

鼻腔黏膜干燥、出血及糜烂损伤修复的 临床观察与评估

许庚^{1,2} 吴敏玲¹ 杨磊¹ 刘涛¹

[摘要] **目的:**使用桃金娘油、透明质酸、褐藻寡糖、花青素 4 种植物提取液的鼻喷合剂(商品名:毕罗芬)对 161 例鼻腔黏膜干燥、糜烂、出血患者进行前瞻性治疗前后的临床观察,了解该制剂在鼻黏膜保湿、糜烂面修复及控制黏膜出血的效果。**方法:**①诊断:结合患者主诉与鼻内镜检查确定鼻中隔黏膜干燥、糜烂、出血的患者。②病情评定:采用 VAS 评分法对主观症状的严重程度进行 0~10 分的评估;采用鼻内镜检查对黏膜病变程度进行 0~8 分的评估。③鼻内用药:毕罗芬每天 2 次,每次每侧鼻腔 2 喷,根据患者用药后自身症状缓解的感受,和(或)鼻内镜检查结果分别给予持续 6~8 周的治疗。对同时伴有变应性鼻炎的患者或患儿同时给予白三烯受体拮抗剂常规剂量口服。④随访与疗效评定:根据主观症状 VAS 评分,对全组治疗前后总得分的差异进行统计学处理;根据鼻内镜检查评分,对全组治疗前后总得分的差异进行统计学处理;患者对治疗的自身感受进行评价;医生根据治疗前后主客观评估结果,结合患者对治疗效果的满意度给予最终总体治疗效果的评价。**结果:**①161 例患者治疗前、后主观症状 VAS 评分比较差异有统计学意义($P < 0.01$);②治疗前、后鼻中隔黏膜内镜评分差异有统计学意义($P < 0.01$);③患者对使用该药物的依从性、耐受性以及治疗效果满意度较高(95%左右)。**结论:**毕罗芬鼻喷剂可有效缓解与改善干燥性鼻炎、鼻出血以及修复鼻黏膜糜烂。

[关键词] 鼻窦炎;鼻出血;鼻黏膜;修复

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.01.007

[中图分类号] R765.4 **[文献标志码]** A

The observation and evaluation of curative effect of nasal mucosa dryness, hemorrhage and erosion

XU Geng^{1,2} WU Minling¹ YANG Lei¹ LIU Tao¹

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiamen Humanity Hospital, Fujian Medical University, Xiamen, 361009, China; ²The Otorhinolaryngology Hospital of First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University)

Corresponding author: XU Geng, E-mail: entxgfess@163.com

Abstract Objective: To observe the curative effects of four kinds of plant extracts nasal spray mixture (myrtle oil, hyaluronic acid, fucoidan, anthocyanin) on 161 patients with nasal mucosa dryness, hemorrhage and erosion. **Methods:** ① Diagnosis: patients with nasal dryness, erosive and hemorrhage nasal septum mucosa confirmed by patients' complaints and nasal endoscopic test; ② Evaluation: the severity of subjective symptoms was evaluated by VAS score method from 0 to 10 points; the degree of mucosal lesions was divided into 0-8 points by nasal endoscopic test. ③ Intranasal administration: 2 times per-day with 2 sprays on each side of the nasal cavity, and no less than 6-8 weeks. In the patients which with allergic rhinitis were also given conventional oral administration of montelukast at the same time. ④ Follow up and curative effect evaluation: VAS and nasal endoscopic test scores that before and after treatment was statistically processed; the patients' own how feels the treatment were evaluated; finally, doctor made the final evaluation based on the combined results of subjective and objective evaluation results before and after treatment, the patients' satisfaction with treatment effect. **Results:** ① There were significant differences in VAS scores of 161 patients before and after treatment ($P < 0.01$). ② There were statistically significant differences in nasal endoscopic test scores of 104 patients before and after treatment ($P < 0.01$). ③ Patients' satisfaction survey showed the satisfied with the compliance, tolerance and treatment effect was 95%. **Conclusion:** The mixed nasal spray of four plant extracts can effectively improve the dryness, hemorrhage and erosion of nasal mucosal.

