

变态反应与慢性鼻-鼻窦炎

Allergy and chronic rhinosinusitis

陈福权¹

[关键词] 变态反应;鼻炎,变应性;鼻-鼻窦炎,慢性;鼻-鼻窦炎,变应性,真菌性

Key words allergy; rhinitis, allergic; rhinosinusitis, chronic; rhinosinusitis, allergic, fungal

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.01.006

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] C



专家简介:陈福权,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,现任第四军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科副主任。兼任中国中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会变态反应专家委员会常务委员,西安医学会耳鼻咽喉科学分会常务委员。主要研究方向:鼻部疾病的临床诊治和基础研究、耳聋的发病机制及防治研究。曾获陕西省科技进步二等奖一项,现主持 2 项国家自然科学基金、1 项省卫生厅卫生科研基金、1 项省科技攻关基金研究课题。在中文核心期刊发表论著 30 余篇,近 5 年以第一作者或通信作者发表 SCI 论文 8 篇。

变态反应参与慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)的发病机制。变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、特应性体质、嗜酸粒细胞(eosinophils, EOS)、Th2 炎症细胞因子、免疫球蛋白是影响 CRS 特别是伴有鼻息肉的 CRS 病程进展和药物、手术治疗效果不可忽视的一系列重要因素。然而,变态反应与 CRS 的确切关系仍然存在争议。

本文从 CRS 分型、AR、特应性体质、EOS 与 CRS 的关系以及变应性真菌性鼻-鼻窦炎(allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)等方面介绍变态反应与 CRS 关系的研究进展。

1 CRS 的分型

根据 CRS 的临床特征及鼻息肉组织中浸润炎症细胞和炎症细胞因子的特点,按表型和内表型对 CRS 进行分型,以达到精准治疗、最大化提高疗效的目的。从 CRS 分型的研究进展看,从简单的是否存在鼻息肉、鼻息肉组织中浸润炎症细胞,到单个生物标记物,甚至多个生物标记物来划分 CRS 类型,在难治性和复发性 CRS 的病理生理机制中,都有变态反应参与的证据。

1.1 表型

CRS 根据鼻道和鼻腔是否有鼻息肉分为伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)和不伴有鼻息肉的

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP),其他类型包括 CRS 伴阿司匹林加重的呼吸道疾病(aspirin exacerbated respiratory disease, AERD)、AFRS、感染性鼻-鼻窦炎、CRS 伴囊性纤维化。少见类型包括 CRS 伴纤毛运动障碍、CRS 伴免疫缺陷^[1]。

1.2 内表型

①以鼻息肉中炎症细胞分型:根据鼻息肉组织中浸润炎症细胞的不同,CRSwNP 可以分为 EOS 型和中性粒细胞型。EOS 型 CRSwNP 具有一些特殊的临床特点,在药物选择、预后等方面都有别于其他类型的 CRS。EOS 型 CRSwNP 外周血 EOS 增高,鼻息肉组织中大量 EOS 浸润、IL-5 升高,全身性糖皮质激素治疗有效,手术治疗效果不佳。研究发现,鼻息肉组织中 EOS 增多是预测 CRSwNP 内镜鼻窦手术后效果不佳、鼻息肉复发的一个重要因素^[2]。

然而,这种以炎症细胞浸润特征作为鼻息肉分型标准的方法存在不足之处。EOS 型的鼻息肉组织内也存在中性粒细胞浸润,鼻息肉组织中 EOS 和中性粒细胞具有区域分布的特点。而且,鼻息肉组织中不同炎症细胞浸润特性的确切机制尚不明确^[1]。

②以鼻息肉内生物标记物分型:一般来说,CRSwNP 的鼻息肉组织中以 EOS 浸润为主,IL-4 和 IL-5 升高,存在 Th2 炎症反应,其病理机制和 AR 相似。而 CRSsNP 的黏膜组织中则以中性粒

¹第四军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710032)
通信作者:陈福权, E-mail: chenfq@fmmu.edu.cn

细胞浸润为主,为非 Th2 炎症反应^[1]。研究发现欧洲和美国绝大多数鼻息肉是 Th2 倾向的,伴有 IL-4、IL-5 和 IL-13 释放,导致 EOS 型炎症^[3]。然而,有文献报道中国大陆只有少数鼻息肉组织是 Th2 倾向的,多数鼻息肉组织表达 IFN- γ 、Th17,或其他中性粒细胞相关细胞因子,表现为中性粒细胞型炎症^[4]。引起这种鼻息肉内表型不同的原因除了地区、人种的差异外,具体机制还有待进一步深入研究。

