

• 综述 •

### 侵袭型真菌性鼻窦炎诊断及治疗进展

王敏<sup>1</sup> 吕丹<sup>1</sup> 黄石<sup>1</sup> 杨柳<sup>1</sup> 刘世喜<sup>1△</sup>

[关键词] 真菌;鼻窦炎;治疗  
doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.11.024  
[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

#### The diagnosis and treatment progress of invasive fungal sinusitis

**Summary** The incidence of invasive fungal sinusitis is low, on the rising in recent years. But the misdiagnosis rate of the disease is high. In order to improve the level of early diagnosis and reduce the misdiagnosis, in this paper, the invasive fungal sinusitis's clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis are reviewed.

**Key words** fungi; sinusitis; therapy

随着侵袭型真菌性鼻窦炎患者发病率逐渐升高,进一步掌握该病的分类、临床表现及诊治就显得非常重要,本文就不同类型侵袭型真菌性鼻窦炎的临床特征及治疗进展情况综述如下。

#### 1 侵袭型真菌性鼻窦炎分类

侵袭型真菌性鼻窦炎(invasive fungal rhinosinusitis,IFRS)好发于免疫缺陷和慢性鼻炎患者,在免疫缺陷患者中发病率为 2%<sup>[1]</sup>。IFRS 指真菌菌丝侵入鼻腔鼻窦黏膜、黏膜下、血管、骨质等组织结构引起严重的病变,约占真菌性鼻窦炎的 14.2%<sup>[2]</sup>。其发病与患者免疫功能状态息息相关,根据其病变进展快慢、不同的发病机制及临床表现分为急性侵袭型真菌性鼻窦炎(acute invasive fungal rhinosinusitis,AIFRS)和慢性侵袭型真菌性鼻(chronic invasive fungal rhinosinusitis,CIFRS)。

AIFRS 是一种罕见且易致命的感染性疾病,病情发展快,病程一般<4 周,主要发生在白血病、糖尿病、HIV、重度烧伤、长期应用糖皮质激素或抗肿瘤药物、器官移植、放化疗等免疫功能低下的患者<sup>[3]</sup>,其中以糖尿病患者最为多见,也偶有免疫功能正常的个体发病的报道<sup>[4]</sup>。尽管有大量的真菌种类可引起 AIFRS,但最多见的菌种为毛霉菌和曲霉菌类<sup>[5]</sup>。毛霉菌和曲霉菌都是条件致病菌,毛霉菌主要分布于土壤及腐败的食物中,生长迅速,易形成大量孢子进入呼吸道;曲霉菌可寄生于正常人的皮肤和上呼吸道<sup>[6-7]</sup>。有文献报道糖尿病患者其 AIFRS 的病原菌主要为毛霉菌(约 80%),其原因为高糖及酸性环境有利于毛霉菌的生长繁殖,而在 HIV、放化疗、骨髓移植等 AIFRS 患者中以曲霉菌侵袭为主<sup>[8]</sup>。其病理学改变的主要特征是真

菌侵入鼻旁窦的黏膜及黏膜下层,并迅速向邻近的结构如鼻旁的软组织、眼眶及颅骨侵入。

CIFRS 发病率低,病程>4 周,好发于免疫正常人群,以筛窦、蝶窦破坏最为常见,最常见的致病菌为烟曲霉菌<sup>[9]</sup>。部分 AIFRS 患者得不到及时治疗,免疫功能得不到改善,病程超过 4 周也符合 CIFRS。de Shazo 等<sup>[10]</sup>最先提出这一类型的真菌性鼻窦炎,其多发生在轻度免疫功能低下或当前没有证据表明为免疫功能缺陷的患者<sup>[11]</sup>。组织病理学特点是镜下可见密集的菌丝聚集,有散在的局部炎症反应,没有浸润血管的证据或只是轻微的浸润<sup>[5]</sup>,易在糖尿病、HIDS 以及皮质类固醇激素治疗的患者中见到此病理特点<sup>[10]</sup>。

#### 2 IFRS 临床表现

AIFRS 患者多有免疫功能低下或受抑制,临床表现为起病急,发展快,如未得到及时有效的治疗,真菌可在短时间内迅速侵及鼻腔、鼻窦、眼眶、翼腭窝和颅内,患者常常很快死亡,病程在 1 周左右者又可称为急性暴发型 IFRS。发病初期可无典型鼻部症状,或者与眼部、面部、神经症状同时出现而易被忽略,多数患者首发症状为视觉障碍,可有眶尖综合征或海绵窦综合征的表现,也可有发热、眶周面颊肿胀等,故常首诊于神经内科与眼科。病情进展迅速者,可有面瘫、癫痫、意识障碍及颅内高压等。查体可见鼻腔干燥或呈苍白色和陈旧性血痂;当致病菌为毛霉菌时,鼻内会出现黑色痂皮,其被认为是 AIFRS 的特征表现。