Key words sinusitis; epistaxis; nasal mucosa; repair

鼻腔黏膜干燥、糜烂、出血常见于多种鼻部的

炎症性疾病,例如干燥性鼻炎、萎缩性鼻炎及变应性鼻炎(AR)等,也与气候干燥、粉尘工作环境、严重的空气污染等有关。临床中,儿童多见于因鼻痒致反复揉搓或挖鼻(过敏性鼻炎敬礼)造成,其中大部分

¹福建医科大学附属厦门弘爱医院耳鼻咽喉头颈外科(福建厦门,361009)

²中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院
通信作者:许庚,E-mail:entxgfess@163.com

患儿伴有鼻腔干燥、灼热感、鼻涕中带血或鼻出血等症状。这类疾病对生命和健康虽然没有重大影响,但却给患者或患儿及其家长造成长期困扰。既往治疗方式主要依靠各医院制剂室独自配置的薄荷油滴鼻剂来缓解症状,由于这种制剂配置不符合国家食品药品监督管理局(CFDA)的规定,近些年已经禁止各医院制剂室自制,凡遇此类患者,仅能使用眼膏、鱼肝油等局部涂抹来替代,但这种方式又常常受到药品说明书中适应证的限制。因此,自2019年起,我们在临床上采用一种植物混合提取液的鼻喷剂(商品名:毕罗芬)用于这类患者的治疗,并进行一系列的前瞻性临床疗效观察,结果疗效比较满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年7月—2020年6月期间于厦门弘爱医院和中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科门诊具有鼻中隔前部黏膜干燥、充血、出血、糜烂的患者161例,其中男108例,女53例;年龄5~48岁,其中5~12岁者79例,13~20岁者28例,>20岁者54例;病程4周~10年,其中6~12周病程的患者136例,完成鼻内镜随访者104例。

1.2 病情评估标准

1.2.1 主观症状评估(参考VAS评分)^[1] 无症状:0分;轻度鼻腔干燥:1~2分;鼻腔干燥引起灼热感:3~4分;鼻腔干燥引起灼热+疼痛感,鼻涕中带血或偶有出血:5~6分;在前述症状基础上时常鼻出血(每周2次以上):7~8分;重度鼻腔干燥感、灼热、脓性鼻涕较多、涕中带血、时有脓痂从后鼻孔咳出,临床类似萎缩性鼻炎症状:9~10分。对于不能完整准确陈述症状严重程度儿童则主要依据家长的表述以及对家长造成的困扰来判定。<3分为轻度、3~7分为中度、>7分为重度。

1.2.2 客观体征评估(鼻内镜检查) 以鼻中隔前端黏膜光滑、有光泽、无局部充血为0分(图1);以鼻中隔前端黏膜失去应有光泽、黏膜弥漫性泛红为1~2分(图2);以鼻中隔前端黏膜表浅黏膜糜烂呈灰白色和血管扩张与聚集为3~4分(图3);鼻中隔前端黏膜弥漫性糜烂、血管扩张并突出于黏膜表面(血管怒张)及伴有散在或弥漫出血点或结痂形成成为5~6分(图4);大面积黏膜深层糜烂,有干痂或脓痂形成,伴脓性分泌物为7~8分(图5)。程度划分:正常为0分、轻度为1~3分、中度为4~6分、重度>6分。