在 CRS 的表型分型中,Th2 炎症反应类型的 CRS 有 3 种:CRSwNP、CRS 伴 AERD、AFRS。这 3 种 Th2 炎症反应类型的 CRS 共同特点为:息肉形成、伴有哮喘、术后复发。难治性 CRS 一般伴有息肉和鼻窦黏膜组织中 Th2 细胞因子偏移,导致组织内 EOS、肥大细胞和嗜碱粒细胞浸润。以 Th2 细胞因子为生物标记物作为鼻息肉的内表型分型依据,可更好地体现疾病的病理生理特点,指导 CRS 的临床治疗。以 Th2 炎症因子 IL-5 为例,鼻息肉组织中 IL-5 一般与 IL-5 受体、EOS 阳离子蛋白(ECP)、金黄色葡萄球菌肠毒素(staphylococcal enterotoxin,SE)特异性 IgE 和骨膜蛋白同时存在。相比 IL-5 阴性,IL-5 阳性的 CRS 患者更可能出现鼻息肉,伴发哮喘,而且鼻息肉和哮喘的发生率与 IL-5 的值呈正比。靶向抗 IL-5 抗体如瑞利珠单抗和美泊利单抗在伴有哮喘的鼻息肉患者取得了很好的疗效^[5]。

多个随机、双盲、安慰剂对照研究支持针对靶目标 IgE、IL-5 的单抗治疗可以提高 CRSwNP 的疗效。针对 IL-4/IL-13 和其他 Th2 炎症反应因子治疗 CRSwNP 也展示出潜在的治疗效果。针对 Th2 通路的生物标志物可能是将来治疗难治性 CRSwNP 的一种可行的治疗方案。然而,这些靶向 Th2 通路的治疗方法仍需进一步研究^[6]。

1.3 新进展和展望

由于 CRS 的病因及发病机制复杂,用一种细胞因子作为生物标记物来分型可能不能准确体现 CRS 的内在特征,而采用多种细胞因子作为生物标记物对 CRS 分型可能避免这个缺点。

CRSsNP 黏膜组织中转化生长因子 β (transforming growth factor- β ,TGF- β)蛋白和 TGF- β 受体都高表达,导致磷酸化 Smad 阳性细胞和胶原堆积。而在鼻息肉组织中,这个信号通路被下调。在 CRSwNP,由于 TGF- β 信号下调,导致其下游基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)活性过高^[7-8]。所以,TGF- β 的表达水平与息肉形成存在密切关系,可以作为一种内表型的生物标记物。金葡菌可以促进 Th2 分化并放大炎症。有报道认为鼻窦黏膜内出现金葡菌后,CRSwNP 的息肉组织内浸润炎症细胞由中性粒细胞为主型变为 EOS

为主型,伴有金葡菌特异性 IgE 的升高^[9]。金葡菌特异性 IgE 是哮喘的一个独立危险因素^[10]。研究表明,鼻息肉组织中金葡菌特异性 IgE 水平和 IL-5 水平、EOS 总数呈正相关。提示金葡菌在鼻息肉形成和炎症严重程度中起重要作用^[11-12]。

未来的 CRS 内表型分型可以采用基于 TGF- β 表达、Th2 倾向和金葡菌特异性 IgE。这种内表型可作为重要的预后因素,因为在一个 TGF- β 低表达、Th2 倾向的鼻息肉组织中,炎症可能由于金葡菌超抗原而进一步放大,导致局部多克隆 IgE 和 EOS 激活^[1]。

2 AR、特应性体质和外周血 EOS 与 CRS

2.1 AR、特应性体质与 CRS

由于鼻腔和鼻窦黏膜是延续的,一般认为 AR 是 CRS 发展的一个重要因素,可能增加 CRS 的发生率^[13]。研究发现,接受手术的 CRS 患者中,50%~80%的变应原皮肤点刺试验阳性^[14]。然而,有研究观察随访 13 例成年 AR 患者 6.2 年(4.2~12.2 年),发现 AR、特应性体质的严重程度与是否发展成为 CRS 没有联系^[15]。这个研究的时间跨度长,不足之处是研究人群有点小。目前尚没有直接证据证明 AR 可以发展成为 CRS^[16]。

