

临床研究

DOI:10.11699/cyxb20130324

真菌性鼻鼻窦炎发病相关因素及病理分型研究

卿丽华

(攀枝花学院附属医院耳鼻咽喉-头颈外科,攀枝花 617000)

【摘要】目的:探讨真菌性鼻鼻窦炎(fungal rhinosinusitis, FRS)的发病相关因素和病理分型。**方法:**对 163 例 FRS 患者的临床资料进行回顾性对照研究,采用非条件 Logistic 逐步回归分析方法,回顾性分析 FRS 发病的危险因素,筛查分析其发生的危险因素。对所有 FRS 患者,窦腔取材后采用真菌特异性六胺银染色方法进行了病理分型。**结果:**FRS 发病的危险因素主要有年龄较大(≥ 50 岁)、女性、涕血、头痛、有钙化斑,并发糖尿病等。163 例 FRS 患者中,61 例为侵袭性、102 例为非侵袭性。FRS 的真菌培养阳性率为 93.86%,正常对照组真菌培养阳性为 22.38%,两组之间的差别有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**FRS 的发病有诸多相关因素,结合 FRS 的相关因素和不同病理分型,采取有效的治疗措施,可以提高 FRS 的治疗效果。

【关键词】真菌性鼻鼻窦炎;相关因素;病理分型;Logistic 回归

【中国图书分类法分类号】R765.22

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-09-04

Correlative factors and pathological types of fungal rhino-sinusitis

QING Lihua

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Affiliated Hospital, Panzhihua College)

【Abstract】Objective: To investigate the correlative factors and pathological types of fungal rhinosinusitis (FRS). **Methods:** Clinical data of 163 patients with FRS enrolled between June 2005 and March 2010 in our hospital were retrospectively analyzed. Correlative factors and clinical features of FRS were investigated by using the multiple factor Logistic regression analysis. Pathological types of 163 cases of FRS were classified by using Gomori methenamine silvers taining, which was special for fungi. **Results:** Main risk factors for FRS were: over 50-year-old, female, hemato nasal discharge, headache, calcified plaque in CT scan, diabetes respectively. Among 163 cases of FRS, 61 cases were chronic invasive and 102 cases were non-invasive. Positive rate of fungal culture in patients with FRS was 93.86% and in normal controls was 22.38%, with statistical differences between them ($P < 0.05$). **Conclusions:** FRS has lots of correlative factors. We should take different treatment schemes for different patients based on their pathological types and correlative factors of FRS in order to improve the therapeutic effects for FRS.

【Key words】fungi rhino-sinusitis; correlative factor; pathological types; Logistic regression

鼻鼻窦炎是一系列鼻部疾病的总称,它包括鼻炎(变应性与非变应性)、鼻窦炎(变应性、感染性或混合性)、鼻息肉和鼻息肉病等。鼻鼻窦炎是一种鼻科常见多发病。其可分为急性和慢性两类,急性化脓性鼻鼻窦炎多继发于急性鼻炎,以鼻塞、多脓涕、头痛为主要特征;慢性鼻鼻窦炎在临床上更为常见,以多脓涕为主要表现,可伴有轻重不一的鼻塞、头痛及嗅觉障碍,其病因和发病机制尚不明确,目前的研究显示与感染和变态反应有关^[1]。

真菌感染与鼻鼻窦炎关系密切,真菌性鼻鼻窦炎(fungal rhinosinusitis, FRS)是真菌在鼻窦内引

起的一种感染性或变应性疾病。随着人们对疾病认识的加深和诊断水平的提高,FRS 逐渐被人们认识和发现,但相关文献缺乏对该病相关因素及临床特征的系统研究报道^[2]。为寻找 FRS 发病的相关因素,本研究选取在我院耳鼻喉科就诊的 163 例 FRS 病例,采用多因素 Logistic 回归分析等方法进行研究,进而筛选出其发病的相关因素,并对 FRS 患者的病理分型进行研究。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 实验对象 2005 年 6 月至 2010 年 3 月在我院耳鼻