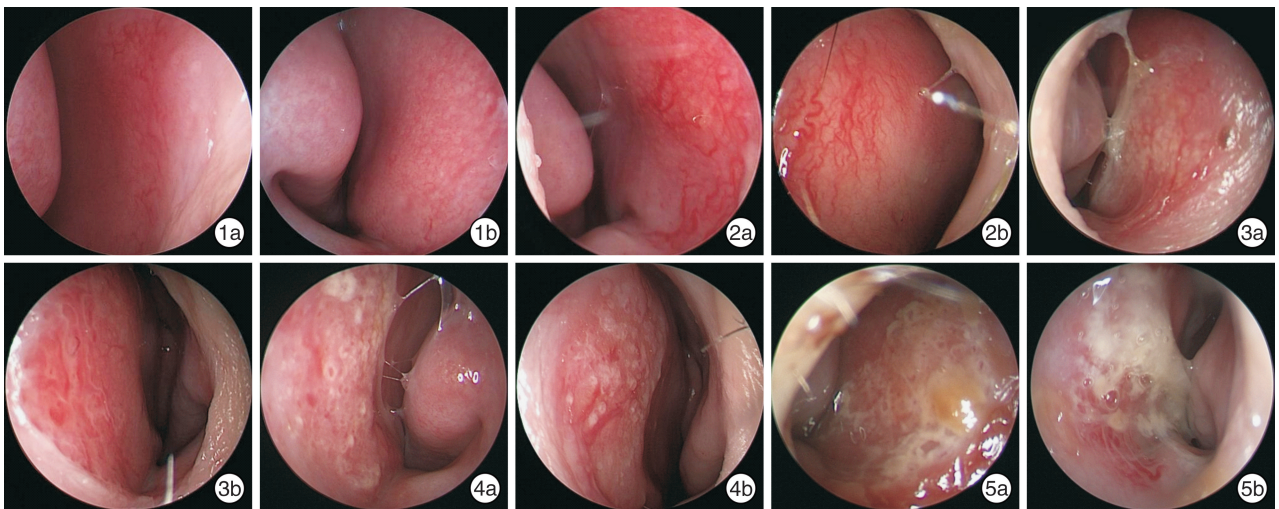


图1 鼻内镜检查 1a、1b:黏膜光滑、湿润(0分); 图2 鼻内镜检查 2a、2b:黏膜充血、血管增生(1~2分); 图3 鼻内镜检查 3a、3b:黏膜充血并伴有表浅糜烂及干痂形成,偶有鼻涕带血或鼻出血(3~4分); 图4 鼻内镜检查 4a、4b:黏膜充血伴偶发鼻出血、深层黏膜糜烂(5~6分); 图5 鼻内镜检查 5a、5b:黏膜充血伴经常性鼻出血、深层黏膜糜烂伴局部脓性分泌物附着或脓性结痂(7~8分)。

1.3 治疗方法

1.3.1 药物 毕罗芬鼻喷剂(山东玖仕生物科技有限公司,批准号:鲁济械备20180722),主要成分为桃金娘科植物提取物、透明质酸、褐藻寡糖及花青素。

1.3.2 方法 每日喷鼻2次,每次每侧鼻腔2喷,连续4周以上。

1.3.3 配伍 喷鼻前可以使用生理盐水先进行鼻腔盥洗;如患有AR,可同时给予孟鲁司特常规剂量口服。

1.4 随访及疗效评定

1.4.1 随访 随访时间至少从治疗4周开始,根据患者症状及鼻腔黏膜恢复的情况决定是否延长用药时间,二次随访时间不少于4周。

1.4.2 主观症状评定 ①单病例统计:根据治疗前 VAS 计分结果,0~2 分为症状完全控制、计分减少 3~5 分为症状部分控制、症状减少不足 2 分为症状未控制,结果汇总后用百分率统计;②整体治疗效果评估:对全部患者治疗前、后 VAS 总得分进行非参数检验 Mann Whitney test Mann Whitney test 处理(Mann Whitney test)。

1.4.3 客观体征评定 ①单病例统计:依据治疗前内镜检查计分结果,0~1 分为完全控制、计分减少 5~6 分为非常好、计分减少 3~4 分为比较好,计分减少不足 2 分为较差,结果汇总后用百分率统计;②整体治疗效果评估:对全部患者治疗前、后鼻内镜总计分进行非参数检验处理(Mann Whitney test)。

