaryngology: Head and Neck Surgery* 2015;44:46.
694. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:376-85.

695. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:252-7.
696. Jiang WX, Cao PP, Li ZY, et al. A retrospective study of changes of histopathology of nasal polyps in adult Chinese in central China. *Rhinology*. 2019;57(4):261-267.
697. Jin P, Zi X, Charn TC, et al. Histopathological features of antrochoanal polyps in Chinese patients. *Rhinology* 2018;56:378-85.
698. Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, et al. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris, Nasus, Larynx* 2019;46:374-83.
699. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, Banglawala S, Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1421-9.
700. Jiang N, Ker R C, Altman K W. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:396-402.
701. Davison WL, Pearlman AN, Donatelli LA, Conley LM. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas: An increasingly common diagnosis in the setting of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:139-46.
702. Nguyen DT, Gauchotte G, Arous F, Vignaud JM, Jankowski R. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the nose: an updated review. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:187-92.
703. Vital D, Holzmann D, Huber GF, Moch H, Morand GB, Ikenberg K. PD-L1 is a positive prognostic factor in squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Rhinology* 2018;56:255-60.
704. Danielsen KA, Eskeland O, Fridrich-Aas K, Orszagh VC, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in patients with chronic rhinosinusitis: a confocal scanning laser microscopy study. *Rhinology* 2014;52:150-5.
705. Cornet ME, Kostamo K, Rinia AB, et al. Novel roles for nasal epithelium in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:169-79.
706. Biggs TC, Hayes SM, Harries PG, et al. Immunological profiling of key inflammatory drivers of nasal polyp formation and growth in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57(5):336-342
707. Gungor AA. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2012;33:543-8.
708. Melancon CC, Clinger JD. The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157:314-9.
709. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009;119:1809-18.
710. Leach AJ, Stubbs E, Hare K, Beissbarth J, Morris PS. Comparison of Nasal Swabs with Nose Blowing for Community-Based Pneumococcal Surveillance of Healthy Children. *J Clin Microbiology* 2008;46:2081-2.
711. Beiersdorf N, Schien M, Hentschel J, Pfister W, Markert UR, Mainz JG. Soluble inflammation markers in nasal lavage from CF patients and healthy controls. *J Cystic Fibrosis* 2013;12:249-57.
712. Castelli S, Arasi S, Pawankar R, Matricardi PM. Collection of nasal secretions and tears and their use in allergology. *Curr Opin Allergy and Clin Immunology*, 2018, 1-9.
713. Meng Y, Wang Y, Lou H, et al. Specific immuno-noglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis. *Rhinology*. 2019;57(4):313-320.
714. Manji J, Thamboo A, Tacey M, Garnis C, Chadha NK. The presence of Interleukin-13 in nasal lavage may be a predictor of nasal polyposis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Rhinology* 2018;56:261-7.
715. AlAhmari MD, Sapsford RJ, Wedzicha JA, Hurst JR. Intersession repeatability of a novel nasal lavage technique. *Translational research: J Lab Clin Med* 2011;158:163-8.
716. Tomazic PV, Birner-Gruenberger R, Leitner A, Obrist B, Spoerk S, Lang-Loidolt D. Nasal mucus proteomic changes reflect altered immune responses and epithelial permeability in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:741-50.
717. Wolf A, Liesinger L, Spoerk S, et al. Olfactory cleft proteome does not reflect olfactory performance in patients with idiopathic and postinfectious olfactory disorder: A pilot study. *Scientific Reports* 2018;8:17554.
718. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *J Immunological Methods* 2010;356:6-17.
719. Mosler K, Coraux C, Fragaki K, et al. Feasibility of nasal epithelial brushing for the study of airway epithelial functions in CF infants. *J Cystic Fibrosis* 2008;7:44-53.
720. Pipolo C, Bianchini S, Barberi S, et al. Nasal cytology in children: scraping or swabbing? *Rhinology* 2017;55:242-50.
721. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019;74:2312-9.
722. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:163-77.
723. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205. e78.
724. Aslan F, Altun E, Paksoy S, Turan G. Could Eosinophilia predict Clin severity in nasal polyps? *Multidisciplinary respiratory medicine* 2017;12:21.
725. Fokkens WJ, Reitsma S. Medical algorithms: Management of chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2019;74:1415-6.
726. 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;107:607-14.
727. Johns CB, Laidlaw TM. Elevated total serum IgE in nonatopic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:287-9.
728. Jonstam K, Westman M, Holtappels G, Holweg CTJ, Bachert C. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1705-8.e3.
729. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy* 2019;74:2116-28.
730. Izuhara K, Ohta S, Ono J. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy, asthma immunol Res* 2016;8:491-8.
731. De Schryver E, Derycke L, Calus L, et al. The effect of systemic treatments on periostin expression reflects their interference with the eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2017;55:152-60.
732. Asano T, Kanemitsu Y, Takemura M, et al. Serum Periostin as a Biomarker for Comorbid Chronic Rhinosinusitis in Patients with Asthma. *Ann of the Am Thoracic Society* 2017;14:667-75.
733. Maxfield AZ, Landegger LD, Brook CD, et al. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery* 2018;158:181-6.
734. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018;14:61.
735. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmunity* 2014;48-49:94-8.
736. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J immunopathology and pharmacology* 2016;29:151-9.
737. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:61-9.
738. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clin characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6083.
739. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology* 2014;52:104-11.
740. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin toxicology (Philadelphia, Pa)* 2012;50:231-41.
741. Rowshani AT, Schot LJ, ten Berge IJ. c-ANCA as a serological pitfall. *Lancet* 2004;363:782.
742. Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis. *Int Immunopharmacology* 2015;25:174-9.
743. Thi Hong Nguyen C, Kambe N, Kishimoto I, Ueda-Hayakawa I, Okamoto H. Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement. *J Dermatology* 2017;44:789-97.
744. Baenkler H-W. Functional-eicosanoid-test

- (FET) and disease. *J Physiology and Pharmacology* 2006;57:65-72.
745. Kim MS, Cho YJ. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersensitivity. *Allergy, asthma & immunology research* 2012;4:137-42.
746. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin microbiology reviews* 2017;30:321-48.
747. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clin and experimental allergy*. 2016;46:21-41.
748. Benninger MS, Appelbaum PC, Denny JC, Osguthorpe DJ, Stankiewicz JA. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: The case for pursuing alternative culture methods. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2002;127:7-12.
749. Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodee J, Lanza DC, Kennedy DW. A Comparison of Endoscopic Culture Techniques for Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16:255-60.
750. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:389-91.
751. Hutchinson CA. External Proof-Puncture of the Frontal Sinus. *J Laryngology Otolaryngology* 1939;54:259-60.
752. Schlosser RJ, London SD, Gwaltney JM, Jr., Gross CW. Microbiology of chronic frontal sinusitis. *Laryngoscope* 2001;111:1330-2.
753. Dubin MG, Ebert CS, Coffey CS, Melroy CT, Sonnenburg RE, Senior BA. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol* 2005;19:462-70.
754. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:370-3.
755. Casiano RR, Cohn S, Villasuso 3rd E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001;111:1333-7.
756. Joniau S, Vlaminck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:135-40.
757. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996;110:847-9.
758. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:1586-9.
759. 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 meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:3-9.
760. Miller C, Davis GE. Are multiple sinus cultures necessary during sinus surgery for chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:504-8.
761. van den Bergh MR, Bogaert D, Dun L, et al. Alternative sampling methods for detecting bacterial pathogens in children with upper respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2012;50:4134-7.
762. Hsin CH, Chen TH, Su MC, Jiang RS, Liu CM. Aspiration technique improves reliability of endoscopically directed middle meatal cultures in pediatric rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:205-9.
763. Ikeda K, Ono N, Izuka T, et al. Bacteriologic evaluation of sinus aspirates taken by balloon catheter devices in chronic rhinosinusitis: preliminary study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:271-4.
764. Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature* 2016;533:543-6.
765. Hugenholtz P. Exploring prokaryotic diversity in the genomic era. *Genome Biol* 2002;3:Reviews 0003.
766. Ahoovu-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, Liira H, Williams Jr. JW, Makela M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 10.1002/14651858.CD000243. pub3:CD000243.
767. Sauvalle M, Alvo A. Effect of the temperature of nasal lavages on mucociliary clearance: a randomised controlled trial. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018;275:2403-6.
768. Struben VMD, Wieringa MH, Mantingh CJ, Jongste JC, Feenstra L. Nasal NO measurement by direct sampling from the nose during breathhold: aspiration flow, nasal resistance and reproducibility. *Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2006;263:723-8.
769. Boon M, Meyts I, Proesmans M, Vermeulen FL, Jorissen M, De Boeck K. Diagnostic accuracy of nitric oxide measurements to detect primary ciliary dyskinesia. *Eur J Clin Investigation* 2014;44:477-85.
770. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, et al. Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann of the Am Thoracic Society* 2017;14:AnnATS.201701-062SR.
771. de Winter-de Groot KM, van Haren Noman S, Speleman L, Schilder AGM, van der Ent CK. Nasal Nitric Oxide Levels and Nasal Polyposis in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2013;139:931.
772. Takeuchi K, Kitano M, Ishinaga H, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2016;43:229-36.
773. Parrilla E, Armengot M, Mata M, et al. Primary ciliary dyskinesia assessment by means of optical flow analysis of phase-contrast microscopy images. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2014;38:163-70.
774. Kouis P, Yiallourou PK, Middleton N, Evans JS, Kyriacou K, Papatheodorou SL. Prevalence of primary ciliary dyskinesia in consecutive referrals of suspect cases and the transmission electron microscopy detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research* 2017;81:398-405.
775. Olbrich H, Cremers C, Loges Niki T, et al. Loss-of-Function G588 Mutations Cause Primary Ciliary Dyskinesia and Disrupt the Nexin-Dynein Regulatory Complex. *The Am J Human Genetics* 2015;97:546-54.
776. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181s:S4-S15.e1.
777. Yoo F, Suh JD. What is the evidence for genetics in chronic rhinosinusitis? *Curr Opin Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2017;25:54-63.
778. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. *Clin Chem* 2018;64:898-908.
779. Bergougnoux A, Taulan-Cadars M, Claustres M, Raynal C. Current and future molecular approaches in the diagnosis of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:415-26.
780. Zeevi DA, Zahdeh F, Kling Y, et al. Noninvasive paternal exclusion testing for cystic fibrosis in the first five to eight weeks of gestation. *Sci Rep* 2018;8:15941.
781. Marshall CR, Scherer SW, Zariwala MA, et al. Whole-Exome Sequencing and Targeted Copy Number Analysis in Primary Ciliary Dyskinesia. *G3 (Bethesda)* 2015;5:1775-81.
782. Damseh N, Quercia N, Rummman N, Dell SD, Kim RH. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Application of Clin Genetics* 2017;10:67-74.
783. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clinics in Chest Medicine* 2016;37:449-61.
784. Lee RJ, Cohen NA. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy and Clin Immunology* 2015;15:14-20.
785. Cantone E, Negri R, Roscetto E, et al. In Vivo Biofilm Formation, Gram-Negative Infections and TAS2R38 Polymorphisms in CRSw NP Patients. *Laryngoscope* 2018;128:E339-E45.
786. Purkey MT, Li J, Mentch F, et al. Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. *PLoS one* 2014;9:e89329-e.
787. Kim JY, Cha MJ, Park YS, et al. Upregulation of FZD5 in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Epigenetic Modification. *Mol Cells* 2019;42:345-55.
788. Scadding G, Lund VJ. *Investigative Rhinology*. Taylor & Francis, 2004.
789. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
790. NICE: Quality Standard for Asthma. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs25>.
791. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
792. GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
793. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official Am Thoracic Society/Eur Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
794. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:193-9;

- quiz 9-200.
- 795.Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
- 796.Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
- 797.Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2018, 10.1111/all.13599.
- 798.Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in sub-jects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2011;41:96-103.
- 799.Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
- 800.Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, Lopez-Serrano MC, Quirce S. Diagnosis of aspirin-induced asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: a pilot study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:446-52.
- 801.Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szezeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
- 802.Miller B, Mirakian R, Gane S, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease. *Clin Experimental Allergy* 2013;43:874-80.
- 803.Bavbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:58-64.
- 804.Al-Shemari H, Bosse Y, Hudson TJ, et al. Influence of leukotriene gene polymorphisms on chronic rhinosinusitis. *BMC Med Genet* 2008;9:21.
- 805.Henmyr V, Vandeplass G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:273-5.
- 806.Bosse Y, Bacot F, Montpetit A, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet* 2009;125:305-18.
- 807.Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in RYBP and AOA genes are associated with chronic rhinosinusitis in a Chinese population: a replication study. *PLoS One* 2012;7:e39247.
- 808.Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:705-9.
- 809.Mfuna Endam L, Cormier C, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:187-92.
- 810.Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, Conroy J, Wang C, Sucheston L. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2009;119:1258-64.
- 811.Kim SH, Yang EM, Lee HN, Cho BY, Ye YM, Park HS. Combined effect of IL-10 and TGF-beta1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis. *Allergy* 2009;64:1221-5.
- 812.Zhang ML, Ni PH, Cai CP, Chen NJ, Wang SL.[Association of susceptibility to chronic rhinosinusitis with genetic polymorphisms of IL-4 and IL-10]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2012;47:212-7.
- 813.Endam LM, Bosse Y, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:741-7.
- 814.Buyschaert ID, Grulois V, Eloy P, et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy* 2010;65:616-22.
- 815.Tewfik MA, Bosse Y, Lemire M, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. *Allergy* 2009;64:746-53.
- 816.Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Bosse Y, Castano R, Desrosiers M. Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e49-54.
- 817.Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:377-84.
- 818.Batikhani H, Gokcan MK, Beder E, Akar N, Ozturk A, Gerecek M. Association of the tumor necrosis factor-alpha-308 G/A polymorphism with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:903-8.
- 819.Pasaje CF, Kim JH, Park BL, et al. UBE3C genetic variations as potent markers of nasal polyps in Korean asthma patients. *J Hum Genet* 2011;56:797-800.
- 820.Alromaih S, Mfuna-Endam L, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. CD8A gene polymorphisms predict severity factors in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:605-11.
- 821.Bae JS, Pasaje CFA, Park BL, et al. Genetic association analysis of CIITA variations with nasal polyp pathogenesis in asthmatic patients. *Molecular medicine reports* 2013;7:927-34.
- 822.Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Dziki L, et al. Association of the -14C/G MET and the 765G/C COX-2 gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *DNA and cell biology* 2012;31:1258-66.
- 823.Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hyper-trophic rhinosinusitis disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1376-83.
- 824.Bohman A, Juodakis J, Oscarsson M, Bacelis J, Bende M, Naluai AT. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. *PLoS one* 2017;12:e0185244.
- 825.Cheng YK, Lin CD, Chang WC, et al. Increased prevalence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132:285-90.
- 826.Castano R, Bosse Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. c-MET pathway involvement in chronic rhinosinusitis: a genetic association analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:662-5.
- 827.Zielinska-Blizniewska H, Sitarek P, Milonski J, et al. Association of the -33C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *Molecular biology reports* 2012;39:5449-57.
- 828.Kilty SJ, Bosse Y, Cormier C, Endam LM, Desrosiers M. Polymorphisms in the SERPINA1 (Alpha-1-Antitrypsin) gene are associated with severe chronic rhinosinusitis unresponsive to medical therapy. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:e4-9.
- 829.Cormier C, Bosse Y, Mfuna L, Hudson TJ, Desrosiers M. Polymorphisms in the tumour necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) gene are associated with chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38:133-41.
- 830.Tourmas A, Mfuna L, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Grenier JP, Desrosiers M. A pooling-based genome-wide association study implicates the p73 gene in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:188-95.
- 831.Lee JS, Kim JH, Bae JS, et al. Association of CACNG6 polymorphisms with aspirin-intolerance asthmatics in a Korean population. *BMC Med Genet* 2010;11:138.
- 832.Wang LF, Chien CY, Tai CF, Kuo WR, Hsi E, Juo SH. Matrix metalloproteinase-9 gene poly-morphisms in nasal polyposis. *BMC Med Genet* 2010;11:85.
- 833.Bukowy-Bieryllo Z, Zietkiewicz E, Loges NT, et al. RPKR mutations might cause reduced orientation of respiratory cilia. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:352-63.
- 834.Kim S-H, Choi H, Yoon M-G, Ye Y-M, Park H-S. Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype. *Ann of Allergy, Asthma & Immunology* 2015;114:208-13.
- 835.Jaruvongvanich V, Mongkolpathumrat P, Chantaphakul H, Klaewsongkram J. Extranasal symptoms of allergic rhinitis are difficult to treat and affect quality of life. *Allergol Int* 2016;65:199-203.
- 836.Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1460-70.
- 837.Segboer CL, Terrechoerst I, Gevorgyan A, Hellings PW, van Druen CM, Fokkens WJ. Quality of life is significantly impaired in nonallergic rhinitis patients. *Allergy* 2018;73:1094-100.
- 838.Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and dis-ability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:497-503.
- 839.Mori J, Aiba T, Sugiura M, et al. Clin study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:197-201.
- 840.Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus

- sinus puncture and aspiration for micro-biologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1668-75.
841. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:1586-9.
842. Scadding GK. Medical management of chronic rhinosinusitis. *Immunology Allergy Clinics of North America* 2004;24:103-18.
843. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:S27-S30.
844. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Resp J* 2000;15:863-9.
845. Xiao CC, Anderson M, Harless LD, Liang J. Shortcomings in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: evaluating diagnosis by oto-laryngologists and primary care physicians. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(10):1107-13.
846. Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy.* 2003;58:393-6.

6. 成人慢性鼻窦炎的治疗

6.1. 药物治疗

6.1.1. 短期口服抗生素对慢性鼻窦炎（CRS）及慢性鼻窦炎急性发作期的治疗

6.1.1.1. 证据概要

在一级或二级医疗中心中，慢性鼻-鼻窦炎（CRS）患者被给予短期抗生素治疗的比例很高^(1,2)。然而抗生素在 CRS 治疗中的作用仍需要更有说服力的证据证明。在这份指南中，短期抗生素治疗定义为 4 周或更短的时间。到目前为止，已经有两个随机临床实验发表，使用安慰剂对照研究的方法研究短期抗生素在 CRS 中的作用^(3,4)。第一项研究是一项单中心安慰剂对照实验⁽³⁾，入组了 32 例 CRS 急性发作的患者（表 6.1.1.1）。CRS 的急性发作定义为 CRS 患者在过去四周内出现鼻部症状（流涕、鼻塞、嗅觉和/或面部疼痛）的急性加重。患者随机分为接受阿莫西林/克拉维酸和安慰剂治疗组，时间为两周。尽管两组患者的流涕和鼻塞症状均较基线水平有明显改善，但视觉模拟量表-严重程度评分组间无显著差异[鼻腔分泌物：平均差值（Meandifference,MD）-2（-16.1, 12.1）， $p=0.44$ ；鼻塞：MD-6.6（-10.6, 24）， $p=0.78$]。两组在第 14 天的鼻内镜检查评分无差异（鼻内镜检查总分， $p=0.88$ ；鼻息肉， $p=0.58$ ；水肿， $p=0.36$ ；鼻分泌物， $p=0.42$ ）。三个月后，两组患者的生活质量（Sino-nasal Outcome Test, SNOT-22）改善情况相似[MD -2.7（-20.36, 14）， $p=0.75$]。在阿莫西林/克拉维酸治疗的患者中细菌的清除率达 29%，而安慰剂组只有 9%，但两组间差异无统计学意义（ $P=0.37$ ）。尽管两组患者均未出现严重不良反应，但有两例接受阿莫西林/克拉维酸治

疗的患者出现了轻度腹痛和腹泻。

而第二项研究是由 VanZele 等人⁽⁴⁾ 对 28 例使用多西环素治疗的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者（CRSwNP）的效果进行了双盲安慰剂-对照随机对照试验。强力霉素治疗组在第 2 周时鼻后滴漏症状评分显著降低（ $p=0.044$ ），在第 8 周时出现流涕减少的趋势（ $p=0.058$ ）（多重检验未校正）。强力霉素在其他时间点对鼻后滴漏和流涕症状改善无明显改善，在整个研究期间对鼻塞、嗅觉丧失无明显改善。与安慰剂组相比，强力霉素组在治疗 3 个月时对鼻息肉的大小有轻微的缩小作用（8 分制减少 0.5 分的），达到统计学显著差异（ $p=0.015$ ）。鼻腔吸气峰值流量（PNIF）的改变无显著性差异。尽管与安慰剂组相比，强力霉素组在一个月时血清 IL-5Ra 水平显著下降（ $p=0.01$ ），但这种下降并未持续到整个研究期间。与安慰剂相比，强力霉素对血清嗜酸性粒细胞计数和血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（ECP）水平没有影响。在一个月时，强力霉素组的鼻分泌物中的 ECP 水平显著下降（ $p=0.032$ ），但这种差异可能是由于安慰剂组的介质增加所致。同样，与安慰剂组相比，强力霉素组在 4 周时鼻腔分泌物中的免疫球蛋白 E（IgE）水平显著降低（ $p=0.003$ ），而安慰剂组中观察到该介质的增加。在强力霉素治疗组的治疗期间，患者的鼻腔分泌物中 IL-5 的水平逐渐升高（与安慰剂相比变化的显著性未报告）。而在整个研究期间（8 周； $P=0.022$ ），强力霉素组鼻腔分泌物中髓过氧化物酶（Myeloperoxidase, MPO）显著降低，提示中性粒细胞活性降低。与安慰剂组相比，强力霉素组在第 1 周（ $p=0.025$ ）和第 2 周（ $p=0.028$ ）时基质金属蛋白酶 9（MMP-9）水平显著降低。

表 6.1.1.1. 短期抗生素治疗 CRS 的疗效观察

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Sabino 2017 ⁽³⁾	DBPCT	32 patients (>18 years of age) with acute on chronic exacerbation of CRSsNP (n=12) or CRSwNP (n=20)	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin-clavulanate 875 mg/125 mg, orally, twice daily for 14 days (n=21) • Placebo twice daily for 14 days (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> • Visual Analog Scale-Severity Scoring of clinical symptoms at 2 wks • Nasal endoscopy at 2 wks • Middle meatus swab at 2 wks • Lund-Kennedy scores at 2 wks • SNOT-22 at 2 wks and 3 months 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in symptoms scores, SNOT-22, endoscopy scores or bacteriologic eradication at day 14 compared to baseline in the 2 treatment groups • No significant differences in SNOT-22 at 3 months
Van Zele 2010 ⁽⁴⁾	DBPCT	47 patients with recurrent bilateral nasal polyps after surgery or massive bilateral nasal polyps (grade 3 or 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral methylprednisolone (32 mg/d on days 1-5; 16 mg/d on days 6-10; and 8 mg/d on days 11-20) (n=19) • Oral doxycycline (200 mg on day 1, 100 mg/d on days 2-20) (n=14) • Placebo for 20 days (n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptoms (anterior rhinorrhoea, nasal obstruction, postnasal drip, and loss of sense of smell) at 1, 2, 4, 8, and 12 weeks • Total nasal polyp score (0-8) at 1, 2, 4, 8, and 12 weeks • Nasal peak inspiratory flow at 1, 2, 4, 8, and 12 weeks 	<p>Doxycycline treatment compared to placebo resulted in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significantly reduced postnasal drip symptom scores at week 2 ($p=0.044$) • Trend of reduction in rhinorrhoea at 8 wks ($p=0.058$) • No significant differences in all other symptoms and time points. • Small (0.5 on scale of 8) but significant reduction in nasal polyp size for 3 months compared to placebo ($p=0.015$).

				<ul style="list-style-type: none"> • Serum eosinophil counts and serum ECP • IL-5, IgE, MMP-9, MPO and ECP in nasal secretions 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant increase in PNIF over the entire study period for doxycycline- treated group. • Significant reduction in MPO in nasal secretions for 2 months and MPP-9 for 2 weeks
--	--	--	--	--	---

CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; DBPCT, double-blind placebo controlled trial; ECP, eosinophil cationic protein; MMP-9, Matrix metalloproteinase; MPO, myeloperoxidase; PNIF, peak nasal inspiratory flow; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

共有 7 项不同抗生素治疗平行比较的随机研究 (表 6.1.1.2)。其中一项多中心, 双盲, 双安慰剂研究⁽⁵⁾评估短期使用环丙沙星和阿莫西林/克拉维酸对 CRS 的作用。入组的 CRS 患者定义为单侧或双侧鼻窦炎, 无鼻息肉, 用药持续时间至少 3 个月。总的来说, 两个治疗组的临床治愈率 (58.6% vs.51.2%) 和细菌学清除率 (88.9% vs.90.5%) 相似。对于细菌培养阳性的患者, 环丙沙星治疗组 40 天后仍可能保持较高的细菌清除率 (83.3%对 67.6%, $p=0.043$)。治疗结束后内镜检查显示, 环丙沙星治疗组中鼻道的脓性分泌物较少的患者比例较高 ($P=0.05$), 而阿莫西林/克拉维酸治疗组的粘膜炎症消失的比例更高 ($P=0.04$)。环丙沙星在研究期间的耐受性更好, 只有 12.4% 的患者报告至少一个不良事件, 而阿莫西林/克拉维酸治疗组的患者则有 25% ($P=0.012$)。胃肠道相关事件是两个治疗组最常见的不良事件, 所有不良事件在治疗结束时都得到解决。但该研究没有设安慰剂组。

在一项单中心的临床实验中⁽⁶⁾, 有 59 例 CRS 患者随机接受克拉霉素和阿莫西林/克拉维酸治疗。研究对象为有 CRS 临床症状 (头痛、流涕、咳嗽、鼻后滴漏 (PND)、面部饱胀感和鼻塞超过 12 周) 且至少有一种鼻窦炎 CT 表现 (鼻窦混浊、鼻窦内出现气液平面或粘膜增厚) 的患者。结果发现阿莫西林/克拉维酸与克拉霉素治疗组间的临床症状改善有不同, 各自症状的改善对比数据为: 鼻后滴漏 (PND) (40.7% vs.46.7%, $P=0.802$)、头痛 (40.7% vs 50%; $P=0.626$)、咳嗽 (48.1% vs 43.3%; $P=0.626$)、流涕 (48.1% vs 43.3%; $P=0.502$)、鼻出血 (14.8% vs 10.0%; $p=0.473$)、面部疼痛或压力 (55.6% vs 56.7%; $p=0.995$)、鼻塞 (81.5% vs 63.4%; $p=0.255$)。作者报道两组之间不良事件发生率没有显著差异, 阿莫西林/克拉维酸组最常见的不良反应是腹泻组 (10.3%), 而克拉霉素组报告的则是食欲下降 (10%)。

Fan 等人⁽⁷⁾对 43 例无鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎 (CRSsNP)

患者进行了一项开放性研究, 比较低剂量与高剂量克拉霉素治疗 14 天的效果。接受研究的患者至少表现出两种或两种以上的临床症状 (包括鼻塞、鼻分泌物、鼻后滴漏、面部疼痛或压力、头痛和嗅觉下降或丧失) 并持续 12 周以上、鼻内镜检查可见中鼻道和/或嗅裂的分泌物, 但没有鼻息肉。与基线相比, 服用低剂量克拉霉素的患者在 4 周后鼻塞 (5.4 vs.5.4)、鼻漏 (6.8 vs.6.8)、鼻后滴漏 (4.5 vs.4.3) 或嗅觉丧失的视觉模拟量表评分中位数 (MVAS) 没有显著变化。然而, 高剂量组的患者在第 4 周时与基线相比 MVAS 评分持续改善, 包括鼻塞 (3.8 vs.5.7; $p<0.025$)、鼻漏 (2.0 vs.6.5; $p<0.025$)、鼻后滴漏 (1.6 vs.3.9, $p<0.025$) 和嗅觉丧失 (1.0 vs.2, $p<0.025$)。高剂量组在 2 周和 4 周时的 SNOT 20 和内镜 Lund-Kennedy 评分与基线相比以及与低剂量组相比也有显著改善 ($p<0.025$)。在第 2 周和第 4 周, 低剂量组和高剂量组的鼻部症状评分也有显著差异 (未报告统计学意义)。小剂量和大剂量抗生素治疗 2 周和 4 周后, 白细胞介素-8 (IL-8) 显著降低 ($p<0.025$)。高剂量治疗组在 2 周和 4 周时 IL-5 水平较基线水平显著降低, IL-5 和 IL-8 水平较低剂量组也显著降低 ($p<0.025$)。

Namyslowski 等人⁽⁸⁾进行了对 115 例有临床症状和影像学表现的 CRS 患者进行了 14 天阿莫西林/克拉维酸与头孢呋辛治疗的对比研究。CRS 的患者的定义是头痛、面部疼痛、有化脓性或粘液化脓性鼻腔分泌物或鼻后滴漏、鼻塞的临床症状以及影像学的客观表现, 包括 X 光显示鼻窦内阴影、气液平面或粘膜增厚。作者着重于研究单侧或双侧慢性上颌窦炎, 并进行上颌窦穿刺, 以评估治疗后的微生物状态和细菌清除率。结果表明阿莫西林/克拉维酸组的临床治愈率 (98.2% 比 91.1%, $P=0.2$) 和细菌清除率 (未明确此结果变量的发生率)。与头孢呋辛组相比差异无统计学差异。而两个研究组中各有一名患者因腹泻而中断治疗。

表 6.1.1.2.不同短期抗生素治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Fan 2014 ⁽⁷⁾	Open-label, parallel-group randomized clinical trial	43 patients (>20 years of age) with CRSsNP	<ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycin 250 mg daily for 14 days (n=20) • Clarithromycin 500mg twice daily for 7 days, then 250mg twice daily for 7 days (n=23) 	At 2 and 4 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptom assessment • Endoscopic inspection (Lund-Kennedy scores) • SNOT-20 • Interleukin-5 levels in nasal secretions • Interleukin-8 levels in nasal secretions 	High-dose group demonstrated: <ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement in nasal symptom scores, Lund-Kennedy and SNOT-20 at weeks 2 and 4 compared with the baseline values and low dose group • IL-8 levels in nasal secretions were significantly decreased at weeks 2 and 4 compared with the baseline values and low-dose group values • IL-5 levels were significantly decreased at weeks 2 and 4 compared with the baseline values and the low-dose group values

Amini 2009 ⁽⁶⁾	Parallel-group randomized clinical trial	59 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycin 500 mg daily for 3 weeks (n=30) • Amoxicillin-clavulanate 625 mg three times daily for 3 weeks (n=29) 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical efficacy at 7, 17, 21, 28, 42 and 56 days • Radiographic status at 8 weeks • Adverse effects 	<ul style="list-style-type: none"> • No statistically significant differences in clinical improvement of symptoms or adverse events between treatment groups
Jareoncharsri 2004 ⁽¹²⁾	Open, parallel-group randomized clinical trial	60 patients (>16 years of age) with acute maxillary sinusitis (N=48) and acute exacerbation of CRS (N=12)	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin 300mg daily for 14 days (n=34) • Amoxicillin clavulanate 625 mg three times daily for 14 days (n=26) 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical response at day 4 and 21 • Plain film radiologic evaluation at day 14 • Bacteriologic efficacy at day 14 • Adverse drug reactions at day 14 • Laboratory tests at and 14 • Vital signs at day 14 	<ul style="list-style-type: none"> • Mean total symptom score at 21 days, radiologic improvement, bacteriologic eradication, laboratory tests, vital signs and adverse events at 14 days were comparable between both groups. • Subgroup analysis of chronic sinusitis group not performed
Namyslowski 2002 ⁽⁹⁾	Open, parallel-group randomized clinical trial	231 patients (>18 years of age) with CRS or acute exacerbation of CRS	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin clavulanate 875/125mg twice daily for 14 days (n=115) • Cefuroxime 500mg twice daily for 14 days (n=116) 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical response at day 3 to 5, 15 to 18, week 2 to 4 • Treatment compliance at day 15 to 18 • Bacteriologic response at day 15 to 18 • Global severity of infection week 2 to 4 • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in clinical cure rates or bacteriologic eradication between the amoxicillin-clavulanate treatment group vs. the cefuroxime treatment group at day 15-18. • Significant improvement in symptoms of infection at day 3 to 5 in the amoxicillin clavulanate group compared to cefuroxime (81% vs 56%; p=0.0137) • Persistent, purulent nasal discharge following treatment was noted to be significantly higher in the cefuroxime group at day 3-5(3% vs. 12%; p=0.036). • Clinical relapse at week 2 to 4 was significantly higher in the cefuroxime group in the clinically evaluable patients (0% vs. 8%; p=0.0049) and the intention-to-treat population (0.09% vs. 7%; p=0.03). • Adverse events were comparable between the 2 treatment groups. Diarrhoea was the most common adverse event observed in both treatment groups.
Namyslowski 1998 ⁽⁸⁾	Parallel-group randomized clinical trial	115 patients (>18 years of age) with unilateral or bilateral CRS	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin clavulanate 875/125mg twice daily for 14 days (n=55) • Cefuroxime 500mg twice daily 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical efficacy evaluated at week 2 to 4 • Bacteriologic response evaluated at 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in the observed rates of clinical cure or bacteriologic eradication in the amoxicillin-clavulanate group as compared to the cefuroxime group at week 2 to 4

			for 14 days (n=56)	week 2 to 4 • Adverse events	• Adverse events (that is, diarrhoea) were comparable between the 2 treatment groups.
Legent 1994 ⁽⁵⁾	Double-blind, parallel-group, double-placebo randomized clinical trial	251 patients (>18 years of age) with unilateral or bilateral CRSsNP	• Ciprofloxacin 500mg twice daily for 9 days (n=122) • moxicillin clavulanate 500mg three times daily for 9 days (n=129)	• Clinical efficacy at day 10 and 40 • Bacteriologic eradication at day 10 and 40 • Clinical tolerance at day 10 • Adverse events	• Ciprofloxacin and amoxicillin clavulanate had similar clinical cure rates (58.6% vs. 51.2%) and bacteriologic clearance rates (88.9% vs. 90.5%). • Endoscopy at day 10 showed purulent discharge in the middle meatus had cleared in a higher proportion of ciprofloxacin-treated patients (p=0.05) • Inflammatory reaction on endoscopy at day 10 resolved in a higher proportion of amoxicillin clavulanate-treated patients (p=0.04). • Patients with a positive culture who received Ciprofloxacin were more likely to maintain bacteriologic clearance at 40 days post-treatment (83.3% vs. 67.6%, p=0.043). • Ciprofloxacin-recipients had lower adverse events (12.4% vs. 25%, p=0.012)
Huck 1993 ⁽¹¹⁾	Parallel-group randomized clinical trial	56 acute rhinosinusitis, 25 recurrent rhinosinusitis, 15 chronic maxillary sinusitis	• Cefaclor 500mg twice daily for 10 days (n=5) • Amoxicillin 500mg 3 times daily for 10 days (n=10)	• Clinical evaluation at day 2, 16 to 18 • Sinus X-rays at day 16 to 18 • Adverse events	• No significant differences between the groups in the CRS group

CRS, chronic rhinosinusitis; CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; IL, interleukin; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

Namyslowski 等人⁽⁹⁾进行的第二项研究中, 是将 231 名 CRS 或 CRS 急性发作的患者随机接受阿莫西林/克拉维酸盐或头孢呋辛治疗 14 天。CRS 定义为至少一个主要症状 (包括后鼻孔滴漏, 流涕, 咳嗽) 和全身症状 (包括头痛, 面痛, 牙痛, 口臭, 喉咙痛, 耳痛, 喘息加重或者发热), 再加上异常的鼻窦平片 (阴影, 气液平面, 粘膜增厚超过 5mm), 持续超过 3 个月。CRS 的急性发作定义为 X 光平片的鼻窦炎表现, 并伴有两个或两个以上症状 (包括化脓性鼻涕, 头痛, 磨牙压痛和发烧), 持续时间 ≤ 4 周, 以及在纳入研究前的 12 个月内至少有两次急性鼻窦炎发作需要抗生素治疗的患者。但研究没有明确有多少急性发作的患者。所有患者均进行了上颌窦穿刺证实感染的存在。在临床可评估的患者中, 阿莫西林/克拉维酸治疗组与头孢呋辛治疗组之间的临床治愈率无显著差异 (95% vs 88%; p=0.07; MD 95% CI=0.6% 至 15%), 而在意向治疗人群中治愈率也同样没有统计学差异 (92% vs 86%; p=0.15; MD 95% CI=-2% 到 14%)。在治疗的第 3-5 天, 与头孢呋辛组相比, 阿莫西林/克拉维酸甲组的感染症状控制有所改善 (81% vs 56%, p=0.0137)。而在治疗后第 15 至 18 天, 头孢呋辛组持续流脓涕的比例明显更高 (3% vs 12%; p=0.036)。所有其他体征和症状包括鼻窦炎 (6% vs. 6%), 发热 (11% vs. 0%), 头痛 (6% vs. 13%) 和磨牙压痛 (5% vs. 9%) 在阿莫西林/克拉维酸甲组和头孢呋辛组的患者之间无显著差异。而阿莫西林/克拉维酸甲和头孢呋辛的细菌清除率在进行了细菌培养的患者组 (66% 比 68%; p=0.85; MD 95% CI=-18% 至 15%) 和意向治疗组 (42% 和 40%) 中都是基本相似的。而无论是在临床可评估的患者组

(0% vs .8%; p=0.0049) 或是意向治疗组的患者 (0.09% vs. 7%; p=0.03) 中, 使用头孢呋辛的治疗后临床复发率明显更高。在阿莫西林/克拉维酸治疗组中不良事件的发生率为 7%, 而在头孢呋辛治疗组中观察到不良事件发生率为 9.5%。在两个治疗组中, 腹泻是最常见的不良事件。相对于头孢呋辛治疗组中的 4 名患者, 阿莫西林/克拉维酸组中的 7 名患者是由于相关的不良事件而中止了治疗。目前尚不清楚 Namyslowski 等人⁽⁹⁾第二项研究纳入的患者是否是他们第一项研究患者的纵向招募⁽¹⁰⁾。鉴于两项研究的相似性以及患者招募的缺乏明确性, 因此暂未对研究结果进行 meta 分析。Huck 等人⁽¹¹⁾进行头孢克洛和阿莫西林治疗超过 10 天的对比研究。该研究患者的纳入条件如下: 急性鼻-鼻窦炎 (ARS), 定义为鼻窦炎症状少于 14 天且在此前一年没有发作 (n=56); 复发性鼻-鼻窦炎, 定义为每年发作多于一次, 且在两次发作之间鼻窦炎症有改善 (n=25); CRS 定义为未控制的鼻窦疾病 (n=15)。虽然 40% 的阿莫西林组患者和 20% 的头孢克洛组患者在治疗后病情有所改善, 但由于样本量较小, 所以对于后续统计学分析而言意义不大。Jareoncharsr 等人⁽¹²⁾研究了左氧氟沙星和阿莫西林/克拉维酸在急性上颌窦炎和 CRS 急性发作中的作用。研究纳入的急性鼻窦炎患者定义为具有鼻塞、脓性鼻分泌物、鼻后滴漏、嗅觉丧失、鼻腔异味和头痛的症状和体征, 且持续时间少于四周。CRS 的急性加重定义为上述慢性症状急性加重持续不超过四周。结果显示, 在接受左氧氟沙星治疗组与阿莫西林/克拉维酸治疗的急性上颌窦炎或 CRS 急性加重的患者中, 其症状改善 (68.7% 比 69.8%), 影像学改善 (61.8% 比 61.5%), 细菌清除率 (78.5%

比 70.0%， $p>0.05$) 和不良事件发生 (8.6% 比 7.7%) 基本相当。但是，CRS 急性发作亚组 ($n=12$) 的样本量很小。

6.1.1.2. 结论

由于证据质量非常低，EPOS2020 指导小组无法确定短期使用抗生素与安慰剂相比是否会对成人急性发作 CRS 患者的预后产生积极的效果。同样，由于证据质量很差，因此与安慰剂相比，尚不确定短期使用抗生素是否会对成人 CRS 患者的预后产生影响。相反，短期使用抗生素后胃肠道相关的不良事件则是较常被报道证实 (腹泻和食欲不振)。因此，需要进行更大样本量的高质量研究，尤其是评估短期应用抗生素对 CRS 急性发作中的作用研究，来进一步证实短期服用抗生素的有效性。

不能确定短期抗生素与安慰剂对比是否对成人 CRS 患者有效。

6.1.2. 长期使用抗生素对 CRS 的治疗效果

6.1.2.1. CRS 患者全身应用大环内酯类抗生素与安慰剂长期治疗的疗效比较

在我们的指南中，长期抗生素治疗定义为治疗时间超过 4 周。虽然在 CRS 的治疗中会经常使用抗生素，但有安慰剂对照治疗的效果研究却很少。有两项研究进行了大环内酯类抗生素^(13,14)长期治疗的疗效评估。同时，也有多项开放性研究评估了大环内酯类抗生素的长期疗效，这些研究取得了令人鼓舞的结果，治疗后炎症标志物会减少，粘液粘稠度会改变，或者是内镜评分、影像学评分的改变⁽¹⁵⁻²¹⁾。低剂量的大环内酯类抗生素被认为具有免疫调节作用，这已经纳入囊性纤维化 (CF) 的标准治疗⁽²²⁻²⁴⁾中。然而，有研究比较了鼻喷激素与大环内酯类抗生素的作用，没有发现大环内酯类药物比鼻喷激素^(25,26)更有效。最近发表了两篇包含中文文献的 meta 分析研究，作者指出，在文中未纳入的研究均不是双盲、安慰剂对照研究 (DBPCT)^(21,27)。

图 6.1.2.1. 大环内酯类药物与安慰剂对 CRS 患者应答评分影响的森林图

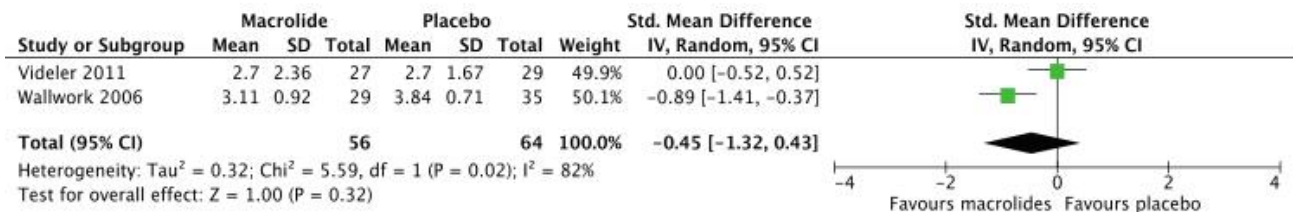
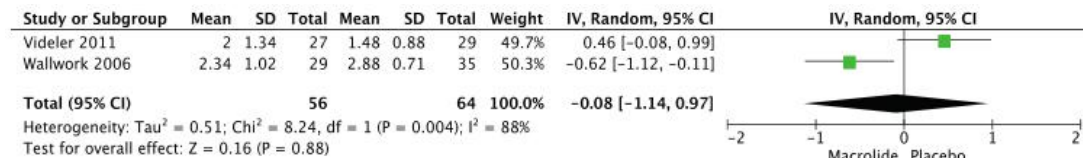


图 6.1.2.2. 大环内酯类药物与安慰剂对 CRS 患者流涕评分影响的森林图



两项研究^(3,14) (表 6.1.2.1) 完成了对 CRS 患者使用长期大环内酯类抗生素治疗后关于症状、体征、以及患者自报生活质量方面的安慰剂对照实验。两项研究均为评估治疗 12 周后的效果，但是 Wallwork 等人使用的罗红霉素 150mg QD 的方案。而 Videler 等人则是使用 500mg 阿奇霉素 (AZM) QW 的方案。Wallwork 团队的研究结果显示治疗后患者在 SNOT-20 评分，糖精转运时间和鼻内镜检查方面均有显著改善。如果将入组患者细分为低 IgE 水平和高 IgE 水平 ($<200\mu\text{g/L}$ 对 $>200\mu\text{g/L}$) 组后，低 IgE 组的糖精转运时间，内镜检查和鼻灌洗 IL-82 都有显著改善。然而，Videler 等人研究结果显示治疗后患者并没有任何显著的改善，也没有测量 IgE，所以也并没有进行亚组分析。在研究结束时，Videler 的团队结果显示使用 (阿奇霉素) AZM 治疗的患者有 51% 得到改善，而安慰剂对照组只有 35%，但结果无统计学差异。但有趣的是，当抗生素使用完成后 12 周通过电话对这些患者进行随访时，AZM 组患者的 50% 表示症状有“改善或治愈”，而安慰剂组只有 9%。这项结果具有统计学意义 ($p=0.017$)。Wallwork 及其同事的结果显示罗红霉素组的缓解率为 67%，而安慰剂组为 22%。

尽管这些研究的样本量相似 (60 vs.64)，但其纳入标准却不同。Wallwork 等仅纳入了没有鼻息肉的患者，而 Videler 研究的则包括有或没有鼻息肉患者。如上所述，Wallwork 等

人的研究根据低或高 IgE 水平进行了患者的亚组分析。高 IgE 组患者的大多数对罗红霉素反应差。Videler 研究如果进行亚组分析可能会发现入组患者中有较高比例的高 IgE 患者。两项研究突出显示了使用大环内酯类药物时选择合适患者的重要性。此外，与 Wallwork 等人的低剂量每日给药相比，Videler 等人采用的每周一次给药方案可能会对研究结果产生一定的影响。而后续的一些药物疗效研究也已经评估到了，对大环内酯类药物有反应或没有反应的人有着不同血液生化指标，其中一些研究已经发现较低的 IgE 水平与大环内酯类药物的疗效反应显著相关⁽²⁸⁾，而其他一些则没有显示出这种直接相关性。

应答者评分 (表 6.1.2.1; 图 6.1.2.1) 和 SNOT 评分 (图 6.1.2.2) 经汇总数据分析后发现在大环内酯组中未显示出任何显著优势 [应答者评分: 0.45 (-1.32, 0.43)], $p=0.32$, 两项实验, 120 例患者], [SNOT 评分: 标准平均差 (SMD) 0.08 (-1.14, 0.97), $p=0.88$, 两项实验, 120 例患者]。两项分析均显示出明显的异质性。

6.1.2.2. 局部应用糖皮质激素与长期口服抗生素在 CRS 患者中的疗效比较

两项双盲研究^(29,30)对有鼻息肉和无鼻息肉的患者长期使

用抗生素与局部糖皮质激素治疗进行了比较(表 6.1.2.2)。

Haxel 等人在伴有或不伴鼻息肉的两组 CRS 患者中进行了红霉素加糠酸氟替卡松的药物疗效研究。所有患者均在手术后接受治疗。两组之间的 SNOT-20, 嗅觉, 糖精转运时间, 内镜评分或鼻部健康状况均无明显改善⁽²⁹⁾。亚组分析确定, 不伴鼻息肉的患者在红霉素组中有明显改善的趋势, 但是, 只有内镜评分达到统计学显著。Amali 等人⁽³⁰⁾在有或没有鼻息肉的患者中进行了阿奇霉素加氟替卡松与单用氟替卡松的临床疗效研究比较。与氟替卡松相比, 联用阿奇霉素组的 SNOT-22 评分有显著改善。

SNOT 得分的汇总数据分析显示, 大环内酯类药物与局部糖皮质激素相比无显著优势[SMD 0.21 (-1.28, 2.09), $p=0.83$, 两项实验, 118 例患者]。其中 I2 为 96%, 表明几乎没有异质性 ($X^2=22.94$, $df=1$, $p<0.01$)。对于此分析, 采用 SNOT-20 和 SNOT-22 的平均得分进行评估(即 SNOT-22 得分除以 22, SNOT-20 得分除以 20)(图 6.1.2.3)。

6.1.2.3. 长期使用抗生素与手术对 CRS 患者疗效的比较

两项研究⁽³¹⁻³³⁾对伴有或不伴鼻息肉的 CRS 患者进行长期抗生素治疗与手术干预的疗效进行了评估。一项研究^(32,33)对伴有或不伴鼻息肉的 CRS 患者均进行了评估, 而另一项研究⁽³¹⁾仅对伴鼻息肉的 CRS 患者进行了评估(表 6.1.2.3)。由于设计上的差异, 这些研究无法合并到 meta 分析中。

Ragab 等人进行了一项伴有或不伴鼻息肉 CRS 患者^(19,20)

同时入组的研究。除鼻腔盐水冲洗和鼻用糖皮质激素(INCS)外, 长期使用抗生素组的患者接受了红霉素治疗 12 周。手术组的患者接受了手术, 并在术后进行了为期两周的短期抗生素(红霉素)、鼻腔冲洗、地塞米松鼻喷剂(DRS)的治疗, 然后再使用鼻用糖皮质激素 INCS 治疗。作者在治疗后第三、六和十二个月时对患者进行评估。两组患者的视觉模拟量表(VAS), SNOT-20, 简短表格-36 健康调查简明健康状况问卷量表(SF36), 糖精清除时间和一氧化氮(NO)均有显著改善, 两个亚组之间无显著差异。内镜检查评分从基线后的第 6 和 12 个月增加, 两组之间无显著差异。亚组分析发现, 除了鼻腔总容积外, 其他各项指标伴有或不伴鼻息肉的患者之间无显著差异。在手术组中, 不伴鼻息肉的患者的鼻腔容积显著改善($\% \Delta$: 57.3 ± 37.6 vs 41.8 ± 42.8 ; $p<0.01$)。

另一项研究⁽³¹⁾比较了克拉霉素联合内镜下鼻窦手术治疗(在抗生素治疗 8 周后)与单独使用内镜下鼻窦手术的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者进行了疗效比较。在抗生素治疗完成后以及术后 6 个月和 12 个月对患者进行内镜和鼻部症状评分。两组患者在治疗后鼻部症状评分均明显降低(抗生素与手术)。两组的鼻部症状评分也在术后 6 个月开始增加, 持续到 12 个月, 但评分在两组之间并无明显差异。克拉霉素联合手术组在抗生素治疗后和手术后治疗后的内镜评分都有明显改善。单纯手术组术后内镜评分也有明显改善作用。两组中均在第 6 和 12 个月出现息肉复发患者。单纯手术组中在 6 个月(27.5% vs. 50%; $p=0.034$)和 12 个月(35% vs. 62.5%; $p=0.029$)复发率更高, 差异具有统计学意义。

图 6.1.2.3. 大环内酯类药物与鼻用糖皮质激素对 CRS 患者 SNOT 评分影响的森林图

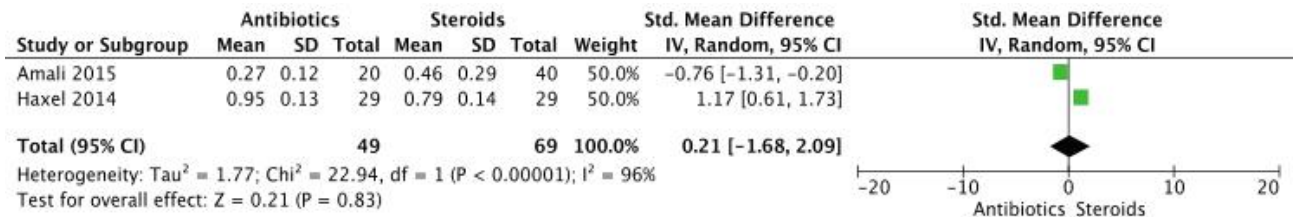


表 6.1.2.1. 长期使用抗生素治疗 CRS 患者

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Videler 2011 ⁽¹³⁾	DBPCT	60 CRSwNP and CRSsNP	<ul style="list-style-type: none"> • Azithromycin 500mg weekly for 12 weeks (n=29) • Placebo weekly for 12 weeks (n=31) 	<ul style="list-style-type: none"> • All assessed at 6, 12, 14 weeks • Patient response rating scale (1-5, 1 desperately worse, four cured) • SNOT-22 • VAS (nasal obstruction, rhinorrhea, PND, facial pain, smell reduction, general health, headache, toothache, tear, coughing, nasal bleeding, crusts, fatigue, nausea, vomiting/diarrhea) • SF36 • Endoscopy scores • PNIF • Olfaction • Cultures 	No significant effects

Wallwork 2006 ⁽¹⁴⁾	DBPCT	64 CRSsNP	<ul style="list-style-type: none"> • Roxithromycin 150mg daily for 12 weeks (n=29) • Placebo daily for 12 weeks (n=35) 	All at 12 weeks <ul style="list-style-type: none"> • Patient Response rating Scale (1-6, 1 completely improved, 6 much worse) • SNOT-20 • PNIF • Saccharin transit time • Olfaction • Endoscopy • IL8, fucose, alpha2-macroglobulin 	Significant effect on SNOT-20, endoscopy, saccharin transit time. Subgroup analysis on low vs high IgE levels found 93% improvement in the low IgE group
-------------------------------	-------	-----------	--	--	--

CRSwNP , chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRSsNP , chronic rhinosinusitis without nasal polyps; DBPCT, Double-blind placebo-controlled trial; IL, interleukin; IgE, immunoglobulin E; PND, post-nasal drip; PNIF, peak nasal inspiratory flow; SF-36, Short-Form 36; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; VAS, visual analogue scale.

表 6.1.2.2. 长期使用抗生素与局部使用糖皮质激素治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Amali 2017 ⁽³⁰⁾	DBPCT	66 CRSwNP and CRSsNP (60 analysed)	<ul style="list-style-type: none"> • Azithromycin 250 mg once daily for 12 weeks (n=20) • Placebo once daily for 12 weeks (n=40) All patients received fluticasone propionate 100 mcg twice daily	<ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 at 12 weeks 	Significant improvement in SNOT 22 scores in Azithromycin group over fluticasone
Haxel 2015 ⁽²⁹⁾	DBPCT	58 CRSsNP and CRSwNP postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Erythromycin 250mg once daily for 12 weeks (n=29) • Placebo 250mg once daily for 12 weeks (n=29) All patients received fluticasone fuorate 27.5 mcg once daily	Assessed at 12 and 24 weeks <ul style="list-style-type: none"> • ECP • MPO • SNOT-20 • Olfaction • Saccharin transit time • Nasal endoscopy score • Nasal health self-rate 	No significant improvement in SNOT20, olfaction, STT, endoscopy scores, or nasal health. Trend towards improvement in CRSsNP subgroup on erythromycin, but only endoscopy score was significant.

CRSsNP , chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP , chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, Double-blind placebo-controlled trial; ECP , eosinophil cationic protein; MPO, Myeloperoxidase ; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; STT, Saccharin Transit Time.

表 6.1.2.3. 长期使用抗生素与手术治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Peric, 2014 ⁽³¹⁾	RCT	80 CRSwNP	<ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycin 500mg daily x 8 weeks followed by surgery (n=40) • Surgery alone (n=40) 	Assessed at 2 weeks, 6 months, and 12 months after surgery <ul style="list-style-type: none"> • Nasal polyp size • Nasal symptom score 	Significant improvement in NSS and Endoscopy score. Surgical group with significantly higher polyp recurrence post-operatively.
Ragab 2004, 2010 ^(32, 33)	RCT	90 CRSwNP and CRSsNP (89 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> • Erythromycin 500mg bid x 2 weeks then 250mg bid + alkaline douche + intranasal corticosteroid x 10 weeks (n=45) • Surgery + erythromycin 250mg bid x 2 weeks + alkaline douche + intranasal corticosteroid (after 2 weeks) (n=44) 	Assessed at 6 and 12 months <ul style="list-style-type: none"> • VAS (nasal blockage, nasal discharge, olfaction, facial pain, headache, overall discomfort) • SNOT-20 • SF-36 • NO • STT • Acoustic rhinomanometry • Endoscopy 	Significant effect on SNOT-20, SF36, SCT and NO in both groups. No difference between groups

RCT, randomised controlled trial; CRSsNP , chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP , chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NO, nitric oxide; NSS, Nasal and Sinus Symptom scale ; SCT, Saccharine Clearance Time ; SF36, Short-Form 36; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

6.1.2.4. 长期使用抗生素与中药对 CRS 患者的疗效对比

一项研究⁽³⁴⁾比较了中药（CHM），主要是苍耳散提取颗粒和鱼腥草提取粉与红霉素 250mg bid 治疗慢性鼻窦炎不伴鼻息肉患者 8 周的疗效。作者团队使用台湾 SNOT-20

（TWSNOT-20），内镜检查评分，糖精转运时间和细菌培养对两组进行评估。两组中 TWSNOT20 评分均显著下降，两组之间无显著差异（表 6.1.2.4）。两组的内镜评分均降低，但未达到显著性差异。中药组的黏膜纤毛清除率比红霉素显著改善，糖精转运时间也有所改善。

表 6.1.2.4. 长期使用抗生素与中药治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Jiang ⁽³⁴⁾	RCT	83 (53 evaluated) CRSsNP	<ul style="list-style-type: none"> Erythromycin 250mg bid x 8 weeks (n=26) Chinese herbal medicine (n=27) 	<ul style="list-style-type: none"> Assessed at 8 weeks Taiwanese SNOT-20 Nasal endoscopy Nasal swab Saccharin transit time 	<ul style="list-style-type: none"> Saccharin transit time improved significantly more in the Chinese herbal medicine group than erythromycin group. No significant difference between the groups for all other measurements.

CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; RCT, randomised controlled trial; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

6.1.2.5. CRS 患者中长期抗生素的类别疗效比较

在一项单盲的研究⁽³⁵⁾将一种大环内酯类抗生素与另一种大环内酯类抗生素进行了比较。发现克拉霉素组比红霉素具有更高的疗效（表 6.1.2.5）。

表 6.1.2.5. 长期使用克拉霉素与红霉素治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Drug	Outcomes	Results
Hashiba 1997 ⁽³⁵⁾	Single blind	59 CRS	<ul style="list-style-type: none"> Clarithromycin 400mg twice daily vs. erythromycin 600mg three times daily for 8-12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy assessed (symptoms and endoscopic signs) after 2, 4, 8 and 12 weeks. 	<ul style="list-style-type: none"> Clarithromycin was significantly more effective when compared to erythromycin

CRS, chronic rhinosinusitis.

6.1.2.6. 大环内酯类抗生素的心血管风险

与许多其他类药物相同，大环内酯类药物已知会延长 QT 间隔，有增加心律失常的短期风险^(36,37)。自从 CLARICOR 研究⁽³⁸⁾以来，已经有很多研究探索大环内酯类药物，特别是克拉霉素与心血管事件的关系，其中一些研究发现，在使用抗生素⁽³⁹⁻⁴¹⁾后一年内，心血管事件的风险增加，而这一点在许多大型观察研究⁽⁴²⁻⁴⁶⁾中没有得到证实，尽管有些研究发现了短期风险增加的证据⁽⁴³⁻⁴⁶⁾。Wong 等人⁽⁴⁷⁾发表的 meta 分析表明，观察研究中大环内酯类药物相关的心血管结局的短期风险估计为每 1000 名患者发生 1.79 次心肌梗死（95% 可信区间：0.88 至 3.20）。在随机对照实验中没有观察到这种风险，但这些实验可能没有足够的检验效能来检测这种风险。而且没有研究观察到与大环内酯类药物相关的长期心血管风险（从 30 天到 3 年）。Williamson 等人⁽⁴⁶⁾在一项队列观察研究中，观察 66331 名成年 CRS 患者，他们接受了 320798 张大环内酯或青霉素的处方，将大环内酯类抗生素和青霉素的处方进行了比较。结果包括全因死亡率、心源性死亡、心肌梗塞、中风、外周血管疾病的诊断和心律不齐。观察显示患者在使用大环内酯类药物处方后的前 30 天，心肌梗死风险增加的趋势无统计学意义。与 Svanstrom 等人⁽⁴⁸⁾的结果相比，大环内酯类处方药，尤其是克拉霉素，均未观察到具有统计学意义的短期或长期风险。这项研究与其他研究之间的明显差异^(38,40,41,43,48)可能是因为这些研究主要针对一般人群中的相关性，与 CRS 人群相比，这些人群中先前存在的心脏病和其他疾病的患病率可能更高。具有 QT 延长病史（先天性或有记录的获得性 QT 延长病史）或室性心律不齐，尖端扭转或低钾血症（QT 时间延长的风险）的患者不应使用克拉霉素。

克拉霉素和以下药物有配伍禁忌，包括阿司咪唑，西沙必利，匹莫齐德和/或特非那定，因为这可能会导致 QT 延长

和心律不齐，包括室性心动过速，室颤和尖端扭转。另外，禁止同时使用克拉霉素和麦角胺或二氢麦角胺，因为这可能导致麦角毒性。克拉霉素与替卡格雷或雷诺嗪也是禁忌同时给药。此外，由于肌病（包括横纹肌溶解症）的风险增加，克拉霉素不应与由 CYP3A4（洛伐他汀或辛伐他汀）广泛代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类）同时使用。与其他强效 CYP3A4 抑制剂一样，克拉霉素不能用于服用秋水仙碱的患者。克拉霉素可用于患有严重肝功能衰竭并伴有肾功能不全的患者。

“一如既往，应进行完整的临床和药物治疗史收集，以涵盖上述这些方面和潜在的药物相互作用。”

6.1.2.7. 小结

上述有两项使用大环内酯类抗生素与安慰剂对照的研究。一项研究⁽¹³⁾在混合型患者（伴或不伴鼻息肉）中未发现任何明显改善。另一项研究⁽¹⁴⁾发现大环内酯类药物治疗 CRSsNP 患者的 SNOT-20 评分，鼻内镜检查和糖精转运时间有所改善，并发现低 IgE 的患者对大环内酯类抗生素治疗效果更好。meta 分析未显示大环内酯类抗生素的响应者评分和 SNOT 评分的作用优于安慰剂。虽然两项研究均使用大环内酯类药物，但他们采用了的不同剂量和给药频次，这可能会影响最终结果。这两项研究的 CRS 亚型也不一样。除了需要更多的关于 CRSwNP 和 CRSsNP 患者鼻腔微生物组群潜在差异的微生物学研究外，也需要更大规模的安慰剂对照实验，这些研究目前正在几个欧洲国家进行⁽⁴⁹⁾。有两项研究都评估了 CRSwNP 和 CRSsNP 患者^(29,30)使用大环内酯类抗生素相对局部糖皮质激素的疗效。在 meta 分析中，大环内酯类抗生素与局部类固醇相比在 SNOT 评分方面没有优势。进一步研究单个 CRS 亚型将有助于确定哪些患者能受益于长期抗生素治疗和具体哪种大环内酯类抗生素能使患者受益。

EPOS2020 指导小组不确定使用长期抗生素是否会对 CRS 成人患者的预后产生影响,尤其是鉴于心血管事件的风险可能增加。目前仍需要在欧洲进行较大规模的高质量研究去证实期疗效。

两项比较长期抗生素治疗和外科治疗的研究⁽³¹⁻³³⁾报告了相似的改善。但是,Peric 等人报道了在接受术前长期抗生素治疗的患者中,术后息肉控制更加持久。同一研究项目的两篇文章^(32,33)发现,与手术治疗相比,长期使用大环内酯类抗生素治疗具有相似的益处。

替代药物治疗在东方文化中常规使用,并在西方文化中越来越多地使用。一项小型研究的结果显示,红霉素与中草药的治疗没有显著差异⁽³⁴⁾。

有证据表明,大环内酯类抗生素的使用可能会使心血管事件的风险增加,并持续至使用抗生素后一年,但在 CRS⁽⁴⁶⁾患者中尚未发现这种情况。

6.1.2.8. 结论

少数随机(安慰剂)对照实验评估了长期使用大环内酯类抗生素治疗 CRS 中的潜力。与安慰剂相比,长期使用大环内酯类抗生素没有显示出任何差异,与其他经证实的有效治疗方法(如鼻糖皮质激素或手术)相比,也没有发现任何差异。有迹象表明大环内酯类药物在低 IgE 患者中可能更有效。大环内酯类药物在正常全剂量下已显示出一些潜在的严重副作用,在考虑开这些药物的处方时应考虑这些副作用的风险,尤其是心脏毒性。由于证据质量较低,EPOS2020 指导小组不确定使用长期抗生素是否会对 CRS 成人患者的预后产生影响,尤其是鉴于心血管事件的风险可能增加。目前仍需要在欧洲进行较大规模的高质量研究去证实期疗效。

6.1.3. 局部抗生素

6.1.3.1. 循证摘要

应用局部抗生素治疗顽固性难治性鼻-鼻窦炎的 basic 原理是生物膜的潜在作用。这些患者的鼻窦是开放的,完全可以进行局部治疗,但尽管用生理盐水冲洗、糖皮质激素抗炎和/或全身抗生素治疗,鼻窦粘膜炎症仍然反复发作。一般都可以从这些患者的鼻窦标本中培养金黄色葡萄球菌或铜绿假单胞菌(生物膜形成)⁽⁵⁰⁾,但最近的分子微生物组研究指出感染可能还涉及其他各种微生物⁽⁵¹⁾。由于金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌等微生物很容易在培养板中过度生长,因此需要仔细分析这些病原体培养的研究。

在我们的指南里,我们分析了 7 项难治性 CRS 患者使用局部抗生素治疗的随机实验⁽⁵³⁻⁵⁹⁾,其中 4 项是安慰剂(或盐水)对照研究^(53,55,56,59)(表 6.1.3.1),但由于设计和评估指标的研究差异太大,无法进行 meta 分析。Sykes 等人将 50 例 CRSsNP 患者的地塞米松、新霉素和曲马唑啉与不含新霉素的地塞米松和安慰剂组进行了比较,发现地塞米松/曲马唑啉与安慰剂相比有显著疗效,但没有新霉素的累加作用⁽⁵³⁾。

Derosiers 等人对 20 例难治性 CRS 患者(伴或不伴息肉)进行了随机双盲实验研究,以妥布霉素生理盐水治疗或含奎

宁的生理盐水对照,每天三次,雾化吸入,持续四周,然后观察四周。两组患者的症状和体征都有所改善,但添加妥布霉素似乎没有任何益处⁽⁵⁵⁾。在这项实验中,而安慰剂组的苦味掩蔽剂奎宁现在被用于治疗刺激味觉感受器和清除革兰氏阴性菌⁽⁶⁰⁾。

在一项随机、双盲、交叉研究中,Videler 等对 14 例顽固性接受金黄色葡萄球菌培养阳性的 CRS 患者在接受手术后两周内每天两次服用左氧氟沙星 500 毫克两周后,再用杆菌素/结肠霉素或安慰剂进行鼻腔冲洗的效果。结果显示两组症状均有改善,SF-36 和内镜下表现无差异⁽⁵⁶⁾。

Bonfils 等人对 59 例有症状的 CRSwNP 的患者术后接受每天两次雾化吸入 150mg 妥布霉素溶液治疗 7 天,治疗后的培养结果显示细菌清除率治疗组比安慰剂组效果更好。根据 DAY 等人⁽⁶¹⁾研究培养物中病原菌的存在及其抗生素敏感性结果,细菌学分析在第 0 天和第 10 天进行,并对白细胞的存在和浓度(D0 和 D10)进行细胞学分析。研究比较了治疗前和治疗后第 10 天的细菌分离株。还评估了白细胞的存在和对抗生素的敏感性。但是,结果显示治疗组对症状没有明显影响⁽⁵⁹⁾。

在非安慰剂对照的随机实验(RTs)中,Jervis Bardy 等人⁽⁵⁷⁾对 25 例 CRSwNP 患者使用莫匹罗星 125mg 的疗效进行研究,一组使用莫匹罗星 200ml 专有缓冲盐混合物(MUP 组)和 3 天安慰剂片治疗 28 天(n=9),另一组使用力百汀 200m 专有缓冲盐与 3 天 625mg 力百汀(n=13)混合治疗 28 天,这些患者在研究期间不伴明显息肉,尽管患者都进行了完整的内镜鼻窦手术(ESS),但仍存在持续的 CRS 症状和体征。

根据中鼻道拭子培养,MUP 治疗组在一个月时比力百汀更有效地根除金黄色葡萄球菌,5 名患者在治疗后的两个月内仍保持金黄色葡萄球菌阴性。MUP 治疗组治疗后相对于基线的 Lund-Kennedy(LK)内镜评分-4.0[-7.0 至-1.3]变化明显好于力百汀治疗组的 3.0[-1.0 至 4.0]。SNOT-20 得分相对于基线的变化几乎接近有显著性差异(MUP- 7.0[-10.0 至-1.0]与力百汀 -1.0[-4.5 至 3.0],P0.06),而 VAS 评分没有显著差异。

最后,Shikani 2013⁽⁵⁸⁾对 35 例接受过内镜鼻窦手术的顽固性慢性鼻-鼻窦炎(CRSwNP 和 CRSsNP)患者进行了随机研究。每天有 25 名患者(13 名 CRSwNP,12 名 CRSsNP)每天自我督促使用雾化器进行药敏阳性的抗生素(妥布霉素,万古霉素,莫匹罗星和左氧氟沙星)和莫米松局部雾化,持续 6 周。对照组 10 名患者(5 名 CRSwNP,5 名 CRSsNP)接受口服抗生素和莫米松喷雾剂 6 周。治疗组之间没有进行比较,但在不伴息肉的患者中,治疗之间似乎没有差异;在伴息肉的患者局部治疗中,LK 症状评分和 LK 内镜评分均明显降低,而口服治疗则没有。对于接受局部治疗的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者而言组织学评分(炎症、水肿、上皮凋亡、上皮增生、鳞状化生、纤维化和杯状细胞增生)的改善是显著的,但不伴息肉组则不是。治疗组之间没有进行比较。

在改善 CRS 患者的症状方面,局部抗菌治疗似乎并不比安慰剂更有效。与口服抗生素相比,它可能在临床症状、SNOT-22 和 LK 内镜评分方面改善效果相当。由于证据质量很低,EPOS2020 指导小组尚不确定与安慰剂相比,局部抗菌治疗是否对成人 CRS 患者的预后有影响。

表 6.1.3.1. 局部使用抗生素治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Sykes 1986 ⁽⁵³⁾	DBPCT	CRSsNP defined as chronic mucopurulent rhinorrhoea (50), nasal blockage (28/50) and/or facial pain (15/50), abnormalities at sinus radiograph (25/50), abnormalities at nasendoscopy (28/50)	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone-tramazo line-neomycin nasal spray 1 application to each nostril 4 times daily for 2 weeks (n = 20) • Dexamethasone-tramazo line nasal spray 1 application to each nostril 4 times daily for 2 weeks (n = 20) • Placebo spray 1 application to each nostril 4 times daily for 2 weeks (n = 10) 	<ul style="list-style-type: none"> • Daily symptom diary card • Sinus radiograph • Nasal mucociliary clearance measured by the modified saccharin method • Nasal airways resistance measured by active anterior rhinomanometry 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant impact on symptoms, sinus radiograph, nasal mucociliary clearance
Desrosiers 2001 ⁽⁵⁵⁾	DBRCT	20 patients with refractory rhinosinusitis who had failed maximal surgical and medical therapies without immune deficiencies	<ul style="list-style-type: none"> • 3-times daily applications of 4 mL of a 20 mg/mL tobramycin-saline solution as a 4-week course of large-particle nebulized aerosol therapy (n=10?) • 3-times daily applications of 4 mL of saline solution as a 4-week course of large-particle nebulized aerosol therapy (n=10?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptoms pain, congestion, PND (VAS) 0, 2, 4 and 8 weeks after start of treatment • Quality of life (RQLQ) • Mucosal oedema and secretion evaluated by nasal endoscopy 0, 2, 4 and 8 weeks after start of treatment (0-3) 	<ul style="list-style-type: none"> • No benefit from the addition of tobramycin on symptoms, quality of life and/or mucosal oedema or secretion
Videler 2008 ⁽⁵⁶⁾	DBPC cross-over study	14 patients with recalcitrant CRSsNP [symptomatology and a positive nasal culture for Staph. aureus returned, despite 2 previous attempts to treat the disease with appropriate antibiotics (at least 2 weeks) and nasal saline irrigation]	<ul style="list-style-type: none"> • 8 ml solution of bacitracin/colimycin (830/640 µg/ml) twice daily for 8 weeks (n=14) • 8 ml placebo solution (n=14) 	<ul style="list-style-type: none"> • Severity of symptoms (rhino-rhoea, postnasal drip, crusts, headache, facial pain, smell disturbance, nasal pain, nose bleeds, fever, malaise, tired-ness) measured using VAS • Disease-Specific Symptom Score • SF-36 questionnaire • Nasal endoscopic findings 	<ul style="list-style-type: none"> • No difference in severity of symptoms measured by VAS, disease specific symptom score, SF-36 or nasal endoscopic findings
Jervis Bardy 2012 ⁽⁵⁷⁾	DBRCT	25 Staph. aureus-positive CRSwNP patients but no frank polyps at moment of trial with ongoing signs and symptoms of CRS despite complete ESS	<ul style="list-style-type: none"> • 125 mg mupirocin in a 200 ml proprietary buffered salts blend (MUP group) + 3dd placebo tablet for 28 days (n=9) • 200 ml proprietary buffered salts blend and 3dd 625 Augmentin (n=13) for 28 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline SNOT-20 (28 days) • Change from baseline VAS battery (summation of 5 individual symptom scores plus an overall symptomatology score; total score range, 0–60) (28 days) • Change from baseline Lund-Kennedy endoscopic score) (28 days) • Bacteriological culture at 28 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline SNOT-20 just not significant (0.06) • Change from baseline VAS battery: not significant • Significantly better LK score in mupirocin treated group -4.0 (-7.0 to -1.3) than Augmentin 3.0 (-1.0 to 4.0). • Significantly better bacterial eradication
Shikani 2013 ⁽⁵⁸⁾	DBRCT	35 adult patients with refractory CRS (CRSwNP and CRSsNP)	<ul style="list-style-type: none"> • Topical regimen group (13 CRSwNP, 12 CRSsNP) daily self-administered topical nebulisation of 	<ul style="list-style-type: none"> • Lund-Kennedy symptoms score • Lund-Kennedy endoscopic appearance 	<ul style="list-style-type: none"> • No comparisons are given between treatment groups but in the CRSsNP there

		that had undergone prior endoscopic sinus surgery	culture-directed antibiotics (tobramycin, ancomycin, mupirocin and levofloxacin) and of mometasone using a commercial nebuliser for 6 weeks (n=25, 13 CRSwNP, 12 CRSsNP) • Oral regimen group consisting of culture-directed oral antibiotics and commercially available mometasone spray for 6 weeks (n=10, (5 CRSwNP, 5 CRSsNP)	scores • Histological response to treatment	appears to be no difference between treatments. In the CRSwNP topical treatment significantly reduced both LK symptom score and LK endoscopic appearances and oral treatment did not • The improvement in histological score (inflammation, oedema, epithelial attenuation, epithelial hyperplasia, squamous metaplasia, fibrosis and goblet cell hyperplasia) was significant for the CRSwNP group treated with topical therapy but not for CRSsNP. No comparison between treatment groups was made
Bonfils 2015 ⁽⁵⁹⁾	DBPCT	72 adults CRSwNP post-surgery (55 evaluated)	• A solution of 150 mg tobramycin for inhalation by nebulization in a single dose of 3 ml medium (150mg/3ml) administered by the Easynose®mesh nebulizer (n= 32 evaluated) twice daily for 7 days • Same treatment with 3 ml saline (n= 23 evaluated)	• Bacteriological eradication • Congestion, anterior or posterior rhinorrhea, sneezing, facial pain or olfactory impairment (VAS) • Early withdrawal • Adverse effects	• Significantly better bacteriological eradication with active treatment • No significant impact on symptoms

CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial; LK, Lund-Kennedy; PND, post-nasal drip; VAS, visual analogue scale; Short-Form 36; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

6.1.3.2. 结论

有 6 项随机对照实验评估局部抗生素治疗顽固性 CRS 的疗效。4 项安慰剂对照研究 (n=141, 3 项为 CRSsNP, 1 项为 CRSwNP) 显示, 与未使用抗生素的治疗相比, 局部应用抗生素组症状没有明显改善^(53,55,56,59)。

莫匹罗星的大量冲洗似乎比口服力百汀更好地清除金黄色葡萄球菌。而且 LK 内镜评分有明显改善, SNOT-22 评分接近显著改善。另外, 局部使用药敏阳性抗生素似乎比口服抗生素疗效更好, 特别是对于 CRSwNP 的患者⁽⁵⁸⁾。但后两项研究缺乏安慰剂组对照, 并且在方法学上存在显著的一些其他问题, 降低了研究结果的确切性。

在改善 CRS 患者的症状方面, 局部抗生素治疗似乎并不比安慰剂更有效。但是, 与口服抗生素相比, 它可能在临床症状、SNOT-22 和 LK 内镜评分改善效果相当。由于证据质量很低, EPOS2020 指导小组尚不确定与安慰剂相比, 局部抗菌治疗是否对成人 CRS 患者的预后有影响。

6.1.4. CRS 中的静脉抗生素的应用

目前并没有关于 CRS 中静脉 (IV) 使用抗生素有效性的随机研究评估。有一个由 45 名患者组成的不受控制的病例组, 报告在先使用口服抗生素治疗和/或手术失败的情况下, 在家接受静脉注射抗生素的 CRS 患者症状有显著改善⁽⁶²⁾。

结论由于证据质量很差, 因此与安慰剂相比, 不确定静脉使用抗生素治疗对成人 CRS 患者的预后是否有影响。

6.1.5. 鼻用糖皮质激素

6.1.5.1. 循证摘要

在指南纳入了 1990 年以后的鼻糖皮质激素治疗 CRSwNP 和 CRSsNP 的随机对照双盲研究。CRS 的诊断标准应符合目前 EPOS 对 CRS 的诊断标准⁽⁶³⁾。排除患有过敏性鼻炎、真菌鼻-鼻窦炎、囊性纤维化, 免疫缺陷, 原发性纤毛运动障碍, 真菌球, 肉芽肿性多血管炎的患者。用药方式包括临床上常用的任何给药方法进入鼻腔和副鼻窦的糖皮质激素。经导管^(64,65)给药和息肉注射⁽⁶⁶⁾糖皮质激素的实验除外。分析结果包括症状、生活质量、内镜息肉大小、息肉复发和不良事件的发生。

本指南纳入的 42 项研究 (43 篇文章) 中, 有 40 项研究是安慰剂对照实验评估鼻用激素的作用 (表 6.1.5.1)。4 项研究比较了鼻用激素的不同给药方法 (表 6.1.5.2)⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾。1 篇文章⁽⁷¹⁾使用了先前发表的文章⁽⁷²⁾的数据重新分析。32 项研究评估了 CRSwNP 患者, 5 项研究了 CRSsNP 患者, 其他五项研究了伴或不伴息肉的混合 CRS 患者。在 24 项研究中的患者大多数曾接受过鼻窦手术, 而在 14 个研究中大多数患者未进行过手术。有 4 项研究中未提及患者的鼻窦手术史。

研究包含了多种鼻用激素，例如曲安西龙，糠酸莫米松，氢化可的松，布地奈德，氟替卡松和地塞米松。有 26 项研究使用鼻喷雾剂，在 7 项研究使用滴鼻的方式，有 2 个研究使用雾化器的给药方式，有 3 个研究使用气雾剂给药方式，有 4 个研究使用鼻腔冲洗术给药方式，而有 2 项研究中使用吸

入剂的给药方式。有 4 项研究使用了双向呼气装置，该装置在病人呼气后，呼气装置会在鼻子中产生气流。在 13 项研究中，患者术后使用了鼻糖皮质激素治疗。有 29 项研究中未进行鼻内镜手术。

表 6.1.5.1. 鼻用糖皮质激素治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Leopold 2019 ⁽⁷³⁾	DBPCRCT	323 CRSwNP, 27% previous sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • FP using exhalation delivery system 93µg b.i.d. for 16 weeks (n=81) • FP using exhalation delivery system 186µg b.i.d. for 16 weeks (n=80) • FP using exhalation delivery system 372µg b.i.d. for 16 weeks (n=82) • Placebo for 16 weeks (n=80) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disease specific quality of life (SNOT-22) at 16, 24 weeks • Proportion of responders at 16 weeks • Symptom score improvement (0-3, 4 symptoms) at 4 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 4, 8, 12, 16, 24 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 16 weeks, greater number of responders in symptoms and polyp score reduction significantly favoured FP versus placebo • SNOT-22, symptoms, polyp grade were significantly improved in each FP group at weeks 8, 12, 16 • There were no differences between active/placebo groups in intraocular pressure and cataract • Serious AEs were reported in 1 patient receiving placebo (meningitis and sinusitis) and 1 patient receiving 372mg FP (positional vertigo) • Local adverse events were more common in FP (epistaxis and nasal septal ulcer)
Kobayashi 2018 ⁽⁷⁴⁾	DBPCRCT	CRSwNP, 35% previous sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Beclomethasone dipropionate metered-dose inhaler, inhalation through the mouth followed by exhalation through the nose for 4 weeks (n=11) • Placebo for 4 weeks (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disease specific quality of life (SNOT-22) at 4 weeks • Proportion of responders at 4 weeks • Polyp score (0-4) reduction at 4 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • At 4 weeks, greater number of responders in polyp score reduction significantly favoured beclomethasone dipropionate versus placebo • At 4 weeks, SNOT-22 improved significantly in the beclomethasone dipropionate group • At 4 weeks, beclomethasone dipropionate reduced polyp size significantly
Tait 2018 ⁽⁸¹⁾	DBPCRCT	74 CRS (25%CRSwNP), 28% previous sinus surgery (61analyzed)	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide irrigation 1000µg o.d. in 240ml bottle for 4 weeks (n=29) • Saline irrigation with placebo (lactose) for 4 weeks (n=32) 	<ul style="list-style-type: none"> • Quality of life (SNOT-22 (0-110) at 4 weeks) • Symptoms (Likert scale of improvement 1-7, scale at 4 weeks) • Endoscopy score (LKES (0-20) at 4 weeks) • Adverse event 	<ul style="list-style-type: none"> • The SNOT-22 scores at 4 weeks were not different between the 2 groups • Symptoms at 4 weeks were not different • LKES change at 4 weeks was not different • There were no related adverse events.
Venkatesan 2016 ⁽¹⁰⁷⁾	DBPCRCT	22 CRSwNP, without sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Fluticasone fuorate nasal spray 110µg o.d. for 12 weeks (n=18) • Placebo nasal spray for 12 weeks (n=2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (0-3, 5 symptoms) improvement at 12 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, improvement by corticosteroid treatment over placebo on symptom scores and the polyp score were not significant
Zhou 2016 ⁽¹⁰⁶⁾	DBPCRCT	748 CRSwNP, 24% previous sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • MFNS 200µg b.i.d. for 16 weeks (n=375) • Placebo spray for 16 weeks (n=373) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 16 weeks • Symptom score (0-3, 4 symptoms) improvement at 4, 8, 12, 16 weeks • Polyp score (0-3) 	<ul style="list-style-type: none"> • At 16 weeks, a greater number of responders was significant for MFNS compared to placebo • MFNS was significantly effective in symptom improvement over placebo. Nasal obstruction, anterior rhinorrhoea, smell improvements were significant at 4, 8, 12, 16 weeks. It was significant

				reduction at 4, 8, 12, 16 weeks	for postnasal drip at 8, 12 weeks. <ul style="list-style-type: none"> Change from baseline in total polyp size score was significantly greater for MFNS vs. placebo at 4, 8, 12, 16 weeks
Dixon 2015 ⁽⁷⁵⁾	DBPCRCT	388 CRSsNP (237 adult and 151 children) without sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> MFNS 200µg/day for 24 weeks (n=189) Placebo for 24 weeks (n=199) 	<ul style="list-style-type: none"> Disease specific quality of life (SNOT-22) at 24 weeks Symptom score (1-60) improvement at 24 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> At 24 weeks, there was no difference between corticosteroid and placebo in SNOT-22 At 24 weeks, there was no difference between groups in symptom improvement
Wang 2015 ⁽⁸⁵⁾	DBPCRCT	57 CRSwNP, without sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> Budesonide 1000µg b.i.d. transnasal nebulization for 14 days (n=29) Placebo nebulization for 14 days (n=28) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptom (4 symptoms) improvement at 2 weeks Polyp score (0-3) reduction at 2 weeks Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> At 2 weeks, budesonide transnasal nebulization significantly improved total nasal symptoms and 4 individual symptoms At 2 weeks, budesonide transnasal nebulization significantly reduced polyp size compared with placebo Morning plasma cortisol levels showed no significant difference between the initial treatment and the end of treatment. There was no symptom of adrenal suppression in any of the participants. No serious adverse events were reported
Rawal 2015 ⁽⁸²⁾	SBPCRCT	50 CRSwNP postoperative (42 analyzed)	<ul style="list-style-type: none"> Budesonide irrigation 500µg in 240ml bottle. 60ml/nosril b.i.d. for 24 weeks (n=24) Saline irrigation alone for 24 weeks (n=18) 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of life (SNOT-22 (0-110), RSOM-31 (0-155), RSDI (0-120) at 2 weeks, 3, 6 months) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-22, RSOM31, and RSDI scores were not different between 2 arms at all 3 timepoints (2 weeks, 3, 6 months).
Nordin 2013 ⁽⁷⁶⁾	DBPCRCT	60 CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Peri-operative FPND 400µg b.i.d. for 14 weeks (n=26) Peri-operative placebo b.i.d. for 14 weeks (n=34) 	<ul style="list-style-type: none"> General quality of life, using General Well Being Schedule (0-110, 14 questions with a 6-point scale and 4 questions with an 11-point scale) at weeks 4 and 5 	<ul style="list-style-type: none"> At 5 weeks, both groups increased in general quality of life score to a similar extent without difference
Vento 2012 ⁽¹⁰⁵⁾	DBPCRCT	CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Postoperative triamcinolone acetone nasal aerosol 220µg/day as 2 actuations of 55µg, each for 9 months (n=30) Postoperative placebo spray for 9 months (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptom score (0-3, 10 symptoms) improvement at month 3, 6, 9 Polyp score (0-3) reduction at month 3, 6, 9 Polyp recurrence at 9 months Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> There was no difference in symptom improvement At 3 months, triamcinolone acetone reduced polyp size and prevented regrowth of nasal polyps significantly in acetylsalicylic acid-tolerant patients, but it was not significant at 6 and 9 months. It was not significant in acetylsalicylic acid-intolerant patients No serious adverse events reported. There was no difference in blood in nasal secretions.
Mosges 2011 ⁽⁹⁰⁾	DBPCRCT	59 CRSsNP, without sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> MFNS 200µg b.i.d. for 16 weeks (n=29) Placebo for 16 weeks (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> Proportion of responders at 16 weeks Symptom score (0-3, 5 symptoms) improvement at weeks 1, 4, 8, 12, 16 LK endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> At 16 weeks, greater number of responders significantly favoured MFNS over placebo At 16 weeks, symptom score was significantly improved by MF At 16 weeks, the LK endoscopy score showed a significant difference between the MFNS group and the

				score at weeks 1, 4, 8, 12, 16 • Adverse events	placebo group • No serious adverse events reported. No difference between groups in non-specific complaints
Rotenberg 2011 ⁽⁸³⁾	DBPCRCT	64 CRSwNP (N-ERD) postoperative (60 analyzed)	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide irrigation 60ml/nosril 500µg b.i.d. (total 1000µg) for 52 weeks (n=20) • Saline irrigation 60ml/nosril and budesonide spray 64µg/nosril b.i.d. (total 256µg) for 52 weeks (n=19) • Saline irrigation alone for 52 weeks (n=21) 	<ul style="list-style-type: none"> • Quality of life (SNOT-21 (0-105) at 6,12 months) • Endoscopy score (LKES (0-12) at 6,12 months) • CT score (LM score (0-24) at 6,12 months) • Ocular events (IOP at 6,12months) • HPA axis (ACTH (normal/abnormal) at 6,12 months) 	<ul style="list-style-type: none"> • SNOT-21, LKES, and LM score results of both intervention groups were not different from placebo group at both 6 and 12-month timepoints (significant level was defined at p < .0167) • IOP and ACTH level were not changed at both 6 and 12-month timepoints
Hansen 2010 ⁽⁷⁸⁾	DBPCRCT	20 CRSsNP , all previous sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • FPNS 400µg b.i.d. using a bi-directional exhalation delivery device for 12 weeks (n=10) • Placebo b.i.d. using a bi-directional exhalation delivery device for 12 weeks (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 12 weeks • Symptom improvement at 4, 8, 12 weeks • Disease specific quality of life (RSOM-31) at 4, 8, 12 weeks • LK endoscopy score at 4, 8, 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, a significantly greater number of responders reported symptom improvement in the FP group than in the placebo group. • Combined symptom score was significantly improved by FP compared to placebo at 8, 12 weeks • Overall RSOM-31 score and nasal subscale were not different at 12 weeks but nasal subscale was significantly improved with FP compared to placebo at 4, 8 weeks • Endoscopy score showed a significant improvement of FP in oedema at 4, 8, 12 weeks but no difference for nasal discharge.
Olsson 2010 ⁽⁷⁷⁾	DBPCRCT	68 CRSwNP , postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative FPND 400µg twice daily. for 10 weeks (n=30) • Perioperative placebo b.i.d. for 10 weeks (n=38) 	<ul style="list-style-type: none"> • Health related quality of life (SF-36, 0-100,8 health domains) at week 5 after sinus surgery 	<ul style="list-style-type: none"> • At 5 weeks after sinus surgery no effect on total SF36 but significant improvement in the FPND group of the mental component summary and 3 domains (role physical, vitality, social functioning).
Ehnhage 2009 ⁽⁹⁵⁾	DBPCRCT	68 CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative FPND 400µg b.i.d. for 10 weeks (n=100) • Perioperative placebo b.i.d. for 10 weeks (n=47) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (3 symptoms, each score 0-3) improvement at 10, 17 weeks • Nasal Polyp score (0-3) reduction at 4, 6, 10, 17 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • There was no difference between FP and placebo in symptom improvement and nasal polyp score reduction at 10 and 17 weeks • No difference in adverse events
Jankowski 2009 ⁽⁹⁹⁾	DBPCRCT	245 CRSwNP , without sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Fluticasone dipropionate nasal spray 200µg bid for 8 months (n=81) • FP nasal spray 200µg bid for 1 month followed by FP NS 200µg daily for 7 months (n=83) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (0-3, 3 symptoms), VAS improvement at 4 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 4 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • At 4 weeks, FPNS 400 µg/ day was significantly more effective than placebo • in reduction of intensity of three symptoms • polyp reduction

			<ul style="list-style-type: none"> • Placebo spray for 2 months followed by FP NS 200µg bid for 6 months (n=81) 		
Jorissen 2009 ⁽⁹³⁾	DBPCRCT	91 CRS (45% CRSwNP), postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative mometasone fuorate nasal spray 200µg bid for 6 months (n=46) • Postoperative placebo bid for 6 months (n=45) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (4 symptoms and overall discomfort, 0-10 VAS) improvement at months 1, 2, 4, 6 • Endoscopy score (0-2, 8 characteristics) at days 7, 14 and months 1, 2, 4, 6 • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 6 months, there was no difference between MF and placebo in symptoms • At 6 months, endoscopy scores were reduced in both groups without difference • Serious adverse events were rare without difference between MFNS and placebo
Stjarne 2009 ⁽¹¹⁴⁾	DBPCRCT	162 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative mometasone fuorate nasal spray 200µg o.d. for 8 weeks (n=80) • Postoperative placebo for 8 weeks (n=82) 	<ul style="list-style-type: none"> • Time to relapse for polyp recurrence at 24 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 24 weeks follow-up, postoperative use of mometasone fuoroate, 200 µg once daily, provided a statistically significant longer time to relapse with nasal polyps than with placebo • The frequency of AEs with mometasone and placebo was comparable.
Vlkova 2009 ⁽⁷²⁾ Djupesland 2010 ⁽⁷¹⁾	DBPCRCT	109 CRSwNP (65% previous sinus surgery)	<ul style="list-style-type: none"> • FP 400µg b.i.d. using a bidirectional exhalation delivery device for 12 weeks (n=54) • Placebo b.i.d. for 12 weeks (n=55) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 4, 8, 12 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 4, 8, 12 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 4, 8, 12 weeks, a greater number of responders was significant for FP compared to placebo. • At 4, 8, 12 weeks, a significantly greater reduction in polyp score was observed for FP • No serious adverse events reported. Epistaxis occurred in 11% subjects treated with FP and none in the placebo group. Morning plasma cortisol concentrations were unchanged.
Stjarne 2006a ⁽¹⁰⁴⁾	DBPCRCT	274 CRSwNP, sinus surgery status not mentioned	<ul style="list-style-type: none"> • MFNS 200µg o.d. for 16 weeks (n=94) • MFNS 200µg b.i.d. for 16 weeks (n=93) • Placebo for 16 weeks (n=87) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (0-3, 4 symptoms) improvement at months 1, 2, 3, 4 • Polyp score (0-3) reduction at months 1, 2, 3, 4 • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 4 months, both o.d. and b.i.d. doses of MF significantly improved in nasal obstruction score and anterior rhinorrhoea compared to placebo. At 4 weeks, only the b.i.d. dose significantly improved postnasal drip. • At 4 months, MF significantly produced greater reductions in bilateral polyp grade than placebo • Most adverse events were mild or moderate in severity without difference among 3 groups.
Stjarne 2006b ⁽⁸⁰⁾	DBPCRCT	298 CRSwNP (26% previous sinus surgery)	<ul style="list-style-type: none"> • MFNS 200µg o.d. for 16 weeks (n=153) • Placebo for 16 weeks (n=145) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 16 weeks • Symptom score (0-3, 3 symptoms) improvement at 12, 16 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 12, 16 weeks • Quality of life (4 items, 1-3 for 2 items and 0-3 for 2 	<ul style="list-style-type: none"> • At 16 weeks, a greater proportion of the MFNS-treated group than the placebo group experienced a significant improvement in 3 symptoms of nasal obstruction, rhinorrhoea and sense of smell • At 16 weeks, polyp size reduction significantly favoured MFNS. • At 16 weeks, MFNS significantly improved quality of life in nose breathing, daily activities, sleep disturbance. It was not significant for taste and smell. • Most adverse events were mild or

				items) at 12, 16 weeks • Adverse events	moderate in severity without difference between groups.
Aukema 2005⁽¹¹⁰⁾	DBPCRCT	54 CRSwNP, (83% previous sinus surgery)	<ul style="list-style-type: none"> • FPND 400µg/day for 12 weeks (n=27) • Placebo nasal drops for 12 weeks (n=27) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 12 weeks • Symptom score (VAS 0-10) at 2, 6, 12 weeks • Polyp volume estimated by endoscopy using VAS at 2, 6, 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, the number of responders who did not require surgery was significantly greater with FPNS versus placebo • Nasal blockage scores were significantly lower with FPNS at 6, 12 weeks • Polyp volume was significantly reduced in the FPNS group at 12 weeks
Rowe Jones 2005 ⁽⁹²⁾	DBPCRCT	109 CRS (71% CRSwNP), postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative FPNS 200µg b.i.d. for 6 weeks (n=55) • Postoperative placebo spray for 6 weeks (n=54) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (VAS, 6 symptoms) improvement at week 6 and year 1, 2, 3, 4, 5 • Polyp score (0-2) reduction at week 6 and year 1, 2, 3, 4, 5 • LK endoscopy score at week 6 and year 1, 2, 3, 4, 5 	<ul style="list-style-type: none"> • At 5 years, 'How do you feel overall' VAS favoured FPNS significantly but total VAS was not different. • At 1 year, improvement in polyp score was significantly better by FPNS but it was not different at 5 years • There was no difference in endoscopy oedema and discharge score at 1 and 5 years.
Small 2005 ⁽¹⁰³⁾	DBPCRCT	354 CRSwNP, sinus surgery status not mentioned	<ul style="list-style-type: none"> • MFNS 200µg o.d. for 16 weeks (n=115) • MFNS 200µg b.i.d. for 16 weeks (n=122) • Placebo for 16 weeks (n=117) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (0-3, 4 symptoms) improvement at day 8 and months 1, 2, 3, 4 • Polyp score (0-3) reduction at day 8 and months 1, 2, 3, 4 • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At months 1, 2, 3, 4, MF significantly improved nasal obstruction, loss of smell, anterior rhinorrhoea, and postnasal drip • At 4 months, improvement in polyp grade was significantly better by MF • Most adverse events were mild or moderate in severity without difference among 3 groups. 24-hour urinary free cortisol was not different between groups
Dijkstra 2004 ⁽¹¹¹⁾	DBPCRCT	162 CRS (42% CRSwNP) postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative FPNS 400µg b.i.d. for 1 year (n=53) • Postoperative FPNS 800µg b.i.d. for 1 year (n=53) • Postoperative placebo b.i.d. for 1 year (n=56) 	<ul style="list-style-type: none"> • Number of patients with recurrence of at 1 year • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • No difference in percentage of recurrence of disease between the groups • The incidence of epistaxis was similar between FPNS and placebo
Lund 2004 ⁽¹¹²⁾	DBPCRCT	167 CRSwNP, without sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide nasal spray 128µg b.i.d. for 20 weeks (n=81) • Placebo for 20 weeks (n=86) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 20 weeks • Disease specific quality of life (CSS) at 20 weeks • Symptom score (0-3, 4 symptoms) improvement at 20 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 20 weeks, greater number of responders significantly favoured Budesonide over placebo • At 20 weeks, CSS was not different between groups • At 20 weeks, BUD significantly improved combined symptom score compared to placebo. • There were no serious adverse events reported. Minor effects were not different between groups.
Gulati 2001 ⁽⁸⁵⁹⁾	DBPCRCT	63 CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Budesonide nasal sprays 400µg/day for 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 12 weeks • Symptom 	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, greater responder of symptom improvement in the Budesonide group than placebo group was significant for rhinorrhoea and

			(n=38) • Postoperative saline nasal sprays for 12 weeks (n=25)	improvement (4 symptoms) at 12 weeks • Polyp recurrence at 12 weeks	sneezing. • At 12 weeks, Budesonide treated patients had significantly lower rate of polyp recurrence.
Jankowski 2001 ⁽⁹⁸⁾	DBPCRCT	183 CRSwNP, all previous sinus surgery	• Budesonide nasal spray 128µg daily for 8 weeks (n=48) • Budesonide nasal spray 128µg bid for 8 weeks (n=48) • Budesonide nasal spray 256µg daily for 8 weeks (n=42) • Placebo spray for 8 weeks (n=45)	• Symptom score (0-4, 4 symptoms) improvement at 4, 8 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 4, 8 weeks • Adverse events	• Combined symptom scores improved significantly in all Budesonide-treated groups at 4, 8 weeks. • Budesonide nasal spray (all regimens) significantly reduced polyp size at 4, 8 weeks. • Budesonide nasal spray was well tolerated. The adverse events reported more frequently with Budesonide nasal spray treatment were blood-tinged nasal secretions.
Pariikh 2001 ⁽⁹¹⁾	DBPCRCT	22 CRS (18%CRSwNP), >50% previous sinus surgery	• FPNS 200µg b.i.d. for 8 weeks (n=9) • Placebo for 8 weeks (n=13)	• Symptom score (VAS, 9 symptoms) improvement at 8 weeks • LK endoscopy score at 8 weeks	• There was no difference between FP and placebo in symptoms and endoscopy score.
Filiaci 2000 ⁽⁹⁶⁾	DBPCRCT	157 CRSwNP, 41% previous sinus surgery	• Budesonide turbuhaler 140µg b.i.d. for 8 weeks (n=39) • Budesonide turbuhaler 280µg o.d. for 8 weeks (n=40) • Budesonide turbuhaler 140µg o.d. for 8 weeks (n=41) • Placebo for 8 weeks (n=37)	• Proportion of responders at 8 weeks • Symptom score (3 symptoms, each score 0-3) improvement at 8 weeks • Polyp score (0-40) reduction at 8 weeks • Adverse events	• At 8 weeks, substantial control of symptoms was significantly superior in patients receiving Budesonide (70%) than placebo (45%) • At 8 weeks, the mean reduction in total polyp score was significantly greater in the group receiving Budesonide, 140 µg twice daily, than in the placebo group • Budesonide was well tolerated, and the proportion of patients reporting adverse events were similar in the four treatment groups.
Keith 2000 ⁽¹⁰⁰⁾	DBPCRCT	104 CRSwNP, 69% previous sinus surgery	• FPNS 400µg daily for 12 weeks (n=52) • Placebo for 12 weeks (n=52)	• Proportion of responders at 12 weeks • Symptom score (0-3, nasal blockage, overall rhinitis, smell) improvement at 4, 8, 12 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 12 weeks • Adverse events	• At 12 weeks, number of responders significantly favoured FP nasal spray over placebo in reduction of nasal blockage • At 12 weeks, symptom score reduction significantly favoured FP nasal spray in nasal blockage and overall rhinitis but smelling score was not significant • At 12 weeks, number of responders was not statistically significant in polyp size reduction • No serious adverse events. More patients reported epistaxis in the FPNS group (19%) than in the placebo group (4%). No individual's serum cortisol level fell below the lower threshold limit
Pentilla 2000 ⁽¹⁰²⁾	DBPCRCT	142 CRSwNP, 71% previous	• FPNS 400µg o.d. for 12 weeks (n=48)	• Proportion of responders at 12 weeks	• At 12 weeks, greater number of responders significantly favoured FPNS over placebo

		sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • FPNS 400µg b.i.d. for 12 weeks (n=47) • Placebo for 12 weeks (n=47) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (0-3, nasal blockage and overall rhinitis) improvement at weeks 4, 8, 12 • Polyp score (0-3) reduction at weeks 4, 8, 12 • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, nasal blockage showed significant improvements with both doses of FP nasal spray over placebo, but overall rhinitis showed significant improvement only for FPNS 400 µg o.d. • At 4, 8, 12 weeks, polyp size was reduced significantly by FP nasal spray 400 mg b.i.d. as compared with placebo • There were no serious adverse events. There was no difference in side effects between groups.
Holmstrom 1999 ⁽⁹⁷⁾	DBPCRCT	100 CRSwNP without sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • FPNS 400µg/day for 12 weeks (n=49) • Placebo spray for 12 weeks (n=51) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 12 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 26 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 26 weeks, a greater number of responders in polyp score reduction was found with FP versus placebo • No serious adverse events reported
Lund 1998 ⁽⁷⁹⁾	DBPCRCT	29 CRSwNP, 66% previous sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • FPNS 200µg b.i.d. for 12 weeks (n=10) • Beclomethasone dipropionate 200µg b.i.d. for 12 weeks (n=10) • Placebo for 12 weeks (n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom score (0-4, 4 symptoms) improvement at 12 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 12 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, the overall symptom score was lower for both treatment groups, it did not reach statistical significance when compared with placebo • At 12 weeks, the polyp score reduction was significant in the FP ANS-treated group but not significant in the beclomethasone group • No serious adverse events. No drug related adverse events.
Tos 1998 ⁽⁶⁹⁾	DBPCRCT	138 CRSwNP, all previous sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide aqua spray 128µg b.i.d. for 6 weeks (n=46) • Budesonide turbuhaler 200µg b.i.d. for 6 weeks (n=45) • Placebo aqua spray for 6 weeks (n=24) • Placebo turbuhaler for 6 weeks (n=23) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 6 weeks • Symptom score (0-3, 3 symptoms) improvement at 6 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 6 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • The proportion of responders after 6 weeks treatment was not significantly different between the Aqua and Turbuhaler-treated groups • At 6 weeks, Budesonide aqua spray showed a significantly superior efficacy over turbuhaler for blocked nose, runny nose and sneezing • At 6 weeks, there was no statistical difference between aqua and turbuhaler in polyp size reduction • No serious adverse events
Holmberg 1997 ⁽¹⁰⁹⁾	DBPCRCT	55 CRSwNP, all previous sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • FPNS 400µg/day for 26 weeks (n=15) • Beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray for 26 weeks (n=16) • Placebo nasal spray for 26 weeks (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 26 weeks • Symptom improvement (0-3, 5 symptoms) at 4, 8, 26, 38 weeks • Polyp score (0-4) reduction at 4, 8, 26, 28 weeks • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • At 26 weeks, greater responder of symptom improvement in the corticosteroids group than in the placebo group, but it was significant only for beclomethasone • At 26 weeks, symptom score improvement was significantly greater than placebo only for beclomethasone • Reduction in polyp size at 26 weeks was only statistically significant for beclomethasone • A drug related adverse event was epistaxis. No serious adverse events were experienced.
Lildholdt 1995 ⁽¹⁰¹⁾	DBPCRCT	126 CRSwNP, sinus surgery status not	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide turbuhaler 200µg b.i.d. for 4 weeks • Budesonide 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 4 weeks • Symptom score 	<ul style="list-style-type: none"> • At 4 weeks, greater number of responders significantly favoured Budesonide over placebo • At 4 weeks, significant improvement

		mentioned	turbuhaler 400µg b.i.d. for 4 weeks • Placebo for 4 weeks	(0-3, 3 symptoms) improvement at 4 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 4 weeks • Adverse events	of symptom score and polyp score in BUD group • No serious adverse events reported.
Johansen 1993 ⁽⁷⁰⁾	DBPCRCT	86 CRSwNP, sinus surgery status not mentioned	• Budesonide nasal spray 100µg bid for 3 months • Budesonide aerosol 100µg bid for 3 months • Placebo for 3 months	• Symptom score (0-3, 3 symptoms) improvement weekly up to 12 weeks • Polyp score (0-3) reduction at 4, 8, 12 weeks • Adverse events	• After 4 weeks, both BUD spray and aerosol were significantly effective in patients with small and medium sized polyp symptoms • At 4, 8, 12 weeks, BUD reduced polyp size significantly • Few side effects were reported without difference between groups.
Qvarnberg 1992 ⁽⁸⁶⁸⁾	DBPCRCT	40 CRSwNP, all previous sinus surgery	• Budesonide aerosol 200µg b.i.d. for 12 weeks (n=20) • Placebo for 12 weeks (n=20)	• Proportion of responders at 12 weeks • Symptom score (0-3, 4 symptoms) improvement at weeks 1, 2, 12	• At 12 weeks, the number of responders was not different • At 12 weeks, facial pain and facial sensitivity were significantly improved by Budesonide but not nasal blockage, nasal discharge and postnasal drip.
Ruhno 1990 ⁽¹¹³⁾	DBPCRCT	36 CRSwNP, previous sinus surgery unclear	• Budesonide spray 400µg b.i.d. for 4 weeks (n=18) • placebo spray for 4 weeks (n=18)	• Symptom score (0-4, 6 symptoms) improvement at week 4. • Adverse events	• At 4 weeks, effect on mean symptom score was not significant. Only improvement in blockage significantly favoured BUD • No serious adverse events reported.

ACTH, Adrenocorticotrophic Hormone ; AE, Adverse Event ; b.i.d., twice daily;BUD, Budesonide ; CSS, Chronic Sinusitis Survey ; CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCRCT, double blind placebo controlled randomised controlled trial; FPND, Fluticasone Propionate Nasal drops ; FPNS, Fluticasone Propionate Nasal spray ; HPA, Hypothalamic Pituitary Adrenal ; IOP, intraocular pressure; LK, Lund-Kennedy; LKES, Lund-Kennedy endoscopy scoring ; LM, Lund-Mackay; MFNS, Mometasone fuorate nasal spray; N-ERD, NSAID-exacerbated respiratory disease ; o.d., once daily; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31 ; RSDI, Rhinosinusitis Disability Index; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

6.1.5.2. 鼻用糖皮质激素对 CRS 患者生活质量 (QOL) 的影响

共有 23 项关于生活质量 (QOL) 的研究^{(73-80)(67,81)(82,83)}。在这 12 项研究中, 有 10 项评估了疾病特异性生活质量^{(73-75,78-80)(67,81)(82,83)}, 两项研究评估了健康相关的总体生活质量^(76,77)。所使用的疾病特异性生活质量调查表包括: 鼻窦症状测量表 22 (SNOT-22)^{(73-75)(67,81)(82,83)}, 鼻-鼻窦炎症状测量表 (RSOM-31)⁽⁷⁸⁾⁽⁸²⁾, 慢性鼻窦炎调查 (CSS)⁽⁷⁹⁾, 鼻-鼻窦炎致残指数⁽⁸²⁾, 以及调查人员设计的问卷⁽⁸⁰⁾。

鼻用皮质激素可改善 CRS 患者的疾病特异性及总体生活质量。

使用 SNOT-22 评分的研究被合并到 meta 分析中, 尽管评估的治疗时间有很大不同 (从 4 周⁽⁷⁴⁾到 24 周⁽⁷³⁾)。meta 分析结果显示鼻用糖皮质激素比安慰剂对疾病特异性生活质量的改善有更好的效果。(MD --5.46, 95%CI -8.08 至 -2.84, $p < 0.001$; 6 个 RCT, $n=715$; 图 6.1.5.1)。尽管具有统计学意义, 但影响范围为 5.46, 95% -8.08 至 -2.84 的 CI 小于 8.9 的 MCID (临床上的最小差异), 可能无临床意义⁽⁸⁴⁾。当用 SF-36 量表测量总体生活质量时, 鼻用糖皮质激素组的心理量表评分在第 5 周获得显著改善, 但生理量表评分的改善不明显⁽⁷⁷⁾。

然而, 当用总体幸福感量表测量心理幸福感时, 鼻用皮质类激素和安慰剂的总体生活质量改善没有差异⁽⁷⁶⁾。

6.1.5.3. 鼻用糖皮质激素对 CRS 患者症状的影响

有 18 项评估症状的研究可进行 meta 分析 (图 6.1.5.2-6.1.5.3)。meta 分析结果显示在症状评分 (SMD-0.63, 95%可信区间 (CI) -0.89 至 -0.37, $p < 0.01$; 12 项随机对照实验 (RCT), $n=1690$; 图 6.1.5.2) 和应答者比例 (RR 0.66, 95%可信区间 0.59 至 0.73, $p < 0.01$; 12 项 RCT, $n=1646$; 图 6.1.5.3) 的症状改善方面鼻用激素组均优于安慰剂。当把 CRS 患者进行亚组分析时, 鼻用激素对鼻息肉患者 (SMD-0.93, 95%CI-1.43~-0.44, $p < 0.01$; 6 个 RCTs, $n=1096$) 症状评分改善的程度具有明显优势, 显著大于无鼻息肉患者 (SMD-0.30, 95%CI-0.46~0.14, $p < 0.01$); 6 个随机对照实验, $n=594$; 图 6.1.5.4), 但应答者的比例相似 (图 6.1.5.5)。

曾接受过鼻窦手术的患者在症状评分和应答率方面的变化与未接受鼻窦手术的患者相似 (RR 0.63, 95%CI 0.47-0.84, $p < 0.01$; 5 个 RCT, $n=298$ 对 RR 0.67, 95%CI 0.59-0.77, $p < 0.01$; 6 个 RCT, $n=1264$; 图 6.1.5.6)。

图 6.1.5.1. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 患者疾病特异性生活质量影响(SNOT-22)的森林图

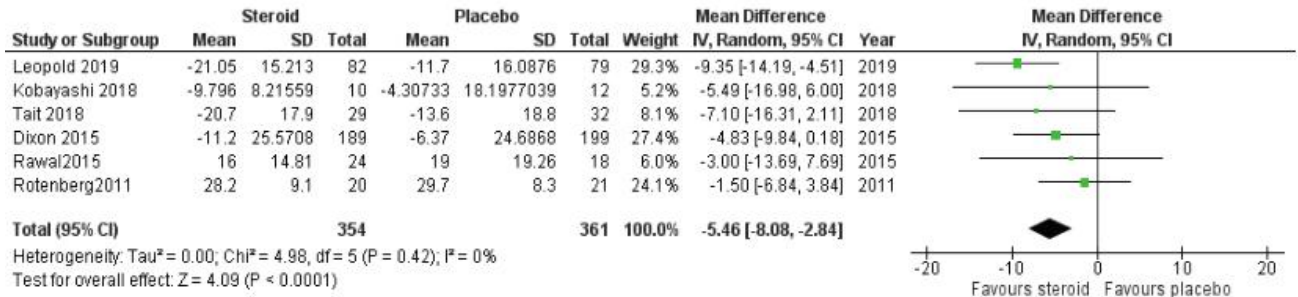


图 6.1.5.2. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 患者症状评分改变影响的森林图

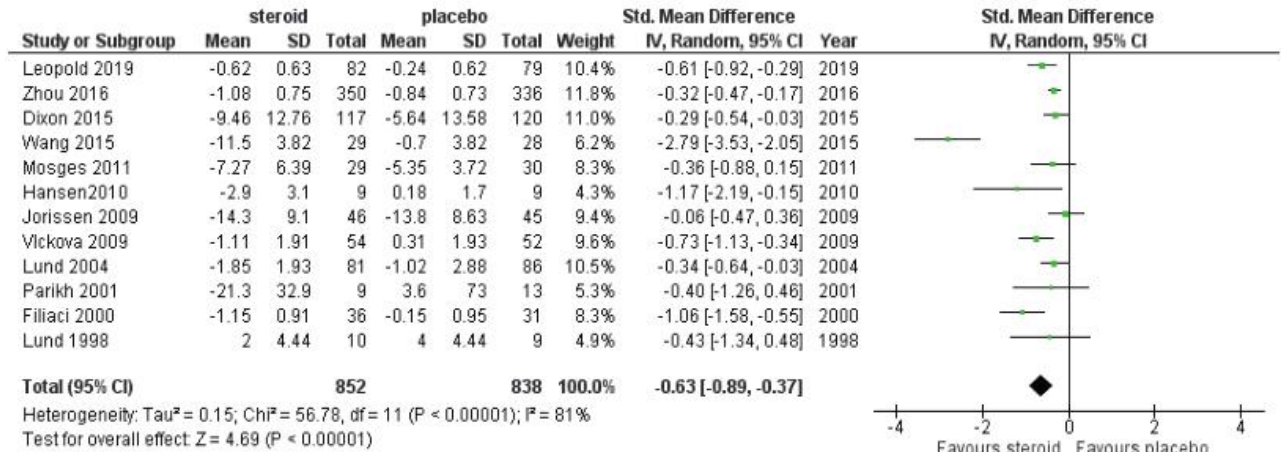


图 6.1.5.3. 鼻用糖皮质激素与安慰剂治疗 CRS 的有效者比例森林图

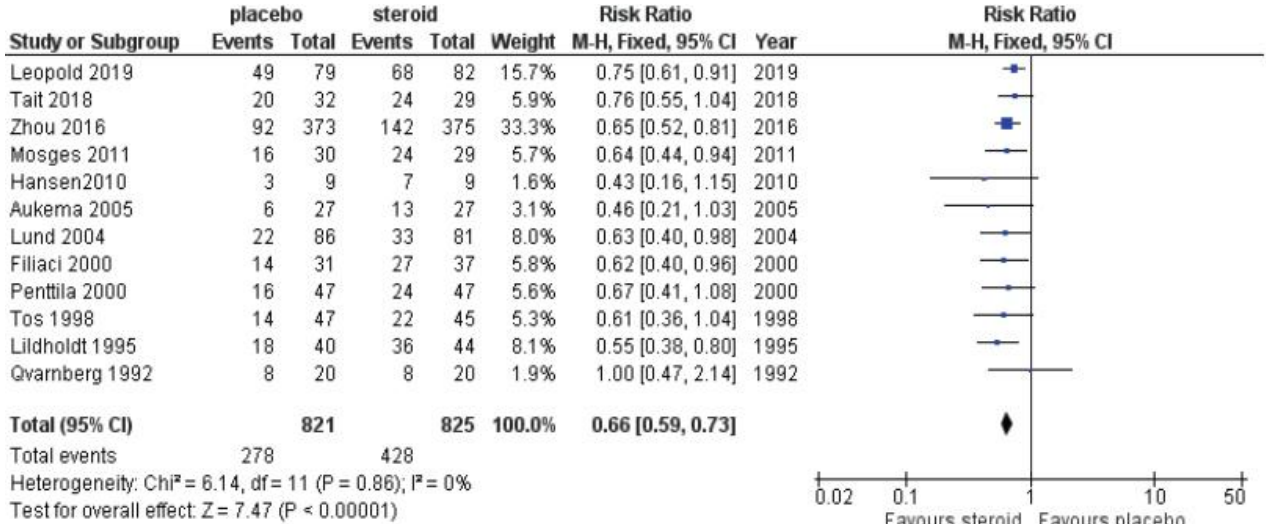


图 6.1.5.4. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 患者症状亚组评分改变影响的森林图

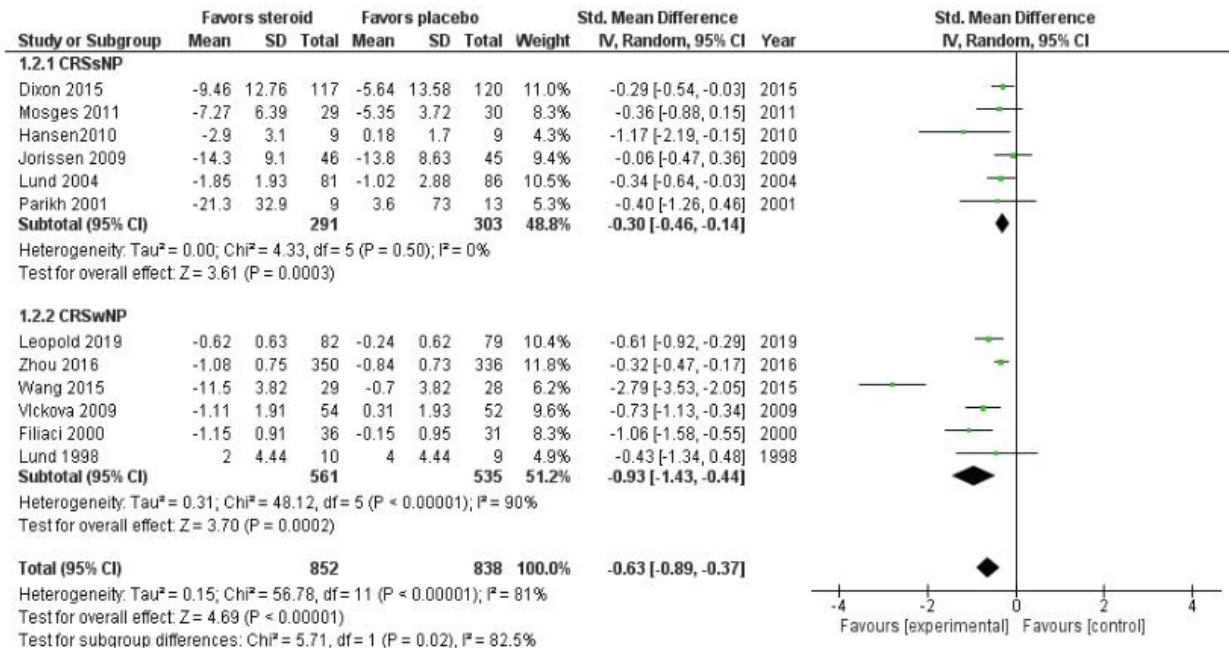


图 6.1.5.5. 与使用安慰剂的 CRS 相比，鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 伴(CRSwNP)和不伴有(CRSsNP)鼻窦炎的亚组患者应者比例的影响的森林图

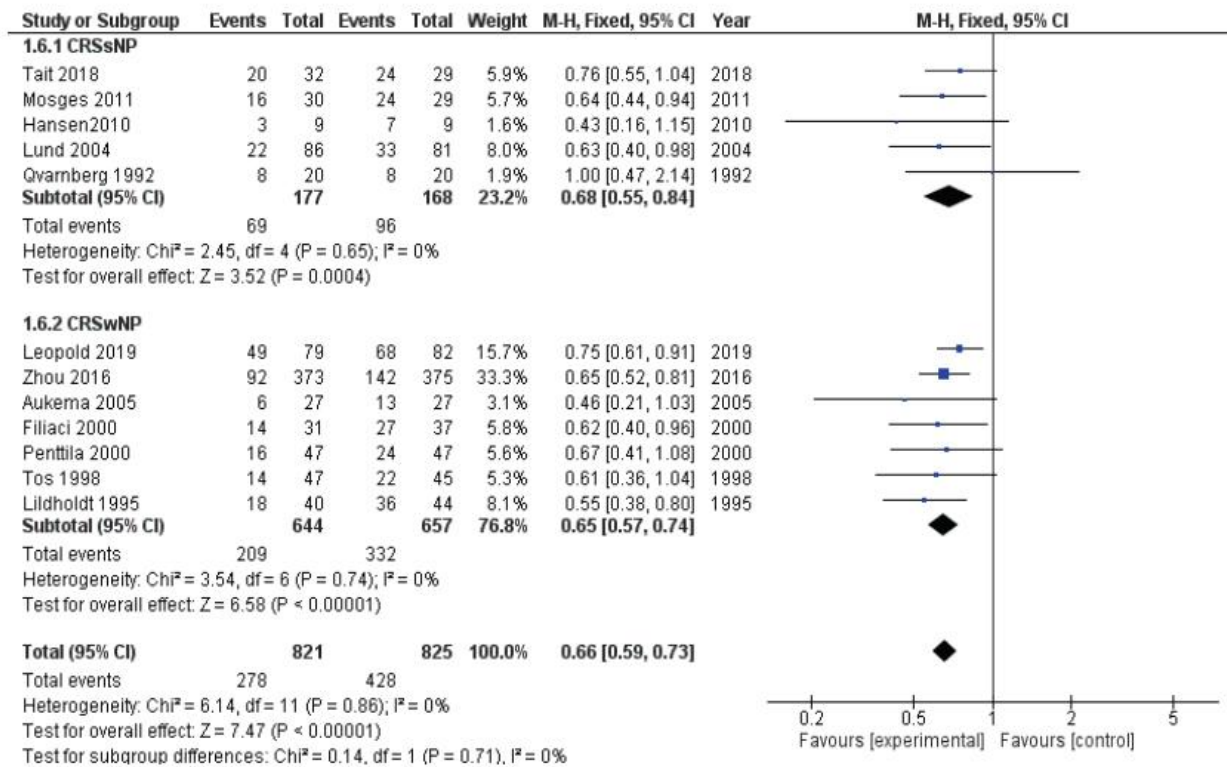
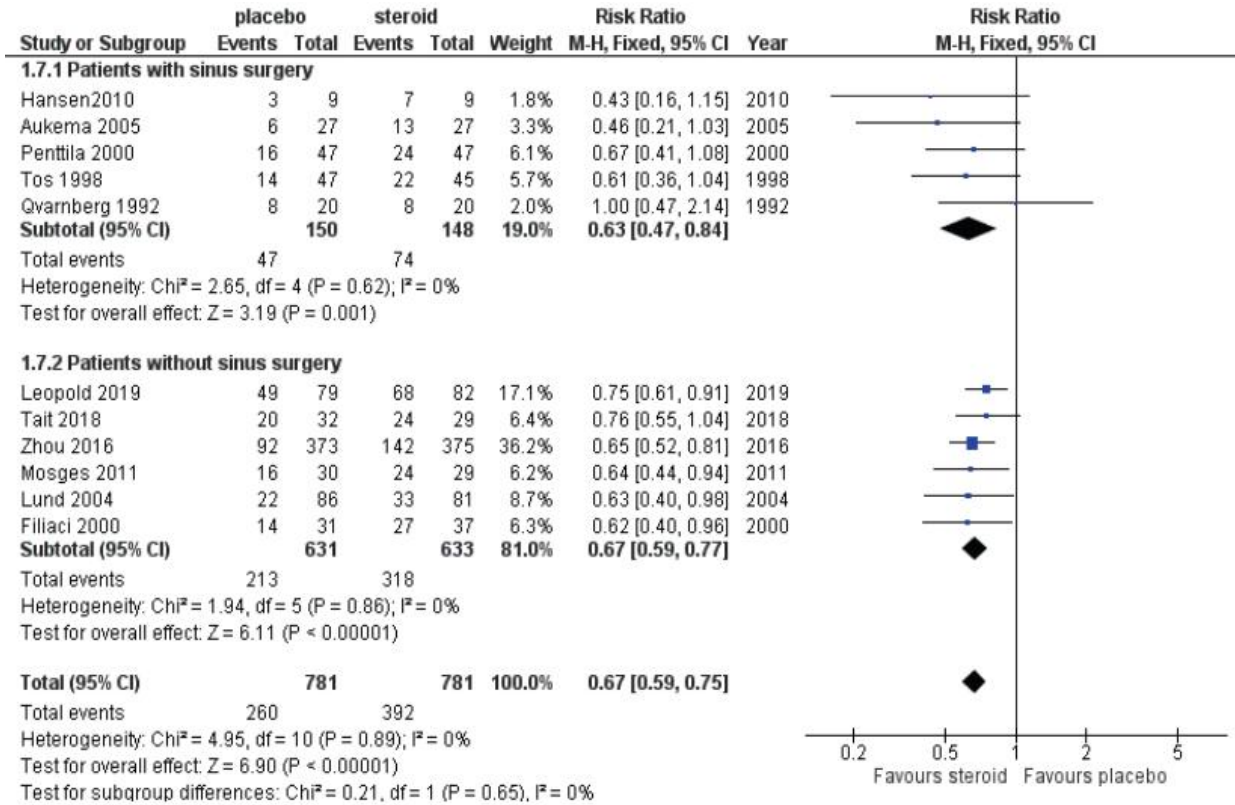


图 6.1.5.6. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对接受鼻窦手术和不接受鼻窦手术的 CRS 患者亚组中应答者比例影响的森林图



6.1.5.4. 不同研究的实验方案差别大

当评估不同鼻喷激素对 CRS 症状的影响时,所有类型的鼻用激素在症状改善方面都没有差异。对降低症状评分有利的激素有:丙酸氟替卡松(SMD -0.50; 95%CI [-0.76, -0.23]),布地奈德(SMD -1.35; 95%CI [-2.60, -0.11])和糠酸莫米松(SMD -0.37; 95%CI [-0.53, -0.22]),他们的作用显著高于安慰剂,而不同的鼻喷激素之间无差异(p=0.24)(图 6.1.5.7)。

各研究使用鼻用激素的剂量有所不一。一般而言,鼻用激素的治疗 CRS 给药剂量不超过鼻炎剂量的两倍。尽管如此,已经有研究给出了更高的使用剂量(例如丙酸氟替卡松每天 > 400 μg; 布地奈德每天 > 512 μg; 糠酸莫米他松 >

400 μg 每天)^(72,73,78,85)。当评估不同剂量的鼻用糖皮质激素对 CRS 患者症状的影响时,与安慰剂相比,给予更高剂量(SMD -1.20; 95%CI [-2.06, -0.33])的研究亚组比常规剂量(SMD -0.35; 95%CI [-0.50, -0.20])有着更好效果的趋势,但没有达到统计学显著差异(p=0.06)。

不同的研究 CRS 的治疗时间从 4 周到 52 周不等。在这篇综述中纳入的 42 项研究中,有 13 项研究给予少于 12 周的鼻用激素治疗,有 3 项研究给予长达 52 周的鼻用激素治疗。因为鼻用糖皮质激素的目的是控制 CRS 的慢性炎症过程,所以一般来说,它们的使用时间为 12 周或更长时间。然而,当对比鼻用糖皮质激素治疗时间与安慰剂对 CRS 患者症状的影响时,<12 周的治疗时间与 ≥12 周在症状上没有明显区别。(SMD -1.42; 95%CI [-2.70, -0.14] 对比 SMD -0.39; 95%CI [-0.52, -0.26]), p=0.12)有效者比例(RR 0.63; 95%CI [0.51, 0.77] 对比 RR 0.64; 95%CI [0.55, 0.75]), p=0.84)。

图 6.1.5.7. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 症状评分变化影响的森林图

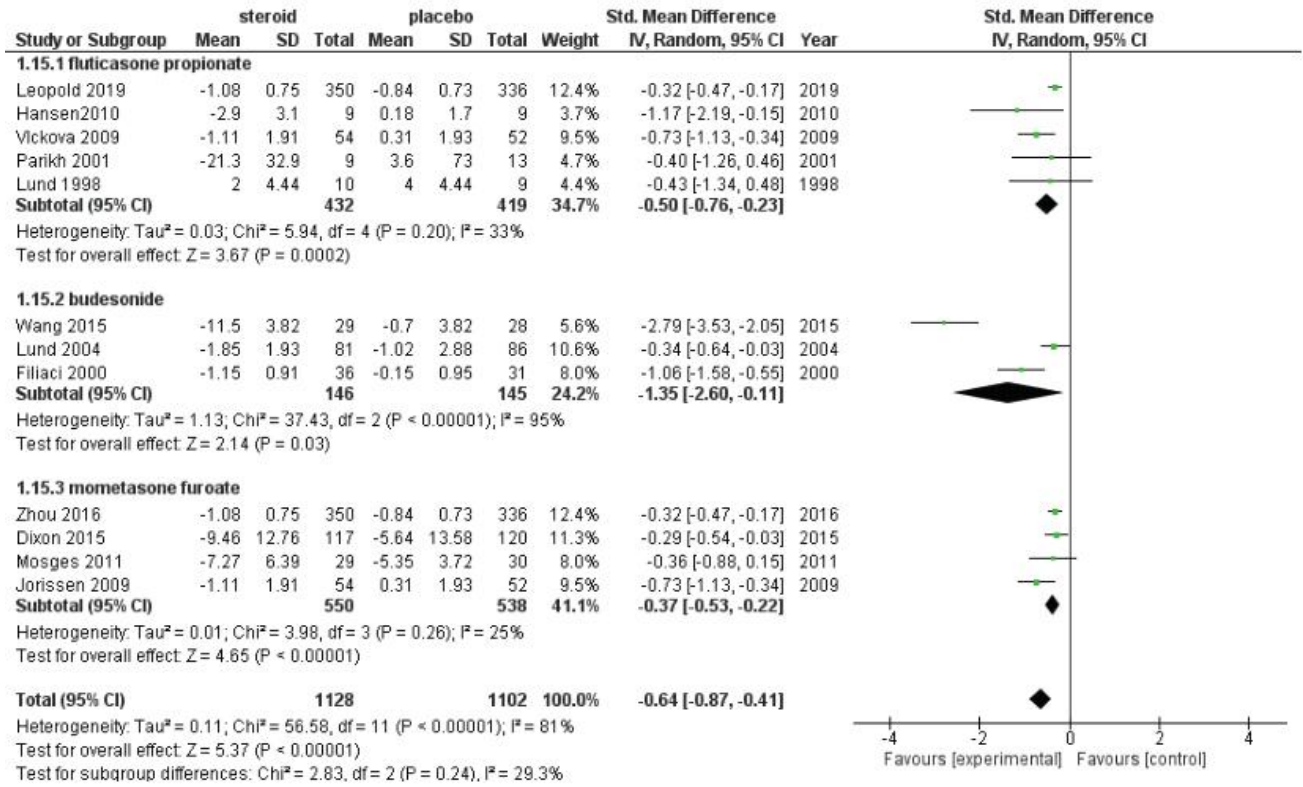
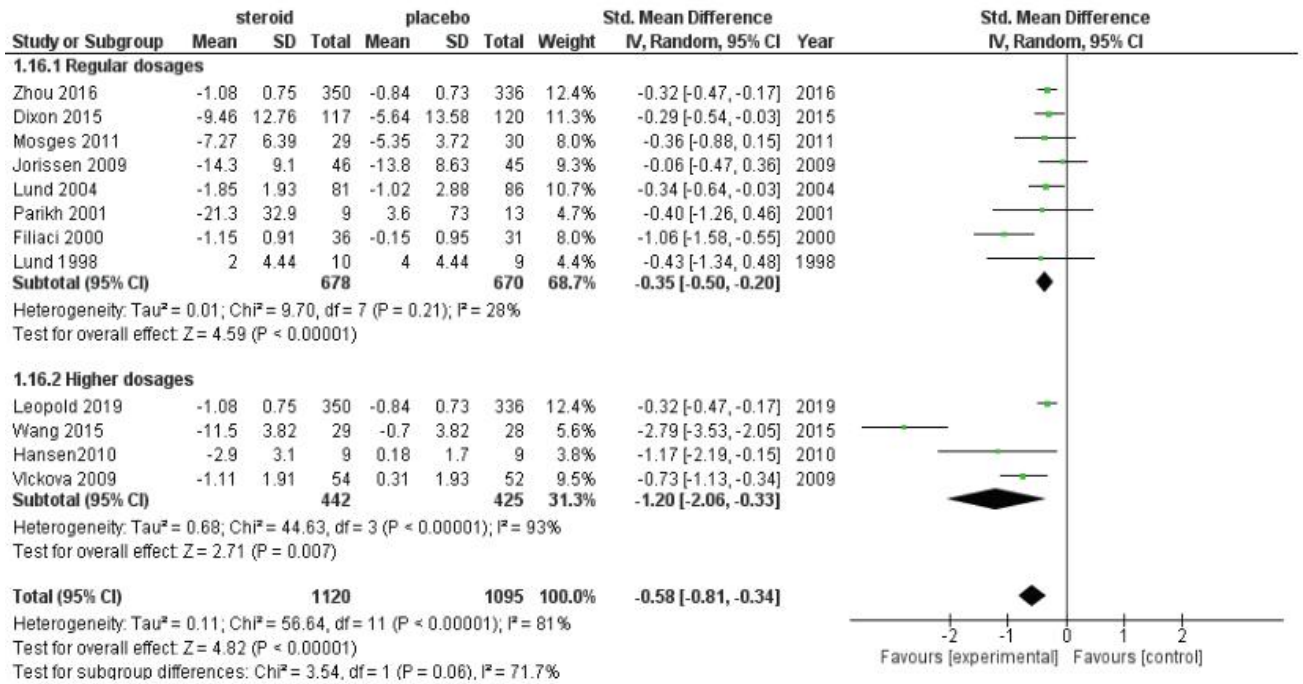


图 6.1.5.8. 不同剂量的鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 患者症状影响的森林图



6.1.5.5. 用药方式

用药装置对于鼻用糖皮质激素在改善症状评分方面优于安慰剂。

一项研究报告通过雾化器给药效果最好 (SMD 2.79, 95%CI [-3.53,-2.05], $p<0.001$; 1RCT, $n=57$), 其次是吸入剂 (SMD -1.06; 95%CI [-1.58,-0.55], $p<0.01$; 1RCT, $n=47$), 双向呼气装置 (SMD -0.68, 95%CI [-0.92,-0.44], $p<0.01$), 鼻喷剂 (SMD -0.30, 95%CI [-0.41,-0.19], $p<0.01$, 7RCT, $n=1281$) (图 6.1.5.9)。使用滴鼻剂的试验数据无法汇总。在三个亚组比较和配对比较中, 差异均有统计学意义 (所有比较均为 $p<0.01$)。然而, 不同亚组中有效者的比例没有差异。

四项研究直接比较了不同的鼻腔糖皮质激素给药方法 (表 6.1.5.2)。将糖皮质激素鼻腔喷雾组与糖皮质激素滴鼻组⁽⁶⁸⁾、糖皮质激素洗鼻组⁽⁶⁷⁾、糖皮质激素雾化组⁽⁷⁰⁾和糖皮质激素吸入组⁽⁶⁹⁾进行比较。数据显示糖皮质激素滴鼻组和糖皮质激素洗鼻组优于糖皮质激素喷鼻组。Demirel 和他的课题组⁽⁶⁸⁾随机选择 34 名 CRSwNP 患者接受丙酸氟替卡松喷雾剂 100 μg , 每天两次, 或滴鼻剂 400 μg , 每天一次或两次, 共 12 周, 他们发现糖皮质激素滴鼻在缩小鼻息肉大小和改善症状方面效果最好。Harvey 和他的课题组进行了一项双盲随机对照试验, 给 44 名 CRS 术后患者莫米松 2 毫克进行喷鼻或洗鼻⁽⁶⁷⁾。12 个月时, 糖皮质激素鼻腔冲洗组在改善鼻塞、引流、总视觉模拟评分、内镜评分和放射学评分方面均明显优于喷鼻组。

用糖皮质激素洗鼻是一种可选择的给药方式, 其目的是使鼻窦粘膜多接触糖皮质激素。Harvey 和他的课题组使用水溶性碘化不透射线造影剂对 10 例尸头进行鼻腔冲洗和喷鼻, 发现造影剂能分布于所有鼻窦中。盲法研究显示, 与加压喷雾相比, 用滴鼻壶和挤压瓶冲洗鼻腔使药物在鼻窦的分布更加广泛⁽⁸⁶⁾。为确定鼻腔冲洗过程中的流体动力学, 他们用同一组标本进行一项人体研究, 研究数据显示, 用 240ml 液体冲洗鼻腔时, 鼻窦粘膜液体滞留量约为 2.5%或 5.8ml⁽⁸⁷⁾。此外, 这两项研究还评估了鼻内镜鼻窦手术对液体分布的影响, 并显示鼻窦手术极大地增强了鼻腔液体的输送效率。

除了提供局部治疗药物输送的一般治疗目的外, 通过糖皮质激素冲洗鼻腔同时可增强粘液、炎症产物和细菌/生物膜的机械清除功能⁽⁸⁷⁾。

为了评估糖皮质激素洗鼻组与对照组的效果, 我们确定了四个随机对照试验 (表 6.1.5.3)。其中 3 个是双盲^(67,81,83)随机对照试验, 1 个是单盲随机对照试验。在四项随机对照试验中, 一项试验是研究 CRSwNP 患者⁽⁸²⁾, 一项试验是其中大多数是 CRSsNP 的混合人群⁽⁸¹⁾, 一项试验研究了部分是 CRS 与大多数是 CRSwNP 的混合人群⁽⁶⁷⁾, 还有一项试验研究了阿司匹林加重呼吸系统的患者⁽⁸³⁾。所有研究都使用鼻窦冲洗瓶套装作为鼻腔糖皮质激素的冲洗的装置。然而, 糖皮质激素的冲洗量各不相同。

有两项研究每天两次在每侧鼻腔上使用 60ml 的液体

^(82,83), 而另外两项研究使用更多液体量, 每天一次, 每次 240ml^(67,81)。有三项试验在鼻内镜手术后用糖皮质激素洗鼻^(67,82,83), 有一项试验在没有鼻窦手术的情况下进行⁽⁸¹⁾。关于手术实施情况, 一项研究明确表示实施了鼻内镜下全组鼻窦手术⁽⁶⁷⁾, 而另一项研究称实施了基本功能性鼻内镜手术 (FESS)⁽⁸³⁾, 另一项研究未提供相关信息⁽⁸²⁾。未行鼻窦手术、使用糖皮质激素洗鼻的研究表明, 大多数患者 (77%) 是无需手术的。三项研究对患者进行了超过三个月的随访 (两项试验为 12 个月^(67,83), 一项试验为 6 个月⁽⁸²⁾)。一项研究评估了用药四周后的结果⁽⁸¹⁾。

三项随机对照试验比较了糖皮质激素鼻腔冲洗和安慰剂鼻腔冲洗。关于患者群体、手术时的状态和糖皮质激素灌注量的研究之间存在异质性。Tait 等人的研究成果表示, 对 CRS 以不伴有鼻息肉为主的患者行双盲随机对照试验, 在未行鼻窦手术的情况下, 皮质激素鼻腔冲洗与使用安慰剂的生理盐水鼻腔冲洗相比, 疾病特异生活质量和鼻内镜评分在短期 (4 周) 内没有什么不同⁽⁸¹⁾。

Rawal 等人对 CRSwNP 患者进行单盲随机对照试验。鼻内镜术后给予鼻腔糖皮质激素冲洗。虽然每天冲洗总量为 240ml, 但每次冲洗每侧鼻腔的用量为 60ml。在 24 周时, 与对照组相比, 疾病特异生活质量差异无统计学意义。Rotenberg 等人对术后阿司匹林加重呼吸系统的患者进行了双盲随机对照试验。同样, 每次冲洗的每个鼻孔用量为 60ml, 一年后与对照组相比, 疾病特异生活质量和鼻内镜评分差异无统计学意义⁽⁸²⁾。

一项试验比较了糖皮质激素鼻腔冲洗和糖皮质激素喷鼻的疗效。Harvey 等人对 CRS 患者进行了双盲、双模拟、安慰剂对照随机对照试验 (77%为 CRSwNP)。他们通过行完整的蝶窦、筛窦开放、广泛的上颌窦开放、完整的 Draf2a 或 Draf3 手术建立一个新的鼻腔, 使疾病可通过局部用药来控制。与使用糖皮质激素喷鼻相比, 用挤压瓶装糖皮质激素洗鼻, 总冲洗量为 240ml, 1 年后糖皮质激素洗鼻组在症状改善和内镜评分降低方面明显优于喷雾组。

一项 meta 分析选取了来自两个随机对照试验的数据, 评估了使用 6 个月糖皮质激素鼻腔冲洗对 SNOT 评分改善的影响^(82,83)。Tait 等人⁽⁸¹⁾的一项研究是评估四周的 SNOT 评分, 没有采纳。Harvey 等人⁽⁶⁷⁾的一项研究因为对照组使用莫米松鼻腔喷雾剂, 故也没有采纳。meta 分析显示糖皮质激素鼻腔冲洗和安慰剂使用 6 个月, 在 SNOT 评分改善方面没有差异 (SMD -0.17, 95%CI [-0.61,0.26], $p=0.44$; 2RCTs, $n=83$)。

(图 6.1.5.10) 目前还不清楚 meta 分析未显示出糖皮质激素鼻腔冲洗比盐水冲洗更有益处的原因。组织嗜酸性粒细胞增多症的患者对糖皮质激素的反应最强, 应该可从中受益⁽⁸⁸⁾。

各种因素都会影响糖皮质激素的渗透吸收及疗效。这些因素包括患者的手术情况 (是否为局部药物的给药提供宽阔的空间), 以及使用高压和大容量的冲洗装置⁽⁸⁹⁾。值得注意的是, 研究显示, 患者使用 240ml 的瓶子装 60ml 含布地奈德 1000 微克盐水洗鼻没有获益, 而使用 240ml 含 2000 微克糠酸莫米松盐水洗鼻明显获益^(82,83)。

表 6.1.5.2. 不同给药方式的鼻腔糖皮质激素治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Harvey 2018 ⁽⁶⁷⁾	DBPCRCT	44 CRS (77% CRSwNP), postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Mometasone spray and placebo irrigation for 1 year (n=23) • Mometasone irrigation and placebo spray for 1 year (n=21) 	Quality of life (SNOT-22) at 1 year Symptom score (VAS total and 10 symptoms) at 1 year Endoscopy score (MLKS) 0-6 for inflammation, 0-2 for mucus, 0-2 for pus, assessment of 10 cavities) at 1 year Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • At 1 year, there was no difference in SNOT-22 between the mometasone irrigation and mometasone spray groups • At 1 year, the mometasone irrigation group had significantly greater improvement than the mometasone spray group in total VAS, nasal blockage and nasal drainage • A significantly greater improvement on endoscopy score in the mometasone irrigation group was revealed at 1 year. • There were no medication reactions observed in either group
Demirel 2008 ⁽⁶⁸⁾	DBRCT	34 CRSwNP, postoperative (13/34 patients had polypectomy)	<ul style="list-style-type: none"> • FPNS 100µg nasal spray twice daily for 12 weeks (n=11) • FPNS 400µg nasal drops once daily for 12 weeks (n=10) • FPNS 400µg nasal drops twice daily for 12 weeks (n=13) 	Symptom score (0-3, 4 symptoms) improvement at 12 weeks Polyp score (0-3) reduction at 12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, FPNS showed significantly greater efficacy than FPNS in improving rhinitis symptoms, smelling and nasal blockage • At 12 weeks, FPNS showed significantly greater efficacy than FPNS in decreasing nasal polyp size and increasing total nasal volume.
Tos 1998 ⁽⁶⁹⁾	DBPCRCT	138 CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide aqua spray 128µg twice daily for 6 weeks (n=46) • Budesonide turbuhaler 200µg twice daily for 6 weeks (n=45) • Placebo aqua spray for 6 weeks (n=24) • Placebo turbuhaler for 6 weeks (n=23) 	Proportion of responders at 6 weeks Symptom score (0-3, 3 symptoms) improvement at 6 weeks Polyp score (0-3) reduction at 6 weeks Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • The proportion of responders after 6 weeks treatment was not significantly different between the Aqua and Turbuhaler-treated groups • At 6 weeks, Budesonide aqua spray showed a significantly superior efficacy over turbuhaler for blocked nose, runny nose and sneezing • At 6 weeks, there was no statistical difference between aqua and turbuhaler in polyp size reduction • No serious adverse events
Johansen 1993 ⁽⁷⁰⁾	DBPCRCT	86 CRSwNP, sinus surgery status not mentioned	<ul style="list-style-type: none"> • Budesonide nasal spray 100µg twice daily for 3 months • Budesonide aerosol 100µg twice daily for 3 months • Placebo for 3 months 	Symptom score (0-3, 3 symptoms) improvement weekly up to 12 weeks Polyp score (0-3) reduction at 4, 8, 12 weeks Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> • BUD spray and aerosol were not different in symptom improvement and polyp size reduction • Few side effects of BUD spray and aerosol were reported without difference between groups.

CRS, chronic rhinosinusitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCRCT, double blind placebo controlled randomised controlled trial; DBRCT, double blind randomised controlled trial; FPNS, Fluticasone Propionate Nasal spray; MLKS, Modified Lund-Kennedy Score; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; VAS, visual analogue scale.

表 6.1.5.3. CRS 患者的鼻腔糖皮质激素冲洗治疗

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Harvey 2018 ⁽⁶⁷⁾	DBPCRCT	44 CRS (77% CRSwNP), postoperative (35 analyzed)	<ul style="list-style-type: none"> Mometasone irrigation 2000µg in 240ml saline and placebo spray for 52 weeks (n=15) Mometasone spray 2000µg and placebo irrigation 240ml for 52 weeks (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of life (SNOT-22 (0-110) at 52 weeks) Symptoms (VAS (0-100) at 52 weeks) Endoscopy score (MLKS (0-100) at 52 weeks) CT score (LM score (0-24) at 52 weeks) Adverse event 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-22 changes at 12 months are not different between mometasone irrigation and spray Total VAS scores at 12 months significantly favoured mometasone irrigation over spray Endoscopy scores at 12 months significantly favoured mometasone irrigation over spray CT scores at 12 months significantly favoured mometasone irrigation over spray No treatment-related adverse event was observed.
Tait 2018 ⁽⁸¹⁾	DBPCRCT	74 CRS (25%CRSwNP), with 28% history of prior ESS (61 finally analysed)	<ul style="list-style-type: none"> Budesonide irrigation 1000µg once daily in 240ml bottle for 4 weeks (n=29) Saline irrigation with placebo (lactose) for 4 weeks (n=32) 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of life (SNOT-22 (0-110) at 4 weeks) Symptoms (Likert scale of improvement 1-7, scale at 4 weeks) Endoscopy score (LKES (0-20) at 4 weeks) Adverse event 	<ul style="list-style-type: none"> The SNOT-22 scores at 4 weeks were not different between 2 groups Symptoms at 4 weeks were not different LKES change at 4 weeks was not different There were no related adverse events.
Rawal 2015 ⁽⁸²⁾	SBPCRCT	50 CRSwNP, with 100% postoperative (42 finally analysed)	<ul style="list-style-type: none"> Budesonide irrigation 500µg in 240ml bottle. 60ml/nostril twice daily for 24 weeks (n=24) Saline irrigation alone for 24 weeks (n=18) 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of life (SNOT-22 (0-110), RSOM-31 (0-155), RSDI (0-120) at 2 weeks, 3, 6 months) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-22, RSOM31, and RSDI scores were not different between 2 arms at all 3 timepoints (2 weeks, 3, 6 months).
Rotenberg 2011 ⁽⁸³⁾	DBPCRCT	• 64 CRSwNP (Samter's triad), with 100% postoperative (basic FESS) (60 finally analysed)	<ul style="list-style-type: none"> Budesonide irrigation 60ml/ nostril 500µg twice daily (total 1000µg) for 52 weeks (n=20) Saline irrigation 60ml/nostril and budesonide spray 64µg/nostril twice daily (total 256µg) for 52 weeks (n=19) Saline irrigation alone for 52 weeks (n=21) 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of life (SNOT-21 (0-105) at 6,12 months) Endoscopy score (LKES (0-12) at 6,12 months) CT score (LM score (0-24) at 6,12 months) Ocular events (IOP at 6,12 months) HPA axis (ACTH (normal/abnormal) at 6,12 months) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-21, LKES, and LM score results of both intervention groups were not different from placebo group at both 6 and 12-month timepoints (significant level was defined at p< .0167) IOP and ACTH level were not changed at both 6 and 12-month timepoints

ACTH, Adrenocorticotropic Hormone ; CRS, chronic rhinosinusitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCRCT, double blind placebo controlled randomisedcontrolled trial; FESS, functional endoscopic sinus surgery; HPA, Hypothalamic Pituitary Adrenal ; IOP, intraocular pressure; LKES, Lund-Kennedy endoscopy scoring ; LM, Lund-Mackay; MLKS, Modified Lund-Kennedy Score; SBPCRCT, single blind placebo controlled randomised controlled trial; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; VAS, visual analogue scale; RSDI, Rhinosinusitis Disability Index; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31 .

