

· 专家观点 ·

2型慢性鼻窦炎临床诊疗意见书

史剑波¹ 程雷² 李华斌³ 刘争⁴ 王成硕⁵ 孙悦奇⁶ 洪海裕⁷ 杨钦泰⁸

左可军¹ 徐睿¹ 曹平平⁹ 赖银妍¹ 陈枫虹¹⁰ 张雅娜⁸ 许庚^{11,1} 张罗⁵

¹中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院,广州 510080; ²南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院耳鼻咽喉科,南京 210029; ³复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科,上海 200031; ⁴华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科,武汉 430030; ⁵首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100730; ⁶中山大学附属第七医院耳鼻咽喉科,深圳 518107; ⁷中山大学附属第五医院耳鼻咽喉头颈外科,珠海 519020; ⁸中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科和变态反应/过敏科,广州 510630; ⁹清华大学附属北京清华长庚医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 102218; ¹⁰广州医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科,广州 510260; ¹¹厦门弘爱医院耳鼻咽喉头颈外科,厦门 361009

通信作者:许庚,Email:entxgfess@163.com;张罗,Email:dr.luozhang@139.com

基金项目:科技部重点研发计划(2022YFC2504100);广州市番禺区科技计划项目(2021-Z04-004);厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20209071)

Position paper on diagnosis and treatment of type 2 chronic rhinosinusitis

Shi Jianbo¹, Cheng Lei², Li Huabin³, Liu Zheng⁴, Wang Chengshuo⁵, Sun Yueqi⁶, Hong Haiyu⁷, Yang Qintai⁸, Zuo Kejun¹, Xu Rui¹, Cao Pingping⁹, Lai Yinyan¹, Chen Fenghong¹⁰, Zhang Yana⁸, Xu Geng^{11,1}, Zhang Luo⁵

¹Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ³Department of Otolaryngology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; ⁴Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ⁵Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing TongRen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; ⁶Department of Otorhinolaryngology, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China; ⁷Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519020, China; ⁸Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Department of Allergy, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; ⁹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; ¹⁰Department of Otorhinolaryngology, the Second Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China; ¹¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xiamen Humanity Hospital, Xiamen 361009, China

Corresponding author: Xu Geng, Email: entxgfess@163.com; Zhang Luo, Email: dr.luozhang@139.com

Fund program: National Key R&D Program of China (2022YFC2504100); Science and Technology Project of Panyu District, Guangzhou (2021-Z04-004); Xiamen Medical and Healthcare Guidance Project (3502Z20209071)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20240518-00289

收稿日期 2024-05-18 本文编辑 方袆

引用本文:史剑波,程雷,李华斌,等.2型慢性鼻窦炎临床诊疗意见书[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,59(10): 990-1001. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20240518-00289.



2020 年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书(EPOS-2020)根据免疫病理学发病机制和临床特征,将慢性鼻窦炎(CRS)分成两种类型,即 2 型慢性鼻窦炎(type 2 CRS, T2-CRS)和非 2 型慢性鼻窦炎(non-type 2 CRS, nT2-CRS)。这两种类型的 CRS 在发病机制、临床特点、治疗方法和预后方面有非常大的不同,各家观点差异甚大,特别是 T2-CRS, 临床通常认为是一种病情不易稳定控制的鼻窦炎,需要长期随访和药物治疗。强化对 T2-CRS 的理解和认识,对其诊疗规范提出建议,将有助于提高临床医师对 T2-CRS 的诊疗水平。为此,我们邀请了国内相关专业的部分专家,在《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[1](CPOS-2018)的基础上,对近期有关 T2-CRS 研究的相关文献作了系统的收集、研读与分析,特别注重我国鼻科学领域的研究结果,达成了比较适应我国 T2-CRS 病情特征及临床诊疗实际需求的初步意见,供同道参考。

一、定义、诊断标准和临床类型

(一) 定义

机体针对不同的病原体会产生不同类型的免疫反应,通常 2 型免疫反应主要表现为白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13 和免疫球蛋白 E(IgE)等炎性介质的升高^[2],以及 2 型辅助性 T 细胞(Th2 细胞)、嗜酸粒细胞(Eos)、肥大细胞和 2 型固有淋巴细胞(ILC2)等的活化、募集和浸润。研究表明,部分 CRS 具有 2 型免疫反应的特点,因此,一般把表现为 2 型免疫反应为主的 CRS 称为 T2-CRS。

(二) 诊断标准

目前尚无 T2-CRS 的统一诊断标准。本共识参考了 EPOS-2020^[2]、欧洲过敏和气道疾病研究与教育论坛(EUFOREA)“白皮书”^[3]和国内 2 型炎症疾病专家共识^[4],并结合国内 CRS 研究进展^[5],提出了 T2-CRS 的诊断标准建议。

符合 CRS 的诊断^[1],并伴有以下 2 型炎症的证据之一:(1)组织 Eos≥10/高倍视野(HPF);(2)外周血 Eos≥0.3×10⁹/L;(3)血清总 IgE≥100 IU/ml;(4)有其他 2 型炎症的生物标志物,如夏科-雷登结晶(Charcot-Leyden crystal, CLC)^[6-9]、IL-5^[10]、骨膜蛋白(periostin)^[10]、嗜酸细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、趋化因子 CCL26 等^[11],但这些指标的参考值范围仍有待进一步明确。

(三) 临床类型

T2-CRS 的临床类型主要包括:嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis

with nasal polyps, eCRSwNP)、嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis without nasal polyps, eCRSsNP)、中央区变应性疾病(central compartment atopic disease, CCAD)、变应性真菌性鼻窦炎(allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)和阿司匹林加重的呼吸系统疾病(aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)。这些临床类型可能部分存在交叉和混合。

1. eCRSwNP:是当前影响 CRS 总体治疗效果的最重要的类型,也是研究最广泛的一种 T2-CRS 类型。其发病机制复杂,研究表明其主要表现为组织中 2 型炎性因子 IL-4、IL-5、IL-13 和血清总 IgE 水平升高,以及 Eos、肥大细胞等 2 型免疫细胞浸润,从而导致鼻窦黏膜持续炎症并形成鼻息肉^[2]。外周血 Eos 绝对值和百分比、筛窦 CT 评分及筛窦与上颌窦评分比值(E/M)是 eCRSwNP 的危险因素^[12-13]。eCRSwNP 的临床表现通常更为严重,更多伴有支气管哮喘、过敏、嗅觉障碍,并且术后复发率更高^[12, 14]。

2. eCRSsNP:其特征与 eCRSwNP 相似,较少伴有变应性鼻炎(AR)、气道高反应和支气管哮喘,严重程度低于 eCRSwNP;与 eCRSwNP 相比,eCRSsNP 中 2 型细胞因子和 Eos 活化的整体表现受到限制,这可能是 eCRSsNP 不形成息肉的主要原因^[15]。

3. CCAD:是近年报道的一种和 2 型炎症有关的 CRS 亚型,研究提示其可能与哮喘和显著的 Eos 增多有关^[16]。其免疫病理表现为吸入性过敏原诱导的鼻黏膜局部 IgE 和 2 型炎性反应,从而导致鼻中央区黏膜(如中鼻甲、上鼻甲及鼻中隔后上部)发生炎性息肉样水肿^[17]。早期病变只累及中央区,CT 影像表现为以筛窦、嗅区为中心的密度增高(黑晕征),其他鼻窦较少受累,Lund-Mackay(LM)评分也较低,因此组织炎症负荷相对较轻,表现为 IL-6、IL-8、干扰素 γ(IFN-γ)和嗜酸粒细胞趋化因子(eotaxin)水平降低。我们的观点认为,CCAD 可能是 eCRSwNP 的一种早期和特殊类型的表现。

