

• 论著——研究报告 •

单侧上颌窦真菌球临床特点分析^{*}王磊¹ 袁英^{1,2} 于学民^{1,2} 韩玉娥¹ 岳建林^{1,2} 李龙¹ 刘文杰¹

[摘要] 目的:探讨单侧上颌窦真菌球(UMFB)的病变特点以提高临床诊断的准确性。方法:回顾性分析2017年1月—2019年6月于山东大学齐鲁医院青岛院区行鼻内镜手术治疗的单侧上颌窦病变且术后经病理证实为UMFB或单侧慢性上颌窦炎(UCMS)患者共86例,分别从年龄、性别、是否合并糖尿病、病变上颌窦CT特征及上颌窦后外侧壁GOSS骨炎评分进行对比分析,比较两组病变的差异。CT特征包括:①上颌窦内见高密度影;②上颌窦内充满软组织密度影(包括凸入或不凸入中鼻道内软组织密度影);③上颌窦内未充满软组织密度影(包括表面不平凸起,表明光滑凸起如类圆形光滑凸起、气泡症)。行卡方、独立样本t检验,Mann-Whitney U检验对差异有统计学意义的指标进行二元Logistic回归分析,对有意义的数值型变量指标进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,分析分界值与敏感度和特异性之间的关系,找到诊断UMFB的最佳截断值。结果:86例单侧上颌窦病变中UMFB 62例(72.1%),UCMS 24例(27.9%)。UMFB好发于中老年患者,女性多于男性。是否合并糖尿病在两种病变间差异无统计学意义。在鼻窦CT特征上,经组间比较及二元Logistic回归分析,上颌窦内高密度影或钙化、上颌窦内未充满软组织密度影表面不平凸起、上颌窦内充满软组织密度影并凸入中鼻道是UMFB的显著预测因素(均P<0.05)。UMFB骨炎评分明显高于UCMS(P<0.001),经ROC曲线分析,当截断值>3.5时(曲线下面积为0.824),相应的敏感度和特异性分别为0.516、0.958。结论:通过年龄、性别、CT特征表现以及上颌窦骨炎评分可以将UMFB与单侧上颌窦慢性炎症进行鉴别,提高临床诊断的准确性。

[关键词] 上颌窦;鼻窦炎;真菌球

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.010

[中图分类号] R765.4 **[文献标志码]** A

Analysis of clinical characteristics of fungal ball in unilateral maxillary sinus

WANG Lei¹ YUAN Ying^{1,2} YU Xuemin^{1,2} HAN Yu'e¹
YUE Jianlin^{1,2} LI Long¹ LIU Wenjie¹

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Qilu Hospital[Qingdao], Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Qingdao, 266035, China; ²NHC Key Laboratory of Otorhinolaryngology[Shandong University])

Corresponding author: YUAN Ying, E-mail: yuanying1973@163.com

Abstract Objective: The aim of this study is to investigate the pathological characteristics of unilateral maxillary sinus fungus ball(UMFB) in order to improve the accuracy of clinical diagnosis. **Methods:** A total of 86 patients with unilateral maxillary sinus lesions who underwent nasal endoscopic surgery in Qilu Hospital of Shandong University(Qingdao) from January 2017 to June 2019 were included. Those patients were confirmed UMFB or unilateral chronic maxillary sinusitis(UCMS) by pathology. The characteristics including age, sex, diabetes mellitus or no, CT features of the diseased maxillary sinus and GOSS osteitis score of the posterolateral wall of the maxillary sinus were analyzed, and the differences between the two groups were compared. CT features include: ①intralesional hyperdensity(calcification); ②maxillary sinus full haziness with or without mass effect; ③the irregular lobulated protruding lesion(fuzzy appearance) or smooth. Chi-square, independent sample t test and Mann-Whitney U test were performed. Logistic regression analysis and receiver operating Characteristic(ROC) curve analysis were used to find the best cutoff value for UMFB diagnosis. **Results:** Among the 86 cases of unilateral maxillary sinus lesions, 62 cases were UMFB, which accounted for 72.1%, and 24 cases were UCMS, which accounted for 27.9%. UMFB usually occurs in middle-aged and elderly patients, and there are more females than males. There was no statistical difference between the two groups with or without diabetes. In terms of CT characteristics of paranasal sinuses, intergroup comparison and binary Logistic regression analysis, intralesional hyperdensity, maxillary sinus full haziness with mass effect, the irregular lobulated protruding lesion(fuzzy appearance)