图 6.1.5.9. 不同给药方式的鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 患者症状评分影响的森林图

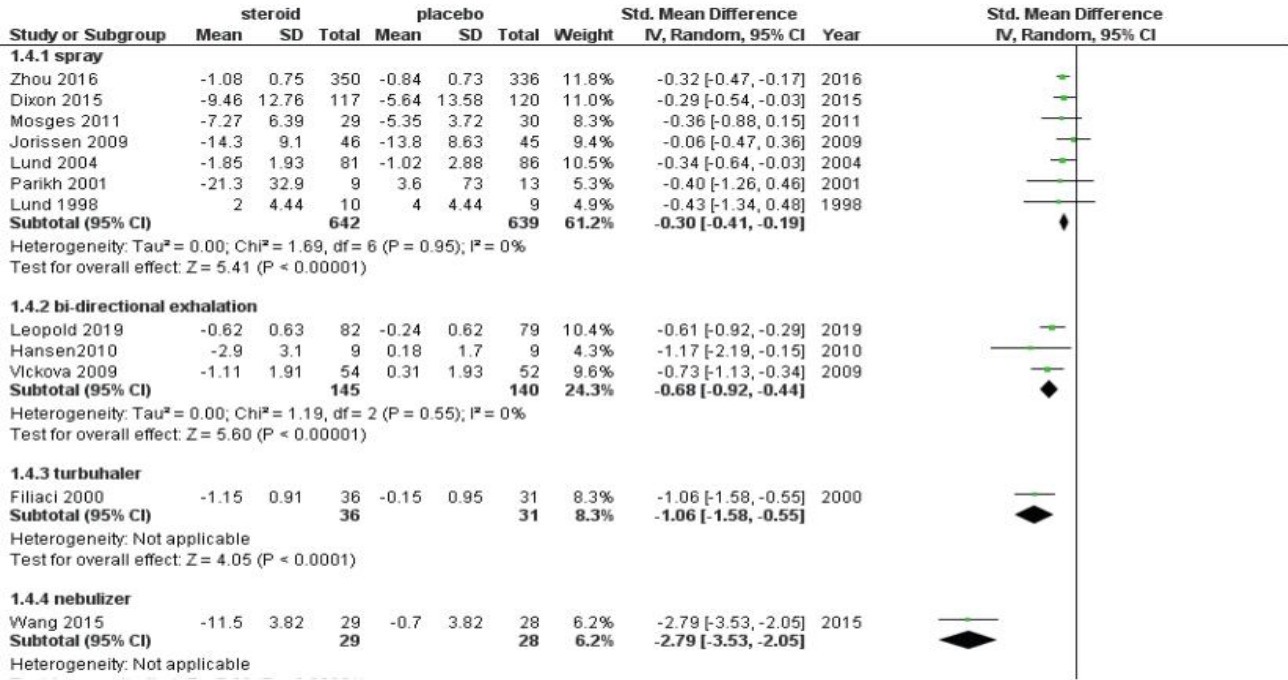
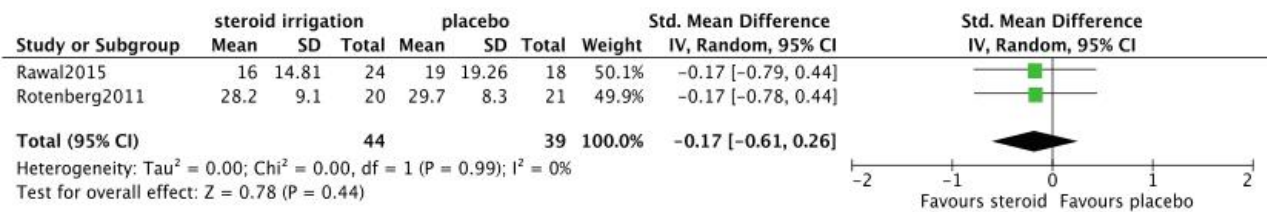


图 6.1.5.10. CRS 患者使用糖皮质激素冲洗与盐水冲洗后 6 个月的 SNOT 评分与使用安慰剂的 CRS 患者的 SNOT 评分的比较



6.1.5.6. 鼻用糖皮质激素对鼻内镜检查的影响

有六项研究使用了内镜评分评估。Lund-Kennedy 内镜评分评估 6 项内容，包括分泌物、水肿、结痂、息肉和瘢痕或粘连^{(78,90-92)(81,83)}。Jorissen 和他的课题组使用他们自己的评分系统评估窦口狭窄、息肉样改变、粘连、粘膜化、分泌物、炎症、水肿和痂皮⁽⁹³⁾。数据分析采用标准均数差法。当采用鼻内镜评分作为评估方法时，鼻用糖皮质激素与安慰剂对比，能有效降低内镜评分（SMD-0.49, 95%CI [-0.73,-0.25], p<0.01; 6 个随机对照试验, n=286; 图 6.1.5.12）。

有 25 项研究中评估了鼻息肉体积缩小的情况。Lund 和 Mackay⁽⁹⁴⁾的内镜评分标准为单侧息肉大小为 3 分制（0-2），双侧共 4 分（0-4），Rowe-Jones 在 2005 年的一项研究中采用该标准⁽⁹²⁾。Johansen 等人评估息肉大小为单侧 4 分制（0-3），双侧 0 至 6 分⁽⁷⁰⁾，（0=无息肉；1=中鼻道息肉，未达中鼻甲下缘以下；2=鼻息肉达中鼻甲下缘以下，但不达下鼻甲下缘；3=鼻息肉达低于下鼻甲下缘和/或中鼻甲内侧），有 18 项研究采用了此标准^(69-73,80,95-106)。在 3 项研究中使用 Lund 等人⁽⁷⁹⁾的 4 分制（0-3 分）（0=无鼻息肉；1=中鼻道内鼻息肉；2=中鼻道外鼻息肉；3=完全阻塞性鼻息肉）^(79,85,107)。Meltzer

等人评估鼻息肉大小使用的 5 分制（0-4 分）⁽¹⁰⁸⁾。（0=无明显鼻息肉；1=少量息肉样病变局限在中鼻道内；2=多发性鼻息肉占据中鼻道；3=鼻息肉延伸到中鼻道外，在蝶筛窝内但不完全阻塞，或两者兼而有之；4=鼻息肉完全阻塞鼻腔），Kobayashi⁽⁷⁴⁾在 2018 年有一项研究采用了这个标准。Holmberg 在 1997 年的一项研究中使用了 5 分制（0-4 分）的鼻息肉大小评分标准（0=无鼻息肉；1=不需要息肉切除术的小鼻息肉；2=不需要息肉切除术的中度鼻息肉；3=需要息肉切除术的大鼻息肉；4=需要息肉切除术的完全梗阻性鼻息肉）。有一项研究中对视觉模拟评分进行了评估⁽¹¹⁰⁾。

鼻用糖皮质激素可降低鼻息肉评分（SMD -0.87, 95% CI [-1.17, -0.57], p<0.01; 2 RCTs, n=184; 图 6.1.5.11），且对于缩小鼻息肉体积的有效率高于安慰剂（RR 0.45, 95% CI [0.36, 0.57], p<0.01; 7 RCTs, n=889; 图 6.1.5.13）。

此外，鼻内镜手术后鼻腔应用糖皮质激素对于降低鼻息肉复发明显优于安慰剂（RR 0.73, 95% CI [0.56, 0.94], p<0.01; 3 个随机对照试验, n=256; 图 6.1.5.14）。接受过鼻窦手术的患者息肉缩小幅度明显大于安慰剂组（RR 0.31, 95% CI [0.20, 0.49], p<0.01; 3 RCTs, n=307 比 RR 0.54, 95% CI [0.41, 0.70], p=0.04; 4 RCTs, n=582; 图 6.1.5.15）。

图 6.1.5.11. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 患者鼻内镜评分影响的森林图

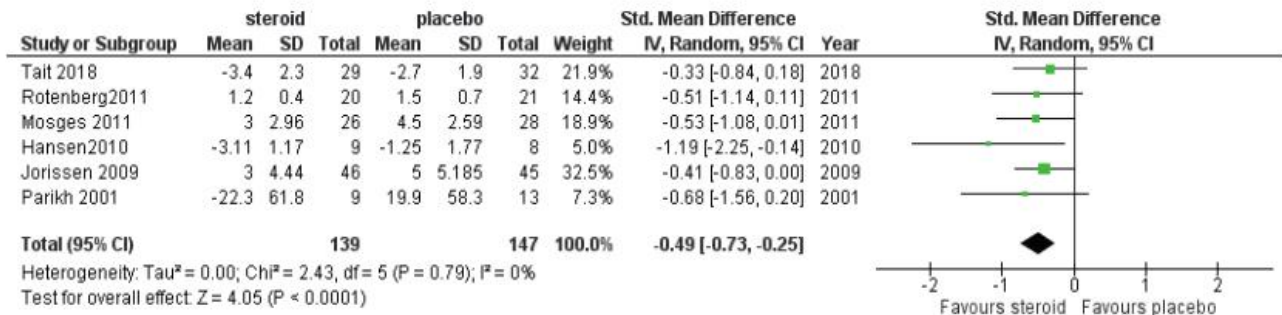


图 6.1.5.12. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRSwNP 患者鼻息肉评分影响的森林图

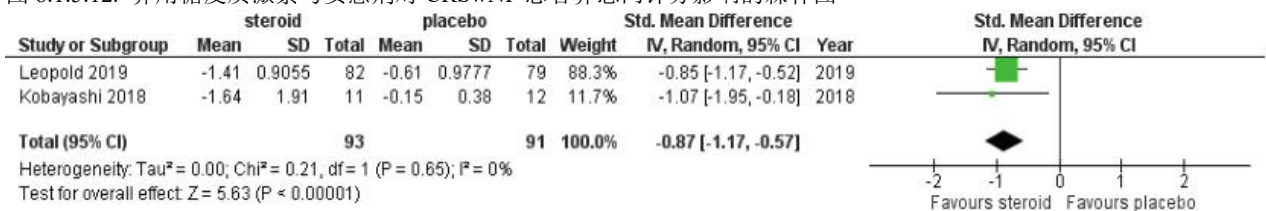


图 6.1.5.13. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对鼻息肉评分降低有效者比例影响的森林图

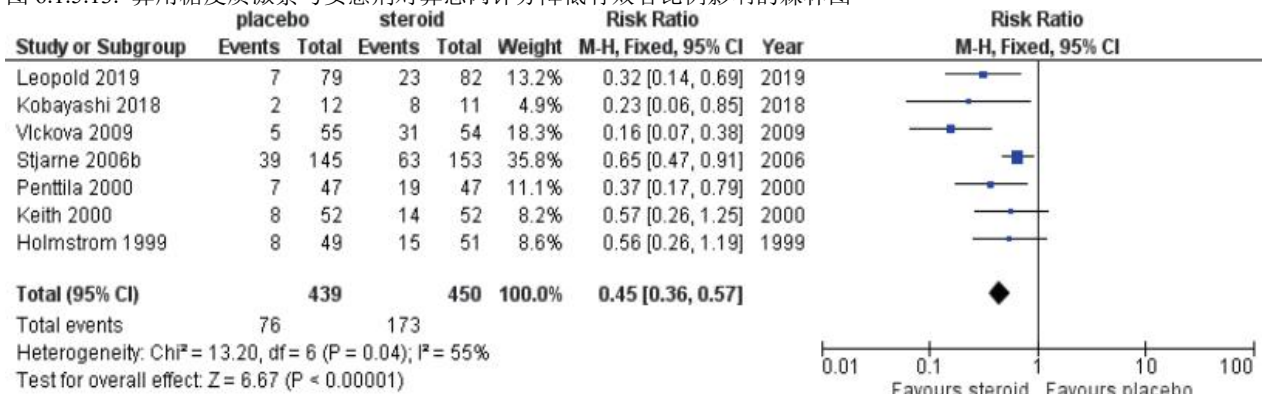


图 6.1.5.14. 鼻用糖皮质激素与安慰剂预防 CRSwNP 患者鼻窦手术后鼻息肉复发作用的森林图

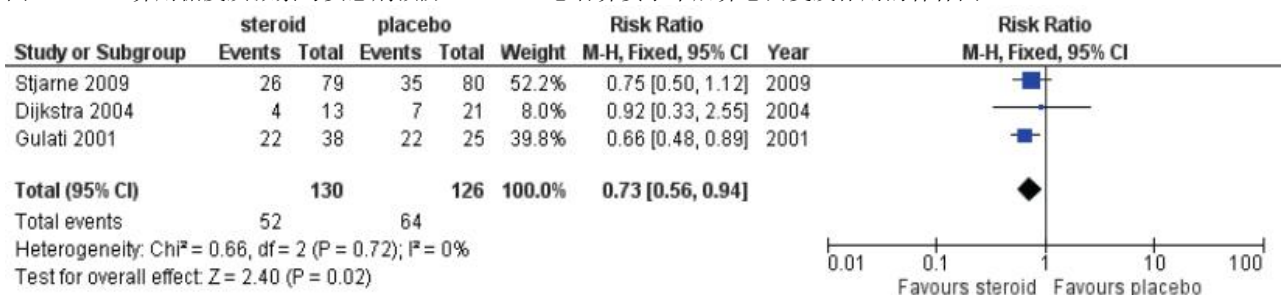
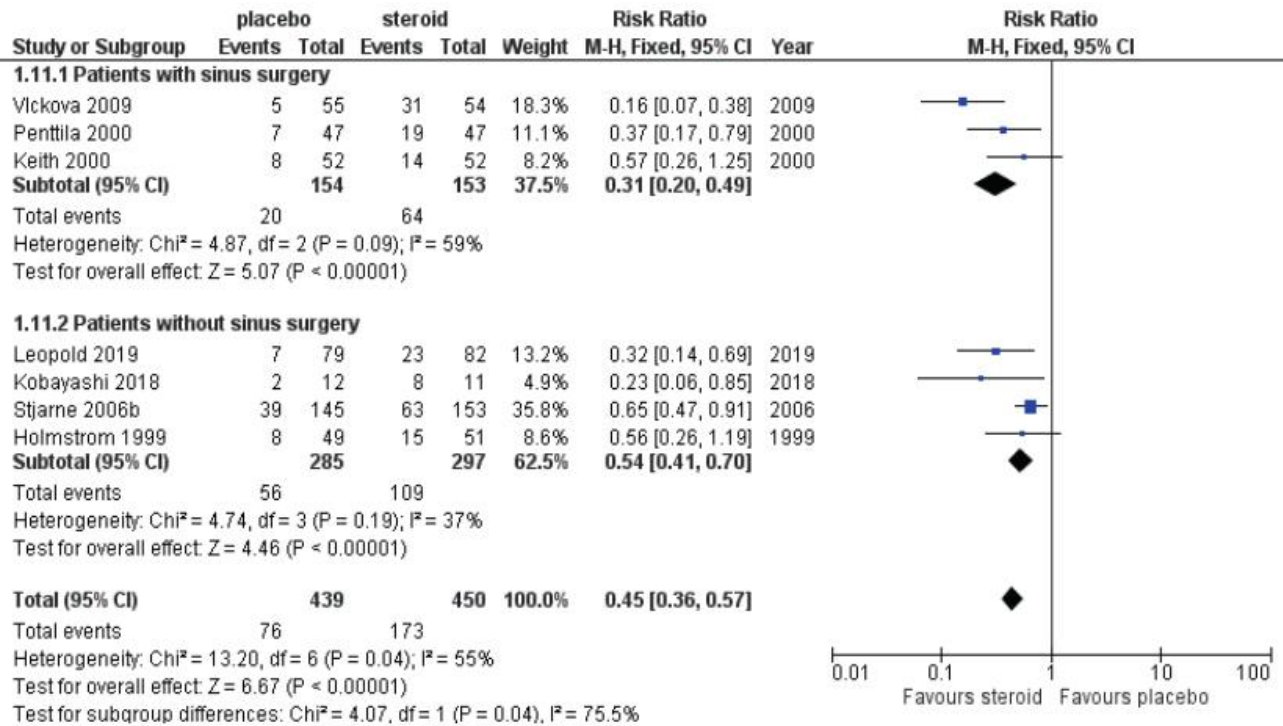


图 6.1.5.15. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对接受鼻窦手术和不接受鼻窦手术的 CRS 患者亚组中鼻息肉评分降低的患者比例的影响的森林图

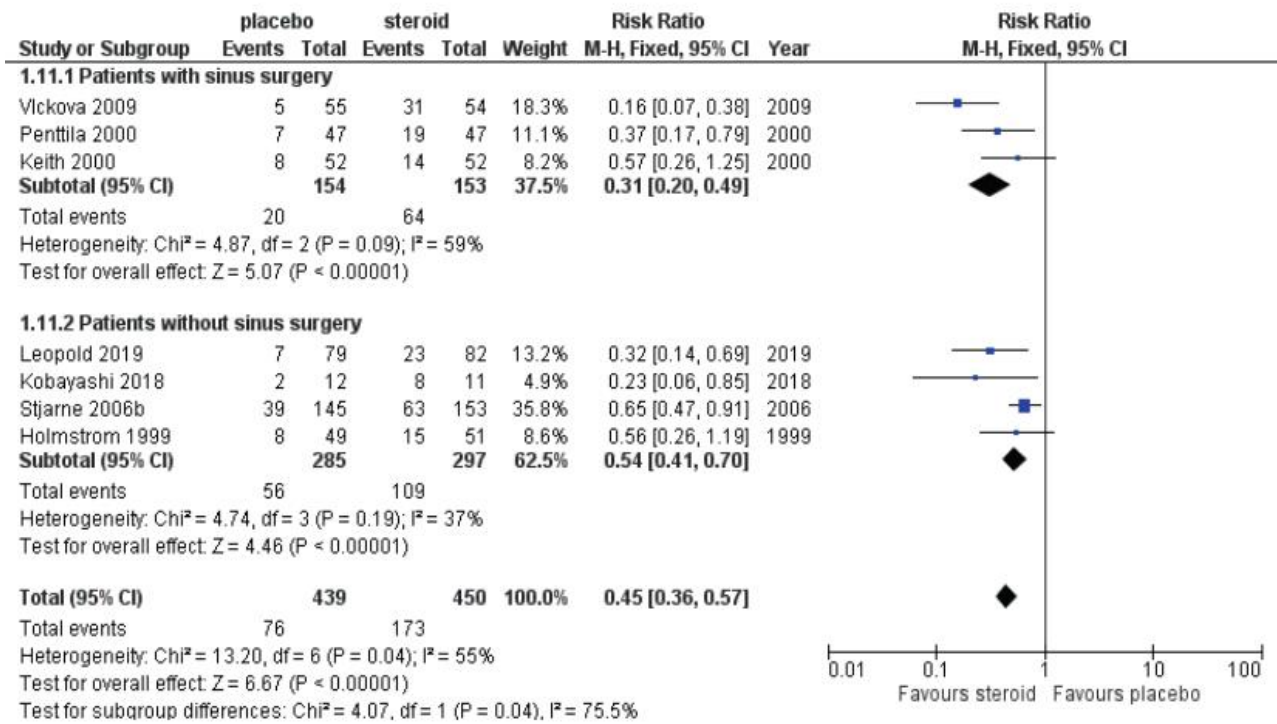


6.1.5.7. 鼻用糖皮质激素的不良反应

在这篇综述中纳入的 42 项双盲随机对照研究（43 篇文章）中，有 26 项研究评估了鼻用糖皮质激素与安慰剂相比的不良事件^(67,69,70,72,73,79-81,83,85,90,93,95,96,98,100-105,109,111-114)。所有研究都发现鼻腔糖皮质激素的耐受性和安全性很好。暂无与药物相关的主要不良事件报道。（如果有）少数不良事件都是轻到中等的严重程度。在这 26 项研究中，有 18 项研究表明，鼻用糖皮质激素引起的不良事件（包括鼻出血）与安慰剂没有明显差异^(69,70,79,80,85,90,93,95,96,101-105,111-114)。5 项研究认为，与安慰剂组相比，鼻用糖皮质激素组有更多患者出现鼻出血

^(72,73,98,100,109)。汇总数据进行 meta 分析发现，与安慰剂相比，鼻用糖皮质激素会导致鼻出血风险增加（RR 3.49, 95% CI [2.42, 5.05]; 16 RCTs, n=2021; Figure 6.1.5.16）。在一项研究中，鼻中隔溃疡在鼻腔糖皮质激素组中的发生率更高^(72,73)。在四项研究中评估了下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制情况，发现患者血清皮质醇^(72,85,100)和 24 小时尿游离皮质醇⁽¹⁰³⁾与安慰剂组无差异。两组患者均无临床肾上腺功能不全。鼻腔类固醇不会增加眼压，也不会导致白内障⁽⁷³⁾。这与一项对照试验的系统评价的结论一致，该研究还发现，鼻腔糖皮质激素不影响眼压或晶状体混浊⁽¹¹⁵⁾。鼻用糖皮质激素和安慰剂在哮喘加重⁽⁹⁵⁾和急性细菌性鼻窦炎^(95,116)中没有差异。尽管一项研究确实报道了更多的感染可能⁽¹¹⁷⁾

图 6.1.5.16. 鼻用糖皮质激素与安慰剂对 CRS 患者鼻出血比例影响的森林图



6.1.5.7. 结论

有高质量的证据表明，长期使用鼻用糖皮质激素治疗 CRS 是有效和安全的。它改善鼻部症状和提高生活质量，尽管对 SNOT-22 的影响小于最小的临床重要差异。（综合上下文认为是 smaller than）。CRSwNP 患者的症状改善程度大于（SMD -0.93,95% CI[-1.43,-0.44]）CRSsNP 患者（SMD -0.30,95% CI -0.46）。meta 分析显示不同种类鼻用糖皮质激素之间无明显差异。虽然在 meta 分析中，较高的剂量和一些不同的给药方式似乎对症状改善程度有较大的影响，但大多数情况下缺少直接对比。对于 CRS 伴有鼻息肉的患者，鼻用糖皮质激素可以缩小鼻息肉的大小。鼻内镜手术后使用鼻用糖皮质激素可防止息肉复发。鼻用糖皮质激素的耐受性良好。报告的大多数不良事件的严重程度都是轻度到中度。鼻用糖皮质激素不会影响眼压或引起晶状体混浊。EPOS2020 指导委员会建议慢性鼻-鼻窦炎患者使用鼻用糖皮质激素。基于更高剂量或不同给药方法的证据质量较低且缺乏直接对比，指导委员会不建议使用更高剂量的激素或特定的给药方法。

6.1.6. 糖皮质激素缓释支架

6.1.6.1. 鼻内镜鼻窦手术后放置糖皮质激素缓释支架的证据总结

激素缓释支架、扩张器和敷料可以改善局部药物传送效率，随后可行鼻内镜鼻窦手术，或于术后在诊室放入病人术

腔中。手术后立即放置的问题将在第 6.2.7.4 章中讨论。

6.1.6.2. 诊室中使用糖皮质激素缓释支架，证据摘要

除了术后研究，两项研究还评估了在鼻窦术后复发性息肉患者的筛窦中置入含有 1350μg 糠酸莫米松（MF）的糖皮质激素缓释支架 90 天后的疗效^(118,119)，这和 HAN 的随访时间一致⁽¹²⁰⁾。治疗组和安慰剂组每天使用 200 微克糠酸莫米松鼻喷雾剂（表 6.1.6.1）。

这两项研究的一些参数可以结合起来：鼻塞/充血评分（0-3）从基线到第 90 天的变化，这些症状在就诊前 7 天进行评估，显示平均差为 0.28（95% CI 0.09,0.48）。这两项研究共计有 366 名参与者（I²=43%），分数越低越好，表明接受糖皮质激素缓释支架治疗的患者的鼻塞/充血症状比安慰剂组轻（图 6.1.6.1）。

双侧息肉分级从基线到第 90 天的变化（0-8/0-4）显示标准化偏差为 0.40（95% CI [0.19,0.61]）。此两项研究共计 392 名参与者（I²=0%），分数越低越好，研究表明接受糖皮质激素缓释支架治疗的患者的疾病严重程度较安慰剂组轻（图 6.1.6.2）。

在第 90 天接受鼻窦手术的患者显示 OR 为 0.37（95%CI 0.23, 0.61）；此两项研究共计 398 名参与者（I²=0%），表明接受糖皮质激素缓释支架治疗的患者需要鼻窦手术的可能性比安慰剂组低（图 6.1.6.3）。

在一项研究中⁽¹¹⁸⁾还评估了嗅觉（0-5 级）和面部疼痛（0-5 级），与安慰剂相比，接受糖皮质激素缓释支架植入术的患者的嗅觉 MD 为 -0.46（95%CI -0.85; -0.06）症状有显著改善。面部疼痛评分没有发现差异。

图 6.1.6.1. 糖皮质激素缓释支架与安慰剂对 CRS 患者从基线到第 90 天鼻塞/充血评分变化的影响的森林图

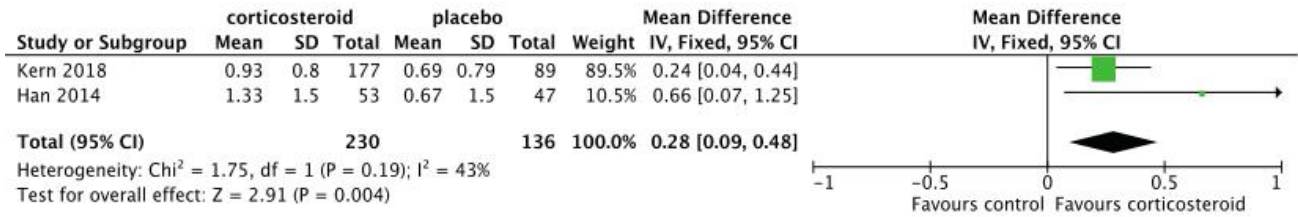


图 6.1.6.2. 糖皮质激素缓释支架与安慰剂对 CRS 患者从基线到第 90 天双侧鼻息肉评分(NPS)变化影响的森林图

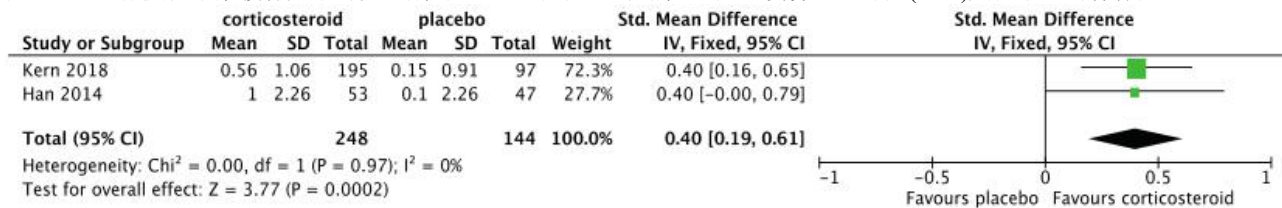


图 6.1.6.3. 第 90 天糖皮质激素缓释支架与安慰剂对鼻窦手术适应症减少的影响的森林图(%)

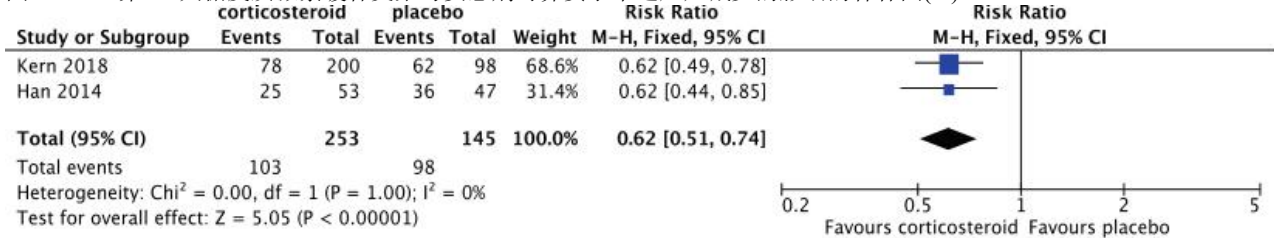


表 6.1.6.1. 糖皮质激素缓释支架用于门诊治疗 CRS 患者

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Kern 2018 ⁽¹¹⁸⁾	DBRPCT	301 CRSwNP patients	<ul style="list-style-type: none"> Bioabsorbable drug-eluting stent releasing 1350µg of mometasone furoate over approximately 90 days for 60 days and 200µg mometasone furoate nasal spray once daily (n=201) Bioabsorbable drug-eluting placebo stent and 1350µg mometasone furoate nasal spray once daily (n=100) 	<ul style="list-style-type: none"> Change from baseline to day 30 and day 90 in nasal obstruction/congestion score (0-3) Change from baseline to day 90 in bilateral polyp grade (0-8), as determined by independent, blinded panel Patients indicated for sinus surgery at day 90 (%) Change from baseline to day 90 of ethmoid sinus obstruction (0-100) by independent, blinded panel Change from baseline to day 90 in sense of smell (0-5) and facial pain (0-5) Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> All outcomes significant better in the mometasone furoate stent group than the placebo stent group but facial pain. No difference in adverse events.
Forwith 2016 ⁽¹²⁰⁾	DBRPCT (Follow-up of Han 2014 ⁽¹¹⁹⁾)	100 CRSwNP patients	<ul style="list-style-type: none"> Bioabsorbable drug-eluting stents releasing 370µg of mometasone furoate over approximately 30 days (n=53) Placebo stents (n=47) 	<ul style="list-style-type: none"> Change from baseline to day obstruction/congestion score (0-3) (subset of patients) at 6 months Change from baseline in bilateral polyp grade (0-4) at 6 months Patients indicated for sinus surgery at 6 months (%) Change from baseline of 	At 6 months, treated patients compared to placebo patients had: <ul style="list-style-type: none"> Significant reduction in ethmoid sinus obstruction (p < 0.001) and bilateral polyp grade (p = 0.018) Significantly smaller change of sinus

				ethmoid sinus obstruction (0-100) at 6 months • Adverse events	surgery
Han 2014 ⁽¹¹⁹⁾	DBRPCT	100 CRSwNP patients	<ul style="list-style-type: none"> Bioabsorbable drug-eluting stents releasing 1350µg of mometasone furoate over approximately 90 days for 60 days and 200µg mometasone furoate nasal spray once daily (n=53) Bioabsorbable drug-eluting placebo stent and 1350µg mometasone furoate nasal spray once daily (n=47) 	<ul style="list-style-type: none"> Change from baseline to day obstruction/congestion score (0-3) (subset of patients) at day 7, 14, 30,45,60, and 90 Change from baseline in bilateral polyp grade (0-4) at day 7, 14, 30,45,60, and 90 Patients indicated for sinus surgery an inter-vention at day 90 (%) Change from baseline of ethmoid sinus obstruction (0-100) at day 7, 14, 30,45,60 and 90 Adverse events Ocular safety 	<ul style="list-style-type: none"> Significant reduction in obstruction/、congestion (day 30 and 90), polyps grade, ethmoid sinus obstruction No significant differences in adverse events or ocular safety

CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBRPCT, double blind randomised placebo controlled trial.

6.1.6.3. 糖皮质激素缓释支架的安全性

大多数安全性研究都是在手术后直接进行的，完整的安全性数据将在第 6.2.7.3 章中讨论。没有研究显示该植入支架对眼睛安全有影响^(119,121,122)。局部（与药物相关的）不良事件较少，且局部使用糖皮质激素组的不良事件报告频率不高于安慰剂组。

6.1.6.4. 结论

在鼻窦手术后复发性息肉病患者的筛窦内放置糖皮质

激素缓释支架对鼻塞有明显的改善，虽然其改善数值很小（0.3，在 0-3 范围内），但显著减少了手术的必要性[优势比（OR）0.34]，同时也降低了鼻息肉评分。根据中等到高质量的证据，指导小组认为在筛窦内使用糖皮质激素缓释支架是一种选择。需要更大规模的研究，包括长期安全性的数据。

6.1.7. 全身性糖皮质激素短程治疗

短程使用全身性糖皮质激素，加或不加局部糖皮质激素治疗，均可显著降低 CRSwNP 患者的总症状评分和鼻息肉评分。

图 6.1.7.1. 短程全身糖皮质激素治疗与安慰剂对 CRS 患者开始治疗 2-3 周后总症状评分影响的森林图。在第 90 天(%)。

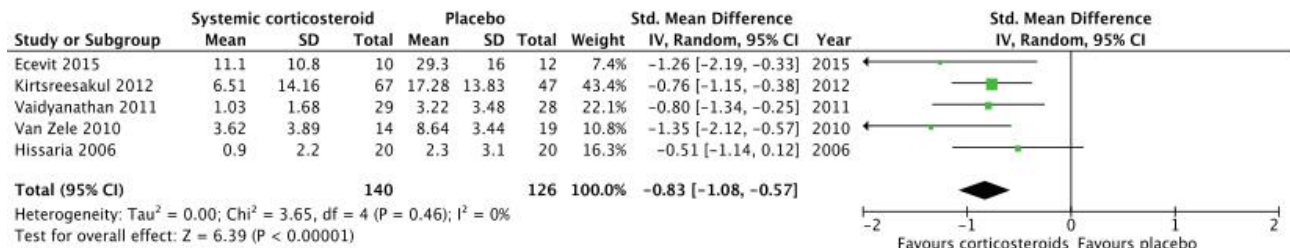


图 6.1.7.2. 全身糖皮质激素短程治疗与安慰剂治疗 10-12 周后对 CRS 患者总症状评分影响的森林图

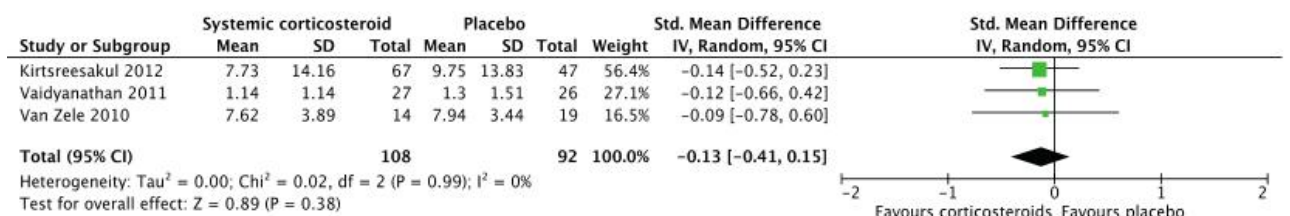


图 6.1.7.3. 全身糖皮质激素短程治疗与安慰剂治疗 2-3 周后对 CRS 患者息肉评分影响的森林图

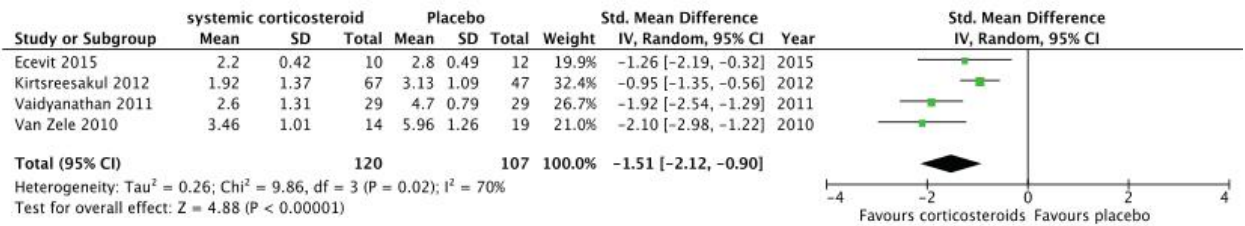


图 6.1.7.4. 全身糖皮质激素短程治疗与安慰剂治疗 10-12 周后对 CRS 患者息肉评分影响的森林图

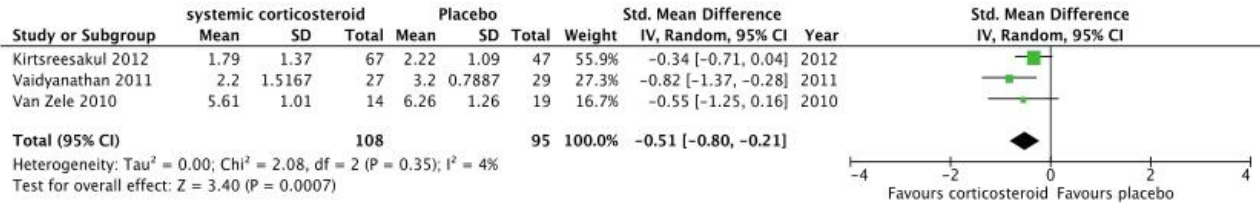


图 6.1.7.5. 短程全身糖皮质激素治疗与安慰剂对术后 2-3 个月 CRS 患者 SNOT-22 影响的森林图

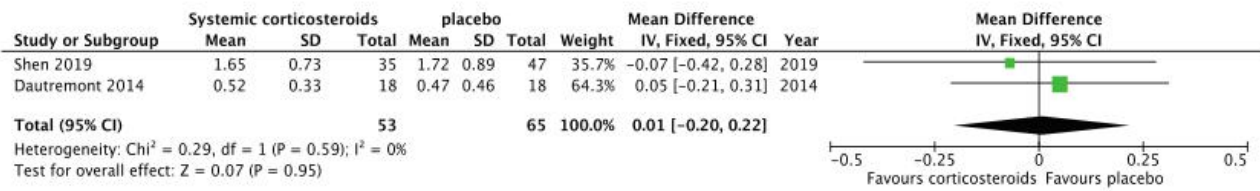


表 6.1.7.1. 短程全身糖皮质激素治疗 CRSwNP

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Shen 2019 ⁽¹²³⁾	DBPCT, postoperative	100 patients with bilateral CRSwNP postoperatively (82 included) stratified by tissue eosinophils (> 10 tissue eosinophils/HPF)	<ul style="list-style-type: none"> Oral prednisolone 15mg twice a day for 2 weeks combined with a nasal spray of 100µg of mometasone furoate once daily (n=35) Placebo twice a day for 2 weeks combined with a nasal spray of 100µg of mometasone furoate once daily (n=47) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptoms head fullness, smell, cough, nasal obstruction, headache, foul odor, facial pressure, post nasal drip, and rhinorrhoea (VAS) SNOT-22 at 1, 3 and 6 months postoperatively LKESs 2 weeks and 2, 3 and 6 months postoperatively. Safety and side effects assessment 	<ul style="list-style-type: none"> No differences in symptoms and SNOT-22 at 1, 3 and 6 months LKES: trend (0,05) at 6 months for whole group, significantly lower in prednisolone group for the high eosinophils group at 3 months and trend at 6 months (no correction for multi-testing)
Ecevit 2015 ⁽¹²⁴⁾	DBPCT	23 patients with bilateral CRSwNP	<ul style="list-style-type: none"> Prednisolone 60 mg (60 tablets) for 7 days, then reduced to 10mg taken every other day, stopping on day 17 (n=11) Placebo (6 tablets) for 7 days, then reduced to 1 tablet every other day, stopping on day 17 (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptoms (VAS) at day 15-17 Sense of smell (CCRC) butanol olfactory threshold test) day 15-17 Nasal polys score (0-6) PNIF day 15-17 Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> Significantly more improvement in the corticosteroid group compared to placebo in disease severity, smell, and PNIF No differences in adverse events

Dautremont 2014 ⁽¹²⁵⁾	DBPCT	36 CRSwNP patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone 30 mg daily for 7 days and 1 dissolvable spacer soaked with 2ml triamcinolone (40mg/ml) and high-volume budesonide irrigation once daily (1mg in 240 ml of saline (n=18)) • Placebo daily for 7 days and 1 dissolvable spacer soaked with 2ml triamcinolone (40mg/ml) and high-volume budesonide irrigation once daily (1mg in 240 ml of saline (n=18)) 	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopy (LK score) at 1 week, 3 weeks, and 2 months postoperatively. • SNOT-22 at 1 week, 3 weeks, and 2 months postoperatively. 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences in mean endoscopic scores or SNOT-22 at any of the timepoints.
Kirtsreesakul 2012 ⁽¹²⁶⁾	DBPCT 3:2 randomization	117 CRSwNP (114 included)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral prednisolone 50 mg daily for 14 days followed by mometasone furoate nasal spray (MFNS) at 200 micrograms twice daily for 10 weeks (n=67) • Placebo for 14 days followed by MFNS at 200 micrograms twice daily for 10 weeks (n=47) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disease severity (added symptom score (0-7) for blocked nose, runny nose, sneezing, nasal itching, hyposmia, postnasal drip, cough and sinonasal pain at 2, 7 and 12 weeks • Nasal polyp score (0-6) • PEFR • Adverse events 	<p>The prednisolone treated group showed compared to placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significantly greater improvements in all nasal symptoms, nasal airflow, and polyp size at 2 weeks • Significantly greater improvements in most symptoms, nasal airflow, and polyp size at 7 weeks • Significantly greater improvements in smell, nasal airflow, and polyp size at 12 weeks
Vaidyanathan 2011 ⁽¹²⁷⁾	DBPCT	60 CRSwNP (51 included)	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolone tablets, 25 mg/day for 2 weeks followed by fluticasone propionate nasal drops, 400µg twice daily, for 8 weeks then fluticasone propionate nasal spray, 200µg twice daily for a further 18 weeks (n=27) • Placebo tables for 2 weeks followed by fluticasone propionate nasal drops, 400µg twice daily, for 8 weeks then fluticasone propionate nasal spray, 200µg twice daily for a further 18 weeks (n=24) 	<ul style="list-style-type: none"> • RQLQ at 2 weeks and 6 months • total nasal symptoms score at 2 weeks and 6 months • nasal polyps score (0-6) • PNIF • Responders at 28 weeks (improvement more than MID) • Serum eosinophil-derived neurotoxin • High-sensitivity C-reactive protein levels • Overnight urinary free cortisol and corrected for creatinine • 08:00 am serum cortisol • Low-dose 1µg adrenocorticotrophic hormone-simulation test • Markers of bone 	<p>Oral corticosteroid therapy followed by topical steroid therapy compared to nasal corticosteroid alone resulted in a significant larger reduction in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • % responders at 28 wks • RQLQ at 2 wks • Total nasal symptom score at 2 wks • Nasal polyp score at 2 and 10 wks • PNIF at 2 wks

				turnover	
Van Zele 2010 ⁽⁴⁾	DBPCT	33 CRSwNP	<ul style="list-style-type: none"> • Oral methylprednisolone (32mg/day on days 1 to 5; 16mg/day on days 6 to 10; 8mg/day on days 11 to 20) (n=14) • Placebo, 20 days (n=19) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disease severity, measured by patient-assessed symptoms (anterior rhinorrhoea, nasal obstruction, post-nasal drip and loss of sense of smell) at 20 days and 12 weeks. • Nasal polyp score (0-8) • PNIF • Blood eosinophils • Serum ECP , soluble IL-5α • ECP , IL-5, IgE, MMP9 and MPO in nasal secretion • Need for rescue surgery/ nasal steroids • Adverse events 	Oral corticosteroids compared to placebo for 20 days resulted in: <ul style="list-style-type: none"> • Reduced symptoms for 4 weeks • Reduced polyp score and PNIF for 55 days
Hissaria 2006 ⁽¹²⁸⁾	DBPCT	40 CRSwNP	<ul style="list-style-type: none"> • 50mg of prednisolone once daily for 14 days (n=20) • Placebo once daily for 14 days (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptoms • RSOM-31, and nasal domain of RSOM-31 at 2 weeks • Polyp score • MRI • Responders at 2 weeks 	Significantly better results of systemic corticosteroid compared to placebo for: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms of stuffy/blocked nose, runny nose, sneezing, decreased sensation of smell, and postnasal drip showed significant improvement after treatment with corticosteroids (p<.05) as opposed to placebo • RSOM-31 and nasal domain of RSOM-31

CCCRC, The Connecticut Chemosensory Clinical Research Centre ; CRSwNP , chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial; ECP , eosinophil cationic protein; IgE, immunoglobulin E; IL-5, interleukin-5; LK, Lund-Kennedy; LKES, Lund-Kennedy Endoscopic Scores; MFNS, Mometasone furoate nasal spray; MID, Minimal important difference ; MMP9, matrix metalloproteinase 9; MPO, Myeloperoxidase ; MRI, magnetic resonance imaging; PEFR, Peak Expiratory Flow Rate ; PNIF, peak nasal inspiratory flow; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31 ; RQLQ, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire ; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; VAS, visual analogue scale.

6.1.7.1. 证据汇总

短期全身糖皮质激素（7-21 天），通常联合局部糖皮质激素使用，是 CRS 鼻息肉的一种广泛使用的治疗方法。全身糖皮质激素可降低炎症反应，并能缩小鼻息肉的体积。有趣的是，嗅黏膜的炎症减轻，通常导致嗅觉迅速改善（数天），而鼻息肉体积在视觉上没有变化。

在这项分析中，仅包括使用双盲随机对照试验设计比较短疗程全身性糖皮质激素的研究。使用了不同形式的全身性糖皮质激素（表 6.1.7.1. 比较糖皮质激素类药物），尽管大多数研究使用强的松龙。在 7 个双盲随机对照试验中，将短程

全身性糖皮质激素（有时与局部糖皮质激素联合使用）与安慰剂进行比较（表 6.1.7.2）。所有研究对象均为 CRSwNP 患者。目前暂未发现 CRSsNP 中有何使用全身性糖皮质激素的随机对照试验。5 项研究评估了口服甲泼尼龙的疗效，剂量范围为 25-60 mg，疗程为 7-20 天^(4,124,126-128)。三项研究只使用全身性糖皮质激素^(4,124,128)，两项研究在全身性疗程后使用了一种局部糖皮质激素^(126,127)。所有五项研究都在治疗开始 2-4 周后以不同形式进行了症状评分（对于 Hissaria，我们采用鼻窦炎预后量表-31（RSOM-31）），meta 分析显示口服甲泼尼龙对总症状评分有显著影响（SMD -1.51（95% CI -1.08,-1.57）；266 人；4 项研究；I²=0%）（p<0.00001）（图 6.1.7.1）。

表 6.1.7.2. 糖皮质激素的等效剂量⁽⁸⁶⁹⁻⁸⁷²⁾

等效剂量	激素药品名
1.2mg	Betamethasone 倍他米松 (长效)
1.5mg	Dexamethasone 地塞米松 (长效)
8 mg	Methylprednisolone 甲强龙 (中效)
8 mg	Triamcinolone 氟羟氢化泼尼松 (中效)
10 mg	Prednisone 强的松 (中效)
10 mg	Prednisolone 泼尼松龙 (中效)
40 mg	Hydrocortisone 氢化可的松 (短效)
50mg	Cortisone 可的松 (短效)

然而,在治疗开始后 10-12 周,差异不再显著, SMD-0.13 (95% CI -0.41,0.15); 200 人; 3 项研究; I²=0%), (p=0.38) (图 6.1.7.2)。

一项 meta 分析纳入了四项研究,对糖皮质激素治疗 2-3 周后鼻息肉评分进行评估。该研究显示,口服糖皮质激素治疗比安慰剂有显著效果 SMD -1.51 (95% CI -2.12,-0.90); 237 人; 4 项研究; I²=70%;p<0.00001) (图 6.1.7.3)。在治疗开始后 10-12 周,差异仍然显著 SMD -0.51 (95% CI -0.80,-0.21); 203 人; 3 项研究; I²=4%), (p=0.0007) (图 6.1.7.4)。

两项研究 (118 例 CRSwNP 术后患者)评估了术后全身糖皮质激素的使用情况^(123,125)。两项研究都报告了患者在手术后前 2-3 个月的 SNOT-22 水平没有显著差异 (图 6.1.7.5),沈等人的研究表示即使在手术后 6 个月 SNOT-22 水平也没有显著差异。沈等人⁽¹²³⁾发现强的松组在 3 个月时高嗜酸性粒细胞组的 Lund-Kennedy 内镜评分明显较低,在 6 个月时也有此趋势 (多项试验没有校正)。

短程全身性糖皮质激素的不良反应包括失眠、情绪改变和胃肠道改变。短期的全身性糖皮质激素治疗一般是安全的,但有报道称免疫功能正常的患者中有相关的缺血性坏死和少数致命性水痘带状疱疹病例⁽¹²⁹⁾。从文献中还不清楚全身性糖皮质激素的剂量或持续时间是否重要。在下呼吸道,虽然目前有数据表明在慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 中,短疗程治疗与长疗程同样有效⁽¹³¹⁾,但是仍无证据足以显示,在哮喘治疗方面,短疗程或低剂量方案的疗效劣于长疗程或高剂量方案,同样也无证据支持后者与更多的不良事件相关⁽¹³⁰⁾。如果长期服用或通过多次重复的短期疗程,就有可能患上骨质疏松症⁽¹³²⁾。

6.1.7.2. 结论

短程使用全身性糖皮质激素,加或不加局部糖皮质激素治疗,均可显著降低总症状评分和鼻息肉评分。虽然在治疗开始三个月后,全身性激素对鼻息肉评分的影响仍然显著,

但到那时,对症状评分不再有影响。EPOS2020 指导小组认为,对于部分或未得到控制的疾病患者,每年 1-2 个疗程的全身糖皮质激素可以作为鼻腔糖皮质激素治疗的有用补充。术后短期全身应用糖皮质激素似乎对生活质量没有影响。

6.1.8. 抗组胺药 (口服和外用)

6.1.8.1. 证据汇总

过敏在 CRSsNP 中的作用尚不清楚 (见 5.1.2)。人们很容易推测,鼻部过敏性炎症使特异性个体易患 CRS。然而,将特异性疾病作为 CRS 的危险因素的论文是相互矛盾的。

尽管缺乏明确的流行病学证据证明变态反应和 CRS 之间存在明确的因果关系,但仍有一些迹象表明,若不将变态反应作为 CRS 的一个促成因素,会降低手术干预成功的可能性⁽¹³³⁾。在一项对接受免疫治疗的过敏患者进行的现实生活回顾性研究中发现,使复发性鼻窦炎患者获益最大的是免疫治疗。在以前接受过鼻窦手术的患者中,约有一半的人认为仅靠手术并不足以完全解决反复感染的问题⁽¹³³⁾。

在德国的大型回顾性数据库中,耳鼻喉科专家和全科医生对 CRSsNP 患者开具抗组胺药的比例很低,分别为 3.5%和 2.2%,而对 CRSwNP 患者的比例略高 (分别为 5.4%和 3.1%)⁽¹³⁴⁾。

目前尚无研究评估抗组胺药对 CRSsNP 患者的疗效⁽¹³⁵⁾。

有一项研究评估了抗组胺药物对 CRSwNP 患者的疗效^(135,136)。

Haye 等人一项双盲随机对照试验中,对 45 名 CRSwNP 患者 (其中 16 人过敏)使用 20 毫克西替利嗪或安慰剂治疗 3 个月 (表 6.1.8.1)。作者报道,在所有时间点,西替利嗪减少了打喷嚏和流涕评分低于 1 的天数,从安慰剂组的 70-80% (流涕)和 80-90% (打喷嚏)到西替利嗪组的 90-100%⁽¹³⁶⁾。然而,其中有无过敏患者的数据没有单独报道。西替利嗪对鼻息肉大小没有影响⁽¹³⁶⁾。

表 6.1.8.1. 抗组胺药物在 CRS 患者治疗中的应用

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Haye 1998 ⁽¹³⁶⁾	DBPCT	45 patients with CRSwNP	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg of cetirizine for 3 months (n=23) • Placebo for 3 months (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> • Total symptom score at 4, 8 and 12 weeks • Days with a symptom score ≤1 for nasal obstruction, rhinorrhoea, sneezing at 4, 8 and 12 weeks • Polyp score at 4, 8 and 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • No difference in total symptom score • Cetirizine significantly reduced days with a score for nasal sneezing and rhinorrhoea ≤1 at all time points and nasal obstruction at week 8 • No change in polyp score

CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial.

6.1.8.1. 结论

将抗组胺药物与安慰剂进行分级比较的证据质量非常低。因为研究数量很少，证据被降级，而且最重要的疗效衡量标准没有报道。没有足够的证据来确定定期使用抗组胺药物治疗 CRS 的效果。

6.1.9. 抗白三烯类药物

6.1.9.1. 证据汇总

半胱氨酰白三烯 (CysLT) 是嗜酸性粒细胞和肥大细胞通过降解花生四烯酸合成的一类炎症介质。已知 CysLT 在鼻炎、哮喘以及可能还有 CRSwNP 的病理生理学中发挥作用，促进支气管收缩、粘液产生、水肿以及嗜酸性粒细胞和中性粒细胞的趋化。过敏性鼻炎、哮喘和 CRSwNP (CRSwNP) 中已证实 CysLTs 的过度产生和受体的上调 (5.1.2)。目前尚无 CysLT 治疗 CRSsNP 疗效的数据。

关于 CysLT 治疗 CRSwNP 的疗效的数据有限，主要数据是关于孟鲁司特的数据。在使用其他 CysLT 抑制剂如扎鲁司特、齐留通 (脂氧合酶抑制剂) 和普鲁司特的 CRSwNP 患者中，没有进行随机对照试验。

Wentzel 等人⁽¹³⁷⁾在 2013 年进行了一项系统性回顾研究，包括两个安慰剂随机对照试验，其中只有一个是双盲的^(138,139)和三个无安慰剂的随机对照试验⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾，共计 179 名 CRSwNP 患者。Mostafa 的研究是双盲的，但没有解释双盲是如何进行的，另外两项研究没有使用盲法。非安慰剂对照随机对照试验比较了术后孟鲁司特、鼻用糖皮质激素^(140,142)与口服类固醇一个疗程后联合使用孟鲁司特和鼻腔糖皮质激素与单

独使用鼻腔糖皮质激素⁽¹⁴¹⁾。他们的结论是，安慰剂随机对照试验均发现，与安慰剂相比，在 4 到 6 周的疗程中患者的症状都得到了显著的改善，局部炎症介质水平有所降低。在 meta 分析中将这两项研究结合起来是不可能的。两项小规模研究将孟鲁司特和鼻用糖皮质激素进行比较，研究显示，两种治疗方法治疗后症状评分与基线相比均有类似的改善 (表 6.1.9.1)。在 Wentzel 的回顾性研究⁽¹³⁷⁾发表后，进行了两项前瞻性随机对照试验研究，在常规治疗的基础上增加口服孟鲁司特。Suri 等人⁽¹⁴³⁾将 40 名连续收治的成人的 CRSwNP 患者随机分为两组。受试者口服强的松治疗 14 天，布地奈德鼻腔喷雾剂治疗 8 周，同时加或不加口服孟鲁司特。额外服用口服孟鲁司特的受试者报告显示，在 8 周后总体症状评分、嗅觉和打喷嚏方面在统计学上存在显著改善，并在停止治疗后的 4 周内保持不变 (表 6.1.9.2)。

VanGerven 等人⁽¹⁴⁴⁾研究了孟鲁司特作为糖皮质激素喷鼻 (INCS) 的附加治疗，并对 72 名 CRSwNP 术后患者的疗效进行了为期一年研究。他们发现两个治疗机构在总症状评分、鼻息肉评分和 LMK 评分方面没有显著差异。他们得出结论，在治疗 CRSwNP 术后患者时，不推荐将孟鲁司特与糖皮质激素喷鼻 (INCS) 联用。

EPOS2020 指导小组不建议将孟鲁司特联合鼻用糖皮质激素使用，但目前暂无评估孟鲁司特对于鼻用糖皮质激素治疗无效患者的疗效研究。

我们对这三项研究进行了 meta 分析，评估术后或全身糖皮质激素治疗 8 周后将孟鲁司特与 INCS 联用的情况。在手术⁽¹⁴⁴⁾或全身糖皮质激素治疗两周后，将孟鲁司特与鼻腔内糖皮质激素联用没有显著的额外效果^(141,143) (图 6.1.9.1)。

各种神经精神病学事件被报道为抗白三烯的不良事件；然而，这种证据的联系是相互矛盾的⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁸⁾。

图 6.1.9.1. 孟鲁司特对使用 12 周鼻用糖皮质激素 CRSwNP 患者的附加效应的森林图

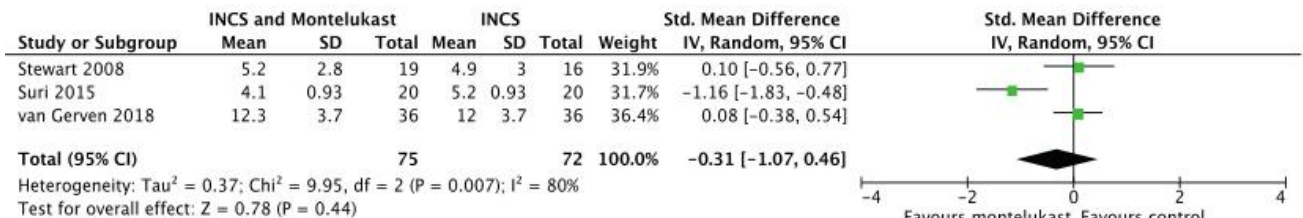


表 6.1.9.1. 孟鲁司特治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Schaper, 2011 ⁽¹³⁹⁾	SBPCT crossover	24 CRSwNP patients and asthma (12 with N-ERD)	<ul style="list-style-type: none"> Montelukast 10 mg 1dd for 6 weeks (n=24) Placebo 1dd for 4 weeks (n=24) 	<ul style="list-style-type: none"> Nasal symptoms (0-12) Nasal endoscopy Anterior rhinomanometry Olfactometry Mediators in nasal secretion and blood Lung function 	<ul style="list-style-type: none"> Total symptom score improved from 5.9 to 1.75 in montelukast group and not in placebo. No direct comparison. No data for placebo Significant reduction in oedema, hypersecretion, blockage compared to placebo at nasal endoscopy Significant improvement in nasal airflow Significant reduction in inflammatory mediators and eosinophils in nasal secretion Significant improvement in lung function

Pauli, 2007 ⁽¹³⁸⁾	DBPCT	30 CRSwNP patients	<ul style="list-style-type: none"> • Montelukast 10 mg 1dd for 4 weeks (n=20) • Placebo 1dd for 4 weeks (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> • HRQL (health related quality of life questionnaire) at 4 wks • Nasal endoscopy at 4 wks • ECP in nasal secretion at 4 wks 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant reduction in most domains of HRQL • No significant difference in nasal endoscopy score or ECP in nasal secretion
------------------------------	-------	--------------------	--	---	---

CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double-blind placebo-controlled trial; ECP, eosinophil cationic protein; HRQL, health related quality of life; N-ERD, NSAID-exacerbated respiratory disease; SBPCT, single-blind placebo-controlled trial.

表 6.1.9.2. 孟鲁司特与鼻用糖皮质激素联用治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Van Gerven 2018 ⁽¹⁴⁴⁾	RCT	72 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • CRSwNP Montelukast 10 mg 1dd together with mometasone furoate 200 µg 2 times a day for 1 year (n=36) • CRSwNP mometasone furoate 200 µg 2 times a day for 1 year (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> • T5SS (T5SS) at 3, 6 and 12 months • Nasal polyp score (NPS) at 3, 6 and 12 months • LMS at 3, 6 and 12 months • BAST 24 at 3, 6 and 12 months 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference between the treatments for any outcome measured
Suri 2015 ⁽¹⁴³⁾	RCT	40 CRSwNP	<ul style="list-style-type: none"> • Montelukast 10 mg for 8 weeks+ prednisolone 35 mg reducing by 5 mg every second day over 14 days+ budesonide nasal spray 2 metered doses to each nostril for 8 weeks (n=20) • Prednisolone 35 mg reducing by 5 mg every second day over 14 days+ budesonide nasal spray 2 metered doses to each nostril for 8 weeks (n=20) 	Total symptoms and nasal blockage, headache, facial pain, sense of smell, nasal discharge and sneezing (0-10) at 8 and 12 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Significant better effect of montelukast group for total symptoms (8 and 12 wks), headache (12 wks), sense of smell (8 and 12 wks) and sneezing (8 wks)
Stewart 2008 ⁽¹⁴¹⁾	RCT	38 CRSwNP (35 analysed)	<ul style="list-style-type: none"> • Montelukast 10 mg for 8 weeks+ prednisolone 35 mg reducing by 5 mg every second day over 14 days+ budesonide nasal spray 2 metered doses to each nostril for 8 weeks (n=20) • Prednisolone 35 mg reducing by 5 mg every second day over 14 days+ budesonide nasal spray 2 metered doses to each nostril for 8 weeks (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Total symptoms and nasal blockage, headache, facial pain, sense of smell, nasal discharge, sneezing at 8 and 12 weeks • SF36 • Significant better effect of montelukast group for facial pain (8 wks) headache (8 wks), sneezing (8 wks) 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference between the treatments for any outcome measured at 12 wks • No significant difference in SF36

6.1.9.2. 结论

GRADE 评定下比较孟鲁司特和安慰剂的证据质量很低。证据被降级，因为研究中的研究和患者数量很少，而且只有一项研究是双盲的。根据现有的证据，EPOS2020 指导小组不确定孟鲁司特在 CRS 中的潜在用途，除非患者无法耐受鼻用糖皮质激素，否则不推荐使用。此外，将孟鲁司特与鼻用糖皮质激素进行比较的证据质量较低。根据证据，指导小组不建议将孟鲁司特联合鼻用糖皮质激素使用，但目前暂无评估孟鲁司特对于鼻用糖皮质激素治疗无效患者的疗效研究。

6.1.10. 减充血剂

6.1.10.1. 证据摘要

局部使用减充血剂在理论上可通过诱导血管收缩来减轻粘膜水肿⁽¹⁴⁹⁾。然而，长时间使用会导致药物性鼻炎，并在停止使用减充血剂后出现更严重的鼻塞症状⁽¹⁵⁰⁾。

鼻部减充血剂本身对鼻息肉大小没有影响⁽¹⁵¹⁾。

已有两项随机对照试验评估局部减充血剂治疗 CRS 的效果（表 6.1.10.1）。Kirtsreesakul 等人在双盲随机对照试验中对 68 例 CRSwNP 患者应用羟甲唑啉，并评估其对于鼻用糖皮质激素治疗的附加作用以及治疗后是否出现反跳性充血。患者按 1: 1 的比例分别随机接受羟甲唑啉+糠酸莫美松鼻腔喷雾剂 (MFNS) 或安慰剂+糠酸莫美松鼻腔喷雾剂，每侧鼻腔每天喷两次，每次用药间隔 5 分钟，为期四周。所有

患者随后单独使用 MFNS 治疗，每侧鼻腔喷洒两次，每天两次，持续两周。治疗 4 周后，羟甲唑啉-MFNS 组在鼻塞、低血症、鼻吸气峰流量 (PNIF)、鼻粘膜纤毛清除时间 (NMCCT)、鼻息肉总评分 (NPS) 等方面的改善明显优于安慰剂-MFNS 组。在所有患者只接受 MFNS 治疗的两周内，两组在所有结果变量上都有持续的改善，在研究结束时，羟甲唑啉-MFNS 组在鼻塞、低血糖、NMCCT 和总 NPS 方面的改善仍然明显大于安慰剂-MFNS 组，但 PNIF 没有改善。在四周的羟甲唑

啉治疗后没有反跳性充血的证据，这一点在过敏性鼻炎的两项研究中也得到了证明。这两项研究表明，鼻腔减充血剂联合鼻用糖皮质激素治疗 2-4 周比单独使用鼻腔糖皮质激素更有效，并且没有表现出反跳性肿胀^(153,154)。

在第二次试验中，Humphreys 等人比较 47 例患者于 FESS 术后早期局部使用减充血剂羟甲唑啉与生理盐水喷雾剂间的疗效差异⁽¹⁵⁵⁾。术后第 10 天，两组患者间鼻塞、鼻漏、疼痛、嗅觉丧失、出血等 VAS 症状评分无明显差异。

表 6.1.10.1. 鼻腔减充血剂治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Kirtsreesakul, 2016 ⁽¹⁵²⁾	DBPCRCT	68 CRSwNP patients	<ul style="list-style-type: none"> Oxymetazoline plus MFNS 2 sprays per nostril twice daily, with an interval of 5 minutes between each medication for 4 weeks followed by 2 weeks of MFNS only (n=34) Placebo plus MFNS, 2 sprays per nostril twice daily, with an interval of 5 minutes between each medication for 4 weeks followed by 2 weeks of MFNS only (n=34) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptoms, Nasal patency Nasal polyp size NMCCT was evaluated at 4 and 6 weeks Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> Combination of oxymetazoline plus MFNS significantly more effective than MFNS alone on: <ul style="list-style-type: none"> Symptoms of nasal blockage and smell at 4 and 6 wks Nasal patency at 4 wk Nasal polyp size at 4 and 6 wks NMCCT at 4 and 6 wks No signs of rebound swelling
Humphreys, 2009 ⁽¹⁵⁵⁾	DBPCT	47 CRS patients postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Xylometazoline hydrochloride 0.1% adult nasal spray (n=24) A physiological sterile saline aerosol (n=23) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptom scores at day 10 postoperatively 	<ul style="list-style-type: none"> No differences between the groups

DBPCRCT, double-blind placebo-controlled randomized clinical trial; MFNS, mometasone furoate nasal spray; NMCCT, nasal mucociliary clearance time.

6.1.10.2. 结论

在 CRSwNP 患者中有一项小型研究显示，羟甲唑啉联合糠酸莫米松 (MFNS) 的效果明显好于单独使用 MFNS，且不会引起反跳性肿胀⁽¹⁵²⁾。这与过敏性鼻炎的治疗效果是一致的，在过敏性鼻炎的治疗中，鼻用糖皮质激素联合减充血剂使用似乎也能防止反跳肿胀^(153,154)。

在术后早期，羟甲唑啉与生理盐水相比没有任何效果⁽¹⁵⁵⁾。这篇综述发现，鼻用减充血剂联合鼻用糖皮质激素改善 CRS 症状的可靠性水平较低。虽然在这项研究中没有显示反跳性肿胀的风险，EPOS2020 指导小组建议一般不在 CRS 患者中使用鼻腔减充血剂。在鼻子非常堵塞的情况下，可以考虑在鼻腔糖皮质激素治疗的基础上暂时增加鼻腔减充血剂。

6.1.11. 盐水

6.1.11.1. 简介

盐水冲洗鼻腔被认为是 CRS 治疗的一个重要方法。盐水鼻腔冲洗可通过机械清除粘液和结痂、提高粘液清除率、增强纤毛摆动活性、破坏和清除抗原、生物膜和炎性介质等作

用改善鼻黏膜功能，增加溶胶层的水化。此外，生理盐水可以作为载体，提供足够的容量将药物输送到鼻窦。然而，对于最好的冲洗方法和盐水溶液的浓度，以及冲洗时的体积（低或高）、压力（低或高）、频率、设备和头部位置，几乎没有一致意见。

这项系统性回顾纳入了 33 项随机对照试验研究（14 项在 FESS 术后阶段），评估鼻腔生理盐水冲洗/喷洒对成人 CRS 临床结局的影响（表 6.1.1.1.-6.1.11.10）。这些研究在设计、持续时间和结果测量方面有很大的不同。20 项研究报告了一定形式的盐水冲洗具有积极效果⁽¹⁵⁶⁻¹⁷⁵⁾。

有 8 项研究表明盐水冲洗没有效果^(158,176-182)，在 5 项研究中，没有提到与基线相比的效果⁽¹⁸³⁻¹⁸⁷⁾。

六项研究对比了盐水冲洗鼻腔和非冲洗鼻腔的治疗方式的疗效（表 6.1.11.1）。这些研究不能合并到 meta 分析中。四项研究表明盐水冲洗鼻腔没有或几乎没有任何效果（例如在一个症状上）。最近两项研究^(163,165)显示等渗盐水冲洗鼻腔与不冲洗相比有显著的积极效应。报告有效和无效的研究之间的差异不明确，其潜在原因可能是由于治疗/评估的时间长短不同所致报告有效的研究的平均持续时间为 7.5 个月（3-12 个月），报告无效的研究的平均持续时间为 6 周（1-13 周）。

总而言之，评估盐水冲洗鼻腔的形式对比不用盐水冲洗鼻腔的形式不能得出一致的结论。对于患者和专业人员来说，需要更多的研究来进一步分析这个重要问题。

表 6.1.11.1. 生理盐水鼻腔冲洗与不冲洗治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Giotakis 2016 ⁽¹⁶³⁾	RCT not blinded	174 CRSwNP patients (158 evaluated), postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • 250ml of 1,175% Emser Salt® solution (EmsSalt) (n=59) twice daily for one year • 250ml of isosmotic mineral salt mixture (IsoMix) (n=58) twice daily for one year • No irrigation (n=57) for one year All patients were allowed to use budesonide nasal spray in limited doses in the first 6 months and corticoid and antibiotic nasal ointment in the first 14 days.	At 3, 6, 9 and 12 months: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptoms • RQLQ • Missed work days • Postoperative condition of the mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly better results in nasal symptoms and RQLQ between irrigation and no irrigation • No significant difference in missed work days and mucosa • No significant differences between Emser Salt and the isosmotic mineral salt mixture
Nikakhlagh 2016 ⁽¹⁶⁵⁾	RCT not blinded	185 CRS patients	After 3 weeks of antibiotics patients received: <ul style="list-style-type: none"> • Hypertonic lavage (volume and frequency unclear) for 3 months • Isotonic lavage for 3 months • Hypertonic lavage for 3 months • No lavage for 3 months 	After 3 months: <ul style="list-style-type: none"> • Percentage of patients with symptoms of headache, discharge from nose and throat, nasal obstruction, coughing, olfaction, feeling of fullness in the face 	<ul style="list-style-type: none"> • Isotonic was more effective than hypertonic, hypotonic and no lavage
Jiang 2014 ⁽¹⁷⁹⁾	RCT, no blinding, postoperative	185 patients undergoing FESS (110 evaluated)	EAW for nasal irrigation daily for 2 months starting 1 months after FESS (n=36) Neutral NS daily for 2 months starting 1 months after FESS (n=35) No nasal irrigation after surgery (n=39)	Two months after FESS: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-20 • Mean MCA2 • Smell threshold • UPSIT-TC • Saccharine transit time • Endoscopic score 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences in postoperative SNOT-20 scores, mean MCA2, smell threshold, UPSIT-TC scores, saccharine transit time, and endoscopic scores among the three groups.
Freeman, 2008 ⁽¹⁵⁸⁾	Within-subject, single-blinded RCT postoperatively	22 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • 2ml isotonic saline via a mucosal atomisation device one side of the nose, three times per day for 6 weeks • No saline other side of the nose 	At 3 weeks and 3 months: <ul style="list-style-type: none"> • Adhesions, discharge, polyps, crusting, oedema (0-3) at endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant positive effect of saline atomisation on discharge, no other differences
Liang 2008 ⁽¹⁷⁵⁾	RCT, no blinding, postoperative	77 patients undergoing FESS	<ul style="list-style-type: none"> • Pulsatile nasal irrigation for 3 months • No treatment 	At 2 weeks and 1, 2 and 3 months postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • Symptom score • Endoscopy score 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant effect of nasal irrigation for the whole group • Significant positive effect of nasal irrigation in patients with mild CRS but not with severe CRS (based on CT scan > LM >12)
Pinto 2006 ⁽¹⁷⁸⁾	Postoperative, RCT, double	60 patients with histories	<ul style="list-style-type: none"> • NS (n=20) four times per day, two 	For 5 days: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms (nasal 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly more nasal discharge in hypertonic

	blinded for sprays	of frequent sinusitis after FESS	puffs on each side, for the first 5 postoperative days. • Buffered HS (n=20) 4 times per day, 2 puffs on each side, for the first 5 postoperative days. • Or no spray (n=20)	obstruction/congestion, nasal discharge/postnasal drip, pain/pressure, headache, and trouble sleeping/insomnia) (0-4) • Pain medication	saline group compared to the other groups • No other significant differences
Heatley 2001 ⁽¹⁷⁷⁾	RCT, no blinding	150 CRS patients (128 completed the study)	• Nasal irrigation with bulb syringe with hypertonic saline for 2 weeks • Nasal irrigation with nasal irrigation pot with hypertonic saline for 2 weeks • Reflexology massage for 2 weeks	• RSOM-31 at 2 weeks • SF-36 at 2 weeks • Use of medication at 2 weeks	• No significant differences between the groups

CRS, chronic rhinosinusitis; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; CT, computed tomography; EAW, electrolyzed acid water; FESS, functional endoscopic sinus surgery; HS, hypertonic saline; LM, Lund-Mackay; NS, normal saline; RCT, randomised controlled trial; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31; SF-36, Short Form 36.

6.1.11.2. 最佳方法是什么？

两项研究评估了不同的盐水使用方法。一项前瞻性的交叉研究评估了三种冲洗鼻腔方法（鼻腔喷雾、RinoFlow雾化和头跪地式鼻腔冲洗）将盐水冲洗到鼻腔和鼻窦方面的有效性⁽¹⁸⁸⁾。结果表明，鼻腔冲洗能更有效地达到上颌窦和额隐窝，但在 FESS 术后患者和健康人中，所有方法都能到达鼻腔的前、后部。喷鼻和鼻腔雾化无法达到对照组受试者的任何鼻窦或额隐窝。然而，这对症状的影响没有评估。

一项针对 86 名 CRS 患者的研究，比较了洗鼻和喷鼻两种方式，时长为一个月，发现两种给药方式间的 SNOT-22

评分、鼻和鼻 18 窦症状评分（NSS）或鼻窦内镜围手术期（POSE）评分没有差异⁽¹⁶²⁾。尽管研究显示两组患者均有显著改善，但使用挤压瓶洗鼻和生理盐水洗鼻治疗的患者之间并无差异（表 6.1.11.2）。Salib 等人也证明了这一点。他对比了功能性内镜鼻窦手术后使用低容量高压鼻腔喷雾和高容量低压生理盐水系统，发现 SNOT-22 没有差异，高容量低压系统的 LK 评分仅在一个时间点较高⁽¹⁸⁹⁾。由于数据不足，这些研究结果不能纳入到 meta 分析中。

综上所述，虽然鼻腔冲洗已被证明能更有效地将冲洗液输送到鼻窦，但没有研究表明鼻腔冲洗能更有效地减轻 CRS 的症状和体征。

用等渗盐水或乳酸林格氏液进行鼻腔冲洗对 CRS 患者有效。

表 6.1.11.2. CRS 患者中不同的鼻腔冲洗方法

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Macdonald 2015 ⁽¹⁶²⁾	Single blind RCT postoperative	86 CRS patients (55 CRSwNP) directly postoperatively	• Saline squeeze bottle (n=43) for 1 month • Saline nasal spray (n=43) for 1 month	• SNOT-22 • POSE • Nasal and sinus symptom scale (0-15)	• Significant improvement in both groups for SNOT-22, POSE, NSS • No difference between treatment groups
Salib 2013 ⁽¹⁸⁹⁾	Single blind RCT postoperative	31 CRS patients directly postoperatively (24 evaluated) (17 CRSwNP)	• Sterimar TM Isotonic two sprays three times daily in one nostril for a period of 12 weeks after surgery (n=24). • Sinus Rinse TM 120ml three times daily in one nostril for a period of 12 weeks after surgery. All patients received 1-week course of antibiotics, topical nasal steroids, and a 10-day course of oral steroids in patients with nasal polyposis.	At 2, 4 and 12 weeks following surgery: • SNOT-22 • LK score	At 2, 4 and 12 weeks: • No difference in SNOT-22 at any timepoint • Statistical difference for LK score at 4 weeks and trend at 2 weeks

CRS, Chronic Rhinosinusitis; Single blind RCT, Single Blind Randomised Controlled Trial; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; POSE, Perioperative Sinus Endoscopy score; NSS, Nasal and Sinus Symptom scale; LK score, Lund-Kennedy score;

表 6.1.11.3. 高渗与等渗盐水冲洗治疗 CRS 的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Giotakis 2016 ⁽¹⁶³⁾	RCT not blinded	174 CRSwNP patients (158 evaluated), postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • 250ml of 1,175% Emser Salt® solution (EmsSalt) (n=59) twice daily for one year • 250ml of isosmotic mineral salt mixture (IsoMix) (n=58) twice daily for one year • No irrigation (n=57) • All patients were allowed to use budesonide nasal spray in limited doses in the first 6 months and corticoid and antibiotic nasal ointment in the first 14 days. 	At 3,6,9 and 12 months: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptoms • RQLQ • Missed work days • Postoperative condition of the mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly better results in nasal symptoms and RQLQ between irrigation and no irrigation • No significant difference in missed work days and mucosa • No significant differences between Emser Salt and the isosmotic mineral salt mixture
Giotakis 2016 ⁽¹⁶³⁾	RCT not blinded	174 CRSwNP patients (158 evaluated), postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • 250ml of 1,175% Emser Salt® solution (EmsSalt) (n=59) twice daily for one year • 250ml of isosmotic mineral salt mixture (IsoMix) (n=58) twice daily for one year • No irrigation (n=57) • All patients were allowed to use budesonide nasal spray in limited doses in the first 6 months and corti-coid and antibiotic nasal ointment in the first 14 days. 	At 3,6,9 and 12 months: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptoms • RQLQ • Missed work days • Postoperative condition of the mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly better results in nasal symptoms and RQLQ between irrigation and no irrigation • No significant difference in missed work days and mucosa • No significant differences between Emser Salt and the isosmotic mineral salt mixture
Nikakhlagh 2016 ⁽¹⁶⁵⁾	RCT not blinded	185 CRS patients	After 3 weeks of antibiotics patients received: <ul style="list-style-type: none"> • Hypertonic lavage (volume and frequency unclear) for 3 months • Isotonic lavage for 3 months • Hyptonic lavage for 3 months • No lavage for 3 months 	After 3 months: <ul style="list-style-type: none"> • Percentage of patient with symptoms of head-ache, discharge from nose and throat, nasal obstruction, coughing, olfaction, feeling of fullness in the face 	<ul style="list-style-type: none"> • Isotonic was more effective than hypertonic, hypotonic and no lavage
Low 2014 ⁽¹⁶¹⁾	DBRCT postoperative	74 CRS patients directly postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Normal saline irrigation (n=25) for 6 wks • Lactated Ringer's irrigation (n=26) for 6 wks • Hypertonic saline nasal irrigation (n=23) for 6 wks 	After 6 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-20 • Symptom scores (VAS) • Mucociliary clearance (MCC) 	<ul style="list-style-type: none"> • All groups showed significant improvement over 6 wks for SNOT and VAS • Lactated Riner's was significantly better over 6 wks than the other two irrigations • No differences in MCC
Friedman 2012 ⁽¹⁵⁹⁾	Double blind RCT	145 CRS patients (114 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 ml hypertonic DSS solution 2dd and DSS nasal spray (n=59) for 4 wks • 20 ml hypertonic saline irrigation 2dd and nasal spray + 1dd fluticasone 50 μg (n=57) for 4 wks 	At 4 weeks <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-20 • UPSIT • Nasal endoscopy • Acoustic rhinometry 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement in SNOT-20 in both groups • No significant differences between the groups • No significant difference compared to baseline or between the groups for UPSIT, nasal endoscopy or acoustic rhinometry

Culig 2010 ⁽¹⁸⁴⁾	RCT	60 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonic nasal spray (2,12%) (Sterimar) 3-6 times daily for 2 weeks • Normal saline nasal spray (Sterimar) 3-6 times daily for 2 weeks 	After 1 and 2 wks: <ul style="list-style-type: none"> • Rhinorrhea, congestion, cough, headache and sinus region sensitivity on palpation after 1 and 2 wks 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonic nasal spray had significant better results on congestion (1 and 2 wks) and cough (at 2 wks) than normal saline
Hauptman 2007 ⁽¹⁵⁷⁾	Double blind RCT	80 patients with CRS	<ul style="list-style-type: none"> • Buffered hypertonic saline (3%) 1ml (10 puffs of 100 microliter) in the most obstructed nasal cavity once • Normal saline (3%) 1ml (10 puffs of 100 microliter) in the most obstructed nasal cavity once 	<ul style="list-style-type: none"> • Acute effect on: Symptoms of nasal stuffiness, nasal obstruction and nasal burning/irritation (0-10) • Acoustic rhinometry (Change in) MCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal saline resulted in significantly less stuffiness, nasal obstruction and burning/irritation than hypertonic saline • MCT was significantly better after normal saline but change in MCT sign. Better after hypertonic, MCA2 significantly better after normal saline
Friedman 2006 ⁽¹⁵⁶⁾	DBPCT	57 patients with CRS (42 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonic Dead sea salt (DSS) solution 2dd (n=22) for 1 month • Hypertonic saline irrigation 2dd (n=20) for 1 month 	<ul style="list-style-type: none"> • RQLQ • Total symptoms score (0-48) 	<ul style="list-style-type: none"> • RQLQ and total symptom score significantly better for DSS than hypertonic saline
Pinto 2006 ⁽¹⁷⁸⁾	Postoperative, RCT, double blinded for sprays	60 patients with histories of frequent sinusitis after FESS	<ul style="list-style-type: none"> • Normal saline (NS; n = 20) 4 times per day, two puffs on each side, for the first 5 postoperative days. • Buffered hypertonic saline (HS; n = 20) 4 times per day, two puffs on each side, for the first 5 postoperative days. • Or no spray (n = 20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptoms (nasal obstruction/congestion, nasal discharge/postnasal drip, pain/pressure, headache, and trouble sleeping/insomnia) (0-4) for 5 days • Pain medication for 5 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Significantly more nasal discharge in hypertonic saline group compared to the other groups • No other significant differences

CRS, chronic rhinosinusitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial; DBRCT, double blind randomised controlled trial; dd, daily dosage; DSS, Dead Sea Salt solution; FESS, functional endoscopic sinus surgery; HDSS, Hypertonic Dead sea salt; HS, hypertonic saline; MCA2, Minimal cross-sectional area 1; MCT, mucociliary clearance time; NS, normal saline; RCT, randomised controlled trial; RQLQ, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

6.1.11.3. 最好的洗鼻液是什么？

六项研究评估了高渗盐水和生理盐水之间的差异^(157,161,163,165,178,184)（表 6.1.11.3）。三项研究（325 名患者）发现，一般情况下，等渗盐水效果优于高渗盐水^(157,165,178)。两项研究（248 名患者）发现两者无明显差异^(161,163)，一项研究（60 名患者）显示高渗鼻喷雾对充血和咳嗽的疗效明显优于等渗盐水⁽¹⁸⁴⁾。两项研究^(156,159)研究了死海盐水与其他高渗盐水单独洗鼻⁽¹⁵⁶⁾或与丙酸氟替卡松联合应用的差异⁽¹⁵⁹⁾。研究表明，单独使用高渗盐水的效果不如其他两种疗法。

一项针对 74 名 FESS 术后 CRS 患者的研究比较了等渗盐水洗鼻（n=25）加乳酸林格氏液洗鼻（n=26）和高渗盐水

洗鼻（n=23）6 周的差异⁽¹⁶¹⁾。乳酸林格氏液洗鼻组在流鼻涕和 VAS 总症状评分的下降程度明显大于其他两组。

总而言之，研究并没有显示用高渗盐水冲洗比用等渗盐水冲洗更有效。一项术后研究表明，用乳酸林格氏液冲洗比等渗和高渗盐水冲洗更有效⁽¹⁶¹⁾。

6.1.11.4. 最适宜的温度是多少？

一项研究比较了单用室温盐水洗鼻和 40 摄氏度生理盐水洗鼻在改善粘液纤毛传输时间和鼻塞方面的效果，结果发现两者没有差异⁽¹⁶⁴⁾（表 6.1.11.4）。

表 6.1.11.4. 不同温度的鼻腔生理盐水冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Nimsakul 2018 ⁽¹⁶⁴⁾	RCT not blinded	23 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • 250ml saline at room temperature (n=9) • 250ml saline at 40o C (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> • Saccharin transit time (STT) • PNIF • Total nasal resistance measured by anterior rhinomanometry • Total nasal volume measured by acoustic rhinometry • Nasal obstruction score (0-5) • Breathe-comfort score (0-5) • Adverse events. 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement in STT in both groups • No differences between the groups • No differences in other outcomes

CRS, chronic rhinosinusitis; PNIF, peak nasal inspiratory flow; RCT, randomised controlled trial; STT, saccharin transit time.

6.1.11.5. 添加会有帮助吗？

三项研究评估了添加防腐剂/粘液溶解剂/婴儿洗发水的情况，结果显示两组之间几乎没有差异，但据报道，婴儿洗发液组的副作用明显更多，停用洗发水的患者也更多^(160,174,183)（表 6.1.11.5）。此外，已经证明在健康人身上会造成充血和可逆性嗅觉丧失⁽¹⁹⁰⁾。

6.1.11.5.1. 防腐剂/粘液溶解剂/婴儿洗发水

表 6.1.11.5. 盐水冲洗加消毒剂/粘液溶解剂/婴儿洗发液治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Yu 2016 ⁽¹⁷⁴⁾	DBPCT	43 CRS patients (39 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> • Low-concentration HOCl 30 ml twice daily using a Salicid device • Saline 30 ml twice daily using a Sham Salicid device 	At 1,2,4 and 8 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-20 • RSDI • Endoscopy (LK score) • Adverse events 	Low-concentration HOCl versus saline resulted in significantly reduced <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-20 at 2 and 4 weeks • None of the other outcomes • No treatment related adverse events
Farag 2013 ⁽¹⁶⁰⁾	Single blind RCT postoperative	40 CRS patients directly postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • 120ml Hypertonic Saline solution 3dd until 4 months postop • 120ml of 1% baby shampoo solution 3dd until 4 months postop 	<ul style="list-style-type: none"> • RSOM-31 • SNOT-22 • Olfaction with phenyl ethyl alcohol (PEA) threshold test • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant decreases in scores for both the SNOT-22 and RSOM-31 overtime for both treatments but no difference between the treatments • PEA thresholds showed improvement but no difference between the treatments • The baby-shampoo group reported significantly more side effects and had more patients stop the solution
Pigret 1996 ⁽¹⁸³⁾	Single blind RCT postoperative	20 CRSwNP patients after endoscopic endonasal ethmoidectomy	<ul style="list-style-type: none"> • Pressurized seawater (volume unclear) (n=10) 3dd • 10ml of saline plus benzododecinium (antiseptic) plus oleosorbate (mucolytic) (n=10) 3dd 	<ul style="list-style-type: none"> • Residual nasal crusts weight at 21±2 days secretions after 21±2 days • Visual analogue scale for nasal obstruction, rhinorrhoea, cacosmia and facial pain 	No significant differences although the mean residual crust weight was higher in the pressurized seawater group (1,756±688mg) than in the antiseptic/mucolytic saline group (932±414mg)

DBPCT, double blind placebo controlled trial; LK, Lund-Kennedy; PEA, phenyl ethyl alcohol; RSDI, Rhinosinusitis Disability Index; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; RCT, randomised controlled trial; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31

6.1.11.5.2. 透明质酸钠对 CRS 患者（CRSsNP 和 CRSwNP）的作用

六项意大利随机单盲或双盲随机对照试验（盲法通常描述不清）评估了添加 9 毫克透明质酸钠的生理盐水疗效^(166-168,185,186,191)。五项试验使用小容量液体雾化^(167,168,185,186,191)，

一项试验使用 250 毫升液体洗鼻。使用雾化吸入的五项研究总体上报告了积极的结果，使用添加透明质酸钠盐水冲洗的洗鼻的研究总体上没有发现显著的效果（表 6.1.11.6）。

综上所述，与盐水喷雾相比，透明质酸钠对术后症状可能产生积极影响。在一项研究中，使用添加透明质酸钠的盐水在术后进行冲洗未获得收益。

表 6.1.11.6. 生理盐水添加透明质酸钠冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Mozzanica 2019 ⁽¹⁶⁶⁾	DBPCT	56 CRSsNP patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • 250ml saline plus 9mg sodium hyaluronate twice daily for 6 weeks (n=26) • Saline twice daily for 6 weeks (n=30) 	At 3 and 6 weeks postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • NOSE • Symptoms (VAS) • LK score 	<ul style="list-style-type: none"> • No differences in SNOT-22, NOSE, symptoms and total LK score at 6 weeks • Significantly better result of NOSE score at 3 weeks in sodium hyaluronate group • Significantly better result for headache and smell alteration at three weeks in sodium hyaluronate group • Significantly reduced scar formation (3 and 6 weeks), crusting (3 weeks) and secretion (6 weeks)
Cantone 2016 ⁽¹⁹¹⁾	DBPCT	80 CRS patients (40 allergic and 40 non-allergic)	<ul style="list-style-type: none"> • 9 mg (3 mL) of high-molecular-weight sodium hyaluronate in 2 ml saline solution administered twice a day for 15 consecutive days per month for 3 consecutive months by using a nebulizer ampoule for nasal douche (n=40) • 2 ml saline solution administered twice a day for 15 consecutive days per month for 3 consecutive months by using a nebulizer ampoule for nasal douche (n=40) All patients used Mometasone fuorate nasal spray 200µg o.d. for 3 months	At 3 months: <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • SNOT-22 • Obstruction (VAS) • Nasal discharge (VAS) • LK score 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline on top of MFNS for: <ul style="list-style-type: none"> • SF36 • SNOT-22 • Obstruction (VAS) • Nasal discharge (VAS) • LK score
Cantone 2014 ⁽¹⁸⁵⁾	DBPCT	124 CRSwNP (122 evaluated) postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Intranasal nebulization of 9mg sodium hyaluronate (3mL) plus saline solution (2mL) twice daily for 30 days (n=62) • Intranasal nebulization of saline (5ml) twice daily for 30 days (n=60) 	At 30 days postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • SNOT-22 • Symptoms (VAS) • Endoscopic score 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline for: <ul style="list-style-type: none"> • SF36 • SNOT-22 • Total symptoms (VAS) • Endoscopic score
Casale, 2014 ⁽¹⁶⁷⁾	RCT (single blind?)	33 CRS patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulization of 3ml containing 9mg sodium hyaluronate nasal washes plus saline twice daily for 1 month (n=18) • Nebulization of 5mL saline 	At 2 and 4 weeks postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • CRS questionnaire • Visual analogic scale (VAS) • Nasal endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • VAS score of hyaluronate significantly lower than saline at 2 and 4 weeks • CRS score significantly lower than saline at 2 and 4 weeks • Significantly less crusts and oedema and secretions

			twice daily for 1 month (n=15)		
Gelardi 2013 ⁽¹⁸⁶⁾	RCT (single blind?)	36 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Intranasal nebulization of sodium hyaluronate 9mg in 3ml twice daily for 30 days (n=19) Intranasal nebulization saline 5ml twice daily for 30 days (n=17) 	At 30 days postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> Nasal obstruction, burning, dryness of the mucosa (VAS) Presence or absence of rhinorrhoea Mucociliary clearance time Presence of exudate at endoscopy 	Sodium hyaluronate group had compared to saline: <ul style="list-style-type: none"> Significantly faster mu-cociliary clearance Lower incidence of rhinorrhoea Less nasal obstruction A lower incidence of exudate on endoscopy Better tolerability
Macchi 2013 ⁽¹⁶⁸⁾	DBPCT	46 CRSwNP patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> Nebulization of 6ml containing 9mg sodium hyaluronate nasal washes plus saline for 15 days/mo over 3 months (n=23) Nebulization of 6mL isotonic saline for 15days/mo over 3 months (n=23) 	At 3 months postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> Prevalence of symptoms Endoscopy Cytology Biofilm 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline for: <ul style="list-style-type: none"> Nasal dyspnea (obstruction?) Normal mucosa Absence of secretion

CRS, chronic rhinosinusitis; CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial; LK, Lund-Kennedy; MFNS, Mometasone fuorate nasal spray; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation; RCT, randomised controlled trial; SF 36, Short Form 36; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; VAS, visual analogic scale.

6.1.11.5.3. 蜂蜜用于鼻腔盐水冲洗

蜂蜜是一种来自于花蜜的粘性的过饱和糖溶液，由蜜蜂、意蜂收集和加工。自古以来，蜂蜜就被用来治疗伤口。使用蜂蜜治疗的局部深度烧伤比传统的治疗方法（包括聚氨酯薄膜，石蜡纱布，索非霉素浸渍的纱布，无菌亚麻布和烧伤创面暴露在外）愈合速度更快，治疗感染后的伤口也比使用防

腐剂和纱布的要快得多⁽¹⁹²⁾。在耳鼻喉科，研究人员研究了蜂蜜和其他蜂产品（如蜂胶和蜂王浆）在口腔感染、呼吸道感染、鼻-鼻窦炎、扁桃体切除术和头颈手术中的作用⁽¹⁹³⁾。

三项研究^(169,170,176)评估了在盐水冲洗^(169,176)或喷雾⁽¹⁷⁰⁾中添加蜂蜜的情况。没有一项研究发现蜂蜜治疗组和安慰剂组之间存在任何相关差异（表 6.1.11.7）。但是在所有研究中，患者还接受了口服抗生素和/或鼻用糖皮质激素，这降低了发现明显差异的可能性。

表 6.1.11.7. 生理盐水中添加蜂蜜冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Ooi 2019 ⁽¹⁷⁶⁾	Single blind (investigator) placebo controlled trial	25 recalcitrant CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • 14 days of twice-daily 16.5% Manuka Honey + 1.3mg/mL augmented methylglyoxal sinonasal rinses • 14 days of twice-daily saline sinonasal rinses Both groups received 10 days of culture-directed antibiotic therapy	At 14 days: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • Symptom scores (VAS) • UPSIT • Endoscopy (LK score) • Microbiology • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences in SNOT-22, symptoms, UPSIT, LK score, microbiology or adverse events
Lee 2016 ⁽¹⁶⁹⁾	Single blind (investigator) placebo controlled trial	49 CRS patients (42 analysed) postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • 120ml saline containing 12mg of manuka honey twice daily for 30 days • 120ml saline twice daily for 30 days • All patients received culture-directed oral antibiotic, and/or oral steroids for up to 3 weeks, and/or high-volume topical steroid sinus irrigations (budesonide 0.5mg/2mL vial or 0.6mg/2mL capsule, 0.5 bottle to each nasal cavity twice daily) polyps or inflammation for 30 days. • The dose of budesonide was determined when the patient filled the prescription; if insurance covered it, then the vial version at the 0.5mg/2mL dose was used, and if not covered, then the capsule version at the 0.6mg/2mL dose was used. 	At 30 days: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • LK endoscopy score • Bacterial culture 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between the groups • In the subgroup not using antibiotics manuka honey significantly reduced bacteria
Hashemian 2015 ⁽¹⁷⁰⁾	DBPCT	64 CRS patients postoperatively (53 analysed)	<ul style="list-style-type: none"> • Thyme/honey nasal spray 2 puffs per nostril twice daily (n=27) • Placebo nasal spray 2 puffs per nostril twice daily (n=26) All patients received cefixime 400mg daily for 10 days postoperatively and were instructed to rinse their nasal cavity initially with saline three times daily, and then use fluticasone nasal spray (50mcg) twice daily.	At 60 days: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • CT-scan • Endoscopy score (0-8) 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between the groups

CRS, chronic rhinosinusitis; LK, Lund-Kennedy; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS, visual analogic scale.

6.1.11.5.4. 木糖醇鼻腔冲洗

木糖醇是一种存在于许多水果和蔬菜中的天然五碳糖醇，被作为甜味剂广泛用于食品工业。在过去的十年中，它作为一种天然抗菌剂受到了广泛的关注，最近又作为一种生物膜剂获得了广泛的关注，尤其是在牙周病领域。它降低了包含许多抗菌物质的人类呼吸道表面粘液中的盐浓度，使得

先天免疫系统得到改善，从而防止气道感染。而且，木糖醇可以通过破坏葡萄糖细胞壁运输和细胞内糖酵解来抑制细菌生长。

两项小型研究分析了木糖醇鼻腔冲洗治疗 CRS 患者的疗效^(180,181)。两项研究均表明，与盐水相比，木糖醇在减少 SNOT 评分和总症状视觉模拟评分量表评分（VAS）方面具有明显更好的效果。由于数据缺失，这些研究不能纳入 meta 分析中（表 6.1.11.8）。

表 6.1.11.8. 生理盐水中添加木糖醇冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Lin 2017 ⁽¹⁸⁰⁾	DBPCT	30 CRS patients (25 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> • 240 ml of water containing 12 g Xylitol once daily for 30 days (n=13) • 240 ml of saline once daily for 30 days • 3 days washout between treatments (n=12) 	At 30 days: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • VAS (symptoms) • Nasal NO • iNOS mRNA in the right maxillary sinus 	At 30 the Xylitol group had significant better result than the saline group for: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • VAS (symptoms) • Nasal NO • Induction of iNOS
Weissman 2011 ⁽¹⁸¹⁾	DBPC crossover study	20 CRS patients (15 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> • 240ml of water containing 12g Xylitol once daily for 10 days (n=20) • 240ml of saline once daily for 10 days 3 days washout between treatments (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Change in SNOT-20 versus baseline • Change in VAS (how you think your nose/sinuses are feeling overall) versus baseline 	Significant larger reduction in SNOT-20 in the xylitol group versus the saline group No differences in VAS score

CRS, chronic rhinosinusitis; DBPC, double blind placebo controlled; DBPCT, double blind placebo controlled trial; iNOS, inducible Nitric Oxide; mRNA, messenger Ribonucleic Acid; NO, nitric oxide; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; VAS, visual analogue scale.

6.1.11.5.5. 右泛醇用于鼻腔盐水冲洗

右泛醇是泛酸的类似物，可促进伤口愈合⁽¹⁹⁴⁾。它已经被证明可以改善萎缩性鼻炎患者的症状⁽¹⁹⁵⁾。两项研究评估

了右泛醇在生理盐水冲洗^(171,187)中的作用。两项研究均显示其对大多数症状和内镜检查无改善，但对粘膜纤毛清除力的改善优于安慰剂（在 Foonant 的研究中仅纳入 CRSwNP 患者）（表 6.1.11.9）。

表 6.1.11.9. 生理盐水中添加右泛醇冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Tantilipikorn 2012 ⁽¹⁷¹⁾	DBPCT	50 CRS patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Dexpanthenol nasal spray 4 times a day for 6 weeks (n=25) • Saline nasal spray 4 times a day for 6 weeks (n=25) 	<ul style="list-style-type: none"> • % of patients with symptoms at 2, 4 and 6 wks • % of patients with endoscopic abnormalities at 2, 4 and 6 wks 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucociliary clearance time at 6 wks • Majority of symptoms and signs did not show significant differences • Dexpanthenol nasal spray has superior efficacy compared with normal saline nasal spray on improvement of mucociliary clearance and smell at 6 wks and inferior effect on nasal discharge
Foonant 2008 ⁽¹⁸⁷⁾	RCT	128 CRS patients (110 evaluated) postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Dexpanthenol (5%) in sea water nasal spray 2 puffs per nostril, twice a day for 4 weeks • Saline nasal irrigation (volume unclear) twice a day for 4 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • At 1, 2, 3, 4, 6 and 12 weeks: • Total nasal symptom score • Symptoms • Nasal crusts • Mucociliary clearance (only at 4 wks) 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences in total nasal symptom score, nasal crusts (but at wk 2 less in saline group), mucociliary clearance (but for subgroup of CRSwNP)

CRS, chronic rhinosinusitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial; RCT, randomized controlled trial.

6.1.11.5.6. 木葡聚糖用于鼻腔盐水冲洗

木葡聚糖是来源于罗望子种子的天然多糖，因其“粘蛋白样”分子结构从而有粘膜粘附特性，这使木葡聚糖制剂可以作为屏障，减少细菌粘附和入侵，并保持紧密连接和细胞旁路通道，这些情况在不同的体内外研究中均有观察到⁽¹⁹⁶⁾。

有一项⁽¹⁸²⁾评估木葡聚糖鼻喷剂与生理盐水效果的研究表明，木葡聚糖鼻喷剂可显著减轻疾病的症状和体征(表 6.1.11.10)，而生理盐水却没有。但是，该研究没有进行组间比较分析。

综上所述，仅有有限的证据表明木葡聚糖鼻喷剂可能对 CRS 患者的症状和体征有积极作用[2b 级（由于研究质量较低而导致信用等级下降）]。

表 6.1.11.10. 生理盐水中添加透明质酸盐冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Mozzanica 2019 ⁽¹⁶⁶⁾	DBPCT	56 CRSsNP patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • 250ml saline plus 9mg sodium hyaluronate twice daily for 6 weeks (n=26) • Saline twice daily for 6 weeks (n=30) 	At 3 and 6 weeks postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • NOSE • Symptoms (VAS) • LK score 	<ul style="list-style-type: none"> • No differences in SNOT-22, NOSE, symptoms and total LK score at 6 weeks • Significantly better result of NOSE score at 3 weeks in sodium hyaluronate group • Significantly better result for headache and smell alteration at three weeks in sodium hyaluronate group • Significantly reduced scar formation (3 and 6 weeks), crusting (3 weeks) and secretion (6 weeks)
Cantone 2016 ⁽¹⁹¹⁾	DBPCT	80 CRS patients (40 allergic and 40 non-allergic)	<ul style="list-style-type: none"> • 9 mg (3 mL) of high-molecular-weight sodium hyaluronate in 2 ml saline solution administered twice a day for 15 consecutive days per month for 3 consecutive months by using a nebulizer ampoule for nasal douche (n=40) • 2 ml saline solution administered twice a day for 15 consecutive days per month for 3 consecutive months by using a nebulizer ampoule for nasal douche (n=40) All patients used MFNS 200µg once daily for 3 months	At 3 months: <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • SNOT-22 • Obstruction (VAS) • Nasal discharge (VAS) • LK score 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline on top of MFNS for: <ul style="list-style-type: none"> • SF36 • SNOT-22 • Obstruction (VAS) • Nasal discharge (VAS) • LK score
Cantone 2014 ⁽¹⁸⁵⁾	DBPCT	124 CRSwNP (122 evaluated) postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Intranasal nebulization of 9mg sodium hyaluronate (3mL) plus saline solution (2mL) twice daily for 30 days (n=62) • Intranasal nebulization of saline (5ml) twice daily for 30 days (n=60) 	At 30 days postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • SNOT-22 • Symptoms (VAS) • Endoscopic score 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline for: <ul style="list-style-type: none"> • SF36 • SNOT-22 • Total symptoms (VAS) • Endoscopic score
Casale, 2014 ⁽¹⁶⁷⁾	RCT (single blind?)	33 CRS patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulization of 3ml containing 9mg sodium hyaluronate 	At 2 and 4 weeks postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • CRS questionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> • VAS score of hyaluronate significantly lower than saline at 2 and 4

			nasal washes plus saline twice daily for 1 month (n=18) • Nebulization of 5mL saline twice daily for 1 month (n=15)	<ul style="list-style-type: none"> • Visual analogic scale (VAS) • Nasal endoscopy 	weeks • CRS score significantly lower than saline at 2 and 4 weeks • Significantly less crusts and oedema and secretions
Gelardi 2013 ⁽¹⁸⁶⁾	RCT (single blind?)	36 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Intranasal nebulization of sodium hyaluronate 9mg in 3ml twice daily for 30 days (n=19) • Intranasal nebulization saline 5ml twice daily for 30 days (n=17) 	At 30 days postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal obstruction, burning, dryness of the mucosa (VAS) • Presence or absence of rhinorrhoea • Mucociliary clearance time • Presence of exudate at endoscopy 	Sodium hyaluronate group had compared to saline: <ul style="list-style-type: none"> • Significantly faster mucociliary clearance • Lower incidence of rhinorrhoea • Less nasal obstruction • A lower incidence of exudate on endoscopy • Better tolerability
Macchi 2013 ⁽¹⁶⁸⁾	DBPCT	46 CRSwNP patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulization of 6ml containing 9mg sodium hyaluronate nasal washes plus saline for 15 days/mo over 3 months (n=23) • Nebulization of 6mL isotonic saline for 15days/mo over 3 months (n=23) 	At 3 months postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • Prevalence of symptoms • Endoscopy • Cytology • Biofilm 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline for: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal dyspnea (obstruction?) • Normal mucosa • Absence of secretion

CRS, chronic rhinosinusitis; CRSsNP, chronic rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, double blind placebo controlled trial; LK, Lund-Kennedy; MFNS, Mometasone fuorate nasal spray; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation; RCT, randomized controlled trial; SF-36, Short Form-36; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; VAS, visual analogue scale.

气吸入、气雾剂和鼻腔冲洗) (199) (表 6.1.11.11)。只有一项研究是双盲的⁽¹⁹⁷⁾。

6.1.11.5.7. 热水

意大利的三项研究评估了使用热水治疗的疗效，分别使用热水进行鼻腔冲洗⁽¹⁹⁷⁾、鼻腔喷雾剂⁽¹⁹⁸⁾或作为联合治疗(蒸

Ottaviano 的双盲研究表明各治疗方法之间无显著差异(根据获得数据计算)。其他两项研究表明，症状、鼻内镜检查和鼻黏膜纤毛清除力明显改善。这些研究的质量很低，很难得出结论。

表 6.1.11.11. 热水冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Ottaviano 2011 ⁽¹⁹⁷⁾	DBPCT	80 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Sulphurous, salty, bromic, iodine (SSBI) thermal water (5mL, 4 times daily for one month (n=40)) • Saline 5mL, 4 times daily for one month (n=40) 	At 1 month: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal endoscopy • Rhinomanometry 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between thermal water and saline
Salami 2010 ⁽⁸⁷³⁾	DBPCT	Eighty patients with CRS	<ul style="list-style-type: none"> • Sulphurous thermal water from The Tabiano SPA Mineral Water applied as warm inhalation (38°C, at a distance of 20 cm from the patient's face for 10 min) combined with nasal irrigations with the same water for 6 minutes for 12 days (n=40) • Placebo water 	At 12 days and 3 months: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms (VAS) • Clinical parameters of recurrence • Nasal resistance measured with anterior active rhinomanometry • Mucociliary clearance 	At 12 days and 3 months the thermal water compared to placebo significantly reduced <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms (VAS) • Clinical parameters of recurrence • Nasal resistance measured with anterior active rhinomanometry • Mucociliary clearance

			(saline made white and with Sulphur) applied as warm inhalation (38°C, at a distance of 20 cm from the patient's face for 10 min) combined with nasal irrigations with the same water for 6 minutes for 12 days (n=40)		
Passali 2008 ⁽¹⁹⁸⁾	RCT	55 CRS patients or patients with recurrent RS	<ul style="list-style-type: none"> • Thermal (salt-bromine-iodic) water nasal spray 4 times daily (n=30) for 4 weeks • Saline nasal spray (n=25) for 4 weeks 	At 4 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms of headache, rhinorrhoea, hyposmia (0-3) • Nasal endoscopy • Nasal resistance measured with anterior active rhinomanometry • Mucociliary clearance 	At 4 weeks a significant reduction in the thermal water nasal spray versus saline in: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms • Nasal endoscopy • Rhinomanometry • Mucociliary clearance
Passali 2008 ⁽¹⁹⁹⁾	RCT	120 CRS patients or patients with recurrent RS	<ul style="list-style-type: none"> • Crenotherapy treatment (vapour inhalation, aerosol and nasal douching) with thermal (salt-bromine-iodic water) water for 14 days at Salsomaggiore Thermal baths • Nasal douching and aerosol with saline twice a day for 14 days at the Rhinologic Centre of the ENT Clinic of Siena University. 	At 2 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms of nasal obstruction, rhinorrhoea, nightly awakenings • Percent of patients with hyposmia • Nasal endoscopy (congestion, secretion) • Mucociliary clearance 	At 4 weeks a significant reduction in the thermal water nasal spray versus saline in: <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms • Nasal endoscopy • Mucociliary clearance • No difference in percentage of patients with hyposmia

CRS, chronic rhinosinusitis; DBPCT, double blind placebo controlled trial; RCT, randomised controlled trial; SPA, ; VAS, visual analogue scale.

6.1.11.6. 不良反应

盐水冲洗的不良反应虽然很罕见，但包括局部刺激、耳痛、鼻出血、头痛、鼻灼热感和鼻腔引流。使用婴儿洗发水进行冲洗已被证明可造成鼻堵塞和可逆的嗅觉丧失。

6.1.11.7. 结论

有大量试验评估鼻腔冲洗的效果。但是，研究质量的参差不齐导致无法给出强力推荐。已知的数据表示：使用等渗盐水或乳酸林格氏液进行鼻腔冲洗对 CRS 患者有效。没有足够的数据显示大剂量盐水冲洗比鼻喷雾剂更有效。在冲洗鼻腔的盐水中添加木糖醇、透明质酸钠和木葡聚糖可能有积极作用。相反，添加婴儿洗发水、蜂蜜或右泛醇，以及高温和高渗盐水的冲洗没有额外的收益。

指导小组建议，在条件允许时可往等渗盐水或乳酸林格氏液鼻腔冲洗液中添加木糖醇、透明质酸钠和木葡聚糖，并避免添加婴儿洗发剂和高渗盐溶液，以免产生副作用。

6.1.12. N-ERD 脱敏后的阿司匹林治疗 (ATAD)

6.1.12.1. 证据摘要

非甾体抗炎药 (NSAID) 加剧的呼吸道疾病 (N-ERD) 是呼吸道的一种慢性嗜酸性粒细胞性的炎症疾病，发生于哮喘和/或 CRSwNP 患者，包括阿司匹林在内的非甾体抗炎药可加剧其症状。N-ERD 患者常见的上呼吸道疾病是 CRSwNP。平均而言，N-ERD 中的 CRSwNP 患者较阿司匹林耐受的 CRSwNP 患者^(200,201)的上呼吸道症状更严重，CT 扫描的病变范围更广，术后鼻窦炎的复发更频繁。

患者管理必须立足于严格避免可诱发药物和交叉反应药物的基础上。患者教育很重要，因为不仅摄入特定药物后可诱发 NSAID 呼吸道症状，摄入其他强效环加氧酶 (COX)-1 抑制剂后也可能诱发。大多数 N-ERD 患者对弱 COX-1 抑制剂 (扑热息痛)、COX-2 优先抑制剂 (美洛昔康，尼美舒利) 和选择性 COX-2 抑制剂 (塞来昔布和依托昔布) 耐受良好⁽²⁰¹⁾。在 N-ERD 患者中，阿司匹林可能会持续 24 至 72 小时产生反应，在此期间患者因阿司匹林的反复刺激导致临床症状加重，治疗反应不佳⁽²⁰²⁾。基于这些观察，制定了几种口服和鼻用阿司匹林脱敏方案。最广泛使用的是 Scripps-clinics 的口服阿司匹林脱敏方案，这个方案中，逐步增加阿司匹林剂量直至每天两次 625mg⁽²⁰³⁾。脱敏治疗在门诊和住院部均可进行，应由经验丰富的医生进行监督，为确保脱敏的安全性和有效性，建议选定一项完善的方案之后，逐渐增加剂量，每次服药至少间隔 90-120 分钟⁽²⁰³⁾。

6.1.12.2. 口服阿司匹林脱敏后的阿司匹林治疗

自 EPOS2012 起, 有四项关于 ATAD 的平行双盲对照试验研究 (表 6.1.12.1) (204-207)。其中三项可纳入 meta 分析, 结果显示 ATAD 可显著改善临床相关症状, SNOT 评分降低了 11.9 分 (采用 SNOT-22) (204-206)。SNOT 评分的合并数据分析显示, ATAD 组明显优于安慰剂组 (MD -0.54 [-0.76, -0.31], p=0.00001, 三项试验, 85 例患者)。I2 为 0%。在本

分析中采用 SNOT-20 和 SNOT-22 的平均分进行评估 (即 SNOT-22 分数除以 22, SNOT-20 分数除以 20)(图 6.1.12.1)。而且, 来自同一组的两项研究也显示总体症状明显减少。汇集数据分析显示, ATAD 组的总体症状评分 (总评分 27) 优于安慰剂组 (MD -3.51 [-5.2-, -1.81], p=0.0001, 两项试验, 70 例患者)(图 6.1.12.2), ATAD 组的一秒用力肺活量 (FEV1) 也优于安慰剂组 (MD 6.43[3.26-, 9.61], p=0.0001, 两项试验, 70 例患者)(图 6.1.12.3)。

表 6.1.12.1. ATAD 治疗合并 N-ERD 的 CRS 患者

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Mortazavi 2017 ⁽²⁰⁴⁾	DBPCT	41 CRSwNP (38 analysed) with aspirin intolerance	<ul style="list-style-type: none"> 650 mg of aspirin twice every day for 1 month and 325 mg of the same twice daily for the next 5 months (n=19) Placebo (n=19) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-22 at 6 months Symptom Score (0-27) at 6 months Medication Score at 6 months CT scan (LM score) at 6 months Serum IL-4 and IL-5 Asthma exacerbations 	In the aspirin treated group compared to placebo at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> Decreased SNOT, symptom score, medication score Higher FEV1 Lower serum IL-5
Esmailzadeh, 2015 ⁽²⁰⁵⁾	DBPCT	34 CRSwNP (32 analysed) with aspirin intolerance	<ul style="list-style-type: none"> 650 mg of aspirin twice every day for 1 month and 325 mg of the same twice daily for the next 5 months (n=16) Placebo (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-22 at 1 and 6 months Symptom Score at 1 and 6 months Medication Score at 1 and 6 months CT scan (LM score) at 6 months FEV1 at 1 and 6 months Serum IL-10, IFN-γ and TGF-β at 6 months Asthma exacerbations Adverse events 	In the aspirin treated group compared to placebo at 6 months: <ul style="list-style-type: none"> Decreased SNOT and symptom score Higher FEV1 No significant difference in other parameters measured 1 patient in aspirin groups had severe intestinal bleeding
Świerczyńska-Krepa 2014 ⁽²⁰⁶⁾	DBPCT	34 CRSwNP [20 aspirin intolerant (AIA), 14 aspirin tolerant (ATA)]	<ul style="list-style-type: none"> 624 mg of aspirin 1dd for 6 months [n=18 (12 AIA)] Placebo for 6 months [n=16 (8 AIA)] 	<ul style="list-style-type: none"> Nasal symptoms monthly SNOT20 monthly PNIF monthly Asthma Control Questionnaire (ACQ) monthly Spirometric parameters (and PEF) monthly Blood eosinophilia monthly Corticosteroid doses monthly Urinary leukotriene E4 and the (PG) D2 metabolite 9a,11b-PGF2 after 1, 3, 5 and 6 months. 	<ul style="list-style-type: none"> Only the patients with AIA subjected to AD reported improvements in smell and reductions in sneezing and nasal blockade The SNOT20 and Asthma Control Questionnaire scores of these patients decreased, and their peak nasal inspiratory flows increased The dosages of inhaled corticosteroids were reduced No changes in leukotriene E4 or 9a,11b-PGF2 levels after AD
Fruth 2013 ⁽²⁰⁷⁾	DBPCT 6 wks post-operative	70 CRSwNP with N-ERD (30 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> After desensitization maintenance dose of 100 mg daily for 36 months (n=18) After desensitization maintenance dose 	<ul style="list-style-type: none"> QOL (Rhinosinusitis Disability Index questionnaire) at 6, 12, 24 and 36 months Symptoms scores (0-4) for nasal airway obstruction, postnasal drip, cephalgia, impairment of olfactory 	In aspirin treated group compared to placebo at 36 months: <ul style="list-style-type: none"> Significantly better Quality-of-life score Significantly lower total symptom score Lower quality-of-life impairment by nasal and paranasal complaints Lower overall nasal and

			of placebo daily for 36 months (n=13)	function <ul style="list-style-type: none"> • Coughing and sneezing (0-2) • Total symptom score (0-20) • Smell (Sniffin' Sticks) at 6, 12, 24 and 36 months • Nasal polyp score (0-3) • Overall nasal and paranasal complaints [1 (best)-7 (worst)] • Quality-of-life impairment by nasal and paranasal complaints (1-7) • General health condition (1-7) • Revision sinus surgery 	paranasal complaints, quality-of-life impairment by nasal and paranasal complaints and general health condition <ul style="list-style-type: none"> • Less revision sinus surgery
--	--	--	---------------------------------------	--	---

ACQ, Asthma Control Questionnaire; ; AD, Aspirin Desensitization ; AIA, Aspirin-induced Asthma ; ATA, Aspirin-tolerant Asthma ; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CT, computed tomography; DBPCT, double blind placebo controlled trial; FEV1, forced expiratory volume 1; IFN, interferon; IL, interleukin; LM, Lund-Mackay; N-ERD, NSAID-exacerbated respiratory disease ; PEF, Pulmonary Expiratory Flow ; PG, Prostaglandin ; PNIF, peak nasal inspiratory flow; QOL, quality of life; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; TGF, Transforming Growth Factor .

口服 ATAD 可改善 N-ERD 患者的 QOL 和总鼻症状评分。

Fruth⁽²⁰⁷⁾的研究很有意思，它进行了 36 个月的随访。不幸的是，在随访期间 70 例患者中有 39 例患者终止了治疗，其中阿司匹林组 18 例，安慰剂组 21 例，但这 39 例患者都不是因为阿司匹林的副作用而停止治疗。在完成整个随访期的患者中，ATAD 组与安慰剂组相比，鼻息肉复发率有降低的趋势，鼻腔和鼻旁症状的总体主诉明显减少，鼻腔和鼻旁不适降低生活质量的主诉减少，总体健康状况较佳。

6.1.12.3. 阿司匹林脱敏后的经鼻赖氨酸-阿司匹林治疗

经鼻使用赖氨酸-阿司匹林可降低严重超敏反应的风险以及与口服阿司匹林脱敏有关的胃肠道副作用的发生率。一些回顾性研究报道了经鼻使用赖氨酸-阿司匹林治疗⁽²⁰⁸⁻²¹⁰⁾的临床受益。在一项随机双盲安慰剂对照的交叉试验中，鼻赖氨酸-阿司匹林激发试验阳性的 N-ERD 患者每 48 小时接受 16 毫克的鼻-赖氨酸阿司匹林或安慰剂治疗，为期六个月。在纳入研究的 22 例患者中，有 11 例符合分析条件。多参数分析表明，与安慰剂组⁽²¹¹⁾相比，接受局部赖氨酸-阿司匹林治疗的患者并未获得显著的临床受益（表 6.1.12.2）。

表 6.1.12.2. 鼻用赖氨酸阿司匹林溶液治疗合并 N-ERD 的 CRS 患者

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Parikh 2005 ⁽²¹¹⁾	DBPC cross-over trial	22 aspirin-sensitive patients (19 CRSwNP), 11 completed the full study (2 one phase of cross-over)	<ul style="list-style-type: none"> • Incremental doses of lysine aspirin solution (LAS) until a dose of 16 mg was tolerated followed by LAS every 48 hours for 6 months (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremental doses of lysine aspirin solution (LAS) until a dose of 16 mg was tolerated followed by placebo every 48 hours for 6 months (n=11) • Nasal and pulmonary symptom scores • Peak expiratory flow rate (PEFR) • Nasal inspiratory flow (PNIF), • Acoustic rhinometry 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between the groups

DBPC, Double Blind Placebo Controlled ; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; LAS, lysine aspirin solution; PEFR, peak expiratory flow rate; PNIF, peak nasal inspiratory flow

6.1.12.4. 饮食

近期两项交叉随机对照试验评估了低水杨酸盐饮食对鼻窦炎 (SNOT-22) 和哮喘患者 (ACQ-7) 生活质量的影响。第二项研究包含了第一项研究的数据。第二项研究显示了

显著的临床相关的改善: SNOT22 评分降低 15.5 分, ACQ-7 降低 5 分。同样, 低水杨酸盐饮食组的鼻症状严重程度评分, Lund-Kennedy 评分和 POSE 的结果也明显优于正常饮食组 (表 6.1.12.3)。此外, 有一项队列研究评估了高欧米茄-3/低欧米茄-6 饮食对阿司匹林加重呼吸道疾病 (AERD)⁽²¹²⁾ 的治疗效果。作者得出的结论是, 高欧米茄-3/低欧米茄-6 饮食可作为 AERD 患者的一种辅助治疗。

表 6.1.12.3. 低水杨酸盐饮食治疗合并 N-ERD 的 CRS 患者

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Sommer 2015 ⁽⁸⁷⁴⁾	Crossover RCT	14 aspirin-sensitive patients (10 evaluated)	• 6 weeks low-salicylate (n=10) • 6 weeks normal diet (n=10)	• SNOT-22 • Nasal Symptom Severity Score (NSSS) • Lund-Kennedy score • POSE • ACQ-7	• No significant differences apart from POSE
Sommer 2016 ⁽⁸⁷⁵⁾	Partially single blind crossover RCT	30 aspirin-sensitive patients (27 evaluated) including the patients from ⁽⁸⁷⁴⁾	• 6 weeks low-salicylate (n=30) • 6 weeks normal diet (n=30)	• SNOT-22 • Nasal Symptom Severity Score (NSSS) • Lund-Kennedy score • POSE • ACQ-7	• All parameters significantly better in patients on low-salicylate diet

RCT, Randomised Controlled Trial ; SNOT, Sino-Nasal Outcome ; NSSS, Nasal Symptom Severity Score; LK, Lund-Kennedy; POSE, Perioperative Sinus Endoscopy score ; ACQ, Asthma Control Questionnaire

6.1.12.5. 普拉格雷

最后，还有一项是与普拉格雷相关的双盲安慰剂对照交

叉试验研究。普拉格雷是一种血小板抑制剂，是 ADP-P2Y12 受体的不可逆拮抗剂。该研究显示普拉格雷对阿司匹林激发剂量或肺功能无明显影响（表 6.1.12.4）。

表 6.1.12.4. 普拉格雷治疗合并 N-ERD 的 CRS 患者

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Laidlaw 2018 ⁽⁸⁷⁶⁾	DBPC crossover trial	46 aspirin-sensitive patients (40 evaluated), unclear how many had CRS	• Prasugrel 5 mg/d for patients weighing <60 kg or Prasugrel 10 mg/d for patients weighing >60 kg after a 60mg loading dose for 4 weeks (n=40) • Placebo for 4 weeks n=40)	• Change in the provocative dose of aspirin at 4 weeks • Changes in lung function, urinary eicosanoids, plasma tryptase, platelet-leukocyte aggregates, and platelet activation at 4 weeks	• No significant differences

CRS, Chronic Rhinosinusitis; DBPC, Double Blind Placebo Controlled

6.1.12.6. ATAD 的副作用

ATAD 可导致不良反应（主要是胃肠道不良反应），与阿司匹林摄入有关的不良症状发生率在 0% 到 34% 之间⁽²⁰¹⁾。为了减少与阿司匹林治疗相关的不良反应的发生率，在治疗期间应持续采取适当的预防措施（根除幽门螺杆菌，PPI 和 H2 阻滞剂）⁽²⁰¹⁾。

6.1.12.7. 结论

在改善 N-ERD 患者的 QOL（用 SNOT 评估）和总鼻部症状评分方面，口服 ATAD 已被证明比安慰剂有效且具有临床意义。但是，与安慰剂组相比，口服 ATAD 治疗后 SNOT

的变化未达到有临床意义的平均差（CIMD）（中位数 -0.54 [-0.76, -0.31]，p=0.00001，三项试验，85 例患者）。与安慰剂组相比，ATAD 组在六个月后症状减轻（中位数 -3.51 [-5.2, -1.81]，p=0.0001，两项试验，70 例患者，分数为 27 分），FEV1 显著减少并且数据重复性良好。但是 ATAD 与严重的不良反应有关，而不严格按日服药的风险给患者和护理人员带来了负担。EPOS2020 指导小组建议，如果对患者的依从性有信心，可以将 ATAD 应用于 N-ERD 中的 CRSwNP 患者。

目前尚无证据证明赖氨酸阿司匹林和血小板抑制剂（如普拉格雷）对 N-ERD 中的 CRSwNP 患者有效，因此不建议使用。与正常饮食相比，低水杨酸盐饮食被证明可以提高 N-ERD 患者的内窥镜评分，改善其症状。但是，目前的数据质量不足以得出进一步的结论。

图 6.1.12.1. ATAD 与单纯标准治疗治疗 6 个月后对 CRSwNP 患者 SNOT 评分影响的森林图

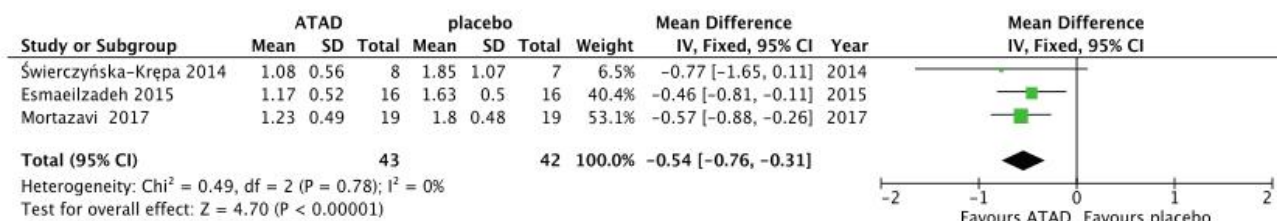


图 6.1.12.2. ATAD 与单纯标准治疗治疗 6 个月后对 CRSwNP 患者症状评分影响的森林图

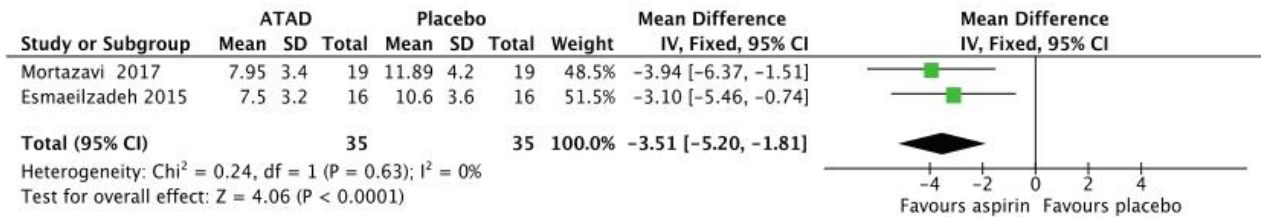
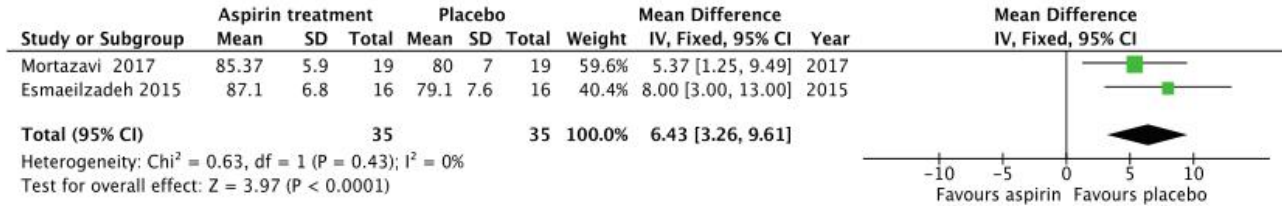


图 6.1.12.3. ATAD 与单纯标准治疗治疗 6 个月后对 CRSwNP 患者 FEV1 影响的森林图



6.1.13. 抗真菌药

6.1.13.1. 简介

尽管慢性鼻-鼻窦炎的病因学尚未完全确定,但它可能涉及宿主对刺激物、共生的病原体以及过敏原的异常反应。关于真菌在慢性鼻-鼻窦炎病因学中的作用有很多争论。所有患病和正常的鼻窦中几乎都可以发现鼻真菌的存在⁽²¹³⁻²¹⁵⁾。虽然真菌在我们的环境中无处不在,但只有几种形式的鼻窦疾病的病因与真菌有关。然而,决定疾病过程的往往不是真菌,而是宿主的免疫状态。真菌相关的 RS 章节(第 9.6 章)中会概述抗真菌治疗在已建立的真菌相关的 CRS 中所起的作用。

用。本章总结了抗真菌药在 CRSwNP 和 CRSsNP 中的作用。

基于几乎所有慢性鼻-鼻窦炎患者中均可检测到真菌和过敏性粘液, Ponikau 等人提出 CRS 是机体对鼻粘膜表面的真菌物质的一种与 IgE 无关的免疫失调反应⁽²¹³⁾。

因此,真菌负荷的减少可以减轻所有亚型 CRS 的严重程度。这一假说衍生了一系列研究,以证明 CRS 是由真菌驱动的炎症反应这一观点。在这些研究中,无论 CRS 患者是否有嗜酸性粒细胞粘液和/或检测到真菌,只要其符合 CRS 的 AAO-HNS 或 EPOS 定义即可被纳入试验^(216,217)。在本系统回顾研究中,对符合 AAO-HNS 或 EPOS 定义的 CRS 患者(无论有无鼻息肉)进行了评估。亚组分析探讨了可能存在的潜在差异。

图 6.1.13.1. 局部抗真菌治疗与使用安慰剂 2-3 个月后对 CRSwNP 患者 SNOT 影响的森林图

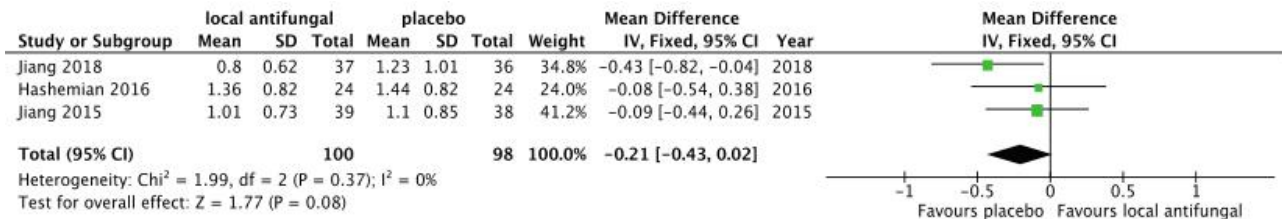


图 6.1.13.2. 局部抗真菌治疗与使用安慰剂 2-3 个月后对 CRSwNP 患者总症状评分影响的森林图

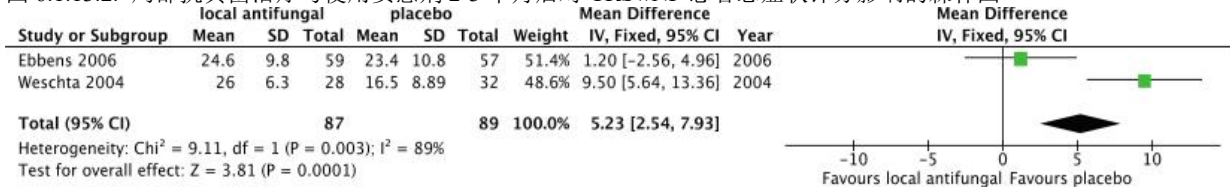


图 6.1.13.3. 局部抗真菌治疗与使用安慰剂 2-3 个月后对 CRSwNP 患者内镜评分影响的森林图

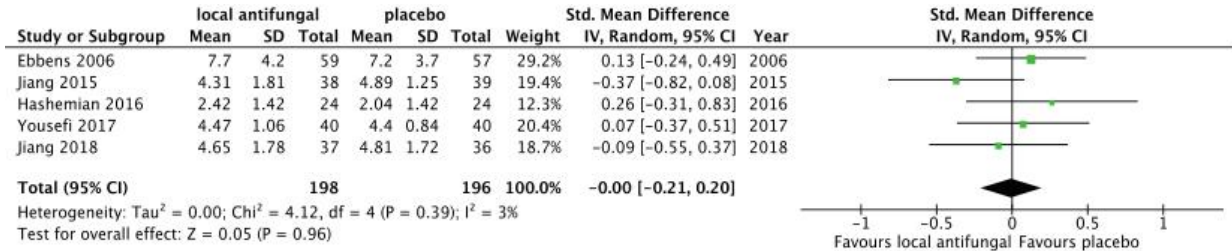


图 6.1.13.4. 局部抗真菌治疗与使用安慰剂 2-3 个月后对 CRSwNP 患者 CT 评分影响的森林图

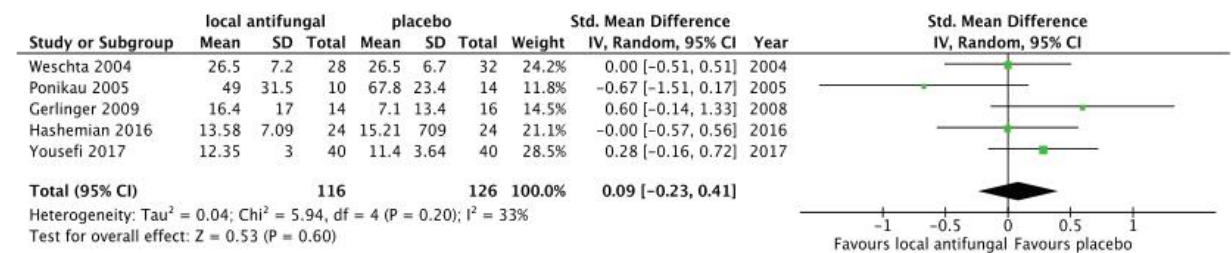


表 6.1.13.1. 局部抗真菌治疗在 CRS 中的应用

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Jiang 2018 ⁽²²⁷⁾	DBPCT	79 CRS patients (26 CRSwNP) (73 completed the trial) starting 1 month postoperative FESS	<ul style="list-style-type: none"> 50 ml of 200 µg/mL of amphotericin B per nostril (daily dose 20 mg) once a day (n=37) for 2 months 50 ml of saline (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> Taiwanese SNOT-22 at 2 months Endoscopy at 2 months Smell test at 2 months Saccharine transit test at 2 months Bacterial culture at 2 months 	No significant difference for any outcome
Yousefi 2017 ⁽²²⁶⁾	DBPCT	80 CRS patients (40 CRSwNP)	<ul style="list-style-type: none"> 10 ml (5 ml per nostril) of 200 µg/mL amphotericin B twice daily (daily dose 8 mg) for 3 months 10 ml placebo (5 ml per nostril) twice daily for 3 months 	<ul style="list-style-type: none"> RSOM-31 at 3 months VAS symptom score (for nasal congestion, post-nasal drip, reduction in the sense of smell and facial pain) at 3 months Nasal endoscopy at 13 weeks Blood levels of IgE, IL-4, IL-5, and IL-13 CT and MRI 	No significant difference for any outcome apart from facial pain that was better in the amphotericin-treated group
Hashemian 2016 ⁽²¹⁹⁾	DBPCT	54 CRS patients (21 CRSwNP) (48 completed the study)	<ul style="list-style-type: none"> 12 drops per day, 2 times a day of fluconazole nasal drops (0.2%), (daily dose 1.2 mg) for 8 wks (n = 27) Placebo nasal drops (12 drops per day, 2 times a day) for 8 wks (n = 27) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-20 at 8 wks Endoscopy at 8 wks CT scan at 8 wks Adverse effects 	No significant difference for any outcome
Jiang 2015 ⁽²²⁵⁾	DBPCT	87 CRS patients (33 CRSwNP) (77 completed the trial) starting 1 month postoperative FESS	<ul style="list-style-type: none"> 50 ml of 100 µg/mL of amphotericin B per nostril (daily dose 20 mg) once a day (n=37) for 2 months 50 ml of saline (n=36) 	<ul style="list-style-type: none"> Taiwanese SNOT-22 at 2 months Endoscopy at 2 months Smell test at 2 months Saccharine transit test at 2 months Bacterial culture at 2 months 	No significant difference for any outcome

Gerlinger 2009 ⁽²²⁴⁾	DBPCT	33 CRSwNP patients (30 completed the trial) directly postoperative FESS	<ul style="list-style-type: none"> Amphotericin B (5 mg/ml), nasal spray, 2 puffs per nostril (100 µl per nostril), twice daily (total daily dose = 4.8mg) for 8 wks (n=16) Placebo nasal spray (0.2 µg/ml acriflavin chloride solution) for 8 wks (n=17) 	<ul style="list-style-type: none"> CT scan at 8 wks SNAQ-11(877) at 8 wks Nasal endoscopy at 8 wks 	No significant difference for any outcome
Liang 2008 ⁽²²³⁾	DBPCT	70 CRSsNP (64 completed the study)	<ul style="list-style-type: none"> 250 ml of amphotericin B (containing 10 mg of amphotericin B) per nostril once daily (total daily dose = 20 mg) for 4 wks (n=35) 250 ml of placebo per nostril once daily (total daily dose = 20 mg) for 4 wks (n=35) 	<ul style="list-style-type: none"> Chinese RSOM-31 at 2 and 4 wks Endoscopy Fungal and bacterial cultures 	No significant difference for any outcome
Ebbens 2006 ⁽²²²⁾	DBPCT	116 CRSwNP patients (111 completed the study)	<ul style="list-style-type: none"> 25 ml of amphotericin B (100 µg/mL) in 2.5% glucose applied to each nostril twice daily for 13 weeks (n=59) (daily dose 10 mg) 25 ml of placebo nasal lavage (3.4 mL/L Cernevit in 2.5% glucose) applied to each nostril twice daily for 13 weeks (n=57) 	<ul style="list-style-type: none"> RSOM-31 at 13 weeks Total VAS symptom score (the sum of VAS for nasal blockage, rhinorrhoea, facial pain, postnasal drip and anosmia) at 13 weeks SF36 at 13 weeks Endoscopy at 13 weeks PNIF at 13 weeks Levels of pro-inflammatory cytokines, chemokines and growth factors and albumin Adverse effects 	No significant differences in any parameter measured
Ponikau 2005 ⁽²²¹⁾	DBPCT	30 CRS patients (24 completed the study)	<ul style="list-style-type: none"> 20 mL amphotericin B solution (250 µg/mL) per nostril twice daily for 6 months (n=15) (daily dose 20 mg) 20 mL placebo solution per nostril twice a day for 6 months (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-20 at 3 and 6 months Endoscopy at 3 and 6 months. CT scan at 6 months Adverse effects 	<ul style="list-style-type: none"> No significant differences in SNOT-20 at 3 and 6 months Significant better change from baseline for endoscopy at 3 and 6 months and for CT scan at 6 months in the amphotericin B group compared to placebo 2 patients in the amphotericin B group complained of burning
Weschta 2004 ⁽²²⁰⁾	DBPCT	78 CRSwNP patients (60 completed the study)	<ul style="list-style-type: none"> Amphotericin B (3 mg/mL), nasal spray, 2 puffs per nostril (200 µL per nostril), 4 times daily (total daily dose = 4.8mg) for 8 wks (n=39) Placebo nasal 	<ul style="list-style-type: none"> Rhinosinusitis quality of life score (RQL) (0-36) at 8 wks VAS for nasal blockage, facial pain, smell, nasal discharge sneezing at 8 wks Endoscopy at 8 wks CT scan at 8 wks Adverse events 	No significant differences in any parameter but symptom scores that were better in the placebo treated group than in the amphotericin B treated group

			spray: saline solution containing tartrazine, chinin sulfate, 1-(4-sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfo acid, choline in 5% glucose solution, 2 puffs per nostril, 4 times daily for 8 wks (n=39)	
--	--	--	--	--

CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSsNP, Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; SNOT, Sino-Nasal Outcome; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31; VAS, Visual Analogue Scale; anti IgE, anti-immunoglobulin E; IL, Interleukin; CT, computed tomography; MRI, Magnetic Resonance Imaging; SNAQ, Sino-nasal Questionnaire; SF-36, Short Form 36; PNIF, Peak Nasal Inspiratory Flow; RQL, Rhinosinusitis quality of life score

6.1.13.2. 局部用两性霉素 B

在大多数使用抗真菌药治疗 CRS 的试验中,两性霉素 B 都是作为鼻喷雾剂或鼻腔冲洗剂来局部使用。这些试验中的大多数研究对象为 CRSwNP 患者。但并不是所有试验都明确报告了鼻息肉的存在。最近,一篇已发表的 Cochrane 综述评估了局部使用两性霉素 B 在有或没有 NP 的 CRS 患者中的作用,这些病人近期内未接受过手术治疗⁽²¹⁸⁾。作者纳入了八项研究(490 名成人参与者)。专门评估抗真菌药物在 AFRS 患者中作用的研究没有被纳入(第 9.6.5.4 章)。有七项(437 名参与者)关于两性霉素(六项研究;383 名参与者)的试验被纳入研究。作者的结论是,由于证据的质量非常低,与安慰剂或无治疗相比,局部或全身使用抗真菌药是否对 CRS 患者的预后有影响尚不确定。在不良反应方面,他们得出结论是:与安慰剂相比,局部用抗真菌药可能导致更多的局部刺激。

局部和全身抗真菌治疗对 CRS 患者的生活质量、症状和体征无积极影响。

我们系统地回顾了文献,包含九项与局部抗真菌治疗相关的研究[627 名 CRS 患者完成了试验(373 名 CRSwNP;567 名 CRS)],其中八项研究对两性霉素 B 与安慰剂进行了对比分析,一项研究对氟康唑滴鼻剂⁽²¹⁹⁾与安慰剂(黄颜色的盐水)⁽²¹⁹⁻²²⁷⁾进行了对比分析(表 6.1.13.1)。有三项研究的研究对象为 CRSwNP 患者^(220,222,224),有一项研究⁽²²³⁾的研究对象为 CRSsNP 患者,其他研究的研究对象要么是混合型患者,要么研究没有明确指出包含了哪些类型 CRS 患者。

研究中使用的局部抗真菌药物量和总剂量各不相同。我们还纳入了三项针对术后患者进行的研究^(224,225,227)。

没有一项研究显示抗真菌药物对总症状或 QOL 有显著影响。三项使用 SNOT(SNOT-22 或 SNOT-20)评分的研究可纳入 meta 分析(图 6.1.13.1)。分析表明,与局部真菌治疗相比,安慰剂对 SNOT 评分有更好的影响。

两项研究可合并进行 meta 分析,分析结果显示,与口服抗真菌药相比,安慰剂对症状更具有有利影响(图 6.1.13.2)。

五项研究^(219,222,225-227)可纳入 meta 分析,以评估局部抗真菌药物对鼻内镜检查的影响。分析显示局部抗真菌治疗与安慰剂治疗相比无差异(图 6.1.13.3)。

最后,关于局部抗真菌治疗对 CT 扫描的影响,也可以进行五项研究的 meta 分析^(219-221,224,226)。同样,在此分析中,局部抗真菌药与安慰剂相比没有显著差异(图 6.1.13.4)。

6.1.13.3. 全身抗真菌治疗

一项研究以安慰剂为对照评估了全身使用特比萘芬抗

真菌治疗的效果(53 名参与者),并报告说在特定疾病的健康相关生活质量或疾病严重程度评分方面,两组之间几乎没有差异(均为低质量证据)。与安慰剂相比,全身性抗真菌药可能导致更多的肝毒性事件(RR 3.35, 95%CI: 0.14-78.60),但胃肠道紊乱较少(RR 0.37, 95%CI: 0.04-3.36),但是证据的质量较差。这项研究未发现两组间的 CT 扫描评分存在差异。这项研究且未对一般健康相关生活质量评分和鼻内镜评分进行评估。

6.1.13.4. 结论

局部和全身抗真菌治疗对 CRS 患者的 QOL,症状和体征减轻没有积极作用。EPOS2020 指导小组建议不要在患有 CRS 的患者中使用这些治疗方法。EPOS2020 指导小组建议不要在 CRS 中使用抗真菌药。

6.1.14. 抗 IgE

6.1.14.1. 证据摘要

CRSwNP 的病理生理学特征是局部大量产生 IgE,通过持续激活肥大细胞⁽²²⁸⁾而导致慢性炎症。两项随机临床试验^(229,230)研究了重组人源性单克隆抗体即奥马珠单抗在 CRS 治疗中的作用(表 6.1.14.1)。奥马珠单抗的作用机制是选择性地与自由循环的 IgE 结合,从而降低肥大细胞、嗜碱性细胞和树突状细胞上 IgE 受体的表达,以干扰这些效应细胞的激活^(229,231,232)。

在 Gevaert 等人⁽²²⁹⁾的研究中,将 24 例 CRSwNP 合并哮喘两年以上的患者随机分组,分别给予皮下注射 4 至 8 剂的奥马珠单抗或安慰剂。血清总 IgE 水平在 20-700kU/mL。皮下给药 4 至 8 剂量的奥马珠单抗组未观察到 RSOM-31 或 SF-36 有显著降低。但是,在奥马珠单抗组中,SF-36 和哮喘生活质量调查表(AQLQ)的生理范畴有显著改善,而在安慰剂组中则未见明显变化。与治疗前相比,抗 IgE 治疗可显著降低鼻塞(p=0.003)、流涕(p=0.003)、嗅觉丧失(p=0.004)、气喘(p=0.02)和呼吸困难(p=0.02)的症状评分。抗 IgE 治疗没有改善咳嗽和肺功能检查结果。

线性混合模型分析显示,与安慰剂组相比,奥马珠单抗组在整个研究期间的总鼻息肉评分(NPS)较低。在放射成像方面,奥马珠单抗组的 Lund-MacKay 评分显著优于安慰剂组(p=0.04)。抗 IgE 治疗后的临床和影像学改善与血清 IgE 水平无关。在第 16 周时,过敏患者的总 NPS 降低(-2.57; p=0.03),非过敏患者的也降低(-2.75; p=0.06)。过敏患者的 Lund-Mackay CT 扫描评分有改善(22.61,p=0.04),非过敏

患者无改善(20.66,p=0.75)。相反地,非过敏组的总 AQLQ 得分有所改善(259.4, p=0.03),而过敏组却没有(212.3, p=0.12)。23 例患者中有 22 例(95.7%)至少出现过一种不良事件。最常见的不良事件是普通感冒,使用奥马珠单抗治疗组的发生率比对照组高(p=0.02)。在奥马珠单抗组中,一名患者在入组一年后罹患了致命性淋巴瘤。值得注意的是,对照组的 8 名患者中有 4 名(50%)被排除在分析之外。

Pinto 等人⁽²³⁰⁾对 14 例标准治疗难治的 CRS 患者(14 例患者中有 12 例为 CRSwNP)进行了抗 IgE 的随机、双盲、安慰剂对照试验。研究要求参与者的血清总 IgE 值在 30-700 IU/ml。所有患者皮下注射奥马珠单抗,每 IU 0.016 mg/kg,或安慰剂,每两至四周注射一次,持续六个月。经过治疗,SNOT20 评分没有显著的净差异(奥马珠单抗组 M -5.5, 安慰剂组 M -2.3, p<0.60)。在整个研究期间,奥马珠单抗组的 SNOT20 评分的中位数变化与其临床显著改善(定义为至少是 0.8)一致,而安慰剂组则无明显临床改善(-1.05 vs. -0.20,p<0.78)。除生命力外(奥马珠单抗组 9.4, 安慰剂组 12.5, p<0.05),两组之间在其他领域均无显著差异。同样

地,两组间的宾夕法尼亚大学气味识别测试(UPSIT)总分、鼻内窥镜检查总分、CT 扫描中的鼻窦透明度、鼻灌洗中嗜酸性粒细胞百分数的中位数变化,PNIF 中位数和总鼻症状评分中位数均无统计学差异。与安慰剂组相比,奥马珠单抗组的患者使用类固醇激素的疗程较短(M 0 vs.1, p<0.043),抗生素的使用量较少(0 vs.1, p<0.32)。在研究期间未发现副作用或不良反应。由于感知安慰剂的风险、时间投入高、患者量大而不符合研究纳入标准以及美国食品药品监督管理局(FDA)发出的与奥马珠单抗相关的过敏反应的警告,研究人员受到了受试者招募不足的限制。

最近未公开发表的数据表明,鼻息肉评分基线受到显著影响,并且平均每日鼻充血评分,SNOT-22 和嗅觉的基线有改变。

关于副作用方面,目前抗免疫球蛋白-E(IgE)治疗已有大量经验,表明发生全身过敏反应的可能性很小⁽²³³⁾,但有些迹象表明其与导致心脑血管疾病的动脉和静脉血栓栓塞事件有关⁽²³⁴⁾。

表 6.1.14.1. 抗 IgE 治疗 CRSwNP 的临床研究

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Gevaert et al. 2013 ⁽²²⁹⁾	Double-blind placebo controlled randomized clinical trial	24 patients (>18 years) with CRSwNP	<ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab every 2 weeks/8 injections in total or every 4 weeks/4 injections in total based on total serum IgE levels and body weight (maximum dose of 375mg) (n=16) • Placebo (n=8) 	At 16 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • Quality of life questionnaires (RSOM-31, AQLQ, SF-36) • symptoms score • Total endoscopic polyp score • Lund-Mackay CT score • Spirometric results • Adverse events 	Anti-IgE compared to placebo resulted in: <ul style="list-style-type: none"> • No significant impact on QOL but significant improvement compared to baseline of anti-IgE treated group for AQLQ, physical domain of SF-36 and some subdomains of RSOM-31 • Lower symptoms scores (change from baseline in anti IgE group) for nasal congestion, anterior rhinorrhea, loss of sense of smell, wheeze and dyspnea • Reduction of polyp size on endoscopic examination • Improvement in Lund-MacKay scores • Increased common colds (p=0.02) • One event of fatal lymphoblastic lymphoma in 1 year following the study Subgroup group analysis of allergic vs non-allergic patients demonstrated: <ul style="list-style-type: none"> • A decrease in total polyps score in allergic (-2.57; p= 0.03) and non-allergic patients (-2.75; p=0.06). • Improvement in Lund-Mackay CT scan scores was observed in the allergic patients (22.61, p=0.04), but not observed in nonallergic patients. • Improvement in total AQLQ score in the nonallergic group (259.4, p=0.03), but not in the allergic group (212.3, p=0.12)

Pinto et al. 2010 ⁽²³⁰⁾	Double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials	14 patients with CRS (12 CRSwNP, 2 CRSsNP)	7 patients received omalizumab (0.016 mg/kg per IU total serum IgE/mL subcutaneously) 7 patients received placebo injections	<ul style="list-style-type: none"> • SNOT 20 at month 1, 2, 3, 4, 5, 6 • SF-36 at 6 months • Total nasal symptom score (nasal obstruction, nasal discharge, facial pain, hyposmia, 0-4 each) at 6 months • UPSIT at 6 months • Sinus CT % opacification at 6 months • Nasal endoscopy polyp score at 6 months • PNIF at 6 months • Use of rescue medications at 6 months • Nasal lavage for eosinophil counts at 6 months • Adverse events at 6 months 	Omalizumab compared to placebo resulted in: <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in SNOT-20 or SF-36 • Increased median change in sinus opacity in coronal CT scans • Fewer courses of steroids over the trial (median 0 vs 1, p<0.043) • Less use of antibiotics (0 vs 1, p<0.32) • No significant net difference in SNOT-20 No side effects or adverse events in either treatment group
------------------------------------	--	--	--	--	--

CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; SF-36, Short Form 36; QOL, Quality of Life; IgE, Immunoglobulin E; CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSsNP, Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps; SNOT, Sino-Nasal Outcome; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test; PNIF, Peak Nasal Inspiratory Flow;

6.1.14.2. 结论

抗 IgE 疗法是一种很有前途的治疗 CRS 的生物疗法。两项随机对照试验纳入了血清 IgE 水平在 20-700kU/mL 的患者，使用奥马珠单抗（每 IU 血清总 IgE/mL 0.016 mg/kg；最大剂量为 375mg）与安慰剂相对照来评估抗 IgE 单克隆抗体的疗效。这两项小样本研究（<30 名患者）均未显示抗 IgE 治疗对疾病特异性 QOL 有影响，但一项研究显示抗 IgE 治疗对 SF-36 和 AQLQ(229)生理领域有影响。一项研究⁽²²⁹⁾显示，抗 IgE 组鼻塞、流涕、嗅觉丧失、气喘和呼吸困难的症状评分较治疗前降低，内镜检查的 NPS 以及影像学的 Lund-MacKay 评分显著降低。由于现有研究的样本量较少，因而需要进行更大规模的进一步研究，正在进行。现阶段所能获得的数据不足以建议使用抗 IgE 药物治疗 CRSwNP。

6.1.15. 抗 IL-5

6.1.15.1. 证据摘要

既往已知的 CRS 治疗方法包括局部和全身应用糖皮质激素，长期使用抗生素和手术干预。然而，即使采用了最佳的治疗方法，一些患者仍然难治。白细胞介素 5 (IL-5) 是嗜酸性粒细胞分化形成所必须的，并可延长组织中成熟细胞的存活时间⁽²³⁵⁾。目前已观察到 IL-5 在鼻息肉组织中升高，这使其成为治疗伴非过敏性鼻炎的 CRSwNP^(236,237) 患者的潜在靶点。一些药物已经进行了测试并已上市，在本章节中，我们将讨论两种游离 IL-5 的阻滞剂：美泊利单抗和瑞利珠单抗，因为它们已经进行了随机对照试验。有一项与 IL-5R α 阻断剂贝那利珠单抗有关的随机对照试验正在进行中。

目前有三项以安慰剂为对照的研究评估了抗 IL-5 的单克隆抗体的疗效⁽²³⁸⁻²⁴⁰⁾。其中两项研究评估美泊利单抗^(238,239) 的疗效，一项研究评估瑞利珠单抗⁽²⁴⁰⁾ 的疗效。尽管这些研究都是安慰剂对照试验，但仍无法将数据汇总进行 meta 分析，因此下文将分别讨论每篇论文（表 6.1.15.1）。

Bachert 等人⁽²³⁸⁾评估了美泊利珠单抗治疗 CRSwNP 患者的疗效，这些患者同时还使用了 INCS（氟替卡松鼻喷雾剂，200 μ g）。所有患者根据分组每四周输注一次美泊利珠单抗 750mg 或安慰剂，总共六剂。疗效的衡量标准是不需要进行再次手术的患者人数，在使用美泊利珠单抗治疗后以 CRS 严重程度的 VAS 评分和 NPS 评分来评估患者是否需要手术。同时也对 QOL、症状和肺功能的进行评估。纳入研究患者的共计 105 例，其中有 74 例完成了治疗直至第 25 周进行评估。与安慰剂组相比，美泊利珠单抗组在第 25 周有更多患者不再需要手术治疗 [ITT, 16 (30%) v 5 (10%); p=0.006]; 鼻溢，鼻塞，粘液和嗅觉丧失的 VAS 评分也存在显著差异 [治疗差异: -2.3 (-3.4, -1.2), p<0.001; -1.8 (-2.9, -0.7), p=0.002; -2.1 (-3.2, -1.0), p<0.001; -1.9 (-2.9, -0.9), p<0.001]。美泊利单抗组的 SNOT-22 得分在第 25 周时显著改善 [治疗差异: -13.2 (-22.2,-4.2); p=0.005]; 鼻吸气峰流量 PNIF 在 25 周时的改善也有统计学意义 [治疗差异: 26.7 (3.1, 50.2); p=0.027]，但嗅觉或肺功能测试两组间无统计学差异。两组间的不良事件发生率也无统计学差异。

Gevaert 等人⁽²³⁹⁾进行了一项双盲安慰剂对照试验，评估了美泊利珠单抗对 30 例鼻息肉患者（3 级或 4 级息肉或术后复发的鼻息肉）的疗效。患者通过静脉注射接受两次剂量为 750mg 的美泊利珠单抗或安慰剂，两次注射间隔为 28 天。该研究最终评估患者的症状评分、NPS、CT 评分、PNIF 和生物学活性（以血液嗜酸性粒细胞计数，鼻分泌物中细胞因子的测定为标准）的变化，并收集了安全性和不良事件的数据。与安慰剂组相比，美泊利珠单抗组的症状无明显改善，但鼻息肉评分较基线相比变化较大，两组间存在明显的治疗差异 [-1.30 (1.51); p=0.028]。与安慰剂组相比，美泊利珠单抗治疗组的血液嗜酸性粒细胞计数，血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 水平和血清 IL-5R α 水平显著降低（未获得原始数据）。两组间的鼻 ECP，IL-5 以及总 IgE 水平无差异。

Gevaert 等人⁽²⁴⁰⁾进行了一项双盲安慰剂对照的双中心安全性和药代动力学研究，评估了瑞利珠单抗对 24 例 CRSwNP 患者的疗效。该研究通过鼻内窥镜 NPS、鼻窦症状、外周嗜

酸性粒细胞计数、外周和局部嗜酸性粒细胞趋化因子水平、ECP 和 IL5 水平来评估单克隆抗体的生物学活性。患者(n=24)被分为三组：分别接受一剂 1mg/kg 瑞利珠单抗、3mg/kg 瑞利珠单抗或安慰剂的静脉注射治疗。研究也收集了不良事件和安全性的数据。23 (95.8%) 例受试者报告了至少一个不良事件，最常见的不良事件是上呼吸道感染。与安慰剂组相比，两治疗组的症状评分或鼻吸气峰值均无显著差异。与基线值相比，1mg/kg 治疗组的 NPS 值仅在第 12 周有显著降低。然而，这项研究无法确定疗效变量的差异。与安慰剂组相比，瑞利珠单抗在两个治疗组中均导致血液嗜酸性粒细胞计数显著减少。这些结果在给药后 12 小时即可显现。血清 ECP 和 IL-5R α 的结果也与血液嗜酸性粒细胞计数的相似，但两个治疗组的血液嗜酸性粒细胞计数分别在治疗后第 24 周和第 32 周出现明显反弹。

6.1.15.2. 安全性

唯一能够汇总用于 meta 分析的数据是发生不良事件的患者人数。安慰剂组和抗 IL-5 单克隆抗体组发生不良事件的人数间无统计学意义[SMD 0.72 (0.29, 1.77), p=0.48, 两项试验, 129 例患者] (图 6.1.15.1)。

与 CRS 不同的是，在其他 Th2 驱动的疾病（例如哮喘）中，抗 IL-5 的应用经验非常丰富，迄今为止的使用过程中的确显示出良好的安全性⁽²⁴¹⁻²⁴⁴⁾。在所有这些研究中，患者以前都接受过常规治疗，包括鼻窦手术和局部糖皮质激素冲洗，这些药物可作为保留方案，用于那些尽管尽了最大努力仍被认为是难治的患者。这是治疗这些难治性 CRS 患者的重要补充手段。选择不同单克隆抗体时，其使用顺序仍需确定。

图 6.1.15.1. 抗 IL-5 生物制剂与安慰剂治疗 CRSwNP 患者 2-3 个月不良事件影响的森林图

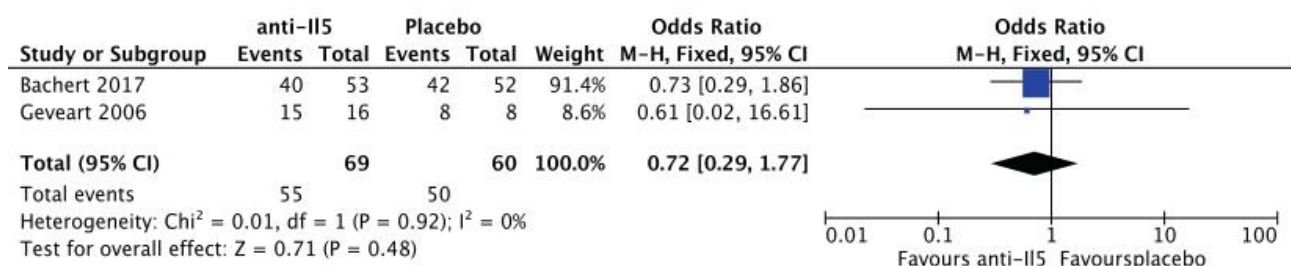


表 6.1.15.1. 抗 IL-5 治疗 CRS 的疗效观察

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Bachert 2017 ⁽²³⁸⁾	DBPCT	105 Severe CRSwNP	Mepolizumab 750 mg IV q 4 weeks x 6 months (n=54) v placebo infusion q 4 weeks x 6 months (n=53)	Assessed at 25 weeks • Number of patients no longer needing revision surgery • VAS polyp severity (0-10), • Endoscopic polyp score (0-8) • Symptom scores - VAS symptoms - (rhinorrhoea, mucus, nasal blockage, loss of sense of smell), SNOT22, EQ-5D, PNIF, olfaction (0-12) • Eosinophils • FEV1/FVC/PEFR	<ul style="list-style-type: none"> • Patients in the Mepo group no longer met criteria for surgery compared to placebo (ITT<16(30%) vs 5(10%);p=0.006) • Significant improvement in the Mepo group for VAS scores (rhinorrhoea, mucus, nasal blockage, and loss of smell, in SNOT22 (28.8(22) vs 38.2(24.5), and PNIF (mean difference, 26.7(3.1-50.2), =0.027) • Significant improvement in the Mepo group over placebo in nasal polyp severity VAS scores (mean change; -1.8(-2.9-0.8), p=0.001 • Blood eosinophils decreased in the Mepo group, but not placebo group. • No difference in EQ-5D scores, smell scores, or lung function between the groups.
Gevaert 2011 ⁽²³⁹⁾	DBPCT	30 Severe or recurrent CRSwNP	Mepolizumab 750mg IV q4weeks x 2 doses (n=20) v placebo q4weeks x 2 doses (n=10)	Assessed at 8 weeks • Nasal polyp score (0-8) • CT scan (improved, worse, no change) • PNIF • Symptom score - anterior rhinorrhoea, nasal obstruction, PND, loss of smell (0-12) • Biological activity	<ul style="list-style-type: none"> • No significant changes in symptom scores • Significant improvement in total polyp score at week 8 (treatment difference of -1.3(SD, 1.51), p=0.028) with increased improvement in the Mepo group (60% v 10%, OR 13.5, p=0.018) • Improved change from baseline

				(peripheral blood eosinophil counts, serums ECP , serum IL5R α , nasal ECP , IL5, IgE).	in PNIF in Mepo-lizumab group compared to placebo (raw data not available) <ul style="list-style-type: none"> • Significant reduction in blood eosinophil counts, serum ECP levels, and serum IL5Rα in the mepolizumab group, but not in nasal ECP , IL5, or IgE
Gevaert 2006 ⁽²⁴⁰⁾	DBPCT	24 CRSwNP	Reslizumab 3mg/kg (n=8) or 1mg/kg (n=8) x 1 dose v placebo (n=8)	Assessed at 4 weeks <ul style="list-style-type: none"> • Endoscopy polyp size (0-8) • Symptoms (anterior rhinorrhoea, nasal obstruction, PND, loss of sense of smell) (scoring not obvious) • Nasal peak inspiratory flow • Eosinophil count (local and peripheral), ECP (local and peripher-al), eotaxin (local and peripheral), IL5 (local and peripheral) 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant improvement in symptom scores or nasal peak inspiratory flow • Nasal polyp score was significantly decreased at 1 time point for 1mg/kg group (raw data not available) • Significant decrease in blood eosinophils, serum ECP , and soluble IL5Rα (raw data not available)

CRSwNP , Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; PND, post nasal drip, ECP , eosinophil cationic protein; PNIF, peak nasal inspiratory flow; DBPCT, double blind placebo controlled trial; OR, Odds ratio; SD , Standard deviation;FEV1, forced expiratory volume 1; FVC, Forced Vital Capacity, PEFR, Peak Expiratory Flow Rate; SNOT, Sino-Nasal Outcome.

6.1.15.3. 结论

已有的研究中唯一与 CRS 相关的抗 IL-5 治疗药物是美泊利单抗。只有一项充分有力的研究表明，使用美泊利单抗后患者的手术需求显著减少，症状得到改善。EPOS2020 指导小组建议在 CRSwNP 患者符合单克隆抗体治疗标准时选择美泊利单抗⁽²⁴⁵⁾。

6.1.16. 抗 IL4/IL13

6.1.16.1. 证据摘要

IL-4 和 IL-13 是介导 2 型免疫反应的有效介质，两者功能既有重叠又各有不同。IL-13 和 IL-4 部分共享相同的受体和信号通路，并且都与 IgE 合成、嗜酸性粒细胞活化、粘液分泌和气道重塑密切相关。IL-4 是通过促进 T 细胞向 TH2 亚型分化来驱动 TH2 型反应的主要分化因子，并可诱导 2 型反应相关的细胞因子和趋化因子产生，如 IL-5、IL-9、IL-13、TARC 和 fotaxin。此外，IL-4 和 IL-13 主要可促使 B 细胞进行亚型转换并产生 Ig⁽²⁴⁶⁾。

6.1.16.1.1. Dupilumab

最近有关于 dupilumab 治疗 CRSwNP 疗效的数据（表 6.1.16.1）。Dupilumab 是一种针对 IL-4 α 受体的人源化单克隆抗体，它可抑制 IL-4 和 IL-13 的信号传导，使用方法为皮下注射。现在尚没有随机对照试验来评估其他抗 IL-4/IL-13 药物如 Tralokinumab 、 Lebrikizumab-IL-13 对 CRSwNP 患者的疗效。

Bachert 等人⁽²⁴⁷⁾在 2013 年进行了一项概念验证的双盲安慰剂对照平行研究，该研究将 60 例成人 CRSwNP 随机分为两组。所有患者先接受为期四周的莫米松治疗，随后被随机分配到治疗组接受进一步治疗：皮下注射 dupilumab（首剂负荷量为 600mg，随后每周 1 次再注射 15 次，剂量 300mg），

或分配至安慰剂组治疗 16 周。与安慰剂组相对，使用 dupilumab 治疗的患者在 SNOT-22、鼻-鼻窦炎严重程度(VAS)、鼻塞、UPSIT 嗅觉评分、鼻息肉评分(NPS)和 Lund-Mackay CT 评分(LMS)、哮喘预后(FEV1 和控制)方面有显著改善。

Bachert 等人⁽²⁴⁸⁾发表了两项随机双盲多中心安慰剂对照平行试验 3 期的结果，该试验评估了将 dupilumab 添加到重度 CRSwNP 成人患者的标准治疗中后的疗效。在 Liberty NPSINUS-24 研究中，患者按 1:1 比例随机分组，两组分别每两周皮下注射一次 300mg 的 dupilumab 或安慰剂，治疗期共计 24 周。在 Liberty NPSINUS-52 研究中，患者按 1:1 随机分组，治疗期共计 52 周；实验组在开始的 24 周内，每两周皮下注射一次 300mg dupilumab，第 28 周开始，每四周皮下注射一次 300mg dupilumab；对照组在 52 周内每两周注射一次安慰剂。在两项研究中，与对照组相比，用 dupilumab 治疗可显著改善 SNOT-22，鼻-鼻窦炎疾病严重程度评分（VAS），鼻塞，UPSIT 嗅觉评分，NPS，LMS 和哮喘预后（FEV1 和控制）。

Wenzel 等人⁽²⁴⁹⁾进行的一项研究评估了一组患有持续性、中度至重度哮喘和嗜酸性粒细胞增多的患者的 SNOT-22。由于这些研究未评估这些患者是否确实患有 CRS，所以我们无法将该研究纳入分析。还有四项因果分析研究亦未纳入 meta 分析⁽²⁵⁰⁻²⁵³⁾。

Bachert 的研究以相同的方式完成，并且可以合并到三项研究的 meta 分析中，来评估在 CRSwNP^(247,248)患者的标准治疗中加入 dupilumab 的疗效。

SNOT-22 评分（0-110 分）在 4-6 个月时出现显著且与临床相关的降低，MD -19.61(95% CI-22.53 - -16.69)；784 例研究对象；两项研究；I² =0%（图 6.1.16.1）。

鼻-鼻窦炎疾病严重程度评分（VAS）在 4-6 个月时，出现显著且与临床相关的降低，MD -2.54（95%CI -2.84- -2.23）；784 例研究对象；两项研究；I² =40%（图 6.1.16.2）。

鼻塞/阻塞评分在 4-6 个月时出现显著且与临床相关的降低，MD -0.86（95%CI -0.98- -0.75）；784 例研究对象；两项研究；I² =0%（图 6.1.16.3）。

使用 UPSIT 对嗅觉进行了评估。UPSIT 评分在 4-6 个月

时出现显著且与临床相关的降低，MD 10.83(95% CI 9.59-12.08); 784 例研究对象; 两项研究; I²=0%(图 6.1.16.4)。

这些研究的主要终点是鼻息肉评分。在这些研究中鼻息肉的平均评分约为 6 分，表明存在严重的息肉病。鼻息肉评分在 4-6 个月时显著降低，MD -1.79[(95%CI -2.01- -1.56); 784 名参与者; 两项研究; I²=65% (图 6.1.16.5)。

Lund-Mackay 评分(0-48 分)在 4-6 月时显著降低，SMD -1.50 (95%CI- 1.84- -1.16); 784 例研究对象; 两项研究; I²=71% (图 6.1.16.6)。

研究表明 ACQ 和 FEV1 也有变化。由于研究中使用了 ACQ5 和 ACQ6 两种问卷，因此无法将数据合并进行 meta

分析，但两项研究均显示：与安慰剂组相比治疗组的 ACQ 有显著改善。

与 FEV1 相关的数据可以合并进行 meta 分析，分析显示 4-6 个月时 FEV1⁽¹⁾有显著改善，MD 0.21 (95%CI 0.20 - 0.22); 488 例研究对象; 两项研究; I²=0% (图 6.1.16.7)。

安慰剂组更容易发生最常见的不良反应(鼻咽炎、恶化的鼻息肉和哮喘、头痛、鼻出血、注射部位红斑)。查阅所有与 dupilumab 相关的研究发现，在特发性皮炎患者的实验中 dupilumab 可诱发结膜炎，但在哮喘和 CRSwNP 患者的实验中没有出现这种情况⁽²⁵⁴⁾。迄今为止，尚无其他不良事件的文献报道。

图 6.1.16.1. 使用 Dupilumab 与安慰剂 4-6 个月后对 CRSwNP 患者 SNOT-22 评分影响的森林图

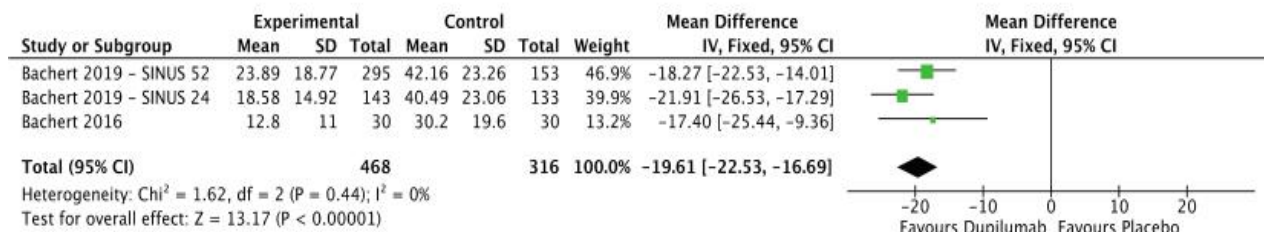


图 6.1.16.2. 使用 Dupilumab 与安慰剂 4-6 个月后对 CRSwNP 患者疾病严重程度 (VAS) 影响的森林图

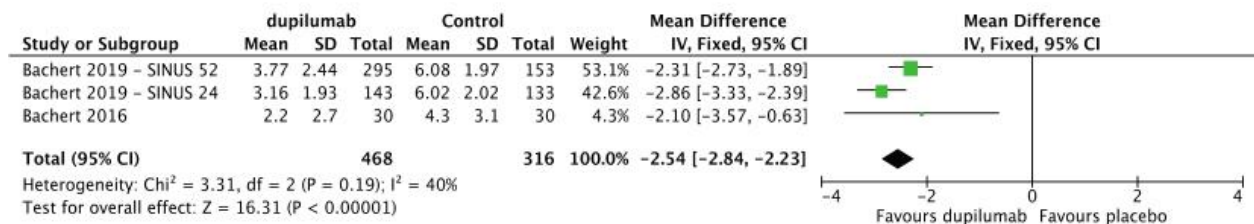


图 6.1.16.3. 使用 Dupilumab 与安慰剂 4-6 个月后对 CRSwNP 患者鼻塞/阻塞评分的变化影响的森林图

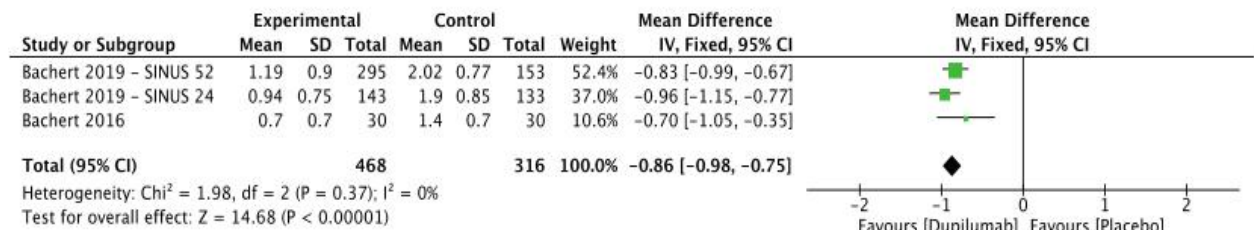


图 6.1.16.4. 使用 Dupilumab 与安慰剂 4-6 个月后对 CRSwNP 患者 UPSIT 评分影响的森林图

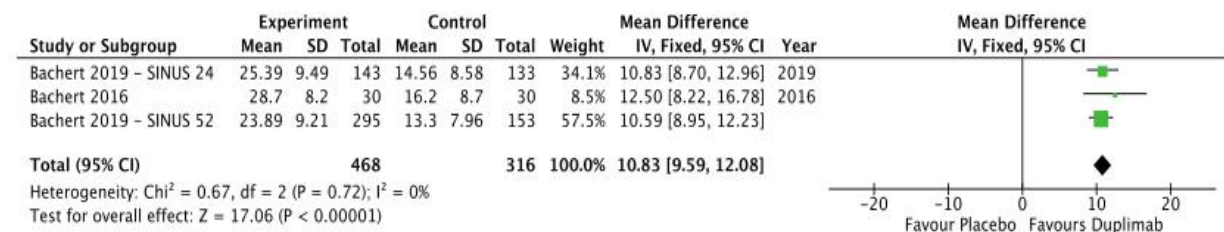


图 6.1.16.5. 使用 Dupilumab 与安慰剂 4-6 个月后对 CRSwNP 患者息肉评分变化影响的森林图

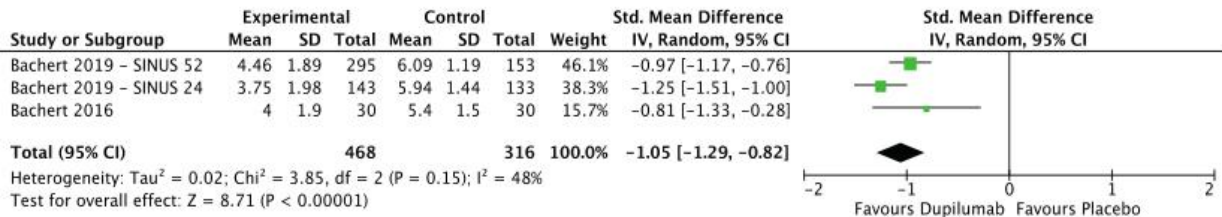


图 6.1.16.6. 使用 Dupilumab 与安慰剂 4-6 个月后对 CRSwNP 患者 Lund-Mackay 评分影响的森林图

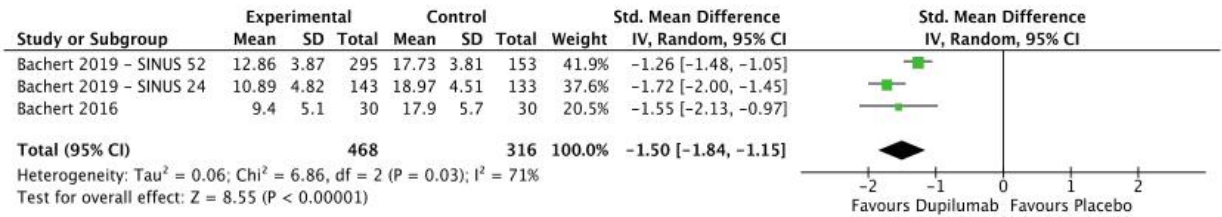


图 6.1.16.7. 使用 Dupilumab 与安慰剂 4-6 个月后对 CRSwNP 患者 FEV1 变化影响的森林图



表 6.1.16.1. Dupilumab 治疗 CRSwNP 的疗效观察

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Bachert 2019 ⁽²⁴⁸⁾	2x DBPRCT	SINUS-24: 276 CRSwNP patients SINUS-52: 448 CRSwNP patients pts	SINUS-24: • Dupilumab (300mg q2w) for 24 weeks (n=143) • 1 placebo for 24 weeks (n=133) SINUS-52: • Dupilumab 300mg every 2 week for 52 weeks (n=150) • Dupilumab 300mg every 2 week for 24 weeks then 300 mg every 4 weeks for 28 weeks (n=145) • Placebo every 2 week for 52 weeks (n=153) • Both studies 4 weeks run-in and during the trial mometasone nasal spray 100 µg in each nostril twice daily	At 24 and 52 weeks: • SNOT-22 • Rhinosinusitis disease severity (VAS) • Nasal congestion • Smell (UPSIT) • Nasal polyp score (NPS) • CT scan (LMS) • ACQ5 • FEV1	Dupilumab resulted in significant improved outcomes in both studies compared to placebo at 24 and 52 weeks: • SNOT 22 • Rhinosinusitis disease severity (VAS) • Nasal congestion • Smell (UPSIT) • NPS • LMS • ACQ5 • FEV1
Bachert 2016 ⁽²⁴⁷⁾	DBPRCT	60 CRSwNP patients refractory to INCS	• Dupilimab (600mg loading, 300mg weekly) (n=30) • Placebo (n=30) • 4 weeks run-in and during the trial	At 16 weeks: • QOL (SNOT-22) • Rhinosinusitis disease severity (VAS) • Nasal congestion • Smell (UPSIT)	Dupilumab resulted in significant improved outcomes in both studies compared to placebo at 16 weeks: • SNOT 22 • Rhinosinusitis disease

			mometasone nasal spray 100µg in each nostril twice daily	<ul style="list-style-type: none"> • Nasal polyp score (NPS) • CT scan (LMS) • ACQ6 • FEV1 	severity (VAS) <ul style="list-style-type: none"> • Nasal congestion • Smell (UPSIT) • NPS • LMS • ACQ6 • FEV1
--	--	--	--	--	--

DBPRCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; pts, patients; SNOT, Sino-Nasal Outcome; VAS, Visual Analogue Scale; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test; NPS, Nasal Polyp Score; LMS, Lund-Mackay Score; ACQ5, Asthma Control Questionnaire 5; FEV1, Forced Expiratory Volume; INCS, Intranasal corticosteroids spray; QOL, Quality of Life; ACQ6, Asthma Control Questionnaire 6;

6.1.16.2. 结论

Dupilumab 是目前唯一被批准用于治疗 CRSwNP 的单克隆抗体。专家组建议当 CRSwNP 患者符合单克隆抗体⁽²⁴⁵⁾治疗标准时选择 dupilumab。

6.1.17. 益生菌

6.1.17.1. 证据摘要

局部的共生菌群紊乱可能是慢性鼻窦炎的病因之一。尽管在研究设计、组织取样、处理和生物信息学分析方面存在显著的异质性，最近的文献中有了一致的结论。健康人群和

CRS 患者的总体细菌负荷相似，并且有许多共同的菌类。但是，CRS 患者通常表现出生物多样性标志物的减少。药物治疗和外科治疗都会影响鼻窦菌群，某些菌株与更好的治疗结果相关。现在，许多研究都证明了 CRS 中存在微生物生态失调。目前还不清楚这种生态失调与疾病发生的原因，还是与疾病发生的过程相关^(255,256)。

我们找到了两项关于益生菌疗法的研究，一项是口服⁽²⁵⁷⁾，另一项是喷鼻剂⁽²⁵⁸⁾（表 6.1.17.1）。两项研究均用 SNOT 进行了评估，结果显示益生菌和安慰剂之间无显著差异。Mukerji 等人的研究显示，与基线相比，益生菌组在治疗 4 周后的 SNOT-20 和症状显著减少，而安慰剂组没有，但两组之间的差异并不显著，而且在治疗 8 周后未发现两组同基线存在差异。同样的，两组在细菌培养和炎性介质中也没有发现差异。

表 6.1.17.1. 益生菌治疗 CRS 患者

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Martensson 2017 ⁽²⁵⁸⁾	DBPC crossover trial with at least 4 wks washout	21 CRSsNP patients	<ul style="list-style-type: none"> • Nasal spray containing LAB (a mixture of 9 lactobacilli and 4 bifidobacteria) for 14 days • Placebo nasal spray for 14 days 	<ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • Microbiology • Inflammatory mediators in nasal lavage fluid 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences in any parameter evaluated
Mukerji 2009 ⁽²⁵⁷⁾	DBPCT	77 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Probiotic Lactobacillus rhamnosus R0011 strain (500 million active cells/tablet) twice daily for 4 weeks (n = 39) • Oral placebo treatment twice daily for 4 weeks (n = 38) 	At 4 and 8 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-20 • Symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between probiotic and placebo

CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSsNP, Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps; DBPC, Double blind placebo controlled; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; SNOT-20, Sino-Nasal Outcome Test-20.

