《过敏和鼻科学国际共识声明：鼻窦炎》执行摘要

International Consensus Statement on Allergy and Rhinology Rhinosinusitis Executive Summary

Richard R. Orlandi，医学博士[1]，Todd T. Kingdom，医学博士[2]和Peter H. Hwang，医学博士[3]

背景：鼻窦炎（RS）知识体系在不断扩充，出版物数量快速增加，但质量参差不齐。为了整合和严格评价这些信息，世界各地的鼻科学专家制定了《过敏和鼻科学国际共识声明：鼻窦炎执行摘要》（ICAR:RS）。该执行摘要汇集了ICAR:RS文档中的主要结果。

方法：ICAR:RS中以循证医学综述（EBR）和循证医学综述推荐（EBRR）的形式列出140多个主题。本执行摘要汇总了EBRR部分的结构式推荐方案。

结果：本摘要汇集了关于急性鼻窦炎（ARS）和伴有或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）的内科和手术治疗的EBRR。

结论：ICAR:RS执行摘要汇集了最常见类型鼻窦炎内科和手术治疗的循证建议。©2016年ARS-AAOA，LLC版权所有

关键词：
鼻窦炎；慢性鼻窦炎；急性鼻窦炎；复发性急性鼻窦炎；循证医学；系统综述；鼻内镜手术

如何引用本文：
Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6: S3–S21.

I. 引言

鼻窦炎（RS）相关认识不断深入，发表文献的数量快速增加，而这些文献的质量参差不齐。为了整合和严格评价这些信息，世界各地的鼻科学专家制定了《过敏和鼻科学国际共识声明：鼻窦炎执行摘要》（ICAR:RS）[1]。

ICAR:RS文档中论述140多个关于鼻窦炎的主题，其中包括急性鼻窦炎（ARS）、伴有或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）、复发性急性鼻窦炎（RARS）、慢性鼻窦炎急性发作（AECRS）和儿童鼻窦炎。鼻窦炎ICAR:RS遵循在过敏学与鼻科学国际论坛中得出一系列循证医学综述推荐方案（EBRRs）的方法学。

[1]犹他州盐湖城市犹他大学；[2]科罗拉多州丹佛市科罗拉多大学；[3]加利福尼亚州帕洛阿尔托市斯坦福大学

寄送至：Richard R. Orlandi,医学博士，犹他州盐湖城市North Medical Drive 50号3C120，邮编：84132；电子邮件：richard.orlandi@hsc.utah.edu

潜在的利益冲突：R.R.O.：Intersect and Medtronic 耳鼻喉科，会诊医生。T.T.K. Olympus，会诊医生。P.H.H.：Intersect耳鼻喉科，会诊医生；Olympus，会诊医生；Smith & Nephew，会诊医生；Sinuwave,会诊医生。

收到：2015年9月24日；修订：2015年11月4日；接受：2015年11月12日
识别号：10.1002/alr.21694
您可登录wileyonlinelibrary.com在线查看本文。

ICAR:RS采用结构式的方法，对当前的证据进行了可靠的综述，并且基于当前最佳的证据给出治疗推荐方案。因此，ICAR:RS不是一份文献综述或者专家共识报告。通过采用系统综述和半匿名投稿以及文稿评审，最大限度减少“专家意见”和其他潜在偏差的影响。然而，需要注意的是，ICAR:RS也不是治疗鼻窦炎的“说明书”。它可以作为更为严格的临床实践指南，汇总当前最为有效的证据并根据这些最佳证据制定推荐方案。医疗服务提供者必须根据患者个体和临床状况对推荐方案做出调整。

作为鼻窦炎文献的评论性综述，ICAR:RS也明确指出了我们对于鼻窦炎的病理生理学和最佳治疗的理解存在明显不足和空白。多数情况下，这些推荐方案基于较低水平的证据。我们希望这份鼻窦炎证据总结会指明进一步研究工作的方向。

II. 方法

将144个鼻窦炎主题分配给来自全世界的76名鼻科学专家。任一给定主题的证据数量有所差异，使得部分

主题能够被作为文献综述。其余有实质证据的主题，如果不适用于提供方案推荐，如阐述诊断和发病机制，则仅被作为EBRR或者仅作为循证综述（EBR）。

对于EBR和EBRR部分的内容，予以采用Rudmik和Smith2的方法学。简而言之，进行系统综述时对所有证据进行分级。第一作者草拟证据总结时，包含证据集合分级及结构化推荐方案（如适用）。再开展多级在线半盲式迭代回顾程序改进每部分。之后，对于每个主题，由3到4名鼻科学专家形成EBR和EBRR并审核，每部分原稿合并成连贯的单个文档。然后由所有作者对全部原稿进行评审，以达成一致意见。