1.4.4 患者评价 以患者本人对治疗效果的认可程度,分为非常满意、比较满意、一般、不满意 4 类,结果用百分率统计。

1.4.5 医生评价 综合参考上述主、客观评价结果得出对治疗效果的总体评价,分为非常好、比较好、不好 3 种,结果用百分率统计。评价依据为 VAS 评分+鼻内镜检查计分+患者(或家长)的满意度综合考量做出,分为:①非常好:治疗后 VAS

评分为 2 分以下,或比治疗前减少 5 分以上,患者本人评估非常满意;②比较好:治疗后 VAS 评分为 5 分以下,鼻内镜评分为 3~4 分,或比治疗前减少 3 分以上;③不好:症状与鼻内镜检查均未达到 2 分,或患者明确表示治疗效果不好。

1.5 统计学方法

治疗前后 VAS 评分与鼻内镜检查评分的统计学处理采用非参数检验处理(Mann Whitney test),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAS 症状评分

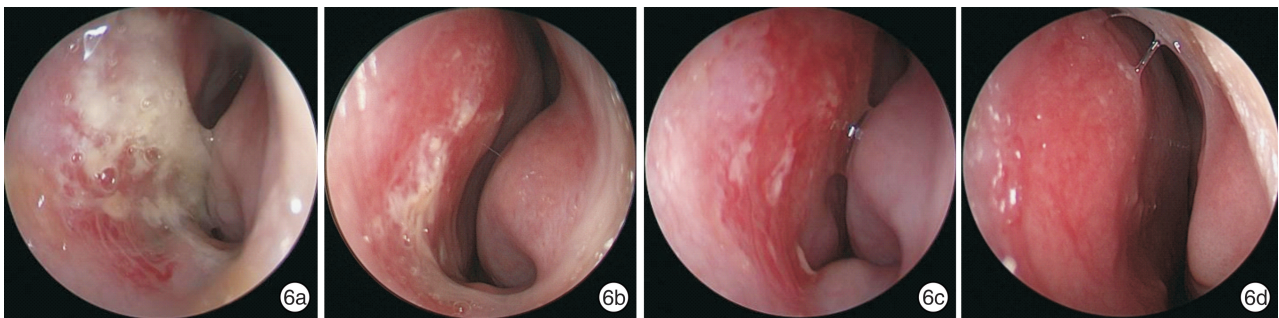
161 例患者治疗前 VAS 症状评分为 7.08 ± 1.36 ,治疗后为 2.47 ± 2.28 ,治疗前、后 VAS 症状评分比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 鼻内镜总体评分

104 例患者治疗前鼻内镜评分为 4.77 ± 1.52 ,治疗后为 2.84 ± 1.08 ,治疗前后鼻内镜总体评分比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 鼻黏膜形态改善情况

患者鼻部症状在用药 1 周后有所改善,但鼻腔黏膜的形态却很少在用药后 4 周就发生明显改善,通常需要 6~8 周,见图 6。



6a:初诊;6b:用药后 4 周;6c:用药后 8 周;6d:用药后 10 周。

图 6 不同用药时期鼻腔局部黏膜形态的改善情况

2.4 疗效满意度评价

161 例患者对疗效满意度评价:非常满意 82 例(51%),满意 47 例(29%),一般 26 例(16%),不满意 6 例(4%)。医生对 161 例患者疗效满意度评价:非常好 63 例(39%),比较好 94 例(58%),不好 4 例(3%)。

3 讨论

3.1 毕罗芬鼻喷剂的主要成分及功效

①桃金娘科植物提取物:稀化黏液作用,通过对鼻腔黏稠分泌物的稀化^[2],提高黏液移动速度来促进鼻腔纤毛系统的输送效率,同时还具有潜在的调节鼻黏膜腺体的分泌功能,即减少杯状细胞分泌、增强浆细胞的分泌,目前在鼻窦炎临床治疗领域被广泛使用,并于 2009 年列入中国慢性鼻窦炎