*基金项目:山东大学齐鲁医院(青岛)科研启动基金(No:QDKY2015ZD06);青岛市医疗卫生重点学科B类资助

¹山东大学齐鲁医院(青岛)耳鼻咽喉头颈外科(山东青岛,266035)

²国家卫生健康委员会耳鼻咽喉科学重点实验室(山东大学)

通信作者:袁英,E-mail:yuanying1973@163.com

were significant predictors of MFB(all $P < 0.05$). The score of osteitis in UMFB was significantly higher than that in UCMS($P < 0.001$). ROC curve analysis showed that when the cutoff value was more than 3.5(the area under the curve was 0.824), the corresponding sensitivity and specificity were 0.516 and 0.958, respectively.

Conclusion: The age, gender, CT characteristics and maxillary sinus osteitis score can distinguish UMFB from unilateral maxillary sinus chronic inflammation, and improve the accuracy of clinical diagnosis.

Key words maxillary sinus; sinusitis; fungus ball

真菌性鼻窦炎以真菌球型最常见、临床发病率最高,单侧上颌窦多发,常见于中老年患者,且以女性为主,近年来发病率呈上升趋势^[1],已成为鼻科临床上的常见病多发病。真菌球性上颌窦炎临床表现多为鼻塞、脓涕或涕中带血、鼻腔异味、头痛,与慢性鼻窦炎患者的临床症状相似^[2],这可能是上颌窦真菌感染后导致中鼻道正常引流受阻形成的继发慢性上颌窦炎的表现。鼻内镜下检查可能获得与慢性炎症相似的结果,有的患者甚至没有临床症状。目前随着CT技术的广泛应用,真菌性鼻窦炎在CT下的典型特征为高密度影或钙化,已成为术前临床诊断真菌性鼻窦炎的主要参考依据。但部分单侧上颌窦真菌球(unilateral maxillary sinus fungus ball,UMFB)患者缺乏CT的特征性表现,与慢性炎症难于鉴别。如为慢性上颌窦炎,可药物保守治疗,而真菌球性鼻窦炎首选鼻内镜手术治疗且效果肯定^[3],此类缺乏典型CT特征表现的患者临床诊疗相对困难。本研究的目的在于分析UMFB的临床特点,尤其是缺乏典型CT表现者,以提高临床诊断的准确性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2017年1月—2019年6月在我科住院行单侧上颌窦病变鼻内镜手术的患者86例。入选标准:①病变局限于单侧上颌窦,行功能性鼻内镜手术且术后病理为真菌球或慢性炎症者;②具有本院完整的术前CT检查及临床病例资料者。排除标准:①除外侵犯上颌窦以外的鼻窦患者;②除外病理结果为其他真菌类型、肿瘤性病变及鼻息肉患者;③除外既往鼻窦手术史者。本研究获得我院医学伦理委员会的审核批准,所有患者均知情同意。

1.2 CT影像学特征

所有患者术前均接受鼻窦CT冠状位+轴位扫描,根据CT影像特征分为三大类:①CT影像下上颌窦内可见点状、斑片状不规则高密度影或钙化;②上颌窦内充满软组织密度影,包括上颌窦内充满软组织密度影未凸向中鼻道或凸向中鼻道内;③上颌窦内未充满软组织密度影,包括窦内不规则软组织影凸起、类圆形光滑凸起、气泡症。见图1。



1a:上颌窦内充满软组织密度影未凸向中鼻道;1b:上颌窦内充满软组织密度影凸向中鼻道;1c:上颌窦内未充满软组织密度影表面不平凸起;1d:上颌窦内未充满软组织密度影表面光滑凸起(液平、气泡症)。

图1 CT影像学特征

1.3 上颌窦后外侧壁GOSS骨炎评分

进行骨炎评分时均于工作电脑INFINITT软件中对鼻窦CT进行三维重建,清晰显示病变上颌窦,记录其后外侧壁骨炎最厚处的厚度,并以此面对后外侧壁进行骨炎范围评估。由鼻科两名主治医师进行评估,骨炎的厚度取3次测量的平均值,以减少人为误差。GOSS骨炎评分法:0分:窦壁骨质无增厚;1分:窦壁骨炎范围<50%,骨炎厚度<3 mm;2分:窦壁骨炎范围<50%,骨炎厚度