4. AFRS:是沉积在超敏鼻黏膜上的真菌引发 IgE 介导的 I 型超敏反应导致的鼻黏膜 Th2 炎症,临床主要表现为单侧或双侧鼻息肉形成。CT 影像特征为窦腔扩大、窦内密度不均匀的云雾状软组织影(毛玻璃样改变),单侧或双侧解剖结构不连续的鼻窦受累。病理学表现为大量嗜酸性黏蛋白、CLC 形成和非侵袭性真菌生长的特征^[18]。其他临床表



现还包括鼻窦骨质吸收、外周血 Eos 增多、真菌特异性 IgE 阳性、鼻窦病变组织真菌培养阳性,一般不伴免疫缺陷性疾病或糖尿病等^[2]。

5. AERD: 是一种花生四烯酸代谢异常导致的系统性疾病,环氧合酶-2(COX-2)活性降低导致前列腺素 E2(PGE2)产生减少被认为是 AERD 的主要病理机制。其临床特征是重度 eCRSwNP、支气管哮喘和环氧合酶-1(COX-1)抑制剂敏感性增加的三联征^[19]。患者的鼻息肉通常首发于筛窦,因此 90% 的患者在早期即出现嗅觉减退。阿司匹林口服激发试验阳性是诊断金标准。

二、流行病学特点

我国 CRS 的患病率约为 8.0%^[20],但目前尚无关于 T2-CRS 的流行病学报道。从近年研究结果可以推测 T2-CRS 的流行病学有两个特征:(1)在 CRS 整体中占比有明显的地域差别。研究显示欧洲、澳洲及日本等近 80% 的 CRSSwNP 为 T2-CRS,而我国北京、成都和武汉占比分别约为 60%、20% 和 50%^[21-22]。(2)我国 T2-CRS 发病率呈逐年增多的趋势。李华斌和许庚^[23]总结我国鼻息肉组织中的特点为:(1)显著的辅助性 T 细胞 1 和 17(Th1/Th17)反应;(2)中性粒细胞浸润为主, Th2 反应 Eos 炎症相对较弱;(3)合并变态反应、哮喘和 AERD 的比例较低;(4)Th17 优势分化和中性粒细胞浸润增强,导致鼻息肉对糖皮质激素的敏感性降低。随着时间的推移,上述特征发生了变化。2000—2018 年近 20 年间,广州地区 CRS 组织病理学特征提示:eCRSwNP 比例从 25.93% 上升至 53.01%,而 neCRSwNP 比例从 74.07% 下降至 46.99%,体现了 Eos 炎症比例的快速增长^[24]。同时,中国南方地区与欧洲鼻息肉的区别也在于前者的 Eos 比例明显低于后者^[25-26]。另有研究提示,我国北方地区 1993—2019 年鼻息肉中 Eos 比例从 8% 快速上升至 36%,同时哮喘的伴发率也明显高于 20 年前^[27]。进入 2000 年以后,华中地区 2000 年鼻息肉中 Eos 和中性粒细胞的比例均为 15%,15 年后前者达到 44%,后者下降为 10%^[28]。北京地区鼻息肉组织中 Eos 的平均比例从 2003—2005 年的 19.8%,10 年后上升为 38.6%;中性粒细胞的平均比例则由 3.2% 下降为 0.5%;而 eCRSwNP 患者的比例由 59% 上升为 74%^[29]。上述一系列调查表明,我国在近 30 年的时间里,T2-CRS 发病率特别以 Eos 升高为主的 CRS 增长了 1 倍以上,而北方地区的增长速率超过南方,呈现出地域性特征。我们初步认为,这可能与

我国改革开放后人们物质生活的不断丰富、工业化的快速发展,以及各地区空气污染的强度变化均有关联。

三、免疫病理学机制

目前认为 CRS 是由宿主免疫系统和吸入性外源因素相互作用,由免疫功能失调驱动的慢性进行性组织炎性疾病,不同致病因素在个体中所起的作用与机制不同^[1-2]。遗传学和表观遗传学研究揭示了 CRS 的复杂遗传背景,既往研究已确定了 CRS 中与上皮完整性/屏障功能、细胞因子信号传导、组织重塑、细胞因子产生调节、炎性反应有关的基因变异,但大多数变异之间的因果关系尚未明确^[30]。表观遗传学研究则表明,环境因素通过影响基因表达参与 CRSSwNP 的病理过程,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰等^[30-32]。关键环境因素仍不确定,可能与吸烟、真菌、病毒、细菌、污染物以及过敏原有一定关系,也有研究证据提示,局部微生物菌群失调可能与 CRS 关系密切,而并非特定优势病原体^[2]。而组织局部高 Eos 浸润的 CRSSwNP 与合并哮喘密切相关^[1-2]。

在 CRS 中,环境因素破坏黏膜屏障并引起 1 型(type 1, T1)、2 型(T2)或 3 型(type 3, T3)免疫反应,T2 免疫反应由 ILC2、细胞毒性 T 细胞 2(Tc2)及 Th2 细胞相互协调,以产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子为主要特征。T2 细胞因子 IL-4、IL-5 及 IL-13 主要由 Th2 细胞、ILC2 以及肥大细胞产生,IL-5 主要促进 Eos 浸润和延迟其凋亡,IL-4 和 IL-13 可通过多个环节发挥作用,例如 IgE 的产生、上皮屏障破坏、黏液产生、组织重塑以及纤维蛋白沉积^[2]。

T2-CRS 鼻黏膜上皮屏障受到破坏,表现为基底细胞增生、纤毛上皮细胞减少以及上皮细胞多样性减少,这些特征与黏液淤积、细菌定植、生物膜形成及疾病严重程度呈正相关^[33]。多项研究证实 T2-CRS 黏膜屏障功能失调^[2],细胞因子 IL-4、IL-13、IFN-γ 及抑癌蛋白 M(oncostatin M, OSM)可破坏组织紧密连接而致组织通透性增加^[2, 33]。此外,上皮细胞还通过与免疫细胞相互作用,在局部免疫调节中发挥重要作用。暴露于特定环境刺激因素(如蛋白酶、过敏原、病毒或真菌)后,上皮细胞可分泌 IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoitin, TSLP),促进 T2 免疫反应发生^[1-2, 33]。研究提示 T2-CRS 中上皮干细胞有炎性记忆作用,可促进疾病呈持续状态^[34]。



四、临床和组织病理学特征

(一) 症状特征

按照 CPOS-2018 的推荐, CRS 症状包括鼻塞、黏脓鼻涕、鼻面部不适和嗅觉障碍, 其中嗅觉障碍为次要症状。而 T2-CRS 患者更早且更加突出的症状是嗅觉障碍^[2], 并更易与具有共同的免疫病理机制的 AR、气道高反应和哮喘等“联合气道疾病”伴发^[1]。

(二) 鼻内镜特征

鼻内镜检查是判断 CRS 类型(局限性与弥漫性)的重要手段, 有助于评估鼻腔鼻窦黏膜炎症情况, 也可有效地进行疾病鉴别诊断。内镜下发现嗅裂区域, 特别是上鼻甲区域黏膜水肿和息肉样变性通常是 T2-CRS 的特征性表现。

不同亚型的 T2-CRS 在鼻内镜下的表现有所区别, 如: CCAD 主要表现为局限于中鼻甲前端、鼻中隔后上部、上鼻甲的黏膜水肿与息肉样变^[35]; 而 AFRS 则常在中鼻道可见黄绿色类息肉样增生和黏稠分泌物(黏蛋白), 或棕色湿泥沙样分泌物。

