

非侵袭性真菌性鼻窦炎的研究进展

王柯柯, 张 英*

青海大学附属医院耳鼻咽喉科学, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月8日

摘 要

非侵袭性真菌性鼻窦炎多由于鼻窦被霉菌感染所引起的病理性免疫炎症反应。传统观点认为, 非侵袭性霉菌性鼻窦炎(Non-invasive fungal rhinosinusitis, NIFS)的发生多与抗生素的广泛使用、环境污染, 免疫抑制剂及抗肿瘤药物或放疗等相关, 也可以在机体抵御侵袭能力下降的某一局部致病时发生。但近年来发现, 在健康体检中亦可发现真菌性鼻窦炎, 造成这种情况的原因尚不清楚, 有待进一步研究。由于鼻窦炎的发病因素较为复杂, 免疫性因素、组织病理反应、诊断及治疗等各有其特点, 现就NIFS的免疫学特性、组织病理学特征、影像学诊断及治疗方法的研究进展作一综述。

关键词

非侵袭性真菌性鼻窦炎, 免疫学特性, 组织病理学特征, 诊断, 治疗, 综述

Research Progress of Non-Invasive Fungal Sinusitis

Keke Wang, Ying Zhang*

Otolaryngology Science, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 8th, 2023; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 8th, 2023

Abstract

Non invasive fungal sinusitis is usually caused by pathological immune inflammation caused by fungal infection of the sinuses. According to the traditional view, the occurrence of non-invasive fungal rhinosinusitis (NIFS) is mostly related to the widespread use of antibiotics, environmental pollution, immunosuppressants, anti-tumor drugs or radiotherapy, and can also occur when the body's ability to resist invasion decreases in a certain part of the disease. However, in recent years, it

*通讯作者。

has been found that fungal sinusitis can also be found in the physical examination of healthy individuals. The cause of this situation is still unclear and needs further research. Because the pathogenic factors of nasosinusitis are complex, and the immune factors, histopathological reactions, diagnosis and treatment have their own characteristics, this article reviews the research progress of the immunological characteristics, histopathological characteristics, imaging diagnosis and treatment methods of NIFS.

Keywords

Non-Invasive Fungal Sinusitis, Immunological Characteristics, Histopathological Characteristics, Diagnosis, Treatment, Overview

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

真菌性鼻窦炎(fungal rhino-sinusitis, FRS), 又称霉菌性鼻窦炎, 是真菌在鼻窦或者鼻腔黏膜组织, 甚至骨质产生的特异性感染性(或)变应性疾病[1]。近年来, FRS 的发病率有上升趋势, 研究表明其可能与抗生素和激素滥用、环境污染等有关, 也可能与体检工作普遍开展、影像诊断技术的不断提高有关[2]。根据霉菌生长停留到粘膜表面或侵袭到粘膜下的血管乃至骨面分为侵袭性真菌性鼻窦炎(Invasive fungal rhinosinusitis, IFS)和非侵袭性真菌性鼻窦炎(Non-invasive fungal rhinosinusitis, NIFS), 其中以 NIFS 最常见[3]。NIFS 又分为真菌球型和变应性真菌性鼻窦炎(allergic fungal sinusitis, AFS)。NIFRS 的起病隐匿, 临床特点不典型, 进展缓慢, 容易漏诊[4]。如果不及时诊治, 会引起呼吸障碍、头晕、记忆力下降、胸痛胸闷等一系列临床并发症。因此, 本文就该病近年的有关研究进展综述如下。

2. NIFS 的免疫学特性

NIFS 具体发病原因较为复杂, 近些年研究发现外周血嗜酸性粒细胞(Eosinophils, EOS)、血清变应原特异性 IgE (serum allergen-specific IgE, sIgE)以及细胞因子指标与 NIFS 患者发生、发展密切相关[5]。认为其发病机理主要由 EOS 的浸润、免疫应答作用、细胞因子的作用即基因表达的转变相关。