一般认为,变态反应与鼻息肉关系密切,可能增加 CRS 患者鼻息肉的发生率。研究报道 25.0% 的 AR 患者有鼻息肉,而对照组只有 3.9%^[17]。50%~64% 的鼻息肉患者存在 AR^[18]。51%~86% 的 CRSwNP 患者至少对一种气传变应原敏感^[19-20]。然而,其他的研究结果并不支持特应性体质患者易患鼻息肉的结论,AR 患者鼻息肉发生率和人群没有显著区别(0.5%~4.5%)^[17]。目前,尚没有研究确立某一种气传变应原与 CRS 患者鼻息肉发展的关系^[21]。

特应性体质也没有增加 CRS 患者鼻息肉的严重程度^[22-23]。研究发现有特应性体质患者的 CRS 手术效果较差^[24]。但也有研究发现,变态反应不是 CRS 手术失败的决定性因素^[17]。

我们待发表的研究结果表明,AR 和特异性体质没有增加 CRS 患者鼻息肉的发生率;CRS 伴或不伴鼻息肉,AR 或特异性体质的发生率没有显著性差异。

2.2 EOS 与 CRS

EOS 是变态反应的重要效应细胞,也是 AR、CRS、鼻息肉组织中的重要细胞类型。研究表明,EOS 虽然在 CRS 黏膜组织中不是必然存在,却是严重和难治性 CRS 的生物学标志^[17]。

最新研究表明,外周血 EOS 比例与鼻息肉组织中 EOS 浸润程度呈正相关^[25]。除了黏膜组织中 EOS 与 CRS、鼻息肉关系密切外,外周血 EOS 增多也与 CRS 的严重程度和息肉呈正相关^[26]。

伴有外周血 EOS 增多的 CRS 患者,术后 5 年内复发率高^[27]。外周血 EOS 增多与 CRS 的 CT 扫描分型分期、术后鼻内镜下鼻息肉生长程度密切相关^[28]。外周血 EOS 增多预示 CRS 需要手术干预。

我们待发表的一项研究结果表明,CRSwNP 患者外周血 EOS 增多的发生率高,变应原阴性者外周血 EOS 增多是 CRSwNP 手术效果不佳的预警因素。

3 AFRS

3.1 AFRS 的临床特征

AFRS 是一种慢性、复发性、非侵袭性、增生性鼻窦疾病,在有免疫活力的宿主发病,其特征性表现是鼻窦内极黏稠的含有真菌菌丝的嗜酸性渗液。AFRS 常见于年轻男性,温暖、潮湿地区发病率较高^[29]。治疗上一般采用内镜下鼻窦手术,切除息肉,清除 EOS 黏蛋白和真菌成分^[30]。使用针对真菌抗原的特异性免疫疗法治疗 AFRS,结合手术和标准的药物治疗(激素)可以预防 AFRS 复发^[31],减少鼻窦内变应性黏蛋白再聚集,减少术后病情加重发生率及再次手术的需要^[32]。

3.2 病因学特点及争议

一般认为 AFRS 的发病机制为有特应性体质的个体接触真菌抗原,导致 IgE 介导的炎症反应,EOS 释放炎症递质,致组织黏膜水肿、窦口阻塞、窦腔黏液积聚,真菌进一步大量繁殖,抗原刺激增加,形成恶性循环,最后形成特征性黏蛋白,导致鼻腔或鼻窦息肉形成。

一般认为,真菌在 AFRS 的发病过程中扮演了变应原,而不是病原体的角色。AFRS 是对长期存在于鼻腔、鼻窦内的黏膜外真菌的一种超敏、严重、局部炎症反应,而不是一种感染过程^[33]。鼻腔、鼻窦黏膜水肿、黏液纤毛失功能、分泌物淤积以及基于对真菌炎症反应引起的黏膜功能障碍导致的二重感染,这些恶性循环导致鼻腔、鼻窦黏膜 EOS 增多和炎症^[34]。

然而,有些 AFRS 患者的血清特异性 IgE 并不升高。Collins 等^[35]在 AFRS 患者的黏蛋白内发现真菌特异性 IgE,提出 AFRS 可能是一种局部而非全身 I 型超敏反应的理论。这个理论可能更容易解释单侧 AFRS 的发病机制。单侧鼻腔、鼻窦黏膜对真菌的变应性反应而形成单侧的 AFRS,可能的机制是全身及局部均有特异性 IgE 产生。研究发现,AFRS 鼻窦上皮和上皮下层的总 IgE 和真菌特异性 IgE 比对照组和 CRSsNP 都显著增高^[36]。71.0%~85.7%的上颌窦黏蛋白内存在真菌特异性 IgE,即使血清内真菌特异性 IgE 阴性^[37-38]。笔者报道的 10 例 AFRS 患者中 5 例出现患侧黏膜苍白、水样涕等典型的变态反应体征,同时变应原皮肤点刺试验阳性,推测在某些单侧