(三) 影像学特征

鼻窦 CT 在 T2-CRS 的诊断中具有重要作用。阅片时应重点关注鼻中央区域, 包括鼻中隔中上部、嗅裂、中/上鼻甲内侧面和筛窦^[36-37]; 上鼻甲内侧密度增高阴影的评分可预测气道高反应性^[37]; 双侧 E/M 值>1 可作为诊断 eCRS 的标准之一, 具有较高的特异性和敏感性^[36]。

(四) 糖皮质激素的敏感性特征

糖皮质激素通过调控 ILC2、Th2 细胞、Eos 等 2 型炎性细胞的功能, 从而抑制 2 型炎症的发生, 对 T2-CRS 的治疗效果较好, 并优于对 nT2-CRS 的疗效^[38]。亚洲人群的 T2-CRS 异质性较大, 表现为以 2 型炎症为主的混合型。合并中性粒细胞炎症的 T2-CRS 容易产生对糖皮质激素治疗的抵抗^[39]。

(五) 组织病理学特征

病灶局部 Eos 浸润增多是 T2 免疫反应的一个显著特征, 并与预后密切相关^[40-41]。全球不同地区间 CRS 内在型分布有一定差异, 在西方国家, 超过 80% 的 CRSwNP 患者病灶局部可呈现 T2 免疫反应, 而在 CRSsNP 患者中仅有 10%~20%。与白种人相比, 亚洲地区 CRSwNP 患者及 CRSsNP 患者局部呈现较低比例的 T2 免疫反应; 但近年来, 亚洲地区 Eos 浸润程度加重且呈现 T2 免疫反应的比例有所增加^[24, 27-29]。临床常根据病变组织中 Eos 的浸润程度来界定 T2-CRS 与 nT2-CRS。组织切片经苏木

精-伊红(HE)或 Eos 特异性标志物染色, 在 HPF 视野下对 Eos 进行计数分析, 或计算 Eos 占总炎性细胞的百分比, 这些方法被广泛应用^[42]。

计算组织中 Eos 数量通常有两种方法:(1)每 HPF 下的个数;(2)Eos 占炎性细胞总数的百分比。理论上每 HPF 下 Eos 个数与占总炎性细胞百分比是有差别的, 前者代表炎症的严重程度, 后者代表炎症类型, 但这二者在一定程度上有比较多的重叠。另外在高倍镜视野选取方面也存在诸多差异, 例如是选取 Eos 热点区域, 还是随机选取视野计数取平均值, 这些具体方法描述较少, 且存在选区和计算上的差异。杨钦泰团队近期报道了一种采用人工智能读取组织病理学切片全视野各类细胞数量及占比的方法, 使计算方式争议和费时较久的问题得到初步解决^[43]。

刘争团队随机选取 10 个 HPF, 利用统计学原理以正常对照鼻黏膜 Eos 百分比的均值加上 2 倍标准差作为截断值, 提出将 Eos 比例>10% 作为界定标准^[44]。日本指南(2015)则认为如果定性为“嗜酸粒细胞型”, 推荐界定标准为超过 70 个/HPF。张罗团队通过分析鼻息肉组织 Eos 浸润程度与鼻息肉术后复发的相关性, 发现 Eos 百分比>27% 或>55 个/HPF 的患者, eCRSwNP 术后 5 年复发率可达 99%^[40-41], 敏感度和特异度可达 87.4%~97.1% 以上, 为此建议把 Eos>55/HPF 或 27% 作为判定鼻息肉是否容易复发的截断值, 并作为 eCRS 和非 eCRS 的分界标准。

除了显著的 Eos 浸润外, T2-CRS 的特征还表现为组织中 Th2 细胞、ILC2、B 细胞, M2 型巨噬细胞、树突状细胞(DC)、肥大细胞及嗜碱粒细胞均可升高^[2, 33]。另外, T2 细胞因子 IL-5、IL-13、上皮相关预警分子、Eos 相关基因, 以及 T2 细胞因子诱导产物在 eCRS 或 T2-CRS 中均可显著升高^[2]。Klingler 等^[11]提出, CLC、IL-13 及 CCL26 均能获得很好的重复性, 可作为判定 T2-CRS 的生物标志物。到目前为止, 结合 T2-CRS 免疫病理及组织病理生理学特征, 学者们不断尝试寻找易于检测的生物学标志物, 希望通过非侵入性的检测方法来判定 CRS 的内在型。然而到目前为止, 这些不同的指标及检测手段仍有待临床进一步验证。

五、药物治疗

(一) 糖皮质激素

糖皮质激素具有强大的抗炎作用, 对 T2-CRS 的效果更好, 因此应作为 T2-CRS 的主要治疗药物。



目前临幊上主要有局部和口服糖皮质激素(oral corticosteroids,OCS)两种应用方法。

1. 局部糖皮质激素:鼻喷糖皮质激素比OCS的使用更为广泛,是T2-CRS的首选治疗方法^[45]。研幊表明,6~8周的布地奈德鼻喷剂能够显著减轻鼻息肉组织Eos的数量和活化程度^[46]。Meta分析结果显示^[47-48],无论是基于患者报告还是客观临床证据,鼻喷糖皮质激素治疗均能有效改善CRSwNP和CRSsNP患者的症状,推荐剂量为400 μg/d。鼻内镜术后可增至600~800 μg/d,2~3个月后可酌情变更治疗剂量和疗程,推荐使用生物利用度低的局部增量糖皮质激素。此外,对于某些CRSwNP,特别是组织Eos为30%~50%以上的患者,推荐包括上述增量鼻喷糖皮质激素和下列的用法^[49]。

①后仰滴鼻:使用丙酸氟替卡松0.5 mg或者布地奈德混悬液1 mg,每天1次进行头后仰位滴鼻。

②可将布地奈德混悬液浸于明胶海绵中于术腔深部放置,每周1~2次,持续4~6周;如同时加入透明质酸溶液,对局部抗炎、消除水肿、术腔黏膜修复与上皮化效果更好^[50]。

③经鼻雾化吸入:相比于鼻喷雾给药,雾化吸入可以将相对更高剂量的药物送入鼻窦深部,到达更广的鼻黏膜范围,并延长药物与鼻黏膜的接触时间,起效更快,也可以有效减少全身糖皮质激素的剂量,并能提高难治性CRS患者术后的总体评分^[51]。在改善CRS患者的嗅觉功能方面,雾化吸入布地奈德比鼻喷方式给药更有效^[52]。

④可降解缓释支架:在过去的10年中,糖皮质激素可降解支架作为一种新的局部治疗策略越来越受到关注,其主要目标是使鼻用糖皮质激素能够较长时间留置在鼻喷方式无法到达的鼻窦深部,并在局部持续缓慢控制释放,隔离正在愈合的鼻窦组织,减少粘连和再狭窄,还可以降低全身吸收和发生并发症的风险,具有较好的应用前景^[53]。

2. 口服糖皮质激素:OCS是CRS最大化药物治疗方案中的关键。使用适应证包括:T2-CRS术后、术后急性感冒/过敏、息肉样黏膜水肿、嗅觉突然减退、难治性CRS(如阿司匹林不耐受三联征、CRS伴哮喘、复发性鼻息肉)等,但对nT2-CRS效果欠佳。

在接受短程OCS治疗的患者中,患者鼻部症状、鼻息肉体积、鼻呼气峰流速、鼻息肉及外周血的免疫和病理指标均显著改善^[54]。术前OCS可以减少术中出血、提高术野清晰度、保证手术质量和减少并发症。