2.1. EOS 在 NIFS 患者免疫方面作用机理研究

EOS 是参加变态反应的一种特异性效应细胞, 在健康个体血液循环中仅存在少量 EOS 参与免疫反应, 但过敏体质病人在炎症介质、嗜酸性粒细胞趋化因子的刺激作用下导致骨髓反应增强, EOS 的数量在外周血逐渐增加且活化增强, 并向局部炎症组织转移浸润, 所以外周血 EOS 升高提示存在过敏性疾病的可能。房红娟[6]研究发现, 鼻窦炎病人外周血 EOS 增高, 大多患者在病理学检测也发现鼻腔鼻窦黏膜有 EOS 浸润, 因此 EOS 对判断 FRS 的病情及预后具有重要意义。其次 EOS 在 NIFRS 免疫学方面作用机制主要是因为 EOS 在鼻息肉中局部聚集活化、脱颗粒, 释放过氧化物酶、碱性蛋白及 EOS 阳离子蛋白等细胞毒性物质, 其物质可能与鼻窦黏膜上皮的损伤有关[7]。且有相关研究报道显示, Stoop 等[8]研究证实 EOS 通过释放大颗粒蛋白, 在一系列细胞因子及其它炎性反应细胞的辅助下, 破坏鼻窦黏膜组织而引起炎症反应, 参与速发型超敏反应。

2.2. sIgE 在 NIFS 患者免疫方面作用机理研究

IgE 为亲细胞抗体, 在健康体检血清中含量最低, 但在变应性疾病发作或寄生虫感染时, 该指标明显升高, 提示过敏性疾病的发生, 而过敏原检测灵敏性和特异性较高且操作简便, 故是检测过敏原的重要方式。谢晓兴等[9]研究发现 IgE 等变应性因素对慢性鼻窦炎病情起到负面作用, 增加抗变态反应的綜合治疗, 可明显提高疾病的治愈率, 对患者的预后具有正向作用, 所以该指标具有检测意义。但也有些专家[10]认为, 血清总 IgE 没有明显的特异性, 但血清中 sIgE 及局部 IgE 增高对变态反应诊断具有重要价值, 在鼻窦炎中其特异性更明显。曲滨等[11]研究发现, 免疫球蛋白指标监测可用于不同类型 FRS 诊断, 对患者具有较高的诊断价值。Corey 等[12]研究表明 AFS 是真菌作为抗原与鼻腔粘膜接触后引起的变态反应性疾病, 且与 IgE、IgG 介导的 I 型和 III 型变态反应相关, 在炎症因子的作用下血管通透性明显增加, 窦口鼻道复合体内排泄物黏稠排出困难, 以至于真菌发生繁殖, 菌丝缠绕形成球状团块[13]。Waxman 等[14]认为 AFS 的组织病理学与变态反应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)相似, 即真菌沉积在变应性鼻窦粘膜的粘液里, 成为抗原引发 IgE 介导的肥大细胞驱动的过敏反应, 最终引起慢性炎症、白细胞增多及组织损害等。Sher 等[15]和 Tsimikas 等[16]研究表明 AFS 与 ABPA 均有血清 IgE、IgG 的升高, 在外科手术和系统的类固醇治疗后其水平逐渐下降。Brummund 等[17]、Gourley 等[18]和 Sher 等[15]研究病例都有显著的 IgE 升高, 血清可溶性抗原都呈阳性反应。NIFS 中真菌球性与变态反应型发病机制不同, 总结现有文献发现几乎所有 NIFS 患者血清 IgE 水平都高于正常, 并且鼻窦黏膜分泌物的真菌培养结果和放射变应原吸附剂试验分析导致过敏的真菌类型之间有显著的相关性[19]。血清总 IgE 表达阳性与阴性预测价值均较高, 而真菌球性鼻窦炎免疫功能大多正常。