CIFRS 病程多为 3~12 个月,最长可达数年,易复发,多发生于长期应用皮质类固醇激素者或白血病患者,也可发生在无全身疾病患者,预后较差。早期无典型临床症状,与非侵袭性真菌性鼻窦炎相似(noninvasive fungal rhinosinusitis,NIFRS)。当病变侵及鼻窦骨壁及相邻结构时出现典型临床症

<sup>1</sup>四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610041)  
△审校者  
通信作者:刘世喜,E-mail:liusx999@163.com

状,表现为单侧鼻塞、涕中带血丝、鼻腔有黑色或灰黄色块状物,鼻腔分泌物有臭味等。CIFRS 可能发生的并发症包括细菌性动脉瘤、颈内动脉瘤和海绵窦血栓<sup>[12]</sup>。

### 3 IFRS 诊断和鉴别诊断

AIFRS 有免疫功能低下或缺陷的病史,结合其临床表现,以及鼻内镜下见鼻腔有分泌物流出,病变部位颜色变化依次为红色、白色、苍白到黑色的逐渐坏死过程,影像学 CT 检查主要表现为鼻窦黏膜增厚,疾病晚期可有骨质破坏;MRI 能明显显示颅内脑组织、海绵窦、眶尖、颞下窝软组织的病变,主要表现为 T1WI 等信号,T2WI 高信号<sup>[13]</sup>,而鼻窦病变程度与邻近组织器官受累程度不呈正比。病变组织活检是诊断 AIFRS 最可靠的方法,而取鼻腔分泌物做常规培养及真菌培养是最快捷的诊断方法,但不能作为其诊断依据,必须是真菌侵袭到组织或血管才可诊断为 AIFRS。

CIFRS 患者不一定有免疫功能低下或缺陷的病史,主要表现为病史较长,病情发展缓慢。影像学检查:在疾病早期,鼻窦 CT 结果与 NIFRS 相似,表现为以上颌窦多见的单窦病变,其次为蝶窦,筛窦少见。额窦目前未见报道,累及鼻窦内全部或大部分密度不均匀的不透光影,并向鼻腔或邻近鼻窦膨出,病变中可见高密度散在的钙化斑或点;当病变侵及窦黏膜、骨膜及血管时,表现为多鼻窦受累及骨质破坏,在眶内、颅内及眶周可见片状软组织影,这点表现上与 NIFRS 不同,但无明显特异性差异。MRI 对检查病变是否侵及硬脑膜、颅内有较大帮助。临床上或者 CT 结果怀疑真菌感染侵袭颅内、眶内时,MRI 被当作是 CT 的补充检查,能更清楚地显示病灶<sup>[14]</sup>。CIFRS 易被误诊为 NIFRS,其部分原因是因为常见的组织病理学检查的局限性和临床医生对该病的认识不足。而确诊和鉴别诊断主要依赖于病理检查,组织病理学证实真菌细胞侵入组织内是确诊 CIFRS 的金标准,特别是改良 Gomori 六胺银染色(Gomori's methenamine silver staining,GMS)法,GMS 染色能很好地显示侵入黏膜内的少量真菌细胞,还可以很好地显示组织对炎症的反应,对早期 CIFRS 的及时诊断和治疗,防止发生颅内和眼部的并发症,减少其误诊、漏诊等都有重要的临床意义<sup>[15]</sup>。其组织病理学表现也是鉴别诊断 IFRS 与 NIFRS 的主要依据,NIFRS 真菌细胞未侵及组织内,其有助于 2 种类型疾病的临床诊断。

### 4 治疗及预后

IFRS 如不治疗,死亡率几乎是 100%<sup>[16]</sup>。唯一不经治疗能够幸存的原因是患者免疫损害得到改善(如皮质内固醇治疗能永久停止者)。IFRS 发展速度快、变化大,在肝脏和骨髓移植的患者,以及

重度的中性粒细胞减少者中,从出现首个临床症状或发现影像学异常到死亡通常为 10~14 d<sup>[1]</sup>。该疾病通常难以确诊,在考虑诊断与部分或完全确诊间隔时间较长。在这种情况下,治疗若不及时,一个关键的治疗机会窗就可能被错过,患者将有致命的后果。因此,在保证 IFRS 患者的早期治疗中,积极的真菌细胞培养、菌丝的显微镜检、影像学特征都是必要的。