3~5 mm;3分:窦壁骨炎范围<50%,骨炎厚度>5 mm,或窦壁骨炎范围>50%,骨炎厚度<3 mm;4分:窦壁骨炎范围>50%,骨炎厚度3~5 mm;5分:窦壁骨炎范围>50%,骨炎厚度>5 mm^[4]。

1.4 统计学处理

应用SPSS 25统计软件对数据进行统计学分析,定量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较符合正态分布的采用独立样本t检验,不符合正态分布的采用Mann-Whitney U检验,定性数据比较使用 χ^2 检

验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对两组间差异有意义的指标行二元 Logistic 回归分析, 得出有预测意义的 UMFB 诊断指标, 对有意义的定量指标行 ROC 曲线分析, 得到最佳截断值。

2 结果

2.1 一般资料的比较

单侧上颌窦病变患者 86 例, 其中 UMFB 患者 62 例, 单侧慢性上颌窦炎(unilateral chronic maxillary sinusitis, UCMS) 患者 24 例。UMFB 患者中男 15 例, 女 47 例, 年龄(56.1±11.5)岁, 合并糖尿病 7 例; UCMS 患者中男 13 例, 女 11 例, 年龄(42.9±17.2)岁, 合并糖尿病 1 例。UMFB 与 UCMS 两组在年龄、性别上分别经独立样本 t 检验及方差分析, 差异有统计学意义($t = -4.82$, $\chi^2 = 6.472$, $P < 0.05$), UMFB 较 UCMS 发病年龄更大且中老年女性更易于发病; 两种病变是否合并糖尿病经 Fisher's 精准检验差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 影像学特点

UMFB 组与 UCMS 组上颌窦 CT 特征比较见表 1。CT 影像见上颌窦内高密度影患者中, UMFB 组有 44 例(70.97%), UCMS 组有 1 例(4.17%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。UMFB 组骨炎评分(中位数[25 分位数; 75 分位数])明显高于 UCMS 组($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 UMFB 组与 UCMS 组上颌窦 CT 特征比较

指标	UMFB (62 例)	UCMS (24 例)	P
高密度影或钙化	44	1	<0.001
充满上颌窦但未凸入中鼻道	6	6	0.066
充满上颌窦且凸入中鼻道	28	4	0.024
表面不平凸起	22	2	0.012
表面光滑凸起	6	12	<0.001
GOSS 骨炎评分	4[3;4]	2[0.25;3.0]	<0.001

2.3 二元 Logistic 回归分析

在单因素分析中有意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析, 结果显示高密度影或钙化、表面不平凸起、充满上颌窦且凸入中鼻道、骨炎评分是预测 UMFB 的显著指标。见表 2。

2.4 ROC 曲线分析

对于数值型变量骨炎评分进行 ROC 曲线分析, 找出最佳截断值预测诊断 UMFB。结果上颌窦后外侧壁骨炎最佳截断值为 3.5, AUC 为 0.824, 敏感度 0.516, 特异性 0.958。见图 2。

表 2 各项预诊断 UMFB 指标二元 Logistic 回归分析结果

预测诊断指标	P	OR	95%CI
高密度影或钙化	0.008	71.119	3.038~1665.134
表面不平凸起	0.014	25.357	1.908~337.079
充满上颌窦且凸入中鼻道	0.028	10.154	1.277~80.716
骨炎评分	0.005	7.499	1.824~30.836