III. 结果

得到的ICAR:RS文件涉及许多重要领域，包括：

1. 各种类型鼻窦炎的定义和诊断标准。

2. 阐述鼻窦炎在社会和个人层面上带来的负担。

3. 对于各种类型鼻窦炎的潜在病理生理学机制进行全面回顾。

4. 鼻窦炎多种表现的诊疗建议，包括CRS患者的成本-效果评估。系统化建议陈列如下。

5. 鼻内镜手术（ESS）改善CRS患者生活质量的疗效评估。在拟行手术前，制定适宜的循证治疗方案。下文中还列出了关于手术前和手术后治疗以及手术技术的结构化建议。

III.A. 结果：定义和诊断标准

根据症状持续时间对成人鼻窦炎进行分类和定义（表3-1）。

亚急性鼻窦炎是指持续4周以上但少于12周的鼻窦炎。其临床特征介于ARS和CRS之间。在该类型的认知程度尚未达成满意共识前，应尽量减少采用此表述。

III.B. 结果：鼻窦炎的负担

我们愈发认识到鼻窦炎在社会和个人层面上所造成的重大负担。ICAR:RS文档中对于这一问题进行全面评估，其中包括直接与间接成本及对个人健康的实质性影响。调查结果值得引起重视，在美国，慢性鼻窦炎患者每年每人的直接成本为770到1220美元，每年鼻窦炎相关所致的劳动力损失价值接近40亿美元。在个人层面上来说，所带来的影响也是非常巨大的。慢性鼻窦炎患者的总体生活质量劣于充血性心衰、慢性阻塞性肺病和帕金森症等疾病的患者。鼻窦炎临床症状影响并不局限于鼻窦部，相当部分的患者还报道在鼻窦部位以外的症状，例如疲劳、睡眠质量低下、身体疼痛和抑郁。

表3-1 鼻窦炎的定义和诊断标准

疾病	定义和诊断标准
急性鼻窦炎（ARS）	鼻腔鼻窦炎持续时间不超过4周，伴有突发症状。必须包括以下两种症状： • 鼻塞/鼻阻塞/充血或流鼻涕（前鼻孔/后鼻孔） 和 • 面部疼痛/压迫感或嗅觉减退/丧失 无需进行影像学和内镜检查以明确诊断。
慢性鼻窦炎（CRS）	鼻腔鼻窦炎持续时间超过12周。必须至少包括以下症状中的2种： • 鼻塞/鼻阻塞/充血 • 流鼻涕（前鼻孔/后鼻孔） • 面部疼痛/压迫感 嗅觉减退/丧失。此外，需要通过以下手段确认诊断： • 鼻窦检查或计算机层析成像（CT）发现炎症证据 • 鼻窦或窦口鼻道复合体有脓性分泌物流出 根据是否存在鼻息肉，可将慢性鼻窦炎分为CRSwNP或CRSsNP两类。
复发性急性鼻窦炎（RARS）	每年ARS的发作在4次及以上，每次发作之间有明显的无症状期。每次发作必须满足ARS的上述标准。
慢性鼻窦炎急性加重（AECRS）	CRS症状突然加重，在治疗后症状严重程度恢复至基线水平。

CRSsNP=不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；CRSwNP=伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。

III.C. 结果：病理生理学：成因证据

鼻窦炎ICAR:RS的作者对所有提到的鼻窦炎发病主要机制进行全面的循证系统综述，综述总结如下。

急性鼻窦炎

• *解剖变异*：急性鼻窦炎与解剖变异相关的证据很弱且主要来自于复发性急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎和混合类型鼻窦炎研究中的推断。总体证据级别：C（等级4：16个研究）

• *过敏*：观察性研究提供了中等水平的证据支持过敏性鼻炎（AR）与急性鼻窦炎相关。基础科学方面的证据也进一步支持该观点。部分证据表明过敏性鼻炎增加了急性鼻窦炎眶部并发症的可能性，但尚无证据表明过敏性鼻炎可延长急性鼻窦炎的病程时间。总体证据级别：C（等级1b：1个研究；等级2a：2个研究；等级2b：1个研究；等级3a：2个研究；等级3b：1个研究）。