OCS的首次剂量、有效剂量、使用时机、持续时间及其安全性仍需探讨,CPOS-2018推荐的方式分为短疗程和序贯疗法两种^[1]。近期一项Meta分析显示^[55],为了平衡OCS药物疗效与不良反应,CRSwNP患者口服泼尼松龙的治疗剂量应<50 mg/d。当患者鼻分泌物中人半胱氨酸蛋白酶抑制剂1(cystatin 1, CST1)的浓度>2.63 μg/ml时,CRSwNP未控制率显著增加,此时可以考虑给予强化OCS治疗(2年内短疗程OCS治疗>3次),常可有效控制病情^[56]。CLC浓度或表达水平也可为全身糖皮质激素的使用提供参考,例如当鼻分泌物CLC浓度>30.065 ng/ml时,表明其对OCS治疗反应敏感(口服甲泼尼龙24 mg/d×2周,鼻息肉评分下降1分以上)^[57]。而息肉组织中IL-25水平也有助于预测OCS疗效,当组织IL-25>22.50 pg/ml时,提示患者对OCS疗效敏感^[38]。

术前用法:甲泼尼龙24 mg/d,或泼尼松0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹(鉴于OCS使用的安全性、国人对糖皮质激素的耐受性、T2-CRS对健康的影响,我们建议使用泼尼松0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹为好),晨起顿服,疗程7 d。

术后用法:(1)首次剂量0.5 mg/kg,中途减半量;(2)持续时间7~14 d,<3次/年;(3)合并哮喘时,联合白三烯受体拮抗剂10 mg/d,疗程1~3个月;(4)借鉴哮喘治疗经验进行升阶梯或降阶梯;(5)根据症状和术腔状态动态调整;(6)2周之内OCS可以直接停用。

3. 糖皮质激素抵抗:CRS患者对全身糖皮质激素的反应率为50%~80%^[58]。对治疗不敏感的情况称为糖皮质激素抵抗。一般认为糖皮质激素抵抗与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)异常(如GRβ表达过高或GRα表达下调)、核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)等转录因子异常、中性粒细胞浸润明显等有关^[39, 59]。因此区分患者对糖皮质激素的敏感或抵抗很重要,有助于制定最有效的治疗策略。

4. 安全性:在OCS治疗中需格外注意糖皮质激素的不良反应并防治并发症。全身糖皮质激素会对骨代谢造成影响,当OCS剂量和疗程为1 mg·kg⁻¹·d⁻¹、连续服用6~10 d、每年4个疗程时,发生骨质疏松的概率高达61%^[60],每年重复使用短疗程OCS超过2个疗程仍会增加骨质疏松症的风险。体内糖皮质激素增加会对下丘脑-垂体-肾上腺轴形成负反馈,但如果泼尼松龙每天的剂量在5 mg



以下,数月后停药,也不会出现肾上腺萎缩^[61]。有 Meta 分析结果未显示出 OCS 治疗与消化性溃疡有明确关联^[62]。OCS 引起体型变化、高血糖、眼内压升高、白内障、青光眼和精神疾病也曾有报道。患者应用 OCS 治疗 CRS 时,需适时给予补充钙剂、维生素 D、胃黏膜保护剂及其他治疗以减少 OCS 不良反应的发生,对于一些可能需要糖皮质激素增量来控制炎症的 CRS 患者,定期监测血清糖皮质激素水平是必要的。

(二)生物制剂治疗

生物制剂是一类能够靶向调节免疫反应的药物,近年来随着对 T2-CRS 研究的深入,生物制剂在治疗 T2-CRS 方面也取得了显著的进展,为临床医生提供了更多治疗 T2-CRS 的选择。目前这些生物制剂主要为单克隆抗体,如抗 IgE 抗体(如奥马珠单抗 Omalizumab)、抗 IL-4α 受体抗体(如度普利尤单抗 Dupilumab)和抗 IL-5 抗体(如美泊利单抗 Mepolizumab)等,作用机制是靶向相应的 2 型炎性因子或其传导信号,从而阻断 2 型炎症的发生发展。二期和三期临床研究以及国内的探索性研究结果显示,这些生物制剂对治疗 CRSwNP 具有显著的疗效,包括缩小鼻息肉体积、改善鼻塞和嗅觉障碍、提高生活质量、减少 OCS 用量和避免手术等^[63-65]。

鉴于目前的生物制剂主要以 2 型炎性因子为干预靶点,因此治疗的适应证主要为 T2-CRS。EPOS/EUFOREA 推荐使用生物制剂治疗 CRSwNP 需要满足至少以下 5 项条件中的 3 项^[3]:(1)存在 2 型炎症的证据,如组织 Eos≥10/HPF,或血 Eos≥0.15×10⁹/L(我们的推荐意见为血 Eos≥0.3×10⁹/L),或总 IgE≥100 IU/ml;(2)需要全身性糖皮质激素治疗≥2 疗程/年,或使用低剂量全身性糖皮质激素>3 个月;(3)鼻腔鼻窦结局测试(sino-nasal outcome test, SNOT)-22 评分≥40 分;(4)嗅觉严重下降;(5)合并哮喘。

目前已完成的临床研究显示生物制剂具有良好的安全性,常见不良反应包括头痛、鼻咽痛、关节痛、咳嗽等,偶见皮疹、皮肤瘙痒等过敏反应,停药后可很快缓解。

目前生物制剂治疗 CRS 仍处于探索性阶段,对于如何更好地筛选合适的患者进行不同类型的生物制剂治疗、治疗的周期、停药指征、停药后复发、远期疗效等问题仍需更多的临床研究。

(三)其他药物

1. 鼻腔盥洗:是所有 CRS 的一线常规疗法,通

常使用等渗生理盐水或<2% 的高渗盐水,有助于清除鼻腔分泌物。该方法对于 T2-CRS 和难治性 CRS 也有较好的治疗作用,因此推荐将鼻腔盐水冲洗作为术前和术后的常规疗法,疗程≥4 周^[1-2]。

2. 抗过敏药:包括白三烯受体拮抗剂和抗组胺药物。EPOS-2020 指出,白三烯受体拮抗剂除抗过敏作用外,还具有抗炎效果,因此在 T2-CRS 特别是伴有哮喘、阿司匹林不耐受三联征、Eos 增多的患者中治疗效果更好,疗程不少于 4 周,持续治疗可达 3 个月^[2]。

3. 大环内酯类抗炎药物:EPOS-2020 认为大环内酯类抗炎药物不适合治疗 CRSwNP,其主要原因是欧美白人的鼻息肉多为 eCRS^[2]。鉴于国人 T2-CRS 患者较多为混合型,近期研究也表明大约 10% 的白人 T2-CRS 具有 Eos 与中性粒细胞共存的状态^[44, 66]。因此,对混合型或同时伴有术腔感染的 T2-CRS 患者,推荐同时使用 1 个月以上的小剂量、长期大环内酯类药物^[67-68]。但使用抗菌药物治疗 T2-CRS 的有效率仍证据不足^[69]。

4. 黏液促排剂:对稀化黏液、调整分泌并维护黏液毯正常比例、改善纤毛活性均有促进作用,推荐作为辅助治疗药物^[70-71]。

六、手术治疗

(一)术前检查与用药

1. 术前检查:(1)血常规 Eos 计数:全身糖皮质激素在使用后 4 周内会对血 Eos 水平产生影响,常规剂量的鼻用糖皮质激素对外周血 Eos 水平影响不大。(2)血清总 IgE 和过敏原特异性 IgE。(3)鼻窦 CT 平扫:冠状位或全容积 CT 扫描可显示与手术相关的解剖结构、病变位置和范围等信息,还有助于区分 T2-CRS 和 nT2-CRS;嗅裂区域评分和 Lund-Mackay 评分 E/M 比值能够帮助判断是否为 T2-CRS 和气道高反应^[36-37]。(4)肺功能和支气管激发试验:可用于了解肺功能情况和是否存在气道高反应;激发试验阳性和第一秒用力呼气容积(FEV1)<40% 为手术禁忌证,应延缓手术^[72]。(5)呼出一氧化氮检测:有助于了解患者是否存在 2 型下呼吸道炎症,临床较少使用。