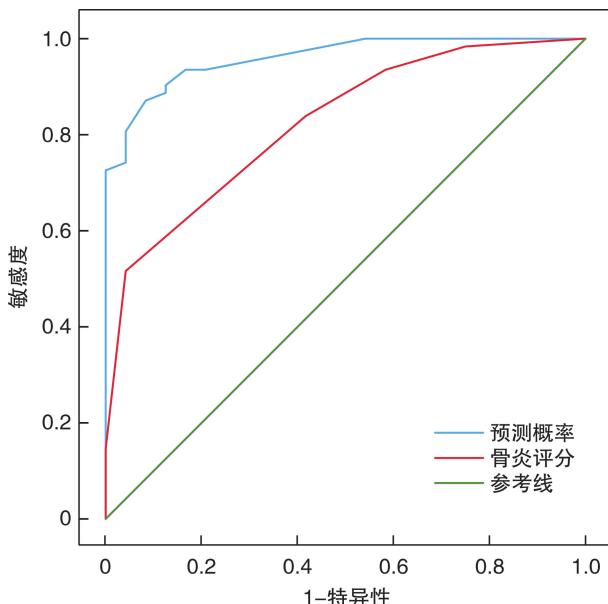


图 2 ROC 曲线

3 讨论

真菌性鼻窦炎依病理学特征分为侵袭性及非侵袭性两大类, 真菌球属非侵袭性真菌性鼻窦炎, 也是真菌性鼻窦炎中最为常见的类型, 单侧上颌窦为其最好发部位^[1,5-8], 以手术切除为首选治疗方案且治疗效果确切, 复发率极低^[1,3,5]。由于近年来 CT 筛查的普及及功能性鼻内镜外科的发展, UMFB 发病率逐年升高^[1,5]。对于真菌球的诊断目前多依赖典型 CT 下高密度影表现, 而相关文献报道 CT 扫描中病灶内高密度病变的发生率为 66%~82%^[9-12], 仍有相当数量的患者 CT 表现无高密度影。而 UMFB 临床表现与 UCMS 相似, 尤其是不合并其他鼻病时(如鼻息肉、变应性鼻炎), 甚至部分患者无明显临床症状, 仅行颅脑 CT 检查发现上颌窦占位^[13-14]。两种病变单从症状及内镜检查不易区分(图 3), 但其治疗及转归却截然不同, UMFB 如保守治疗有发展为侵袭性真菌性鼻窦炎的可能, 因此提高 UMFB 诊断的准确性对于减少不必要的治疗或避免延误病情尤为重要。

既往对于真菌性鼻窦炎或真菌球的研究较多, 但大多集中在发病人群的特点、临床症状、好发部位及典型 CT 表现的研究方面, 对于 CT 非特征性表现研究较少。虽然鼻窦 MRI 对于真菌球的诊断

阳性率更高^[15],但此类患者于门诊就诊时往往因主观不够重视或因MRI费用高或等待时间较长而放弃检查甚至后续诊疗。因此我们分析UMFB的临床特点,以提高临床诊断的准确性。

真菌球属非侵袭性真菌,鼻窦黏膜、血管或骨质内无真菌侵入,术后约1/3可培养真菌,以曲霉菌为主(图4)^[16-17],病理结果多为真菌菌丝或过敏性的黏蛋白及炎性反应。真菌球多发生于免疫力正常的人群,中老年占多数,女性多于男性^[18]。性别原因多不明确,有学者认为与雌激素水平下降和黏液纤毛功能下降有关,另外儿童及青少年极少发病^[1]。本研究中合并糖尿病的UMFB患者在组间比较差异无统计学意义,年龄及性别差异虽在组间方差比较中有统计学意义,但在二元Logistic回归分析中无显著差异,提示性别及年龄差异在诊断中可予以关注,但仍应以CT检查结合临床表现为主。

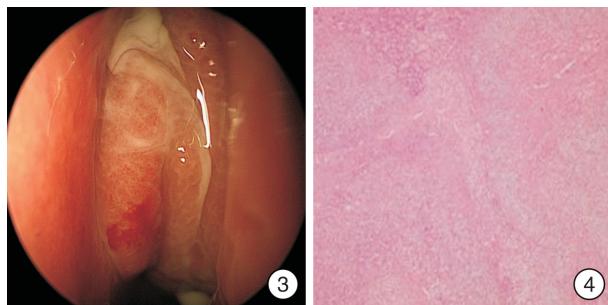


图3 典型上颌窦真菌球术前鼻内镜检查; 图4 曲霉菌(PAS染色)

CT特征性表现窦内高密度影或钙化表示真菌菌丝中存在如铁、锌、锰等重金属或来自真菌有机体的金属代谢物。曲霉菌为真菌球主要致病菌,有研究表明其胞内存储着生物体所必须的营养物质锌等金属离子^[19],当锌离子缺乏时,调控锌离子的基因发挥作用使真菌细胞内的锌离子浓度减少^[20],这种情况下CT扫描时病灶内无高密度影。