6.1.17.2. 结论

尽管益生菌疗法在理论上有希望，迄今为止进行的两项研究与安慰剂相比没有任何差异。因此，EPOS2020 指导小组不建议使用益生菌治疗 CRS 患者。

6.1.18. 黏液促排剂

6.1.18.1. 证据摘要

黏液促排剂通常用于治疗包括粘液分泌过多的粘液改变。这类药物可分为祛痰药（如高渗盐水），调节粘液分泌的粘液调节剂（如羧甲司坦和抗胆碱能药），降低粘液粘度的粘液溶解剂（如 N-乙酰半胱氨酸，厄多司坦和 DNA 酶）

和作用于纤毛增加粘液纤毛清除率的粘液动力学药物（如支气管扩张剂和表面活性剂）。

下呼吸道相关研究表明，使用粘液溶解剂治疗能轻度减轻慢性支气管炎或 COPD 患者的急性加重症状，并对其总体生存质量产生较小的影响⁽²⁵⁹⁾。在囊性纤维化以外的慢性肺疾病患者中发现，使用甘露醇、吸入生理盐水和高渗盐水的益处很小⁽²⁶⁰⁾。rhDNase 对肺功能的副作用提示其不宜用于非囊性纤维化的支气管扩张症⁽²⁶⁰⁾。

CRS 患者的数据非常有限（表 6.1.18.1）。有一项随机对照试验评估了使用 S-羧甲基半胱氨酸（1500mg/天）和克拉霉素（200mg/天）⁽²⁶¹⁾。作者发现，在治疗 12 周时联合用药组与单独使用克拉霉素相比，两组的 SNOT-20 或 CT 扫描的结果没有显著差异，但联合用药组症状明显改善的患者比例显著增加，流涕改善和鼻后分泌物减少的患者比例也显著增

加，这在治疗第4周和第8周时是没有的，联合用药组与单独使用克拉霉素相比的不良反应略多，但均不严重。第二项研究是评估厄多司坦疗效的前瞻性非随机非干预性研究⁽²⁶²⁾。

厄多司坦最初是作为粘液溶解剂研发的。此外，它还被证明具有抗菌、抗氧化和最重要的抗炎作用^(262,263)。

表 6.1.18.1. 黏液促排剂治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Hoza 2013 ⁽²⁶²⁾	Non-randomized prospective noninterventional post-authorisation study	60 CRSwNP patients	<ul style="list-style-type: none"> Erdosteine 300mg twice a day for the period of 3 months (n=33) Erdosteine 300mg twice a day combined with mometasone nasal spray (dosage unknown) for the period of 3 months (n=27) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-22 NPS Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> After 3 months the erdosteine only group compared to the erdosteine and mometasone groups had significantly better change in SNOT-22 and polyp score There was no difference in adverse events and adverse events were mild
Majima 2012 ⁽²⁶¹⁾	RCT	425 CRS (318 analysed)	<ul style="list-style-type: none"> Clarithromycin (200mg/day) for 12 weeks (n=213) Clarithromycin (200mg/day) and S-carboxymethyl cysteine (1500mg/day; combination group) for 12 weeks (n=212) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-20 at 12 weeks CT scan at 12 weeks % of patients with remarkably effective or effective response at 4, 8 and 12 weeks % of patients with improvement of endoscopy Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference in effect of SNOT-20 or CT scan at 12 weeks Significantly higher % of patients with remarkably effective or effective response at 12 weeks, but not at 4 and 8 weeks Significant higher % of patients with improved characteristics of nasal discharge and reduced post-nasal discharge No serious adverse events

CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; NPS, Nasal Polyp Score; SNOT-20, Sino-Nasal Outcome Test-20; RCT, Randomised Controlled Trial;

6.1.18.2. 结论

有关黏液促排剂在 CRS 中的作用的资料非常有限。仅有的一项双盲、安慰剂对照试验显示，在使用 12 周时，治疗有效和鼻分泌物特征改善的患者比例明显更高。EPOS2020 指导小组认为资料的质量不足以建议在 CRS 患者的治疗中使用黏液促排剂。

6.1.19. 草药疗法

6.1.19.1. 证据摘要

草药是治疗 CRS 的一种相对常用的补充和替代疗法。但是，草药治疗 CRS 的安全性和有效性目前尚不确定。大多数的研究都不是随机的。

我们找到了 5 个随机对照试验：其中 4 个是局部应用⁽²⁶⁴⁻²⁶⁷⁾，另一个是使用药片 BNO 1016 进行的大型研究⁽²⁶⁸⁾。

BNO 1016 已确定用于急性鼻窦炎患者，并以“仙露贝萃取片”的商标销售。它包含龙胆根、报春花、酢浆草、接骨木、马鞭草这五种草药的干浸膏，比例为 1: 3: 3: 3: 3。有一项随机安慰剂对照试验证明了它在急性鼻窦炎中的疗效⁽²⁶⁹⁾。

1 项对 929 例 CRS 患者进行的双盲安慰剂对照试验验证了 BNO 1016（仙露贝萃取片）的疗效。将两组服用不同剂量的仙露贝萃取片（每天 240mg 和 480mg）与安慰剂进行比较，治疗期为 12 周。主要结局是治疗第 8 周和第 12 周的平均主要症状评分（MSS）。次要结局包括用 VAS 评估症状严重程度，工作活动和生存质量（SNOT-20 评分）。就主要结局而言，仙露贝萃取片并不优于安慰剂。然而，对于诊断为 CRS 超过 1 年且基线主要症状评分 >9（满分为 15 分）的患者，与安慰剂相比，使用仙露贝萃取片治疗 12 周后，对患者的 MSS 和工作活动（WPAI:GH）的事后敏感性分析显示出显著的益处⁽²⁶⁸⁾。528 例(57.0%)患者在治疗期间总共报告了 1215 例不良事件，大多数为轻度至中度。怀疑与研究药物相关的包括接受 480 mg 仙露贝萃取片治疗的 18 例患者（5.9%），接受 240mg 仙露贝萃取片治疗的 14 例患者（4.4%）和接受安慰剂治疗的 12 例患者（3.9%）。480mg、240mg 和安慰剂组最常见的药物相关不良事件为上腹痛（1.3%，1.3%，0.7%），腹泻（0.3%，0.6%，1.3%）和头痛（1.3%，0.3%，0.7%）。不良事件导致 20 例患者停药（总发生率 2.2%，安慰剂组 1.6%，240mg 中 2.0%，480mg 中 3.0%）。在治疗期间，有 11 名患者（1.2%）出现严重不良事件。所有这些都与研究药物没有因果关系。与安慰剂相比，用仙露贝萃取片治疗的患者在实验室参数或生命体征方面没有医学上的

相关差异。

在 4 项局部研究中, 3 项用 SNOT 评估生存质量^(264,266), 2 项用症状严重程度^(265,267), 2 项用 CT 扫描^(264,266)。这些研究差异太大, 无法纳入 meta 分析。有 1 项研究发现, 在治疗 4 个星期后, 黑种草鼻喷剂治疗组与生理盐水组相比在 SNOT-20, 内窥镜检查 and CT 扫描中有显著改善。有 2 项研究与丙酸氟替卡松鼻喷剂治疗对比。其中一项显示与丙酸氟替卡松鼻喷剂相比没有差异, 有趣的是在另一项比较鼻内给予茴芹滴剂和丙酸氟替卡松鼻喷剂的研究中, 鼻内给予茴芹比起鼻内氟替卡松喷雾能使 SNOT-22 显著改善 ($p=0.012$)。但是, 该研究缺乏盲法增加了偏倚⁽²⁶⁶⁾。患者对茴芹的耐受性良好。两组均无严重不良反应。

6.1.19.1. 结论

在 5 项评估草药治疗的随机对照试验中, 虽然是事后敏感性分析, 有 1 项大型双盲安慰剂对照试验显示, 在诊断为 CRS 超过 1 年且基线主要症状评分大于 9 分 (满分为 15 分) 的患者中, 在治疗 12 周时的主要症状评分显著高于安慰剂组, 但在总体上则没有效果⁽²⁶⁸⁾。在 4 项评估不同草药局部治疗的研究中, 3 项显示出良好的疗效。但是, 并非所有研究都采用盲法, 研究的质量是可变的。

与安慰剂相比, 草药治疗没有显示出明显的不良事件。

表 6.1.20.1. 中药治疗 CRS 的疗效观察

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Jiang 2012 ⁽³⁴⁾	DBPCT	53 CRSsNP patients	<ul style="list-style-type: none"> Chinese Herbal Medicine (2g of Tsang-ErhSan extract granules and 1gm of Houttuynia extract powder twice daily for 8 weeks) with erythromycin placebo (n=26) Erythromycin (250mg twice daily for 8 weeks) with CHM placebo (n=27) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-20 Endoscopic score Saccharin transit test Bacterial culture rate before and at 8 weeks of treatment 	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference in any endpoints between the groups
Liang 2011 ⁽²⁷¹⁾	DBPCT	97 CRS postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Chinese Herbal Medicine (2g of Tsang-ErhSan extract granules and 1gm of Houttuynia extract powder twice daily for 8 weeks) with 4 weeks of amoxicillin placebo (n=33) Amoxicillin (250mg three times daily for 4 weeks and CHM placebo for 8 weeks (n=34) Placebo (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> RSOM-31 Endoscopic score Acoustic rhinometry Nasal swabs at 8 weeks postoperative CT (LM-score at 12 weeks postoperative) 	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference in any endpoints between the groups

CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSsNP, Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; CHM, Chinese Herbal Medicine; SNOT-20, Sino-Nasal Outcome Test-20; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31; CT, computed tomography; LM, Lund-Mackay

6.1.20.2. 中国传统针灸

虽然几乎没有任何文献证明其疗效, 有些国家用针灸来治疗 CRS。我们找到来自同一组的两项研究评估了针灸治疗的与健康相关的生存质量, 研究比较了中国传统针灸、假针灸和使用 2-4 周抗生素、糖皮质激素、0.9%氯化钠溶液和局

部治疗的证据质量很低。

根据现有资料, EPOS2020 小组不能就 CRS 治疗中草药的使用提出建议。

6.1.20. 中药及针灸治疗

CRS 患者经常询问并使用补充和替代医疗 (CAM)⁽²⁷⁰⁾。有许多不同的补充和替代疗法, 包括草药, 顺势疗法和中药。我们回顾了 5 个随机对照试验。

6.1.20.1. 中药

有 2 项研究验证了中药在 CRS 中的应用。其中 1 项针对 53 例 CRSsNP 的研究对比了中草药 (CHM) 苍耳散和鱼腥草与红霉素对照组⁽³⁴⁾ (表 6.1.20.1)。治疗 8 周后, 两组的 SNOT-20 得分均有显著改善, 但两组之间没有显著差异。两种干预均未影响内窥镜评分和细菌培养率。由于缺乏安慰剂对照, 这些改善的有效性尚不明确。另 1 项针对 97 例 CRS 术后患者的研究对比了相同的中草药 (苍耳散及鱼腥草) 与阿莫西林和安慰剂⁽²⁷¹⁾。术后 8 周, 3 组患者的 RSOM-31 和内窥镜评分均有明显改善, 但 3 组之间无显著差异。术后 3 组的鼻声反射和 CT 评分均无明显差异。

部减充血药的情况^(272,273)。采用慢性鼻窦炎调查 (CSS), 简式量表 36 (SF-36), 总症状评分和 CT 扫描评估了 4-52 周内与健康相关的生存质量的变化。其中一项研究⁽²⁷⁴⁾显示总体上常规疗法比中国传统针灸和假针灸疗效更好, 另一项研究则显示传统针刺组和假针灸组间的 CSS 或 SF-36 没有差异 (表 6.1.20.2)。

表 6.1.20.2. 针灸治疗 CRS 的疗效观察

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Stavem 2008 ⁽²⁷²⁾	RCT (Investigator not blinded. Patient's partially blinded.)	66 CRSsNP (49 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> Traditional Chinese Acupuncture (10 treatments over 4 weeks) (n=17) Sham acupuncture (10 treatments over 4 weeks) (n=15) Medical management (xylometazoline and normal saline irrigation for 1 week, oral corticosteroids for 14 days, and antibiotics – either cephalexin 1,500mg daily for 10 days or azithromycin 500mg for 7 days) (n=17) 	<ul style="list-style-type: none"> CSS SF-36 at baseline and 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference in any endpoints between the groups
Rössberg 2005 ⁽²⁷⁴⁾	RCT	55 CRS patients (49 evaluated at 4 weeks, 37 at 12 weeks and 29 at 1 year)	<ul style="list-style-type: none"> Traditional Chinese acupuncture 10 treatments with bilateral acupoints over a period of 4 weeks (n=25) Minimal acupuncture at non-acupoints 10 treatments with bilateral acupoints over a period of 4 weeks (n=19) Conventional medical therapy consisting of xylometazoline saline locally for 1 week, and oral corticosteroids for 14 days (n=21). In addition, cefalexin 1500 mg daily for 10 days (n=14) or azithromycin 500 mg for 7 days (n=6) 	<ul style="list-style-type: none"> SF-36 at 12 weeks QOL (VAS) at 12 weeks Total symptom score at 4, 12 and 52 weeks CT scan at 4 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> Conventional treatment improved CT scan at 4 weeks contrary to both acu-puncture groups Total symptom score at 4 weeks trend to improvement (p=0.06) compared both acupuncture groups Significant improvement in SF-36 and QOL (VAS) at 12 weeks for conventional treatment contrary to both acupuncture groups After 12 months, 15 patients reported having had surgical intervention for chronic sinusitis (conventional group 5, acupuncture 6, sham 4), and there was little difference in symptom score between the groups (p = 0.32).

CSS, Chronic sinusitis survey ;CRS,Chronic Rhinosinusitis; CRSsNP , Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps ; RCT, Randomised Controlled Trial ; SF-36, Short form 36; QOL, Quality of Life ; VAS, Visual Analogue Scale ; CT, computed tomography.

6.1.20.3. 结论

没有证据表明中药或针灸在治疗 CRS 方面比安慰剂更有效。中药的安全性尚不清楚，因为大多数论文还不能采用⁽²⁷⁵⁾。在使用针灸和相关疗法时可能会发生轻微和严重的不良事件，这与针灸无害的普遍印象相反⁽²⁷⁶⁾。因此，EPOS2020 指导小组建议不要使用中药或针灸。

6.1.21. 局部应用呋塞米和口服维拉帕米

6.1.21.1. 证据摘要

尽管外科手术通常是治疗鼻息肉的主要方法，某些患者的复发倾向促使进一步研究预防复发的方法。这其中有两种药物是维拉帕米和呋塞米。

维拉帕米是一种口服的非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂，是 P-gp 的抑制剂，它可以阻断 IL-5, IL6 和胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 的分泌。一项双盲安慰剂对照试验⁽²⁷⁷⁾

评估了口服维拉帕米治疗 CRSwNP 患者的疗效。与安慰剂相比，患者每天服用 80mg 维拉帕米 3 次，连续 8 周。该研究在第 2、4 和 8 周时评估患者的生存质量 (SNOT-22)、症状 (VAS) 或 CT 扫描的变化 (LM 评分)，同时还评估了患者是否出现药物副作用。与安慰剂组相比，维拉帕米组从基线到第八周的 SNOT-22 评分 (中位数 -27.7 95% 可信区间 [-49.36 至 -6.05], p=0.01) 和 VAS 评分 (中位数 -37.97 95% 可信区间 [-60.01 至 -15.93]) 均有显著改善。p=0.001)。维拉帕米组的 Lund-Mackay 评分也有所改善，绝对平均差为 -5.20 (95% 可信区间, -9.66 至 -0.74; p=0.02)。维拉帕米组在第 4 周的 Lund Kennedy 总分也显著下降，LSM 差异为 -2.8 (95% 可信区间, -4.3 至 -0.98; p=0.003)。这种趋势持续到第八周之后不再具有统计学意义。BMI 较高的患者使用维拉帕米的疗效较差，这可能是由于需要更高的或是超治疗的剂量 (表 6.1.21.1)。维拉帕米的局部应用研究正在进行中 (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03102190>)。

相反的，呋塞米是一种利尿剂，作用于钠离子和钾离子通道，可以增加这些离子以及水的吸收。这会使呼吸道上皮

表面脱水，一些研究已经完成了评估其在预防鼻息肉复发中的疗效（表 6.1.21.2）。Hashemian 等人⁽²¹⁹⁾进行了一项双盲安慰剂对照试验，评估了局部使用咪塞米治疗鼻息肉的疗效。患者随机分为两组接受术后每日 300 μ g 咪塞米或安慰剂鼻腔喷雾，每天两次，连续两个月。术后六个月用 NPS（Meltzer 评分），CT 评分（LMS），生存质量（SNOT-22）和 VAS 息肉评分对患者进行评估。84 名患者完成了治疗可以进行评估，每组 42 例（n=84）。在研究期间，没有临床上的显著不良反应。治疗后，与安慰剂组相比，咪塞米组中息肉评分为 0 的患者明显更多（79% vs 38%； $p < 0.01$ ）。与安慰剂相比，咪塞米对 SNOT-22 评分（中位数，8.05；95% 可信区间，3.24-12.85）和 VAS 评分（中位数，0.81；95% 可信区间，0.22-1.39）有显著影响，而 LMS 则无显著差异（中位数，2.52；95% 可信区间，-0.35-5.39）。

Krofflic 等人⁽²⁷⁸⁾对比了连续 7 天口服甲基强的松龙（1mg/kg/天）与喷射雾化吸入 6.6mmol/L 咪塞米溶液 10 分钟（即咪塞米最大吸入量为 20mg/天），通过患者报告的症状（鼻塞，鼻分泌过多，嗅觉丧失（0-3），鼻后滴漏，打鼾，打喷嚏，咳嗽，肿胀，鼻出血，头痛（0-1），疲劳，体温，先前的手术（0-1），加起来总症状评分为 20），NPS（Malm 0-6）以及嗜酸性粒细胞、肥大细胞和水肿的组织形态分析评估其疗效。两组患者的主观症状评分（使用类固醇前平均值为 5.5 \pm 3.4，至使用类固醇后 9.5 \pm 3.6， $p < 0.001$ ；使用咪塞米前 15.6 \pm 3.9，至使用咪塞米后 9.8 \pm 3.7， $p < 0.001$ ）和 NPS（类固醇：2.4 \pm 0.7 至 2.0 \pm 0.8， $p < 0.001$ ；咪塞米：2.2 \pm 0.9 至 1.7 \pm 0.9； $p < 0.001$ ）有显著改善。两组间差异无统计学意义。由于样本量小，结果可能是 2 型错误。类固醇组的息肉嗜酸性粒细胞计数明显改善（50-2.35 \pm 392.66 至 190.65 \pm 291.41； $p < 0.01$ ），而咪塞米组则没有（280.95 \pm 364.58 至 382.80 \pm 370.60； $p = 0.185$ ）。两组的水肿和组织肥大细胞无明显改变。

Passali 等人⁽²⁷⁹⁾对 CRSwNP 术后的患者进行了伪随机试验。患者在前组筛窦或全组筛窦切除术后被随机分配接受局部使用咪塞米，无治疗或局部使用糠酸莫米松鼻喷剂治疗（MFNS）。在 1991 至 1997 这六年，患者被随机分为局部使用咪塞米组和无治疗组；1997 年之后，再随机分为咪塞米组和 MFNS 组。研究中未提及关于随机化过程的细节。随访时间为 1-9 年。

咪塞米组的患者每天每侧鼻腔两喷（每喷=50 μ g），持续 30 天，之后一个月不进行任何治疗，然后再重复进行咪塞米治疗，直至每年总计四个月。MFNS 组每天每侧鼻腔两喷（每喷=100 μ g），持续 30 天，然后采用与速咪塞米组相似的治疗方案，无治疗组在手术后不再接受进一步的干预。对患者进行了复发评估。复发标准基于鼻声反射前鼻阻力测试和鼻息肉复发。每六个月对每位患者进行一次鼻声反射和鼻内窥镜镜检查评估。NPS 如下：0 期，未见鼻息肉；1 期，鼻息肉局限于中鼻道，鼻声反射值在正常范围内（24.5 \pm 1.5cm³）；2 期，鼻息肉脱垂超出中鼻甲，鼻腔容积减少低于 10%（每个 AR）；3 期，亚阻塞性鼻息肉需要再次手术（鼻腔容积减少 > 50%）。在六年的随访结束时，无治疗组的鼻腔容积显著下降（16.6 \pm 1.3cm³； $p = 0.02$ ）。与咪塞米或莫米松相比，无治疗组中有更多的患者复发（30% 比 17.5% 比 24.2%；无 p 值）。与咪塞米和糠酸莫米松鼻喷剂相比，未经治疗的患者息肉复发的 NPS 显著增高（20% 比 2% 比 3%； $p < 0.05$ ）。

Passali 的另一项研究⁽²⁸⁰⁾报道了 2003 年研究的一组亚组患者⁽²⁷⁹⁾。

6.1.21.2. 结论

有迹象表明维拉帕米可能具有抗炎作用。一项非常小规模的前试验表明，口服维拉帕米的生存质量（SNOT-22），息肉评分（VAS）和 CT 扫描（LM 评分）较安慰剂有显著改善。（潜在的）副作用限制了其使用剂量。

有迹象表明局部使用咪塞米可能对 CRSwNP 的症状和体征有改善。最近的一项双盲安慰剂对照试验表明，比起安慰剂组，咪塞米鼻喷剂组的生存质量（SNOT-22）和息肉评分（VAS）明显降低，NPS 为 0 的患者明显增多。局部使用咪塞米和安慰剂之间的不良事件相比没有统计学差异。口服维拉帕米和局部使用咪塞米的证据质量都很低。基于潜在的副作用，EPOS2020 指导小组建议不要使用口服维拉帕米。小组也无法对局部使用咪塞米提供建议。

需要对局部使用咪塞米和局部使用（口服？）维拉帕米进行进一步的安慰剂对照研究，以确定其疗效和选择适当的患者。

6.1.22. 辣椒素

6.1.22.1. 证据摘要

有研究认为鼻粘膜中的神经肽和副交感神经可能在鼻息肉的形成中发挥作用。因此，已经考虑将辣椒素（一种可以局部使用的药物）用于预防鼻息肉复发。辣椒素作用于 C 纤维，有研究认为它可以通过神经调节鼻腔的高反应性，并有可能防止鼻息肉复发。有两项研究完成了双盲安慰剂对照随机试验（表 6.1.22.1）。

Filiaci 等人⁽²⁸¹⁾对 30 例患者进行了评估，一半患者接受辣椒素 0.1mL（30 μ mol），另一半患者接受 0.1mL 生理溶液，每周接受一次，持续 5 周。然后在三个月时评估患者的鼻部症状，包括鼻塞、瘙痒和打喷嚏、内窥镜息肉评分、鼻阻力、特异性鼻腔高反应性和鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞。与安慰剂相比，辣椒素组的所有鼻部症状均明显减轻（ $p < 0.01$ ）。辣椒素和对照组在一个月（ $p < 0.05$ ）和三个月（ $p < 0.01$ ）的鼻息肉评分（NPS）有显著差异。与对照组相比，辣椒素组在治疗三个月后的鼻阻力明显改善（ $p < 0.01$ ）。在三个月时，辣椒素组和对照组的鼻腔高反应性存在显著差异（ $p < 0.01$ ）。在接受辣椒素治疗的患者中，在第一个和三个月时，鼻组织中的嗜酸性粒细胞显著增加（ < 0.01 ）。

Zheng 等人⁽²⁸²⁾也进行了一项双盲安慰剂对照试验，比较了辣椒素（3x10⁻⁶mol，溶于 70% 乙醇）与单用载体（70% 乙醇）在鼻息肉切除术后 5 周内每周使用一次的疗效。在 9 个月时评估患者的鼻阻力（0-5），鼻溢（0-5）和 NPS（0-6 单侧）。与单用载体组相比，辣椒素组的鼻阻力明显降低（ $p < 0.01$ ）。两组的主观鼻溢没有差异。与对照组相比，用辣椒素治疗的患者鼻息肉评分更低（0 期：41% vs 4.5%， $p < 0.01$ ）。两项研究均未提及不良事件，但从 NAR 研究中获悉，大多数的不良事件局限于局部刺激⁽²⁸³⁾。

对鼻塞测量的汇总数据分析⁽⁰⁻⁵⁾显示，辣椒素组有显著改善（标准化均数差 -0.68 [-1.05, -0.31]， $p < 0.0003$ ，两项试验，81 位患者）。I² 为 0%，表明没有异质性（X²=0，df=1， $p = 0.98$ ）（图 6.1.22.1）。

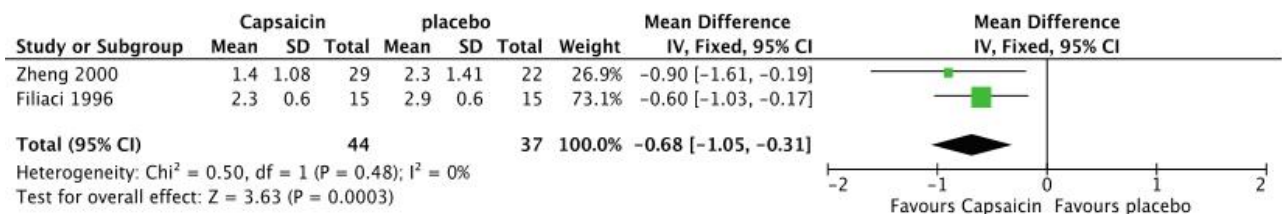
对鼻息肉评分的汇总数据分析显示，辣椒素组具有显著改善（标准化均数差 -1.82 [-2.93, -0.7]， $p < 0.01$ ，两项试验，81 位患者）。I² 为 0%，表明没有异质性（X²=0，df=1， $p = 0.98$ ）（图 6.1.22.2）。

表 6.1.22.1. 辣椒素治疗 CRSwNP 的疗效观察

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Zheng 2000 ⁽²⁸²⁾	DBPCRCT	CRSwNP post-polypectomy (n=51)	<ul style="list-style-type: none"> • Capsaicin (3x10⁻⁶ mol, dissolved in 70% ethanol) (n=29) • vehicle alone (70% ethanol) (n=22) once a week times 5 weeks 	Assessed at 9 months: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal blockage (0-5) • Rhinorrhoea (0-5) • NPS (0-6) 	At 9 months there was no difference in subjective rhinorrhoea in either group. <ul style="list-style-type: none"> • The capsaicin group at 9 months group had a significant decrease in NR compared to the vehicle group • NPS data?
Filiaci 1996 ⁽²⁸¹⁾	DBPCRCT	CRSwNP (n=30)	<ul style="list-style-type: none"> • Capsaicin 0.1mL (30μmol) in each fossa once weekly for 5 weeks (after anesthetizing the nasal cavity) (n=15) • 0.1mL physiologic solution (n=15) in each fossa once weekly for 5 weeks 	Assessed at 1 and 3 months: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal symptoms: obstruction, secretion, itching, sneezing (0-5) • NPS (0-6) • Nasal resistance (active anterior rhinomanometry) • Specific nasal hyperreactivity (provocation testing with cold water with rhinomanometric assessment) • Nasal tissue eosinophils 	At 1 and 3 months when comparing the capsaicin group versus the controls, the capsaicin group had: <ul style="list-style-type: none"> • A significantly larger decrease in all nasal symptoms • A significant larger decrease difference in NPS • Significantly larger improvement in nasal resistance • Significantly improved nasal hyperreactivity • Significantly increased nasal tissue eosin-ophils

CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCRCT, Double Blind Placebo Controlled Randomised Controlled Trial; NPS, Nasal Polyp Score.

图 6.1.22.1. 辣椒素与安慰剂对 CRSwNP 患者鼻塞影响的森林图



6.1.22.2. 结论

两项小规模的双盲安慰剂对照研究^(281,282)评估了辣椒素的疗效。辣椒素显著降低了鼻塞和鼻息肉的评分,但其他症状如鼻溢和嗅觉的数据要么没有统计学意义,要么没有报道。两项研究的数据一致,但由于不精确和存在偏倚风险,我们将其降级。必须提到的是,辣椒素治疗的盲法非常困难/不可能。由于证据质量很低, EPOS 指导小组认为辣椒素可能是 CRSwNP 患者治疗 CRS 的一种选择,但需要进行更大规模的研究。

6.1.23. CRSwNP 伴 GORD 患者的质子泵抑制剂治疗

6.1.23.1. 证据摘要

有证据表明胃食管反流病 (GORD) 与 CRS 之间存在相关性。GORD 的定义是胃内容物反流引起令人困扰的症状和/或并发症。CRS 患者的胃食管反流发生率明显高于无症状

对照组⁽²⁸⁴⁾。

尽管两种疾病有相同的症状,如喉咙粘液感⁽²⁸⁵⁾, CRS 在 GORD 患者中比没有 GORD 的患者更为普遍。虽然 CRS 是一个多因素的过程,但是有证据表明,至少在某些患者中, GORD 可能在 CRS 中发挥作用。GORD 在 CRS 中的潜在致病作用很可能是由于鼻内幽门螺杆菌的存在以及胃酸反流到鼻/鼻咽中。支持 GORD 作为 CRS 治疗失败的一个因素的证据是相互矛盾的⁽²⁸⁶⁾。

有一项双盲安慰剂对照随机临床试验评估了质子泵抑制剂在 CRS 中的作用⁽²⁸⁷⁾(表 6.1.23.1)。60 例 CRS 和 GORD 患者 (28 名女性,年龄在 19-87 岁) 每天服用一次奥美拉唑 20mg(OD), 共 8 周。虽然作者利用 ANOVA 进行重复测量或配对卡方检验得出结论,与使用安慰剂对比,奥美拉唑治疗 8 周后 CRS 症状评分、鼻内窥镜评分、反流症状 (指数) 量表和反流体征评分量表显著降低,但只有反流体征评分量表显示两组之间存在显著差异。而且,由于 CRS 和 RSI 在基线时有显著差异,各组间在基线时也匹配不好。长期使用质子泵抑制剂与心血管疾病和发病率增加相关,并非是没有风险的^(288,289)。

表 6.1.23.1. 奥美拉唑治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Anzic 2018 ⁽²⁸⁷⁾	DBPCT	60 CRS patients with GORD	<ul style="list-style-type: none"> Omeprazol 20mg once daily (n=33) for 8 weeks Placebo once daily (n=27) for 8 weeks 	At 8 weeks: <ul style="list-style-type: none"> CRS symptom score (0-48) Nasal endoscopy score RSI score RFS 	No significant differences at 8 weeks between Omeprazole and placebo apart from reflux finding score

CRS, Chronic Rhinosinusitis; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial ; GORD, Gastro-oesophageal reflux disease ; RSI, Reflux symptom index; RFS, Reflux finding score.

6.1.23.2. 结论

有一项双盲安慰剂对照试验评估了 60 名患者每天服用 20mg 奥美拉唑连续 8 周的疗效，这些患者在基线时不匹配，因此难以评估结果。在八周的治疗期结束时，CRS 症状评分和鼻内窥镜评分没有差异。此外，长期使用质子泵抑制剂与心血管疾病的风险增加相关。因此，EPOS2020 指导小组不建议在 CRS 的治疗中使用质子泵抑制剂。

6.1.24. 细菌裂解物

6.1.24.1. 证据摘要

细菌裂解物由来自不同种类的呼吸道细菌的细菌抗原混合物组成。将不同抗原混合后加入辅料即可制备裂解物片剂。细菌裂解物具有特异性和非特异性的免疫刺激特性。泛福舒® (OM-85 BV) 是 21 株 8 种细菌的裂解物 (金黄色葡萄球菌, 流感嗜血杆菌, 化脓性链球菌, 卡他莫拉氏菌, 肺炎克雷伯氏菌, 臭鼻克雷伯氏菌, 草绿色链球菌和肺炎双球菌), 用作预防和治疗上下呼吸道感染的免疫刺激剂, 具有增强粘膜屏障功能和调节免疫应答的能力^(290,291)。最近的一

项 meta 分析表明, 与对照组相比, 泛福舒的使用与降低呼吸道感染频率呈正相关 [中位数 = -2.33, 95% 可信区间 (-2.75, -1.90), P < 0.00001]。在抗生素疗程、感染、发烧、咳嗽和喘息、血清免疫球蛋白水平 (IgG, IgA 或 IgM) 的提高和 T 淋巴细胞亚型 (CD3+, CD4+) 方面, 泛福舒组比对照组更有优势⁽²⁹²⁾。OM-85 BV 在上皮细胞培养系统中具有纤毛刺激和免疫原性, 这可能是形成其呼吸道治疗效果的部分原因。这些反应是 NO 依赖性的并且与 T2R 激活一致⁽²⁹³⁾。有研究表明, 口服泛福舒 (R) (OM-85 BV) 可通过恢复和维持正常的 Th1/Th2 细胞因子平衡 (作为潜在的细胞/信号传导机制) 来减轻过敏性鼻炎症状和改善整体粘膜免疫力⁽²⁹⁰⁾。

有一项双盲随机对照试验研究了成人潜在 CRS 患者, 虽然关于人群的描述不够充分, 有一些患者在鼻窦穿刺后持续存在鼻窦炎⁽²⁹⁴⁾ (表 6.1.24.1)。对 284 例慢性化脓性鼻窦炎患者给予泛福舒或安慰剂 (每天 1 粒, 连续 3 个月, 每月 10 天) 治疗。患者在入组前和治疗开始后 1、2、3、6 个月进行了临床检查, 与安慰剂相比, 在整个六个月内, 泛福舒治疗显著减少脓涕和头痛。而且, 泛福舒治疗组对鼻窦 X 线混浊的影响明显优于安慰剂组。由于 OM-85 和安慰剂具有可比性和良好的耐受性, 因此没有重大副作用的报道。

表 6.1.24.1. 细菌裂解物用于 CRS 患者的治疗

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Heintz 1989 ⁽²⁹⁴⁾	DBPCT	284 CRS patients (some patients had persistent RS after sinus puncture) (258 analysed)	<ul style="list-style-type: none"> Broncho-Vaxom, 1 capsule daily for a period of 10 days per month during 3 consecutive months (n=127) Placebo 1 capsule daily for a period of 10 days per month during 3 consecutive months (n=121) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptom score (0-4) for headache, purulent nasal discharge, cough and expectoration X-ray sinus Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> Significant reduction in symptoms Significant reduction in opacification of X-ray sinus No difference in adverse events

CRS, Chronic Rhinosinusitis; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial ; RS, Rhinosinusitis

6.1.24.2. 结论

1989 年的一项双盲随机对照试验在一大组 CRS 患者中比较了细菌裂解物泛福舒与安慰剂, 结果发现与安慰剂相比, 在整个六个月的时间内, 泛福舒组脓涕和头痛显著缓解, 鼻窦 X 线的浑浊度也减少。基于这一有限的证据, EPOS2020 指导小组无法就使用泛福舒治疗 CRS 提供建议。需要进行更长持续时间的更大规模研究, 还要有适当的患者特征和结果评估。

6.1.25. 顺势疗法

6.1.25.1. 证据摘要

顺势疗法是一种替代疗法。它的从业者称为顺势疗法师, 他们认为一种在健康人中引起疾病症状的物质, 可以治愈病人中的类似症状。顺势疗法制剂被称为药物, 并采用顺势疗法的稀释方法制备, 过程中将所选物质反复用酒精或水稀释, 一直到产品中没有任何原始物质为止。CRS 的顺势疗法通过稀释产生/引发疾病的物质来治疗潜在疾病及其主要症状。关于这些稀释液是否真的含有原始物质的任何分子, 以及其临床效应应归因于安慰剂作用还是研究偏倚, 还存在许多争议。

6.1.25.2. 结论

我们无法检索到 1990 年以后发表的 CRS 顺势疗法的随机对照试验。根据现有证据, EPOS2020 指导小组无法就顺

势疗法治疗 CRS 提供建议。

6.1.26. 光疗

6.1.26.1. 证据摘要

有研究将光疗的免疫调节作用作为 CRS 患者的潜在治疗方式。紫外线光疗具有显著的免疫抑制作用，可降低朗格汉斯细胞的数量和功能，诱导浸润性 T 细胞凋亡，以及诱导免疫调节细胞因子如 TNF- α 和 IL-10⁽²⁹⁵⁾。已经进行过两项随机对照试验（表 6.1.26.1）。Dulguerov 等（2017）⁽²⁹⁶⁾根据 EPOS 诊断标准对 50 例没有鼻息肉的 CRS 患者进行了一项随机盲法对照研究，比较了混合可见光与紫外线光疗法（310-600 nm 光谱）与单独可见光的疗效⁽²⁹⁷⁾。在治疗结束时与对照组相比，治疗组患者的生存质量(QOL)(RSDI; 0.71 vs. 0.72;p=0.84)，鼻塞（4.87 vs.4.56, p=0.63），嗅觉（3.78 vs. 4.25;p=0.54），鼻溢（5.56 vs. 4.18;p=0.09），面部疼痛（3.76 vs.3.78, p=0.43），总鼻阻力（0.65 vs. 0.67, p=0.88），应用血管收缩剂后总鼻阻力（0.56 vs. 0.44, p=0.12），应用血管收缩剂前后的总鼻阻力差异（0.09 vs. 0.24, p=0.21）和一氧

化氮的产生（571.45 vs. 656.85, p=0.21）均没有显著改善。治疗后一个月观察到类似的结果。作者观察到，在治疗结束时与对照组相比，治疗组中一氧化碳的产生有所增加（5.24 vs. 3.88, p=0.048），但是这种差异在治疗后一个月并没有持续（5.25 vs. 4.07, p=0.13）。

紫外线/可见光混合光的研究表明，这种光疗能穿透息肉组织，到达基质中的炎症细胞，并诱导嗜酸性粒细胞和 T 细胞凋亡的剂量依赖性增加^(298,299)。Kiricsi 及其同事进行了一项随机临床试验，对 87 例 CRSwNP 患者⁽³⁰⁰⁾进行了紫外线/可见光混合光疗和鼻内糖皮质激素联合治疗与鼻内类固醇的比较。作者使用了一种混合紫外线/可见光设备，该设备包含 5%的紫外线 B，25%的紫外线 A 和 70%的可见光，光谱在 280 至 650 nm 之间。紫外线/可见光混合光疗可显著改善鼻塞，鼻分泌物，总鼻评分，鼻塞症状评分（NOSE）和嗅觉（p<0.001）。作者观察到鼻内窥镜评分在左侧和右侧息肉分期上有显著改善（分别为 p<0.001 和 p<0.008）。对照组的这些指标没有明显改善。光疗组和对照组在鼻声反射评分和鼻一氧化氮呼出方面没有明显改善。两组之间没有进行比较。

表 6.1.26.1. 光疗在 CRS 治疗中的应用

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Dulguerov 2017(296)	DBPCT	50 CRSsNP patients	<ul style="list-style-type: none"> Mixed visible and ultraviolet (UVA and UVB) light source application for 3 weeks (n=26) Low intensity visible light alone for 3 weeks (n=24) 	At the end of 3 wk treatment and one month after treatment: <ul style="list-style-type: none"> RSDI symptom severity (nasal obstruction, sense of smell, rhinorrhoea, and facial pain) (VAS) Rhinomanometry Olfactory thresholds Nasal Nitric Oxide Carbon monoxide 	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference in any outcome measured except carbon monoxide Significant increase in carbon monoxide production in the treatment group as compared to controls at the end of treatment (5.24 vs. 3.88, p=0.048), however no significant difference at 1 month following treatment (5.25 vs. 4.07, p=0.13)
Kiricsi et al. 2017 ⁽³⁰⁰⁾	RCT	87 subjects (76 evaluated) CRSwNP patients	<ul style="list-style-type: none"> intranasal mUV/VIS phototherapy 3 times per week for 12 weeks and MFNS 200μg twice daily for 12 weeks (n=52) MFNS 200μg twice daily for 12 weeks (n=24) 	At week 12, week 16 and 26 weeks <ul style="list-style-type: none"> NOSE questionnaire Nasal symptom score (total nasal symptom score and separate symptom) Nasal endoscopy and polyp size (0-5) 3 PNIF Acoustic rhinometry 3 Smell threshold Exhaled nasal NO 	Patients that received phototherapy demonstrated significant improvement in: <ul style="list-style-type: none"> NOSE (p < 0.001) at week 12, 16 and 26 Total nasal symptom score and in nasal con-gestion, discharge at week 12, 16 and 26 Smell threshold test (p<0.001) at week 12, 16 and 26 PNIF at week 26 Nasal polyp size at week 16 and 26 No significant change in acoustic rhinometry or exhaled nasal NO In control group, no significant changes were measured at week 12, 16 and 26 NO statistics between groups performed

CRSsNP, Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps ;CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial ; RCT, Randomised Controlled Trial ; mUV/VIS, Mixed ultraviolet and visible light; UVA, Ultraviolet A; UVB, Ultraviolet B; MFNS, Mometasone Furoate Nasal spray ; RSDI, Rhinosinusitis Disability Index; VAS, Visual Analogue Scale ; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation ; PNIF, Peak Nasal Inspiratory Flow ; NO, Nitric Oxide.

6.1.26.2. 结论

两项在 CRS 中进行光疗的随机临床试验显示出不同的结果。双盲安慰剂对照试验显示光疗没有任何效果。一项在鼻腔糖皮质激素治疗的基础上进行光疗的 CRSwNP 患者的非盲法随机对照试验显示,光疗组的 NOSE 评分、症状评分、嗅觉和息肉评分显著降低。但是, 两组之间没有进行比较。

在 CRS 患者中使用光疗的证据质量很低。基于这些证据, EPOS2020 指导小组无法就光疗治疗 CRS 患者提供建议。

6.1.27. 非格司亭(r-met-HuG-CSF)

重组人粒细胞集落刺激因子 (rG-CSF) 可以促进中性粒细胞的增殖和分化。对非中性粒细胞减少的受试者的临床研究表明, rG-CSF 可作为辅助疗法用于治疗非中性粒细胞减少的患者 (包括中性粒细胞改变的患者) 的严重细菌和机会性真菌感染。VanAgthoven 等在一项为期 24 周的双盲安慰剂对照随机临床试验中, 对 56 例常规治疗无效的难治性慢性鼻窦炎患者采用 EuroQol、简式 (SF) -36 量表和 McGill 疼痛问卷来评估服用非格司亭对其生存质量的影响⁽³⁰¹⁾。两组对生存质量的影响无显著差异。

表 6.1.27. 非格司亭 (r-met-hug-CSF) 治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Van Agthoven 2001 ⁽³⁰¹⁾	DBPCT	56 CRSsNP patients with recalcitrant CRS	<ul style="list-style-type: none"> Filgrastim 300mg subcutaneously once a day for the first 14 days and every other day for another 10 weeks Placebo subcutaneously once a day for the first 14 days and every other day for another 10 weeks <p>All patients were treated at the beginning of the trial with a combination of 500–750mg of ciprofloxacin twice daily and 450–600mg of clindamycin three times a day for 14 days.</p>	<ul style="list-style-type: none"> At 4,8,12 and 24 weeks: SF-36 EuroQol McGill pain questionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> No significant differences between the groups

CRS, Chronic Rhinosinusitis ;CRSsNP , Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps ; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial ; SF-36, Short Form 36.

6.1.28. 局部屏障, 例如藻类-角叉菜胶

预防和治疗鼻粘膜感染的另一种方法是在鼻腔内用角叉菜胶这种从红藻(Rhodophyceae)中提取的高分子量硫酸多糖建立保护性物理屏障。有几项随机临床试验研究了角叉菜胶作为一种有效的抗病毒药物在治疗上呼吸道感染中的作用⁽³⁰²⁻³⁰⁵⁾。

迄今为止,尚无针对在 CRS 中局部应用角叉菜胶的随机临床试验。

6.1.29. 胶体银

胶体银 (CS) 是一种广泛使用的自然疗法药物, 在体外和鼻窦炎动物模型中均显示出抗生物膜特性。一项针对 22 例患者的研究评估了 CS 作为局部鼻喷雾剂对难治性 CRSsNP 患者的疗效, 但没有发现有意义的主观或客观改善⁽³⁰⁶⁾。没有参与者因为鼻内使用 CS 而直接对健康造成负面影响。

6.1.30. 免疫疗法

在评估免疫疗法 (IT) 效果的系统评价中没有找到随机对照试验。较低水平的证据来源于 7 项研究, 其中 3 项为前瞻性研究⁽³⁰⁷⁾。

作者的结论是, 与基线数据和对照组患者相比, 接受 IT 治疗的患者的症状评分有所改善。在短期研究中, 通过 IT

治疗可以改善客观内窥镜检查评分。在影像学评估方面也有显著的改善, 并且降低了修正手术、诊室介入性操作以及鼻内使用和口服类固醇的必要性。在强调了数据的不足之后, 他们得出的结论是, 没有足够的证据支持使用 IT 作为 CRS 患者的辅助治疗, 尤其在手术后。我们尚不了解在这项系统评价之后发表的研究。

6.1.31. 现在市场上还未出现的潜在疗法

6.1.31.1. 介绍

在第 5.2.2 章中讨论过许多细胞因子、警报素、效应细胞上的标记物和新选择 (如 DNA 酶和噬菌体) 可能被用作治疗靶点, 在那里可以找到更多的细节。在这里, 我们关注目前被视为新的潜在靶点的细胞因子, 警报素, 效应细胞上的标记物和新选择。

6.1.31.2. GATA-3 DNA 酶

很明显, 2 型免疫反应是鼻息肉中最具临床相关性的免疫偏向, 因为 2 型免疫反应与合并哮喘和鼻窦手术后疾病复发有关⁽³⁰⁸⁾。目前针对抗 IgE、抗 IL-5 或 IL-5 受体 α 策略或抗 IL-4 受体 α 策略的 3 期临床试验已经强调了其临床相关性 (详见第 6.1.13-6.1.15 章)。使用更多上游靶点 (包括 GATA-3) 的未来观念将更多地集中在 2 型免疫应答上, 因为 GATA-3 是 Th2 和 ILC2 发育和起效所必需的转录因子⁽³⁰⁹⁾。DNA 酶是一种单链催化 DNA 分子, 它可结合并切割靶 mRNA 分子 (例如 GATA3 mRNA) 中的特定序列; 这可阻止 Th2 和 ILC2 细胞的发育⁽³¹⁰⁾。它们作为新型治疗剂的潜力已在多种疾病

模型中得到证实, 包括过敏性哮喘^(310,311)和 COPD⁽³¹²⁾。与基线相比, GATA3 特异性 DNA 酶使过敏性哮喘和痰液嗜酸性粒细胞增多患者的晚期哮喘气道反应平均降低 34%, 早期哮喘反应平均降低 11%⁽³¹³⁾。这项研究还显示, 该药物可以渗透鼻息肉组织, 特别是渗透到 Th2 细胞中, 突出了它在 CRSwNP 中的潜力。同时, 治疗的耐受性良好。正如已经证明的用于哮喘的研究一样, 有可能开发出针对 CRSwNP 的局部鼻腔疗法。

6.1.31.3. 抗 siglec-8

嗜酸性粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞选择性表达唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 (Siglec) 8, 它在健康和患病的受试者中高度表达。由于其活化可能导致细胞死亡, Siglec-8 可能是潜在的治疗靶点⁽³¹⁴⁾。Siglec-8 参与 IL-5 活化嗜酸性粒细胞的短期过程中, 并诱导活性氧生成和 Src 家族激酶磷酸化; 这两者在介导 Siglec-8 诱导的细胞死亡中都是必不可少的⁽³¹⁵⁾。然而, 使用抗体 AK001 的概念验证研究未能显示出疗效 (未发表)。目前, 针对 Siglec-8 的新抗体还处于早期临床研发中。

6.1.31.4. 抗 OX40L

在严重哮喘中, 抗 OX40L 可能是潜在的治疗靶点⁽³¹⁶⁾, 因为它可以促进调节性 T 细胞 (Treg) 的发育, 从而抑制炎症性 T 细胞。然而, 在人类过敏性哮喘模型上结合两种单克隆抗体疗法 (抗 OX40L 和抗 TSLP) 未能实现预期的抑制调节性 T 细胞频率作用⁽³¹⁷⁾。此外, 尽管其具有抗炎作用, 且可降低血清 IgE (降低 17%) 和痰液嗜酸性粒细胞 (降低 75%) 水平, 抗 OX40L 单克隆抗体的治疗仍未能减轻吸入性变应原的早期和晚期气道反应⁽³¹⁸⁾。迄今为止, 尚未在 CRSwNP 中进行抗 OX40L 的研究。

6.1.31.5. 抗 TNF- α

除了 2 型炎症成分之外, 非 2 型/低 2 型或 1 型、细菌或内毒素触发的嗜中性粒细胞反应也可能是 CRS 单克隆抗体未来治疗的目标⁽³¹⁹⁾。在一项针对健康志愿者的安慰剂对照研究中, 将抗 TNF 与口服糖皮质激素 (OCS) 进行了比较, 与 OCS 和对照治疗相比, 抗 TNF 能显著调节痰液中内毒素诱导的嗜中性粒细胞反应⁽³¹⁹⁾。因此, 抗 TNF 可能在非感染性的中性粒细胞性 COPD 患者中有治疗潜力⁽³²⁰⁾, 对重度哮喘的 1/2 混合免疫反应也可能有治疗潜力^(321,322)。从理论上讲, 在 CRS 中使用抗 1 型策略也可能有用, 但尚未进行任何试验。需要注意的是: 在一些研究中, 抗 TNF 治疗与严重的副作用相关, 尤其是感染⁽³²³⁾。

6.1.31.6. 抗 IL-17- α

CRSsNP 以及囊性纤维化 (CF) 患者的 NP 中的嗜中性炎症主要由 IL-17 引起, ILC3s 是 IL-17 的重要来源, 其在伴或不伴哮喘的 CRSwNP 中的作用值得怀疑⁽³²⁴⁾。使用抗 IL-17 药物 (包括 Brodalumab, secukinumab 和 ixekizumab) 的早期临床研究结果为 IL-17 信号传导在一系列炎症性疾病的病理生理作用提供了强有力的证据⁽³²⁵⁾。然而, 一项对 300 例中度至重度哮喘患者使用 Brodalumab 的关键随机安慰剂对照双盲试验的数据相当令人失望⁽³²⁶⁾。因此, 还需要对 CRSsNP 和伴 CRSwNP 的 CF 患者进行研究, 才能了解这种方法在该疾病中的潜力。

6.1.31.7. 抗 CXCR2 受体

中性粒细胞性气道疾病的另一种治疗策略是针对 IL-8 受体 CXCR2 来减少气道中性粒细胞增多⁽³²⁷⁾。已经在患有未控的重度 (中性粒细胞性) 哮喘患者中进行过两项使用 CXCR2 拮抗剂的安慰剂对照研究^(328,329)。尽管在其中一项研究中, 患者痰液和血液的中性粒细胞减少了⁽³²⁸⁾, 但两项研究均未获得实质性临床疗效。与针对 IL17RA 的临床研究的阴性结果一致, 这些结果质疑了中性粒细胞作为哮喘潜在治疗靶点的关键作用, 而迄今为止, 尚未在 CRS 中进行针对中性粒细胞的研究。

6.1.31.8. 抗 GM-CSF/IL-3/IL-5

粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、IL-3 和 IL-5 通过与整合共享的 β 共同 (β c, CD131) 受体的受体复合物相互作用来刺激造血细胞的促炎活性⁽³³⁰⁾。这些细胞因子是炎性气道疾病发病机制中的关键介质。有一种新型人单克隆抗体 (CSL311) 可以同时与这三种细胞因子相互作用, 尤其是针对嗜酸性粒细胞。在一项体外研究中, CSL311 可抑制过敏性哮喘受试者在接受过敏原支气管激发后痰液中炎症细胞的存活⁽³³⁰⁾。目前, 已开始在轻度哮喘患者中进行 CSL311 的 1 期研究 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082754>)。

6.1.31.9. 抗 TSLP

在刺激气道上皮后, 可以释放出几种警报素, 包括胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、IL-33 和 IL-25, 它们可能通过固有和适应性免疫通路诱导下游 2 型免疫应答。这些细胞因子可作为将来治疗 2 型疾病的靶点⁽³³¹⁾。TSLP 是一种细胞因子, 它可以诱导树突状细胞介导的 2 型炎症反应, 增强肥大细胞中 IL-1 依赖性 2 型细胞因子的产生, 并与 IL-33 或 IL-25 一起激活 ILC2s。与健康对照组上皮相比, 鼻息肉来源的上皮暴露于病毒后, 可产生 TSLP⁽³³²⁾。与 CRS 患者或对照组患者的钩突组织相比, CRSwNP 患者的鼻息肉中 TSLP mRNA 的水平有所升高, 被组织蛋白酶降解的 TSLP 蛋白显著降低⁽³³³⁾。有一项相对小规模的双盲安慰剂对照试验对 31 例轻度过敏性哮喘患者静脉使用了三个月剂量的 AMG 157 (700mg) 和安慰剂⁽³³⁴⁾。AMG157 减弱了过敏原诱导的早期和晚期哮喘反应, 还减少了血液和痰液中的嗜酸性粒细胞。抗 TSLP 疗法在 CRSwNP 中是否具有临床价值还有待证实。

6.1.31.10. 抗 IL-25

如上所述, 在刺激气道上皮后, 可能释放出几种警报素, 包括 IL-25。IL-25 可能通过先天性和适应性免疫应答诱导下游 2 型免疫反应, 因此可以作为将来治疗 2 型疾病的靶标。与健康对照相比, CRSwNP 患者的黏膜中 IL-25 表达上调, 并且与包括 GATA3、TGF- β 1 和 TGF- β 2 在内的几种炎症标志物的表达呈正相关 (如前所述)。在小鼠 CRSwNP 模型中⁽³³⁵⁾, 抗 IL-25 治疗可减少鼻息肉的数量、水肿引起的粘膜增厚以及炎症细胞的浸润。根据这些数据, 推测 IL-25 拮抗剂在亚洲鼻息肉病中有非常大的作用。

6.1.31.11. 抗 IL33

白介素 33 是气道内 2 型免疫反应的主要上游介质。此警报素通过结合到免疫细胞 (例如 TH2 细胞、ILC2s、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突细胞 (DC) 等)

上的由 IL-1 受体辅助蛋白和 ST2 组成的异质性细胞表面受体，激活细胞内信号传导途径并引发过敏性气道炎症。气道上皮直接暴露于金黄色葡萄球菌会增加鼻息肉组织中 IL-33 和 TSLP 的表达，从而增加息肉中 IL-5 和 IL-13 的表达，同时增加 TSLP 和 IL-33 受体的表达水平⁽³³⁶⁾。在小鼠中，气管内反复暴露于 SplD（一种葡萄球菌蛋白）会导致 IL-33 和嗜酸性粒细胞趋化因子生成，嗜酸性粒细胞增多，支气管超敏反应和气道杯状细胞增生。在该模型中，通过阻断可溶性 ST2 受体，降低 IL-33 活性可显著减少嗜酸性粒细胞的数量⁽³³⁷⁾。

此外，IL-33 可诱导人上皮细胞中过度产生粘液⁽³³⁸⁾。CRSwNP 与对照组和 CRSsNP 组织相比 ILC2s 增加，自发性释放 2 型细胞因子，包括 IL-5 和 IL-13⁽³³⁹⁾。在合并有 2 型免疫反应性疾病（例如哮喘^(340,341)）的 CRSwNP 患者中，ILC2 的含量特别高。IL-33 的调节以及组织中丝氨酸蛋白酶样蛋白（SPLS）的作用在很大程度上取决于蛋白酶和抗蛋白酶的调节⁽³⁴²⁾。未来，这种调节以及针对 IL-33 或其受体的特异性抗体可望用于 CRSwNP 的治疗。

6.1.31.12. 双相抗体

新型高效双特异性抗体，例如抗 TSLP/IL13 抗体，可抑制两种或多种细胞因子的信号传导（例如抗 IL4Ralpha/抗 IL5），未来可能用于开发治疗人类气道疾病的药物。

6.1.31.13. 抗 IL7R (CD127)

IL-7 是一种在非血液学组织中由基质细胞产生的细胞因子，在淋巴样组织（胸腺和骨髓）以及淋巴管内皮细胞中也可合成。越来越多的临床前期和临床证据均表明，白介素-7 和/或 IL-7 受体（IL-7R，CD127）水平升高与多种疾病或炎症状态相关。在炎症组织中，包括巨噬细胞，树突状细胞和成纤维细胞在内的各种类型细胞产生 IL-7。IL-7 主要作用于 T 细胞 ILCs，这些细胞在大量表达 CD127⁽³⁴⁴⁾ 的炎症部位中富集。

尽管对于大部分 T 淋巴细胞和 ILCs，主要是 ILC2、ILC3⁽³⁴⁵⁾，IL-7R 信号至关重要，但调节性 T 细胞（Treg）的 IL-7 受体表达低到无法检测。有假说认为通过阻断 IL-7 受体信号通路可以选择性调节 Treg 功能，同时可以抑制其他潜在致病性 T 细胞⁽³⁴⁶⁾。

在疾病动物模型中阻断抑制 IL-7（受体）可起到显著改善炎症和免疫病理学改变的效果，显示了 IL-7 的作用，并证明 IL-7 及其受体可作为免疫治疗的新靶点⁽³⁴⁷⁾。

CD127 也是 TSLPR 的组成部分，是 TSLP 信号通路所必需的⁽³⁴⁸⁾。此外，TSLPR 复合物介导的炎症与多种变应性炎症相关⁽³⁴⁹⁾。迄今为止，已经进行了一次双盲试验（单次静脉注射抗-CD127 单抗）。治疗耐受性良好，并阻断了 IL-7 受体的信号传导⁽³⁵⁰⁾。尽管对健康受试者的外周 T 细胞亚群没有明显影响，但抗-CD127 可以有效调节疾病组织中病原性 T 细胞/ILC 的自身免疫炎症。

6.1.31.14. 抗 DP2 或 CRTH2

前列腺素 D₂ (PGD₂) 是花生四烯酸通过环氧合酶 (COX) 途径的代谢产物，是变应性鼻炎、慢性鼻鼻窦炎的哮喘⁽³⁵¹⁾ 病理生理的关键介质。PGD₂ 通过与 Th2 细胞上的 DP1 受体、DP2 或趋化受体同源分子 (CRTH2) 相互作用发挥其活性。通过位于 Th2 细胞，内源性淋巴 2 型细胞 (ILC2) 和嗜酸性粒细胞上的 DP2 受体，PGD₂ 可以连接适应性和先天性免疫途径，使之变成一个有吸引力的治疗 2 型疾病的靶点^(352,353)。以 CRTH2 拮抗剂代表，目前正在开发的一种用于治疗哮喘

和相关综合症的小分子 (SM)^(354,355)。在初步的概念验证研究中，CRTH2 拮抗剂对变应原介导的上⁽³⁵⁶⁾、下呼吸道^(357,358) 反应显示出适度的保护作用。对轻度至中度哮喘患者进行 4 到 12 周单药治疗和标准控制药物治疗的研究中，两组在症状评分，疾病控制，肺功能和炎症标志物⁽³⁵⁹⁻³⁶²⁾ 等临床指标上观察到的效果相似。最近在过敏性气道疾病的研究中，CRTH2 拮抗剂的总体治疗效果与抗组胺药⁽³⁵⁶⁾ 和白三烯受体拮抗剂 (LTRA)⁽³⁶²⁾ 相比，在经过筛选的患者中显示出明显疗效^(361,363)。

尽管先前的数据显示在严重的不受控制的 2 型哮喘⁽³⁶⁴⁾ 中 PGD₂ 通路和 CRTH2 上调，但是联合 DP/CRTH2 拮抗剂 (AMG853) 治疗 12 周未能显示出对激素无法控制的中至重度哮喘患者更优的临床疗效⁽³⁶⁵⁾。另外，在一个相似的研究人群中，另一种 CRTH2 受体拮抗剂，氟维普汀，联合糖皮质激素治疗 12 周，减少了气道嗜酸性粒细胞，并改善了中度重度伴痰嗜酸性粒细胞升高的哮喘患者的临床症状和生理参数⁽³⁶⁶⁾。

尽管到目前为止，尚未有关于 CRSwNP 中 CRTH2 拮抗剂的疗效的研究发表。基于其作用机理，尽管这些疾病临床表现不同，包括严重的嗜酸性粒细胞增多症、和/或耐糖皮质激素的哮喘和 CRSwNP，但仍可以假定这些 SM 在 2 型疾病患者中可能具有治疗的潜力。今后对 CRTH2 拮抗剂或与 LTRA 或联合应用糖皮质激素的生物制剂的研究可提供相应证据⁽³⁶⁷⁾。

6.1.31.15. 噬菌体和抗生物膜剂

由于抗生素治疗可能无效或可能导致细菌耐药，因此针对金黄色葡萄球菌和其他鼻-鼻窦常见细菌的替代治疗策略可能有用。从理论上讲，针对和杀死细菌的病毒（称为噬菌体）被认为可以杀死具有多重耐药性的金黄色葡萄球菌⁽³⁶⁸⁾。此外，噬菌体混合物可能会减少体外生物膜形成^(369,370)。该方法可通过针对细菌生长，存活和发病机理⁽³⁷¹⁾ 靶向必需的铁代谢来实施。在使用鼻息肉粘膜进行的体外实验中，金黄色葡萄球菌噬菌体可以杀死天然存在的鼻金黄色葡萄球菌并减少金黄色葡萄球菌驱动的 IL-5 合成⁽³⁷²⁾。但是，尚未进行针对人类气道疾病的临床研究，因而首先需要解决安全性问题。

怀孕期间可以继续使用鼻用激素喷剂来维持 CRS 的治疗。

6.1.32. 怀孕期间的 CRS 治疗

6.1.32.1. 证据摘要

一份近期的关于怀孕期间 CRS 治疗的系统评价发现，目前没有相关的 1 级，2 级或 3 级研究⁽³⁷³⁾。一个专家小组提出了一些建议。他们建议继续使用鼻用糖皮质激素，因为现代鼻用糖皮质激素（包括布地奈德，氟替卡松和莫米松）在推荐剂量下，用于妊娠期间的 CRS 维持治疗是安全的。不建议超说明书使用布地奈德鼻腔盥洗或 CCS 滴鼻剂。有足够的证据证明怀孕期间使用吸入 CCS 治疗哮喘的安全性。布地奈德属于孕 B 类药物，并且是目前存在大量安全数据的药物⁽³⁷⁴⁾。新一代喷雾剂的全身吸收很小，可以安全使用，但缺乏证据表明这些药物在怀孕期间与任何不良风险无关。

专家组得出结论，在头三个月之后短期内口服糖皮质激素可能是安全的。在严重的 CRS 中应更合理的把握使用指征，特别是在引起哮喘加重的情况下。他们建议请产科医生会诊。根据哮喘的文献，口服糖皮质激素的使用可能会导致腭裂伴

或不伴裂的风险略增，增加先兆子痫、早产儿和低出生体重儿的发生率。口服糖皮质激素会引起高血糖症，并可能导致或加重糖尿病，从而增加其他产妇和胎儿的额外风险。患者应在使用前接受糖尿病测试，尤其是考虑到要长期服用糖皮质激素时。孕早期使用具有最大的致畸性风险。口服糖皮质激素的风险比控制不良的哮喘的风险要高，但是对于 CRS 这种理由不足，因此必须进行临床判断。母乳喂养可耐受口服糖皮质激素。

专家组建议在对胎儿没有影响的前提下，对 ABRS 或 CRS 急性加重的患者使用口服抗生素。青霉素和头孢菌素是最安全的类别，当存在内镜下脓性分泌物时可给予青霉素和头孢菌素。在怀孕期间，不应使用对胎儿致畸的抗生素，例如四环素，氨基糖苷，三苯甲基-叔丁基-磺胺甲恶唑和氟喹诺酮类药物，也不要长期服用大环内酯或多西环素。

专家组建议在怀孕期间避免使用抗白三烯维持 CRS，因为有关白三烯拮抗剂在 CRS 中有效性的证据不多（见 6.1.9.2）。但是，孟鲁司特可以在怀孕期间可以继续/初始治疗难治性哮喘，尤其是对前期治疗有反应的患者。此外，他们建议避免口服减充血剂，并且鉴于其镇静和抗胆碱能特性，应避免使用第一代抗组胺药。过敏原免疫疗法的维持治疗可能在怀孕期间相对安全。但是，不应在怀孕期间进行免疫治疗的初始或建立治疗。怀孕期间应停止 AERD 的阿司匹林脱敏治疗。

6.1.3.2. 结论

专家小组对于怀孕期间鼻-鼻窦炎的治疗建议包括：继续鼻腔糖皮质激素喷雾剂治疗，使用妊娠安全的抗生素治疗急性鼻-鼻窦炎和 CRS 急性加重，以及对 AERD 停止阿司匹林脱敏治疗。

6.2. 手术治疗

6.2.1. CRSsNP 和 CRSwNP 的首次内镜手术

6.2.1.1. 术前 CT 扫描-手术前的扫描时机重要吗？

尽管目前的美国放射学院（ACR）认为无增强的 CT 扫描为诊断 CRS 的首选影像学手段 3，但迄今为止，EPOS 的先前版本和其他指南并未对扫描时机进行明确的指导。CT 扫描对于 CRS 的诊断检查不是必须的。对于那些已经行鼻内镜检查诊断 CRS 的患者，除非在首次诊断时考虑到任何不寻常的表现（如粘液腔⁽³⁷⁵⁾），否则 CT 扫描可以在决定进行手

术干预的时候再进行。

手术前必须进行扫描，以确认病变的存在和范围。

手术前必须进行扫描，以确认病变的存在和范围，并能发现可能增加并发症风险的任何解剖特征。

多层面图像有助于充分评估解剖结构。

许多方法已用于促进术前图像的系统解读⁽³⁷⁶⁾；其中 CLOSE 记忆法被广泛使用。

C	筛凹-应评估深度和不对称性
L	纸样板-检查有无破损
O	(Onodi 气房) 蝶上筛气房
S	蝶窦-检查包绕视神经和颈内动脉的骨质有无破损
E	筛动脉-筛前和筛后动脉相对于颅底的位置

如果在此期间未进行任何外科手术，则不必再次进行 CT 检查。

如果在此期间未进行任何外科手术，并且在较早的日期进行过扫描，则不必重复进行 CT 检查。

迄今为止，只有一项研究对此进行了评估，Huang 等对 56 例在 ESS 之前进行了多次影像学检查的患者，中位时间为 782 天。使用 Lund-Mackay 评分测得的疾病范围没有显著差异，并且重复扫描并未改变拟手术范围。

6.2.1.2. 术前用药-应该包括什么药物以优化手术范围和结果？

鼻窦手术中过多的出血可能导致增加手术时间、困难和潜在的严重并发症的发生率。FESS 期间的出血通过测量失血量来评估，尽管这是一种粗略的方法，另外还可以通过评估外科医生的术野质量和手术时间。

减少出血的方法是在术前停止可能引起出血的药物，例如抗凝药和/或阿司匹林/NSAIDs，尽管尚没有关于内镜鼻窦手术出血差异的研究。然而，一项关于扁桃体切除术后出血再手术的荟萃分析显示，使用阿司匹林组的风险增加了 7.2 倍⁽³⁷⁷⁾。

表 6.2.1.1. 术前使用糖皮质激素对鼻窦手术的影响

研究	方法	受试者	处理	结局指标	结果
Ecevit 2015 ⁽¹²⁴⁾	DBPCT	23 名 FESS 后 CRSwNP 患者 (22 名被评估)	<ul style="list-style-type: none"> 术前每日一次 60mg 泼尼松龙，连续 7 天，后每隔一天使用 10mg 泼尼松龙，连续 8-10 天 术前每天一次安慰剂，连续 7 天，后每隔一天服用一次安慰剂，连续 8-10 天 	<ul style="list-style-type: none"> 出血量 (ml) 术野质量 (Boezaart, 0-5) 手术时间 住院时间 	与安慰剂相比，局部使用糖皮质激素的治疗效果显著： <ul style="list-style-type: none"> 出血量减少 术野质量提高 手术时间缩短 住院天数减少
Gunel 2015 ⁽³⁷⁹⁾	DBPCT	65 名 FESS 后 CRSwNP 患者	<ul style="list-style-type: none"> 术前口服泼尼松龙 (1 mg/kg)，每日 1 次，连续 2 天，后逐渐减少至术前第 10 天(n=36)； 	<ul style="list-style-type: none"> 出血量 (ml) 术野质量 (VAS) 	口服糖皮质激素治疗与安慰剂相比 <ul style="list-style-type: none"> 失血量或术野质量无差异

			<ul style="list-style-type: none"> 安慰剂每日1次,连续2天,后逐渐减少至术前第10天(n=29)。 		
Albu 2010 ⁽³⁸⁰⁾	DBPCT	70名 FESS 后 CRS 患者(33名为 CRSwNP)	<ul style="list-style-type: none"> 莫米松鼻腔喷雾剂 200mcg, 术前4周内每日两次(n=35); 安慰剂鼻腔喷雾剂, 术前4周内每日两次(n=35)。 	<ul style="list-style-type: none"> 出血量(ml) 术野质量 (Boezaart, 0-5) 手术时间 	与安慰剂相比, 局部使用糖皮质激素的治疗效果显著: <ul style="list-style-type: none"> 减少出血 改善术野质量 减少手术时间
Wright 2007 ⁽³⁸¹⁾	DBPCT	26名 FESS 后 CRSwNP 患者	<ul style="list-style-type: none"> 术前每日口服泼尼松龙 30mg, 连续5天, 然后每天 30mg, 术后连续9天(n=11); 安慰剂, 术前每日1次, 连续5天, 术前连续9天(n=15)。 	<ul style="list-style-type: none"> 出血量(ml) 手术时间 	口服糖皮质激素与安慰剂相比, 失血量或术野质量无差异。

DBPCT, 双盲安慰剂对照临床试验; CRSwNP, 慢性鼻窦炎伴鼻息肉; VAS, 视觉模拟量表; FESS, 功能性内镜鼻窦手术。

6.2.1.2.1. 糖皮质激素

研究表明, 炎症加剧会增加手术过程中的出血⁽³⁷⁸⁾。术前使用糖皮质激素可以改善术野手术时间。四项 DBPCT 研究评估了糖皮质激素对手术的影响^(124,379-381) (表 1)。其中两项研究在手术前 5-15 天使用了全身性糖皮质激素^(124,379), 一项研究在手术前五天和手术后九天使用了全身性糖皮质激素⁽³⁸¹⁾, 一项在手术前使用了四周糖皮质激素鼻喷雾剂⁽³⁸⁰⁾。所有研究均评估了手术失血量。一项研究没有报告标准差⁽³⁸¹⁾, 而另一项研究没有估计失血量。可以将三项研究^(124,379,380)合并到荟萃分析中, 显示出的平均失血量明显减少, 但平均值很小, 只有 -54 ml (CI-100--7), 因为存在明显的异质性 (I²74%), 数据以 SMD 表示 (SMD -0.81 (CI- 1.19--0.43), 三项研究, 共 120 例患者 (图 6.2.1.1)。

有两项研究使用 Boezaart 量表 (0-5)⁽³⁸²⁾评估了术野的质量, 可以将其合并到 Meta 分析^(124,380)中。这项 Meta 分析显示术前使用糖皮质激素对术野的质量有很大提高 (MD -0.98 (CI -1.37--0.059, 两项研究, 55 位患者) (图 6.2.1.2)。最后, 从四项研究中提取出两项收集数据, 评估了糖皮质激素

素对手术时间的影响^(124,380)。使用糖皮质激素使手术时间显著减少了近 14 分钟 (MD -13.84 CI -21.02--6.68, 2 个研究, 55 位患者) (图 6.2.1.3)。

有趣的是, 使用局部糖皮质激素四个星期或全身糖皮质激素十五天, 这两种治疗之间似乎没有区别。全身性糖皮质激素是应该联合局部糖皮质激素还是单独使用尚不总是很清楚: Ecevit⁽¹²⁴⁾在局部类固醇失败后给予全身性糖皮质激素的研究, 但未提及是否继续使用局部糖皮质激素。

结论: 围手术期使用糖皮质激素可减少失血量和手术时间, 并提高术野的质量。结论来自于使用局部糖皮质激素的研究和三项使用全身性糖皮质激素的研究。尚不清楚鼻用糖皮质激素和全身性糖皮质激素是否存在叠加作用。EPOS 指导小组建议在鼻内镜鼻窦手术之前使用 (鼻用) 糖皮质激素。

没有其他药物可以改善手术视野和手术效果。抗生素没有帮助 (另请参见 6.1.1) 围手术期可以采取许多措施来改善术野。有关这些内容请参阅 6.2.4。

图 6.2.1.1. 术前使用糖皮质激素与安慰剂对手术失血的影响

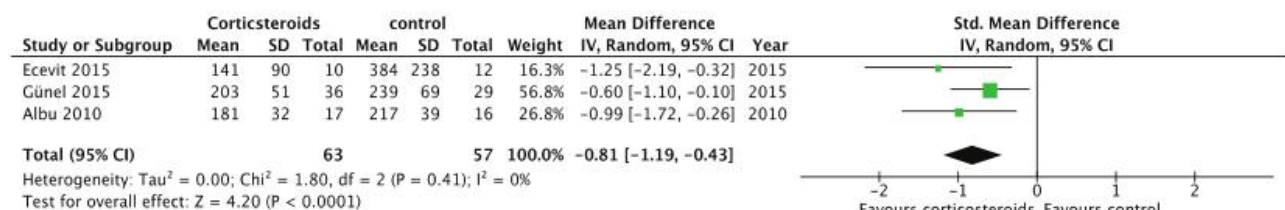


图 6.2.1.2. 术前使用糖皮质激素与安慰剂对术野质量的影响

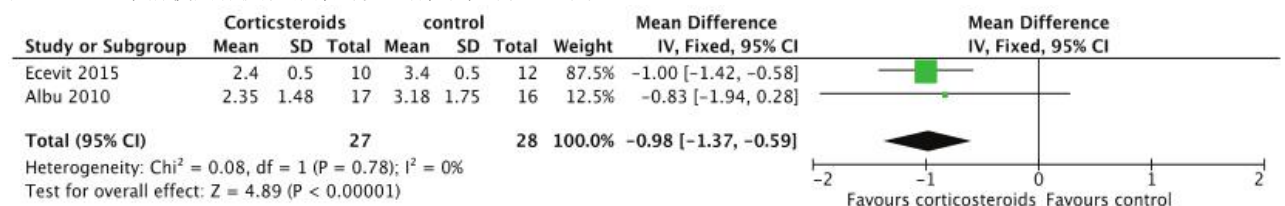
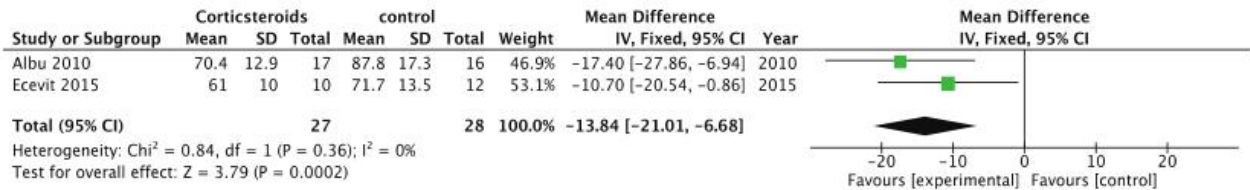


图 6.2.1.3. 术前使用糖皮质激素与安慰剂对手术时长的影响



6.2.1.3. 手术指征—什么证据指示我们何时手术？

自首次引入鼻内镜手术以来，一直坚持只对初次尝试药物治疗无效的鼻窦疾病患者行鼻窦手术的原则⁽³⁸²⁾。然而，关于什么构成充分的药物治疗（在治疗类别，给药方式和持续时间方面）、患者对治疗依从性的重要性以及如何确定这种方法是失败的等方面尚不清楚。这可能由于在北美和欧洲、各州之间以及国家之间，外科手术干预率差异巨大。在美国，2015年平均每1000人的校正手术率为0.94，最高（1.8）和最低（0.5）⁽³⁸⁴⁾之间有四倍的差异。在英国，平均校正手术率只有一半，即每1000人0.53，最高和最低之间相差五倍（<https://www.england.nhs.uk/rightcare/products/atlas/>）。加拿大艾伯塔省的年平均校正手术率是0.33/1000⁽³⁸⁵⁾，而芬兰⁽³⁸⁶⁾的全国年平均ESS率是每1000人0.71，但变异率仍然很大。在芬兰，医院区域的手术率波动于0.25/1000（95%CI 1.09 1.21）与1.15/1000（95%CI 1.09 1.21）之间。一项针对加拿大人的研究中，健康状况区域的平均比值比为6.9，最高和最低区域之间的差异是七倍。总体而言，尽管记录到的CRS诊断率有所下降，但干预率和鼻窦手术比例仍在逐步提高⁽³⁸⁷⁾。疾病患病率的地理差异，获得医疗保健的机会以及患者的偏好可能是造成这种差异的部分原因，但在每个研究中，都发现高差异的区域和低差异的区域相邻。最近的研究表明，无论伴或不伴息肉，这种变异仍然存在⁽³⁸⁸⁾。

目前仍不清楚适当的药物治疗（无论在治疗类别，给药方式和疗程方面）的构成，或患者对治疗依从性是否重要，以及如何确定药物治疗失败等，都缺乏明确的认识。

文献中几乎没有关于标准化手术适应症的研究。一项系统评价发现，在5年中发表了387篇研究报告了ESS结果，但是只有21%的研究报告了在进行外科手术之前采用了药物治疗⁽³⁸⁹⁾。报告的药物治疗方案包括91%的局部鼻内糖皮质激素（平均疗程为八周），61%的全身性糖皮质激素（18天），89%的口服抗生素（23天），39%的生理盐水冲洗和11%的口服抗组胺药。

由于外科手术的目的是改善患者的症状，因此手术只针对有症状的患者，除非患者出现或即将发生并发症。

一项评估影响患者选择手术的因素（包括人口学，临床评估，社会支持和人格类型）的研究发现，只有使用鼻腔鼻窦预后测试量表（SNOT）-22进行评估术前症状严重程度，可以预测患者的手术选择⁽³⁸⁹⁾。术前症状评分可预测术后改善情况，并有可能显著改变临床症状评分^(84,391)。此外，术后症状评分的改变也可以预测是否需要再次手术⁽³⁹²⁾。

如前所述，在进行鼻窦手术以前，必须进行CT扫描。但是，有证据表明，接受手术的患者中有相当一部分具有Lund-Mackay CT评分在正常人群范围内。在2006年英国手术审计中，一项前瞻性研究招募了87家不同医院的3128例行鼻窦手术的患者⁽³⁹³⁾，其中35%的CRSsNP患者的LMS<=4，而CRSwNP的患者达8%。术前LMS与生活质量指标⁽³⁹⁴⁾

之间的相关性较差，但是，CT扫描中至少有一些疾病的证据是可取的。在一项针对低CT评分的CRS患者的小型研究中（LMS1-3）Rudmik等人的研究表明，这些患者生活质量的改善与疾病范围较广泛的患者⁽³⁹⁵⁾相当。在2017年发表的评估球囊扩张术患者的疾病严重程度的研究中，有57%的LMS<=4，而研究队列中有19%的患者鼻窦内无阴影或粘膜水肿。与低CT评分的研究相比，一项鼻窦球囊扩张术的研究显示，在改善生活治疗或头痛严重程度方面，手术并不比假手术更好⁽³⁹⁶⁾。

早期有关鼻窦手术适应症的论文总结说：“如果患者有合适的病史，合适的体格检查结果和合适的CT，通常鼻内镜手术是有指征的并且是有益的”⁽³⁸³⁾。在此发布后的25年里，几乎没有进一步修正该结论。为了定义手术的循证适应症，Rudmik利用RAND/UCLA适当性方法，由10名CRS专家组成的国际跨学科小组，完成了两轮改良Delphi排名以及面对面的交流会议⁽³⁹⁷⁾。总共对624种临床情况进行了排名，对于伴或不伴息肉的CRS，各有312种情况。对于没有并发症的鼻息肉成年患者，当CT Lund-Mackay评分≥1且至少使用8周的局部鼻内糖皮质激素治疗，再加上一个短期的全身性糖皮质激素治疗后，总SNOT-22得分仍≥20，可行ESS。对于没有并发症的不伴息肉的CRS成年患者，当CT Lund-Mackay得分≥1并且至少进行了8周的局部鼻内糖皮质激素治疗，加上一个短疗程的广谱/细菌培养指导下的口服抗生素治疗，或长疗程口服低剂量抗炎抗生素治疗，SNOT-22总得分仍≥20，可以行ESS。这些标准被认为是最低标准，并非所有符合该标准的患者都应进行手术，但是应减少不必要的手术和临床实践中区别。随后的一项研究对纳入多中心队列研究的患者进行了回顾性评估，发现被认为“不合适”手术的患者生活质量的改善明显较少⁽³⁹⁸⁾。

由于有强烈建议使用鼻腔糖皮质激素和盐水冲洗，因此基于高质量的1级证据^(399,400)，指南仍然推荐术前使用这些治疗。而是否应将长期口服抗生素和口服糖皮质激素作为合适的药物治疗（AMT）的一部分，国际指南存在冲突，这反映了当前文献^(297,397,401)中的矛盾以及对副作用的担心。

6.2.1.4. 手术成功的预测

Brooks等在一项前瞻性观察性队列研究⁽⁴⁰²⁾中，研究了Lund-McKay CT评分（LMS）是否可预测成年患者难治性CRS（n=665）的术后生活质量。结果显示，术前CT评分与术前、术后SNOT-22评分之间存在显著相关性，这主要受QOL量表中鼻外和鼻部亚项改善的影响。术前LMS位于下四分位（译者注：第一四分位）的患者在12个月时SNOT-22得分的平均变化最低（16.8分；95%置信区间[CI]，12.2-21.3）。术前LMCTS位于第二和第三四分位的患者在12个月时的平均变化分别为21.1分（95%CI，16.7-25.4）和23.1分（95%CI，18.3-27.9）。术前LMCTS位于上四分位患者在FESS后SNOT-22评分改善最大（29.9分；95%CI，24.9-34.8）。术前上和下四分位数之间的术后第12个月QOL变化差异为13.1分（95%CI，6.0-20.2；p<0.001）。这项研究的主要局限性可能是研究单位，因为它是在大型三级耳鼻咽喉科医院

中进行的，因此可能无法推广到更广泛的临床实践中。Lal 等试图借助临床特征、CT、组织病理学和 SNOT-22 对 146 名接受 ESS⁽⁴⁰³⁾ 的成年人进行回顾性评估，以预测内窥镜鼻窦手术（ESS）的结局。据此能够区分 CRSsNPs 的严重程度，从中等负担（子集 D）到严重负担（子集 A），后者在所有四个领域均得分较高。C 组的哮喘比例和嗜酸性粒细胞明显增高（ $p=0.03$ ），且 ESS 后三个月所有组均明显改善（ $p<0.0001$ ）。在六个月时，C 组患者症状趋于恶化。

Soler 等人⁽⁴⁰⁴⁾在一项针对 690 名 CRS 患者的前瞻性，观察性多中心研究中，试图基于三个常见的临床变量来识别患者群。在基线和药物治疗或外科手术治疗（根据患者喜好）后 18 个月评估 SNOT-22。42%（289/690）的患者曾接受过鼻窦手术或伴有合并症，如变态反应（25%，172/690），哮喘（37%，255/690），伴有鼻息肉（37%，254/690）是常见的。为了评估在药物或手术治疗后每种生活质量量表是否达到最小临床重要差异（MCID），控制基线值和随访持续时间等有关因素后并行 Logistic 回归分析。显示出以下三个变量可以区分患者：术前 SNOT-22 评分，年龄和失去劳动力。但是，手术的范围取决于每个主治医师的标准，因此不能得出不同手术范围的潜在影响。

Hopkins 等人⁽³⁹³⁾使用类似的回归方法判定 3128 名接受鼻窦手术患者的校正预期风险，发现术前 SNOT-22 评分是术后 SNOT-22 重要的预测指标，术前评分较高的患者症状评分降低幅度更大，但术后评分维持在较高水平。年龄较大的患者病情好转更明显，哮喘患者病情好转较差。男性患者在所有时间点的得分均较低，但不同性别之间的总体症状改善没有差异。

最近，系统评价和 Meta 分析的研究了 3048 例患者中，SNOT-22 结果改善⁽⁴⁰⁵⁾显著相关的变量，即年龄，哮喘，前期 ESS 手术史和术前较高的 SNOT22。似乎术前 SNOT-22 评分高的很可能在手术后有明显下降。这一结果也适用于术前较高 SNOT-22 得分的老年患者。吸烟状态和随访时间与 SNOT-22 结果较差有关。

总而言之，术前症状评分始终被证明是手术成功的最佳预测指标，术前评分较高的患者在症状评分方面获得了更大的改善。

术前症状评分一直被证明是手术成功的最佳预测指标，术前评分较高的患者在症状评分方面能获得更大的改善。

6.2.1.5. 手术时机与病程相关—这是否影响手术疗效？

为了评估手术时机对结局的影响，Hopkins 等人⁽⁴⁰⁶⁾分析了来自英国 CRS 手术委员会和电子病历的数据，根据患者的 CRS 发病到首次手术的时间对患者进行分类，定义了三组患者：早期队列—少于 12 个月；中期队列—12-60 个月；和晚期队列—超过 60 个月。在英国手术委员会患者中，有 1493 名初次手术患者；早期组为 11.5%，中组为 50.2%，晚期组为 38.2%。早期组的患者不仅症状改善更明显，而且持续好转五年以上。在第五年的随访中，与中期组（57.3%）或晚期组（53.0%）相比，早期组临床症状改善的比例更高（71.5%）。若使用就诊次数作为 CPRD 症状改善的指标（假设就诊次数和开立处方的频率更高，反映手术效果更差），结果是类似的。早期组手术的患者与中晚期组患者相比，手术后每年看全科医生的频率降低，并且需要更少的处方药。这些结果与美国的电子数据集 MarketScan⁽⁴⁰⁷⁾中获得的一致。也许对整个群体的分析更有兴趣，这一研究还分析了 ESS 对随后发展为哮喘的影响。使用英国和美国的数据库发现，ESS 与手术后新发哮喘的发生率降低相关，并且这种降低在进行早期手术的患者中最大⁽⁴⁰⁸⁾。

其他小组随后研究了手术时机对预后的影响。瑞典的一项前瞻性研究发现，鼻窦疾病病程少于 12 个月的患者在 ESS⁽⁴⁰⁹⁾ 治疗后获益最大。相反，一项在美国进行的多中心队列研究发现，术前症状持续时间较长的患者，生活质量的改善更大。最新发表的研究评估了手术等待时间对预后的影响，发现延长的等待时间与有害的结局有关⁽⁴¹⁰⁾。尽管以前尚未在随机试验中评估手术时机，但越来越多的证据表明，延迟干预会不利于症状的改善。其机制尚不清楚。减少 2 型炎症和通过促进局部治疗的改善来防止粘膜不可逆性重塑是手术对改善疾病潜在的益处。

越来越多的证据表明，延迟干预不利于症状改善。

6.2.1.6. 手术范围或类型会影响结果吗？

自 FESS 于 1980 年代问世以来，已经有许多首字母缩写词用于表示外科手术的范围。微创鼻窦手术（MIST）于 1996 年首次报道，是一种保守的方法，涉及鼻窦的简单通气，即使在存在严重疾病的情况下也被认为可以解决疾病^(411,412)。但是，选择具有较少侵袭性的 CRS 内表型的病例可能更适合使用 MIST。在文献中 MIST 的主要倡导者是美国马萨诸塞州的 Peter Catalano，他于 2003 年首次发表了 85 例接受 MIST 治疗的队列报告⁽⁴¹³⁾。该队列的年龄范围从 4 岁到 81 岁不等，但男女比例相等。使用慢性鼻窦炎调查量表（CSS）做评估，对患者平均随访两年。平均 CSS 症状评分显示改善 124%，平均 CSS 药物评分改善 30%，平均 CSS 总评分改善 62%（所有 p 值 <0.00001 ）。13% 的患者症状恶化，而 8% 的患者则保持不变。到随访期结束时，有 6% 的患者进行了修正性 MIST 手术，据报道此后症状有所改善。

6.2.1.6.1. 上颌窦

除了前筛之外，无论病变范围如何，上颌窦都是所有鼻窦手术中最常见的手术部位⁽³⁹²⁾，其历史原因在于开放该鼻窦以改善 OMC 功能⁽⁴¹⁴⁾。Wadwongtham 和 Aejumjaturapat 通过随机对照研究，对 60 例 CRSwNP 患者，比较中鼻道大范围开窗和不影响上颌窦口的内镜手术的差异⁽⁴¹⁵⁾。中鼻道大范围开窗鼻窦开放率为 71.7-85%，而不影响上颌窦口的内镜手术的鼻窦开放率为 61.7-65%。两种手术技术之间仅在早期评估中存在统计学上的显著差异（ p 值 = 0.002）。60 例中的 36 例（60%）在引流口通畅，无感染，息肉未复发这些方面，最终评估时取得了良好的效果。早期和小鼻息肉（I 级息肉）是 CRSwNP 鼻内镜鼻窦手术成功与否的主要影响因素（ $p=0.017$ ）。鼻息肉的复发率很大程度上决定了鼻窦的通畅性。

Albu 和 Tomescu 对 133 例患者进行了一项前瞻性随机对照研究，以评估中鼻道小型开窗（ $<6\text{mm}$ ）或大型开窗（ $>16\text{mm}$ ）对缓解鼻源性慢性上颌窦炎（鼻塞，头痛和流鼻涕）症状的效果。术后开口的大小与临床效果无关。然而，上颌窦副口开放和筛窦术腔瘢痕是手术效果差的显著预测因子⁽⁴¹⁶⁾。

同样，Kim 等研究了 98 例接受上颌窦开窗术的 CRSwNP 患者，其中 32 例（A 组）已通过动力系统根治性（但不完全）清除了发炎/息肉状粘膜，28 例（B 组）仅切除了部分粘膜（保留了上颌窦下半部的粘膜），38 例患者（C 组）仅进行了上颌窦口的扩大而未去除任何粘膜⁽⁴¹⁷⁾。比较三组患者的术前和术后症状、内镜息肉评分和 Lund-Mackay CT 评分变化。经过十二个月的随访，研究发现三组之间的症状（VAS 评分），鼻内镜 4 分分级评分或 CT LMS 评分无显著差异。

在一项前瞻性、随机、单盲研究中, Myller 等人比较了两侧保留或扩大上颌窦口不同处理的差异⁽⁴¹⁸⁾。他们在 30 例 CRSsNP 患者中进行了 ESS, 一侧进行了钩突切除术, 另一侧进行了上颌窦口扩大术。在行上颌窦口扩大术的一侧, 上颌窦口向后扩大了一倍。在这 30 例患者中, 有 25 例还进行筛泡切除术。于术前和术后 9 个月进行 CT 扫描, 做 1mm 层厚分析 LMS 和上颌窦口前后径, 以比较两种手术技术。此外, 使用简单的 16 分问卷调查比较 CT 表现与主观症状之间的相关性。问卷调查时间间隔取术前 1 个月和术后 1 个月、9 个月和 36 个月 4 个时间点。术前和术后 CT 扫描的比较显示, 无论执行哪种手术类型, LM 评分均显著降低。与钩突切除术侧相比, 上颌窦口扩大术一侧的开口术后的面积仍然明显更大。较大的上颌窦口与术后 LMS 较低有关, 但是, 术后症状评分与任何术后 CT 评分均不相关 ($p>0.05$), 表明较大的上颌窦口与症状缓解没有关系。

Byun 和 Lee 通过将 25 例单侧上颌窦炎(慢性上颌窦炎, 真菌性鼻窦炎, 后鼻孔息肉和牙源性鼻窦炎)随机分组, 比较了钩突部分切除与全部切除之间的疗效⁽⁴¹⁹⁾。排除 CRSwNP 病例。部分切除组切除了钩突的下半部分。比较两组之间的钩突切除术所需的时间, 钩突切除后的愈合时间以及中鼻道粘连等并发症。钩突部分切除术的并发症发生率较低, 手术过程更短, 愈合更快。但是, 结果没有对上颌窦炎状况进行影像学检查或鼻内镜检查评估。

值得注意的是, 其中一些研究未能评估上颌窦的正常生理。关键因素是自然口是否通畅, 因为无论手术开口的大小如何, 粘膜纤毛系统总是向自然口孔摆动。(有关根治性上颌窦手术, 请参见第 6.2.1.6.4 节。)

Kuehnemund 等人在 2002 年对 65 例 CRS 患者进行了一项随机前瞻性研究, 将一个中心的鼻窦局限性开放与另一个中心的鼻窦广泛开放进行了比较(息肉状态不明)⁽⁴²⁰⁾。鼻窦局限性开放的方法包括筛漏斗、筛泡、上颌窦开放; 广泛鼻窦开放包括: 额隐窝、上颌窦开放和部分中鼻甲切除。需要注意的是, 该研究使用了未经验证的症状评分, 作者得出的结论是, 局限的手术方法可以避免经验不足的术者手围手术期并发症, 同时仍能达到改善通气和引流的目的。这些发现显然需要使用经过验证的 PROM 来比较各组疗效。

如今, 鼻窦冲洗术主要具有历史意义, 并且由 Pang 等人进行了一项研究。在 1996 年的一项 RCT 中, 比较了 114 名 CRS 患者⁽⁴²¹⁾使用药物治疗或鼻窦冲洗, 后者不显示任何优势。然而, 2013 年韩国进行的一项研究将 25 例重度单侧上颌窦炎⁽⁴²²⁾患者行尖牙窝穿刺术(CFP)与中鼻道开窗术(MMA)进行了比较。术前以及术后 3、6 和 12 个月使用 SNOT-20 和视觉模拟量表(VAS)对主观症状进行评估。两组术后 3、6 和 12 个月 SNOT-20 和 VAS 评分均显著提高。然而, 与 MMA 组相比, CFP 组在 12 个月时 SNOT-20 显著改善, 在 6 和 12 个月时, 脓性分泌物, 臭味和鼻后滴漏的 VAS 评分显著改善, 这归因于 CFP 去除了病变严重的上颌窦粘膜, 这些粘膜通过 MMA 无法去除。

6.2.1.6.2. 筛窦

2017 年发表的一项小规模前瞻性研究探讨了使用 Relieva Circa™ 咬骨钳行筛窦切开术, 研究在 10 名药物治疗失败⁽⁴²³⁾的 CRSsNP 患者中进行。随访时, 90% 前、后筛开放部位仍处于开放状态, 狭窄率为 28%。LM 评分显示得分降低至 1 或 2, 甚至 0。对比术前、术后 SNOT-22 评分, 显示平均得分显著降低了 33.1 ($p<.0001$), 但显然该设备需要在适当规模的 RCT 中进行进一步评估, 以确定其在 MIST 手术策略中的位置。

6.2.1.6.3. 嗅裂

一项随机对照研究评估了 CRSwNP 患者在鼻内镜手术中接受嗅裂息肉切除后的嗅觉改善情况⁽⁴²⁴⁾。共 17 名患者被随机分配到嗅裂息肉切除组和嗅裂息肉保留组, 并在术前以及术后 6 个月时接受宾夕法尼亚大学气味识别测试(UPSIT)、VAS 以及 SNOT-20 评分。在切除嗅裂息肉的患者中, 所有指标均得到改善, 但在保留嗅裂息肉的患者中, 仅有 VAS 评分得到改善 ($p<0.05$)。术后六个月, 两组之间的 UPSIT 评分存在统计学上的显著差异 ($p=0.00512$), 但长期结果显示已回归基线。尽管 17 名患者的样本量很小, 但这表明在 CRSwNP 患者的鼻内镜手术中, 仔细切除嗅裂区域息肉可以有效改善嗅觉功能障碍。需要注意的是, 观察时间延长有嗅觉障碍再次加重的可能。

6.2.1.6.4. 根治性手术

2016 年发表的一项队列研究采用了扩大的鼻内镜下鼻窦切除手术(EESS), 切除范围包括全组筛窦、中鼻甲以及上鼻甲⁽⁴²⁵⁾。入组的 47 例 CRSwNP 合并哮喘的患者分为 2 组, 一组接受 EESS 的扩大切除组, 另一组接受 FESS 的功能性手术组。一年后测量的结果表明, EESS 组患者的嗅觉更好(仅通过 VAS 测量), 且该组的内镜下情况改善更佳, 但其他方面没有组间差异。这项研究的样本量很小, 并且没有随机化和心理生理嗅觉测试。在 2000 年 7 月至 2004 年 12 月之间进行的一项平行设计的随机对照试验, 入组了 119 位 CRSwNP (III 级及以上)⁽⁴²⁶⁾患者。他们被随机分为两个手术治疗组: 经典的内镜下中鼻道鼻窦开放术, 以及内镜下根治性鼻窦切除术。后者包含了经中鼻道及犬齿窝开窗双入路下全部的上颌窦内粘膜切除, 以及上达眶底、下达下鼻道(包括下鼻甲中段切除)的上颌窦内侧壁广泛切除。两组之间存在显著差异: 手术失败率在中鼻道鼻窦开放组中为 32%, 而根治性鼻窦切除组中为 14.5% ($p=0.023$), 并且术后上颌窦病变在中鼻道鼻窦开放组中更为普遍 ($p=0.029$)。

在另一项 RCT 中, Jakob 等人对比了 Caldwell-Luc 手术(传统上颌窦根治术)和中鼻道鼻窦开放术治疗 40 例慢性上颌窦炎的结果⁽⁴²⁷⁾。其中超过 77.5% 的参与者患有 CRSwNP。12 个月后, 44% 的 Caldwell-Luc 组患者和 89% 的 FESS 组患者报告了症状的改善, 这表明在 CRSwNP 患者的手术治疗中, 内镜下经中鼻道鼻窦开放术优于 Caldwell-Luc 手术, 甚至应摒弃 Caldwell-Luc 手术作为常规 ESS 手术的一部分⁽⁴²⁸⁾。对 150 例慢性上颌窦炎患者进行的一项较老的 RCT 发现, 尽管 Caldwell Luc 和 ESS 两种方法均能改善术后症状, 但 ESS 组中术后上颌窦口再狭窄发生率为 18.6%, Caldwell-Luc 组中窦口再狭窄的发生率为 31.4%。然而, ESS 组术后大量息肉复发的频率更高。此外, 41% 的 Caldwell-Luc 组患者的脸颊感觉出现问题, 而 23% 的患者则感到剧烈疼痛。但值得注意的是, 有 16 位外科医生参与了 Caldwell-Luc 手术, 而只有一位外科医生实施 ESS[102]。同一团队的一项后续研究于 1997 年发表, 研究对象是他们 5-9 年前的 1 个队列研究中接受手术的 128 名患者。手术后 1 年, 有 51% 的 C-L 患者和 77% 的 FES 患者表示没有症状或总体症状明显改善。而术后 5-9 年, 有 82% 的 C-L 患者和 76% 的 ESS 患者报告了同样的结果。在 7-9 年的随访期间⁽⁴²⁹⁾, 有 13 例 C-L 手术患者(18%) 和 14 例 FES 患者(20%) 被再次手术。

Woodworth 等人考虑使用上颌窦内侧壁切除术治疗鼻窦炎患者, 但仅限于除此手术后复发的鼻窦炎患者⁽⁴³⁰⁾。

6.2.1.6.5. 扩大的额窦手术

Alsharif 等对 50 例连续的 CRSwNPs 患者⁽⁴³¹⁾进行了回顾性队列研究。其中有 12 例患者在接受 Draf III 型额窦手术的同时，还切除了包括额窦粘膜在内的所有鼻窦粘膜，称之为“粘膜重启技术”。与目前常规的保留粘膜的功能性鼻窦手术相比，术后 30 个月鼻息肉病的复发率明显降低。这是一种新型的手术方法，但尚需进一步研究，目前尚不清楚结局的改善究竟是和粘膜清除有关，还是与更广泛的手术切除方法本身有关。

在 2009 年，Silvermann 等人对内镜下额窦手术做了系统回顾，包括了无对照的回顾性病例序列（16 篇），无对照的前瞻性病例序列（3 篇）和有内部对照的回顾性病例序列（4 篇）；大部分证据等级为 3 级⁽⁴³²⁾。外科手术名称为额窦开放术（n=4），额窦开放术或额窦钻孔术（n=1），单独的额窦钻孔术（n=1），内镜下改良的 Lothrop 手术（EMLP）（n=9），Draf I, II 或 III 型手术（n=6）；经鼻中隔额窦开放术（n=1）；和额窦挽救性手术（n=1）。平均受试者 44 名，平均随访时间 23.6 个月。手术成功率从 50% 到 100% 不等。可惜的是，由于在此系统回顾时文献的局限性，几乎没有得到什么结论。

Abuzei 等人对初次 FESS 失败后的 EMLP/Draf III 进行了全面的 meta 分析⁽⁴³³⁾。尽管该证据支持对初次 ESS 失败后的顽固性鼻窦疾病中使用 Draf III 型手术，但初次手术时不建议使用。Silverman 等人在同一年早期的综述中也认为“扩大性”手术只用于修正性手术⁽⁴³⁴⁾。出于同样的原因，其他研究也认为初次手术不建议行“扩大性”手术⁽⁴³⁵⁻⁴⁴⁰⁾。

6.2.1.7. 关于扩大性或根治性手术时机的建议

是应该不顾疾病范围和程度去开放所有鼻窦，还是应该针对受影响的鼻窦进行手术，DeConde 在他们的观察性研究中探索了这个难题⁽⁴⁴¹⁾。他们将 147 名接受“全组鼻窦”手术的患者与 164 名接受“病变鼻窦”手术的患者进行比较，发现接受“全组鼻窦”手术的患者，伴发哮喘、阿司匹林不耐受、CRSwNPs 以及再次手术的概率明显升高（ $p \leq 0.002$ ）。他们在 SNOT-22 和气味测试评分（B-SIT）中的平均改善情况也更好（ p 分别是 0.011 和 0.005）。该研究的主要局限性是分组的患者比例，因为在非 RCT 的情况下，对全呼吸道疾病负担较高的患者倾向于实施更为彻底的手术。

Masterson 等人对在某地区综合医院接受“扩大性”ESS（EESS）治疗的 149 例患者进行了回顾性研究⁽⁴⁴²⁾。他们搜集了手术前后的 SNOT-22 评分、再次手术率以及围手术期并发症发生率，并将该数据与英国国家比较审计（the UK National Comparative Audit）项目数据库中的大部分仅接受了息肉切除术或前组筛窦开放术的患者进行对比。结果显示与英国国家比较审计项目中的 12.3% 相比，试验组 36 个月的再次手术率显著降低至 4%。并发症发生率未见差异，但试验组 SNOT-22 评分明显改善。尽管被描述为“扩大性”手术，但根据上述 DeConde 的研究，该队列可能被认为是“全组鼻窦”手术。

对于 CRSsNP 的初次手术，鉴于病理性质的不同，传统上不大可能进行如 Draf III 或内镜下改良上颌窦根治术等“扩大性”手术。外科医生需为患者解决的问题是，个体患者的手术目的是什么。即使在 CRSwNPs 患者中，“扩大性”手术也主要用于再次手术，而不是初次手术，尤其是对于额窦而言，通常认为较保守的手术方式更为合适^(443,444)。

6.2.1.8. 辅助手术的价值是什么？

6.2.1.8.1. 鼻中隔矫正术

一项包含 26 名患者的旨在评估 ESS 对改善鼻中隔偏曲

症状效果的前瞻性研究声称，单独进行鼻中隔矫正术比鼻中隔矫正术联合 ESS 能更有效的治疗 CRS⁽⁴⁴⁵⁾。这项研究使用了 14 个项目的症状问卷和 CT 评分对两组进行比较，结果显示单纯鼻中隔矫正术后 93% 的患者症状改善，而鼻中隔矫正联合 ESS 组（n=9）中 81% 的患者症状有改善。另一项同样样本量较小（n=40）且特别针对上颌窦炎的类似研究却得出相反的结论，认为当存在 CRSwNP 时，采用鼻中隔矫正术联合 ESS 对于总体症状控制更好⁽⁴⁴⁶⁾。

鼻科医生在决定是否在 ESS 术中同时矫正鼻中隔偏曲（DNS）时应考虑三个问题：

DNS 是否会导致严重的鼻塞？

DNS 是否妨碍了鼻窦手术的操作？

DNS 的矫正是否能改善术后护理？

Smith 等人对北美三个学术中心的手术结局进行观察后发现，尽管不同侧别鼻中隔偏曲的发生率（从 16% 到 54%）和接下来鼻中隔矫正术的实施率显著不同，但鼻中隔偏曲矫正术后 SNOT-22 评分得到显著改善⁽⁴⁴⁷⁾。这些中心的鼻中隔矫正术实施率有差异的原因尚不清楚，但作者认为需要进一步的研究来明确在 ESS 范围内进行鼻中隔手术的适应症。此外，鼻中隔矫正不仅仅使 SNOT-22 的鼻部症状得到改善，这种辅助手术似乎具有更广泛的益处，这可能与方便了术后鼻窦局部给药有关。

6.2.1.8.2. 鼻甲手术

同鼻中隔矫正手术一样，进行鼻甲手术的证据也有限。一项研究考察了 ESS 期间的两种鼻甲手术方法，将 54 名 CRS 患者随机分配到“下鼻甲骨折外移联合射频消融”组和“单纯下鼻甲骨折外移”组。联合消融组的 SNOT-20 和 Lund-Kennedy 评分明显更好⁽⁴⁴⁸⁾。另一项仅 16 位患者的小规模研究显示中鼻甲切除术在术后 6 个月内对 CRSwNPs 病例无明显益处，但作为一项功能不足的研究其价值不大⁽⁴⁴⁹⁾。

6.2.1.8.3. 鼻中隔矫正与鼻甲的联合手术

英国《医院统计数据集》（Hospital Episode Statistics）的数据显示，在 2017 年至 2018 年，英国有 11177 例 CRSwNP 的 ESS 病例，其中 6% 进行了鼻中隔矫正联合鼻甲手术，13% 进行了鼻中隔矫正术，11% 进行了鼻甲手术，总数相当于占有所有 CRSwNP 的 ESS 病例的三分之一。CRSsNP 的相同数据显示，在 3876 例 ESS 中，有 12% 接受了鼻中隔矫正和鼻甲手术，有 16% 接受了鼻中隔矫正术和 14% 接受了鼻甲手术。因此，总数约占所有 CRSsNPs 病例的 40%。总体而言，所有 CRS 病例中，有 33% 的 ESS 病例接受了辅助性鼻中隔矫正术和/或鼻甲手术。尽管这些数据没有告诉我们任何结论，但确实表明了在这些情况下外科医生的选择。只是目前尚不清楚“鼻甲手术”具体涉及的是中鼻甲还是下鼻甲。

6.2.1.9. 鼻动力手术装置

尽管鼻动力系统已经成为各大医院的手术标配，但只有四项研究专门针对此问题。2013 年，Saafan 等人进行了一项前瞻性 RCT，入组了 200 名 CRSwNPs 患者，以比较鼻动力系统和传统内镜鼻窦手术器械在 ESS 术中的效力和安全性⁽⁴⁵⁰⁾。该研究针对术中状况和包括围手术期并发症在内的术后结果。两组术后 12 个月的 VAS 评分中，唯一存在显著统计学差异的症状改善是鼻动力组的嗅觉改善优于传统器械组（ $p < 0.001$ ）。但是鼻动力组的优势在于手术时间更短，术野更清晰，术后鼻腔粘连发生少，窦腔粘膜上皮化更及时。在另一项包含 60 名患者的独立研究中，通过对某侧鼻腔

机使用鼻动力钻进行手术, 同样发现鼻动力系统能明显缩短手术时间⁽⁴⁵²⁾。但是, 最近的一项试验发现, 48 名使用传统器械手术的患者和 49 名使用鼻动力钻的患者在术后第 13 个月, 运用 Kupferberg 内镜评分、SNOT-20 评分、Lund-Mackay 评分和纤毛清除速率作为结局测试时, 两组之间并无显著差异⁽⁴⁵¹⁾。这与 2003 年的一项试验结果一致⁽⁴⁵³⁾。实际上 TirelliLund 等人在 2013 年的一项前瞻性随机单盲研究中, 以每位患者自身为对照, 分析了 311 例双侧鼻息肉的 CRSwNP 患者, 一侧使用 Blakesley 钳进行手术, 另一侧使用鼻切割钻手术。在平均随访 13.3±1.2 个月后, 使用 Blakesley 钳侧的鼻息肉复发率显著低于使用鼻动力钻侧 ($p<0.001$), 而鼻动力钻在预防粘连形成方面更为有效 ($p<0.05$)⁽⁴⁵⁴⁾。有趣的是, 一项比较传统切割工具和非切割工具的研究还显示, 平均随访 12 年后, 使用切割工具的患者鼻腔粘连较少⁽⁴⁵⁵⁾。

McGarry 等人的一项研究消除了最初有关使用鼻切割钻采集的组织不适用于组织学诊断的担忧。表明组织可以收集在直排标本收集器 (in-line specimentrap) 中, 并且与常规获得的病理组织相当⁽⁴⁵⁶⁾。美敦力公司的一项最新开发成果是“带冲洗鼻切割钻”, 它采用加压生理盐水在 ESS 手术的同时冲洗清洁鼻腔。然而在一项只有 12 例患者的研究中显示, 该设备不能使患者有更大获益⁽⁴⁵⁷⁾。

6.2.1.10. 鼻窦球囊扩张术

2012 年的一项 REMODEL RCT 证实了球囊扩张术对 CRS 患者的术后症状改善并不比 ESS 差, 且在需要术后清理方面优于 ESS。该研究招募了病变局限于上颌窦或累及前组筛窦的 CRS 患者共 92 名, 50 例行球囊扩张术, 42 例行 ESS。术后 SNOT-20 评分改善结果分别为球囊组 1.67±1.10, FESS 组 1.60±0.96, 每一组较术前均有临床和统计学上的显著改善 ($p<0.0001$), 球囊组的症状改善不逊于 FESS 组 ($p<0.001$), 并且球囊组对术后鼻腔清理的需求较 FESS 组明显减少 ($p<0.0001$)。此外, 球囊组患者在术后鼻出血、使用镇痛药物等并发症方面, 以及恢复时间方面均优于 FESS 组 ($p<0.01$)。各组均报道了一例再次手术患者, 无其他术后并发症出现。这项研究强调了在出现早期患者的医疗保健模型中, 球囊扩张术可能在较轻的 CRS 病例中起作用⁽⁴⁵⁸⁾。

在英国, 国家卫生保健研究所 (the national institute for health and care excellence) 已批准在药物治疗失败后, 使用 XprESS 多功能球囊扩张系统治疗单纯性慢性鼻窦炎。他们建议球囊扩张术适用于没有严重鼻息肉病或非复杂病例的 CRS 患者, 并建议在局部麻醉下进行手术, 但是这种方法的经济模型并不符合英国的实际情况⁽⁴⁵⁹⁾。

上述建议得到了一项包括 REMODEL RCT 在内的涵盖 9 项临床试验的系统评价⁽⁴⁶⁰⁾的支持, 该系统评价包括了最初的 92 例患者, 同时增加了经 ESS 或球囊扩张术治疗的 134 例难治性 CRS 患者。其中 130 名患者随访 12 个月, 66 名患者随访 18 个月, 25 名患者随访 24 个月。FESS 和球囊扩张术的疗效相当, 两组患者的症状评分显著改善, 旷工情况、就诊情况以及抗生素使用情况显著减少。而球囊扩张组患者术后恢复较快。应该注意的是, 所有纳入患者的鼻窦疾病在影像学上都非常局限。

Bizhaki 等人随后发表了三篇论文, 研究了队列中随访 6 个月患者的生活质量, 粘液纤毛清除率和鼻气道阻力⁽⁴⁶¹⁻⁴⁶³⁾。结果显示球囊扩张和 ESS 两组患者均表现出 QoL 的改善 (通过 SNOT-22 测量), 粘液纤毛清除率无明显变化 (通过糖精试验, 亚甲蓝染色和 Tc99m 标记的白蛋白测量), 鼻气道阻力降低 (通过声学鼻密度计和两组), 但两组之间无统计学差异。

Minni 等人⁽⁴⁶⁴⁾最近的一项研究将 102 名慢性额窦炎患者

根据影像学的 Lund-Mackay 评分分为轻度鼻窦炎组和中/重度鼻窦炎组, 每组再分为球囊扩张亚组和 ESS 亚组。术后用 L-M CT 评分以及 SNOT-20 评分评价结果。发现除中/重度 CRS 患者在球囊扩张术后 SNOT-20 有明显改善外, 其他方面两组之间无明显差异。

6.2.1.11. 药物缓释支架 (DES)

6.2.1.11.1. 浸有药物的鼻腔填塞物

药物缓释支架价格昂贵, 因此已经有许多试验使用浸有曲安奈德的可吸收填塞物作为替代品来进行效果评估, 但此种方法无法确定药物缓释的速度和剂量。Cote 和 Wright 将 19 例患者的双侧鼻腔作为自身对比, 随机分为接受激素或生理盐水浸泡的可吸收敷料侧, 发现激素浸泡敷料侧术后六个月观察到的内窥镜评分仍有显著改善⁽⁴⁶⁵⁾。Xu 等募集 80 名患者重复了该研究, 并得到了类似的结论⁽⁴⁶⁶⁾。Hong 等人⁽⁴⁶⁷⁾发现, 接受曲安奈德浸泡敷料的患者术后第 2 天血清皮质醇水平即受到抑制, 但到第 10 天已恢复正常, 这表明与药物缓释支架长期控释药物不同, 浸泡在可吸收辅料里的曲安奈德在短期内就被吸收了。Dautremont 等人进一步观察了 36 名在 ESS 期间接受 2ml (80mg) 曲安奈德浸泡纳吸棉的患者, 随机将其分为两组, 一组接受连续 7 天口服泼尼松 30mg, 另一组口服 7 天安慰剂片⁽¹²⁵⁾。两组在随访 2 个月时 SNOT-22 评分和内窥镜评分没有显著差异, 但由于样本量小, 随访时间短, 尚不能得出放弃在围手术期使用口服糖皮质激素的结论。

最近的一项研究考察了浸泡曲安奈德的聚乙烯醇敷料 (polyvinyl alcohol) 术后填塞鼻腔的作用。术后第 2 天取出填塞物, 并于术后第 3 周行鼻内镜检查。发现与盐水对照侧相比, 曲安奈德治疗侧的 Lund-Kennedy 评分显著降低, 结痂、粘膜水肿和瘢痕形成显著减少, 其中粘膜水肿的减少具有统计学意义⁽⁴⁶⁸⁾。

在一项仅 10 名 CRS 患者参与的初步研究中, 与对照侧的安慰剂支架相比, 强力霉素缓释支架显著降低了治疗侧的 MMP-9 浓度和细菌定植, 改善了 ESS 术后 3 个月时术腔的愈合质量⁽⁴⁶⁹⁾。

6.2.1.11.2. 在 ESS 术中放置激素缓释支架

PROPEL 系统的数据表明市场上正出现越来越多的激素缓释支架⁽⁴⁷⁰⁾。Propel 生产的生物可吸收激素缓释支架含糠酸莫米松 370μg, 并经过专门评估, 可改善额窦窦口的术后结局⁽⁴⁷¹⁾。该文献报道了两项随机对照试验的汇总分析数据, 随机选取 160 例患者的某侧鼻腔作为试验侧, 在额窦口置入药物支架, 对侧鼻腔作为对照侧, 随访三个月。关键的评估因素定为术后术区需要清创的次数 (清除额隐窝处的阻塞性粘连或疤痕组织), 结果显示治疗组该指标在治疗一个月后减少了 47% (95%置信区间-60.7 至-27.9); 而三个月后显著降低 ($p<0.05$, 相对降低了 30.2%)。此外, 治疗组对口服糖皮质激素的需求也减少了 37%, 估计的额窦口直径 (绝对差, 1mm) 也有所增加。其他亚组分析显示该药物支架的治疗作用与术前 Lund-Mackay 评分以及手术范围等因素无关。但是, 该研究的缺憾在于未使用空白药物支架作为对照。

另一项产品 Sinuband FP 是一种生物可吸收丙酸氟替卡松 (FP) 缓释植入物, 被用于一项小型随机部分双盲一级至三级转诊机构的对照试验 (n=30)。每位患者于术中单侧鼻腔置入 Sinuband 支架 (含有 FP 支架或空白支架), 对照侧置入膨胀海绵。结果显示 Sinuband FP 组的术后内镜结局更好⁽¹²¹⁾。一项涵盖 2 个随机对照试验的系统回顾分析了 143 名患者, 发现与膨胀海绵填塞组相比, DESs 组术后口服糖皮

质激素的使用减少了 40%，息肉再生减少了 46%，粘膜上皮化明显改善⁽⁴⁷²⁾。

2015 年的一项系统评价回顾了七项研究（五项前瞻性随机对照试验和两项前瞻性单队列研究），涉及 394 例接受激素缓释生物可吸收材料鼻腔给药的鼻窦，对患者进行了 2 到 6 个月的随访。其中六项研究显示，药物支架的使用在减少粘连形成，减少息肉形成，减轻炎症反应，降低 Lund-Kennedy 评分和围手术期鼻内窥镜评分等方面具有统计学意义⁽⁴⁷³⁾ ($p < 0.05$)。

经济模型的建立支持 ESS 术后使用激素缓释支架，这样能预防术后 60 天内由于清除鼻腔粘连造成的经济损失⁽⁴⁷⁴⁾。但是对于 CRS 患者的持续疾病管理而言，60 天的随访时间太短，粘连的产生可能没有临床意义。而该公司在美国进行的一项最新经济分析（同样考虑到息肉复发的减少），也为使用激素缓释支架具有成本效益⁽⁴⁷⁵⁾提供了类似的支持。

6.2.1.11.3. 门诊病人的激素缓释支架置入

某些药物缓释支架在设计时考虑到了门诊病人的适用性，其中之一就是 SINUVA，该支架可在三个月内向筛窦粘膜持续释放总量 1350 μg 的糠酸莫米松。作为 RESOLVE I 试验⁽¹²⁰⁾的后续试验，Kern 等人的 RESOLVE II 随机对照试验招募了 301 位接受过筛窦切除术的 CRSwNP 成人患者，这些患者接受了包括鼻用激素和至少 1 个疗程口服糖皮质激素在内的深入药物治疗，疗效不佳并考虑再次手术⁽¹¹⁸⁾。治疗组患者在局部麻醉下将药物支架置入双侧筛窦。对照组采用假手术，置入支架后又立即将其取出。治疗组患者每天一次糠酸莫米松 200 μg 喷鼻治疗。鼻塞/鼻充血症状评分和内镜息肉评分被用作预后指标。采用 2: 1 的随机分组法，最终治疗组有 201 位支架置入患者，对照组有 99 位假手术接受者（排除 1 位发生鼻腔广泛粘连的患者）。与对照组相比，治疗组的症状评分 ($p=0.0074$) 和息肉等级 ($p=0.0073$) 明显降低。随访三个月后，治疗组 39% 的患者接受了再次手术，而对照组为 63% ($p=0.0004$)，治疗组的鼻塞和嗅觉减退症状改善更好 ($p=0.0248$ 和 0.0470)。治疗组的面部疼痛/胀满感与对照组无明显差异 ($p=0.9130$)，仅有一例严重不良事件是一名鼻出血患者。SINUVA 支架需要在三个月疗程结束时取出，所以到目前为止，仅在已经接受手术的患者中进行过试验。

相比之下，糠酸莫米松的另一种载体产品是 LYR-210 (Lyra)，它可以将糖皮质激素的释放时间延长至 6 个月，并且可以用于常规药物治疗失败后没有接受 ESS 手术的患者。LYR-210 装置在局部麻醉下置入中鼻道并缓慢扩张。针对该装置的一项小规模前瞻性多中心非盲法试验⁽⁴⁷⁶⁾招募了 20 名 CRS 患者（12 个 CRSsNP 和 8 个 CRSwNP）。作为一项早期试验，该研究旨在评估四周内的不良事件发生情况并将其作为主要指标，结果无不良事件发生。试验没有检验关于血浆药物浓度，清晨血皮质醇水平和眼内压 (IOP) 等的安全问题。尽管设计为生物可吸收，但六个月后仍有 86% 的支架残留于中鼻道。到研究期结束时，患者们的 SNOT-22 评分均显著降低 ($p < 0.01$)。该装置显然需要进一步的试验评估，并需在治疗期后取出。尽管如此，LYR-210 确实为 ESS 的门诊替代治疗提供了可能性，可能为那些因合并症而无法耐受全麻 ESS 手术的患者带来福音。

6.2.1.12. 鼻腔填塞材料

目前仍有大量外科医生喜欢使用鼻腔填塞物。这些填塞材料分为可吸收和不可吸收两种，可吸收材料包括可注入鼻腔和/或窦腔的凝胶和其他可滴入鼻腔鼻窦的止血剂。

6.2.1.12.1. 凝胶、止血剂和可吸收敷料

Coey 等人的 meta 分析将纤维蛋白组织粘合剂 (FTA) 与鼻腔填塞进行对比，由于该文献仅基于四项具有显著异质性和偏倚的研究，因此尽管存在鼻腔填塞减少出血而 FTA 减少鼻塞和肉芽形成的趋势，但两者并没有显著差异，是否使用 FTA 由其成本决定⁽⁴⁷⁷⁾。羧甲基纤维素 (CMC) (网状或凝胶状) 在一项研究中显示，使用 CMC 不会降低治疗侧的患者舒适度⁽⁴⁷⁸⁾。另一项类似的试验也发现，与普通纱条相比，填塞纳吸棉可改善患者舒适度⁽⁴⁷⁹⁾。

Cho 等人研究了一种名为 Cutanplast 的明胶材料，将 100 例 ESS 患者的双侧鼻腔随机分配⁽⁴⁸⁰⁾。膨胀海绵对照组和 Cutanplast 填塞组均有效避免了术后出血，但拔除膨胀海绵时会发生鼻出血。两组在费用或伤口愈合方面无显著差异，但 Cutanplast 组患者的不适感较轻。

一项比较聚氨酯填充物 (Nasopore) 与无填充物的研究表明，在术后第 4 周，纳吸棉 (Nasopore) 填塞侧的窦口鼻道复合体 (OMC) 的通畅性显著改善，而在术后第 12 周，填塞侧在鼻腔粘连形成和鼻分泌物引流方面有显著改善⁽⁴⁸¹⁾。

Zhao 等人试验了皮质激素浸渍的可溶性敷料。他们将 64 例接受了双侧 ESS 手术治疗的 CRSwNP 患者的鼻腔随机分组，一侧鼻腔填塞 4 mL 或 8 mL 糠酸莫米松浸泡的纳吸棉，对侧接受等量的生理盐水浸泡的纳吸棉⁽⁴⁸²⁾。在填塞后 7 天或 14 天取出填塞物，从而分为 4 个实验组。他们使用 POSE (围手术期鼻窦内镜评分) 和 Lund-Kennedy 评分评估结局，发现将 8ml 激素浸泡在纳吸棉中填塞两周的患者效果最好，术后三个月时仍存在显著差异。同样，Xu 等对 80 例接受双边 ESS⁽⁴⁶⁶⁾的 CRSwNPs 患者填塞浸泡曲安奈德的纳吸棉。在该试验中，根据治疗方法而不是鼻侧对患者进行随机分组，术后各组随访时间相同。他们使用了相同的内镜评分系统，还增加了 SNOT-20 和 Sniffin's Sticks 作为检测指标，发现除 SNOT-20 评分外，其他方面曲安奈德填塞组均取得了显著改善。另一项随访 6 个月的试验结果同样表明，浸泡曲安奈德的纳吸棉填塞组内镜评分得到显著改善，尽管该试验只有 19 名患者⁽⁴⁶⁵⁾。来自巴西的一项最新研究使用倍他米松或环丙沙星浸泡纳吸棉作为实验组，并与盐水浸泡的对照组进行比较，发现在 90 天后的减轻粘膜水肿方面，倍他米松组的表现最佳 ($p=0.007$)⁽⁴⁸³⁾。这些研究证明了在 ESS 结束时使用激素浸泡的鼻腔填塞物是有道理的。在 Bing 等人的最新研究中，将 31 名 CRS 患者的双侧鼻腔随机分为填塞明胶海绵组 (对照组) 或填塞非细胞真皮基质组 (非细胞真皮基质覆盖术腔，并用明胶海绵填塞固定)。结果无细胞真皮基质组的 Lund-Kennedy 评分在第 2 周时显著降低，而对照组在第 8 周时才降低 ($p < 0.05$)，无细胞真皮基质组的上皮化时间与对照组相比显著缩短 (无细胞真皮基质组 8 周，对照组 14 周)⁽⁴⁸⁴⁾。

在 40 名接受 ESS 的 CRS 患者中，将藻酸钙可吸收敷料与甲壳素包被的纱布进行了比较，发现尽管没有对照组，但可吸收敷料组的术后症状较轻，QoL 改善较好，疼痛较轻⁽⁴⁸⁵⁾。在 27 例接受 ESS 的 CRS 患者中，将海藻酸钙与 CMC (甲基纤维素) 进行了比较。术后一侧鼻腔填塞海藻酸钙材料，另一侧鼻腔填塞羧甲基纤维素材料。与上一试验不同的是，VAS 评分在术后疼痛，流脓涕或拔除填塞时的疼痛方面，两侧并无显著差异。然而，藻酸钙侧在 4 周时的粘连严重程度和水肿评分显著降低⁽⁴⁸⁶⁾。

6.2.1.12.2. 不可吸收材料

尽管可以使用低成本的棉条和手术手套自制鼻腔填塞材料，但同时存在多种可商购的材料。一项研究比较了手套

包裹的填塞物 and 没有包裹的填塞物（随机分配鼻腔侧别）对预后的影响，结果显示前者仅在患者舒适度方面有好处⁽⁴⁸⁷⁾。该类证据受到现有研究质量的限制；一项关于术后结局的 meta 分析仅显示棉条填塞可减少术腔粘连的趋势，且被纳入的 18 项研究具有明显的异质性⁽⁴⁸⁸⁾。Baguley 等人的另一个 RCT 纳入了 42 名 CRS 患者，他们在 ESS 术后随机将硅胶片放置在一侧中鼻道，而另一侧不放。术后 2 周取出硅胶片，记录 12 周内患者的两侧鼻部症状评分，并在第 6 周和第 12 周时评估筛窦粘连情况。结果显示中鼻道置入硅胶片可以减少术后粘连，但加重了术后早期的鼻塞和不适感，并且在术后 12 周时不能显著改善症状或筛窦评分⁽⁴⁸⁹⁾。

Chan 在 36 位患者中进行的一项类似研究，调查了单侧置入中鼻道硅胶支架长达 24 周的效果。观察到 13 例不放支架侧和 1 例放置支架侧发生了中鼻甲外移。与对照组相比，在第 2 周和第 8 周时，支架侧的鼻腔粘连 ($p < 0.001$) 和结痂均显著减少 ($p < 0.01$)，但在六个月时两组间差异很小，也没有症状上的差异。在本研究中，支架耐受性良好⁽⁴⁹⁰⁾。一项对比可吸收材料和不可吸收材料的 meta 分析发现，两种材料对手术后的症状改善无明显差异⁽⁴⁹¹⁾。同样因为异质性问题，后续的 meta 分析并不倾向于使用哪一种材料，但可吸收材料的术后粘连似乎有减少的趋势⁽⁴⁹²⁾。某随机对照研究对比了可吸收材料填塞与盐水盥洗，认为可吸收材料确实能改善术腔粘连⁽⁴⁹³⁾。最新的 meta 分析的结果更为可信（括号内为推荐等级）⁽⁴⁹⁴⁾：

减少术后出血：可吸收物填塞与不填塞之间没有差异（A），但可吸收物比不可吸收物填塞效果稍好（C）。

减少术后粘连：可吸收物填塞比不可吸收物填塞（B）和不填塞（C）都更有效；不可吸收物填塞比不填塞更有效（A）。

降低术后舒适度：可吸收物填塞比不可吸收物填塞（A）和不填塞（B）更舒适。

Stern-Shavit 等人发表了有关填塞材料的有趣观点。他们对所有比较 ESS 术后鼻腔填塞或不填塞的随机对照研究进行了系统回顾，并得出了一个决策分析模型，表明尽管可吸收材料对生活质量的不良反应要比不可吸收材料小，但 ESS 术后行中鼻道填塞的患者并没有明显获益⁽⁴⁹⁵⁾。

尽管如此，所有 meta 分析得出的结论是，需要设计更好的研究以在将来得出更确凿的结论。下面的 6.2.1.22 节中进一步讨论了关于鼻腔填塞物在预防术后粘连中的作用。

6.2.1.13.1. 图像引导、计算机导航和增强现实技术

图像导航技术在 ESS 术中的应用越来越广泛，并且得到了美国 AAONHS 制定的 ESS 指南和《国际变态反应与鼻科学关于慢性鼻窦炎的专家共识 2016》（the International Consensus Statement on Allergy and Rhinology for Rhinosinusitis in 2016^{(496)(401,497)}）的支持。他们列出影像导航手术（image-guided surgery, IGS）的适应症：

- 修正性鼻窦手术。
- 生长发育、手术术后或外伤性起源的畸形鼻窦解剖。
- 广泛的鼻腔鼻窦息肉病。
- 病变累及额窦，后组筛窦和蝶窦。
- 病变毗邻颅底、眼眶、视神经或颈内动脉。
- 脑脊液鼻漏或存在颅底缺损。
- 鼻腔鼻窦良性或恶性肿瘤。

在评估影像导航手术（IGS）或计算机辅助鼻窦手术（CASS）的作用方面，要解决的关键问题是：

- 它在降低并发症发生率方面的作用
- 它在改善临床结果中的作用
- 它在教育培训中的价值

- 它的成本效益

6.2.1.13.1.1. IGS 的并发症发生率

Smith 等人 2007 年做的一项系统回顾纳入了 5 项研究，但结论有限，仅表明在伦理上不可进行安全性研究⁽⁴⁹⁸⁾。Tabee 等比较了在使用 IGS⁽⁴⁹⁹⁾之前和之后来自单中心的并发症发生率。该病例序列包括了 179 个非 IGS 病例和 60 个 IGS 病例。术中和术后主要并发症的发生率均无统计学差异（均为 5-6%）。关键的显著差异是非 IGS 组的术中脑脊液漏发生率更高（0%对 2.2%）。美国在 2005 年至 2008 年进行的一项回顾性队列研究，对佛罗里达州和加利福尼亚州保险数据库中的 78,944 例初次 FESS 病例和 4151 例修正性病例进行了调查，发现在那些病变涉及额窦或使用 IGS 手术的患者中，发生重大并发症的风险较高⁽⁵⁰⁰⁾。他们的发现可能反映出包括疾病范围和解剖学因素在内的病例选择方面，以及手术过度自信等方面的问题。Masterson 等报道了一项使用 IGS 的长达八年的病例序列研究，纳入了 110 名 CRS 患者⁽⁵⁰¹⁾。他们的结果显示，有 4 例患者出现严重并发症（3%），有 3 例患者因术中出血过多而终止使用影像导航。Masterson 等在 250 例接受 ESS 的 CRS/AFRS 患者的病例系列中使用了 IGS，报告严重并发症发生率为 1.2%，在研究的四年期间，只有 2 例需要修正性手术⁽⁵⁰²⁾。

为了研究 IGS 对手术时间和术中失血量的影响，Fried 等人比较了在使用 ESS 术中使用（ $n=97$ ）和不使用（ $n=63$ ）IGS 的病例⁽⁵⁰³⁾。这项研究的缺点是各组患者的病例组成有所不同，IGS 组的 CRSwNPs 患者占 74%，而非 IGS 组则为 40%。IGS 组的术中平均出血量为 134ml，平均手术时间为 154 分钟；而非 IGS 组的平均出血量为 94ml，手术时间为 133 分钟。但是，非 IGS 组有 7 个主要并发症和 1 个小并发症，而 IGS 组分别为 1 个和 3 个，且非 IGS 组在三个月内有 3 例患者进行修正性手术，而 IGS 组只有 1 例。因此，根据这项研究，较重的病情最有可能导致 IGS 组手术时间的延长和失血量的增加，但其并发症发生率较低。

Dalgorf 等在 2013 年进行了一项更近期的系统回顾和 meta 分析⁽⁵⁰⁴⁾。在纳入的 55 个研究中，有 14 个用于比较 IGS 和非 IGS 的 meta 分析。与前文所述的某些研究和 meta 分析⁽⁵⁰⁵⁾不同，他们发现非 IGS 组的主要并发症和总并发症更为常见（主要 RR = 0.48；95% 置信区间 [CI] 0.28-0.82； $p=0.007$ ），（总 RR = 0.66；95% CI, 0.47-0.94； $p=0.02$ ）。森林图分析显示眼眶、颅内和出血等并发症在 IGS 组更低，但 RR 没有统计学意义。最后，他们考虑了手术的完成情况，但在这方面，IGS 仍然没有明显的优势。而同年发表的另一篇系统回顾，结果与此恰恰相反⁽⁵⁰⁶⁾，发现使用 IGS 并不能减少手术并发症或改善手术结果。但是，他们的文章仅包含了 6 项研究，而且其研究方法存在局限性。有趣的是，尽管结果如此，作者仍在论文中指出，IGS 的受益大于危害并有助于减少手术并发症。

6.2.1.13.1.2. IGS 手术的临床结果

Javer 等人使用 RSOM-31 比较了 IGS 和非 IGS 对患者生活质量的影响⁽⁵⁰⁷⁾。从整体上看，两组患者的术前和术后对比都有统计学上的显著改善，但是当将两组进行比较时，IGS 组的总体生活质量有较大改善（ $p < 0.001$ ）。Tabee 等人在他们的单中心研究中发现，IGS 组和非 IGS 组的平均术后 SNOT-22 评分为 23.6 和 23.4，无显著差异⁽⁴⁹⁹⁾。

Tabee 等人还比较了使用 IGS 前后某单中心的修正性手术率（7%）⁽⁴⁹⁹⁾，发现没有显著差异。而该中心之前在 2003 年⁽⁵⁰⁸⁾的研究中报道的使用 IGS 时修正性手术率为 8%，但当

时没设比较组。之前提到的 Masterson 等人的研究⁽⁵⁰¹⁾中有 11 例需要修正性手术手术 (10%)；而 Farhadi 等人的研究报道了 IGS 手术后 CRSwNPs 和 CRSsNPs 患者的修正性手术率分别为 11.11% 和 7.1%，但此项包含 62 名患者的病例序列同样没设比较组⁽⁵⁰⁹⁾。

影像导航技术的主要优点之一是加快 ESS 训练中的学习曲线。

6.2.1.13.1.3. IGS 在培训中的价值

有小部分研究评估了 IGS 在手术培训方面的作用。Theodoraki 等人报告了 8 名受训医生在实施 32 例 ESS 手术时使用 IGS 对其精神压力水平的影响⁽⁵¹⁰⁾。将病例按鼻侧随机分组，一侧使用 IGS 进行手术，另一侧不使用。整个手术过程中对受训医生进行各种参数监测，包括心率变异性呼吸频率变化和咬肌电图。压力增加被定义为心率增加和心率变异性降低。结果显示，术中压力水平高于手术前和手术结束后，而使用 IGS 并不能有效改变这种情况，只有那些已经做了超过 30 次 FESS 手术的受训医生，他们在使用导航时精神负担略有减少（未量化）。在另一篇文章中，基于相同的受训者和手术方式，作者报告了受训者多久使用一次导航指针，然后在 ESS 手术中用 IGS 那一侧更改其技术⁽⁵¹¹⁾。他们发现，使用导航仪的手术时间比不用时平均要长 16 分钟以上，且只有 10-13% 的病例在使用导航仪后术者会改变手术策略。但是受训者完成的问卷调查显示，在使用影像导航系统时术者愿意承担更大的手术风险。没有受训者抱怨使用导航系统时手术技能的下降。相反，几乎所有的外科医生都表示，通过影像导航提供的信息，他们对局部解剖的理解更深。

增强现实技术已经开始为鼻科医师所用，初步结果表明这种方法的精确度可达到亚毫米级^(512,513)。初始系统包括由手术医生术前制定的手术切除“目标”，以及术中需避开以防止并发症发生的“反目标”⁽⁵¹⁴⁾。未来的系统可能会将关键解剖结构叠加到实时内窥镜图像上⁽⁵¹⁵⁾。当然，这些新开发成果的主要优势之一即是用于手术培训，以改善 ESS⁽⁵¹³⁾的学习曲线。

6.2.1.13.1.4. IGS 的成本效益

Masterson 等人评估了提供 IGS 服务的成本，并预估在他们 8 年的学习过程中总计需要约 110,000-120,000 英镑⁽⁵⁰¹⁾。他们认为 IGS 与非 IGS 相比，可将总成本降低约 70,000 英镑，但是，该建议是基于一个 19 名 CRSsNP 患者的军事成本模型上提出的，因此其可能性很低。ICOR 指南中认为 IGS 的好处大于风险，且可能大于成本⁽⁴⁰¹⁾。ESS 手术使用 IGS 的任何具体成本效益需要进一步的研究以确定。

6.2.1.13.2. 机器人辅助 ESS

ESS 的机器人手术尚未得到应用主要是受手术器械大小的限制，但相关研发正在进行中⁽⁵¹⁶⁻⁵²³⁾。当然，它还没有到达如当前经口机器人越来越多应用于口咽癌手术的这种阶段⁽⁵²⁴⁾。其中一个应用是让机器人持内镜，从而使术者可双手操作进行手术^(525,526)。除此之外，暂无机器人辅助 CRS 相关 ESS 的试验报道。

6.2.1.14. 门诊手术

考虑到手术室与门诊的相对成本，已经有越来越多的人

在传统的手术室之外的场所进行手术，包括息肉切除、支架置入和鼻窦球囊扩张术。球囊技术很适合这种情况，因为它避免了组织切割，从而降低了相关的出血可能。鼻窦球囊扩张术的作用已在前文详细讨论过，但是，本节主要考虑了该技术在门诊应用的优缺点。上述 RESOLVE 试验提出，激素缓释鼻窦支架可用于门诊的复发性鼻息肉的治疗^(119,120)，然而，被选患者初次手术已失败。LYR-210 设备的放置也已在 6.1.12.3 节中讨论。

Levy 等人在两项研究报告指出，在门诊接受鼻窦球囊扩张术（属于 ESS 的一部分）的患者与在手术室进行手术的患者相比，在手术室进行手术的患者效果更好⁽⁵²⁷⁾。值得注意的是，上述患者被认为是患有轻至中度疾病，根据 Achar 研究中平均 LMS 为 8。Kilty 等最近发布的 EPIC 研究数据表明，通过选择合适的患者，使用 POLYPVAC 进行局麻下息肉切除术可以使患者获得良好的生活质量⁽⁵²⁸⁾。

6.2.1.15. 术后干预，如清理

6.2.1.15.1. 术后清理

Cochrane 近期的综述中论述了术后清理在 ESS 后患者管理中的作用⁽⁵²⁹⁾。四项研究共纳入 152 名患者，随访时间为 3 到 12 个月。其中两项研究为“split-nose”研究，即比较同一患者双侧鼻腔在不同的干预措施后的改变。由于患者对研究内容知情，研究中产生偏倚的风险很高，并且其中仅一项研究考虑了 HRQoL 分数，因此可从该研究中得出的结论有限。仅有一个研究显示清理组在术后 6 个月时 SNOT-22 得分较低，但无统计学意义。其他使用 VAS 评分评估的研究表明，患者总症状评分无显著差异。所有四项研究均使用 Lund-Kennedy 评分评估了鼻腔及鼻窦的术后内镜表现。“split-nose”研究显示清理组内镜评分较好，但无统计学意义。该研究密切关注粘连形成评分，并发现清理组患者的粘连形成评分显著降低，即在 5 名需要术后清理的患者中至少有 1 名患者可避免术腔粘连。总体而言，如果不做进一步研究，就不可能对术后清理的长期影响进行评估。先前的系统评价也得出了类似的结论，并提出进行术后清理的患者术后更为疼痛⁽⁵³⁰⁾，Varsak 在 2016 年也证实了这一点⁽⁵³¹⁾。

6.2.1.15.2. 盐水盥洗

Rudmik 等人⁽⁵³²⁾对文献进行了系统评价，其中有六项 RCT 研究评估术后盐水盥洗的效果。研究表明，盐水盥洗可改善患者症状和内镜检查结果，且风险较低，因此建议在手术后 24-48 小时开始使用。最近一项关于上颌窦的研究也支持这一观点，该研究中，患者术后使用 1000ml 盐水盥洗装置，并以术后前两周每周两次、后两周每周一次、最后一个月两次的频率进行盥洗，与未进行鼻腔灌洗的患者相比，其治愈率明显提高⁽⁵³³⁾。最近的一项 meta 分析中只有三项试验符合纳入条件，但是仍报告称，使用生理盐水和各种溶液进行鼻腔冲洗可有效降低 CRS 患者 FESS 后的症状评分和内镜评分⁽⁵³⁴⁾。

6.2.1.15.3. 鼻内药物

鉴于 CRS 为一种慢性疾病，维持治疗通常是目前治疗的基本特征。但是，支持任何特定方案的证据都是可变的。在一项针对 60 名 N-ERD 患者的研究中，随机将患者分为生理盐水组、分开使用布地奈德和生理盐水组和同时使用布地奈德和生理盐水组，在任何一组中均无显示明显益处，但是该研究的样本量太小，可能无法得到有统计学差异的改善⁽⁸³⁾。

Fandino 等人发表了一项系统评价和 meta 分析以观察 INCS 在 CRSwNP 患者中的作用⁽⁵³⁵⁾。其中 11 项研究，包括了 10 项 RCT 研究和 1 项前瞻性队列均表明患者在术后一年内的症状评分和息肉评分显著改善，息肉复发的几率显著降低。其中 3 项研究还收集了干预后肾上腺皮质激素水平的数据，发现该值术后无升高。

布地奈德灌洗法已成为鼻科医师处理 CRSwNP 术后患者的普遍选择，现在有越来越多的证据支持使用该方法^(81,88,536-538)。Snidvongs 等人⁽⁸⁸⁾进行了一项包含 111 名患者的队列研究，患者每天使用含布地奈德 1mg 或倍他米松 1mg 的 240mL 鼻窦挤压瓶进行灌洗。经过平均 56 周的随访，和基线相比，治疗后患者的 SNOT-22 和内镜评分有明显改善（全部， $p < 0.001$ ）。组织内高嗜酸性粒细胞浸润的患者在症状和内镜评分方面的改善明显超过组织内无嗜酸性粒细胞浸润的患者。同一研究团队的最新研究证实了以上发现，表明激素鼻腔灌洗组（使用莫米松）在鼻塞（ $p=0.029$ ）及 LMS（ $p=0.031$ ）方面有较大改善，术后 12 个月内镜检查时炎症状态更轻（ $p=0.0181$ ）⁽⁶⁷⁾。手术 1 年后，糖皮质激素盥洗组的症状评分均较低。

来自泰国的一项研究关注了局部右泛醇的使用⁽¹⁷¹⁾。右泛醇是 D-泛醇的醇类类似物，是乙酰化必需的辅酶 A 前体。因此，右泛醇可以增强乙酰胆碱的作用，通常作为一种皮肤病药物。在术后 6 周内，入选的 50 名患者被随机分为右泛醇或生理盐水鼻喷雾剂治疗两组，每天用药 4 次。总体而言，两组之间的症状评分无统计学差异，右泛醇组患者流鼻涕改善更好，但嗅觉损失恢复较差。该研究的主要发现是右泛醇组粘膜纤毛清除时间改善，但是，人们越来越认识到该指标对患者症状的影响很小。

6.2.1.15.4. 术后抗生素

迄今为止，尚无术后如何使用抗生素的相关证据。一项研究将 ESS 术后患者随机分为阿莫西林克拉维酸钾或不进行治疗两组，该研究发现，两组患者间 ESS 术后的症状和内镜评分均无差异⁽⁵³⁹⁾。此外，两组间在细菌培养阳性率和药物敏感性方面未见差异。一项单盲的前瞻性疗效比较实验纳入了 187 名中国 CRS 患者，并将患者进行随机分组，在 ESS 后三个月内分别使用丙酸氟替卡松鼻喷雾剂（200 微克）或克拉霉素（250mg 每天一次）⁽⁵⁴⁰⁾。随机分组后，该研究对患者随访 1 年，其结果包括症状严重程度（VAS）和内镜检查结果。两组的总症状得分、各项症状得分和内镜总分以及内镜各项得分均降低，但两组间并无显著内镜差异。即使将患者划分为 CRSsNP 以及嗜酸性和非嗜酸性 CRSwNP，组间也未见显著差异。两组均未显示出挽救性药物的优势。该研究的设计不常见，它将 INCS 与抗生素相比较，而非将 INCS 包含在两组中以观察 ESS 后长期应用大环内酯类药物治疗的附加效果。

虽然 2012 年的一项 meta 分析未能证明患者在内镜鼻窦手术后常规预防性使用抗生素可使感染风险、症状评分或内镜评分在统计学上显著降低，但是仍有人担心，当鼻腔有堵塞物时术后可能发生中毒性休克⁽⁵⁴¹⁾。2017 年的 meta 分析研究了此问题⁽⁵⁴²⁾，其中 6 项研究（共 990 例接受 ESS 或鼻中隔偏曲矫正术的患者）符合纳入标准，该研究尚无中毒性休克综合征的报道。

在一项前瞻性随机多中心试验中研究了局部抗生素的应用，该研究包括 321 名接受 ESS 的 CRS 患者，他们分别于术后 1 周使用口服抗生素并于中鼻道放置生理盐水浸泡的生物可吸收海绵处理（对照组），或在术后 1 周内不使用口服抗生素但于中鼻道放置杆菌肽浸润的生物可吸收海绵处理（实验组）。在术后 3 周时，实验组和对照组之间的感染

率无显著差异：5.4% 比 3.8%，并且在鼻道肉芽肿形成、粘连、中鼻甲偏移或海绵滞留方面均无显著差异。但是，该研究不包括未使用抗生素的对照组。在对照组中使用任何形式的抗生素都令人质疑⁽⁵⁴³⁾。

6.2.1.15.5. 术后全身性激素

一项随机试验显示术后全身性激素的使用对症状评分无影响，但确实可改善术后两周的内镜下表现⁽³⁸¹⁾。全身性激素使用的风险必须与这种短期效益相权衡。

6.2.1.16. 我们如何权衡手术的成功与否？

既往内镜鼻窦手术疗效的回顾性报告仅简单报告了“成功”，但这些结果都是由术者所决定，并没有任何用于评估的方法。需要修正手术通常用于定义手术失败。随着术后结局评估的发展，患者术后症状的改善情况受到重视⁽⁵⁴⁴⁾，于是开始使用验证过的患者评定结局作为评估指标⁽⁵⁴⁵⁾。

英国鼻窦外科手术审计是最早使用 PROMS 评估手术效果的大型多中心前瞻性队列研究之一。该研究表明，手术可使患者与疾病相关的生活质量在 5 年内大幅改善，并具有统计学意义⁽⁵⁴⁶⁾。近期发表的文章表明，这种改善在长期随访的患者中可维持 10 年以上⁽⁵⁴⁷⁾。对 40 个独立队列研究的结局进行系统评价显示，PROMS 平均改善 24.4 点⁽⁵⁴⁸⁾。很少有研究专门比较 CRSwNP 和 CRSsNP 患者术后的不同效果。然而，由 Soler 等人进行的 meta 分析发现，仅术前症状评分和哮喘状况与 HRQOL 改善显著相关（术前 SNOT-22 评分较高和哮喘患病率较高的患者 ESS 后改善更明显）。

但是，着眼于群体中的效果意味着忽略了在个体水平上手术成功的概率。为了更好地理解“成功”结果，通常采用“最小的临床重要差异”的概念，这是病人评定结果分数时的最小变化，病人可以认为这是一个真正的变化。这是根据许多不同的 PROMS 计算得出的；在 SNOT-22 中为 8.9 分⁽⁵⁴⁹⁾。将其应用于队列研究显示，只有 65–75% 的患者手术成功。术前 SNOT-22 基线评分是 HRQOL 改善的最佳预测指标，且优于 MCID^(84,391)；当 SNOT-22 的基线水平达 20 分时，患者才能有大于 50% 的机会达到 MCID。

MCID 的局限性在于，它通常是根据人群的统计数据（利用 Cohen 的效应大小、比较症状评分的改善与无变化的总体评分）得出的，而各个患者可能持有不同的值。单纯询问患者术后满意度或症状改善情况而未测定基线水平，将无法减少安慰剂的干预影响。这可能在某种程度上解释了手术后患者满意度高于报道的达到 MCID 率的原因⁽⁵⁵⁰⁾。此外，患者可能优先考虑改善各项症状而非总体生活质量。一项评估患者满意度与总体症状评分变化关系的研究中显示，93% 的 CRS 患者将鼻塞视为最重要的症状，其次是嗅觉改变，所有其他症状的重要性均较低。研究发现，与达到 MCID 相比，患者满意度与症状评分变化的幅度以及最重要症状的改善的相关性更大⁽⁵⁵⁰⁾。一项独立研究还发现，SNOT-22 评分改善低于 MCID 的患者中，SNOT-22 评分中的鼻部症状亚项评分的改善与 CRS 症状的总体改善有关⁽⁵⁵¹⁾。

Chester 等人的系统评价考虑了 ESS 术后症状特异性结局⁽⁵⁵²⁾，并针对 2070 名 ESS 术后 CRS 患者进行平均 13.9 个月的研究。利用随机效应模型得出所有症状评分较其相应的术前严重程度评分改善，且总体改善效果为 1.19（95% 置信区间为 0.96 至 1.41； $I(2) = 81.7\%$ ）。鼻塞（ES，1.73）改善最大，面部疼痛（ES，1.13）和鼻后滴漏（ES，1.19）呈中度改善。低氧血症（ES，0.97）和头痛（ES，0.98）改善最少。最近一项针对嗅觉结果的系统评价，包括了 31 项研究，其结果表明，在混合性 CRS 患者（伴或不伴息肉的患者）

中,嗅觉结果在视觉模拟量表(-0.83, $p=0.001$)、鼻窦结局测试中味觉/嗅觉改变项目(-1.32, $p<0.00001$)、40项气味识别测试(3.49, $p=0.0010$)和嗅探棒识别测试(0.34, $p=0.03$)中均有显著改善。其中,息肉患者和营养不良患者的嗅觉改善程度最高。

在慢性疾病中,需要修正手术未必是治疗失败。但是,重要的是要让患者意识到初次手术后进行修正手术的可能。前瞻性队列研究报告显示,修正手术率在3年时为11%⁽³⁹³⁾,在5年时为19%⁽⁵⁴⁶⁾,在10年时为17%⁽⁵⁴⁷⁾。CRSwNP患者的修正手术率(在3年,5年和10年时分别为11%,21%和25%)高于CRSSNP(在3年,5年和10年时分别为10%,15%和?%[原文缺失])。通过电子医疗记录进行的一项群体研究发现,在患者平均随访时间为9.7年的情况下,修正手术率为15.9%,其中女性、初次手术年龄较大、存在鼻息肉、合并哮喘和过敏及有CRS家族史均与修正手术的高风险相关⁽⁵⁵³⁾。CRSwNP的修正手术率为29.9%,而CRSSNP为9.8%⁽⁵⁵⁴⁾。Loftus等针对修正手术率对45项研究和34220例CRSwNP患者进行系统评价。研究发现,在加权平均随访期为89个月的情况下,患者的平均修正率为16.2%。过敏性鼻炎-鼻窦炎(28.7%)、N-ERD(27.2%)、哮喘(22.6%)和曾行息肉切除术(26%)的患者修正率增加。最近发表的一项研究是在术后12年内对患者进行内镜随访,研究发现,78.9%的CRSwNP患者内镜结果显示复发,36.8%的患者接受了修正手术⁽⁵⁵⁵⁾。

6.2.1.17. 内镜鼻窦手术的效果如何?