AFRS 患者中可能同时存在全身和局部超敏反应^[39]。

研究发现,AFRS 患者蛋白酶活化受体(protease-activated receptors, PARs)生成增多。PARs 可导致炎症细胞因子表达并使 Th2 反应成为可能,而 Th2 反应是 AFRS 的典型反应^[40]。AFRS 鼻窦黏膜内局部树突状细胞数量增多^[41]。AFRS 和 CRSwNP 患者维生素 D3 水平不足,与鼻窦黏膜组织内成熟树突状细胞数量呈反比,维生素 D3 和 AFRS 发病有关^[42]。AFRS 鼻窦黏膜中骨膜蛋白的水平比 CRSsNP 显著增高^[43]。

然而,I 型变态反应在 AFRS 发病机制中的重要性存在争议,因为体液免疫、不依赖于免疫球蛋白的通路可能同样在 AFRS 的发病中起重要作用。AFRS 可能是特应性体质患者针对真菌的 IgE 介导的超敏反应,也可能是 III 型超敏反应^[44]。例如,AFRS 患者真菌特异性 IgG 升高^[45]。针对链格孢、烟曲霉的特异性 IgG3 升高^[46]。

除了真菌过敏外,还有其他可能的机制也导致 AFRS。比如,Clark 等^[47]从 AFRS 患者比非 AFRS 患者培养出更多的金葡菌。

3.3 AFRS 与嗜酸性黏蛋白鼻窦炎

嗜酸性黏蛋白鼻窦炎(eosinophilic mucin rhinosinusitis, EMRS)的鼻窦组织病理学改变类似 AFRS,二者的区别是 EMRS 的鼻窦内黏蛋白中没有真菌菌丝。AFRS 患者通常比 EMRS 患者年轻,鼻窦内有更多的嗜酸性黏蛋白^[48]。一般认为,EMRS 是一个系统性疾病,有特征性的免疫病理改变^[49]。

通过对比 AFRS 和 EMRS 的临床表现和病理生理学改变(表 1),可以更深入了解变态反应与 CRS 的关系,或许可从中寻找研究变态反应在 CRS 中作用机制的钥匙。

表 1 AFRS 和 EMRS 的区别^[50]

	AFRS	EMRS
侧别	50%为单侧	双侧
哮喘(%)	41	93
阿司匹林敏感(%)	13	41
AR	84	71
IgE 升高	多	少
IgG 缺乏	多	少
分泌物中真菌	有	无
I 型超敏反应	是	否

参考文献

[1] AKDIS C A, 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]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131:1479-1490.
- [2] 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, 6:812-819.
- [3] PATADIA M, DIXON J, CONLEY D, et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24:11-16.
- [4] 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, 125:507-508.
- [5] TOMASSEN P, VANDEPLAS G, VAN ZELE T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137:1449-1456.
- [6] LAM K, KERN R C, LUONG A. Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis[J]? *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6:935-942.
- [7] Van BRUAENE N, DERYCKE L, PEREZ-NOVO C A, et al. TGF- β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124:253-259.
- [8] LI X, MENG J, QIAO X, LIU Y, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125:1061-1068.
- [9] KATOTOMICHELAKIS M, TANTILIPKORN P, HOLTAPPELS G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27:354-360.
- [10] BACHERT C, ZHANG N, HOLTAPPELS G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126:962-968.
- [11] BACHERT C, GEVAERT P, HOLTAPPELS G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107:607-614.
- [12] GEVAERT P, Van BRUAENE N, CATTART T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128:989-995.
- [13] TAN B K, CHANDRA R K, POLLAK J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131:1350-1360.
- [14] EMANUEL I A, SHAH S B. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123:687-691.
- [15] SEDAGHAT A R, GRAY S T, PHILLIPS K M, et al. Aeroallergen sensitivities and development of chronic rhinosinusitis in thirteen adults who initially had allergic rhinitis [J]. *Clin Otolaryngol*, 2016. [Epub ahead of print]
- [16] ROSATI M G, PETERS A T. Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30:44-47.
- [17] FOKKENS W J, LUND V J, MULLOL J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012[J]. *Rhinol Suppl*, 2012, 23:1-298.
- [18] MARPLE B F, FORNADLEY J A, PATEL A A, et al. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136:S107-124.
- [19] BATRA P S, TONG L, CITARDI M J. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123: S1-11.
- [20] TAN B K, ZIRKLE W, CHANDRA R K, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2011, 1:88-94.
- [21] PEARLMAN A N, CHANDRA R K, CHANG D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23:145-148.
- [22] STEVENS W W, SCHLEIMER R P, KERN R C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4:565-572.
- [23] LI Q C, CHENG K J, WANG F, et al. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease[J]? *J Laryngol Otol*, 2016, 130:640-644.
- [24] GEORGALAS C, HANSEN F, VIDELER W J, et al. Long terms results of Draf type III (modified endoscopic Lothrop) frontal sinus drainage procedure in 122 patients: a single centre experience[J]. *Rhinology*, 2011, 49:195-201.
- [25] 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.
- [26] POZNANOVIC S A, KINGDOM T T. Total IgE levels and peripheral eosinophilia: correlation with mucosal disease based on computed tomographic imaging of the paranasal sinus[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133:701-704.
- [27] MATSUWAKI Y, OOKUSHI T, ASAKA D, et al.

- Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008,146:77-81.
- [28] DRAKE V E, RAFAELS N, KIM J. Peripheral blood eosinophilia correlates with hyperplastic nasal polyp growth[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6:926-934.
- [29] FERGUSON B J, BARNES L, BERNSTEIN J M, et al. Geographic variation in allergic fungal rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2000, 33:441-449.
- [30] LOFTUS P A, WISE S K. Allergic fungal rhinosinusitis: the latest in diagnosis and management[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2016, 79:13-20.
- [31] MABRY R L, MABRY C S. Allergic fungal sinusitis: the role of immunotherapy[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2000, 33:433-440.
- [32] HALL A G, DESHAZO R D. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12: 629-634.
- [33] SCHUBERT M S. Allergic fungal sinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2004, 37: 301-326.
- [34] KUHN F A, SWAIN R Jr. Allergic fungal sinusitis: diagnosis and treatment[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 11: 1-5.
- [35] COLLINS M, NAIR R S, SMITH W, et al. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114:1242-1246.
- [36] WISE S K, AHN C N, LATHERS D M, et al. Antigen-specific IgE in sinus mucosa of allergic fungal rhinosinusitis patients[J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22: 45-456.
- [37] CHANG Y T, FANG S Y. Tissue-specific immunoglobulin E in maxillary sinus mucosa of allergic fungal sinusitis[J]. *Rhinology*, 2008, 46: 226-230.
- [38] COLLINS M, NAIR S, SMITH W, et al. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114: 1242-1246.
- [39] 陈福权, 许敏, 刘晓, 等. 单侧变应性真菌性鼻窦炎的诊断与治疗[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(17):941-943.
- [40] EBERT C S Jr, MCKINNEY K A, URRUTIA G, et al. Expression of protease-activated receptors in allergic fungal rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4: 266-271.
- [41] AYERS C M, SCHLOSSER R J, O'CONNELL B P, et al. Increased presence of dendritic cells and dendritic cell chemokines in the sinus mucosa of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2011, 1: 296-302.
- [42] MULLIGAN J K, BLEIER B S, O'CONNELL B, et al. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164: 312-320.
- [43] LAURY A M, HILGARTH R, NUSRAT A, et al. Periostin and receptor activator of nuclear factor κ -B ligand expression in allergic fungal rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4: 716-724.
- [44] MARPLE B F. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies [J]. *Laryngoscope*, 2001, 111:1006-1019.
- [45] CALLEJAS C A, DOUGLAS R G. Fungal rhinosinusitis: what every allergist should know[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43: 83-849.
- [46] PANT H, KETTE F E, SMITH W B, et al. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2005, 115: 601-606.
- [47] CLARK D W, WENAAS A, LUONG A, et al. Staphylococcus aureus prevalence in allergic fungal rhinosinusitis vs other subsets of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3: 89-93.
- [48] LARA J F, GOMEZ J D. Allergic mucin with and without fungus: a comparative clinicopathologic analysis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125:1442-1447.
- [49] LEE S H, KIM H J, LEE J W, et al. Categorization and clinicopathological features of chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in a korean population [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015, 8:39-45.
- [50] FERGUSON B J. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110:799-813.

(收稿日期:2016-10-19)