本研究中除CT扫描中的高密度影外,上颌窦内充满软组织密度影并凸向中鼻道、上颌窦内未充满软组织密度影表面不平凸起及骨炎评分在二元Logistic回归分析中均存在显著差异。我们对UMFB与UCMS后外侧壁骨炎评分进行了分析,发现两组间后外侧壁骨炎评分存在显著差异,ROC曲线的最佳截断值为3.5,扩展了诊断UMFB的预诊断指标。真菌性鼻窦炎是一种慢性鼻窦炎性疾病,而骨炎是骨质炎性反应导致的骨组织病理性改变,定义为骨质的增生、吸收、纤维化以及骨重塑^[21]。因此可以预见真菌球性上颌窦炎的骨壁可能会发生骨性改变。本研究中,64例UMFB患者中62例发生后外侧壁骨质增厚,而24例UCMS

患者有17例发生后外侧壁骨质增厚,我们考虑UMFB上颌窦骨炎表现更多是真菌引起的慢性炎症所致而非细菌,这与相关研究结果一致,UMFB的骨性改变与鼻窦细菌培养是否阳性无明显关系^[22]。另外相比UCMS患者,UMFB的骨炎评分较高可能与真菌形成的病史较长有关。在CT影像上UMFB患者上颌窦内侧壁有33.3%~72.9%患者出现骨质侵蚀表现,多为不断生长的真菌球的压力使窦壁骨壁扩张和变薄所致^[15]。我们将此种变化与CT特征上颌窦内充满软组织密度影并凸向中鼻道相关联,在UCMS患者中无明显内侧壁受侵蚀,因此上颌窦内充满软组织密度影并凸向中鼻道这一特征诊断UMFB有明显意义。在上颌窦表面不平凸起类似术中所见真菌球干酪、沙砾样的局部表现。在一项回顾性研究中Yoon等^[9]报道了538例真菌性鼻窦炎患者中88.5%出现了不规则凸起的特征。

另外值得注意的是牙源性因素可以诱发真菌球性上颌窦炎,一项基于CT特征的回顾性分析指出,当发生牙源性治疗穿透上颌窦底壁时,有较高的风险并发真菌球性上颌窦炎^[23]。根管治疗时其填充剂的成分含有氧化锌及丁香酚,而锌离子利于真菌生长,丁香酚可抑制真菌生长,但随着时间的推移,丁香酚逐渐失去抑制功能,氧化锌将促进真菌生长,这可能为根管治疗术后多年并发真菌的原因^[24]。本研究中5例老年患者有根管治疗病史,国内学者也有相关报道^[25]。因此患者有上列牙治疗史,诊断时应考虑真菌球性上颌窦炎的可能。

本研究仍有较多局限性,在骨炎评分的测量上仅评价了上颌窦后外侧壁,没有对除内侧壁以外的其余各壁进行骨炎评分,减少了一定的客观性。另外仅对同期内镜鼻窦手术的UCMS患者进行了对比,因UCMS为常见病很难纳入同期手术时保守治疗的UCMS患者,这可能在行统计学分析时产生一定的偏差。另外纳入病例数相对较少,后续仍需多中心大样本量的研究分析。

综上对于单侧上颌窦真菌球病变,我们设计了一种在CT影像上未见高密度影或钙化的诊断思路来提高UMFB术前诊断的准确性。UMFB好发于中老年女性,但二元Logistic回归分析中年龄及性别差异均无统计学意义。在CT影像上诊断UMFB时首选高密度影或钙化,当未见明显高密度影及钙化时,未充满上颌窦软组织密度影表面不平凸起及充满上颌窦软组织密度影并凸向中鼻道是较可靠的影像表现。对于骨炎评分大于3.5分的患者应高度怀疑真菌球的可能,重点筛查,完善鼻窦MRI等检查。另外牙源性因素可能并发上颌窦真菌球,诊疗时应予以关注。了解以上特征可提高真菌球性上颌窦炎诊断的准确性。