2. 术前用药:鉴于 T2-CRS 通常对糖皮质激素敏感性好,因此建议术前常规给予增量鼻喷糖皮质激素和全身糖皮质激素治疗,以减轻鼻黏膜炎性水肿,减少术中出血。通常首选口服泼尼松或甲泼尼龙,用法如前文 OCS 所述。

14 元环大环内酯类抗生素具有独特的抗



Th1/17型炎症作用。鉴于国人有相当比例的混合T1/T3炎症的T2-CRS^[21-22, 44],可在术前给予常规剂量克拉霉素口服,0.25 g每天2次,7~14 d^[67-68]。不建议对T2-CRS进行术前抗生素治疗。

(二)麻醉(插管方式、控制性低血压)

通常采用全凭静脉气管插管麻醉。全凭静脉麻醉比吸入麻醉更有利于控制术中出血^[73-74]。控制性低血压的目标为基础血压的2/3,心率不超过60次/min^[75]。

(三)手术方式的选择

1. 功能性手术(FESS):FESS的基本原则是结构矫正、病变切除、通畅引流、黏膜保留,手术主要目标是通过改善鼻腔通气与窦口鼻道复合体(OMC)的引流通畅,创造促使炎性病变的鼻窦黏膜良性转归的局部环境,以达到治疗CRS的目的。但鉴于T2-CRS的主要矛盾已非单纯的OMC阻塞,而是以鼻窦黏膜水肿为特征的弥漫性炎症,因此单一解决OMC通畅度和局限性鼻窦开放技术似乎难以达到预期治疗目标,有时甚至需要牺牲部分和全部中鼻甲或息肉样水肿的黏膜表层来减轻2型炎症负担,并尽可能扩大窦口改善引流,为局部糖皮质激素到达窦腔各部位创造一个宽敞的通道。因此,OMC区域的局限性手术并不适合大部分的T2-CRS,不推荐对T2-CRS进行独立的FESS,建议采用更大范围的鼻窦开放术式。

2. 鼻窦轮廓化手术(nasalization):T2-CRS的临床特征为E/M>1,即筛窦的炎症明显大于上颌窦,并且以后筛、上鼻甲和嗅区更为明显。针对这种情况,临床推荐全组筛窦开放术,或称筛窦轮廓化手术,须作筛气房全切除(total-ethmoidectomy)。如病变范围广泛累及多个甚至全组鼻窦,则推荐扩展式内镜鼻窦手术,包括全筛房切除加上颌窦、蝶窦、额窦口的最大化开放,使整个鼻窦形成完整的空腔,称为全鼻窦轮廓化手术。手术的重要原则是尽可能完整保留鼻窦黏膜。这种手术方式的疗效比FESS更佳^[76],术后不影响鼻腔气流的改变^[77],可将CRSwNP术后3年的再手术率从FESS术式的12%降至4%。对于弥漫性、严重性的CRSwNP患者,Jankowski和Bodino^[78-79]早年提出了去除筛窦黏膜组织的全鼻窦轮廓化手术,但仍保留上颌窦、额窦和蝶窦的黏膜。目前对于是否需要切除筛窦壁黏膜,临床存在着比较大的分歧,我们的观点是应尽可能保留能够恢复正常鼻窦黏膜,针对窦内黏膜严重的炎性病变,可用动力系统清除息肉样变的

表层,但至少要保留黏骨膜,不使骨质裸露。

鼻窦轮廓化术中对中鼻甲如何处理的分歧较大,专家们均有各自的临床经验和手术处理习惯,目前尚无明确的循证医学证据支持术中是否需要切除中鼻甲。研究提示,对于伴有哮喘的CRS患者,FESS手术可以显著改善患者除嗅觉以外的鼻部症状,以及哮喘控制程度^[80-81];而在FESS的同时切除中鼻甲则更有助于术后嗅觉的恢复和术腔的上皮化^[82]。我们认为,是否切除或保留中鼻甲,应视中鼻甲的实际病变程度来确定,有3种方式可供临床参考:①中鼻甲与嗅裂区病变不明显:切除中鼻甲上端1.0~1.5 cm,使嗅区和额隐窝沟通;切除中鼻甲后端,使蝶筛隐窝与后组筛窦沟通。这种方式既有利于额窦和蝶窦的开放引流、避免术后的区域狭窄,也有利于嗅觉恢复。②上鼻甲内侧炎症明显,出现本身的息肉样变,或嗅区有息肉生长,同时伴有嗅觉障碍,可清除息肉样变后,切除上鼻甲下部2/3,同时按上述方式处理中鼻甲。③中鼻甲、上鼻甲以及嗅区息肉样变或多发性鼻息肉,可考虑完整切除中鼻甲和上鼻甲,但在切除中鼻甲时应保留5 mm的根部,防止嗅丝切断后产生的脑脊液鼻漏。

对额窦的处理是轮廓化手术中的难点。首先必须规范、高质量地完成Draf II a型额窦开放术,即彻底清除全部额周气房,完整暴露额窦开口。但是否需要作Draf II b/III型额窦手术,应该根据多因素进行综合判断。有文献认为对于严重的T2-CRS或合并哮喘的患者,可以采用Draf II b/III型额窦手术组合的方法^[83],但除非额窦病变十分严重,通常不推荐Draf III型额窦手术作为常规手术方式,Draf III术式并未有效降低eCRSwNP的远期复发率^[83]。

3. 重启手术(reboot surgery):重启手术是近年新提出的针对严重的T2-CRS的术式。其理论依据是,在严重的T2-CRS中,所有鼻窦黏膜均存在免疫炎症记忆,包括息肉黏膜和无息肉黏膜组织;手术应该去除全部鼻窦黏膜,以便去除黏膜后的鼻窦生长出健康的黏膜组织。理论上重启手术分为两种^[84-85]:①部分重启:在全鼻窦轮廓化基础上尽可能清除所有窦内黏膜,保留中鼻甲但切除中鼻甲外侧的黏膜,保留中鼻甲嗅裂面的黏膜,额窦应行Draf II b型手术。②完全重启手术:在部分重启手术的基础上,同时行Draf III型额窦手术。初步研究报告,重启手术能够显著下降术后1年鼻窦黏膜的炎性因子水平,术后2年的复发率分别为17%和8%,而保留黏膜的经典术式则为45%^[84-85]。新近国



内学者对比了鼻窦轮廓化手术和部分重启手术对 2 型 CRSwNP 患者的疗效差异,结果发现两种术式在术后 6 个月内均表现出良好的术腔恢复;从术后 12 个月开始,两种术式的术腔状态逐渐转差,但鼻窦轮廓化手术的术腔情况则始终优于部分重启手术^[86]。此外,关于重启手术的临床实践仍有较大争议,实际操作中难以去除全部鼻窦黏膜,特别是上颌窦内和额窦内的黏膜。鼻窦黏膜去除后,能否生长出健康的黏膜组织也仍存疑。传统观点认为,鼻窦黏膜一旦失去将不能再生,且在失去黏膜的鼻窦骨质表面会发生“去黏膜化反应”,导致息肉、肉芽、瘢痕和结缔组织再生^[87]。目前已有的报道仍是回顾性研究,且样本量较小,因此重启手术概念仍然面临理论挑战,需开展更多的前瞻性临床研究以明确重启手术的疗效^[88]。