2.3. 细胞因子指标在 NIFS 患者免疫方面作用机理研究

IL-2、IL-4、IL-13 是变应性免疫反应三种关键因子, IL-2 刺激 T 细胞活化及 NK 杀伤细胞增殖, 在体外它与 IL-4、IL-5 和 IL-6 共同诱导细胞毒性 T 细胞(TC)的产生, 使其活性明显增强; 在体内 IL-2 可使 TC、自然杀伤细胞(NK)和淋巴因子活化的杀伤细胞增殖, 并使其杀伤活性增强, 还可以促进淋巴细胞分泌抗体和干扰素, 具有抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫功能等作用。IL-4 激活与调节免疫细胞, 介导 T、B 细胞及肥大细胞活化增殖, 在 AFS 病人的早期血清中可明显提高, 对评估 AFS 病情严重程度具有重要意义; IL-13 可诱导单核细胞分化, 增强其 MHC II 类分子的表达, 抑制炎症反应。在 AFS 病人接触过敏原后产生细胞因子, 诱导 EOS 及 B 细胞快速增殖, 刺激 T 细胞和肥大细胞聚集, 诱导 IV 型超敏反应, 此时病人 IL-13 水平迅速升高, 并协同 IL-2 刺激 NK 细胞产生干扰素, 促进单核-巨噬细胞活化, 放大炎症反应, 分泌粘稠黏液增多, 导致患者出现发热、头疼、鼻塞等症状[20]。T 淋巴细胞及亚群也是判断机体细胞免疫功能的重要指标, 对观察疗效、预后等方面具有重要意义。根据其细胞表面分化抗原不同, T 淋巴细胞可分为 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺亚群。CD3⁺表达于全部 T 细胞表面, 是 T 细胞的表面标志。CD4⁺能促进 B 细胞、T 细胞和其他免疫细胞的免疫增殖与分化, 是辅助性 T 细胞的标志, CD8⁺代表 T 抑制细胞和 T 杀伤细胞, 使各种免疫细胞功能抑制, CD4⁺/CD8⁺在生理状态其比值较稳定, 介于 1.4~2.0 之间。王敏[21]收集 60 例 NIFS 患者进行研究, 使用流式细胞仪测定 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺等细胞免疫功能指标, 采用酶联免疫吸附法测定 TIgE 含量, 采用血细胞分析仪检测 EOS 计数。研究表明 NIFS 病人多以细胞免疫损伤为主, 其中 T 细胞引起细胞免疫功能紊乱, 导致免疫功能下降。研究发现, NIFS 组治疗前 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺低于对照组, NIFS 患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺高于治疗前, 表明 NIFS 患者免疫功能下降, 但经治疗后免疫功能明显改善且 TIgE 和 EOS 水平降低, 具有重要研究价值。

3. NIFS 的组织病理学特征

针对 NIFS 不同类型具有不同的组织病理学特征, 现将其特征表述如下: 戴如立等[22]在鼻内窥镜手术治疗 FRS 发现, 在切除组织中病理诊断率为 100%, 据各相关报道 FRS 患者在组织病理学中菌丝检出率高达 93.6%, 因此认为, 组织病理检查是诊断 FRS 的金标准, 多用于患者术后诊断。苏俊等[23]在 55 例 FRS 的研究发现, 组织病理学结果可作为诊断 FRS 的“金标准”。Katzenstein 等[24]发现 AFS 病变组织的大体特征是鼻窦内坚硬、易碎或粘稠如湿泥状物, 黄绿色或棕色。镜下特征(HE 染色)表现为在无定形嗜酸性或嗜碱性变应性粘蛋白, 其中分布着大量的嗜酸细胞。Corey [25]等研究认为 AFS 病变组织检查可看到变应性霉菌粘蛋白, 常有 EOS 沉积, 周围有散在的夏-莱(Charcot-Leyden)结晶, 由 EOS 退化形成。而真菌球的鼻窦内病变大体特征如肉芽肿样、干酪样或坏死样物, 呈暗褐或灰黑色团块状。鼻窦内病变不断增大, 从而压迫鼻窦骨质变薄或吸收, 镜下特征是见大量真菌菌丝、孢子、退变的白细胞和上皮细胞。鼻窦粘膜水肿或增生, 但无真菌侵犯。组织病理学检查证实病变组织或鼻窦粘膜、骨质中有真菌侵犯是 FRS 的最终诊断依据。常规 HE 染色真菌的阳性率大约 60%, Gomori 染色真菌的阳性率在 95%以上。建议临床采用后者。近年来也有人采用原位杂交法和 Fontana-Masson 黑色素染色法, 多用于真菌培养阴性或不能实施真菌培养时的诊断。