大量的非随机队列研究表明,ESS后患者的临床生活质量显著改善。2009年,英国和威尔士的鼻息肉和慢性鼻-鼻窦炎国家外科审计报告了3128例接受CRS手术患者的长期结果⁽³⁹³⁾。报告表明,SNOT-22平均得分有了显著的临床改变,从术前基线值的40.9减至术后的28.2。尽管在两组中手术效果均明显,CRSwNP患者较CRSSNP改善更显著。手术后QOL的改善可维持长达5年⁽⁵⁴⁶⁾。Smith和同事⁽⁵⁵⁶⁾2010年发表了一项多中心队列研究,研究对象是来自三个医疗中心的302名CRS患者,ESS术后平均随访时间为17.4个月。随后多中心的前瞻性研究表明,选择接受ESS手术的患者生活质量(QoL)有显著改善,口服抗生素和全身性激素的使用减少,上班/上学的缺勤天数减少⁽⁵⁵⁷⁾,与鼻窦炎相关的健康护理和影像学检查的花费减少^(558,559)。2005年进行的系统评价回顾了45项研究⁽⁵⁶⁰⁾,这些研究报告了ESS术后患者症状或QoL的改变,45项研究中的44项为4或5级证据。尽管研究设计和使用的结局指标的异质性导致无法行meta分析,但所有研究均报告至少一项结局指标有明显改善。一项队列研究的系统评价和meta分析使用SNOT-22评估鼻窦手术后的结局,纳入了2008年至2016年发表的40个独立的患者队列⁽⁵⁴⁸⁾。所有研究均显示,术前基线和术后各时间点的平均SNOT-22评分比较均具有统计学上的显著变化($p<0.001$),范围从12.7至44.8,平均随访时间为10.6个月。在所有研究中,SNOT-22的变化差值平均为24.4分(95%CI: 22.0-26.8),变化的幅度在各个队列中差异很大,并且受许多因素的影响,包括基线SNOT-22得分、哮喘患病率以及随访时间(图1)。

很少有研究直接比较药物治疗和手术治疗。Ragab等人⁽³²⁾将90例CRS患者(无论有无NP)随机分为药物治疗或手术治疗组。药物治疗和手术治疗均显著改善了CRSSNP患者几乎所有与CRS相关的主观和客观参数($p<0.01$)。将患者进行随机分组后,术后12个月时药物和手术组的疗效之间无显著差异($p>0.05$),除了CRS的总鼻腔容积有所差异($p<0.01$),其中不伴息肉的CRS($p<0.01$)组手术治疗后患

者总鼻腔容积变化更大。所有患者在募集前接受了6周的Dexarhinaspray激素喷鼻治疗,症状消失的患者不纳入研究,尽管没有关于持续症状的阈值说明。该研究的局限性在于,患者在术前6周只接受了相对较短疗程的鼻内激素治疗,这不能反映当前手术治疗是在“最大程度”的药物治疗失败后进行的。

Blomquist等应用鼻窦CT比较32例CRSwNP的药物治疗和药物-手术联合治疗效果。患者提前口服泼尼松龙10天及双侧鼻腔使用布地奈德1个月后接受随机单侧内镜鼻窦手术,术后予双侧鼻用激素(布地奈德)治疗1年。并通过鼻内镜检查、症状评分和嗅觉阈值对他们进行12个月的随访和评估。鼻窦CT检查在术前及术后1年进行。该研究表明,手术侧CT的LM总评分、OMC和上颌窦评分显著改善,而未手术侧无显著差异。同样,与术侧相比,未手术侧嗅觉改善较少⁽⁵⁶¹⁾。

有几项研究比较了难治性CRS患者接受手术治疗,或者不接受手术而选择继续药物治疗的结局。RSDI和CSS QoL量表评估显示选择手术治疗的患者比使用进行药物治疗的患者改善更显著^(557,562)。此外,研究表明,手术患者在随访的12个月内,口服抗生素和口服激素减少,工作和/或上学的缺勤天数减少。最初选择药物治疗的一小部分患者进入了手术队列,而这一交叉组的结果与整个手术队列的结果相同。随后的一项前瞻性研究评估了在等待手术期间接受持续药物治疗的难治性CRS患者⁽⁵⁶³⁾,在此期间患者的SNOT-22评分从平均57.6增至66.1,而在ESS术后平均随访15个月,SNOT-22评分从平均66.1改善至16.0。同时,ESS术后患者的内镜检查评分得到改善,工作日损失和药物使用也减少。Patel等人在2017年进行了一项meta分析,结果显示,ESS术后的QoL得分和鼻内镜得分均优于药物治疗,并且接受ESS的患者术后在健康效用、嗅觉和成本效益方面都有较大改善⁽⁵⁶⁴⁾。Kohli等人专门针对嗅觉进行了一项系统评价,纳入了31项研究,得出的结论是ESS可以改善CRS中关于嗅觉的几乎所有主观和客观指标。CRSwNP患者术前嗅觉障碍的患者改善最明显⁽⁵⁶⁵⁾,尤其在术后1年内⁽⁵⁶⁶⁾。

一项针对ESS术后疼痛变化的研究招募了252名患者⁽⁵⁶⁷⁾。在这些患者中,有42%无诉术前疼痛。研究对这些患者进行了6个月和12个月的随访。在无诉术前疼痛的患者中,有人在术后出现任何新的疼痛。在146例术前疼痛患者中,有56%的患者术后没有疼痛、残留症状或其他后遗症,有29%认为术后疼痛或不明显改善,有6%术后疼痛或不适应度与以前相同,有2%认为疼痛加剧或不适,有7%的人术后出现新的疼痛或不适。

一项针对ESS对症状的影响的meta分析发现,抑郁症与术前、术后生活质量评分较差有关,但大多数CRS的主要症状在术后均有相似程度的改善⁽⁵⁶⁸⁾。其总体效应值为1.19(95%置信区间,0.96-1.41; $I(2)=82\%$),具体症状效应值如下:头痛0.98,嗅觉减退0.97和鼻塞1.73。抑郁症患者的疲劳和躯体疼痛症状比一般人群更严重,但在ESS后可得到改善(效应值为0.5SD)。Chester等对28项涉及疲劳的研究进行了meta分析,这些研究发现,患者在ESS术前和术后的对比中,疲劳有显著改善。通过SF-36活力域评分对11项研究进行亚组分析显示了中等规模的联合效应⁽⁵⁶⁹⁾。

由于多达75%的CRS患者患有睡眠障碍,Sukato等对ESS后睡眠改善情况相关的7篇论文进行了meta分析⁽⁵⁷⁰⁾。研究间存在高度异质性($I^2=95\%-99\%$),但根据Epworth睡眠量表和匹兹堡睡眠质量指数调查所测得的数据显示,患者于CRS术后睡眠质量显著改善,而呼吸暂停-低通气指数的改善较小。建议将来在该方面进行进一步研究。

许多研究也涉及到ESS对下呼吸道的影响。2013年的

一项 meta 分析纳入了 22 项研究,共包含 891 名患者。其中有 76.1% (95%CI, 71.9%-80.3%) 的患者总体哮喘控制程度得到改善。84.8% (95%CI, 76.6%-93.0%) 的患者哮喘发作的频率降低,64.4% (95%CI, 53.3%-75.6%) 的患者住院次数减少。72.8% (95%CI, 67.5%-78.1%) 的患者口服激素的使用减少;28.5% (95%CI, 22.6%-34.5%) 的患者吸入性激素的使用减少;36.3% (95%CI, 28.9%至 43.7%) 的患者支气管扩张剂的使用减少。第一秒用力呼气量 (FEV1) 的平均改善水平为 1.62%,但无统计学意义 ($p=0.877$)。总的来说,合并哮喘的患者在 ESS 后可得到临床改善⁽⁵⁷¹⁾。

6.2.1.18. 我们如何处理患者的期望? (另见第 9 章)

患者的期望与手术的结果、并发症的风险、围手术期的恢复、正常生活的回归以及手术可能带来的好处和需要的持续治疗相关。

一项关于患者在 ESS 术前担忧程度的调查发现,总体而言,患者在手术前的担忧程度较低,其中修正手术的风险和等待时间是最重要的影响因素⁽⁵⁷²⁾。修正手术率在上面的 6.1.17 中已讨论过。

医生应根据上述群体研究、术前症状严重程度和最重要的症状告知患者手术成功的可能性。许多不同的影响因素已经被提出以用于预测结果。某些因素与 ESS 后平均改善程度更好有关,如 CRSwNP 亚型,而其他因素与术后平均改善程度较差有关,例如合并肥胖和焦虑⁽⁵⁷³⁾。

无论相关的人口统计学因素如何,大多数患者仍可能在临床上取得显著改善。与 HRQOL 改善相关的最佳手术预后指标是患者术前的疾病负荷。一项针对 2,263 名患者的前瞻性队列研究发现,ESS 术后患者 SNOT-22 得分改善程度和至少达到一个 MCID 的患者比例随着基线疾病严重程度的增加而增加⁽⁸⁴⁾。仅那些基线 SNOT-22 得分在 21 到 30 的患者的平均变化大于或等于 MCID,而得分大于等于 31 的患者达到一个 MCID 的机会大于 70%。然而,尽管 SNOT-22 改善更大,基线评分更高的患者在手术后仍会有更多症状残留。

生物标志物和更好的内表型分类很有可能准确预测疾病的复发风险。聚类和多元分析表明,嗜酸性粒细胞性 CRSwNP 患者的息肉复发率最高^(574,575)。一项研究发现,27% 的组织嗜酸性粒细胞浸润程度可作为预测复发的临界值,灵敏度为 96.7%,特异性为 92.5%⁽⁵⁷⁵⁾。每个高倍视野下 55 个嗜酸性粒细胞的绝对计数可预测息肉复发,敏感性为 87.4%,特异性为 97.1%⁽⁵⁷⁶⁾。患者应明确手术的目的是改善疾病的控制程度,并且术后仍需要药物治疗。研究表明,持续使用鼻内激素喷雾剂可以降低修正手术比例⁽⁹²⁾,并且就内镜评分而言,使用激素灌洗较单独使用喷雾剂获益更多⁽⁶⁷⁾。除了解决单个鼻窦阻塞的问题以外,治愈通常是不现实的。医师应告知患者,手术可减轻症状负荷,但许多患者的术后评分仍无法达到正常人群的水平。

6.2.1.19. 术后恢复—疼痛,恢复正常生活

显然手术范围越小恢复越快。Byun 和 Lee 发现钩突部分切除术的治愈时间为 1.77 ± 0.59 周,而钩突完整切除术的治愈时间为 2.42 ± 0.79 周 ($p=0.034$)⁽⁴¹⁹⁾。鼻窦手术通常不仅涉及钩突切除术,两组之间的差异令人意外。

在一项随机试验中,Wu 等人对 102 名 CRSwNP 患者 (ESS) 术后快速康复 (ERAS) 的围手术期护理方案进行了研究⁽⁵⁷⁷⁾,包括在手术前后给予快速康复组 NSAID、短效阿片类药物和局部麻醉,根据《医学成果研究睡眠量表》和《Kolcaba 舒适度调查表》评估结果,快速康复组术后评分

显著提高。与对照组相比,ERAS 组的恶心/呕吐、出血、误吸和跌倒的发生率没有增加。Kempainen 等人进行了一项随机试验,研究内容是针对使用乙酰氨基酚/扑热息痛对 FESS 后 78 例患者恢复的影响⁽⁵⁷⁸⁾。在术后前 5 天,实验组 ($n=38$) 每天 3 次服用 2 片 665 mg 的对乙酰氨基酚/对乙酰氨基酚缓释片,而对照组 ($n=40$) 仅在需要时服用。大多数病人进行局限性的 FESS 手术。相比于实验组在 8.8 (SD 4.8) 天后恢复正常生活,对照组则需要 10.3 (SD 7.0) 天 (平均差异 1.5; 差异的 95%CI -1.3 至 4.2; $p=0.29$)。以 11 分制评定疼痛程度,实验组中最严重疼痛程度评分的平均值为 3.4 (2.9),而在对照组中为 5.2 (3.0) (平均差异 1.7; 差异的 95%CI 为 0.4-5.2; $p=0.019$)。

Tyler 等人在 62 位患者的 RCT 中比较了围手术期静脉使用对乙酰氨基酚和安慰剂在改善 ESS 早期术后疼痛方面的疗效。尽管在术后第 1 个小时,VAS 量表偏向实验组,但对照组在 12 和 24h 的平均疼痛评分较低。作者得出的结论是,考虑到药物成本高和治疗结果具有不确定性,不建议使用 IVAPAP 来控制 ESS 围手术期疼痛⁽⁵⁷⁹⁾。

鉴于对阿片类药物滥用和成瘾的担忧日益增加,近期许多研究评估了术后阿片类药物镇痛的必要性。在一项单中心的回顾性研究中,Raikundalia 等人在术后首次随访时,对 136 名接受 FESS 的患者阿片类药物的使用情况进行了评估。通过逆向渐次变量选择方法进行的多项逻辑回归显示,同时进行 ESS 和鼻中隔偏曲矫正术的患者和年轻人有更高的几率使用阿片类药物。鼻窦开放的数量以及是否行扩大的额窦和上颌窦开放手术与阿片类药物的使用增加无关。接受双侧 FESS 的患者较行单侧 FESS 患者使用更多阿片类药物⁽⁵⁸⁰⁾。

Locketz 等人在 5 个不同的研究中心对 219 名接受 ESS 手术的患者进行了调查⁽⁵⁸¹⁾。阿片类药物的消耗与术后呈正相关,但与术式无关。大多数患者术后 3 天内服用的阿片类药物少于 5 片。23% 的人不需要任何药物。当然,如果在出院时需要开具阿片类药物,则只需提供少量药物。

Szczygielsk 及其同事在众多方法中,比较了 Stammberger 鼻窦敷料 (SSD)、可溶解的鼻窦填塞材料 (DSK) ($n=26$ 例) 与乳胶手套手指 (RNP) 常规鼻腔填塞 ($n=23$ 例) 的疼痛程度⁽⁵⁸²⁾。SSD 的平均疼痛水平为 0.85 (从 0 到 3),DSK 的平均疼痛水为 2.1 (从 0 到 5),而 RNP 的平均疼痛水平是 5.6 (从 2 到 9)。Akbari 等人比较了 35 位接受 ESS 的 CRS 患者双侧鼻腔的情况,患者在术中随机选择在一侧鼻腔内使用橡胶手套的指套包裹膨胀海绵 Merocel 填塞,另一侧用无包裹的 Merocel 填塞⁽⁴⁸⁷⁾。二者粘膜炎症的组织病理学评估未见显著差异,但患者在 1 周后去除填塞物时所经历的不适感却存在显著差异,患者倾向于选择橡胶手套包裹的填塞物。

研究显示,使用可吸收的填充物将减少与鼻窦手术相关的疼痛和不适感。

在 30 例中至重度 CRS 患者中,于患者鼻腔的一侧使用膨胀海绵 Merocel 填塞而另一侧使用 Nasopore 填塞,并比较不同填塞物的效果,发现两种材料在填塞过程的难易程度和术后出血的控制方面效果相当⁽⁵⁸³⁾。术后连续的鼻内镜检查显示,Nasopore 对粘膜更友好,鼻腔内粘膜粘连、感染和水肿的发生率较低,具有更好的生物相容性和安全性。

症状调查表显示,因为无需取出,患者对 Nasopore 的支持率显著高于其他材料。此外,在另一项研究中,Nasopore 能够在术后的前 10 天内显著减少鼻塞症状 ($p<0.005$),并显著缓解首次随访中前额处的头痛和压力,同时减轻在第一次和第二次复诊时鼻部疼痛 ($p<0.005$)^(487,582-585)。

Shinkwin 等人在接受双侧鼻腔手术 (ESS 或下鼻甲切除

术)的60例患者中,将 Surgicel Nu-knit(一种止血材料)与凡士林纱和膨胀海绵 Merocel 进行了比较。与凡士林纱、Merocel 相比, Surgicel Nu-knit 在拔除后引起的不适和出血少,且具有统计学差异(分别为 $p < 0.01$)。与 Merocel 海绵相比, Surgicel Nu-knit 在拔除时引起的不适感少,且具有统计学意义($p < 0.01$)。与其他填充物相比, Surgicel Nu-knit 拔除后引起的出血也明显更少⁽⁵⁸⁶⁾。

一项包含63例患者的RCT研究显示,在ESS后早期,利多卡因浸泡的聚氨酯泡沫填充物与盐水浸泡的海绵相比,可显著减轻患者术后疼痛,同时患者生命体征无大的变化⁽⁵⁸⁷⁾。Haytuglu 等人报道了在150名CRSw/sNP患者的FESS术后疼痛处理中使用不同麻醉剂浸泡的填充物,分别为2%利多卡因、0.25%布比卡因、0.2%罗哌卡因、2%丙胺卡因,并以0.9%NaCl作为对照。所有患者都以每剂10-15mg/kg的剂量使用乙酰氨基酚(250mg/5ml)(一天4次)。在盐水组中,93%的患者需要额外的止痛药,而在布比卡因组中,额外的止痛药使用量比其他组少20%⁽⁵⁸⁸⁾。同样,在FESS后用左布比卡因浸泡的PVA鼻窦填塞海绵可有效、简便、快捷地控制术后疼痛⁽⁵⁸⁹⁾。

芬太尼浸泡的可吸收填充物(Nasopore或Merocel)可显著减少FESS术后和鼻中隔偏曲矫正术后的急性疼痛,并且无严重的不良反应⁽⁵⁹⁰⁾。芬太尼浸透的可吸收填充物(Nasopore或Merocel)也已显示出可显著减轻FESS和隔膜成形术后的急性术后疼痛,而没有严重的不良反应⁽⁵⁹⁰⁾。

一篇系统评价讨论了内镜鼻窦手术(ESS)后使用局部麻醉药物行蝶腭神经节阻滞(SPGB)以减轻术后疼痛的问题,该综述存在争议,特别是考虑到综述中该操作仅用于缓解术后轻度疼痛⁽⁵⁹¹⁾。其中有8篇文章显示,与对照组相比,治疗组的术中出血、术后疼痛、恶心和呕吐以及镇静恢复明显降低,且无明显不良反应($p < 0.02$)。该操作经鼻比经口途径更易完成。

6.2.1.20. 手术并发症-急性和慢性

急性/围手术期并发症

动力器械的出现增加了与微创手术相关伤害的可能性^(592,593)。然而,微创手术并不是手术中并发症的唯一来源,如上所述,密切观察和熟悉患者术前的CT检查结果是避免并发症的关键⁽⁵⁹⁴⁾。具有潜在风险的关键部位包括:

- 筛前动脉-在少数情况下,筛前动脉可能位于颅底下方的骨“系膜”内,该部位很可能被切割器损伤,尤其是在眶上筛房存在的情况下。
- 过度气化的蝶筛后(Onodi)气房-筛窦/蝶窦开放术过程中易损伤视神经;该部位的解剖学变异在某些种族中更为常见,例如东南亚人^(595,596)。
- 在冠状位和轴位CT影像上可识别出眶纸板损伤-这可能是由于筛窦中息肉的压迫或先前的面部创伤所致,但在初次手术中,这并不是由任何先前干预造成的。
- 上颌窦发育不全-导致眶纸板较上颌窦壁更靠近鼻中部;因此,术者可能会破坏眶纸板并误以为他们正在开放前组

筛房。

- 眶下筛房(Haller气房)-在冠状CT平面上最易观察;可能会影响进入上颌窦和筛漏斗。
- 颅底缺损-在初次手术中,一般考虑以下几种情况:是否受过外伤或曾行神经外科手术,是否存在不受控制的息肉大范围扩张侵蚀了骨质边缘,是否存在先天性骨质缺损(如脑膜脑膨出)。
- 颈内动脉损伤-颈内动脉在蝶窦(某些情况下是蝶筛气房)中可见,在手术过程中容易受损。

2014年,一项回顾性队列研究对2005年至2008年间的美国两个州的保险数据库进行了分析(500),并生成了来自78,944例首次ESS病例的数据,其中确定了288例严重并发症(0.36%,95%CI 0.32%-0.40%)。在首次手术的病例(n=288)中,主要并发症的发生率为0.36%。通过多变量分析确定的主要并发症的危险因素包括:年龄>40岁,额窦手术和使用影像导航。FESS修正手术的主要并发症发生率(0.46%)与初次手术相似。颅底并发症定义为ESS术后180天内出现脑脊液鼻漏或硬脑膜损伤,或30天内出现细菌性脑膜炎。眶并发症的定义为在ESS后30天内出现复视,麻痹性斜视,视神经损伤,溢泪,眶周出血或失明/视力障碍。另外,如果一个人在同一时间内需进行内眦切开术/成形术、斜视矫正术或眶减压术,则该患者被认为有眶并发症。如果在手术前30天内发现颈内动脉损伤、出现需要输血或止血处理的鼻出血,则认为是出血并发症。在解释这些结果时应谨慎,因为在所研究的时间段内,影像导航的使用较少,这些结果可能代表了该技术的学习曲线。Benninger等人⁽⁵⁹⁷⁾也于同年发表了一份基于美国保险数据库的研究。该研究报告了9105例患者中388例患者的不良事件,具体如下:出血0.24%,脑脊液漏0.14%,眶并发症0.58%;6.28%的患者接受了修正手术。

一项回顾性研究对一名外科医生25年内进行的手术进行了调查,包含3,402名CRS患者,其中共有105名患者发生了并发症,总并发症率为3%:出血1.2%,眶并发症0.9%,脑脊液鼻漏0.6%⁽⁵⁹⁸⁾。在这项研究中,确定的危险因素是年龄,修正手术,CRSwNPs,解剖变异,疾病范围广泛,整体健康水平,药物使用和动力器械。影像导航的使用或手术经验并不能消除并发症的发生。

另一项大型研究调查了2000年至2005年间接受ESS的2596例ARS或CRS患者。研究显示,3.1%的患者发生了轻度并发症(轻微出血,眶纸板穿孔),0.9%的患者发生了主要并发症(如严重出血和脑脊液鼻漏),其中仅发生一种严重的脑膜炎并发症的患者占0.04%⁽⁵⁹⁹⁾。英国鼻窦手术-审计组织于2001年收集了3128例接受ESS的CRS患者的数据,报告了以下并发症的发生率:5%的患者在术中大量出血,1%的患者术后出血,0.2%的患者出现眶并发症,0.06%的患者出现脑脊液鼻漏⁽⁶⁰⁰⁾。在四年期间进行的较小一些的系列研究纳入了250例接受ESS的CRS/AFRS患者,并报告了5例并发症:2例患者出现明显鼻出血,1例同期行显微喉镜检查的患者出现颅腔积气但无眶并发症,2例为一般并发症(短暂时缺血发作和肺栓塞)⁽⁵⁰²⁾。

上述 Siedek 等的研究提出了 ESS 并发症分级系统如下⁽⁵⁹⁹⁾：

分级	并发症	发生率
I级：轻度并发症（术中控制，无持续性伤害）	弥漫性或动脉出血 < 1,000 ml 眶纸板损伤 眶周气肿和眶周淤血 鼻腔内和软组织感染	3.1%
II级：主要并发症（术中控制或修正，无持续性伤害）	弥漫性或动脉出血 > 1,000 ml 需要选择性电凝/夹闭蝶腭动脉或筛前动脉的出血 需要再次手术的鼻出血 脑脊液鼻漏 泪道损伤	0.9%
III级：严重并发症（有持续性损伤的高风险）	脑膜炎伴或不伴经确诊的脑脊液漏 颅内出血 颅内脓肿 暂时性或持续性神经功能缺损 眶后出血 视神经损伤 眼肌损伤伴复视 任何形式的视力损伤和失明 颈内动脉损伤 中毒性休克综合征 脓毒血症 死亡	0.04%

I 级并发症

破坏眶纸板及损伤眼眶脂肪

幸运的是，ESS 造成的严重眼部损伤很少见，但对它们的早期识别和管理对于避免任何永久性后遗症至关重要⁽⁶⁰¹⁻⁶⁰³⁾。ESS 导致眼眶损伤最常见的部位是眼眶内侧壁，通常发生于筛窦开放术、甚至是（解剖结构异常的）上颌窦造口术、钩突切除术中⁽⁶⁰⁴⁾。反向切除钩突的人认为将切除目标拉离眶壁操作可以避免穿透眼眶。

鼻出血

术后鼻出血的发生率通常为 2-4%⁽⁶⁰⁵⁾，其中一个病例系列报告 290 名术后鼻出血患者中有 22 人入院治疗⁽⁵⁹⁷⁾；入院时有或没有填塞似乎是定义明显术后鼻出血的标准，尽管大多数文章并未对此进行详细说明。前面提到的一项研究定义了术后两周内出血的程度，如下所示：0 = 无出血，1 = 用在 1:1000 肾上腺素和 1% 利多卡因的混合液中浸泡过的纱布填塞鼻腔 5 分钟后可以止住鼻腔出血，2 = 持续流血，无法用临时纱布控制，需要重新填塞⁽⁶⁰⁶⁾。该试验发现膨胀海绵敷料一侧的平均得分为 1.11，凝胶敷料一侧的平均得分为 0.13，具有统计学意义（ $p=0.001$ ）。手术期间进行热生理盐水冲洗是手术区域潜在治疗手段，并可能改变手术期间失血量。Gan 及其研究团队随机抽取 62 例 CRS 患者在 ESS 期间接受 49°C 的热生理盐水冲洗（HSI）或室温（18°C）生理盐水冲洗，速度为每 10 分钟 20 mL⁽⁶⁰⁷⁾。发现只有当手术超过两个小时，HSI 的 Boezaart 评分显著高于室温生理盐水。而在所有病例中，使用 HSI 的患者较使用室温生理盐水的患者相比，每分钟的失血量显著降低。因此，实践推断，HSI 可能对持续两个小时以上的复杂病例起作用，并且可作为鼻外科医生考虑的另一种治疗选择，尤其是在禁止使用其他辅助治疗的情况下。

两个几乎完全相同的 RCT 考虑经翼腭管注射局部麻醉药（1% 或 2% 利多卡因）和肾上腺素（1:100,000 或 1:80,000）^(608,609)。一项研究结论为（Valdes）此方法不能减少术中手术

视野出血、失血或手术时间。而另外一项研究报道失血量有明显减少。

一项包含 494 例接受鼻内手术的患者 RCT 研究了纤维蛋白粘合剂的作用。研究结果显示，使用后术后出血率显著降低^(610,611)。该试验将患者随机分成两组分别接受纤维蛋白粘合剂或鼻腔填充，他们进一步接受以下三种干预措施之一：鼻中隔成形术、ESS 或 ESS 加鼻中隔成形术；所有组均进行鼻甲手术。术后采用鼻腔填塞的患者中 22.9-25% 发生出血，而使用纤维蛋白粘合剂的患者中仅 3.12-4.65% 发生晚期出血。没有关于对纤维蛋白粘合剂过敏的报道。

II 级并发症

鼻泪管损伤

鼻泪管损伤在 ESS 中相对普遍，但很少引起临床后遗症⁽⁶¹²⁾。上颌窦的自然开口通常直接位于鼻泪管的后方，这种位置关系可以在术前 CT 的水平层面上看到。切除钩突后使用角度镜可以帮助术者避免不必要的损伤。

脑脊液漏

除了上述关于大型人群中 ESS 导致 CSF 的报道外，最近一项有趣的研究表明，隐匿性 CSF 的病例可能多达 13%⁽⁶¹³⁾。这项特殊的研究从 ESS 后的 57 例患者中收集了样本，并进行水凝胶 6β2-转铁蛋白测定，并且对 CSF 阳性且持续流涕的患者在一年后重新检测，他们发现临床进程通常较为平稳。

III 级并发症

内直肌损伤

这些并发症通常发生在纸样板损伤并使用切割器时^(593,614)。如果不能迅速识别出眼眶脂肪，则可迅速导致内直肌的损伤⁽⁶¹⁵⁾。损伤范围从简单的挫伤到内直肌完全横断，

伴或不伴挤压⁽⁶⁰³⁾。除非眼科医生及时发现，否则这些损伤很难矫正并导致复视和斜视致残^(602,616)。一项研究建议注射肉毒杆菌毒素 A 来治疗由于内直肌损伤引起的斜视⁽⁶¹⁷⁾。

眼球后出血

眼眶出血通常是由于动脉损伤（如筛前动脉）引起的，也可能是由于拉扯眼眶周围脂肪而引起的静脉出血⁽⁶⁰¹⁾。这种出血快速进入眼眶导致眼内压迅速升高，致使视神经缺血。如果不能解决，将造成不可逆的损害导致失明⁽⁵⁹³⁾。

直接视神经损伤

视神经受损最常见发生于蝶筛气房的视神经隆突，这个位置的视神经管骨质可能不连续。然而，视神经也可以靠近后筛后部的纸样板⁽⁶⁰²⁾。

颈内动脉损伤

颈内动脉（ICA）损伤是公认的并令人担忧的 ESS 并发症，可能导致中风、颅神经麻痹和死亡。Chin 等人在 2016 年的系统评价中发现共 25 篇文章报道了 50 例颈内动脉损伤。其中大多数发生在颅底手术期间（34 例），16 例与 CRS 相关。ICA 段最常见损伤的是海绵窦段（34 例），其次是眼段（3 例）。损伤更常见于左侧（1.3: 1）。有两例术中使用影像导航。初步的止血通过以下方式：35 例通过填塞止血，4 例通过鼻内镜下夹闭止血，3 例通过双极电凝封闭血管缺损，1 例通过双极电凝封闭 ICA。术中或术后立即行介入性血管造影 27 例⁽⁶¹⁸⁾。

基于绵羊模型，应用压碎的肌肉块即刻处理损伤后的 ICA 是最成功策略之一⁽⁶¹⁹⁾。强烈建议随后进行影像学检查以排除假性动脉瘤。

慢性并发症

粘连

ESS 后的粘连形成很常见，发生概率在 4% 到 35% 之间^(450,620)。最近的回顾性病例系列发现 200 例 ESS 病例中有 38 例（19%）伴有粘连形成，并且同时进行鼻中隔成形术是形成粘连的重要危险因素⁽⁶²¹⁾。一些试验研究了可吸收和不可吸收填塞物在预防粘连中的作用。2013 年，Verim 等在 56 例 ESS 患者中，通过抛硬币的方式随机选择一侧鼻孔填塞纳吸棉，一侧填塞膨胀海绵，但没有发现显著差异⁽⁶⁰⁶⁾。在另一项针对 66 位 ESS 患者的试验中，比较了透明质酸凝胶和膨胀海绵，术后 12 周时观察到的粘连比例在透明质酸凝胶组仅为 5% 但在膨胀海绵组为 30%（ $p < 0.001$ ）⁽⁶²²⁾。2013 年的一项系统评价综述了来自六个 RCT 的数据得出的结论是，术后使用不可吸收的填塞物至少 48 小时，粘连率没有显著差异。而激素填塞物可能会减少粘连，但未来需要更多数据以进行 meta 分析⁽⁶²³⁾。在 ESS 中将热敏泊洛沙姆的抗粘附性能与透明质酸（Merogel）进行了比较，显示出相似的抗粘连率，分别为 92% 和 89%。术后，热敏泊洛沙姆组和透明质酸（Merogel）组之间的中鼻道粘连，水肿和感染率均无显著差异⁽⁶²⁴⁾。

2017 年的一项针对透明质酸敷料的系统评价和 meta 分析纳入了 352 例患者，得出的结论是，与对照组相比透明质酸在减少粘连形成方面无益处⁽⁶²⁵⁾。但透明质酸可在 ESS 后显著促进上皮化（OR 3.18, 95% CI 1.33-7.59; $p = 0.009$ ）并减轻水肿（OR 0.45, 95% CI, 0.23-0.89; $p = 0.02$ ）。粘连、结痂

和感染的 ORs 分别为 0.45、1.00 和 0.84。另一项由 Fong 等在 2017 年发表的 meta 分析纳入了 13 篇文献（501 例患者），并且证明了透明质酸干预组（283 例中发生 42 例）与对照组（282 例中发生 81 例）相比有较低的粘连风险比 0.52（95% 置信区间=0.37-0.72⁽⁶²⁶⁾）。

在 2017 年，Zhou 等⁽⁶²⁷⁾人对壳聚糖敷料是否改善 ESS 后的愈合进行了 meta 分析。该 meta 分析包括四个涉及 268 名患者的 RCT。总体而言，与对照组相比，在接受 ESS 后，壳聚糖敷料显著减少了粘连（RR=0.25; 95% CI 0.13-0.49; $p < 0.0001$ ），并促进了止血（RR=1.70; 95% CI 1.37-2.11; $p < 0.00001$ ）。但对肉芽形成、粘膜水肿、结痂和感染无影响（RRs 分别为 1.18、0.88、0.85 和 0.88）。与对照组相比，壳聚糖敷料可以显著减少粘连并改善止血效果，但对肉芽形成、粘膜水肿、结痂和感染没有影响。中鼻甲外移和该区域的粘连形成可能会影响到中鼻道的术后护理和检查。1999 年开始，Bolger⁽⁶²⁸⁾建议牺牲中鼻甲的内侧面和临近的鼻中隔，以稳定中鼻甲并保持进入中鼻道的通道。最近对 120 例使用中鼻甲-鼻中隔缝合的患者进行 RCT 显示，这种方法有效防止中鼻甲外移⁽⁶²⁹⁾。Maharaj 等提出将中鼻甲基板松解切口以防止中鼻甲漂移，但仅发现嗅觉的非显著性改善为其潜在的优势⁽⁶³⁰⁾。

粘液囊肿形成

一项研究报道粘液囊肿的形成时间距初次 ESS 少于 22 个月，而距经外入路鼻窦手术或外伤后少于 10 年⁽⁶³¹⁾；然而，另一项研究报道了初次手术后 15-24 年发展形成粘液囊肿⁽⁶³²⁾。当然，并非所有粘液囊肿都是由 ESS 引起的。一项病例系列报告有 25% 到 35% 的患者有既往 ESS 史⁽⁶³³⁾；另一个报告了 36 例 CRSwNP 病例，其中 92% 的患者曾有 ESS 史，其余 3 例患者没有手术史⁽⁶³⁴⁾。毫无疑问，无论有没有 ESS 史，CRSwNP 似乎是潜在的粘液囊肿诱发因素⁽⁶³³⁾。粘液囊肿通常起源于额窦或筛窦⁽⁶³⁵⁾。

重点 自 EPOS 2012 起有什么新变化： 您如何看待？
<ul style="list-style-type: none">● 这是新的一章，在 2012 年版有关手术和相关预后的简要章节的基础上进行了扩展。已有大量前瞻性研究和大量数据集探讨了手术病例系列中的预后。因此，无论是在人群水平还是对于个体患者，我们都能更好地预测结果。● 到目前为止，我们还不能完全解释干预率的变化或确定最佳手术范围。仍然需要进行随机实验比较药物治疗的预后。

患者需要进行再次手术的原因有很多。在可能的情况下，表型和内表型分析有助于为患者提供有关手术本身的预后和预期结果的信息，并有助于确定最可能控制患者症状的术后治疗管理方法。

6.2.2. 内镜修正性手术治疗 CRSsNP 和 CRSwNP

术者行修正手术的目的可能相差很大。修正手术可能意味着对现有鼻窦进行更全面的解剖或开放。它可能很简单，例如去除粘连、疤痕或矫正外移的鼻甲。或者可能会采用范围更大的操作，例如 Draf 3 额窦手术、上颌骨内侧面切除术或蝶骨面的骨质移除。未来的研究应阐明任何修正手术的目的。

6.2.2.1. 考虑哪些鼻-鼻窦炎的表型/手术收益高或手术失败率高，以及哪些因素可能增加再次手术的几率

患者需要进行再次手术的原因有很多。在可能的情况下，临床表型和内表型分析有助于为患者提供手术预后和预期

结果的信息，并有助于确定最可能控制患者症状的术后治疗管理方法。它们也有助于确定那些预后不好的患者。因为初次鼻窦手术的失败通常是多因素的，手术不充分只是一个方面，而宿主免疫力和对药物治疗的依从性也同样重要。从实用的临床角度来看，在 CRSsNP 表型的患者中，曾进行过多次手术或内镜检查或手术时发现鼻腔脓液和/或脓性结痂的患者预后可能会更差。几项前瞻性盲法研究表明，在术后鼻腔中发现可在体外产生生物膜的铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌与预后差相关，且再次修正手术率较高^(636,637)。Tomassen 等人研究了 CRSsNP 中的细胞因子，发现四个 IL-5 阴性的亚型占了 CRSsNP 患者的大部分。但是，还有一个 CRSsNP 的重要亚型为 2 型⁽⁶³⁸⁾。

最近一项针对 CRSsNP 的研究根据术前 SNOT 评分将患者分为 4 个类群。有组织嗜酸性粒细胞增多和哮喘的患者病情最重。其他亚组包括在鼻部亚项得分较高的人群，在心理-睡眠亚项得分较高的人群，其中后者分布在中度和轻度的疾病负担组。除了患有哮喘和组织嗜酸性粒细胞计数高且术后 SNOT-22 评分较高的患者，所有亚组均在术后六个月得到改善⁽⁴⁰³⁾。

虽然修正手术根据临床症状或生物标志物推测可能与粘膜炎症的发病机制有关，但另一个原因可能是医源性的，即针对该疾病内表型的初次手术不充分，导致术后效果欠佳、症状持续。由于医源性原因而再次行修正手术的最常见的情况是中鼻甲外移，中鼻道粘连和疤痕形成，钩突未完全切除以及筛泡残余（参见下文）⁽⁶³⁹⁾。

Rudmik 等⁽⁶⁴⁰⁾研究发现导致需要修正 ESS 的另一个重要因素是医生的操作。这可以解释为什么最难操作的额窦是修正率最高的鼻窦。他们发现，在接受随访的五年中，有 16% 的外科医生的表现低于预期，这表明可能需要改善治疗质量。有鼻息肉、反复使用全身激素、过敏、哮喘、女性、CRS 家族史、初次手术时的年龄较大以及职业粉尘暴露都增加修正 ESS 的风险，而同时进行鼻中隔矫正术则降低了修正 ESS 概率。研究还表明，在较大的混合 CRS 人群中，每进行一次额外的修正手术，修正手术之间的时间就会减少⁽⁵⁵³⁾。

在 CRSwNP 中，修正 ESS 的比率往往更高。在几项研究中，发现鼻息肉复发的时间更早且更频繁⁽⁶⁴¹⁻⁶⁴⁴⁾。一项回顾性研究对 23,542 名 CRS 患者随访一年，结果表明 CRSwNP 行修正 ESS 的比例为 3.5%，而 CRSsNP 的修正率为 1.6%⁽⁶⁴⁵⁾。Migliani 等人⁽⁶⁴⁶⁾在对 424 例有鼻息肉和无鼻息肉的 CRS 患者进行的回顾性研究中报告了类似的结果，发现修正 ESS 的比例为 4%，其中 88% 是对 CRSwNP 进行必要的修正。根据 Chen 等⁽⁶⁴⁷⁾的研究，与哮喘相关的 CRSwNP 也具有较高的 ESS 修正率（25%）。作者建议对难治性 CRS 进行大范围的内镜鼻窦手术（EESS）或根治性鼻窦手术，因为它们与 FESS 相比 CRS 相关预后更好，特别是在存在 CRSwNP 的情况下。且与 FESS 相比，EESS 改善了嗅觉，并且没有增加额窦口狭窄风险⁽⁴²⁵⁾。

其他合并症，例如 N-ERD 和囊性纤维化（cystic fibrosis, CF）也增加了再次手术的风险。在一项由 106 名 CF 患者组成的研究中，三年内 28% 的患者需要进行修正手术⁽⁶⁴⁸⁾。一项包含 81 例 CF 患者的研究，对再次进行鼻窦手术的危险因素进行分析，发现最具相关性的是初次手术时 Lund-Mackay 评分较高⁽⁶⁴⁹⁾。同样，包含 49 位 CF 患者的另一项回顾性研究发现，息肉的等级（0-3）与修正手术几率相关⁽⁶⁵⁰⁾。在 Adelman 等人的系统评价中，N-ERD（Samter's Triad）治疗的研究者对 18 项研究（686 例患者）进行了研究，其中 59.4% 曾接受过手术⁽⁶⁵¹⁾。平均次数为 1.9-5.4 次，主要是 ESS，但是也有 14% 的患者接受过 Caldwell-Luc 手术。

免疫缺陷和 GPA 患者也需要进行更多的修正手术。另

一项对 61,339 例患者（CRS 的混合人群）进行了为期五年的随访研究，结果表明，有 4,078 例患者（6.65%）需要进行修正 ESS。初次手术至修正手术的平均时间为 20 个月，第一年中有 43% 的患者进行了修正手术。CRSwNP 患者占有修正 ESS 的 9.9%，而 CRSsNP 则为 7.9%，因此得出结论，鼻息肉患者需要修正 ESS 的可能性接近无息肉患者的两倍⁽⁶⁵²⁾。

必须确定哪些暴露是复发相关的危险因素，并且如果可能的话，必须鼓励患者停止该暴露。职业性粉尘暴露与息肉复发率较高相关，复发率高达 48%，其中 13% 需要修正手术。而无暴露的患者复发率为 3%，且无需再次干预^(4,6)。吸烟是另一种可调整的危险因素，Wu⁽⁶⁵³⁾对 490 名 CRSwNP 患者进行了回顾性分析，这些患者在 25 年的时间里由同一名外科医生进行了修正 ESS。该研究报告初次手术至修正手术的平均时间为 4.8 年，而吸烟患者的平均时间缩短了近一半（2.82 年）。VanZele 等人⁽⁶⁵⁴⁾研究发现需要进行修正手术的 CRSwNP 患者中，Th2 型为主要炎症反应，IL-5、ECP、IgE 和葡萄球菌肠毒素 IgE（SE-IgE）浓度较高。这是最早显示复发性和非复发性 CRSwNP 炎症模式不同的研究之一。鼻息肉内的 IL-5 和 SE-IgE 水平与初次手术后的复发有关，相反，IFN- γ 与非复发性疾病相关。因此，炎症的类型，特别是 Th-2 炎症，可以预测患者是否可能复发和需要修正 ESS。综上所述，通过内在分型⁽⁶³⁸⁾识别 CRSwNP 中的炎症模式，可以帮助选择需要更广泛手术的患者，或者识别需要采用生物制剂进行特定治疗的患者⁽⁶⁵⁵⁾。

6.2.2.2. 修正的目标是什么？

在 CRSsNP 和 CRSwNP 中，术者的目标通常是使局部治疗更容易到达鼻腔。所以需要处理阻塞通道的解剖异常，清除残留气房、瘢痕或新骨，扩大窦口和清除分隔，尤其在筛窦区。在一些研究中，剪除部分中鼻甲可改善结果，且似乎没有引起任何负面影响。尽管这些研究主要针对 CRSwNP^(656,657)。患者的目标是缓解症状、减少用药需求并改善生活质量，这些也通常是医生对 CRS 患者进行的主要评估指标。在 CRSwNP 中，延长无复发时间或避免复发是进一步的目标。明确的共识是，治疗的主要目标是患者报告结局指标（PROM）的优化⁽⁶⁵⁴⁾。几种量表可用于评估药物及手术效果，包括鼻-鼻窦炎失能指数（RSDI），鼻-鼻窦结局测试-20 和鼻-鼻窦结局测试-22（SNOT-20，SNOT-22），慢性鼻窦炎调查表（CSS），阿德莱德疾病严重度评分（ADSS），患者反应评分（PRS），鼻-鼻窦炎量表（RSI）和鼻-鼻窦炎结局指标（RSOM）（请参阅第 5.3.4.2 节）。对于药物难以治疗的病例，手术是改善 QoL 的最有效方法。Rudmik 等人⁽⁶⁴⁰⁾进行了一项前瞻性队列研究，他们对 668 例 CRS（混合伴鼻息肉和不伴鼻息肉）初次进行 FESS 的患者进行 60 个月的随访，发现初次 ESS 后三个月改善未能超过一个最小临床重要差异（MCID; SNOT-22=9 分），及从 3 个月到 12 个月的随访期间恶化大于一个 MCID（> 9 分）与行修正手术风险增加有关。

修正手术的目标在手术医生和患者中可能不同，这些分歧必须充分讨论。

一项多中心观察性研究表明，与 CRS 的靶向性治疗相比，彻底手术（Draf IIa，IIb 或 III）后 PROMs 和嗅觉评分改善的趋势^(441,655)。

一项系统评价纳入了 12 项研究，其中包含来自 1308 名 CRS 患者（混合人群）的数据，以评估修正 ESS 后 PROM。作者发现鼻塞、鼻涕、鼻后滴漏、面部疼痛和嗅觉缺失这五

个主要症状有所改善。修正手术后，这些症状改善平均持续 21.7 个月。该系统评价了使用 PROMs 报告初次和修正鼻窦手术结局的重要性，其中最常使用的是 SNOT-22⁽⁶⁵⁸⁾。

6.2.2.4. 什么时候应该进行修正手术？

修正手术通常作为药物治疗失败的最后手段。经过至少两个月疗程的分泌物培养和药敏实验指导的抗生素、局部及口服激素治疗和鼻腔冲洗后，如果仍存在持续的症状以及 CT 和鼻内镜的证据表明存在粘膜增厚或脓涕，鼻息肉或粘膜水肿，则应考虑手术治疗^(430,658)。重要的是要确定患者在修正手术之前已经遵医嘱进行药物治疗。尽管对于 CRSwNP 来说，有症状的鼻息肉复发提示需要手术，但 CRSsNP 修正手术的适应症并不容易确定，尤其是在没有明显阻塞的情况下。文献尚未明确指出在没有粘液囊肿形成、引流问题或气房残留的情况下手术对 CRSsNP 是否有益。目前缺乏针对 CRSsNP 进行修正手术时机的研究。然而，在混合的 CRS 患者研究中，延迟手术似乎不会对术后的改善产生负面影响⁽⁶⁶⁰⁾。

6.2.2.5. 术前评估

如果 ESS 术后症状持续存在，并且最佳的抗生素和激素治疗失败，则需要进行鼻内镜和 CT 检查，以确定炎症的部位和范围，并帮助制定手术计划。在修正手术中，CT 可以给出很多提示^(639,661)。

鼻窦解剖和术后发现

- i) 额隐窝的前后径和鼻窦的整体大小（气化）
- ii) 残留的可能阻塞引流或阻碍局部治疗的气房（前筛或后筛切除不完全）
- iii) 中鼻甲外移
- iv) 钩突残留
- v) 开放的窦口粘连或狭窄

从文献中可以明确看出，鼻窦开放是鼻内镜手术最具挑战性的部分。最常见的发现是鼻丘气房残余、额隐窝内的新骨形成、中鼻甲外侧瘢痕形成、前筛气房残留和额窦气房残留⁽⁶⁶²⁾。

尽管有引流通道，但仍存在/复发的粘膜疾病

该发现表明尽管有引流通道，但仍存在持续的炎症和/或感染。尽管这并非罕见临床问题，但尚无文献可提供有关治疗的建议。

新骨形成

新骨形成与疾病的严重程度呈正相关，因此是一个不良的预后因素，应成为术前 CT 评估中的一部分以应对将来可能进行的修正手术。最近的一项研究表明，鼻窦中存在铜绿假单胞菌是新骨形成的独立预测因子，而金黄色葡萄球菌不是。既往手术次数和 Lund-Mackay 评分也与新骨形成的严重程度独立相关⁽⁶⁶³⁾。

6.2.2.6. 修正手术的范围及结局应该如何？

文献很难给出关于理想手术范围的确切结论，因为许多研究是回顾性的，缺乏对照组，也没有区分 CRSwNP 和 CRSsNP。而且患者报告的结局不仅取决于手术，而是手术、

术后用药和患者表型/内表型的综合结果。

尽管如此，最近的综述已经证实修正手术为大多数 CRSwNP 和 CRSsNP 患者带来了明显的改善，虽然这些文献很少涉及手术的范围。一项包含 48 人的队列研究发现对 CRSwNP 和 CRSsNP 患者来说，修正手术与初次手术一样可有效改善 QoL⁽⁶⁶⁴⁾。相反，一项纳入 302 例患者的前瞻性多中心研究表明，初次手术改善病情的可能性比修正手术约高 2 倍。这可能反映了由混合 CRS 人群组成的修正手术组的疾病严重程度导致的⁽⁵⁵⁶⁾。Bhattacharya 在一个较小的前瞻性队列中，对 21 名接受修正 ESS 的成年患者进行了研究⁽⁶⁶⁵⁾。分析症状评分变化、效应值、用药变化和经济变量，并与同期按年龄、性别和 Lund-Mackay 评分匹配的接受初次 ESS 的对照组患者进行比较，平均随访 12.4 个月。大的效应值表明症状改善显著，研究发现鼻塞（效应量为-1.9）、嗅觉减退（-0.9）和头痛（-0.6）以及鼻腔（-1.1）和总症状（-0.9； $p < .05$ 在所有病例中）的效应值较大。这些临床症状的改善在统计学上与接受初次 ESS 的匹配患者队列中的相应改善相似。

在 2017 年，Prasad 等人进行了一项系统评价来评估修正 ESS (RESS) 对 PROM 的影响⁽⁶⁵⁷⁾。共纳入 12 项研究（1308 例患者），其中三项研究同时使用鼻-鼻窦炎失能指数和慢性鼻窦炎调查表；四项研究采用 SNOT-20⁽⁴⁰³⁾ 和 SNOT-22⁽⁴⁰³⁾；其余五个研究使用阿德莱德疾病严重程度评分表，患者反应评分表 (PRS)，鼻-鼻窦炎症状量表，鼻-鼻窦炎结果指标 31 或中文版的宾夕法尼亚大学气味识别测试。研究一致发现鼻塞、流鼻涕、鼻后滴漏、面部疼痛和嗅觉减退这五个关键症状有所改善，尽管口臭、发烧、牙痛和咳嗽的改善不明显。一项针对 CRSsNP 患者的研究比较了不同大小的上颌窦造口，未能发现其对主要鼻-鼻窦炎症状（鼻塞、头痛和鼻涕）有任何影响⁽⁴¹⁶⁾。对 CRSsNP 患者的另一项回顾性研究表明，经鼻内镜上颌窦超大造口对经过药物治疗和常规窦口开放手术均未成功的顽固性上颌窦炎有益。一项队列研究包含了 122 例（163 侧）经鼻内镜上颌窦口超大开放的患者，结果 72.4% 的患者得到完全或显著改善，27.6% 的患者部分改善，0% 的患者恶化⁽⁶⁶⁶⁾。

目前，关于中鼻甲切除术 (MTR) 的证据仍然矛盾，但是最近的大部分研究证实中鼻甲完整或部分切除后局部用药分布更好^(667,668)。MTR 可以推迟修正手术⁽⁶⁴⁷⁾，因此推测 MTR 在初次手术中使用也是合理的，特别是在弥漫性鼻窦炎病变中。MTR 也可能改善修正手术中患者报告的结局，混合 CRS 人群中的证据也正在研究⁽⁶⁵⁷⁾。但是如果赞成“重新启动”的概念，则应保留中鼻甲，因为它很少会发生息肉并可以为“重新启动”手术后的鼻腔鼻窦上皮化提供上皮⁽⁶⁵⁵⁾。

手术的范围取决于疾病的严重程度和炎症的类型（内表型）。Schalek 等人⁽⁶⁶⁷⁾建议在严重、弥漫性或复发性息肉样疾病中，可以通过更广泛的手术方法获得更好的结果。Jankowski 在 2006 年提出彻底清除病变筛窦粘膜以减轻疾病负担并允许更健康的粘膜发育的概念⁽⁶⁶⁹⁾。当时这个概念被认为是具有争议的，但近年来概念重提称为粘膜的“重启 (Reboot)”。CT 反映的炎症程度及术中判断是决定手术范围的主要因素^(425,431)。严重的 Th2 型 CRSwNP 常伴有哮喘，与复发风险增加有关，可能通过“重启”手术获得更好的结果⁽⁶⁴⁷⁾。迄今为止，尚不清楚根除黏膜在 CRSsNP 中的作用。Jankowski 等人⁽³⁵⁾比较了 CRSwNP 根治性手术与保守性手术的效果差异，显示根治性手术后复发率降低，尽管这两种手术由不同的手术医生进行。Alsharif 等人⁽⁴³¹⁾最近对 Th2 型 CRSwNP 患者进行了回顾性病例对照研究，发现彻底清除病变鼻窦粘膜后息肉复发率显著降低，并且无复发时间延长。与传统的 ESS 方式相比，使用部分和完全的“重启”方式可以使保留的鼻粘膜健康地重新上皮化。

本文将“重启手术”定义为彻底清除所有炎症鼻窦粘膜以使用功能性粘膜再生，并将其分为部分和完全重启。部分重启则清除所有鼻息肉和粘膜直至骨膜，而完全重启包括使用 Draf III 术式清除额隐窝和额窦的粘膜，清除所有额窦粘膜以及开放足够大的额窦口以避免狭窄⁽⁶⁵⁵⁾。与部分重启 ESS 相比，完全重启效果更好，尽管在统计学上并不显著。未来需要进一步的研究来支持重启是否优于与 EESS，以确定完全清除鼻窦粘膜的作用。

额窦引流通道阻塞引起的慢性鼻窦炎和粘液囊肿是 CRSwNP 手术后的主要问题^(670,671)。在这种情况下，可以采用经鼻内镜改良 Lothrop 手术 (EMLP) 或 Draf 3。这两种术式通常在初次 FESS 后的修正手术中使用。如果初次 FESS 不充分，则可在使用 Draf 3 之前先采用 Draf 2A。如果先前的额窦手术已手术充分但失败，则应行 Draf 3⁽⁴³⁵⁾。Draf3 通常在严重病例中使用，术后 CRSwNP 的复发率有显著改善，尤其是在患有哮喘和阿司匹林加重性呼吸系统疾病的患者中⁽⁶⁷²⁾。可以预见，修正 Draf 3 与初次 Draf 3 相比失败率更高⁽⁶⁷³⁾。随着科技、仪器和技术的进步，Draf 3 已发展成为一种高效且安全的术式，并且如果评估了所有的危险因素，Draf 3 可能会更普遍地作为高风险患者的初次手术方式。这些危险因素（哮喘，CRSwNP，LM > 16，额窦口 < 4mm）为进行 EMLP 提供了合理的依据，否则他们将可能需要修正 ESS。这群患者可能会从初次 EMLP 中受益⁽⁶⁷²⁾。

Bassiouni 等报道初次行 Draf 2A 的 ESS 术后修正率为 37%，而行 Draf 3 的患者为 7%，这表明 CRSwNP 患者行 Draf 3 手术的效果更优⁽⁶⁷⁴⁾。Benkhatar 等人在对 153 名 CRSwNP 患者进行了长达至少 7 年的随访之后发现，有 6.5% 的人需要至少对慢性鼻窦炎行一次修正手术，从初次手术到再次诊断的平均时间为 46 个月（4 个月至 11 年）。环形粘膜损伤再加上狭窄的额窦开口可导致额窦引流通道闭塞，并因此导致额窦修正 ESS 的风险更高⁽⁶⁷⁰⁾。

Shih 等人⁽⁴³⁸⁾对 Draf III 或美国称为经鼻内镜改良 Lothrop 手术 (EMLP) 进行了系统评价以评估 Draf III 的效果。纳入 1990 年至 2016 年 29 篇文章并从中提取了 1,205 例患者，平均随访 29.1 +/- 10.3 个月。症状明显或完全改善的总比率为 86.5%（95%置信区间 CI: 84.2%-88.7%）。总体开放率为 90.7%（95%CI: 89.1%-92.3%），修正手术率为 12.6%（95%CI: 10.6%-14.3%）。与早期队列研究相比，当前队列患者因肿瘤而接受 EMLP 的几率更高（ $p < .001$ ），症状完全或显著改善的比率更高（90.0% vs. 82.6%， $p < .001$ ）；开放率也趋于更高（92.1% 比 88.6%， $p = 5.052$ ）。总体而言，79% 的 EMLP 用以治疗顽固性 CRS。把队列分为 1990-2008 年与 2009-2016 年两组时，虽然症状改善或开放率无差异，但 2009-2016 组的修正率更高（14.5% vs. 9.2%， $p = 5.016$ ），因为 Draf III 更频繁应用于肿瘤治疗中。在 16 项研究的 114 例失败病例中，有 82.5% 的患者接受 EMLP 修复，11.4% 的患者接受骨塑皮瓣修复，而 6.1% 的患者采用标准修正 ESS。当随访超过两年时，修正率显著提高，这也可能反映了手术的适应症。Abuzaid 等也在 2018 年发表了一项关于 EMLP 的 meta 分析，但仅纳入了 2000-2016 年的研究，包括 11 项研究和 778 名患者，其中 86.5% 为 CRS 患者⁽⁴³³⁾。平均随访时间为 28.4 个月，EMLP 之前的平均手术次数为 3.5 次。对 7 项全部为 CRS 共 357 例患者的研究进行亚组分析发现，75.9% 的病例症状改善，23.1% 的病例息肉复发。脑脊液漏发生率为 2.5%，开口再狭窄发生率为 17.1%，完全闭合发生率为 3.9%。EMLP 的再手术率为 9.0%。阿司匹林不耐受与脑脊液漏 (CSF) 风险增加 ($p = 0.0339$) 以及开口闭合的发生率降低 ($p = 0.0001$) 相关。阿司匹林不耐受和哮喘与再次手术率降低 ($p = 0.001$) 和症状改善增加 ($p < 0.005$) 相关。

同上，额窦口的再狭窄或闭合与症状改善较差相关 ($p < 0.04$)，而与再次手术无关。

6.2.2.7. 修正手术与初次手术的术后管理有什么区别吗？

目前，ESS 患者术后管理在不同手术医生之间差异很大。这种实践操作中存在的较大差异表明医生们对该问题缺乏共识。通常，术后管理旨在维持清洁的术腔，使激素在术腔中发挥作用并维持窦腔的通畅引流，尤其是额窦引流通道。长期的随访将取决于潜在的病理生理，鼻窦是否通畅以及药物治疗对鼻窦炎症的控制。

局部激素及生理盐水冲洗

在修正手术病例中，除了鼻喷激素和盐水冲洗外还需要升级治疗。研究发现，鼻腔激素盥洗比鼻喷激素的鼻腔分布更好。Harvey 等人对混合 CRS 人群（可分析的 $n = 35$ ）进行双盲 RCT 研究，发现术后一年莫米松鼻腔盥洗与喷鼻两组均有改善，但盥洗比喷鼻效果更好⁽⁶⁷⁾。

尚没有试验专门针对 CRSsNP 人群来研究激素冲洗的效果。一项随机双盲、安慰剂对照临床试验研究了 CRS 人群 ($n = 61$)，该试验比较了盐水/乳糖与盐水/布地奈德大量低压冲洗的效果。布地奈德组的 SNOT-22 评分平均提高 20.7 分，生理盐水/乳糖组的平均得分提高 13.6 分，两组的平均差异为 7 分从而认为布地奈德组效果更优⁽⁸¹⁾。最近的一项 meta 分析纳入了三项研究（混合 CRS 人群），研究发现鼻腔冲洗是有益的，但与单独使用生理盐水相比，在鼻腔灌洗液中加入激素并未得到更好的临床效果⁽⁵³⁴⁾。

长期抗生素治疗

已有文献支持长期（四周或更长时间）使用大环内酯类抗生素治疗嗜酸性粒细胞炎症程度低至中度且血清 IgE 在正常范围内的 CRSsNP 患者^(14,27,675)。到目前为止，仅在 CRSwNP 中研究了强力霉素的作用⁽⁴⁾。2 项“化脓性 CRS”⁽⁶⁷⁶⁾和“顽固性 CRS”⁽⁶⁷⁷⁾的非对照临床观察性试验显示甲氧苄啶/磺胺甲恶唑可改善患者自报结局。这些研究都没有专门针对接受修正手术的患者。药敏指导的抗生素治疗以及局部和/或全身性激素的使用取决于潜在的病理生理和术后伤口愈合情况⁽⁶⁷⁸⁾。

光动力抗菌疗法 (aPDT)

光动力抗菌疗法 (Antimicrobial photodynamic therapy, aPDT) 已在体外证明具有根除慢性鼻-鼻窦炎 (CRS) 相关细菌生物膜以及抗炎的功效⁽⁶⁷⁹⁻⁶⁸²⁾。之前的一系列病例已表明其对药物和手术治疗无效的 CRS 患者有效⁽⁶⁸³⁾。最近，一项评估 aPDT 对难治性 CRS 的临床效果的随机对照试验正在进行，该试验纳入了两个中心共 47 名患者⁽⁶⁸⁴⁾。包括 23 名 CRSsNP 患者和 24 名 CRSwNP 患者，他们均对药物和手术治疗无效，计划接受以下三种治疗方法之一：1、单次 aPDT 治疗；2、两次 aPDT 治疗，间隔四个星期；3、内镜下生理盐水冲洗治疗（对照组）。结局评价指标包括 SNOT-22，内窥镜评分，UPSIT（宾夕法尼亚大学嗅觉测试），微生物学结果和内窥镜评分。使用 aPDT 治疗后，患者症状和内窥镜评分均得到了显著改善，接受两次 aPDT 治疗的 CRSwNP 组疗效最佳 ($p = 0.007$)。aPDT 治疗耐受性好，最常见的不良事件是治疗后鼻窦短时间有轻度压力。正式的试验结果尚未报道，但现有发现已经展示了早期前景。

更积极的鼻内镜术后清理？

鼻内镜术后清理改善了术后术腔的内镜下表现,最大程度地减少了术后感染、肉芽形成和潜在的再狭窄风险,特别是对于术中粘膜和骨质去除较多的患者(Draf IIB 和 III 型手术)。但正如最近的两篇针对混合型 CRS 患者群体的综述报道的那样,鼻内镜术后清理能否对疾病特异性健康相关的生活质量或疾病严重程度有长期的积极的影响尚不清楚^(529,530)。通常来讲,对于初次 ESS 手术的患者,第 1 次鼻内镜术后清理是在术后 7 至 10 天,然后根据患者的具体情况进行个性化的复诊。修正手术可能是将来联合使用生物制剂的指征⁽⁶⁸⁵⁾。在进行几个月生物治疗后应进行手术以明确疗效,然后根据息肉的存在与否,患者症状及生活质量来决定是否需要手术。

6.2.2.8. 一般结论

临床经验和文献证据表明,对 CRSwNP 和范围较小的 CRSsNP 患者而言,进行修正手术是有益的。然而,循证医学的证据等级大体上较低。

6.2.3. 外入路手术适应症

经鼻内镜鼻窦手术(ESS)的引入从根本上减少了经外入路手术治疗 CRS 的需求,这是一种理念上的转变,从根治性切除病变粘膜转向微创功能性恢复引流通路,并使术后局部药物能够进入鼻窦。除了上颌窦和额窦的少数适应症外,现在在角度镜和动力系统先进技术的辅助下几乎没有内镜达不到的鼻窦区域。因此,现在外入路手术的适应症是针对鼻内镜无法到达或开放的受限区域。在缺乏足够的设备或经验的情况下,外入路手术提供了一种选择,并可与鼻内镜技术相结合,提供用于术后局部药物治疗的经鼻入路。表 6.2.3.1 列出了当前推荐的外入路手术适应症。关于这一主题的两项前瞻性随机试验目前只有 3 篇文献报道^(426,429,686),其余已发表文献均为非对照队列研究,大部分为回顾性研究。

6.2.3.1. 上颌窦

柯陆氏入路(Caldwell-Luc)或根治性上颌窦开放术是经唇龈沟切口,切除上颌窦前壁来实现的,其价值已经在一些大型系列文献⁽⁶⁸⁷⁻⁶⁸⁹⁾中得到证实。现在,这种入路已很少用于炎症性疾病,它被 ESS⁽⁶⁹⁰⁾的许多种衍生术式所取代。尽管经鼻内镜手术获得了很高的成功率,但仍然存在上颌窦开放失败的情况⁽⁴¹⁴⁾。在行鼻内镜修正手术的患者中,一篇文献报道经中鼻道上颌窦开放术后存在 39%的再狭窄概率⁽⁶⁹¹⁾。顽固性上颌窦炎的主要问题包括原发性粘膜纤毛清除功能受损,例如囊性纤维化或原发性纤毛运动障碍,或者与生物膜形成有关,或继发于上次手术⁽⁶⁹²⁾。如今,即使在需要手术干预的持续性的疾病中,也普遍优先选择内镜下改良上颌窦内壁切除术或经下鼻道上颌窦开放术,而非柯陆氏入路⁽⁶⁹⁰⁾。尽管如此,在进行了上述努力以后,如果病灶仍难以通过鼻内入路到达,比如涉及较大的异物或感染的骨质,经典的柯陆氏入路⁽⁶⁹³⁾,外入路内镜辅助下上颌窦根治术⁽⁶⁹⁰⁾或 Denker 术式仍然可以作为有效的选择⁽⁶⁹⁴⁾。有文献报道犬齿窝环转入路也可用于 N-ERD 患者以及过敏性鼻炎-鼻窦炎⁽⁶⁹⁵⁾的碎屑和息肉的清除。

Pentilla 等人⁽⁶⁸⁶⁾进行了为数不多的前瞻性随机研究中的一个,序贯纳入 150 例药物治疗失败的慢性上颌窦炎患者,对经典柯陆氏入路与 FESS 术式进行了比较。由 1 位外科医生进行了鼻内镜手术,由 16 名外科医生进行了柯陆氏入路手术。术后随访了 143 例患者,随访中位时间为 12 个月。患者的整体评估显示,柯陆氏入路组和 FESS 组分别有 51%

和 77%的病人病情有明显改善。5.5%的接受柯陆氏入路手术的患者总体主观症状恶化,但 FESS 组则完全没有。这些结果似乎说明了 FESS 手术优于柯陆氏入路手术。然而,同期的另一项研究比较了接受 FESS 手术(60 例鼻窦)和柯陆氏入路手术(55 例鼻窦)⁽⁶⁹⁶⁾的慢性上颌窦炎患者术前和术后黏膜组织病理学变化。柯陆氏入路手术几乎可以令所有指标都得到好转,而 FESS 手术仅减轻了水肿和炎症细胞的数量。组织学结果与患者症状无显著相关性。此外,1997 年 Pentilla 等人⁽⁴²⁹⁾发表了对他们的研究队列的重新评估的结果,以调查问卷的形式向术后 5-9 年的 128 名患者(85%)进行调查。在当时,分别有 82%的柯陆氏入路组患者和 76%的 FESS 组患者有显著改善。在 7-9 年的随访期间,有 13 例柯陆氏入路手术患者(18%)和 14 例 FESS 手术患者(20%)进行了修正手术。

Abd el-Fattah⁽⁴²⁶⁾进行了第二项平行设计随机对照试验,纳入了 119 例符合临床、影像和组织病理学诊断标准的慢性增生性嗜酸性粒细胞性鼻窦炎患者。将患者随机分为两组:1、经鼻内镜中鼻道上颌窦开放术组;2、内镜下上颌窦根治术,通过联合犬齿窝穿刺术,并经鼻内镜辅助下完全去除上颌窦粘膜组。根治组对改善鼻塞和鼻涕症状效果更佳。经中鼻道上颌窦开放术组有 32%的患者手术失败,而内镜辅助下上颌窦根治术组中只有 14.5%的患者手术失败($p=0.023$)。在经鼻内镜中鼻道上颌窦开放术组中出现上颌窦恢复不良显著多于根治组($p=0.029$)。作者得出的结论是,在符合疑似慢性不可逆鼻窦病理改变的标准的患者中,基于主观和客观的发现,首次内镜辅助下上颌窦根治术显著优于经鼻内镜中鼻道上颌窦开放术。

在一项研究 Denker 术式的文献中,Videler 等人对 23 例难治性 CRS 患者进行了基于问卷调查的前瞻性研究。入组患者在接受 Denker 手术之前,经历的鼻窦手术次数的中位数为 6(范围 3-11),该术式经唇龈沟切口入路进入骨性鼻腔和上颌窦窦壁形成的前角,将除额窦以外所有鼻窦打通为一个大的窦腔。然后比较术前和术后 12 个月和 24 个月时的症状。结果发现患者流涕($p=0.001$),鼻塞(Feeling of congestion)($p=0.02$)和鼻塞(Nasal obstruction)($p=0.03$)症状有显著改善,而嗅觉减退和哮喘并没有得到缓解。

有趣的是,一篇研究了 670 例柯陆氏术式的综述认为,柯陆氏术后最常见的并发症是复发性鼻塞,这出现在了 28%的患者中⁽⁶⁸⁷⁾。柯陆氏手术知情同意书还应包括其他可能的并发症,例如感觉异常,面部疼痛,口腔上颌窦瘘,泪囊炎,面部不对称和牙齿失活^(686,687,689,697)。可能有助于减少并发症的技术包括轻柔的组织回覆,眶下神经的保护,上颌窦前壁开窗大小的限制以及避免窦壁骨质出现裂缝⁽⁶⁹⁸⁾。现有证据表明,在不损伤眶下神经或前上牙槽神经的情况下,进行犬齿窝穿刺的最佳位置为瞳孔中线和经鼻前庭底部的水平线的交点⁽⁶⁹⁹⁾。

6.2.3.2. 筛窦和蝶窦

鼻内 ESS 手术由于其微创性,已经在很大程度上取代了 CRS 中到达筛骨和蝶骨的外部入路术式⁽⁶⁹⁰⁾。沿眉弓内侧下缘做改良 Lynch-Howarth 切口,然后以曲线的方式行外入路筛窦开放术,从而可以进入筛窦,眼眶内侧,前颅底,额隐窝,眼眶上内侧,蝶窦和眶尖。但是,除了因靠近眼眶和颅底而引起的常见风险外,它还带来了其他风险,例如面部疤痕,前额感觉异常和内眦间距增宽。眶内侧壁骨质的去除经常导致眼眶内容物内移,再加上未能保留粘膜所导致的额窦引流口狭窄进而继发炎症问题,导致该术式不再流行^(689,690,700-702)。

在 ESS 时代, 额窦的外部入路手术方法仍具有作为辅助手段或单独使用的价值, 但其手术适应症正在减少。然而, 外部入路手术方法应保留在我们的鼻外科武器库中, 并向年轻一代传授。

6.2.3.3. 额窦

即使在鼻内镜时代, 额窦仍因其复杂的解剖结构而成为鼻科医师的一个挑战。传统上, 包括 CRS 在内的所有额窦病

变都通过外入路解决, 例如额窦环钻术, 外部入路额窦筛窦开放术以及额窦骨瓣成形术或不伴填充或去骨瓣开窗术(688-690,700,703-708)。这些技术最终被鼻内镜技术(Draf III 或经鼻内镜改良 Lothrop 术式(EMLP))取代。但是, 对于鼻内镜下无法到达的病变, 额窦口非常狭窄以至于不能开放的病变, 例如额隐窝新骨形成和极为罕见的顽固性炎症, 尤其是涉及额窦的极外侧区域, 有 III/IV 型额窦气房的额窦发生病变, 骨髓炎和/或陈旧性外伤(表 6.2.3.1), 经典的外部入路术式仍然可以单独使用或与经鼻内镜入路联合应用。

表 6.2.3.1. CRSsNP 和 CRSwNP 中上颌窦和额窦外入路的潜在适应证

上颌窦	额窦
前外侧/下侧病变需要处理但是经鼻无法暴露	狭窄的额隐窝无法保存开放 额窦最外侧的病变或者眶顶的病变需要处理但无法经鼻到达
骨质增生内镜下无法处理	某些类型的额窦骨髓炎 外伤史和严重的额隐窝狭窄 急性额窦炎并发症, 如骨膜下额窦脓肿, 抗生素治疗无效 额隐窝区域骨质增生
经鼻内镜入路失败	需要脂肪填充和额窦颅骨化

CRSsNP, 慢性鼻窦炎不伴鼻息肉; CRSwNP, 慢性鼻窦炎不伴鼻息肉

对于额窦的炎症性疾病, 额窦环钻术可作为鼻内镜手术的辅助术式(709)。额窦环钻术是一种安全的术式, 并发症相对较少。如今, 该技术主要以微创环钻的形式进行, 通过内镜的辅助得以强化, 提高了操作的可视性并促进了通过环钻辅助器械的操作。适应症包括: 复杂的慢性额窦炎或额骨髓炎; 伴有困难解剖变异的额窦炎, 例如 III 和 IV 型或有额窦气房(595); 以及极外侧额窦疾病以及复杂的急性额窦炎(688-690)。Seiberling 等人(710)报告了在 188 次微创环钻术后, 额窦通畅率是 92%, 平均随访 25.5 个月, 出现 12 种并发症, 最常见的是环钻部位感染。行额窦环钻术的适应症包括寻找额隐窝困难, 严重水肿/息肉, 额窦气房(III 型或 IV 型或额窦内气房和窦内间隔气房), 或作为 Draf III (EMLP) 的辅助术式以及当有术后冲洗需要时。在一篇系统评价中, Patel 等人(711)得出结论, 在 ESS 时代, 额窦环钻术仍是所有外部入路中最常用的, 既是经鼻内镜手术的补充, 也可以单独用来提供足够的入口, 以便内镜的可视化操作以及方便器械进入额窦极外侧和上侧区域。

历史上, 经 Lynch-Howarth 切口进行外部入路额筛窦开放术已在 CRSsNP 中使用, 通过开放筛窦, 进而在鼻腔中建立连续的空间, 来作为常规的一种经眼眶到达额窦的入路方式。然而, 由于上文提到的眼眶内移问题, 它具有很高的失败率(702)。尽管这种方法在如今已很少使用, 但当具有复杂的解剖结构和额隐窝内新骨形成时, 它可能仍具有一定的实用性(688,689)。随着鼻内镜技术的发展, 伴或不伴额窦填充(FSO)的额窦骨瓣成形术(OPF)的使用也大大减少了。该术式累及范围较大, 并且需要在前额中部或眉弓做冠状切口, 以及截骨来形成 OPF。通过这种方法, 可以暴露并去除整个额窦病灶, 并去除所有额窦粘膜, 然后根据需要切除腹部的脂肪来进行额窦填充(688-690,704,705,712-717)。在炎症性疾病中, 该术式最常见的适应症是继发于经鼻内镜手术失败后的额隐窝广泛新骨形成, 其次是解决一些额窦外侧窦腔粘液囊肿伴有 DRAF III 口径过于狭窄的病例, 抗生素不能治愈的骨髓炎的病例, 以及“过敏性”真菌性额窦炎和其他位于外侧额窦腔的病灶等病例。

尽管成功率高达 85-90%, 但长期研究表明, FSO 联合 OPF 术后, 出现面部畸形, 脑脊液漏, 前额麻木和术后头痛

的机率显著增加(703-705)。Weber 等人(705)报道, 用 MRI 检测 FSO 术后 5 年的患者, 其额窦粘液囊肿的发病率为 10%。Hansen 等人(706)证实, 连续对 40 个额窦填充术后患者平均随访 80 个月, 出现粘液囊肿及修正手术的发生率为 7.5%。更为严重的并发症是额骨皮瓣感染, 在 1970 年代有报道其发生率为 18%(704)。如果出现这种情况, 可以考虑像在 Reidel 术式那样切除病灶额骨, 以便在日后进行重建(718)。

在最严重的难治性额窦炎中, 若包括传统的鼻内镜和外部入路手术均告失败, 或者在额窦后壁骨髓炎等情况下, 鼻窦去骨瓣开窗术可能是最后的手术方式(707,708)。Van Dijk 等人(708)在 2011 年报道了 15 例在 1989 年至 2008 年间接受额窦去骨瓣开窗术的难治性慢性额窦炎患者。所有患者生活质量均得到改善, 平均随访时间为 6.5 年。

Hahn 等人(715)回顾性研究了 3 个中心 3 年间的 683 名患者的 717 例额窦炎症性疾病的手术。他们报道, 大多数慢性额窦炎可以通过经鼻内镜鼻窦手术治疗, 尽管在某些情况下可能不成功, 例如关键解剖标志的变形, 额隐窝新骨形成以及病灶黏膜位于外侧额窦。在这些病例中, 有 94% 以上用经鼻内镜手术治疗成功, 其中 32 个患者(5.3%)共进行了 38 次外部入路手术。14 例只进行了外部入路手术(2%), 24 例(3.3%)与 ESS 联合进行, 其中 16 例同时进行了额窦填充术。24 例(3.3%)进行了骨瓣成形术, 其余的外部入路是额窦环钻术。在该系列中, 外部入路最常见的手术指征是额隐窝的新骨形成(63.2%)。更有意义的是, 79.1% 的新骨形成病例与 ESS 手术史相关, 这些患者平均手术次数为 2.5 次, 这表明在额隐窝中反复进行外科操作会导致瘢痕形成和骨质增生, 这限制了后续经鼻内镜手术的成功。在这些情况下, 骨瓣成形术也许是可行的替代方案。尽管外部入路手术没有严重并发症, 但 9/38 (23.7%) 的患者因症状持续/复发而需要进行修正手术。

在 ESS 时代, 额窦的外部入路手术方法仍具有作为辅助手段或单独使用的价值, 但其手术适应症正在减少。然而, 外部入路手术方法应保留在我们的鼻外科武器库中, 并向年轻一代传授。

6.2.4. 围手术期改善手术范围及预后的措施

成功的 ESS 术高度依赖于局部手术区域内解剖标志的精准识别。鼻窦粘膜出血会妨碍鼻内镜的可视性，并可能由于靠近颅底、眼眶和重要的神经血管结构而导致并发症。应采取措施以尽量减少术中出血并优化手术的可视化，同时维持患者的生理内环境稳态。这些操作包括摆好患者体位，局部麻醉药和血管收缩药的使用，全麻药种类的选择和维持可控制的低血压。

6.2.4.1. 患者体位摆放

5-15°（头高位）的反向 Trendelenberg 位已被证明可以将中心静脉压从 9.2 降低至 1.7mm Hg⁽⁷¹⁹⁾，从而改善了术野。

有三项研究评估了反向 Trendelenberg 位对手术视野、失血量以及手术时间的影响。这些研究可以合并进行 meta 分析，比较反向 Trendelenberg 位（10-20 度）与水平位（0-5 度）两种体位的不同。与水平位相比，反向 Trendelenberg 位可显著改善根据 Boezaart 量表(382)评估的手术视野质量，这些数据来自 3 个试验的 194 名患者，MD 为 -0.58（CI-0.78--0.38）， $p < 0.00001$ （图 6.2.4.1）。与水平位相比，反向 Trendelenberg 位也可显著降低术中平均失血量，120 ml（CI -78,-164 ml）， $p < 0.00001$ （图 6.2.4.2）。

与水平位相比，反向 Trendelenberg 位还可以显著减少手术时间，MD 为 -17 分钟（CI -30 - -5 min）， $p < 0.0007$ （图 6.2.4.3）。

图 6.2.4.1. 反向 Trendelenberg 体位与水平体位对术野质量影响的森林图

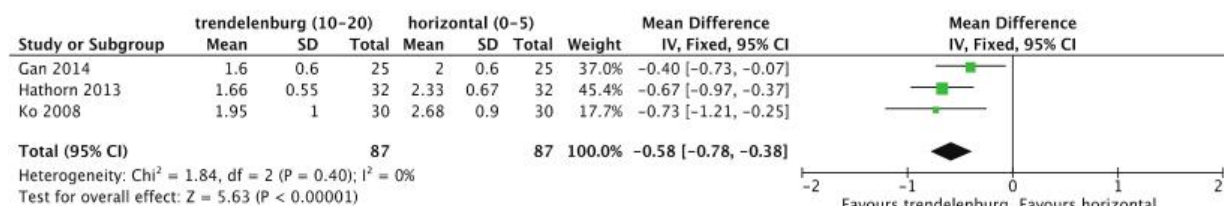


图 6.2.4.2. 反向 Trendelenberg 体位与水平体位对失血量影响的森林图

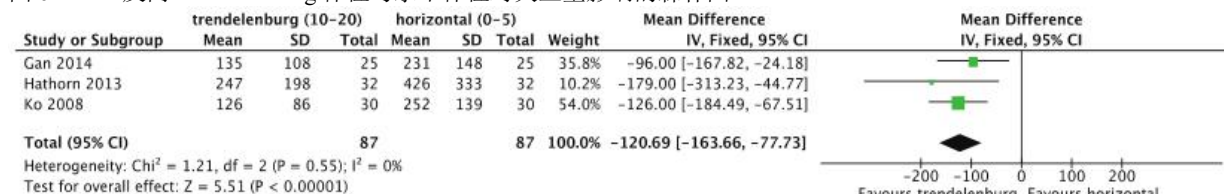


图 6.2.4.3. 反向 Trendelenberg 体位与水平体位对手术时间影响的森林图

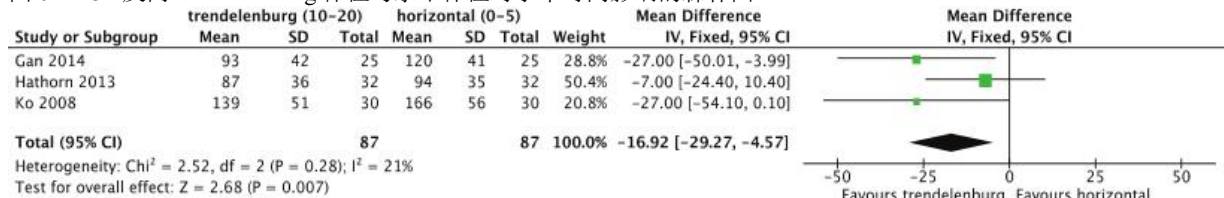


表 6.2.4.1. 反向 Trendelenberg 体位对内窥镜鼻窦手术的影响

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Gan 2014 ⁽⁸⁷⁸⁾	RCT	CRS patients having FESS (22 evaluated) (n=75)	Reverse Trendelenburg 20 degree Reverse Trendelenburg 10 degree Reverse Trendelenburg 5 degree	· Blood loss (ml) · Surgical field quality (Boezaart, 0-5) · Operation time	· Larger degrees of reverse Trendelenburg improved surgical field quality but did not improve blood loss or operation time
Hathorn 2013 ⁽⁸⁷⁹⁾	RCT	CRS patients having FESS (n=64)	· Reverse Trendelenburg 15 degree · Horizontal position	· Blood loss (ml) · Surgical field quality (VAS)	Reverse Trendelenburg position improved surgical field quality and reduced blood loss and operation time
Ko 2008 ⁽⁸⁸⁰⁾	RCT	CRS(33 CRSwNP) patients having FESS (n=70)	· Mometasone nasal spray 200 mcg twice daily 4 weeks preoperatively (n=35) · Placebo nasal spray twice daily 4	· Blood loss (ml) · Surgical field quality (Boezaart, 0-5) · Operation time	Treatment with topical corticoid compared to placebo resulted in significantly: · reduced blood loss · improved surgical field quality · decreased operation time

			weeks preoperatively (n=35)		
--	--	--	--------------------------------	--	--

RCT, Randomised Controlled Trial; CRS, Chronic Rhinosinusitis; FESS, Functional Endoscopic Sinus Surg; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; VAS, Visual Analogue Scale.

6.2.4.2. 局部麻醉和血管收缩药

从一开始,在有在局部麻醉下进行 ESS 局麻下进行 ESS 存在许多潜在的优点和缺点,尽管很少有关于这方面的科学研究。Gittelman 等人⁽⁷²⁰⁾纳入了 232 例接受筛窦开放术的患者,149 例接受局部麻醉(LA),83 例接受全身麻醉(GA),并对其进行了回顾性研究,但未进行统计学分析。结果发现,LA 组失血量较少(23ml vs. 58ml),但 LA 组的并发症发生率较高(8.7 vs. 2.4%),其中包括 4 例大出血。相比之下, Lee 等人⁽⁷²¹⁾报道了 554 例局部麻醉下进行 ESS 手术患者的非对照系列研究,并发症发生率为 1.4% (只有 0.5% 为主要并发症)。

局部麻醉有多种镇静剂可供选择,可通过口服,肌注或静脉内途径给药。这些镇静剂包括苯二氮卓类药物(如咪达唑仑⁽⁷²¹⁾),鸦片类药物如吗啡⁽⁷²¹⁾或哌替啶⁽⁷²²⁾。Rontal 等人报告⁽⁷²³⁾,局麻药(和血管收缩剂)可外用于黏膜或作为鼻窦神经血管解剖区域的局部阻滞剂。麻醉药和血管收缩剂的常见组合包括多种浓度配比的利多卡因或利多卡因(利多卡因)与肾上腺素+/-木糖唑啉^(721,722,724-728)。很少有高质量的研究来研究这些用药方案。然而,在一项 RCT 研究中, Sarmiento 等人⁽⁷²⁹⁾将 49 名接受 ESS 的患者分为三组,仅局部使用不同浓度的肾上腺素溶液(1: 2000、1: 10000 和 1: 50000)。结果发现,与其他组相比,使用肾上腺素 1: 2000 浓度组的患者手术时间更短,出血量也更少(主观和客观 $p < 0.0001$)。

6.2.4.2.1. 局部阻滞

一篇文章对 2018 年以前的文献进行了系统评价,探究术前对腭大管(GPC)注射局麻药和血管收缩药对减少 ESS 术中出血的影响⁽⁷³⁰⁾。其中纳入的 5 篇文章比较了术前 GPC 注射(治疗组)与安慰剂或不治疗(对照组)的效果^(609,731-734)。与对照组相比,治疗组鼻内镜下鼻腔出血的程度明显降低,并且研究未报告有明显的不良反应。亚组分析显示,1: 80000 浓度的肾上腺素在减少术中出血方面比 1: 100000 浓度的肾上腺素更为有效(证据级别 Ia)。

6.2.4.2.2. 外用药物

可卡因是一种很好的麻醉剂和血管收缩剂,但具有潜在的毒性。在荷兰、英国和美国进行的三项关于可卡因使用的国家研究中,大多数耳鼻喉科受访者(84-90%)使用可卡因作为麻醉剂,并且观察到有 11-26% 的受访者有不良反应,主要是心动过速⁽⁷³⁵⁻⁷³⁷⁾。为避免这些情况,研究建议血清浓度不应超过 3-4 mg/kg 体重,这大致相当于健康成年人的最大量不应超过 200mg^(722,726)。从理论上讲,联用可卡因与肾上腺素可能会增强心脏毒性,尽管 Pfeleiderer 和 Brockbank 的研究⁽⁷³⁸⁾并不支持这一结论。他们的研究显示在 30 位患者中,联合用药的患者血清可卡因峰值浓度较低。Lee 等人⁽⁷²¹⁾在 554 名接受 ESS 术的患者中使用了 25% 的可卡因胶剂和 0.01% 的肾上腺素,他们报道出现心动过速的病例 < 10%,没有心律不齐或其他不良反应。

在麻醉和血管收缩方面,外用利多卡因和羟甲唑啉的组合已被证明与可卡因一样有效^(739,740)。一项针对接受 FESS 术儿童的研究显示,单用羟甲唑啉就收缩血管以便止血和改

善术野可视程度方面与去氧肾上腺素或可卡因一样有效⁽⁷⁴¹⁾。就镇痛而言,丁卡因联用羟甲唑啉甚至比利多卡因联用羟甲唑啉或可卡因效果更好^(742,743),然而,后一项研究检测的是刺激健康受试者的鼻中隔所产生的痛阈,这可能与手术状态并不相关。在鼻内镜操作中,可卡因比利多卡因显示出更好的止痛效果⁽⁷⁴⁴⁾。

Javer 等人⁽⁷⁴⁵⁾研究显示,与用盐水浸润的一侧相比,用 2-3 ml 0.25% 的布比卡因加 1: 200000 的肾上腺素浸润的一侧在 FESS 术中失血量并没有显著降低($n=46$)。比较 1: 200000 和 1: 100000 浓度的肾上腺素的 RCT 研究也没有显示出两组失血量的差异⁽⁷⁴⁶⁾,这表明当肾上腺素用作浸润剂时,这两种浓度都不能有效地用于血管收缩。此外, Lee 等人⁽⁷⁴⁷⁾将浸润与局部注射 4-5 ml 1: 100000 的肾上腺素也进行了比较,两组失血量没有统计学差异。但是, Sarmiento 等人⁽⁷²⁹⁾比较了 4 种浓度的局部注射肾上腺素(20ml),研究显示 1: 2000 的肾上腺素止血效果优于较低浓度的肾上腺素。

肾上腺素也可能产生潜在的心血管副作用,包括影响血压,心动过速和心律不齐。ESS 术中使用浓度为 1: 100000-1: 400000 的肾上腺素引起心率和血压的增加^(746,748,749)或者减少^(746,750)的变化。这归因于肾上腺素的双相作用,低浓度时收缩血管而高浓度时舒张血管。注射利多卡因(4ml, 1%)不会产生循环系统的变化^(748,749),而在浸润后的前两分钟,加入 10-20 μ g 的肾上腺素会使血压下降 25-35%,并使心率略有增加,但效果短暂。值得注意的是,尽管在所研究的 1022 名患者中,有多达 21% 发生了心动过速,但并未出现严重的副作用。

EPOS 指导小组建议在内镜鼻窦手术中使用 TIVA,并将患者置于反向 Trendelenberg 体位。

6.2.4.2.3. 麻醉药

全静脉麻醉(TIVA)可以使心输出量生理性下降但没有与吸入麻醉(IA)相关的周围血管舒张⁽⁷⁵¹⁾,所以已建议采用全静脉麻醉(TIVA)作为传统吸入剂的替代选择。这也许能够提供更好的术野,但这篇系统评价所纳入的所有研究均存在明显的局限性,因此必然需要进行更好的高质量研究⁽⁷⁵²⁾(表 6.2.4.2)。Brunner 等人⁽⁷⁵³⁾进行的一项随机对照试验比较了 TIVA 与 IA 对鼻窦高度炎症性疾病的患者在 ESS 术中术野可视化的影响,鼻窦高度炎症性疾病的定义为有鼻窦息肉或术前 Lund-Mackay 评分 > 12 分。术野可视化使用 10 分的 Wormald 术野分级量表测量。此外,研究还评估了术中失血量,并发症,并用 SNOT-22 量表评估生活质量的变化。结果表明, TIVA 可以显著改善 ESS 术中的鼻内镜术野可视化和总失血量,但手术时长、住院总时间或术后止吐的需求并无差异。同时,两组均未报告发现并发症或严重不良事件。

Little 等人⁽⁷⁵⁴⁾进行了一项 RCT 试验,纳入 30 名因 CRS 要进行双侧 ESS 手术的患者,随机使用静脉注射丙泊酚或吸入地氟醚维持麻醉,结果显示与吸入地氟醚相比, TIVA 组术野的 Wormald 评分平均值显著降低,有统计学意义(4.21 vs. 5.53, $p=0.024$)。TIVA 组的平均 Boezaart 得分也较低(2.18 vs 2.76, $p=0.034$)。在两组之间,包括手术时间、拔管时间和估计失血量等次要结局均无统计学意义。

这两项研究^(753,754)证实了 Wormald 等人的早期发现。

Wormald 等人比较了使用丙泊酚和瑞芬太尼进行 TIVA，与使用吸入麻醉剂、七氟醚和芬太尼进行麻醉的两组麻醉方式对血压、心率和手术视野（Boezaart 量表）的影响。结果发现 TIVA 改善了手术视野，降低了血压和心率⁽⁷²⁶⁾。

在随后的一篇比较 IA 和 TIVA 的综述中，纳入的大多数研究显示，TIVA 可以改善术野并减少失血量⁽⁷⁵⁵⁾。另一篇更近期的 meta 分析是 Lu 等人⁽⁷⁵⁶⁾进行的，他们分析了 157 篇文章，确定了 15 个 RCT 研究（828 例 ESS 术病例）满足其选择标准。汇总分析显示，基于 10 分制评分标准（ $p=0.049$ ，视觉模拟量表； $p=0.009$ ，Wormald 量表）和 5 分制评分标准（ $p=0.002$ ，Boezaart 量表），TIVA 的术野可视化评分明显优于 IA。TIVA 术中失血量明显降低（ $p=0.003$ ），心率、平均动脉压、手术时间和麻醉时间无明显差异。

但是，并非所有的研究都显示 TIVA 优于 IA，例如 Beule 等人⁽⁷⁵⁷⁾的研究显示，TIVA 在控制心率、失血量和改善术野方面没有优势。作者还对两组血小板功能的受损情况进行了评估，发现丙泊酚和芬太尼组的小血小板功能较差。升高的 CO₂ 会给术区出血带来潜在不良影响，因为众所周知 CO₂ 会导致平滑肌松弛和血管舒张。但 Nekhendzy 等人⁽⁷⁵⁸⁾通过对血液 CO₂ 浓度高、低、正常的三组患者进行研究，并没有发现三者 ESS 术中的术野和失血量的差异。

控制性低血压是改善术野的重要方法⁽⁷⁵⁹⁾。在 ESS 术中，还有几种方法可实现控制性低血压，例如，术前或术中输注 β 受体阻滞剂，或使用硝酸甘油或 β 受体阻滞剂。其他药物，例如 α_2 激动剂，也用于代替传统的 TIVA 药物（瑞芬太尼和丙泊酚）或作为辅助用药增强其降压作用^(760,761)。由 Khosla 等人⁽⁷⁶²⁾在 2015 年对 1148 例患者进行的 meta 分析表明，TIVA 在统计学上比传统的平衡麻醉更为有益，平均失血量为 75.3 ml，从统计学上讲，术前使用类固醇比安慰剂更有益，失血量减少了 28 ml。

2016 年，Boonmark 等人⁽⁷⁶³⁾对 FESS 中麻醉状态下使用异丙酚进行控制性低血压进行了 Cochrane 综述。只有 4 项研究（278 名参与者）符合 RCT 的纳入标准，该研究比较了 FESS 术中异丙酚与其他降压手段在成人和儿童失血和手术情况方面的差异^(726,764-766)。主要指标为总失血量（TBL），其他指标包括术野质量，手术时间，24 小时内的死亡率，并发症和未能达到目标血压。与吸入麻醉药相比，在儿童（一项研究；70 名参与者；非常低质量的证据）或成人（一项研究；88 名参与者；中等质量的证据）中，使用丙泊酚维持控制性低血压不会降低 TBL（ml）。丙泊酚通过减少出血改善了术野，在一个从 0（无出血）到 5（严重出血）的量表中，减少的出血量小于 1 个级别（平均差异 -0.64，95%CI -0.91 至 -0.37；4 项研究；277 名参与者；低质量证据），但手术时长没有差异（3 项研究；214 名参与者；低质量证据）。在丙泊酚组中未能降低至目标血压的情况较少（丙泊酚失败风险比为 0.24，95%CI 为 0.09 至 0.66；一项研究；88 名参与者；中等质量证据）。作者得出的结论是，使用丙泊酚实现控制性低血压可能会改善手术视野，但效果很小，而且丙泊酚控制性低血压并不能减少 TBL 和手术时长。但是，由于大多数研究纳入的病人数较少，并且提供的证据质量较差，因此应谨慎解释结果，并需要更有力的 RCT 证据。

右美托咪定是新近开发的药物之一，是选择性 α_2 激动剂，因其镇静、镇痛和血液动力学稳定的特性而与全身麻醉药联用。Gupta 等人⁽⁷⁶⁷⁾比较了两组 25 例患者。D 组患者接受右美托咪定 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续 10 分钟，然后以 $0.4-0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 的速度输注，C 组患者接受等量的盐水。D 组的 21 位患者（84%）的手术医生获得了理想的术野，出血少，仅偶尔使用吸机，而尽管 C 组患者的全身血压低，但没有上述手术效果。此外研究还发现 D 组患者只需要更少的异氟烷就可以维持收缩

压。因此，作者得出的结论是，右美托咪定在提供“干燥”的术野方面是安全有效的，同时具有止痛、镇静和节约麻醉药等许多固有优势。它也与更长但更平缓的麻醉后复苏时间有关。然而，尽管拔管时间明显缩短，但 Kim 和他的同事⁽⁷⁶⁸⁾并没有发现右美托咪定与瑞芬太尼在手术视野方面有任何的差异。两个较早的 RCT^(769,770)显示，在局部麻醉或清醒镇静下，FESS 术中输注右美托咪定是有益的。Qiao 等人⁽⁷⁷¹⁾的研究也显示，该药物以鼻内雾化形式有效减少了出血量，与对照组的 100 ml 相比，鼻内雾化组出血量中位数为 75 ml，从而改善了术野可视性。

相比之下，Karabayirli 等人⁽⁷⁷²⁾在两组 25 例患者中分别使用右美托咪定和瑞芬太尼，发现两组在术中出血量、手术范围、七氟醚需要量、恶心及呕吐率或需要额外镇痛方面没有显著差异。作者得出的结论是，对于 FESS 术中的可控制低血压，使用右美托咪定与瑞芬太尼相比没有其他优势，并且与更长的恢复时间和更高的术后第 1 小时镇静分数相关。

可乐定作为另一种 α_2 激动剂，也可以考虑使用。在 CRSwNP 和 CRSsNP（ $n=47$ ）⁽⁷⁷³⁾患者中，作者在 ESS 术中对基于可乐定和瑞芬太尼的降压麻醉方案进行了随机比较。手术录像评估是由没有参与患者诊治的第三位外科医生盲评的。结果发现可乐定组中 Boezaart 评分高于 2 的患者比例明显较低，并且在 60 分钟和 120 分钟时 Boezaart 平均得分均显著较低。

一篇系统评价对 13 例 RCT（ $n=896$ 例患者）中使用 α_2 -肾上腺素能受体激动剂进行了评估，评估可乐定、右美托咪定或两者同时使用的疗效⁽⁷⁷⁴⁾。RCT 一致显示，在 ESS 术中， α_2 -肾上腺素能受体激动剂可减少出血并改善手术视野，但是不良事件报告通常被忽略。

在另一项 RCT 中，在 FESS 术前使用富马酸比索洛尔 2.5 mg（一种用于治疗高血压的心脏选择性 β_1 -肾上腺素能阻断剂）也已显示可显著减少手术过程中的失血量并改善手术视野（ $n=50$ ）⁽⁷⁷⁵⁾。在 FESS 术中用七氟醚麻醉情况下，静注另一种 β_1 -肾上腺素能阻滞剂艾司洛尔，也可以改善手术视野⁽⁷⁶¹⁾。

实现控制性低血压的另一种方法是输注硫酸镁。一项 RCT（ $n=45$ ）比较了给予硫酸镁、地尔硫卓或生理盐水（均 $n=45$ ）的效果，两个实验组的失血量均明显减少⁽⁷⁷⁶⁾。另一项 RCT 纳入了 104 个接受 ESS 术的患者以比较硫酸镁和瑞芬太尼的效果。该试验发现瑞芬太尼更能减少术中出血，提供更好的术野可视程度，手术时长更短以及术后早期镇静用量更少，从而可以使 ESS 术成为一种日间手术⁽⁷⁷⁷⁾。

尽管控制性低血压是创造最佳手术视野的重要工具，但在整个手术过程中仍应对它的全身影响进行严密监测和调控。此外还应该承认，术中低血压可能是多种并发症的主要危险因素，包括导致终端器官损伤，引发围手术期中风，认知功能障碍和肾衰竭等。因此，应根据每个患者的风险分级来确定不同的血压控制程度。POISE 研究⁽⁷⁷⁸⁾揭示了围手术期血流动力学对术后的影响。这项研究强调使用 β -受体阻滞剂的患者术后中风发生率更高，这可能是由于 β -受体阻滞剂诱发的低血压导致的。Bijker 等人⁽⁷⁷⁹⁾探究了术中低血压与术后卒中的关系，发现平均动脉血压下降超过基线的 30% 以及累积发作的持续时间与术后卒中风险增加相关。在另一项研究中，Futier 等人⁽⁷⁸⁰⁾显示，根据患者的平静期血压实施针对个体收缩压的术中血压管理可减少术后器官功能障碍和神经系统并发症的发生。

Di Mauro 等人⁽⁷⁸¹⁾探究了术中心脏每搏输出量变异度对 55 个 ASA I 至 III 患者 FESS 术中出血的影响。使用 Boezaart 评分评估术中出血，并在广泛的血液动力学参数中，仅发现术中出血量与每搏量变异度（SVV）之间呈负相关。此外，

将 SVV 的临界值定为 12.5% 是最佳的，可用来区分是否具有较好的手术可视性。

总体而言，患者的术前状态，具体的手术需求和终端器官的脆弱性应用于指导围手术期的血压管理。基于外科医生和麻醉师之间的密切合作制定围手术期血流动力学指标的个性化方案至关重要，同时还要进行准确、连续的生理监测。

最后，还有一些其他因素也会影响术野，例如麻醉方式。Gilbey 等人⁽⁷⁸²⁾研究了 22 例接受 FESS 术患者的小队列，全麻术中将患者随机分配为高频喷射通气 (HFJV) 组或间歇性正压通气 (IPPV) 组进行通气，然后评估术野的质量

(Boezaart 评分) 并测量总失血量。结果发现，HFJV 可以显著减少术中出血，从而显著改善术野质量，这可能是因为较低的胸腔内压力导致静脉回流增加，进而减少了出血，提高了手术条件。

一项纳入 47 个患者的 RCT 发现，与不用咽部通气管比，在 FESS 术期间使用咽部通气管并未显示会增加术后疼痛、恶心或呕吐⁽⁷⁸³⁾，而最好是使用鼻咽通气管而不是口咽通气管⁽⁷⁸⁴⁾，但喉罩⁽⁷⁸⁵⁾的使用已在很大程度上取代了各种形式的咽部通气管。

表 6.2.4.2. 描述内镜鼻窦手术麻醉技术的研究

Study	Comparison	Outcome measure	n	Findings
Beule 2007 ⁽⁷⁵⁷⁾	S/F v P/F LM >12	HR, blood loss, blood loss/min, platelet function, surgical field (VAS)	52	HR: NSD Blood loss: NSD Blood loss/min: NSD Surgical field: NSD Platelet function: reduced both gps, worse P/F gp
Eberhart 2003 ⁽⁷⁶⁴⁾	TIVA (P/R) v I/A	BP, HR, surgical field (VAS, Boezaart), dryness (VAS), blood loss	90	BP: NSD TIVA: HR lower Surgical field improved Blood loss: NSD
Nekhendzy 2007 ⁽⁷⁵⁸⁾	Hyper v hypo v normocapnia	Blood loss Surgical field	180	Blood loss: NSD Surgical field: NSD Hypocapnia gp: Higher need for antihypertensives Increased blood loss with increased CT score, duration of surgery
Tirelli 2004 ⁽⁷⁶⁵⁾	TIVA (P/R) v I/F	BP, HR, surgical field (Boezaart)	64	Surgical field: better with TIVA HR, BP: NSD (trend to be lower in TIVA gp)
Wormald 2005 ⁽⁷²⁶⁾	TIVA (P/R) v S/F	BP, HR, surgical field (Boezaart)	56	TIVA: Surgical field: better Improvement correlated independently with lower BP and HR
Ahn 2008 ⁽⁸⁸¹⁾	S/R v P/R	Hb, blood loss Surgical field L-M score	40	High L-M score P/R gave less blood loss, better surgical field
Kaygusuz 2008 ⁽⁸⁸²⁾	D/R v I/R	BP, HR, Blood loss Surgical field Time to extubation	63	Blood loss NSD Surgical field NSD Time to extubation quicker with D/R
Yoo 2010 ⁽⁸⁸³⁾	TIVA (P/R) v S/R v D/R	BP, HR, surgical field	60	BP, HR, surgical field NSD
Brunner 2018 ⁽⁷⁵³⁾	TIVA (P/R) V IA (S/F) LM >12	Surgical field (Wormald) Blood loss Complications SNOT 22	72	TIVA: Surgical field ((Wormald): better Blood loss: better Complications and SNOT22: NSD
Little 2018 ⁽⁷⁵⁴⁾	TIVA (P/R) v IA (D)	Surgical field (Wormald and Boezaart)	30	TIVA: Surgical field (Wormald and Boezaart): better

Intravenous agents: F: fentanyl; P: propofol; R: remifentanyl

Inhalational agents: D: Desflurane; I: isoflurane; S: sevoflurane, BP, blood pressure; CT, computed tomography; HR, heart rate; LM, Lund-Mackay; NSD, no significant difference; TIVA, total intravenous anaesthetic; VAS, visual analogue scale, Adapted from Timperley 2010⁽⁷⁵⁵⁾.

6.2.4.3. 去氨加压素

最近的一项 RCT^(786,787)证明了在 ESS 术中，鼻内应用去氨加压素可获得与激素相同的益处。

6.2.4.4. 氨甲环酸

7 个安慰剂对照的 RCT 研究了围术期氨甲环酸已的应用，纳入了 562 名参与者，并在 2019 年系统评价⁽⁷⁸⁸⁾中进行了回顾。氨甲环酸组的手术时间 (标准平均差 (SMD) = -0.60) 和术中失血量 (SMD = -0.66) 在统计学上低于安慰剂组。这使实验组出血量减少了 100 ml 以上。治疗组的手术视野质

量和手术医生满意度在统计学上高于安慰剂组。相比之下，两组的血液动力学和凝血特性无明显差异，与安慰剂相比，氨甲环酸对血栓形成事件无明显影响。但是，RCT 中纳入的患者相对较少，这可能会错过在罕见不良事件中的重要差异。一项大型的基于人群的队列研究，纳入近 45000 例接受髋关节置换术的患者，这些患者发生血栓栓塞事件的风险很高，该研究发现血栓栓塞或心血管事件或死亡的风险在两组间没有差异⁽⁷⁸⁹⁾。尽管没有专门针对鼻窦手术类似研究，但不增加风险这一点应该与人工关节成形术没有什么不同。

在一项研究中，静脉用氨甲环酸 (TXA) 和ε-氨基己酸 (EACA) 对 FESS 术中出血和手术视野质量的影响类似，与对照组相比，TXA 和 EACA 组对手术时长和失血量都有改善。与 TXA 组和 EACA 组相比，对照组的术后血红蛋白显著降低，并且 TXA 和 EACA 组的手术视野质量均得到相对改善，两组大多数患者 Boezaart 量表为 1 级和 2 级，而对照组大多数为 3 级⁽⁷⁹⁰⁾。

6.2.4.5. 丝裂霉素

丝裂霉素 C (MMC) 是一种从头状链霉菌培养基中分离

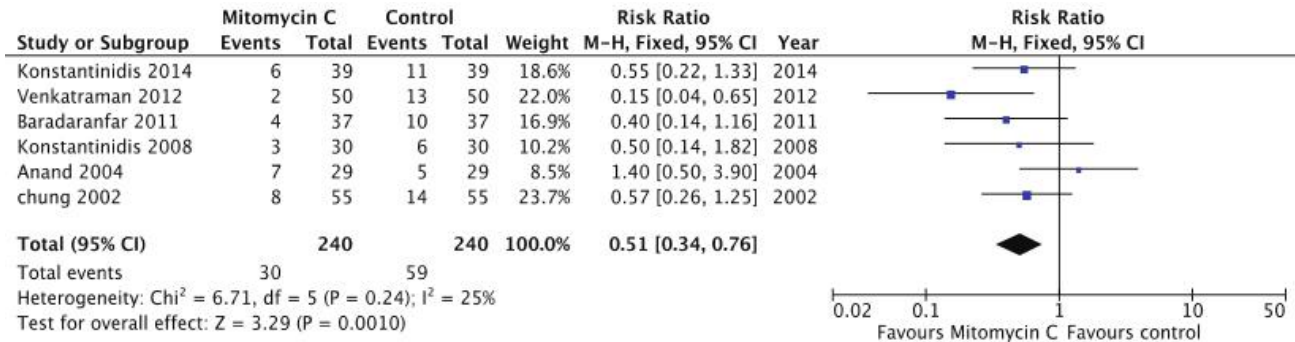
得到的抗生素，它是一种能够抑制 DNA 合成的烷基化剂。现在还发现它可以抑制成纤维细胞的增殖和活性，从而减少疤痕的形成。外用 MMC 已在多种耳鼻喉外科手术（如耳、喉和鼻内镜鼻窦手术）中得到应用。

大量的随机对照试验已经评估了丝裂霉素 C 对鼻窦手术造成的粘连的影响⁽⁷⁹¹⁻⁷⁹⁹⁾。大多数研究将 0.4 或 0.5 mg/ml 丝裂霉素放在棉条、脑棉或耳朵堵塞物等载体，并放置在相应的鼻窦中 4-5 分钟。从术后一周开始对患者进行平均 15 个月的评估。一项纳入 6 个研究的 meta 分析显示：与对照组相比，丝裂霉素组对鼻窦手术后形成的粘连有显著地积极影响 (RR 0.51, CI 0.34-0.76, 480 名患者, 6 项研究, p=0.001) (图 6.2.4.4)。但是，在某些研究中，差异随着时间的推移而变小⁽⁷⁹⁹⁾。

有 2 项研究评估了丝裂霉素是否可以预防狭窄^(793,795)。二者均得出结论，丝裂霉素不能在长时间的随访里改善窦口狭窄。没有观察到不良事件。

结论：与对照组相比，在手术结束时应用丝裂霉素 4-5 分钟可防止粘连，但不能随着时间的推移改善狭窄处的大小。没有观察到不良事件。根据证据的质量，EPOS2020 指导小组建议丝裂霉素可用于预防鼻窦手术后粘连的形成。

图 6.2.4.4. 丝裂霉素与对照组对鼻窦手术后粘连形成影响的森林图



6.2.4.4. 结论

有 1 级证据表明，术前向腭大管内注射局麻药和血管收缩药可减少 ESS 术中出血，最有效的浓度为 1: 80000 的肾上腺素。当外用时，1: 2000 的肾上腺素比更低浓度的肾上腺素具有止血优势。

可卡因、利多卡因+羟甲唑啉或丁卡因+羟甲唑啉在局部麻醉和血管收缩方面是否优越尚不清楚。

有 1 级证据表明，简单的手段（如将患者置于反 Trendelenberg 体位以及更复杂的个体化基础上的控制性低血压）可以成功减少术中出血。使用丙泊酚实现控制性低血压可能会改善手术视野，但效果不佳，而有 1 级证据表明α2-肾上腺素能激动剂可减少 ESS 出血并改善手术视野质量。但总体而言，文献显示 TIVA 在改善手术视野和减少失血方面优于 IA。

EPOS 指导小组根据上述证据建议使用 TIVA，并在鼻内镜鼻窦手术期间采用反 Trendelenberg 体位摆放患者。因证据质量不足尚不能为最佳的局部麻醉和血管收缩提出建议。

6.2.5. CRS 中的知情同意书/患者信息

6.2.5.1. 临床实践中的知情同意

知情同意是“在对某人进行医疗干预之前获得许可（或披露有关他们的个人信息）的过程”。

为了使同意书有效，它必须是自愿和知情的，并且同意

的人必须具有做出决定的能力。这意味着同意绝不能受到来自他人压力的影响，并且这个人必须了解提供给他信息。他们必须获得有关治疗的益处和风险、是否有替代治疗以及如果治疗不进行将会怎样的信息。

同意书原则是医学伦理学和国际人权法的重要组成部分，具有重要的医学法律学意义。这与基因组学领域的不断发展⁽⁸⁰⁰⁾相关。Lynn-Macrae 等人⁽⁸⁰¹⁾在 41 例涉及 ESS 的医学法律学案例中发现了 37% 的知情同意存在问题，并且在接下来的 10 年中这个问题仍然保持在 27%⁽⁸⁰²⁾。精准或个性化医学的出现强调了医患之间的相互作用，事实证明，这种相互作用与慢性鼻-鼻窦炎⁽⁸⁰³⁾特别相关。在英国，自 2015 年以来，所有卫生专业人员都有坦诚的法定职责，即“当某些事情出错已经导致或未来将导致严重伤害时，必须对患者和其家长开诚布公”，即使伤害还没有发生⁽⁸⁰⁴⁾。这对知情同意产生了重大影响。

知情同意适用于所有治疗，包括内科和外科治疗，但在文献中更为突出的是外科手术治疗，因为其利弊的权衡显而易见⁽⁸⁰⁵⁾。任何特定手术操作的详细程度在不同国家和机构之间都存在很大差异^(806,807)。传统上，通常会采用“谨慎的患者标准”，即医生披露那些被认为是合理谨慎的，且会影响患者做出是否接受特定操作决定的具有实质性影响的所有风险^(807,808)。当讨论针对非致命性疾病（例如 CRS）的内镜手术时，将并发症的范围从轻度到灾难性详细列出来，在以前会使患者签署同意书变得非常困难。大约 20 年前的一项美国调查发现，有 60% 的外科医生会与患者在术前讨论发生

率为1%或更高的手术风险(806)。但是,大多数人特别提到脑脊液漏(99%),出血(97%),眼眶损伤(97%)和感染(85%),而40%的人则谈到了嗅觉障碍,脑血管意外(18%),心肌梗塞(8%)和死亡(28%)的风险。

在过去的十年中,由于研究表明大多数接受耳鼻喉科手术的患者都希望了解所有并发症^(808,809),因此发展出一种更加“以患者为中心”的方法^(808,809)(请参阅第6.2.1.19节)。有趣的是当Wolf等人重复了对患者的调查后发现,有69%的人希望被告知发生率为1%或更高的潜在风险,但对于特定的并发症,想了解的人的比例如下:眼眶损伤和脑脊液漏(83%),修正手术可能(76%),味觉受损(74%),出血和心肌梗塞(73%),脑血管意外(72%),这说明对特定并发症应进行优先告知⁽⁸⁰⁷⁾。在英国,Montgomery和Lanarkshire健康委员会2015⁽⁸¹⁰⁾的文件规定,患者术前必须掌握所有可获得的信息,而不是医生认为应了解的信息。在某些方面,这种必须解释所有并发症的法律要求使情况变得更简单,尽管这可能使患者感到痛苦。外科医生也有责任在同行面前讨论自己的结果,包括疾病转归和并发症。

研究表明,年龄和教育状况会影响同意书的签署,受过高等教育和更年轻的人会更增进对信息的理解和记忆^(809,811-814)。同样,这些因素也增加了人们对发生率很低严重程度不限的并发症进行了解的愿望⁽⁸¹²⁾。

无论签署知情同意书的过程如何,在相对较短的时间后,许多患者对给定信息的记忆都较差,这对于在告知相关风险和患者做出决定之间若存在较大时间间隔时很重要^(808,809,815)。Aremu等人⁽⁸¹⁶⁾表明,平均21天后,只有51%的人回忆起一般耳鼻喉科手术的并发症,包括CRS。如果还提供了宣传册,则该比率显著提高到62%。花费在手术同意书上的时间长度也是患者理解的重要预测指标,非耳鼻喉科手术谈话最多需要15到30分钟⁽⁸¹⁷⁾。

在产科,被患者认为关心病人,平易近人且愿意沟通的医生最不可能被起诉⁽⁸¹⁸⁾。在美国和其他地区,许多医生会术前与患者进行短暂的谈话,并征得他们的同意以提高对手术风险的记忆。有些医生在手术当天征得同意。某些国家(例如英国)鼓励或强制要求医生至少在手术前24小时获得同意,或者在手术当天开医嘱之前征得同意。

一部分患者(8-66%)也会在其他地方检索进一步的信息,这部分患者比例波动较大,现在互联网^(808,809)极大地促进了这些信息的获取。尽管有时会引起误解,但围绕知情同意书的一些问题可能会通过现代技术得到改善。与对照组相比,完成了多媒体同意书教育模块的患者在总体风险记忆方面得到了显著的早期改善,尽管在3-4周后就不再有这种记忆差异⁽⁸¹⁹⁾。无论环境如何,仔细的记录笔记都会大大强化知情同意的过程,许多作者建议使用个性化清单表⁽⁸²⁰⁾。

Bagnall及其同事⁽⁸²¹⁾对有关征求患者手术同意的文献进行了系统回顾,并结合半结构化访谈来确定征求手术同意过程的关键组成部分。他们确定了33个组成部分,其中最常被引用的部分是解释诊断和手术步骤,总体和特定风险,评估患者给予同意的心智能力并提供其他选择。最不常见的是单独由手术医生和其他人告知同一手术的结果。这篇文章强调了在这一领域需要更好的培训的必要性。

EPOS小组成员对各自国家的知情同意书发表了意见。以下国家/地区拥有与英国类似的系统和法规:澳大利亚,加拿大,中国,新西兰,新加坡和美国。

在瑞典和丹麦,在进行外科手术之前不需要书面同意。在荷兰也是如此,《荷兰医疗治疗协议法》(WGBO)规范了患者的权利。该法律规定患者有权获得信息,并且必须给予治疗许可。WGBO还规定了患者的隐私权,第二意见权,患者查看自己病历的权利以及对于不能自行做出决定的患者

的代理人的权利。此外,WGBO要求医疗保健提供者保留病历,但法律没有明确规定必须讨论的内容,也没有给出并发症所占的百分比。

同样,在希腊和丹麦,也没有统一的全国性文件,通常只讨论发生率超过1%的并发症。与英国一样,必须至少在手术24小时前征得同意。

在巴西和西班牙等几个国家,国家耳鼻喉科协会经常会征询法律意见,为其成员提供同意书模板。这些通常包括手术说明(适应症,技术,手术后果,潜在的并发症和术后护理)。该表格由患者和外科医生签署。

现在许多国家已经采用了WHO清单[www.WHO.int],要求双方均已获得知情同意并签署,否则手术将无法进行。但西班牙认为签署知情同意书并不够,在某些审判案件中,患者与医生之间当面接触的的证据被认为是必要的。因此强烈鼓励医生对所进行的讨论做出手写注释。大多数同意书内容都包括了未成年人/父母/监护人以及有语言问题的人的部分。对于儿童,希腊等某些国家/地区要求父母双方签字。对于语言问题的患者,同意书还需要翻译者的姓名和签名,以表明患者已理解该程序。

几位受访者评论说,自2018年5月实施欧盟的GDPR(通用数据保护条例)以来,GDPR导致同意书的复杂性增加,特别是在研究意义方面^(822,823)。

6.2.5.2. 科研项目的知情同意

继1975年赫尔辛基宣言⁽⁸²⁴⁾之后,保护自愿参加医学研究的患者的下一个重要里程碑是在1996年引入了《国际临床医学质量管理规范标准》⁽⁸²⁵⁾。关于此框架内的同意流程,该准则规定了以下条目:

“在任何有关人类的研究中,都必须充分告知每个潜在的受试者研究的目的,方法,预期的益处和潜在的危害以及可能带来的不适。应告知他或她有放弃参加该研究的自由,并且他或她有随时撤回同意书的自由。医生应获得受试者的自主给予的知情同意,最好是书面同意。”

“在获得研究项目的知情同意时,如果受试者与研究者有亲属关系或可能在胁迫下同意,医生应格外谨慎。在这种情况下,知情同意应由未参与调查研究的医生或完全独立于这种官方关系的人征得。”

“在法律上无行为能力的情况下,应根据国家法律从法定监护人那里获得知情同意。在身体或精神上无行为能力使其无法获得知情同意的情况下,或在对象为未成年人的情况下,应由监护人代替。只要未成年子女实际上能够给出意见,除必须征得未成年人的法定监护人同意外,还必须征得未成年人的同意。”

在美国的某些机构中,儿童同意书被称为“assent”,通常是从7岁以上的孩子那里获得的。

在未来的诊断和研究中,特别是在可以共享或发布大数据的遗传学和基因组学领域,数据保护是强制性的,数据保护已成为许多文献的研究主题⁽⁸²⁶⁻⁸³⁰⁾。

ICH E6 优质临床实践指南摘录 知情同意书解读

知情同意书的讨论和书面知情同意书的形式以及将提供给受试者的任何其他书面信息都应包括对以下内容的解释:

- a) 参与研究的试验。

- b) 实验目的。
- c) 试验治疗方法和每种疗法随机分配的概率。
- d) 要进行的实验操作，包括所有有创操作。
- e) 受试者的义务。
- f) 试验的哪些方面是实验性的。
- g) 对受试者，或当适用时，对胚胎、胎儿或哺乳婴儿的合理可预见的风险或不便。
- h) 合理预期的收益。当对受试者没有预期的临床益处时，应使受试者认识到这一点。
- i) 可能对受试者可用的替代治疗方法或疗程，及其重要的潜在收益和风险。
- j) 在发生与试验有关的伤害时，受试者可获得的补偿和/或治疗。
- k) 受试者的预期按比例付款*（如果有）。
- l) 受试者的参与费用（如果有）。
- m) 受试者参加试验是自愿的，受试者可以随时拒绝参加试验或退出试验，而不会受到惩罚或丧失受试者应享有的利益。
- n) 监护人、审核员、IRB/IEC **和监管机构将被授予直接访问受试者原始医疗记录的权限，不违反受试者保密性下验证临床试验程序和/或数据，通过签署书面知情同意书，在适用的法律法规等规范下，由主体或主体在法律上可接受的代表授权该访问。
- o) 可识别出受试者的记录将被保密，并且在适用法律和/或法规允许的范围内，不会公开提供。如果发布试验结果，受试者的身份将保密。
- p) 如果可获得与受试者继续参与试验的意愿相关的信息，则会及时通知受试者或受试者的法律上认可的代表。
- q) 有关试验和试验对象权利的进一步联系的人员，以及与试验相关的伤害发生时应与之联系的人员。
- r) 可预见的可能会终止受试者参与试验的情况和/或原因。
- s) 受试者参与试验的预期持续时间。
- t) 参与试验的受试者总数。

*注意：一些国家（例如西班牙）不允许向临床研究的参与者付款。

**在其他国家/地区也有类似文件，请参考相关的监管机构，例如 FDA（美国联邦药品管理局）。

6.2.6. 手术培训

与其他外科学科一样，FESS 的培训涉及使用从教材到网上资源（解剖学，病理生理学等）、讲座、查房、专科培训和实体模型⁽⁸³¹⁾等各种材料。在 FESS 术中使用视听技术，使受训者可以在屏幕上直接观摩他们的老师操作，从而弥补了在开放手术中做助手而不能进行的操作⁽⁸³²⁾。此外，教师可以在屏幕上监督受训人员的每个手术步骤，并给出有针对性的命令和说明。Sandhaus 等人提出了一种标准化的命令术语，帮助受训人员理解他们应该做什么，从而清楚地执行单个手术步骤⁽⁸³³⁾。

视听增强训练的另一个好处是使用术中导航来整合鼻内镜和 CT 解剖学知识。这在 CRSwNP 中尤为重要，在 CRSwNP 中，鼻窦解剖结构可能会因病变以及先前的手术而改变。结果表明，训练的关键是提高手术过程中的方向感和定位能力⁽⁸³⁴⁾。但对于没有经验的学员，必须考虑到过度自信和对系统的依赖以及对风险的高估⁽⁸³⁵⁾。

功能性鼻内镜鼻窦手术技术还可以通过尸体解剖来实现⁽⁸³⁶⁾。理解鼻内镜视角的鼻窦解剖结构至关重要。尽管不能在尸体中模拟血肉组织本身，但却可以提供对真实手术的最佳模拟，尤其是新鲜冷冻的尸体。可以在尸体中进行动力

器械的操作和潜在并发症的处理，并且可以通过多种方式（例如解剖前和解剖后的 CT）评估解剖情况来提高训练效果⁽⁸³⁷⁾。尸体解剖的缺点是成本高，在某些中心和国家的可获得性有限。尽管如此，全球仍开设了大量解剖课程。

除尸体解剖外，更容易获得且更便宜的替代方法是动物模型，例如绵羊或羔羊头，人工合成模型和模拟器训练解剖⁽⁸³⁸⁾。尽管绵羊鼻窦解剖结构与人体解剖结构不同，但它的相似性适合于训练外科手术技能、操纵仪器、使用内窥镜进行可视化和定向以及解剖步骤，尤其是在应用标准化训练步骤时⁽⁸³⁹⁻⁸⁴¹⁾。

除了尸体解剖外，还引入了人头和鼻窦窦道的合成模型，例如 SIMONT（鼻窦模型耳鼻喉科神经训练）。这是基于 CT 解剖学建立的硅树脂/塑料解剖模型，用来训练鼻内镜鼻窦手术⁽⁸⁴²⁾。它的优势在于可获得性和可重复性，以及对学员完成的不同任务的评估⁽⁸⁴³⁾。这些模型的缺点是不能模拟诸如黏膜等组织的触觉反馈。但是，可以将这些模型与动物标本结合起来，以模拟外科手术并发症，例如颈动脉损伤及其处理。可损伤附着在 SIMONT 模型上的被麻醉并解剖绵羊的颈动脉来模拟活动性出血⁽⁶¹⁹⁾。与尸体一样，需要考虑这些模型的生产成本。为了克服这些缺点，3D 打印可能是未来的替代方法，根据 CT 解剖学打印鼻窦系统，并利用各种材料来模拟例如骨骼和黏膜之间的差异⁽⁸⁴⁴⁾，从而在特定手术病例之前进行廉价且可重复进行的培训^(844,845)。

虚拟现实（VR）模拟器是另一种教授和学习鼻内镜鼻窦手术的工具，它不依赖尸体和模型，几乎可以无限制地访问。第一批模拟器出现在 1990 年代后期，并与头部模型结合以模拟通过鼻腔的工作，并且可以与机械臂结合到鼻内镜和用于触觉反馈的仪器上。可以在显示器上的 VR 编程环境中执行手术步骤^(846,847)。计算机技术的进步已导致更详细的图形 3D 解剖结构图的产生和各种培训计划的实现^(831,848)。此外，还可以模拟动力系统，如切割器、冲洗设备和其他可以通过脚踏板控制的工具，类似实际的手术⁽⁸⁴⁹⁾。鼻窦 VR 模拟器的示例包括 Madigan 鼻内镜鼻窦手术模拟器：ES3，鼻内镜模拟器：NES，Voxel-ManSinuSurg 和 Dextroscope^(850,851)。通过比较模拟器训练与常规材料训练⁽⁸⁵²⁾后的手术表现，或使用 VR 模拟器与教科书⁽⁸⁵³⁾训练鼻窦解剖学知识，来探究这些模拟器的有效性。尽管技术取得了进一步的发展，但 VR 模拟器仍需要进一步改进以适应实际情况或尸体条件，但仍被认为是外科手术训练中一种有用的附加工具⁽⁸⁴⁹⁾。在模拟器中，对空间定向的训练以及对工具和鼻内镜的机械操作训练比触觉反馈更为重要。迄今为止，关于这方面的验证研究的证据质量仍然很低。而且，没有研究关注与先前的 VR 训练相关的手术结局^(854,855)。

6.2.7. 围手术期用药

6.2.7.1. 介绍

可以在手术前、中或手术后给予药物治疗。总体上，第 6.1 章概述了 CRS 的药物治疗。在 6.2.1.2 中讨论了在手术前给予以改善术野的药物，在 6.2.4 中讨论了围手术期用药以及在手术期间改善术野的措施。本章讨论围手术期治疗对术后恢复期的影响。

6.2.7.2. 抗生素类

6.2.7.2.1. 数据汇总

有四项随机临床试验研究了 ESS 术后的短期抗生素治疗，包括 3 项安慰剂对照研究（表 6.2.7.1）。短期抗生素治

疗被定义为少于 30 天的抗生素治疗。迄今为止，还没有术前短期抗生素治疗的研究。除了术后第 5 天鼻塞和鼻涕症状短期缓解以及在 Albu 研究中第 5 天和第 12 天的 POSE 鼻内镜评分显著降低外⁽⁸⁵⁷⁾，相关的研究^(539,856-858)均未显示抗生素与安慰剂/对照组之间的差异。停止使用抗生素后，也未见差异。无法将试验进行 meta 分析。

Jiang⁽⁵³⁹⁾比较了 ESS 术后使用阿莫西林/克拉维酸与 ESS

术后无抗生素治疗的效果，结果表明，抗生素组 FESS 术后细菌培养率升高，但对阿莫西林/克拉维酸的治疗敏感率却没有变化。对照组未见变化。

Huvenne 等人进行了一项研究，在 10 例 CRS 术后患者的筛窦中置入多西环素缓释支架，并评估其疗效，结果显示多西环素缓释支架显著改善了 FESS 术的术后恢复质量，并降低了 MMP-9 的浓度和局部细菌定植⁽⁴⁶⁹⁾。

表 6.2.7.1. CRS 术后短期抗菌药物的应用

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Albu 2010 ⁽⁸⁵⁷⁾	DBPCT	75 CRS patients (40 CRSwNP)	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin + clavulanate 625 mg twice daily for 14 days (n=40) • Placebo twice daily for 14 days (n=35) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptom questionnaire day 5, 12, 21 and 30 • Perioperative sinus endoscopy (POSE) score at day 5, 12, 21 and 30 • Endoscopic examination at day 5 until all blood crusts resolved 	Amoxicillin + clavulanate versus placebo resulted in: <ul style="list-style-type: none"> • Significant lower scores for nasal obstruction and nasal discharge on postoperative day 5 • Significant lower POSE scores on day 5 and 12 • No statistical difference between groups in overall symptom scores or POSE scores at 21 or 30 days • Patients displaying blood crusts within 12 days post-surgery were lower in the antibiotic treated group as compared to the placebo group (p=0.02)
Schalek 2009 ⁽⁸⁵⁶⁾	DBPCT	23 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin + clavulanate, quinolone or co-trimoxazole for 3 weeks (n=13) • Placebo for 3 weeks (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 (Czech translation) at 3 and 6 months • Clinical symptom-specific scores at 3 and 6 months • Endoscopic score at 3 and 6 months 	<ul style="list-style-type: none"> • No statistically significant difference in SNOT-22 quality of life scores, average symptom score, or endoscopic scores compared to placebo at 3 and 6 months • Mean endoscopic scores after 3 months approached significance (p=0.056) • There was no statistical difference with regard to which particular antibiotic was used
Jiang 2008 ⁽⁵³⁹⁾	RCT	71 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin + clavulanate 375 mg three times daily for 3 weeks (n=31) • No treatment (n=40) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rhinosinusitis symptom scores at week 3 • Antibiotic sensitivity rate at week 3 • Culture rate at week 3 • Endoscopic scores at week 3 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in the short-term subjective or objective outcomes of CRS 3 weeks after endoscopic sinus surgery • Bacterial culture rates increased in the study group after FESS (38.7% vs. 61.3%, p=0.014) but no significant difference in antibiotic sensitivity to amoxicillin/clavulanate
Annys 2000 ⁽⁸⁵⁸⁾	DBPCT	202 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> • Cefuroxime axetil 250 mg twice daily (n=101) • Placebo twice daily all patients received nasal saline and nasal corticosteroids (n=101) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptoms • Nasal endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between the groups

DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; RCT, Randomised Controlled Trial; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; POSE, Perioperative Sinus Endoscopy score

6.2.7.2.1. 结论

在 371 例患者的 4 项（安慰剂）对照试验中，与对照组相比，术后抗生素的使用在客观或主观临床结果方面无显著差异，但这些研究可能不足以检测出益处。基于当前低下质量的证据，EPOS2020 指导小组无法为鼻内镜鼻窦手术后的术后短期抗生素使用提供建议。对于这个日常实践中非常相关的问题，需要大型 RCT 来回答。还需要进行研究以评估短期术前抗生素的效果。

围手术期糖皮质激素的使用减少了失血量，缩短了手术时间，改善了手术视野。

6.2.7.3. 围手术期糖皮质激素

围手术期评估糖皮质激素疗效的研究可分为评估术中效果的研究和评估术后阶段的研究。在第 6.2.1.2 节中讨论了评估糖皮质激素在术中使用效果的研究。

6.2.7.3.1. 围手术期糖皮质激素对 CRS 术后状态影响的数据总结

我们想了解除了在术中使用糖皮质激素的直接效果外，在手术后给予（鼻内）糖皮质激素以预防术后疾病的复发/减轻症状是否有用。

关于 10 项研究的 11 篇论文评估了围手术期开始使用糖皮质激素对术后数周内疾病征象和症状的影响（表 6.2.7.2）。

表 6.2.7.2. 术后糖皮质激素与安慰剂的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Nordin 2013 ⁽⁷⁶⁾	DBPCRCT	60 CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Perioperative FPND 400µg b.i.d. for 14 weeks (n=26) Perioperative placebo b.i.d. for 14 weeks (n=34) 	<ul style="list-style-type: none"> General quality of life, using General Well Being Schedule (0-110, 14 questions with a 6-point scale and 4 questions with an 11-point scale) at weeks 4 and 5 	At 5 weeks, both groups increased in general quality of life score to a similar extent without difference
Vento 2012 ⁽¹⁰⁵⁾	DBPCRCT	CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Postoperative triamcinolone acetate nasal aerosol 220µg/day as 2 actuations of 55µg, each for 9 months (n=30) Postoperative placebo spray for 9 months (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> Symptom score (0-3, 10 symptoms) improvement at month 3, 6, 9 Nasal polyp score (0-3) reduction at month 3, 6, 9 Polyp recurrence at 9 months Adverse events 	Postoperative Triamcinolon versus placebo resulted in: <ul style="list-style-type: none"> No difference in symptom improvement No difference in nasal polyp score reduction Reduction in polyp size/regrowth in N-ERD patients at 3 months, but not 6 and 9 months acid-intolerant patients No serious adverse events reported.
Rotenberg 2011 ⁽⁸³⁾	DBPCRCT	64 CRSwNP (N-ERD) postoperative (60 analyzed)	<ul style="list-style-type: none"> Budesonide irrigation 60ml/nostriil 500µg b.i.d. (total 1000µg) for 52 weeks (n=20) Saline irrigation 60ml/nostriil and budesonide spray 64µg/nostriil b.i.d. (total 256µg) for 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of life (SNOT-21 (0-105) at 6,12 months) Endoscopy score (LKES (0-12) at 6,12 months) CT score (LM score (0-24) at 6,12 months) Ocular events (IOP at 6,12 months) HPA axis (ACTH(normal/abnormal) at 6,12 months) 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-21, LKES, and LM score results of both intervention groups were not different from placebo group at both 6 and 12 month timepoints (significance level was defined at p<.0167) IOP and ACTH level were not changed at both 6 and 12 month timepoints

3 项研究^(76,77,83)使用不同的结局指标评估围手术期激素对术后生活质量（QOL）的影响。两项研究^(76,77)评估了术后五周的总体生活质量，发现术后应用氟替卡松丙酸酯滴鼻剂（fluticasone propionate nasal drops, FPND）对总体生活质量没有影响，尽管其中一项研究^(76,77)发现了其对精神健康总评及 SF-36 量表的 3 个领域的影响。

尽管对复发的定义不同，但有 3 项研究评估了在 9 个月内无复发的患者比例。将 3 项研究合并到 meta 分析中，观察到 9 个月无复发的患者比例（RR 1.33（CI 0.59-2.98），3 项研究共 284 例患者，p=0.49）（图 6.2.7.1）。

6 项研究评估了症状^(92,93,95,105,859)。5 项研究发现症状评分没有差异^(92,93,95,105)。1 项仅评估鼻塞和打喷嚏的研究发现打喷嚏有所不同⁽⁸⁵⁹⁾。有 2 项研究可以进行 meta 分析，与安慰剂组相比，糖皮质激素治疗组的症状没有明显减少，（MD 1.2（CI -1.1.4 -3.54）2 项研究共 201 位患者，p=0.31）（图 6.2.7.2）。

有 4 项研究评估了鼻息肉评分。有 3 项研究表明糖皮质激素治疗与安慰剂^(93,95,105)没有区别，Rowe-Jones 研究表明，与安慰剂相比，使用鼻部糖皮质激素治疗 1 年和 5 年后鼻息肉评分显著降低。这些研究不能合并为 meta 分析。

3 项研究评估了鼻内镜评分^(83,93,381)。均未发现糖皮质激素治疗与安慰剂有显著差异。两项研究可以合并为 1 个 meta 分析（Rotenberg 有两组），并且显示糖皮质激素治疗组与安慰剂组相比，6 个月内镜检查评分有降低趋势（SMD -0.51（CI -1.04 -0.03），2 项研究（1 项研究的 2 组）168 例，p=0.06）（图 6.2.7.3）。

			52 weeks (n=19) • Saline irrigation alone for 52 weeks (n=21)		
Olsson 2010 ⁽⁷⁷⁾	DBPCRCT	68 CRSwNP, postoperative	• Perioperative FPND 400µg twice daily for 10 weeks (n=30) • Perioperative placebo b.i.d. for 10 weeks (n=38)	• Health related quality of life (SF-36, 0-100, 8 health domains) at week 5 after sinus surgery	• At 5 weeks after sinus surgery no effect on total SF36 but significant improvement in the FPND group of the mental component summary and 3 domains (role physical, vitality, social functioning)
Ehnhage 2009 ⁽⁹⁵⁾	DBPCRCT	68 CRSwNP (52 evaluated) postoperative	• Perioperative FPND 400µg b.i.d. for 10 weeks (n=23) • Perioperative placebo b.i.d. for 10 weeks (n=29)	• Symptom score (3 symptoms, each score 0-3) improvement at 10, 17 weeks • Nasal Polyp score (0-3) reduction at 4, 6, 10, 17 weeks • Adverse events	• There was no difference between fluticasone dipropionate and placebo in symptom improvement and nasal polyp score reduction at 10 and 17 weeks • No difference in adverse events
Jorissen 2009 ⁽⁹³⁾	DBPCT	99 CRSwNP patients having FESS (67 evaluated)	• 2mg betamethasone daily for 7 days followed by mometasone nasal spray 200µg twice daily for six months (n=35) • Placebo daily for 7 days followed by placebo nasal spray twice daily for six months (n=32)	At 1 and 2 weeks and 1, 2, 4 and 6 months postoperatively • Total symptom score (VAS) • Nasal endoscopy score (0-14) • Endoscopic combination score (for inflammation, oede-ma, and polyps) • % subjects requiring rescue medication	At 1 and 2 weeks and 1, 2, 4 and 6 months: • No significant difference in total symptom score, nasal endoscopy or % subjects requiring rescue medication • Significant reduction in endoscopic combination score at 1,2 weeks and 1 and 2 months
Stjerne 2009 ⁽¹¹⁴⁾	DBPCRCT	162 CRSwNP postoperative	• Postoperative MFNS 200µg o.d. for 8 weeks (n=80) • Postoperative placebo for 8 weeks (n=82)	• Time to relapse for polyp recurrence at 24 weeks • Adverse events	• At 24 weeks follow-up, postoperative use of mometasone furoate, 200 µg once daily, provided a statistically significant longer time to relapse with nasal polyps than with placebo • The frequency of AEs with mometasone and placebo was comparable.
Wright 2007 ⁽³⁸¹⁾	DBPCT	26 CRSwNP patients having FESS	• Prednisone 30 mg daily for 5 days preoperative and 9 days postoperative (n=11) • Placebo daily for 5 days preoperative and 9 days postoperative (n=15)	Measured at 2,4,12 and 26 weeks: • Overall symptomatology • Separate symptoms • LK score • POSE score	Treatment with oral corticoid compared to placebo resulted in • No difference in total and/or separate symptoms • Improved LK score at 2,4, and 26 weeks • Improved POSE score at 2 weeks
Rowe-Jones 2005 ⁽⁹²⁾	DBPCT	109 CRS patients (77 CRSwNP) having FESS (72 evaluated)	• FPANS 200 mcg twice daily (n=40) • Placebo twice daily (n=32)	Yearly evaluation of: How do you feel today (VAS) • Total symptoms (VAS) • Nasal polyp score • Oedema score • Discharge score	Treatment with FPANS resulted in: • No significant differences in total symptoms at 1 and 5 years follow-up • Significant difference at 1

		after 5 years)		<ul style="list-style-type: none"> • Olfaction • Nasal volume (acoustic rhinometry) 	and 5 years in nasal endoscopy score and total nasal volume
Dijkstra 2004 ⁽¹¹¹⁾	DBPCT	162 CRS patients (55 CRSwNP) having FESS	<ul style="list-style-type: none"> • FPANS 800 mg twice daily for 1 year (n=54) • FPANS 400 mg twice daily for 1 year (n=54) • placebo twice daily for 1 year daily (n=54) 	During one year: <ul style="list-style-type: none"> • Recurrence or persistent disease 	No significant difference in the recurrence rate during one year between the groups
Gulati 2001 ⁽⁸⁵⁹⁾	DBPCRCT	• 63 CRSwNP, postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Budesonide nasal spray 400µg/day for 12 weeks (n=38) • Postoperative saline nasal sprays for 12 weeks (n=25) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of responders at 12 weeks • Symptom improvement (4 symptoms) at 12 weeks • Polyp recurrence at 12 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • At 12 weeks, greater responder of symptom improvement in the Budesonide group than placebo group was significant for rhinorrhoea and sneezing. • At 12 weeks, Budesonide treated patients had significantly lower rate of polyp recurrence

DBPCRCT, Double Blind Placebo Controlled Randomised Controlled Trial; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; N-ERD, NSAID-exacerbated respiratory disease; FESS, Functional Endoscopic Sinus Surg; FPND, Fluticasone Propionate Nasal drops; SNOT-21; LKES, Lund-Kennedy endoscopy scoring; LM, Lund-Mackay; IOP, Intraocular Pressure; ACTH, Adrenocorticotropic Hormone; HPA, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal; CT, computed tomography; VAS, Visual Analogue Scale; FPANS, Fluticasone propionate aqueous nasal spray; MFNS, Mometasone Furoate Nasal spray; POSE, Perioperative Sinus Endoscopy score; LK, Lund-Kennedy; CRS, Chronic Rhinosinusitis;

6.2.7.3.2. 结论

关于围手术期使用糖皮质激素预防/减少疾病复发的证据质量（非常）低。这些研究一般规模较小，且具有很大的异质性。

没有迹象表明围手术期使用糖皮质激素比使用安慰剂在术后生活质量、症状和鼻内镜检查结果的改善方面更有效。根据现有证据的质量，EPOS 指导小组无法就围手术期/术后（鼻）糖皮质激素的使用提供建议。

6.2.7.4. 糖皮质激素缓释支架

6.2.7.4.1. 证据总结

激素缓释支架和填充物可立刻改善鼻内镜鼻窦手术后局部给药，减少炎症复发，减少全身激素的使用。对于 CRSwNP，当鼻内镜鼻窦术中使用了激素缓释支架，还是需要全身性糖皮质激素这方面的研究还没人进行。在这一领域，仅有将局部使用糖皮质激素的器械与安慰剂进行比较的研究：在 14 个 DBPCRCT(译者注：双盲安慰剂对照随机临床实验)中，手术后将激素支架、填充物与安慰剂放入筛窦(121,122,465-468,482,860-866)进行比较(表 6.2.7.3)。有 12 个研究使用了可降解填充物，有 2 个使用不可降解的材料^(468,863)，它们都浸泡了激素，包括曲安西龙^(465-468,860,863,864)，糠酸莫米松^(122,482,866)，氢化可的松⁽⁸⁶¹⁾，布地奈德⁽⁸⁶²⁾，氟替卡松丙酸酯⁽¹²¹⁾和地塞米松⁽⁸⁶⁵⁾。在这些研究中，有 7 项研究纳入的是 CRSwNP 患者，1 项研究⁽⁸⁶⁵⁾纳入的是 CRSsNP 患者，而其他 6 项则是混合人群或未明确表型。根据所用糖皮质激素的不同，剂量也有所不同。一项研究比较了 4 种不同用药方式，2 种不同剂量，并在术后 1 星期和 2 星期将其清除⁽⁴⁸²⁾。激素释放的持续时间也有显著不同，比从浸泡在局部激素中的填充物时间较短（最长 1-2 周），

药物洗脱支架^(122,866)为 30 天。

两项研究评估了术后激素缓释支架、填充物放置对 QOL (SNOT)^(466,861)的影响。两项研究均发现，与安慰剂相比，激素治疗的患者/一侧鼻腔的 SNOT 评分无差异。

有两项研究^(466,864)没有对除了嗅觉以外的症状进行评估，在 Adriaensen⁽¹²¹⁾的研究中没有对充血、疼痛和分泌物进行评估。在 Xu 的研究中，曲安奈德治疗组和安慰剂组在用韩国版 Sniffin'Stick II (KVSS II) 测试或 TDI (阈值、区分和识别) 评估的术后结果方面无显著差异。同样，当仅评估有嗅觉丧失/下降的患者 (TDI 评分 < 27 以下) 时，两组之间没有显著差异。另一方面，Bardaranfar 发现在鼻中隔和中鼻甲之间的嗅裂中 (中鼻甲前附着处) 放置一块内含 10mg/ml 曲安奈德的无菌压缩明胶海绵，对丁醇阈值测试⁽⁸⁶⁴⁾的有显著影响。Adriaensen 报道了与第 60 天相比，患者反馈用局部激素治疗的一侧鼻塞和疼痛明显少于安慰剂一侧 (p=0.036)。其他时间点/测量指标均不显著⁽¹²¹⁾。

许多研究在各个时间点评估了鼻内镜评分 (POSE)⁽³⁸¹⁾ (图 6.2.7.4.) 和/或 Lund-Kennedy 评分⁽⁸⁶⁸⁾ (图 6.2.7.4.)，这些研究可以合并进行 meta 分析。3 周的 POSE 评分-1mnd 显示得分: SMD -1.03 (95%CI -1.83, -0.23); 138 名参与者; 8 项研究; I2 = 89%，范围从 0 到 16，较低=更好，表明接受激素缓释支架、扩张器或填充物的患者的病情好于安慰剂 (图 6.2.7.4)。3 个月的结果仍然显示出显著效果: SMD -0.63 (95%CI -1.23, -0.03); 88 名参与者; 6 项研究; I2 = 88%，(p=0.06) (图 6.2.7.5)。

3 月的 Lund-Kennedy 得分显示: SMD -0.72 (95%CI -1.36, -0.07); 98 名参与者; 7 个研究; I2 = 79%，范围从 0 到 10，较低=更好，表明接受激素缓释支架、扩张器或填充物的患者病情好于安慰剂 (图 6.2.7.6)。仅有一项非常小的研究发现 CRSwNP 患者的中鼻道放置地塞米松缓释填充物 (超说明书范围用药) 和 Sinu-FoamTM 在 ESS⁽⁸⁶⁵⁾术后早期的鼻内镜检查结果方面没有改善。

POSE 和 Lund-Kennedy 评分均存在明显的异质性, 这很可能是由于局部激素剂量的差异所致: 研究报道弱效糖皮质激素如氢化可的松⁽⁸⁶¹⁾和曲安奈德^(466,860)没有效果, 而 Zhao 的研究使用糠酸莫米松⁽⁴⁸²⁾表现出剂量相关的反应。

可以得出结论, 与安慰剂相比, 术后放置激素缓释支架、

扩张器或填塞物对 QOL 无影响, 很可能对症状无影响, 但对 POSE 和 Lund-Kennedy 评分具有显著且很可能是剂量相关的作用。尚不清楚对 POSE 和 Lund-Kennedy 评分的影响 (安慰剂组中均值的 5 分 (POSE) 或 3 分 (LK) 的 1 分左右)。

表 6.2.7.3. 激素缓释支架在 CRS 术后治疗中的应用

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Efficacy
Gyawali, 2019 ⁽⁴⁶⁸⁾	DBPCT	58 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Non-absorbable nasal pack soaked in Triamcinolone (2ml of 40mg/ml solution) to one side (removed on second postop day) • Non-absorbable nasal pack soaked in saline on the contralateral side removed on second postop day) 	<ul style="list-style-type: none"> • POSE and LK score in third postoperative week 	Significantly better results with corticosteroid pack than placebo pack for both scores
Hwang 2018 ⁽⁸⁶⁰⁾	SBPCT	22 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Calcium alginate soaked with 2mL of triamcinolone (40mg/mL) (n=22) • Calcium alginate soaked with 2mL saline (n=22) 	<ul style="list-style-type: none"> • POSE score at 1, 4 and 8 weeks post-operatively 	Significant difference in POSE score at week 8
Luong 2018 ⁽⁸⁸⁴⁾	DBPCT	80 CRS patients having frontal sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Bioabsorbable drug-eluting stents releasing 370µg of mometasone furoate over approximately 30 days unilateral frontal sinus ostium (n=79) • Stent without corticosteroid unilateral frontal sinus ostium (n=79) 	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative interventions at 30 days post-ESS (oral steroid or surgery) (independent observer) • Postoperative interventions (cortico-steroid or surgery) at 30 and 90 days post-ESS (clinical investigator) • Endoscopic evaluation of frontal sinus ostium region (inflammation, stenosis, patency) 	Implant coated with MF compared to non-coated implant <ul style="list-style-type: none"> • Significant less need for postoperative intervention at 30 days (independent observer) • Significant less need for postoperative intervention at 30 and 90 days (clinical investigator) • reduction in inflammation and restenosis and greater diameter at 30 days
Zhao 2018 ⁽⁴⁸²⁾	DBPCT	64 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • 64 sides: 2 pieces of 8cm biodegradable nasal dressing impregnated (BND) with 4mL or 8mL of mometasone furoate 0.35mg/ml taken out after 1 week or after 2 weeks • 64 contralateral cavities received an identical BND soaked in the same amount of normal saline taken out after 1 week or after 2 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • POSE and LK score at 7th or 14th postoperative days and at 1, 2 and 3 postoperative months. 	<ul style="list-style-type: none"> • The POSE and Lund-Kennedy scores showed that in the 4mL, 1-week group, no significant differences between the sides treated with MF-soaked BNDs and the normal saline-soaked control were observed at any postoperative visits. In the 4mL, 2-week group, significant differences were found at the 2-week and 1-month postoperative visits but not at the 2-month and 3-month visits. In the 8-mL, 1-week group, significant differences were found at the 1-week, 1-month, and 2-month postoperative visits but not at the 3-month visit. In the 8mL, 2-week group, significant differences were

					found at all postoperative visits.
Sow 2018 ⁽⁸⁶¹⁾	DBPCT	8 patients with CRS (CRSwNP unclear) postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Hydrocortisone-impregnated bioabsorbable dressing in one nasal cavity and normal saline-impregnated bioabsorbable dressing in the contralateral nasal cavity 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT and POSE at 1, 3 wks and 3 months post-operative 	<ul style="list-style-type: none"> No statistical significance between impregnated and saline dressing at 1 and 3 wks and 3 months postop.
Ha 2018 ⁽⁸⁶²⁾	SBPCT	12 CRS (7 CRSwNP) patients postoperative Part of 36 patients in non-blinded RCT	<ul style="list-style-type: none"> Chitosan-dextran gel with 1 mg/ 2 mL budesonide (n=5) Chitosan-dextran gel (n=7) 	<ul style="list-style-type: none"> Percentage of baseline intraoperative areas for sinus ostia at 2 weeks, 3 months, and 12 months postoperative Adhesion presence (%) and severity (0-3), mucosal oedema (0-3), granulation tissue formation (0-3), evidence of pus (0-2) and crusting (0-2) at 2 weeks, 3 months and 12 months postoperative 	<ul style="list-style-type: none"> All sinus ostia significantly larger at 2 weeks and frontal and sphenoid ostia significantly larger at 12 months. Other data not analysed
Sabarinath, 2017 ⁽⁸⁶³⁾	DBPCT	75 CRS patients postoperative	<ul style="list-style-type: none"> Non-absorbable nasal pack soaked in Triamcinolone (2ml of 40mg/ml solution) to one side (removed on second postop day) Non-absorbable nasal pack soaked in saline on the contralateral side removed on second postop day) 	<ul style="list-style-type: none"> Crusting, oedema, polypoidal change (Absent; Mild; Severe) at 1 and 2 weeks, 1 and 3 months Discharge (Absent; thin/clear; thick/purulent) at 1 and 2 weeks, 1 and 3 months 	
Adriaensen 2017 ⁽¹²¹⁾	DBPCT	30 patients with CRSwNP randomized to 2 out of 3 treatments on two sides postoperative	<ul style="list-style-type: none"> SinuBand with fluticasone propionate 160µg per side (n=20) SinuBand (without FP) per side (n=20) Standard nasal pack per side (Merocel(R)) (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> Intraocular pressure Lens opacity 24-hour urine cortisol Ethmoid inflammation (VAS) at 5/15/30/60 days % of sinuses developing polypoid changes through first 15/30/60 days Adhesion formation at 5/15/30/60 days Lund-Kennedy score at 5/15/30/60 days Postoperative pain at 5/15/30/60 days Nasal congestion at 5/15/30/60 days Nasal discharge at 5/15/30/60 days 	<ul style="list-style-type: none"> No significant change in 24-hour urine cortisol No differences in ethmoid inflammation, adhesions or LK score Significantly lower polypoid changes in sides with Sinuband FP than Sinuband without FP and Merocel at 60 days Significantly less pain and congestion at 60 days for Sinuband FP than Sinuband without FP
Smith 2016 ⁽⁸⁸⁵⁾	DBPCT	80 CRS patients having frontal sinus surgery	<ul style="list-style-type: none"> Bioabsorbable drug-eluting stents releasing 370µg of mometasone furoate over approximately 30 days unilateral frontal sinus ostium (n=79) 	<ul style="list-style-type: none"> Postoperative interventions at 30 days post-ESS (oral steroid or surgery) (independent observer) Postoperative interventions 	<ul style="list-style-type: none"> Implant coated with MF compared to non-coated implant Significant less need for postoperative intervention at 30 days (independent observer)

			<ul style="list-style-type: none"> • Stent without corticosteroid unilateral frontal sinus ostium (n=79) 	<p>(corticosteroid or surgery) at 30 and 90 days post-ESS (clinical investigator)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endoscopic evaluation of frontal sinus ostium region (inflammation, stenosis, patency) 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant less need for postoperative intervention at 30 and 90 days (clinical investigator) • Reduction in inflammation and restenosis and greater diameter at 30 days
Xu 2016 ⁽⁴⁶⁶⁾	DBPCT	80 CRSwNP postoperative (58 evaluated)	<ul style="list-style-type: none"> • 28 x two pieces of 4cm biodegradable dressing impregnated with 2ml of a 10mg/ml of triamcinolone • 32 pieces of 4cm biodegradable dressing impregnated with 2ml saline 	<ul style="list-style-type: none"> • SNOT-20 and the Sniffin' Stick test 1 and 3 months • Lund-Kennedy (L-K) and POSE score at 1, 2 and 3 months. 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in SNOT • Significant lower POSE and LK score in the triamcinolone group compared to the placebo group at 1 and 2 months
Bardaranfar 2014 ⁽⁸⁶⁴⁾	DBPCT	60 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • A sterile piece of compressed Gelfoam combined with 10 mg/mL of triamcinolone at the olfactory cleft between the nasal septum and middle turbinate, above anterior attachment. • A sterile piece of compressed Gelfoam combined with saline at the olfactory cleft between the nasal septum and middle turbinate, above anterior attachment. 	<ul style="list-style-type: none"> • Butanol threshold test 8 weeks post-operative 	<ul style="list-style-type: none"> • The triamcinolone resulted in a significant better butanol threshold test at 8 weeks than saline
Hong 2013 ⁽⁴⁶⁷⁾	DBPCT	20 CRS patients postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Triamcinolone (20 mg) impregnated bioresorbable dressing (n=10) • Saline impregnated bioresorbable dressing (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum cortisol levels at day 1, 2 and 10 • 12-hour urine cortisol level at day 10 • Osteocalcin, blood eosinophil count, and adrenal-corticotrophic hormone (ACTH) levels at day 2 and 10 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum cortisol levels significantly depressed at day 1, 2 • 12-hour urine cortisol level significantly depressed compared to placebo at day 10* • Significant difference in osteocalcin at day 2*
Rudmik 2012 ⁽⁸⁶⁵⁾	DBPCT	36 CRSsNP patients postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone Sinu-FoamTM (16mg dexamethasone) (n=18) • Sinu-FoamTM (n=18) 	<ul style="list-style-type: none"> • LK score at 1 week, 4 weeks and 3 months • Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between groups
Marple 2012 ⁽¹²²⁾	DBPCT L	105 CRS (62 CRSwNP) patients postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Bioabsorbable drug-eluting stents releasing 370µg of mometasone furoate over approximately 30 days (n=105) • Placebo stents (n=105) 	<ul style="list-style-type: none"> • Frank polyposis (yes/no) at day 30 by • Adhesion formation (0-5) at day 30 • Need of intervention (oral corticosteroids or adhesion lysis) at day 30 • All data analysed by independent panel and investigators • Ocular safety • Drug related adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant difference in Mometasone furoate group in need for intervention and frank polyposis (independent panel) • No significant differences difference in Mometasone furoate group in need of intervention and frank polyposis (clinical investigators) • Significant reduction in adhesions (clinical investigators)
Murr 2011 ⁽⁸⁶⁶⁾	DBPCT	38 CRS (31 CRSwNP)	<ul style="list-style-type: none"> • Bioabsorbable 	<ul style="list-style-type: none"> • Ethmoid sinus 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant reduction in

		patients postoperative	drug-eluting stents releasing 370µg of mometasone furoate over approximately 30 days (n=38) • Placebo stents (n=38)	inflammation (VAS) at 7, 14, 21, 30, 45 and 60 days • % of sinus with polypoid change > 1(0-5) at day 30 • % of sinus with adhesion formation (0-5) and middle turbinate lateralisation up to day 30 • Plasma mometasone fuorate(MF) and cortisol concentrations at 7, 14, 21 and 30 days (in 5 patients with bilateral Mometasone furoate releasing stent)	ethmoid inflammation in Mometasone furoate group at 21,28 and 45 days • Significant reduction in % of sinus with polypoid change at day 30 • Significant reduction in % with sinus adhesion formation up to day 30 • No differences in plasma concentrations
Coté 2010 ⁽⁴⁶⁵⁾	DBPCT	19 CRSwNP patients postoperative	• Triamcinolone (80 mg) impregnated bioresorbable dressing on one side (n=19) • Saline-impregnated bioresorbable dressing on the other side	• LK and POSE scores at postoperative days 7, 14, 28 and at 3 and 6 months • Adverse events	• Significantly better LK and POSE scores at days 7 and 14 and 3 and 6 months in triamcinolone-impregnated group

DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; SBPCT, Single Blind Placebo Controlled Trial; CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; POSE, Perioperative Sinus Endoscopy score; LK, Lund-Kennedy; MF, Mometasone Furoate; post-ESS, Post Endoscopic Sinus Surg; BND, Biodegradable Nasal Dressing; SNOT, Sino-Nasal Outcome; RCT, Randomised Controlled Trial; ACTH, Adrenocorticotropic Hormone; VAS, Visual Analogue Scale; *Significance between the groups calculated based on data given in paper

6.2.7.4.2. 激素缓释支架的安全性

最后，也有人评估了与激素缓释支架、填充物相关的安全/不良事件⁽¹²¹⁾。在此评估中，也纳入了在门诊放置的扩张器（见第 6.1.6.3 章；表 6.2.7.3）。3 项研究评估了眼部安全性^(119,121,122)，没有一项研究出现眼内压和/或晶状体混浊的临床显著改变。3 项研究评估了全身性糖皮质激素水平^(121,467,866)。Hong 发现，与安慰剂组相比，激素缓释支架组在术后第 1 天和第 2 天，血清皮质醇水平被显著抑制，第 10 天的 12 小时尿皮质醇水平显著低于安慰剂组⁽⁴⁶⁷⁾。在 Adriaensen 研究中，除 1 名患者（吸入哮喘药物）外，所有患者在基线和术后第 15 天的 24 小时尿皮质醇水平均在正常范围内，Murr 研究显示 5 个患者术后第 7、14、21 和 30 天^(121,467,866)的血清皮质醇和糠酸莫米他松浓度无异常。

局部（药物相关）不良事件（7 项研究）很少，与安慰剂组相比，激素缓释支架组的不良事件发生频率并没有增加。

6.2.7.4.3. 结论

可以得出结论，与安慰剂相比术后放置激素缓释支架、扩张器和填充物对 QOL 无影响，很可能对症状也无影响，但对 pOSE 和 Lund-Kennedy 评分具有显著且很可能的剂量相关的作用。EPOS2020 指导小组认为证据质量低，基于证据他们不能做出鼻内镜鼻窦手术后使用激素缓释支架的建议。目前，对于普通 CRSwNP 患者而言，使用相对昂贵的支架性价比似乎不高。还需要进行更大范围的研究，包括长期安全性数据来进一步评估。

6.2.7.5. 抗白三烯

半胱氨酰白三烯（CysLT）是嗜酸性粒细胞和肥大细胞

通过花生四烯酸分解合成的一类炎症介质。已知 CysLT 在鼻炎和哮喘的病理生理中起作用，在 CRSwNP 的病理生理中也可能起作用。它促进支气管收缩、粘液产生、水肿和趋化嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞。已证明在变应性鼻炎、哮喘和 CRSwNP 中 CysLTs 产生过度 and 相应受体上调（5.1.2）。

孟鲁司特与安慰剂比较的证据质量很低（请参阅第 6.1.9 章）。

唯一一项是 VanGerven 等人完成的评估术后使用孟鲁司特疗效的研究⁽¹⁴⁴⁾。他们评估了孟鲁司特作为 72 例 CRSwNP 患者术后鼻糖皮质激素（INCS）的辅助治疗的疗效，发现两个治疗组在总症状评分、鼻息肉评分和 LMK 评分方面无显著差异。他们得出结论是在术后 CRSwNP 患者的治疗中，不建议在 INCS 治疗中加用孟鲁司特。

6.2.7.6. 减充血药物

使用局部减充血剂在理论上具有通过诱导血管收缩减轻粘膜水肿的潜力⁽¹⁴⁹⁾。但是，长时间使用会导致药物性鼻炎和在减充血药停用后鼻塞症状反弹性加重⁽¹⁵⁰⁾。鼻部减充血剂本身对鼻息肉大小没有影响⁽¹⁵¹⁾。一项针对 CRSwNP 患者的小型研究表明，羟甲唑啉联合 MFNS（糠酸莫米松鼻喷剂）的疗效明显优于单独使用 MFNS，且不会引起反弹性肿胀⁽¹⁵²⁾。这与过敏性鼻炎的治疗效果一致，鼻用皮质激素与减充血剂的组合似乎也可以防止反弹性肿胀^(153,154)（参见第 6.1.10 章）。Humphreys 等人在 FESS 术后早期将局部减充血药赛洛唑啉与盐水喷雾进行了比较⁽¹⁵⁵⁾。术后第 10 天评估 VAS 症状评分，其中的鼻塞、鼻涕、疼痛、嗅觉丧失和出血量在两组之间没有差异。尽管证据质量低下，EPOS2020 指导小组仍然建议在术后不要使用鼻减充血剂。

6.2.7.7. 盐水

6.2.7.7.1. 证据总结

鼻腔盐水冲洗是 CRS 治疗的重要方面,尤其是在术后阶段。有关盐水冲洗的详细信息,请参阅第 6.1.10 章。这篇系统评价纳入了 13 项随机对照 (RCT) 研究,评估 FESS 后 1 个月鼻腔盐水冲洗对成人 CRS 的临床疗效的影响 (表 6.2.7.4.- 6.2.7.9)。这些研究在设计、持续时间和结果测量上有很大不同。3 项研究评估了用盐水冲洗和不冲洗鼻子的效果 (表 6.2.7.4)。这些研究不能合并到 meta 分析中。一项研究显示出盐水雾化对减少流涕有显著的积极作用,但在其他方面没有差异。一项研究显示出鼻腔盐水冲洗主要在轻度 CRS 患者中显示出积极影响,而在重度患者中则没有显著作用,另外一项研究显示在盐水冲洗与不冲洗之间没有任何差异^(158,175,178)。

一项针对 86 名 CRS 患者的研究将使用挤压式吸鼻器和喷鼻剂 1 个月后的患者进行比较,发现两种给药方式⁽¹⁶²⁾在 SNOT-22、鼻窦症状量表 (NSS) 或 POSE 之间没有差异。

两项小型研究评估了添加了防腐剂/粘液溶解剂/婴儿洗发水之后对疗效的影响,结果表明两组之间无差异,但据报道,婴儿洗发水组具有更多的副作用,并且有更多的患者停

止使用该溶液^(160,183) (表 6.2.7.6)。此外,已证明在健康人中会造成鼻塞和可逆的嗅觉下降⁽¹⁹⁰⁾。

5 个意大利 DBPCT (双盲,安慰剂对照实验)或单盲 (通常没有明确描述的盲法) 的术后研究评估了在盐水中添加 9mg 透明质酸钠的效果^(166-168,185,186)。有 4 项研究评估了小剂量^(167,168,185,186)的雾化作用,另一项研究用 250ml 冲洗。4 项研究雾化效果的文献均报告整体有效,评估透明质酸钠加盐水冲洗的研究总体上没有显著疗效 (表 6.2.7.7)。

总之,与盐水鼻喷剂相比,透明质酸钠可能对术后症状恢复产生积极影响。在一项研究中,术后在盐水冲洗中添加透明质酸钠未显示有效。一项研究⁽¹⁶⁹⁾评估了在盐水冲洗剂中添加蜂蜜的情况。该研究未发现了蜂蜜治疗组和安慰剂组之间的有任何差异 (译者注:原文有误) (表 6.2.7.8)。

右泛醇是泛酸的类似物,据称可促进伤口愈合⁽¹⁹⁴⁾。它已显示可改善萎缩性鼻炎⁽¹⁹⁵⁾患者的症状。两项研究评估了添加右泛醇在生理盐水^(171,187)中的效果。两项研究均显示对大多数症状和鼻内镜检查结果无影响,但对粘膜纤毛清除率的疗效优于安慰剂 (在 Foonant 研究中仅针对 CRSwNP 患者) (表 6.2.7.9)。

盐水冲洗的不良反应很少见,包括局部刺激、耳痛、流鼻血、头痛、鼻部烧灼感和流涕。已证明使用婴儿洗发水冲洗鼻腔会造成鼻塞和可逆的嗅觉减退。

表 6.2.7.4 CRS 患者术后生理盐水鼻腔冲洗与不冲洗的疗效比较

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Liang 2008 ⁽¹⁷⁵⁾	RCT, no blinding, postoperative	77 patients undergoing FESS	<ul style="list-style-type: none"> Pulsatile nasal irrigation for 3 months No treatment 	At 2 weeks and 1, 2, and 3 months postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> Symptom score Endoscopy score 	<ul style="list-style-type: none"> Significant positive effect of nasal irrigation in patients with mild CRS but not with severe CRS
Freeman 2008 ⁽¹⁵⁸⁾	Within-subject, single-blinded RCT postoperatively	22 CRS patients	<ul style="list-style-type: none"> 2ml isotonic saline via a mucosal atomisation device one side of the nose, three times per day for 6 weeks No saline other side of the nose 	At 3 wks and 3 months: <ul style="list-style-type: none"> Adhesions, discharge, polyps, crusting, oedema (0-3) at endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> Significant positive effect of saline atomisation on discharge, no other differences
Pinto 2006 ⁽¹⁷⁸⁾	Postoperative, RCT, double blinded for sprays	60 patients with histories of frequent sinusitis after FESS	<ul style="list-style-type: none"> Normal saline (NS; n = 20) four times per day, two puffs on each side, for the first 5 postoperative days. Buffered hypertonic saline (HS; n = 20) 4 times per day, 2 puffs on each side, for the first 5 postoperative days. Or no spray (n = 20) 	For 5 days: <ul style="list-style-type: none"> Symptoms (nasal obstruction/congestion, nasal discharge/postnasal drip, pain/pressure, headache, and trouble sleeping/insomnia) (0-4) Pain medication 	<ul style="list-style-type: none"> Significantly more nasal discharge in hypertonic saline group compared to the other groups No other significant differences

RCT, Randomised Controlled Trial; FESS, Functional Endoscopic Sinus Surg; CRS, Chronic Rhinosinusitis;

图 6.2.7.1. 围手术期糖皮质激素与安慰剂对 9 个月后复发影响的森林图

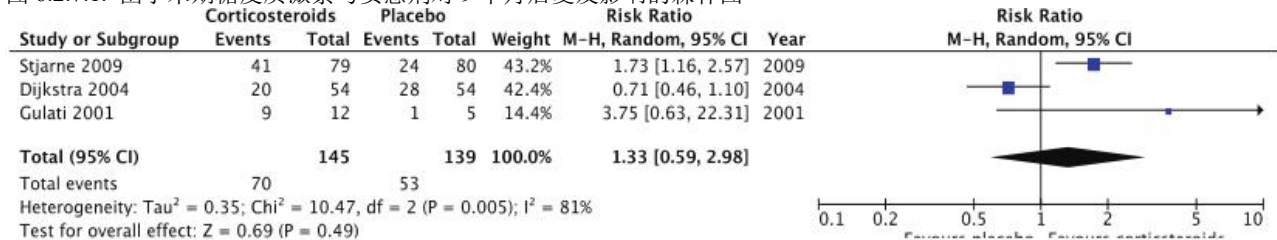


图 6.2.7.2. 围手术期糖皮质激素与安慰剂对术后 6-12 个月总症状影响的森林图

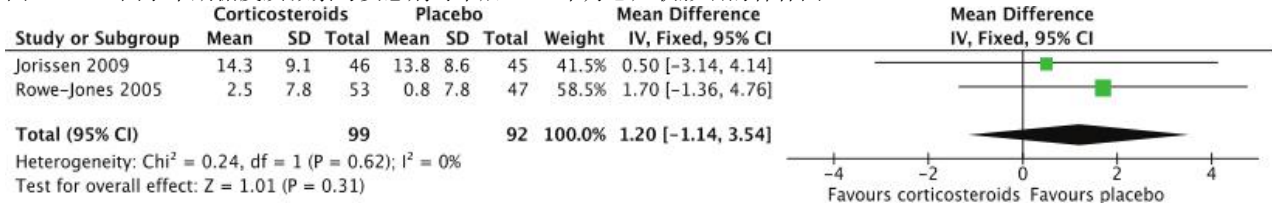


图 6.2.7.3. 围手术期糖皮质激素与安慰剂对术后 6 个月鼻内镜评分影响的森林图

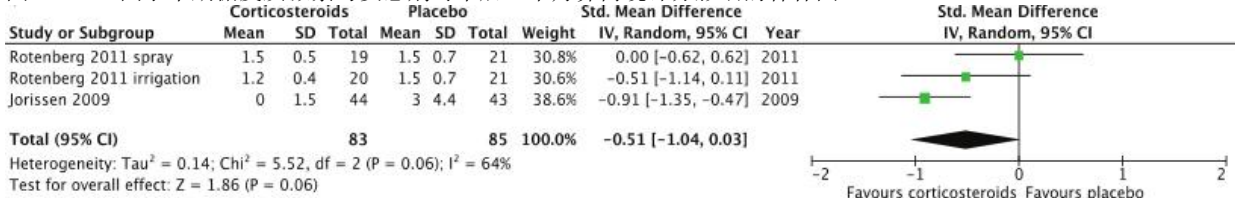


表 6.2.7.5. CRS 术后鼻腔冲洗方法

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Macdonald 2015 ⁽¹⁶²⁾	Single blind RCT postoperative	86 CRS patients (55 CRSwNP) directly postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> Saline squeeze bottle (n=43) for 1 month Saline nasal spray (n=43) for 1 month 	<ul style="list-style-type: none"> SNOT-22 POSE Nasal and sinus symptom scale (NSS) (0-15) 	<ul style="list-style-type: none"> Significant improvement in both groups for SNOT-22, POSE, NSS No difference between treatment groups

RCT, Randomised Controlled Trial; CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; POSE, Perioperative Sinus Endoscopy score; NSS, Nasal and Sinus Symptom scale;

表 6.2.7.6. CRS 患者术后使用抗菌/黏液溶解剂/婴儿洗发液进行生理盐水冲洗

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Farag 2013 ⁽¹⁶⁰⁾	Single blind RCT postoperative	40 CRS patients directly postoperative	<ul style="list-style-type: none"> 120ml Hypertonic Saline solution 3dd until 4 months postop 120ml of 1% baby shampoo solution 3dd until 4 months postop 	<ul style="list-style-type: none"> RSOM-31 SNOT-22 Olfaction with phenyl ethyl alcohol (PEA) threshold test Adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> Significant decreases in scores for both the SNOT-22 and RSOM-31 overtime for both treatments but no difference between the treatments PEA thresholds showed improvement but no difference between the treatments The baby-shampoo group reported significantly more side effects and had more patients stop the solution
Pigret 1996 ⁽¹⁸³⁾	Single-blind RCT postoperative	20 CRSwNP patients after endoscopic endonasal ethmoidectomy	<ul style="list-style-type: none"> Pressurized seawater (volume unclear) (n=10) 3dd 10ml of saline plus benzododecinium (anti-septic) plus oleosorbate (mucolytic) (n=10) 3dd 	<ul style="list-style-type: none"> Residual nasal crusts weight at 21±2 days secretions after 21±2 days Visual analogue scale for nasal obstruction, rhinorrhoea, cacostmia and facial pain 	<ul style="list-style-type: none"> No significant differences although the mean residual crust weight was higher in the pressurized seawater group (1,756±688mg) than in the antiseptic/mucolytic saline group (932±414mg)

CRS, Chronic Rhinosinusitis; RCT, Randomised Controlled Trial; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; RSOM-31, Rhinosinusitis Outcome Measure-31; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; PEA, Phenyl Ethyl Alcohol.