AIFRS 治疗原则为:在病理诊断明确的基础上,积极治疗糖尿病等基础性疾病,改善患者免疫功能状态,在全身情况允许的条件下,积极行鼻内镜下鼻腔、鼻窦病变切除术,广泛开放病变鼻窦,彻底清除病变组织,直至暴露出新鲜创面,必要时切除眶内容物甚至部分前颅底,并对切除的病变组织及其病变组织周围的残边送病理检查,以两性霉素 B 冲洗术腔。术后定期在鼻内镜下换药及积极给予全身系统性抗真菌治疗,手术和抗真菌的联合治疗可以减少真菌负担直到免疫系统恢复和控制真菌生长和蔓延。常用的抗真菌药为两性霉素 B 及伊曲康唑类药物,首选两性霉素 B,广谱抗真菌药,目前推荐剂量为 0.7~1.5 mg/(kg·d),但要注意观察其神经毒性<sup>[17-18]</sup>,密切注意对血管体积的维护可以减少这种并发症的发生,但通常情况下许多患者不能在用药疗程内耐受这种剂量<sup>[19]</sup>。有肠道问题的患者(比如移植抗宿主病)和 AIDS 患者对伊曲康唑类吸收差。伊曲康唑类的成年人剂量为 200 mg(3 次/d×4 d),其次是 200 mg(2 次/d)<sup>[20]</sup>;胶囊剂型推荐在餐后口服,液状剂型在餐前服用。在治疗 5~10 d 后,应测量伊曲康唑类的血药浓度。与其他药物包括环孢霉素、地高辛、抗阻胺药以及蛋白酶抑制剂的相互作用不确定。该药物不良反应主要为胃肠道不适、呼吸系统感染及中枢及外周神经系统疾病等。由于抗真菌药潜在的严重不良反应,系统性抗真菌治疗仅仅用在剧烈头痛、高烧、突眼等症状呈进行性发展的病例中。

CIFRS 治疗原则:由于真菌易侵黏膜、黏膜下及骨质,术后易复发,首选鼻内镜下鼻腔鼻窦清创术<sup>[3]</sup>,即鼻内镜下彻底切除病变组织和窦黏膜及受累的骨质,有助于减少真菌负担。但也有研究报道,应该保留如硬脑膜、眼眶、骨膜等自然屏障,这些结构有助于提供一个良好的边界限制进一步的感染播散<sup>[21]</sup>。术后全身常规应用广谱抗真菌药物,两性霉素 B 为首选药物,用药至症状消失,广谱抗真菌药物有助于阻止真菌进一步侵袭组织和减少复发率。但是,在 Washburn 等文献中报道清创性手术结合长期两性霉素 B 的治疗,复发率仍居高不下。在 Li 等<sup>[22]</sup>文献中提到 CIFRS 经过 2 种方法结合长期治疗后,其复发率由 17.9%降至 10.7%,治愈率为 89.3%。此外,Kho 等<sup>[23]</sup>报道的病案中

提到 1 例慢性侵袭型曲霉菌上颌窦炎患者对两性霉素 B 及伊曲康唑治疗无效,而沙康唑对其治疗效果明显。沙康唑是一种有效的抗真菌药,结构和伊曲康唑相似。在真菌细胞中,它是一种依赖麦角固醇合成的细胞色素 P450 的选择性抑制剂,对大多数真菌,包括马拉色氏真菌属和孢子丝菌的物种,有明显的抑制作用<sup>[24-25]</sup>。沙康唑在体外和动物模型中对抗曲霉菌种有明显的疗效<sup>[24-25]</sup>,就如氟康唑对抗念珠菌效果一样明显,已有文献报道,其疗效比伊曲康唑更明显但由于其不良反应还没有明确的药物试验证实,故其临床应用受到限制。也有相关文献报道 CIFRS 患者没有选择清创手术,而是长期的抗真菌治疗及长期随访,取得了比较好的预后。这些结果告诉我们并不是所有的 IFRS 都该选择彻底根除性手术以及抗真菌药物并不是都选择两性霉素 B<sup>[26]</sup>。具体治疗方案应该基于患者的免疫功能状态和真菌侵袭程度。