4. NIFS 的影像学特征

NIFS 的影像学特征性表现是窦腔内软组织形成密度团块影, 且密度不均匀, 局部会有散在或多发的高密度影, 鼻窦骨质增生肥厚和吸收破坏骨质破坏多发生在上颌窦的内壁, 最常受累的是上颌窦, 其次为蝶窦筛窦多呈单一鼻窦发病, FRS 常见的致病菌有曲霉菌, 毛霉菌和念珠菌。张杰等[26]发现 FRS 的 CT 表现中 92.1%的病灶中有高密度钙化影, 多呈斑点状, 位于窦腔中央, 与鼻窦无连接。50.8%的鼻窦存在骨质破坏, 多见于上颌窦内侧壁, 其临床特点是伴有鼻窦骨质增生。FRS 的 MRI 表现为上颌窦病变中央区大部分呈 T1、T2 低信号。研究表明: CT、MRI 对诊断 FRS 都有其特征性表现, 相比来说, CT 对病变出钙化显影较 MRI 更明确, 而且经济方便, 可作为首选的影像检查方法。霉菌球型的鼻窦 CT 显影多为单窦不均匀密度增高, 75%呈现高密度钙化斑或点, 可有鼻窦膨隆或吸收, 无骨质破坏, CT 值约 100~150 Hu, 其中钙化斑是最具诊断价值的影像表现。而在 MRI 上, 该病变显影并不很典型: T1WI 鼻窦病变中央低信号, 而周边高信号; T2WI 中央无信号, 而周边高信号更明显[27]。AFS 的鼻窦 CT 表现为窦腔实变、膨胀, 伴多发的条状或云雾状高密度影, 多伴鼻息肉, 鼻窦骨质可有破坏, 可能与 EOS 释放的多种炎性介质有关, 也可能是由于鼻窦骨壁的压迫性坏死, CT 值在 100~125 Hu 之间。鼻窦 MRI 显影呈病变中央为低信号、周边高信号[28]。

5. NIFS 的治疗进展

5.1. 手术治疗

手术方式和范围应根据病变范围和患者的具体情况而定。病变不严重的如真菌球、AFS 一般采用鼻内镜手术, 该术式具有创伤小, 术中以及术后痛苦轻, 手术彻底, 操作精细等优点[29]而病情重, 病变范围广者可采用鼻外进路筛窦蝶窦开放术、柯-陆氏手术(Caldwell-Luc)、鼻侧切开术等, 其手术损伤大, 患者所受痛苦大。NIFS 多行低温等离子射频消融术, 原则上是彻底清除鼻窦内病灶及病变组织, 扩大鼻窦开口, 避免损伤, 保留正常黏膜, 保证术后长期充分的通气及引流, 以完全改变真菌赖以生存的环境。AFS 术后必须用糖皮质激素药物有效控制病情, 临床上多采用口服泼尼松或鼻内糖皮质激素治疗[30]。对于术后复发情况, 大多研究者认为其原为鼻窦内的真菌病灶清除不彻底, 患者变态反应未完全控制。

故为减少术后复发率, 术后必须应用规范的免疫治疗和抗真菌治疗, 抗真菌治疗包括抗真菌药物和碳酸氢钠混合液冲洗术腔[31]。侵袭性真菌性鼻窦炎一经确诊应尽早手术, 清除鼻腔和鼻窦内真菌病原和坏死及不可逆的病变组织, 恢复鼻窦的通畅引流, 并于术前应用抗真菌药物, 术后可应用大量的抗真菌药物冲洗鼻腔和鼻窦[32]。