作者介绍:卿丽华,Email:zhaoyunbo163@163.com,

研究方向:鼻窦炎鼻息肉鼻中隔偏曲的内窥镜治疗等。

咽喉科住院确诊为 FRS 的患者 163 例。结合以往研究,患者纳入标准为符合以下全部 4 点诊断标准中的任意 3 点者:(1)鼻和鼻窦的炎症有以下 2 个或更多的症状:鼻塞、前后鼻孔流涕、面部疼痛/压迫感、嗅觉减退或丧失;(2)鼻内镜检查可见鼻息肉或者中鼻道脓性分泌物或者以中鼻道为主的水肿/黏膜阻塞;(3)X 线和(或)CT 改变:窦口鼻道复合体/鼻窦内的黏膜改变;(4)鼻分泌物或鼻窦内容物涂片染色或培养发现真菌^[3-4]。

1.1.2 实验分组 163 例 FRS 病例中,男 76 例,女 87 例,年龄 21~78 岁,平均 (45.41 ± 6.17) 岁;病程 6 周~17 年。所选病例中要求均无发热、鼻腔、鼻窦和眼眶急性坏死等改变。

同时选取 2007 年 6 月至 2010 年 3 月在我院耳鼻喉科门诊行健康体检的正常志愿者 67 例为正常对照组,男 32 例,女 35 例,年龄 18~57 岁,平均 (37.56 ± 5.53) 岁。对比其与 FRS 患者组之间的真菌培养阳性率。

1.1.3 标本选取 标本选取前如患者有高血压、糖尿病者则先给以控制,保证血压 $\leq 150/90$ mmHg,空腹血糖 ≤ 8.3 mmol/L。将 FRS 患者先行局部麻醉,鼻内镜下采用 Messerklinger 径路,先切除钩突,咬除或部分咬除筛泡前下壁,扩大上颌窦自然开口约 $1.5\text{ cm} \times 1.0\text{ cm}$,用鼻内窥镜观察,用吸引器将窦腔内脓性分泌物吸除。清除窦腔内黏膜不可逆病变组织,尽量保留黏膜,用生理盐水冲洗术腔。选取有代表性上颌窦腔内黏膜组织装入无菌标本袋中送至病理科制片。

1.1.4 标本染色 将上述在无菌条件下钳取的标本,无菌条件下行固定、包埋、切片、Gomori 六胺银法染色,最后将经过 Gomori 六胺银染色的切片在光镜下观察真菌着色及检出情况。

1.2 FRS 患者调查内容及评测指标

包括:(1)一般项目:性别、年龄(<50 岁、 ≥ 50 岁)、职业、教育程度、对健康的关注程度;(2)疾病指标:病程、既往病史、既往用药史、既往手术史;(3)临床症状:鼻塞、流涕、头痛、涕血、面部不适、嗅觉下降、下鼻甲肿大、鼻中隔偏曲、脓性分泌物等;(4)影像学检查结果:单侧或双侧病变、致密影、钙化斑、骨质破坏、骨质增生等;(5)实验室检查:空腹血糖、周围静脉血白细胞总数、中性粒细胞数、淋巴细胞数、嗜酸粒细胞数等;(6)是否患有高血压、糖尿病、免疫缺陷性疾病等全身性疾病,是否行移植手术及大量使用激素、免疫抑制剂等病史。

1.3 病理学检查

对上述 163 例患者的组织取材经涂片、培养或常规 HE 染色,已确诊为 FRS 患者。将其所取的病变黏膜重新切片,按照 Gomori 六胺银染色法进行染色,明确感染真菌的种类,同时,在光学显微镜下观察,以确定真菌是否侵袭入黏膜或骨质,明确是否为侵袭性。

1.4 真菌培养

为观察 FRS 患者的主要致病真菌,用无菌操作法将制好

的待用琼脂平板用无菌接种针或接种环切成大约 1 cm^3 的方块,将其放置于灭菌的载玻片上。

将患者鼻分泌物或鼻窦内容物的标本接种于琼脂块四周边缘靠上方部位,然后用无菌镊子取一无菌的盖玻片盖在琼脂上。在无菌平皿内放入少量无菌水和一个无菌 V 形玻璃棒,将此载玻片置于玻璃棒上,盖上平皿盖培养。培养 7 d 后用肉眼和显微镜观察孢子和菌丝的特点。

1.5 统计学方法

用 SPSS 14.0 软件包进行统计学处理。对数据采用非条件 Logistic 逐步回归分析法对上述等级资料进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