表 6.2.7.7. CRS 患者术后使用透明质酸钠生理盐水冲洗

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Mozzanica 2019 ⁽¹⁶⁶⁾	DBPCT	56 CRSsNP patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • 250ml saline plus 9mg sodium hyaluronate twice daily for 6 weeks (n=26) • Saline twice daily for 6 weeks (n=30) 	At 3 and 6 weeks postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • NOSE • Symptoms (VAS) • LK score 	<ul style="list-style-type: none"> • No differences in SNOT-22, NOSE, symptoms and total LK score at 6 weeks • Significantly better result of NOSE score at 3 weeks in sodium hyaluronate group • Significantly better result for headache and smell alteration at three weeks in sodium hyaluronate group • Significantly reduced scar formation (3 and 6 weeks), crusting (3 weeks) and secretion (6 weeks)
Cantone 2014 ⁽¹⁸⁵⁾	DBPCT	124 CRSwNP (122 evaluated) postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Intranasal nebulization of 9mg sodium hyaluronate (3mL) plus saline solution (2mL) twice daily for 30 days (n=62) • Intranasal nebulization of saline (5ml) twice daily for 30 days (n=60) 	At 30 days postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • SNOT-22 • Symptoms (VAS) • Endoscopic score 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline for: <ul style="list-style-type: none"> • SF36 • SNOT-22 • Total symptoms (VAS) • Endoscopic score
Casale, 2014 ⁽¹⁶⁷⁾	RCT (single blind?)	33 CRS patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulization of 3ml containing 9mg sodium hyaluronate nasal washes plus saline twice daily for 1 month (n=18) • Nebulization of 5mL saline twice daily for 1 month (n=15) 	At 2 and 4 weeks postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • CRS questionnaire • Visual analogic scale (VAS) • Nasal endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • VAS score of hyaluronate significantly lower than saline at 2 and 4 weeks • CRS score significantly lower than saline at 2 and 4 weeks • Significantly less crusts and oedema and secretions
Gelardi 2013 ⁽¹⁸⁶⁾	RCT (single blind?)	36 CRSwNP postoperative	<ul style="list-style-type: none"> • Intranasal nebulization of sodium hyaluronate 9mg in 3ml twice daily for 30 days (n=19) • Intranasal nebulization saline 5ml twice daily for 30 days (n=17) 	At 30 days postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal obstruction, burning, dryness of the mucosa (VAS) • Presence or absence of rhinorrhoea • Mucociliary clearance time • Presence of exudate at endoscopy 	Sodium hyaluronate group had compared to saline: <ul style="list-style-type: none"> • Significantly faster mucociliary clearance • Lower incidence of rhinorrhoea • Less nasal obstruction • A lower incidence of exudate on endoscopy • Better tolerability
Macchi 2013 ⁽¹⁶⁸⁾	DBPCT	46 CRSwNP patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulization of 6ml containing 9mg sodium hyaluronate nasal washes plus saline for 15 days/mo over 3 months (n=23) • Nebulization of 6mL isotonic saline for 15days/mo over 3 months (n=23) 	At 3 months postoperatively: <ul style="list-style-type: none"> • Prevalence of symptoms • Endoscopy • Cytology • Biofilm 	Significantly better result of sodium hyaluronate than saline for: <ul style="list-style-type: none"> • Nasal dyspnea (obstruction?) • Normal mucosa • Absence of secretion

CRS, Chronic Rhinosinusitis; DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; CRSsNP, Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation; VAS, Visual Analogue Scale; LK, Lund-Kennedy; RCT, Randomised Controlled Trial; SF-36, Short Form 36.

表 6.2.7.8. CRS 患者术后使用加蜂蜜的盐水冲洗

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Lee 2016 ⁽¹⁶⁹⁾	Single blind (investigator) placebo controlled trial	49 CRS patients (42 analysed) postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • 120ml saline containing 12mg of manuka honey twice daily for 30 days • 120ml saline twice daily for 30 days • All patients received culture-directed oral antibiotic, and/or oral steroids for up to 3 weeks, and/or high-volume topical steroid sinus irrigations (budesonide 0.5mg/2mL vial or 0.6mg/2mL capsule, 0.5 bottle to each nasal cavity twice daily) polyps or inflammation for 30 days • The dose of budesonide was determined when the patient filled the prescription; if insurance covered it, then the vial version at the 0.5mg/2mL dose was used, and if not covered, then the capsule version at the 0.6mg/2mL dose was used 	At 30 days: <ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22 • LK endoscopy score • Bacterial culture 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences between the groups • In the subgroup not using antibiotics manuka honey significantly reduced bacteria

CRS, Chronic Rhinosinusitis; SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22; LK, Lund-Kennedy.

表 6.2.7.9. 术后生理盐水加右旋糖醇冲洗治疗 CRS

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Tantilipikorn 2012 ⁽¹⁷¹⁾	DBPCT	50 CRS patients postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Dexpanthenol nasal spray 4 times a day for 6 weeks (n=25) • Saline nasal spray 4 times a day for 6 weeks (n=25) 	<ul style="list-style-type: none"> • % of patients with symptoms at 2, 4 and 6 wks • % of patients with endoscopic abnormalities at 2, 4 and 6 wks • Mucociliary clearance time at 6 wks 	<ul style="list-style-type: none"> • Majority of symptoms and signs did not show significant differences • Dexpanthenol nasal spray has superior efficacy compared with normal saline nasal spray on improvement of mucociliary clearance and smell at 6 wks and inferior effect on nasal discharge
Fooanant 2008 ⁽¹⁸⁷⁾	RCT	128 CRS patients (110 evaluated) postoperatively	<ul style="list-style-type: none"> • Dexpanthenol (5%) in sea water nasal spray 2 puffs per nostril, twice a day for 4 weeks • Saline nasal irrigation (volume unclear) twice a day for 4 weeks 	At 1, 2, 3, 4, 6 and 12 weeks: <ul style="list-style-type: none"> • Total nasal symptom score • Symptoms • Nasal crusts • Mucociliary clearance (only at 4 wks) 	<ul style="list-style-type: none"> • No significant differences in total nasal symptom score, nasal crusts (but at wk 2 less in saline group), mucociliary clearance (but for subgroup of CRSwNP)

DBPCT, Double Blind Placebo Controlled Trial; RCT, Randomised Controlled Trial; CRS, Chronic Rhinosinusitis; CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps.

6.2.7.7.2. 结论

FESS 术后评估鼻腔冲洗的证据质量低下。等渗盐水或林格氏乳酸鼻腔冲洗对 CRS 患者似乎有效。没有足够的数据显示大剂量使用比鼻腔喷剂更有效。在术后鼻腔盐水冲洗中

添加透明质酸钠可能有积极作用。

婴儿洗发水、蜂蜜或右泛醇的添加以及较高的温度和较高的盐浓度均未显示出其他益处。

指导小组建议在鼻腔 FESS 术后术后，使用等渗盐水或林格氏乳酸盐鼻腔冲洗液（可能还需添加透明质酸钠），并避免使用婴儿洗发水和高渗盐溶液。但是，需要更多精心设计的较大研究才能提高证据质量。

6.2.7.8. 抗真菌药

局部和全身抗真菌治疗对 CRS 患者的 QOL、疾病症状和体征改善无积极作用。

有一项研究评估了 33 例 CRSwNP 患者术后直接使用局部两性霉素 B 鼻喷雾剂与安慰剂的比较。术后 8 周，他们发现在 QOL 调查问卷 SNAQ-11、鼻内镜检查和/或 CT 扫描⁽²²⁴⁾中无差异。

EPOS2020 指导小组建议不要在 CRS 术后使用抗真菌药。

6.2.7.9. 辣椒素

辣椒素与安慰剂作用的证据质量很低(见 6.1.22)。Zheng 等人⁽²⁸²⁾进行了一次 DBPCT（双盲，安慰剂对照实验），比较了 51 名患者每周用 1 次辣椒素 (3x10⁻⁶mol, 溶于 70%乙醇) 与单独使用辣椒素溶剂 (70%乙醇) 进行比较，共 5 周，随后行鼻息肉切除术。术后第 9 个月评估患者的鼻阻力，鼻涕和鼻息肉评分。与溶解剂组相比，辣椒素组的鼻阻力明显降低 (p<0.01)，与对照组相比，鼻息肉评分更低 (0 期: 41% vs 4.5%, p<0.01)。主观流涕症状没有差异。

一项小型研究显示，与安慰剂相比，术后辣椒素治疗 5 周后，鼻阻力和鼻息肉评分显著降低。因为证据质量低下，

EPOS 指导小组得出结论认为, 辣椒素可能是 CRSwNP 患者 CRS 术后治疗的一种选择, 但需要进行更大的研究。

6.2.7.10. 结论

常用的围手术期用药, 例如(鼻)糖皮质激素和抗生素, 证据的质量很差, 这主要是由于研究不足和研究规模较小。围手术期使用糖皮质激素可减少失血量和手术时间, 并改善术野的质量。还有高质量的证据表明, 长期使用鼻用糖皮质

激素对治疗 CRS 患者有效且安全, 对鼻部症状和生活质量的改善有重要影响。鼻用皮质激素可缩小鼻息肉体积, 在鼻内镜鼻窦手术后用鼻用皮质激素可防止息肉复发。尽管缺乏术后的直接证据, 但 EPOS2020 指导小组建议术后使用鼻用糖皮质激素。基于较低的正面证据和较佳的安全性, 该建议使用等渗盐水或林格氏乳酸盐的鼻腔盐水冲洗, 并可添加透明质酸钠。考虑其在 FESS 术后使用的副作用, 不建议使用婴儿洗发水和高渗盐溶液。另外, 基于低质量的证据, 不建议围手术期使用抗生素和抗真菌药。

参考文献

1. Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121:1092-7.
2. Hopkins C, Williamson E, Morris S, et al. Antibiotic usage in chronic rhinosinusitis: analysis of national primary care electronic health records. *Rhinology*. 2019;57:420-9.
3. Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy & Rhinol*. 2017;7:135-42.
4. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1069-76.e4.
5. Legent F, Bordre P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40:8-15.
6. Amini M, Yarmohammadi M, Izadi P. A comparing study of clarithromycin XL with co-amoxiclav for treatment of chronic sinusitis: A clinical trial. *Iranian J of Clinical Infectious Diseases*. 2009;4:197-201.
7. Fan Y, Xu R, Hong H, et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol*. 2014;128:236-41.
8. Namysłowski G, Misiolek M, Małafiej E, et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. *Med Sci Monit*. 1998;4:1551-554.
9. Namysłowski G, Misiolek M, Czećior E, 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 of chemotherapy (florence, italy)* 2002;14:508-17.
10. Namysłowski G, Misiolek M, Małafiej E, Czećior E, Orecka B, Woch G. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. *Med Sci Monit*. 1998;4:551-4.
11. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993;2:497-503.
12. Jareoncharssi P, Bunnag C, Foonant 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;42:23-9.
13. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:1457-68.
14. 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;116:189-93.
15. 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.
16. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol*. 1995;109:24-6.
17. 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;182:115-24.
18. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol. Suppl (Stockh)* 1996;525:73-8.
19. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:2018-23.
20. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002;126:481-9.
21. Shen S, Lou H, Wang C, Zhang L. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10:5913-23.
22. Wolter J, Seehey S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57:212-6.
23. Equi AC, Davies JC, Painter H, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respir Med*. 2006;100:687-97.
24. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749-56.
25. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *American J Rhinol & Allergy*. 2011;25:e203-7.
26. Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Rhinology*. 2019;57:101-9.
27. Huang Z, Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2019;9:545-55.
28. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec*. 2000;62:121-7.
29. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Ketterl L, Mann WJ. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1048-55.
30. Amali A, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Ghazavi H, Hassanpoor N. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial. *Am J Rhinol.Allergy*. 2015;29:421-4.
31. Peric AV, Baletic N, Milojevic M, et al. Effects of preoperative clarithromycin administration in patients with nasal polyposis. *West Indian Med J* 2014;63:721-7.
32. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*. 2004;114:923-30.
33. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. *Rhinology*. 2010;48:305-11.
34. Jiang RS, Wu SH, Tsai CC, Li YH, Liang KL. Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *American J Rhinol & Allergy*. 2012;26:293-7.
35. Hashiba M. Clinical efficacy of long-term macrolides therapy for chronic sinusitis - Comparison between erythromycin and clarithromycin. *Practica otologica* 1997;90:717-27.
36. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med* 2017;129:715-24.

37. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther* 2014;32:19-25.
38. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22-7.
39. Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Long-Term Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Death With Outpatient Use of Clarithromycin: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2018;187:786-92.
40. Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013;346:f1235.
41. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol* 2015;182:459-65.
42. Andersen SS, Hansen ML, Norgaard ML, et al. Clarithromycin use and risk of death in patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 2010;116:89-97.
43. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, Melbye M, Svanstrom H, Hviid A. Long-Term Risk of Cardiovascular Death With Use of Clarithromycin and Roxithromycin: A Nationwide Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2018;187:777-85.
44. Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:512-21.
45. Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926.
46. Williamson E, Denaxas S, Morris S, et al. Risk of mortality and cardiovascular events following macrolide prescription in chronic rhinosinusitis patients: a cohort study using linked primary care electronic health records. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin18.237.
47. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017;40:663-77.
48. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ* 2014;349:g4930.
49. Philpott C, le Conte S, Beard D, et al. Clarithromycin and endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: study protocol for the MACRO randomised controlled trial. *Trials* 2019;20:246.
50. Woodhouse BM, Cleveland KW. Nebulized antibiotics for the treatment of refractory bacterial chronic rhinosinusitis. *Ann Pharmacother* 2011;45:798-802.
51. Biswas K, Cavubati R, Gunaratna S, et al. Comparison of Subtyping Approaches and the Underlying Drivers of Microbial Signatures for Chronic Rhinosinusitis. *mSphere* 2019;4.
52. Vaughn A, Shaver C, Clark D. Association Between Culture and Culture-Independent Microtyping in Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2019;98:94-7.
53. 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;2:359-60.
54. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinol Suppl* 1992;14:77-81.
55. 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. *Otolaryngology--Head & Neck Surg*.2001;125:265-9.
56. Videler WJM, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology*. 2008;46:92-8.
57. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald PJ. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:2148-53.
58. Shikani AH, Kourelis K, Alqudah MA, et al. Multimodality topical therapy for refractory chronic rhinosinusitis: Our experience in thirteen patients with and twelve patients without nasal polyps. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:254-8.
59. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. *Eur Ann Otorhinolaryngol. Head Neck Dis* 2015;132:119-23.
60. Workman AD, Maina IW, Brooks SG, et al. The Role of Quinine-Responsive Taste Receptor Family 2 in Airway Immune Defense and Chronic Rhinosinusitis. *Front Immunol*.2018;9:624.
61. Day N, Mainardi JL, Malinvaud D, Bonfils P. [Bacteriological study of ethmoidal specimens from patients with nasal polyposis after ethmoidal surgery]. *Ann Otolaryngol. Chir Cervicofac* 2009;126:196-202.
62. Anand V, Levine H, Friedman M, et al. Intravenous antibiotics for refractory rhinosinusitis in nonsurgical patients: Preliminary findings of a prospective study. *Am J Rhinol*.2003;17:363-8.
63. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
64. 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:50-4.
65. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope*. 2002;112:858-64.
66. Kiris M, Muderris T, Yalciner G, Bercin S, Sevil E, Gul F. Intrapoly steroid injection for nasal polyposis: randomized trial of safety and efficacy. *Laryngoscope*. 2016;1730-5.
67. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2018;8:461-70.
68. Demirel T, Orhan KS, Keleş N, Değer K. Comparison of the efficacy of nasal drop and nasal spray applications of fluticasone propionate in nasal polyps. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB [J of ear, nose, and throat]* 2008;18:1-6.
69. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol*.1998;12:183-9.
70. Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort-Æ) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1993;18:524-7.
71. Djupesland PG, Vlckova I, Hewson G. Impact of baseline nasal polyp size and previous surgery on efficacy of fluticasone delivered with a novel device: a subgroup analysis. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2010;24:291-5.
72. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology*. 2009;47:419-26.
73. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, et al. NAVIGATE II: randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*.2019;143:126-34.e5.
74. Kobayashi Y, Yasuba H, Asako M, et al. HFA-BDP Metered-Dose Inhaler Exhaled Through the Nose Improves Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Bronchial Asthma: a Blinded, Placebo-Controlled Study. *Front Immunol*.2018;9:2192.
75. Dixon AE, Castro M, Cohen RI, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*.2015;135:701-9.e5.
76. Nordin S, Olsson P, Hedén Blomqvist E, Stjärne P, Ehnhage A. Effects of FESS and additional fluticasone propionate nasal drops on psychological well-being in nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol*. 2013;133:939-43.
77. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjärne P. Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology*. 2010;48:325-30.
78. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:292-9.
79. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 1998;124:513-8.
80. Stjärne P, Blomgren K, Cayé-Thomasen P, et al. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:606-12.
81. Tait S, Kallogjeri D, Suko J, Kukuljan S, Schneider J, Piccirillo JF. Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol. Head*

- Neck Surg. 2018;144:605-12.
82. Rawal RB, Deal AM, Ebert C. S. J., et al. Post-operative budesonide irrigations for patients with polyposis: a blinded, randomized controlled trial. *Rhinology*. 2015;53:227-34.
 83. Rotenberg BW, Zhang I, Arra I, Payton KB. Postoperative care for Samter's triad patients undergoing endoscopic sinus surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2011;121:2702-5.
 84. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779-84.
 85. Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:922-9.e6.
 86. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2008;139:137-42.
 87. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunol. Allergy. Clin North Am* 2009;29:689-703.
 88. Snidvongs K, Pratt E, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2012;2:415-21.
 89. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramanian R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2013;27:221-33.
 90. Mösges R, Bachert C, Rudack C, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther* 2011;28:238-49.
 91. 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;39:75-9.
 92. 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;43:2-10.
 93. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47:280-6.
 94. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-4.
 95. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFR and olfaction in patients with nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64:762-9.
 96. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology*. 2000;38:185-90.
 97. Holmstrom M, Holmström M. Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. *Allergy*. 1999;54:21-5.
 98. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 2001;127:447-52.
 99. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64:944-50.
 100. 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;30:1460-8.
 101. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1995;20:26-30.
 102. Pentilla MA. Endoscopic findings after functional and radical sinus surgery: a prospective randomized study. *Am J Rhinol*. 1994;8:71-6.
 103. Small CB, Hern, Ez J, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1275-81.
 104. Stjärne P, Mösges R, Jorissen M, et al. A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2006;132:179-85.
 105. Vento SI, Vento K, Blomgren K, Hytönen M, Simola M, Malmberg H. Prevention of relapses of nasal polyposis with intranasal triamcinolone acetonide after polyp surgery: a prospective double-blind, placebo-controlled, randomised study with a 9-month follow-up. *Clin Otolaryngol*. 2012;37:117-23.
 106. Zhou B, He G, Liang J, et al. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2016;6:88-94.
 107. Venkatesan N, Lavigne P, Lavigne F, Hamid Q. Effects of fluticasone furoate on clinical and immunological outcomes (IL-17) for patients with nasal polyposis naive to steroid treatment. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol*. 2016;125:213-8.
 108. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2006;135:S31-80.
 109. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Annals of allergy, asthma & immunology* 1997;78:270-6.
 110. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ, et al. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1017-23.
 111. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poulblon 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;34:1395-400.
 112. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2004;42:57-62.
 113. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:946-53.
 114. Stjärne P, Olsson P, Ålenius M. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse After Endoscopic Sinus Surg. *Arch Otolaryng Head & Neck Surg*. 2009;135:296-302.
 115. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015;53:290-302.
 116. Bross-Soriano D, Arrieta-Gómez JR, Prado-Calleros H. Infections after endoscopic polypectomy using nasal steroids. *Otolaryngology--Head & Neck Surg*. 2004;130:319-22.
 117. Mostafa BE. Fluticasone propionate is associated with severe infection after endoscopic polypectomy. *Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg*. 1996;122:729-31.
 118. Kern RC, Stolovitzky JP, Silvers SL, et al. A phase 3 trial of mometasone furoate sinus implants for chronic sinusitis with recurrent nasal polyps. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2018;8:471-81.
 119. Han JK, Forwith KD, Smith TL, et al. RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2014;4:861-70.
 120. Forwith KD, Han JK, Stolovitzky JP, et al. RESOLVE: bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis after sinus surgery: 6-month outcomes from a randomized, controlled, blinded study. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2016;6:573-81.
 121. Adriaensen G, Lim KH, Fokkens WJ. Safety and efficacy of a bioabsorbable fluticasone propionate-eluting sinus dressing in postoperative management of endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2017;7:813-20.
 122. Marple BF, Smith TL, Han JK, et al. Advance II: a prospective, randomized study assessing safety and efficacy of bioabsorbable steroid-releasing sinus implants. *Otolaryngol--Head & Neck Surg*. 2012;146:1004-11.
 123. Shen K-H, Wang Y-HY-P, Hsu T-W, Hsieh L-C, Sun F-J, Wang Y-HY-P. Differential effects of postoperative oral corticosteroid on eosinophilic vs. non-eosinophilic CRSwNP subtypes. *Am J Otolaryngol*. 2019;40:22-9.
 124. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2015;125:2041-5.
 125. Dautremont JF, Mechor B, Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. *Otolaryngology--Head & Neck Surg*. 2014;150:689-95.
 126. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal

- steroids in treating nasal polyposis? *American J Rhinol & Allergy*. 2012;26:455-62.
127. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:293-302.
128. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*.2006;118:128-33.
129. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg*. 2008;12:77-81.
130. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 10.1002/14651858.CD011801.pub2:CD011801.
131. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;3:CD006897-CD.
132. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy*. 2020;10:1.
133. Lane AP, Pine HS, Pillsbury 3rd HC. Allergy, testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2001;124:9-15.
134. Park JH, Seidel DU, Bachert C, Dazert S, Kostev K. Medication use in patients with chronic rhinosinusitis in Germany - a large retrospective patient-based study. *Rhinology*. 2019;57:94-100.
135. Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Laryngol. Otol*. 2018;132:105-10.
136. 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;112:1042-6.
137. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2013;27:482-9.
138. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, et al. Polyposis nasi--improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists. *Laryngorhinotologie* 2007;86:282-6.
139. Schaper C, Noga O, Koch B, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*.2011;21:51-8.
140. Mostafa BE, Abdel Hay H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL; J for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 2005;67:148-53.
141. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngology--Head & Neck Surg*.2008;139:682-7.
142. Vuralkan E, Saka C, Akin I, et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:5-10.
143. Suri A, Gupta R, Gupta N, Kotwal S. Montelukast as an adjunct to treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis: A prospective randomized controlled trial. *JK Science* 2015;17:92-5.
144. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelus S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2018;128:1743-51.
145. Philip G, Hustad CM, Malice MP, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol*.2009;124:699-706.e8.
146. Philip G, Hustad C, Noonan G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol*.2009;124:691-6.e6.
147. Law SWY, Wong AYS, Anand S, Wong ICK, Chan EW. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. *Drug Saf* 2018;41:253-65.
148. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5.
149. Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005;43:291-5.
150. Graf P, Hallén H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol*. 1995;115:71-5.
151. Johansson L, Oberg D, Melén I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Otolaryngol*. 2006;126:288-90.
152. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis? *American J Rhinol & Allergy*.. 2016;30:195-200.
153. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*.2011;127:927-34.
154. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol.Allergy*.. 2013;27:102-8.
155. Humphreys MR, Grant D, McKean SA, Eng CY, Townend J, Evans AS. Xylometazoline hydrochloride 0.1 per cent versus physiological saline in nasal surgical aftercare: a randomised, single-blinded, comparative clinical trial. *J Laryngol. Otol*. 2009;123:85-90.
156. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope*. 2006;116:878-82.
157. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngology--Head & Neck Surg*.2007;137:815-21.
158. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, de Carpentier J. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:462-5.
159. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, et al. Dead Sea salt irrigations vs saline irrigations with nasal steroids for symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized, prospective double-blind study. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2012;2:252-7.
160. Farag AA, Deal AM, McKinney KA, et al. Single-blind randomized controlled trial of surfactant vs hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2013;3:276-80.
161. Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy*.. 2014;28:225-31.
162. Macdonald KI, Wright ED, Sowerby LJ, et al. Squeeze bottle versus saline spray after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a pilot multicentre trial. *American J Rhinol & Allergy*.. 2015;29:e13-7.
163. Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, Weber R, Riechelmann H. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. *Rhinology*. 2016;54:302-10.
164. Nimsakul S, Ruxrungtham S, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K. Does Heating up Saline for Nasal Irrigation Improve Mucociliary Function in Chronic Rhinosinusitis? *American J Rhinol & Allergy*.. 2018;32:106-11.
165. Nikakhlagh S, Abshirini H, Lotfi M, Mohammadi SM, Saki N. A comparison between the effects of nasal lavage with hypertonic, isotonic and hypotonic saline solutions for the treatment of chronic sinusitis. *J of global pharma technology* 2016;8:68-73.
166. Mozzanica F, Preti A, Gera R, et al. Double-blind, randomised controlled trial on the efficacy of saline nasal irrigation with sodium hyaluronate after endoscopic sinus surgery. *J Laryngol. Otol*. 2019;133:300-8.
167. Casale M, Sabatino L, Frari V, et al. The potential role of hyaluronan in minimizing symptoms and preventing exacerbations of chronic rhinosinusitis. *American J Rhinol & Allergy*.. 2014;28:345-8.
168. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinusal symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinusal remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:137-45.
169. Lee VS, Humphreys IM, Purcell PL, Davis GE. Manuka honey sinus irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2017 Apr;7(4):365-372.
170. Hashemian F, Baghbanian N, Majid Z, Rouini MR, Jahanshahi J, Hashemian F. The effect of thyme honey nasal spray on chronic

- rhinosinusitis: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:1429-35.
171. Tantilipikorn P, Tunsuriyawong P, Jareoncharsi P, et al. A randomized, prospective, double-blind study of the efficacy of dexpantenol nasal spray on the postoperative treatment of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Chotmaihet thangphaet [J of the Medical Association of Thailand]* 2012;95:58-63.
 172. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:537-41.
 173. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 1999;37:29-32.
 174. Yu MS, Kim BH, Kang SH, Lim DJ. Low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms: a prospective randomized placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;274:1527-33.
 175. Liang KL, Su MC, Tseng HC, Jiang RS. Impact of pulsatile nasal irrigation on the prognosis of functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;37:148-53.
 176. Ooi ML, Jothin A, Bennett C, et al. Manuka honey sinus irrigations in recalcitrant chronic rhinosinusitis: phase I randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019, 10.1002/alr.22423.
 177. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, Levenson GE. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.* 2001;125:44-8.
 178. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2006;20:191-6.
 179. Jiang RS, Liang KL, Wu SH, Su MC, Chen WK, Lu FJ. Electrolyzed acid water nasal irrigation after functional endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2014;28:176-81.
 180. Lin L, Tang X, Wei J, Dai F, Sun G. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:383-9.
 181. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *The Laryngoscope.* 2011;121:2468-72.
 182. Passali D, Fiorella R, Camaioni A, et al. Glucan solution nasal spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial. *Clin Ter* 2007;158:139-45.
 183. Pigret D, Jankowski R. Management of post-ethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. *Rhinology.* 1996;34:38-40.
 184. Culig J, Leppé M, Vceva A, Djanic D. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. *Medicinski glasnik : official publication of the medical association of zenica-doboj canton, bosnia and herzegovina* 2010;7:116-23.
 185. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, et al. Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. & Rhinol.* 2014;4:484-7.
 186. Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, Quaranta N. Assessment of biofilm by nasal cytology in different forms of rhinitis and its functional correlations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;45:25-9.
 187. Fooanant S, Chaivasate S, Roongrotwattanasiri K. Comparison on the efficacy of dexpantenol in sea water and saline in postoperative endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1558-63.
 188. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2004;114:2224-7.
 189. Salib RJ, Talpallikar S, Uppal S, Nair SB. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 2013;38:297-305.
 190. Turner JH, Wu J, Dorminy CA, Chandra RK. Safety and tolerability of surfactant nasal irrigation. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2017;7:809-12.
 191. Cantone E, Iengo M. Effect of sodium hyaluronate added to topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *American J Rhinol & Allergy.* 2016.
 192. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, 10.1002/14651858.CD005083.pu b4:Cd005083.
 193. Henatsch D, Wesseling F, Kross KW, Stokroos RJ. Honey and beehive products in otorhinolaryngology: a narrative review. *Clin Otolaryngol.* 2016;41:519-31.
 194. Mosges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, Joisten MJ. Dexpantenol: an Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays. *Adv Ther* 2017:1-9.
 195. Kehrl W, Sonnemann U. [Dexpantenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior]. *Laryngorhinootologie* 1998;77:506-12.
 196. Pique N, Gomez-Guillen MDC, Montero MP. Xyloglucan, a Plant Polymer with Barrier Protective Properties over the Mucous Membranes: An Overview. *Int J Mol Sci* 2018;19.
 197. Ottaviano G, Marioni G, Staffieri C, et al. Effects of sulfurous, salty, bromic, iodic thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study. *Am J Otolaryngol.* 2011;32:235-9.
 198. Passali D, Lauriello M, Passali GC, et al. Clinical evaluation of the efficacy of Salsomaggiore (Italy) thermal water in the treatment of rhinosinusal pathologies. *Clin Ter* 2008;159:181-8.
 199. Passali FM, Crisanti A, Passali GC, et al. Efficacy of inhalation therapy with water of Salsomaggiore (Italy) in chronic and recurrent nasosinusal inflammation treatment. *Clin Ter* 2008;159:175-80.
 200. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;5:1061-70.e3.
 201. Kowalski ML, Agache I, Baybek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74:28-39.
 202. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69:11-9.
 203. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol.Allergy. Clin North Am* 2013;33:211-22.
 204. Mortazavi N, Esmailzadeh H, Abbasnazar M, et al. Clinical and immunological efficacy of aspirin desensitization in nasal polyp patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Iranian J of Pharmaceutical Research.* 2017;16:1639-47.
 205. Esmailzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol.* 2015;160:349-57.
 206. Swierczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:883-90.
 207. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy.* 2013;68:659-65.
 208. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy.* 1991;67:588-92.
 209. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1995;20:561-3.
 210. Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysine-aspirin administration decreases polyp volume in patients with aspirin-intolerant asthma. *J Laryngol. Otol.* 2007;121:1156-60.
 211. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope.* 2005;115:1385-90.
 212. Schneider TR, Johns CB, Palumbo ML, Murphy KC, Cahill KN, Laidlaw TM. Dietary Fatty Acid Modification for the Treatment of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: A Prospective Pilot Trial. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2018;6:825-31.
 213. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
 214. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. *Am J Rhinol.* 2005;19:125-9.
 215. Hoggard M, Zoing R, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology.* 2019;57:190-9.
 216. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy.*

- 2005;60:583-601.
217. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*.2004;114:155-212.
 218. Head K, Sharp S, Chong LY, Hopkins C, Philpott C. Topical and systemic antifungal therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD012453.
 219. Hashemian F, Hashemian F, Molaali N, Rouini M, Roohi E, Torabian S. Clinical effects of topical antifungal therapy in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intranasal fluconazole. *EXCLI J* 2016;15:95-102.
 220. 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;113:1122-8.
 221. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol*.2005;115:125-31.
 222. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*.2006;118:1149-56.
 223. Liang KL, Su MC, Shiao JY, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol*. 2008;22:52-8.
 224. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, Patzko A, Mayer A, Botz L. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:847-55.
 225. Jiang RS, Hsu SH, Liang KL. Amphotericin B nasal irrigation as an adjuvant therapy after functional endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy*. 2015;29:435-40.
 226. Yousefi J, Akhavan A, Hoseini-Motlagh R, Banaei-Boroujeni S, Panahi Y, Khosravi MH. Effect of Amphotericin B on Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *Razavi International J of Medicine* 2017;5:e64550.
 227. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Efficacy of nasal irrigation with 200 mug/mL amphotericin B after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2018;8:41-8.
 228. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011;66:141-8.
 229. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *The J Allergy Clin Immunol*.2013;131:110-6.e1.
 230. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-24.
 231. MacGlashan DW, Jr., Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*.1997;158:1438-45.
 232. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*.1993;151:2623-32.
 233. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med* 2017;130:55-60.
 234. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, Del Toro-Cervera J, Demelo-Rodriguez P. Omalizumab as a Provoking Factor for Venous Thromboembolism. *Drug Target Insights* 2019;13:1177392819861987.
 235. Denburg JA, Sehmi R, Upham J. Regulation of IL-5 receptor on eosinophil progenitors in allergic inflammation: role of retinoic acid. *Int Arch Allergy. Immunol*.2001;124:246-8.
 236. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49:420-8.
 237. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol*.1997;99:837-42.
 238. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*.2017;140:1024-31.e14.
 239. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol*.2011;128:988-9.
 240. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*.2006;118:1133-41.
 241. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald J. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:397-404.
 242. Mitchell P, Leigh R. A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Saf*. 2019, 10.1080/14740338.2019.1675634:1-10.
 243. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018;56:11-21.
 244. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen JJ, Lopez MC, Ferreira-Cornwell MC, Getsy JA. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2019, 10.1111/all.14050.
 245. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312-9.
 246. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. *Int Arch Allergy. Immunol*.2016;170:122-31.
 247. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:469-79.
 248. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638-50.
 249. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
 250. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol.Pract* 2019;7:2462-5.e1.
 251. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin18.282.
 252. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2019, 10.1111/all.13984.
 253. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.Pract* 2019;7:2447-9.e2.
 254. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctions in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181:459-73.
 255. Psaltis AJ, Wormald PJ. Therapy of Sinonasal Microbiome in CRS: A Critical Approach. *Curr Allergy. Asthma Rep* 2017;17:59.
 256. Cervin AU. The Potential for Topical Probiotic Treatment of Chronic Rhinosinusitis, a Personal Perspective. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:530.
 257. Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, Singer A, Tabor M, Terrell JE. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2009;140:202-8.
 258. Martensson A, Abolhalaj M, Lindstedt M, et al. Clinical efficacy of a topical lactic acid bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Laryngoscope. investigative otolaryngology* 2017;2:410-6.
 259. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 10.1002/14651858.CD001287.pub5:CD001287.
 260. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22:1084-92.
 261. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:38-47.
 262. Hoza J, Salzman R, Starek I, Schalek P, Kellnerova R. Efficacy and safety of

- erdoesteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. *Rhinology*. 2013;51:323-7.
263. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*. 2008;186 Suppl 1:S70-3.
264. Rezaeian A, Amoushahi Khouzani S. Effect of *Nigella sativa* Nasal Spray on the Treatment of Chronic Rhinosinusitis Without a Nasal Polyp. *Allergy and Rhinology*. 2018;9.
265. Anushiravani M, Bakhshae M, Taghipour A, Mehri MR. Comparison of the therapeutic effect of the Persian Medicine Protocol with the common treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized clinical trial. *Electronic Physician [Electronic Resource]* 2018;10:7017-27.
266. Vazifehkah S, Shams-Ardekani MR, Kamalinejad M, et al. Evaluation of a novel natural drop for treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a single blind randomized trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2016;6:943-9.
267. Madani AA, Azadbakht M, Kosarian M, Rabie P, Khalilian AR. *Origanum vulgare* inhaler in the treatment of chronic rhinosinusitis, a double blind placebo controlled randomized clinical trial. *International J of biology and biotechnology* 2006;3:547-50.
268. Palm J, Steiner I, Abramov-Sommariva D, et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2017;55:142-51.
269. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierma P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:417-26.
270. Witt C, Keil T, Selim D, et al. Outcome and costs of homoeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complement Ther Med* 2005;13:79-86.
271. Liang KL, Su YC, Tsai CC, Lin JS, Jiang RS, Su MC. Postoperative care with Chinese herbal medicine or amoxicillin after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American J Rhinol & Allergy*. 2011;25:170-5.
272. Stavem K, Rössberg E, Larsson PG. Health-related quality of life in a trial of acupuncture, sham acupuncture and conventional treatment for chronic sinusitis. *BMC Res Notes* 2008;1:37-.
273. Rössberg E, Larsson PG, Birkeflet O, Soholt LE, Stavem K. Comparison of traditional Chinese acupuncture, minimal acupuncture at non-acupoints and conventional treatment for chronic sinusitis. *Complement Ther Med*. 2005;13:4-10.
274. Rössberg E, Larsson PG, Birkeflet O, Söholt LE, Stavem K. Comparison of traditional Chinese acupuncture, minimal acupuncture at non-acupoints and conventional treatment for chronic sinusitis. *Complement Ther Med*.2005;13:4-10.
275. Liu SH, Chuang WC, Lam W, Jiang Z, Cheng YC. Safety surveillance of traditional Chinese medicine: current and future. *Drug Saf*. 2015;38:117-28.
276. Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, Wong SYS, Chung VCH. Safety of Acupuncture: Overview of Systematic Reviews. *Sci Rep* 2017;7:3369.
277. Miyake MM, Nocera A, Levesque P, et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of verapamil for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*.2017;140:271-3.
278. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:767-71.
279. 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;129:656-9.
280. Passali D, Mezzedimi C, Passali GC, et al. Efficacy of inhalation form of furosemide to prevent postsurgical relapses of rhinosinusal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec*. 2000;62:307-10.
281. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol.(Madr)* 1996;24:13-8.
282. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol*. 2000;120:62-6.
283. Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, van Drunen CM, Fokkens W. Capsaicin for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, 10.1002/14651858.CD010591.pu b2:CD010591.
284. Katle EJ, Hatlebakk JG, Grimstad T, Kvaloy JT, Steinsvag SK. Gastro-oesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance - pH monitoring. *Rhinology*. 2017;55:27-33.
285. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2017;55:3-16.
286. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2017;83:356-63.
287. Anzic SA, Turkalj M, Zupan A, Labor M, Plavec D, Baudoin T. Eight weeks of omeprazole 20 mg significantly reduces both laryngopharyngeal reflux and comorbid chronic rhinosinusitis signs and symptoms: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol*. 2018;43:496-501.
288. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7:e015735.
289. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2018;27:443-50.
290. Meng Q, Li P, Li Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.161.
291. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy. Asthma Immunol*.2015;114:364-9.
292. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018;54:198-209.
293. Triantafyllou V, Workman AD, Patel NN, et al. Broncho-Vaxom (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2019;9:370-7.
294. Heintz B, Schlenker 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;27:530-4.
295. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;195:298-308.
296. Dulguerov N, Guin, N., et al. Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2017;55:106-12.
297. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
298. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*.2005;115:541-7.
299. Kemeny L, Koreck A. Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B* 2007;87:58-65.
300. Kiricsi A, Tiszlavicz L, Rázga Z, et al. Prospective, multicenter, randomized clinical study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of long term mixed ultraviolet and visible light phototherapy in eosinophil nasal polyps. *J of photochemistry and photobiology B, biology* 2017;176:118-23.
301. van Aghoven 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 filgrastim treatment. *Am J Rhinol*.2001;15:231-7.
302. Ludwig M, Enzenhofer E, Schneider S, et al. Efficacy of a carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2013;14:124.
303. Fazekas T, Eickhoff P, Pruckner N, et al. Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. *BMC Complement Altern Med* 2012;12:147.
304. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res*.. 2015;16:121.
305. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmüller R, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respir Res*.. 2010;11:108.
306. Scott JR, Krishnan R, Rotenberg BW, Sowerby LJ. The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial. *Le J d'oto-rhino-laryngologie et*

- de chirurgie cervico-faciale [J of otolaryngology - head & neck surgery] 2017;46:64.
307. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2014;28:145-50.
 308. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1431-40.
 309. Sel S, Wegmann M, Dicke T, et al. Effective prevention and therapy of experimental allergic asthma using a GATA-3-specific DNzyme. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:910-6.e5.
 310. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNzyme. *N Engl J Med* 2015;372:1987-95.
 311. Garn H, Renz H. GATA-3-specific DNzyme - A novel approach for stratified asthma therapy. *Eur J Immunol.* 2017;47:22-30.
 312. Greulich T, Hohlfeld JM, Neuser P, et al. A GATA3-specific DNzyme attenuates sputum eosinophilia in eosinophilic COPD patients: a feasibility randomized clinical trial. *Respir Res.* 2018;19:55.
 313. Fuhst R, Runge F, Buschmann J, et al. Toxicity profile of the GATA-3-specific DNzyme hgd40 after inhalation exposure. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:281-9.
 314. Legrand F, Cao Y, Wechsler JB, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:2227-37.e10.
 315. Kano G, Bochner BS, Zimmermann N. Regulation of Siglec-8-induced intracellular reactive oxygen species production and eosinophil cell death by Src family kinases. *Immunobiology* 2017;222:343-9.
 316. Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. *Pharmacol Ther* 2011;132:333-51.
 317. Baatjes AJ, Smith SG, Dua B, Watson R, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Treatment with anti-OX40L or anti-TSLP does not alter the frequency of T regulatory cells in allergic asthmatics. *Allergy.* 2015;70:1505-8.
 318. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma. *Clinical and experimental allergy : J of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2014;44:29-37.
 319. Michel O, Dinh PH, Doyen V, Corazza F. Anti-TNF inhibits the airways neutrophilic inflammation induced by inhaled endotoxin in human. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:60.
 320. Antoniu SA, Mihaltan F, Ulmeanu R. Anti-TNF-alpha therapies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1203-11.
 321. Cazzola M, Polosa R. Anti-TNF-alpha and Th1 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:43-50.
 322. Antoniu SA. Infliximab for chronic obstructive pulmonary disease: towards a more specific inflammation targeting? *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:181-4.
 323. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.
 324. Golebski K, Ros XR, Nagasawa M, et al. IL-1beta, IL-23, and TGF-beta drive plasticity of human ILC2s towards IL-17-producing ILCs in nasal inflammation. *Nat Commun.* 2019;10:2162.
 325. Nirula A, Nilsen J, Klekotka P, et al. Effect of IL-17 receptor A blockade with brodalumab in inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:ii43-ii55.
 326. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294-302.
 327. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:33-8.
 328. Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1097-103.
 329. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:797-806.
 330. Panousis C, Dhagat U, Edwards KM, et al. CSL311, a novel, potent, therapeutic monoclonal antibody for the treatment of diseases mediated by the common beta chain of the IL-3, GM-CSF and IL-5 receptors. *MAbs* 2016;8:436-53.
 331. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:38-48.
 332. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps. *PLoS One* 2016;11:e0152808.
 333. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:593-600.e12.
 334. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.
 335. Shin HW, Kim DK, Park MH, et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1476-85.e7.
 336. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. Staphylococcus aureus Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:452-63.
 337. Teufelberger AR, Nordengrun M, Braun H, et al. The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by Staphylococcus aureus-derived serine protease-like protein D. *The J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:549-59.e7.
 338. Ishinaga H, Kitano M, Toda M, et al. Interleukin-33 induces mucin gene expression and goblet cell hyperplasia in human nasal epithelial cells. *Cytokine.* 2017;90:60-5.
 339. Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immunity, inflammation and disease.* 2017;5:233-43.
 340. Mjosberg J, Bernink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012;37:649-59.
 341. Van Crombruggen K, Taveirne S, Holtappels G, Leclercq G, Bachert C. Innate lymphoid cells in the upper airways: importance of CD117 and IL-1RI expression. *Eur Respir J.* 2018;52.
 342. Krysko O, Teufelberger A, Nevel SV, Krysko DV, Bachert C. Protease/antiprotease network in allergy: The role of Staphylococcus aureus protease-like proteins. *Allergy.* 2019. <https://dx.doi.org/10.1111/all.13783>.
 343. Venkataramani S, Low S, Weigle B, et al. Design and characterization of Zweimab and Doppelmab, high affinity dual antagonistic anti-TSLP/IL13 bispecific antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;504:19-24.
 344. Bikker A, Hack CE, Lafeber FP, van Roon JA. Interleukin-7: a key mediator in T cell-driven autoimmunity, inflammation, and tissue destruction. *Curr Pharm Des* 2012;18:2347-56.
 345. Nagasawa M, Heesters BA, Kradolfer CMA, et al. KLRG1 and NKp46 discriminate subpopulations of human CD117+CRTH2+ ILCs biased toward ILC2 or ILC3. *The J of Experimental Medicine.* 2019;216:1762-76.
 346. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med.* 2006;203:1701-11.
 347. Belarif L, Mary C, Jacquemont L, et al. IL-7 receptor blockade blunts antigen-specific memory T cell responses and chronic inflammation in primates. *Nat Commun.* 2018;9:4483.
 348. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1183:13-24.
 349. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. *Immunol.Rev.* 2018;286:74-85.
 350. Ellis J, van Maurik A, Fortunato L, et al. Anti-IL-7 receptor α monoclonal antibody (GSK2618960) in healthy subjects - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:304-15.
 351. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
 352. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:1541-58.
 353. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol.* 2011;12:1055-62.
 354. Diamant Z, Aalders W, Parulekar A, Bjermer L, Hanania NA. Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25:121-7.

355. Roth-Walter F, Adcock IM, Benito-Villalvilla C, et al. Comparing biologics and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper. *Allergy*. 2019;74:432-48.
356. Ratner P, Andrews CP, Hampel FC, et al. Efficacy and safety of setipiprant in seasonal allergic rhinitis: results from Phase 2 and Phase 3 randomized, double-blind, placebo- and active-referenced studies. *Allergy*, asthma, and clinical immunology : official J of the Canadian Society of Allergy. and *Clinical Immunology* 2017;13:18-.
357. Diamant Z, Sidharta PN, Singh D, et al. Setipiprant, a selective CRTH2 antagonist, reduces allergen-induced airway responses in allergic asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1044-52.
358. Singh D, Cadden P, Hunter M, et al. Inhibition of the asthmatic allergen challenge response by the CRTH2 antagonist OC000459. *Eur Respir J*. 2013;41:46-52.
359. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:38-48.
360. Hall IP, Fowler AV, Gupta A, et al. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;32:37-44.
361. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): A phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;39:54-63.
362. Bateman ED, Guerrerros AG, Brockhaus F, et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTh2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2017;50.
363. Pettipher R, Hunter MG, Perkins CM, et al. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459. *Allergy*. 2014;69:1223-32.
364. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, et al. Prostaglandin D(2) pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1504-12.
365. Busse WW, Wenzel SE, Meltzer EO, et al. Safety and efficacy of the prostaglandin D2 receptor antagonist AMG 853 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:339-45.
366. Gonem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:699-707.
367. Xue L, Fergusson J, Salimi M, et al. Prostaglandin D2 and leukotriene E4 synergize to stimulate diverse TH2 functions and TH2 cell/neutrophil crosstalk. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1358-66.e1-11.
368. Zhang G, Zhao Y, Paramasivan S, et al. Bacteriophage effectively kills multidrug resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2018;8:406-14.
369. Drilling A, Morales S, Jardeleza C, Vreugde S, Speck P, Wormald PJ. Bacteriophage reduces biofilm of *Staphylococcus aureus* ex vivo isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Am J Rhinol. Allergy*. 2014;28:3-11.
370. Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:418.
371. Richter K, Ramezanpour M, Thomas N, Prestidge CA, Wormald PJ, Vreugde S. Mind "De GaPP": in vitro efficacy of deferiprone and gallium-protoporphyrin against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2016;6:737-43.
372. Bachert C, Holtappels G, Merabishvili M, et al. *Staphylococcus aureus* controls interleukin-5 release in upper airway inflammation. *J Proteomics* 2018;180:53-60.
373. Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. *Rhinology*. 2016;54:99-104.
374. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:736-42.
375. Dua K, Chopra H, Khurana A, Munjal M. CT scan variations in chronic sinusitis. *Indian J Radiol Imaging* 2005;15:315-20.
376. Error M, Ashby S, Orlandi RR, Alt JA. Single-Blinded Prospective Implementation of a Preoperative Imaging Checklist for Endoscopic Sinus Surg. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2018;158:177-80.
377. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
378. Grzegorzek T, Kolebacz B, Stryjewska-Makuch G, Kasperska-Zajac A, Misiolek M. The influence of selected preoperative factors on the course of endoscopic surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:69-78.
379. Gunel C, Basak HS, Bleier BS. Oral steroids and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery. *B-ENT* 2015;11:123-8.
380. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;143:573-8.
381. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007;117:1-28.
382. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:373-6.
383. Neel HB, Harner SG, Rice DH. Endoscopic Sinus Surg. *Otolaryngology-Head and Neck Surg*. 1994;111:100-10.
384. Rudmik L, Holy CE, Smith TL. Geographic variation of endoscopic sinus surgery in the united states. *The Laryngoscope*. 2015;125:1772-8.
385. Rudmik L, Bird C, Dean S, Dort JC, Schorn R, Kucec E. Geographic Variation of Endoscopic Sinus Surgery in Canada: An Alberta-Based Small Area Variation Analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2015;153:865-74.
386. Toppila-Salmi SK, Rihkanen H, Arffman M, Manderbacka K, Keskimäki I, Hytönen M. Regional differences in endoscopic sinus surgery in Finland. *BMJ Open* 2018, 10.1136/bmjopen-2018-022173.
387. Venkatraman G, Likosky DS, Zhou W, Finlayson SR, Goodman DC. Trends in endoscopic sinus surgery rates in the Medicare population. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;136:426-30.
388. Ference EH, Suh JD, Tan BK, Smith SS. How often is sinus surgery performed for chronic rhinosinusitis with versus without nasal polyps? *Am J Rhinol. Allergy*. 2018;32:34-9.
389. Dautremont JF, Rudmik L. When are we operating for chronic rhinosinusitis? A systematic review of maximal medical therapy protocols prior to endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. & Rhinology*. 2015;5:1095-103.
390. Soler ZM, Rudmik L, Hwang PH, Mace JC, Schlosser RJ, Smith TL. Patient-centered decision making in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2341-6.
391. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, DeConde AS, Schlosser RJ, Smith TL. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2015;125:1517-22.
392. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology*. 2016;54:111-6.
393. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31:390-8.
394. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngology-Head and Neck Surg*. 2007;137:555-61.
395. Rudmik L, MacE J, Smith T. Low-stage computed tomography chronic rhinosinusitis: What is the role of endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope*. 2011;121:417-21.
396. Laury AM, Chen PG, McMains KC. Randomized Controlled Trial Examining the Effects of Balloon Catheter Dilation on "Sinus Pressure" / Barometric Headaches. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2018;159:178-84.
397. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy. Rhinol*. 2016;6:557-67.
398. Beswick DM, Mace JC, Soler ZM, et al. Appropriateness criteria predict outcomes for sinus surgery and may aid in future patient selection. *Laryngoscope*. 2018;128:2448-54.
399. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011995.
400. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011996.

401. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy. and Rhinology.: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
402. Brooks SG, Trope M, Blasetti M, et al. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2018;8:668-75.
403. Lal D, Hopkins C, Divekar RD. SNOT-22-based clusters in chronic rhinosinusitis without nasal polyposis exhibit distinct endotypic and prognostic differences. Int Forum Allergy. Rhinol. 2018;8:797-805.
404. Soler ZM, Hyer JM, Rudmik L, Ramakrishnan V, Smith TL, Schlosser RJ. Cluster analysis and prediction of treatment outcomes for chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1054-62.
405. Le PT, Soler ZM, Jones R, Mattos JL, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes after Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2018;159:414-23.
406. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Rhinology. J 2015;53:10-7.
407. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;152:546-52.
408. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6:124-9.
409. Sahlstrand-Johnson P, Hopkins C, Ohlsson B, Ahlner-Elmqvist M. The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and absenteeism in patients with chronic rhinosinusitis - a multi-centre study. Rhinology. 2017;55:251-61.
410. Yip J, Hao W, Eskander A, Lee JM. Wait times for endoscopic sinus surgery influence patient-reported outcome measures in patients with chronic rhinosinusitis who fulfill appropriateness criteria. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:396-401.
411. Gosepath J, Mann WJ. Endonasal sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Otorinolaringologia 2003;53:109-21.
412. Catalano PJ. Minimally invasive sinus technique: what is it? Should we consider it? Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004;12:34-7.
413. Catalano P, Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. Am J Rhinol. 2003;17:17-22.
414. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. Laryngoscope. 1987;97:1-9.
415. Wadwongtham W, Aejumjaturapat S. Large middle meatal antrostomy vs undisturbed maxillary ostium in the endoscopic sinus surgery of nasal polyposis. Chotmaihet thangphaet [J of the Medical Association of Thailand] 2003;86:S373-8.
416. Abu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic maxillary sinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. 2004;131:542-7.
417. Kim YH, Jung G, Lee SJ, Ko BY, Jang TY. Outcomes of middle meatal antrostomy after different surgical strategies. Acta Otolaryngol. 2011;131:1002-7.
418. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, Rautiainen M, Toppila-Salmi S. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. Rhinology. 2011;49:438-44.
419. Byun JY, Lee JY. Usefulness of partial uncinectomy in patients with localized maxillary sinus pathology. Curr Opin Pulm Med. 2014;35:594-7.
420. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. Am J Rhinol. 2002;16:187-92.
421. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? J Laryngol. Otol. 1996;110:926-8.
422. Byun JY, Lee JY. Canine fossa puncture for severe maxillary disease in unilateral chronic sinusitis with nasal polyp. Laryngoscope. 2013;123:E79-E84.
423. Velasquez N, Thamboo A, Abuzeid WM, Nayak JV. Safe treatment of ethmoid sinusitis utilizing minimally invasive ethmoid punch sinusotomy in chronic rhinosinusitis without polyposis patients. Laryngoscope. 2017;127:1268-75.
424. Kuperan AB, Lieberman SM, Jourdy DN, Al-Bar MH, Goldstein BJ, Casiano RR. The effect of endoscopic olfactory cleft polyp removal on olfaction. American J Rhinol & Allergy.. 2015;29:309-13.
425. Chen FH, Deng J, Hong HY, et al. Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study. Am J Rhinol. Allergy. 2016;30:143-8.
426. Abd El-Fattah H, Nour YA, El-Daly A. Endoscopic radical antrectomy: A permanent replacement for the Caldwell-Luc operation. J Laryngol. Otol. 2008;122:268-76.
427. Jacob KJ, George S, Preethi S, Arunraj VS. A comparative study between endoscopic middle meatal antrostomy and caldwell-luc surgery in the treatment of chronic maxillary sinusitis. Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg.. 2011;63:214-9.
428. Jonnalagadda S. In reference to the article a comparative study between endoscopic middle meatal antrostomy and caldwell-luc surgery in the treatment of chronic maxillary sinusitis: by k. Joe jacob . shibu george . s. Preethi . v. S. Arunraj. Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg.. 2011;63:412.
429. Penttilä M, Rautiainen M, Puk, er J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. Acta Otolaryngol. Suppl 1997;529:173-6.
430. Woodworth BA, Parker RO, Schlosser RJ. Modified endoscopic medial maxillectomy for chronic maxillary sinusitis. Am J Rhinol. 2006;20:317-9.
431. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype- Based Retrospective Study. Laryngoscope. 2019;129:1286-92.
432. Silverman JB, Prasittivatechakool K, Busaba NY. An evidence-based review of endoscopic frontal sinus surgery. American J of Rhinology. & Allergy. 2009;23:e59-e62.
433. Abuzeid WM, Vakil M, Lin J, et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2018;8:605-13.
434. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified lothrop procedure: A Systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2009;119:132.
435. Hajbeygi M, Nadjafi A, Amali A, Saedi B, Sadrehosseini SM. Frontal Sinus Patency after Extended Frontal Sinusotomy Type III. Iran J Otorhinolaryngol. 2016;28:337-43.
436. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Long-term outcomes for the endoscopic modified Lothrop/Draf III procedure: a 10-year review. Laryngoscope. 2014;124:43-9.
437. Ye T, Hwang PH, Huang Z, et al. Frontal ostium neo-osteogenesis and patency after Draf III procedure: a computer-assisted study. Int Forum Allergy. Rhinol. 2014;4:739-44.
438. Shih LC, Patel VS, Choby GW, Nakayama T, Hwang PH. Evolution of the endoscopic modified Lothrop procedure: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2018;128:317-26.
439. Wormald PJ. Salvage frontal sinus surgery: the endoscopic modified Lothrop procedure. Laryngoscope. 2003;113:276-83.
440. Samaha M, Cosenza MJ, Metson R. Endoscopic frontal sinus drillout in 100 patients. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;129:854-8.
441. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy. Rhinol. 2015;5:691-700.
442. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010;267:1557-61.
443. Philpott CM, McKiernan DC, Javer AR. Selecting the best approach to the frontal sinus. Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011;63:79-84.
444. Philpott CM, Thamboo A, Lai L, Park J, Javer AR. Endoscopic frontal sinusotomy-preventing recurrence or a route to revision? Laryngoscope. 2010;120:1682-6.
445. Bayis U, Dursun E, Islam A, et al. Is septoplasty alone adequate for the treatment of chronic rhinosinusitis with septal deviation? Am J Rhinol. 2005;19:612-6.
446. Goel AK, Yadav SPS, Ranga R, Gulia JS, Goel R. Comparative study of septoplasty alone and with FESS in maxillary sinusitis with septal deviation. Clinical Rhinology. 2012;5:19-24.
447. Smith TL, Mace JC, Rudmik L, et al. Comparing surgeon outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017;127:14-21.
448. Li Y, Li P, Jin X. Clinical observation of functional endoscopic sinus surgery associated with radiofrequency ablation of inferior turbinate for chronic rhinosinusitis. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [J of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery] 2015;29:788-91.
449. Hudon MA, Wright ED, Fortin-Pellerin E,

- Bussieres M. Resection versus preservation of the middle turbinate in surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a randomized controlled trial. *J of otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2018;47.
450. Saafan ME, Ragab SM, Albirmawy OA, Elsharif HS. Powered versus conventional endoscopic sinus surgery instruments in management of sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:149-55.
451. Cornet ME, Reinartz SM, Georgalas C, van Spronsen E, Fokkens WJ. The microdebrider, a step forward or an expensive gadget? *Rhinology.* 2012;50:191-8.
452. Behera S, Mohindra S, Patro SK, Gupta AK. Comparison by objective parameters in patients with chronic rhinosinusitis managed medically and surgically (with and without powered instruments). *Allergy. & rhinology* 2016;7:121-6.
453. 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;17:197-202.
454. Tirelli G, Gatto A, Spinato G, Tofanelli M. Surgical treatment of nasal polyposis: a comparison between cutting forceps and microdebrider. *American J Rhinol & Allergy.* 2013;27:e202-6.
455. Mus L, Hermans R, Jorissen M. Long-term effects of cutting versus non-cutting instruments in FESS. *Rhinology.* 2012;50:56-66.
456. McGarry P, Gana B, Adamson. The effect of microdebriders on tissue for histological diagnosis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1997;22:375-6.
457. Banglawala SM, Mulligan JK, Psaltis AJ, et al. Impact of intraoperative hydrodebrider treatment on postoperative sinonasal inflammation. *American J Rhinol & Allergy.* 2014;28:438-42.
458. Cutler J, Bikhazi N, Light J, et al. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *American J Rhinol & Allergy.* 2013;27:416-22.
459. NICE. XprESS multi sinus dilation system for treating chronic sinusitis treating chronic sinusitis. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg30/resources/xpress-multi-sinus-dilation-system-for-treating-chronic-sinusitis-pdf-64371988593349>.
460. Jenks M, Willits I, Turner EE, et al. The XprESS Multi-Sinus Dilation System for the Treatment of Chronic Sinusitis: A NICE Medical Technology Guidance. *Applied Health Economics & Health Policy* 2017;15:567-82.
461. Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. A Controlled, Randomized Clinical Study on the Impact of Treatment on Antral Mucociliary Clearance: uncinectomy Versus Balloon Sinuplasty. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.* 2016;125:408-14.
462. Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. Decrease of nasal airway resistance and alleviations of symptoms after balloon sinuplasty in patients with isolated chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised clinical study. *Clin Otolaryngol.* 2016;41:673-80.
463. Bizaki AJ, Taulu R, Numminen J, Rautiainen M. Quality of life after endoscopic sinus surgery or balloon sinuplasty: a randomized clinical study. *Rhinology.* 2014;52:300-5.
464. Minni A, Dragonettp A, Sciuto A, et al. Use of balloon catheter dilation vs. traditional endoscopic sinus surgery in management of light and severe chronic rhinosinusitis of the frontal sinus: a multicenter prospective randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:285-93.
465. Côté DW, Wright ED. Triamcinolone-impregnated nasal dressing following endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 2010;120:1269-73.
466. Xu J, Park SJ, Park HS, Han R, Rha KS, Kim YM. Effects of triamcinolone-impregnated nasal dressing on subjective and objective outcomes following endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:4351-7.
467. Hong SD, Kim JH, Dhong HJ, et al. Systemic effects and safety of triamcinolone-impregnated nasal packing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *American J Rhinol & Allergy.* 2013;27:407-10.
468. Gyawali BR, Pradhan B, Thapa N. Comparison of outcomes of triamcinolone versus normal saline soaked polyvinyl alcohol pack following bilateral endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2019;57:287-92.
469. Huvenne W, Zhang N, Tijsma E, et al. Pilot study using doxycycline-releasing stents to ameliorate postoperative healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen* 2008;16:757-67.
470. Han JK, Kern RC. Topical therapies for management of chronic rhinosinusitis: steroid implants. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:S22-s6.
471. Singh A, Luong AU, Fong KJ, et al. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2018;9:131-9.
472. Han JK, Marple BF, Smith TL, et al. Effect of steroid-releasing sinus implants on postoperative medical and surgical interventions: an efficacy meta-analysis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2012;2:271-9.
473. Rizan C, Elhassan HA. Post-sinus surgery insertion of steroid-eluting bioabsorbable intranasal devices: A systematic review. *Laryngoscope.* 2016;126:86-92.
474. Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2014;151:359-66.
475. Rizzo JA, Rudmik L, Mallow PJ, Palli SR. Budget impact analysis of bioabsorbable drug-eluting sinus implants following endoscopic sinus surgery. *J Med Econ* 2016;19:829-35.
476. Douglas RG, Psaltis AJ, Rimmer J, Kuruvilla T, Cervin A, Kuang Y. Phase I clinical study to assess the safety of a novel drug delivery system providing long-term topical steroid therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:378-87.
477. Coey JG, Whittaker PJ, Williams G, Ikram UH, Page OJR. Fibrin tissue adhesive versus nasal packing in endoscopic nasal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2018;57:21-31.
478. Leunig A, Betz CS, Siedek V, Kastl KG. CMC packing in functional endoscopic sinus surgery: does it affect patient comfort? *Rhinology.* 2009;47:36-40.
479. Burduk PK, Wierzchowska M, Grzeszkowiak B, Kaźmierczak W, Wawrzyniak K. Clinical outcome and patient satisfaction using biodegradable (NasoPore) and non-biodegradable packing, a double-blind, prospective, randomized study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83:23-8.
480. Cho KS, Shin SK, Lee JH, et al. The efficacy of Cutanplast nasal packing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope.* 2013;123:564-8.
481. Piski Z, Gerlinger I, Nepp N, et al. Clinical benefits of polyurethane nasal packing in endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:1449-54.
482. Zhao KQ, Yu YQ, Yu HM. Effects of mometasone furoate-impregnated biodegradable nasal dressing on endoscopic appearance in healing process following endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Forum Allergy. & Rhinol.* 2018;8(11):1233-1241.
483. Grzeszkowiak B, Wierzchowska M, Walorek R, Seredyka-Burduk M, Wawrzyniak K, Burduk PK. Steroid vs. antibiotic impregnated absorbable nasal packing for wound healing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85:473-80.
484. Bing Z, Feng L, Wu CS, Du JT, Liu YF, Liu SX. Acellular dermal matrix contributes to epithelialization in patients with chronic sinusitis. *J Biomater Appl* 2019;885328218822636.
485. Okushi T, Yoshikawa M, Otori N, et al. Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39:31-7.
486. Park DY, Chung HJ, Sim NS, et al. Comparison of calcium alginate and carboxymethyl cellulose for nasal packing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomised, controlled single-blinded trial. *Clin Otolaryngol.* 2016;41:234-40.
487. Akbari E, Philpott CM, Ostry AJ, Clark A, Javer AR. A double-blind randomised controlled trial of gloved versus ungloved merocel middle meatal spacers for endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2012;50:306-10.
488. Hobson CE, Choby GW, Wang EW, Morton SC, Lee S. Systematic review and metaanalysis of middle meatal packing after endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2015;29:135-40.
489. Baguley CJ, Stow NW, Weitzel EK, Douglas RG. Silastic splints reduce middle meatal adhesions after endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2012;26:414-7.
490. Chan CL, Elmehyeh B, Woods C, et al. A randomized controlled trial of a middle meatal silastic stent for reducing adhesions and middle turbinate lateralization following endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol.* 2015;5:517-23.
491. Yan M, Zheng D, Li Y, Zheng Q, Chen J, Yang B. Biodegradable nasal packings for

- endoscopic sinonasal surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9.
492. Wang TC, Tai CJ, Tsou YA, Tsai LT, Li YF, Tsai MH. Absorbable and nonabsorbable packing after functional endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis of outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:1825-31.
 493. Bugten V, Nordgård S, Skogvoll E, Steinsvåg S. Effects of nonabsorbable packing in middle meatus after sinus surgery. *Laryngoscope.* 2006;116:83-8.
 494. Vlastarakos PV, Iacovou E, Fetta M, Tapis M, Nikolopoulos TP. How effective is postoperative packing in FESS patients? A critical analysis of published interventional studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:4061-71.
 495. Stern-Shavit S, Nachalon Y, Leshno M, Soudry E. Middle meatal packing in endoscopic sinus surgery-to pack or not to pack?-a decision-analysis model. *Laryngoscope.* 2017;127:1506-12.
 496. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. Position Statement: Intra-Operative Use of Computer Aided Surg. 2014. <https://www.entnet.org/content/intra-operative-use-computer-aided-surgery>.
 497. Miller RS, Steward DL, Tami TA, et al. The clinical effects of hyaluronic acid ester nasal dressing (Merogel) on intranasal wound healing after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;128:862-9.
 498. Smith TL, Stewart MG, Orlandi RR, Setzen M, Lanza DC. Indications for image-guided sinus surgery: The current evidence. *Am J Rhinol.* 2007;21:80-3.
 499. Tabae A, Hsu AK, Shrimo MG, Rickert S, Close LG. Quality of life and complications following image-guided endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2006;135:76-80.
 500. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2014;124:838-45.
 501. Masterson L, Agalato E, Pearson C. Image-guided sinus surgery: practical and financial experiences from a UK centre 2001-2009. *J Laryngol. Otol.* 2012;126:1224-30.
 502. Masterson L, Egro FM, Bewick J, et al. Quality-of-life outcomes after sinus surgery in allergic fungal rhinosinusitis versus nonfungal chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.Allergy.* 2016;30:e30-5.
 503. Fried MP, Moharir VM, Shin J, Taylor-Becker M, Morrison P. Comparison of endoscopic sinus surgery with and without image guidance. *Am J Rhinol.* 2002;16:193-7.
 504. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, et al. Image-guided surgery influences perioperative morbidity from endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2013;149:17-29.
 505. Sunkaraneni VS, Yeh D, Qian H, Javer AR. Computer or not? Use of image guidance during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis at St Paul's Hospital, Vancouver, and meta-analysis. *J Laryngol. Otol.* 2013;127:368-77.
 506. Ramakrishnan VR, Orlandi RR, Citardi MJ, Smith TL, Fried MP, Kingdom TT. The use of image-guided surgery in endoscopic sinus surgery: An evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2013;3:236-41.
 507. Javer AR, Genoway KA. Patient quality of life improvements with and without computer assistance in sinus surgery: outcomes study. *The J of Otolaryngology* 2006;35:373-9.
 508. Tabae A, Kacker A, Kassenoff TL, Anand V. Outcome of Computer-Assisted Sinus Surg: A 5-Year Study. *Am J Rhinol.* 2003;17:291-7.
 509. Farhadi M, Jalessi M, Sharifi G, et al. Use of image guidance in endoscopic endonasal surgeries: A 5-year experience. *B-ENT* 2011;7:277-82.
 510. Theodoraki MN, Ledderose GJ, Becker S, et al. Mental distress and effort to engage an image-guided navigation system in the surgical training of endoscopic sinus surgery: a prospective, randomised clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:905-13.
 511. Stelter K, Ertl-Wagner B, Luz M, et al. Evaluation of an image-guided navigation system in the training of functional endoscopic sinus surgeons. A prospective, randomised clinical study. *Rhinology.* 2011;49:8.
 512. Lapeer RJ, Jeffrey SJ, Dao JT, et al. Using a passive coordinate measurement arm for motion tracking of a rigid endoscope for augmented-reality image-guided surgery. *International J of Medical Robotics and Computer Assisted Surg.* 2014;10:65-77.
 513. Li L, Yang J, Chu Y, et al. A Novel Augmented Reality Navigation System for Endoscopic Sinus and Skull Base Surg: A Feasibility Study. *PLoS One* 2016;11:e0146996.
 514. Citardi MJ, Agbetoba A, Bigcas JL, Luong A. Augmented reality for endoscopic sinus surgery with surgical navigation: a cadaver study. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2016;6:523-8.
 515. Citardi MJ, Yao W, Luong A. Next-Generation Surgical Navigation Systems in Sinus and Skull Base Surg. *Otolaryngol. Clin North Am* 2017;50:617-32.
 516. Eichhorn KW, Bootz F. Clinical requirements and possible applications of robot assisted endoscopy in skull base and sinus surgery. *Acta Neurochir Suppl* 2011;109:237-40.
 517. Eichhorn KW, Westphal R, Last C, et al. Workspace and pivot point for robot-assisted endoscope guidance in functional endonasal sinus surgery (FESS). *Int J Med Robot* 2015;11:30-7.
 518. Eichhorn KW, Westphal R, Rilk M, et al. Robot-assisted endoscope guidance versus manual endoscope guidance in functional endonasal sinus surgery (FESS). *Acta Otolaryngol.* 2017;137:1090-5.
 519. Rilk M, Kubus D, Wahl FM, Eichhorn KW, Wagner I, Bootz F. Demonstration of a prototype for robot assisted Endoscopic Sinus Surg. *IEEE International Conference on Robotics and Automation* 2010:1090-1.
 520. Trevillot V, Garrel R, Dombre E, Poignet P, Sobral R, Crampette L. Robotic endoscopic sinus and skull base surgery: review of the literature and future prospects. *Eur Ann Otorhinolaryngol. Head Neck Dis* 2013;130:201-7.
 521. Wurm J, Bumm K, Steinhart H, et al. Entwicklung eines aktiven Robotersystems für die multimodale Chirurgie der Nasennebenhöhlen. *HNO.* 2005;53:446-54.
 522. Wurm J, Dannenmann T, Bohr C, Iro H, Bumm K. Increased safety in robotic paranasal sinus and skull base surgery with redundant navigation and automated registration. *Int J Med Robot* 2005;1:42-8.
 523. Yoon H, Oh SM, Jeong JH, et al. In Active bending endoscope robot system for navigation through sinus area. 2011 IEEE/RISJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2011.
 524. Paleri V, Fox H, Winter S. Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Cancer. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec* 2018;80:156-70.
 525. He Y, Hu Y, Zhang P, Zhao B, Qi X, Zhang J. Human-Robot Cooperative Control Based on Virtual Fixture in Robot-Assisted Endoscopic Sinus Surg. *Applied Sciences* 2019;9:1659.
 526. Zhong F, Li P, Shi J, et al. Foot-controlled Robot-Enabled EndoScope Manipulator (FREEDOM) For Sinus Surg: Design, Control and Evaluation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2019, 10.1109/tbme.2019.2939557.
 527. Levy JM, Marino MJ, McCool ED. Paranasal Sinus Balloon Catheter Dilation for Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2016;154:33-40.
 528. Kilty SJ, Lasso A, Mfuna-Endam L, Desrosiers MY. Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. *Rhinology.* 2018;56(2):155-7.
 529. Tzelnick S, Alkan U, Leshno M, Hwang P, Soudry E. Sinonasal debridement versus no debridement for the postoperative care of patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD011988.
 530. Green R, Banigo A, Hathorn I. Postoperative nasal debridement following functional endoscopic sinus surgery, a systematic review of the literature. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:2-8.
 531. Varsak YK, Yuca K, Eryilmaz MA, Arbag H. Single seventh day debridement compared to frequent debridement after endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:689-95.
 532. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2011;1:417-30.
 533. Kim ST, Sung UH, Jung JH, et al. The effect of maxillary sinus irrigation on early prognostic factors after endoscopic sinus surgery: a preliminary study. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2013;27:e158-61.
 534. Chen XZ, Feng SY, Chang LH, et al. The effects of nasal irrigation with various solutions after endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol. Otol.* 2018;132:673-9.
 535. Fandino M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2013;27:e146-e57.
 536. Huang ZZ, Chen XZ, Huang JC, et al. Budesonide nasal irrigation improved Lund-Kennedy endoscopic score of chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus

- surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:1397-403.
537. Kang TW, Chung JH, Cho SH, Lee SH, Kim KR, Jeong JH. The Effectiveness of Budesonide Nasal Irrigation After Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis With Asthma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017;10:91-6.
538. Chen X, Wang H, Shi Z, et al. Long-term outcome of budesonide middle meatus treatment for chronic rhinosinusitis patients following endoscopic sinus surgery. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [J of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery]* 2016;30:203-5, 8.
539. Jiang RS, Liang KL, Yang KY, et al. Postoperative antibiotic care after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2008;22:608-12.
540. Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Rhinology.* 2018;57:101-9.
541. Saleh AM, Torres KM, Murad MH, Erwin PJ, Driscoll CLW. Prophylactic perioperative antibiotic use in endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2012;146:533-8.
542. Lange JL, Peeden EH, Stringer SP. Are prophylactic systemic antibiotics necessary with nasal packing? A systematic review. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2017;31:240-7.
543. Wijewickrama RC, Catalano PJ, Gupta R, et al. Efficacy of targeted middle meatal antibiotics and endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2013;27:329-32.
544. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope.* 1992;102:1-18.
545. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 1995;105:387-90.
546. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2009;119:2459-65.
547. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC, et al. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:831-41.
548. Soler ZM, Jones R, Le P, et al. Sino-Nasal outcome test-22 outcomes after sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2018;128:581-92.
549. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:447-54.
550. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:593-600.
551. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Determinants of noticeable symptom improvement despite sub-MCID change in SNOT-22 score after treatment for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:508-13.
552. Chester AC, Antisdel JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2009;140:633-9.
553. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019;9:402-8.
554. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2019, 10.1002/alr.22487.
555. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clinical and Translational Allergy.* 2019;9:30.
556. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;142:55-63.
557. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2013;3:4-9.
558. Purcell PL, Beck S, Davis GE. The impact of endoscopic sinus surgery on total direct healthcare costs among patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2015;5:498-505.
559. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17:27-32.
560. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hannley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol.* 2005;19:537-43.
561. Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjärne P. A randomized prospective study comparing medical and medical-surgical treatment of nasal polyposis by CT. *Acta Otolaryngol.* 2009;129:545-9.
562. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2014;4:823-7.
563. Smith KA, Rudmik L. Impact of continued medical therapy in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2014;4:34-8.
564. Patel ZM, Thamboo A, Rudmik L, Nayak JV, Smith TL, Hwang PH. Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2017;7:119-27.
565. Kohli P, Naik AN, Farhood Z, et al. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2016;155:936-48.
566. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, Skedinger M, Stjärne P. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012;146:834-41.
567. Acquadro MA, Salman SD, Joseph MP. Analysis of pain and endoscopic sinus surgery for sinusitis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 1997;106:305-9.
568. Chester AC. Symptom outcomes following endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;17:50-8.
569. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2008;118:730-9.
570. Sukato DC, Abramowitz JM, Boruk M, Goldstein NA, Rosenfeld RM. Endoscopic Sinus Surgery Improves Sleep Quality in Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2018;158:249-56.
571. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2013;3:788-94.
572. Yeung JC, Brandt MG, Franklin JH, Doyle PC, Rotenberg BW, Kilty SJ. Preoperative concerns of patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2014;4:658-62.
573. 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;115:2199-205.
574. Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology.* 2018;56:216-26.
575. Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. A prospective investigation of predictive parameters for post-surgical recurrences in sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:655-60.
576. Lou H, Meng Y, Piao Y, Wang C, Zhang L, Bachert C. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyposis recurrence in the Chinese population. *Am J Rhinol. Allergy.* 2015;29:350-6.
577. Wu XF, Kong WF, Wang WH, et al. Enhanced recovery after surgery protocols in functional endoscopic sinus surgery for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized clinical trial. *Chin Med J* 2019;132:253-8.
578. Kemppainen TP, Tuomilehto H, Kokki H, Seppä J, Nuutinen J. Pain treatment and recovery after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2007;117:1434-8.
579. Tyler MA, Lam K, Ashoori F, et al. Analgesic Effects of Intravenous Acetaminophen vs Placebo for Endoscopic Sinus Surgery and Postoperative Pain: a Randomized Clinical Trial. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2017;143:788-94.
580. Raikundalia MD, Cheng TZ, Truong T, et al. Factors associated with opioid use after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2019;129:1751-5.
581. Lockett GD, Brant JD, Adappa ND, et al. Postoperative Opioid Use in Sinonasal Surg. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;160:402-8.
582. Szczygielski K, Rapiejko P, Wojdas A, Jadcak M, Jurkiewicz D. Comparison of dissolvable sinus dressings in functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngologia polska = the polish otolaryngology* 2007;61:852-6.
583. Raghunandhan S, Kameswaran M, Thomas JK. A prospective double-blinded

- randomized controlled study comparing the efficacy of a novel biodegradable synthetic polyurethane foam (Nasopore) vs standard polyvinyl acetate sponge (Merocel) as packing material after functional endoscopic sinus surgery: t. *Clinical rhinology* 2014;7:105-11.
584. Jurkiewicz D, Kazmierczak H, Rogowski M, et al. Evaluation of fully biodegradable nasal packings in functional endoscopic sinus surgery - a multi-centre study. *Otolaryngol. Pol* 2015;69:11-5.
585. Jurkiewicz D, Kazmierczak H, Rogowski M, et al. Evaluation of fully biodegradable nasal packings in functional endoscopic sinus surgery – a multi-centre study. *Otolaryngologia polska = the polish otolaryngology* 2015;69:11-5.
586. Shinkwin CA, Beasley N, Simo R, Rushton L, Jones NS. Evaluation of Surgicel Nu-knit, Merocel and Vasolene gauze nasal packs: a randomized trial. *Rhinology.* 1996;34:41-3.
587. Mo JH, Park YM, Chung YJ. Effect of lidocaine-soaked nasal packing on pain relief after endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy.* 2013;27:e174-e7.
588. Haytoğlu S, Kuran G, Muluk NB, Arıkan OK. Different anesthetic agents-soaked sinus packings on pain management after functional endoscopic sinus surgery: which is the most effective? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:1769-77.
589. Yılmaz S, Yildızbas S, Guclu E, Yaman H, Yalcin Sezen G. Topical levobupivacaine efficacy in pain control after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology - Head and Neck Surg.* (United States) 2013;149:777-81.
590. Kim KS, Yeo NK, Kim SS, et al. Effect of Fentanyl Nasal Packing Treatment on Patients With Acute Postoperative Pain After Nasal Operation: a Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.* 2018;127:297-305.
591. Kim DH, Kang H, Hwang SH. The Effect of Sphenopalatine Block on the Postoperative Pain of Endoscopic Sinus Surg: A Meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2018;194599818805673.
592. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. *J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;37:160-4.
593. Graham SM, Nerad JA. Orbital complications in endoscopic sinus surgery using powered instrumentation. *Laryngoscope.* 2003;113:874-8.
594. Hosemann W, Draf C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;12:Doc06.
595. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl* 2014;24:1-34.
596. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. *Rhinology.* 2005;43:210-4.
597. Benninger MS, Holy CE. Endoscopic sinus surgery provides effective relief as observed by health care use pre- and postoperatively. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2014;150:893-900.
598. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope.* 2011;121:2684-701.
599. Siedek V, Pilzweiger E, Betz C, Berghaus A, Leunig A. Complications in endonasal sinus surgery: a 5-year retrospective study of 2,596 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:141-8.
600. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope.* 2006;116:1494-9.
601. Han JK, Higgins TS. Management of orbital complications in endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;18:32-6.
602. Rene C, Rose GE, Lenthall R, Moseley I. Major orbital complications of endoscopic sinus surgery. *Br J Ophthalmol* 2001;85:598-603.
603. Huang CM, Meyer DR, Patrinely JR, et al. Medial rectus muscle injuries associated with functional endoscopic sinus surgery: characterization and management. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2003;19:25-37.
604. Bhatti MT, Schmalfluss IM, Mancuso AA. Orbital complications of functional endoscopic sinus surgery: MR and CT findings. *Clin Radiol* 2005;60:894-904.
605. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;12:CD006991.
606. Verim A, Seneldir L, Naiboğlu B, et al. Role of nasal packing in surgical outcome for chronic rhinosinusitis with polyposis. *Laryngoscope.* 2014;124:1529-35.
607. Gan EC, Alsaleh S, Manji J, Habib AR, Amanian A, Javer AR. Hemostatic effect of hot saline irrigation during functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.* 2014;4:877-84.
608. Mathew R, Srinivasa C, Sathyanarayana V, Suryanarayana S, Harsha P. Role of pterygopalatine fossa block in achieving relatively bloodless field during endoscopic sinus surgery. *Clinical Rhinology.* 2017;10:62-5.
609. Valdes CJ, Al Badaai Y, Bogado M, Samaha M. Does pterygopalatine canal injection with local anaesthetic and adrenaline decrease bleeding during functional endoscopic sinus surgery? *J Laryngol. Otol.* 2014;128:814-7.
610. Vaiman M, Sarfaty S, Shlammkovich N, Segal S, Eviatar E. Fibrin sealant: alternative to nasal packing in endonasal operations. A prospective randomized study. *Isr Med Assoc J* 2005;7:571-4.
611. Vaiman M, Eviatar E, Shlammkovich N, Segal S. Use of fibrin glue as a hemostatic in endoscopic sinus surgery. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.* 2005;114:237-41.
612. Cohen NA, Antunes MB, Morgenstern KE. Prevention and management of lacrimal duct injury. *Otolaryngol. Clin North Am* 2010;43:781-8.
613. Bucher S, Kugler A, Probst E, et al. Occurrence of occult CSF leaks during standard FESS procedures. *Rhinology.* 2018; 10.4193/Rhin17.117.
614. Sohn JH, Hong SD, Kim JH, et al. Extraocular muscle injury during endoscopic sinus surgery: a series of 10 cases at a single center. *Rhinology.* 2014;52:238-45.
615. Bleier BS, Schlosser RJ. Prevention and management of medial rectus injury. *Otolaryngol. Clin North Am* 2010;43:801-7.
616. Thacker NM, Velez FG, Demer JL, Wang MB, Rosenbaum AL. Extraocular muscle damage associated with endoscopic sinus surgery: an ophthalmology perspective. *Am J Rhinol.* 2005;19:400-5.
617. Hong JE, Goldberg AN, Cockerham KP. Botulinum toxin A therapy for medial rectus injury during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2008;22:95-7.
618. Chin OY, Ghosh R, Fang CH, Baredes S, Liu JK, Eloy JA. Internal carotid artery injury in endoscopic endonasal surgery: A systematic review. *Laryngoscope.* 2016;126:582-90.
619. Valentine R, Boase S, Jervis-Bardy J, Dones Cabral JD, Robinson S, Wormald PJ. The efficacy of hemostatic techniques in the sheep model of carotid artery injury. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2011;1:118-22.
620. Catalano PJ, Roffman EJ. Evaluation of middle meatal stenting after minimally invasive sinus techniques (MIST). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;128:875-81.
621. Manji J, Habib AR, Amanian AA, Alsaleh S, Thamboo A, Javer AR. Potential risk factors associated with the development of synechiae following functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:1175-81.
622. Berlucchi M, Castelnuovo P, Vincenzi A, Morra B, Pasquini E. Endoscopic outcomes of resorbable nasal packing after functional endoscopic sinus surgery: a multicenter prospective randomized controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:839-45.
623. Zhao X, Grewal A, Briel M, Lee JM. A systematic review of nonabsorbable, absorbable, and steroid-impregnated spacers following endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2013;3:896-904.
624. Song KJ, Lee HM, Lee EJ, Kwon JH, Jo KH, Kim KS. Anti-adhesive effect of a thermosensitive poloxamer applied after the removal of nasal packing in endoscopic sinus surgery: a randomised multicentre clinical trial. *Clin Otolaryngol.* 2013;38:225-30.
625. Chen J, Wang X, Chen L, Liu J. Influence of hyaluronan nasal dressing on clinical outcome after endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol.Allergy.* 2017;31:256-9.
626. Fong E, Garcia M, Woods CM, Ooi E. Hyaluronic acid for post sinus surgery care: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol. Otol.* 2017;131:S2-S11.
627. Zhou JC, Zhang JJ, Zhang W, Ke ZY, Zhang B. Efficacy of chitosan dressing on endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:3269-74.
628. Bolger WE, Kuhn FA, Kennedy DW. Middle turbinate stabilization after functional endoscopic sinus surgery: the controlled synechiae technique. *Laryngoscope.* 1999;109:1852-3.
629. Chen W, Wang Y, Bi Y, Chen W. Turbinate-septal suture for middle turbinate medialization: a prospective randomized trial.

- Laryngoscope. 2015;125:33-5.
630. Maharaj DD, Virk RS, Bansal S, Gupta AK. Comparison of basal lamella relaxing incision and combined conventional medialisation and controlled synechiae in functional endoscopic sinus surgery: a randomised prospective study. *J Laryngol. Otol.* 2018;132:605-10.
631. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol. Chir Cervicofac* 1999;116:85-91.
632. Moriyama H, Nakajima T, Honda Y. Studies on mucocoeles of the ethmoid and sphenoid sinuses: analysis of 47 cases. *J Laryngol. Otol.* 1992;106:23-7.
633. Obeso S, Luis Llorente J, Pablo Rodrigo J, Sánchez R, Mancebo G, Suárez C. Paranasal sinuses mucocoeles. Our experience in 72 patients. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)* 2009;60:332-9.
634. Jimenez Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucocoeles, nasal polyposis and nasalisation. *Rhinology.* 2004;42:219-24.
635. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol.* 1996;116:611-9.
636. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology. and Allergy.* 2010;24:169-74.
637. Bendouah Z, Hamad BJ, Desrosiers M, 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 Surg.* 2006;134:991-6.
638. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-56.e4.
639. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1999;109:27-9.
640. Rudmik L, Xu Y, Alt JA, et al. Evaluating Surgeon-Specific Performance for Endoscopic Sinus Surg. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;143:891-8.
641. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol.Allergy.* 2017;31:56-62.
642. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg.*(United States) 2015;152:S1-S39.
643. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK-data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ Open* 2015;5:e006680.
644. Koskinen A, Salo R, Huhtala H, et al. Factors affecting revision rate of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope. Investig Otolaryngol.* 2016;1:96-105.
645. Hunter TD, DeConde AS, Manes RP. Disease-related expenditures and revision rates in chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *J Med Econ* 2018;21:610-5.
646. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2018;8:1047-51.
647. Chen FH, Zuo KJ, Guo YB, et al. Long-term results of endoscopic sinus surgery-oriented treatment for chronic rhinosinusitis with asthma. *Laryngoscope.* 2014;124:24-8.
648. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, et al. Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. *Rhinology.* 2016;54:206-13.
649. Becker SS, de Alarcon A, Bomeli SR, Han JK, Gross CW. Risk factors for recurrent sinus surgery in cystic fibrosis: review of a decade of experience. *Am J Rhinol.*2007;21:478-82.
650. Rickert S, Banuchi VE, Germana JD, Stewart MG, April MM. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: Relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;136:988-92.
651. Adelman J, McLean C, Shaigany K, Krouse JH. The Role of Surgery in Management of Samter's Triad: A Systematic Review. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2016;155:220-37.
652. Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. *Laryngoscope.* 2018;128:31-6.
653. Wu AW, Ting JY, Platt MP, Tierney HT, Metson R. Factors affecting time to revision sinus surgery for nasal polyps: a 25-year experience. *Laryngoscope.* 2014;124:29-33.
654. Zele TV, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American J Rhinol & Allergy.* 2014;28:192-8.
655. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol.*2018;141:1543-51.
656. Pinther S, Deeb R, Peterson EL, Standring RT, Craig JR. Complications Are Rare From Middle Turbinate Resection: A Prospective Case Series. *Am J Rhinol.Allergy.* 2019, 10.1177/1945892419860299:1945892419860299.
657. Scangas GA, Remenschneider AK, Bleier BS, Holbrook EH, Gray ST, Metson RB. Does the Timing of Middle Turbinate Resection Influence Quality-of-Life Outcomes for Patients with Chronic Rhinosinusitis? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;157:874-9.
658. Prasad S, Fong E, Ooi EH. Systematic review of patient-reported outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology. & Allergy.* 2017;31:248-55.
659. Jafari A, DeConde AS. Outcomes in Medical and Surgical Treatment of Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;79:158-67.
660. Alt JA, Orlandi RR, Mace JC, Soler ZM, Smith TL. Does Delaying Endoscopic Sinus Surgery Adversely Impact Quality-of-Life Outcomes? *Laryngoscope.* 2019;129:303-11.
661. Socher JA, Mello J, Baltha BB. Tomographical Findings in Adult Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery Revision. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018;22:73-80.
662. Valdes CJ, Bogado M, Samaha M. Causes of failure in endoscopic frontal sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Rhinol.* 2014;4:502-6.
663. Huang Z, Hajjij A, Li G, Nayak JV, Zhou B, Hwang PH. Clinical predictors of neo-osteogenesis in patients with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2015;5:303-9.
664. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2007;117:2233-8.
665. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.*2004;130:975-8.
666. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Long-term outcomes of endoscopic maxillary mega-antrostomy for refractory chronic maxillary sinusitis. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2015;5:60-5.
667. Schalek P, Otruba L, Guha A. Extent of surgery in chronic rhinosinusitis: primarily focused on nasal polyposis. *Archives of Otolaryngology and Rhinology.* 2017;3:109-14.
668. Halderman AA, Stokken J, Sindwani R. The effect of middle turbinate resection on topical drug distribution into the paranasal sinuses. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2016;6:1056-61.
669. 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;127:131-40.
670. Benkhatat H, Khettab I, Sultanik P, Laccourreye O, Bonfils P. Frontal sinus revision rate after nasal polyposis surgery including frontal recess clearance and middle turbinatectomy: A long-term analysis. *Auris Nasus Larynx* 2018;45:740-6.
671. Sama A, McClelland L, Constable J. Frontal sinus mucocoeles: new algorithm for surgical management. *Rhinology.* 2014;52:267-75.
672. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Risk factors and outcomes for primary, revision, and modified Lothrop (Draf III) frontal sinus surgery. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2013;3:412-7.
673. Orgain CA, Harvey RJ. The role of frontal sinus drillouts in nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;26:34-40.
674. Bassiouni A, Wormald PJ. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope.* 2013;123:36-41.
675. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:111-7.
676. de Bonnecaze G, Chaput B, Dupret-Bories A, Vergez S, Serrano E. Functional outcome after long-term low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole in chronic rhinosinusitis with purulence: a prospective study. *J Laryngol. Otol.* 2018;132:600-4.
677. Videler WJ, van Hee K, Reimartz SM, et al. Long-term low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. *Rhinology.* 2011;50:45-55.
678. Korban ZR, Casiano RR. Standard Endoscopic Approaches in Frontal Sinus Surg: Technical Pearls and Approach

- Selection. *Otolaryngol. Clin North Am* 2016;49:989-1006.
679. Hu X, Huang YY, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. *Front Microbiol* 2018;9:1299.
680. Mahmoudi H, Bahador A, Pourhajibagher M, Alikhani MY. Antimicrobial Photodynamic Therapy: An Effective Alternative Approach to Control Bacterial Infections. *J Lasers Med Sci* 2018;9:154-60.
681. Desrosiers M, Endam LM, Lasso A, Kilty S. Evaluation of the safety of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) for refractory chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2016;71:120-.
682. Biel MA, Sievert C, Usacheva M, Teichert M, Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. *Int Forum Allergy. Rhinol.* 2011;1:329-34.
683. Desrosiers M, Endam LM, Lasso A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2016;155:145-6.
684. *Rhinology/Allergy.. Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2016;155:144-56.
685. Bachert C, Nan Z. Medical Algorithm: Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Allergy*. 2019, 10.1111/all.13823.
686. Penttilä MA, Rautiainen ME, Pukander JS, et al. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology*. 1994;32:161-5.
687. DeFreitas J, Lucente FE. The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975-1985. *The Laryngoscope*. 1988;98:1297-300.
688. Murr AH. Contemporary indications for external approaches to the paranasal sinuses. *Otolaryngol. Clin North Am* 2004;37:423-34.
689. Schneider JS, Day A, Clavenna M, Russell PT, Duncavage J. Early Practice: External Sinus Surgery and Procedures and Complications. *Otolaryngol. Clin North Am* 2015;48:839-50.
690. Eloy JA, Marchiano E, Vázquez A. Extended Endoscopic and Open Sinus Surgery for Refractory Chronic Rhinosinusitis Modified Lothrop procedure. 2017;50:165-82.
691. Musy PY, Kountakis SE. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *American J of Otolaryngology - Head & Neck Medicine & Surg.* 2004;25:418-22.
692. Konstantinidis I, Constantinidis J. Medial maxillectomy in recalcitrant sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;22:68-74.
693. Barzilai G, Greenberg E, Uri N. Indications for the Caldwell-Luc approach in the endoscopic era. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2005;132:219-20.
694. Videler WJ, van Drunen CM, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Radical surgery: effect on quality of life and pain in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;136:261-7.
695. Seiberling KA, Church CA, Tewfik M, et al. Canine fossa trephine is a beneficial procedure in patients with Samter's triad. *Rhinology*. 2012;50:104-8.
696. Forsgren K, Fukami M, Kumlien J, Penttilä M, Sterna 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;104:350-7.
697. MURRAY JP. COMPLICATIONS AFTER TREATMENT OF CHRONIC MAXILLARY SINUS DISEASE WITH CALDWELL-LUC PROCEDURE. *The Laryngoscope*. 1983;93:282???
698. Low WK. Complications of the Caldwell-Luc operation and how to avoid them. *Aust N Z J Surg.* 1995;65:582-4.
699. Robinson S, Wormald PJ. Patterns of innervation of the anterior maxilla: a cadaver study with relevance to canine fossa puncture of the maxillary sinus. *Laryngoscope*. 2005;115:1785-8.
700. Lynch RC. the Technique of a Radical Frontal Sinus Operation Which Has Given Me the Best Results. *The Laryngoscope*. 1921, 1-5.
701. Rubin J, Lund V, Salmon B. Fronto-Ethmoidectomy in the Treatment Of Mucocoeles -A Neglected Operation. *Arch Otolaryngol.* 1985;112:434-6.
702. Williams HL, Holman CB. The causes and avoidance of failure in surgery for chronic suppuration of the frontoethmo-sphenoid complex of sinuses: with a previously unreported anomaly which produces chronicity and recurrence, and the description of a surgical technique usually producing a cure of the disease. *Laryngoscope*. 1962;72:1179-227.
703. Tato JM, Sibbald DW, Bergaglio OE. Surgical Treatment of the Frontal Sinus by the external route. *The Laryngoscope*. 1954;64:504-22.
704. Hardy JM, Montgomery WW. Osteoplastic Frontal Sinusotomy. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 1976;85:523-32.
705. Weber R, Draf W, Keerl R, et al. Osteoplastic frontal sinus surgery with fat obliteration: technique and long-term results using magnetic resonance imaging in 82 operations. *The Laryngoscope*. 2000;110:1037-44.
706. Hansen FS, van der Poel NA, Freling NJM, Fokkens WJ. Mucocoele formation after frontal sinus obliteration. *Rhinology*. 2018;56:106-10.
707. Donald P. Compound frontal sinus injuries with intracranial penetration. *Laryngoscope*. 1978;88:225-32.
708. van Dijk JMC, Wagemakers M, Korsten-Meijer AGW, Kees Buitter CT, van der Laan BFAM, Mooij JJA. Cranialization of the frontal sinus—the final remedy for refractory chronic frontal sinusitis. *J Neurosurg.* 2011;116:531-5.
709. Klossek JM, Peloquin L, Friedman WH, Ferrer JC, Fontanel JP. Diffuse nasal polyposis: postoperative long-term results after endoscopic sinus surgery and frontal irrigation. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;117:355-61.
710. Seiberling K, Jardeleza C, Wormald P-J. Minitrephination of the Frontal Sinus: Indications and uses in Today's Era of Sinus Surg. *American J of Rhinology. & Allergy*. 2009;23:229-31.
711. Patel AB, Cain RB, Lal D. Contemporary applications of frontal sinus trephination: A systematic review of the literature. *The Laryngoscope*. 2015;125:2046-53.
712. Tato JM, Bergaglio OE. Cirurgia del frontal injerto de grosa. Nueva tecnica (surgery of frontal sinus. Fat grafts: new technique). *Otolaryngologica* 1949;3.
713. Ulualp SO, Carlson TK, Toohill RJ. In Osteoplastic Flap Versus Modified Endoscopic Lothrop Procedure in Patients with Frontal Sinus Disease. *J of Rhinology.*, 2000.
714. Anand VK, Hiltzik DH, Kacker A, Honrado C. Osteoplastic flap for frontal sinus obliteration in the era of image-guided endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2005;19:406-10.
715. Hahn S, Palmer JN, Purkey MT, Kennedy DW, Chiu AG. Indications for external frontal sinus procedures for inflammatory sinus disease. *American J of Rhinology. and Allergy*. 2009;23:342-7.
716. Isa AY, Mennie J, McGarry GW. The frontal osteoplastic flap: does it still have a place in rhinological surgery? *The J of Laryngology & Otology* 2011;125:162-8.
717. Lee JM, Palmer JN. Indications for the osteoplastic flap in the endoscopic era. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surg.* 2011;19:11-5.
718. Raghavan U, Jones NS. The place of Riedel's procedure in contemporary sinus surgery. *J Laryngol. Otol.* 2004;118:700-5.
719. Soonawalla ZF, Stratopoulos C, Stoneham M, Wilkinson D, Britton BJ, Friend PJ. Role of the reverse-Trendelenberg patient position in maintaining low-CVP anaesthesia during liver resections. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393:195-8.
720. Gittelman PD, Jacobs JB, Skorina J. Comparison of functional endoscopic sinus surgery under local and general anesthesia. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 1993;102:289-93.
721. Lee WC, Kapur TR, Ramsden WN. Local and regional anesthesia for functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 1997;106:767-9.
722. Jorissen M, Heulens H, Peters M, Feenstra L. Functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia: possibilities and limitations. *Acta Otorhinolaryngol. Belg* 1996;50:1-12.
723. Rontal M, Rontal E, Anon JB. An anatomic approach to local anesthesia for surgery of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol. Clin North Am* 1997;30:403-20.
724. Latorre F, Klimek L. Does cocaine still have a role in nasal surgery? *Drug Saf* 1999;20:9-13.
725. Howard DJ, Lund VJ. The midfacial degloving approach to sinonasal disease. *The J of Laryngology & Otology* 1992;106:1059-62.
726. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2005;19:514-20.
727. Danielsen A. Functional endoscopic sinus surgery on a day case out-patient basis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1992;17:473-7.
728. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. *Endoscopy* 1986;18:213-8.
729. Sarmiento Junior KM, Tomita S, Kós AO. Topical use of adrenaline in different concentrations for endoscopic sinus surgery. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:280-9.
730. Hwang SH, Kim SW, Kim SW, Kim BG, Cho JH, Kang JM. Greater palatine canal

- injections reduce operative bleeding during endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:3-10.
731. Wormald PJ, Athanasiadis T, Rees G, Robinson S. An evaluation of effect of pterygopalatine fossa injection with local anesthetic and adrenalin in the control of nasal bleeding during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.*2005;19:288-92.
732. Mathew R, Srinivasa C, Sathyanarayana V, Suryanarayana S, Harsha P. Role of pterygopalatine fossa block in achieving relatively bloodless field during endoscopic sinus surgery. *Clinical Rhinology: An International J* 2015;125:1010-4.
733. Shankar MN, Selvan VS, Sreedharan N. An observational study comparing the effect of sphenopalatine artery block on bleeding in endoscopic sinus surgery. *2017* 2017;3:5.
734. Shenoy VS, Prakash N, Kamath PM, et al. Is Pterygopalatine Fossa Injection with Adrenaline an Effective Technique for Better Surgical Field in FESS? *Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;69:464-73.
735. De R, Uppal HS, Shehab ZP, Hilger AW, Wilson PS, Courtney-Harris R. Current practices of cocaine administration by UK otorhinolaryngologists. *The J of Laryngology & Otology* 2003;117:109-12.
736. Long H, Greller H, Mercurio-Zappala M, Nelson LS, Hoffman RS. Medicinal use of cocaine: a shifting paradigm over 25 years. *Laryngoscope.* 2004;114:1625-9.
737. Eichelshaim D, Friebe M, Glazenburg B. Use of cocaine as a local anaesthetic by Dutch ENT surgeons. *Ned Tijdschr v KNO-Heelkunde* 2008;14:129.
738. Pfeleiderer AG, Brockbank M. Cocaine and adrenaline: a safe or necessary combination in the nose? A study to determine the effect of adrenaline on the absorption and adverse side effects of cocaine. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1988;13:421-6.
739. Tarver CP, Noorily AD, Sakai CS. A comparison of cocaine vs. lidocaine with oxymetazoline for use in nasal procedures. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993;109:653-9.
740. Wight RG, Cochrane T. A comparison of the effects of two commonly used vasoconstrictors on nasal mucosal blood flow and nasal airflow. *Acta Otolaryngol.* 1990;109:137-41.
741. Riegle EV, Gunter JB, Lusk RP, Muntz HR, Weiss KL. Comparison of vasoconstrictors for functional endoscopic sinus surgery in children. *Laryngoscope.* 1992;102:820-3.
742. Noorily AD, Noorily SH, Otto RA. Cocaine, lidocaine, tetracaine: which is best for topical nasal anesthesia? *Anesth Analg* 1995;81:724-7.
743. Noorily AD, Otto RA, Noorily SH. Intranasal anesthetic effects of lidocaine and tetracaine compared. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995;113:370-4.
744. Jonathan DA, Violaris NS. Comparison of cocaine and lignocaine as intranasal local anaesthetics. *J Laryngol. Otol.* 1988;102:628-9.
745. Javer AR, Gheriani H, Mechor B, Flamer D, Genoway K, Yunker WK. Effect of intraoperative injection of 0.25% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS. *Am J Rhinol.Allergy.* 2009;23:437-41.
746. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;135:1005-9.
747. Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Chang CJ, Chen YW. Hemostasis during functional endoscopic sinus surgery: the effect of local infiltration with adrenaline. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;140:209-14.
748. Yang JJ, Li WY, Jil Q, et al. Local anesthesia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1471-6.
749. Zhao F, Wang Z, Yang J, Sun J, Wang Q, Xu J. Low-dosage adrenaline induces transient marked decrease of blood pressure during functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.*2006;20:182-5.
750. Cohen-Kerem R, Brown S, Villaseñor LV, Witterick I. Epinephrine/Lidocaine injection vs. saline during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2008;118:1275-81.
751. DeConde AS, Thompson CF, Wu EC, Suh JD. Systematic review and meta-analysis of total intravenous anesthesia and endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2013;3:848-54.
752. Kelly EA, Gollapudy S, Riess ML, Woelck HJ, Loehrl TA, Poetker DM. Quality of surgical field during endoscopic sinus surgery: A systematic literature review of the effect of total intravenous compared to inhalational anesthesia. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2013;3:474-81.
753. Brunner JP, Levy JM, Ada ML, et al. Total intravenous anesthesia improves intraoperative visualization during surgery for high-grade chronic rhinosinusitis: a double-blind randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2018;8:1114-22.
754. Little M, Tran V, Chiarella A, Wright ED. Total intravenous anesthesia vs inhaled anesthetic for intraoperative visualization during endoscopic sinus surgery: a double blind randomized controlled trial. *International Forum of Allergy. & Rhinology.* 2018;8:1123-6.
755. Timperley D, Sacks R, Parkinson RJ, Harvey RJ. Perioperative and Intraoperative Maneuvers to Optimize Surgical Outcomes in Skull Base Surg. *Otolaryngol. Clin North Am* 2010;43:699-730.
756. Lu VM, Phan K, Oh LJ. Total intravenous versus inhalational anesthesia in endoscopic sinus surgery: A meta-analysis. *The Laryngoscope.* 2019, 10.1002/lary.28046:lary.28046.
757. Beule AG, Wilhelm F, Kühnel TS, Hansen E, Lackner KJ, Hosemann W. Propofol versus sevoflurane: bleeding in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2007;136:45-50.
758. Nekhendzy V, Lemmens HJ, Vaughan WC, et al. The effect of deliberate hypercapnia and hypocapnia on intraoperative blood loss and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery. *Anesth Analg* 2007;105:1404-9, table of contents.
759. Ha TN, van Renen RG, Ludbrook GL, Wormald PJ. The effect of blood pressure and cardiac output on the quality of the surgical field and middle cerebral artery blood flow during endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2016;6:701-9.
760. El-Shmaa NS, Ezz HAA, Younes A. The efficacy of Labetalol versus Nitroglycerin for induction of controlled hypotension during sinus endoscopic surgery. A prospective, double-blind and randomized study. *J Clin Anesth* 2017;39:154-8.
761. Shen PH, Weitzel EK, Lai JT, Wormald PJ, Ho CS. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American J Rhinol & Allergy.* 2011;25:e208-11.
762. Khosla AJ, Pernas FG, Maeso PA. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. and Rhinology.* 2013;3:482-7.
763. Boonmak P, Boonmak S, Laopaiboon M. Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD006623.
764. Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H, Geldner G. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2003;113:1369-73.
765. Tirelli G, Bigarini S, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A. Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. *Acta Otorhinolaryngol. Ital* 2004;24:137-44.
766. Ragab SM, Hassanin MZ. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2010;142:48-54.
767. Gupta K, Gupta P, Bhatia K, Rastogi B, Pandey M, Agarwal S. Efficacy of dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant for functional endoscopic sinus surgery under general anesthesia: A randomized-controlled study. *Ain-Shams J of Anaesthesiology* 2016;9:207.
768. Kim H, Ha SH, Kim CH, Lee SH, Choi SH. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on visualization of the surgical field in endoscopic sinus surgery. *Korean J Anesthesiol* 2015;68:449-54.
769. Goksu S, Arik H, Demiryurek S, Mumbuc S, Oner U, Demiryurek AT. Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:22-8.
770. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A. Evaluation of outcomes in patients given dexmedetomidine in functional endoscopic sinus surgery. *Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.*2011;120:586-92.
771. Qiao H, Chen J, Li W, Shen X. Intranasal atomised dexmedetomidine optimises surgical field visualisation with decreased blood loss during endoscopic sinus surgery: a randomized study. *Rhinology.* 2016;54:38-44.
772. Karabayirli S, Ugur KS, Demircioglu RI, et al. Surgical conditions during FESS; comparison of dexmedetomidine and remifentanyl. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:239-45.
773. Cardesin A, Pontes C, Rosell R, et al. A randomised double blind clinical trial to compare surgical field bleeding during endoscopic sinus surgery with

- clonidine-based or remifentanyl-based hypotensive anaesthesia. *Rhinology*. 2015;53:107-15.
774. Quijada-Manuitt MA, Escamilla Y, Vallano A, Cardesin A, Bernal-Sprekelsen M, Pontes C. Use of α 2-Adrenergic Agonists to Improve Surgical Field Visibility in Endoscopy Sinus Surg: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. 2018;40:136-49.e19.
775. Sophia P, Lakshmi BS, Prasad PK, Ch, ramouli KV. Pre-operative oral bisoprolol improves the surgical field during functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled, prospective and double-blinded study. *Int J of scientific study* 2015:47-51.
776. Aravindan A, Subramaniam R, Chhabra A, et al. Magnesium sulfate or diltiazem as adjuvants to total intravenous anesthesia to reduce blood loss in functional endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth*. 2016;34:179-85.
777. Zaky, Saleh AKE. Hypotensive anesthesia during functional endoscopic sinus surgery: a comparative study of remifentanyl versus magnesium sulfate infusion. *Ain-Shams J of Anaesthesiology* 2017;10:124.
778. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
779. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, et al. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surg. *Anesthesiology*. 2012;116:658-64.
780. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surg. *JAMA* 2017;318:1346.
781. Dimauro R, Lucci F, Martino F, et al. The role of intraoperative stroke volume variation on bleeding during functional endoscopic sinus surgery. *Minerva Anestesiol*. 2018;84:1246-53.
782. Gilbey P, Kukuev Y, Samet A, Talmon Y, Ivry S. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery-the effect of the mode of ventilation: A randomized, prospective, double-blind Study. *Laryngoscope*. 2009;119:2449-53.
783. Green R, Konuthula N, Sobrero M, et al. Use of pharyngeal packs in functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2017;127:2460-5.
784. Alfiky MG, Margalani OA, Rajeh AF, et al. Nasopharyngeal versus hypopharyngeal packing during sino-nasal surgeries: Randomised controlled trial. *Clin Otolaryngol*. 2018;43:1235-41.
785. Atef A, Fawaz A. Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2008;22:653-7.
786. Jahanshahi J, Tayebi E, Hashemian F, Bakhshaei MH, Ahmadi MS, Seif Rabiei MA. Effect of local desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a triple-blinded clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276:1995-9.
787. Shao H, Kuang LT, Hou WJ, Zhang T. Effect of desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery: a randomized, clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:53.
788. Kim DH, Kim S, Kang H, Jin HJ, Hwang SH. Efficacy of tranexamic acid on operative bleeding in endoscopic sinus surgery: A meta-analysis and systematic review. *Laryngoscope*. 2019;129:800-7.
789. Dastrup A, Pottegard A, Hallas J, Overgaard S. Perioperative Tranexamic Acid Treatment and Risk of Cardiovascular Events or Death After Total Hip Arthroplasty: A Population-Based Cohort Study from National Danish Databases. *J Bone Joint Surg. Am*. 2018;100:1742-9.
790. El Shal SM, Hasanein R. Effect of intravenous tranexamic acid and epsilon aminocaproic acid on bleeding and surgical field quality during functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Egyptian J of anaesthesia*. 2015;31:1-7.
791. Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB, Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Otolaryngology--Head & Neck Surg*. 2002;126:468-74.
792. Anand VK, Tabae A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The role of mitomycin C in preventing synechia and stenosis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2004;18:311-4.
793. Chan KO, Gervais M, Tsaparas Y, Genoway KA, Manarey C, Javer AR. Effectiveness of intraoperative mitomycin C in maintaining the patency of a frontal sinusotomy: a preliminary report of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Rhinol*. 2006;20:295-9.
794. Gupta M, Motwani G. Role of mitomycin C in reducing adhesion formation following endoscopic sinus surgery. *J Laryngol. Otol*. 2006;120:921-3.
795. Kim ST, Gang IG, Cha HE, Ha JS, Chung YS. Effect of mitomycin C on the size of anastomy after endoscopic sinus surgery. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 2006;115:673-8.
796. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Vital I, Triaridis S, Vital V, Constantinidis J. Intra- and postoperative application of Mitomycin C in the middle meatus reduces adhesions and anastomy stenosis after FESS. *Rhinology*. 2008;46:107-11.
797. Baradaranfar MH, Khadem J, Taghipoor Zahir S, Kouhi A, Dadgarnia MH, Baradarnfar A. Prevention of adhesion after endoscopic sinus surgery: role of mitomycin C. *Acta Med Iran*. 2011;49:131-5.
798. Venkatraman V, Balasubramanian D, Gopalakrishnan S, Saxena SK, Shanmugasundaram N. Topical Mitomycin C in functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1791-4.
799. Konstantinidis I, Chatziavramidis A, Constantinidis J. A novel technique for mitomycin-c application in frontal sinus surgery. *Rhinology*. 2014;52:276-80.
800. Rotz SJ, Kodish E. Ethical conundrums in pediatric genomics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:301-6.
801. Lynn-Macrae AG, Lynn-Macrae RA, Emami J, Kern RC, Conley DB. Medicolegal analysis of injury during endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2004;114:1492-5.
802. Winford TW, Wallin JL, Clinger JD, Graham AM. Malpractice in Treatment of Sinonasal Disease by Otolaryngologists. *Otolaryngology--Head and Neck Surg*. 2015;152:536-40.
803. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
804. Care Quality Commission. Regulation 20: Duty of candour. 2015. https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20150327_duty_of_candour_guidance_final.pdf. 27 August 2019.
805. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:161-71.
806. Wolf JS, Malekzadeh S, Berry JA, O'Malley BW. Informed consent in functional endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2002;112:774-8.
807. Wolf JS, Chiu AG, Palmer JN, O'Malley BW, Schofield K, Taylor RJ. Informed consent in endoscopic sinus surgery: the patient perspective. *The Laryngoscope*. 2005;115:492-4.
808. Burns P, Keogh I, Timon C. Informed consent: a patients' perspective. *The J of laryngology and otology* 2005;119:19-22.
809. Adhikari P, Pradhananga RB. Patients' Expectations on Informed Consent before ENT Surg. *International Archives of Otorhinolaryngol.ogy* 2007;11:51-3.
810. Judgment: Montgomery (Appellant) v Lanarkshire Health Board (Respondent) (Scotland). 2015. <https://www.supremecourt.uk/cases/docs/uksc-2013-0136-judgment.pdf>.
811. Taub HA, Baker MT, Kline GE, Sturr JF. Comprehension of informed consent information by young-old through old-old volunteers. *Exp Aging Res*. 1987;13:173-8.
812. Taylor RJ, Chiu AG, Palmer JN, et al. Informed consent in sinus surgery: Link between demographics and patient desires. *Laryngoscope*. 2005;115:826-31.
813. Ankuda CK, Block SD, Cooper Z, et al. Measuring critical deficits in shared decision making before elective surgery. *Patient Educ Couns* 2014;94:328-33.
814. Hekkenberg RJ, Irish JC, Rotstein LE, Brown DH, Gullane PJ. Informed consent in head and neck surgery: how much do patients actually remember? *J Otolaryngol*. 1997;26:155-9.
815. Robinson G, Merav A. Informed consent: recall by patients tested postoperatively. *The Annals of Thoracic Surg*. 1976;22:209-12.
816. Aremu SK, Alabi BS, Segun-Busari S. The role of informed consent in risks recall in otorhinolaryngology surgeries: verbal (nonintervention) vs written (intervention) summaries of risks. *Am J Otolaryngol*. 2011;32:485-9.
817. Fink AS, Prochazka AV, Henderson WG, et al. Predictors of Comprehension during Surgical Informed Consent. *J Am Coll Surg*. 2010;210:919-26.
818. Hickson GB, Jenkins AD. Identifying and addressing communication failures as a means of reducing unnecessary malpractice claims. *N C Med J*. 68:362-4.
819. Siu JM, Rotenberg BW, Franklin JH, Sowerby LJ. Multimedia in the informed

- consent process for endoscopic sinus surgery: a randomized control trial. *Laryngoscope*. 2016;126:1273-8.
820. Dawson DE, Kraus EM. Medical malpractice and rhinology. *Am J Rhinol*.21:584-90.
821. Bagnall NM, Pucher PH, Johnston MJ, et al. Informing the process of consent for surgery: identification of key constructs and quality factors. *J Surg Res*. 2017;209:86-92.
822. Townend D. EU Laws on Privacy in Genomic Databases and Biobanking. *J Law Med Ethics* 2016;44:128-42.
823. de Lecuona I, Villalobos-Quesada M. European perspectives on big data applied to health: The case of biobanks and human databases. *Dev World Bioeth*. 2018;18:291-8.
824. Declaration of Helsinki. 1975. <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct1975.pdf>.
825. International Clinical Harmonisation of Good Clinical Practice guidelines. 1996. <https://www.ich.org/products/guidelines.html>.
826. Critselis E. Impact of the General Data Protection Regulation on Clinical Proteomics Research. *Proteomics Clin Appl* 2019;13:e1800199.
827. Kaufman R. Genetic Testing Gone Wild. *Manag Care*. 2019;28:39.
828. Korngiebel DM, Zech JM, Chappelle A, et al. Practice Implications of Expanded Genetic Testing in Oncology. *Cancer Invest*. 2019;37:39-45.
829. Nicol D, Eckstein L, Bentzen HB, et al. Consent insufficient for data release. *Science*. 2019;364:445-6.
830. Stoekle HC, Turrini M, Charlier P, Deleuze JF, Herve C, Vogt G. Genetic Data, Two-Sided Markets and Dynamic Consent: United States Versus France. *Sci Eng Ethics*. 2019, 10.1007/s11948-019-00085-4.
831. Abou-Elhamd KEA, Al-Sultan AI, Rashad UM. Simulation in ENT medical education. *J Laryngol. Otol*. 2010;124:237-41.
832. Yanagisawa E. The use of video in ENT endoscopy: its value in teaching. *Ear Nose Throat J*. 1994;73:754-63.
833. Sandhaus H, Chen PG. Intraoperative Functional Endoscopic Sinus Surgery Training: Efficient Teaching Techniques—A New Method. *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*. 2018;11:117955061875864.
834. Bakker NH, Fokkens WJ, Grimbergen CA. Investigation of training needs for functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Rhinology*. 2005;43:104-8.
835. Braun T, Betz CS, Ledderose GJ, et al. Endoscopic sinus surgery training courses: benefit and problems - a multicentre evaluation to systematically improve surgical training. *Rhinology*. 2012;50:246-54.
836. Rivron RP, Maran AG. The Edinburgh FESS Trainer: a cadaver-based bench-top practice system for endoscopic ethmoidal surgery. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1991;16:426-9.
837. Zuckerman JD, Wise SK, Rogers GA, Senior BA, Schlosser RJ, DeGaudio JM. The utility of cadaver dissection in endoscopic sinus surgery training courses. *Am J Rhinol. Allergy*. 2009;23:218-24.
838. Chan M, Carrie S. Training and assessment in functional endoscopic sinus surgery. *The J of Laryngol and Otol*. 2018;132:133-7.
839. Delgado-Vargas B, Romero-Salazar AL, Reyes Burneo PM, et al. Evaluation of resident's training for endoscopic sinus surgery using a sheep's head. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:2085-9.
840. Acar B, Gunbey E, Babademez MA, Karabulut H, Gunbey HP, Karasen RM. Utilization and Dissection for Endoscopic Sinus Surgery Training in the Residency Program. *J Craniofac Surg*. 2010;21:1715-8.
841. de Oliveira HF, Bollela VR, Anselmo-Lima WT, Costa CAPdO, Nakanishi M. A feasible, low-cost, reproducible lamb's head model for endoscopic sinus surgery training. *PLoS One* 2017;12:e0180273-e.
842. Nogueira JF Lyra M BF, Leão FS, Stamm A C. Building a real endoscopic sinus and skull-base surgery simulator. 2008;3:727-8.
843. Burge SD, Bunegin L, Weitzel EK, McMains KC. The validation of an endoscopic sinus surgery skills training model: a pilot study. *American J Rhinol & Allergy*.. 2012;26:409-13.
844. Alrasheed AS, Nguyen LHP, Mongeau L, Funnell WRJ, Tewfik MA. Development and validation of a 3D-printed model of the ostiomeatal complex and frontal sinus for endoscopic sinus surgery training. *International Forum of Allergy. and Rhinology*. 2017;7:837-41.
845. Zhuo C, Lei L, Yulin Z, et al. Creation and validation of three-dimensional printed models for basic nasal endoscopic training. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2019;9:695-701.
846. Rudman Don; Sessanna DY, Roni; Crawfis,Roger; Heskamp, David; Edmond, Charles; Wiet, Gregory, David; Stredney. *Functional Endoscopic Sinus Surgery Training Simulator*. 1998;108:1643-7.
847. Ecke U, Klimek L, Müller W, Ziegler R, Mann W. Virtual reality: preparation and execution of sinus surgery. *Computer aided surg*.1998;3:45-50.
848. Tolsdorff B, Pommert A, Höhne KH, et al. Virtual reality: A new paranasal sinus surgery simulator. *Laryngoscope*. 2010;120:420-6.
849. Varshney R, Frenkiel S, Nguyen LHP, et al. Development of the McGill simulator for endoscopic sinus surgery: a new high-fidelity virtual reality simulator for endoscopic sinus surgery. *American J Rhinol & Allergy*.. 2014;28:330-4.
850. Javia L, Deutsch ES. A Systematic Review of Simulators in Otolaryngology. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2012;147:999-1011.
851. Arora A, Lau LYM, Awad Z, Darzi A, Singh A, Tolley N. Virtual reality simulation training in Otolaryngology. *Int J Surg*. 2014;12:87-94.
852. Fried MP, Sadoughi B, Gibber MJ, et al. From virtual reality to the operating room: the endoscopic sinus surgery simulator experiment. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2010;142:202-7.
853. Solyar A, Cuellar H, Sadoughi B, Olson TR, Fried MP. Endoscopic Sinus Surgery Simulator as a teaching tool for anatomy education. *Am J Surg*. 2008;196:120-4.
854. Piroomchai P, Avery A, Laopaiboon M, Kennedy G, O'Leary S. Virtual reality training for improving the skills needed for performing surgery of the ear, nose or throat. *Reviews* 1996;112:1148.
855. Dharmawardana N, Ruthenbeck G, Woods C, et al. Validation of virtual-reality-based simulations for endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2015;40:569-79.
856. Schalek P, Petras P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1909-13.
857. Albu S, Lucaciu R. Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. *Am J Rhinol.Allergy*. 2010;24:306-9.
858. Annys E, Jorissen M. Short term effects of antibiotics (Zinnat) after endoscopic sinus surgery. *Acta Otorhinolaryngol. Belg* 2000;54:23-8.
859. Gulati SK, Sharma K, Shergill GK, Kumar R. Prophylactic budesonide nasal spray after polypectomy. *Indian J of otolaryngology and Head & Neck Surg*.2001;53:207-9.
860. Hwang CS, Al Sharhan SS, Kim BR, et al. Randomized controlled trial of steroid-soaked absorbable calcium alginate nasal packing following endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2018;128:311-6.
861. Sow YL, Tang IP, Kho J, Narayanan P. Pilot study comparing steroid-impregnated and non-steroid-impregnated absorbable nasal dressing following endoscopic sinus surgery. *Med J Malaysia* 2018;73:244-8.
862. Ha T, Valentine R, Moratti S, Hanton L, Robinson S, Wormald PJ. The efficacy of a novel budesonide chitosan gel on wound healing following endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy. & Rhinology*. 2018;8:435-43.
863. Sabarinath V, Harish MR, Divakaran S. Triamcinolone Impregnated Nasal Pack in Endoscopic Sinus Surg: Our Experience. *Indian J of Otolaryngol & Head & Neck Surg*. 2017;69:88-92.
864. Bardaranfar MH, Ranjbar Z, Dadgarnia MH, et al. The effect of an absorbable gelatin dressing impregnated with triamcinolone within the olfactory cleft on polypoid rhinosinusitis smell disorders. *American J Rhinol & Allergy*.. 2014;28:172-5.
865. Rudmik L, Mace J, Mechor B. Effect of a dexamethasone Sinu-Foam™ middle meatal spacer on endoscopic sinus surgery outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2012;2:248-51.
866. Murr AH, Smith TL, Hwang PH, et al. Safety and efficacy of a novel bioabsorbable, steroid-eluting sinus stent. *Int Forum Allergy. & Rhinol*.2011;1:23-32.
867. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol. Rhinol Laryngol. Suppl* 1995;167:17-21.
868. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology*. 1992;30:103-12.
869. Peveling-Oberhag A, Reimann H, Weyer V, Goloborodko E, Staubach P. High-Concentration Liquid Prednisolone Formula: Filling a Therapeutic Niche in Severe Acute Attacks of Urticaria and Angioedema. *Skin Pharmacol Physiol* 2016;29:9-12.
870. Pirunsarn A, Kijrattanakul P, Chamnanchanunt S, Polprasert C, Rojnuckarin P. A Randomized Multicenter

- Trial Comparing Low-Dose Prednisolone Versus Observation for Prevention of Recurrences in Adult Immune Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:867-73.
871. Sicras-Mainar A, Traseira-Lugilde S, Fernandez-Sanchez T, Navarro-Artieda R. [Persistence to treatment and resources use with inhaled fixed-dose combinations of corticosteroids and long-acting beta-adrenergic agonists for the treatment of asthma: A population-based retrospective study]. *Semergen* 2018;44:472-84.
872. Mager DE, Lin SX, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1216-27.
873. Salami A, Dellepiane M, Strinati F, Guastini L, Mora R. Sulphurous thermal water inhalations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:71-6.
874. Sommer DD, Hoffbauer S, Au M, Sowerby LJ, Gupta MK, Nayan S. Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.(united states)* 2015;152:42-7.
875. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2016;6:385-91.
876. Laidlaw TM, Cahill KN, Cardet JC, et al. A trial of type 12 purinergic (P2Y12) receptor inhibition with prasugrel identifies a potentially distinct endotype of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.*2018.
877. Fahmy FF, McCombe A, McKiernan DC. Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure. *Rhinology*. 2002;40:195-7.
878. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Five-degree, 10-degree, and 20-degree reverse Trendelenburg position during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol.*2014;4:61-8.
879. Hathorn IF, Habib AR, Manji J, Javer AR. Comparing the reverse Trendelenburg and horizontal position for endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Otolaryngology--Head & Neck Surg.*2013;148:308-13.
880. Ko MT, Chuang KC, Su CY. Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2008;118:1687-91.
881. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, et al. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth* 2008;100:50-4.
882. Kaygusuz K, Yildirim A, Kol IO, Gursoy S, Mimaroglu C. Hypotensive anaesthesia with remifentanyl combined with desflurane or isoflurane in tympanoplasty or endoscopic sinus surgery: a randomised, controlled trial. *J Laryngol. Otol.* 2008;122:691-5.
883. Yoo HS, Han JH, Park SW, Kim KS. Comparison of surgical condition in endoscopic sinus surgery using remifentanyl combined with propofol, sevoflurane, or desflurane. *Korean J Anesthesiol* 2010;59:377-82.
884. Luong A, Ow RA, Singh A, et al. Safety and effectiveness of a bioabsorbable steroid-releasing implant for the paranasal sinus ostia: a randomized clinical trial. *JAMA otolaryngology - Head & Neck Surg.*2018;144:28-35.
885. Smith TL, Singh A, Luong A, et al. Randomized controlled trial of a bioabsorbable steroid-releasing implant in the frontal sinus opening. *Laryngoscope*. 2016;126:2659-64.
886. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope*. 2005;115:1793-9.

7. 儿童慢性鼻窦炎

7.1. 流行病学、诱发因素和合并症

7.1.1. 流行病学

1996年美国国家健康访问调查的流行病学估计表明,18岁以下的年轻人患慢性鼻窦炎(CRS)的比率为63.9/1000人⁽¹⁾。1996年,可归因于鼻窦炎(急性和慢性)的总体医疗保健支出估计为58亿美元,其中18亿美元(30.6%)用于12岁以下的儿童患者⁽²⁾。尽管有关儿童CRS诊断和治疗的知识不断增加,但它在世界范围的流行病学尚未得到很好的描述。造成不能准确诊断的因素包括医生和护理人员对疾病的忽视,评估不完全(许多儿童没有进行鼻内镜检查和/或影像学检查),假阳性诊断(主要由于CRS与腺样体肥大、腺样体炎、鼻炎鉴别诊断困难所致),以及某些儿童的随访评估不完整。

此外,种族和社会经济地位也可影响该疾病的流行。2008年3月至2011年7月,Smith等人对174名年龄在6个月至18岁之间的儿童进行了评估,这些儿童在独立的学术性三级儿科耳鼻喉科中心就诊,初步诊断为CRS(根据“当前诊治专用码(CPT)”分类)⁽³⁾。对照组由三个月内在同一科室就诊的430名儿童组成,并伴有其他耳鼻喉科诊断。在初步诊断为CRS的患者中,白人儿童和拥有私人医疗保险的儿童比例较高。这些发现表明,种族/民族差异和社会经济变量可能会影响诊断,这一结果可能与儿童病人所接受三级医疗服务的差异、父母对疾病严重程度的认识差异有关,或者与不同种族人群的疾病自然进程不同有关。

尽管有这些局限性,一些研究试图评估CRS在儿童中的患病率。Sidell等人从一项为期两年的全国调查中获得了数据,该调查对4210万学龄患者进行了抽样调查。根据医生诊断和就诊的诊治专用码,确定了约4%的儿童被诊断为CRS的研究人群,总数约170万人⁽⁴⁾。Sami和Scadding对213名年龄为11-16岁东伦敦中学生中使用了一种针对疾病的生活质量调查表即MSYPQ来确定鼻窦炎症的患病率及其对生活质量的影⁽⁵⁾。结果显示,31.5%的患者有鼻炎相关症状,13-15%的受访者报告面部疼痛或前/后鼻腔引流,这些症状通常来源于鼻窦病变。超过20%的学生因这些症状生活质量受到影响。总的来说,在鼻和鼻窦症状的患者中,有22%的患者症状持续超过六个星期但未到一年。

Gilani及其同事分析了2005年至2012年之间的全国调查数据库,结果显示CRS在0-20岁的年龄段每年有560万次访问⁽⁶⁾。其中诊断为CRS的占2.1%,诊断为急性鼻窦炎的占0.6%。与之相对比,诊断为变应性鼻炎的占2.6%,上呼吸道感染的占8%,诊断率为中耳炎的占6.7%。5-10岁和10-15岁年龄段受影响最大。

尽管大多数现有数据是基于诊断代码和主观性调查表得出的信息,但Westman及其同事以瑞典人口为基础并对3112名青少年进行调查研究,基于调查表所得到的CRS12个月患病率为1.5%⁽⁷⁾。他们继续进行尝试并对诊断进行客观确认,从而将患病率估计值降低到0.3%至0.8%之间。

总而言之,这些研究表明儿童人群中CRS的患病率低于成人。与成人一样,儿童CRS是一种与生活质量相关的疾病。CRS对儿童生活质量的影响比哮喘、注意缺陷多动障碍、青少年类风湿性关节炎和癫痫等疾病的影响更大⁽⁸⁾。所有这些研究都反映了CRS对儿童生活的重要负面影响,特别是在缺课和集中注意力、睡眠质量以及身心健康方面⁽⁹⁾。

尽管对儿童CRS的研究较少见,且患病率低于成人(2-4%),但对生活质量的负面影响似乎与成人中观察到的

相似。

7.1.2. 诱发因素和合并症

虽然对诱发因素/合并症的认识已有很大进展,但尚不清楚这些影响儿童CRS的宿主因素(系统的和局部的)以及环境状况是否会诱发该疾病,或者它们是否具有共同的病理途径。

7.1.2.1. 鼻窦的解剖变异

迄今为止,尚无证据表明解剖异常会以某种方式促进儿童CRS的发展和维持。1997年至2008年的研究表明,尽管这些解剖学变异(泡状鼻甲、鼻甲肥大、鼻中隔偏曲等)普遍存在,但它们似乎与儿童CRS的程度和存在无关⁽⁹⁻¹¹⁾。最近一项对儿童的观察性研究显示,健康鼻窦中同样普遍存在解剖异常⁽¹²⁾。解剖异常与性别无关,但一些异常如泡状鼻甲、鼻中隔偏曲更多见于大龄儿童。Haruna等通过分析95例1-15岁儿童的CT扫描,研究了小儿中鼻甲气化的存在是否会导致OMC变窄并与鼻窦炎发展的关联。4.6%的病例鼻腔中检测到中鼻甲气化,中鼻甲气化本身并不阻碍窦口鼻道复合体。因此,未观察到中鼻甲气化和鼻窦炎发展之间的直接因果关系。同样,AlQudah对65例儿童慢性鼻窦炎(平均年龄11.4岁)进行了前瞻性研究,病例接受适当的药物治疗后进行CT扫描⁽¹¹⁾。检查结果显示鼻丘气房是最常见的解剖变异,其次是泡状中鼻甲。解剖变异与慢性鼻窦炎的病变范围之间无显著相关性,再次表明这些异常不太可能预测儿童人群中慢性鼻窦炎的病变范围和严重程度。

解剖学变异在年龄较大的儿童中更为常见,但似乎与CRS的存在无关。

7.1.2.2. 环境因素

7.1.2.2.1. 病毒感染

据推测,上呼吸道感染(URTI)通过导致粘膜水肿、粘液产生和滞留、粘液纤毛清除障碍、分泌停滞和鼻窦粘膜通气性降低而在CRS的发生发展中起作用⁽¹³⁾。Wood等人利用PCR技术从13名患有CRS的成人患者和两名正常鼻窦者的鼻窦粘膜中寻找呼吸道病毒,但未能检测到几种常见呼吸道病毒⁽¹⁴⁾。因此,到目前为止,病毒感染对儿童CRS的贡献的研究很少,没有证据支持病毒感染对儿童CRS的重要性。

迄今为止,没有可靠的证据表明病毒感染会导致小儿CRS。

7.1.2.2.2. 暴露烟草烟雾

暴露于烟草烟雾中的环境会抑制粘液纤毛清除和上皮再生。主动吸烟和被动吸烟都被认为是CRS发生的重要危险因素^(15,16)。Reh等人对成人和儿童文献进行了很好的回顾以研究吸烟对CRS的影响⁽¹⁵⁾。纳入的文章中有几篇混合了儿童和成人人群,只有Kakish等的研究纳入的是儿童有关的数据。他们的研究显示暴露于被动吸烟的儿童中,急性鼻窦炎的患病率为68%,而在没有被吸烟的儿童中,急性鼻窦炎的患病率为1.2%⁽¹⁷⁾。虽然这项研究很有价值,但它只评估

了急性鼻窦炎。Christensen 等人对大量人群研究进行了系统回顾,以确定香烟烟雾暴露与 CRS 患病率之间是否存在相关性⁽¹⁶⁾。他们报告了在年龄<18 岁的儿童人群中(中被动和/或主动吸烟暴露者的 CRS 手术结局。所有研究都表明,暴露在香烟烟雾中的儿童预后较差。这些包括二次手术发生率增加^(18,19), SNOT 评分更差⁽¹⁹⁾, 或术后症状没有改善⁽¹⁸⁻²⁰⁾。因此,有一些证据表明吸烟会恶化儿童的 CRS,然而,需要进行纵向和机制研究来确定烟雾对儿童的致病作用。

被动吸烟的 CRS 儿童表现出更严重的疾病,更差的临床评分和更高的二次手术率。

7.1.2.3. 变应性鼻炎

变应性炎症可以改变鼻腔的粘液纤毛清除和通畅程度,并且迟发变应性炎症可能会促进 CRS 的发展⁽²¹⁾。但是,将儿童变应性鼻炎与 CRS 相关联的证据充其量是模棱两可的。

一项针对 CRS 儿童患者的大型研究报告显示 29.9% 的患者皮肤试验阳性且血清 IgE 水平升高⁽²²⁾。在意大利, CRS 患儿特异性疾病的患病率与普通儿童人群相似。重要的是,三岁以下儿童只有 7.4% 的检测呈阳性,而 3-6 岁儿童的这一比例为 31.4%, 6 岁以上的儿童为 33.3%, 这表明 3 岁以下的患者过敏测试的成功率很低。

Sedaghat 等人评估了 2002 年至 2012 年之间连续在波士顿儿童医院的耳鼻喉科或过敏和免疫学诊所中诊断为慢性鼻窦炎的 4044 例患者(年龄<18 岁)⁽²³⁾。有 27% 的 CRS 儿童被诊断出患有 AR,这与同一年龄段儿童的 CRS 患病率相同,因此并不支持 CRS 儿童的变应性鼻炎患病率更高。另外,患有 CRS 和 AR 的儿童中哮喘的患病率(40.7%)比没有 AR 的儿童(9.8%)高得多。实际上,在 CRS 儿童中,哮喘与 AR 的诊断呈较强的正相关。其他研究表明, CRS 患者的过敏比例高于普通人群。在泰国对 100 名临床诊断为鼻窦炎和 X 线平片异常的儿童进行的研究中,53% 的患者对常见空气变应原的皮肤试验呈阳性,这表明变应性鼻炎与 CRS 之间存在相关性⁽²⁴⁾。Georgalas 等人研究了用于评估这些研究的 Bradford-Hill 因果关系标准,并得出结论认为, AR 和 CRS 无法建立明确的因果关系,尤其是在儿童中⁽²⁵⁾。

最近, Anamika 等人研究了 110 名年龄在 7 到 18 岁之间的患者,根据病史和临床检查(包括鼻内窥镜检查)诊断为 CRS⁽²⁶⁾。患者接受了 65 种常见吸入性变应原的皮肤点刺试验以确认过敏。52.7% 的患者至少有一种常见的吸入性变应原皮肤点刺试验阳性。与非变应性 CRS 患者相比,变应性 CRS 患者的平均 Lund-Mackay 内窥镜评分和 SN-5 评分(表明生活质量较差)明显更高。相比之下,一项较早的研究评估了过敏性和非过敏性儿童的 CT 扫描结果,并指出分别有 61% 和 64% 的过敏性和非过敏性儿童存在鼻窦病变,这说明过敏在鼻窦 CT 异常中并无重要作用⁽²⁷⁾。

总而言之,现有的评估儿童过敏反应在 CRS 中重要性的研究并未清楚阐明这两种疾病的相互作用。他们存在许多潜在的缺陷: 1) 人群偏倚,因为许多研究来自过敏和耳鼻喉科诊所,这些诊所更可能看到变应性鼻炎患者; 2) 缺乏对 CRS 诊断的客观确认; 3) 缺乏特异性疾病(阳性皮肤点刺试验)与相关的临床变应性鼻炎(阳性皮肤点刺试验和相关的临床症状)之间的区别。尽管有这些限制,对于年龄较大的 CRS 儿童,应考虑进行过敏原测试。

根据上述研究, PCRS 患者更有可能同时出现 AR 和/或哮喘。然而,需要对有或没有 AR 的人群中 CRS 的患病率进

行研究来支持这种相关性。

7.1.2.4. 哮喘

CRS 和哮喘都是呼吸道的炎症性疾病。作为统一气道理论的一部分,鼻窦炎可能影响所有年龄段的支气管哮喘⁽²⁸⁾。Sedaghat 及其同事在对波士顿儿童的有关共存疾病的数据进行的回顾报告显示,在 4044 名 CRS 儿童中,有 18.1% 合并有哮喘⁽²³⁾。如上所述,如果儿童患有变应性鼻炎,则患哮喘的机会更高。Anfuso 及其同事评估了 CRS 和正常对照儿童鼻窦组织中的细胞因子表达,发现 CRS 伴哮喘儿童的鼻窦内多种炎性细胞因子水平明显更高,支持了 CRS 患者上呼吸道疾病对下呼吸道炎症的影响⁽²⁸⁾。更早的一项纳入 48 名儿童的非对照队列研究表明,对 CRS 进行药物或手术干预后,80% 合并哮喘的儿童患者可停用哮喘药物⁽²⁹⁾。此外,哮喘将随鼻窦炎的加重而再次发作。以上这些和其他研究均表明 CRS 的临床控制对于优化难治性哮喘的控制可能很重要。然而,大多数现有研究的局限性在于缺乏良好的对照或不同治疗方式的随机化。因此, CRS 与儿童哮喘之间的关系在很大程度上仍需要进一步描述。

我们观察到哮喘和 PCRS 之间有很强的相关性。需要更多的研究来阐明这种现象背后的病理生理事件的本质。

7.1.2.5. 腺样体

最近的文献综述认为腺样体对年幼儿童 CRS 的发展有重要影响^(31,32)(表格 7.1.1.)。证实腺样体重要性的证据是腺样体切除术后儿童 CRS 改善,这些数据将在本章的手术治疗部分进行讨论⁽³³⁾。一项研究表明, 35 例儿童行腺样体切除术后 CRS 症状改善的同时,粘膜纤毛运动得到了改善⁽³⁴⁾。尽管如此,尚无研究显示小儿 CRS 中腺样体的大小与鼻窦症状的存在之间的相关性,无论是通过 X 射线⁽³⁵⁾, 体积⁽³⁶⁾或手术中切除的组织的重量来分析腺样体大小⁽³⁷⁾。这些结果表明腺样体不仅可以通过机械阻塞,而且可以通过充当细菌库来促进 CRS 的发展。为了支持这一假设, Coticchia 及其同事的一项研究发现伴 CRS 的患者被生物膜覆盖的腺样体表面积为 94.9%, 而无 CRS 的阻塞性睡眠呼吸暂停患者为 1.9%⁽³⁸⁾。Shin 和他的同事检查了 410 名 14 岁以下因腺样体肥大而进行了腺样体切除术的儿童腺样体大小和细菌学⁽³⁹⁾。从 79.3% 的腺样体中分离出常见的上呼吸道病原体(流感嗜血杆菌,肺炎链球菌和化脓性链球菌),而从腺样体组织中分离出细菌的比例与 Water 位 X 线显示的鼻窦疾病的严重程度有关,这也再次证实了腺样体是细菌池的假说。因此,现有证据表明,在小儿 CRS 的病理生理中,腺样体作为细菌池的功能比其大小更重要。

还有一些更早的证据支持腺样体作为 CRS 儿童的免疫器官。一项研究表明, CRS 儿童腺样体中 IgA 的表达明显低于单纯阻塞性腺样体的儿童⁽³⁹⁾。但是,由于设计是横断面的,因此该研究无法阐明这一现象是原发的还是继发于慢性感染的。Shin 及其同事发现,与不伴 CRS 的患者相比,伴 CRS 的患者腺样体中组织重塑细胞因子水平更高,这表明伴 CRS 患儿的腺样体与鼻窦之间存在联系⁽⁴⁰⁾。

总之,腺样体在儿童 CRS 的病理生理中似乎很重要。事实上,在年龄较小的儿童中, CRS 第一线外科手术治疗是腺样体切除术,有关支持其疗效的有关数据将在治疗管理部分进行讨论。

表 7.1.1. 儿童 CRS 的腺样体切除术

作者	类型	干预措施	疗效判定指标	结果
Vandenberg 1997	回顾性病例分析, n=48	腺样体切除术或腺样体伴扁桃体切除术	症状	58%的患者症状完全或接近缓解
Brietzke 2008	META 分析样本量平均 = 46 (10-121)	腺样体切除术(8项研究纳入 META 分析)	术后症状改善的患者比例	术后 69%的患者症状改善
Ramadan 2007	前瞻性收集数据的回顾性研究 n=121	腺样体切除术 55 例患者腺样体切除术后再行 ESS, 且数据可用	腺样体切除术无效, 导致早期失败的因素	61/121 (50%) 儿童腺样体切除术治疗无效。哮喘和年龄<7 岁的患儿更早无效并更快行 ESS
Ramadan 2014	10 年回顾性研究, n = 233	腺样体切除术 (术前行 CT 扫描)	根据 CT 评分判断腺样体切除术是否成功	CRS 组的成功率= 43% (CT 得分≥ 5), 慢性腺样体炎组的成功率为 65% (CT 得分<5)
Bettadahalli 2017	前瞻性研究, n = 60	腺样体切除术	干预后 6 个月的鼻窦症状和生活质量评分	88%的儿童显著改善
Ramadan 2008	前瞻性收集数据的回顾性研究 n=60	腺样体切除术或腺样体切除术+上颌窦冲洗	第 12 个月时症状改善	88%腺样切除术+鼻窦冲洗患儿症状显示好转, 61%的单纯腺样体切除术患儿症状显示好转

7.1.2.6. 胃食管反流病

胃食管反流病(GORD)在一些儿童患者中可能与 CRS 有关, 但其与呼吸系统疾病及其发病率的关系尚不清楚。相关研究是相互矛盾和稀缺的。胃酸回流到咽部和鼻咽部可能会导致窦口发炎, 粘液纤毛清除受阻, 从而导致鼻窦炎。

据报道, 患有鼻咽炎症状的儿童患者的 GORD 发生率高于对照组⁽⁴¹⁾。在一项大型病例对照研究中, 纳入 1980 位 2 岁至 18 岁的 GORD 儿童和 7920 名对照, 与对照组 (1.35%) 相比, GORD 儿童 (4.19%) 诊断鼻窦炎的可能性明显更高⁽⁴²⁾。Phipps 及其同事对 30 名小儿 CRS 患者进行了一项前瞻性研究, 并用 24 小时 pH 探针进行了评估, 结果显示 63% 的 CRS 儿童患有胃食管反流⁽⁴³⁾。这项研究还表明, 在接受 GORD 药物治疗后, 79% 儿童的鼻窦炎症有所改善。一项回顾性研究报道了类似的结果, 表明伴有严重 CRS 的儿童用质子泵抑制剂治疗 GORD 后可将手术率降低 89%⁽⁴⁴⁾。2014 年, Nation 及其同事用回顾性图表总结了 63 名年龄在 6 个月至 10 岁之间的儿童, 临床症状包括流鼻涕, 鼻塞和慢性咳嗽⁽⁴⁴⁾。所有患儿行上颌窦细菌培养, 腺样体切除术和食管远端三分之一食管活检。表现为食管炎的患儿被归类为胃食管反流病阳性, 而上颌窦拭子中细菌密度高则被归类为慢性鼻窦炎阳性。6 个月至 5 岁的年龄较小的儿童往往患有慢性鼻窦炎或胃食管反流病, 而 6 岁至 10 岁的年龄较大的儿童则具有更复杂的 CRS 和 GORD 病因。在所有这些患者中, GORD 在

更多患者中发挥了重要作用, 因为超过 40% 的患者有胃食管阳性活检。腺样体炎和/或 CRS 另一种潜在病原体是幽门螺杆菌, 但 Cedeno 及其同事未能在 CRS 患者的腺样体组织或上颌窦中发现幽门螺杆菌⁽⁴⁶⁾。

总之, 有部分证据支持 GORD 在儿童 CRS 中的潜在作用。然而, 这些研究有明显的缺陷, 包括回顾性设计, 治疗研究中缺乏安慰剂对照以及未能良好的描述 CRS 的表现和病变范围。因此, 对于患有 CRS 的儿童, 常规进行 GORD 治疗目前是不合理的。事实上, 这一结论得到了美国耳鼻喉头颈外科学会发表的关于小儿鼻窦炎共识声明的支持⁽⁴⁶⁾。

在儿童中 GORD 和 CRS 之间似乎有很强的相关性。然而, 目前证据并不足以支持对患有 CRS 的儿童进行常规 GORD 的治疗。

7.1.2.7. 小儿免疫系统不成熟或缺陷

相关研究证实患有复发性鼻窦炎或 CRS 的儿童合并了不同比例的免疫功能障碍, 包括免疫球蛋白 A, G 和亚类水平的降低, 并伴有对肺炎球菌疫苗的反应较差, 而对普通疫苗反应的免疫球蛋白水平较低。Shapiro 等人评估了 61 名 CRS 儿童的免疫能力, 这些儿童被推荐进行了过敏评估⁽⁴⁸⁾。约 50% 的儿童有环境过敏的迹象, 在 61 例难治性鼻窦炎患者中, 至少有 23 例因免疫球蛋白水平低或疫苗反应低下而表现出体液免疫功能受损, 这一比例显然比成人高得多。

Hidalgo 及其同事报道, 在 78 名 CRS 儿童中有 6% 的患者未能对肺炎球菌疫苗产生免疫反应⁽⁴⁹⁾。Costa Carvalho 及其同事在 27 名患有慢性或复发性鼻窦炎的儿童中发现了一名 IgA 和 IgG2 缺乏的患者, 另一名患有 IgG3 缺乏⁽⁵⁰⁾。27 名患者中分别有 8 名和 12 名患者的 IgG2 和 IgG3 血清水平低于 2.5 个百分点, 且未发现患者对疫苗接种有异常反应。Vanlerberghe 等人对 307 名难治性鼻窦炎患者 (261 名成人和 46 名儿童) 进行了一项大型研究, 在 21.8% 的病例中, 发现了体液免疫缺陷 (包括 IgA 缺陷或 IgG 亚类缺陷) 的实验室证据, 且儿童和成人的患病率没有差异⁽⁵¹⁾。Baek 及其同事评估了 16 例复发性急性或 CRS 患儿, 发现 50% 的儿童存在体液免疫缺陷, 包括对肺炎球菌疫苗的反应性较差⁽⁵²⁾。在之前提到 Sedaghat 等人的研究中, 被诊断为 CRS 的 4044 名儿童中有 496 名 (12.3%) 被诊断出患有免疫性疾病⁽²³⁾。

另一方面, 在 2006 年, Bernatowska 等人对 425 例不同类型原发性体液缺陷患儿的 CRS 发生率进行评估, CRS 多见于无丙种球蛋白血症组 (85.96%), 较少见于丙种球蛋白异常血症组 (81.81%) 和其他抗体缺乏组 (72.72%)⁽⁵³⁾。在免疫球蛋白替代方面, 一项对 6 名接受静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 治疗一年的 CRS 患儿的初步研究显示, 抗生素摄入量减少, 鼻窦炎发作次数减少, 鼻窦影像学检查有所改善⁽⁵⁴⁾。

显然, 复发性或慢性鼻窦炎患儿体液免疫缺陷的报道差异很大。这可能受研究人群的类型, 免疫功能的测量以及鼻窦炎的诊断准确性的影响。因此, 通过免疫球蛋白定量, 破伤风、白喉和肺炎球菌滴度测定评估慢性/复发性鼻窦炎患儿的免疫功能似乎是审慎的做法。如果反应异常, 则应在肺炎球菌疫苗接种后再次滴定滴度, 如果反应不充分, 则应转诊至过敏/免疫学家。

针对常规方法难以治疗的 CRS 儿童, 应评估其是否存在体液免疫缺陷。

重点|自 EPOS 2012 以来的最新动态

1. 儿科患者中 CRS 的患病率已显示在 2.1% 至 4% 之间。
2. 10 到 15 岁的儿童最常受到 CRS 的影响。当与其他常见疾病的发病率比较时, CRS 在所有年龄组中比 ARS 更普遍, 在 15-20 岁组中比中耳炎更多 (0.9%)。
3. 被动吸烟和主动吸烟都与儿童慢性鼻炎和鼻窦炎有关。
4. AR 和 CRS 之间不能建立明确的因果关系, 特别是在儿童中。
5. 腺样体可能是病原菌的储存库, 而不是梗阻的来源。
6. 儿童 GORD 和 CRS 之间的关系存在争议。
7. 与儿童难治性 CRS 相关的最常见的免疫缺陷是免疫球蛋白缺乏症 (包括 IgG 亚类) 和对疫苗的不良反应。
8. 治疗儿童鼻息肉和鼻窦疾病的医生应该对 CF 有很高的怀疑指数, 特别是

在体重增加不佳、呼吸系统疾病和胃肠道异常的情况下。

7.1.2.8. 囊性纤维化 (CF) (参考 8.4 章)

CF 是一种因 CFTR 基因突变而引起的常染色体隐性遗传疾病, 可导致粘稠分泌物的形成, 进而容易导致呼吸道感染。CF 可通过汗液氯化物含量异常升高或基因检测来诊断。由于汗液氯化物测试的特异性并非 100%, 因此 CF 的诊断是基于 CF 的一种或多种临床特征的存在, 以及 CFTR 基因或蛋白质异常等证据。当感染影响鼻窦时, 细菌培养结果最常见的是铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌⁽⁵⁵⁾。CF 是伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患儿最常并发的疾病。实际上, CF 患者

中 CRS 的患病率接近 100%⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾。尽管有新生儿筛查, 耳鼻喉医生仍然能够接诊到未被确诊的 CF 儿童。医生应对伴有鼻息肉和鼻窦疾病的儿童高度怀疑 CF 的发生, 特别是伴有体重增加慢、呼吸疾病和胃肠道异常的患儿。CF 的重要影像学特征包括: CT 显示的鼻窦的扩大 (如上颌窦假性粘液囊肿), 额窦和蝶窦的发育不足, 骨质未收到破坏⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾。Wentzel 等评估了 50 例 2-12 岁 CF 患儿, 发现生活质量的 VAS 评分和 SN-5 评分显著负相关。此外, 以 SN-5 评分衡量的较差的鼻窦特异性 QOL 与鼻窦炎诊断率提高, 抗生素处方以及鼻窦症状导致的缺课或休闲活动减少有关。作者得出结论, SN-5 是监测该患者人群 CRS 的快速的定性方法。Chan 等通过筛查问卷对一组 102 名年龄在 2-20 岁 (平均 12.9 岁) 的 CF 患儿进行了评估, 以在常规门诊期间对 CRS 和 SN-5 进行评估⁽⁶¹⁾。在 102 位参与者中, 有 47 位完成了调查。根据所使用的诊断标准, 有 11-38% 的患者患有 CRS。SN-5 的平均域和总体视觉模拟量表评分与对 QOL 的最小影响一致。作者得出结论, 该患者人群中症状性 CRS 的患病率很高, 但对生活质量的影响很小。

对于儿童鼻息肉患者, 应进行 CF 检查。尽管新生儿筛查大大降低了该疾病的诊断年龄, 但汗液氯化物试验仍是确诊该疾病的重要手段。

7.1.2.9. 原发性纤毛运动障碍 (请参阅 8.5)

PCD 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 估计发病率为每 15, 000 到 20, 000 名新生儿中就有一例。由于纤毛运动障碍, 粘膜纤毛清除率降低⁽⁶²⁾。PCD 与反复发作的鼻窦和耳部感染, 完全性内脏反转 (50% 的患者), 内脏异位或位置不明确 (12% 的患者) 和不育症 (50% 的男性患者) 相关^(63,64)。伴复杂黏液纤毛疾病如 PCD 的 CRS 儿童其症状可能使人虚弱, 并影响呼吸系统导致肺功能下降。在患有活动性鼻窦感染的 PCD 儿童中, 鼻腔内可观察到化脓性分泌物, 这是在纤毛清除率低的情况下重力或气流导致⁽⁶⁵⁾。实际上, 在来自澳大利亚的一组 84 例 PCD 患者中, 最常见的症状是反复咳嗽和鼻窦炎, 分别发生在 71% 和 81% 的儿童中⁽⁶⁶⁾。

PCD 的筛查包括检测鼻一氧化氮水平 (比对照低) (见 9.5.3.3) 和体内试验, 如糖精试验可发现较慢的粘膜纤毛传输时间。特异性诊断需要通过光学和透射电镜检查纤毛, 通常只能在专门的机构进行⁽⁶⁷⁾。最常见的结构异常包括缺乏外部动力蛋白臂, 或同时缺乏内外动力蛋白臂。此外, 机构的基因检测现已可用于 PCD 病理生理相关的大约 20 种不同基因 (请参阅 9.5.3.2)。鼻息肉发生在大约 18% 至 33% 的 PCD 患者中, 最常见于青春期。Kartagener 综合征是鼻窦炎, 慢性支气管炎合并支气管扩张和内脏反位的三联症, 大约 50% 的 PCD 患者会发生^(63,65,68)。

由于 PCD 的发病率极低且缺乏高质量的基础文献, 因此 PCD 儿童的 CRS 治疗面临挑战。在这些儿童中, 控制 CRS 症状对于维持适当的生活质量和肺功能特别重要。鉴于 PCD 的患病率极低, 并且关于 CRS 的治疗效果的证据不足, Mener 等人支持未来国际多中心数据库的发展, 进行前瞻性数据收集⁽⁶³⁾。该数据库应包括 PCD 儿童 CRS 的诊断, 治疗和结果, 并鼓励在这些儿童中实施经过验证的标准化结果指标。

在患有难治性 CRS 和肺部疾病的儿童中, 尤其是在伴有支气管扩张, 内脏反位或精子异常的儿童中, 应怀疑 PCD。

7.2. 病理生理学

7.2.1. 遗传学

有关儿童 CRS 遗传学的资料有限,研究也存在一定的局限性,但也显示出一些值得关注的趋势,值得进一步研究。

Orb 及其同事通过挖掘犹他州人口数据库,探索了儿童患 CRS 的家族风险,该数据库由超过 730 万人的计算机储存数据记录组成⁽⁶⁹⁾。他们通过以下方式确定 496 名 CRS 的儿童患者:1996 年至 2011 年的医疗记录中出现 12 岁及以下的 CRS 索引 ICD-9 诊断,以及与 CRS(鼻内窥镜、腺样体切除术或鼻窦手术)相关的诊治代码。作者从犹他州人口中随机选择了 4959 名无 CRS 病史的种族匹配对照,并且在性别和出生年龄上分别以 10:1 的比例配对了相应的儿科 CRS 病例。与对照组相比,CRS 患者的兄弟姐妹患 CRS 的风险增加了 57.5 倍。堂/表兄弟姐妹患 CRS 的风险增加了 9.0 倍,再下一代患 CRS 的风险增加了 2.9 倍,所有这些都是重要的关联。患儿的父母,一级和二级亲属和堂/表兄弟姐妹在成年后发生 CRS 发病风险显著增加。虽然这些结果表明 CRS 存在显著的家族遗传风险,但该研究受到 CRS 诊断准确性的限制,因为该研究基于对诊断代码的审查,而没有得到疾病临床证据的证实。

Purkey 及其同事研究了来自费城儿童医院的 828 例 CRS 患儿(平均年龄 11.9 岁)和 5083 名健康对照的病例对照样本⁽⁷⁰⁾。小儿耳鼻喉科医师根据症状标准,软性内窥镜检查 and CT 证据,在几乎一半的病例中诊断出患有 CRS 的病史。囊性纤维化的儿童被排除。对高加索儿童的钾通道基因进行单核苷酸多态性分型结果表明,产生信号最强的位点在 KCNMA1 基因($p=0.022$),另外有疑似证据表明 KCNQ5 基因与非裔美国儿童的 CRS 有关。该报道提示钾通道上皮生理学儿童 CRS 的发展具有遗传相关性。

在早期的一项针对 58 名高加索 CRS 儿童(通过持续症状和疾病的客观证据诊断)且不伴已知的囊性纤维化的研究中,发现 12.1% 的儿童在囊性纤维化跨膜调节因子(CFTR)基因中带有杂合突变,高于在同一族裔中的预期值 3-4%⁽⁷¹⁾。这些结果表明,携带 CFTR 基因突变的儿童易患 CRS。

Sedaghat 和他的同事们通过持续症状和疾病的客观证据鼻内镜或 CT 扫描确诊慢性和复发性急性鼻窦炎患者,调查了这些患者编码连接蛋白基因突变的存在,这些连接蛋白通过缝隙连接维持上皮的完整性⁽⁷²⁾。在 8 名儿童患者(年龄在 6 岁到 16 岁之间)中,只有一例有连接蛋白 32 的突变,而在 11 名成人患者中,有一例连接蛋白 43 发生了突变。同一研究小组早期的一项研究显示,在同一组患者中,连接蛋白 26 和 30 没有突变未发现突变⁽⁷³⁾。虽然这些结果表明连接蛋白基因家族的突变在 CRS 的病理生理学中可能并不重要,但观察的病例数太少,无法得出明确的结论。

综上所述,儿童 CRS 的病理生理学可能涉及遗传和环境两方面的影响。事实上,对同卵双胞胎的研究并没有表明两个兄弟姐妹都会患上息肉,这表明环境因素和遗传因素一样可能影响鼻息肉的发生^(74,75)。

根据现有的少量研究,儿童 CRS 的病理生理学可能涉及遗传和环境两方面的影响。

重点|EPOS 2012 年后的最新动态:

一项大型数据库研究表明,儿童 CRS 存在显著的家族风险。

儿童 CRS 的基因突变研究显示了一些初步的有希望的结果。

7.2.2. 炎症机制

7.2.2.1. 鼻窦和腺样体组织研究

对大龄儿童 CRS 的细胞反应的早期研究表明,嗜酸性粒

细胞和 CD4 阳性淋巴细胞在组织炎症中起重要作用^(76,77)。后期在较年幼儿童中进行的类似研究中,Chan 及其同事⁽⁷⁸⁾发现,小儿上颌窦黏膜的中性粒细胞和淋巴细胞明显多于成年人,但嗜酸性粒细胞和主要碱性蛋白阳性细胞较少,上皮破坏较少,较少基底膜增厚。这些作者还发现,与成人相比,患有 CRS 的幼儿中 CD8 阳性细胞,中性粒细胞,巨噬细胞, B 淋巴细胞和浆细胞的数量更高⁽⁷⁹⁾。另一项将成人和儿童之间的鼻窦组织进行比较研究中,儿童鼻窦组织的嗜酸性粒细胞较少,固有层纤维化丰富⁽⁸⁰⁾。上述研究的样本中嗜酸性粒细胞与嗜中性粒细胞优势的差异可能与所研究儿童的年龄有关(年龄较大的儿童中嗜酸性粒细胞为主和年龄较小的儿童中嗜中性粒细胞为主)。

近期研究中,Wu 及其同事研究了 CRS 儿童和正常对照鼻窦组织中炎症基因的表达⁽⁸¹⁾。他们使用微阵列分析并用实时荧光定量 PCR 进行基因 mRNA 表达水平进行验证,结果显示与对照组相比,CRS 组织中的五种炎症/免疫反应基因产物明显上调。其中两种产物是细胞因子 CXCL5(嗜中性粒细胞趋化因子)和 CXCL13(B 淋巴细胞趋化因子),参与适应性免疫的应答。其他三个是血清淀粉样蛋白 A1/A2(SAA1/SAA2),丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶抑制剂成员 4(SERPIN4)和 β -防御素 1(DEFB1)。后者是与固有免疫系统有关的蛋白质。在一项后续研究中,研究人员使用免疫组化和免疫荧光技术评估了这些炎症标志物的组织分布和细胞定位⁽⁸²⁾。结果表明,这五种介质均在粘膜下腺体以及上皮层纤毛细胞和基底细胞中高表达。此外,CXCL13 在巨噬细胞, T 和 B 细胞中表达,但在中性粒细胞中无表达,仅在 T 细胞中检测到 CXCL5。

Anfuso 及其同事评估了 CRS 儿童和正常对照组儿童鼻窦和腺样体组织中细胞因子的表达,发现与对照组相比,CRS 儿童的组织中有更丰富的细胞因子,支持 CRS 组持续性炎症状态⁽²⁹⁾。重要的是,与不伴哮喘的 CRS 儿童相比,伴哮喘的 CRS 儿童鼻窦组织中肿瘤坏死因子- α 水平和腺样体组织中表皮生长因子、嗜酸性粒细胞趋化因子、成纤维细胞生长因子-2、生长相关癌基因和血小板衍生生长因子-AA 的水平显著升高。这支持了 CRS 患者上呼吸道疾病对下气道炎症有影响。Shin 及其同事对比了伴和不伴 CRS 的儿童行腺样体切除后腺样体组织匀浆中的炎症标志物水平⁽⁴⁰⁾。CRS 儿童腺样体组织中 T 细胞活化标志物可溶性白细胞介素 2 受体(sIL-2R)及与组织重塑相关的细胞因子如转化生长因子 β -1、基质金属蛋白酶 2 和 9、金属蛋白酶组织抑制因子-1 水平均显著升高。嗜酸性粒细胞活化标志物嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)水平在两组间无明显差异,但重度 CRS 患者的 ECP 水平明显高于轻中度患者。

7.2.2.2. 鼻腔灌洗液

Passariello 及其同事评估了患有 CRS 和健康对照儿童(平均年龄 3.4 岁)的鼻腔灌洗液中细胞因子(TNF- α),抗菌肽 β -防御素 2 和中性粒细胞释放的钙卫蛋白的水平⁽⁸³⁾。这是一项评估儿童 CRS 的矿泉疗法(每天给予 15 分钟含不同矿物质的硫酸盐氯化钠热水鼻喷雾剂)的研究背景下完成的。与对照组相比,来源于 CRS 患者的灌洗液中显示出所有这些促炎介质的含量明显更高。

7.2.2.3. 血清

Shin 及其同事对一组接受抗生素治疗的 CRS 儿童和对照组的行了过敏测试,检测血清嗜酸性粒细胞计数和血清 ECP 和 IgE 水平⁽⁸⁴⁾。他们进一步将 CRS 组分为对长疗程抗

生素有应答组和无应答组。无应答组过敏率和过敏性疾病家族史显著高于应答组和对照组。此外，无应答组的血清嗜酸性粒细胞计数、ECP 和总 IgE 水平显著高于应答组和对照组。这一数据表明，过敏背景下的嗜酸性粒细胞性炎症是 CRS 儿童对抗生素无应答的一个重要因素。