5.2. 药物治疗

手术配合抗真菌药物的使用, 可以有效抑制术腔内残留菌丝生长繁殖, 最终将其杀死, 降低了复发的可能[33]。① 常见的抗真菌药有: 酮康唑, 二性霉素 B, 伊曲康唑, 制霉菌素, 氟康唑胶囊。其中二性霉素 B 为广谱杀真菌药, 对曲霉菌、隐球菌、芽生菌、毛霉菌、副球菌属和大多念珠菌属等都敏感。毒副作用有: 贫血、恶心、呕吐、血小板减少、急性肝肾衰竭等。伊曲康唑和氟康唑安全性虽优于两性霉素, 但仍可引起心率异常、肝功能障碍等。查阅国外文献报道对 FRS, 抗真菌药的剂量和疗程应根据病情和患者耐受性而定。一般应用不得少于 6 周, 过早停药可增加复发风险[34]。② 糖皮质激素: 常用鼻喷剂有糠酸莫米松、布地奈德等, 常用口服药有泼尼松、地塞米松等, 可缓解炎症反应、鼻甲肿大。主要用于治疗 AFS, 目前, 激素应用的剂量为强的松 30 mg/d~40 mg/d, 口服一周后剂量减半, 继续服用一个月, 然后按 0.2 mg/(kg·d)服用 4 个月, 再按 0.1 mg/(kg·d)服用 2 个月, 同时应用人工合成长效类固醇鼻内喷雾。真菌球术后无需抗真菌药物药物治疗。刘燕青等[35]研究表明 FRS 术后鼻内应用糖皮质激素制剂控制病情效果显著。

5.3. 免疫治疗

免疫治疗主要是针对 NIFS 病理生理发病机制的病因治疗, 是治疗 NIFS 最切实的方向[36]。有报道称以对患者致病的真菌浸液进行免疫治疗, 可减少术后激素的用量和变应性真菌性鼻窦炎的复发率。免疫治疗方案以德克萨斯大学西南医学中心耳鼻喉科的治疗方案最为经典, 并被广泛推广。① 递增疗程及维持疗程法, 治疗前六个月内仅注射真菌抗原疫苗, 而后在加入其它真菌抗原的前提下做脱敏治疗。但总疗程仍是一年左右。在递增疗程结束进入维持疗程, 维持疗程为 2~3 年, 频率为 2 周/次。② 抗原疫苗的选择, 变应原疫苗多选用皮肤点刺试验阳性或血清 sIgE 检测阳性的真菌抗原; 如一些未找到相应的真菌抗原, 也可选用蛋白成分相近的其他变应原疫苗代替, 如 Mabry 等[37]用长孺孢菌的抗原疫苗代替双极霉菌抗原疫苗进行脱敏。③ 抗原疫苗的治疗方式通常采用皮下注射, 并根据机体疗效及耐受情况按照疗程治疗。注射剂量以能引起机体皮肤阳性反应的最小浓度作为初始浓度, 以后根据机体耐受情况逐渐递增至维持剂量。目前免疫治疗的作用机制仍不明确, 但作为 NIFS 综合治疗的一部分, 其临床疗效是肯定的。Melzer 等[38]针对 AFS 患者进行真菌变应原舌下免疫治疗, 发现其可明显减少 AFS 患者并发症, 改善预后, 且无明显的不良反应, 故认为舌下免疫治疗是一种安全有效的重要治疗手段。Greenhaw 等[39]发现通过对 AFS 和慢性鼻窦炎患者做高剂量真菌变应原皮下免疫治疗后, 其迟发超敏反应、严重过敏反应以及药物用量等方面无明显差异, 且无严重并发症。研究指出免疫疗法可大幅度降低患者对糖皮质激素的需要量, 减少 NIFS 患者复发率, 因此推测免疫治疗很可能是作用于有关介质, 如: 白介素细胞间黏附因子等。Doellman 等[40]认为, 大量研究证实真菌免疫疗法治疗 NIFS, 不会诱导 III 型变态反应的发生, 更不会产生严重的过敏反应, 因此值得临床应用和推广。因此, 变应原特异性免疫治疗是治疗 NIFS 的有效方法, 使 NIFS 患者临床症状明显缓解, 且很大程度降低了患者再次手术的风险, 值得临床应用推广[41]。但仍存在着一些问题: 比如许多真菌抗原虽能在实验室中研制出来, 但仍未能真正应用于临床; 免疫治疗需明确确切的真菌变应原, 但临床实际中并非所有 NIFS 患者都能找到相应的变应原; 一些未找到相应的真菌变应原的患者, 只能采用其他成分相近的变应原疫苗替代; 且目前免疫治疗的确切作用机制仍不