临床诊疗指南^[3]。另有研究表明,桃金娘油能与 OH 类活泼氧自由基发生作用,并干扰白细胞激活以减轻炎症反应,是防治呼吸道感染的有效植物提取药物^[4]。②透明质酸:透明质酸在保护和改善鼻腔黏膜功能和形态方面的优势是多方面的。其可保持组织的水合作用,是天然的鼻黏膜保湿因子,它可以通过提高中性粒细胞的吞噬活性来调节炎症反应,与血纤蛋白结合形成基质支架,减少组织瘢痕形成。它最早应用于整形外科,有利于创面切口的完整愈合^[5]。在耳鼻咽喉科领域最早应用于耳显微外科的术后中耳填塞,它有利于中耳黏膜的修复,并证实术后使用可提高 10~20 dB 的听力水平^[6]。1989 年国内首次将透明质酸应用于功能性内镜鼻窦手术的术腔填塞,经证明其具有促进术

腔上皮化的作用^[7],目前在内镜鼻窦外科中获得广泛使用,其具有止血、抗炎、促黏膜再生及修复功能^[8]。③褐藻寡糖:又称为褐藻胶低聚糖,是从深海海藻中提取的一种天然抗菌剂,具有广谱高效的杀菌作用,特别是对金黄色葡萄球菌效果较好。因其富含亲水羟基,具有保湿性,并远优于丙三醇和 PEG600,因此在当代流行的新型化妆品中的使用甚至超过了透明质酸。在其他领域,由于其具有调节机体免疫力、激活免疫系统产生具有抗癌作用的细胞因子、抑制肿瘤细胞增殖、诱导癌细胞凋亡,以及对导致衰老的超氧阴离子和羟基自由基等活性氧自由基均呈现良好的清除作用,其效果显著高于维生素 C 和肌肽,也被用于肿瘤治疗和抗衰老的保健治疗药品^[9]。④花青素:是自然界当中一类广泛存在于植物中的一种水溶性的天然色素,是一种强氧化剂,其主要生物活性是抗氧化、清除机体有害自由基功能,同时还具有抑制炎症反应和过敏的效能^[10]。

3.2 主观症状计分标准的设计

目前在鼻科临床诊疗中,对患者主观症状的严重程度判定通常使用两种指标:VAS 评分和 SNOT-20 评分^[11-12],后者通常反映鼻病对患者生活质量的影响,在临床的使用和计算比较繁琐,因此对于比较轻症的鼻科疾病和相对简单的临床观察,通常使用 VAS 评分。

对各类原因导致的鼻黏膜干燥、糜烂及出血给患者带来的症状影响,目前仍无统一的 VAS 评分标准。同时这类患者中较多是儿童,他们还不具备准确陈述症状的能力,这就给如何计分和评价带来困难。我们采取的方式是反复解释、多层次交流,需与患儿家长反复沟通,最后共同确认一个双方都能认可的计分,或者依据孩子对父母造成的困扰程度来确定计分。虽然这种方式不能正确反映儿童对鼻病更直接、更真实的自身感知,但可以获得该病对患儿的大概影响。

3.3 鼻内镜检查评分标准的设计

对鼻腔鼻窦黏膜病变的判定主要采用鼻内镜检查,国内最早采用的是 FESS-95 广州标准^[13],国际上采用比较多的是 Lund-Kennedy 方法^[14],本研究主要是观察鼻腔,特别是鼻中隔前部黏膜的病变,根据干燥、充血、糜烂的不同程度初步划分为 0~8 分(图 1~5)。这种划分方法具有一定程度的主观性,但使用统一的标准、并由有经验的医生独立进行较大样本量的评定,可以减少主观意识的误差。在临床治疗过程中,通过治疗前后局部黏膜形态的改善,医生和患者或患儿家长都可以从鼻内镜检查的图片直观、清晰地看到治疗的效果(图 6)。因此鼻内镜检查仍应该作为临床治疗后的重要指标^[15]。