尽管有越来越多的证据支持 CRS 儿童鼻窦组织和鼻腔灌洗液中炎性介质的上调，但数据相对有限且种类繁多，尚无法用于确定内表型。

7.2.2.4. 粘液

粘液的产生是 CRS 儿童临床表现的重要组成部分。已经鉴定出许多粘蛋白，最常研究的是分泌性粘蛋白 MUC5AC 和 MUC5B。在健康的下呼吸道中，MUC5AC 通常在杯状细胞中表达，而 MUC5B 仅局限于粘膜下腺⁽⁸⁵⁾。在儿童 CRS 中，黏膜下腺体增生是典型的表型，而 MUC5B 是主要的腺体粘蛋白⁽⁸⁶⁾。Saieg 及其同事收集了 CRS 患者和正常对照者的分泌物⁽⁸⁷⁾。已鉴定出许多粘蛋白，但发现 CRS 患者中 MUC5B 的相对表达量显著更高，表明组织中与分泌物中糖蛋白的产生是一致的。

总而言之，多项研究表明，鼻窦组织、腺样体组织、鼻腔灌洗液、粘液和血清中不同的炎性介质的上调在 CRS 儿童获得性免疫和先天性免疫以及组织重塑中具有重要作用。尽管仍缺乏证据，但这些研究表明了炎症机制在小儿 CRS 中的作用。尽管许多标志物与成人中的标志物相似，但数据非常不统一，尚无法进行内表型的确定。

重点|自 EPOS 2012 以来的最新动态

CRS 患儿的鼻窦组织和鼻腔灌洗液中存在获得性和先天性免疫标志物的证据。

CRS 患儿的鼻窦组织中存在炎症细胞因子，当伴有哮喘时，炎症细胞因子更大量表达。

黏膜下腺体增生是小儿 CRS 的特征表型，而 MUC5B 是主要的腺体粘蛋白。

7.3. 诊断与鉴别诊断

7.3.1. 过敏性和非变应性鼻炎

一般而言，变应性鼻炎（AR），非变应性鼻炎（NAR）和 CRS 之间较难鉴别，尽管在成年人中，仔细的病史采集，鼻内镜检查和过敏试验通常足以区分（请参阅第 5.3.1 节）。但是对于儿童，鉴别诊断可能会更加复杂。与 CRS 一样，AR 和 NAR 均可出现流涕和鼻塞。此外，尽管尚未专门针对儿童进行研究，但 AR 患者的影像学检查可显示鼻窦病变⁽⁸⁸⁾。更为复杂的是，AR 的发病率已高达 40%，CRS 和 AR 经常同时发病⁽⁸⁹⁾。

NAR 在儿童中的研究较少⁽⁹⁰⁾。大多数 NAR 亚型不太可能出现在年幼儿童中，例如药物性鼻炎，职业性鼻炎，过敏性鼻炎或老年性鼻炎，因此特发性鼻炎则是儿童 NAR 的主要诊断。几项研究已经调查了 NAR 在儿童人群的患病率。在欧洲，大型研究表明患病率在 6.3%(瑞典，8 岁)、8.1%(瑞典，4 岁)和 9.6%(比利时，15 岁或以上)之间^(91,92)。在一项针对 619 名哮喘儿童的美国研究中，NAR 的患病率为 11.3%⁽⁹³⁾。来自新加坡的一项对 6600 名儿童的研究发现患病率为 24.9%(平均年龄 7.8 岁)，在年龄较大的儿童中下降到 10-15%⁽⁹⁴⁾。一项包括 56 名 15 岁以下儿童的中国研究报告显示 NAR 患病率为 34%。在 15-30 岁年龄组中，NAR 的患病率仍为 20%⁽⁹⁵⁾。总体而言，儿童 NAR 患病率在 6.3-34% 之间，具有相当大的地区差异。在非常年幼的儿童中，人们可能会争论有症状但尚未致敏的群体是否代表了“真正的”NAR 患者。可能是那些患有腺样体肥大、CRS 或其他鼻窦疾病的人被错误地包括在内，从而夸大了数字。因此，对儿童人群中 NAR 患病率的保守估计在 10-15% 之间。这至少约等于儿童 CRS 的患病率，因此 NAR 是一个重要的鉴别诊断。

为了得出正确的诊断，应该综合分析完整的病史、体格检查和多种辅助检查（参见表 7.3.1）。应额外注意儿童的生活环境，比如父母是否吸烟、是否养宠物等。

表 7.3.1 CRS、AR 和 NAR 的鉴别诊断

	慢性鼻窦炎	变应性鼻炎	非变应性鼻炎
主诉	鼻塞 流涕 咳嗽 面部疼痛/胀痛	鼻痒 打喷嚏 鼻塞 流涕 季节性变化	鼻痒 打喷嚏 鼻塞 流涕 特殊诱因（烟、雾、寒冷干燥空气等）
鼻内镜检查	中鼻道病理表现（粘稠分泌物、脓涕、息肉、水肿等）	广泛粘膜受累，清水样涕，鼻内镜下鼻腔呈高反应性	广泛粘膜受累，清水样涕，鼻内镜下鼻腔呈高反应性
皮肤点刺试验或血清特异性 IgE	气传过敏原检测阴性或无临床相关性#。如果伴有 AR，则为阳性	气传过敏原检测阳性#	气传过敏原检测阴性或无临床相关性
影像学(CT [^] 或 MRI)	鼻窦混浊（已侵袭时）	理论上：无，但存在混浊可能	理论上：无，但存在混浊可能

[^]由于存在辐射，不建议儿童常规使用 CTs

#只有与临床症状相关时才有临床意义

7.3.1.1. 腺样体肥大/腺体炎

腺样体肥大/腺体炎和 CRS 可能很难鉴别，尤其是在非常年幼的儿童中⁽⁹⁶⁾。这已在第 7.1 章中进行了详细阐述，

并将在治疗部分中提及(章节 7.4)。

7.3.2. 慢性咳嗽

与成人 CRS 不同，儿童 CRS 可以包括慢性咳嗽(而不是嗅觉丧失)。这里需要重点考虑的鉴别诊断是：腺样体肥大/腺样体炎、哮喘或食管反流病。这些都将在第 7.1 章中阐述。

7.3.3. 嗅觉障碍

一般来说，嗅觉丧失可能是 CRS 的一个重要标志。然而，对于儿童人群，这一说法并不一致。儿童及其监护人几乎从来没有主诉过嗅觉功能障碍，这就是为什么在儿童 CRS 的诊断标准中，“嗅觉丧失”被“咳嗽”取代的原因⁽⁹⁶⁾。事实上，在一大群自述健康的参与者中，高达 3.4% 的人被发现患有嗅觉障碍且自身并未意识到。5-10 岁年龄组高达 7%，11-20 岁年龄组仍为 1.4%⁽⁹⁷⁾。

儿童 CRS 引起嗅觉损害的真实程度尚不清楚，但据估计，儿童嗅觉障碍最常见的原因也与 CRS 相关⁽⁹⁸⁾。这种数据的缺乏很大程度上是由于检测嗅觉障碍的测试工具不准确，特别是在幼儿中，而且嗅觉症状只有在孩子达到一定年龄后才能被识别。后者目前在先天性嗅觉丧失中被观察到，而患者和他们周围的人通常都在童年后期才意识到嗅觉的缺失⁽⁹⁹⁾。大多数临床嗅觉识别的测试方式可能不适合 6 岁以下儿童，结果也不可信(见 7.3.5.5 章)。

由除 CRS 以外的其他疾病引起的获得性嗅觉功能障碍在儿童中很少见^(99,100)。原发性疾病如孤立性先天性嗅觉障碍和综合征形式如 Kallmann 综合征甚至更少见。当儿童出现嗅觉丧失时，仔细的病史采集结合鼻内镜检查和嗅觉测试(见第 8.3.5.5 章)通常足以将 CRS 与其他病因如先天性、创伤性、肿瘤学、精神障碍等区分。在婴幼儿的人群中，正确诊断可能很难，但再次强调，嗅觉功能障碍在最初几乎不会被注意到或寻求帮助。

7.3.4 面部疼痛

面部疼痛或头痛作为主诉(或唯一主诉)通常与鼻窦疾病无关。遗憾的是，在怀疑或诊断出原发性头痛综合征之前，患者通常会接受无数的鼻部治疗，包括手术。对于儿童人群来说，也存在这种情况，尽管误诊率往往较低⁽¹⁰¹⁾。事实上，副鼻窦在儿童时期并未完全发育，这一情况可能会限制人们怀疑鼻窦疾病是导致头痛的原因。在出现头痛的儿童中，大多数被诊断为偏头痛。Smith 和他的同事对儿童人群中鼻源性头痛进行了全面系统的回顾，建议进一步阅读⁽¹⁰²⁾。针对出现头痛症状的儿童的建议与成人的相同(见第 5.3.3 章)。

7.3.5. 儿童的诊断工具

2019 年《欧洲鼻科学诊断工具意见书》(EPPDTR)的发表为治疗鼻腔疾病的医生提供了一份优秀的、最高水准的诊断工具概览⁽¹⁰³⁾。下面将简要讨论其中几种诊断工具，并强调其在儿童 CRS 中的适用性和注意事项。为了获得更详细的信息，建议读者阅读欧洲意见书(以下简称 EPPDTR)。

7.3.5.1. CT 扫描/MRI

对患有 CRS 的儿童前期进行影像学检查存在一定争议。当怀疑有并发症或考虑/计划手术时，鼻窦 CT 扫描是必须的。在所有其他情况下，必须均衡考虑检查的危害即 CT 的辐射和较长的 MRI 扫描时间和可能获得的信息。目前的指南推荐“温和成像”，因为据报道，接受 CT 扫描的儿童患白血病和脑瘤的几率增加，这与高剂量辐射暴露相关的风险较高相关

⁽¹⁰⁴⁾。因此，大多数儿科机构采用儿科方案，通过最少的辐射剂量获取适当的信息。儿童的 Lund-Mackay 评分通常比成人高，且并不一定提示 CRS。在成人中，通常使用>3 的临界分数，但在儿科人群中建议使用更高的临界分数>5⁽¹⁰⁵⁾。在儿童人群中单独出现的鼻窦病变应该谨慎解释，即使涉及到多个鼻窦。事实上，在 192 名(平均年龄：9.0 岁)接受眼眶或大脑 CT 扫描且无鼻窦病史的儿童队列中，只有 19.3% 的儿童鼻窦显示完全正常⁽¹⁰⁶⁾。

7.3.5.2. 生活质量量表/鼻腔结局测试表

EPPDTR 中描述的大多数生活质量(QoL)量表不适用于儿童人群。一般的 QoL 问卷询问诸如自我保健，社会功能等项目，不适用于儿童。此外，大多数针对 CRS 的疾病特异性问卷没有针对低年龄组进行验证。经常使用的 SNOT-22 最初在成人队列中得到验证(1.6)⁽¹⁰⁷⁾。其在儿童中的应用只有个案报道(例如在 CF 队列中⁽¹⁰⁸⁾)。

儿童 CRS 唯一验证的疾病特异性生活质量问卷是鼻窦和鼻腔生活质量调查(SN-5)。适用于 2-12 岁的儿童，由他们的父母/监护人填写⁽¹⁰⁹⁾。然而，只有少数研究使用该问卷来生成关于儿童 CRS 生活质量的数据⁽¹¹⁰⁾。

7.3.5.3 内镜检查

鼻内镜检查是 CRS 诊断的关键步骤。通常即使儿童也能良好地耐受。此外，操作中是否使用局部减充血剂和/或局麻药物最终由医生判断。实际儿童行内窥镜检查是常规的，时常见相关文章发表，例如在过敏性鼻炎的相关研究中患儿的最小年龄只有 2 岁⁽¹¹¹⁾。

7.3.5.4. 过敏试验

类似于成人，过敏试验可以通过皮肤点刺试验或血液检测进行(见第 5.3.5.4 章)。根据欧洲变态反应与临床免疫学学会(EAACI)儿科分会发布的指南，皮肤点刺试验没有年龄限制⁽¹¹²⁾。然而，对于 7 岁以下的儿童，出于使患者舒适的原因，常见的吸入过敏原最好通过血液中的特异性 IgE 来检测。在非常年幼的儿童中，特异性 IgE 可生理性升高，并在发育过程中恢复到正常水平。因此，如果既往特异性 IgE 水平升高，但过敏性疾病诊断可疑，应重复检测。

7.3.5.5. 嗅觉评估

如 EPPDTR 所述，对儿童进行气味识别测试是可行的；嗅觉探测器的作用已经在 201 名荷兰儿童的队列中得到验证⁽¹¹³⁾。此外，其还制定了针对 5 岁以上儿童的特定测试^(114,115)。然而，要注意的这些测试不能简单地应用于每一个国家/语言，因为文化差异会影响受试者在测试中的表现。因此，这些测试需经进一步验证，才能可靠地应用于临床实践或研究中。对于小于 5 到 6 岁临界年龄的儿童，测试主要依赖于该儿童的认知成熟程度。目前使用的气味识别测试结果表明该测试是不可靠的，甚至会出现小儿嗅觉功能下降的结果。嗅出气味并从一系列词语中挑选出正确答案需要具备熟悉气味、联想和言语能力，以及注意力足够集中，对于年幼儿童来说可能很难做到。新生儿和婴儿的嗅觉能力也可被测试，但这需要一种不同的测试方法⁽¹¹⁶⁾。少数关于新生儿、婴儿和蹒跚学步的儿童嗅觉相关文献表明他们具有极为发达的嗅觉功能^(117,118)。

7.3.5.6. 上呼吸道测试

EPPDRT 详细阐述了三种上气道测试，均可应用于年龄较大的儿童：鼻吸气峰流量（PNIF）、鼻声反射和鼻腔测压。其中，PNIF 最容易使用，并已在 6 岁及以上儿童中得到验证⁽¹¹⁹⁾。但是在儿童中，这些研究临床意义尚不大，主要用于科学研究。

7.3.5.7. 鼻粘膜纤毛形态和功能的病理学检查

粘膜活检很少应用在儿童上。即使是儿童，如果发现单侧病变，也应考虑恶性肿瘤或是内翻性乳头状瘤的可能。由于不排除病变为内翻性乳头状瘤，一些专家建议应常规送鼻窦腔息肉进行组织病理学检查⁽¹²⁰⁾。对于双侧病变，只有在怀疑原发性纤毛运动障碍时才需要活检。一些试验可进行纤毛功能测试（见 EPPDTR）。

7.3.5.8. 血液检测

如第 5.3.5 章中详细说明的，不建议在儿童 CRS 患者中进行常规实验室检测。如前所述，我们应该在 CRS 对治疗无反应和/或伴有下呼吸道表现（如复发性肺炎）的儿童中才考虑评估体液免疫反应。

7.3.5.9. 一氧化氮

如果怀疑 PCD（和一定程度的 CF），则应测量鼻腔一氧化氮。这种非侵入性检查可以在配合的儿童即 5 岁以上的儿童中进行。详见 EPPDTR 和第 5.3.5 章节。

7.3.5.10. 基因检测

如第 7.2.1 章所述，尽管可能存在进展性 CRS 的遗传易感性，但并不建议进行常规的基因检测。但是当怀疑是 CF 或 PCD，则可以进行基因检测。对于 CF，可以通过血液测试或从面颊拭子中提取的细胞来检测 CFTR 基因的突变。此外，还可建议进行汗液测试。详见第 9.4 章。对于 PCD，也推荐基因检测，并且其可大大提高了诊断疾病的能力（详见第 5.3.5 章）。这个基因测试是一组诊断试验的一部分，它还包括纤毛功能的显微镜下评估（参见 7.3.5.7 章）和呼出一氧化氮水平（参见第 7.3.5.9 章）。

要点|自 EPOS2012 以来的新动态：

1. 在儿童中，区分 CRS、AR、NAR 以及腺样体肥大/腺样体炎是一个挑战。
2. 在儿童中，鲜见嗅觉功能障碍的报道，即使伴 CRS。
3. 同成人病例，主诉为脸部疼痛或头痛的疾病多指向是原发性头痛综合征。
4. 大多数适用于成人的诊断方法也可用于儿童。此外，在一些特定案例中，应考虑先天性疾病（基因检测、一氧化氮和纤毛形态）的检测。

7.4. CRS 和合并症的治疗

药物治疗是儿童 CRS 的主要治疗手段。最常用的治疗方法包括抗生素、鼻用糖皮质激素和生理盐水鼻腔冲洗(表 7.4.1)。其他辅助疗法的科学支持较少。

7.4.1. 抗生素

既往文献中没有充分的证据支持儿童 CRS 使用抗生素治疗。由同一团队进行的两项临床试验表明，在临床标准符合 CRS 的儿童中，使用安慰剂治疗和全身性抗生素治疗之间没有显著差异^(121,122)。但是这些研究具有明显的局限性，初始的研究未随机化和采用单盲法，且安慰剂组实际上服用了生理盐水，这种治疗本身可能对 CRS 也有帮助⁽¹²¹⁾。此外，在开始抗生素治疗之前，其中一部分人还进行了上颌窦引流和冲洗。随后的另一项研究，纳入了 79 名 2 至 12 岁的儿童 CRS 患者，采用随机双盲法比较头孢克洛与安慰剂疗效的试验⁽¹²²⁾。所有患儿经一次穿刺冲洗术后随机分成 2 组，口服头孢克洛或安慰剂 1 周，并在 6 周后进行随访。结果表明头孢克洛组（64.8%）与安慰剂组（52.5%）的治愈率无显著差别。然而，最初的上颌窦穿刺冲洗术可能在试验开始前就对所有的研究对象产生了积极的作用，最终影响了结果，使结果与抗生素无关，及使用 X 线平片来评估鼻窦情况也对结果有影响。Shin 及其同事对 CRS 患者进行了一项病例对照研究，以评估治疗结果的预测因素⁽⁸⁴⁾。他们给予患者抗生素治疗 12 周，并通过评估持续症状和 X 平片华氏位，在治疗结束时确定为应答者（n=22）和无应答者（n=36）。无应答组中过敏性疾病患病率、血清 IgE、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平及血清嗜酸性粒细胞数均显著高于应答组。

Iino 及其同事研究了在一组患有慢性鼻窦炎或渗出性中耳炎的儿童（1-14 岁）中运用小剂量克拉霉素治疗方案 8-15 周的疗效⁽¹²³⁾。他们还另一组患有相同疾病但未经治疗的儿童进行了跟踪调查，并作为对照组。在治疗结束时，63% 的 CRS 患儿痊愈，治疗成功与对红霉素耐药肺炎链球菌在鼻咽是否携带无相关性。这表明克拉霉素的疗效与其潜在的抗炎作用有关。这项研究的缺点在于缺乏安慰剂对照和未能充分报告对照组的改善情况，因此长期大环内酯类抗生素治疗儿童 CRS 的有效性的结论是不正确的。

尽管缺乏支持性证据，在 CRS 患儿的最大剂量药物治疗方案中包含一个疗程的抗生素是常见但未经证实的做法。多数情况下，治疗很可能是针对慢性疾病基础上的急性加重。仔细回顾现有数据表明短期抗生素的使用对 CRS 的作用几乎为零（见成人数据）。而且在成人进行的使用长期抗生素治疗的双盲安慰剂对照试验结果为阴性，这可能只在某种内型有效。综上所述，尚无数据支持儿童 CRS 应用短期或长期抗生素治疗方案

静脉抗生素治疗难治性 CRS 已被提倡作为外科干预的替代方法。Don 等人进行了一项回顾性分析，纳入 70 名 10 个月至 15 岁 CRS 儿童，进行上颌窦冲洗以及有选择的腺样体切除术，随后是持续 1 至 4 周按药敏结果静脉注射抗生素，89% 患者的症状得到完全缓解⁽¹²⁴⁾。最后只有 8 名患者需要行功能性鼻内镜手术（FESS）。头孢呋辛静脉注射是最常用的，其次是氨苄西林舒巴坦、替卡西林、克拉维酸和万古霉素。正如预期，静脉治疗的并发症既与注射部位有关，也与抗生素的副作用有关。更重要的是，所有患者都曾行上颌窦冲洗，部分患者接受了腺样体切除术，这本身也是一种治疗，后面将详细说明。因此，从这些研究中沿不清楚静脉注射抗生素本身是否是成功率的唯一原因。基于以上原因，不提倡静脉注射抗生素治疗儿童 CRS，基本上是由于治疗 ARS 的并发症。

目前没有证据支持口服或静脉使用抗生素来治疗儿童 CRS，也没有证据支持儿童 CRS 应使用长期大环内酯类抗生素治疗。

需要恰当的随机对照试验来评估口服抗生素治疗在儿童 CRS 中的效果。

表 7.4.1. 儿童 CRS 治疗方案的证据分级

治疗方法	证据分级	推荐分级
抗生素	Ib(-)	尚无高级别证据支持短期或长期抗生素治疗儿童 CRS 的治疗效果
鼻用糖皮质激素	V	鼻用糖皮质激素治疗儿童 CRS 的疗效尚无证据，鉴于其抗炎作用以及在儿童应用中良好的安全性，EPOS 指导小组仍推荐使用，
全身性糖皮质激素	Ib(+)	儿童 CRS 用抗生素治疗（本身无效）同时给予全身性糖皮质激素一个减量的疗程与安慰剂对比疗效更好。鉴于其的全身性副作用，全身应用激素应谨慎。
生理盐水鼻腔冲洗	Ib(+)	多项临床试验证实了生理盐水鼻腔冲洗对儿童 CRS 的治疗疗效。鉴于其在儿童应用中良好的安全性，EPOS 指导小组支持这一治疗方法。
腺样体切除术	IV	腺样体切除术有助于缓解年幼儿童 CRS 的症状，EPOS 指导专家支持药物治疗不理想的儿童 CRS 应行腺样体术。
FESS	IV	年长的 CRS 儿童经药物治疗或腺样体切除术后效果不理想者，行 FESS 是安全有效的。

FESS: 功能性鼻内镜手术

7.4.2. 鼻用糖皮质激素

随着对 CRS 病因学中炎症反应认识的加深，鼻用糖皮质激素已成为治疗方案中重要组成部分。至今尚无随机对照试验支持鼻用糖皮质激素在儿童 CRS 中的疗效。一项在多个国家进行的随机、双盲研究评估了糠酸莫米松 100 或 200 微克每日一次或两次治疗 6-17 岁鼻息肉患儿的安全性⁽¹²⁵⁾。该研究的主要评估指标为 24 小时尿游离皮质醇的变化，在糠酸莫米松和安慰剂治疗的受试者之间无明显区别，这支持了糠酸莫米松治疗上的安全性。然而这项研究无法评估糠酸莫米松的疗效，但现有数据表明，与安慰剂相比，每天使用两次糠酸莫米松可使息肉的大小、鼻塞程度和鼻腔引流（前鼻孔和后鼻孔）较基线明显减少。尽管尚无证据支持在 CRS 儿童中使用鼻用糖皮质激素，但它们在伴/不伴鼻息肉的成人 CRS 中的疗效（另作详细说明），以及在过敏性鼻炎儿童中良好的安全性和有效性支持鼻用糖皮质激素应成为儿童 CRS 的一线治疗的推荐药物^(47,126-128)。

7.4.3. 全身性糖皮质激素

因为其具有强大的抗炎作用，全身性糖皮质激素治疗也被用于儿童 CRS。Ozturk 及其同事予 CRS 儿童 30 天的阿莫西林克拉维酸治疗，同时给予泼尼松或安慰剂逐渐减量的一个 15 天疗程⁽¹²⁹⁾，且在治疗开始时便给予糖皮质激素减量治疗。与安慰剂相比，糖皮质激素治疗可显著改善 CT 评分以及咳嗽、鼻塞、鼻后滴漏和总症状评分。即使全身性糖皮质激素治疗有效，但出于安全考虑在儿童 CRS 中的应用仍是有限的。

尽管缺乏充分的证据，鼻用糖皮质激素仍推荐用于 CRS 患儿，因为儿童使用的安全性和在治疗成人 CRSsNP 中具有好的疗效。而且有一项研究支持 CRS 患儿全身使用类固醇激素。

尚需要一项随机、安慰剂对照试验来评估鼻用糖皮质激素治疗儿童 CRS 的疗效。

7.4.4. 鼻用生理盐水

一项 Cochrane 回顾分析了一系列的随机对照试验，在这些试验中，包括了生理盐水与无治疗、安慰剂治疗、作为其他治疗的辅助治疗或与其他治疗进行比较的研究⁽¹³⁰⁾。共有 8 个试验符合纳入标准，其中 3 个在儿童中进行。这些研究包括了各种的给药技术、所用生理盐水的张力和对照治疗。总的来说，有证据表明生理盐水作为治疗 CRS 的唯一方法时，对症状的缓解是有益的。也有证据表明生理盐水更倾向于作为辅助治疗。其中一项研究中，34 名患有慢性上颌窦炎的 3-16 岁儿童被随机分为两组，接受每日 3 次，每次 10 滴（1ML）3.5%或等渗的盐水治疗，持续 4 周⁽¹³¹⁾。4 名患者因鼻腔灼烧感退出（3 例高渗，1 例等渗）。主要结果用症状和影像学评分表示。高渗盐水和等渗盐水治疗在鼻涕倒流评分中较基线显著改善，但仅用高渗盐水治疗能显著降低咳嗽评分和 Water 位的上颌窦混浊。组间比较咳嗽评分和影像学评分更倾向于高渗盐水组。

Wei 及其同事在一项随机、前瞻性、双盲研究中对 40 名 CRS 儿童进行了研究，研究对比了 6 周内每天使用生理盐水或生理盐水/庆大霉素进行一次鼻腔冲洗⁽¹³²⁾。两组患者在 3 周和 6 周时的生活质量评分和 6 周后的 CT 评分均有明显改善，但两组之间无显著差异。这表明生理盐水鼻腔冲洗是治疗儿童 CRS 的有效方法，而在盐水中加入庆大霉素并没有额外的获益。一项小规模的前瞻性研究共纳入了 10 名对抗生素和鼻用糖皮质激素不敏感的 CRS 儿童，并对他们进行了为期 30 天的每日一次大量鼻腔冲洗治疗⁽¹³³⁾。与基线水平相比，盐水冲洗后患儿的 SN-5 评分和鼻腔生活质量评分有显著改善。Cho 及其同事进行了一项随机、前瞻性的研究，以探讨低浓度次氯酸钠（HOCL，证实具有杀灭细菌和真菌作用）或常规生理盐水鼻腔冲洗 4 周对 CRS 儿童的疗效⁽¹³⁴⁾。两种方式治疗后症状总评分均有明显改善，但两组间无显著差异。在治疗前和治疗后获得的平片显示两组均有改善，而 HOCl 组的改善更为明显。Hong 及其同事回顾性分析了接受生理盐水鼻腔冲洗一个月的 CRS 患儿的记录，结果显示 64% 的 CRS 患儿依从性良好，在随访期间进行了冲洗⁽¹³⁵⁾。73%

的患者症状和鼻内镜检查结果均得到改善，手术率（16.3%）明显低于依从性不好的儿童（42.9%）。

在另一项评估盐水冲洗治疗依从性的回顾性研究中，当被询问时，80%以上的儿童和青少年对冲洗有良好的耐受性，70%以上的患者/家长认为冲洗可以改善鼻部症状⁽¹³⁶⁾。基于以上数据和该治疗方法的安全性，生理盐水鼻腔冲洗已成为治疗儿童 CRS 的主要方法。事实上，在美国儿童耳鼻喉科医生和鼻科医生的调查中，93%和 97%的受访者均报告会使用生理盐水鼻腔冲洗作为儿童 CRS 合理用药的一部分^(134,137,138)。

建议使用生理盐水鼻腔冲洗治疗儿童 CRS。不建议在生理盐水中添加抗生素。

7.4.5. 辅助疗法

儿童 CRS 的辅助治疗，如抗组胺药（鼻喷或口服）、白三烯受体调节剂、减充血剂（鼻喷或口服）或黏液稀释剂均没有很好的证据支持。这些药物只保留用于治疗同时合并有症状的过敏性鼻炎。Chen 及其同事进行了一项前瞻性研究，评估了在 CRS 治疗后进入缓解期的儿童中，每月 10 天、连续使用 3 个月细菌溶解产物（含 8 种细菌的 21 种菌株）预防鼻窦炎复发的疗效⁽¹³⁹⁾。随访 1 年后，实验组与对照组（鼻腔生理盐水组）相比，视觉模拟评分、流涕和鼻塞评分、每月鼻炎发作天数和每月抗生素使用天数均显著减少。

一些薄弱的证据建议治疗伴发的胃食管反流病（GORD）。Phipps 及其同事对儿童 CRS 患者进行了一项前瞻性研究，通过探针式 pH 计记录，发现 63%的 CRS 儿童伴有的 GORD⁽⁴³⁾。此外，79%的患者在经验性治疗 GORD 后鼻窦炎症状有所改善。一项缺乏安慰剂对照的回顾性研究表明，对 CRS 患者进行 GORD 治疗可使许多患者症状改善并免于手术⁽⁴⁴⁾。但这些研究并不是双盲的，也未设置安慰剂对照，也不能解释许多儿童 CRS 症状随着时间的推移可自行缓解。因此，由于证据不充分，常规抗 GORD 治疗儿童 CRS 是不必要的。这一结论得到了儿童鼻窦炎专家共识的支持⁽⁴⁷⁾。

我们不推荐在儿童 CRS 的治疗方案中增加任何特定的辅助治疗。除非有伴发其他疾病的情况，如过敏性鼻炎或 GORD。

7.4.6. 外科治疗

在 CRS 患者内科治疗无效时（以及少见的复杂性急性鼻窦炎）应考虑进行手术干预。腺样体切除术或不伴窦腔冲洗和功能性鼻内镜手术（FESS）是最常用的手术方式。

7.4.7. 腺样体切除术

腺样体切除术通常是儿童 CRS 的一线手术方式，其成功率在 47%到 58%之间⁽¹⁴⁰⁾。解剖学异常和/或细菌生物膜的形成以及腺样体作为储菌库的理论是腺样体切除术主要的基本理念。总体来说，腺样体切除术的二次手术概率是非常低且仅为 1.9%⁽¹⁴¹⁾。一项 Meta 分析腺样体切除术对儿童 CRS 症状缓解的作用中，Brietzke 及其同事纳入了 8 项研究，累计成功率为 69%⁽³³⁾。Ramadan 和 Tiu 报告了 10 年来通过腺样体切除术治疗 CRS 无效的病例，发现小于 7 岁的儿童以及伴哮喘的儿童行腺样体切除术更易失败，且需再次行 FESS⁽¹⁴²⁾。

很明显，尽管在临床上很难区分患者症状的原因是腺样体炎还是 CRS 所致，但腺样体切除术似乎都有所帮助。在一项关于此问题的研究中，Bhattacharyya 及其同事评估了 2 个儿童群体的 CT 扫描结果：66 名患有 CRS 并即将接受手术

的儿童，192 名因非鼻窦炎相关症状而接受 CT 扫描的儿童⁽¹⁰⁵⁾。Lund-Mackay 评分小于等于 2 分具有良好的负向预测价值，而 5 分及以上则具有良好的 CRS 正向预测价值，敏感性和特异性分别为 86%和 85%。在这些病例中，3-4 分则被认为是模棱两可的，需要其临床表现和内镜检查增加其权重。因此，提示伴有典型症状且 CT-LM 评分<5 的儿童很可能被诊断为腺样体炎。Ramadan 及其同事假设，腺样体切除术对于治疗儿童腺样体炎（CT 评分低）比治疗 CRS（CT 评分高）更为有效⁽¹⁴³⁾。为此，他们回顾了曾接受腺样体切除术的 CRS 患者的症状，并根据 Lund-Mackay CT 评分将其分为两组：CRS 组（评分≥5）和腺样体炎组（评分<5）。评估腺样体切除术后一年的成功率时，腺样体炎组为 65%，CT 评分高的 CRS 组为 43%。这也支持了在鼻窦相关疾病不严重且症状与腺样体炎相关时行腺样体切除术将更有效。

Bettadahalli 及其同事的研究结果表明，对比术前，CRS 患儿腺样体切除术后 6 个月症状严重程度评分有显著性改善⁽¹⁴³⁾。通过 SN-5 量表的记录表明，与初始相比，60 名患儿中有 53 名在随访结束时各方面的生活质量得分得到改善。美国耳鼻咽喉头颈外科学会的一致声明支持腺样体切除术是治疗 12 岁以下慢性鼻窦炎患病儿童的有效一线手术方案，由于缺乏 13 岁及以上年龄段的支持数据，未能就腺样体切除术在 13 岁及以上患者中的应用达成共识⁽⁴⁷⁾。

上颌窦冲洗经常与腺样体切除联合进行。为了评估这种附加干预措施的效果，Ramadan 及其同事分析了 60 名接受腺样体切除术的 CRS 儿童的病例，其中 32 名儿童还接受了经中鼻道的鼻窦冲洗和细菌培养⁽¹⁴⁴⁾。所有患儿术后均使用抗生素治疗 2 周，并在术后 12 个月评估疗效。单纯行腺样体切除术的患儿 12 个月后的治愈率为 61%，而同期行腺样体切除术和鼻窦冲洗的患儿治愈率为 88%。与单纯腺样体切除术相比，Lund-Mackay CT 评分高且患有哮喘的儿童行腺样体切除术+鼻窦冲洗的治愈率更高。这些数据表明，对于术前 CT 扫描提示病情较重的哮喘患儿，除腺样体切除术外，还应考虑进行鼻窦冲洗。

总之，对于伴有 CRS 症状的年龄较小的儿童来说，腺样体切除伴/不伴窦性冲洗无疑是最简单和最安全的第一步。

7.4.8. 鼻窦球囊扩张术

2006 年，美国食品和药物管理局批准在美国儿童中使用鼻窦球囊扩张术。一项针对儿童的初步研究表明，该方法是安全可行的⁽¹⁴⁵⁾。自 EPOS 2012 发表以来，多项研究评估了鼻窦球囊扩张术治疗儿童 CRS 的疗效⁽¹⁴⁶⁻¹⁵¹⁾。其中许多研究还同时采取了其他措施如腺样体切除术、鼻窦冲洗、前组筛窦开放术、鼻甲减容术及鼻内镜手术，可能对最后结果产生了影响。此外，没有一项研究设置了无干预措施对照组研究，以解释患儿症状的自发性缓解。

为明确球囊扩张术是否对上颌窦冲洗提供了更多的好处，Gerber 和同事前瞻性地随机将 CRS 儿童（2-12 岁）分为两组，一组行上颌窦冲洗（18 号针）+腺样体切除术，另一组行上颌窦球囊扩张术和冲洗+腺样体切除术⁽¹⁵²⁾。虽然两组在术后 SN-5 评分均有显著改善，但两组之间无明显差异，这提示上颌窦扩张术并未带来更多的价值。Ference 及其同事分析了来自 4 个州的外科门诊数据库的数据，以比较球囊导管扩张术（n=316）与传统 FESS（n=2346）在 18 岁以下患者中的作用。11.9%的小儿鼻窦外科手术使用球囊扩张术，此外，与仅使用 FESS 手术的相比，球囊扩张术的平均费用较高，但手术时间并未减少⁽¹⁵³⁾。在一项基于决策树分析的儿童 CRS 手术方案的成本-疗效研究中发现，单纯腺样体切除术比腺样体切除+鼻窦球囊扩张术更具性价比⁽¹⁵⁴⁾。

综上所述，球囊扩张术对于儿童而言是安全的，但其治疗效果和成本效益缺乏一些支持性的证据。因此，美国 ORL 学会的耳鼻喉科学组对这种方式尚不认可，同样的，EPOS2020 指导小组也不建议使用球囊扩张术⁽⁴⁷⁾。

目前尚无可靠证据支持鼻窦球囊扩张术治疗儿童 CRS，该方式未被推荐为手术治疗的一部分。

7.4.9. 功能性鼻内镜手术

FESS 已被证实其优于内科治疗。与单纯药物治疗相比，接受 FESS 的患者在 10 年的随访中，手术可以更好地缓解其鼻塞和流脓涕的症状，且患儿父母的满意度也更高⁽¹⁵⁶⁾。Ramadan 等人进行了一项前瞻性研究，对比 FESS 和腺样体切除术的结果差异，发现行 FESS 术 6 个月后，患者症状得到了明显的改善⁽¹⁵⁷⁾。此外，对接受了 FESS 的 CRS 儿童家长的回顾性问卷调查中显示，成功率在 70%到 80%之间⁽¹⁵⁷⁾。FESS 结果的 META 分析表明，手术能有效减轻症状，成功率为 88%⁽¹⁵⁸⁾。最近的一项 META 分析证实了上述的研究结果，表明 FESS 术后 71-100%的儿童有阳性结果，手术后的生活质量也有显著改善⁽¹⁵⁹⁾。在那篇综述中，儿童 FESS 的主要并发症发生率为 0.6%，次要并发症发生率为 2%。其他相关的研究也支持该结论，在伴不伴鼻窦炎的 CRS 儿童中 FESS 术后症状评分和生活质量得到了改善^(160,161)。然而，目前无随机临床试验来验证，以及自发性缓解的可能性也尚不能排除。平均而言，术后随访时间介于 1-8 年不等。

FESS 治疗儿童 CRS 是一项安全和可能有效的手术方式，可作为较年长儿童难治性 CRS 腺样体切除术失败后的选择。是否手术的决定需基于疾病严重程度、年龄和出现的并发症等综合考虑。

目前尚缺乏关于儿童 FESS 成功的预测因素的相关研究。El Sharkawy 及其同事前瞻性的随访了 87 例 FESS 术后患者：45 例伴有过敏，36 例不伴过敏，6 例伴鼻息肉⁽¹⁶²⁾。术后平均随访 28 个月，两组的成功率（由 CT 评分、鼻腔检查和术后症状的改善决定）无明显差异，范围为 85.7%-93%。哮喘的存在和 CT 可发现的较严重疾病会降低术后症状改善的主观感受，而行 FESS+腺样体切除术则会增加术后症状改善的主观感受。在另一项研究中，Lee 及其同事回顾性分析了接

受 FESS 治疗的 CRS 儿童的病史，并选出了 21 名未治愈患者和 32 名 FESS 术后 3 个月鼻腔无脓性分泌物的患者⁽¹⁶³⁾。在未治愈患者中，伴鼻息肉、变应性鼻炎和男性患者的比例高于痊愈组。

许多人主张对儿童的 FESS 采取适度的方式，包括去除所有明显的阻塞（如鼻息肉和泡状中鼻甲），以及前组筛窦切除和上颌窦造口术。这种方法通常能显著地改善鼻塞（91%）、流涕（90%）、鼻后滴漏（90%）、头痛（97%）、嗅觉减退（89%）和慢性咳嗽（96%）⁽¹⁶⁴⁾。尽管 FESS 术后通常需要进行第二次鼻内镜操作以清洁鼻腔，但可吸收填充材料的出现使避免第二次内镜操作成为可能。Walner 等人发现，无论是否进行了第二次内镜检查操作，再次行鼻窦手术的比率相当，这表明可能没有必要行第二次内镜操作⁽¹⁶⁵⁾。Ramadan 及其同事观察到，在行 FESS 手术时使用糖皮质激素可能可以避免第二次内镜检查⁽¹⁶⁶⁾。Younis 在对现有数据的回顾中指出，在 FESS 术后，大多数的儿童并不需要再行内镜检查⁽¹⁶⁷⁾。Bothwell 及其同事进行的长期随访研究减轻了 FESS 对面部生长可能产生不利影响的担忧，该研究表明，术后 10 年内评估，FESS 对儿童面部生长的定性或定量参数均无影响⁽¹⁶⁸⁾。当前的文献支持在内科治疗或可能早期行腺样体切除术失败的 CRS 患儿中采用 FESS 治疗。其他适应症包括 ARS 的眼眶和颅内并发症，阻塞性鼻息肉和 CF 中的严重疾病以及过敏性真菌性鼻-鼻窦炎患者。

综上所述，关于儿童 CRS 的最佳手术方法还未明确。但可明确的是，早期的伴或不伴鼻腔冲洗的腺样体切除术是有效的，其次是 FESS（表 7.4.2）。理想情况是，应进行前瞻性、随机、多中心的临床试验，并且术前应根据 CT 扫描和症状问卷调查对疾病的严重程度进行区分，并从以下干预措施中进行选择：单独行腺样体切除术，行冲洗+腺样体切除术，和鼻内镜手术。

要点|自 EPOS2012 以来的新动态：

1. 目前无（新）证据支持儿童 CRS 使用短期或长期抗生素治疗。
2. 生理盐水鼻腔冲洗和鼻用糖皮质激素仍是儿童 CRS 药物治疗的可行方案。
3. 腺样体切除术有助于年幼儿童 CRS 治疗，尤其是鼻窦 CT 扫描显示病变不明显时。

表 7.4.2. 儿童 CRS 的功能性鼻内镜手术 (FESS)

作者	类型	干预	疗效判定指标	结果
Lusk 2006 ⁽¹⁵⁵⁾	年龄匹配的回顾性队列研究 n=67	ESS 或药物治疗	干预后症状评分 (治疗 10 年后)	ESS 可显著改善鼻塞和流涕症状。ESS 组父母对患儿症状改善的满意度更高
Ramadan 1999 ⁽¹⁵⁶⁾	前瞻性, 非随机研究, 共纳入 66 例, 随访 61 例	ESS 术或腺样体切除术	术后 6 个月的症状和是否需要二次手术	与腺样体切除术 (47%) 相比, 行 ESS 的儿童症状改善比例更高 (77%)。
Hebert 1998 ⁽¹⁵⁸⁾	对 ESS 结果的 META 分析	ESS 8 篇文章 (n = 832 例) 和一组未发表的数据	ESS 术后症状改善	已发表, 未发表和合并数据的症状改善分别为 88.4%, 92% 和 88.7%。
Vlastarakos 2013 ⁽¹⁵⁹⁾	ESS 的系统性文献回顾	15 项研究, 共计 1301 例接受治疗的患者	ESS 术后症状改善	71% 到 100% 手术患儿结果显示症状改善
Jiang 2012 ⁽¹⁶⁰⁾	前瞻性研究, 包括了 270 名 ESS 患者和 273 名健康对照	ESS	术前以及术后 3-8 年的 SNOT-20	术后生活质量显著改善
Cornet 2013 ⁽¹⁶¹⁾	前瞻性与回顾性研究相结合	ESS, n = 44 (18/44 有术前和术后数据)	平均术后 4 年的 R-SOM 生活质量问卷	术后 R-SOM 明显改善

参考文献

- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Vital Health Stat. 10 1999;1-203.
- Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:408-14.
- Smith DF, Ishman SL, Tunkel DE, Boss EF. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2013;149:639-44.
- Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. Laryngoscope. 2013;123:2360-3.
- Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). Rhinology. 2014;52:225-30.
- Gilani S, Shin JJ. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2017;157:1048-52.
- Westman M, Stjarne P, Bergstrom A, et al. Chronic rhinosinusitis is rare but bothersome in adolescents from a Swedish population-based cohort. J Allergy Clin Immunol 2015;136:512-4.e6.
- Cunningham JM, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000;126:1363-8.
- Haruna S, Sawada K, Nakajima T, Moriyama H. Relationship between pediatric sinusitis and middle turbinate pneumatization - Ethmoidal sinus pyoceles thought to be caused by middle turbinate pneumatization. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2005;69:375-9.
- Kim HJ, Cho MJ, Lee JW, et al. The relationship between anatomic variations of paranasal sinuses and chronic sinusitis in children. Acta Otolaryngol. 2006;126:1067-72.
- Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:817-21.
- Cohen O, Adi M, Shapira-Galitz Y, Halperin D, Warman M. Anatomic variations of the paranasal sinuses in the general pediatric population. Rhinology. 2019;57:206-12.
- Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy J. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. Current Allergy and Asthma Reports 2018;18.
- Wood AJ, Antoszewska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? Int Forum Allergy Rhinol 2011;1:95-100.
- Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. International Forum of Allergy and Rhinology, 2012, 362-9.
- Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2018;158:801-16.
- Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. Pediatric Infectious Disease J 2000;19:1071-4.
- Ramadan HH. Surgical management of chronic sinusitis in children. Laryngoscope. 2004;114:2103-9.
- Siedek V, Stelter K, Betz CS, Berghaus A, Leunig A. Functional endoscopic sinus surgery--a retrospective analysis of 115 children and adolescents with chronic rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:741-5.
- Younis RT, Lazar RH. Criteria for Success in Pediatric Functional Endonasal Sinus Surg. Laryngoscope. 1996;106:869-73.
- Silviu-Dan F. Pediatric chronic rhinosinusitis. Pediatric annals 2014;43:e201-9.
- Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. Pediatr Allergy Immunol 2007;18 Suppl 1:19-21.
- Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. International journal of

- pediatric otorhinolaryngology 2014;78:343-7.
24. Tantimongkolsuk C, Pornrattanarungsee S, Chiewwit P, Visitsunthorn N, Ungkanont K, Vichyanond P. Pediatric sinusitis: Symptom profiles with associated atopic conditions. *J of the Medical Association of Thailand* 2005;88:S149-S55.
 25. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Drunen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy* 2014;69:828-33.
 26. Anamika A, Chakravarti A, Kumar R. Atopy and Quality of Life in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2019;33:194589241985426.
 27. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology.* 1994;32:65-7.
 28. Mahdavinia M, 3rd LCG. Chronic rhinosinusitis and age: is the pathogenesis different? Expert review of anti-infective therapy 2013;11:1029-40.
 29. Anfusio A, Ramadan H, Terrell A, et al. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:103-10.
 30. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-9.
 31. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope.* 2015;125:1282-3.
 32. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 2019;7:35.
 33. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2008;72:1541-5.
 34. Arnaoutakis D, Collins WO. Correlation of mucociliary clearance and symptomatology before and after adenoidectomy in children. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2011;75:1318-21.
 35. Shin KS, Cho SH, Kim KR, et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1643-50.
 36. Bercin AS, Ural A, Kutluhan A, Yurttas V. Relationship between sinusitis and adenoid size in pediatric age group. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2007;116:550-3.
 37. Lee D, Rosenfeld RM. Adenoid bacteriology and sinonasal symptoms in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;116:301-7.
 38. Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, et al. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;133:110-4.
 39. Eun YG, Park DC, Kim SG, Kim MG, Yeo SG. Immunoglobulins and transcription factors in adenoids of children with otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1412-6.
 40. Shin SY, Choi GS, Park HS, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Immunological investigation in the adenoid tissues from children with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;141:91-6.
 41. Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 1991;22:249-56.
 42. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9.
 43. 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;126:831-6.
 44. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999;121:255-62.
 45. Nation J, Kaufman M, Allen M, Sheyn A, Coticchia J. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2014;78:218-22.
 46. Cedeño EEG, Ortiz-Prinz D, Figueredo SAC, Porro MEC. Adenoid hypertrophy and chronic rhinosinusitis: *Helicobacter pylori* on antral lavages, adenoid tissue and salivary immunoglobulin A on paediatric patients. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2016;80:82-7.
 47. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2014;151:542-53.
 48. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics* 1991;87:311-6.
 49. Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:341-6.
 50. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:534-8.
 51. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ent* 2006;2:161-6.
 52. Baek JH, Seo HK, Jee HM, et al. Antibody response to pneumococcal vaccination in children with chronic or recurrent rhinosinusitis. *Korean J Pediatr* 2013;56:286-90.
 53. Bernatowska E, Mikoluc B, Krzeski A, Piatosa B, Gromek I. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006;70:1587-92.
 54. Ramesh S, Brodsky L, Afshani E, et al. Open trial of intravenous immune serum globulin for chronic sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:119-24.
 55. Oomen KPQ, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *International journal of otolaryngology* 2012;2012:789572-.
 56. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2012;121:579-86.
 57. Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope. Investigative Otolaryngology* 2017;2:276-80.
 58. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The J of pediatrics* 2008;153:S4-S14.
 59. Pedersen MG, Højte C, Olesen HV, Pressler T, Skov M. Late diagnosis and poor nutrition in cystic fibrosis diagnosed before implementation of newborn screening. *Acta Paediatrica* n/a.
 60. Wentzel JL, Virella-Lowell I, Schlosser RJ, Soler ZM. Quantitative sinonasal symptom assessment in an unselected pediatric population with cystic fibrosis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2015;29:357-61.
 61. Chan DK, McNamara S, Park JS, Vajda J, Gibson RL, Parikh SR. Sinonasal Quality of Life in Children With Cystic Fibrosis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surg.* 2016;142:743-9.
 62. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981;2:476.
 63. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: where is the evidence? A qualitative systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2013;3:986-91.
 64. Fretzayas A, Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. *World J Clin Pediatr* 2016;5:57-62.
 65. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology & absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. *Rhinology.* 2009;47:75-8.
 66. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J of Paediatrics & Child Health* 2015;51:722-6.
 67. Lobo J, Zarivwala M, Noone P. Primary Ciliary Dyskinesia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;36:169-79.
 68. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD cohort): Methods and first results. *European Respiratory J* 2017;49.
 69. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, et al. Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2016;126:739-45.
 70. Purkey MT, Li J, Mentch F, et al. Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. *PloS one* 2014;9:e89329-e.
 71. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauber B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 2002;109:E13.
 72. Sedaghat AR, Cunningham MJ, Busaba NY. Connexin 32 and 43 mutations: do they play a role in chronic rhinosinusitis? *Am J Otolaryngol.* 2014;35:33-6.
 73. BuSaba NY, Cunningham MJ. Connexin 26 and 30 genes mutations in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008;118:310-3.
 74. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973;78:57-63.
 75. Settigan G. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings* 1981:96-102.

76. Baroody F. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991;179-81.
77. Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996;122:1071-6.
78. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. *J of Pediatrics* 2004;144:206-12.
79. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *J Pediatr* 2009;154:754-8.
80. Berger G, Kogan T, Paker M, Berger-Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: differences and similarities with the adult form. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011;144:85-90.
81. Wu X, Ghimbovski S, Aujla PK, Rose MC, Pena MT. Expression profiling of inflammatory mediators in pediatric sinus mucosa. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;135:65-72.
82. Wu X, Mimms R, Lima R, Peters-Hall J, Rose MC, Pena MT. Localization of inflammatory mediators in pediatric sinus mucosa. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012;138:389-97.
83. Passariello A, Di Costanzo M, Terrin G, et al. Crenotherapy Modulates the Expression of Proinflammatory Cytokines and Immunoregulatory Peptides in Nasal Secretions of Children with Chronic Rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2012;26:e15-e9.
84. Shin YH, Kim HS, Lee EK, et al. Eosinophil-related markers and total immunoglobulin E as a predictive marker for antibiotic response in chronic rhinosinusitis. *Ann Saudi Med* 2015;35:312-7.
85. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006;86:245-78.
86. Penia MT, Aujla PK, Zudaire E, et al. Localization and expression of MUC5B and MUC7 mucins in pediatric sinus mucosa. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2007;116:389-97.
87. Saieg A, Brown KJ, Pena MT, Rose MC, Preciado D. Proteomic analysis of pediatric sinonasal secretions shows increased MUC5B mucin in CRS. *Pediatr Res* 2015;77:356-62.
88. Ramadan HH, Formelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *American J of Rhinology.* 1999;13:345-7.
89. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
90. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72:1657-65.
91. Westman M, Stjärne P, Asarnej A, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:403-8.
92. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006;61:693-8.
93. Toggias A, Gergen PJ, Hu JW, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1003-11.e10.
94. Chiang WC, Chen YM, Tan HK, et al. Allergic rhinitis and non-allergic rhinitis in children in the tropics: prevalence and risk associations. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1026-33.
95. Huang Y, Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic and nonallergic rhinitis in a rural area of northern China based on sensitization to specific aeroallergens. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:77.
96. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50:1-12.
97. Oleszkiewicz A, Hummel T. Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surg.* 2019;276:1849-52.
98. Hauser LJ, Jensen EL, Mirsky DM, Chan KH. Pediatric anosmia: A case series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:135-9.
99. Tafalla M. A world without the olfactory dimension. *Anat Rec (Hoboken)* 2013;296:1287-96.
100. Schriever VA, Gellrich J, von der Hagen M, Hummel T. Acquired Olfactory Dysfunction in Children and Adolescents: A Systematic Review of the Literature. *Chem Senses* 2018;43:571-81.
101. Senbil N, Gurer YK, Uner C, Barut Y. Sinusitis in children and adolescents with chronic or recurrent headache: a case-control study. *J Headache Pain* 2008;9:33-6.
102. Smith BC, George LC, Svider PF, et al. Rhinogenic headache in pediatric and adolescent patients: an evidence-based review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:443-51.
103. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology.* 2019;57:1-41.
104. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2012;380:499-505.
105. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2004;130:1029-32.
106. 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;130:171-5.
107. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology* 2009;34:447-54.
108. Thamboo A, Santos RC, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;140:934-9.
109. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;128:17-26.
110. Ni JS, Kompelli AR, Nguyen SA, Schlosser RJ, Clemmens C, Soler ZM. The Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5) in the Management of Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2018;111:162-9.
111. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2011;121:2055-9.
112. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:195-209.
113. van Spronsen E, Ebbens FA, Fokkens WJ. Olfactory Function in Healthy Children: Normative Data for Odor Identification. *American J of Rhinology. & Allergy* 2013;27:197-201.
114. Schriever VA, Mori E, Petters W, Boerner C, Smitka M, Hummel T. The "Sniffin' Kids" Test - A 14-Item Odor Identification Test for Children. *PLoS ONE* 2014;9.
115. Schriever VA, Agosin E, Altundag A, et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *The J of Pediatrics* 2018;198:265-72.e3.
116. Marlier L, Schaal B, Soussignan R. Neonatal responsiveness to the odor of amniotic and lacteal fluids: a test of perinatal chemosensory continuity. *Child Dev* 1998;69:611-23.
117. Hummel T, Bensafi M, Nikolaus J, Knecht M, Laing DG, Schaal B. Olfactory function in children assessed with psychophysical and electrophysiological techniques. *Behav Brain Res* 2007;180:133-8.
118. Loos HM, Reger D, Schaal B. The odour of human milk: Its chemical variability and detection by newborns. *Physiol Behav* 2019;199:88-99.
119. van Spronsen E, Ebbens FA, Fokkens WJ. Normal peak nasal inspiratory flow rate values in healthy children aged 6 to 11 years in the Netherlands. *Rhinology.* 2012;50.
120. Kizil Y, Aydil U, Ceylan A, Uslu S, Basturk V, Ileri F. Analysis of choanal polyps. *J Craniofac Surg.* 2014;25:1082-4.
121. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1988;15:269-78.
122. Otten HW, Antvelink JB, Ruyter de Wildt H, Rietema SJ, Siemelink RJ, Hordijk GJ. Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children? *Clinical otolaryngology and allied sciences* 1994;19:215-7.
123. Iino Y, Sasaki Y, Miyazawa T, Kodera K. Nasopharyngeal flora and drug susceptibility in children with macrolide therapy. *Laryngoscope.* 2003;113:1780-5.
124. 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;127:1093-8.
125. Chur V, Small CB, Stryszak P, Teper A. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013;24:33-8.
 126. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152:197-206.
 127. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr., et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:407-13.
 128. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105:E22.
 129. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J of allergy and clinical immunology* 2011;128:348-52.
 130. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006394.
 131. 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;101:602-5.
 132. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, He J, Mayo MS. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2011;121:1989-2000.
 133. Lin SY, Baugher KM, Brown DJ, Ishman SL. Effects of nasal saline lavage on pediatric sinusitis symptoms and disease-specific quality of life: a case series of 10 patients. *Ear Nose Throat J* 2015;94:E13-8.
 134. Cho HJ, Min HJ, Chung HJ, et al. Improved outcomes after low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation in pediatric chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 2016;126:791-5.
 135. Hong SD, Kim JH, Kim HY, Jang MS, Dhong HJ, Chung SK. Compliance and efficacy of saline irrigation in pediatric chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2014;41:46-9.
 136. Jeffe JS, Bhushan B, Schroeder JW, Jr. Nasal saline irrigation in children: a study of compliance and tolerance. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:409-13.
 137. Beswick DM, Messner AH, Hwang PH. Pediatric Chronic Rhinosinusitis Management in Rhinologists and Pediatric Otolaryngologists. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2017;126:634-9.
 138. Beswick DM, Ramadan H, Baroody FM, Hwang PH. Practice patterns in pediatric chronic rhinosinusitis: A survey of the American Rhinologic Society. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:418-23.
 139. Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J of laryngology and otology* 2017;131:523-8.
 140. Vandenberg SJ, Heatley DG. Efficacy of adenoidectomy in relieving symptoms of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;123:675-8.
 141. Lee CH, Hsu WC, Ko JY, Yeh TH, Lin MT, Kang KT. Revision adenoidectomy in children: a meta-analysis. *Rhinology.* 2019;57:411-9.
 142. Ramadan HH, Tiu J. Failures of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children: for whom and when do they fail? *Laryngoscope.* 2007;117:1080-3.
 143. Bettadahalli V, Chakravarti A. Post-adenoidectomy quality of life in children with refractory chronic rhinosinusitis. *The J Laryngol Otol* 2017;131:1-6.
 144. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. *Laryngoscope.* 2008;118:871-3.
 145. Ramadan HH. Safety and feasibility of balloon sinuplasty for treatment of chronic rhinosinusitis in children. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2009;118:161-5.
 146. Ramadan HH, Terrell AM. Balloon catheter sinuplasty and adenoidectomy in children with chronic rhinosinusitis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2010;119:578-82.
 147. Ramadan HH, Bueller H, Hester ST, Terrell AM. Sinus Balloon Catheter Dilatation After Adenoidectomy Failure for Children With Chronic Rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surg.* 2012;138:635-7.
 148. Soler ZM, Rosenbloom JS, Skarada D, Gutman M, Hoy MJ, Nguyen SA. Prospective, multicenter evaluation of balloon sinus dilation for treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:221-9.
 149. Liu J, Zhao Z, Chen Y, Xu B, Dai J, Fu Y. Clinical curative effect and safety of balloon sinuplasty in children with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;100:204-10.
 150. Wang F, Song Y, Zhang X, Tan G. Sinus Balloon Catheter Dilatation in Pediatric Chronic Rhinosinusitis Resistant to Medical Therapy. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surg.* 2015;141:526-31.
 151. Thottam PJ, Haupt M, Saraiya S, Dworkin J, Sirigiri R, Belenky WM. Functional endoscopic sinus surgery (FESS) alone versus balloon catheter sinuplasty (BCS) and ethmoidectomy: a comparative outcome analysis in pediatric chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1355-60.
 152. Gerber ME, Kennedy AA. Adenoidectomy With Balloon Catheter Sinuplasty: a Randomized Trial for Pediatric Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2018;128:2893-7.
 153. Ference EH, Schroeder JW, Jr., Qureshi H, et al. Current utilization of balloon dilation versus endoscopic techniques in pediatric sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;151:852-60.
 154. House LK, Lewis AF, Ashmead MG. A cost-effectiveness analysis of the up-front use of balloon catheter dilation in the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2018;39:418-22.
 155. Lusk RP, Bothwell MR, Piccirillo J. Long-term follow-up for children treated with surgical intervention for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116:2099-107.
 156. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999;125:1208-11.
 157. Lusk RP, Muntz HR. Endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusitis: A pilot study. *Laryngoscope.* 1990;100:654-8.
 158. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. 1998;108:796-9.
 159. Vlastarakos PV, Fetta M, Segas JV, Maragoudakis P, Nikolopoulos TP. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Clinical Pediatrics* 2013;52:1091-7.
 160. Jiang XJ, Guo XY, Yuan W, et al. Long-term improvements in quality of life after functional endoscopic sinus surgery for adolescents with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:798-802.
 161. Cornet ME, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery in children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2013;51:328-34.
 162. El Sharkawy AA, Elmorsy SM, Eladl HM. Functional endoscopic sinus surgery in children: predictive factors of outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:107-11.
 163. Lee TJ, Liang CW, Chang PH, Huang CC. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* 2009;36:655-60.
 164. Chang PH, Lee LA, Huang CC, Lai CH, Lee TJ. Functional endoscopic sinus surgery in children using a limited approach. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2004;130:1033-6.
 165. Walner DL, Falciglia M, Willging JP, Myer 3rd CM. The role of second-look nasal endoscopy after pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;124:425-8.
 166. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Archives of otolaryngology--Head Neck Surg* 2001;127:188-92.
 167. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2005;131:267-9.
 168. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;126:628-34.
 169. Ramadan H, Makary C. Can computed tomography score predict outcome of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children. *Am J rhinol allergy* 2014;28:80-2.

8. 慢性鼻窦炎患者的伴随疾病

8.1. 过敏和慢性鼻窦炎 (CRS) 的关系

8.1.1. 流行病学和易感因素

过敏性鼻炎在 CRS 发展、严重程度和治疗反应中所起的作用仍未完全了解。然而,以黏膜肿胀和黏膜纤毛清除延迟为特点的鼻黏膜过敏性鼻炎,可能会影响 CRS 的发展和/或严重程度和/或治疗反应⁽¹⁻³⁾。目前过敏性鼻炎对 CRS 的作用的相关文献目前尚无定论,不论是 CRSsNP 还是 CRSwNP⁽⁴⁾。Wilson 等人发表的系统评价中,发现有 9 篇文章阐述过敏和 CRSsNP 的关系,其中 4 篇显示相关,5 篇显示无关。

他们也找到了 18 篇文章论述过敏和 CRSwNP 的关系,其中 10 篇文章显示相关,7 篇文章显示无关,另有 1 篇显示可能相关。4 项研究直接比较了过敏在 CRSwNP 和 CRSsNP 中的作用,仍是结果各异。没有文章描述治疗改善过敏反应后,是否影响 CRSsNP 或 CRSwNP 的治疗结局。作者认为,过敏在 CRSwNP 和 CRSsNP 中的作用仍存在争议,目前证据水平较低。

自 2014 年以来,发表了一些值得关注的研究。最近的非系统性评价认为,即 CRS 的不同表型/内表型如过敏性鼻炎 (AFRS) 或中线为主的变应性疾病 (central compartment atopic disease, CC AD)⁽⁵⁾可能与过敏⁽⁶⁾相关。来自英国的一项最新研究也验证了这一观点,当控制二级保健条件相同时,CRS 不同表型之间存在差异,吸入性变应原致敏的自报患病率在 CRSsNP 中占 20%,而在 CRSwNP 中占 31%,而屋尘螨过敏的差异最显著,CRSsNP 中占 9%,CRSwNP 中占 16%⁽⁷⁾。

更早的研究表明,在 CRS^(1,8)患者中常年过敏反应似乎比季节性过敏反应更常见,而常年过敏反应阳性是 CRS 的危险因素^(9,10)。

特异性疾病对 CRS 严重程度的影响尚不清楚。有研究表明,CRSwNP 患者中的特异性患者的严重程度与其他患者没有差异^(2,11-15),但在对于 CRSsNP 患者,近期的研究结论各异,2 项认为有差异^(11,16)和另外 2 项显示无差异^(2,13)。

表 8.1.1.总结了 EPOS2012 发表至今,关于特异性过敏与 CRS 相关性研究。

8.1.2. 病理生理学

鼻黏膜的过敏性鼻炎会导致黏膜肿胀并减弱黏膜纤毛清除功能^(17,18),可能导致对促炎物质清除能力下降。此外,CRSwNP 患者鼻黏膜常出现 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 细胞因子介导的炎症,类似于过敏性鼻炎,在组织中嗜酸性粒细胞浸润为主的个体尤其常见⁽¹⁹⁻²¹⁾。

最近,基于 1 型或 2 型炎症模式,CRS 被进一步分为不同的内表型^(12,22,23)。同样,过敏反应的特征主要为 2 型炎症⁽²³⁾表明过敏反应与 CRS 之间的炎症相似。但是,过敏反应如何影响 CRS 的潜在机制却大不相同 (另请参阅第 5.2.2.)。

过敏性鼻炎的发生过程是,在树突状细胞和幼稚 CD4+ 淋巴细胞介导下,外源蛋白质 (变应原) 通过黏膜屏障致敏宿主,进而产生抗原特异性 Th2 淋巴细胞和分泌 IgE 的浆细胞。变应原通过已致敏个体的鼻黏膜,随后可能出现过敏原结合肥大细胞表面 IgE,促使肥大细胞脱颗粒,分泌炎症介质、趋化因子和细胞因子,从而募集其它炎症细胞。在未手术状态下,变应原进入鼻窦黏膜的通道有限,但它们肯定会引发鼻腔炎症,使鼻窦引流受阻。

严重的 CRS 通常不会被认为是过敏性疾病,但并存的过敏性鼻炎 (AR) 可能会加重 CRS 的 2 型炎症机制。中国人口的最新研究在特异性和非特异性 CRSsNP 患者中显示出独特的黏膜免疫病理学特征,这表明在中国人群中,合并 AR 的 CRSsNP 可能与 2 型机制更相关,而无 AR 的 CRSsNP 表型表现出更多的非 2 型机制⁽²⁴⁾。过敏原通常具有蛋白酶活性,可以通过三种主要途径与上皮细胞相互作用:直接影响连接蛋白,与细胞表面蛋白酶激活的受体反应和 toll 样受体 4 (TLR4) 依赖的上皮激活的反应⁽²⁵⁾。变应原的蛋白酶活性可能引发上皮衍生的 2 型驱动细胞因子和趋化因子的释放,其中一些也与 CRS 有关。关于 AR 和 CRS 发病机制之间的潜在重叠,Kouzaki 等人研究结果显示,与对照组和非嗜酸性 CRS 组相比,从嗜酸性粒细胞性 CRS 患者提取的鼻上皮细胞中两种蛋白酶抑制剂 (cystatin A 和 SPINK5) 的表达较低⁽²⁵⁾。这表明上皮屏障内蛋白酶和蛋白酶抑制剂的失衡可能是 2 型疾病的发病机理⁽²⁶⁾。随着时间的变化我们对屏障免疫和环境之间的相互作用的认知不断加深,变应原与 CRS 发病机理之间的关系应变得更加清晰。

在 CRSwNP 患者中,息肉组织中存在局部多克隆 IgE⁽²⁷⁻²⁹⁾。在特异性鼻息肉患者,局部 IgE 产生可能是过敏原刺激的结果⁽³⁰⁾。但是,非特异性患者也存在局部高免疫球蛋白血症,这意味着 IgE 水平升高也来自其他途径。细胞因子 IL25 和 IL33 可以通过刺激非 T 细胞,产生 IL4 从而诱导 IgE 介导的炎症。另外,也可以通过激活的固有淋巴细胞 (能分泌 IL5、IL13 的固有淋巴细胞 (Innate lymphoid cells·ILC)) 释放 IL4, IL5 和 IL13 来产生 IgE。有研究指出肥大细胞有增强 CRS 中嗜酸性粒细胞炎症的作用⁽³¹⁾。

8.1.2.1. CRS 中以中线为主的变应性疾病和过敏

中线为主的变应性疾病 (central compartment atopic disease, CC AD) 是最近提出的 CRS 的特殊类型,与过敏明显相关。2014 年,White 等人⁽³²⁾首次报道了 25 例中鼻甲水肿伴息肉样改变的病例,他们的吸入过敏原检测试验均呈阳性。White 等人提出中鼻甲前部暴露于鼻吸入气流中的过敏原,是主要病因。Brunner 等人⁽³³⁾的研究与之相似,他们认为与单纯弥漫性息肉病患者相比,中鼻甲孤立性病变的患者变应原敏感性更高。DelGaudio 等人⁽¹⁸⁾提出了其他的中线为主的结构,包括鼻中隔后上部,中鼻甲和上鼻甲。Hamizan 等人⁽⁵⁾认为黏膜疾病的中央分布模式与过敏显著相关。总之,这种炎症性改变呈现中线为主分布的模式,与过敏高度相关。需进一步研究该 CRS 亚型的临床发展过程和验证对其病因的猜测。

8.1.3. 诊断和鉴别诊断

对于病史提示过敏的 CRS 患者,与过敏性鼻炎患者一样,可以通过使用皮肤点刺试验或血液分析证明是否存在变应原特异性 IgE。但是,CRS 和 AR 之间在症状学上有很大的重叠。AR 是一种非常普遍的疾病 (另请参阅 5.3.1.)。评估变应原的致敏对于 CRS 患者的作用不太容易,尤其伴发长期致敏状态。如果不能排除这种情况,最好同时进行 AR 治疗。

8.1.4. 治疗

于 CRS 患者的相关报道显示,过敏治疗对改善症状和患者生活质量的作用有限。一般而言,CRS 伴发过敏性疾病(如 AR)的治疗原则,包括避免接触过敏原,药物治疗和过敏原特异性免疫治疗。鼻用糖皮质激素是 CRS 合并 AR 患者的主要治疗药物。一项观察布地奈德鼻喷剂治疗效果的研究发现,在症状评分,息肉评分,鼻腔峰值流量以及对治疗的总体反应等方面,皮刺试验阳性组改善低于皮肤试验阴性组⁽³⁴⁾。另外一项关于特异性免疫治疗的研究发现,过敏的存在对 CRSwNP 患者基线至 1 年后糖皮质激素的累积消耗量没有影

响,这表明 CRSwNP 合并过敏的患者,特异性免疫治疗可能并无获益⁽¹⁴⁾。当前的研究没有足够的证据推荐在非过敏性鼻炎患者口服或鼻内使用 H1 抗组胺药(参见 6.1.8.)。另一项评估免疫治疗作用的系统评价发现,CRS 患者尤其是术后患者中使用 AIT 作为辅助治疗,未进行 RCT 研究也缺乏可靠证据支持⁽³⁵⁾。

结论:鼻用糖皮质激素对 AR 和 CRS 都有效。而其他治疗方法,如:抗组胺药或免疫疗法,目前有质量的证据不足,无法推荐用于合并过敏的 CRS 患者,需要进行更多的研究。

表 8.1. 1.CRS 与过敏的关系(EPOS2012 之后的研究)

作者	患者	影响	部门
Benjamin et al.2019 ⁽¹¹⁾	CRSsNP CRSwNP	特异反应的发生率在 CRSsNP 患者中占 52%, CRSwNP 中为 76%。CRSsNP 中伴发特异反应的患者影像学表现较非特异反应性患者严重。	Tertiary Allergology department, ENT
Shen et al.2019 ⁽²⁾	CRS	CRS 患者的变应原检测 (ImmunoCAP) 阳性率为 51%。过敏组外周血嗜酸性粒细胞计数高于非过敏组。	Department of Otolaryngolog
Ho et al.2019 ⁽¹⁶⁾	CRS	CRS 患者的变应原致敏率为 53%。个体的特异性与手术年龄、CRSwNP、哮喘和嗜酸性 CRS 有关。在 CRS 人群中,这种特异性还与鼻部症状评分的严重程度增加、嗅觉/味觉丧失评分降低和需要擤鼻涕等问题相关。	Rhinology and Skull Base Research Group,
Philpott et al.2018 ⁽⁷⁾	CRSwNP CRSsNP 过敏性真菌性鼻窦炎	吸入性变应原的自报患病率在对照组中为 13.1%, CRSsNP 为 20.3%, CRSwNP 为 31%, 在 AFRS 中为 33.3%。屋尘螨过敏的自报患病率在 CRSsNP (9%) 和 CRSwNP (16%) 两组患者中存在显著差异。而阿司匹林过敏的自报患病率在对照组中占 2.26%, 在 CRSsNP 中占 3.25%, 在 CRSwNP 中占 9.61%, 在 AFRS 中占 40%。	Population study
Hamizan et al.2017 ⁽⁴⁸²⁾	CRSwNP CRSsNP 过敏性真菌性鼻窦炎	弥漫性水肿和息肉样水肿与吸入性过敏相关性最强。	Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery
Li et al.2016 ⁽¹²⁾	CRSwNP	特应性患者比非特应性患者年轻。CRSwNP 患者中, 特应性状态与疾病严重程度或复发无关。	Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery
Yacoub et al.2015 ⁽⁴⁸³⁾	CRSwNP	60% 的患者患有特应性疾病, 这些患者的复发率更高。	

CRS: 慢性鼻-鼻窦炎; CRSsNP, 慢性鼻窦炎不伴鼻息肉; CRSwNP: 慢性鼻窦炎伴鼻息

8.2. 免疫缺陷及其在 CRS 中的作用

与免疫缺陷相关的疾病对鼻科医师具有重要的临床意义,因为一部分 CRS 患者易潜在免疫缺陷状态。免疫缺陷状态可能导致 CRS 患者对标准治疗的反应较差,并且某些患者需要结合针对其免疫缺陷进行特殊治疗,以便对 CRS 治疗达到更好的疗效。

免疫缺陷状态可以是原发或继发于其他诊断或免疫抑制药物。可以根据缺陷是否影响 B 细胞(体液免疫), T 细胞(细胞免疫),吞噬细胞或补体系统(也有先天免疫)来对原发性免疫缺陷病进行分类⁽³⁶⁾。在某些情况下,存在多种缺陷。

CRS 主要与导致体液免疫缺陷的疾病有关,在本节中主要讨论原发性免疫缺陷中的低丙种球蛋白血症⁽³⁷⁾。

8.2.1. 流行病学

有充分的证据表明,CRS 患者中免疫缺陷更为常见。一项 Meta 分析包括来自 13 项研究的 1418 例 CRS 患者,发现

23% 的难治性 CRS 患者和 13% 的复发性 CRS 患者存在免疫球蛋白缺陷⁽³⁸⁾。但是纳入 Meta 分析的系列中的许多诊断免疫球蛋白缺陷的患者,多具有亚型或特异性抗体缺乏症。诊断这些疾病的实验室标准以及做出诊断后的临床意义,尚无一致共识。Meta 分析的许多研究都是在三级医疗转介中心进行的,这可能会产生偏向具有潜在免疫缺陷的人群偏倚。撇开这些保留意见,CRS 患者低丙种球蛋白血症的患病率很可能明显高于一般人群。

8.2.2. 病理生理学

大多数低丙种球蛋白血症病例是由基因突变引起的。尽管具有低丙种球蛋白血症家族史的患者诊断时会考虑鉴别诊断,但大多数病例是偶发性的。免疫球蛋白主要与含荚膜细菌相作用,这与低丙种球蛋白血症活动期患者易感染链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌相一致⁽³⁹⁾。低丙种球蛋白血症的患者易患 CRS、肺炎、支气管扩张和中耳炎。

8.2.3. 诊断和鉴别诊断

原发性低丙种球蛋白血症的病因：

1. X-连锁低丙种球蛋白血症
2. 常见变异型免疫缺陷病 (common variable immunodeficiency, CVID)
3. 选择性 IgA 缺乏症
4. IgG 亚型缺乏症
5. 选择性抗体缺乏症 (selective antibody deficiency, SAD)

还有其他非常罕见的病因，例如 Good's 综合征（与胸腺瘤相关的 CVID）和 Hyper-IgE 综合征，这些患者常伴有湿疹和葡萄球菌糠疹。确定以上原发性低丙种球蛋白血症的基因型后，其他病因也在被不断发现⁽⁴⁰⁾。

X-连锁低丙种球蛋白血症的男婴，常表现为反复呼吸道感染。6 个月大以后如果失去对母体免疫球蛋白的被动免疫保护，就会出现症状。

常见变异型免疫缺陷病 (CVID) 的发病年龄通常在成年期，因此在鼻科门诊 CVID 比 X-连锁丙种球蛋白血症更常见。免疫球蛋白水平低以及对疫苗的不良反应该指向该病的诊断。2015 年发布了有关 CVID 的国际共识，提出了针对该病的 6 项诊断标准，包括了临床表现和实验室检查等方面⁽⁴¹⁾。CVID 患者也常某些自身免疫病以及某些恶性肿瘤，例如胃淋巴瘤。

IgA 缺乏症是一般人群中最常见的免疫球蛋白缺乏症。已报道患病率在 1: 173 和 1: 3024 之间不等⁽⁴²⁾。大多数患者无症状伴发，但 IgA 缺乏似乎使患者容易患鼻窦炎和过敏⁽³⁶⁾。

IgG 具有四个变体或亚型，功能各有不同。发现一个或多个亚型缺陷但血清 IgG 水平正常，也可以诊断为亚型缺陷。不同的实验室测定（包括分析和正常值）可能有所不同。IgG 亚型缺乏症的诊断仍然存在争议，专家们渐渐认为不能将 IgG 亚型缺乏症作为反复感染的重要原因⁽³⁷⁾。将 IgG 亚型缺乏症假定为免疫缺陷的病因，进行过度诊断的情况并不少见，并可能导致不必要的长期治疗。

当患者的血清免疫球蛋白水平正常但对多糖抗原的反应减弱时，可诊断为选择性抗体缺乏症 (SAD)⁽⁴³⁾。现已确定了患者对多糖疫苗（如肺炎球菌）会产生抗体反应，但是还没有公认的诊断标准，也有过度诊断的可能性。

在鼻科门诊中，低丙种球蛋白血症继发的 CRS 可能与特发性 CRS 很相似。因此从症状刚出现到确诊免疫缺陷之间常会间隔时间较长。当出现以下临床特征时要考虑低丙种球蛋白血症可能：标准治疗无效的顽固性 CRS（尤其是停用抗生素后迅速复发的 CRS）以及与下呼吸道感染（支气管扩张或肺炎，尤其是反复发作的肺炎）相关的 CRS。

对所有患有 CRS 的患者进行免疫功能测试都是不必要的，因为它可能具有更多的假阳性结果，常远超真实情况。但是，建议使用以上临床特征来识别那些需要进行免疫测试的特定患者。

8.2.4. 转诊免疫学家前的耳鼻喉科检查

尚不清楚在转诊给免疫学家之前，鼻科医生应进行多少次免疫学测试，这一决定可能反映出鼻科医生的个人知识和专长。

然后可行进一步的研究，如对疫苗的抗体反应和流式细胞术，并由专家对测试结果进行解释。

抗体缺乏症的最佳确诊方法是测量对疫苗抗原的血清特异性抗体（通常为 IgG）滴度。这种方法涉及用蛋白抗原（例如破伤风类毒素）和多糖抗原（例如肺炎球菌）对患者进行主动免疫，并评估免疫前后的抗体水平⁽⁴⁴⁾。

临床表现或治疗反应具有体液免疫缺陷特征的 CRS 患者，有必要进行血清免疫球蛋白水平的测量。如果水平正常，但仍高度怀疑体液免疫缺乏症，则最好转诊给临床免疫学家。

8.2.5. 治疗

对于许多在实验室检查提示有轻微体液免疫缺陷的 CRS 患者，没有具体的治疗方案（例如 IgA 缺乏症）或可能没有指明分类（例如 IgG 亚型缺陷）。与临床免疫学家联合确诊具有重要意义。某些实验室结果可能会被过度解释，从而导致不必要的 IgG 替代治疗或抗生素超量使用。

8.2.5.1. 免疫球蛋白替代治疗

免疫球蛋白替代治疗是治疗低丙种球蛋白血症的主要手段。免疫球蛋白片段是从大量供体的血浆中提取的，因此可以实现对大量抗原的被动免疫。尚未确定最佳的给药途径（静脉内或皮下）⁽⁴⁵⁾。然而在几乎所有情况下，是否开始对患者进行静脉内免疫球蛋白治疗以及对治疗的持续监督的决定都需要临床免疫学家指导。

密切跟踪了来自同一家机构的 31 名患者，其中大多数患有 CVID。在接受免疫球蛋白替代治疗时，他们的鼻窦和胸部感染较少并且 Lund-Mackay 评分显著降低⁽⁴⁶⁾。但是，一项较早的欧洲研究并未发现这种治疗方法有如此好的效果⁽⁴⁷⁾。

已经使用了各种抗生素剂和治疗方案，通常用量是常用剂量的一半。为了减少耐药性的产生，有时每月或者每 6 个月定期更换抗生素，但尚无研究评估这种做法的疗效⁽⁴⁸⁾。

8.2.5.2. 预防性抗生素

尽管长期的抗生素治疗已改变了某些类型的原发性免疫缺陷综合症的疗效，但有关低丙种球蛋白血症的对照试验很少⁽⁴⁸⁾。一项对 CVID 患者的长期观察性研究发现，尽管使用免疫球蛋白替代疗法，他们仍然继续感染，预防性抗生素治疗并没有降低感染的频率⁽⁴⁹⁾。

8.2.5.3. 疫苗接种

已发现一些对肺炎球菌血清型抗体水平低的患者对肺炎球菌疫苗接种产生良好反应，从而减少了对抗生素的需求⁽⁵⁰⁾。

8.2.5.4. 手术

相对于特发性 CRS，在低丙种球蛋白血症的情况下手术的相对疗效尚未得到广泛报道。一项嵌套病例对照研究比较了免疫缺陷患者（主要是继发性患者）和特发性 CRS 患者的 FESS 结局，发现免疫缺陷患者的反应和对照组一样⁽⁵¹⁾。

8.2.6. CRS 和继发性免疫缺陷

在一项最近报道的接受利妥昔单抗治疗系统性自身免疫性疾病患者的研究中，在 26% 的患者中观察到中度至重度的低丙种球蛋白血症，但其中约 50% 的患者自发改善和消退⁽⁵³⁾。此外由于反复感染，4.2% 的患者开始免疫球蛋白替代治

疗。

最近发表的一篇综述关于 HIV 相关的耳鼻喉科临床表现，强调了 CRS 在 HIV 患者中的高患病率⁽⁵⁴⁾。这些作者还提到在这种临床情况下，医生需要高度怀疑非典型病原体。此外，铁超载、蛋白-能量营养不良或接受唑类药物预防的移植患者也有风险⁽²³⁷⁾。糖尿病，特别是当控制不当时，会损害免疫功能和伤口愈合。但是没有证据表明这是 CRS 进展的危险因素。一项嵌套病例对照研究研究糖尿病是否会影响 FESS 后的预后，并且发现糖尿病患者的术后状况和非糖尿病患者是一样的⁽⁶⁵⁾。

由于越来越多的使用免疫抑制剂，如利妥昔单抗，皮质类固醇和其他药物，继发性免疫缺陷的患病率正在上升⁽⁵²⁾。利妥昔单抗是针对引起 B 细胞耗竭的 CD20 的单克隆抗体。随着利妥昔单抗适应症的发展，利妥昔单抗引起的低丙种球蛋白血症的发生率也在增加。

8.2.7. 总结

CRS 可能与原发性体液免疫缺陷病有关。大多数具有明显的体液免疫缺陷病的患者还伴有下呼吸道问题，例如复发性肺炎。对耳鼻喉科医生建议的最佳筛查试验是血清免疫球蛋白水平测定。临床免疫学家通常应对免疫功能进行更复杂的测试，因为他们具备特定的专业知识。理想情况下，应由临床免疫学家做出静脉注射免疫球蛋白替代治疗的决定以及对该治疗的监督。在治疗 CRS 患者时，应考虑免疫缺陷的继发原因（由合并症或免疫抑制疗法引起）的潜在影响。

8.3. 与 CRS 相关的下呼吸道疾病（包括哮喘）

8.3.1. 介绍

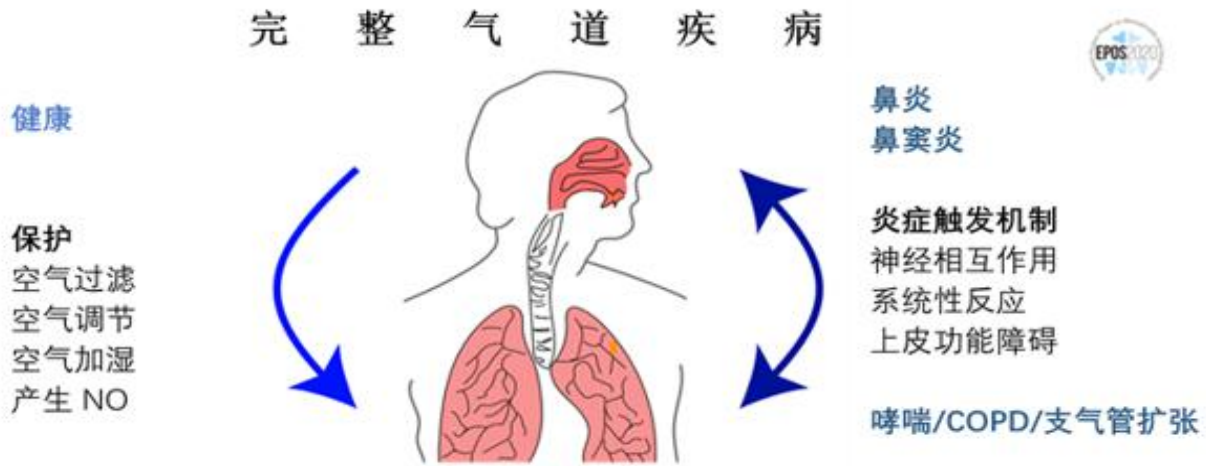
医疗卫生保健机构主动询问 CRS 患者是否存在下呼吸道症状（例如咳嗽，喘息，呼吸急促），并且参照 EPOS 和 GINA 等诊断和治疗指南，以选择治疗 CRS 和哮喘最佳方式⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾。

CRS 患者常合并下呼吸道炎症，多达 2/3 的 CRS 患者并发哮喘^(7, 59, 60)，COPD 或支气管扩张^(61, 62) ^(^{图 8.3.1})。即使在未报告支气管症状的 CRS 患者中，肺功能比非 CRS 患者也显着降低⁽⁶³⁾。鼻炎/鼻窦炎被证实是哮喘最常见的合并症⁽⁶⁴⁾。据报道，哮喘、COPD 和支气管扩张患者的 CRS 患病率分别高达 57% ^(59, 65)，40%⁽⁶²⁾和 45%^(66, 67)。HELIUS 的研究显示 CRS 与成人发作的哮喘有关⁽⁶⁸⁾，哮喘临床研究网络表明 CRS 可增加哮喘发作的风险⁽⁶⁹⁾。在 CRS 合并哮喘患者中，CRS 的急性加重导致哮喘控制不佳⁽⁷⁰⁾。GINA 2019 建议在哮喘治疗方法的每个步骤中评估包括 CRS 在内的合并症⁽⁷¹⁾。慢性鼻炎的存在与过敏及非过敏患者的 30 天哮喘和 COPD 相关的再次入院有关⁽⁷²⁾。在 COPD 患者中，CRS 的存在会对支气管炎症的严重程度和 COPD 严重程度产生负面影响⁽⁷³⁾。

据报道，完整气道疾病的患者的鼻-支气管相互作用涉及多种免疫机制。如同在鼻炎/CRS 患者中所见的那样，哮喘患者和 COPD 患者均表现出典型的鼻窦炎症模式，他们的鼻分泌物中具有经典的 Th2 和 Th2 生物标志物^(26, 74)。因此，在上呼吸道和下呼吸道炎症中，针对 IL4, IL-5 和 IgE 等炎症分子的新型生物疗法对哮喘和 CRSwNP 均有效，这并不奇怪⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾。

在呼吸道过敏和哮喘领域，Braunstahl 和他的同事研究了鼻-支气管相互作用^(78, 79)，并发现了其包括了系统性和神经性的炎症成分。外源性颗粒^(包括过敏原)跨黏膜引起鼻内炎症，鼻内炎症通过系统性通路从而导致支气管疾病⁽⁸⁰⁾，并发现在鼻炎和 CRS 患者中存在鼻上皮屏障功能障碍⁽⁸¹⁾。已使用动物模型证明了连接上下气道炎症的神经源性途径，该模型强调了激活鼻腔炎症后支气管中神经介质 P 的释放⁽⁸²⁾。除了鼻支气管相互作用的神经性和系统性成分外，鼻腔中的微生物组似乎也对下呼吸道炎症起作用，例如鼻腔定植的金黄色葡萄球菌与哮喘患病率有显著关系⁽⁸³⁾。动物研究表明，鼻内存在金黄色葡萄球菌肠毒素 B 会加重支气管嗜酸性粒细胞增多症⁽⁸⁴⁾。微生物组对 CRS 患者哮喘发展的影响仍在研究⁽⁸⁵⁾。

图 8.3.1.完整气道疾病



鉴于 CRS 与下呼吸道疾病之间的流行病学和病理生理学联系⁽⁸⁶⁾，完整气道疾病的概念已引起更多关注，有利于该疾病诊断和治疗的发展⁽⁸⁷⁾。最近一项研究发现，简易的视觉模拟量表（VAS）可反映整个鼻腔的症状，与更细致的 SNOT-22（鼻窦结局测试-22）调查表相关性良好，从而可以将 VAS 用于哮喘/COPD 患者的 CRS 筛查⁽⁸⁸⁾。

下气道疾病对 CRS 的影响可分为对疾病严重程度和疾病控制的影响，以及对药物和外科治疗效果的影响。

8.3.2. 内窥镜鼻窦手术对哮喘/COPD 的影响

据报道，哮喘患者行内窥镜鼻窦手术（Endoscopic sinus surgery, ESS）可改善多种临床哮喘参数⁽⁸⁹⁾。在此 Meta 分析中，对所有患者的平均随访研究平均为期 26.4 个月，患者回报对哮喘的总体控制改善了 76.1%（95%置信区间[confidence interval- CI], 71.9%-80.3%）；哮喘发作的频率降低了 84.8%（95% CI, 76.6%-93.0%），住院次数减少了 64.4%（95% CI, 53.3%-75.6%）；口服皮质类固醇的使用量减少了 72.8%（95% CI, 67.5%-78.1%）；吸入糖皮质激素的使用量减少了 28.5%（95% CI, 22.6%-34.5%），而支气管扩张剂使用量减少了 36.3%（95% CI, 28.9%-43.7%）。预测的第 1 秒用力呼气容积（FEV1）平均改善为 1.62%，但无统计学意义（ $p = 0.877$ ）。CRS 的外科手术治疗在重度哮喘中显示出优势，在最严重的哮喘组中有更好的哮喘控制⁽⁹⁰⁾。

相比哮喘，目前关于 ESS 对 CRS 合并 COPD 患者的影响的证据有限。

8.3.3. 哮喘/COPD 对 CRS 严重程度的影响

CRS 患者通常表现为难以控制的哮喘，ESS 术后改善过敏原生存质量问卷调查（miniAQLQ）和哮喘控制测试（ACT）的结果⁽⁹⁰⁾。在三级转诊中心进行的鼻窦手术后结果的大规模研究中⁽⁹¹⁾，哮喘对 ESS 术后的控制程度没有影响，而 NSAIDs 加重呼吸道疾病（NSAIDs Exacerbated Respiratory Disease, N-ERD）与难控制的 CRS 的高患病率显著相关。在另一项关于 Lothrop 改良内窥镜手术成功率的研究报告，初次手术失败率为 8.9%，翻修手术失败率为 21%，同样发现 N-ERD 是手术失败的危险因素之一⁽⁹²⁾。

与对照组相比，COPD 患者鼻部症状和鼻内窥镜检查

发现病理学改变的发生率较高，并伴有鼻气流减少和鼻阻力增加。在 38% 的 COPD 患者中确认了有一个或多个鼻窦的病理学混浊⁽⁶²⁾。在支气管扩张合并 CRS 时，其支气管扩张严重程度更高，与健康相关的生活质量（HRQOL）量表评分更差，嗅觉敏感度下降，炎症标志物水平升高以及首次加重发作时间缩短⁽⁶⁷⁾。

8.4. 囊性纤维化

囊性纤维化（cystic fibrosis, CF）是囊性纤维化跨膜电导调节剂（transmembrane conductance regulator, CFTR）基因突变引起氯离子通道缺陷的一种缩短寿命的遗传疾病。高加索人中 CF 是最常见的致死性常染色体隐性遗传疾病，CF 同时也影响其他种族。爱尔兰和法罗群岛是世界上 CF 患病率最高的国家，爱尔兰⁽⁹³⁾的患病率为 68/100 000（1: 1461），法罗群岛⁽⁹⁴⁾的患病率为 56/100,000（1: 1775）。CFTR 基因编码依赖 cAMP 的氯离子通道，该基因的缺陷导致氯离子和钠离子跨细胞膜转运中出现异常。导致气道分泌物呈低渗性且粘度比非 CF 个体高出一倍以上。因此，黏液脱水而粘稠，减少了黏膜纤毛清除能力并增加了感染可能性。CF 主要致病菌是革兰氏阴性细菌，特别是铜绿假单胞菌，木糖氧化无色杆菌和洋葱伯克霍尔德菌，最严重的情况是下呼吸道对细菌感染的敏感性增加，进而导致肺功能逐渐下降并最终导致死亡。儿童早期的感染金黄色葡萄球菌通常被认为与不良临床预后有关。如果还遇到耐甲氧西林的菌株，将导致肺部疾病的更坏进展。成年期的主要致病菌是革兰阴性菌。如果不是这种情况，金黄色细菌通常也可以是上下气道的慢性感染致病菌。因此，治疗 CF 患者的主要目标是预防或延迟慢性肺部感染。然而，预防慢性肺部感染是困难的，绝大多数 CF 患者成年后都已有致病菌定植或感染⁽⁹⁵⁾。

从鼻旁窦（灌洗液，拭子或黏膜活检）和肺中培养的细菌具有高度的一致性⁽⁹⁶⁾。

铜绿假单胞菌会有渐渐转化为常见表型的倾向，包括高产藻酸盐黏液的亚型，其生长速度降低，产致病因子、群体感应及运动力等能力丧失。CF 患者的细菌感染通常起源于副鼻窦，可继发暂时的肺部细菌定植或慢性肺部感染⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾。CF 患者鼻窦分泌物中免疫球蛋白（Ig）A: IgG 比较高，炎

症反应被抑制⁽¹⁰⁰⁾，氧气浓度降低⁽¹⁰¹⁾，细菌生物膜形成⁽¹⁰²⁾以及肺部较低的静脉注射抗生素治疗的生物利用度等，这些为细菌感染定植提供了有利的环境⁽¹⁰³⁾。此外，黏膜内细菌菌落的存在很难根除⁽¹⁰⁴⁾。

儿童双侧鼻息肉通常是 CF⁽¹¹¹⁾ 的临床指征。随着儿童年龄的增长，CF 患者的鼻息肉病变得越来越普遍，青少年的患病率高达 50%⁽¹¹²⁾。

CF 患者常有解剖学层面的鼻窦黏膜增生不良的现象，这与既往手术史无关。一项针对成年人 CF 患者的研究表明，66% 的额窦是再生障碍或发育不良⁽¹⁰⁵⁾。黏液囊肿常导致脓囊肿和骨硬化，以及常见的典型炎症模式，如 CRSwNP 表现的黏膜肿胀和隆起，甚至鼻侧壁缺失⁽¹⁰⁵⁾。大多数 CF 患者在儿童期早期就具有特征性 CT 表现⁽¹⁰⁶⁾，因此 Lund-Mackay 评分系统可能不适用。Eggesboe⁽¹⁰⁷⁾，Sheikh⁽¹⁰⁸⁾ 或 Rasmussen⁽¹⁰⁹⁾ 提出的针对 CF 的替代副鼻窦 CT 评分系统可能更适用。

只有 7% 的 CF 患者鼻窦组织学无炎症变化⁽¹¹⁰⁾。

CF 患者中的鼻息肉趋向于以嗜中性粒细胞浸润，与非 CF 人群相比嗜酸性粒细胞含量更低⁽¹¹³⁾。CF 患者可能会忽视其 CRS 症状^(114, 115)。CF 患者中有几项患者报告的结局指标 (patient-reported outcome measures, PROM) 指出，CF 患者一般具有 CRS 的症状，大约 2/3 的 CF 患者符合 EPOS 的 CRS 标准 (自我报告和客观标准)^(116, 117)。CFTR 缺陷基因携带者可能更倾向于发展为 CRS。其症状包括鼻涕浓稠，鼻后滴漏，鼻塞，面部压痛和嗅觉下降等症状⁽¹¹⁸⁾。CF 中的营养状况与肺功能之间存在很强的关联，而非 CF 患者的营养状况主要受嗅觉的下降影响。与原发纤毛运动障碍 (primary ciliary dyskinesia, PCD) 的患者相反地，CF 患者的中耳炎发病率低于一般人群⁽¹¹⁹⁾。数项研究调查了 CF 基因型与鼻窦疾病严重程度之间的相关性，但结论各异^(120, 121)。CFTR 基因突变杂合子患者可能会增加患 CRS 的风险。但是，关于 CFTR 杂合子患者与 CRS 之间相关性的证据很少。Calton 等在大学环境下治疗 CRS 的研究中指出，CFTR 杂合子患 CRS 的风险明显较高，并且副鼻窦较小^(120, 121)。

8.4.1. 诊断与鉴别诊断

CF 的诊断是一个多步骤过程，涉及汗液氯化物检测，遗传分析和临床评估⁽¹²²⁾。当患者既有该疾病的临床表现又有 CFTR 通道缺陷的证据时，就可以诊断 CF。

通过筛查完成的早期发现可以预防营养不良并延缓肺部感染的发生，并且多项研究证明，国家筛查计划可以提高 CF 患者的生存率并降低其发病率⁽¹²³⁻¹²⁵⁾。

在西方国家，已对新生儿实施了针对特定遗传疾病 (包括 CF) 的国家筛查计划。

可能用于诊断的检测:

- **新生儿筛查:** 在出生后的头几天进行足跟采血，并测试其免疫反应性胰蛋白酶原 (一种胰酶) 水平的升高程度。免疫反应性胰蛋白酶原水平升高可提示 CF。但是例如早产，压力性分娩或是 CF 基因的携带者等其他病因，也可能出现免疫反应性胰蛋白酶原升高。因此在筛查测试之后进行诊断测试确诊 CF。
- **遗传学检测:** 可以通过血液检测或取自颊黏膜拭子的细胞检测，检测 CFTR 基因的突变。若有两个致病的 CFTR 基因突变即可诊断，具有较高的特异性和敏感性。但是，基因测试呈阳性的患者也需进行汗液氯化物测试。
- **汗液氯化物测试:** 测量汗液中的氯化物含量。CF 患者汗液中氯化物含量 (>60mmol/L) 远高于正常值。通过在前臂或大腿上放置溶液并用温和的电流刺激以产生出汗来进行测试。该试验耐受性良好，仅报告有轻微不适。

8.4.2. 病理生理学

CFTR 突变可分为 6 类 (见表 8.4.1)，所有这些都会改变 CFTR 通道的功能并引起 CF。I 类突变导致产生无功能性 CFTR 蛋白。II 类是最常见的突变形式，会导致 CFTR 错误地运输到细胞表面。III 类是门控突变，会影响通道的打开概率，IV 类突变会通过降低通道电导从而降低 CFTR 通道的功能。V 类突变减少了通道的合成，VI 类降低了 CFTR 的稳定性⁽¹²⁶⁾。观察到最频繁的突变是 $\Delta F508$ ，II 类突变，但已鉴定出大约 2000 种不同的突变。

发生 I, II 或 III 类的突变的其中两个被归为高风险基因型，发生 IV 或 V 类突变被归类为低风险基因型。与低风险基因型相比，高风险基因型与较差的生存率和较低的肺功能相关⁽¹²⁷⁾。

如上所述，基因型对鼻窦疾病的影响是有争议的。Ferril 等人⁽¹²⁸⁾ 回顾性分析了 CF 患者的鼻窦疾病，将高风险基因型患者与低风险基因型患者进行比较时发现鼻窦疾病严重程度存在显著差异。他们报告了通过 CT 扫描评估的高风险基因型与鼻窦发育不全/再生不全和骨质硬化的发生率增加相关。另一方面，Abuzaid 等人⁽¹²⁹⁾ 回顾性分析表明，高危基因型与低危基因型 CF 患者的 SNOT-22 评分、鼻内窥镜评分和 CT 分期评分等反映鼻窦疾病的评分无明显差异。

味觉受体 T2R38 已被证明在革兰氏阴性生物物的识别和清除中起作用⁽¹³⁰⁾。

T2R38 基因的非功能性多态性与 $\Delta F508$ 纯合突变患者的鼻窦疾病严重程度相关⁽¹³¹⁾。

遗传标志物可作为 CF 患者 CRS 严重程度的预后指标以及 CF 患者的个性化诊断工具，同时可以潜在地改善 CF 患者的鼻窦 QOL，同时还能减少不必要的医疗保健。遗传标志物评估 CF 患者的鼻窦疾病需要进一步研究，可能对未来的治疗方式有帮助。

表 8.4.1. CFTR 突变分类

CFTR 突变分类	描述	突变举例
I	无功能 CFTR	G542X
II	错误地将 CFTR 输送到细胞表面	F508del
III	“门控突变”-通道打开概率受到影响	G551D
IV	通道电导降低	R117H
V	通道的合成减少	A455E
VI	CFTR 通道的稳定性下降	r- $\Delta F508$

8.4.3. 治疗

8.4.3.1. 基因治疗

目前，CF 的治疗方式以对症治疗为主，潜在的基因缺陷的治疗尚不能达到治愈。

基因治疗的第一步可能是通过将无突变 CFTR 基因转移到气道来恢复 CFTR 及其功能。不管潜在的基因突变类别如何，CFTR 基因替代将是 CF 的有效治疗方法。

目前通过腺相关病毒转染 CFTR 基因仅应用在猪模型中⁽¹³²⁾。需要对其他基因载体和体内模型进行进一步研究。

目前尚无 FDA 批准的基因疗法。

8.4.3.2 TgAAV-CF

TgAAV-CF，一种 CFTR 基因腺相关病毒载体/基因构建体，已被建议作为治疗 CF 患者的鼻窦疾病。有关 TgAAV-CF 的最新研究已超过 17 年，然而到目前为止尚未发现 TgAAV-CF 的显著作用⁽¹³³⁾。因此，因此，TgAAV-CF 治疗鼻窦疾病的尚无科学证据。

8.4.3.3. Ivacaftor

Ivacaftor 是美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品管理局批准的用于治疗具有特定 CF 突变的患者的基因治疗药物。Ivacaftor 是 CFTR 增效剂，可增加 CFTR 通道在细胞表面的开放概率，从而增加通过通道的离子流量⁽¹³⁴⁾。Ivacaftor 已被批准用于治疗多种 III 类突变（G551D, G1244E,

G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N 和 S549R），以及用于治疗一种 IV 类突变（R117H）^(135, 136)。

近来有研究表明，鞭毛内转运蛋白 IFT88 会异常聚集在 CF 患者呼吸道纤毛上皮细胞的基体部。揭示了可能存在一种新的胞内病理生理机制。有研究观察到，在接受 Ivacaftor 治疗的 CF 患者中，IFT88 定位正常化⁽¹³⁷⁾。

Ivacaftor 已被证明可以改善 CF^(138, 139) 患者的肺功能，并且最近证明了其他几种对 CRS 等疾病有益的脱靶作用。Ivacaftor 已被证实可改善 CF 患者鼻部症状，提高 SNOT-20 评分⁽¹⁴⁰⁾。此外，一些病例报告记录了 Ivacaftor 治疗后 CF 患者的鼻窦疾病好转，CT 表现正常且症状得到了缓解^(141, 142)。Ivacaftor 还被证明可以增强环丙沙星等抗生素的作用⁽¹⁴³⁾，其本身也具有抗菌性能⁽¹⁴⁴⁾。

未来还需要进行对联合疗法的研究以及 Ivacaftor 对 CRS 特异性作用的体内研究。

8.4.3.4. Tezacaftor / Ivacaftor

Tezacaftor 是一种选择性校正 CFTR，促进 CFTR 的细胞运输并将 CFTR 蛋白还原到细胞表面的正确位置的药物。已证明 Tezacaftor 与 Ivacaftor 的联合疗法可用于治疗 F508del 突变（II 型突变）患者⁽¹⁴⁵⁾。

8.4.3.5. 黏液溶解

与非纤维囊性病的 CRS 患者一样，需先进行针对鼻窦症状的药物疗法，再考虑手术治疗⁽¹⁴⁶⁾。

8.4.3.5.1 脱氧核糖核酸酶α（Dornase alfa（rhDNase））

rhDNase 的吸入喷雾与鼻腔灌洗合用，效果优于单独的鼻腔灌洗⁽¹⁴⁷⁾。相反，高渗盐水的疗效不明显⁽¹⁴⁸⁾。

8.4.3.5.2 局部用抗菌药物

局部抗生素的使用可改善症状和内镜评分，并且是安全的^(149, 150)。关于术后治疗，大多数研究使用局部和/或全身性抗生素治疗。但是经常会出现反复感染。手术后安装可吸收的抗生素/噬菌体/CFTR 调节药物/泊洛沙姆等可能有助于根除细菌减少感染⁽¹⁵¹⁻¹⁵³⁾。

8.4.3.5.3. 其他治疗

有高级别证据表明，使用盐水进行大量鼻腔灌洗可以缓解 CF 患者的症状，并且该过程耐受性良好。

鼻用糖皮质激素对 CF 患者的 CRS 治疗疗效尚存争议。

一篇 Cochrane 评价得出结论，鼻用糖皮质激素对鼻主观症状评分无明显影响，但可有效减少鼻息肉的大小⁽¹⁵⁴⁾。

然而，另一篇针对 CF 患者的综述表示，鼻用糖皮质激素治疗 CRS 效果显著⁽¹⁵⁵⁾。对于口服糖皮质激素对 CF 患者鼻窦症状的影响还没有相关研究报道。

8.4.3.6. 手术

CF 患者中的 CRS 使用药物治疗无效时，通常建议进行鼻窦手术。尽管 CF 儿童和成人患者的解剖结构不同，但进行 ESS 手术是一种安全的方法⁽¹⁵⁶⁾。几篇报道表明，鼻窦手术可减轻 CF 患者的鼻窦症状，尽管这可能只是暂时的改善，需要再次进行翻修手术。在一项涉及 106 名 CF 患者组成的研究表明，3 年内手术翻修率为 28%⁽¹⁵⁷⁾。另外研究表明，有必要进行更广泛的外科手术，例如全鼻窦切除术，上颌内侧切除术⁽¹⁵⁸⁾和各种 Draf 手术。还建议在没有慢性肺部感染或肺移植的 CF 患者中进行鼻窦手术，以尝试根除鼻旁窦内的革兰氏阴性细菌，从而避免或防止肺部重新定植^(157, 159)。在这些情况下，更为重要的是通过术前 CT 分别定位所有副鼻窦，以延长肺部感染的时间的目标⁽¹⁰⁹⁾，尽管术后局部药物不一定能轻易到达相应鼻窦⁽¹⁶⁰⁾。患有 CF 的儿童进行鼻窦手术，肺功能参数可能有所改善，但这种改变可能是暂时的，不同研究结论各异⁽¹²⁰⁾。

总而言之，多项研究评估了鼻窦手术对肺功能的影响，但结论各异。在评估报告时，重要的是要考虑术前肺部感染状况，鼻窦手术的范围，术后治疗，始终牢记 CF 的自然进程是降低肺功能。

尽早发现革兰氏阴性鼻窦细菌是消灭细菌和避免细菌性 CRS 重要一步。

中鼻道的分泌物和鼻腔灌洗液的细菌培养，针对铜绿假单胞菌的特异性抗体的升高以及肺功能的下降都提示鼻窦感染。然而，尽管术前从中鼻道或腔灌洗液细菌培养阴性，但术中副鼻窦检测到了革兰氏阴性细菌^(161, 162)。微生物多样性仍然未知。

重点/相比 EPOS 2012 的内容更新

1. 从鼻窦（灌洗液、拭子或黏膜活检）和肺中培养的细菌高度一致⁽⁹⁶⁾。
2. 在西方国家，已针对新生儿实施了针对特定遗传性疾病（包括 CF）的国家筛查计划。
3. T2R38 基因的无功能多态性与 $\Delta F508$ 纯合突变患者的鼻窦疾病严重程度相关。
4. Ivacaftor 是美国 FDA 和欧洲药品管理局批准的治疗特定 CF 突变患者的基因治疗药物。Ivacaftor 是 CFTR 增效剂，可增加 CFTR 通道在细胞表面的开放概率，从而增加通过通道的离子流量。
5. Ivacaftor 也可改善 CF 患者鼻部症状，提高 SNOT-20 评分。
6. 已证明 Tezacaftor 与 Ivacaftor 这两种药物可联合治疗 F508del 突变（II 型突变）的患者。
7. 局部抗生素的使用与症状和内窥镜评分的改善相关，并且是安全的。
8. 建议在慢性肺部感染或肺移植的 CF 患者中进行鼻窦手术，以尝试根除鼻窦中的革兰氏阴性细菌，从而避免或防止肺部重新定植。

8.5. 原发性纤毛运动障碍

8.5.1. 流行病学及诱发因素

原发性纤毛运动障碍（Primary ciliary dyskinesia, PCD）是一种影响运动性纤毛的罕见遗传性疾病，最初被称为“纤毛不动综合征”⁽¹⁶³⁾。后来发现纤毛并非完全不运动，即改名为原发性纤毛运动障碍，与继发性获得性病因相鉴别⁽¹⁶⁴⁾。在 20 世纪 90 年代后期，几种导致 PCD 的基因型变异被鉴定出来。尽管导致 PCD 的突变种类繁多，但所有患者的临床表现趋于一致：咳嗽，咳痰，鼻炎和反复上、下呼吸道感染⁽¹⁶⁵⁾。PCD 患者黏膜纤毛的清除功能受损，导致自出生起呼吸道感染反复发作的风险增加⁽¹⁶⁶⁾。由于该病没有明确的临床或辅助检查确诊标准，难以准确估计 PCD 的发病率和患病率⁽¹⁶⁷⁾。因此，缺乏单一的诊断“金标准”导致当前 PCD 的流行病学记录可能远少于真实情况^(168, 169)。

目前估计的 PCD 在新生儿中患病率为 1/15,000-1/30,000⁽¹⁷⁰⁾。

2010 年，Kuehni 等对来自 26 个欧洲国家的 1,192 名患儿的大规模国际调查中报道，PCD 新生儿发病率为 1/10,000-1/20,000⁽¹⁷¹⁾。由于血缘关系是 PCD 的危险因素，英国的 Pakistani 社区（1:2265）⁽¹⁷²⁾和美国的 Amish 及 Mennonite 社区⁽¹⁷³⁾有较高的患病率。尽管 PCD 的流行病学数据存在较大差异，但相关的所有研究中都强调确诊 PCD 的挑战性，且诊断方法可能会导致发病率估计不准。Mirra 等通过许多 PCD 患者在确诊之前有非常多的就诊经历（50-100 次），来说明确诊 PCD 的挑战性。就此，他们估计欧洲 PCD 诊断的中位数为 5.3 岁⁽¹⁷⁴⁾。

8.5.2. 病理生理学

PCD 病因主要是基因突变影响运动纤毛⁽¹⁷⁵⁾，遗传方式以常染色体隐性遗传为主，从而使家族史和血缘关系成为重要的危险因素。然而已鉴定出的关联基因超过 35 个⁽¹⁷⁶⁾，有效地早期诊断 PCD 仍具有挑战⁽¹⁷⁷⁾。

5 个最常见易突变的基因是：*DNAH5*, *DNAH11*, *DNAI1*, *CCDC39*, *CCDC40*，其余 20 多个基因与特定种族和地理区域相关。

Knowles 等估计，已公布的 35 个 PCD 关联基因中，65-70% PCD 患者的一个基因中有两个突变⁽¹⁷⁸⁾。鉴于纤毛在人体内具有许多重要功能，其结构缺陷可导致多种相关疾病，包括脑积水⁽¹⁶⁹⁾、多囊肾^(168, 169)、胆道闭锁⁽¹⁶⁹⁾、脊柱侧弯（5%

-10%）⁽¹⁷⁸⁾、体液免疫缺陷（6.5%）、先天性心脏病（5%）和色素性视网膜炎⁽¹⁶⁹⁾。约一半的 PCD 患者有内脏反位（Kartagener's 综合征）。PCD 患者中不论男性或女性通常都有生育障碍，这很大程度上取决于纤毛功能障碍^(169, 176)。

PCD 与慢性鼻窦炎（chronic rhinosinusitis, CRS）病史密切相关。

CRS 病史与 PCD 最初的三联征相关。对 64 名成年 PCD 患者进行鼻窦疾病评估发现所有患者均有 CRS 病史⁽¹⁷⁹⁾。PCD 合并 CRSwNP 的患者占 15%⁽¹⁶⁸⁾-30%⁽¹⁸⁰⁾，以儿童居多。PCD 患者具有细菌易感性，包括金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌⁽¹⁸¹⁾、肺炎链球菌⁽¹⁸²⁾和铜绿假单胞菌^(183, 184)。2017 年一项对 46 篇 PCD 或 CF 研究（1823 名患者）的 Meta 分析，证实了细菌易感性，同时发现 PCD 患者鼻窦中最常见的是流感嗜血杆菌，其次是肺炎链球菌和铜绿假单胞菌⁽¹⁸⁵⁾。

PCD 患者上呼吸道细菌学反映了下呼吸道的微生物^(186, 187)。

8.5.3. 诊断与鉴别诊断

在诊断 PCD 时缺乏严格的临床和辅助检查标准的情况下，由于很多特征性症状，如鼻炎、分泌性中耳炎、咳嗽和复发性支气管炎，常在 PCD 阴性患者中出现⁽¹⁸⁸⁾，通过临床检查确诊 PCD 成为挑战。患者几乎都伴有慢性鼻炎，常伴有下呼吸道疾病病史。其症状有流涕、发作性面部疼痛和失眠⁽¹⁸⁸⁾。

如若儿童的鼻内窥镜检查中发现鼻息肉，就一定要考虑 PCD 或 CF 的诊断。

对于是否建议行 PCD 诊断测试，Lucas 等⁽¹⁸⁹⁾提供了一系列前提条件：

1. 内脏转位+呼吸道/鼻部症状
2. 不明原因的新生儿呼吸窘迫
3. 兄弟姐妹患有 PCD，尤其是患者出现相关症状
4. 自出生以来慢性湿咳（注意：可能被儿童有意克制而被父母忽视）
5. 如果考虑进行囊性纤维化检查，还应考虑进行 PCD 检查，尤其是患者有鼻炎，鼻窦炎或分泌性中耳炎病史
6. 不明原因的支气管扩张
7. 浆液性分泌性中耳炎伴有上、下气道症状

8. 内脏反位相关的心脏病，如果怀疑有呼吸系统、鼻部或耳部疾病

8.5.3.1. 显微镜检查

应当指出的是，症状强烈提示PCD的患者纤毛可能看起来是正常的，这是由于突变可能不改变纤毛正常结构。

技术的最新进展已大大改善了PCD的诊断方法。纤毛的电子显微镜分析可以提供有关纤毛超微结构和功能等有价值信息^(188, 190)。应当指出的是，症状强烈提示PCD的患者纤毛可能看起来是正常的，这是由于突变可能不改变纤毛正常结构。应用电子显微镜(EM)进行呼吸道上皮活检分析时，可以检测纤毛轴丝是否存在内外动力蛋白臂、径向辐和/或中央微管的缺陷^(189, 191)。该技术对70%的PCD病例敏感⁽¹⁹²⁾。为了评估纤毛波形，可以使用高速视频显微镜确诊PCD。尽管在全球范围内拥有此技术的中心数量有限，且需要经验丰富的技术人员操作，但建议将高速视频显微镜作为诊断PCD的测试之一⁽¹⁶⁸⁾。无高速记录设备的纤毛摆动频率计算和纤毛运动视觉评估具有较高的假阳性和假阴性，因此不建议使用⁽¹⁶⁸⁾。几个高度专业化的研究中心能够在气液界面(ALI)上进行呼吸道上皮培养及后续的纤毛运动分析，可作为评估纤毛功能障碍的另一种方法⁽¹⁹³⁾。

8.5.3.2 遗传学

免疫荧光技术可用于检测特定纤毛蛋白(例如DNAH5, DNAI2, DNALI1和RSPH4A/RSPH1/RSPH9)缺陷。这些蛋白染色的定量和定性结果，可以确定是否能用纤毛蛋白缺乏解释疑似PCD患者的表型。基因检测可提高诊断PCD的能力，也被建议作为PCD诊断测试之一。目前已知35种基因是PCD病理生理学基础，其中的19种已用于多基因检测，这种检测价格相对合理，最近开始被一些临床实验室修正法案(CLIA)批准的实验室和公司采用⁽¹⁷⁸⁾。传统的基因检测费用是1,500到4,500美元不等⁽¹⁶⁸⁾，这可能是许多人不愿采用的原因。基因检测可以包括全部囊性纤维化跨膜调节蛋白的分析⁽¹⁶⁸⁾。

8.5.3.3 呼出的鼻腔一氧化氮

大量研究表明，PCD患者呼出的一氧化氮(NO)水平较低，尤其是呼出的鼻腔NO^(176, 190)。鼻腔NO可以作为已有症状的PCD疑似患者的诊断指标。虽然部分PCD患者NO水平正常，但如果鼻腔NO较高或正常，尤其是病史提示PCD可能性较低的患者，NO水平可以帮助医生排除PCD⁽¹⁹⁴⁾。Noone等在包含PCD患者(n=78)与正常对照组共110人的临床实验中，观察到PCD组与对照组的NO水平存在显著差异。在相同的测量条件下，PCD组的部分NO记录低于100 nl/min⁽¹⁹⁰⁾。尽管对PCD患者鼻腔NO水平低的机理尚不清楚⁽¹⁹⁵⁾，但建议将鼻腔NO的测量作为成人及≥5岁儿童PCD诊断测试之一⁽¹⁹⁶⁾。

在排除囊性纤维化和急性病毒性呼吸道感染后，用nNO<77 nl/min作为截断值检测PCD时，它的灵敏度和特异度分别为98%和>99%⁽¹⁶⁸⁾。

8.5.3.4 影像学

影像学评估表明，PCD患者副鼻窦CT混浊影非常常见，且>50%的成年PCD患者存在额窦或蝶窦发育不全或不发

育⁽¹⁹⁷⁾。

8.5.4. 治疗

关于PCD治疗方法的高级别证据仍很缺乏，目前的治疗方案主要来自对囊性纤维化的研究或小型的随访时间有限的观察性研究。一旦确诊PCD，建议耳鼻喉科医生与患者建立长期联络。PCD患儿建议每六个月至儿童耳鼻喉专科医生处复诊^(168, 188)，成年患者可按自身需要复诊⁽¹⁶⁸⁾。

由于抗生素的抗炎和免疫调节特性，延长大环内酯类药物的使用可明显改善PCD的症状⁽¹⁸⁰⁾。

PCD中CRS保守治疗的重点在于缓解症状。治疗方式包括盐水鼻腔灌洗、局部糖皮质激素和抗生素的长期使用。但到目前为止，尚无前瞻性研究评估PCD中CRS药物治疗疗效。据推测，鼻腔灌洗是清除上呼吸道黏液潴留从而改善黏膜纤毛清除能力受损的安全治疗方法。鼻用糖皮质激素对CRS一般有效，也可以减轻PCD患者的鼻腔炎症。但是，除伴有哮喘的患者外，不建议使用吸入类固醇激素治疗PCD患者的下呼吸道炎症。

当药物治疗无效时，可能需要手术干预(ESS)。一些小型病例分析和回顾性病例对照研究^(198, 199)和一项前瞻性研究⁽²⁰⁰⁾评估了PCD患者中ESS治疗CRS的潜在益处，但所有这些研究报道的都为主观有效。仍需要进一步的随机对照研究来评估手术及辅助治疗的疗效。

重点/相比EPOS 2012的内容更新

- 1.PCD相关的基因位点已拓展到35个以上。
- 2.诊断标准现已包括呼出的鼻腔一氧化氮(nNO)。

8.6. 真菌性鼻窦炎

8.6.1. 真菌

真菌在我们的生活环境中无处不在，通过专门的方法，几乎在所有的健康人和鼻窦炎患者的鼻腔分泌物中都可以检测到真菌的存在⁽²⁰¹⁾。有些鼻窦疾病与真菌作为病原体有关，在这些情况下，往往不是真菌决定疾病的进展，而通常是宿主的免疫状态决定了临床表现(图8.6.1)。真菌性鼻窦炎的定義及其分类方法存在很多争议，目前比较公认的系统性分类方法将患者分为以下两类：免疫功能正常的患者和免疫功能缺陷的患者⁽²⁰²⁾。对于免疫功能正常的患者而言，当黏液的机械作用不能清除干净真菌时，则发展为病原体。而与沉积在黏液层上的惰性物质和非活性物质不同的是，真菌可以繁殖，并生成由真菌菌丝构成的球状物或团块。当这种情况发生时，它就会形成真菌团块，通常称为真菌球。鼻窦的真菌球以前称为“真菌瘤”。在免疫功能正常的患者体内，真菌菌丝无侵袭性，它诱发的免疫反应与其他异物反应相似。而在免疫抑制患者中，真菌可以从我们环境中无处不在的物质转变成具有侵袭性的感染性疾病的病原体。真菌类型的不同和免疫抑制程度的不同，是导致侵袭性真菌性鼻窦炎类型不同的可能原因，后者又分为急性、慢性和肉芽肿性三种类型。研究发现曲霉菌是常见的真菌，从单纯的真菌球到侵袭性疾病都有相似的真菌种类分布，体现了疾病形成过程中宿主因素的重要性⁽²⁰³⁾。在极度过敏或超敏状态下，真菌一旦接触到黏膜，无论时间长短，就会引起强烈的Th2型免疫反应，形成息肉样炎症类型，称之为变应性真菌性鼻窦炎

(AFRS)。情况严重时可能导致局部解剖结构变形，常见有眼眶、颅腔和面部。

真菌在我们的生活环境中无处不在，通过专门的方法，几乎在所有的健康人和鼻窦炎患者的鼻黏膜中都可以检测到真菌的存在

关于真菌在 CRSwNP 中的作用过去有很多争议。部分学者认为真菌感染可能是大多数 Th2 型鼻息肉形成的基础，然而后续的研究并不支持该结论⁽²⁰⁴⁾。因此，本章节讨论了 3 种与“真菌”有关的 CRS 类型。在定义更为广泛的 CRS 中，AFRS 作为一种特殊类型，着重讨论了它的治疗方法。

图 8.6.1 真菌与人体免疫反应相互作用的概览图



8.6.2. 真菌球

8.6.2.1. 相关术语

真菌球通常由单个窦腔内的真菌团块或真菌碎片积聚而成，上颌窦和蝶窦受累最为常见。根据定义，真菌定植没有侵袭性成分。在受累的鼻窦中可能存在真菌相关的混合型炎症反应，有时还可以累及同一功能单元的多个鼻窦，如上颌窦真菌球累及同侧额窦和前筛。为了准确描述这一概念，最好避免使用易混淆或易误解的术语，如真菌瘤、曲霉肿或曲霉菌病⁽²⁰⁵⁾。

8.6.2.2. 流行病学和易感因素

有文献报道称女性的易感性是男性的 2 倍⁽²⁰⁶⁾，其它研究也提出了这一观点，但是关联强度不同⁽²⁰⁷⁾。真菌球好发于 50 岁到 60 岁⁽²⁰⁶⁾，平均为 55 岁⁽²⁰⁸⁾和 56±14 岁⁽²⁰⁹⁾。一项关于单个上颌窦和蝶窦出现混浊影的系统评价中，发现上颌窦受累的患者常见发病年龄为 38-59 岁，蝶窦为 38-57 岁⁽²¹⁰⁾。

真菌球可以持续多年，文献报道最久的病例长达 17 年⁽²¹¹⁾。对于新诊断或新形成的真菌球，58%会随着时间的推移而增大⁽²¹¹⁾。虽然真菌球经常是在偶然间发现，但是大多数的患者还是有临床症状。在一项经影像学诊断的 70 个真菌球型鼻窦炎患者的研究中，发现只有 22%-26.3%的患者没有临床症状^(203, 211)。

接受过根管治疗是形成上颌窦真菌球的独立危险因素之一，病例对照性研究显示与对照组 CRS 患者相比，真菌球型鼻窦炎患者接受根管治疗^(89% vs. 37%, p<0.01)和再治疗的比例更高^(1.39±0.86 vs. 0.53±0.81, p<0.01)⁽²¹²⁾。类似的研究结果同样显示真菌球型鼻窦炎患者接受根管治疗的比例更高^(36% vs. 16%, p=0.001)以及根管治疗的牙齿数目更多^(0.63±1.04 vs. 0.27±0.61, p=0.001)。在一项多元回归分析

中发现真菌球与根管治疗呈明显正相关 (Exp (B) 2.15^{CI} 1.26-3.67, p=0.005) 而与哮喘呈负相关⁽²¹³⁾。

多数情况下，局部解剖结构异常被认为是真菌球形成的可能危险因素之一。在包括泡状鼻甲在内的异常解剖结构中，Shin 的研究发现与健康对照组相比，鼻中隔偏曲与筛漏斗长度相关^(9.71±1.43 vs. 8.6.23±1.72, p<0.01)⁽²⁰⁹⁾。而 Oshima 的研究不仅没有得出鼻中隔偏曲和真菌球的形成相关的结论，甚至还认为鼻中隔偏曲侧不容易患病⁽²¹⁴⁾。以对侧作为对照组，对 538 例患者进行了一项大规模的横断面研究，发现鼻中隔偏曲、眶下 (Haller) 气房和泡状鼻甲与真菌球的形成不相关⁽²⁰⁶⁾。解剖结构异常很可能不是真菌球形成的主要原因。

解剖结构异常很可能不是真菌球形成的主要原因。

8.6.2.3. 病理生理学

真菌球形成发病机制可能与黏液纤毛功能受损有关。与根管治疗的关系可能是根尖周病或者根管治疗本身引起鼻窦黏膜炎症，导致上颌窦黏液纤毛清除功能受损。而在真菌球和根管充填材料中都检测到铜元素和锌元素的存在则提示根管充填材料潜在性向鼻窦挤压，可能是真菌生长的共刺激因子⁽²¹⁵⁾。

关于主要的窦口鼻道复合体(OMC)阻塞的作用研究中，有文献报道和同样累及上颌窦的 CRS 相比，真菌球发生 OMC 阻塞的概率更低⁽²¹⁶⁾。真菌球型鼻窦炎患者出现额窦和前筛受累的影像学改变概率更低。单纯的 OMC 阻塞导致窦腔内气体交换不足，不太可能为真菌球生长提供环境，但是 OMC 阻塞的患者中也有真菌球形成⁽²¹⁷⁾。

与健康人相比，真菌球型鼻窦炎患者中，上颌窦窦壁骨质增生较为常见，与是否伴有细菌感染无关⁽²¹⁸⁾。骨质增生使上颌窦窦腔缩小，但是 Michel 等的研究发现与对侧正常上颌窦相比，上颌窦真菌球型鼻窦炎患者中受累的上颌窦体积更小，进一步分析发现与骨质增生无关⁽²¹⁹⁾。

8.6.2.4. 诊断及鉴别诊断

1997 年，DeShazo 最先提出的关于真菌球的诊断和描述

目前仍然适用⁽²²⁰⁾：

1. 影像学上表现为窦腔内伴或不伴絮状钙化影的混浊样改变

2. 单个窦腔内有粘脓性、干酪样或粘土状的分泌物

3. 邻近的鼻腔呼吸区黏膜中分离出互相缠绕成团的真菌菌丝

4. 与真菌成分相邻的黏膜内表现出严重程度不一的慢性炎症反应，其中淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞参与了该炎症反应，无显著的嗜酸性粒细胞反应、无肉芽肿反应，苏木精-伊红染色未见变应性黏蛋白。

5. 通过特异性六胺银染色或其他真菌染色剂显色，显微镜下没有找到真菌侵入黏膜、相邻血管或黏膜下骨质的组织学证据。

在影像学评估中，“钙化块”和窦壁骨质破坏是真菌球最具诊断价值的两个特征⁽²²¹⁾。尽管使用了“钙化块”一词，但描述为高密度影更为准确，代表了真菌菌体中的微量金属元素。文献报道真菌球鼻窦炎患者中大多数会表现出高密度影，比例从 52%至 77%不等^(206, 222, 223)。而在锥形束计算机 X 线断层摄影术中，高密度影出现的比例要低⁽²²⁴⁾。即使真菌球型鼻窦炎患者 X 线上未显示出高密度影，磁共振 T1 加权像上也会表现为低信号（64.7%），T2 加权像上则表现为高信号（88.6.2%）⁽²²³⁾。

累及单个鼻窦的 AFRS 与真菌球型鼻窦炎可能相似，既往也有文献用真菌瘤来描述典型的 AFRS⁽²²⁵⁾。因此，结合上述诊断标准，无显著的嗜酸性粒细胞反应、无嗜酸性粒细胞黏蛋白和无明显扩大的窦腔，在鉴别真菌球和 AFRS 时依然重要。

影像学上表现为孤立的上颌窦或蝶窦混浊影时，18%的可能性为良性肿瘤，7-10%的可能性为恶性肿瘤。鉴于肿瘤的高发病率，临床医生应谨慎保守治疗，并考虑降低早期手术干预的门槛⁽²¹⁰⁾。牙源性的鼻窦炎可合并真菌球型鼻窦炎，也可表现为孤立性上颌窦疾病。然而在一项关于单个鼻窦出现混浊影的研究中发现，10-45%的孤立性蝶窦病变和 0-55%的孤立性上颌窦病变为真菌球⁽²¹⁰⁾。

孤立的上颌窦或蝶窦混浊影，18%的可能性为良性肿瘤，7-10%的可能性为恶性肿瘤，因此临床医生应谨慎保守治疗。

8.6.2.5. 治疗

手术是治疗真菌球型鼻窦炎的首选方案。尽管对真菌球而言，手术曾被认为是“治愈性的”⁽²⁰⁵⁾，但术后仍有可能出现持续的迁延性炎症和复发。没有症状也并不意味着无手术指征⁽²²⁶⁾。有研究发现 16%的真菌球型蝶窦炎会并发眶内感染，而后者可以导致眶壁骨质缺损⁽²⁰⁸⁾，另外，也可并发颅内感染^(227, 228)。真菌球型鼻窦炎进展缓慢，病程可长达数年⁽²²³⁾，在疾病的自然发展过程中，可出现轻度的炎症反应，多数情况下可见窦腔呈膨胀性改变，也可出现感染性并发症⁽²²⁹⁾。

8.6.2.5.1. 口服糖皮质激素

目前还没有数据或研究表明口服糖皮质激素对治疗真菌球型鼻窦炎有效。但通常作为初次手术切除时围手术期早期治疗的一部分。

8.6.2.5.2. 局部应用糖皮质激素

目前还没有数据或研究表明局部应用糖皮质激素对治疗真菌球型鼻窦炎有效。比较认可的是将 INCS 作为初次手

术切除后的围手术期治疗的一部分。

8.6.2.5.3. 变应原特异性免疫治疗（真菌或者其它）

真菌球型鼻窦炎的治疗方法中暂不考虑免疫治疗，目前也没有相关研究。吸入性过敏原也尚未纳入到真菌球型鼻窦炎病因之中。

8.6.2.5.4. 全身/局部抗真菌药物治疗

尽管我们发现在侵袭性真菌性鼻窦炎患者中也可能形成真菌球，但是我们可以根据这一点对宿主免疫相关因素进行预测⁽²⁰³⁾。目前还没有对照性研究支持在真菌没有表现出侵袭特征时应用抗真菌药物。

8.6.2.5.5. 其他治疗方法

在真菌球型鼻窦炎的围手术期内进行盐水冲洗、以及灌洗液中联合应用抗菌药物和鼻用激素均有相关报道，仍缺乏数据支持。

8.6.2.5.6. 手术

手术是治疗真菌球型鼻窦炎的主要手段。多数学者推荐单纯上颌窦开窗术，并且做了短期的随访研究，而在两个长期随访的研究中发现真菌球型鼻窦炎的复发率分别为 4%和 3.2%^(207, 230)。另外，有文献报道称，单纯上颌窦开窗术后 50%的患者会出现持续的迁延性炎症，14%的患者有真菌碎片残留，而中下鼻道上颌窦联合开窗术后的患者无一人出现持续的迁延性炎症及残留⁽²³¹⁾。研究显示窦内黏膜持续功能障碍伴黏液潴留高达 18%⁽²¹⁷⁾，因此，对于真菌球型上颌窦炎患者而言，当上颌窦容积较小且黏膜功能低下时，建议行上颌骨内侧切除术⁽²³²⁾。一些研究表明过敏和息肉是真菌球型鼻窦炎术后不良的预后因素⁽²³³⁾，然而该研究处理的真实情况还有待考证。

8.6.3. 侵袭性真菌性鼻窦炎

8.6.3.1. 相关术语

侵袭性真菌性鼻窦炎几乎只发生于免疫功能低下的患者，一旦发现有真菌菌丝侵犯黏膜、典型的血管侵犯特征，或者其它的浸润形式就可以定义为侵袭性真菌性鼻窦炎⁽²³⁴⁾。尽管最初将 IFRS 分为肉芽肿性、慢性和急性爆发性，但也体现了免疫功能低下的宿主对真菌的反应程度⁽²²⁰⁾。根据病程长短可以将 IFRS 分为急性（<4 周）和慢性（>4 周）⁽²³⁵⁾。真菌类型的不同和宿主免疫抑制程度的不同可能会导致不同的结果，因此将它们全部纳入到“侵袭性真菌性鼻窦炎”。

侵袭性真菌性鼻窦炎几乎只发生于免疫功能低下的患者，一旦发现有真菌菌丝侵犯黏膜组织就可以定义为侵袭性真菌性鼻窦炎。

8.6.3.2. 流行病学和易感因素

有学者通过分析 800 多例 IFRS 患者的病因，发现总的来说，糖尿病（50%）和血液系统恶性肿瘤（40%）占了免疫功能低下患者的 90%⁽²³⁶⁾。中性粒细胞减少症通常被认为是最重要的危险因素，其它的还包括：艾滋病、铁过载、蛋白质能量营养不良和移植术后患者预防性应用唑类药物⁽²³⁷⁾。

尽管也有文献报道在免疫功能正常的患者中发现有侵袭性真菌性鼻窦炎^(238, 239)，但是这些研究中要么是年代太久，要么就是存活者太少，是否排除了免疫抑制还有待考证。另外，在免疫功能正常的患者中也发现有肉芽肿性侵袭性真菌性鼻窦炎的亚型。但是类似的病例，通常发生在免疫功能正常的老年患者^(240, 241)，且印度多见⁽²⁴²⁻²⁴⁴⁾。尽管侵袭性真菌性鼻窦炎有可能发生在无明显免疫抑制的患者身上，但毕竟是少数。

8.6.3.3. 病理生理学

一旦发现有真菌菌丝侵犯黏膜、典型的血管侵犯特征，或者其它的浸润形式就可以定义为侵袭性真菌性鼻窦炎。最常见的致病菌为接合菌（根霉菌、毛霉菌、根茎菌）和曲霉菌。接合菌门属于接合菌纲、毛霉菌目，因此，有时也称为毛霉菌病。病情进展的特征为真菌菌丝侵犯血管（真菌侵犯血管壁和血管腔）导致血栓形成和黏膜坏死。虽然在免疫功能正常的宿主中也报道了有轻度的黏膜下肉芽肿性炎症伴有弥漫性纤维化和少许真菌成分，但也主要局限于印度⁽²⁴³⁾。曲霉菌菌丝有宽度一致且带隔膜的锐角分支（二叉分支），通常呈 45 度角，而接合菌菌丝则没有带隔膜的锐角分支。

8.6.3.4. 诊断及鉴别诊断

任何一种类型的侵袭性真菌病都有以下两个重要的诊断标准⁽²²⁰⁾：

1. 影像学证实有鼻窦炎（尽管可能是最轻微的）或组织破坏^(245, 246)
2. 组织病理学证实有真菌菌丝侵犯黏膜、黏膜下、血管或骨质。

侵袭性真菌性鼻窦炎无典型症状，50-65%的患者常有面部疼痛、面部肿胀、鼻塞和发热^(236, 247)。此后很快出现面部或上腭麻木、眼肌麻痹（51%）和/或颅内受累。

内镜下可见坏死是该病的特征之一。中鼻甲受累最常见，有学者认为该处是出现气源性致敏原沉积的地方，腭部、下鼻甲和鼻腔外侧壁也可见坏死⁽²⁴⁸⁾。在影像学改变不明显时内镜检查尤为重要。

内镜下可见坏死是侵袭性真菌性鼻窦炎的特征之一。

影像学上病变累及单侧更为常见^(247, 248)。在检测侵袭性真菌病时，MRI 检查出现增强无强化的敏感性（86%）优于 CT（69%）⁽²⁴⁹⁾。侵袭性真菌性鼻窦炎的诊断有待术中组织冰冻切片检查^(250, 251)和原位杂交技术⁽²⁵²⁾。

PCR 检测血清（血清或全血）和/或血清半乳甘。露聚糖检测对诊断侵袭性曲霉病有效。两种检测结果若均为阴性，阴性预测值为 100%；若均为阳性，阳性预测值为 88%⁽²⁵³⁾。半乳甘露聚糖和 1,3-β-D 葡聚糖是曲霉菌细胞壁的组成部分，可用于诊断侵袭性曲霉病。半乳甘露聚糖和 1,3-β-D 葡聚糖在检测身体各处侵袭性曲霉病的敏感性和特异性约为 80%⁽²⁵³⁾。

8.6.3.5. 治疗

IFRS 的治疗原则包括以下三点：

1. 全身应用抗真菌药物治疗
2. 无论如何，患者必须进行内镜下鼻腔坏死组织清除术
3. 条件允许的话，应该减轻病人的免疫抑制

有学者对 52 篇文献中的 398 名患者（共 807 名）进行了一项关于预后因素的大型系统性回顾性研究，发现 IFRS

的总生存率约为 50%，生存率下降的影响因素包括：高龄、再生障碍性贫血（20%）、肾/肝衰竭（24%）、病变累及颅内和海绵窦（25%）和中性粒细胞减少症（29%），生存率上升的影响因素包括：糖尿病（50%）、接受两性霉素 B 脂质体治疗（60%）、接受开放性鼻窦手术治疗（54%）或接受内镜辅助下鼻窦手术治疗（64%）⁽²³⁶⁾。侵袭性真菌性鼻窦炎的生存率和预后在过去的 20 年内相对稳定，生存率约 50-60%^(236, 254)。

无论如何，患者必须进行内镜下鼻腔坏死组织清除术

与生存率下降相关的预后因素包括：血液恶性肿瘤（危险比^(HR)=3.7）；近期化疗史（HR=2.3）；近期骨髓移植史（BMT）（HR=2.5）；非典型真菌感染史（HR=3.1）。单因素分析得出与生存率上升相关的预后因素包括：A1c 百分比上升（HR=0.7）和手术清创（HR=0.1）。1/3 的血液恶性肿瘤患者和侵袭性真菌性鼻窦炎患者在诊断时都发现外周血中性粒细胞绝对计数（ANC）>1000⁽²⁴⁷⁾。然而，中性粒细胞绝对计数是否可以作为预后因素仍有争议^(247, 255)。

8.6.3.5.1. 口服糖皮质激素

由于口服糖皮质激素存在着免疫抑制的可能，治疗侵袭性真菌病时应避免使用。如果为了减轻眼眶或颅内受累引起的水肿，可酌情考虑使用。

8.6.3.5.2. 局部应用糖皮质激素

侵袭性真菌性鼻窦炎的治疗方法中暂不考虑局部应用糖皮质激素，目前也没有相关研究。

8.6.3.5.3. 变应原特异性免疫治疗（真菌或者其它）

侵袭性真菌性鼻窦炎的治疗方法中暂不考虑免疫治疗，目前也没有相关研究。

8.6.3.5.4. 全身/局部抗真菌药物治疗

侵袭性真菌性鼻窦炎患者不仅需要手术清除病变组织，药物治疗也至关重要。两性霉素和脂质体的类型对生存率，同时应用药物的开始时间与生存率相关⁽²³⁶⁾。曲霉菌感染时，伏立康唑治疗曲霉病的效果可能优于两性霉素⁽²⁵⁶⁾，因而推荐使用伏立康唑⁽²⁵⁷⁾。对包括侵袭性真菌性鼻窦炎在内的侵袭性曲霉病的研究发现，新一代的唑类抗真菌药生物利用度更高、毒性更小⁽²⁵⁸⁾。

经皮球后注射两性霉素 B 亦有报道。Kalin 等人总结了 6 个记录有经皮球后注射两性霉素 B 的案例⁽²⁵⁹⁾，其中两性霉素的注射量为 1~1.5 ml，浓度为 1~3.5 mg/ml，从每日一次到每周一次。有两名患者的死因与真菌感染无直接关系，但是所有患者的视力保持稳定或有所改善。

结论	推荐等级
全身应用抗真菌药物是治疗侵袭性真菌病的重要手段	1c
经皮球后注射两性霉素 B 有利于治疗侵袭性真菌性鼻窦炎累及眼眶	4

8.6.3.5.5.其他治疗方法

关于免疫刺激疗法有多种报道，在一项多变量分析中发现，侵袭性真菌性鼻窦炎患者经治疗后1个月死亡率减少了70%⁽²⁴⁷⁾。在对包括侵袭性真菌性鼻窦炎在内的软组织侵袭性真菌病研究中发现，合并糖尿病的患者应用高压氧治疗有一定的效果^(260, 261)，铁螯合剂也有一定的治疗效果⁽²⁶²⁾。

8.6.3.5.6. 手术

多项研究表明，ESS是影响侵袭性真菌性鼻窦炎生存率的一个独立的阳性预后因素^(236, 247, 248, 263)。

手术切除的范围在很大程度上取决于术前影像学的结果和术中所见。术中冰冻切片可用于指导手术清创范围。尽管冷冻切片在诊断侵袭性真菌病时有很好的阳性预测值（100%），但阴性预测值只有70%，因此，阴性结果也不能保证边缘切除干净^(250, 264)。

手术时机的重要性虽不及抗真菌药物治疗的启动时机⁽²⁶⁵⁾，但确诊后超过30天才行手术治疗的患者预后较差。

眼眶的处理

诊断时，50-60%的患者会有眼眶受累^(234, 236)。一项关于15例眼眶受累患者的研究中，发现其生存率与病变局限于鼻窦的患者相似，仅有1例行眼眶内容物摘除术⁽²⁶³⁾。另一项关于224例眼眶毛霉菌病患者的Meta分析发现，除了发热超过38.6°C的患者外，眶内容物摘除术对其生存率无改善⁽²⁶⁶⁾。Turner等关于眶内容物摘除术的研究也证实了这一结论⁽²³⁶⁾。但是两项研究的作者都承认实验的结果存在一定的偏倚，因为眼眶明显受累的患者倾向于手术切除，而病变局限的患者倾向于保守治疗。本文先前描述的经皮球后注射两性霉素B也是可选方案之一。值得注意的是，在一项对仅有眼眶受累患者进行的研究中，14名患者中仅有2名存活下来，且都进行了眶内容物摘除术⁽²³⁸⁾。持续强化是感染性组织影像学标记之一，因此有学者建议如果还能看到增强时则可保守治疗。

结论	推荐等级
手术清创是侵袭性真菌性鼻窦炎治疗方法的重要组成部分	3a

8.6.4. 过敏性真菌性鼻窦炎（AFRS）

8.6.4.1. 相关术语

变应性真菌性鼻窦炎（AFRS）是慢性鼻窦炎伴鼻息肉的一个亚型，其特征表现为窦腔内有嗜酸性粒细胞黏蛋白和非侵袭性真菌菌丝，以及真菌变应原引发的I型变态反应。Safirstein⁽²⁶⁷⁾和 Katzenstein⁽²⁶⁸⁾最先提出变应性真菌性鼻窦炎（AFRS）这一概念，而在世界部分地区，由于AFRS发病率低，当地医生质疑这一病情是否是一种临床上独立的完整

的疾病，或者只是嗜酸性粒细胞性 CRS 或 CRSwNP 中的一部分。尽管有学者对 AFRS 的定义还存在一些争议，甚至认为它只是 CRSwNP 的一种特殊临床类型，但是大多数的学术群体还是将其定义为一种独立的、特殊类型的疾病^(269, 270)。Bent 和 Kuhn 最先提出将 IgE 介导的过敏反应作为 AFRS 的一个纳入标准⁽²⁷¹⁾。大多数情况下认为 AFRS 是沉积在鼻窦黏膜上的真菌抗原引发的 IgE 介导的黏膜超敏反应⁽²⁷²⁾。EPOS 专家小组讨论了“嗜酸性粒细胞性真菌性鼻窦炎”这一涵盖性术语是否比“变应性真菌性鼻窦炎”更精准，但一致认为应保留广泛使用的“变应性真菌性鼻窦炎”作为规范术语，而且承认并非所有的病例中都能找到真菌过敏的证据。

变应性真菌性鼻窦炎（AFRS）是慢性鼻窦炎伴鼻息肉的一个亚型，其特征表现为窦腔内有嗜酸性粒细胞黏蛋白和非侵袭性真菌菌丝，以及真菌变应原引发的I型变态反应。

8.6.4.2. 流行病学和易感因素

AFRS 约占 CRS 患者的 5%至 10%^(273, 274)。与其它类型的 CRS 相比，AFRS 患者发病年龄较小，且女性比例更高⁽²⁷⁵⁾。AFRS 发病也和低收入人群、非裔美国人（北美）和气候温暖的海边居民相关^(276, 277)。AFRS 发病的前提条件是机体具有特异性，这一类患者常合并过敏性疾病，如变应性鼻炎和儿童哮喘。

8.6.4.3. 病理生理学

真菌过敏是 AFRS 的病理生理学上最主要且必不可少的特征，同时黏蛋白内有非侵袭性真菌菌丝定殖⁽²⁷⁸⁾。虽然 CRSwNP 中也有可能存在真菌致敏，但是在将 AFRS 定义为 CRSwNP 独特类型的相关研究发现，AFRS 中典型的 IgE 水平更高^(273, 274)（表 8.6.1）。

8.6.4.4. 诊断及鉴别诊断

Bent-Kuhn 提出 AFRS 的主要诊断标准，理想情况下应同时满足这 5 个标准，因为大多数的 CRSwNP 常满足其中的 3 个标准。主要诊断标准具体如下⁽²⁷¹⁾：

1. 鼻息肉；
2. 真菌染色阳性；
3. 嗜酸性粒细胞黏蛋白，且无真菌侵犯鼻窦组织；
4. 真菌变应原引起的I型变态反应；
5. CT的特征性影像改变为窦腔内密度不均匀的软组织影，单侧或解剖结构不连续的鼻窦受累。

次要诊断标准包括骨质吸收、Charcot-Leyden 晶体、单侧发病、外周血嗜酸性粒细胞增多、真菌培养阳性，与 DeShazo 先前提到的诊断标准一致⁽²⁷⁹⁾：

1. 肉眼可见或组织病理学上显示有特征性的嗜酸性粒细胞增多的变应性黏蛋白⁽²⁸⁰⁾；
2. 术中鼻窦组织真菌染色阳性或真菌培养阳性；
3. 排除免疫缺陷性疾病和糖尿病。

表 8.6.1 将 AFRS 定义为 CRSwNP 独特类型的相关研究

	变应性真菌性鼻窦炎 (AFRS)	慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP)	参考文献
人口统计资料	温暖的沿海气候 年龄较小 女性多见	除 CCAD 外, 年龄较大	Lu-Myers et al. 2015 ⁽²⁷⁵⁾ Miller et al. 2014 ⁽²⁷⁷⁾ Wise et al. 2008 ⁽²⁷⁶⁾ Ferguson et al. 2000 ⁽⁴⁸⁴⁾
合并症	变应性鼻炎 哮喘 (较少)	成人哮喘且更严重	Manning et al. 1998 ⁽⁴⁸⁵⁾
合并变应性支气管肺曲霉病 (ABPA)	少见	罕见	Shah et al. 2001 ⁽⁴⁸⁶⁾
分泌物	“花生酱样”黏蛋白	“口香糖样”黏蛋白	
LundMackay 评分	非常高	高	
CT 改变	高衰减 单侧	很少有骨质破坏	Ghegan et al. 2006 ⁽⁴⁸⁷⁾
真菌定殖	易识别 曲霉菌最常见 (其他包括: 黴孢霉、弯孢霉)	链格孢菌和枝孢菌	Granville et al. 2004 ⁽⁴⁸⁸⁾ Ferguson et al. 2000 ⁽⁴⁸⁴⁾
免疫状态	特异性	过敏原致敏接近本底发生率	
真菌致敏	多种抗真菌抗原 IgG 更常见 更多真菌特异性 IgE	较少见	Hutcheson et al. 2010 ⁽⁴⁸⁹⁾ Stewart et al. 2002 ⁽⁴⁹⁰⁾
免疫组化	组织中有真菌特异性 IgE	黏膜内低亲和性 IgE	Collins et al. 2004 ⁽⁴⁹¹⁾ Pratt et al. 2010 ⁽⁴⁹²⁾
血清 IgE	更高 (500 IU/mL)	差异较大	Hutcheson et al. 2010 ⁽⁴⁸⁹⁾ Bakhshaei et al. 2014 ⁽²⁷⁴⁾ Telmesani et al. 2009 ⁽⁴⁹³⁾
金黄色葡萄球菌混合感染	高	较少见	Clark et al. 2013 ⁽⁴⁹⁴⁾ Dutre et al. 2013 ⁽⁴⁹⁵⁾
T 细胞反应	只有 CD4+	CD4+ 和 CD8+	Pant et al. 2014 ⁽⁴⁹⁶⁾
基因表达	缺乏组织蛋白酶 B、唾液酸 转移酶 1、神经节苷脂 GM2 和 S100 钙结合蛋白	广泛激活	Orlandi et al. 2007 ⁽⁴⁹⁷⁾
血清蛋白质组学	光谱法可鉴别 AFRS 患者与 CRSwNP 患者, 敏感性为 84%, 特异性为 90%	广泛分布	Das et al. 2008 ⁽⁴⁹⁸⁾
HLA-MHC II 类分子	HLA-DQB1*03 常见	较少见	Schubert et al. 2004 ⁽⁴⁹⁹⁾

表 8.6.1 对 AFRS 与更广泛的 eCRS 或 CRSwNP 患者特征进行了比较。

临床上, 单侧发病的过敏性疾病的年轻患者具有典型的特征性的过敏性“花生酱样”黏蛋白, 这类黏蛋白通常与嗜酸性粒细胞性鼻窦炎相关的“口香糖”黏蛋白不同^(281, 282)。

CT 表现为窦腔内充满高密度影, 伴有窦腔扩大和骨质破坏。这些高密度影是浓缩的真菌体内的金属元素 (如铁、镁和锰) 和水分含量低而蛋白含量高的黏蛋白两者结合的显影⁽²⁸³⁾。鼻窦 MRI 的 T1 加权像和 T2 加权像都显示有信号空洞。变应性黏蛋白本身蛋白含量高、而游离水含量低, 同时, 其内又含有钙物质、空气和铁、镁、锰等顺磁性金属离子, 从而形成这一典型特征⁽²⁸³⁾, 并非原先学者认为的铁磁性元素⁽²⁸⁴⁾。

CT 表现为窦腔内充满高密度影, 伴有窦腔扩大和骨质破坏。

AFRS 具有以下特征: 1) 真菌未侵犯鼻窦组织, 2) AFRS 的黏蛋白是真菌抗原引发的超敏反应的产物, 与真菌球内单纯过度繁殖的菌丝成分不一样。

8.6.4.5. 治疗

不同于传统的 CRS, 手术是治疗 AFRS 的基础。在 AFRS 有关

文献中, 绝大多数临床研究表明, 单纯的药物治疗通常对缓解症状无效, 而单纯手术治疗或手术结合药物治疗可以改善临床预后效果。AFRS 的治疗几乎都要对受累鼻窦行外科清创术, 从而解除 AFRS 患者的抗原刺激, 也利于术后追踪观察、鼻腔清理和局部用药。口服糖皮质激素可以减少术后复发, 而其他辅助药物有效的证据则不足, 包括局部和口服抗真菌药物在内。

大多数关于 AFRS 治疗方案的报告都合并到了治疗 CRSwNP 患者的更大系列中, 这个问题在本文的其它地方也有提及。因此, 很难辨别在 AFRS 群体中是否存在不同于整个 CRSwNP 群体的效应。常见的药物治疗包括: 口服和局部应用糖皮质激素、口服和局部应用抗真菌药物、免疫治疗等等。在所有报道的 AFRS 病例中, 除了症状最轻微的病例, 大家普遍认为没有结合手术治疗的单纯药物治疗长期看来是无效的。因此大多数关于药物治疗疗效的研究都是在术后进行的。

单纯的药物治疗通常对缓解症状无效, 而单纯手术治疗或手术结合药物治疗可以改善临床预后效果。

8.6.4.5.1. 口服糖皮质激素

关于口服糖皮质激素对治疗 AFRS 患者的疗效研究通常

是在术后进行的，并且证明有效。目前有几项对照性研究（表 8.6.2.）。其中在一项随机、双盲、有安慰剂对照的实验中，观察了 24 例 AFRS 患者术后口服糖皮质激素的有效性及其副作用，患者术后口服泼尼松龙（50 mg qd x 6 周，后 6 周逐渐减量）或安慰剂 2 周⁽²⁸⁵⁾。所有患者均予氟替卡松鼻喷雾剂喷鼻和口服伊曲康唑治疗 12 周。在 12 周的随访中，口服糖皮质激素组的 12 例患者症状均消失，安慰剂组只有 1 例患者症状消失。口服糖皮质激素组 12 例患者均出现体重增加，5 例出现库欣综合征，1 例出现激素性糖尿病。

在描述最佳的一项非盲随机对照实验中，Prasad 等人对比了 30 例 AFRS 患者术后使用 6 个月的口服糖皮质激素治疗（口服泼尼松龙，术前 1 周 1 mg/kg/d，术后 4 周 0.5 mg/kg/d，接下来 4 周 0.4 mg/kg/d，之后 2 月减到 0.2 mg/kg/d，最后 2 月减到 0.2 mg/kg/d）与 30 例 AFRS 患者术后使用 2 个月递减的口服糖皮质激素治疗（口服泼尼松龙，术前 1 周 1 mg/kg/d，术后 4 周 0.5 mg/kg/d）。该研究发现，使用 6 个月的口服糖皮质激素组患者术后复发和再手术的概率更小（10% vs. 30%）⁽²⁸⁶⁾。预防复发的综合 OR 值可见图 8.6.2。

在 Ikram 等人的回顾性队列研究中，对 AFRS 患者术后使用和不使用口服糖皮质激素治疗进行了 2 年的随访，两组均同时使用标准的局部应用糖皮质激素治疗方案，显示其复发率为 15.2% vs. 50%⁽²⁸⁷⁾。Kinsella 等人在 25 例接受治疗的 AFRS 患者的研究中也得出了相似结论，8 例复发的患者中没有一人接受术后口服糖皮质激素治疗⁽²⁸⁸⁾。Schubert 等人对 67 例 AFRS 患者术后采取了至少 2 个月的口服糖皮质激素治疗，并证明了治疗长达 12 个月的患者有效。采用口服糖皮质激素治疗的 AFRS 患者在减少复发和延长再次手术间隔时间的方面效果最佳⁽²⁸⁹⁾。

Landsberg 等人研究发现，与 CRSwNP 患者相比，AFRS 患者术前给予 1 mg/kg 的口服糖皮质激素治疗 10 天疗效更佳，手术时 AFRS 组的鼻腔黏膜接近正常黏膜，且与 CT 的结果吻合⁽²⁹⁰⁾。Woodworth 等人也得出了类似的结果，发现与 eCRS 患者和对照组患者相比，术后使用口服糖皮质激素超过 3 周的 AFRS 患者黏膜炎症显著减轻⁽²⁹¹⁾。在一系列没有设置安慰剂对照的病例分析中，它们的给药方案和持续时间变化很大，但术后使用口服糖皮质激素治疗通常有效^(272, 292)。

结论	推荐等级
非标准的 INCS 给药途径（雾化）优于单纯的 INCS 喷鼻	1b
任何类型的 INCS 都有助于 AFRS 患者病情控制	3b

8.6.4.5.2. 局部应用糖皮质激素

在关于经鼻局部应用糖皮质激素治疗的其它研究中，将 AFRS 患者纳入到“eCRS 或 CRSwNP”的亚组之中，并一致认为该方案有效、安全且耐受性好⁽²⁹³⁾。有几项专门针对 AFRS 人群的研究评估了 INCS 的应用效果。在一个随访了至少 2 年的对照性病例研究中，发现单纯手术治疗的 AFRS 患者与手术联合术后口服糖皮质激素和局部应用糖皮质激素喷雾剂喷鼻治疗的患者相比，联合治疗组的患者证实有效，未使用糖皮质激素治疗组的复发率为 50%，而联合治疗组的复发率只有 15%⁽²⁸⁷⁾。在一项低质量的 RCT 研究中，将 34 例 AFRS 术后患者随机分为 3 组：（1）伊曲康唑+鼻腔灌洗（n=11）；（2）鼻腔局部应用糖皮质激素+鼻腔灌洗（n=12）；（3）单纯鼻腔灌洗（n=11）。INCS 组和单纯生理盐水组都可以观察到正常黏膜（16 vs 14%，p=0.22）。但是对局部应用的糖皮质激素类型并未说明，并且该研究缺乏说服力，报告和分析也不完整⁽²⁹⁴⁾。

Dai 等人对 30 例 AFRS 患者进行了一项非盲随机对照研究，比较了布地奈德经鼻雾化吸入和局部鼻用激素喷鼻的疗效。其中布地奈德经鼻雾化吸入比局部鼻用激素喷鼻能更有效地预防复发（26.7% vs. 0%，p=0.03）⁽²⁹⁵⁾。

另外有几项研究证实，AFRS 复发与 INCS 依从性不佳有关（表 8.6.3）^(286, 287)。

结论	推荐等级
术前使用口服糖皮质激素治疗可以显著降低 AFRS 的黏膜炎症和影像学评分	2b
术后全身应用糖皮质激素治疗可以改善 AFRS 的短期预后	1b
术后全身应用糖皮质激素治疗可以减少 AFRS 的长期复发	2b

图 8.6.2 口服糖皮质激素预防 AFRS 复发的效果森林图



表 8.6.2. 全身应用糖皮质激素治疗 AFRS 患者

研究	方法	对象	干预措施	结果	结论
Prasad et al. 2017 ⁽²⁸⁶⁾	随机对照研究 (RCT)	60 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 术后使用6个月的口服糖皮质激素治疗（口服泼尼松龙，术前1周1 mg/kg/d，术后4周0.5 mg/kg/d，接下来4周0.4 mg/kg/d，之后2月减到0.2 mg/kg/d，最后2月减到0.2 mg/kg/d） 术后使用2个月递减的口服糖皮质激素治疗（口服泼尼松龙，术前1周1 mg/kg/d，术后4周 0.5 mg/kg/d） 	<ul style="list-style-type: none"> 复发 	使用 6 个月的口服糖皮质激素组患者术后复发率低
Rupa et al. 2010 ⁽²⁸⁵⁾	RCT	24 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 口服泼尼松龙（50 mg qd x 6周，后6周逐渐减量） 安慰剂 两组患者均口服伊曲康唑，并予氟替卡松喷雾剂喷鼻 	<ul style="list-style-type: none"> 6周和12周的症状评分 内镜评分 副作用 	糖皮质激素组明显优于安慰剂组
Ikram et al. 2009 ⁽²⁸⁷⁾	回顾性队列研究	63 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 术后使用口服糖皮质激素（n=30） 术后未使用口服糖皮质激素（n=33） 	<ul style="list-style-type: none"> 6周和12周的症状评分 内镜评分 副作用 	赞成术后使用口服糖皮质激素，复发率更低 15.2% vs. 50%

表 8.6.3. 局部应用糖皮质激素治疗 AFRS 患者

研究	方法	对象	干预措施	结果	结论
Dai et al. 2017 ⁽²⁹⁵⁾	RCT	30 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 布地奈德经鼻雾化吸入（n=15） 局部鼻用激素喷鼻（n=15） 	<ul style="list-style-type: none"> 症状 Lund-Mackay评分 Kupferberg分级 不良反应 	在减少复发方面布地奈德经鼻雾化吸入优于 INCS 喷鼻（27% vs. 0%）
Gupta et al. 2007 ⁽²⁹⁴⁾	RCT	34 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 伊曲康唑(200mg Bid)+鼻腔灌洗（n=11） 鼻腔局部应用糖皮质激素^(布地奈德 100mg Bid)+鼻腔灌洗（n=12） 单纯鼻腔灌洗（n=11） 	<ul style="list-style-type: none"> Kupferberg 分级 	各组之间没有差异

8.6.4.5.3. 变应原特异性免疫治疗（真菌或者其它）

变应原特异性免疫治疗(AIT)本身可以进行安慰剂对照随机试验，然而目前尚没有关于 AFRS 的相关研究。在已有的几篇综述中，描述了 SCIT 治疗可能在短期（3-4 年）内有效，但其长期疗效尚不明确^(296, 297)。在一个对所有真菌抗原和非真菌抗原进行免疫治疗的大型回顾性研究中，发现接受 3-4 年的皮下免疫治疗（SCIT）的患者停药 12-26 个月后仍有效，可以减少复发^(298, 299)和再手术^(298, 300)。然而，同一组的后续研究中发现，在长达 46 至 138 个月的小样本量随访研究中，接受 SCIT 治疗的患者长期预后效果不佳，60% 的 SCIT 治疗组的患者内镜下黏膜正常或轻度水肿，而 100% 的非 SCIT 治疗组的患者黏膜正常或轻度水肿⁽³⁰¹⁾。上述研究并非随机，显然被在选择治疗组时存在选择性偏倚。在一项舌下免疫治疗的非对照性研究中发现，IgE 水平和客观指标均有改善⁽³⁰²⁾。然而，由于 AFRS 的特异性及其相关的 I 型超敏反应，使合并有变应性

鼻炎和哮喘患者的联合治疗变得更加混杂，同时影响治疗效果的评估⁽³⁰³⁾。

Gan 等人的系统性回顾研究中展示了两项回顾性队列研究，尽管错误的分类为病例对照研究，但是这些研究评估了普通 AFRS 患者术后是否接受免疫治疗的效果⁽²⁹⁾，并因此进行了更准确地回顾性队列设计。两项研究都证实免疫治疗有效，但上述混杂因素会产生潜在偏倚（表 8.6.4）。

结论	推荐等级
特应性的 AFRS 患者接受真菌抗原和非真菌抗原的免疫治疗可改善症状，减少再手术率。	2b

表 8.6.4 免疫疗法治疗 AFRS 患者

研究	方法	对象	干预措施	结果	结论
Bassichis et al. 2001 ⁽²⁹⁸⁾	回顾性队列研究	60 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 免疫治疗联合标准治疗⁽ⁿ⁼³⁶⁾ 单纯标准治疗⁽ⁿ⁼²⁴⁾ 真菌抗原和非真菌抗原特异性免疫治疗^(至少12个月) 	<ul style="list-style-type: none"> 再次手术 临床干预 	<ul style="list-style-type: none"> 再手术率低 (11% vs. 33%) AIT组门诊就诊次数少 (4.79 vs. 3.17)
Folker et al. 1998 ⁽³⁰⁰⁾	回顾性队列研究	22 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 免疫治疗联合标准治疗⁽ⁿ⁼¹¹⁾ 单纯标准治疗⁽ⁿ⁼¹¹⁾ 真菌抗原和非真菌抗原特异性免疫治疗^(至少33个月) 	<ul style="list-style-type: none"> 慢性鼻窦炎调查 Kupferberg 分级 应用糖皮质激素 (口服和局部) 	<ul style="list-style-type: none"> AIT治疗组的所有指标结果都更好

8.6.4.5.4. 全身/局部抗真菌药物治疗

支持口服抗真菌药物治疗 AFRS 的数据有限。有几个病例分析报道了全身应用抗真菌药物治疗 AFRS 是有效的^(292, 304, 305)。由于伊曲康唑公认有抗炎作用，因此进行了相关的对照性研究⁽³⁰⁶⁾。

在最近的两项值得关注的 RCT 研究中，Verma 等人的研究设置了一个“无抗真菌药物治疗”对照组⁽³⁰⁷⁾。虽然作者在内镜检查中和影像学上找到了一些炎症减轻的证据，但仅限于术前治疗组和对照组之间，且两组症状无差别。Rojita 等人的另一项研究发现，口服糖皮质激素和口服伊曲康唑治疗 AFRS 之间没有差别，并表示两者相似，但总体有效率很低 (<25%)，且没有应用鼻腔灌洗⁽³⁰⁸⁾。对控制术后症状的联合治疗效果不倾向于抗真菌药物治疗 (图 8.6.3)，即使对那些失访患者进行了调整，术后复发的预防效果也不支持抗真菌药物的使用 (图 8.6.4)。

在 3 个非常低质量的 RCT 研究中，首次评价了口服伊曲康唑 2 个月 (100mg/Bid) 与不使用抗真菌药物之间的疗效，两组均接受了全身和局部应用糖皮质激素治疗。该研究表明，联合应用抗真菌药物治疗几乎无效。尽管作者认为“可能有所改善”，但是报告的数据不完整且缺乏统计分析，因而不支持作者的这一结论，并且两组之间的结果看起来相似。Gupta 等人的一项类似的低质量 RCT 研究中，将 34 例 AFRS 患者随机分为 3 组：(1) 伊曲康唑+鼻腔灌洗 (n=11)；(2) 局部应用糖皮质激素+鼻腔灌洗 (n=12)；(3) 单纯鼻腔灌洗 (n=11)，发现患者术后效果并没有改善，作者也承认该研究可能缺乏说服力⁽²⁹⁴⁾。Khalil 等人报告了一项将 50 例 AFRS 患者纳入到多个治疗组中的低质量的 RCT 研究中，设置了一个“无抗真菌药物治疗”对照组⁽³⁰⁹⁾。该研究中缺乏统计学分析，对照组与口服抗真菌药物组效果相似，同时这两组在各组间复发率最高。

在先前关于抗真菌药物治疗 CRS 的系统评价中，有一项评估口服抗真菌药物疗效的研究 (特比萘芬 625 mg/d, 共 6 周)，该研究将 AFRS 患者纳入了 CRS 患者当中⁽³¹⁰⁾。研究的结果显示无效，结合上述 3 个低质量的 RCT 研究数据，发现在超出关于 CRS 患者局部和全身应用抗真菌药物治疗的综合 Meta 分析和科克伦系统综述的情况下，很难做出评价，来证实口服抗真菌药物治疗 CRS 无效 (表 8.6.5)⁽³¹¹⁾。

局部应用抗真菌药物

目前很少有研究专门评估 AFRS 患者局部应用抗真菌药物治疗的效果。Mistry 和 Kumar⁽³¹²⁾在对该专题进行的系统评价中，确定了 2 个将 AFRS 患者纳入到 CRS 患者当中的 RCT 研究，但是都没有找到有效的可靠依据^(313, 314)。在两个专门针对 AFRS 患者治疗的研究中，一个是病例分析⁽³¹⁵⁾，另一个是报告和分析不完整且缺乏说服力的 RCT 研究⁽³⁰⁹⁾ (表 8.6.6)。

结论	推荐等级
口服抗真菌药物可减轻 AFRS 的炎症并减少复发	1b
口服抗真菌药物可减少 AFRS 的复发	4
口服抗真菌药物不能改善 AFRS 的症状	1b
局部应用抗真菌药物对治疗 AFRS 有效	4

图 8.6.3 口服抗真菌药物治疗 AFRS 术后症状的效果森林图

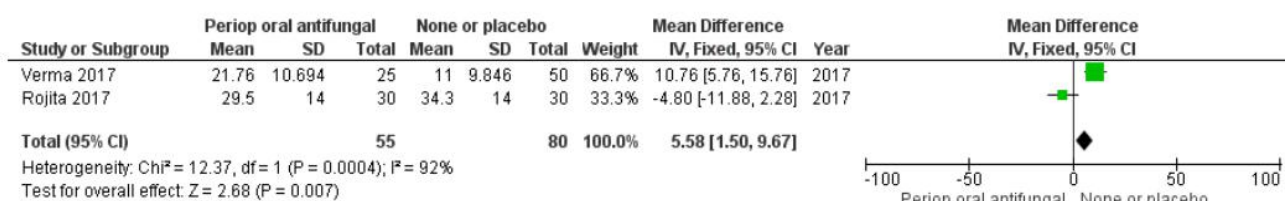


图 8.6.4 口服抗真菌药物预防 AFRS 复发的效果森林图

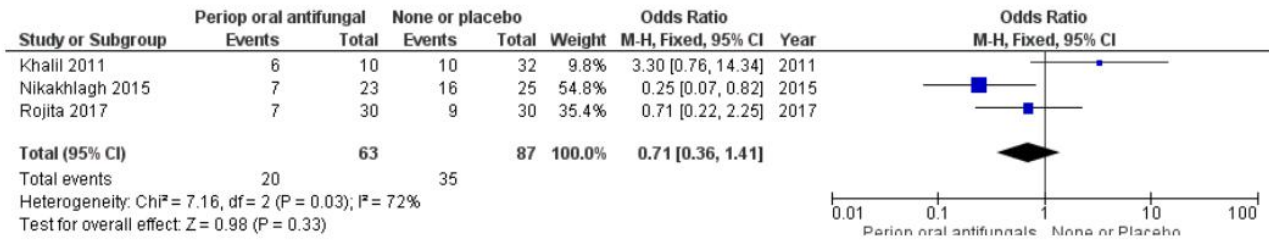


表 8.6.5 口服抗真菌药物治疗 AFRS 患者

研究	方法	对象	干预措施	结果	结论
Verma et al. 2017 ⁽³⁰⁷⁾	RCT	100 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 伊曲康唑 术前4周 (n=25) 伊曲康唑 术后4周 (n=25) 手术结合抗真菌药物治疗 (n=50) 所有组均予6周递减的泼尼松龙治疗 (1mg/kg) 和鼻腔灌洗 伊曲康唑200mg (儿童5mg/kg), 每日2次, 2日后改为100mg (儿童3mg/kg), 每日2次, 连用4周 	<ul style="list-style-type: none"> 症状 Kupferberg 分级 影像学 (LM 评分) 24周时进行评估 	<ul style="list-style-type: none"> 尽管术前使用伊曲康唑组和术后使用伊曲康唑组在随访时SNOT、LM和Kupferberg评分均有显著改善, 但组间差异仅出现在未使用抗真菌药物组和术前使用抗真菌药物之间的内镜评分和影像学评分, 而SNOT评分相似
Rojita et al. 2017 ⁽³⁰⁸⁾	RCT	60 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 口服糖皮质激素 (泼尼松龙30mg/d, 1个月), 然后改为INCS 喷鼻6个月 伊曲康唑100mg bid, 共6个月 	<ul style="list-style-type: none"> 症状 Kupferberg 分级 血清IgE 复发 	<ul style="list-style-type: none"> 各组间无差异 只有23%-26%的患者术后6个月时黏膜正常
Nikakhlagh et al. 2015 ⁽⁵⁰⁰⁾	RCT	50 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 伊曲康唑100mg Bid (n=25) 未使用抗真菌药物 (n=25) 两组术后均接受糖皮质激素口服和INCS喷鼻 (未描述) 	<ul style="list-style-type: none"> 复发 	<ul style="list-style-type: none"> 抗真菌药物治疗组未见复发率更高的证据 (44%vs.24%) 但缺乏统计分析
Khalil et al. 2011 ⁽³⁰⁹⁾	RCT	50 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 口服伊曲康唑 (n=10) 氟康唑鼻喷雾剂喷鼻 (n=10) 口服伊曲康唑和氟康唑鼻喷雾剂喷鼻 (n=10) 氟康唑鼻腔灌洗 (n=10) 未使用抗真菌药物治疗 (n=10) 	<ul style="list-style-type: none"> 复发 	<ul style="list-style-type: none"> 口服伊曲康唑组与其他组相比效果无改善, 且与对照组相似 (66.7%vs.75%)
Gupta et al. 2007 ⁽²⁹⁴⁾	RCT	34 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 口服伊曲康唑 (200mg Bid) 和鼻腔灌洗 (n=11) 局部应用糖皮质激素 (布地奈德100mg Bid) 和鼻腔灌洗 (n=12) 单纯鼻腔灌洗 (n=11) 	<ul style="list-style-type: none"> Kupferberg 分级 	<ul style="list-style-type: none"> 各组间无差异
Kupferberg et al. 1997 ⁽²⁹²⁾	回顾性队列研究	26 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 无其它治疗 (n=11); 单纯口服糖皮质激素 (n=10); (40 mg×4天, 然后30 mg×4天, 最后20 mg, 直到第一个月) 口服糖皮质激素和口服抗真菌药物 (未描述) (n=2) 单纯口服抗真菌药物 (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> 症状 Kupferberg 分级 	<ul style="list-style-type: none"> 33%的单纯抗真菌药物治疗组的患者效果有改善, 而应用糖皮质激素组效果最好
Chan et al. 2008 ⁽⁵⁰¹⁾	病例分析	32 例难治性 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 每日300mg伊曲康唑口服, 3个月后递减 	<ul style="list-style-type: none"> 症状 Kupferberg 分级 	<ul style="list-style-type: none"> 症状改善 内镜评分相似
Seiberling et al. 2009 ⁽³⁰⁵⁾	病例分析	10 例 AFRS 术后患者和 13 例非过敏性鼻炎患者	<ul style="list-style-type: none"> 伊曲康唑100毫克, 每日两次, 共6个月 	<ul style="list-style-type: none"> 症状 内镜评分 	<ul style="list-style-type: none"> 83%的患者症状及内镜评分均有改善

		术后患者			
Rains et al 2003 ⁽³⁰⁴⁾	病例分析	139 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 伊曲康唑400 mg/天, 1个月, 300 mg/天, 1个月, 200 mg/天, 1个月, 直到内镜检查窦腔干净为止 所有患者均口服泼尼松龙 (30 mg/d 3 天, mg/d 3天, 10 mg/d 7天) 术后两周使用INCS喷鼻 	• 复发	• 效果有改善, 复发率为 50%, 再手术率为20%

表 8.6.6 局部应用抗真菌药物治疗 AFRS 患者

研究	方法	对象	干预措施	结果	结论
Khalil et al. 2011 ⁽³⁰⁹⁾	RCT	50 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 每日口服伊曲康唑, 共3个月 (n=10) 氟康唑喷鼻bid, 共3个月 (n=10) 每日口服伊曲康唑和氟康唑喷鼻, 共3个月 (n=10) 氟康唑鼻腔灌洗1次/周, 共6周 (n=10) 无抗真菌药物治疗 (n=10) 	• 复发	<ul style="list-style-type: none"> 氟康唑喷鼻组 (复发率为10%) 和联合用药组 (复发率为14.3%) 对比口服伊曲康唑组和对照组 (66.7% vs. 75%) 无统计学意义
Jen et al. 2004 ⁽³¹⁵⁾	病例分析	16 例 AFRS 术后患者	<ul style="list-style-type: none"> 氟康唑喷鼻 (100mg/500ml, 5喷, 每日2次, 共3个月) 口服糖皮质激素 口服伊曲康唑 	• 症状	<ul style="list-style-type: none"> 75%的患者症状稳定或改善 75%的患者水肿减轻

8.6.4.5.5. 其他治疗方法

一个单病例的研究报道显示白三烯拮抗剂治疗 AFRS 有效⁽³¹⁶⁾。

在一项关于 AFRS 患者的随机、单盲、前瞻性研究中, 对于手术联合最大强度药物综合治疗失败后的患者, 单侧鼻孔应用麦卢卡蜂蜜治疗, 总体来说疗效也不明显⁽³¹⁷⁾。

在一份个案报告和一份病例分析中, 提到有 8 例对手术和口服糖皮质激素无效的 AFRS 患者成功应用奥马利珠单抗治疗⁽³¹⁸⁾。7 例 (n=7) AFRS 伴哮喘的患者接受平均 7 个月的奥马利珠单抗治疗后, SNOT22 值显著降低, 内镜评分中炎症负荷减轻 60%⁽³¹⁹⁾。两项研究都显示应用奥马利珠单抗治疗可以减少糖皮质激素的使用和其他治疗方法的应用。

结论	推荐等级
白三烯拮抗剂有助于改善 AFRS 的症状	5
局部应用麦卢卡蜂蜜治疗 AFRS 无效	1b ⁽⁻⁾
奥马利珠单抗 (抗 IgE) 可以改善 AFRS 的预后	4

8.6.4.5.6. 手术

专家几乎一致认为手术是治疗 AFRS 的第一步^(278, 293, 320, 321)。手术的目的是通过清除窦腔内的病变组织, 从而消除抗原刺激。一项回顾性的调查研究报告称, 真菌的黏蛋白和嗜酸性粒细胞黏蛋白清除的不彻底将会导致 AFRS 复发和再手术⁽³²²⁾。Ikram 等人⁽²⁸⁷⁾的研究中发现, 术后 2 年的复发率为 50%。而 Marple 的报道中, 术后总复发率为 10%至 100%⁽³²⁰⁾。

当颅底骨质受累且合并有颅神经症状时, 手术是唯一有效的治疗方法, 尚未见自行缓解的报道⁽³²³⁻³²⁶⁾。同样, 目

前也没有未经手术治疗可以矫正长期突眼的报道。治疗 AFRS 时, 单纯的鼻窦手术即可, 无需眼眶重建⁽³²⁷⁾。

对于未受累的对侧治疗是有争议的。最近的一项研究报告称, 多达 30% 的“正常”对侧在疾病的发展过程中会受累。然而, 有研究报道称, 术后应用糖皮质激素能显著减少对侧复发 (OR 0.11, 95% CI 0.01-0.87, p=0.01)。如果对侧在术前早期就有症状, 和/或影像学上有炎症征象, 则很有可能逐渐受累 (OR 3.49, 95% CI 1.19-10.22, p=0.02)⁽³²⁸⁾。

结论	推荐等级
AFRS 及其并发症的治疗都需要手术	1c
手术治疗突眼时不需要行眼眶重建	4
如果对侧鼻窦有影像学上的炎症改变应予以治疗	4

8.7. 血管炎, 肉芽肿性疾病及其在 CRS 中的作用

8.7.1. 血管炎

8.7.1.1. 分类

由于疾病的异质性, 对血管炎分类具有挑战性。2012 年教会山会议 (Chapel Hill Consensus) 修订了血管炎命名共识⁽³²⁹⁾ (表 1), 主要基于病理学, 特别对不同大小血管 (大、中、小) 的影响, 这限制了临床方面的应用⁽³³⁰⁻³³²⁾。还有分类方式是: 原发性血管炎、继发性血管炎和单器官疾病。不应将后者与可能发展为全身性的局部血管炎相混淆, 例如肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA)

和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。也很难确定 GPA、EGPA、贝塞特氏病(Behcet's disease)和川崎病(Kawasaki disease)涉及的血管大小。同样,在没有检测到抗中性粒细胞循环抗体(anti-neutrophil circulating antibodies, ANCA)的 ANCA 相关性血管炎中不能使用 ANCA 进行分类。还有许多其他分类系统,特别是美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency)以及 ACR / EULAR 研究认可的血管炎的诊断和分类标准(develop diagnostic and classification criteria for vasculitis, DCVAS)⁽³³³⁾。ANCA 相关性血管炎包括 GPA、EGPA 和显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA),常影响上呼吸道,尤其是鼻窦区域,可能被误认为是更常见的 CRS。

8.7.2. 肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA)

肉芽肿性多血管炎(旧称韦格纳肉芽肿, Wegener's Granulomatosis, WG)是一种特发性慢性炎症性疾病,其特征在于与抗中性粒细胞胞浆抗体(C-ANCA)密切相关的系统性血管炎和坏死性肉芽肿性病变⁽³³⁴⁾。

8.7.2.1. 流行病学

以往低估了 GPA 的发病率。即使采用了 ANCA 测试,该疾病的许多局部形式也可能未被发现。据报道,在欧洲 GPA 的患病率为 23.7/1,000,000,美国则为 30/1,000,000⁽³³⁵⁾。目前其发病率介于每年 2.9-12 / 1,000,000,具体数值取决于地理区域。

8.7.2.2. 病理生理学

GPA 的病理生理学机制很可能是自身免疫。许多体外和体内研究表明,ANCA 结合并激活中性粒细胞,引起氧自由基、裂解酶和炎性细胞因子的释放,而诱发全身性血管炎⁽³³⁴⁾。ANCA 也可能诱导免疫复合物形成,直接粘附并杀死内皮细胞引起血管炎⁽³³⁶⁾。尽管蛋白酶 3-ANCA (PR3-ANCA)对 GPA 高度特异,但最初的触发因素可能是感染或其他环境因素,且与遗传易感性相关。研究报道金黄色葡萄球菌在鼻部的定植率, GPA 患者明显高于与 CRS 和对照组(72% v. s. 28% vs. 25%)⁽³³⁷⁾,且被高度怀疑是引起 GPA 复发的病原体^(338, 339),并可通过使用甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异恶唑等抗葡萄球菌的药物控制⁽³⁴⁰⁾。一项涉及 1233 名患者的大型基因组研究显示, GPA 与 HLA-DP、丝氨酸蛋白酶抑制剂 A1 (SERPINA1) 和蛋白酶 3 (PR3) 密切相关⁽³⁴¹⁾。Relle 等⁽³⁴²⁾的综述也总结了一些易感基因: CTLA4, PTPN22, COL11A2, SERPINA1 和 MHC II 类基因簇。

8.7.2.3. 诊断与鉴别诊断 临床 (表 8.7.2.)