结合以往研究和自己设计的 FRS 患者调查内容及评测指标表,确定:性别、年龄、受教育程度、涕血、头痛、钙化斑、合并糖尿病、合并高血压、白细胞升高、大剂量激素或抗生素使用史等 10 个因素为 FRS 发病的危险因素,为避免因素间的混杂及交互作用,将单因素分析结果显著的变量项目进行非条件 Logistic 逐步回归分析。

筛选出 FRS 炎发病的 6 个相关因素,它们分别是性别、年龄、涕血、头痛、钙化斑、合并糖尿病。其中涕血、钙化斑、头痛 3 个因素的 OR 值远大于 1,说明这 3 个因素是 FRS 发病的危险因素,而受教育程度、合并高血压、白细胞升高、大剂量激素或抗生素使用史等 4 个因素则与 FRS 发病不具有相关性($P > 0.05$)^[5-6]。见表 1。

根据以往研究,术后病理检查是最终诊断侵袭性和非侵袭性鼻窦炎的依据^[4]。本项研究中,Gomori 六胺银染色提示,163 例患者的组织取材中,61 例见真菌菌丝侵及黏膜、黏膜下层及腺体和小血管周围;另 102 例黏膜内未见真菌菌丝,仅见黏膜水肿、炎性细胞浸润。根据 Gomori 六胺银染色结果,结合临床表现,确定本组中共有 61 例侵袭性病例,53 例为慢性侵袭性 FRS,8 例为急性侵袭性 FRS,76 例为非侵袭性 FRS。

FRS 的真菌培养阳性率为:93.86%(153/163),致病真菌主要为曲霉菌,占 66.01%(101/153),其中烟曲霉菌所占比例最高,为 52.48%(53/101),镜下可见其分支分隔菌丝,分生孢子柄及烧瓶状顶囊。而正常对照组 67 例中,真菌培养阳性仅为 22.38%(15/67),两组之间的差别有统计学意义($\chi^2=3.247$, $P=0.028$)。

3 讨 论

FRS 是真菌在鼻窦内引起的一种感染性或变应性疾病,随着环境污染,广谱抗生素、免疫抑制剂的广泛使用,器官移植、糖尿病、HIV 等疾病的增

表 1 FRS 危险因素 Logistic 回归分析

Tab.1 Logistic regression analysis of risk factors of FRS

项目	赋值说明	<i>b</i>	SE (<i>b</i>)	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
年龄	<40 岁 = 0, ≥40 岁 = 1	1.045 2	0.379 5	7.585 3	0.009 5	2.844 0	1.351 7–5.983 6
性别	男 = 0, 女 = 1	1.113 7	0.419 6	7.044 7	0.012 7	3.045 6	1.338 1–6.931 8
受教育程度	高中及以下学历 = 0, 高中以上学历 = 1	1.209 4	0.711 4	2.890 1	0.138 4	3.351 5	0.831 2–13.514 2
涕血	无涕血 = 0, 有涕血 = 1	1.974 3	0.751 7	6.898 2	0.015 9	7.201 6	1.650 3–31.425 9
头痛	无头痛 = 0, 有头痛 = 1	1.304 2	0.608 4	4.595 3	0.048 7	3.684 7	1.118 2–12.141 9
钙化斑	无钙化斑 = 0, 有钙化斑 = 1	1.935 1	0.794 6	5.930 8	0.021 6	6.924 7	1.458 9–32.868 5
糖尿病	无糖尿病 = 0, 有糖尿病 = 1	1.957 7	0.786 1	6.202 1	0.020 3	7.083 0	1.517 3–33.064 4
高血压	无高血压 = 0, 有高血压 = 1	1.086 4	0.694 4	2.447 7	0.151 9	2.963 6	0.759 9–11.558 5
白细胞升高	无白细胞升高 = 0, 有白细胞升高 = 1	1.355 6	0.798 6	2.881 4	0.139 2	3.879 1	0.810 9–18.557 2
大剂量激素或 抗生素使用史	无大剂量激素或抗生素使用史 = 0, 有大剂量激素或抗生素使用史 = 1	1.379 0	0.747 5	3.403 3	0.069 2	3.970 9	0.917 5–17.186 1

多,人们对本病认识的加深和诊断水平的提高,FRS 的报道亦有逐年增多的趋势。其诊断、分型和治疗目前在临床尚有待规范,本研究主要针对 FRS 的诊断、相关因素和分型做一些探讨^[3-4]。