(四) 手术填塞材料的选用

术腔填塞应尽量选择止血效果好、可吸收、生物相容性和保湿功能好、能促进上皮愈合的可降解材料。也可结合不可降解性材料进行术腔填塞^[1],填塞时间为 1~2 d。

七、术后处理及持续追踪随访

鉴于 T2-CRS 具有病情易复发的特点,应该在术前与患者及家属充分沟通,做好术后长期随访跟踪和用药的宣教。根据主诊医生的经验和习惯、患者接受随访的意愿和能力制订个体化方案,建议所有患者术后定期进行症状及生活质量、鼻内镜术腔状态(E-score 评分)、伴发疾病控制状况、使用药物剂量和类型评估,以达到控制病情及相关合并症、减少复发的目的^[86]。

1. 术后早期术腔局部处理:(1)术后在稳定控制术腔出血的前提下,应尽可能早期清理术腔的填塞材料、渗液和瘀血。每天做鼻腔盐水盥洗至少 1 次。(2)定期返院在内镜下清理黏液、痂皮,同时使用体位引流的局部增量糖皮质激素、局部糖皮质激素雾化吸入,或者含有鼻用糖皮质激素+透明质酸的明胶海绵进行术腔放置,持续到术腔基本上皮化。如果有窦口狭窄或者炎性反应较重,可以考虑放置可降解糖皮质激素缓释药物支架。(3)术后 1 个月前后,术腔黏膜水肿和囊泡等均属术腔炎性反应病变,一般不轻易采用外科处理方式。(4)防止鼻腔和术腔粘连。(5)术后 3 个月以上时,若重度的息肉样黏膜水肿仍不消退,可考虑使用短疗程口服糖皮质激素或局部外科清理+可降解糖皮质激素缓释药物支架。

2. 术后长期术腔处理与接续治疗(3 个月后):建议根据 CRS 控制状态(症状+术腔状态+用药情况)采取药物的升阶梯或降阶梯治疗。(1)若症状完全控制,采用常规剂量或 2 倍鼻喷糖皮质激素维持至少 1 年,3 个月复诊 1 次至 1 年,之后每年复诊 2~3 次,1 年后鼻用糖皮质激素可适当减量但不宜终止。(2)若症状部分控制,采用增量的鼻喷糖皮质激素 2~4 倍,或者糖皮质激素滴鼻、雾化、鼻腔冲洗,2~4 周后复诊评估。研究表明,术后长期使用糖皮质激素洗鼻(2 年以上,每周 2~3 次)可以显著提高 T2-CRS 的良性控制率,减少息肉复发^[89]。(3)若症状未控制,则在(2)的基础上,加用口服泼尼松 30 mg/d,短程治疗 1~2 周,给予全身抗过敏药和白三烯受体拮抗剂,如合并细菌感染可使用大环内酯类抗生素。如有使用全身糖皮质激素的指征但每年 ≥2 个疗程、或长期使用小剂量糖皮质激素口服(>3 个月的序贯治疗)、或可疑糖皮质激素抵抗及有全身糖皮质激素禁忌证,可考虑使用生物制剂治疗[同时满足生物制剂治疗的其他条件,具体参考本文五(二)部分],每月复诊评估。(4)据临床观察,T2-CRS/eCRSwNP 经规范的轮廓化手术和术后处理后,1~2 年内出现术腔复发的概率低于 15%,4 年时可达 40%^[86],或一次简单的呼吸道感染就可使术腔呈现息肉样黏膜水肿,此时可考虑在(3)的基础上使用糖皮质激素缓释支架和生物学治疗。

目前在术后长期的随访中,全身糖皮质激素的使用时机、剂量、持续时间、序贯治疗等仍然没有明确的模式,多以医生自己的临床经验作为依据。局部增量激素无论是长期有效性、安全性还是患者用药依从性,以及用药剂量等方面仍然缺乏大样本研究,而且随访时间较短,仍有待进一步探索。

八、疗效评估

鉴于 CRS 患者主观症状与客观检查常出现分离现象,临床结局常采用多种方式结合的主、客观评估方法。主观评估推荐视觉模拟量表(VAS)、生活质量量表评分法,客观评估推荐鼻内镜检查,CT 扫描不作为必备的疗效评估方法。

(一) 主观症状评估

1. 症状评估:推荐采用 VAS 评分,0~3 分为轻度,4~7 分为中度,8~10 分为重度,>5 分表示生活质量受到不同程度影响。

2. 生活质量评估:临幊上通常采用“健康相关生活质量”作为慢病评估指标。健康调查简表(SF-36)较为全面,但敏感性不足,需结合疾病特异性



量表进行评估^[79]。推荐SNOT-20或SNOT-22量表^[90-91]。

(二)客观病情评估

1. 鼻内镜检查:①FESS-95广州标准^[90-91]和日本E-score评价系统^[90-91]按照术腔状态将治疗效果分为良好、较好、不好3种,其中良好者可采用2倍局部糖皮质激素长期维持;较好者须增量糖皮质激素治疗或使用糖皮质激素缓释药物支架;不好者可能在使用糖皮质激素缓释药物支架及生物学治疗的基础上,需行再次手术治疗。②Lund-Kennedy评分法是根据术腔黏膜状态的计分方法,术后的术腔状态是动态变化的,对术腔状态的评价是提示临床采取何种处理手段的参考依据。

2. CT扫描评估:Lund-Mackay评分法,只在考虑再次手术时采用。

(三)总体评估

疗效评估应在良好随访的前提下进行,按照CPOS-2018的推荐:药物治疗的近期疗效评估不少于3个月,远期疗效评估不少于1年;手术治疗的近期疗效评估不少于1年,远期疗效评估不少于3年。

总体评估是将主观症状结合鼻内镜检查结果对治疗效果的综合判断,除鼻科情况外,还应考虑其他相关因素,如哮喘改善的情况。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019, 54(2): 81-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001.
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020[J]. Rhinology, 2020, 58(Suppl S29): 1-464. DOI: 10.4193/rhin20.600.
- [3] Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023[J]. Rhinology, 2023, 61(3): 194-202. DOI: 10.4193/rhin22.489.
- [4] 中华医学会变态反应学分会.2型炎症性疾病机制及靶向治疗专家共识[J].中华医学杂志,2022, 102(42): 3349-3373. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220628-01431.
- [5] 程可佳,汪审清,徐盈盈,等.血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白水平与变应性鼻炎及慢性鼻-鼻窦炎关系的探讨[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009, 44(12): 1001-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2009.12.009.
- [6] Chen W, Bai Y, Kong W, et al. Predictive significance of Charcot-Leyden crystal structures for nasal polyp recurrence[J]. Clin Transl Allergy, 2022, 12(11): e12212.
- [7] Cui Y, Wang K, Shi J, et al. Endotyping difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps by structured histopathology[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023, 184(10): 1036-1046. DOI: 10.1159/000530864.
- [8] Qi S, Yan B, Liu C, et al. Predictive significance of Charcot-Leyden Crystal mRNA levels in nasal brushing for nasal polyp recurrence[J]. Rhinology, 2020, 58(2): 166-174. DOI: 10.4193/rhin19.296.
- [9] Wu D, Yan B, Wang Y, et al. Predictive significance of Charcot-Leyden crystal protein in nasal secretions in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(1): 65-75. DOI: 10.1159/000510120.
- [10] Jonstam K, Westman M, Holtappels G, et al. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(6): 1705-1708.e1703. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.031.
- [11] Klingler AI, Stevens WW, Tan BK, et al. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(4): 1306-1317. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.11.037.
- [12] Guo CL, Lu RY, Wang CS, et al. Identification of inflammatory endotypes by clinical characteristics and nasal secretion biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023, 184(10): 955-965. DOI: 10.1159/000530193.
- [13] 王明婕,周兵,李云川,等.外周血嗜酸粒细胞比例在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉分类中的作用[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013, 48(8): 650-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.08.008.
- [14] Wang X, Sima Y, Zhao Y, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis based on inflammatory and remodeling factors[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(2): 458-468. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.10.010.
- [15] Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: another relevant endotype[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(2): 337-343.e336. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.040.
- [16] Nie Z, Xu Z, Fan Y, et al. Clinical characteristics of central compartment atopic disease in Southern China[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2023, 13(3): 205-215. DOI: 10.1002/alr.23069.
- [17] Marcus S, Schertzer J, Roland LT, et al. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(2): 183-189. DOI: 10.1002/alr.22454.
- [18] Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994, 111(5): 580-588. DOI: 10.1177/019459989411100508.
- [19] Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2011, 3(1): 3-10. DOI: 10.4168/aair.2011.3.1.3.
- [20] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. Allergy, 2015, 70(5): 533-539.