参考文献

- [1] Liu X,Liu C,Wei H,et al. A retrospective analysis of 1,717 paranasal sinus fungus ball cases from 2008 to 2017[J]. Laryngoscope,2020,130(1):75-79.
- [2] 王明婕,周兵,李云川,等.449例真菌球性鼻窦炎临床特征分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(3):220-224.
- [3] Costa F,Emanuelli E,Franz L,et al. Fungus ball of the maxillary sinus:Retrospective study of 48 patients and review of the literature[J]. Am J Otolaryngol,2019,40(5):700-704.
- [4] Georgalas C,Videler W,Freling N,et al. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis:a marker of revision surgery[J]. Clin Otolaryngol,2010,35(6):455-461.
- [5] Kim JS,So SS,Kwon SH. The increasing incidence of paranasal sinus fungus ball: a retrospective cohort study in two hundred forty-five patients for fifteen years[J]. Clin Otolaryngol,2017,42(1):175-179.
- [6] Grosjean P,Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2007,264(5):461-470.
- [7] Lop-Gros J,Gras-Cabrerizo JR,Bothe-González C,et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: Analysis of our serie of patients[J]. Acta Otorrinolaringol Esp,2016,67(4):220-225.
- [8] 崔昕燕,汪李琴,殷敏,等.成人单侧鼻-鼻窦病变376例临床病例分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(6):439-442,446.
- [9] Yoon YH,Xu J,Park SK,et al. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea(1996-2015)[J]. Int Forum Allergy Rhinol,2017,7(11):1070-1075.
- [10] Seo YJ,Kim J,Kim K,et al. Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball:an analysis of 119 cases[J]. Acta Radiol,2011,52(7):790-795.
- [11] Chen JC,Ho CY. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses[J]. Am J Rhinol Allergy,2012,26 (2):117-119.
- [12] Ho CF, Lee TJ,Wu PW,et al. Diagnosis of a maxillary sinus fungus ball without intraleisional hyperdensity on computed tomography [J]. Laryngoscope,2019,129(5):1041-1045.
- [13] Grosjean P,Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2007,264(5):461-470.
- [14] Ledderose GJ,Braun T,Betz CS,et al. Functional endoscopic surgery of paranasal fungus ball:clinical outcome, patient benefit and health-related quality of life [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2012,269(10):2203-2208.
- [15] Kim SC,Ryoo I,Shin JM,et al. MR Findings of Fungus Ball:Significance of High Signal Intensity on T1-Weighted Images[J]. J Korean Med Sci,2020,35(3):e22.
- [16] Zhang J,Li Y,Lu X,et al. Analysis of fungal ball rhinosinusitis by culturing fungal clumps under endoscopic surgery[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(4):5925-5930.
- [17] Bosi GR,de Braga GL,de Almeida TS,et al. Fungus ball of the paranasal sinuses:Report of two cases and literature review [J]. Int Arch Otorhinolaryngol,2012,16(2):286-290.
- [18] Dufour X,Kauffmann-Lacroix C,Ferrie JC,et al. Paranasal sinus fungus ball and surgery:a review of 175 cases[J]. Rhinology,2005,43(1):34-39.
- [19] Wilson D,Citiulo F,Hube B. Zinc exploitation by pathogenic fungi [J]. PLoS Pathog,2012,8 (12):e1003034.
- [20] Eide DJ. Homeostatic and adaptive responses to zinc deficiency in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. J Biol Chem,2009,284(28):18565-18569.
- [21] 邹华,田鹏.慢性鼻-鼻窦炎与骨炎[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(9):773-777.
- [22] Jun YJ,Shin JM,Lee JY,et al. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball[J]. J Craniofac Surg,2018,29(1):e44-e47.
- [23] Tomazic PV,Dostal E,Magyari M,et al. Potential correlations of dentogenic factors to the development of clinically verified fungus balls:A retrospective computed tomography-based analysis [J]. Laryngoscope,2016,126(1):39-43.
- [24] Mensi M,Salgarello S,Pinsi G,et al. Mycetoma of the maxillary sinus:endodontic and microbiological correlations[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,2004,98(1):119-123.
- [25] 颜旭东,李娜,刘培.真菌球型鼻窦炎合并鼻窦异物1例[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(15):1385-1386.

(收稿日期:2020-07-12)