FRS 的诊断除了一般鼻窦炎的共性外,有其特殊的临床与病理特征,其诊断依据为:①窦灶性抽吸性血脓涕、鼻塞脓涕、头痛、视力下降等症状,按一般鼻窦慢性炎症治疗效果不佳,多为单侧性;②鼻黏膜可正常,鼻腔鼻窦存在阻塞的因素,部分患者中鼻甲水肿息肉样变,中鼻道或蝶筛窝积液,术中可见窦腔有乳酪样脓液、黑褐色干酪样物;③X 线平片及 CT 片可见窦腔密度增高影,窦壁骨质增厚,可伴有不均匀斑片状或点状钙化影,这是 FRS 与细菌性鼻窦炎的重要鉴别点;④鼻腔、鼻窦病变组织真菌培养阳性;⑤组织病理检查在脓肿或肉芽中可发现真菌丝或孢子^[7]。在以上诊断依据中,组织病理学检查非常重要,病变组织或鼻窦黏膜,骨质中有无真菌侵犯,是决定某一病例是否为 FRS 的金标准。

本研究根据以往文献中对 FRS 特征的报道和临床经验,从临床资料中筛选出和 FRS 患者最有可能相关的临床因素进行研究,采用多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 的入选标准删除混杂因素,最终明确 FRS 的相关因素为性别、年龄、涕血、头痛、钙化斑、合并糖尿病等 6 项,其中涕血、头痛和钙化斑是本病发病的强相关因素^[8]。以往耳鼻喉科医师往往凭临床经验对 FRS 发病与否进行判断,但使用非条件 Logistic 逐步回归分析法其结果更加科学可信。运用 Logistic 回归分析,通过对 FRS 相关因素的

量化,可得出发病概率,以此预测 FRS 的发生状况。至于 FRS 为何好发于女性、中老年者(>50 岁),其机制尚不明确,这可成为以后的重点研究方向。

本研究发现,涕血是 FRS 最为相关的因素之一,这可能与真菌感染造成的鼻腔、鼻窦黏膜血管内炎症、黏膜肉芽肿及坏死有关,也可能与部分真菌产生的溶血性毒素有关。FRS 的 CT 影像学特征是本病重要的诊断线索。它主要表现为:①病变窦腔内充满絮状或肿块样软组织阴影,常伴斑点状或砂粒状高密度钙化影;②骨质破坏表现为窦腔局部骨质吸收性缺损或膨胀性骨质破坏,也可伴骨质增生;③单侧或单窦为主,上颌窦最多见^[9-10]。本研究显示,鼻窦出现钙化斑是 FRS 发病的相关因素。因此,影像学发现鼻窦有钙化斑出现,是 FRS 的强危险信号,值得临床上重点关注。

组织病理学检查是 FRS 诊断的金标准。本组 163 例 FRS 病例均行病理取材活检,对 163 例蜡块切片后行真菌特异性六胺银染色,结果显示,真菌侵入窦黏膜者 61 例,属于侵袭性;其中,53 为慢性侵袭性 FRS,8 例为急性侵袭性 FRS,真菌未侵入窦黏膜者 102 例,属非侵袭性。

根据患者对真菌的免疫功能状态和不同的病理学改变,FRS 可分为两大类型,即非侵袭性和侵袭性。两种类型的临床表现、诊断治疗及预后均有很大差别。针对不同类型的 FRS,制定最佳的治疗方案和评估预后具有重要意义^[11-12]。

非侵袭性 FRS 在临床中较常见,其发病隐匿,预后也较好,治疗原则是彻底清除鼻窦内全部真菌团块,并保证术后长期充分引流及通气从而完全改

变真菌赖以生存的环境。术中无需去除鼻窦黏膜,因此,鼻窦内窥镜手术是最佳选择,术后没有必要药物治疗。侵袭性 FRS 患者真菌易侵犯鼻腔、鼻窦、翼腭窝、眼眶和颅内,起病急进展快,多发生在免疫功能低下的个体如糖尿病酮症酸中毒、重度烧伤、长期大量使用抗生素、糖皮质激素、肿瘤、化疗、器官移植术后长期应用免疫抑制剂等患者,这类患者预后较差,目前普遍认为,与单纯药物或手术治疗相比较,彻底的行手术清创配合系统、大量的抗真菌药物治疗可以较明显的提高总生存率^[3,13-14]。