- DOI: 10.1111/all.12577.
- [21] Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of T(H) cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1344-1353. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.041.
- [22] Wang H, Li ZY, Jiang WX, et al. The activation and function of IL-36 gamma in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1646-1658. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.972.
- [23] 李华斌, 许庚. 我国慢性鼻-鼻窦炎患者的表型特殊性[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(5): 355-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.05.002.
- [24] Luo X, Xu Z, Zuo K, et al. The changes of clinical and histological characteristics of chronic rhinosinusitis in 18 years: was there an inflammatory pattern shift in southern China? [J] *World Allergy Organ J*, 2021, 14(4): 100531. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100531.
- [25] Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(5): 961-968. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.07.008.
- [26] Zhang N, Liu S, Lin P, et al. Remodeling and inflammation in Chinese versus white patients with chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2): 507; author reply 507-508. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.015.
- [27] Yu J, Xian M, Piao Y, et al. Changes in clinical and histological characteristics of nasal polyps in northern China over the past 2-3 decades[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(7): 615-624. DOI: 10.1159/000513312.
- [28] Jiang WX, Cao PP, Li ZY, et al. A retrospective study of changes of histopathology of nasal polyps in adult Chinese in central China[J]. *Rhinology*, 2019, 57(4): 261-267. DOI: 10.4193/Rhin18.070.
- [29] Wang W, Gao Y, Zhu Z, et al. Changes in the clinical and histological characteristics of Chinese chronic rhinosinusitis with nasal polyps over 11 years[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(2): 149-157. DOI: 10.1002/ralr.22234.
- [30] Lal D, Brar T, Ramkumar SP, et al. Genetics and epigenetics of chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(4): 848-868. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.01.004.
- [31] Li J, Jiao J, Gao Y, et al. Association between methylation in nasal epithelial TSLP gene and chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 71. DOI: 10.1186/s13223-019-0389-3.
- [32] Li J, Jiao J, Wang M, et al. Hypomethylation of the IL8 promoter in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(4): 993-1003 e1012. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.042.
- [33] Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 331-357. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401.
- [34] Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells[J]. *Nature*, 2018, 560(7720): 649-654. DOI: 10.1038/s41586-018-0449-8.
- [35] DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, et al. Central compartment atopic disease[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2017, 31(4): 228-234. DOI: 10.2500/ajra.2017.31.4443.
- [36] Meng Y, Lou H, Wang C, et al. Predictive significance of computed tomography in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(8): 812-819. DOI: 10.1002/alr.21749.
- [37] Chen F, Luo X, Xu R, et al. Evaluation of airway hyperresponsiveness in chronic rhinosinusitis: values of sinus computed tomography[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(6): 609-613. DOI: 10.1016/j.anai.2014.09.006.
- [38] Hong H, Chen F, Sun Y, et al. Nasal IL-25 predicts the response to oral corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1890-1892. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.050.
- [39] Wen W, Liu W, Zhang L, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(6): 1522-1528 e1525. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.079.
- [40] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(5): 350-356. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4231.
- [41] 王成硕, 娄鸿飞, 孟一帆, 等. 组织嗜酸粒细胞增多对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉复发的预测价值研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(4): 268-272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.04.005.
- [42] 潘立, 刘争. 基于嗜酸粒细胞性炎症的慢性鼻窦炎伴鼻息肉的分类方法[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(3): 222-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.03.013.
- [43] Wu Q, Chen J, Deng H, et al. Expert-level diagnosis of nasal polyps using deep learning on whole-slide imaging[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(2): 698-701 e696. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.002.
- [44] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478-484, 484 e471-472. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.017.
- [45] 董震. 鼻用糖皮质激素是治疗慢性鼻-鼻窦炎的主要药物[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(2): 98-99. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.02.005.
- [46] 张罗, 韩德民, 张勇. 鼻腔局部应用激素对鼻息肉中嗜酸粒细胞浸润和活化的影响[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2000, 35(2): 129-131. DOI: 10.3760/j.issn: 1673-0860.2000.02.015.
- [47] Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD006549. DOI: 10.1002/14651858.CD006549.pub2.
- [48] Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, et al. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (8): CD009274. DOI: 10.1002/14651858.CD009274.
- [49] Xu Z, Luo X, Xu L, et al. Effect of short-course glucocorticoid application on patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(6): 100131. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100131.



- [50] 许庚.慢性鼻窦炎:我的理解与经验[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(3): 216-221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.03.012.
- [51] Kanowitz SJ, Batra PS, Citardi MJ. Topical budesonide via mucosal atomization device in refractory postoperative chronic rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 139(1): 131-136. DOI: 10.1016/j.otohns. 2008. 03.009.
- [52] Reyhler G, Colbrant C, Huart C, et al. Effect of three-drug delivery modalities on olfactory function in chronic sinusitis[J]. Laryngoscope, 2015, 125(3): 549-555. DOI: 10.1002/lary.24937.
- [53] Singh A, Luong AU, Fong KJ, et al. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(2): 131-139. DOI: 10.1002/alr.22238.
- [54] Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis[J]. Rhinology, 2011, 49(5): 525-532. DOI: 10.4193/Rhino11.140.
- [55] Zhang Y, Wang C, Huang Y, et al. Efficacy of short-term systemic corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis of randomized controlled trials and systematic review[J]. Am J Rhinol Allergy, 2019, 33(5): 567-576. DOI: 10.1177/1945892419851312.
- [56] Wu D, Yan B, Wang Y, et al. Prognostic and pharmacologic value of cystatin SN for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(2): 450-460. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.036.
- [57] Wu D, Yan B, Wang Y, et al. Charcot-Leyden crystal concentration in nasal secretions predicts clinical response to glucocorticoids in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 144(1): 345-348.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.03.029.
- [58] Gurrola J, 2nd, Borish L. Chronic rhinosinusitis: endotypes, biomarkers, and treatment response[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(6): 1499-1508. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.006.
- [59] 李华斌,张涵.鼻用糖皮质激素与慢性鼻窦炎的治疗:EPOS 2012 版意见[J].中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2012, 27(4): 207-210. DOI: 10.19617/j.issn1001-1307.2012.04.016.
- [60] Winblad L, Larsen CG, Håkansson K, et al. The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review[J]. Rhinology, 2017, 55(3): 195-201. DOI: 10.4193/Rhino15.367.
- [61] LaRochelle GE Jr, LaRochelle AG, Ratner RE, et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone[J]. Am J Med, 1993, 95(3): 258-264. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90277-v.
- [62] Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy[J]. J Intern Med, 1994, 236(6): 619-632. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x.
- [63] 黄儕,周建波,肖旭平,等.小剂量奥马珠单抗在嗜酸粒细胞增多的难治性鼻窦炎患者扩大鼻窦开放术后的应用初探[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,58(8):747-753. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220923-00578.
- [64] 申坤,娄鸿飞,闫冰,等.抗 IgE 单克隆抗体治疗合并哮喘的复发性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的短期疗效研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,56(10): 1035-1041. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210608-00338.
- [65] Zhang Y, Yan B, Zhu Z, et al. Efficacy and safety of stapolikart (CM310) in uncontrolled seasonal allergic rhinitis (MERAK): an investigator-initiated, placebo-controlled, randomised, double-blind, phase 2 trial[J]. E Clinical Medicine, 2024, 69: 102467. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102467.
- [66] Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 179-188.e172. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.036.
- [67] 罗庆,邓洁,徐睿,等.克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(2): 103-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.02.003.
- [68] Luo Q, Chen F, Liu W, et al. Evaluation of long-term clarithromycin treatment in adult Chinese patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2011, 73(4): 206-211. DOI: 10.1159/000328342.
- [69] 国家卫生计生委医政医管局,国家卫生计生委合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2017: 149-150.
- [70] 王荣光.黏液溶解促排剂及鼻腔盥洗在慢性鼻-鼻窦炎治疗中的应用[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2): 108-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.02.010.
- [71] Piromchai P, Kasemsiri P, Laohasiriwong S, et al. Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options[J]. Int J Gen Med, 2013, 6: 453-464. DOI: 10.2147/IJGM.S29977.
- [72] 王成硕,程雷,刘争,等.耳鼻咽喉头颈外科围术期气道管理专家共识[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2019,26(9): 463-471. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2019.09.001.
- [73] 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[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(10): 1114-1122. DOI: 10.1002/alr.22173.
- [74] Little M, Tran V, Chiarella A, et al. Total intravenous anesthesia vs inhaled anesthetic for intraoperative visualization during endoscopic sinus surgery: a double blind randomized controlled trial[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(10): 1123-1126. DOI: 10.1002/alr.22129.
- [75] Ha TN, van Renen RG, Ludbrook GL, et al. The relationship between hypotension, cerebral flow, and the surgical field during endoscopic sinus surgery[J]. Laryngoscope, 2014, 124(10): 2224-2230. DOI: 10.1002/lary.24664.
- [76] Masterson L, Tanweer F, Bueser T, et al. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010, 267(10): 1557-1561. DOI: 10.1007/s00405-010-1233-z.
- [77] 李骋,周兵,曲静,等.基于影像重建和数值模拟技术研究轮廓化术后额隐窝及额窦解剖结构变化对鼻气流的影响[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(11): 805-812. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.11.002.