对于 IFRS 的预后,在一定程度上依赖于骨髓功能的恢复<sup>[27]</sup>,还与真菌种类、宿主的免疫状态、组织破坏程度、是否早期诊断、及时外科干预和抗真菌药物的合理应用等因素有关。特别是患者免疫功能低下不能及时纠正和诊断不及时,鼻窦清创手术、抗真菌药物治疗以及两者的联合治疗,都存在高病死率及高复发率。AIFRS 不及时诊治,其死亡率高达 60%~80%<sup>[28]</sup>;CIFRS 死亡率达 50%左右。在已发表的系列案例报道中支持外科清创术及抗真菌药的联合治疗,其死亡率接近 10%<sup>[29]</sup>,否则高达 80%<sup>[30]</sup>。其长期随访也是非常必要的<sup>[31]</sup>。此外,有研究结果表明,利用新脂质体和胶态分散体制备两性霉素 B 以及为嗜中性白血球过少者输注细胞因子和粒性白细胞,均有助于提高免疫功能低下的患者,有助于患者早日康复<sup>[32-34]</sup>。出院后嘱患者定期随访并定期复查鼻内镜,有助于临床医生对该病的长期观察。

综上所述,对 IFR 的早期诊断和早期治疗可以降低其长期发病率和死亡率。

参考文献

[1] DENNING D W . Invasive aspergillosis[J]. Clin Infect Dis,1998,26:781-805.  
 [2] TAKAHASHI H, HINOHIRA Y, HATO N, et al. Clinical features and outcomes of four patients with invasive fungal sinusitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2011,38:289-294.  
 [3] 唐隽,于青青,张超,等. 慢性侵袭型真菌性鼻窦炎 1 例报道并文献复习[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,36(2):116-118.  
 [4] MORPETH J F, RUPP N T, DOLEN W K, et al. Fungal sinusitis;an update[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,1996,76:128-140.  
 [5] DESHAZO R D, O'BRIEN M, CHAPIN K, et al. A

new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,1997,123:1181-1188.  
 [6] ARIBANDI M, MCCOY V A, BAZAN C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis;a review [J]. Radiographics, 2007, 27: 1283 - 1296.  
 [7] RICHARDSON M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure[J]. Clin Microbiol infect,2009,15:2-9.  
 [8] LEE S Y, YEO C L, LEE W H, et al. Prevalence of invasive fungal disease in hematological patients at a tertiary university hospital in Singapore[J]. BMC Res Notes, 2011, 4: 42-45.  
 [9] HE C Y, PIAO Y S, TIAN C, et al. Clinicopathologic study of invasive fungal rhinosinusitis caused by Aspergillus and Mucorales[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za zhi,2012,41:662-666.  
 [10] DE SHAZO R D, CHAPIN K, SWAIN R E. Fungal sinusitis[J]. N Engl J Med,1997,337:254-259.  
 [11] DE CARPENTIER J P, RAMAMURTHY L, DENNING D W , et al. An algorithmic approach to aspergillus sinusitis[J]. J Laryngol Otol,1994,108:314-318.  
 [12] 李源,李永奇. 慢性侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎[J]. 国外医学耳鼻咽喉科学分册[J]. 2005,9(2):123-125.  
 [13] 杨本涛,王振常,刘莎,等. 慢性侵袭性真菌性鼻窦炎的 CT 和 MRI 诊断[J]. 中华放射学杂志,2005,39(8):826-830.  
 [14] LUND V J, LLOYD G, SAVY L, et al. Fungal rhinosinusitis[J]. J Laryngol Otol,2000,114:76-80.  
 [15] 李永奇,李源. 改良 Gomori 六胺银染色法诊断慢性侵袭型真菌性鼻及鼻窦炎[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2007,14(5):317-318.  
 [16] DENNING D W. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis[J]. Clin infect Dis,1996,23:608-615.  
 [17] BURCH P A1, KARP J E, MERZ W G, et al. Favorable outcome of invasive aspergillosis in patients with acute leukemia[J]. J Clinl Oncol,1987,5:1985-1993.  
 [18] FISHER M A, TALBT G H, MAISLIN G, et al. Risk factors for Amphotericin B-associated nephrotoxicity[J]. Am J Med,1989,87:547-552.  
 [19] TALBOT G H, HUANG A, PROVENCHER M. Invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with acute leukemia[J]. Rev Infect Dis,1991,13:219-232.  
 [20] DENNING D W, LEE J Y, HOSTETLER J S, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy of Invasive Aspergillosis[J]. Am J Med,1994,97:135-144.  
 [21] WASHBURN R G, KENNEDY D W, BEGLEY M G, et al. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts[J]. Medicine(Baltimore),1988,67:231-247.