GPA 可以在任何年龄(9-97 岁)发病,高峰期年龄均值为 50 岁⁽³⁴³⁻³⁴⁵⁾。发病年龄 >65 岁的患者的受累器官各有不同,较少累及上呼吸道但发病率和死亡率均较高^(346, 347)。发病率的性别差异不明显,绝大多数是白种人(93%)⁽³⁴⁸⁾。但是也有证据显示,男性患者发展至“重症”的可能性更高,而女性的患病表型“有限”。典型的 GPA 可存在于任何系统中,主要影响鼻、肺和肾脏,且只是认识到有限的几种⁽³⁴⁸⁾。欧洲

血管炎研究组(European Vasculitis Study Group, EUVAS)将“局部性”(局限于呼吸道)和“早期全身性”(非急症 GPA 无肾脏受累) GPA 与“一般性” GPA 区别开来⁽³⁴⁹⁾。

2/3 的 GPA 患者初始症状是 ENT 相关症状,其中鼻部占多数(~40%),其次是耳部(~15%)和喉咽(~5%)⁽³⁵⁰⁻³⁵²⁾。鼻部症状在确诊的 <40 岁的患者(55%)较 >60 岁的患者(27%)更常见。在疾病进程中,多数患者会出现鼻部症状,例如痂皮(75%)、流涕(70%)、鼻塞(65%)、出血(59%)、嗅觉下降(52%)和面部疼痛(33%)⁽³⁵¹⁾。嗅觉低下可能是由于嗅裂区的机械性阻塞,特定的颅神经受累⁽³⁵³⁾,继发于免疫抑制治疗⁽³⁵⁴⁾或任何系统性自身免疫过程^(355, 356)。味觉也存在下降,程度小于嗅觉⁽³⁵³⁾。深在的面部疼痛可能是由鼻窦炎或面部骨炎引起的,也提示疾病活动。特异性鼻尖塌陷的发生率在 18%-25%之间,而其中鼻中隔穿孔达 30%,二者可能有关。内镜检查时,鼻腔黏膜通常非常脆弱,呈颗粒状且覆有血痂、痂皮,也存在粘连。如果累及颅底导致骨质增厚和/或骨疡,可导致脑膜炎,若伴有鼻泪管纤维化,可导致溢泪。整个鼻腔内部结构可能消失,形成一个无特征的大空腔^(344, 369)。

除鼻部症状,患者的上呼吸道其余部分也可能受累,出现听力损失(传导性,感觉神经性或混合性)、眩晕、耳鸣和面神经麻痹。口腔可出现牙龈炎、溃疡以及程度低于可卡因滥用造成的口-鼻窦瘘。此外还有声门下狭窄(16%)和声带麻痹,其症状可能误认为是下呼吸道病变。约 16% 的 GPA 患者有呼吸困难、声音嘶哑或吸气性喘鸣,鉴别考虑应全面⁽³⁵⁷⁾。

尽管 GPA 有多种初始临床表现,但轻微的上呼吸道症状与明显不适、疲劳、体重减轻和盗汗等全身性症状体征相关时,预示着全身性疾病。可用 Short Form-36 (SF-36)^(344, 358) 评估 GPA 患者的生活质量,随着病情改善 SF-36 评分结果也有所改善。评估鼻窦受累情况的 Sinonasal Outcome Test-22 (SNOT-22)量表对 QOL 健康评估量表有重要影响⁽³⁴⁴⁾。

伯明翰血管炎活动性评分(Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS)⁽³⁵⁹⁾,血管炎损害指数(Vasculitis Damage Index, VDI)⁽³⁶⁰⁾以及 ELK(耳鼻喉,肺,肾)器官受累分类都可以用以评估疾病活动性⁽³⁶¹⁾。

疾病诊断可能会延迟 6 个月及以上^(343, 351),从而可能危及生命。以眼部症状初发的患者延期最久(>14 个月),耳鼻喉次之(>8 个月)。令人失望的是,超过一半的患者(56%)曾在诊断之前就诊于耳鼻喉科。

在对 1996 年至 2016 年的 89 例 GA 患者的回顾性非对照队列研究中, ENT 症状初发的患者相对于其他系统性疾病患者,5 年生存率更高(98% vs. 78%),并且 ENT 症状作为初发症状是疾病好转的独立预测因子(OR 0.37, 95% CI 0.2-0.8, 0.019)⁽³⁶²⁾。

辅助检查 (表 8.7.3.)

ANCA 测试已成为血管炎的主要诊断方式。通常首先进行中性粒细胞胞浆抗体的间接免疫荧光(IIF)测试,接着进行酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)检测针对蛋白酶 3 (PR3) 和髓过氧化物酶(MPO)的抗体。ELISA 将已通过 IIF 分为 c-ANCA 和 p-ANCA(胞质与核周)的抗体,分别与 PR3 和 MPO 结合。联合 IIF 和 ELISA 技术检测 cANCA 具有 99% 的特异性和 73% 的灵敏度,但不断提高的可靠实用的抗原特异性免疫测定

(antigen-specific immunoassays, ELISA)可能取代 IIF⁽³⁶³⁾。c-ANCA 阳性和 PR3 阳性可以确诊 95% 的活动性系统性 GPA 患者。但是,在局限性的 GPA 中和/或使用糖皮质激素治疗

后，c-ANCA 的敏感性降至 50%，因此，ANCA 阴性不能排除 GPA。

虽然 c-ANCA 阳性通常与 GPA 相关，而 p-ANCA 通常与 MPO 和 EGPA 相关，但约 5% 的 GPA 患者 p-ANCA / MPO 阳性。

对 c-ANCA 的连续监测可用于预测复发⁽³⁶⁴⁾，但并非所有患者均表现出典型的疾病活动模式。

红细胞沉降率 (ESR) 和 c 反应蛋白 (CRP) 升高，肾功能相关的血液和尿液检测 (蛋白尿，镜下血尿和红细胞管型) 和胸部成像 (提示肉芽、浸润、坏死性空洞及纤维化)，可作为 ANCA 检测的补充诊断 GPA

任何具有可疑临床表现，尤其是痂皮和鼻出血等鼻部症状，以及感觉不适的患者，都应进行 ANCA 测试。

可卡因滥用

以“鼻吸”的方式滥用可卡因可引起鼻部和上颌中线结构的明显破坏⁽³⁶⁵⁾，常会产生类似于 GPA 的鼻窦症状，如进行性鼻塞，鼻衄和痂皮形成。与 GPA 相比，可卡因所致的血管炎的损伤程度更大及分布更广，过去认为这是由于可卡因导致的细胞凋亡及损伤更剧烈⁽³⁶⁶⁾。现在认为这很可能是由非法可卡因左旋咪唑的添加所致⁽³⁶⁷⁾。c-ANCA 和 PR-3 也可能呈阳性的，因此使疾病很难鉴别^(365, 368)，但与 GPA 相比，可卡因使用者可检测出大量的 caspase-3 和 9 表达丰富的细胞凋亡，与自身免疫性血管炎相比，可卡因使用者可检测出 ANCA 及人类嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE)，因此检测组织可卡因水平有助于鉴别诊断。

影像学

在无鼻窦手术史的患者中，CT 检查中骨质破坏 (60-75%)、鼻中隔缺如 (59%) 和骨质新生 (50-78%) 同时出现时高度怀疑 GPA (局部性和系统性都有可能)^(352, 369-374)，特别是同时在 MRI 检查 T1 加权序列中呈高信号提示鼻窦壁硬化的脂肪信号 (“电车线”)⁽³⁶⁹⁾。然而，在 GPA 发病早期，最常见的表现是鼻部或鼻窦的非特异性黏膜增厚 (87%)，易被忽视^(369, 373)。而中线结构的逐渐破坏则与 NK / T 细胞淋巴瘤相似。

应进行肺部影像学检查，可发现弥漫性浸润、多个肺结节 (直径 2-4 厘米) 或是具有含气液平面的坏死性空洞的肉芽肿性肿块 (直径 ≥ 10cm)。同时要结合临床表现，考虑是否进行眼眶和喉部影像学检查。

组织病理学

GPA 的 3 个主要特征是：

肉芽肿性炎，坏死和血管炎，中小血管 (毛细血管、小静脉、小动脉和动脉) 受累。肉芽肿由中央坏死区域周围着 CD4 +, CD8 +, CD28-T 细胞，组织细胞，CD20 + B 淋巴细胞，嗜中性粒细胞，巨噬细胞和多核巨细胞⁽³³⁴⁾。偶尔含嗜酸性粒细胞可能会使诊断与 EGPA 混淆。

肾脏或肺的组织活检可用以确诊，鼻部黏膜活检虽然易得但可靠性较差，即使 3 个标准坏死、肉芽肿性炎和血管炎同时存在也只能报告为“与 GPA 一致”，而不能确诊 GPA^(375, 376)。鼻窦的异常黏膜检出率较高⁽³⁷⁷⁾，可以在清理鼻腔后内窥镜下仔细地定向活检⁽³⁷⁸⁾。黏膜活检对诊断 c-ANCA 阴性的局部 GPA 患者最有帮助。Borner 等⁽³⁷⁹⁾ 的一项研究中表明，尽管活检的敏感性 (47%) 常比 ANCA 检查低，但定向活检鼻窦黏膜的特异性为 96%，阳性预测值为 78% (c-ANCA 73%)。

鉴别诊断

鉴别诊断包括其余所有的肉芽肿病，包括结节病、NK / T 细胞淋巴瘤以及一系列传染病，如肺结核、鼻硬化症或真菌病，尤其是鼻孢子虫病和其他自身免疫性疾病，如 SLE 或结节性多发性炎。

8.7.2.4. 治疗

未经治疗的系统性 GPA 的平均生存期为 5 个月。过去的 40 年中，对 GPA 有了更高的意识和诊断水平⁽³⁸⁰⁾，采用现代免疫抑制治疗缓解和诱导缓解相结合的方式，使得从诊断起的平均生存期达到 21.7 年⁽³⁸¹⁾。但约有 10% 的患者从未达到过缓解，约 50% 的患者复发，报道的死亡率高于 5%⁽³⁸²⁾。

系统性治疗

在对一般和/或危重患者的治疗中，大剂量系统性糖皮质激素和脉冲环磷酰胺治疗旨在迅速诱导缓解限制器官损害，并以最低剂量维持治疗旨在最大程度减少药物的副作用⁽³⁸³⁾。甲氨蝶呤有时用于无器官威胁性的患者的诱导缓解与维持治疗⁽³⁸⁴⁾。

单克隆抗体目前已被广泛使用，尤其是利妥昔单抗抗 CD20 抗体^(385, 386)。一个设计 197 名患者的针对用于 ANCA 相关性血管炎的利妥昔单抗 (Rituximab for ANCA-associated Vasculitis, RAVE) 的研究⁽³⁸⁷⁾ 显示，间歇性输注利妥昔单抗可等同于每日使用环磷酰胺，具有缓解症状并降低复发的作用，但可能不会改善其耳鼻喉的慢性症状⁽³⁸⁸⁾。

除低剂量泼尼松龙和利妥昔单抗外，硫唑嘌呤和霉酚酸酯也可用于长期维持治疗。硫唑嘌呤和霉酚酸酯具有“协同糖皮质激素”的作用，与泼尼松龙同时使用可减少激素剂量，也可单独使用，在既往报道中未发现明显的副作用⁽³⁸³⁾。TNF-α 抑制剂如英夫利昔单抗和依那西普效果较差，其他单克隆抗体如贝利木单抗 (belimumab, 抗 B-Lys 的 IgG1 抗体) 正在临床试验中⁽³⁸⁶⁾。

由于流感发作、怀孕等许多诱发因素都可能导致复发，因此治疗需要不断进行监测评估。尽管涉及方法学范围广难以找出最好标准，但目前最理想的是通常通过常规 ANCA、全血细胞计数、ESR、CRP、肾功能和肺功能检查的多学科监测来评估疾病活动性及药物副作用⁽³⁸⁹⁾。CD8 + T 细胞信号可用于识别复发⁽³⁸³⁾。长期使用糖皮质激素的患者需要进行骨密度测定，并应考虑预防骨质疏松症。

由于尚不清楚是否所有的局部 GPA 都发展为全身性，免疫抑制是否能阻止局部 GPA 发展为全身性，因此较难决定是否开始免疫抑制治疗。治疗维持时间也尚不明确，建议维持 18 个月。在许多疾病临床表现消失的患者中，可能仍需要小剂量糖皮质激素替代治疗。

鼻部治疗

目前的治疗推荐是，鼻腔灌洗、鼻用糖皮质激素喷雾或局部用乳膏，例如曲安奈德和/或鼻腔润滑剂 (25% 葡萄糖 + 甘油滴剂 + 蜂蜜软膏/水性凝胶)，同时结合以及痂皮的定期清理⁽³⁷⁷⁾ (IV 级证据)。

长期口服三甲唑 (trimethoprim-sulfamethoxazole) 和局部抗葡萄球菌乳膏可抑制金黄色葡萄球菌这一致病因素⁽³⁹⁰⁾ (I 级证据)。

内窥镜手术的作用非常有限，且预后不良，易造成瘢痕、粘连，因此应作为最次选择。有时可以通过内窥镜检查下观

察鼻窦内不透明物，确诊肉芽/纤维化而非感染，在有脑膜炎的极少数患者中，会进行泪囊鼻造口术或颅底骨质破坏的修补^(345, 377)。

从长远来看，鼻中隔穿孔的修复不太可能成功，目前偶尔会做鼻中隔纽扣，同时也存在增加痂皮的风险。在一段时间（例如1年）疾病趋于稳定后，可进行外鼻畸形美容矫正，已有成功的案例⁽³⁹¹⁾。

8.7.3. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(旧称 Churg Strauss 综合征, CSS)^(329, 392)，是一种罕见的血管炎，其特征是成年后发作的由广泛的嗜酸性肉芽肿性炎症浸润引起的哮喘、严重的鼻炎、鼻息肉及其他全身症状。

教会山共识将其定义为“呼吸道嗜酸性粒细胞增多性肉芽肿性炎和中小型血管嗜酸性粒细胞增多性坏死性血管炎”。然而只有 59% 的如此定义的患者有多血管炎的证据，该定义也受到了挑战⁽³⁹³⁾。

8.7.3.1. 流行病学

该病的总患病率为 10.7-13/1,000,000 居民，新发病例为 0.5-6.8/1,000,000 居民⁽³⁹⁴⁾。但哮喘患者中，发病率高达 67/1,000,000⁽³⁹⁵⁾。

8.7.3.2. 病理生理学

目前认为该病可能是特异性 Th2 介导自身免疫性疾病，会累及嗜酸性粒细胞、内皮细胞和淋巴细胞，但仍病因不明。有研究表明，某些过敏原暴露、药物、疫苗接种、糖皮质激素停药和肺部感染可能会引发炎症级联反应⁽³⁹⁶⁻³⁹⁸⁾。在某些患者中，使用白三烯拮抗剂如扎鲁司特和孟鲁司特⁽³⁹⁶⁾治疗哮喘时，可能会掩盖 EGPA 的发病。但目前的共识是这些药物仍要在 EGPA 中按需使用，EGPA 的发病是偶然的或因口服糖皮质激素减量和/或停药后暴露出 EGPA 的症状^(399, 400)。可诱发 EGPA 的药物包括大环内酯类抗生素、雌激素替代疗法以及提示可致超敏反应的卡马西平。

有证据表明，HLA-DRB1 * 04 和 * 07 等位基因以及 HLA-DQB4，与 EGPA 遗传易感性相关^(401, 402)。EGPA 中的抗髓过氧化物酶 ANCA 可能与 HLA-DQ 相关⁽³⁴¹⁾。

嗜酸性细胞浸润和内皮损伤可能是 EGPA 最重要的病理生理机制。EGPA 患者的外周血 T 细胞可产生 Th2 相关细胞因子如 IL4, IL13, IL5 等，这些因子会病情活动期会上调，也成为治疗方式进展的契机⁽⁴⁰³⁾。EGPA 的全部表现不能仅由 Th2 级联反应解释，有证据表明疾病晚期 Th1 也参与发病和 Th17 会分泌大量 IL-17a。内皮细胞和上皮细胞产生的嗜酸性粒细胞趋化因子 3 (Eotaxin-3) 可能有助于嗜酸性组织浸润，并且活化的嗜酸性粒细胞产生嗜酸性阳离子蛋白引起组织的进一步损伤。同时内皮细胞和上皮细胞还分泌大量的 IL25 介导 Th2 反应，维持恶性循环⁽⁴⁰³⁾。

EGPA 中 IgG4 和 IgG4 / IgG 比值升高提示 EGPA 可能是 IgG4 疾病谱中的一员⁽⁴⁰⁴⁾。

有人提出像 GPA 一样 EGPA 也可能存在早期的局部形式，尤其是上呼吸道⁽⁴⁰³⁾。

8.7.3.3. 诊断与鉴别诊断

根据美国风湿病学会标准⁽⁴⁰⁵⁾，必须存在以下标准中的 4

个及以上：

- 1) 哮喘病史
- 2) 嗜酸性粒细胞增多 > 10%
- 3) 单发或多发性神经病变
- 4) 非局限性肺部组织浸润
- 5) 副鼻窦病变
- 6) 动脉，小动脉或小静脉活检显示血管外组织中嗜酸性粒细胞聚集。

临床 (表 8.7.2.)

Goldfarb 对 28 项研究的系统性综述中的中表明，男女比例范围为 58:43 至 39:54，平均年龄在 49-52 岁之间⁽⁴⁰⁶⁾。也有研究报道，患者年龄范围为 7-74 岁，平均发病年龄为 38-54 岁之间⁽⁴⁰³⁾。种族差异尚未确定⁽⁴⁰⁷⁾。

该病通常分为三个临床阶段。前驱阶段以过敏性鼻炎、伴或不伴鼻息肉 CRS 和哮喘为特征^(408, 409)。该阶段可能以几个月到十几年（均值为 8 年）的血管炎为基础的⁽³⁹⁶⁾。

第二阶段“嗜酸性粒细胞”阶段以组织和外周嗜酸性粒细胞增多为特征。

最后“血管生成”阶段，涉及很多伴有血管炎的肺外疾病，这些疾病常具有严重和致命性的临床表现，包括多发性神经病变、心肌炎、脑出血、缺血性中风和肠穿孔。

在对 1175 例 EGPA 患者的系统评价⁽⁴⁰⁶⁾中表明，48-96% 的患者有头颈部临床表现，通常集中于鼻窦⁽⁴¹⁰⁾。包括与过敏性鼻炎有关的鼻塞 (95%)、痂皮 (75%)、鼻衄 (60%)、流涕 (95%)、面部疼痛、失嗅 (90%) 和打喷嚏 (80%) 以及慢性鼻窦炎伴 (54%) 或不伴鼻息肉 (70%)。除痂皮外，在内窥镜检查中还可观察到下鼻甲肥大，黏膜水肿、粘连和鼻息肉^(411, 412)。使用 Sniffin 棒对 62 位受试者进行嗅觉测试结果显示，嗅觉正常占 79%，嗅觉下降占 11%，嗅觉缺失占 29%，嗅觉障碍占 40%⁽⁴¹²⁾。在 86 位受试者中，前鼻测压显示 1/3 有严重鼻塞。已报道的 SNOT-22 评估的平均值为 41.5，与不伴有血管炎的 CRS 患者相当⁽⁴¹⁰⁾。

结果是，耳鼻喉科医生可能不够了解严重的全身性疾病，但是经常是患者最初就诊的医生，在早期诊断和晚期并发症的预防处于的独特地位⁽⁴¹³⁾。对常规疗法无效的严重鼻息肉患者，应考虑鉴别 EGPA。耳鼻喉科和全身表现如表 8.7.2 所示。一系列研究表明，从因症状加重就医到 EGPA 诊断平均延迟 18.5 个月（范围为 1-71 个月，标准差为 21.6 个月）⁽⁴¹⁰⁾，而从确诊哮喘到 EGPA 诊断的平均延迟 11.8 年（标准差为 18.2 年）⁽⁴¹⁴⁾。

辅助检查 (表 8.7.3.)

EGPA 活动期的特征是外周血嗜酸性粒细胞增多（通常 > 1500 细胞/ μ l 或 > 10%）⁽⁴⁰³⁾。如果患者不口服系统性糖皮质激素治疗哮喘，IgE 通常会呈现非特异性升高。

EGPA 是抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关的血管炎之一。ELISA 检测到的髓过氧化物酶 (MPO) 抗体的免疫荧光模式在 ANCA 阳性的 EGPA 患者中最常见，但 p-ANCA 阳性则有所不同。据报道 p-ANCA 的阳性率为 26-48%，肾脏受累时增加至 75%⁽⁴¹⁵⁾，也有其他研究引用了 35-77%。因此 ANCA 阴性并不排除 EGPA，诊断为头颈型也不一定需要 ANCA 阳性^(329, 395, 416-419)。与合并心肌、呼吸道和胃肠道疾病的患者 p-ANCA 阴性相比，p-ANCA 阳性患者更可能合并周围神经病、肾小球肾炎和小血管管炎所致的紫癜^(416, 420)。

已经研究了的其他生物标志物，如血清 TARC / CCL17, Eotaxin-3, IgG4 和 IgG4 / IgG 比率，还没有可用于区分疾

病活动与缓解的⁽⁴²¹⁾。

影像学

副鼻窦 CT 没有如预期地显示弥漫性息肉样鼻窦炎（广泛浑浊）⁽⁴²²⁾。大型队列研究显示，人群 EGPA 的 Lund-Mackay 评分的平均值为 9-17^(412, 422)。在筛窦复合体中可以看到感染扩大和骨质破坏，导致其间隙增大。此外，额窦-筛窦区域易形成黏液囊肿。

建议行胸部高分辨率 CT 检查，以显示非典型的“蓬松”或结节性迁徙性的肺部浸润表现，这种肺部浸润仅在 64% 的胸部 X 线片中可见⁽⁴²³⁾。CT 也可发现周围性结节（25%），毛玻璃影（86%）以及支气管壁增厚和支气管扩张（66%）。

组织病理学

该病的组织病理学特征是嗜酸性粒细胞性炎症、浸润，血管外肉芽肿和伴有哮喘的坏死性血管炎。然而对鼻窦活检标本的研究中，嗜酸性粒细胞浸润的发生率为 35-100%，未见坏死性血管炎和嗜酸性肉芽肿^(408, 424)。

尽管组织学很重要，但任何嗜酸性粒细胞疾病，如严重的成人发作性哮喘、复发性 CRSwNP 和变应性鼻炎，都需要结合临床标准进行诊断而组织学疑似可靠性较低。一旦确诊为 EGPA，建议检查肺、肾、心脏、胃肠道和周围神经是否存在病变，包括影像学、活检、支气管肺泡灌洗、肾脏和心脏功能检查，与预后直接有关⁽³⁹⁴⁾。

鉴别诊断

鉴别诊断包括其他嗜酸性粒细胞性肺炎、特发性高嗜酸性粒细胞综合征、c-ANCA 阳性的 GPA 和 MPA、结节病、过敏性支气管肺曲霉病和寄生虫感染。除 ANCA 外，EGPA 共识还建议将以下各项作为鉴别诊断的最基本的初步检查：弓形虫病的血清学检测，HIV，曲霉菌的特异性 IgE 和 IgG，痰液和/或支气管肺泡灌洗液中寻找曲霉菌，类胰蛋白酶和维生素 B12，全血细胞计数和胸部 CT⁽³⁹⁴⁾。与其他原发性全身血管炎相比，EGPA 通常伴有哮喘及明显的嗜酸性粒细胞增多。

8.7.3.4. 治疗

2009 年，欧洲抗风湿病学会（EULAR）发布了中小型血管血管炎的治疗建议。如果不进行治疗，达到血管炎的阶段

死亡率很高^(425, 426)。多数文献推荐多学科管理的治疗方式⁽³⁹⁴⁾，适当的治疗可使生存率提高到与 GPA 相当⁽⁴²⁶⁾。

长期研究表明，总体缓解率较高在 81-92% 的范围内，但 >1/4 的患者治疗后 1 年内或 1 年后会复发⁽⁴²⁷⁾。MPO / pANCA 阳性的患者复发率更高。复发后接受治疗的患者的总死亡率仅为 3.1%。

不良结局的预测因素有：心脏病（是独立的危险因素）或“五因素”评分（FFS）的其中两个（肌酐 > 140 $\mu\text{mol/L}$ ，蛋白尿 > 1 g/d；累及中枢神经系统、胃肠道或心脏）^(426, 428)。如果发病时出现预测因素之一，则 5 年死亡率为 25.9%，如果存在 2 个或多个，则 5 年死亡率会增加到 46%⁽⁴²⁸⁾。如果没有这些因素，1 年和 5 年的生存率为 100%。法国血管炎研究小组于 2011 年对 FFS 进行了如下修订：1) 年龄 > 65 岁；2) 心脏症状；3) 胃肠道受累；4) 肾功能不全，以血清肌酐 > 150 $\mu\text{mol/L}$ 为特征；5) 无耳鼻喉临床表现。每一个因素赋予一点，含修订后 FFS 中 0、1 和 2 条的 5 年死亡率分别为 9%，21% 和 40%⁽⁴²⁹⁾。随后的研究表明，年龄 > 65 岁是随访期间死亡率升高的唯一风险因素⁽⁴²⁷⁾。

系统性治疗

在大多数患者中，可以通过免疫抑制剂治疗来控制疾病，通常通过口服泼尼松龙 +/- 细胞毒性药物，例如脉冲式环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯和甲氨蝶呤。没有不良结局的预测因素的患者通常可单独使用糖皮质激素治疗。其他全身治疗包括静注免疫球蛋白、来氟米特、抗 TNF α 、干扰素- α 和血浆置换⁽⁴³⁰⁾。

利妥昔单抗目前常用于肾脏受累或难治性 ANCA 阳性患者，证据强度不及 GPA^(394, 431-433)⁽⁴³⁴⁾，其他可能有效的生物治疗有美泊利单抗（mepolizumab，抗 IL 5）⁽⁴³⁵⁻⁴³⁷⁾ 或奥马珠单抗（omalizumab，抗 IgE）^(438, 439)。

鼻部治疗

碱性/盐水鼻腔灌洗，局部鼻用糖皮质激素和鼻腔润滑剂是治疗的主要手段（IV 级）。

对于伴鼻窦炎的 CRS 的患者，全身和局部糖皮质激素治疗无效，可以行内窥镜手术。文献中报道的 EGPA 手术病例数量很少⁽⁴⁴⁰⁾，尽管患者仍可从手术中获益，但通常具有高复发率⁽⁴²²⁾。许多患者出现副鼻窦黏膜膨出，也可在内窥镜下处理。一个对 25 个患者的研究中显示，有 48% 接受了 ≥ 1 次内窥镜鼻窦手术⁽⁴¹⁰⁾。

表 8.7.1. 2012 年教会山会议 (Chapel Hill Consensus) 血管炎命名共识中的血管炎分类

大血管血管炎 (Large vessel vasculitis, LVV)
<ul style="list-style-type: none"> • 高津动脉炎 (Takayasu arteritis, TAK) • 巨细胞动脉炎 (Giant cell arteritis, GCA)
中血管炎 (Medium vessel vasculitis, MVV)
<ul style="list-style-type: none"> • 结节性多发性动脉炎 (Polyarteritis nodosa, PAN) • 川崎病 (Kawasaki disease, KD)
小血管血管炎 (Small vessel vasculitis, SVV)
<ul style="list-style-type: none"> • 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 (Antineutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis, AAV) • 显微镜下多血管炎 (Microscopic polyangiitis, MPA) • 肉芽肿性多血管炎 (Granulomatosis with polyangiitis, GPA) / 韦格纳氏病 (Wegener' s Disease, WD) • 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) / Churg-Strauss 血管炎 • 免疫复合物SVV • 抗肾小球基底膜疾病 (Anti - glomerular basement membrane disease) • 低温珠蛋白性血管炎 (Cryoglobulinemic vasculitis, CV) • IgA 血管炎 (IgAV) / Henoch-Schonlein 血管炎 • 低补体荨麻疹性血管炎 (Hypocomplementemic urticarial vasculitis, HUV) / 抗C1q 血管炎
可变血管血管炎 (Variable vessel vasculitis, VVV)
<ul style="list-style-type: none"> • 白塞氏病 (Behcet' s disease, BD) • 科根综合症 (Cogan' s syndrome, CS)
单器官血管炎 (Single-organ vasculitis, SOV)
<ul style="list-style-type: none"> • 皮肤白细胞碎裂性血管炎 (Cutaneous leukocytoclastic angiitis) • 皮肤动脉炎 (Cutaneous arteritis) • 原发性中枢神经系统血管炎 (Primary central nervous system vasculitis) • 孤立型主动脉炎 (Isolated aortitis) • 其他
与全身性疾病相关的血管炎
<ul style="list-style-type: none"> • 狼疮血管炎 (Lupus vasculitis) • 类风湿血管炎 (Rheumatoid vasculitis) • 结节性血管炎 (Sarcoid vasculitis) • 其他
与可能的病因相关的血管炎
<ul style="list-style-type: none"> • 丙型肝炎病毒相关的冷球蛋白性血管炎 (Hepatitis C virus - associated cryoglobulinemic vasculitis) • 乙肝病毒相关血管炎 (Hepatitis B virus - associated vasculitis) • 梅毒相关主动脉炎 (Syphilis-associated aortitis) • 药物相关免疫复合物血管炎 (Drug-associated immune complex vasculitis) • 药物相关的ANCA相关的血管炎 (Drug-associated ANCA-associated vasculitis) • 癌症相关血管炎 (Cancer-associated vasculitis) • 其他

表 8.7.2. 肉芽肿性多血管炎 (GPA)、嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血管炎 (EGPA) 和结节病累及不同系统的症状对比表

	GPA	EGPA	结节病
耳部	<ul style="list-style-type: none"> 耳痛、流液、传导性和感音神经性耳聋 头晕 耳鸣 慢性中耳炎 外耳道炎 	<ul style="list-style-type: none"> 耳痛、流液、传导性和感音神经性耳聋 浆液性中耳炎、乳突炎、面神经麻痹 	<ul style="list-style-type: none"> 传导性和感音神经性耳聋 前庭功能障碍 面神经麻痹
鼻腔	<ul style="list-style-type: none"> 鼻塞 痂皮 鼻衄 流涕 面部疼痛、失嗅 鼻窦炎 鼻中隔穿孔 鞍状外鼻畸形 粘连 	<ul style="list-style-type: none"> 鼻塞 (95%) 痂皮 (75%) 鼻衄 (60%) 流涕 (95%) 面部疼痛、失嗅 (90%) 打喷嚏 (80%) 鼻中隔穿孔 (罕见) CRSsNP (70%), CRSwNP (54%) 过敏性鼻炎 (43%) 	<ul style="list-style-type: none"> 鼻塞 (90%) 痂皮 (66%) 血性分泌物 (40%) 面部疼痛 (25%) 失嗅 (70%) 鼻中隔穿孔 “草莓皮”样鼻黏膜结节 鼻骨疏松、软组织浸润粘连
口腔	<ul style="list-style-type: none"> 口腔溃疡 牙龈炎 瘻管 颅神经麻痹 		<ul style="list-style-type: none"> 颅神经麻痹
喉腔	<ul style="list-style-type: none"> 声嘶、喘鸣 声带麻痹 声门下和器官狭窄 		<ul style="list-style-type: none"> 声嘶、喘鸣 声门上肉芽肿和狭窄 声带麻痹
下呼吸道	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸困难、胸膜刺痛、咯血 肺部浸润、肺结节、脓肿、出血 	<ul style="list-style-type: none"> 哮喘 (~100%) 肺浸润、肺结节、支气管扩张、支气管壁增厚 	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸困难、咳嗽、胸膜刺痛、喘息 (50-95%) 咯血 (罕见) 肺部浸润 肺门淋巴结肿大 (+发热、多关节痛 =Lofgren综合征, 多见于 Scandinavians人种)
眼部	<ul style="list-style-type: none"> 眼球突出、眼痛、视觉丧失、溢泪 巩膜炎、巩膜外炎、视网膜炎、眶逆行肉芽肿 	<ul style="list-style-type: none"> 罕见 	<ul style="list-style-type: none"> 溢泪、红眼、眼痛、畏光、感言、视觉丧失 前后葡萄膜炎、虹膜睫状体炎, 角膜结膜炎, 巩膜斑块 泪腺肿大
心脏	<ul style="list-style-type: none"> 心律失常 心包积液 心肌梗塞、心肌炎 	<ul style="list-style-type: none"> 血管性心肌炎 (23-45%) 心包炎 心肌梗塞 	<ul style="list-style-type: none"> 心衰、室性心律失常-传导阻滞、猝死
肾脏	<ul style="list-style-type: none"> 肾小球肾炎 肾功能不全 肾衰 	<ul style="list-style-type: none"> 肾小球肾炎 肾功能不全 肾衰 	
胃肠道	<ul style="list-style-type: none"> 腹泻 出血 	<ul style="list-style-type: none"> 腹痛、恶心、呕吐、腹泻、呕血、黑便 小肠穿孔 	
周围神经系统 (PNS)	<ul style="list-style-type: none"> 感觉性或运动性多 	<ul style="list-style-type: none"> 感觉性或运动性多 	<ul style="list-style-type: none"> 多发性神经炎

	发性神经病变 • 莫诺神经炎 (Mononeuritis, 10-50%)	发性神经病变 (50-70%) • 单发神经炎, 尤其是腓神经	• 周围性单发神经炎 • 脊髓病变
中枢神经系统 (CNS)	• CNS病变 • 脑膜炎 • 脑膜血管炎	• 颅内脓肿 • 颅神经病变	• 淋巴细胞性脑膜炎 • 颅神经病变 • 下丘脑/垂体功能障碍 (罕见)
皮肤	• 紫癜 • 皮下结节 • 溃疡不愈 (40-50%)	• 紫癜 • 皮下结节 • 溃疡不愈 (40-50%)	• 紫红色皮疹 • 结节性红斑 • 狼疮 • 黄斑斑块 (稀有)
骨骼肌肉	• 关节痛 • 肌痛	• 关节痛 • 肌痛	• 关节痛 • 肌痛 • 牙根炎
一般情况/其他	• 发热 • 体重下降 • 疲劳 • 夜汗	• 发热 • 体重下降 • 疲劳	• 发热 • 体重下降 • 疲劳 (45%) • 周围淋巴结肿大 • 腮腺炎 (Heerfordt综合征) • 肝脾肿大

表 8.7.3. GPA、EGPA 和结节病相关辅助检查

	GPA	EGPA	结节病
血液	• c-ANCA/PR3 (系统性疾病95%阳性, 局限性疾病50%阳性) • p-ANCA (5%阳性) • 红细胞沉降率 (ESR) 升高 • C反应蛋白 (CRP) 升高		• 高钙血症 (占10-13%) • 尿液钙含量升高 (~30%) • 碱性磷酸酶 (ALP) 升高 • 血管紧张素转换酶 (ACE) 升高 (60-83%)
影像学	• 胸部高分辨率CT • 副鼻窦CT	• 胸部高分辨率CT • 副鼻窦CT	• 胸部平片 (CXR) /胸部CT • 副鼻窦CT
下呼吸道	• 肺功能 • 循环肺活量测定排除声门下狭窄		• 肺功能检查 • 镓67灌注测试 • 支气管肺泡灌洗 • 支气管镜检查-活检
心脏		• 心肌功能评估	• 运动心肺功能测试 • 心电图 (ECG)
肾脏	• 尿液分析 • 肾功能检查 • 组织活检	• 尿液分析 • 肾功能检查	
PNS		• 神经病变活检	
CNS			• 颅脑MRI
皮肤			• 已接种卡介苗但结核菌素皮试阴性的患者 • 狼疮活检
一般情况/其他			• FDG-PET CT

8.7.4. 结节病

8.7.4.1. 定义

结节病 (Sarcoidosis) 是一种病因不明的慢性多系统炎症性疾病, 以非干酪性肉芽肿为特征。该病名来自 1889 年 Besnier 为皮肤病变创造的术语“狼疮”⁽⁴⁴¹⁾。通常与双侧肺门淋巴结肿大, 肺、眼和皮肤病损相关^(411, 442)。

8.7.4.2. 流行病学

纠正年龄后的发病率, 在高加索人中为 11/100,000, 在北欧 (瑞典, 冰岛) 更普遍为 20/100,000, 而日本为 1.3/100,000。在美国, 非裔美国人比白人更普遍 (分别为 35.5/100,000 和 10.9/100,000)。女性的发病率是男性的 2 倍, 同时死亡率和肺外组织受累比率也较高。任何年龄都有发病可能, 高峰年龄在 30-40 岁, 而女性中 45-65 岁是第二个发病高峰^(443, 444)。

8.7.4.3 病理生理学

该病的病因仍不明。但可能是针对未知抗原的级联免疫反应, 目前对抗原的猜测有: 分枝杆菌或丙酸杆菌之类的侵袭性抗原、化学药品 (铍和锆)、松花粉和花生粉等⁽⁴⁴⁵⁾。

该病是非吸烟者中少数肺部疾病中较常见的一种。2001 年 11 月 9 日之后在世界贸易中心的残骸上工作与放射性物质密切接触与结节病的发生有关⁽⁴⁴⁶⁾。

该病与细胞介导的体液免疫异常相关。T 细胞在 CD4 + T 细胞聚集起着核心作用, 伴随着 IL2 的释放以及非干酪性肉芽肿。CD4 + / CD8 + 比率可能会倒置, TH1 细胞因子 (如

干扰素等) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 均增加。B 细胞过度激活并产生免疫球蛋白。在肺结节中, 糖蛋白 KL-6 和表面活性剂 D 的表达增加⁽⁴⁴⁷⁾, Th17 细胞也起了重要作用⁽⁴⁴⁸⁾。

8.7.4.4. 诊断与鉴别诊断

临床 (表 8.7.2.)

结节病是经典的多系统疾病, 其蛋白质分布反映了系统起源。可以使用 WASOG 结节病器官评估工具⁽⁴⁴⁹⁾或通过结节病基因型表型研究⁽⁴⁵⁰⁾评估可能受累的器官。然而, 该病可以是无症状的, 由胸部影像学偶然发现 (5%)。

有研究表明, 该病 95% 影响下呼吸道⁽⁴⁵¹⁾。一般不累及上呼吸道⁽⁴⁵²⁾, 约 3-4% 的患者呈全身性疾病。值得注意的是也会出现鼻塞, 痂皮和鼻衄^{(445) (453-455)}。对鼻息肉和鼻中隔穿孔导致马鞍形畸形也有报道^(411, 456-458)。鼻腔、面部和耳部的狼疮常伴有鼻窦结节病⁽⁴⁵¹⁾。结节病也可累及耳部、口腔和喉⁽⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹⁾。

在一个涉及 148 名检出结节或鼻科专家评估的结节病患者的研究中, 近 90% 的患者出现鼻塞, 2/3 患者有痂皮。40% 有鼻衄或出血点, 近 1/4 有面部疼痛。嗅觉缺失是由嗅觉区域和/或感觉神经区域的机械阻塞引起⁽⁴⁵³⁾。慢性鼻窦炎与以下两种情况共存时: 鼻腔痂皮、嗅觉缺失和鼻衄, 对诊断结节病性鼻窦炎具有高度特异性⁽⁴⁵⁴⁾。这意味着这些患者许多会就诊于耳鼻喉科, 但与其他肉芽肿性疾病一样, 易被漏诊。为了说明这一点, 将 23 例表现为“慢性鼻窦炎”的鼻结节病确诊患者放入 5000 例队列中, 于鼻科门诊就诊, 都被经验性的诊断为其他疾病^(459, 460, 462, 463)。

在内窥镜检查中, 黏膜被描述为“草莓皮”, 在红斑和颗粒状黏膜上点缀着苍白的小肉芽肿^(411, 460)。这些现象可能被广泛的痂皮所遮盖, 并渐渐萎缩。鼻腔内, 尤其时下鼻甲和相邻的鼻中隔会产生结节性肥大。但其他结构, 如副鼻窦、鼻咽部、软腭、下咽和舌上肌均可受累

辅助检查 (表 8.7.3.)

除了活检阳性 (通常是支气管内活检⁽⁴⁴⁴⁾或皮肤, 小唾液腺或淋巴结活检⁽⁴¹¹⁾) 以外, 没有针对结节病的确诊检查。经典外观是非干酪性肉芽肿, 由密集的上皮样细胞、巨细胞、被 CD8 + T 和 B 淋巴细胞以及周围的成纤维细胞包围的 CD4 + T 细胞的中心区域组成。特殊染色对分枝杆菌和真菌为阴性。如果肉眼观察鼻黏膜是异常的, 病理活检时值得的, 阳性率高 (91%), 如果肉眼观察是正常的, 活检通常会为阴性的 (92%)⁽⁴⁵³⁾。

血检可能包括血清和尿钙水平升高, 碱性磷酸酶升高和血管紧张素转化酶 (SACE) 升高, 但均不能用于确诊 (敏感性 60%; 特异性 70%)。

其他检查包括肺功能和心肺功能检查、灌注研究、支气管肺泡灌洗和 ECG。

影像学

鼻和副鼻窦 CT 扫描通常显示出与慢性鼻窦炎相似的非特异性整体混浊。这可能是由肉芽肿活动进展过程或病情恶化后纤维化和/或非特异性炎症或感染引起的⁽⁴⁶¹⁾。此外, 还可观察到鼻甲或鼻中隔结节 (21%), 骨质形成 (15%) 和骨质破坏 (8%)⁽⁴⁶⁴⁾。鼻窦的骨质破坏甚至可能提示恶性肿瘤。

鼻骨可能也会出现类似于掌骨或趾骨的骨质疏松或点状溶骨。在 39 例活检确诊结节病病例的鼻窦的 CT 扫描中, Lund-Mackay 评分平均为 6.2, 但黏膜增厚的结节应提示结节病的诊断⁽⁴⁶⁴⁾。

鼻窦的 MRI、镓⁽¹⁵⁹⁾扫描和 PET 也能显示出与 CT 改变相一致的异常⁽⁴⁶⁵⁾。泪腺可向两侧增大。

胸部 X 线摄片和肺部 CT 可能显示多个结节或结节样浸润, 但偶而有单发的或单侧直径在 1-5 cm 之间的结节⁽⁴⁶⁶⁾。

镓⁽¹⁵⁹⁾灌注扫描可显示结节性肉芽肿摄取增加, 但敏感性和特异性低。

脑部 MRI 可能显示肉芽肿累及基底膜。

FDG-PET 被用于监测严重病例。

结节病根据肺部受累程度进行分期⁽⁴⁶⁶⁾:

0: 正常胸部影像

I: 双侧肺门淋巴结肿大, 肺野正常

II: 双侧肺门淋巴结肿大合并浸润

III: 只有渗出

IV: 有纤维化

鉴别诊断

与其他肉芽肿性疾病鉴别诊断, 例如梅毒、肺结核、鼻硬化症、GPA、EGPA、铍中毒、麻风病、真菌病、猫抓热以及一系列表现为不同种免疫缺陷的淋巴瘤和弥漫性肉芽肿性疾病^(369, 371, 462, 467)。

血清血管紧张素转化酶升高提示结节病, 但在结核病、淋巴瘤、麻风病和高雪氏病中也会升高。

8.7.4.5. 治疗

结节病可以出现在包括耳鼻喉科在内的多种学科中，与其他血管性/肉芽肿性疾病一样，它需要较低的诊断可疑阈值，并且最好在多学科环境中治疗⁽⁴⁵¹⁾。在许多情况下，特别是一期疾病，在两年内无需特殊治疗即可自行缓解。NSAIDs 对症治疗约 75% 有效。在第 2 阶段的患者中，65% 的患者可自行消退，仅患有肺部疾病的第 3 阶段的患者只有 30% 的缓解机会，且死亡率为 18%，而结节性红斑和急性关节炎的患者 85% 可自行缓解。SACE 升高或肺外受累提示患者处于疾病更晚期配合需要治疗，约 50% 的患者可能复发，10% 可致严重残疾⁽⁴⁶⁸⁾。在某些情况下，严重的心脏或肺部受累可能导致死亡，尽管已进行过的异体移植复发率高达 2/3，但仍需肺移植^(469, 470)。肺功能应每月监测 6-12 次。

系统性治疗

必要时，治疗的主要药物仍然是口服糖皮质激素，主要用于 II 期和 III 期肺部疾病以及重要肺外器官受累时^(468, 471)。羟氯喹/氯喹用于皮肤、骨骼损伤，神经系统结节以及

胸部的急性和维持性治疗。但它们也具有视网膜毒性。

对糖皮质激素具有协同作用的细胞毒性药物，如甲氨蝶呤（每周使用）、环磷酰胺和硫唑嘌呤可以用作系统性糖皮质激素的替代品或补充剂⁽⁴⁶⁸⁾。

TNF- α 拮抗剂，如英夫利昔单抗^(468, 472-474) 和沙利度胺⁽⁴⁷⁵⁾ 已用于难治性疾病，尤其是皮肤、眼部、肝脏和神经结节病。

鼻部治疗

全身治疗可改善鼻部症状^{(461) (476)}，除外建议使用生理盐水或碱性盐水冲洗，鼻用糖皮质激素喷雾剂或滴剂以及润滑剂（25% 葡萄糖+甘油滴剂+蜂蜜软膏/水性凝胶）进行标准的局部治疗，同时配合定期痂皮清理⁽⁴⁵¹⁾（IV 级）。

手术的作用非常有限，仅限于活检，偶发肉芽肿肿块和下鼻甲肥大⁽⁴⁷⁷⁾ 以及内窥镜鼻窦手术以阐明 CT 改变并可能减少对全身类固醇的需要^(442, 457, 461, 462, 478)。不建议疾病活动期进行鼻中隔手术，易造成导致穿孔⁽⁴⁶¹⁾。对顽固性冻疮样狼疮可进行鼻部重建和表面重建⁽⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹⁾。

重点/相比 EPOS 2012 的内容更新

1. 对于与 ANCA 相关性血管炎（GPA，EGPA）和结节病，应保持较低的诊断可疑阈值，所有这些因素均可影响上呼吸道并伴有明显的慢性鼻窦炎。
2. ANCA 测试已成为诊断血管炎的主要手段，但对 GPA（c-ANCA）和 EGPA（p-ANCA）的部分亚型缺乏敏感性。
3. 滥用可卡因会导致类似于 GPA 的中线组织结构破坏。
4. 在 GPA 和 EGPA 中，具有免疫抑制作用的全身治疗在许多情况下已被利妥昔单抗和其他单克隆抗体取代。
5. 结节病是一种病因不明的慢性多系统炎性疾病，其特征为非干酪性肉芽肿。
6. 除活检阳性外，没有确诊结节病的检查方法。
7. 系统性糖皮质激素仍是治疗结节病的主要手段，尽管羟氯喹，协同糖皮质激素的细胞毒性药物（如甲氨蝶呤）和 TNF- α 拮抗剂（如英夫利昔单抗）也正在使用。
8. 在上述疾病中，局部治疗包括鼻腔灌洗，局部鼻用糖皮质激素喷雾和润滑剂。

参考文献

1. Gutman, M., et al., Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. 130(5): p. 545-52.
2. Shen, K.C., et al., Allergy accelerates the disease progression of chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*, 2019. 139(1): p. 75-79.
3. Huang, S.W., The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2000. 21(2): p. 85-8.
4. Wilson, K.F., K.C. McMains, and R.R. Orlandi, The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014. 4(2): p. 93-103.
5. Hamizan, A.W., et al., Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope*, 2018. 128(9): p. 2015-2021.
6. Marcus, S., et al., Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019.
7. Philpott, C.M., et al., Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res*, 2018. 19(1): p. 129.
8. Green, B.J., et al., Allergic sensitization in Canadian chronic rhinosinusitis patients. *Chronic Asthma Clin Immunol*, 2014. 10(1): p. 15.
9. Houser, S.M. and K.J. Keen, The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope*, 2008. 118(9): p. 1521-7.
10. Asero, R. and G. Bottazzi, Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001. 86(3): p. 283-5.
11. Benjamin, M.R., et al., Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019. 7(3): p. 1010-1016.
12. Li, Q.C., et al., Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? *J Laryngol Otol*, 2016. 130(7): p. 640-4.
13. Robinson, S., R. Douglas, and P.J. Wormald, The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*, 2006. 20(6): p. 625-8.
14. Bonfils, P., P. Avan, and D. Malinvaud, Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*, 2006. 126(8): p. 839-44.
15. Erbek, S.S., et al., The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *American Journal of Rhinology*, 2007. 21(6): p. 686-690.
16. Ho, J., et al., Atopy in chronic rhinosinusitis: impact on quality of life outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019. 9(5): p. 501-507.
17. Stammberger, H. and W. Posawetz, Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1990. 247(2): p. 63-76.
18. DelGaudio, J.M., et al., Central compartment atopic disease. *Am J Rhinol Allergy*, 2017. 31(4): p. 228-234.
19. Zhang, Y., et al., Chronic rhinosinusitis in Asia. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 140(5): p. 1230-1239.
20. Orlandi, R.R., et al., International Consensus

- Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016. 6 Suppl 1: p. S22-209.
21. Hirose, K., et al., Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev*, 2017. 278(1): p. 145-161.
 22. Lou, H., et al., Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population. *Am J Rhinol Allergy*, 2015. 29(5): p. 350-6.
 23. Kato, A., Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. *Chest*, 2019. 156(1): p. 141-149.
 24. Wang, B.F., et al., Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016. 6(10): p. 1013-1019.
 25. Zhang, J., J. Chen, and C. Robinson, Cellular and Molecular Events in the Airway Epithelium Defining the Interaction Between House Dust Mite Group 1 Allergens and Innate Defences. *Int J Mol Sci*, 2018. 19(11).
 26. De Greve, G., et al., Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*, 2017. 7: p. 22.
 27. Smurthwaite, L. and S.R. Durham, Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2002. 2(3): p. 231-8.
 28. Wise, S.K., C.N. Ahn, and R.J. Schlosser, Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009. 17(3): p. 216-22.
 29. Gevaert, P., et al., Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy*, 2005. 60(1): p. 71-9.
 30. De Schryver, E., et al., Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015. 7(4): p. 321-31.
 31. Kortekaas Krohn, I., et al., Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 837-850.
 32. White, L.J., M.R. Rotella, and J.M. DelGaudio, Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014. 4(5): p. 376-80.
 33. Brunner, J.P., B.A. Jawad, and E.D. McCoull, Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017. 157(3): p. 519-523.
 34. Kirtsreesakul, V., Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2002. 20(3): p. 141-6.
 35. DeYoung, K., et al., Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2014. 28(2): p. 145-50.
 36. Bonilla, F.A., et al., Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(5): p. 1186-205.e1-78.
 37. Nayan, S., R. Alizadehfar, and M. Desrosiers, Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015. 15(8): p. 46.
 38. Schwitzguebel, A.J., et al., Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(6): p. 1523-1531.
 39. Resnick, E.S., et al., Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 2012. 119(7): p. 1650-7.
 40. Picard, C., et al., International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*, 2018. 38(1): p. 96-128.
 41. Bonilla, F.A., et al., International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. 4(1): p. 38-59.
 42. Singh, K., C. Chang, and M.E. Gershwin, IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2014. 13(2): p. 163-77.
 43. Frieri, M., Good's syndrome, CVID, and selective antibody deficiency in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014. 14(6): p. 438.
 44. McCusker, C., J. Upton, and R. Warrington, Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018. 14(Suppl 2): p. 61.
 45. Gill, P.K. and S.D. Betschel, Timing of infections in patients with primary immunodeficiencies treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018. 14: p. 35.
 46. Walsh, J.E., et al., Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017. 7(1): p. 30-36.
 47. Quinti, I., et al., Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 2007. 27(3): p. 308-16.
 48. Kuruville, M. and M.T. de la Morena, Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013. 1(6): p. 573-82.
 49. Bayrakci, B., et al., The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr*, 2005. 47(3): p. 239-46.
 50. Kashani, S., et al., Clinical characteristics of adults with chronic rhinosinusitis and specific antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015. 3(2): p. 236-42.
 51. Khalid, A.N., J.C. Mace, and T.L. Smith, Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. *Am J Rhinol Allergy*, 2010. 24(3): p. 230-3.
 52. Duraisingham, S.S., et al., Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PLoS One*, 2014. 9(6): p. e100324.
 53. Roberts, D.M., et al., Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*, 2015. 57: p. 60-5.
 54. Iacovou, E., et al., Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology. *Infect Dis Rep*, 2012. 4(1): p. e9.
 55. Hajjij, A., et al., The impact of diabetes mellitus on outcomes of endoscopic sinus surgery: a nested case-control study. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015. 5(6): p. 533-40.
 56. Khan, A., et al., The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*, 2019. 57(1): p. 32-42.
 57. Hellings, P.W., et al., Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*, 2017. 72(9): p. 1297-1305.
 58. Valiulis, A., et al., Vilnius Declaration on chronic respiratory diseases: multisectoral care pathways embedding guided self-management, mHealth and air pollution in chronic respiratory diseases. *Clin Transl Allergy*, 2019. 9: p. 7.
 59. Ostovar, A., et al., Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology*, 2019. 57(1): p. 43-48.
 60. Massoth, L., C. Anderson, and K.A. McKinney, Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel)*, 2019. 7(4).
 61. Yang, M.J., et al., Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Inhalation Toxicology*, 2017. 29(5): p. 219-226.
 62. Hakansson, K., et al., Sinonasal inflammation in COPD: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 2013. 42(5): p. 1402-1411.
 63. Kariya, S., et al., Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 2014. 128(3): p. 255-262.
 64. Tomisa, G., et al., Prevalence and impact of risk factors for poor asthma outcomes in a large, specialist-managed patient cohort: a real-life study. *Journal of Asthma and Allergy*, 2019. 12: p. 297-307.
 65. Maspero, J.F., et al., Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. 8(2): p. 527-539.e9.
 66. Somani, S.N., et al., Prevalence and characterization of chronic rhinosinusitis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis at a tertiary care center in the United States. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2019.
 67. Handley, E., et al., Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice*, 2019. 7(6): p. 2004+.
 68. Aarab, R., et al., Prevalence of and factors associated with adult-onset asthma in different ethnic groups: The HELIUS study. *Respiratory Medicine*, 2019. 150: p. 113-119.
 69. Grossman, N.L., et al., Exacerbation-prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019. 144(6): p. 1524-1533.
 70. Banoub, R.G., et al., Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. *Laryngoscope*, 2018. 128(5): p. 1033-1038.
 71. Reddel, H.K., et al., GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur*

- Respir J, 2019. 53(6).
72. Singh, U., V. Wangia-Anderson, and J.A. Bernstein, Chronic Rhinitis Is a High-Risk Comorbidity for 30-Day Hospital Readmission of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice*, 2019. 7(1): p. 279+.
 73. Yang, X., et al., Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017. 12: p. 655-662.
 74. Hens, G., et al., Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy*, 2008. 63(3): p. 261-267.
 75. Bachert, C., J.K. Han, and M. Desrosiers, Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials (vol 394, pg 1638, 2019). *Lancet*, 2019. 394(10209): p. 1618-1618.
 76. Weinstein, S.F., et al., Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice*, 2019. 7(2): p. 589+.
 77. Tiotiu, A., et al., Omalizumab's effectiveness in severe allergic asthma and nasal polyps: a real-life study. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2019: p. 0.
 78. Braunstahl, G.J., et al., Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001. 164(5): p. 858-865.
 79. Braunstahl, G.J., et al., Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000. 161(6): p. 2051-2057.
 80. Hens, G., et al., Rapid systemic uptake of allergens through the respiratory mucosa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. 120(2): p. 472-474.
 81. Steelant, B., et al., Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology*, 2016. 54(3): p. 195-205.
 82. Hens, G., et al., Selective Nasal Allergen Provocation Induces Substance P-Mediated Bronchial Hyperresponsiveness. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2011. 44(4): p. 517-523.
 83. Kim, Y.C., et al., Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice*, 2019. 7(2): p. 606+.
 84. Hellings, P.W., et al., Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. *Clinical and Experimental Allergy*, 2006. 36(8): p. 1063-1071.
 85. De Boeck, I., et al., Anterior Nares Diversity and Pathobionts Represent Sinus Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Mosphere*, 2019. 4(6).
 86. Yoo, K.H., et al., Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma & Immunology Research*, 2016. 8(6): p. 527-534.
 87. Hellings, P.W. and E.P. Prokopakis, Global Airway Disease Beyond Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2010. 10(2): p. 143-149.
 88. Doulaptsi, M., et al., Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clinical and Translational Allergy*, 2018. 8.
 89. Vashishta, R., et al., A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2013. 3(10): p. 788-794.
 90. Schlosser, R.J., et al., Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 2017. 72(3): p. 483-491.
 91. van der Veen, J., et al., Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*, 2017. 72(2): p. 282-290.
 92. Morrissey, D.K., et al., Outcomes of modified endoscopic Lothrop in aspirin-exacerbated respiratory disease with nasal polyposis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2016. 6(8): p. 820-825.
 93. Cashman, S.M., et al., The Irish cystic fibrosis database. *J Med Genet*, 1995. 32(12): p. 972-5.
 94. Schwartz, M., et al., High incidence of cystic fibrosis on the Faroe Islands: a molecular and genealogical study. *Hum Genet*, 1995. 95(6): p. 703-6.
 95. Lyczak, J.B., C.L. Cannon, and G.B. Pier, Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002. 15(2): p. 194+.
 96. Aanaes, K., et al., Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? *Rhinology*, 2013. 51(3): p. 222-230.
 97. Markussen, T., et al., Environmental Heterogeneity Drives Within-Host Diversification and Evolution of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mbio*, 2014. 5(5).
 98. Mainz, J.G., et al., Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*, 2009. 64(6): p. 535-540.
 99. Pletcher, S.D., A.N. Goldberg, and E.K. Cope, Loss of Microbial Niche Specificity Between the Upper and Lower Airways in Patients With Cystic Fibrosis. *Laryngoscope*, 2019. 129(3): p. 544-550.
 100. Johansen, H.K., et al., Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2012. 11(6): p. 525-531.
 101. Aanaes, K., et al., Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2011. 10(2): p. 114-120.
 102. Aanaes, K., et al., Sinus biofilms in patients with cystic fibrosis: is adjusted eradication therapy needed? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2015. 272(9): p. 2291-2297.
 103. Doht, F., et al., Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. *Rhinology*, 2015. 53(3): p. 249-259.
 104. Kim, R.J.T., et al., Chronic rhinosinusitis and cystic fibrosis: the interaction between sinus bacteria and mucosal immunity. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2015. 5(5): p. 380-385.
 105. Orlandi, R.R. and R.H. Wiggins, Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2009. 23(3): p. 307-311.
 106. Berkhout, M.C., et al., CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016. 15(6): p. 816-824.
 107. Eggesbo, H.B., et al., Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *European Radiology*, 2003. 13(6): p. 1451-1460.
 108. Sheikh, S.I., et al., Novel Computed Tomography Scoring System for Sinus Disease in Adults With Cystic Fibrosis. *Annals of Otolaryngology and Rhinology*, 2016. 125(10): p. 838-843.
 109. Rasmussen, J., et al., CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. *J Cyst Fibros*, 2012. 11(2): p. 93-9.
 110. Babinski, D. and M. Trawinska-Bartnicka, Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008. 72(5): p. 619-24.
 111. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, et al. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011. 268(4): p. 519-524.
 112. Schraven S P, Wehrmann M, Wagner W, et al. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011. 10(3): p. 181-186.
 113. Steinke, J.W., et al., Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2012. 121(9): p. 579-86.
 114. Taylor, R., et al., Comprehensive quality of life outcomes for pediatric patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Rhinology*, 2014. 52(4): p. 327-333.
 115. King, V.V., Upper respiratory disease, sinusitis, and polyposis. *Clin Rev Allergy*, 1991. 9(1-2): p. 143-57.
 116. Berkhout, M.C., et al., Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014. 13(4): p. 442-448.
 117. Morlacchi, L.C., et al., The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 2018. 20(5).
 118. Bock, J.M., et al., Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatric Pulmonology*, 2017. 52(2): p. 167-174.
 119. Kreicher, K.L., et al., Audiometric assessment of pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2018. 17(3): p. 383-390.
 120. Kovell, L.C., et al., Cystic Fibrosis and Sinusitis in Children: Outcomes and Socioeconomic Status. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2011. 145(1): p. 146-153.
 121. Calton, J.B., et al., Paranasal sinus size is

- decreased in CFTR heterozygotes with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2017. 7(3): p. 256-260.
122. Farrell, P.M., et al., Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *Journal of Pediatrics*, 2017. 181: p. S4-S15.
 123. Mastella, G., et al., Neonatal screening for cystic fibrosis: Long-term clinical balance. *Pancreatology*, 2001. 1(5): p. 531-537.
 124. Lai, H.C.J., Y. Cheng, and P.M. Farrell, The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: Evidence from the United States cystic fibrosis foundation registry data. *Journal of Pediatrics*, 2005. 147(3): p. S57-S63.
 125. Manji, J., et al., The presence of Interleukin-13 in nasal lavage may be a predictor of nasal polyposis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Rhinology*, 2018. 56(3): p. 261-267.
 126. Boyle, M.P. and K. De Boeck, A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect (vol 1, pg 158, 2013). *Lancet Respiratory Medicine*, 2013. 1(2): p. 101-101.
 127. McKone, E.F., C.H. Goss, and M.L. Aitken, CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*, 2006. 130(5): p. 1441-1447.
 128. Ferril, G.R., et al., Comparison of radiographic and clinical characteristics of low-risk and high-risk cystic fibrosis genotypes. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2014. 4(11): p. 915-920.
 129. Abuzeid, W.M., et al., Correlations Between Cystic Fibrosis Genotype and Sinus Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 2018. 128(8): p. 1752-1758.
 130. Lee, R.J., et al., T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *Journal of Clinical Investigation*, 2012. 122(11): p. 4145-4159.
 131. Adappa, N.D., et al., T2R38 genotype is correlated with sinonasal quality of life in homozygous DeltaF508 cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016. 6(4): p. 356-61.
 132. Potash, A.E., et al., Adenoviral Gene Transfer Corrects the Ion Transport Defect in the Sinus Epithelia of a Porcine CF Model. *Molecular Therapy*, 2013. 21(5): p. 947-953.
 133. Wagner, J.A., et al., A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. *Human Gene Therapy*, 2002. 13(11): p. 1349-1359.
 134. Van Goor, F., et al., Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009. 106(44): p. 18825-18830.
 135. US Food and Drug Administration. FDA expands approved use of Kalydeco to treat additional mutations of cystic fibrosis. 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approved-use-kalydeco-treat-additional-mutations-cystic-fibrosis>. 29 August 2019.
 136. European Medicines Agency. Kalydeco. 2012. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>. 29 August 2019.
 137. Stevens, E.M., et al., Ciliary Localization of the Intraflagellar Transport Protein IFT88 Is Disrupted in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2020. 62(1): p. 120-123.
 138. Accurso, F.J., et al., Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D-CFTR Mutation. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(21): p. 1991-2003.
 139. Sawicki, G.S., et al., Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015. 192(7): p. 836-842.
 140. McCormick, J., et al., Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2019. 9(3): p. 292-297.
 141. Chang, E.H., et al., Medical reversal of chronic sinusitis in a cystic fibrosis patient with ivacaftor. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2015. 5(2): p. 178-181.
 142. Vreede, C.L., et al., Ivacaftor and sinonasal pathology in a cystic fibrosis patient with genotype deltaF508/S1215N. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2015. 14(3): p. 412-413.
 143. Cho, D.Y., et al., Ivacaftor, a Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator, Enhances Ciprofloxacin Activity Against *Pseudomonas aeruginosa*. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2019. 33(2): p. 129-136.
 144. Reznikov, L.R., et al., Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014. 13(5): p. 515-519.
 145. Philpott, C.M., et al., Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Rhinology*, 2019. 57(4): p. 303-312.
 146. Ayoub, N., et al., Determinants and outcomes of upfront surgery versus medical therapy for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2017. 7(5): p. 450-458.
 147. Cimmino, M., et al., Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 2005. 131(12): p. 1097-1101.
 148. Mainz, J.G., et al., Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis - Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros*, 2016. 15(6): p. e57-e66.
 149. Lee, V.S. and G.E. Davis, Culture-directed topical antibiotic treatment for chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2016. 30(6): p. 414-417.
 150. Berkhout, M.C., et al., Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2014. 69(11): p. 3112-3115.
 151. Cho, D.Y., et al., In-vitro evaluation of a ciprofloxacin- and ivacaftor-coated sinus stent against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2019. 9(5): p. 486-492.
 152. Fong, S.A., et al., Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017. 7.
 153. Hashemi, M.M., et al., Antibacterial and Antifungal Activities of Poloxamer Micelles Containing Ceragenin CSA-131 on Ciliated Tissues. *Molecules*, 2018. 23(3).
 154. Beer, H., K.W. Southern, and A.C. Swift, Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6).
 155. Liang, J., et al., Medical Management of Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Laryngoscope*, 2014. 124(6): p. 1308-1313.
 156. Tumin, D., et al., Safety of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2017. 98: p. 25-28.
 157. Alanin, M.C., et al., Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. *Rhinology*, 2016. 54(3): p. 206-213.
 158. Virgin, F.W., et al., Extensive surgical and comprehensive postoperative medical management for cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2012. 26(1): p. 70-75.
 159. Vital, D., et al., Impact of Sinus Surgery on *Pseudomonas* Airway Colonization, Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Survival in Cystic Fibrosis Lung Transplant Recipients. *Respiration*, 2013. 86(1): p. 25-31.
 160. Aanaes, K., et al., The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy. *Rhinology*, 2018. 56(3): p. 268-273.
 161. Rudkjobing, V.B., et al., An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2014. 13(6): p. 645-652.
 162. Hoggard, M., et al., Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2017. 7(3): p. 230-239.
 163. Afzelius, B.A., A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*, 1976. 193(4250): p. 317-9.
 164. Sleight, M.A., Primary ciliary dyskinesia. *Lancet*, 1981. 2(8244): p. 476.
 165. Goutaki, M., et al., Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2016. 48(4): p. 1081-95.
 166. Armengot Carceller, M., et al., (Primary ciliary dyskinesia. Ciliopathies). *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2010. 61(2): p. 149-59.
 167. Rubbo, B. and J.S. Lucas, Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev*, 2017. 26(145).
 168. Shapiro, A.J., et al., Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*, 2016. 51(2): p. 115-32.
 169. Honore, I. and P.R. Burgel, Primary ciliary dyskinesia in adults. *Rev Mal Respir*, 2016. 33(2): p. 165-89.
 170. Bush, A., et al., Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*, 2007.

- 92(12): p. 1136-40.
171. Kuehni, C.E., et al., Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*, 2010. 36(6): p. 1248-58.
 172. O'Callaghan, C., P. Chetcuti, and E. Moya, High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child*, 2010. 95(1): p. 51-2.
 173. Ferkol, T.W., et al., Primary ciliary dyskinesia-causing mutations in Amish and Mennonite communities. *J Pediatr*, 2013. 163(2): p. 383-7.
 174. Mirra, V., C. Werner, and F. Santamaria, Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr*, 2017. 5: p. 135.
 175. Bush, A. and C. Hogg, Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med*, 2012. 6(6): p. 663-82.
 176. Frija-Masson, J., et al., Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, 2017. 72(2): p. 154-160.
 177. Praveen, K., E.E. Davis, and N. Katsanis, Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Rep*, 2015. 7: p. 36.
 178. Knowles, M.R., M. Zariwala, and M. Leigh, Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*, 2016. 37(3): p. 449-61.
 179. Bequignon, E., et al., Critical Evaluation of Sinonasal Disease in 64 Adults with Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med*, 2019. 8(5).
 180. Campbell, R., Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012. 12(1): p. 32-8.
 181. Wijers, C.D., J.F. Chmiel, and B.M. Gaston, Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*, 2017. 14(4): p. 392-406.
 182. Rogers, G.B., et al., Complexity, temporal stability, and clinical correlates of airway bacterial community composition in primary ciliary dyskinesia. *J Clin Microbiol*, 2013. 51(12): p. 4029-35.
 183. Mall, M.A., H. Danahay, and R.C. Boucher, Emerging Concepts and Therapies for Mucoobstructive Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*, 2018. 15(Suppl 3): p. S216-s226.
 184. Ellerman, A. and H. Bisgaard, Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*, 1997. 10(10): p. 2376-9.
 185. Moller, M.E., et al., Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy*, 2017. 31(5): p. 293-298.
 186. Alanin, M.C., et al., Simultaneous sinus and lung infections in patients with primary ciliary dyskinesia. *Acta Otolaryngol*, 2015. 135(1): p. 58-63.
 187. Arndal, E., et al., Primary ciliary dyskinesia patients have the same *P. aeruginosa* clone in sinuses and lungs. *Eur Respir J*, 2020. 55(1).
 188. Barbato, A., et al., Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*, 2009. 34(6): p. 1264-76.
 189. Lucas, J.S. and M.W. Leigh, Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur Respir J*, 2014. 44(6): p. 1418-22.
 190. Noone, P.G., et al., Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(4): p. 459-67.
 191. O'Callaghan, C., et al., Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *Eur Respir J*, 2011. 38(3): p. 603-7.
 192. Knowles, M.R., et al., Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 188(8): p. 913-22.
 193. Hirst, R.A., et al., Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*, 2014. 9(2): p. e89675.
 194. Karadag, B., et al., Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*, 1999. 13(6): p. 1402-5.
 195. Meng, Q.H., et al., Lack of inducible nitric oxide synthase in bronchial epithelium: a possible mechanism of susceptibility to infection in cystic fibrosis. *J Pathol*, 1998. 184(3): p. 323-31.
 196. Leigh, M.W., et al., Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*, 2013. 10(6): p. 574-81.
 197. Pifferi, M., et al., Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*, 2011. 37(3): p. 566-71.
 198. Parsons, D.S. and B.A. Greene, A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 1993. 103(11 Pt 1): p. 1269-72.
 199. Mygind, N. and M. Pedersen, Nose-, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1983. 127: p. 96-101.
 200. Alanin, M.C., et al., Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017. 7(3): p. 240-247.
 201. Buzina, W., et al., Fungal biodiversity - as found in nasal mucus. *Medical Mycology*, 2003. 41(2): p. 149-161.
 202. Chakrabarti, A., et al., Fungal Rhinosinitis: A Categorization and Definitional Schema Addressing Current Controversies. *Laryngoscope*, 2009. 119(9): p. 1809-1818.
 203. Toussain, G., et al., Sinus fungal balls: characteristics and management in patients with host factors for invasive infection. *Rhinology*, 2012. 50(3): p. 269-276.
 204. Orlandi, R.R. and B.F. Marple, Fungus and chronic rhinosinitis: Weighing the evidence. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2010. 143(5): p. 611-613.
 205. Grosjean, P. and R. Weber, Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2007. 264(5): p. 461-470.
 206. Yoon, Y.H., et al., A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2017. 7(11): p. 1070-1075.
 207. Nomura, K., et al., Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int J Otolaryngol*, 2013. 2013: p. 731640.
 208. Jung, J.H., et al., Clinical characteristics and outcome in patients with isolated sphenoid sinus aspergilloma. *Auris Nasus Larynx*, 2013. 40(2): p. 189-93.
 209. Shin, J.M., et al., Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris Nasus Larynx*, 2016. 43(5): p. 524-8.
 210. Knisely, A., et al., Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol*, 2017. 38(2): p. 237-243.
 211. Seo, M.Y., et al., Clinical pattern of fungal balls in the paranasal sinuses: our experience with 70 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2019. 276(4): p. 1035-1038.
 212. Mensi, M., et al., Risk of maxillary fungus ball in patients with endodontic treatment on maxillary teeth: a case-control study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 2007. 103(3): p. 433-436.
 213. Park, G.Y., et al., Endodontic Treatment: A Significant Risk Factor for the Development of Maxillary Fungal Ball. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 2010. 3(3): p. 136-140.
 214. Oshima, H., et al., Septal Deviation Is Associated with Maxillary Sinus Fungus Ball in Male Patients. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2014. 232(3): p. 201-206.
 215. Nicolai, P., et al., Maxillary fungus ball: zinc-oxide endodontic materials as a risk factor. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2015. 35(2): p. 93-96.
 216. Tsai, T.L., et al., The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2006. 134(3): p. 494-498.
 217. Cavada, M., E. Wong, C. A. Orgain, J. W. Grayson, R. Alvarado, L. H. Kalish, R. Sacks and R. J. Harvey, Fungal ball of the maxillary sinus and persistent sinus dysfunction after antrostomy. *JAMA - Otolaryngology in press*, 2019.
 218. Jun, Y.J., et al., Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2018. 29(1): p. E44-E47.
 219. Michel, J., et al., Maxillary sinus volume: new physiopathological data in fungal ball genesis? A retrospective study. *Clinical Otolaryngology*, 2017. 42(4): p. 831-836.
 220. deShazo, R.D., et al., A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997. 123(11): p. 1181-8.
 221. Chen, J.C. and C.Y. Ho, The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am J Rhinol Allergy*, 2012. 26(2): p. 117-9.
 222. Lee, J.S., et al., Change of prevalence and clinical aspects of fungal ball according to temporal difference. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013. 270(5): p. 1673-7.
 223. Seo, Y.J., et al., Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball: an analysis of 119 cases. *Acta Radiol*, 2011. 52(7): p. 790-5.
 224. Yamauchi, T., et al., Assessment of non-invasive chronic fungal rhinosinitis by cone beam CT: comparison with multidetector CT findings. *Fukushima J Med Sci*, 2017. 63(2): p. 100-105.

225. Palacios, E., W. Jones, and J. Alvernia, Sinusoidal mycetoma. *Ear Nose Throat J*, 2008. 87(11): p. 606-8.
226. Bowman, J., B. Panizza, and M. Gandhi, Sphenoid sinus fungal balls. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007. 116(7): p. 514-9.
227. Botturi, A., et al., Meningitis following relapsing painful ophthalmoplegia in aspergillus sphenoidal sinusitis: a case report. *Neurol Sci*, 2006. 27(4): p. 284-7.
228. Hendriks, T., et al., Non-invasive fungal sinusitis resulting in multiple cranial nerve neuropathies. *BMJ Case Rep*, 2019. 12(4).
229. Eloy, P., et al., Sphenoid sinus fungall ball: a retrospective study over a 10-year period. *Rhinology*, 2013. 51(2): p. 181-8.
230. Klossek, J.M., et al., Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope*, 1997. 107(1): p. 112-7.
231. Sawatsubashi, M., et al., Endonasal endoscopic surgery with combined middle and inferior meatal antrostomies for fungal maxillary sinusitis. *J Laryngol Otol*, 2015. 129 Suppl 2: p. S52-5.
232. Nomura, K., et al., Endoscopic Modified Medial Maxillectomy for Fungal Ball of the Hypoplastic Maxillary Sinus With Bony Hypertrophy. *J Craniofac Surg*, 2018. 29(3): p. e304-e307.
233. Xu, R., et al., Endoscopic sinus surgery for fungal ball rhinosinusitis in South China: long-term results and analysis of prognostic factors. *Acta Otolaryngol*, 2012. 132(5): p. 519-24.
234. Trief, D., et al., Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *British Journal of Ophthalmology*, 2016. 100(2): p. 184-188.
235. Deutsch, P.G., J. Whittaker, and S. Prasad, Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. *Medicina-Lithuania*, 2019. 55(7).
236. Turner, J.H., et al., Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*, 2013. 123(5): p. 1112-8.
237. Marty, F.M., L.A. Cosimi, and L.R. Baden, Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(9): p. 950-952.
238. Thurtell, M.J., et al., Neuro-ophthalmology of invasive fungal sinusitis: 14 consecutive patients and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013. 41(6): p. 567-76.
239. Washburn, R.G., et al., Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine (Baltimore)*, 1988. 67(4): p. 231-47.
240. Scharf, J.L. and A.M. Soliman, Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host. *Laryngoscope*, 2004. 114(9): p. 1533-5.
241. Halderman, A., R. Shrestha, and R. Sindwani, Chronic granulomatous invasive fungal sinusitis: an evolving approach to management. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014. 4(4): p. 280-3.
242. Baesa, S.S., et al., Invasive Orbital Apex Aspergillosis with Mycotic Aneurysm Formation and Subarachnoid Hemorrhage in Immunocompetent Patients. *World Neurosurg*, 2017. 102: p. 42-48.
243. Aggarwal, E., et al., Isolated Orbital Aspergillosis in Immunocompetent Patients: A Multicenter Study. *American Journal of Ophthalmology*, 2016. 165: p. 125-132.
244. Mody, K.H., et al., Orbital aspergillosis in immunocompetent patients. *Br J Ophthalmol*, 2014. 98(10): p. 1379-84.
245. Slonimsky, G., et al., The significance of Computed Tomography in invasive paranasal mucormycosis. *Rhinology*, 2018. 56(1): p. 54-58.
246. Lund, V.J., et al., Fungal rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*, 2000. 114(1): p. 76-80.
247. Wandell, G.M., et al., A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018. 8(12): p. 1459-1468.
248. Payne, S.J., et al., Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. 154(4): p. 759-64.
249. Groppo, E.R., et al., Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011. 137(10): p. 1005-10.
250. Hennessy, M., et al., Frozen Section as a Rapid and Accurate Method for Diagnosing Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018. 159(3): p. 576-580.
251. Melancon, C.C. and J.D. Clinger, The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2017. 157(2): p. 314-319.
252. Montone, K.T., et al., In Situ Hybridization for Specific Fungal Organisms in Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis. *American Journal of Clinical Pathology*, 2011. 135(2): p. 190-199.
253. Arvanitis, M., T. Anagnostou, and E. Mylonakis, Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2015. 61(8): p. 1263-1272.
254. Vaughan, C., et al., A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years? *Clinical Otolaryngology*, 2018. 43(6): p. 1454-1464.
255. Zappasodi, P., et al., Resolution of invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: neutrophil count is crucial beside a combined medical and surgical approach. *Annals of Hematology*, 2010. 89(7): p. 737-739.
256. Herbrecht, R., et al., Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 2002. 347(6): p. 408-15.
257. Walsh, T.J., et al., Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(3): p. 327-60.
258. Maertens, J.A., et al., Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 2016. 387(10020): p. 760-9.
259. Kalin-Hajdu, E., et al., Invasive fungal sinusitis: treatment of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017. 28(5): p. 522-533.
260. Tragiannidis, A. and A.H. Groll, Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009. 15: p. 82-86.
261. John, B.V., G. Chamilos, and D.P. Kontoyiannis, Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2005. 11(7): p. 515-517.
262. Spellberg, B., et al., The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012. 67(3): p. 715-722.
263. Roxbury, C.R., et al., Complete surgical resection and short-term survival in acute invasive fungal rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2017. 31(2): p. 109-116.
264. Papagiannopoulos, P., et al., Utility of intraoperative frozen sections in surgical decision making for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017. 7(5): p. 502-507.
265. Yohai, R.A., et al., Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol*, 1994. 39(1): p. 3-22.
266. Hargrove, R.N., et al., Indications for orbital exenteration in mucormycosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2006. 22(4): p. 286-91.
267. Safirstein, B.H., Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest*, 1976. 70(6): p. 788-90.
268. Katzenstein, A.L., S.R. Sale, and P.A. Greenberger, Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1983. 72(1): p. 89-93.
269. Peters, A.T., et al., Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014. 113(4): p. 347-85.
270. Dykewicz, M.S., J.M. Rodrigues, and R.G. Slavin, Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 142(2): p. 341-351.
271. Bent, J.P., 3rd and F.A. Kuhn, Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 111(5): p. 580-8.
272. Kuhn, F.A. and A.R. Javier, Allergic fungal rhinosinusitis - Perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2000. 33(2): p. 419-+.
273. Bakhshae, M., et al., The prevalence of allergic fungal rhinosinusitis in sinonasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2013. 270(12): p. 3095-3098.
274. Bakhshae, M., et al., The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2014. 271(11): p. 2871-2875.
275. Lu-Myers, Y., et al., Comparison of Socioeconomic and Demographic Factors in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2015. 153(1): p. 137-143.
276. Wise, S.K., et al., Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2008. 138(1): p. 38-42.

277. Miller, J.D., et al., Markers of disease severity and socioeconomic factors in allergic fungal rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2014. 4(4): p. 272-279.
278. Hoyt, A.E.W., et al., Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology-in Practice*, 2016. 4(4): p. 599-604.
279. deShazo, R.D. and R.E. Swain, Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1995. 96(1): p. 24-35.
280. Thairakool, W., et al., Histopathology of ethmoid mucosa versus polyp tissue in diagnosing eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Rhinology*, 2019. 57(1): p. 67-72.
281. Luong, A. and B.F. Marple, Allergic fungal rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2004. 4(6): p. 465-470.
282. Marple, B.F., Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies. *Laryngoscope*, 2001. 111(6): p. 1006-1019.
283. Aribandi, M., V.A. McCoy, and C. Bazan, Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: A review. *Radiographics*, 2007. 27(5).
284. Manning, S.C., et al., Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*, 1997. 107(2): p. 170-6.
285. Rupa, V., et al., A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010. 267(2): p. 233-8.
286. Prasad, B.K., Study of factors responsible for recidivism in allergic fungal rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*, 2017. 96(9): p. E18-E21.
287. Ikram, M., et al., Management of allergic fungal sinusitis with postoperative oral and nasal steroids: a controlled study. *Ear Nose Throat J*, 2009. 88(4): p. E8-11.
288. Kinsella, J.B., et al., Allergic fungal sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1996. 21(5): p. 389-92.
289. Schubert, M.S. and D.W. Goetz, Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 1998. 102(3): p. 395-402.
290. Landsberg, R., et al., Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A comparative study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2007. 136(2): p. 252-257.
291. Woodworth, B.A., et al., Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. 131(5): p. 585-9.
292. Kupferberg, S.B., J.P. Bent, 3rd, and F.A. Kuhn, Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997. 117(1): p. 35-41.
293. Gan, E.C., et al., Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review and recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014. 4(9): p. 702-15.
294. Gupta, R.P., et al., Management protocols of Allergic Fungal Sinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. 59(1): p. 35-40.
295. Dai, Q., et al., Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*, 2017. 38(3): p. 321-324.
296. Patadia, M.O. and K.C. Welch, Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2015. 23(1): p. 21-28.
297. Hall, A.G. and R.D. deShazo, Immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012. 12(6): p. 629-34.
298. Bassichis, B.A., et al., Use of immunotherapy in previously treated patients with allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2001. 125(5): p. 487-490.
299. Mabry, R.L., et al., Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. 119(6): p. 648-51.
300. Folker, R.J., et al., Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope*, 1998. 108(11 Pt 1): p. 1623-7.
301. Marple, B., et al., Natural history of allergic fungal rhinosinusitis; A 4-to 10-year follow-up. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2002. 127(5): p. 361-366.
302. Melzer, J.M., et al., Sublingual Immunotherapy for Allergic Fungal Sinusitis. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, 2015. 124(10): p. 782-787.
303. Greenhaw, B., et al., Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*, 2011. 107(5): p. 432-436.
304. Seiberling, K. and P.J. Wormald, The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2009. 23(3): p. 303-306.
305. Rains, B.M. and C.W. Mineck, Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *American Journal of Rhinology*, 2003. 17(1): p. 1-8.
306. Kanda, N., U. Enomoto, and S. Watanabe, Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2001. 117(6): p. 1635-46.
307. Verma, R.K., et al., Role of preoperative versus postoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Med Mycol*, 2017. 55(6): p. 614-623.
308. Rojita, M., et al., Comparison of Steroid and Itraconazole for Prevention of Recurrence in Allergic Fungal Rhinosinusitis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res*, 2017. 11(4): p. MC01-MC03.
309. Khalil, Y., et al., The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Ear Nose Throat J*, 2011. 90(8): p. E1-7.
310. Kennedy, D.W., et al., Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope*, 2005. 115(10): p. 1793-9.
311. Sacks, P.L.t., et al., Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*, 2012. 26(2): p. 141-7.
312. Mistry, S.G. and B.N. Kumar, The value of antifungal therapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Rhinology*, 2014. 52(1): p. 9-18.
313. Liang, K.L., et al., Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *American Journal of Rhinology*, 2008. 22(1): p. 52-58.
314. Ponikau, J.U., et al., Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 115(1): p. 125-31.
315. Jen, A., et al., Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: a pilot study. *Ear Nose Throat J*, 2004. 83(10): p. 692, 694-5.
316. Schubert, M.S., Antileukotriene therapy for allergic fungal sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001. 108(3): p. 466-467.
317. Thamboo, A., et al., Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011. 40(3): p. 238-43.
318. Evans, M.O., 2nd and C.A. Coop, Novel treatment of allergic fungal sinusitis using omalizumab. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2014. 5(3): p. 172-4.
319. Gan, E.C., et al., Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. *Am J Otolaryngol*, 2015. 36(5): p. 672-7.
320. Marple, B.F., Allergic fungal rhinosinusitis: A review of clinical manifestations and current treatment strategies. *Med Mycol*, 2006. 44(Supplement 1): p. S277-S284.
321. Loftus, P.A. and S.K. Wise, Allergic Fungal Rhinosinusitis: The Latest in Diagnosis and Management. *Adv Otorhinolaryngol*, 2016. 79: p. 13-20.
322. Marple, B.F. and R.L. Mabry, Allergic fungal sinusitis: Learning from our failures. *American Journal of Rhinology*, 2000. 14(4): p. 223-226.
323. Tong, J., et al., Compressive Optic Neuropathy from Allergic Fungal Sinusitis. *Neuro-Ophthalmology*, 2015. 39(5): p. 236-239.
324. Thakar, A., et al., Optic nerve compression in allergic fungal sinusitis. *Journal of Laryngology and Otology*, 2011. 125(4): p. 381-385.
325. Herrmann, B.W., F.V. White, and J.W. Forsen, Visual loss in a child due to allergic fungal sinusitis of the sphenoid. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2006. 135(2): p. 328-329.
326. Illing, E.A., Q. Dunlap, and B.A. Woodworth, Outcomes of Pressure-Induced Cranial Neuropathies from Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2015. 152(3): p. 541-545.
327. Stonebraker, A.C. and R.J. Schlosser, Orbital volumetric analysis of allergic fungal sinusitis patients with proptosis before and after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology*, 2005. 19(3): p. 302-306.
328. AlQahtani, A., et al., Contralateral sinus involvement of surgically treated unilateral allergic fungal rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2017. 274(8): p. 3097-3101.
329. Jennette, J.C., Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*, 2013. 17(5): p. 603-606.
330. Waller, R., et al., Update on the classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,

2013. 27(1): p. 3-17.
331. Mahr, A. and M. de Menthon, Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects. *Curr Opin Rheumatol*, 2015. 27(1): p. 1-9.
332. Watts, R.A., Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? *Int J Rheum Dis*, 2019. 22 Suppl 1: p. 21-27.
333. Craven, A., et al., ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol*, 2013. 17(5): p. 619-621.
334. Gross WE, A.P., Lamprecht P, Granulomatosis: Wegener's Disease. *Encyclopedia of Respiratory Medicine: Elsevier*, 2006: p. 255-61.
335. Cotch, M.F., et al., The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum*, 1996. 39(1): p. 87-92.
336. Jennette, J.C. and R.J. Falk, Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2014. 10(8): p. 463-73.
337. Laudien, M., et al., Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. 28(1 Suppl 57): p. 51-5.
338. Stegeman, C.A., et al., Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*, 1994. 120(1): p. 12-7.
339. Pupa, E.R. and J.W. Tervaert, The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Intern Med*, 2003. 42(9): p. 771-80.
340. Stegeman, C.A., et al., Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med*, 1996. 335(1): p. 16-20.
341. Lyons, P.A., et al., Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2012. 367(3): p. 214-23.
342. Relle, M., et al., Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Mol Cell Probes*, 2016. 30(6): p. 366-373.
343. Abdou, N.I., et al., Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol*, 2002. 29(2): p. 309-16.
344. Srouji, I.A., et al., General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*, 2006. 116(9): p. 1621-5.
345. Cannady, S.B., et al., Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope*, 2009. 119(4): p. 757-61.
346. Krafcik, S.S., et al., Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest*, 1996. 109(2): p. 430-7.
347. Monti, S., et al., OP0238 Association between age at diagnosis and clinical presentation and outcomes of anca-associated vasculitis. analysis from the devas study. Vol. 77. 2018. 168.1-168.
348. Stone, J.H., Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(8): p. 2299-309.
349. de Groot, K., et al., Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009. 150(10): p. 670-80.
350. Gottschlich, S., et al., Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology*, 2006. 44(4): p. 227-33.
351. Srouji, I.A., et al., Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *J Laryngol Otol*, 2007. 121(7): p. 653-8.
352. Kuhn, D., et al., Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Clin Exp Rheumatol*, 2018. 36 Suppl 111(2): p. 78-84.
353. Fasunla, J.A., et al., Evaluation of smell and taste in patients with Wegener's granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012. 269(1): p. 179-86.
354. Laudien, M., et al., Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology*, 2009. 47(3): p. 254-259.
355. Proft, F., et al., Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Scand J Rheumatol*, 2014. 43(6): p. 512-8.
356. Zycinska, K., et al., Prevalence of Olfactory Impairment in Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol*, 2016. 878: p. 1-7.
357. Hoare, T.J., et al., Wegener's granulomatosis, subglottic stenosis and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Laryngol Otol*, 1989. 103(12): p. 1187-91.
358. Tomasson, G., et al., Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. 64(2): p. 273-9.
359. Suppiah, R., et al., A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. 50(5): p. 899-905.
360. Leavitt, R.Y., et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(8): p. 1101-7.
361. Luqmani, R.A., Assessing disease activity in the systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*, 2002. 14(1): p. 23-8.
362. Felicetti, M., et al., Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*, 2018. 37(4): p. 1075-1083.
363. Bossuyt, X., et al., Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*, 2017. 13(11): p. 683-692.
364. Tervaert, J.W., et al., Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med*, 1989. 149(11): p. 2461-5.
365. Trimarchi, M., G. Bertazzoni, and M. Bussi, Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*, 2014. 52(2): p. 104-111.
366. Trimarchi, M., et al., Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *Am J Rhinol*, 2006. 20(2): p. 160-4.
367. Larocque, A. and R.S. Hoffman, Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol (Phila)*, 2012. 50(4): p. 231-41.
368. Peikert, T., et al., Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(5): p. 1546-51.
369. Lloyd, G., et al., Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol*, 2002. 116(7): p. 565-9.
370. Allen, S.D. and C.J. Harvey, Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol*, 2007. 80(957): p. 757-65.
371. Grindler, D., S. Cannady, and P.S. Batra, Computed tomography findings in sinonasal Wegener's granulomatosis. *Am J Rhinol Allergy*, 2009. 23(5): p. 497-501.
372. Zycinska, K., et al., Lund-Mackay System for Computed Tomography Evaluation of Paranasal Sinuses in Patients with Granulomatosis and Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol*, 2016. 884: p. 13-9.
373. D'Anza, B., C.A. Langford, and R. Sindwani, Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. *Am J Rhinol Allergy*, 2017. 31(1): p. 16-21.
374. Holme, S.S., et al., Development of CT-based methods for longitudinal analyses of paranasal sinus osteitis in granulomatosis with polyangiitis. *BMC Med Imaging*, 2019. 19(1): p. 13.
375. Devaney, K.O., et al., Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol*, 1990. 14(6): p. 555-64.
376. Raynaud, P., et al., How can the diagnostic value of head and neck biopsies be increased in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 49 biopsies in 21 patients). *Ann Pathol*, 2005. 25(2): p. 87-93.
377. Erickson, V.R. and P.H. Hwang, Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. 15(3): p. 170-6.
378. Beltran Rodriguez-Cabo, O., et al., Increased histopathological yield for granulomatosis with polyangiitis based on nasal endoscopy of suspected active lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018. 275(2): p. 425-429.
379. Borner, U., et al., Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy*, 2012. 26(6): p. 475-80.
380. Reinhold-Keller, E., et al., An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(5): p. 1021-32.
381. Holle, J.U., et al., Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*, 2011. 63(1): p. 257-66.
382. Sproson, E.L., et al., Lessons learnt in the management of Wegener's Granulomatosis: long-term follow-up of 60 patients. *Rhinology*, 2007. 45(1): p. 63-7.
383. Holle, J.U. and W.L. Gross, Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun Rev*, 2013. 12(4): p. 483-6.
384. Maritati, F., et al., Methotrexate versus cyclophosphamide for remission

- maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One*, 2017. 12(10): p. e0185880.
385. Guerry, M.J., et al., Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. 51(4): p. 634-43.
386. Lutalo, P.M. and D.P. D'Cruz, Biological drugs in ANCA-associated vasculitis. *Int Immunopharmacol*, 2015. 27(2): p. 209-12.
387. Stone, J.H., et al., Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2010. 363(3): p. 221-32.
388. Malm, I.J., et al., Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014. 150(1): p. 68-72.
389. Birck, R., et al., Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(1): p. 15-23.
390. Doebbeling, B.N., et al., Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis*, 1993. 17(3): p. 466-74.
391. Congdon, D., et al., Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*, 2002. 112(4): p. 731-7.
392. Churg, J. and L. Strauss, Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*, 1951. 27(2): p. 277-301.
393. Cottin, V., et al., Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev*, 2017. 16(1): p. 1-9.
394. Groh, M., et al., Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*, 2015. 26(7): p. 545-53.
395. Keogh, K.A. and U. Specks, Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*, 2003. 115(4): p. 284-90.
396. Wechsler, M.E., et al., Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *Jama*, 1998. 279(6): p. 455-7.
397. Lane, S.E., R. Watts, and D.G. Scott, Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*, 2005. 7(4): p. 270-5.
398. Ramentol-Sintas, M., F. Martinez-Valle, and R. Solans-Laque, Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev*, 2012. 12(2): p. 235-40.
399. Nathani, N., et al., Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax*, 2008. 63(10): p. 883-8.
400. Hauser, T., et al., The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax*, 2008. 63(8): p. 677-82.
401. Vaglio, A., et al., HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*, 2007. 56(9): p. 3159-66.
402. Wiczorek, S., et al., Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(1): p. 329-30.
403. Greco, A., et al., Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev*, 2015. 14(4): p. 341-8.
404. Vaglio, A., et al., IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2012. 71(3): p. 390-3.
405. Lanham, J.G., et al., Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 1984. 63(2): p. 65-81.
406. Goldfarb, J.M., et al., Head and Neck Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. 155(5): p. 771-778.
407. Piram, M., C. Maldini, and A. Mahr, Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol*, 2012. 24(2): p. 193-200.
408. Bacciu, A., et al., Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol*, 2006. 126(5): p. 503-9.
409. Szczeklik, W., et al., Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013. 44(1): p. 39-50.
410. Srouji, I., et al., Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *Am J Rhinol*, 2008. 22(4): p. 406-9.
411. Alobid, I., J.M. Guilemany, and J. Mullol, Nasal manifestations of systemic illnesses. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2004. 4(3): p. 208-16.
412. Petersen, H., et al., Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Rhinology*, 2015. 53(3): p. 277-85.
413. Moosig, F., et al., A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*, 2013. 72(6): p. 1011-7.
414. Cottin, V., et al., Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J*, 2016. 48(5): p. 1429-1441.
415. Gaffo, A.L., Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010. 36(3): p. 491-506.
416. Sinico, R.A., et al., Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(9): p. 2926-35.
417. Comarmond, C., et al., Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*, 2013. 65(1): p. 270-81.
418. Healy, B., et al., Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 131(2): p. 571-6.e1-6.
419. Mouthon, L., B. Dunogue, and L. Guillevin, Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun*, 2014. 48-49: p. 99-103.
420. Pagnoux, C. and L. Guillevin, Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol*, 2010. 22(1): p. 21-8.
421. Dejaco, C., et al., Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0121737.
422. Bacciu, A., et al., Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope*, 2008. 118(2): p. 325-9.
423. Szczeklik, W., et al., Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol*, 2010. 29(10): p. 1127-34.
424. Seccia, V., et al., Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018. 175(1-2): p. 61-69.
425. Lane, S.E., et al., Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Qjm*, 2005. 98(2): p. 97-111.
426. Mukhtyar, C., et al., Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(7): p. 1004-10.
427. Samson, M., et al., Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun*, 2013. 43: p. 60-9.
428. Guillevin, L., et al., Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol*, 1996. 35(10): p. 958-64.
429. Guillevin, L., et al., The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*, 2011. 90(1): p. 19-27.
430. Metzler, C., et al., Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. 28(1 Suppl 57): p. 24-30.
431. Koukoulaki, M., K.G. Smith, and D.R. Jayne, Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(4): p. 557-9.
432. Pepper, R.J., et al., Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. 47(7): p. 1104-5.
433. Jones, R.B., et al., A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2009. 60(7): p. 2156-68.
434. Cartin-Ceba, R., et al., Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with

- renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(9): p. 2865-71.
435. Kim, S., et al., Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(6): p. 1336-43.
436. Wechsler, M.E., et al., Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*, 2017. 376(20): p. 1921-1932.
437. Steinfeld, J., et al., Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. 143(6): p. 2170-2177.
438. Giavina-Bianchi, P., et al., Administration of anti-IgE to a Churg-Strauss syndrome patient. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007. 144(2): p. 155-8.
439. Wechsler, M.E., et al., Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest*, 2009. 136(2): p. 507-518.
440. Miglani, A., et al., Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018. 8(9): p. 1047-1051.
441. Besnier, E., Lupus pernio de la face. *Ann Dermatol Syphiligr*, 1889. 10: p. 333-336.
442. Long, C.M., et al., Sinonasal disease in patients with sarcoidosis. *Am J Rhinol*, 2001. 15(3): p. 211-5.
443. Rybicki, B.A., et al., Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*, 1997. 145(3): p. 234-41.
444. Valeyre, D., et al., Sarcoidosis. *Lancet*, 2014. 383(9923): p. 1155-67.
445. Newman, L.S., et al., A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(12): p. 1324-30.
446. Jordan, H.T., et al., Sarcoidosis diagnosed after September 11, 2001, among adults exposed to the World Trade Center disaster. *J Occup Environ Med*, 2011. 53(9): p. 966-74.
447. Miyoshi, S., et al., Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 2010. 137(6): p. 1391-7.
448. Facco, M., et al., Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*, 2011. 66(2): p. 144-50.
449. Judson, M.A., et al., The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2014. 31(1): p. 19-27.
450. Schupp, J.C., et al., Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J*, 2018. 51(1).
451. Edriss, H., et al., Sinonasal and Laryngeal Sarcoidosis-An Uncommon Presentation and Management Challenge. *Am J Med Sci*, 2019. 357(2): p. 93-102.
452. Alobid, I., J. Mullol, and M.C. Cid, Rhinitis of granulomatous and vasculitic diseases. *Clin Allergy Immunol*, 2007. 19: p. 221-39.
453. Wilson, R., et al., Upper respiratory tract involvement in sarcoidosis and its management. *Eur Respir J*, 1988. 1(3): p. 269-72.
454. Reed, J., et al., Clinical features of sarcoid rhinosinusitis. *Am J Med*, 2010. 123(9): p. 856-62.
455. Sardana, K. and K. Goel, Nasal septal ulceration. *Clin Dermatol*, 2014. 32(6): p. 817-26.
456. Rottoli, P., et al., Sarcoidosis with upper respiratory tract involvement. *Respir Med*, 2006. 100(2): p. 253-7.
457. Lawson, W., N. Jiang, and J. Cheng, Sinonasal sarcoidosis: A new system of classification acting as a guide to diagnosis and treatment. *Am J Rhinol Allergy*, 2014. 28(4): p. 317-22.
458. Judson, M.A., The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015. 49(1): p. 63-78.
459. Schwartzbauer, H.R. and T.A. Tami, Ear, nose, and throat manifestations of sarcoidosis. *Otolaryngol Clin North Am*, 2003. 36(4): p. 673-84.
460. Braun, J.J., A. Gentine, and G. Pauli, Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. *Laryngoscope*, 2004. 114(11): p. 1960-5.
461. Aubart, F.C., et al., Sinonasal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2006. 85(6): p. 365-71.
462. Zeitlin, J.F., et al., Nasal and sinus manifestations of sarcoidosis. *Am J Rhinol*, 2000. 14(3): p. 157-61.
463. Wong, J.S., et al., The usefulness of routine histopathology of bilateral nasal polyps - a systematic review, meta-analysis, and cost evaluation. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015. 44: p. 46.
464. Joshi, R., et al., THU0403 Sinonasal sarcoidosis: Review of clinical and imaging features: 7 year experience. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013. 71(Suppl 3): p. 291.
465. Braun, J.J., et al., Imaging in sinonasal sarcoidosis: CT, MRI, 67Gallium scintigraphy and 18F-FDG PET/CT features. *J Neuroradiol*, 2010. 37(3): p. 172-81.
466. Silva, M., et al., Imaging of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015. 49(1): p. 45-53.
467. Bonfils, P., et al., Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2015. 132(3): p. 119-23.
468. Paramothayan, S. and T. Lasserson, Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*, 2008. 102(1): p. 1-9.
469. Ma, Y., A. Gal, and M.N. Koss, The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol*, 2007. 24(3): p. 150-61.
470. Arcasoy, S.M., et al., Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest*, 2001. 120(3): p. 873-80.
471. Grutters, J.C. and J.M. van den Bosch, Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J*, 2006. 28(3): p. 627-36.
472. Doty, J.D., J.E. Mazur, and M.A. Judson, Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*, 2005. 127(3): p. 1064-71.
473. Orum, M., et al., Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Dan Med J*, 2012. 59(12): p. A4535.
474. Chapelon-Abric, C., et al., Long-term outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2015. 33(4): p. 509-15.
475. Fazzi, P., et al., Thalidomide for improving cutaneous and pulmonary sarcoidosis in patients resistant or with contraindications to corticosteroids. *Biomed Pharmacother*, 2012. 66(4): p. 300-7.
476. Kirsten, A.M., H. Watz, and D. Kirsten, Sarcoidosis with involvement of the paranasal sinuses - a retrospective analysis of 12 biopsy-proven cases. *BMC Pulm Med*, 2013. 13: p. 59.
477. Marks, S.C. and R.S. Goodman, Surgical management of nasal and sinus sarcoidosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. 118(6): p. 856-8.
478. Kay, D.J. and G. Har-El, The role of endoscopic sinus surgery in chronic sinonasal sarcoidosis. *Am J Rhinol*, 2001. 15(4): p. 249-54.
479. Gurkov, R. and A. Berghaus, Nasal reconstruction in advanced sinonasal sarcoidosis. *Rhinology*, 2009. 47(3): p. 327-9.
480. Smith, R., J. Haeney, and K. Gulraiz Rauf, Improving cosmesis of lupus pernio by excision and forehead flap reconstruction. *Clin Exp Dermatol*, 2009. 34(5): p. e25-7.
481. Murphy, J., S. Chauhen, and O. Stevenson, Surgical management of cutaneous sarcoid of the nose. *European Journal of Plastic Surgery*, 2013. 36(6): p. 385-386.
482. Hamizan, A.W., et al., Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017. 7(1): p. 37-42.
483. Yacoub, M.R., et al., Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin Mol Allergy*, 2015. 13(1): p. 23.
484. Ferguson, B.J., Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*, 2000. 110(5 Pt 1): p. 799-813.
485. Manning, S.C. and M. Holman, Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*, 1998. 108(10): p. 1485-96.
486. Shah, A., N. Panchal, and A.K. Agarwal, Concomitant allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic Aspergillus sinusitis: a review of an uncommon association*. *Clin Exp Allergy*, 2001. 31(12): p. 1896-905.
487. Ghegan, M.D., F.S. Lee, and R.J. Schlosser, Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006. 134(4): p. 592-5.
488. Granville, L., et al., Fungal sinusitis: histologic spectrum and correlation with culture. *Hum Pathol*, 2004. 35(4): p. 474-81.
489. Hutcheson, P.S., M.S. Schubert, and R.G. Slavin, Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2010. 24(6): p. 405-8.
490. Stewart, A.E. and D.H. Hunsaker, Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002. 127(4): p. 324-32.
491. Collins, M., et al., Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope*, 2004. 114(7): p. 1242-6.
492. Pratt, E., et al., Antigen selection in IgE antibodies from individuals with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*, 2010. 24(6): p. 416-21.
493. Telmesani, L.M., Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps. *Ann Saudi Med*, 2009. 29(3): p. 212-4.
494. Clark, D.W., et al., Staphylococcus aureus prevalence in allergic fungal rhinosinusitis vs other subsets of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013.

- 3(2): p. 89-93.
495. Dutre, T., et al., Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 132(2): p. 487-9 e1.
496. Pant, H. and P. Macardle, CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2014. 5(3): p. 146-56.
497. Orlandi, R.R., S.L. Thibeault, and B.J. Ferguson, Microarray analysis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. 136(5): p. 707-13.
498. Das, S., et al., Proteomics blood testing to distinguish chronic rhinosinusitis subtypes. *Laryngoscope*, 2008. 118(12): p. 2231-4.
499. Schubert, M.S., et al., HLA-DQB1 *03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 114(6): p. 1376-83.
500. Nikakhlagh, S., et al., The effect of the oral itraconazole on the management of allergic fungal sinusitis. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 2015. 8: p. 85-89.
501. Chan, K.O., K.A. Genoway, and A.R. Javer, Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008. 37(6): p. 870-4.

9. 患者参与，预测，精准医学和实施

9.1. CRS 的患者参与

鼻窦炎中的患者参与形式可表现为：患者个人参与治疗计划的设计和/或讨论；参与药物或手术治疗后随访。而关于患者参与对 CRS 治疗结局影响方面的研究有限。

此外，患者参与被认为是研究和临床实践指南制定的关键组成部分，对指南的可实施性⁽¹⁾具有重要意义。为了实现最佳实施，指南制定必须包括所有关键利益相关者，因此从一开始就将患者包括在内，给出的建议应具有针对性且适用的，并满足患者的需求。病人参与指南的重要性表现在患者是在医疗保健决策中赋予权力并告知消费者的专家，并使我们制定以患者为中心的更加值得信赖的指南。因此，Agree II 工具要求指南制定者征询目标人群的意见 (<https://www.agreetrust.org/agree-ii/>)。在 EPOS2020 中，患者参与将贯彻在指南制定的每一步中。

关于患者参与对 CRS 治疗结局影响的研究较为有限，在本章中，我们将讨论患者个体参与的研究数据。

9.1.1. 患者参与的领域

作为精准医疗⁽²⁾的 4 个基本原则之一，患者参与的治疗计划决策被认为可以改善患者依从性，提高患者满意度和/或节约医疗成本。但以患者为中心的医疗决策对 CRS 药物治疗的影响的研究尝试并没有发现明显的优势⁽³⁾。在现实生活中，患者参与需要患者和医师双方共同努力。医生方面，需要进行全面的患者教育，包括：疾病的性质、多种治疗方案的选择以及不同治疗方案的预期结果；患者方面，需要主动参与到 CRS 的患者教育及药物或手术治疗决策的过程中。

患者参与的治疗计划决策是精准医疗的四项基本原则之一

患者参与 CRS 的药物或外科治疗的随访也被认为对优化疗效有重要影响，但需要进一步研究。CRS 患者经过初始药物和/或外科治疗后的随访策略取决于当地医疗体系、主诊医生，以及患者接受定期随访的意愿和能力。

近期在欧洲某些特定地区成功实施了针对 CRS 患者的移动医疗举措，内容包括教育药物的正确使用及治疗方案的选择⁽⁴⁾。尽管这项技术使医生可以通过对患者症状的远程监控^(4,5)来对患者进行更积极的随访，但移动网络医疗对 CRS 结果的影响仍需进一步界定和验证。

9.1.2. 鼻窦护理中患者参与的重要性

尽管人们越来越明显地意识到鼓励患者参与的必要性，包括对患者自我护理及参与到研究方案的设计和和实施。但很少有研究评估具体哪些对鼻窦炎患者最重要，而这些却是在患者就诊时就需要明确的。早期一项有关变应性鼻炎的研究表明，半数患者对推荐任何的治疗方法都没有明确的意见，但另一半的患者的看法则希望能选择最理想的治疗方法⁽⁶⁾。

Vennik 等人⁽⁷⁾对 25 例 CRS 患者进行了结构化访谈，并使用主题分析确定了以下重要的方面：

- 认识到疾病的影响（症状严重程度及其对工作和社交活动的影响）
- 寻求解决方案（自我管理，包括饮食变化和补充疗法；药物治疗的选择，包括如何药物治疗及对潜在副作用的考量）
- 手术干预（手术的地位，包括对最佳干预时间，手术

目的及其预期结果的建议）。

参与这项研究的患者还对他们的一些医患互动的经历表示担忧，强调了部分医生未能意识到鼻窦疾病可能对患者产生的影响；未能将上、下呼吸道疾病视为一个整体进行治疗；互动时间太短无法进行详细答疑；两次复诊时间间隔过长。

在研究成员的允许下，Alanin 等人⁽⁸⁾对在 Samter's Society Support Group 上发表的帖子进行了定性分析。这是由 Samter 协会和 NERD 患者互援小组组建的封闭小组。也发现了相似的主题，包括疾病的影响以及因亲朋好友对疾病缺乏认识而造成的社交孤立。患者渴望探索可以提供帮助的饮食调节疗法，以及更多地了解所有不同的治疗选择。在许多新疗法问世的时候，患者非常希望在决定是否尝试使用新方法之前参考他人的经验，同时也担忧潜在副作用。医师缺乏患者参与意识也是令患者沮丧的普遍现象。在治疗过程中，不同专科的医务人员在治疗理念上存在冲突是一个重大的问题。患者常被夹在外科医生与变态反应/呼吸专科医生的不同治疗观点间“拔河”两难，突出了在上、下呼吸道疾病的治疗中多学科协作诊疗是不可或缺的。

不同专科医务人员间的治疗理念冲突提示了在上、下呼吸道疾病的治疗中多学科协作诊疗是不可或缺的。

9.1.3. 患者依从性

鼻用糖皮质激素（Intranasal corticosteroids, INCS）几乎是所有 CRS 亚型治疗的一线选择。但是，一项基于人群的大型研究⁽⁹⁾发现，在管理数据库中识别出的 CRS 患者中，仅有五分之一在上一个自然年使用过 INCS，平均使用量为一年 2.4 瓶（推荐剂量为一瓶持续使用 4-8 个星期）。因此，有明确的证据表明相当一部分患者没有遵医嘱使用 INCS 或是按处方剂量使用 INCS。这可能反映在有处方指导用药的条件下，患者教育不足使患者对 INCS 持续使用的必要性缺乏了解并存在对药物费用或潜在副作用的担忧。

Guo 等人⁽¹⁰⁾发现，在接受 ESS 手术的患者中，初次手术的患者术后对药物治疗的依从性较差，只有 42.3% 的患者能按处方用药；但在多次复发修订手术患者中较高，为 88.9%。Yoo 等人⁽¹¹⁾也发现接受过修订手术患者对术后盥洗的依从性更好，但强调语言障碍可能造成较差的依从性。为了提高患者依从性，向患者解释持续用药或任何维持治疗的目的，从而控制症状并减少对反复干预的需求十分重要。

所有的治疗安全性及使用说明相关信息都必需用多种常用语言说明。电子卫生领域的最新举措试图更好地对任何慢性疾病患者进行教育，以期改善依从性和治疗效果⁽¹²⁾。可以预测，接受了适当的疾病教育，正确用药，治疗选择和替代方法以及预期治疗效果的患者可能比未接受过教育的患者具有更好的治疗效果⁽¹³⁾。可以预料，在这种教育下，药物和/或手术治疗后症状控制不理想的患者更能理解和注意，有更好的治疗依从性，从而避免更多的外部诱因，例如香烟烟雾和/或 CRS 的职业诱因。事实证明，至少在短期内，使用数字平台进行患者监督可以提高患者的依从性⁽¹⁴⁾。

电子卫生领域的最新举措旨在更好地对任何慢性疾病患者进行教育，以期改善依从性和治疗效果

研究表明，通过书面行动计划积极地让患者参与他们自

己的治疗并促进自我管理，可以改善哮喘患者对治疗的依从性和满意度⁽¹⁵⁾，减少急性加重次数⁽¹⁶⁾并改善症状控制和生活质量⁽¹⁷⁾。Nayan 等人⁽¹⁸⁾已经制定了一项 CRS 行动计划，该计划整合了触发器来提醒患者何时应升级治疗或就医。

9.1.4. 期望管理（另请参阅 9.3.3）

尽管医生比患者更加了解鼻窦疾病慢性病程的特点以及维持治疗的必要条件，但从一开始就必须向患者告知。治疗的目的是在尽可能少地干预的情况下实现对症状的充分控制；对于许多患者来说，这将涉及持续的鼻内局部治疗，及在某些情况下反复接受全身治疗或外科干预。部分患者甚至在完全按照循证医学证据制定的治疗方案下仍无法完全控制症状。以无持续用药下症状完全缓解为标准的治愈对大多数人是难以达到的，除了一些有明确可治愈病因局部的鼻窦疾病，如牙源性。

患者互援团体和线上资源非常重要，可以作为患者对诊室咨询中所获得信息的良好补充。与其他患者分享个人经验可以减少患者因当前治疗方法的局限而产生的负面情绪，这种互助也可帮助患者在复杂的医疗保健系统指导就诊。

患者通常会通过各种渠道获取疾病相关信息。将视频或书面建议分享在实用可靠的资源平台，如 EUFOREA 网站上，可以确保患者能获得正确的参考信息 (www.euforea.eu/patient-platform)。

9.2. EPOS 2020 对患者意味着什么？

以下部分由参与 EPOS2020 指南制定的患者撰写，以帮助解释该指南对患者的意义。

问：EPOS 是什么？

答：EPOS 是欧洲鼻窦炎诊治白皮书，涵盖急、慢性鼻窦炎的诊断、一、二线治疗。

问：什么是 EPOS2020 指南？

答：指南是对鼻窦炎和鼻息肉治疗和管理的最新进展的总结。

首个 EPOS 指南于 2005 年制定，随后于 2007 年，2012 年和 2020 年进行了更新。从本质上讲，指南是对鼻窦炎和鼻息肉的最新知识的总结。为了制定指南，该领域的学术和临床带头人与部分患者一起，回顾了该领域从 1960 年至今的所有可用信息，并总结了最重要的内容。

该指南代表了目前所有参与专家都认可推荐的做法。

问：为什么需要制定 EPOS？

答：确保与鼻窦炎和鼻息肉的治疗或管理有关的每个人都能及时获得最佳信息。

医学在不断发展。新的研究和改进方法的推陈出新，意味着需要不时地对这些发展进行总结，并确保当前的临床实践是最新思维的体现。

所有医学领域，从心脏疾病到儿童健康的都将经历这一过程，因此确保全世界的人都能获得最佳信息。

问：EPOS2020 指南的目标是什么？

答：主要是根据相关研究提供鼻窦炎的管理策略。

除此之外，EPOS2020 指南还希望实现许多目标。该指南旨在：

- 为医院及社区医务人员提供最优诊治策略的总结；
- 激励研究人员进一步研究急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎；
- 支持统一疾病定义和辅助检查标准；
- 希望减少不必要的（抗生素）治疗；
- 鼓励人们建立新的合作关系，以解答悬而未决的研究问题。

问：谁将使用 EPOS2020 指南？

答：从医生到政府机构的许多个人和团体。

EPOS2020 将为相关政府机构，国家和国际药品机构（例如美国的欧洲药品管理局（EMA）和美国食品和药物管理局（FDA））和科研协会提供指导，尤其是在术语使用，定义和临床试验分类方面。最重要的是，医生可以使用它来治疗鼻窦疾病的患者，以确保为所有患者提供基于循证医学的治疗。

问：它涵盖哪些条件？

答：不仅是鼻窦炎和鼻息肉，还包括其他上呼吸道疾病和相关疾病。

EPOS2020 指南适用于患有急性鼻窦炎（ARS）的儿童和成人（病毒性/普通感冒，病毒感染后，细菌性）；不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）和伴鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）。它也将阐述与鼻窦疾病相关的合并症，例如变应性鼻炎，哮喘，支气管扩张，慢性阻塞性肺疾病（COPD），严重的上呼吸道疾病和罕见疾病，包括原发性纤毛运动障碍（PCD），囊性纤维化，血管炎和免疫缺陷。EPOS2020 还将涉及具有相关症状的患者，例如面部疼痛/紧张感，睡眠障碍，嗅觉障碍和牙源性疾病，其中许多是诊断鼻窦炎的主要症状。

问：EPOS 的作者是谁？

答：国际专家组，是鼻窦炎和鼻息肉领域的带头人。

来自 20 多个国家/地区的约 80 位人员花费约 18 个月的时间，审阅所有最新进展后编写并发布了这些指南。

该小组由多位知名专家组成，包括：

- 耳鼻咽喉科医生
- 变态反应专科医生
- 药学家
- 微生物学家
- 全科医生
- 儿科医生
- 呼吸专科医生
- 神经科医生

也有患者参与指南，以确保指南给出的建议始终考虑患者需求。

EPOS2020 还得到了专业组织的支持，如欧洲鼻病学会（ERS）和欧洲变态反应与临床免疫学会（EAACI）。

问：这仅在欧洲使用吗？

答：不，EPOS2020 在世界范围内具有重要意义。

尽管 EPOS 的名称中有欧洲一词，并且在它的制定者中欧洲人占很大比重，但它会在欧洲以外使用。来自世界各地的人都为它的制定做出了贡献，它将在世界各地发挥作用。

问：医务人员是否必须遵循该指南？

答：EPOS2020 旨在作为指导并代表最佳临床实践，但这只能作为影响医生临床决策的一个因素。

世界各地的医疗保健系统都不尽相同，其中的医务人员的决策会受到诸多因素影响。EPOS2020 为医务人员提供最新进展以供医疗决策参考，但医务人员不需完全遵从它的建议。

问：患者可以从哪里获得更多有关过敏和气道疾病的信息？

答：更多给患者的参考信息，请访问：www.euforea.eu/patient-platform。

欧洲过敏和呼吸道疾病研究与教育论坛（EUFOREA）是致力于预防和减轻慢性呼吸道疾病（哮喘，鼻炎和鼻窦炎）负担的国际非营利组织。更多给患者的有关过敏和呼吸道疾病的信息，请访问其网站，网址为：www.euforea.eu/patient-platform。EPOS2020 论文和一篇患者观点总结可在 <https://epos2020.eu/> 上找到。

重点|自 EPOS2012 以来的更新:

- EPOS2020 首次涵盖了患者参与方面的各个方面
- 在 CRS 的患者参与领域, 相关研究相对较少
- 现在可以使用最新的移动医疗应用举措进行 CRS 患者教育, 但是电子医疗对 CRS 治疗结局的影响仍然需要进一步研究
- 患者参与对他们未来治疗的发展至关重要

9.3. 疾病预防

9.3.1. CRS 中的一级, 二级和三级疾病预防

疾病的预防可以从三个主要方面进行考虑:

一级预防旨在通过减少接触危险因素或诱因而减少疾病的发生。

二级预防旨在通过早期诊断和适当治疗, 以降低疾病患病率, 使患者恢复健康并防止疾病向慢性化发展。这旨在从疾病早期开始就降低其严重性和影响。

三级预防旨在减少持续的慢性疾病及其并发症的影响, 以尽可能维持生活质量和正常功能。

9.3.2. 一级预防

CRS 是一种异质性疾病, 其中炎症, 黏液纤毛功能障碍和微生物群落变化等因素的相互作用可导致疾病的发生⁽¹⁹⁾, 病因可能是多因素的, 针对特定因素预防的时机在各亚组之间可能会有所不同。

9.3.2.1. 职业与环境因素

接触毒素, 尤其是烟草烟雾, 臭氧和空气污染微粒 (例如柴油机废气颗粒), 可能会加剧气道炎症。目前尚不明确大多数毒素暴露是否影响 CRS 的发病。

在 2015 年一项对 CRS 危险因素的全国性回顾表明, 现有研究缺乏对 CRS 的明确定义, 毒素暴露水平依赖于患者的自我评估, 未能解决该领域现有文献研究结论不一致, 且质量较差的问题⁽²⁰⁾。鉴于质量较差, 该研究表示难以定论职业和环境暴露因素在 CRS 发病中所起的作用。在纳入的 41 篇文献中, 大多数未能对 CRS 明确定义。Kim 等人⁽²¹⁾ 和环境职业暴露进行了分类, 并对吸烟状况进行了调整, 发现与对照组相比, 鼻息肉患者的危险因素暴露更高。与烟草、职业暴露相比, 使用木炉取暖的人群患病风险更高。在随后的研究中, Gao 等发现职业和环境因素与 CRS⁽²²⁾ 显著相关, 更具体地讲, 暴露于毒气, 废气和烟雾均提高 CRS⁽²³⁾ 的患病风险。Hox 等发现职业性接触刺激物既是疾病发展的危险因素, 也是造成难治性的危险因素, 表现在需要修订手术的比率较高⁽²⁴⁾。一些研究针对特定职业, 发现谷物种植者⁽²⁵⁾ 和纺织工人⁽²⁶⁾ 有较高的 CRSwNP 患病率。在世贸中心发生 9/11 袭击后, 对现场急救人员进行定期随访, 前瞻性地研究了 CRS 的危险因素, 结果显示从事挖掘和营救工作的消防员患病率高于急救医护人员。根据流行病学对 CRS 的定义, 10 年后的随访研究发现, 那些较早到达现场, 接触刺激物水平较高, 或接触时间较长的人, 其 CRS 发生率最高, 接近 50%⁽²⁷⁾。

Wolf 发现科隆⁽²⁸⁾ CRS 患病与室外空气质量之间没有相关性, 类似的, 韩国⁽²⁹⁾ 以及荷兰⁽³⁰⁾ 的研究显示, 农村或城市地区 CRS 人群患病率也没有差异。相反, 美国的研究发现空气质量的改善与花粉症和鼻窦炎的患病率降低存在弱相关

性⁽³¹⁾。最近的研究表明这种相关性更强。Park 等人⁽³²⁾ 发现颗粒物含量和 CRS 发病率存在线性相关, 尽管该研究仅对患有已知 ENT 疾病的患者进行了抽样, 且未设置对照组。Mady 等人⁽³³⁾ 发现在 CRS 患者人群中, 空气污染物暴露水平与疾病严重程度之间存在相关, 但同样未设置对照组。

虽然无法明确其因果关系, 但越来越多的证据表明环境和职业因素与 CRS 相关值得临床关注。但目前尚没有证据提示安全的暴露水平或有效的预防措施。尽管明显超出了本指南的范畴, 但是全球必须共同致力于^(34, 35) 减少空气污染, 并密切监测气候变暖带来的影响。确保在个体水平上, 达到室内空气质量的国际标准。有直接的证据表明, 烟草烟雾会降低黏膜纤毛的清除能力, 这或许是慢性鼻窦炎暴露个体的致病和/或加重因素。高级别证据表明, 主动吸烟和被动吸烟均会提高 CRS 的患病风险。GA2LEN 对欧洲 50,000 多名患者的调查发现, 与非吸烟者⁽³⁶⁾ 相比, 吸烟者的 CRS 患病率更高 (风险比 1.7)。

2018 年的一项系统性回顾发现了 13 篇评估一手烟对 CRS 影响的研究, 其中 11 篇报告了吸烟者 CRS 的患病率增加。其中 3 篇研究发现 CRS 的发病与吸烟水平存在剂量依赖关系, 烟龄每增加一年, CRS 的患病率增加 1.5%⁽³⁷⁾。有直接的证据表明, 烟草烟雾会降低黏膜纤毛的清除能力, 这或许是慢性鼻窦炎暴露个体的致病和/或加重因素^(38, 39)。被动吸烟, 无论是在儿童还是成人, 都与 CRS⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ 密切相关。对烟草制品征收高额税收, 带有警告标签的平包装以及在每次医疗保健咨询中反复劝诫, 对于降低吸烟率至关重要。

9.3.2.2. 过敏

有研究提出, 变应性鼻炎患者的窦口鼻道复合物 (OMC) 黏膜水肿可能会减弱通气甚至阻塞鼻窦口, 从而导致鼻窦内黏液残留和感染, 但是过敏因素在 CRS 中的致病作用一直存在争议⁽⁴³⁻⁴⁶⁾。一方面, 尽管 CRS 患者的敏感性较高, 但 CRS 患者与健康对照组相比, 伴或不伴息肉⁽⁴³⁾ 的 CRS 患者之间相比, 两组比较的皮肤点刺试验阳性率在统计学上没有差异。最近的一项系统评价评估了 18 篇文章, 探讨了过敏与 CRSwNP 之间的关系, 其中 10 篇发现存在关联, 7 篇认为没有关联, 1 篇表明可能存在关联。在探究变态反应与 CRSsNP 关系的 9 篇文章中, 有 4 篇文章发现有关联, 而 5 篇文章认为没有关联⁽⁴⁷⁾。一项大型流行病学研究显示, CRS 确诊患者伴发变应性鼻炎的概率高于普通人群 (对于 CRSsNP, OR 为 2.4; 对于 CRSwNP 为 2.6⁽⁴⁸⁾)。近期的一项前瞻性大队列研究, 在受试者 9 个月和 6 岁时进行过敏测试⁽⁴⁹⁾。在发生 CRS 的患者中, 鉴定出三种表型, 分别是儿童短暂性鼻窦炎, 成人早期鼻窦炎和成人晚期鼻窦炎。成人早发性 CRS 组的吸入性过敏和哮喘的发生率显著高于其他组。儿童期鼻窦炎症状是最显著的危险因素—为筛查患有 CRS 症状的儿童提供了机会, 并有可能对该人群进行免疫治疗。儿童期约有三分之一的鼻窦炎儿童在成年后接受了进一步的研究或治疗。

目前尚无研究探讨变应性鼻炎的治疗疗效对已确诊 CRS 的结局影响, 或能否降低日后发生 CRS 的风险, 因此在将 AR 管理推荐为预防 CRS 的手段之前, 还需要对该领域进行深入研究。然而, AR 的早期发现和管理已被证明对下呼吸道疾病的发展有积极影响^(50, 51), 因此建议将其推荐给患者。尽管患者通常将 CRS 归因于食物过敏使 CRSwNP 的患病风险增加, 除非非甾体类药物加重的呼吸道疾病 (N-ERD), 但研究 CRS 与食物过敏关系的研究很有限。一项研究表明, 牛奶过敏可能是 CRS 的诱发因素⁽⁵²⁾, 但是总体而言, 证据级别较低^(47, 53), 并且没有证据支持排除饮食因素以预防 CRS。在 N-ERD 中, CRSwNP 通常在哮喘发作后出现, 但同样也

没有研究证实脱敏治疗在预防 CRSwNP 中的作用。

9.3.2.3. 哮喘

有强有力的证据表明，哮喘和 CRS，尤其是 CRSwNP 经常并存。多项研究表明，哮喘患者罹患 CRS^(44,54-56)的可能性更高，并且 GA2LEN 调查显示，在所有年龄段，男性和女性中，不论是否吸烟，哮喘都与 CRS⁽⁵⁵⁾相关。Greisinger Health 研究⁽⁴⁸⁾发现，与健康对照组相比，未发病前的 CRS 患者哮喘发病率更高 (CRSwNP 为 OR 2.8, CRSsNP 为 1.7)。类似的报道显示，CRS 患者在确诊前，支气管炎，肺炎和支气管扩张等疾病发病率亦较对照组更高。同样，尽管尚未确定 CRS 与哮喘的因果关系，但普遍认为呼吸道的急性感染发作可改变呼吸道的易感性，进而发展为 CRS。

9.3.2.4. 遗传危险因素

相当一部分遗传性疾病，包括囊性纤维化和原发性睫状运动障碍在内的许多遗传性疾病与 CRS 的高发有关，但这些仅占 CRS 病例的很小一部分。目前有不少综述对已知的 70 多个与 CRS 相关的基因进行总结^(57,58)。这些与 CRS 相关的基因可以大致分为以下几类：与离子通道相关的基因（例如 CFTR）；免疫相关基因（HLA, CD, IL）；参与组织重塑和花生四烯酸代谢的基因⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾；和与 CF 相关的基因。在此之前，一直没有重复实验可以证实这些基因与 CRS 的关系（除 CFTR 外），也没有研究证明它们之间具有生物学相关性⁽⁵⁹⁾。Henmyr 等发现在以前与 CRS⁽⁶⁰⁾相关的 53 个基因中，其中只有几个与 CRS 存在显著相关。其中一个潜在的靶基因 CDHR3 属于钙黏蛋白家族，主要在呼吸道上皮中表达，该基因具有多态性，决定了对鼻病毒和成人 CRS 的易感性，提示鼻病毒可能具有诱发 CRS 的作用⁽⁶¹⁾。最近有研究聚焦于苦味受体 T2R38，其多态性与 CRS 风险增加相关，另外还显示出与 CRS 预后有关，与正常人群的预期水平相比，接受手术的 CRS 患者⁽⁶²⁻⁶⁵⁾中“味觉超敏感”的出现率更低。当然，遗传危险因素可能难以改变，但是减少“高风险”人群的环境暴露，筛查高风险人群以及鉴定具有预后价值的基因将具有重要意义。

苦味受体 T2R38 基因多态性与 CRS 的高患病风险相关，另外还显示出与 CRS 预后有关，接受手术的 CRS 患者⁽⁶²⁻⁶⁵⁾的“超级品尝者”出现率更低。

9.3.2.5. 微生物暴露

对于 CRS 的自然病程，ARS 与 CRS 发病之间关系的研究很少。根据 ARS 和 CRS 的定义，所有的 CRS 均以 ARS 发病为起始。但是，究竟是什么导致疾病持续存在，或者 CRS 是否从发病开始就存在完全不同的病理生理学改变，仍然鲜为人知。Tan 等人发现，发生 CRS 的患者和未患 CRS 的患者相比，病前 ARS (CRSwNP 的 OR 2.2 或 CRSsNP 的 OR 3.2) 和急性上呼吸道感染 (URTIs) (CRSwNP 的 OR 1.3 或 CRSsNP 的 1.6) 的患病更为普遍。但是，这些数据仅仅是从电子病历中提取的，可能只是反映了上述诊断的困难而已。一项研究通过反复检验 ARS 患者的呼吸道分泌物进行随访。那些表现出慢性症状的患者，其呼吸道菌群从普通的 ARS 相关细菌（链球菌肺炎，莫拉氏菌等），过渡到混合感染，其中也包括厌氧菌⁽⁶⁶⁾。但是，没有证据表明积极治疗 ARS 或 URTI 可以降低随后发生 CRS 的风险。实际上，增加使用抗生素可能会对呼吸系统微生物组产生深而有害的影响⁽⁶⁷⁾。

在一项针对 CRS（根据 EPO2012 标准定义）儿童的开

放标签研究中，予实验组儿童 3 个月预防性使用细菌溶解产物。与未治疗组相比，治疗组儿童在随后的 1 年里，抗生素的使用、鼻塞和流涕症状明显减少。但是，由于研究未设盲，还需要进一步研究。

越来越多的研究认为定植微生物平衡在 CRS 发病中发挥重要作用⁽⁶⁹⁾，与对照组⁽⁷⁰⁾相比，CRS 患者和接受抗菌治疗后的 CRS 患者⁽⁷¹⁾的定植微生物多样性均有所下降。目前证据表明，人的微生物组早在儿童时期就已建立⁽⁶⁷⁾，在以后的生活中亦鲜有发生改变。

与许多慢性病不同，几乎没有数据表明社会经济地位较差的人罹患 CRS 的风险增加，这可能与微生物接触和较高的烟草暴露有关。一项针对儿童的 CRS 研究表明，与对照组相比，患有儿童 CRS 的人群更可能是白人，并且拥有私人医疗保险⁽⁷²⁾，但这可能仅反映了获得医疗保健的不平等。

9.3.2.6. 胃食管反流性疾病 (GORD)

胃食管反流性疾病与上、下呼吸道疾病之间的关系过去一直有争论⁽⁷³⁾。但是，Wong 等曾描述食管和鼻窦之间可能存在迷走神经反射⁽⁷⁴⁾。尽管 GORD 和 CRS 之间的因果关系尚未确定，但 GORD 的确是 CRS 的危险因素⁽⁷⁵⁾。很少有研究专门评估反流治疗是否会影响到 CRS 的发展或症状的严重程度，并且目前没有足够的证据来考虑针对成人难治性 CRS 的抗返流疗法⁽⁷⁶⁾。最近，通过电子健康登记系统和系统评价进行研究的流行病学研究表明 GORD 和 CRS 通常并存。

9.3.3. 二级预防

CRS 的二级预防包括在早期发现疾病，进行干预以实现疾病和症状的控制以及预防将来的病情加重。当一级预防失败时，即需要进行二级预防。早期诊断和选择最佳治疗方案是二级预防的核心。最近的数据表明，仍然有很大一部分的 CRS 患者没有得到治疗。如上所述，根据人口研究估计，在欧洲和美国，CRS 患者大约占总人口中的 5-15%，而获得医生诊断的 CRS 患病率仅为 2-4%^(77,78)。目前尚不清楚该数据的差异源于患者无法获得诊治，或无法有效地自我管理 CRS 症状。

9.3.3.1. 尽早建立诊断

以最新的 EPOS⁽⁷⁸⁾为例，指南为临床医生提供循证医学证据，从而可以根据 CRS 患者的症状持续时间和严重程度作出诊断和治疗。然而，仅基于症状的疾病定义可能会导致 CRS 的诊断率过高⁽⁷⁹⁾，因此需要内镜检查或放射影像学检查结果进行辅助诊断。诊断标准可能会随着生物标志物的发现而进一步优化。芬兰的过敏研究项目⁽⁸⁰⁾表明了筛查炎症性气道疾病的有效性。但是，由于当前医疗保健方面的财务限制，此类方案不太可能普及。然而，对具有继发性 CRS 高风险的患者，例如全身血管炎或嗜酸性气道疾病和 N-ERD 的患者，基于症状的筛查可能是有效的。

9.3.3.2. 选择最佳治疗方法 (另见第 6 章)

目前，CRS 大致分为 2 个亚型即伴或不伴鼻息肉两类。但是，临床表型不能完全反映 CRS⁽⁸⁰⁾的潜在细胞和分子病理生理机制。对 CRS 的进一步分类或者“内型”的分型可以更好地预测疾病的发展过程、手术后的复发风险、合并哮喘的风险、对不同治疗方案的反应，包括鼻内局部使用糖皮质激素，外科手术、和生物制剂。在这方面，可通过检测患者的生物标记物，在给予患者糖皮质激素或手术治疗前筛选出难

治性的 CRS 患者，并给予新的生物治疗。传统上，指南试图使所有患者走同一条路，但实际上，多个相互联通的治疗方案可能更有利于精准治疗。

9.3.3.3. 优化手术的效果（参见第 6.2 章）

可以根据两个主要领域优化手术。

9.3.3.3.1. 手术时机

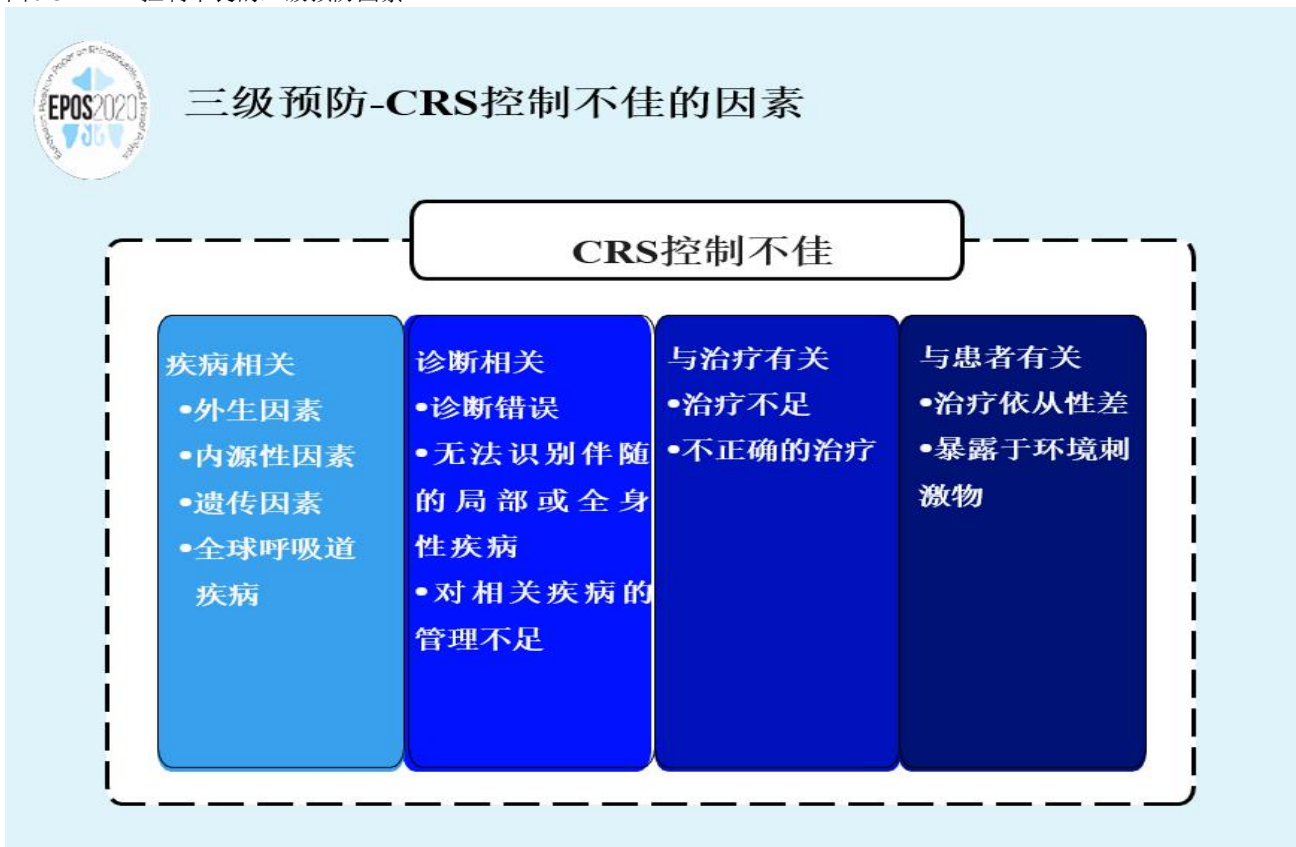
一旦患者诊断为 CRS，经过 12 周的最佳药物治疗后症状无改善者，EPOS 提倡手术治疗⁽⁷⁸⁾。

目前的证据未能显示初次就诊时手术治疗 CRS 的结果优于

药物治疗，支持了药物初级治疗的作用^(81, 82)。然而，在药物治疗失败后，选择继续接受药物治疗的患者的结局要比选择手术的患者差⁽⁸³⁾。此外，对于药物治疗失败后仍持续延迟进行手术的 CRS 患者，其术后可能需要更多持续性的治疗^(84, 85)。经过药物治疗后的外科手术干预也可能会产生更好的症状结局，这种情况可以持续长达五年⁽⁸⁴⁾。

目前对于 CRS 仍缺乏合适、明确定义的 ESS 手术适应症，手术指征的不明确可能导致手术率产生较大的地理差异。Rudmik 等人的最新研究明确指出，只有在药物治疗失败、症状仍然明显（SNOT-22 \geq 20），且 CT 扫描至少有一些异常的患者⁽⁸⁶⁾才适合 ESS 手术治疗。术前、术后的患者评分（如 SNOT-22）可用于预测手术获益并早期识别手术失败^(84, 87)。优化选择适合手术的患者可提高疗效并降低风险。

图 9.3.1 CRS 控制不良的三级预防因素



9.3.3.3.2. 手术范围

用来指导外科医生是否应采取保守、积极或定制的鼻窦手术方法的比较性证据很少⁽⁸⁸⁾。英国对鼻窦手术的审计数据显示，就症状方面而言额外的鼻窦手术没有比单纯的息肉切除术带来更多益处，只在再次手术次数方面有很小的获益⁽⁸⁹⁾。但是，在大多数情况下，额外进行的鼻窦手术非常保守，只有不到 2% 的患者接受了完全的额筛窦开放术和蝶窦开放术。鼻内激素的有效性在手术后有所提高，这表明局部治疗的改善是手术获益的一个重要方面⁽⁹⁰⁾。此外，嗜酸性 CRS 已被证明与窦口鼻道阻塞无关⁽⁹¹⁾，因此，单纯解决 OMC 的措施不太可能有效。还有一些证据支持扩大手术入路，特别是在嗜酸性疾病或 CRSwNP^(92, 93)中。

9.3.3.4. 最小化治疗风险

一般而言，任何治疗都应该是利大于弊的。在考虑药物

治疗和外科手术干预时，我们必须考虑对患者造成伤害的风险。短期口服皮质类固醇激素被广泛使用，可能导致失眠，

情绪和胃肠道疾病⁽⁹⁴⁾。

关于剂量阈值的资料很少，这可能使患者面临严重的并发症，如缺血性坏死和骨质疏松症，应谨慎使用重复疗程⁽⁹⁵⁾。相比之下，局部皮质类固醇激素是安全的，副作用很小。最近的 Cochrane 综述发现，局部皮质类固醇激素与安慰剂⁽⁹⁶⁾之间的报道副作用无差异，除了所报道的鼻出血增加外，对眼压，青光眼，晶状体混浊或白内障形成似乎没有临床相关影响⁽⁹⁷⁾。

长期服用抗炎抗生素需要平衡潜在的胃肠道疾病以及横纹肌溶解的严重不良反应和 QT 时间延长⁽⁹⁸⁾，对细菌耐药性的影响以及对鼻窦微生物组的后果尚不明确的问题。在接受大环内酯类抗生素的 CRS 患者中进行的一项研究发现，心肌梗塞的风险会短期增加，强调了在使用前评估心脏危险因素的重要性⁽⁹⁹⁾。

与药物治疗相比，有更多的数据报告了手术并发症的发

生率。国家鼻窦审计报告的不良事件率为 6.6%，其中大部分与轻微出血有关。英国的重大并发症发生率（0.4%）比得上美国的一项接受 ESS 的 4691 例患者的十年荟萃分析报告的发生率 1.1%⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾。关于图像指导的使用是否可以减轻并发症风险^(103,104)，证据相互矛盾。

9.3.4. 三级预防

三级预防旨在最大程度地减少持续性疾病或损伤的持续影响。这是通过帮助人们管理长期的、往往是复杂的健康问题和损伤(如慢性鼻窦炎)来实现的，以尽可能提高他们的作用能力，生活质量及延长预期寿命。持续的上呼吸道疾病控制不佳可能是由于疾病相关因素，治疗不足，依从性差或诊断途径无法识别继发性 CRS，或者一开始就误诊了 CRS⁽¹⁰⁵⁾（图 9.3.1）。最近的一项研究发现，至少 40% 的 CRS 患者在内镜鼻窦手术 3-5 年内被认为疾病未控⁽¹⁰⁶⁾。

对于疾病控制不佳的患者，应仔细审查正在进行治疗，技术和药物治疗的依从性。数字医疗和患者应用程序的增长可能会鼓励自我管理并提高依从性。持续吸烟对 CRS 治疗的生活质量影响的证据是相互矛盾的^(107,108)，但是吸烟者进行多次手术的比率较高⁽¹⁰⁹⁾，因此应鼓励戒烟。对顽固性 CRS 的个体进行管理是基于这样的理解，即这是一种慢性病，不能也不应该预期在急性细菌感染（例如扁桃体炎）中实现的“治愈”。护理人员和相关卫生人员共同承担着教育患者了解疾病的慢性，持续性特征并相应地调整其期望值。

数字医疗保健和患者应用程序的发展可能会鼓励自我管理并提高依从性。

尤其是当面部疼痛是持续的主要症状时，应该重新确认诊断。应考虑全身性疾病，并在有适应症时予以排除。鼻腔鼻窦疾病可表现为多血管炎肉芽肿病(Wegener's)或多血管炎嗜酸性肉芽肿病(Churg-Strauss)，并且疾病的全身特点在早期可能并不明显（第 9.7 节）。应考虑潜在的免疫缺陷，特别是在伴有下呼吸道，耳朵或皮肤感染的病史情况下（9.2 节）。但多达 10% 的难治性 CRS 患者被发现患有常见变异型免疫缺陷病(CVID)，20% 患者的 IgG、IgA 或 IgM 降低，而 11-67% 的患者对肺炎球菌疫苗的功能反应不足⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾。虽然所有的研究都是在高等院校进行的，因此很可能存在明显的选择偏差。

尽管通常不被诊断^(113,114)，CRS 患者焦虑和抑郁程度较高。目前尚不清楚这是否是因果关系；然而，共存的抑郁症似乎导致较高的症状报告率并加剧症状的严重性，尤其是在 CRSsNP 中⁽¹¹⁵⁾。并存抑郁症的患者在治疗 CRS 前后均显示与疾病特定的健康相关的生活质量较差⁽¹¹⁶⁾。尽管已证明对 CRS 的治疗可降低抑郁评分，但尚无证据表明抑郁治疗是否可以改善 CRS 相关的 QOL。

Nayan 等人⁽¹¹⁷⁾对可能具有减轻顽固性 CRS 炎症潜力的饮食改良进行了系统性回顾。他们没有发现 N-ERD 人群研究之外的任何研究(在第 6.1.12.4 章中综述)。急性 URTI 中，益生菌在减少经历急性 URTI 发作，急性 URTI 发作的平均持续时间，抗生素使用和与感冒相关的学校缺席的人数上优于安慰剂。这表明益生菌在预防急性 URTIs 方面可能比安慰剂更有益。但是，证据的质量很低（请参见第 4.4.2.11 章）。从其他慢性炎症性疾病推断，使用益生菌和促进健康肠道菌群的饮食具有潜在益处，但它们在 CRS 中的作用尚未确定。

重点|自 EPOS2012 以来的更新:

- 预防可分为一级、二级和三级
- 职业和环境因素在一级预防中越来越重要，仔细监控全球变暖的影响

- 应考虑合并症，例如过敏，哮喘和 GORD
- 遗传和微生物因素可能会变得更加重要
- 早期诊断和最选择佳治疗方法是二级预防的核心
- 优化药物治疗并考虑手术时间和范围可改善治疗结局
- 在三级预防中，应仔细审查正在进行治疗、技术和对药物的依从性
- 数字医疗保健和患者应用程序的发展可能会鼓励自我管理并提高依从性

9.3.5. 预防哮喘

已有大量文献报道了关于哮喘的一级预防包括避免过敏原，饮食控制和免疫疗法方面。因此，在此回顾这些文献研究已超出了本次指南的内容范围。

有少量使用大数据集的研究表明，内镜鼻窦手术治疗 CRS 可以降低每年新发哮喘的诊断率^(84,118)。在入组时无哮喘的队列中，变应性鼻炎(AR)患者的术前哮喘发生率为 4.5%，而无 AR 的患者为 4.2%，但 ESS 后降至 0.4%。那些较晚接受手术的患者比较早接受手术的患者有更高的哮喘发生率。在诊断 CRS 后 2 年内进行手术的患者哮喘患病率为 9%，而在诊断 CRS 后 4-5 年内进行手术的患者则为 22%。存在混淆的风险，需要进一步研究以确定这是否是鼻窦手术的真正后果，并评估成功的药物治疗是否具有相同的效果。