- [78] Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization)[J]. Rhinology, 2003, 41(4): 220-230.
- [79] Jankowski R, Bodino C. Evolution of symptoms associated to nasal polyposis following oral steroid treatment and nasalization of the ethmoid--radical ethmoidectomy is functional surgery for NPS[J]. Rhinology, 2003, 41(4): 211-219.
- [80] Chen FH, Zuo KJ, Guo YB, et al. Long-term results of endoscopic sinus surgery-oriented treatment for chronic rhinosinusitis with asthma[J]. Laryngoscope, 2014, 124(1): 24-28. DOI: 10.1002/lary.24196.
- [81] 陈枫虹, 徐睿, 左可军, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴支气管哮喘患者内镜手术综合治疗疗效观察[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(6): 444-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.06.002.
- [82] 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[J]. Am J Rhinol Allergy, 2016, 30(2): 143-148. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4271.
- [83] Zhang L, Zhang Y, Gao Y, et al. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma[J]. Rhinology, 2020, 58(2): 126-135. DOI: 10.4193/Rhin19.184.
- [84] Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, et al. Endoscopic sinus surgery for type-2 CRS wNP: an endotype-based retrospective study[J]. Laryngoscope, 2019, 129(6): 1286-1292. DOI: 10.1002/lary.27815.
- [85] Jonstam K, Alsharif S, Bogaert S, et al. Extent of inflammation in severe nasal polyposis and effect of sinus surgery on inflammation[J]. Allergy, 2021, 76(3): 933-936. DOI: 10.1111/all.14550.
- [86] 武勇进, 刘涛, 马建仁, 等. 两种手术方式对嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术腔状态转归的影响[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(12): 1450-1456. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220905-00540-1.
- [87] 许庚, 李源, 谢民强. 功能性内窥镜鼻窦手术后术腔黏膜转归阶段的划分及处理原则[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1999, 34(5): 302. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.1999.05.018.
- [88] 史剑波, 孙悦奇, 许庚. 基于内在型的慢性鼻窦炎手术治疗策略[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 130-135. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210819-00561.
- [89] Li W, Ho J, Grayson JW, et al. Evaluation of diffuse type 2 dominant or eosinophilic chronic rhinosinusitis with corticosteroid irrigation after surgical neosinus cavity formation[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 147(4): 360-367. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.5286.
- [90] 左可军, 方积乾, Piccirillo JF, 等. 鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)量表中文版的研制[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(10): 751-756. DOI: 10.3321/j.issn:1673-0860.2008.10.007.
- [91] 吕威, 亓放, 高志强, 等. 汉化版SNOT-22评价慢性鼻-鼻窦炎患者生存质量的初步研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(1): 18-21. DOI: 10.3321/j.issn:1673-0860.2008.01.006.

编辑导读

本期重点号内容是咽喉部疾病微创治疗。

述评《做好新时代咽喉微创外科的准备》指出,做好咽喉微创外科不但需要装备优良的各种手术器械和设备,而且医生也要对其使用性能了如指掌,掌握其使用方法,参加必要的技术培训,熟悉咽喉部从内向外的解剖,术前要做好中转开放手术的准备,手术团队必须具备处理围手术期各种并发症的能力。

论著《早期声门型喉癌 385 例内镜手术疗效的回顾性研究》探讨早期声门型喉癌内镜手术的预后及影响因素,结果发现,患者在接受治疗后 3 年的总生存率为 95.83%;同时,其对应的无病生存率为 82.98%。Cox 比例风险回归模型分析表明,年龄和 T 分期是影响患者总生存率和无病生存率的主要因素。随机生存森林模型显示,肿瘤的分化程度、P53 和 Ki-67 的高表达与较差的预后相关。《CO₂激光声带部分切除治疗声带白斑 599 例的长期疗效分析》总结了患者的病理级别、术后嗓音功能变化、复发及恶变情况。Kaplan-Meier 生存曲线显示,患者 3 年总体复发率 12.91%,5 年总体复发率 16.00%。非浸润癌的 512 例患者中,3.91%(20 例)复发后出现病理级别升高,2.34%(12 例)出现癌变。当病变累及前连合、大面积病灶、黏膜波明显减低/消失、有新生血管/可疑新生血管、异型增生/原位癌/原位癌伴微浸润的患者复发风险更高。病变呈外生性生长和术后未戒烟为病理分级升高风险增加的独立危险因素。《单侧杓状软骨切除微创黏膜瓣成形术在治疗双侧声带麻痹 66 例的临床分析》的研究结果提示,单侧杓状软骨切除微创黏膜瓣成形术在治疗双侧声带麻痹方面,通过微创技术和黏膜瓣成形的应用,提供了一种更为精准和有效的治疗方案,或可有效减少气管切开的比例。《内镜经口入路切除儿童第 2 鳃裂囊肿 IV 型 15 例临床特点及疗效分析》的研究结果提示,儿童第 2 鳃裂囊肿 IV 型表现为咽部突出的囊性包块,多以睡眠打鼾为首发症状,MRI 具有较好的诊断价值,采用两人三手内镜下经口入路手术对于囊肿切除具有可行性、安全性,并具有创伤小、住院时间短的优点。《声带 A 型肉毒素注射治疗难治性喉接触性肉芽肿的疗效分析》的研究结果提示,声带 A 型肉毒素注射是治疗难治性喉接触性肉芽肿的可选方案,具有治愈率高、治疗周期短、注射次数少的优点。