有些慢性鼻窦炎通过手术治疗的疗效不尽人意,但绝不能对普遍规律加以否定,只能说明有些慢性鼻窦炎患者不适合手术治疗,或者说这些慢性鼻窦炎不是以鼻窦滞留(阻塞)为主要病因,可能是由黏膜的广泛性炎症所引起。即便如此,既然慢性鼻窦炎的诊断是成立的,那么开创一个鼻窦的通风和引流条件也是对此类少数慢性鼻窦炎患者的治疗并获取疗效的一个重要的前提,这是基于最基本常识的思考。另外,我们还可以进一步这样去思考,即便用抗炎的方法也能使鼻窦炎的治疗获取良好的疗效。如今,功能性鼻内镜外科治疗使鼻窦外科手术变得简单易行,使患者减少了对手术损伤的顾虑。

### 3 崇尚简单应当是医疗实践中的灵魂

其实从鼻窦炎的外科治疗历史中,我们不难看出鼻窦炎的外科治疗正是遵循着从复杂到简单这一人类思维或科学发展的轨迹且不断进步并使其疗效不断提升的一个过程。从鼻内、外开筛到上颌窦根治性手术再到鼻内镜下功能性鼻窦手术直到当下的鼻窦口球囊扩展,表明手术方式从复杂一步步趋于简单,创伤范围由扩大逐渐到缩小。当然,

我们现在所看到所领会到的简单是凝聚着认识不断逼近于事物本真的简单。其实类似的范例在外科领域不甚枚举,如果说通风与引流是治疗慢性鼻窦炎的核心,那么通过什么样的手段或方法、途径达到有效的鼻窦通风和引流才是我们应该思考和研究的一个正题。而且我坚信会越来越简单越来越精妙。而鼻窦引流术百年来的发展史也正是这种思想的诠释。用简单的方法去解决临床问题才是我们应该遵循的一条法则。

### 4 慢性鼻窦炎的治疗应当简化而不是复杂化

绝大多数慢性鼻窦炎就其病因来说有 2 个基本要素,即滞留炎症及感染。上述 2 个因素相互作用并形成恶性循环,打破这种恶性循环的根本是建立鼻窦良好通风和引流。因此如何高效率地建立良好的鼻窦通风和引流,这是我们临床医生思考的基本点。而采取的方法应当遵循有效、微创、合理及经济的准则。只有在这样的指导思想下,我们的医疗行为才是简单且体现个性化。

(收稿日期:2013-09-04)

(上接第 834 页)

[22] LI Y, LI Y, LI P, et al. Diagnosis and endoscopic surgery of chronic invasive fungal rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23: 622-625.

[23] KHOO S H, DENNING D W. Cure of chronic invasive sinus aspergillosis with oral saperconazole[J]. *J Med Vet Mycol*, 1995, 33: 63-66.

[24] DENNING D W, HANSON L H, STEVENS D A. In vitro activity of saperconazole(R66905) compared with amphotericin B and itraconazole against *Aspergillus* species[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1990, 9: 693-697.

[25] VAN CUTSEM J, VAN GERVEN F, JANSSEN P A. Oral and parenteral therapy with saperconazole (R66905) of invasive aspergillosis in normal and immunocompromised animals [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33: 2063-2068.

[26] ROMETT J L, NEWMAN R K. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses[J]. *Laryngoscope*, 1982, 92: 764-766.

[27] IWEN P C, REED E C, ARMITAGE J O, et al. Nosocomial invasive aspergillosis in lymphoma patients treated with bone marrow or peripheral stem cell transplants[J]. *Infection Control Hosp Epidemiol*, 1993, 14: 131-139.

[28] SOHAIL M A, AL KHABORI M, HYDER J, et al. Acute fulminant fungal sinusitis: clinical presentation, radiological findings and treatment [J]. *Acta Trop*, 2001, 80: 177-185.

[29] SPELLBERG B, EDWARDS J, IBRAHIM A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18: 556-569.

[30] SINGER M S, SEIBEL N L, VEZINA G, et al. Successful treatment of invasive aspergillosis in two patients with acute myelogenous leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 25: 252-256.

[31] OTTO K J, DELGAUDIO J M. Invasive fungal rhinosinusitis: What is the appropriate follow-up [J]? *Ame J Rhinol*, 2006, 20: 582-585.

[32] DE MARIE S, JANKNEGT R, BAKKER-WOUDENBERG I A. Clinical use of liposomal and lipid-complexed amphotericin B [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1994, 33: 907-916.

[33] DENNING D W. Aspergillosis: diagnosis and treatment [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1996, 6: 161-168.

[34] ANDRIOLE V T. Aspergillus infections: problems in diagnosis and treatment [J]. *Infect Agents Dis*, 1996, 5: 47-54.

(收稿日期:2013-05-21)