明确。因此针对 NIFS 的免疫治疗, 仍存在意见分歧, 尚需在临床实践中进一步研究和探索。

6. 结论

FRS 主要指的是鼻窦腔内有霉菌所诱发的炎症性病变, 主要由于外界霉菌感染、气候因素、滥用抗生素、患有糖尿病、血液病、免疫系统缺陷性等原因导致, 且患者多伴有鼻腔、鼻窦解剖结构异常。NIFS 患者免疫功能下降, 且 IgE 和 EOS 水平升高, 经治疗后免疫功能明显改善且 IgE 和 EOS 水平降低, 具有重要研究意义[42]。CT 检查对于 FRS 的诊断有重要价值, 而鼻窦团块状、斑点状或者云絮状钙化影是其特征性表现[43]。FRS 的治疗关键是完全彻底清除鼻窦内的病灶, 并保证术后长期充分通气及引流, 目前最有效的治疗方式仍为手术治疗[44]。

总结, 现有的 NIFS 治疗方面相关文献发现, 手术治疗 NIFS 的方案众多, 且疗效显著, 但是手术方案、术后是否应用抗真菌药物治疗、免疫治疗的确切作用机制以及没有统一的诊疗规范, 规范的操作流程对在 NIFS 治疗方面至关重要, 如果能有统一的诊治规范, 将能充分发挥治疗 NIFS 的独特优势[45]。同时缺乏针对不同治疗时长患者免疫功能的影响及 IgE、EOS 水平变化进行分析, 而且目前临床上多为小样本事件, 缺乏大规模对霉菌动态变化的观察, 需要进一步完善, 为以后的研究及患者临床诊断和治疗工作提供更充分的研究依据。