3.4 对疗效评估方法的可行性评价

鼻部疾病有一个特殊的问题,就是临床症状与

客观检查结果常常有背离现象,即客观检查(如鼻内镜检查、CT 扫描)体征与症状严重程度不符。为此大多数临床诊疗指南文件都会把主观症状作为最重要的一种评估病情的方法,例如为了能够比较准确、全面地评价慢性鼻窦炎的治疗效果,我们设计了多种评价方法的综合评定:①VAS 计分法;②鼻内镜检查计分法;③患者对治疗效果直接评价的百分数法;④医生综合上述结果对疗效的总体评价,即将症状、体征、患者感觉以及医生印象作为最终结果的认定。结果表明这种综合性评估方法能够使患者与医生之间对治疗效果的认可达到比较高的一致,可以作为临床疗效的一种评估方法。

3.5 临床中遇到的各类问题及处理

通常会遇到有些患者的鼻中隔表面有干痂附着,去除干痂后常有黏脓性分泌物附着黏膜表面。对同时伴有局部脓性分泌物较多的患者,我们通常会医嘱患者在喷药前使用生理盐水作鼻腔灌洗,这样更有利于药物在黏膜表面的充分覆盖^[16]。

临床遇到较多的伴发疾病就是 AR,特别是在儿童中更为多见。由于存在鼻痒症状,患儿会经常揉鼻或挖鼻,也容易造成鼻中隔黏膜的糜烂和出血。遇此情况应同时给予抗过敏药治疗。目前鼻科临床有 3 种鼻用激素的应用最为普遍,即布地奈德、丙酸氟替卡松和糠酸莫米松。前两种鼻喷剂系水溶制剂,长期使用可能会有鼻腔干燥感甚至鼻涕带血。糠酸莫米松鼻喷雾剂是水合甘油制剂,具有黏膜保湿作用,鼻出血的不良反应最少^[17]。考虑到最大程度地减少对本项目主要观察药物(毕罗芬)效果的影响,对同时患有 AR 的患者或患儿,均不采用鼻喷激素配伍应用,而是选择常规剂量口服抗过敏药^[18],如孟鲁司特或氯雷他定。

遇有极少数幼儿,对鼻喷剂有抗拒心理及不能配合喷鼻时,我们给予同样成分和浓度的毕罗芬滴鼻剂。

在治疗和随访过程中,患者对治疗的主要反映的有:①对鼻出血和鼻涕中带血的效果最好;②缓解鼻腔内干燥感的效果较好;③治疗时间比较长,最长的用药时间超过 24 周;④总体感觉大龄儿童和成人依从性比较好,用药后恢复的比较理想,年幼儿童治疗后效果不如成人,几乎都与不能按时用药或鼻喷方式有关,但这方面未做进一步的调研。我们针对患者的疑问基本都作了比较全面的解释,例如鼻腔黏膜炎症的持续性^[19],病变和损伤的修复所需时间比较漫长等患者最关心的问题,由此保证了患者的用药依从性。

3.6 鼻黏膜的形态与功能的恢复过程

3.6.1 鼻腔、鼻窦黏膜炎症的持续性存在决定了用药的长期性 鼻腔在生理功能与病理学转归方面都具有特殊性,主要特征就是鼻腔是开放器官,

各类具有刺激和诱发炎性的致病因素持续不断地进入鼻腔,例如细菌、病毒、变应原、灰尘、污染颗粒等,鼻腔黏膜的炎症状态持续存在,区别只是轻重不同,为此在疗效评估时,不使用“治愈”这样的描述,即使患者经治疗后在完全没有症状的情况下,仍有轻度炎症持续存在^[20],因此采用“症状控制程度”的方式来表达更加符合病理学标准。这种理念逐渐被临床医生接受并被列入各类临床诊疗指南。我们在对患者的疗效进行评估时就采用了此种评估方式。