重点|自 EPOS2012 以来的更新:

- 与那些在较早时间点接受手术的患者相比，那些较晚接受手术的患者患哮喘的几率更高。

9.3.6. 预防复发

应鼓励患者在手术后继续使用鼻内糖皮质激素，因为已证明持续使用可改善所有 CRS 患者的术后内镜评分⁽¹¹⁹⁾，并降低 CRSwNP 患者的复发风险⁽¹²⁰⁾。在一项研究中，尽管定期的电话联系⁽¹²¹⁾的策略来改善（如利用数字技术），但在术后 12 个月对手术后处方药物的依从性下降至仅 42%。这种策略在未来可能很重要。由于黏膜嗜酸性粒细胞增多与息肉复发的风险高度相关，比 CRSwNP 的基本表型更为相关，将来这可能为长期使用 INCS 提供更好的指标⁽¹²²⁾。与无复发的患者相比，术后出现单一息肉加重，但随后得到良好控制的患者对术后药物的依从性显著降低⁽¹⁰⁾，这表明对患者进行持续治疗的必要性教育很重要，可以避免部分患者复发。相反，发现那些持续复发的患者嗜酸性粒细胞水平明显升高，尽管对术后治疗依从性良好，但仍复发，这表明该组可能需要采取不同的策略来控制疾病。

手术后继续使用鼻内皮质类固醇可改善所有 CRS 患者的术后内镜评分，并降低 CRSwNP 患者的复发风险。

盐水冲洗可改善术后症状^(123,124)，并可减少鼻腔清创术的需要。术后清创术的价值仍有争议；尽管系统性回顾显示出对早期症状评分和内镜下表现有益⁽¹²⁵⁾，但对长期预后没有显著影响，并且目前的试验还没有与单独进行大量盐水冲洗相比。文献不支持在 ESS 后所有患者常规使用抗生素，必须考虑增加细菌耐药性，但在一些选择性病例可以使用⁽¹²⁵⁾。

越来越多的药物洗脱支架和局部敷料可以促进黏膜纤毛功能的早期愈合和恢复。最近的一项系统性回顾研究了类固醇洗脱生物可吸收鼻内装置，并证明在 ESS 后⁽¹²⁶⁾客观和主观预后得到改善。尽管尚未评估其在预防复发中的作用，但预防粘连和狭窄可能会降低再次手术的风险，因此值得进一步研究。目前，尽管可以通过减少术后清创术来提高成本效益，但是费用可能会限制其广泛使用。

少数研究发现，持续的职业性接触刺激物可能会增加复发风

险^(24, 127)。在可能的情况下，应解决任何认为与每位患者的 CRS 病因有关的因素，以降低复发风险。

9.3.7. 预防患者 CRS 治疗后不满

与大量评估治疗后 HRQOL 变化的研究相反，很少有研究评估患者对治疗结果的满意度，并且仅在手术干预后进行。

一项 2003 年的研究发现，鼻窦手术后的总体满意度很高，其中 72% 的患者非常满意。较低的教育水平和较高的疾病严重程度与较低的满意度相关⁽¹²⁸⁾。

英国对鼻窦手术的前瞻性审核要求患者对手术后总体症状的变化进行评分，并发现这与他们的 SNOT-22 评分的变化密切相关⁽¹⁰⁰⁾。77% 的患者对手术结果总体评价为良好或优异。84% 的患者报告关于手术方面提供的信息为良好或优异，而只有 58% 的患者对术后治疗的信息评为良好或优异。Mattos 等人⁽¹²⁹⁾着手评估患者症状改善与满足术前期望与术后满意度之间的关联。要求患者确定术后特定症状的改善是否很重要；92% 的人回答鼻塞的改善，77% 的需要擤鼻涕和 72% 的嗅觉非常重要。82% 的患者术后总体满意；在多变量 logistic 回归分析中，这与患者最重要的症状改善有关，并与术前预期相符。取得比 MCID 更大的改善并不是满意度的预测指标。未达到 MCID 的患者中有 86% 仍然对手术结果感到满意，而 87% 的患者会向他人推荐鼻窦手术。在一项类似的研究中，Phillips 等人⁽¹³⁰⁾研究了尽管未达到大于 MCID 的 SNOT22 得分变化，但报告了其 CRS 症状总体改善的患者，他们发现鼻腔部分的显著改善导致患者报告总体改善，但没有其他部分与总体改善相关。

尽管数据有限，看起来在治疗前预先咨询，以确保病人对治疗结果有切合实际的期望，无论是总体改善还是实现对患者最重要的症状的改善，对病人来说都是最重要的，针对鼻部症状优化治疗效果，以避免病人不满意。可能需要根据患者的教育水平来提供有关治疗的可能风险和获益以及持续治疗需求的信息。

9.4. 预测

9.4.1. 疾病自然过程的预测

尚无研究评估未经治疗的 CRS 的自然史。疾病的流行率在 45-54 岁之间达到峰值，然后下降，这表明随着年龄的增长疾病会逐渐缓解⁽⁵⁴⁾。

De Corso 等⁽¹³¹⁾在内镜下对 CRSsNP 患者进行了随访，并评估了其发展为鼻息肉的风险。与嗜中性粒细胞炎症和血管运动性鼻炎患者相比，鼻部细胞学检查证实的嗜酸性粒细胞炎症患者明显更容易发生息肉。

重点|自 EPOS2012 以来的更新

- 迫切需要进行研究以解决 CRS 的自然过程

9.4.2 预测“成功”或症状改善

很少有研究预测药物治疗的成功—对个别治疗方案的反应率已在第六章进行讨论。荟萃分析⁽¹³²⁾评估了预测小剂量大环内酯类药物成功的因素。患有 CRSsNP 的患者在症状评分、病程延长方面都有较大改善(24 周比 8 周和 12 周)和半剂量(比极低剂量)也更有效。未评估 IgE，但一项随机试验发现，IgE 正常的患者在症状评分方面比 IgE 升高的患者⁽¹³³⁾获益更大。术后使用小剂量大环内酯类时发现反应者的组织和血清嗜酸性粒细胞水平较低⁽¹³⁴⁾。Ebbens 等人⁽¹³⁵⁾研究表明

与黏膜嗜酸性粒细胞水平较低的患者相比，黏膜嗜酸性粒细胞水平较高的 CRS 患者在术后给予鼻用糖皮质激素治疗时，较不容易出现术后复发性鼻窦疾病。

在预测鼻窦手术后的结局时，通过 PROMs 评估症状评分的改善，大量研究都表明术前评分是最佳的结局预测指标^(136,137)。术前 SNOT-22 评分低于 20 分的患者，其平均改善率低于 MCID，SNOT-22 评分大于 30 分的患者，其改善率高于 MCID 的几率为 70-75%。患者的平均 SNOT-22 评分降低了 45-50%^(138,139)。在预测鼻窦手术后的结局时，大量研究都表明术前评分是最佳的结局预测指标。

Smith 等人⁽¹⁴⁰⁾对 119 名 CRS 成人进行了前瞻性评估，以确定可以预测内镜检查和生活质量改善的其他术前因素。吸烟者，抑郁症和 N-ERD 患者在这两个方面的获益最少，但报告了这两个方面的改善。在另一项研究中，他还证明了接受首次手术的患者比再次修订手术的患者⁽¹⁴¹⁾更有可能显著改善 HRQOL。更高的收入和更好的社会经济地位与更高的生活质量相关^(142, 143)，目前尚不清楚这是否反映了获得治疗机会的不同。

关于嗅觉结果，Bogdanov 等人⁽¹⁴⁴⁾证明，对于嗅觉丧失的患者，嗅觉功能对口服皮质类固醇（OCS）的反应预示了手术结局。OCS 治疗后改善和手术后改善显著相关，对 OCS 无反应的患者对手术亦无改善。如果嗅觉减退是患者寻求干预的主要动力，这将是一个对避免术后患者不满有用的测试。

重点|自 EPOS2012 以来的更新

- 在预测鼻窦手术后的结局时，许多研究表明，术前症状评分（例如 SNOT22）是预测结局的最佳指标。
- 首次手术比再次修正手术效果更好。
- 当嗅觉丧失是主要症状时，对口服皮质类固醇（OCS）的嗅觉功能反应可预测手术结局。

9.4.3. 复发的预测

关于 CRS 适当的药物治疗后评估成功率或复发率的研究很少。Young 等人前瞻性纳入了 80 例局部类固醇喷雾剂和盐水灌洗⁽¹⁴⁵⁾以及全身类固醇和抗生素治疗的患者。53% 药物治疗失败并接受了手术。相对年轻、男性、欧洲种族、患有哮喘、内镜以及 CT 检查的阳性结果是预测是否需要手术的因素。息肉的存在不能作为药物治疗失败的预测因素。

许多长期研究报告了再次修订手术的发生率。Hopkins 等报道了一项多机构队列研究的长期结果，其中 1459 名患者完成了 5 年的随访。19.1% 的患者接受了再次修订手术（CRSwNP 为 21%，CRSsNP 为 16%）。发现接受额外鼻窦手术的患者再次手术率低于接受单纯息肉切除术的 CRSwNP 患者。SNOT-22 评分的改善维持了 5 年⁽¹⁴⁶⁾。

Smith 等人⁽¹⁴⁷⁾对选择进行内镜鼻窦手术的 59 名成年患者进行了 10 年的随访，17% 的患者（CRSwNP 的 25%，CRSsNP 的 7%）接受了再次手术。接受再次手术的患者在首次术后访视时内镜检查评分明显较差，并且到 18 个月时更容易出现息肉的复发。通过使用电子医疗记录，Smith 等人⁽¹⁴⁸⁾确定了近 30000 名患者并进行了平均 9.7 年的随访。据报道，长期修订率为 15.9%（CRSwNP 的 29.9%，CRSsNP 的 7%），CRSwNP 患者也更可能需要多次修订程序。在探讨与再次手术风险增加相关的因素时，女性、首次手术时的年龄较大、哮喘病史、过敏和鼻息肉与再次手术风险增加相关，其中息肉的存在影响最大。Stein 等人⁽¹⁴⁸⁾研究了 61,000 名接受 ESS 的患者的大型电子数据集，其中 6.7% 接受了再次手术。鼻息肉的存在和女性性别再次被证明是修订手术的预测因素。再次手术率是对复发性疾病的不精确估计，因为它们受患者和外科医生进行修订手术意愿的影响，因此可能低估

了疾病的复发率。

DeConde⁽¹⁴⁹⁾研究了 CRSwNP 的内镜复发情况，发现 38% 的患者术后 12 个月复发息肉，而 82% 的患者出现粘膜水肿。并不是所有的这些都要进行再次手术，但它将有助于预测谁会发展出复发性疾病，以便进行针对性地治疗。许多研究已经研究了生物标志物在预测疾病复发中的作用。一项系统性回顾⁽¹⁵⁰⁾确定了 11 篇评价组织嗜酸性粒细胞增多的文章；每个高倍视野中 > 55 个嗜酸性粒细胞在预测复发性疾病中既具有高灵敏度 (0.87) 又具有特异性 (0.97)。避免组织活检的进一步尝试表明，血液嗜酸性粒细胞水平可用于鉴定嗜酸性 CRS 的患者，但敏感性较低。Ho 等人⁽¹⁵¹⁾发现血液嗜酸性粒细胞水平 > 0.24 x 10⁹/L (敏感性 71%，特异性 78%) 或嗜酸性粒细胞比率 > 4.27% 的总白细胞计数 (敏感性 64%，特异性 89%) 可用于预测 eCRS。在多变量分析中，嗜酸性 CRS 是控制其他变量后唯一显著的复发预测指标，并且还表明无病间隔明显缩短⁽¹⁵²⁾。血液和组织嗜酸性粒细胞增多都是疾病控制不佳的预测因素，同时也是更广泛的放射性疾病的预测因子 (LMS ≥ 15)⁽¹⁵²⁾。大量研究评估了预测复发性疾病的许多其他生物标志物。接受再次手术的 CRSwNP 患者的息肉组织中 IgE, ECP 和 IL-5 的水平明显更高，而非复发患者的细胞因子混合型则具有较高的 IFN-γ

图 9.5.1 治疗的历史进展

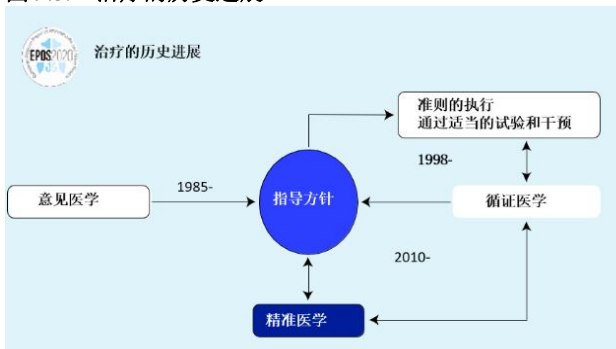
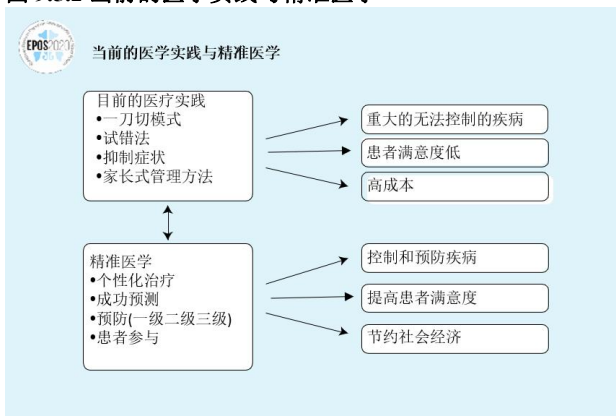


图 9.5.2 当前的医学实践与精准医学



9.5. 精准医学

2015 年，奥巴马总统发起了精准医学计划：“每次，在正确的时间为正确的人提供正确的治疗”。考虑到每个人在环境，生活方式和基因方面的个体差异，精准医学 (PM) 是针对个体患者需求的新兴疾病治疗和预防方法^(156, 157)。PM 代表了一种新颖的医学方法，具有四个主要特征：基于疾病的分子，免疫学和功能内分型的个性化治疗，患者参与治疗措施的决策过程，并考虑到治疗的预测和预防方面。气道疾

⁽¹⁵⁴⁾水平。

在另一项研究中，黏液中的 CST2, PAPP-A 和骨膜素水平在手术后显著降低，但在需要进行修订手术的患者术中升高⁽¹⁵⁵⁾。许多这些研究的局限性在于选择了少量标记，并且未能在回归模型中包括诸如血液或组织嗜酸性粒细胞增多之类的常用标记，从而无法比较预测值。这项研究还发现，所有标记物水平的升高与每个时间点 SNOT-22 得分的恶化显著相关。确实，SNOT-22 得分的下降超过 MCID 也已被证明是需要再次手术的良好预测指标。

虽然预测失败的理想生物标志物仍然难以捉摸，但血液和组织中嗜酸性粒细胞的水平可以用很少的额外费用进行测量，并且可以用于帮助预测复发的风险和需要有针对性的术后治疗。如果资源不能支持直接随访，使用 SNOT-22 对症状评分进行连续测量可能允许对这些患者进行远程监测。

重点|自 EPOS2012 以来的更新

- 复发性疾病的预测涉及许多因素，包括年龄，性别，种族，合并症和疾病持续时间。
- 血液和组织中的嗜酸性粒细胞水平可以用很少的额外费用进行测量，并且可以用于帮助预测复发的风险和有针对性的术后治疗需求。

病的主要科学和经济挑战可能通过精准医疗的可能前景来解决，精准医疗的基础是了解如何使用它的试验和证据⁽¹⁵⁷⁾。它是从循证医学发展而来的，即“认真、明确和明智地使用当前最好的证据来决定对个体患者的治疗”，这仍然是我们临床实践的基础^(158, 159) (图 9.5.1 和 9.5.2)。根据疾病的发病机制，PM 通常将诊断和治疗结合起来以选择最佳治疗方法^(160, 161)。利用蛋白质组学、代谢组学、基因组学、多种细胞分析、生物库、注册表甚至移动健康技术⁽¹⁶²⁾等新方法对患者进行精准内分型，可以设计具有预测、预防、个性化和参与性的治疗策略⁽¹⁶³⁾。

PM 已经经历了从个性化医学到精准医学的演变，现在是 4P 医学。这四个 P 构成了精准医学的基础 (图 9.5.3)。

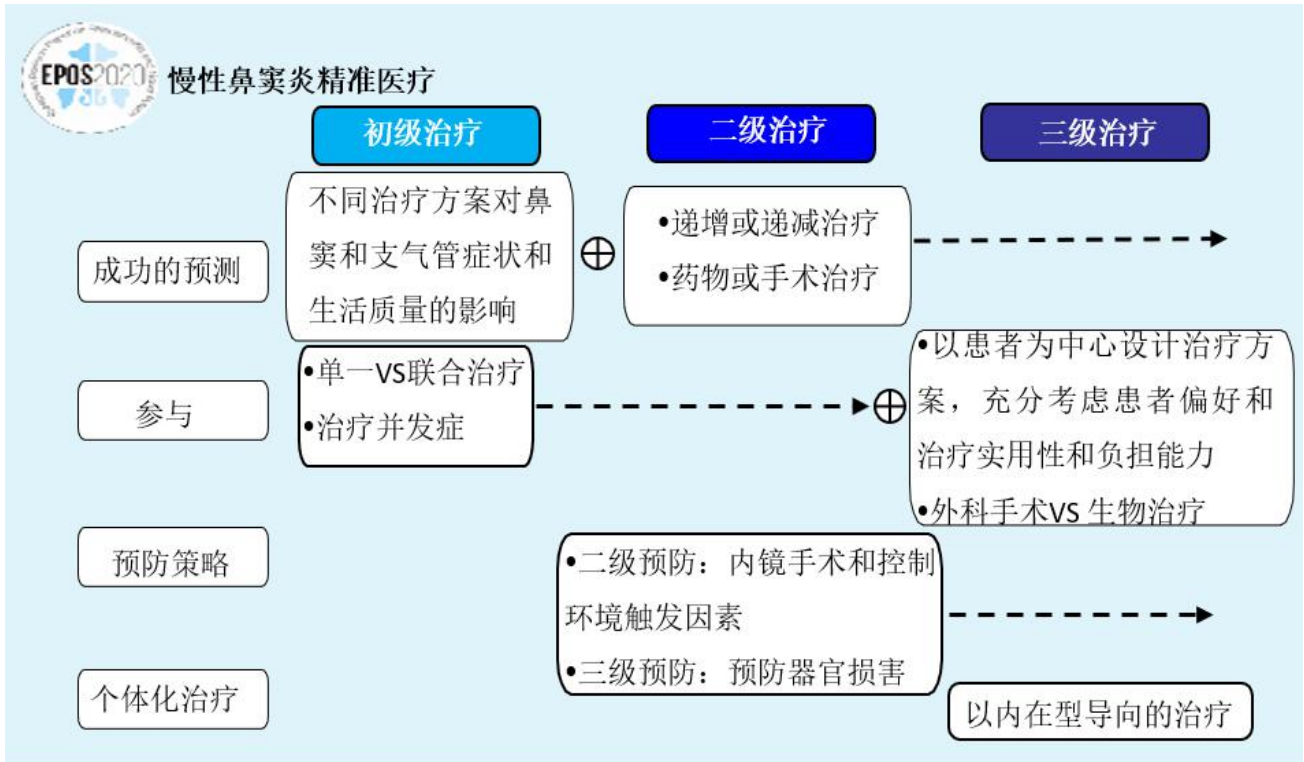
- 个体化治疗是一种建议定制医疗保健的医疗实践，医疗决策、实践和/或产品都是为个体患者量身定做的。
- 对疾病自然进展和治疗成功的预测使医生和患者可以决定最佳的治疗策略。
- 疾病预防应分为一级预防、二级预防和三级预防。应采取预防措施，防止疾病发生(一级)，防止疾病症状加重(二级)，防止造成损害或残疾(三级)。
- 患者参与治疗计划对于实现良好的依从性和获得最佳治疗效果至关重要。

PM 在其他医学领域并不新鲜，但最近已被应用于其他呼吸系统疾病，如过敏和哮喘，以及现在的慢性鼻窦炎^(164, 165)。一直以来由一些组织推动，如 EUFOREA、欧洲过敏和呼吸道疾病研究与教育论坛 (www.euforea.eu)。

因此，PM 的原则可以在现有的成人慢性鼻窦炎(CRS)⁽¹⁶⁵⁾ 的治疗算法中实施。在诊断时，可以对初始治疗的成功以及病人参与治疗计划的决定进行预测。理想的二级预防方法是，除了预测治疗成功以及患者参与长期治疗策略之外，还应包括预防疾病进展的策略。在三级预防中，考虑到分子诊断和生物治疗的经济和实施的高成本，CRS 内型驱动的治疗作为个性化方法的一部分，应该被定位。

精准医疗允许在护理点提供实时的临床决策支持，实施基于质量标准的统一护理，更精确、更有效地治疗和监测患者，以更好地满足他们的个人需求⁽¹⁶⁷⁾。它汇集了来自许多相关专业的临床医生，科学家，尤其是所有患者，共同努力提供最高效、最有效的管理。

图 9.5.3.慢性鼻窦炎精准医疗



9.6. 执行情况

实施高质量的指南和白皮书对于改善临床实践和公共卫生至关重要。众所周知，临床指南经常被忽视，这也许并不令人惊讶，因为在每一个可以想到的主题⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾上都发表了这么多的指南。临床实践指南可定义为“系统地制定声明，以帮助从业者就特定临床情况下的适当医疗保健作出决定”⁽¹⁷¹⁾，从而缩小研究与当前实践之间的差距，并减少实践中不适当的变异性⁽¹⁷²⁾。它们的开发和实施旨在组织和提供最好的可用证据来支持临床决策，以提高护理质量、患者结果和成本效益⁽¹⁷³⁻¹⁷⁴⁾。制定指南的标准和前提是：高度流行的疾病或经常使用的医疗程序、高昂的相关费用和目前在实践中的变化。它们诸如之类的疾病特别有价值，这种疾病对与健康相关的生活质量有重大的负面影响。然而，在一般的医学领域，据估计，大约 30%-40% 的患者接受了没有科学证据的治疗，20%-25% 的患者接受了不需要的或可能有有害的治疗⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁵⁻¹⁷⁶⁾。

成功推出准则涉及三个步骤：制定、传播和实施⁽¹⁷⁷⁾，而实施的成功取决于确定障碍并制定克服这些障碍的战略。

几篇综述分别基于 76 篇和 69 篇文章对最重要的障碍和合适的策略⁽¹⁷⁸⁻¹⁷⁹⁾进行了考虑和分类，其中后者是较新的和更严格的系统分析。

Cabana 等人将实施障碍分为三大类：与医生知识有关的障碍(例如，缺乏认识和不熟悉)、影响医生态度的障碍(例如，缺乏共识和不熟悉)、影响医生态度的障碍(例如，缺乏共识和缺乏动力)和外部障碍(例如，与患者、指导方针和环境相关的因素)⁽¹⁷⁸⁾。

Fischer 等人的系统性评价收录了许多国家的出版物，这些出版物既是通用的，也是疾病特异的，其中有几本涉及哮喘，

但没有一本是关于鼻科主题的⁽¹⁷⁹⁾。他们将障碍分为与指南相关的因素、个人因素和外部因素，如表 9.6.1 所示。范围审查揭示了以下几个方面作为成功实施准则策略的核心要素：传播、教育和培训、社会互动、决策支持系统和常规医嘱。有证据表明，结构化实施可以提高对准则的遵从性⁽¹⁷⁹⁾。

EPOS 是一个建好的“品牌”，从 2005 年开始就有着强大的影响力。然而，由于距离上一版已经过去了 7 年，我们一直在努力改进 EPOS2020 的实施：

- 通过撰写一份清晰简洁的执行摘要，然后是包含所有支持性证据的广泛章节。
- 通过更多地关注病人相关的结果和病人在其发展过程中的参与。
- 通过其他利益攸关方更多地参与其制定和编写，例如：初级保健、药剂师和神经学家。
- 通过包含与这些其他利益攸关方相关的摘要和版本来支持实施进程。
- 通过将执行摘要翻译成多种语言。
- 通过与世界各地许多主要意见领袖联系，审查和评论文件，并将他们的建议纳入最后文本。
- 通过广泛的演讲、讨论和在科学会议、出版物上传播，通过网站和开发核心幻灯片供发言者使用。

然而，我们确实认识到，并非 EPOS2020 中的所有建议都能在所有卫生保健系统和社会环境中得到遵循。这些建议可根据保健系统的可能性在当地进行调整。

根据未来的研究和回应，EPOS2020 计划一个滚动修订和更新方案。EPOS2020 的完整实施计划将在不久的将来单独发布

表 9.6.1 准则执行方面的障碍和干预措施（改编自 Fisher（179））

障碍		干预措施
准则相关因素		
获取准则		提供方便使用指南 决策支持系统
布局不好		指导方针的设计和开发 指导方针的简短和方便用户的版本
缺乏证据/建议的合理性		循证医学证据评价方法 推荐证据的评估 定期更新 德尔菲
缺乏适用性		对医疗保健系统差异的敏感性
组织限制		流程和程序的标准化 与质量管理的联系
缺乏资源（时间限制、工作量大、便利化）		财政奖励/补偿 为编写文件和利用准则提供时间
社会和临床规范		地方共识团体
使用者因素		
医生的知识	缺乏认识	增加指南的传播 使用大众媒体提高认识 继续医学教育
	不熟悉	提供实用工具指导方针 教育
	缺乏一致意见	意见领袖 利益相关者参与指南 社会认可指南
医生的态度	缺乏自我效能感	互动学习/小组培训 个人绩效的审核和反馈
	缺乏技能	注意技能的继续教育
	缺乏学习文化	促进学习组织
	缺乏动力	利用审计和反馈的激励策略 意见领袖
外部因素		
组织限制		流程和程序的标准化 指南制定需要考虑维护设置 质量管理连接
缺乏资源（时间限制、工作量大、便利化）		经济奖励/补偿 为记录和使用指南提供时间
缺乏协作		提高其他医疗专业的多专业协作
社会和临床规范		地方共识团体

参考文献

- Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.012.
- Hellings PW. Paving the future of rhinosinusitis care. *Rhinology*. 2017;55:193-4.
- Steele TO, Rudmik L, Mace JC, DeConde AS, Alt JA, Smith TL. Patient-centered decision making: the role of the baseline SNOT-22 in predicting outcomes for medical management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:590-6.
- Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
- Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:345-51.
- Hellings PW, Dobbels F, Denhaerynck K, Piessens M, Ceuppens JL, De Geest S. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy* 2012;2:9.
- Vennik J, Eyles C, Thomas M, et al. Chronic rhinosinusitis: a qualitative study of patient views and experiences of current management in primary and secondary care. *BMJ Open* 2019;9:e022644.
- Mikkil Alanin TL, Hopkins C. The burden of onn-steroidal anti-inflammatory exacerbated respiratory disease from the patient's perspective – a qualitative analysis of posts from the Samter's Society. *Rhinology*. 2020; 58, in press.
- Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization Patterns of Topical Intranasal Steroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis: A Canadian Population-Based Analysis. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2016;142:1056-62.
- Guo M, Alasousi F, Okpaleke C, Habib A-R, Javer A. Prognosis of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Using Preoperative Eosinophil/Basophil Levels and Treatment Compliance. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:440-6.
- Yoo F, Ference EH, Kuan EC, Lee JT, Wang MB, Suh JD. Evaluation of patient nasal saline irrigation practices following endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:32-40.
- Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. *Allergy* 2019, 10.1111/all.13953.
- Sleurs K, Seys S, Bousquet J, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy* 2019, 10.1111/all.13720.
- Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. *Eur Arch Oto-rhino-laryngol* 2017;274:1477-85.
- Patel MR, Valerio MA, Sanders G, Thomas LJ, Clark NM. Asthma action plans and patient satisfaction among women with asthma. *Chest* 2012;142:1143-9.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 10.1002/14651858.CD001117:C D001117.
- Gupta S, Wan FT, Hall SE, Straus SE. An asthma action plan created by physician, educator and patient online collaboration with usability and visual design optimization. *Respiration* 2012;84:406-15.
- Nayan S, Kilty S, Lloyd HB, Desrosiers M. Patient and Public Outreach Initiatives in Chronic Rhinosinusitis from the Canadian Sinusitis Working Group: Support for Affected Patients and Extending an Understanding of CRS to the General Public. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:48.
- Timperley D, Schlosser RJ, Harvey RJ. Chronic rhinosinusitis: an education and treatment model. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;143:S3-8.
- Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:996- 1003.
- Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;40:58-63.
- Gao WX, Ou CQ, Fang SB, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. *Respir Res* 2016;17:54.
- Thilising T, Rasmussen J, Lange B, Kjeldsen AD, Al-Kalemji A, Baelum J. Chronic rhinosinusitis and occupational risk factors among 20- to 75-year-old Danes-A GA(2) LEN-based study. *Am J Ind Med* 2012;55:1037- 43.
- Hox V, Delrue S, Scheers H, et al. Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. *Allergy* 2012;67:560-5.
- Holmstrom M, Thelin A, Kolmodin-Hedman B, Van Hage M. Nasal complaints and signs of disease in farmers—a methodological study. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:193-200.
- Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology*. 2018, 10.4193/Rhin17.228.
- Ekenga CC, Scheu KE, Cone JE, Stellman SD, Farfel MR. 9/11-related experiences and tasks of landfill and barge workers: qualitative analysis from the World Trade Center Health Registry. *BMC Public Health* 2011;11:321.
- Wolf C. Urban air pollution and health: an ecological study of chronic rhinosinusitis in Cologne, Germany. *Health Place* 2002;8:129- 39.
- 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;253:435-9.
- Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS one* 2018;13:e0192330.
- Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:429-33. .
- Park M, Lee JS, Park MK. The Effects of Air Pollutants on the Prevalence of Common Ear, Nose, and Throat Diseases in South Korea: A National Population-Based Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2019;12:294-300.
- Mady LJ, Schwarzbach HL, Moore JA, et al. Air pollutants may be environmental risk factors in chronic rhinosinusitis disease progression. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:377-84.
- Hellings PW, Akdis CA, Bachert C, et al. EUFOREA Rhinology. Research Forum 2016: report of the brainstorming sessions on needs and priorities in rhinitis and rhinosinusitis. *Rhinology*. 2017;55:202-10.
- Valiulis A, Bousquet J, Veryga A, et al. Vilnius Declaration on chronic respiratory diseases: multisectoral care pathways embedding guided self-management, mHealth and air pollution in chronic respiratory diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9:7.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
- Lee S-HH, Kim H-JJ, Lee J-WW, Yoon Y-HH, Kim Y-MM, Rha K-SS. Categorization and clinicopathological features of chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in a Korean population. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2015;8:39-45.
- Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2009;119:2269-74.
- Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:117-22.
- Hur K, Liang J, Lin SY. The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:22-8.
- Reh DD, Lin SY, Clipp SL, Irani L, Alberg AJ, Navas-Acien A. Secondhand tobacco smoke exposure and chronic rhinosinusitis: a population-based case-control study. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:562-7.
- Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, Holm AL, Krajenta R. Secondhand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;136:327-34.
- Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:88-94.
- Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14:Doc11.
- Min JY, Tan BK. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin*

- Immunol 2015;15:1-13.
46. Tint D, Kubala S, Toskala E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:16.
 47. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:93-103.
 48. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
 49. Chang EH, Stern DA, Willis AL, Guerra S, Wright AL, Martinez FD. Early life risk factors for chronic sinusitis: A longitudinal birth cohort study. *The J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1291-7.e2.
 50. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, et al. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. *Asia Pac Allergy* 2012;2:275-9.
 51. Kauppi P, Linna M, Martikainen J, Makela MJ, Haahtela T. Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax* 2013;68:292-3.
 52. Lill C, Loader B, Seemann R, et al. Milk allergy is frequent in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e221-4.
 53. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;135:680-3.
 54. Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Schwartz BS. Chronic rhinosinusitis: the unrecognized epidemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1275-7.
 55. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
 56. Frieri M. Asthma linked with rhinosinusitis: An extensive review. *Allergy & rhinology (Providence, RI)* 2014;5:41-9.
 57. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *The J Allergy Clin Immunol* 2013;131:975-7.
 58. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:527-34.
 59. Min HJ, Kim SJ, Kim TH, Chung HJ, Yoon J-H, Kim C-H. Level of secreted HMGB1 correlates with severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2015;125:E225-30.
 60. Henmyr V, Vandeplass G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *The J Allergy Clin Immunol* 2014;133:273-5.
 61. Chang EH, Willis AL, McCrary HC, et al. Association between the CDHR3 rs6967330 risk allele and chronic rhinosinusitis. *The J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1990-2.e2.
 62. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:3-7.
 63. Farquhar DR, Kovatch KJ, Palmer JN, Shofer FS, Adappa ND, Cohen NA. Phenylthiocarbamide taste sensitivity is associated with sinonasal symptoms in healthy adults. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:111-8.
 64. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest* 2012;122:4145-59.
 65. Mfuna Endam L, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet LP, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:200-6.
 66. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol.* 1996;25:249-56.
 67. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
 68. Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J of laryngology and otology* 2017;131:523-8.
 69. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2016;46:21-41.
 70. Choi EB, Hong SW, Kim DK, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy* 2014;69:517-26.
 71. Liu CM, Soldanova K, Nordstrom L, et al. Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:775-81.
 72. Smith DF, Ishman SL, Tunkel DE, Boss EF. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;149:639-44.
 73. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2017;83:356-63.
 74. Wong IWY, Rees G, Greiff L, Myers JC, Jamieson GG, Wormald P-J. Gastric reflux disease and Chronic Sinusitis: In Search of an Esophageal-nasal Reflex. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:255-9.
 75. Lin YH, Chang TS, Yao YC, Li YC. Increased Risk of Chronic Sinusitis in Adults With Gastroesophageal Reflux Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1642.
 76. Zelenik K, Formanek M, Matousek P, Kominek P. Chronic rhinosinusitis and extraesophageal reflux: Who is the candidate for antireflux treatment? *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:e5-9.
 77. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;130:320-3.
 78. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
 79. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2010;143:147-51.
 80. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1479-90.
 81. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;12:CD006991.
 82. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 2006;61:717-24.
 83. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:823-7. Hopkins C, Andrews P, Holy CE. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in chronic rhinosinusitis? Retrospective analysis using the UK clinical practice research data. *Rhinology. journal* 2015;53:18-24.
 84. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152:546-52.
 85. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:557-67.
 86. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology.* 2016;54:111-6.
 87. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;CD006990.
 88. Browne JP, Hopkins C, Slack R, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope.* 2006;116:297-302.
 89. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramanian R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006549.
 90. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramanian R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:221-33.
 91. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:691-700.
 92. Chen FH, Deng J, Hong HY, et al. Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:143-8.
 93. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;4:CD011992.

94. Poetker DM. Oral corticosteroids in the management of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: Risks and benefits. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:339-42.
95. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;4:CD011996.
96. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015;53:290-302.
97. Albert RK, Schuller JL, Network CCR. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1173-80.
98. Williamson E, Denaxas S, Morris S, et al. Risk of mortality and cardiovascular events following macrolide prescription in chronic rhinosinusitis patients: a cohort study using linked primary care electronic health records. *Rhinology*. 2019, 10.4193/ Rhin18.237.
99. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngology* 2006;31:390-8.
100. Noon E, Hopkins C. Review article: outcomes in endoscopic sinus surgery. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2016;16:9.
101. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention. *Laryngoscope*. 1994;104:1080-3.
102. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, et al. Image-guided surgery influences perioperative morbidity from endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg.* (United States) 2013;149:17-29.
103. Ramakrishnan VR, Orlandi RR, Citardi MJ, Smith TL, Fried MP, Kingdom TT. The use of image-guided surgery in endoscopic sinus surgery: An evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2013;3:236-41.
104. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1-7.
105. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
106. Katomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, et al. The effects of smoking on quality of life recovery after surgery for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2014;52:341-7.
107. Rudmik L, Mace JC, Smith TL. Smoking and Endoscopic Sinus Surg: Does smoking volume contribute to clinical outcome? *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:145-52.
108. Krzeski A, Galewicz A, Chmielewski R, Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology*. 2011;49:577-82.
109. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:241-4.
110. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001;111:233-5.
111. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:409-12.
112. Schlosser RJ, Storck K, Cortese BM, Uhde TW, Rudmik L, Soler ZM. Depression in chronic rhinosinusitis: A controlled cohort study. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:128-33.
113. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1361-4.
114. Davis GE, Yueh B, Walker E, Katon W, Koepsell TD, Weymuller Jr EA. Psychiatric distress amplifies symptoms after surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2005;132:189-96.
115. Adams KN, Schuman TA, Ebert CS, You W, Tomoum MO, Senior BA. Self-reported anxiety and depression unchanged after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(3):234-40.
116. Nayan S, Maby A, Endam LM, Desrosiers M. Dietary modifications for refractory chronic rhinosinusitis? Manipulating diet for the modulation of inflammation. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e170-e4.
117. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:124-9.
118. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surg--a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2016;54:3-19.
119. 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;43:2-10.
120. Nabi S, Rotenberg BW, Vukin I, Payton K, Bureau Y. Nasal spray adherence after sinus surgery: problems and predictors. *J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012;41 Suppl 1:S49-55.
121. Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49:392-6.
122. Salib RJ, Talpallikar S, Uppal S, Nair SB. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. *Clinical otolaryngology* 2013;38:297-305.
123. Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, Weber R, Riechelmann H. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. *Rhinology*. 2016;54:302-10.
124. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:417-30.
125. Rizan C, Elhassan HA. Post-sinus surgery insertion of steroid-eluting bioabsorbable intranasal devices: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016;126:86-92.
126. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:56-62.
127. Tai CJ, Chu CC, Liang SC, et al. Use of patient satisfaction data in a continuous quality improvement program for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;129:210-6.
128. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:593-600.
129. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Determinants of noticeable symptom improvement despite sub-MCID change in SNOT-22 score after treatment for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:508-13.
130. Corso ED, Lucidi D, Battista M, et al. Prognostic value of nasal cytology and clinical factors in nasal polyps development in patients at risk: can the beginning predict the end? *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:861-7.
131. Sere s i r i k achorn K, Suwanparin N, Srisunthornphanich C, Chitsuthipakorn W, Kanjanawase D, Snidvongs K. Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019, <https://dx.doi.org/10.1002/lary.27865>.
132. 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;116:189-93.
133. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:111-7.
134. Ebbens FA, Toppila-Salmi S, de Groot EJ, et al. Predictors of post-operative response to treatment: a double blind placebo controlled study in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2011;49:413-9.
135. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1532-40.e2.
136. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779-84.
137. Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, Borish L, Payne SC. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:246-51 e2.
138. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, DeConde AS, Schlosser RJ, Smith TL. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2015;125:1517-22.
139. 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;115:2199-205.
140. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;142:55-63.
141. Geramas I, Terzakis D, Hatzimanolis E, Georgalas C. Social Factors in the

- Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. *Current Allergy & Asthma Reports* 2018;18:7.
142. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC, et al. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:831-41.
 143. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, Landis BN, Hummel T. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2019, 10.1002/lary.28233.
 144. Young LC, Stow NW, Zhou L, Douglas RG. Efficacy of medical therapy in treatment of chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol*. 2012;3(1):e8-e12.
 145. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:2459-65.
 146. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:402-8.
 147. Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. *Laryngoscope*. 2018;128:31-6.
 148. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127:550-5.
 149. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, Banglawala S, Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1421-9.
 150. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:252-7.
 151. Brescia G, Pedruzzi B, Barion U, et al. Are neutrophil-, eosinophil-, and basophil-to-lymphocyte ratios useful markers for pinpointing patients at higher risk of recurrent sinonasal polyps? *American J of Otolaryngology* 2016;37:339-45.
 152. Tao X, Chen F, Sun Y, et al. Prediction models for postoperative uncontrolled chronic rhinosinusitis in daily practice. *Laryngoscope*. 2018;128:2673-80.
 153. Zele TV, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:192-8.
 154. Mueller SK, Wendler O, Nocera A, et al. Escalation in mucus cystatin 2, pappalysin- A, and periostin levels over time predict need for recurrent surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:1212-9.
 155. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine- personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015;372:2229-34.
 156. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015;520:609-11.
 157. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
 158. Fokkens WJ. Evidence-based and precision medicine two of a kind. *Rhinology*. 2017;55:1-2.
 159. Bousquet J, Jorgensen C, Dautat M, et al. Systems medicine approaches for the definition of complex phenotypes in chronic diseases and ageing. From concept to implementation and policies. *Curr Pharm Des* 2014;20:5928-44.
 160. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363:301-4.
 161. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
 162. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793-5.
 163. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J* 2015;8:31.
 164. Muraro A, Fokkens WJ, Pietikainen S, et al. European Symposium on Precision Medicine in Allergy and Airways Diseases: Report of the European Union Parliament Symposium (October 14, 2015). *Allergy* 2016;71:583-7.
 165. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRW AYS ICP statement. *Allergy* 2017;72:1297-305.
 166. Paving the way for personalized medicine, FDA's role in a new era of medical product development. Internet 2013; Available at: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch>.
 167. Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care*. 2001;39(8 Suppl 2):i46-54.
 168. Rycroft-Malone J, Seers K, Crichton N, Chandler J, Hawkes CA, Allen C, et al. A pragmatic cluster randomised trial evaluating three implementation interventions. *Implement Sci*. 2012;7:80.
 169. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, Lankshear A, Lowson K, Watt I, et al. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ*. 2004;329(7473):999.
 170. Field, M.; Lohr, K.N. *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1992.
 171. Gundersen L. The effect of clinical practice guidelines on variations in care. *Ann Intern Med*. 2000;133(4):317-8.
 172. Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruitlope LM, et al. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 Pt 1):917-23.
 173. van Dulmen SA, Maas M, Staal JB, Rutten G, Kiers H, Nijhuis-van der Sanden M, et al. Effectiveness of peer assessment for implementing a Dutch physical therapy low back pain guideline: cluster randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2014;94(10):1396-409.
 174. Doherty SR, Jones PD. Use of an 'evidence-based implementation' strategy to implement evidence-based care of asthma into rural district hospital emergency departments. *Rural Remote Health*. 2006;6(1):529.
 175. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362(9391):1225-30.
 176. Forrest D, Hoskins A, Hussey R. Clinical guidelines and their implementation. *Postgrad Med J*. 1996;72(843):19-22.
 177. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65.
 178. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3)

10. 药剂师对鼻窦炎的观点

10.1. 在社区治疗中区分鼻炎和鼻窦炎

居住在社区中的许多鼻窦炎患者在当地药剂师的建议指导下可以自行管理病情。特别是当患者认为他们的症状较轻且无明显不适，或者非处方药物(OTC)已足够时更是如此^(1,2)。

药剂师在明确患者鼻窦炎症状，建议适当的治疗或进一步转诊给医生时扮演着重要的作用^(3,4)。PGEU(欧盟制药集团)2018 年年度报告 (<https://pgeuannual-report.eu>) 显示，58% 的欧盟(EU) 公民可以在 5 分钟内到达最近的社区药房，而 98% 欧盟公民可以在 30 分钟内到达最近的社区药房，从而使社区药师成为最容易接触的医疗保健专业人员。因此，社区药剂师可以帮助患者实现有效的自我病情管理，从而对健康和经济产生重大影响。

尽管没有研究评估药剂师的干预是否能够影响鼻窦炎的结局，但是对其他慢性呼吸系统疾病，即哮喘⁽⁵⁾和慢性阻塞性肺疾病(COPD)⁽⁶⁾的系统评价结果显示药剂师对上述疾病的预后，症状评分，严重程度和控制都有积极的影响。但是仍需要开展教育培训计划来提高药剂师对国际准则的认知水平和依从性⁽⁷⁾。

一项对购买非处方药物(OTC)治疗鼻部症状的患者进行

的横断面观察研究表明，在 296 名患者中，有 69.9% 的人使用非处方药物(OTC)控制症状。大多数患者(68%)有变应性鼻炎症状的病史，而最常见的症状是鼻塞。该研究表明患者们做出的治疗选择往往并不是最优，强调了患者们对于社区药师进行治疗指导和积极干预的需求，包括必要时咨询医生⁽⁸⁾。

一些患者在咨询药剂师之前已经被医生诊断为鼻窦炎或过敏性鼻炎，另一些患者则已经进行了适当的自我诊断，而另一些患者则完全没有诊断或诊断不正确⁽⁹⁾。几种疾病的一般症状(如普通感冒，病毒感染后的急性鼻窦炎 ARS，变应性鼻炎或慢性鼻窦炎 CRS)相似，患者和药剂师可能会混淆⁽¹⁰⁾。

患者自诉的症状和病程应明确(表 10.1.1.)。鼻塞、脓涕、面部疼痛或按压痛以及嗅觉减退通常是鼻-鼻窦炎的特征。在儿童中，嗅觉下降不甚重要，但咳嗽可能表现为常见症状。鼻痒、清涕、喷嚏和眼部症状通常与变应性鼻炎相关。当患者咨询治疗时，应将其个人信息，就医和用药史，以及患者尝试过的其他非药物措施一并纳入考虑(表 10.1.1.)⁽¹¹⁾。

表 10.1.1. 协助管理鼻窦炎的问题 (改编自 Carter 等人 2019⁽¹¹⁾)

问题	观察结果
您的症状是单侧的吗?	新出现的单侧症状是转诊的原因
您遇到什么症状?	如鼻塞和/或鼻堵感，鼻涕，面部疼痛，嗅觉减退或消失，咳嗽
您的主要症状是什么?	关注最困扰患者的症状
您有鼻塞吗?	明确鼻塞是单侧的，交替的还是双侧的；交替或双侧的鼻塞通常是由炎症引起的
您的鼻涕是清亮的，水样的还是黏脓性的?	双侧的清涕提示过敏性。脓性涕提示鼻-鼻窦炎
您的这些症状持续多久了?	慢性鼻-鼻窦炎症状一般会持续 3 个月以上
您是否一直持续有症状，还是只是偶尔发作?	
有没有医生为您诊断过鼻-鼻窦炎，花粉热或变应性鼻炎?	
您症状的产生是否与某些因素有关?	例如户外环境，花粉季节，与动物接触，在工作或家中接触的物品
您的面部疼痛吗?	合并鼻部症状的面部疼痛感可能提示为鼻-鼻窦炎
您是否有喷嚏，鼻痒，水汪汪或发痒的眼睛等症状?	这表明是过敏引起的
激素水平有出现变化吗?	怀孕，月经，口服避孕药和甲状腺功能低下可引起鼻炎症状
您是否使用非处方鼻局部减充血剂?	长期使用鼻减充血剂可引起反跳性鼻塞(药物性鼻炎)
您还使用其他药物吗?	特别留意β受体阻滞剂，阿司匹林或非甾体抗炎药(NSAIDs)的使用

在某些国家，药剂师可能会进行快速诊断实验以确定是否为细菌感染、病毒感染、A 组链球菌或流行病毒感染(http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IASS_ext-int.pdf)⁽¹²⁾。进行快速检验可能有助于减少抗生素在有购买需求的呼吸道感染患者中的使用⁽¹³⁾。

原发性头痛和慢性鼻窦炎之间的症状也存在显著重叠⁽¹⁴⁻¹⁶⁾，多达 42% 的原发性头痛患者被误诊为鼻窦炎⁽¹⁶⁾。SNOT-22 是经过验证的无创性诊断工具。该测试分数可用于协助患者咨询，因为 CRS 和头痛患者的评分模式并不相同⁽¹⁷⁾。

针对变应性鼻炎的社区管理指南于 2004 年首次发布⁽¹⁸⁾，并在最近已更新⁽¹⁹⁾。在为患者提供咨询时，类似于对变应性鼻炎提出建议的计算机决策支持系统对鼻窦炎可能会有所帮助⁽²⁰⁾。

10.2. 非处方抗生素在上呼吸道感染(URTI)中的使用

根据症状严重程度和持续时间可以将急性鼻窦炎(ARS)分为：急性病毒性鼻窦炎或普通感冒，病毒感染后急性鼻窦炎和急性细菌性鼻窦炎(ABRS)。因此，普通感冒/急性病毒性鼻窦炎的持续时间一般少于 10 天，而病毒感染后急性鼻窦炎的症状为

5 天后逐渐加重或症状时间持续超过 10 天,但短于 12 周。急性细菌性鼻窦炎与以下至少三种症状/体征有关:脓涕,严重的鼻部疼痛(以单侧为主),发热(>38°C),血沉(ESR)/C 反应蛋白(CRP)升高和“双重疾病”(如病情从最初的改善后反而恶化)(详见第 4.1 和 4.3 章)。抗生素不能有效治疗病毒感染性疾病,如普通感冒和病毒感染后急性鼻窦炎。

一项对病毒感染后的急性鼻窦炎患者进行抗生素治疗的随机双盲安慰剂对照试验显示,抗生素的使用对于患者无获益(详见第 4.6.3.3 和 4.6.3.4 章)。最后,我们强调要谨慎选择对抗生素治疗有反应的急性细菌性鼻窦炎患者,以避免抗生素的不当使用和副作用的产生。

急性鼻窦炎一般以病毒感染为主,只有小部分(0.5-2.0%)继发细菌感染⁽²¹⁾。抗生素治疗对症状和体征均强烈提示为急性细菌性鼻窦炎的成年患者是有效的(详见上文)。尽管参考数据有限,但阿莫西林/盘尼西林(β-内酰胺类)是有效的(详见第 4.6.3.1 章)。关于抗生素对儿童急性细菌性鼻-鼻窦炎的疗效方面,非常有限的数据显示抗生素与安慰剂相比疗效无显著差异,但发生不良反应的百分比却更高(详见第 4.6.3.2 章)。没有医学处方或循证医学指征,不得使用抗生素。

自 2007 年发布 EP3OS 以来,2013 年 Jorgensen 及其同事报道了急性鼻窦炎抗生素的欧洲推荐方案与实践之间的差异⁽²²⁾。因此,所有医疗服务提供者应努力在日常实践中遵循相关准则,实施合理的抗生素治疗。不恰当地使用抗生素治疗上呼吸道感染(URTI)是一个全球性的公共卫生问题。它对治疗费用和病菌耐药性均具有影响。大多数 URTIs 都是病毒性的,自限性的,抗生素的使用与否均不影响疾病的痊愈,即抗生素的使用不能加速疾病恢复,也不能预防更严重的疾病⁽²³⁻²⁵⁾。

未经医学处方或循证医学指征不得使用抗生素。

尽管在许多国家,法律和相应的法规框架禁止使用非处方抗生素,但在世界范围内,仍有很大一部分抗生素未经处方许可就被使用⁽²⁶⁻³⁶⁾。这在缺乏药品分销法规或缺乏强制执行的发展中国家尤为严重。据报道,社区药房是非处方抗生素供应的重要来源⁽³⁷⁻⁴⁰⁾。最近,Auta 等人(2019)对 2000 年 1 月至 2017 年 9 月发表的世界范围内社区药房中非处方抗生素供应量的相关研究进行了荟萃分析和系统回顾⁽⁴¹⁾。该研究纳入了来自 24 个国家的研究,其中 23 个国家将抗生素归类为处方药。结果显示,非处方的抗生素所占比例为 62%。在全球范围内,应患者要求和遵循社区药房工作人员的建议而供应的无处方抗生素比例分别为 78%和 58%。需要强调指出的是在急性和自限性疾病下提供的抗生素,如在上呼吸道感染(URTI)中比例为 67%。对于有 URTI 的适应症,发现青霉素是最常用的抗生素(阿莫西林和阿莫西林-克拉维酸,其次是大环内酯类抗生素阿奇霉素)。

社区药房对于 URTIs 使用抗生素的做法仍在继续,特别是在中低收入国家/地区。

除了应患者要求出售非处方抗生素外,自我用药还包括使用储存的/共用的剩余抗生素^(37-39, 42-45),从而导致抗生素的滥用率高和疗程不完整。在中低收入国家中,自行使用抗生素治疗的发生率较高⁽⁴⁶⁾。2007 年在 19 个欧洲国家进行的一项人口调查显示,先前对于 URTIs 使用处方抗生素治疗的经历会增加患者使用剩余的抗生素进行自我治疗类似症状的可能性⁽⁴³⁾。因此,如果不去看医生,患者应咨询药剂师关于 URTI 症状的合适治疗方法,以避免不当使用抗生素。

大量使用非处方抗生素会增加对病毒感染,急性和自限性疾病进行不当抗生素治疗的风险,而另一方面细菌感染的抗生素治疗不足,是指抗生素选择,剂量和治疗时间

不当。这样的做法会增加微生物耐药的风险,特别是对于广谱抗生素而言。与此同时的是不恰当的抗生素使用会导致感染性疾病的误诊,并引起相关不良反应,包括过敏反应,药物相互作用以及药物治疗费用的增加⁽²⁴⁾。

为了减少抗生素的不合理使用,禁止非处方抗生素分发的法律需要坚决执行。但是,应该指出的是在某些情况下,非处方抗生素的获取有助于治疗的及时性,特别是在无法就诊医疗保健机构且社区药房是与医疗保健专业人员建立联系的第一个(甚至唯一的)联系点时。在加拿大,英国,新西兰等发达国家,药剂师被授权处方和分配某些确诊疾病的抗生素-短期单纯的尿路或皮肤感染-从而减轻全科医生的工作量⁽⁴⁷⁾。药剂师通常在抗生素的规范治疗领域受过良好的教育⁽⁴⁸⁾。尽管如此,加强药剂师的培训/更新关于抗生素管理和 URTI 疾病的明确评估和治疗方案的知识,从而确保可以向患者提供适当的咨询和治疗,确保药房可以及时提供和合理分配抗生素。最近对斯里兰卡社区药房人员进行的横断面调查显示,药剂师对抗生素的了解(抗生素使用和耐药性的法律规范)与抗生素分配实践之间存在正相关关系⁽²⁶⁾。药剂师对抗生素的认识缺乏,可以作为制定教育策略的基础,以减少提供不适当的抗生素和提供足够的患者咨询服务。药剂师的知识和对非处方抗生素分配的态度对于抗生素管理非常重要,特别是在 URTIs 中经常出现与不合理使用抗生素相关的急性症状时⁽⁴⁹⁾。在可以合法或非法购买非处方抗生素的国家,药剂师扮演着仅向真正需要抗生素的患者分发抗生素的角色⁽⁴⁹⁾。

全球呼吸道感染合作组(GRIP)设计了五边形(“五个 P”;即政策,患者,干预,药房和处方)框架,用于上呼吸道感染的非抗生素治疗,并强调了与抗生素耐药性相关的问题⁽⁴⁹⁾。在上述框架中,指出了药剂师作为社区教育者在合理使用抗生素方面的管理作用。药剂师与患者和开处方者都有接触,因此是抗生素管理的理想之选。药剂师可以促进指南践行,从而制定合适的处方和最佳治疗方案,并向患者提供建议和教育他们管理常见/轻度的疾病⁽⁴⁸⁾。药剂师向患者提供轻微疾病的服务是一种创新的策略,可减少患者就诊全科医生的次数并保证更大范围的人群获得初级保健^(50, 51)。药剂师通常是患者就诊的第一站,他们可为 URTIs 的症状管理提供全力支持,充分考虑患者的喜好并在必要时将患者转诊给医生。药房人员应告知患者疾病的一般持续时间,解释对症治疗的可能性,同时强调抗生素不能减轻症状或缩短持续时间^(49, 52)。除了推荐剂量方案,药剂师还应告知患者药物的可能副作用⁽²⁸⁾,告知包括手部和呼吸道卫生在内的感染预防和控制措施⁽⁵³⁾,并提供有关感染传播途径的教育⁽⁴⁸⁾。

如果药剂师获得授权并可以分配抗生素,除了就呼吸系统疾病的症状以及既往的就医史和用药史进行询问外,在分配抗生素之前他们还应询问有否过敏或妊娠,以确保抗生素使用的有效性和安全性⁽⁴¹⁾。还应提供有关药物潜在相互作用的信息。当向患者分发抗生素时,药剂师应指导患者完成抗生素的疗程,以提高患者对剂量方案治疗的依从性,妥善处置剩余的抗生素以减少随后抗生素(即自用和共享药)滥用的机会⁽⁴⁸⁾。

抗生素处方和配发受多种因素的影响,如医疗保健提供者的知识和态度以及与抗生素治疗相关的患者/父母的期望^(54, 55)。抗生素配发率的下降得益于实施了旨在合理使用抗生素的药物政策,电子决策支持,世界范围的认知提高,教育干预或多方面的干预措施^(28, 56-60),均表明了继续实施这些措施的必要。延迟开具抗生素处方也被认为是一种旨在降低呼吸道感染抗生素使用率的成功方法⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾。

当出现延迟的处方时,药剂师需要为患者提供全面支持。

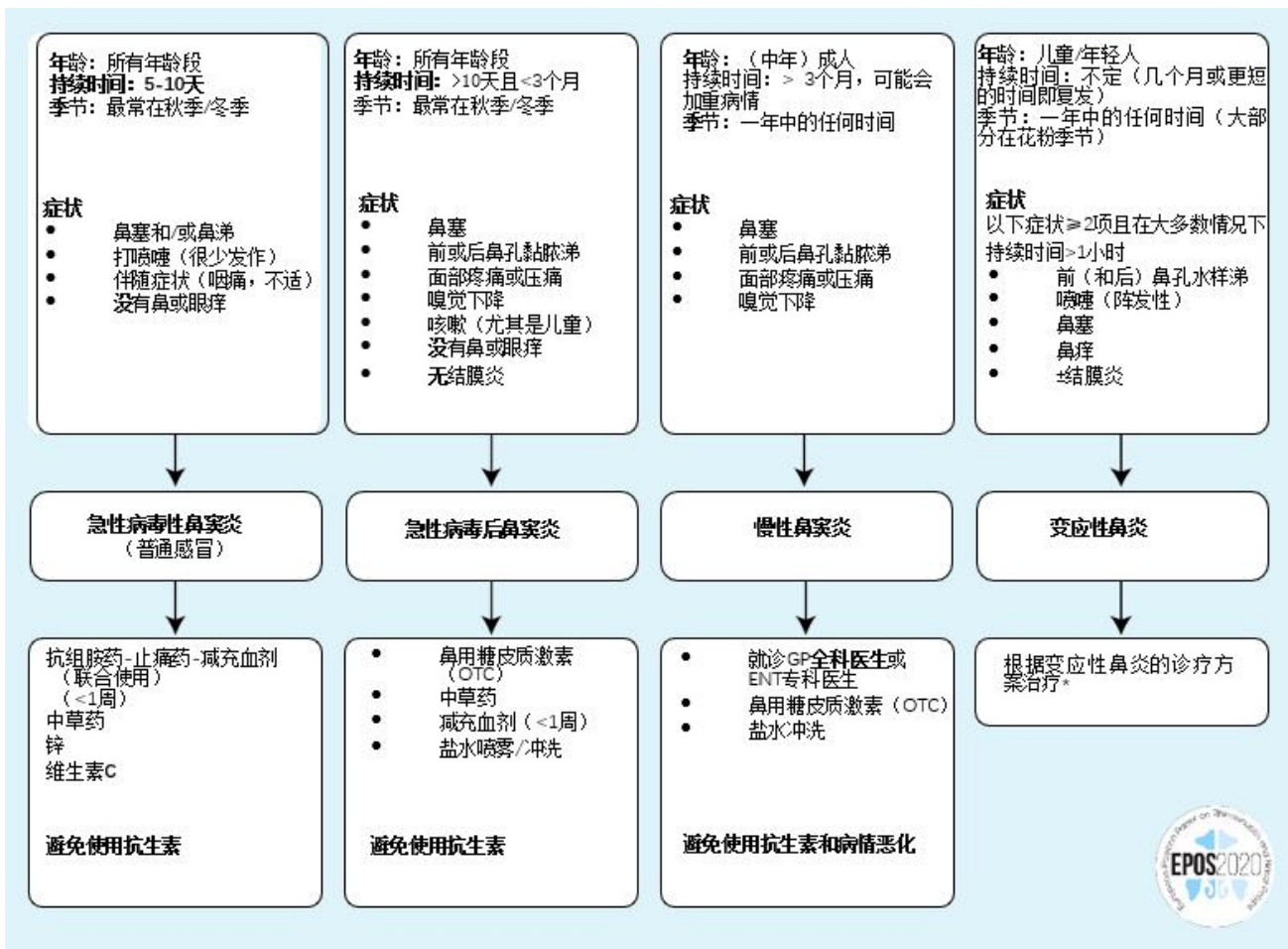
即时检验⁽¹³⁾和抗生素共享决策工具⁽⁶⁵⁾可以帮助药剂师减少非必需 抗生素的使用。尽管如此，良好的沟通技巧对于药剂师而言是非常重要的，药剂师可以通过增加患者的知识和改变他们对抗生素使用的态度进而改变他们的行为⁽⁴⁹⁾。

10.3. 鼻炎和鼻窦炎的药房管理

病毒性 ARS（普通感冒）和急性病毒后鼻窦炎的管理可以在社区药房中轻松进行，使用局部类固醇⁽⁶⁶⁾即可缓解症状（图 10.1.1.）。我们知道只有一项系统回顾提出了在急性呼吸道感染期间增加液体摄入量的益处。来自 Guppy

（2011）⁽⁶⁷⁾的综述则报告没有支持或反对此建议的证据，这意味着需要对该观点进行更多的研究。重要的是要考虑专业人员的兴趣，需求和优先考虑可能与患者的一致，并且不同的患者可能需要不同的管理方法⁽⁶⁸⁾。通过信息提供和定期的支持性反馈，可以进一步增强患者的自我管理能力和感到沮丧⁽⁶⁹⁾。有效的共享决策已显示出可以提高呼吸道慢性疾病即哮喘⁽⁷⁰⁾患者的依从性并带来更好的治疗结果，相信在鼻炎和鼻-鼻窦炎的社区管理中同样适用。此外，在以患者为中心的综合治疗中，社区药剂师可以在初级治疗（全科医生 GP）和二级护理（专家治疗）之间建立桥梁。

图 10.1.1.在社区药房评估鼻炎和鼻窦炎



10.3.1. OTC

有上呼吸道症状的患者依靠自我药物治疗和/或 OTC 治疗来应对 ARS 的最初或 CRS 急性加重期的症状⁽²⁾。在适当的时候，自行药物治疗对于患者的有效参与和经济利益是有益的⁽⁷¹⁾。但是 CRS 急性发作的患者应去看医生而不仅仅依赖 OTC 药物的治疗。OTC 药物可以直接出售给患者而无需医疗处方，并且由管理机构挑选，以确保在没有医生建议的情况下使用安全有效。但是，某些 OTC 药物只有在药剂师对患者进行评估并教育后才能配发。

10.3.1.1. 鼻用皮质类固醇

在慢性鼻窦炎的患者中，鼻用皮质类固醇是主要的治疗药物，需要长期坚持治疗⁽⁷²⁾。如果有减轻症状的需要，也可

建议急性病毒后鼻窦炎患者使用鼻用皮质类固醇。相反，目前没有证据支持使用鼻用皮质类固醇缓解普通感冒症状。

出于安全原因考虑，糠酸莫米松，丙酸氟替卡松和糠酸氟替卡松通常是首选的，但所有的鼻用皮质类固醇激素均能有效控制症状⁽¹¹⁾，因为它们的生物利用度可忽略不计，且引起副作用的可能性较小。

而且，它们每天只需要使用一次。因此，涉及成本，易用性，非处方药与否以及感官感觉（如气味和口味）等产品差异的因素，均可能影响患者的喜好⁽⁷³⁻⁷⁵⁾。患者应被告知他们可以预期的常见副作用以及应向药剂师和医生报告的严重副作用⁽⁷⁶⁾。在大多数发达国家，含有氟替卡松的鼻用药物被归类为非处方药，可以在药剂师的建议下使用（详见第 4.6.2., 4.6.4.和 6.1.5.章）。

10.3.1.2. 其他用于治疗 ARS 的非处方药

减充血剂，止痛药，抗组胺药和中草药等 OTC 药物的使用已被普遍报道⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾，并已在 4.4 章中进行了评估。(ARS) 对于普通感冒，可以使用许多非处方药。抗组胺药，止痛药（扑热息痛或 NSAIDs）和减充血药单独使用或联合使用对普通感冒的成年人和大龄儿童有一定的益处。必须权衡这些好处与副作用的风险。没有证据显示对低龄儿童有效。

10.3.1.2.1 鼻减充血剂

鼻减充血剂（血管收缩剂）已被证明能够减轻鼻塞症状。但是，减充血剂的使用是有指征的，通常不会影响疾病的进程。此外，它们只能在短期内使用⁽⁸⁰⁾。

10.3.1.2.2. 锌

以≥75mg/天的剂量服用的醋酸锌或葡萄糖酸锌，在症状发作后 24 小时内服用，可显著减少普通感冒的持续时间。对于那些考虑使用锌的人，建议在整个感冒期间都要服用该剂量（详见第 4.6.2.16 章）。

10.3.1.2.3. 中草药（除外紫锥菊）

某些草药（除外紫锥菊），例如 BNO1016（Sinupret）（普通感冒和病毒后 ARS），Cineole（普通感冒），穿心莲 SHA-10 提取物（普通感冒），Myrtol（病毒后 ARS）和天竺葵提取物（病毒后 ARS）对普通感冒和/或病毒后 ARS 的症状有重大影响，但没有显著不良反应（详见第 4.6.2.17 章）。10.3.1.2.4. 紫锥菊紫锥菊植物制剂被广泛用于预防和治疗普通感冒。然而，Karsch-Völk 在 2014 年进行了系统回顾⁽⁸¹⁾，在对 24 项 4631 名参与者的双盲试验进行分析后发现大多数紫锥菊产品均无效。某些紫锥菊产品可能会有一些弱的疗效，但是其潜在的效果在临床上仍存在疑问（详见第 4.6.2.15 章）。

10.3.1.2.5. 维生素 C

考虑到补充研究中发现维生素 C 对感冒持续时间和严重程度的持续影响以及低成本和安全性，对于普通感冒患者而言，明确维生素 C 治疗是否对他们有益是值得的⁽⁸²⁾（详见第 4.6.2.12 章）。

10.3.1.2.6. 顺势疗法产品

顺势疗法产品已用于治疗儿童和成人的急性呼吸道感染。Hawke 进行的系统评价旨在评估与安慰剂或常规疗法相比口服顺势疗法药物对预防和治疗儿童急性呼吸道感染的有效性和安全性⁽⁸³⁾。在对涉及 1562 名儿童的 8 项 RCT 进行分析后，作者阐述了顺势疗法产品与安慰剂相比对儿童的感染复发或治愈率没有显著益处⁽⁸³⁾。未发现在呼吸道感染的成人中使用顺势疗法产品的类似研究。我们发现一项评估顺势疗法（Sinfrontal）效果的研究，与安慰剂相比，顺势治疗后急性病毒后鼻窦炎的症状显著减轻且影像学明显改善（详见第 4.6.13 章）。

10.3.1.2.7. 在治疗 ARS 中无证实有益的药物

一些药物已被证明是无效的（例如顺势疗法，蒸汽吸

入或抗生素），有时甚至是有害的。如粘液促排剂（对幼儿无效，甚至有害）和 ARS 中抗生素的使用（既无效又有害，不仅会在个体患者中产生副作用，而且还会增加抗生素抵抗）。OTC 药物治疗普通感冒和鼻窦炎的（镇痛药，减充血剂，抗组胺药，祛痰药和止咳药）尚未在儿童中进行充分研究，尤其是六岁以下的儿童，未经医生指引⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾不应常规使用。

10.3.1.3. 预防 ARS 的 OTC 药物

一些 OTC 药物和措施显示可降低 ARS 的发病率。

Hao 在 2015 年的系统回顾中评估了益生菌预防急性呼吸道感染的有效性和安全性。作者在研究报告提及，总体而言益生菌在预防急性感染方面优于安慰剂⁽⁸⁹⁾，但证据质量低。此外，必须牢记的是可以使用不同的益生菌菌株，并且可以使用不同的药物制剂进行给药（详见第 4.6.2.11 章）。

定期进行中等强度的运动可能会预防普通感冒。

紫锥菊植物制剂的单独预防性试验结果始终显示出阳性的趋势（但无显著差异），但其在临床上潜在的疗效具有可疑性。没有确切的结果显示疫苗的使用对于健康人可以预防普通感冒。

关于预防性补锌，由于证据不足，暂不推荐。

10.3.1.4. 盐水冲洗

鼻窦炎患者通常使用鼻用盐水来改善症状。社区药房有几种可用的选择：低渗，等渗或高渗；小流量雾化，大流量冲洗等。鼻腔冲洗是通过稀释和去除粘液，清除引起炎症的蛋白质，冲洗掉鼻腔和鼻窦腔内的刺激物和细菌来发挥作用的。建议使用等渗盐水或乳酸林格氏液进行冲洗，但是没有足够的数据显示大剂量冲洗比鼻喷雾剂更有效，或者液体温度会影响预后。

在 ARS 中，大多数研究并未发现鼻腔盐水治疗与对照组之间存在差异，但是一项针对儿童的大型试验表明，鼻腔盐水冲洗可以缓解 ARS 的症状（详见第 4.6.2.9 章）。在 CRS 治疗中，鼻腔生理盐水冲洗被认为是改善鼻粘膜功能的重要治疗手段（详见第 6.1.11 章），因此应予以推荐。对于变应性鼻炎患者，与长达三个月不进行鼻腔冲洗的对照组相比，盐水冲洗可以降低患者自报的疾病严重程度，但是在此之后尚无任何数据⁽⁹⁰⁾。

10.3.2. 依从性

药物依从性被定义为患者在遵循来自医疗保健提供者建议方面的积极，合作和自愿参与。个人的意志和自主权以及感知的能力与最佳健康自我管理行为呈正相关，例如对药物的依从性。特别是在慢性鼻窦炎中，患者可能会担心因长期服用药物而可能产生的副作用。

随机对照试验的依从性很高，但不能反映实际情况⁽⁹¹⁻⁹³⁾。在现实生活中，患者对治疗的依从性很低，尤其是在轻度/中度疾病中，患者常常“按需”而不是持续治疗⁽⁹⁴⁾。患者对于药物的不依从性是提供有效卫生保健的主要障碍。良好的依从性可以减轻未控疾病的负担并改善临床预后。

社区药剂师处于一个独特的位置，可帮助患者降低停药和治疗依从性低的风险；同时提高了开始新疗法和继续现有治疗方案的患者依从性。在鼻用类固醇激素治疗的某些特殊情况下，必须告知患者两周内可能无法完全起效。应鼓励患者继续使用药物并就鼻内制剂的适当给药技术提供咨询（尤其是避免喷向鼻中隔）。建议在使用鼻减充血

剂时要特别小心；药剂师应强调药物只能在短期内缓解鼻塞，因为长时间使用会导致药物性鼻炎⁽⁸⁰⁾。

根据 PGEU（欧盟制药集团）2017 年和 2018 年年度报告，在所有答复的国家中，53% 表示他们提供 2 型药物审查，其中涉及药剂师和患者之间的结构化私人咨询，并专注于治疗依从性以及安全，有效和合理的药物使用。此外，药剂师还参与疾病管理计划并且是对冬季疾病（如感冒，耳鼻喉疾病和流感）的建议和非处方药物提供的第一批专业人士⁽⁷⁾。除了提供基线治疗和教育的建议外，药剂师在患者的随访和监测中也起着至关重要的作用⁽⁹⁵⁾。结构化的社区药房服务，涉及患者评估，个性化治疗建议和患者随访⁽⁹⁶⁾。定期检查推荐的治疗计划并评估用药依从性和方法非常重要。

应将患者信息单分发给患者，以作为良好沟通的补充。信息单应加强有关药物和非药物治疗，用药方法的建议，并在患者有疑问时提供联系。许多移动电话应用程序和服务可用来协助患者服用药物/提高对药物依从性⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾。然而，一项荟萃分析发现，它们大多数都没有令人满意的功能，并且质量很差⁽⁹⁷⁾。虽然如此，具有自我监控和药物依从性功能的移动应用程序可以帮助自我管理并提高患者对疾病的控制^(99, 101, 102)。

MySinusitisCoach 是一款注册为 I 类医疗设备的应用，可让患者监测鼻窦炎的症狀及对下呼吸道症狀，睡眠和每日生活质量的影响。它还为医疗保健专业人员提供了有关疾病控制和治療依从性的纵向信息⁽¹⁰³⁾。

MASK 是一款用于变应性鼻炎患者的应用程序，可跟踪其鼻，眼或肺部症狀并与医疗服务提供者共享⁽⁹⁴⁾。

10.4. 何时以及如何看内科医生或专科医生（ENT）

急性病毒性和急性病毒后鼻窦炎可以对症治疗，对于病毒后鼻窦炎，可以如上所述用 INCS 治疗。一些体征和症狀提示急症或严重疾病，需要紧急转诊给耳鼻喉科医生或急诊（专栏 1）。眼眶和神经系统并发症属于紧急情况。此外，如果患者有以下情况时应就医：怀孕，患有哮喘，出现呼吸困難，免疫力低下或正在服用可能引起症狀的任何药物（阿司匹林，NSAIDs，血管紧张素转换酶抑制剂， α 受体阻滞剂， β 受体阻滞剂）。

尽管进行了适当的治疗，正确的用药方法和有良好的依从性，但鼻窦炎症狀仍持续存在的患者应特别关注⁽¹¹⁾。

在慢性鼻（窦）炎中，使用 INCS 治疗后仍无法控制症狀的患者应考虑就医^(19, 104)。

专栏 1. 急症或严重疾病的体征和症狀（改编自 EPOS2012⁽²⁾）。

- 眶周水肿/红斑
- 眼球移位
- 复视
- 眼肌麻痹
- 视力下降
- 严重的单侧或双侧额部疼痛
- 额部肿胀
- 神经系统体征（脑膜炎体征）
- 意识下降（脑膜炎体征）

10.5. 给药剂师关于如何向患者解释药物使用的建议

10.5.1. 鼻喷雾剂

药剂师在鼻炎和鼻-鼻窦炎患者实施有效的鼻喷剂使用中发挥着非常重要的作用，从而有助于适当的治疗，症狀缓解和患者生活质量的改善。在鼻用皮质类固醇喷雾剂从处方

药转换为非处方药的时代，药剂师的作用变得更加重要^(66, 68)。所有鼻喷雾剂产品在患者信息手册中均包含有关正确使用的说明。虽说如此，仍建议药剂师向患者演示如何正确使用鼻喷雾剂⁽⁹⁾。即教会患者正确的喷雾给药技术可提高药物疗效，降低副作用的可能并增强患者的依从性^(7, 105, 106)。患者信息手册中有关鼻喷雾剂使用的说明在推荐的头部位置，鼻腔喷雾方向，喷剂用药期间的呼吸模式和堵塞另一侧鼻孔等方面互不相同。

EPOS2020 指导小组建议：

- 首次使用前要充分填充。
- 喷涂前要摇匀瓶身。由于大多数鼻用皮质类固醇通常配制于含有增稠剂的悬浮液中。使用前摇匀瓶身会降低药物悬浮液的粘度，从而形成喷雾^(107, 108)，从而在鼻子中充分沉积。
- 使用喷雾剂之前先擤鼻。
- 头部保持直立状态。
- 对于应使用喷剂的一侧鼻孔，应将喷剂握在对侧手中^(109, 110)。这样可避免向鼻中隔方向进行喷雾，从而减少了鼻出血，甚至鼻中隔穿孔的可能^(106, 111)。对使用鼻用皮质类固醇喷雾剂的患者进行的一项调查显示，同侧喷雾方法与对侧方法相比鼻出血发生率高出四倍，而停用鼻类固醇喷雾剂的发生率则高出三倍⁽¹⁰⁶⁾。
- 在喷涂过程中要轻柔缓慢地呼吸。
- 不要堵塞另一侧鼻孔，防止将鼻中隔推向喷雾的一侧。
- 如果建议行鼻腔盐水冲洗，应建议患者在局部喷雾之前进行冲洗，以免冲洗掉鼻腔中的药物⁽¹¹²⁾。

应特别留意某些身体限制的患者，如关节炎或帕金森病，以及无法通过呼吸配合进行喷雾给药的患者，因为他们可能难以使用某些鼻喷雾器^(113, 114)。虽然缺乏有关鼻喷雾器的数据，但对哮喘和 COPD 患者的严重吸入器错误的一项系统回顾显示，错误频率的增加与年龄，合并症，教育程度和社会经济地位相关⁽¹¹⁵⁾。一项针对 5 至 16 岁中至重度间歇性或持续性变应性鼻炎儿童的前瞻性随机对照试验显示，相对于没有演示的口头说教，通过使用动画片教会儿童关于鼻用糖皮质激素使用的能力明显提高⁽¹¹⁶⁾，表明这类人群中特殊护理和方法的需要。同一项研究建议定期进行重复教学，以保证长期正确使用鼻喷雾剂。

对于鼻类固醇喷雾剂，除了适当的给药方法说明外，药剂师还应为患者提供有关类固醇临床疗效概况的解释，包括延迟显效（12h）和数天至数周才能达到最大功效⁽¹¹⁷⁾。应指导患者规律使用鼻用皮质类固醇激素，以维持症狀控制，同时不要采用按需使用药物的策略⁽⁶⁸⁾。

10.5.2. 滴鼻剂

鼻滴剂可在多剂量和单剂量容器中使用。与鼻喷雾剂一样，鼻滴剂需要按照患者信息手册中提供的建议进行使用。大多数制药商推荐通过伸展颈部的头后仰位滴药。但是，研究证据支持在倒立位使用鼻滴剂^(118, 119)，最容易实现的方法是头部悬于床缘（即 Mygind 姿势）⁽¹²⁰⁾或侧卧头部向下的位置（即 Ragan 姿势），使鼻孔位置降低进行给药^(121, 122)。Mygind 姿势可以更容易地进行滴剂给药，但 Ragan 姿势使患者更舒适⁽¹²¹⁾。Krinsky 等推荐采用 Mygind 姿势（即躺在床上，头朝后倾斜并悬于床沿）将药液滴入鼻孔后⁽¹²³⁾，将头从一侧向另一侧轻轻倾斜。有效的滴注药物可以到达嗅觉上皮（如对于嗅觉丧失的治疗），可以通过 Kaiteki 姿势实现，即将头朝后倾斜 20-30°，下巴朝上抬起 20-40°，然后将滴剂沿着鼻孔上缘滴入到达鼻中隔粘膜上缘，并保持该姿势 30 秒⁽¹²⁴⁾。

即使在已经接受手术的患者中，鼻喷雾剂和鼻滴剂对鼻

窦的渗透也很少^(125, 126)，现在许多鼻科医生建议将鼻滴剂与生理盐水冲洗结合使用。利用更大的体积可对鼻窦进行更好的渗透，这种组合已被证明比鼻喷雾剂更有效⁽¹²⁷⁾。但还需要进一步研究它是否比鼻滴剂更有效。

为了最大程度地减少感染传播的风险，应建议患者不要共用鼻腔用药装置⁽¹²⁸⁾。

表 10.5.1 给出了由 EPOS 团队提供的鼻喷雾剂和鼻滴剂的使用建议方法。

然而，应该指出的是，除了用药方法之外，鼻腔内的药物沉积模式还取决于鼻腔制剂的性质，所用剂量的大小，递送装置的性能，个体解剖学差异和病理状况。因此，很难得出明确的结论并确定用于鼻腔给药的最好方法^(125,126)。

表 10.5.1. EPOS2020 建议的鼻喷雾剂和鼻滴剂的使用方法。

鼻用药品	喷雾/滴剂给药前	头部位置	喷雾剂/滴剂用药方向	未用药的鼻孔	喷雾剂/滴剂的使用和用药期间的呼吸配合	喷雾/滴剂给药后
鼻喷雾剂	1. 轻微擤鼻。 2. 鼻喷雾剂摇晃均匀。 3. 移开喷嘴套。	4. 头部向前轻微倾斜。	5. 将喷嘴轻轻置入 6. 调整喷嘴的方向使其远离鼻中隔，如果可以的话用右手行左侧鼻孔喷雾，反之亦然，不要让喷雾喷于鼻中隔上。	7. 勿闭塞未用药的一侧鼻孔。	8. 保持经鼻轻轻吸气，按照药物说明书使用鼻喷雾剂。 9. 喷雾剂每次的剂量遵医嘱。	10. 将喷嘴取出后经口呼气。 11. 在另一侧鼻孔重复鼻喷雾剂的使用步骤。 12. 按照药物说明书指引清洁喷嘴并更换喷嘴套。
鼻滴剂	1. 轻微擤鼻。 2. 鼻滴剂摇晃均匀。	3. 仰卧位平躺，头部悬于床缘，使下巴成为头部最高点			4. 保持正常呼吸，按照药物说明书在每边鼻孔缓缓滴入药物。	5. 滴入药物后保持姿势 2 分钟。 6. 按照药物说明书指引清洁滴管。

参考文献

1. Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Management of allergic rhinitis in the community pharmacy: identifying the reasons behind medication self-selection. *Pharm Pract (Granada)* 2018;16:1332.
2. Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. The Burden of Rhinitis and the Impact of Medication Management within the Community Pharmacy Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1717-25.
3. McKeirnan KC, Garrelts MacLean L. Pharmacist, physician, and patient opinions of pharmacist-treated minor ailments and conditions. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2018;58:599-607.
4. Cvetkovski B, Tan R, Kritikos V, et al. A patient-centric analysis to identify key influences in allergic rhinitis management. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:34.
5. Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj SI, Martinez-Martinez F, Rotta I, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;47:1134-43.
6. Zhong H, Ni XJ, Cui M, Liu XY. Evaluation of pharmacist care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2014;36:1230-40.
7. Arsoy G, Varis A, Saloumi LM, Abdi A, Basgou B. Insights on Allergic Rhinitis Management from a Northern Cyprus Perspective and Evaluation of the Impact of Pharmacist-Led Educational Intervention on Patients' Outcomes. *Medicina (Kaunas)* 2018;54.
8. Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: a global phenomenon. *Asthma Res Pract* 2017;3:8.
9. Mayrhuber EA, Peersman W, van de Kraats N, et al. "With fever it's the real flu I would say": laypersons' perception of common cold and influenza and their differences - a qualitative study in Austria, Belgium and Croatia. *BMC Infect Dis* 2018;18:647.
10. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Predictive factors to differentiate between allergic and nonallergic rhinitis in children. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:447-52.
11. Carter A, Dattani N, Hannan SA. Chronic

- rhinosinusitis. *BMJ* 2019;364:1131.
12. Thornley T, Marshall G, Howard P, Wilson AP. A feasibility service evaluation of screening and treatment of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3293-9.
 13. Llor C, Bjerrum L, Munck A, et al. Access to point-of-care tests reduces the prescription of antibiotics among antibiotic-requesting subjects with respiratory tract infections. *Respir Care* 2014;59:1918-23.
 14. Jayawardena ADL, Chandra R. Headaches and facial pain in rhinology. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:12-5.
 15. Charleston Lt, Strabbing R, Cooper W. Is sinus disease the cause of my headaches? An update on sinus disease and headache. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:418.
 16. Eross E, Dodick D, Eross M. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). *Headache* 2007;47:213-24.
 17. Wu D, Gray ST, Holbrook EH, BuSaba NY, Bleier BS. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2019;9:9-15.
 18. Workshops Mot. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *Allergy* 2004;59:373-87.
 19. Bosnic-Anticevich S, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Sante) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. *Allergy* 2018;39.
 20. Bertsche T, Nachbar M, Fiederling J, et al. Assessment of a computerised decision support system for allergic rhino-conjunctivitis counselling in German pharmacy. *Int J Clin Pharm* 2012;34:17-22.
 21. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
 22. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:101-5.
 23. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013:CD000247.
 24. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Makela M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;9:CD006089.
 25. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD007880.
 26. Zawahir S, Lekamwasam S, Aslani P. A cross-sectional national survey of community pharmacy staff: Knowledge and antibiotic provision. *PLoS One* 2019;14:e0215484.
 27. Erku DA, Aberra SY. Non-prescribed sale of antibiotics for acute childhood diarrhea and upper respiratory tract infection in community pharmacies: a 2 phase mixed-methods study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:92.
 28. Markovic-Pekovic V, Grubisa N, Burger J, Bojanic L, Godman B. Initiatives to Reduce Nonprescription Sales and Dispensing of Antibiotics: Findings and Implications. *J Res Pharm Pract* 2017;6:120-5.
 29. Yaacoub SG, Lahoud NA, Francis NJ, et al. Antibiotic Prescribing Rate in Lebanese Community Pharmacies: A Nationwide Patient-Simulated Study of Acute Bacterial Rhinosinusitis. *J Epidemiol Glob Health* 2019;9:44-9.
 30. Roque F, Soares S, Breitenfeld L, Figueiras A, Herdeiro MT. Influence of community pharmacists attitudes on antibiotic dispensing behavior: a cross-sectional study in Portugal. *Clin Ther* 2015;37:168-77.
 31. Zapata-Cachafeiro M, Gonzalez-Gonzalez C, Vaquez-Lago JM, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3156-60.
 32. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: A systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2011;11:692-701.
 33. Mohamed Ibrahim MI, et al., Do community pharmacists in Qatar manage acute respiratory conditions rationally? A simulated client study. *J of Pharmaceutical Health Services Research* 2018;9:33-9.
 34. Alhomoud F, Aljamea Z, Almahasnah R, Alkhalifah K, Basalelah L, Alhomoud FK. Self-medication and self-prescription with antibiotics in the Middle East-do they really happen? A systematic review of the prevalence, possible reasons, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2017;57:3-12.
 35. Okuyan B, Savan M, Izzettin F, Sancar M. Evaluation of rational antibiotic dispensing in the community pharmacy setting: A simulated patient study. *ACTA Pharmaceutica Scientia* 2017;55:7.
 36. Kibuule D, Kagoya HR, Godman B. Antibiotic use in acute respiratory infections in under-fives in Uganda: findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:863-72.
 37. Berzanskyte A, Valinteliene R, Haaijer-Ruskamp FM, Gurevicius R, Grigoryan L. Self-medication with antibiotics in Lithuania. *Int J Occup Med Environ Health* 2006;19:246-53.
 38. Skliros E, Merkouris P, Papazafropoulou A, et al. Self-medication with antibiotics in rural population in Greece: a cross-sectional multicenter study. *BMC Fam Pract* 2010;11:58.
 39. Tomas A, Paut Kusturica M, Tomic Z, et al. Self-medication with antibiotics in Serbian households: a case for action? *Int J Clin Pharm* 2017;39:507-13.
 40. Arunkumar, Kumar, Vembu, Abirami. CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS AS SELF-MEDICATION FROM OVER-THE-COUNTER PURCHASE: AN EMPIRICAL STUDY ARUNKUMAR. *Asian J of Pharmaceutical and Clinical Research* 2017;10:82.
 41. Auta A, Hadi MA, Oga E, et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2019;78:8-18.
 42. Olczak A, Grzesiowski P, Hryniewicz W, Haaijer-Ruskamp FM. [Self-medication with antibiotics in Poland]. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20:151-4.
 43. Grigoryan L, Burgerhof JG, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother* 2007;59:152-6.
 44. Sawair FA, Baqain ZH, Abu Karaky A, Abu Eid R. Assessment of self-medication of antibiotics in a Jordanian population. *Med Princ Pract* 2009;18:21-5.
 45. Zoorob R, Grigoryan L, Nash S, Trautner BW. Nonprescription Antimicrobial Use in a Primary Care Population in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5527-32.
 46. Torres NF, Chibi B, Middleton LE, Solomon VP, Mashamba-Thompson TP. Evidence of factors influencing self-medication with antibiotics in low and middle-income countries: a systematic scoping review. *Public Health* 2019;168:92-101.
 47. (FIP) IPF. Fighting Antimicrobial Resistance: The Contribution of Pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation 2015.
 48. Essack S, Bell J, Shephard A. Community pharmacists-Leaders for antibiotic stewardship in respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther* 2018;43:302-7.
 49. Essack S, Pignatari AC. A framework for the non-antibiotic management of upper respiratory tract infections: towards a global change in antibiotic resistance. *Int J Clin Pract Suppl* 2013, 10.1111/ijcp.12335:4-9.
 50. Aly M, Garcia-Cardenas V, Williams K, Benrimoj SJ. A review of international pharmacy-based minor ailment services and proposed service design model. *Res Social Adm Pharm* 2018;14:989-98.
 51. Paudyal V, Watson MC, Sach T, et al. Are pharmacy-based minor ailment schemes a substitute for other service providers? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2013;63:e472-81.
 52. Liu HH. Overuse of antimicrobial therapy for upper respiratory infections and acute bronchitis: who, why, and what can be done? *Pharmacotherapy* 1999;19:371-3.
 53. Azor-Martinez E, Cobos-Carrascosa E, Seijas-Vazquez ML, et al. Hand Hygiene Program Decreases School Absenteeism Due to Upper Respiratory Infections. *J of school health* 2016;86:873-81.
 54. Cho HJ, Hong SJ, Park S. Knowledge and beliefs of primary care physicians, pharmacists, and parents on antibiotic use for the pediatric common cold. *Soc Sci Med* 2004;58:623-9.
 55. Pechere JC. Patients' interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 3:S170-3.
 56. Holloway KA, Rosella L, Henry D. The Impact of WHO Essential Medicines Policies on Inappropriate Use of Antibiotics. *PLoS One* 2016;11:e0152020.
 57. Wu J, Taylor D, Ovchinnikova L, et al. Relationship between antimicrobial-resistance programs and antibiotic dispensing for upper respiratory tract infection: An analysis of Australian data between 2004 and 2015. *J Int Med Res* 2018;46:1326-38.
 58. Dehn Lunn A. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in upper respiratory tract infection in a primary care setting in Kolkata, India. *BMJ Open Quality*

- 2018;7:e000217.
59. Gulliford MC, Juszczyk D, Prevost AT, et al. Electronically delivered interventions to reduce antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care: cluster RCT using electronic health records and cohort study. *Health Technol Assess* 2019;23:1-70.
 60. Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to Reduce Unnecessary Antibiotic Prescribing: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *Medical Care* 2008;46:847-62.
 61. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *British J of General Practice* 2003;53:871-7.
 62. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;9:CD004417.
 63. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 10.1002/14651858.CD003539.pub2:CD003539.
 64. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al. Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: a Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2016;176:21-9.
 65. Ngadimon IW, et al. Development of a pharmacists' antibiotic shared decision-making tool for adolescents in upper respiratory tract infections. *J of Public Health (Germany)* 2019.
 66. Carr WW, Yawn BP. Management of allergic rhinitis in the era of effective over-the-counter treatments. *Postgrad Med* 2017;129:572-80.
 67. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 10.1002/14651858.CD004419.pub3:CD004419.
 68. Bridgeman MB. Overcoming barriers to intranasal corticosteroid use in patients with uncontrolled allergic rhinitis. *Integr Pharm Res Pract* 2017;6:109-19.
 69. Ta NH, Hopkins C, Vennik J, Philpott C. Optimising trial outcomes and patient retention for the MACRO trial for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57:358-66.
 70. Blaiss MS, Steven GC, Bender B, Bukstein DA, Meltzer EO, Winders T. Shared decision making for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:463-70.
 71. Noone J, Blanchette CM. The value of self-medication: summary of existing evidence. *J Med Econ* 2018;21:201-11.
 72. Karatzanis A, Chatzidakis A, Milioni A, et al. Contemporary Use of Corticosteroids in Rhinology. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:11.
 73. Yanez A, Dimitroff A, Bremner P, et al. A patient preference study that evaluated fluticasone furoate and mometasone furoate nasal sprays for allergic rhinitis. *Allergy & rhinology (Providence, RI)* 2016;7:183-92.
 74. Sher ER, Ross JA. Intranasal corticosteroids: the role of patient preference and satisfaction. *Allergy and asthma proceedings* 2014;35:24-33.
 75. Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2002;89:292-7.
 76. Mener DJ, Shargorodsky J, Varadhan R, Lin SY. Topical intranasal corticosteroids and growth velocity in children: a meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology* 2015;5:95-103.
 77. Klimek L, Schumacher H, Schutt T, Grater H, Mueck T, Michel MC. Factors associated with efficacy of an ibuprofen/pseudoephedrine combination drug in pharmacy customers with common cold symptoms. *International journal of clinical practice* 2017;71.
 78. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2014;2:313-9.
 79. Kushnir NM. The Role of Decongestants, Cromolyn, Guafenesin, Saline Washes, Capsaicin, Leukotriene Antagonists, and Other Treatments on Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2011;31:601-17.
 80. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treatments in respiratory medicine* 2005;4:21-9.
 81. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
 82. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013:CD000980.
 83. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;4:CD005974.
 84. Lowry JA, Leeder JS. Over-the-Counter Medications: Update on Cough and Cold Preparations. *Pediatrics in review* 2015;36:286-98.
 85. Yang M, So T-Y. Revisiting the safety of over-the-counter cough and cold medications in the pediatric population. *Clinical pediatrics* 2014;53:326-30.
 86. Schmiedl S, Fischer R, Ibanez L, et al. Utilisation and off-label prescriptions of respiratory drugs in children. *PloS one* 2014;9:e105110.
 87. Rachelefsky G, Farrar JR. Are you comfortable with over-the-counter intranasal steroids for children? A call to action. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2014;2:271-4.
 88. Shaikh N, Wald E. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
 89. Hao Q, Dong B, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
 90. Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.
 91. Ocak E, Acar B, Kocaoz D. Medical adherence to intranasal corticosteroids in adult patients. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2017;83:558-62.
 92. Ocak E, Kocaoz D, Acar B. How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids in children? *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2017;100:194-7.
 93. Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization Patterns of Topical Intranasal Steroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis: A Canadian Population-Based Analysis. *JAMA Otolaryngology-- head & neck surgery* 2016;142:1056-62.
 94. Menditto E, Costa E, Midao L, et al. Adherence to treatment in allergic rhinitis using mobile technology. *The MASK Study. Clin Exp Allergy* 2019;49:442-60.
 95. Yap JSY, Tang CWQ, Hor HML, Chong JBK, Yap KZ. Process Evaluation of the Community Pharmacist-Led Allergic Rhinitis Management (C-PhARM) Service in Singapore. *Pharmacy (Basel, Switzerland)* 2019;7.
 96. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
 97. Santo K, Richtering SS, Chalmers J, Thiagalingam A, Chow CK, Redfern J. Mobile Phone Apps to Improve Medication Adherence: A Systematic Stepwise Process to Identify High-Quality Apps. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016;4:e132.
 98. Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2017;274:1477-85.
 99. Braidó F, Baiardini I, Puggioni F, Garuti S, Pawankar R, Walter Canonica G. Rhinitis: adherence to treatment and new technologies. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2017;17:23-7.
 100. Wang K, Wang C, Xi L, et al. A randomized controlled trial to assess adherence to allergic rhinitis treatment following a daily short message service (SMS) via the mobile phone. *International archives of allergy and immunology* 2014;163:51-8.
 101. Zhou AH, Patel VR, Baredes S, Eloy JA, Hsueh WD. Mobile Applications for Allergic Rhinitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2018;127:836-40.
 102. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:340-9.
 103. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
 104. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
 105. Bartle J. Patient education in the effective management of hay fever. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987;20:48-53.
 106. Ganesh V, Banigo A, McMurrin AEL, Shakeel M, Ram B. Does intranasal steroid spray technique affect side effects and compliance? Results of a patient survey. *The J of laryngology and otology* 2017;131:991-6.
 107. Petty DA, Blaiss MS. Intranasal corticosteroids topical characteristics: side effects, formulation, and volume. *American journal of rhinology & allergy* 2013;27:510-3.
 108. Ciprandi G, Varricchio A. The relevance of the mometasone furoate nasal spray in clinical practice. *J of Biological Regulators and Homeostatic Agents*

- 2018;32:1051-4.
109. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, et al. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;130:5-24.
 110. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clinical and Experimental Allergy* 2017;47:856-89.
 111. Benninger MS. Epistaxis and its relationship to handedness with use of intranasal steroid spray. *Ear, Nose, & Throat J* 2008;87:463-5.
 112. Stokken JK. Saline Irrigation and Topical Nasal Steroids. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019, 10.1001/jamaoto.2019.1713.
 113. Hoyte FCL, Meltzer EO, Ostrom NK, et al. Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis. *Allergy and asthma proceedings* 2014;35:S20-7.
 114. Bukstein D, Luskin AT, Farrar JR. The reality of adherence to rhinitis treatment: identifying and overcoming the barriers. *Allergy and asthma proceedings* 2011;32:265-71.
 115. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018;19:10.
 116. Indradat S, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N. Evaluation of animated cartoon-aided teaching of intranasal corticosteroid administration technique among Thai children with allergic rhinitis. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2014;32:166-70.
 117. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116-34.
 118. Moren F, Bjornek K, Klint T, Wagner ZG. A comparative distribution study of two procedures for administration of nose drops. *Acta Otolaryngol.* 1988;106:286-90.
 119. Wilson R, Sykes DA, Chan KL, Cole PJ, Mackay IS. Effect of head position on the efficacy of topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. *Thorax* 1987;42:631-2.
 120. Kubba H. How uncomfortable are the various positions recommended for the instillation of nose drops? *J Laryngol. Otol.* 1999;113:326-8.
 121. Raghavan U, Jones NS. A prospective randomized blinded cross-over trial using nasal drops in patients with nasal polyposis: an evaluation of effectiveness and comfort level of two head positions. *American journal of rhinology* 2006;20:397-400.
 122. Karagama YG, Lancaster JL, Karkanevatos A, O'Sullivan G. Delivery of nasal drops to the middle meatus: which is the best head position? *Rhinology.* 2001;39:226-9.
 123. Krinsky DL, Ferreri SP, Hemstreet B, et al. *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care.* Washington, DC: American Pharmacists Association, 2017.
 124. Mori E, Merkonidis C, Cuevas M, Gudziol V, Matsuwaki Y, Hummel T. The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:939-43.
 125. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. The 'best method' of topical nasal drug delivery: comparison of seven techniques. *Rhinology.* 2006;44:102-7.
 126. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. Influence of anatomy and head position on intranasal drug deposition. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:827-32.
 127. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *International forum of allergy & rhinology* 2018;8:461-70.
 128. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1097-110.
 129. Mygind N. Upper airway: structure, function and therapy. In: Moren F, Newhouse MT, and Dolovich MB (eds). *Aerosols in Medicine Principles, Diagnoses and Therapy.* Amsterdam: Elsevier, 1985; 1-20.

11. 未来十年的研究需求和议程

11.1. 介绍

尽管自 EPOS2012 以来已经取得了重大进展，但实际上在 EPOS2020 涵盖的每个领域中，我们都认识到下一步需要实施高质量研究。以下总结了我们需要进一步研究的知识空白(图 11.1)。

我们将研究需求与 EPOS2020 中的章节按相同的顺序排列，章节顺序与重要性无关

图 11. 1. 急性和慢性鼻窦炎的研究重点



11.2. 分类和定义

- 术语的国际协定
- 对于临床试验的设计，仍然需要明确且被广泛接受的指南：
- 如何定义研究人群；
- 评价指标的选择；

11.3. 急性鼻-鼻窦炎和慢性鼻-鼻窦炎的负担

- 进一步研究评估急性鼻-鼻窦炎（ARS）对生活质量的影
- 由于到目前为止，大多数数据均是来自于美国，因此需
- 提高政府和行业对非息肉疾病的认识。
- 精心构建前瞻性流行病学研究可对ARS进行有效诊断，从而更
- 制定针对急性鼻-鼻窦炎已验证的疾病特异性生活质量量表。
- 寻找患者自报的结局指标（PROMS），以涵盖CRS的所有方面，
- 现实生活研究评估和验证视觉模拟量表（VAS）或其他对照测
- 进行基于外表型和内表型的治疗相应的成本效益比和

11.4. 成人和儿童的急性鼻-鼻窦炎，普通感冒和复发性急性鼻-鼻窦炎

11.4.1. 急性鼻-鼻窦炎的流行病学

- 要了解哪些因素决定了社区中的ARS患者是否需要咨询医生，
- 了解ARS在低收入，中等收入和高收入国家的患病率，并考
- 大量人口调查明确ARS患者相关合并症的特征，将ARS患者

11.4.2. ARS 的病理生理学

- 研究以确定变应性鼻炎如何增加鼻-鼻窦炎的易感性，尤其
- 如果假设已确认，则进行研究以确定是否常规的抗组胺药和
- ARS发病机制中胃食管反流病（GORD）所起的作用。
- 确定暴露于香烟烟雾中是否增加ARS的易感性，确定暴露

11.4.3. 诊断与鉴别诊断

- 确认在初级和二级诊疗中是否存在可预测急性细菌性鼻
- 显示ARS中不同症状和体征的相关性是否可预测对不同疗法
- 进行一项试验研究脓涕是否真正能够提示细菌感染，是否可

- 生活质量（QoL）评估工具的选择。
- 在我们的分类系统中引入某种形式的附加病原学鉴定

评估ARS中抗生素治疗的临床反应，如脓涕的变化。

- 确定生物标记物（如C反应蛋白（CRP），降钙素原）是

11.4.4. ARS 的医疗管理

- 确认鼻用局部皮质类固醇激素是否可以作为ARS初级保健中
- 需要更多的RCT试验对急性细菌性鼻-鼻窦炎的药物治疗进
- 需要大型RCTs研究抗生素治疗对儿童ABRS的治愈/症状改
- 研究是否能通过为患者提供教育和信息材料可改善ARS的预
- 证明是否向临床医生提供专业教育和有效宣讲循证指南可改
- 进一步的随机对照试验（RCTs）研究急性病毒性鼻-鼻窦炎的
- ARS的临床和经济结果是否因为管理患者的医疗专业人员
- 开展ARS并发症真实发病率的大型流行病学数据收集，确定
- 确定在病毒性URTI中早期治疗是否可以预防细菌性ARS，尤
- 开展抗生素在预防急性并发症中的作用的的大型前瞻性研
- 开展引流治疗对比静脉使用抗生素治疗幼儿（眶和颅内）小
- 开展内镜手术对比开放手术治疗ABRS颅内和眶内并发症的

11.5. 流行病学，诱发因素，病理生理学和 CRS 诊断

11.5.1. 流行病学

- 研究评估未经治疗的CRS的自然病程以及年龄对疾病的影响。
- 关于疾病进程的流行病学研究[CRSs/wNP，哮喘，N-ERD]，
- 与世界各地的机构建立网络来获得完善的流行病学数据并创

建可在全球范围内统一应用的调查表，以收集有关CRS影响的流行病学数据。

- 研究是否存在某些童年事件会增加CRSwNP发病的概率。
- 确定吸烟是如何增加CRS的风险以及戒烟是否可以降低风险。
- 显示对变应性鼻炎的认识和适当治疗是否可以降低CRSsNP和CRSwNP的发病率？
- 考虑GORD在CRS中的作用。
- 调查污染和气候变化在CRS疾病进程中的作用。研究包括肥胖在内的营养因素对CRS的影响。

11.5.2.1. CRSsNP 和 CRSwNP 的遗传学和表观遗传学

- 使用改进的技术研究遗传的作用。
- 了解环境因素通过改变基因表达可能导致对CRS易感，这可能使我们认识到致病因素与疾病改变因素或恶化因素，进而使我们能够通过改变行为或实施能够抵消遗传倾向的治疗，从而逆转/减弱表观遗传的易感性。了解上呼吸道疾病的表观遗传调控。

11.5.2.2. CRS 的炎症机制

- 基于“无假设”的聚类分析，明确CRS的表型/内表型分类。
- 了解重塑过程中 TGF- β 和相关分子的调控。
- 了解调节性 T 细胞缺陷以及效应性 T 细胞在鼻息肉疾病中的作用。
- 了解树突状细胞在CRS中的作用。
- 加深我们对ILC和上皮屏障作用的了解。
- 了解炎症和重塑之间的联系。
- 了解微生物组对炎症的影响。需要进一步研究细菌，真菌或其他微生物定植/感染的影响，并明确这种影响。我们需要一些标准化的研究方法，如用PCR法测量最小化的难以检测到的定植菌落，或采用分子培养技术以及检测对定植菌落的免疫反应。明确这些方法是否需要，以及何时需要？
- 如果感染是由微生物侵袭以及对微生物的免疫反应导致的，我们则需要局部和系统水平明确侵袭是如何发生的。局部组织的免疫反应存在差异是否与气流和环境暴露无关。如需要研究筛窦/中鼻道的免疫反应的差异，因为这与鼻中隔或下鼻甲的粘膜反应不同。
- 对于CRS的研究需要新的实验模型。目前，几乎所有正在进行的人体研究都是在已经确诊疾病的患者和未发现疾病的对照者中进行的。虽然这对于明确CRS病理生理和后续治疗的独特因素很有用，但它并不能解释疾病的真正起因。当前可用的动物模型要么是变态反应模型，要么是对基因改造的动物采取反复的炎症反应，这些并不能给出疾病起因的回答。
- 西方世界与其他地方CRSwNP患者之间的差异。介导Th2炎症倾向的跨上皮屏障的关键细胞因子是：TSLP, IL25, IL-33, 还是其它？对主要效应细胞的鉴定：肥大细胞，嗜酸性粒细胞还是嗜中性粒细胞。在内表型和表型方面，明确评价鼻窦炎症的最低标准，如采样程序和数据表达一致（细胞因子为 ng/ml，组织或蛋白质含量为 mg），以便进行荟萃分析。
- 对鼻炎自然病程的长时间研究。
- 病毒和菌群失调在CRS急性加重（AECRS）发病机理中的作用。
- 了解“变应性”真菌性鼻-鼻窦炎和N-ERD的发病机制。

11.5.3. 诊断与鉴别诊断

- 明确初级保健中CRSsNP和CRSwNP不同症状和体征发生的频率和预后意义。

- CRS（严重程度等）与心理健康之间直接或间接的关系。
- 明确粘液样本何时提示鼻窦炎的发生，进而制定CRS亚型的分类标准和个体化药物治疗。
- 非耳鼻喉科对照组的纳入标准。
- 研究抑郁症，压力暴露和焦虑等心理问题对主观严重度评分的影响和对神经系统合并症的影响，如慢性疲劳，创伤后应激障碍，神经功能减退以及评估其他神经性疾病在非变应性鼻炎中的作用，并且可能会对鼻窦炎的评分产生影响。
- 考虑面部疼痛，头痛，嗅觉障碍和鼻涕分泌过多的神经方面因素，并研究更好对面部疼痛进行诊断和鉴别诊断的工具。
- 比较研究相关症状的发生率及其严重程度来区分CRS，变应性鼻炎和非变应性鼻炎。
- 对鼻窦计算机断层扫描（CT）的研究以确定在CRS中是否发生具有临床意义的变化，如粘膜增厚的程度和方式，受累的鼻窦数量和窦口鼻道复合体的状态。
- 制定客观的嗅觉测试以评估是否发生嗅觉障碍。
- 开发一种可靠商业化的鼻后嗅觉测试。
- 研究组织嗜酸性粒细胞，以确定国际公认的嗜酸性粒细胞/每高倍视野的具体数值。
- 对炎症特定组织病理学和血清学标志物进行研究，以确定其作为预后指标或治疗靶点的作用。
- 微生物采样在CRS中的作用和方法研究。

11.6. 成人慢性鼻窦炎的治疗

- 验证CRSwNP和CRSsNP患者中不同症状和体征的相对发生率是否可预测对不同治疗（如局部类固醇和抗生素）的不同反应。
- 确定在开始治疗（手术，类固醇或生物制剂）前的最佳生物标志物。
- 根据生活方式的因素研究治疗建议。
- 加强专业教育和循证指南的有效普及，以改善预后和降低二级保健的转诊率。
- 对CRS患者进行手术对比无治疗的多中心RCT研究，以明确CRS不同表型的疾病自然病程。
- 进行一项对患有严重骨炎的CRS患者比较不同治疗选择的随机试验。
- 从数据角度测试控制概念的标准。

11.7. 儿童慢性鼻窦炎

- 儿童CRS患病率的人群研究。
- 儿童CRS基因突变的进一步研究。
- 病毒感染对儿童CRS进展的影响。
- 变应性疾病在儿童CRS发病机制中的作用。
- 儿童CRS与哮喘的关系。
- 腺样体在CRS中的作用是作为致病菌的储存库和堵塞源。
- 通过评估CRS手术获得的组织进行多中心的合作研究明确炎症机制在儿童CRS中的作用并进行内表型分型。
- 在临床试验中开发工具/测试，区分以慢性鼻部不适为主诉的儿童慢性鼻窦炎中慢性腺样体炎所起作用。
- 建立儿童慢性鼻部症状与CT异常的相关性。
- 改进儿童的嗅觉测试和报告。
- 在儿童群体中如何定义疾病控制。
- 开展儿童CRS使用鼻用类固醇治疗的试验。
- 开展儿童CRS短期和长期口服抗生素使用情况的随机对照试验。对儿童GORD治疗的作用和影响进行更好的研究。

- 需要调查儿童CRS的最佳手术实践。应进行前瞻性，随机，多中心试验，其中包括术前根据CT扫描和症状问卷对疾病的严重程度进行匹配，并比较以下干预措施：单纯进行腺样体切除术，腺样体切除术伴冲洗，腺样体切除术伴冲洗和上颌窦口球囊扩张术，或者内窥镜鼻窦手术。当然还应包括药物治疗。

11.8. 慢性鼻窦炎患者的伴随疾病

11.8.1 过敏和慢性鼻窦炎的作用

- 开展研究评估变应性鼻炎的管理对已确诊的CRS的预后，或随后发生CRS 的风险的有效性影响。

11.8.2. 免疫缺陷

- 需要大规模研究确定人群中IgG亚类缺乏症的真实发病率和重要性，以及能否将其作为CRS的诱发因素。

11.8.3. 下气道疾病，包括哮喘

- 进行鼻的基本生理学研究，包括加湿和热交换及其对肺功能的影响。
- 明确CRS的治疗是否会影响并存的下呼吸道疾病如哮喘和慢性阻塞性肺疾病的预后。
- 开展进一步的RCTs研究伴哮喘的CRSwNP患者的手术和药物治疗对下呼吸道（肺功能/ 生活质量 /症状）的影响。
- 明确CRS患者中哮喘进展的预测因素，以实施防治策略。
- 了解N-ERD疾病的自然病程和机制，以及上呼吸道对下呼吸道炎症的影响，反之亦然。
- 微生物组的参与以及对微生物组的免疫反应与CRS和哮喘/ COPD发生发展的关系需要进一步探索。
- 研究在CRS和哮喘/ COPD中涉及的神经源性途径，从而更好地了解相关介质以及鼻和支气管高反应性的治疗选择。
- 研究在CRS和哮喘/ COPD患者中筛查上，下气道炎症预后的相关性和最佳方法。
- 研究强调了通过电子医疗工具进行个性化随访和患者教育的效果，进而导致CRS和哮喘/ COPD患者的早期诊断和更好的治疗预后。

11.8.4. 囊性纤维化

- 开展一项囊性纤维化（CF）基因型与鼻腔鼻窦疾病严重程度之间相关性的研究。
- 阐明CF杂合子患者与CRS之间关联的研究。
- 研究在这种情况下最佳的CT分期系统。
- 研究在CF中鼻窦手术的范围是否重要。

11.8.5. 原发性纤毛运动障碍

- 一项明确原发性纤毛运动障碍（PCD）确切发病率和患病率的研究。
- 明确原发性纤毛运动障碍患者中ARS的患病率，以确定在PCD患者中对ARS进行积极治疗是否可防止ARS复发和CRS的发展，明确对于ARS的积极治疗是否会影响PCD相关性支气管肺疾病的病程。

- 需要随机对照研究来阐明手术和辅助治疗的效果。

11.8.6. 真菌性鼻窦炎

- 变应性真菌性鼻窦炎（AFRS）的个体易感因素有待进一步研究。
- 需要大型RCTs明确AFRS中口服和局部类固醇使用的剂量和持续时间。
- 开展一项RCT旨在研究免疫治疗，口服和局部抗真菌药在AFRS中的作用。

11.8.7. 血管炎，肉芽肿性疾病

- 开展一项大型的前瞻性研究考虑抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）在少数的鼻部肉芽肿合并多血管炎（GPA）和嗜酸性粒细胞肉芽肿合并多血管炎（EGPA）患者中的治疗使用。
- 对血管炎中局部使用的药物研究。
- 对于GPA患者的最佳治疗方法是？

11.9. 患者参与，预测，精准医学和实施

- 在日常应用和现有的CRS控制评估工具方面实现统一。
- 大规模研究证实了在先前报道中，术后患者未控的比例很高。
- 比较EPOS控制标准的前瞻性研究术前和术后需要长期随访，以进一步评估EPOS标准对治疗的反馈。
- 在男性和女性，接受初次或修正性功能内窥镜鼻窦手术（FESS）的患者，以及不同疾病表型的患者（例如有无鼻息肉，变应性鼻炎，哮喘，N-ERD和基于炎症模式的内表型）之间探索疾病控制（基于EPOS标准）的差异，预测患者疾病未控的风险。
- 需要进一步对患者的参与度，依从性和自我管理进行研究。

11.10. 药剂师对鼻窦炎的看法

- 确定预测急性细菌性鼻窦炎的最佳方法
- 考虑是否通过提供教育和患者信息材料可改善ARS的预后并减少非必需的抗生素使用？
- 考虑专业教育和向药剂师有效推广循证指南可改善ARS的预后并减少非必需的抗生素使用？

11.11. 一般原则

- 研究指引准则的执行情况。
- 需要跨学科的合作。
- 为了更好地理解对AR和CRS干预的有效性和安全性，应当鼓励发表阴性和阳性研究。
- 在现实生活中对大量患者进行评估的定量研究应予以加强。
- 应该为所有利益相关者，包括患者，研究人员，临床医生， 管理人员和政客，提供健康信息技术用于数据收集，实时分析，临床决策支持系统的反馈和教育。
- 建立用于寻找生物标记物和快速验证新标记物的生物库。

12. EPOS2020 中使用的方法

12.1. 介绍

急性和慢性鼻窦炎患者应该得到对其疾病的最佳治疗。我们的目标是制定下一份关于鼻窦炎的欧洲白皮书，以促进患者，社区成员，临床医生和公共卫生政策制定者对鼻窦炎的管理方面做出更明智的决策。

欧洲鼻窦炎白皮书（EPOS 2020）将是来自该领域国际专家的 EPOS 鼻窦炎系列指南中的最新内容。欧洲第一份有关鼻窦炎和鼻窦炎的白皮书 EP³OS⁽¹⁾于 2005 年发表，随后很快发布了 EP³OS^(2,3)，以回应第一份白皮书的高度肯定和认可。该领域的研究机构正在不断发展。

指南制定小组包括所有利益相关者，包括所有相关专业的医学专家，微生物学家，初级保健医师，药剂师和患者。已邀请来自世界各地的一大批利益相关专家对文档进行审查和评论。他们的评论已用于进一步完善文档。

EPOS2020 中使用的开发策略已经在我们开始工作之前发布⁽⁴⁾，我们在这里参考该文档以了解所使用的方法的详细信息。我们遵循了 AGREE II 框架⁽⁵⁾，旨在确保临床实践指南质量的一致性，为制定指南提供了方法论策略，并阐明了在指南中应该报告什么信息以及如何报告信息。总之，《EPOS 2020 指南》将适用于患有 ARS（病毒/普通感冒，病毒后，细菌）和所有形式的 CRS 的成人和儿童患者。EPOS 指导委员会开始审查早期版本的 EPOS 中的定义和分类是否仍然相关和准确。在 ARS 中，EPOS2012 中提出的急性病毒性鼻-鼻窦炎（普通感冒、急性病毒性鼻窦炎和急性细菌性鼻-鼻窦炎）的分类被认为是相关的，现在整个第四章都使用这个分类来评估证据。

基于近十年来对 CRS 不同表型和内型的新认识，决定不再将表型分类为 CRSwNP 和 CRSsNP，而采用一个新的分类方法，即利用疾病的解剖学特征和内型进行分类。我们预计，在不久的将来，这个新的分类将更适合于讨论治疗方法。我们使用循证医学（EBM）方法检索证据，将随机对照试验（RCT）与“真实世界经验（RWE）-观察性研究（手术）/真实生活研究”相结合，并使用系统评价荟萃分析以结合临床试验的结果。大多数外科手术证据是基于观察性研究的，而最近的研究表明，纳入非随机研究有一定的合理性^(6,7)。该文件的某些部分并没有对文献进行系统分析（例如，病理生理学部分）。在那些子章节中，已标明了所使用的检索。许多问题现有文献无法回答。因此，针对耳鼻喉科/鼻科专家/初级医生进行 Delphi 试验，目的是在以下领域达成专家共识：包括（但不限于）诊断，急性鼻窦炎的某些治疗以及 CRS 中成人和儿童鼻窦炎的适当医疗和手术（以及使用的技术）。两个全新的章节重点关注患者参与，疾病预防以及药房在疾病管理中的作用。

12.2. 识别 RCT 的检索方法

12.2.1.1. 摘要选择

一名信息专家（JL）在 Cochrane 对照试验中央登记册（Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL）中进行了电子检索，OVID MEDLINE 和 OVID EMBASE 使用约束术语（例如 MeSH 术语）以及慢性或急性鼻窦炎的文本词，包括鼻息肉，Kartagener 综合征腺样体肥大，普通感冒和上呼吸道感染。在 MEDLINE 和 EMBASE 中，将检索与方法检索过滤器组合在一起识别 RCT。没有使用语言，日

期或其他限制。确定的记录已下载到 EndNote 中，并且已删除重复记录。本章底部显示了有关 ARS 和 CRS 的完整检索策略。在 18/02/2019 进行了检索。有关疾病管理的章节，我们决定仅评估 RCT 和系统评价（SR）。参考文献（有关治疗的 20524 和诊断 3840 篇）已输入到 Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>)中，并且有两名独立的审阅者根据摘要选择了论文。讨论了所有没有纳入的论文。并在撰写过程中添加了在 SR 中发现的和 2019 年新发表的相关论文。这产生了 2214 篇论文，对其中的全文进行了评估。对所有 SR 进行了分析，以获得更多参考，并在本文件中引用了 156 个 SR。最终，26 个 SRS（关于普通感冒（见下文））和 294 个随机对照试验被用于治疗分析，这些分析主要在第 4、6 和 7 章中报道。全文共使用了 3182 篇参考文献，在需要讨论的摘要选择中纳入/排除的研究有：

- 基于年龄的亚群(老年人，日托中心)普通感冒的预防研究(纳入)
- 处方抗生素的行为变化研究（纳入）
- 鼻窦手术伤口愈合的研究（纳入）
- 开放随机研究（排除）
- 根据年龄以外的其他因素（运动员，游泳者）对ARS亚群进行研究（排除）
- 与ARS无关的发热（排除）
- ARS中的反应时间和警觉性（排除）
- 喉咙痛（排除）

12.2.2. 全文选择

12.2.2.1. 纳入研究

在评估全文的阶段，我们注意到有关治疗 URTI /普通感冒的论文数量非常多。我们决定在对普通感冒的治疗分析中仅包括 SRs。但是，有关诊断的所有相关论文均包含在本评价中。我们只收录了同行评议的论文。论文是从世界各地的国际图书馆中检索的。偶尔与作者联系以提供论文。志愿专家将论文从原始语言中翻译/摘录，他们能够阅读该语言并具有足够的循证医学知识来查找相关数据。特别是对于中文论文，经常会要求志愿者评估论文是否为 RCT，以及所评估的人群是否与该问题相关，然后再进行全文翻译。

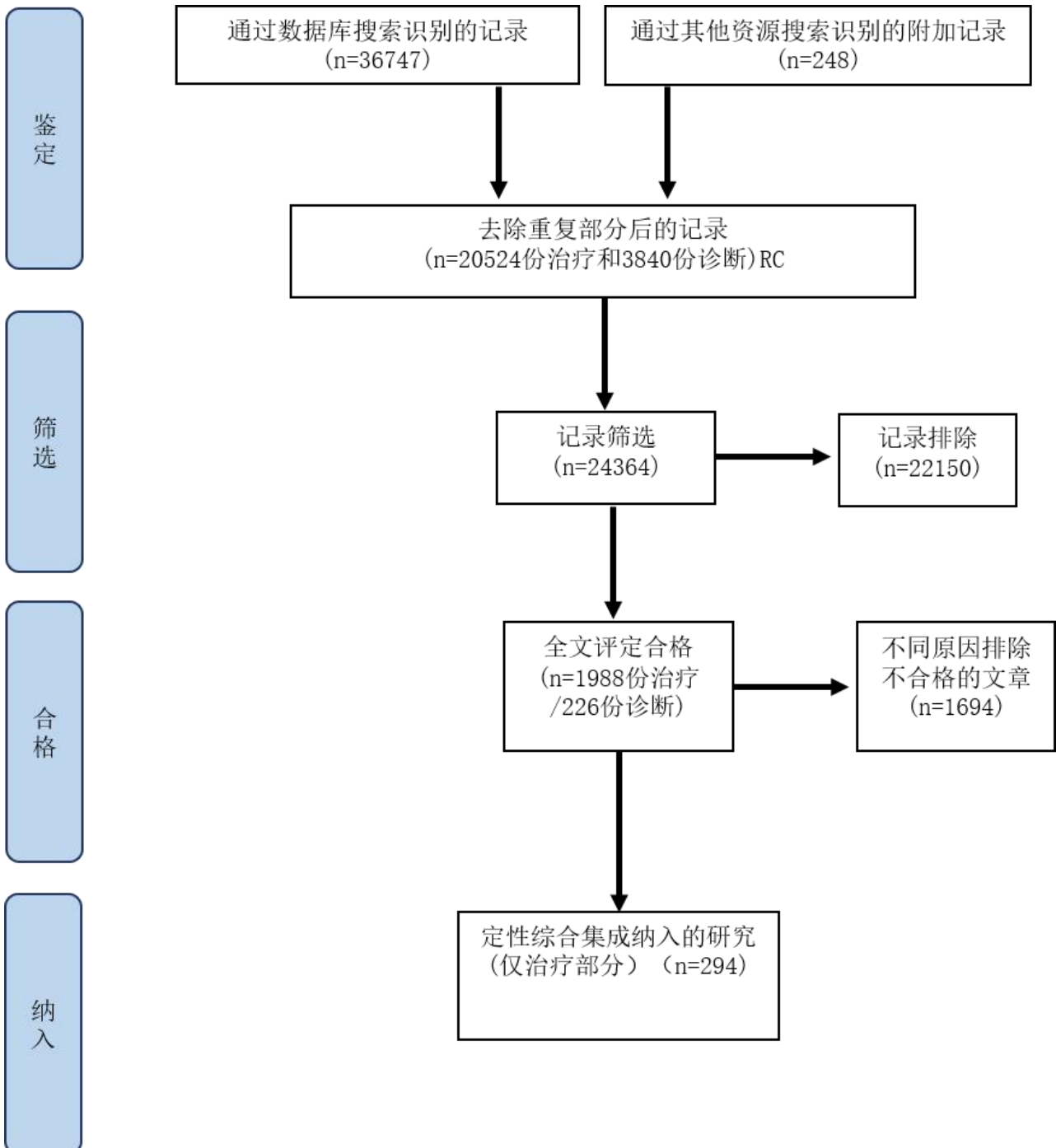
单独报告相关患者组的相关数据（符合 EPOS 定义的 ARS 或 CRS 标准）评估混合患者人群的论文会被纳入。EPOS2012 中将 ARS 分为病毒性 ARS（普通感冒），病毒后 ARS 和 ABRS 的建议显然在大多数早期论文中并未遵循。对于评估 ARS 的论文，当很明显大多数患者符合 EPOS 标准时，才纳入这些论文。例如，病毒后 ARS 是一项对症状超过三天的患者进行评估的研究，但该表显示入选时平均症状持续时间为 12 天。一项纳入时间超过三天且没有症状持续时间迹象的研究被排除。研究表明，70% 的患者症状超过 10 天。对于 ABRS，纳入了使用 EPOS 标准或结合了大多数 EPOS 诊断 ABRS 标准和放射学和/或阳性鼻窦穿刺的论文。为了评估药物的有效性和安全性，在可能的情况下，对除 CRS 以外的其他疾病进行了系统评价。

12.2.2.2.排除研究

- 比较ARS或CRS中用药无效的情况。
- 比较抗生素治疗ARS的原因，因为要么抗生素无效（病毒后ARS）或未完全符合RCT（ABRS）。
- 评价下呼吸道的治疗。
- 在药物疗效尚未显现的情况下评估安全性的研究

- 当尚未证明单一治疗有效时，评估联合治疗与单一治疗的研究。
- 在没有与安慰剂或另一种被证明不比安慰剂更有效的治疗方案进行比较的情况下，进行了两种治疗方案的评估研究。
- 评估治疗副作用的研究（例如CRSwNP患者的骨质疏松症的治疗）。
- 评估非临床结果的治疗研究仅（组织学）

• PRISMA 2009 流程图



12.2.3. 证据评估

在 CRS 和 ARS 中，除了普通感冒之外，如果有足够的 RCT 和足够的患者人数，其他证据则不首选纳入。我们开始评估 DBPCT 试验是否可评估。如果可获得三个以上的 DBPCT，除非试验结果无效或不一致，否则我们不会寻找其他证据。如果没有足够的 DBPCT，则使用其他单盲或开放 RCT 来累积证据。在没有随机对照试验时，偶尔会使用其他形式的证据，例如病例对照，队列研究，现实生活研究和 Delphi rounds 函数。研究仅在组数据之间相关时才纳入(例如，平均值和标准差或非参数数据)可以直接从论文或在重新计算之后进行评估。我们接受了治疗后的比较或与基线相比的变化。仅提供组内(而不是组间)基线变化统计数据的论文不能纳入。如果需要，根据论文中报告的数据重新计算统计数据，特别是在报告了与组内基线相比的数据但没有报告治疗后进行组比较的统计数据的情况下。如果有足够的随机对照试验，我们进行了荟萃分析。当进行荟萃分析并评估相关问题后，如果没有新论文发表，则使用系统性综述和他人的荟萃分析。证据表⁽⁸⁾会被收集。等级 GRADE (推荐评估、开发、评价的等级, <http://www.gradeworkinggroup.org/>) 尽可能使用。对患者或对人群的危害(如费用或对抗生素的耐药性)始终是评估的一部分。在外科手术中，RCT 非常有限，其他证据也有报道。我们只用了报告证据中可用的数据。最后，关于诊断和治疗的章节被合并为综合治疗途径，从自我管理而非处方药治疗开始，经过初级和二级治疗再到疾病的专科治疗(详见第 1 章)。

12.3. 德尔菲轮

尽管近年来高质量出版物的数量大量增加，但是仍然存在大量的临床实际问题。一致认为，解决这些问题的最佳方法是进行 Delphi 练习，这是一种结构化的沟通技术，最初是作为依赖专家小组的系统的，交互式的预测方法而开发的。EPOS2020 小组首先通过几轮问卷调查和讨论确定了要优先考虑的领域，因此我们首先专注于诊断问题。最终的 Delphi 问题分几批分发，并要求受访者将答案分为 1-9，其中 1 最小，最高是 9 (基本/临床相关/可接受等)。当分析结果时，有三种可能的结果-肯定，否定或不明确，如下所示，具体取决于整个小组的答案百分比。结果已被整合到 EPOS2020 的各个章节中。

我们打算在 EPOS2020 和 ERS 的主持下开发一个滚动的 Delphi 计划，以期在未来整个鼻窦炎临床管理的其他领域达成专家共识。

肯定答案 ≥ 70% 7-9 级; ≤ 15% 1-3 级

不清楚

否定答案 ≥ 70% 1-3 级; ≤ 15% 7-9 级

12.4. 传播和未来更新

这个领域相关论文的数量呈指数增长。这导致 EPOS2020 的页数比 EPOS2012 增加了一倍。我们希望执行摘要(第 1 章)将用于传播新知识。把所有东西都包括在

像 EPOS2020 这样的文档变得越来越具有挑战性。EPOS 小组计划每年对最相关的变化进行较小的更新，并且如前所述，在不远的将来，将成立一个小组来组织频繁的德尔菲反馈轮讨论用 RCT 很难回答的相关临床问题。

该指南将再次在世界上许多国家传播。执行摘要(第 1 章)格式简洁，易于阅读。网站(www.EPOS2020.com)已启动，不久的将来还将为包括患者在内的不同利益相关者群体准备袖珍指南。在该网站上，可以找到针对不同利益相关者的教育材料。

12.5. 编辑独立

该白皮书由欧洲鼻科学学会，鼻科学杂志和鼻科学基金会资助。没有使用其他资金。所有准则制定成员都提供了他们的竞争利益。

12.6. 使用的检索策略的详细信息

12.6.1. 核心检索 OVID MELINE CRS 和 ARS 2019-01-30

我们建议所有作者在 OVID MELINE 中使用核心检索 CRS 和 ARS。我们建议他们寻求当地图书馆员的帮助，以适应检索并添加兴趣主题。我们建议使用以下类似方法来检索其他概念，从而检索约束术语，包括 MeSHterm 和文本词(tw, kf)。

12.6.1.1. 核心 ARS 检索

数据库: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations and Daily; 1946 年至 2019 年 1 月 28 日

检索策略: 2019-01-30

#	检索内容	结果
1	exp sinusitis/	19569
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13071
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2604
4	(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	46748
5	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinusal)).tw,kf.	2191
6	nasal muc?us.tw,kf.	830
7	(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or (leak* or fluid*) and cerebr*) or safer*.ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.	586
8	or/1-7 [rhinosinusitis both ARS and CRS]	56505

9	common cold/	4131
10	((common or head) adj cold*).tw,kf.	3819
11	coryza.tw,kf.	619
12	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI).tw,kf.	8937
13	ARS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.	166
14	or/9-13 [ARS]	15102
15	8 or 14 [ARS (incl. umbrella terms for rhinosinusitis - B)]	69906
16	exp animals/ not exp humans/	4541167
17	15 not 16 [ARS in humans]	66289

注释:

- 对ARS的核心检索包括广泛的鼻窦检索 (或 1-7) 和对ARS的特定检索 (或/ 9-13)。
- 您可以忽略与特定内容无关的术语。
- 如果通用部分对于特定主题而言过于宽泛, 则可以通过改编该部分conf来缩小通用术语的范围。
Lemiengre, MB等 (代替or /1-7)
 - exp Sinusitis/
 - sinusit*.tw.
 - Rhinitis/
 - rhinit*.tw.
 - rhinosinusit*.tw.
 - nasosinusit*.tw.
 - ((suppurative or purulent) adj2 (nasal discharge or rhinitis or rhinorrhoea or rhinorrhoea).tw.8 or/1-7
- 斜体灰色术语是可选的 (这些术语没有在旨在识别SRs的检索中产生额外的相关匹配)。如: 关于鼻炎的额外记录通常是关于过敏性鼻炎的。
- 第16行是用于安全排除动物研究的检索过滤器。在许多动物研究的情况下, 您可能想使用更广泛的过滤器来代替
(exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or
mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or
model*))) .ti. [jw=journal word]

12.6.1.2. 核心 CRS 检索

数据库: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations and Daily; 1946 年至 2019 年 1 月 28 日

检索策略: 2019-01-30

#	检索内容	结果
1	exp sinusitis/	19569
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13071

3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2604
4	(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	46748
5	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.	2191
6	nasal muc?us.tw,kf.	830
7	(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.	586
8	or/1-7 [rhinosinusitis both ARS and CRS]	56505
9	nasal polyps/	6141
10	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.	7987
11	(rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf.	822
12	CRSSNP*.tw,kf.	373
13	ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.)	2846
14	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	1939
15	adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/)	963
16	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	1056
17	or/9-16 [CRS]	14635
18	8 or 17 [CRS (incl. umbrella terms for rhinosinusitis -B)]	64185
19	exp animals/ not exp humans/	4541167
20	18 not 19 [CRS in humans]	60937
21	remove duplicates from 20 [only possible if #20 <6000 hits)	

注释:

1. CRS的核心检索包括广泛的鼻窦炎检索（或/1-7）和特定的CRS检索（或/9-16）。
2. 您可以忽略与特定问题无关的术语，即，如果腺样体无关，则可以放弃第15和16行
3. 如果通用部分对于特定主题而言过于宽泛，则可以通过将通用术语与慢性术语组合在一起来缩小通用术语的范围，因此可以将or/1-7与（例如，改编自Chong等人）组合：
exp chronic disease/ or exp recurrence/ or (chronic* or persis* or recurr* or long-last* or longlast*).tw,kf.
4. 斜体灰色术语是可选的（这些字词并未旨在识别SR的检索中导致额外相关匹配）
5. 第19行用于安全排除动物研究的检索过滤器。在许多动物研究的情况下，您可能想使用更广泛的过滤器来代替 (exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or animal* adj3 (experiment* or model*)))ti. [jw=journal word]

12.6.2. 检索有关治疗和诊断的RCT（用于CH4、6和7）

中心日期运行：18/02/2019 18:37:1

#	检索内容	结果
1	[mh sinusitis]	888
2	[mh ^rhinitis] or [mh ^"rhinitis, atrophic"] or [mh rhinitis, vasomotor"]	917
3	[mh "paranasal sinuses"/mi] or ([mh "paranasal sinuses"] and ([mh ^"respiratory tract infections"] or [mh ^"chronic disease"])))	95
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*):ti,ab,kw	1008
5	sinusit*:ti,ab,kw	2324
6	rhinit*:ti,ab,kw	8352
7	((inflamm* or microb*) near/5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)):ti,ab,kw	172
8	(nasal NEXT mucus):ti,ab,kw	51
9	(rhinorr*:ti,kw) not ([mh /CI] or (CSF or (leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*):ti,ab,kw)	344
10	[mh "nasal polyps"]	319
11	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) near/3 (papilloma* or polyp*)):ti,ab,kw	787
12	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*):ti,ab,kw	75
13	((kartagener* NEXT syndrom*) or (primary NEXT ciliary NEXT dyskinesi*)):ti,ab,kw not (COPD or thoracic or (pulmonary NEXT disease) or bronchiectas*):ti	43
14	[mh ^adenoids/AB] or ([mh ^adenoids] and [mh ^hypertrophy])	57

15	((adenoid* near/2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*):ti,ab,kw	125
16	[mh ^"common cold"]	497
17	((common or head) NEXT cold):ti,ab,kw	1088
18	coryza:ti,ab,kw	36
19	((suppurat* or purulent) near/3 ((nasal NEXT discharg*) or rhinor*)):ti,ab,kw	37
20	((upper near/4 (respiratory or airway) near/2 infection*) or URTI or (U next R next T next I)):ti,ab,kw	3814
21	{OR #1-#20}	15326
22	#21 in Trials	15166
23*	#22 not Clinicaltrials:so	14041
24*	#22 and Clinicaltrials:so	1125

*当试验登记册没有分开保存时，请勿使用=# 23 en # 24。

数据库：Ovid MEDLINE(R) 和 Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946年至2019年2月15日
检索策略：2019-02-18

#	检索内容	结果
1	exp sinusitis/	19603
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13106
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2607
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	9023
5	sinusit*.tw,kf.	15829
6	rhinit*.tw,kf.	26038
7	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.	2180
8	nasal muc?us.tw,kf.	828
9	rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or (leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)	474
10	nasal polyps/	6150
11	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.	7958
12	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*).tw,kf.	869

13	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	1932
14	adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/)	964
15	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	1051
16	common cold/	4136
17	((common or head) adj cold*).tw,kf.	3808
18	coryza.tw,kf.	617
19	((suppurat* or purulent) adj3 (nasal discharg* or rhinor*).tw,kf.	279
20	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI or U-R-T-I).tw,kf.	8909
21	or/1-20 [rhinosinusitis]	77127
22	(exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.	4819005
23	21 not 22 [human rhinosinusitis]	72948
24	(controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or random allocation/ or double-blind method/ or single-blind method/ or (randomi?ed or randomi?ation or placebo* or randomly or (random adj3 allocat*) or ((random* or controlled) adj2 (study or trial)) or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj(blind*3 or mask*3))).tw,kf. or trial.ti.) not ((review or editorial).pt. or review.ti.) [RCT filter - adapted from the Cochrane]	1073418
25	23 and 24 [RCTs on human rhinosinusitis]	7258

7	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kw	3184
8	nasal muc?us.tw,kw.	1394
9	(*rhinorrhea/ or rhinorr*.ti,ot,kw.) not (si.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kw.)	893
10	chronic rhinitis/	1209
11	nose polyp/	10758
12	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).w,kw.	10773
13	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*).tw,kw.	1222
14	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	2896
15	adenoid hypertrophy/	609
16	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kw.	1440
17	common cold/	9118
18	((common or head) adj cold*).tw,kw.	5178
19	coryza.tw,kw.	842
20	((suppurat* or purulent) adj3 (nasal discharg* or rhinor*).tw,kw.	421
21	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI or U-R-T-I).tw,kw.	14860
22	or/1-21 [rhinosinusitis]	128236
23	((animal/ or animal experiment/ or exp animal model/ or nonhuman/ or exp female animal/) not human/) or exp veterinary medicine/ or animal*.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.	6618264
24	22 not 23 [rhinosinusitis in humans]	122363
25	(exp controlled clinical trial/ or randomization/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or (randomi?ed or randomi?ation or placebo* or randomly or (random adj5 (allocat* or control*)) or ((random* or controlled) adj2 (study or trial)) or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3))).tw,kw. or trial.ti.) not (review/ or editorial/ or (review or editorial).pt. or review.ti.)	1503658
26	24 and 25 [RCTs on rhinosinusitis]	14635

数据库: EmbaseClassic 和 Embase 1947 年至 2019 年 2 月 15 日

检索策略: 2019-02-18

#	检索内容	结果
1	exp rhinosinusitis/	9352
2	exp sinusitis/	43919
3	rhinitis/ or atrophic rhinitis/ or vasomotor rhinitis/	22552
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kw.	11984
5	sinusit*.tw,kw.	23044
6	rhinit*.tw,kw.	40889

12.6.3 每章检索

12.6.3.1 介绍

在此按章进行检索。通常每个子章节都进行检索

12.6.3.2. 分类, 定义和术语控制

在 Pubmed 中使用以下术语进行了文献检索: “慢性鼻窦炎”, “EPOS”和“对照”。发布日期设定在 2012 年 3 月的第三次 EPOS 更新和 2019 年 6 月之间。此次检索结果有 13 篇文章, 并进一步分析。最终, 我们使用 EPOS 控制标准确定了 3 项评估未控 CRS 负担的研究。

12.6.3.3. 急性和慢性鼻窦炎的负担

12.6.3.3.1. 生活质量

主要检索策略和（影响，负担或严重程度）

12.6.3.3.2. 鼻窦炎的费用

这些参考文献所用的检索是在 Pubmed 中进行的，检索条件为：“鼻窦炎”，“费用”，“总计”，“直接”，“间接”，“经济”。

12.6.3.4. 成人和儿童的急性鼻窦炎，包括普通感冒和复发性 ARS

12.6.3.4.1 急性鼻窦炎（ARS）的流行病学

数据库： Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 年至 2019 年 2 月 15 日，
检索策略： 2019 年 2 月 15 日

#	检索内容	结果
1	((Acute rhinosinusitis or Acute sinusitis) and prevalence).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word,organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier,synonyms]	84
2	limit 1 to (abstracts and english language and humans and yr="2011 -Current")	34

12.6.3.4.2 ARS 的病理生理学

((((((((("Common Cold"[Mesh]) OR "Sinusitis"[Mesh]) OR "Respiratory Tract Infections"[Mesh:NoExp])) OR (((acute[Title/Abstract] OR viral[Title/Abstract] OR virus[Title/Abstract])) AND ((rhinitis[Title/Abstract] ORrhinosinusitis[Title/Abstract] OR sinusitis[Title/Abstract] OR paranasal sinusitis[Title/Abstract] OR nasosinusitis[Title/Abstract]))) OR ((Acute upper respiratory tract infection*[Title/Abstract] OR viral upper respiratory tract infection*[Title/Abstract] OR respiratory viral infection*[Title/Abstract] OR respiratory virus infection*[Title/Abstract])) OR (((rhinitis[Title/Abstract] OR rhinosinusitis[Title/Abstract] OR sinusitis[Title/Abstract] OR paranasal sinusitis[Title/Abstract] OR nasosinusitis[Title/Abstract]))) AND ((pathophysiology[Title/Abstract] OR pathogenic[Title/Abstract])))=> 64,939 结果。有关急性鼻窦炎的病理生理学许多研究发表了成果，关键词包括普通感冒，病毒感染和呼吸道感染。因此，我们的检索策略必须以不同组合包含这些关键字。然后在筛选摘要后选择相关文章。

12.6.3.4.3. 成人和儿童 ARS 的诊断和鉴别

诊断核心检索，详见上文。

12.6.3.4.4. ARS 的医疗管理

核心检索，详见上文。

12.6.3.4.5. ARS 的并发症

未提供搜索内容

12.6.3.5. CRS 的流行病学和诱发因素

12.6.3.5.1. AECRS:

((((((((((chronic[ti] OR persis*[ti]))) AND ((Acute[tiab] OR exacerbation*[tiab]))) AND (((("Sinusitis"[Mesh] OR "Rhinitis"[Mesh] AND "Chronic Disease"[Mesh]) OR rhinosinusitis[tiab] OR nasosinusitis[tiab] OR sinusitis[tiab] OR pansinusitis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR sphenoiditis[tiab] OR (kartagener* [ti] AND syndrome* [ti]))) AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) NOT ("case reports"[Publication Type] AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh]))

12.6.3.5.2. CRSsNP 和 CRSwNP 的遗传和表现遗传

OVID 检索历史

1.exp sinusitis/
2.exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))
3.(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf
4. (sinusit* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.
5. (sinusit* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.
6. nasal muc?us.tw,kf.
7. or/1-6
8. nasal polyps/
9. ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.
10. (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf.
11. CRSSNP*.tw,kf.
12.ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.)
13.Or/8-12
14.7 or 13

15.(pathophysiol* or mechanism* or biology* or molecu* or cell* or inflammat* or eosinophil* or cytokine* or epitheli* or pathology* or leukocyt* or prostaglandin* or morphology* or anatom* or physiology* or biomedic* or genom* or gene* or mRNA or RNA or transcript* or microarray* or sequenc* or protein* or biomark*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
16. 14 and 15
17. exp animals/ not exp humans/
18. 16 not 17
19. 16 not 17
20. limit 19 to (english language and yr="2012 -Current")

OID 检索总共产生了 9491 种出版物。通过阅读 (STS 和 HW) 所有摘要/标题并排除不符合纳入标准的出版物 (例如病例报告, 动物实验, 变应性鼻炎, 没有英文, 没有炎症机制, GWAS 等) 来进行手动精选。通过手动精选检索数据, 最终的出版物数量为 1202 篇。其中约 300 篇已在 EPOS 第 5.2.2. 章中引用。

12.6.3.5.3. 诊断与鉴别诊断

检索策略

CRS 和嗅觉的检索于 2019 年 11 月 17 日在 OVID MEDLINE 中进行。结合“嗅觉功能或气味”, 获得 406 次点击。这些都经过了筛选。

排除标准为: 关键字重合, 未提供任何有关嗅觉测量的信息, 仅限儿童和错误的主题。

针对 CRS 的 EPOS 2020 核心检索已于 2019 年 6 月 17 日在 OVID MEDLINE 中进行。它与“(面部疼痛或头痛).ti”相结合, 获得了 330 次点击。为了排除病例报告, 所有“(病 例).ti”均被删除, 导致总共 304 条记录, 其中含 1 条重复项。这些都经过了筛选。排除标准为: 1996 年之前的出版物 (101 条记录), 病例报告 (57 条记录), 仅儿童 (12 条记录) 以及错误的主题、错误的人口或方法缺陷 (73 条记录)。因此, 纳入了 60 条记录。其中, 只有 25 条 (42%) 包含原始数据。其他的是评论, 社论, 信件, 评论等。在 EPOS 指导小组进行首次审核后, 要求成员提供所有缺失但相关的参考资料。这样, 另外七篇论文被纳入, 其中大多数不是主要针对面部疼痛而写的, 但包含了与本章相关的数据。

12.6.3.6. 成人慢性鼻窦炎的治疗

核心检索, 详见上文。

12.6.3.7. 小儿 CRS

12.6.3.7.1. 流行病学, 诱发因素和合并症

进行 Pubmed 和 Scopus(EMBASE)检索, 并相应地提取相关数据。首次检索的是以下术语: 儿童慢性鼻窦炎或儿童慢性鼻-鼻窦炎; 小儿慢性鼻窦炎或小儿慢性鼻窦炎。随后的所有检索包括:

- 流行病学或患病率

- 鼻窦的解剖变异
- 环境暴露的影响
- 职业和环境危险因素
- 危险因素
- 污染, 毒素和粉尘在家庭中的作用
- 病毒感染在诱发或加重 CRS 中的作用
- 病毒感染在儿童 CRS 发病中的作用
- 吸烟
- 主动和被动吸烟与儿童慢性鼻窦炎的发病
- 变应性鼻炎或过敏
- 哮喘
- 腺样体的作用
- 小儿鼻窦炎与腺样体大小的关系
- 腺样体细菌学和鼻窦症状
- 腺样体生物膜的鉴定
- 腺样体组织的免疫学研究
- 腺样体切除术的结果
- 胃食管反流病
- 体液免疫缺陷
- 免疫缺陷
- 小儿免疫系统不足
- 不成熟的免疫系统
- 囊性纤维化
- 新生儿囊性纤维化的诊断
- 原发性纤毛运动障碍

12.6.3.7.2. 伴或不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎的病理生理学

12.6.3.7.2.1. 遗传学

Pubmed

检索词: 鼻窦炎/儿童/遗传学 10 年期限审查了 82 个匹配, 选择了 14 个进行综述。

去除了仅涉及成年人的无关的摘要和研究。

12.6.3.7.2.2. 遗传学

Pubmed

检索词: 炎症, 鼻窦炎限制: 过去 10 年/ 年龄 < 18 岁/ 人类 审查了 178 个匹配, 并选择了 56 个进行综述。

去除了成人学习, 综述和非英语摘要。

12.6.3.7.2.3. 诊断与鉴别诊断

Pubmed

鉴于本章的性质 (差异诊断和诊断工具的使用, 重点是针对儿科人群的问题), 系统地检索 CRS 核心人群被认为是徒劳

的。参考文献是手工检索的。在第一个版本之后，EPOS 指导小组被要求在缺失的任何相关论文上提供意见。

12.6.3.7.2.4. CRS 和合并症的管理

Pubmed

检索词：慢性鼻窦炎和抗生素限量：10 岁，人类，英语，儿童：18 岁

审查了 70 个匹配，并选择了 12 个进行综述。

去除了不相关的摘要，综述，涉及 CF 的研究以及仅涉及成年人的研究。

Pubmed

检索词：慢性鼻窦炎和生理盐水 限制：10 年，人类，英语，儿童：出生至 18 岁

审查了 26 个匹配，并选择了 7 个进行综述。

Pubmed

检索词：慢性鼻窦炎和皮质类固醇

限制：10 年，人类，英语，儿童：出生至 18 岁

审查了 31 个匹配，并选择了 3 个进行综述。

去除了不相关的摘要，评论，涉及 CF 的研究以及仅涉及成年人的研究。

Pubmed

检索词：慢性鼻窦炎和球囊

限制：10 年，人类，英语，儿童：出生至 18 岁

审查了 28 个匹配，并选择了 12 个进行综述。

去除了不相关的摘要，评论，涉及 CF 的研究以及仅涉及成年人的研究。

Pubmed

检索词：慢性鼻窦炎和腺样体切除术

时限：10 年，人类，英语，儿童：出生至 18 岁

审查了 38 个匹配，选择了 15 个进行综述。

去除了不相关的摘要，评论，涉及 CF 的研究以及仅涉及成年人的研究。

Pubmed

检索词：慢性鼻窦炎和内窥镜鼻窦手术

时限：10 年，人类，英语，儿童：出生至 18 岁，

共 248 个匹配，选择 26 个匹配进行综述。

去除了不相关的摘要，评论，涉及 CF 的研究以及仅涉及成年人的研究。

许多选定的论文重叠。

12.6.3.8. 慢性鼻窦炎患者的伴随疾病

12.6.3.8.1. 过敏和慢性鼻窦炎的作用

没有提供检索。

12.6.3.8.2. 免疫缺陷及其在 CRS 中的作用

检索策略

1. Medline (Ovid)	术语：慢性鼻-鼻窦炎免疫缺陷 限制：2012年至今 结果：4671
2. Medline (Ovid)	术语：原发性免疫缺陷 限制：2012年至今 结果：1713
3. Medline (Ovid)	术语：继发性免疫缺陷慢性鼻鼻窦炎 限制：2012年至今 结果：2811
4. Medline (Ovid)	术语：继发性免疫缺陷 限制：2012年至今 结果：120
5. 谷歌学术	术语：慢性鼻-鼻窦炎免疫缺陷 限制：2012年至今 结果：4530
6. 谷歌学术	术语：慢性鼻-鼻窦炎继发性免疫缺陷 限制：2012年至今 结果：2740

12.6.3.8.3. 下呼吸道疾病，包括与 CRS 相关的哮喘

Pubmed 检索：

慢性鼻窦炎和哮喘：1489 篇文章

慢性鼻窦炎和 COPD：159 篇文章

慢性鼻窦炎和下呼吸道疾病：199 篇文章

纳入的选择标准：英语，具有新颖见解并经过适当试验和/或综述，选择最近的（过去 10 年）优于历史报告的

12.6.3.8.4. 囊性纤维化

检索策略

对 PubMed 和 Embase 进行系统检索，寻找针对囊性纤维化（CF）患者的慢性鼻窦炎的文章。该检索的最新更新于 2019 年 4 月 21 日。文献检索生成了 1762 篇文章，其中纳入 40 篇。通过文献清单确定了另外 9 项研究。进一步的 17 项研究被纳入，详细阐述了所包括的发现和 CF 诊断的问题。纳入的研究发表于 1991 年至 2019 年之间。

12.6.3.8.5. 原发性纤毛运动障碍及其在 CRS 中的作用

检索策略

系统地检索 PubMed 和 Embase 了关于原发性纤毛运动障碍患者的慢性鼻窦炎的文章。检索的最新更新时间为 2019 年 8 月 19 日。在排除重复项之后，文献检索产生了 609 篇文章，其中纳入 37 篇。纳入的研究发表于 1981 年至 2019 年之间。

12.6.3.8.6. 真菌性鼻窦炎

检索策略（请参阅第 460 页）

（通过先前的检索来检索关键词fungal.mp 或fungi.mp 或 fungus.mp，共生成 n=372 篇文章。在下面的检索中和 PRISMA，侵袭性真菌病）。

分离 PRISMA 并检索真菌球

#	搜索内容	结果
1.	fungal ball.mp.	128
2.	Mycetoma/	1153
3.	1 or 2	1274
4.	(rhinosinusitis or \$rhinosinusitis or crs or sinus\$ or nose or nasal).mp. or nose or nasal).mp.	219127
5.	3 and 4	228
6.	(fungus or fungal or fungi).mp.	216128
7.	invasive.mp.	268714
8.	(invasive adj3 (fungus or fungal or fungi)).mp.	4866
9.	8 and 4	474
10.	limit 9 to (english language and humans) invasive.mp.	393

12.6.3.8.7. 血管炎，肉芽肿性疾病及其在 CRS 中的作用

12.6.3.8.7.2. 肉芽肿病伴多血管炎(GPA)

检索策略

针对 CRS 的 EPOS 2020 核心检索已于 2019 年 6 月在 OVID Medline 中进行。它与“（Wegener）.ti 和“（granulomatosis with polyangiitis）组合在一起，获得了 421 个匹配。这些是筛查出来的。排除标准为：病例报告（125 条记录），英语以外的语言（30 条记录），仅儿童（3 条记录）和错误的主题（57 条记录）。又删除了<1996 年的 102 条非标志性出版物，包括 104 条记录，其中只有 41 条（占 39%）包含原始数据，其他是综述，社论，信函等

12.6.3.8.7.3. 嗜酸性肉芽肿合并多血管炎

检索策略

针对 CRS 的 EPOS2020 核心检索已于 2019 年 6 月在 OVIDMedline 中进行。将其与“（Churg-Strauss）.ti”和“（polyangiitis）”组合使用，产生了 195 次匹配。这些都经过了筛选。

排除标准为：病例报告（61 条记录），英语以外的语言（21 条记录），仅儿童（4 条记录）和错误的主题（5 条记录）。因此，其中包括 104 条记录供综述。其中，只有 31 个（29%）包含原始数据。其他是综述和社论。

12.6.3.9. CRS 和精准医学中的综合治疗途径

12.6.3.9.1. 患者参与 CRS

Pubmed

参与，（鼻）鼻窦炎：51 结果
移动健康，（鼻）鼻窦炎：20 结果
赋予患者（鼻）鼻窦炎：11 个结果

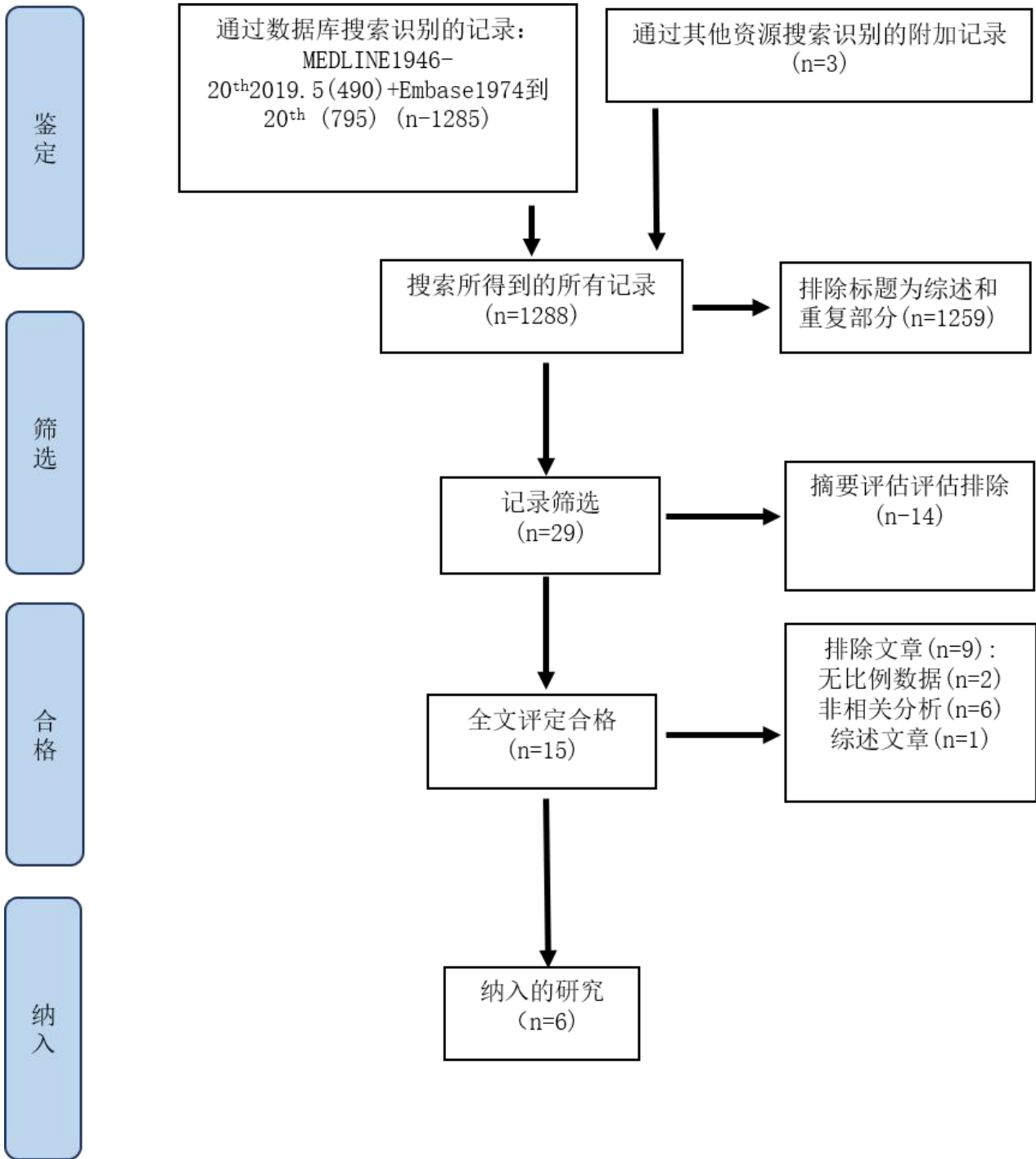
12.6.3.9.3和 9.4. 预防和预测

检索词；（预防*或预测*或风险或成功或失败或复发或修订）和完整的检索数据集-检索确定的 7599 篇论文，综述了 269 篇完整的论文

12.6.3.8.6.真菌性鼻窦炎的检索策略

Ovid MEDLINE(R) 1946 to May 20, 2019		
Population/Problem		Prognostic factor/exposure
<p>Fungal terms</p> <p>1. Mycetoma/ 2. Aspergilloma/ 3. OR/1-2 4. Fungal.mp 5. Fung\$.mp 6. Mycoses/ 7. OR/4-6</p> <p>Ball terms</p> <p>8. Ball.mp 9. Mass.mp 10. Collection.mp 11. Concretion.mp 12. Cyst.mp 13. OR/8-12 14. 7 ADJ2 13 15. 3 OR 14</p> <p>Maxillary sinus</p> <p>16. Maxillary sinus/ 17. Maxilla.mp 18. Antrum.mp 19. Antral.mp 20. Highmore.mp 21. Maxillary.mp 22. Sinus.mp 23. OR/16-22 24. 23 AND 15</p>	<p>Maxillary sinusitis</p> <p>25. Maxillary sinusitis/ 26. Sinusitis/ 27. Rhinosinusitis.mp 28. Sinusitis.mp 29. OR/26-28 30. 29 and 23 31. 25 OR 30</p> <p>Any fungus</p> <p>32. OR/1-6 (any fungus)</p> <p>Fungal ball maxillary sinus</p> <p>33. 31 AND 32</p> <p>Fungal ball or fungal sinusitis of the maxillary sinus</p> <p>34. 24 OR 33</p>	<p>35. Risk factor/ 36. Risk*.ti 37. Etiolog*.mp 38. Aetiology.mp 39. pathogenesis.mp 40. Causality/ 41. Causation.pm 42. Causes.mp 43. Predisposing.mp 44. Origin.mp 45. Associations/ 46. Epidemiology/ 47. OR/35-46</p>
<p>48. 34 AND 47 49. Limit to English 50. Limit to conference abstract 51. 49 NOT 50 = 490</p>		

12.6.3.8.6.真菌性鼻窦炎 PRISMA



12.6.3.10. 药剂师对鼻-鼻窦炎的看法

MEDLINE / Ovid, 检索日期: 2019-07-10

#	检索内容
1.	exp Pharmacy/
2.	(pharmacy OR pharmacy practice pattern*.tw
3.	Community Pharmacy Services/
4.	pharmac* service* community.tw
5.	Pharmacists/
6.	(pharmacist* OR clinical pharmacist* OR community pharmacist*).tw
7.	Pharmacy Technicians/
8.	(pharmacy technician* OR pharmacist* aide*).tw
9.	Pharmacies/
10.	(pharmacies OR pharmac* distribution* OR pharmac* community).tw
11.	exp Prescriptions
12.	exp Drug Packaging/
13.	(packaging drug* OR drug* container*).tw
14.	drug dispensing.tw
15.	exp Drug Utilization/
16.	drug utilization*.tw
17.	exp Nonprescription Drugs/
18.	(drug* non prescription OR OTC drug*).tw
19.	exp Drug Resistance Microbial/
20.	(antibiotic drug resistance* OR antibiotic resistance* OR antimicrobial drug resistance* OR antimicrobial resistance*).tw
21.	exp Drug Information Services
22.	Attitude of Health Personnel/
23.	exp Interprofessional Relations
24.	exp Patient Compliance/
25.	(patient compliance* OR patient adherence OR patient cooperation OR treatment compliance* OR therapeutic compliance* OR patient non compliance* OR patient nonadherence OR medication adherence OR medication compliance* OR medication nonadherence OR medication non compliance*).tw
26.	exp Counseling/
27.	(counseling OR advice).tw
28.	exp Health Education/
29.	Health Communication/

Scopus 数据库 检索日期: 2019-10-22

设置 1

领域: 关键词

1. 药房或“社区药房”
2. 药剂师或“药剂技术员”

3. 处方
4. “药品包装”或“药品利用”或“非处方药”
5. “抗生素耐药性”
6. “药品信息”
7. “卫生人员态度”
8. “人际沟通”或“公共关系”
9. “患者依从性”或“患者咨询”
10. “医学教育”或“患者教育”
11. “医学信息”或“消费者健康信息”

领域: 摘要

12. 药房或“药房实践模式”
13. “药剂师*服务*社区”或药剂师*或“临床药剂师”或“社区药剂师”
14. “药房技术员”或“药房*助手”*或药房或“药房*分销”或“药房*社区”
15. “包装药物”或“药物*容器” *
16. “药物分配”或“药物利用”或“非处方药”或“非处方药”
17. “抗生素药物耐药性*”或“抗生素耐药性*”或“抗微生物药物耐药性*”或“抗微生物耐药性*”
18. “患者依从*”或“患者服从”或“患者合作”或“治疗依从*”或“治疗依从*”或“患者不依从*”或“患者不服从”
19. “药物服从性”或“药物依从性*”或“药物不服从性”或
20. “药物不依从*”
21. 咨询或建议
22. OR/1-21
23. 动物而非人类(关键词)
24. 22而不是23

设置 2

领域: 关键词

1. 鼻窦炎或“副鼻窦”
2. “副鼻窦”和(“呼吸道感染”或“慢性疾病”)
3. “普通感冒”或“鼻息肉”或“鼻息肉”或“腺样体肥大”或腺样体

领域: 摘要

4. 鼻炎或“萎缩性鼻炎”或“血管运动性鼻炎”
5. 鼻窦炎*或鼻炎 *或湿疹 *或鼻-鼻窦炎*或鼻窦炎 *或副鼻窦炎 *或筛窦 *或蝶窦
6. “炎症*鼻*”或“炎症*鼻窦”或“炎症*鼻窦”或“炎症*鼻窦”
7. “微生物*鼻*”或“微生物*鼻窦”或“微生物*鼻窦”或“微生物*鼻窦”或鼻*或“化脓性鼻”或“鼻粘液”
8. “普通感冒”或“头部感冒”或鼻炎或“上呼吸道感染*”或“上呼吸道感染*”或URTI或“上呼吸道感染”
9. ARS和(鼻窦*或鼻*或鼻*或ENT)
10. “鼻乳头状瘤*”或“鼻部乳头状瘤*”或“鼻乳头状瘤”或
11. “鼻乳头状瘤*”或“鼻窦乳头状瘤*”或“鼻乳头状瘤*”
12. 鼻息肉*或CRSwNP *或CRSSNP *或ECRS
13. “鼻息肉*”或“鼻息肉*”或“鼻息肉*”或“鼻息肉*”或“鼻息肉*”或“鼻息肉*”
14. CRS和(鼻窦*或鼻*或鼻*或耳鼻喉)
15. (“kartagener *综合征*”或“原发性纤毛运动障碍*”)而不是(COPD或胸廓或“肺部疾病”或支气管扩张*)
16. 腺样体*肥大*或腺样体*阻塞*或腺样体* 16. 或/ 1-15

17. 动物而非人类 (关键词)
18. 18. 16而不是17

设置 1 和设置 2

参考文献

1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology* 2005;18.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;20:1-136.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007;45:97-101.
4. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:162-8.
5. The AGREE II Instrument [Electronic version]. 2017. <http://www.agreetrust.org>.
6. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510*. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
7. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Wells GA. Chapter 13: Including non-randomized studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510*. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348-51.