参考文献

- [1] 隋文君, 胡旭辰, 刘向祎. 慢性真菌性鼻-鼻窦炎病原学分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7): 786-790.
- [2] 李健, 骆莹莹. 鼻内镜下治疗 82 例非侵袭性真菌性鼻窦炎的临床评价[J]. 饮食保健, 2020, 7(22): 45-46.
- [3] Lan, M.Y. (2021) Invasive Fungal Rhinosinusitis with and without Orbital Complications: Clinical and Laboratory Differences. *Journal of Fungi*, 7, 42-46. <https://doi.org/10.3390/jof7070573>
- [4] 张蕾, 郭岳翰. 非侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎发病影响因素及临床特点分析[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 14(1): 60-62.
- [5] Mohammadi, A., Hashemi, S.M., Abtahi, S.H., et al. (2017) An Investigation on Non-Invasive Fungal Sinusitis; Molecular Identification of Etiologic Agents. *Journal of Research in Medical Sciences*, 22, 67-69. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_166_17
- [6] 房红娟, 马辉娟, 李晓瑞, 等. 血清变应原特异性 IgE 和外周血嗜酸粒细胞在霉菌性鼻窦炎中的表达及临床意义[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(4): 429-432.
- [7] 桂金乐, 刘志军, 周小林. 鼻内窥镜下息肉切除术后奥马珠单抗皮下注射治疗 EOS 阳性的慢性鼻-鼻窦炎效果观察[J]. 山东医药, 2021, 61(30): 79-82.
- [8] Stoop, A., Vanderheijden, H., Biewenga, J., et al. (1993) Eosinophils in Nasal Polyps and Nasal Mucosa: An Immunohistochemical Study. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 91, 616-622. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90267-J](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90267-J)
- [9] 谢晓兴, 熊高云, 沈强, 等. 变应性因素对慢性鼻-鼻窦炎患者血清 IgE 及预后的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30(2): 244-245.
- [10] 刘言军. 局部 tIgE 和真菌 sIgE 在鼻窦炎症性疾病中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2016, 43(37): 64-67.
- [11] 曲滨, 李云川, 吕明刚. 血浆 1,3-β-D 葡聚糖联合免疫球蛋白指标检测对不同类型真菌性鼻窦炎诊断的临床意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(6): 584-587.
- [12] Corey, J.P., Delsupehe, K.G. and Ferguson, B.J. (1995) Allergic Fungal Sinusitis: Allergic, Infectious, or both? *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 117, 110-113. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(95\)70153-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(95)70153-2)
- [13] 王铭. 真菌性鼻窦炎诊断及治疗研究进展[J]. 医药前沿, 2019, 9(35): 8-10.
- [14] Waxman, J.E., Spector, J.G., Sale, S.R., et al. (1987) Allergic *Aspergillus* sinusitis: Concepts in Diagnosis and Treatment of a New Clinical Entity. *Laryngoscope*, 97, 261-265. <https://doi.org/10.1288/00005537-198703000-00001>
- [15] Sher, T.H. and Schwartz, H.G. (1988) Allergic *Aspergillus* sinusitis with Concurrent Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Report of a Case. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 81, 844-846.