本研究证实了 FRS 的临床表现特征较明显,其发病的相关因素可通过 Logistic 回归预测方程进行预测。同时,不同的 FRS 分型,治疗方案也不同,结合 FRS 的相关因素和不同分型,采取规范的治疗措施、有望早期诊断 FRS 和提高治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 林 铮,范静平,林顺涨,等.真菌性鼻-鼻窦炎研究进展[J].中国真菌学杂志,2011,6(4):236-240.
- [2] Lin C, Fang J P, Lin S Z, et al. Advances in fungal rhino-sinusitis[J]. Chinese Journal of Mycology, 2011, 6(4): 236-240.
- [3] 苏 俊,陶泽璋,孔勇刚.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.
- [4] Su J, Tao Z Z, Kong Y G. The fungus ball type of fungal sinusitis: clinical analysis of 55 cases[J]. Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2007, 21(23): 1075-1077.
- [5] 孙树岩,葛似玉.侵袭性真菌性鼻窦炎及其分型[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,32(2):109-111.
- [6] Sun S Y, Ge S Y. Invasive fungal sinusitis and its subtypes[J]. International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2008, 32(2): 109-111.
- [7] 张青俊,李彩青,张雪芹.鼻窦炎鼻腔分泌物超高倍镜真菌检测及结果分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(7):708-709.
- [8] Zhang Q J, Li C Q, Zhang X Q. Fungi detection of sinusitis nasal secretions at high magnification and its analysis[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2011, 25(7): 708-709.
- [9] 张金玲,王淑惠.真菌性鼻窦炎诊断及治疗进展[J].医学综述,2009,12(15):1822-1844.
- [10] Zhang J L, Wang S H. Diagnostic and therapeutic progress of fungal[J]. Medical Review, 2009, 12(15): 1822-1844.
- [11] 张 勇,朴颖实,何春燕,等.真菌性鼻窦炎 5 种真菌染色方法的比较[J].诊断病理学杂志,2008,15(6):475-478.
- [12] Zhang Y, Pu Y S, He C Y, et al. Comparison of 5 fungal dyeing methods in fungal sinusitis[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2008, 15(6): 475-478.
- [13] 韩德民.耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:中华医学电子音像出版社,2008:68-71.
- [14] Han D M. Otolaryngology head and neck surgery[M]. Beijing: Chinese Medical Electronic Audio-video Publishing House, 2008: 68-71.
- [15] Pagella F, Matti E, De Bernardi F, et al. Paranasal sinus fungus ball: diagnosis and management[J]. Mycoses, 2007, 50(6): 451-456.
- [16] 杨羿容,朱德妹,吴 勇. CT 诊断和鼻内窥镜手术对真菌性鼻-鼻窦炎的诊治探讨[J].四川医学,2011,32(3):378-380.
- [17] Yang Y R, Zhu D S, Wu Y. CT diagnosis and endoscopic operation for fungal sinusitis treatment of[J]. Sichuan Medicine, 2011, 32(3): 378-380.
- [18] Revankar S G. Dematiaceous fungi[J]. Sichuan Medical Journal, 2007, 50(2): 91-101.
- [19] Lee K C. Clinical features of the paranasal sinus fungus ball[J]. J Otolaryngol, 2007, 36(5): 270-273.
- [20] 何春燕,朴颖实,田 澄,等.急性侵袭性真菌性鼻及鼻窦炎的临床和病理学观察[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2011,18(1):29-32.
- [21] He C Y, Pu Y S, Tian C, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis with clinical and pathological observations[J]. Chinese Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2011, 18(1): 29-32.
- [22] 张大弓,王 玲,高艺玲,等.非侵袭性真菌性鼻窦炎手术治疗的探讨[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(20):950-951.
- [23] Zhang D G, Wang L, Gao Y L, et al. Operation treatment for non invasive fungal sinusitis[J]. Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2011, 25(20): 950-951.
- [24] 刘 艳,简 雷,梁铃钰,等.真菌性鼻-鼻窦炎的诊断及治疗[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,22(18):850-851.
- [25] Liu Y, Jian L, Liang L Y, et al. Fungal sinusitis diagnosis and treatment[J]. Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2008, 22(18): 850-851.

(责任编辑:冉明会)