3.6.2 鼻腔、鼻窦黏膜损伤修复所需时间长决定了用药的长期性 在对鼻部黏膜炎症性疾病进行治疗时遇到患者提出最多的问题就是:需要治疗多长时间?这的确是一个很难用简单公式回答的问题。其主要原因就是黏膜病变的严重程度是多变的,我们选择的临床患者中基本表现为不同程度的黏膜干燥、血管充血、黏膜糜烂、局部点片状出血等。黏膜局部状态的改善决定于诸多因素,例如病变程度、用药依从性和正确的使用方法、伴随治疗(如盐水盥洗)。本研究中,患者症状通常在药物治疗1周后就有所改善,但鼻腔黏膜的形态却很少在用药后4周就发生明显改善,通常需要6~8周(图6),由此说明鼻腔黏膜炎症性疾病存在症状与形态分离的状况。因此对鼻腔进行长期药物治疗很有必要,这与慢性鼻窦炎手术后黏膜形态转归的时间保持一致,需8~12周^[19]。

本研究主要针对毕罗芬局部应用的观察,对伴有AR的患者仅给予孟鲁司特口服,除极个别特殊患者外,尽可能不使用鼻部激素,不排除症状改善与孟鲁司特同时发挥的鼻部抗炎作用有关。

综合患者主观症状改善的评价结果、鼻腔黏膜形态学改善的程度及医生在整个治疗过程中对病情的观察与了解,我们认为毕罗芬对鼻黏膜干燥、出血、糜烂等损伤的改善和修复均有效,总有效率达到95%以上,患者对治疗的满意度达到96%,可获得比较理想的治疗效果。

参考文献

- [1] 左可军,许庚,王德云,等.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉内镜鼻窦手术前后症状与生存质量的评估[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(4):245-249.
- [2] Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis--Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Plazebo [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo] [J]. Laryngorhinotologie, 1997,76(1):23-27.
- [4] Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo] [J]. Laryngorhinotologie, 1997,76(1):23-27.
- [5] Matheny KE, Tseng EY, Carter KB Jr, et al. Self-cross-linked hyaluronic acid hydrogel in ethmoidectomy: a randomized, controlled trial [J]. Am J Rhinol Allergy, 2014,28(6):508-513.
- [6] 顾其胜,王文斌,吴萍.医用透明质酸钠在临床中的应用综述[J].中国修复重建外科杂志,1998,12(2):124-126.
- [7] 许庚,陈合新,文卫平,等.内镜鼻窦手术后局部应用透明质酸对促进术腔黏膜上皮化的临床效果观察[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2003,38(2):95-97.
- [8] Shi R, Zhou J, Wang B, et al. The clinical outcomes of new hyaluronan nasal dressing: a prospective, randomized, controlled study [J]. Am J Rhinol Allergy, 2013,27(1):71-76.
- [9] 刘斌,王长云,张洪荣,等.海藻多糖褐藻胶生物活性及其应用研究新进展[J].中国海洋药物,2004,23(6):36-41.
- [10] 魏蕾,吕佳飞,李志洲.花青素的提取纯化、抗氧化能力及功用方面的研究进展[J].氨基酸和生物资源,2009,31(4):83-86.
- [11] 左可军,许庚,史剑波,等.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉患者的生存质量调查[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,41(10):748-752.
- [12] 左可军,许庚,王德云,等.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉内镜鼻窦手术前后症状与生存质量的评估[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(4):245-249.
- [13] 韩德民,李源,许庚,等. FESS-95 广州标准[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,1997,11(1):46-46.
- [14] Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis, the staging and therapy group [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, Suppl, 1995,167:17-21.
- [15] 郭蓓,袁琨,张帆,等.慢性鼻-鼻窦炎患者功能性内镜鼻窦手术前后的主客观评估及相关性分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(8):344-347.
- [16] Adappa ND, Wei CC, Palmer JN. Nasal irrigation with or without drugs: the evidence [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2012,20(1):53-57.
- [17] Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis [J]. The Staging and Therapy Group [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1995,167:17-21.
- [18] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018,10(4):300-353.
- [19] Xu G, Jiang H, Li H, et al. Stages of nasal mucosal transitional course after functional endoscopic sinus surgery and their clinical indications [J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2008,70(2):118-123.
- [20] Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies [J]. Clin Exp Immunol, 2009,158(3):260-271.

(收稿日期:2020-10-09)