- [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(88\)90940-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90940-2)
- [16] Tsimikas, S., Hollingsworth, H.M. and Nash, G. (1994) Aspergillus Brain Abscess Complicating Allergic *Aspergillus sinusitis*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **94**, 264-269. <https://doi.org/10.1053/ai.1994.v94.a52634>
 - [17] Brummund, W., Kurup, V.P., Harris, G.J., et al. (1986) Allergic Sino-Orbital Mycosis: A Clinical and Immunologic Study. *JAMA*, **256**, 3249-3253. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380230073029>
 - [18] Gourley, D.S., Whisman, B.A., Jorgensen, N.L., et al. (1990) Allergic Bipolaris Sinusitis: Clinical and Immunopathologic Characteristics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **85**, 583-589. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90097-N](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90097-N)
 - [19] Goldstein, M.F., Atkins, P.C., Cogen, F.C., et al. (1985) Allergic *Aspergillus sinusitis*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **76**, 515-519. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(85\)90737-7](https://doi.org/10.1016/0091-6749(85)90737-7)
 - [20] 王庄, 邢朝晖, 马小勇, 等. 功能性鼻窦内窥镜术后联合采用缓冲高渗盐溶液鼻腔冲洗对变应性鼻-鼻窦炎患者血清中 IL-6、IL-8 及 IL-10 的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(21): 3134-3136, 3140.
 - [21] 王敏, 任海棠, 张劲, 等. 非侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎患者免疫指标研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 725-728.
 - [22] 戴如立, 骆映峰, 林广明. 鼻内镜手术治疗真菌球型真菌性后组鼻窦炎 23 例[J]. 广东医学院学报, 2010, 28(4): 438-439.
 - [23] 苏俊, 陶泽璋, 孔勇刚, 等. 真菌球型真菌性鼻-鼻窦炎 55 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(23): 1075-1077.
 - [24] Katzenstein, A.L.A., Sale, S.R. and Greenberger, P.A. (1983) Allergic *Aspergillus sinusitis*: A Newly Recognized Form of Sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **72**, 89-94. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(83\)90057-X](https://doi.org/10.1016/0091-6749(83)90057-X)
 - [25] Corey, J.P., Delsupehe, K.G. and Ferguson, B.J. (1995) Allergic Fungal Sinusitis: Allergic, Infectious. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **113**, 110-114. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(95\)70153-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(95)70153-2)
 - [26] 张杰, 马振岩. 霉菌性鼻窦炎的 CT 特征性表现与诊断效果分析[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(10): 65-66.
 - [27] Weiss, F., Habermann, C.R., Welger, J., et al. (2016) MRI in the Preoperative Diagnosis of Chronic Sinusitis: Comparison with CT. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, **173**, 319-324. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12458>
 - [28] 陈军. 变应性真菌性鼻窦炎的 CT 影像学特征分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(11): 66-67.
 - [29] 周亮辉, 陈月娟. 非侵袭性真菌性鼻窦炎患者应用鼻内窥镜辅助治疗的有效性及安全性分析[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(24): 64.
 - [30] 董继冰. 鼻内镜手术, 氟康唑联合两种糖皮质激素鼻喷雾剂治疗变应性真菌性鼻-鼻窦炎的效果及安全性对比[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(24): 111-113.
 - [31] 陈霞, 张飞, 舒俊华. 皮下特异性免疫治疗儿童慢性变态反应性鼻-鼻窦炎对视觉模拟量表评分和 Lund-Kennedy 鼻内镜评分的影响[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(2): 46-48.
 - [32] 黄朝辉. 地塞米松联合鼻窦内窥镜治疗真菌性鼻窦炎患者的效果及不良反应率分析[J]. 中国保健营养, 2020, 30(30): 256-260.
 - [33] 何子瑜. 手术佐用抗真菌药物治疗真菌性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 6(2): 147-148.
 - [34] 马祖国, 胡伟. 鼻内镜低温等离子辅助下鼻窦手术联合抗真菌药物治疗真菌性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(14): 2117-2118.
 - [35] 刘燕青, 田兴德. 真菌性鼻鼻窦炎研究进展[J]. 长江大学学报(自科版)医学卷, 2008, 7(3): 88-90.
 - [36] 程可佳, 汪申清. 非侵袭性霉菌性鼻窦炎的诊治探讨[J]. 浙江预防医学, 2005, 17(1): 72-73.
 - [37] Mabry, T.J., Markham, K.R. and Thomas, M.B. (1970) The Systematic Identification of Flavonoids. Springer, Berlin. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-88458-0>
 - [38] Greenhaw, R., Barnes, S., Pate, D., et al. (2005) The New FAA Flight Systems Laboratory's Impact on Flight Procedure Design. *AIAA Modeling and Simulation Technologies Conference and Exhibit*, San Francisco, 15-18 August 2005, 1. <https://doi.org/10.2514/6.2005-5880>
 - [39] Melzer, L.V. and Groop, L. (2011) DNA Variations, Impaired Insulin Secretion and Type 2 Diabetes. Springer, New York, 53-57.
 - [40] Doellman, M.S., Dion, G.R., Weitzel, E.K., et al. (2013) Immunotherapy in Allergic Fungal Sinusitis: The Controversy Continues. A Recent Review of Literature. *Allergy & Rhinology*, **4**, e32-e35. <https://doi.org/10.2500/ar.2013.4.0045>

-
- [41] 郭伟, 姜玉新. 变应原特异性免疫治疗的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(4): 334-337.
 - [42] 于宙, 王丽娟. 三拗汤合苍耳子散辅助治疗儿童变应性鼻炎的效果及对患儿血清 IgE 水平, EOS 水平和 Th1/Th2 细胞因子水平的影响[J]. 中国医学创新, 2019, 16(22): 84-88.
 - [43] 彭元志. 霉菌性鼻窦炎 CT 表现[J]. 中国现代医生, 2008, 46(8): 131-132.
 - [44] 冯世斌, 赵存尧, 刘荣松. 鼻内镜下上颌窦自然开口扩大术联合泪前隐窝入路切除术治疗非侵袭性真菌性鼻窦炎的疗效观察[J]. 河北医学, 2020, 26(12): 1995-1999.
 - [45] 熊颖, 袁琨. 非侵袭性真菌性鼻窦炎的诊疗方法及疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(5): 982-983.