• *鼻中隔偏曲*：鼻中隔偏曲在急性鼻窦炎发病中的作用机制尚不明确。

• *病毒*：研究认为病毒性鼻窦炎会在急性细菌性鼻窦炎（ABRS）之前发病。细菌感染的症状持续期很可

能超过10天，主要的根据在于症状持续10天后鼻窦抽吸标本确定细菌感染概率和鼻病毒自发性感染的自然病程时间。重要的是要知晓细菌感染可能发生在疾病期间的任何阶段。总体证据级别：C（等级2b：1个研究；等级3b：1个研究；8等级4：8个研究）。

• *牙源性感染*：当前文献中缺乏有效的设计和深入调查研究以明确牙源性感染在急性鼻窦炎中作用。目前，我们对于牙源性急性鼻窦炎的认识基于低级别证据。总体证据级别：C（等级4：6个研究）。

不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎

• *过敏*：过敏在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎发病中的证据等级为D。由于过敏测试对人体潜在危害较小且可能识别炎症的诱因，因此过敏测试是慢性鼻窦炎患者的选择。总体证据级别：D（流行病的数据互相矛盾[等级1b：1个小研究；等级3b：7个研究；等级4：1个研究]，专家意见，以及根据基本原则推论）。

• *生物菌膜*：没有充分的临床证据可以确定其作用。

• *真菌*：当前的证据引发了真菌是慢性鼻窦炎（不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎两者均如此）主要发病机制的怀疑。真菌可能在慢性鼻窦炎的部分亚型中发挥作用，例如过敏性真菌鼻窦炎。总体证据级别：C（等级3：7个研究；等级4：2个研究）。

• *骨炎*：骨炎似乎与难治性慢性鼻窦炎可相关，但是因果联系并未证实。总体证据级别：C（等级1b：1个研究；等级2b：5个研究；等级3a：5个研究；等级3b：13个研究）。

• *返流*：尽管因果关系还未得到证实，但是已经有重要证表明返流和慢性鼻窦炎（不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎两者均如此）之间存在关联性。当前的证据尚无法完全明确胃酸的食管外返流是否会直接危害鼻腔粘膜，返流事件是否会导致迷走神经介导的神经炎性变化，或者两种现象的结合。总体证据级别：B（等级1b：1个研究；等级2b：6个研究；等级4：3个研究）。

• *缺乏维生素D*：关于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中的维生素D的两个观点：

1. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎与全身维生素D缺乏不相关。总体证据级别：C（等级3b：4个研究）；以及

2. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者暴露于吸烟环境中降低全身和局部的维生素D水平。总体证据级别：C（等级3b：1个研究）。

• *超抗原*：没有充分的临床证据可以确定其作用。

• *肠道菌群紊乱*：没有充分的临床证据可以确定其作用。

• *解剖变异*：尽管有部分数据间存在矛盾且许多研究中并未对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎、伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和急性鼻窦炎进行区分，但是有证据表明解剖变异对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的发病具有促进作用。尽管在部分研究中报道存在因果联系，但是鼻窦解剖异常在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的发病机理发挥主要作用的可能性不大。总体证据级别：C（等级2b：3个研究；等级3b：4个研究；等级4：7个研究）。研究的结果互相矛盾。

• *鼻中隔偏曲*：绝大多数研究属于水平低且影响力也非常有限。此外，异质性定义对于鼻中隔偏曲在慢性鼻窦炎中作用的认定造成一定的局限性。总体证据级别：分级C（等级1b：1个研究；等级3b：3个研究；等级4：6个研究）。

• *先天免疫*：在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者中，数据显示了关键的先天免疫介质表达存在差异性。当前的证据相对匮乏，并未达成全面的共识。

• *上皮屏障功能障碍*：没有充分的临床证据可以确定其作用。

• *纤毛功能紊乱*：没有充分的临床证据可以确定其存在重要作用。

• *免疫缺陷*：文献综述表明其作用可能被低估，特别是针对难治性病例。在难治性慢性鼻窦炎患者中应考虑存在原发性免疫缺陷。总体证据级别：C（等级2b：1个研究；等级3b：8个研究；等级4：8个研究）。

• *遗传因素*：我们对于遗传因素在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎发病机理中作用的理解处于初级阶段。ICAR:RS文档中列出所有与慢性鼻窦炎相关联的基因。不断出现激发人兴趣的概念，期望会有更多令人振奋的发展。

伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎

• *过敏*：尽管免疫通路和症状之间有重复，但文献中的数据互相矛盾，无法对于特异性反应与鼻息肉之间存在的相关性做出明确结论。针对特定群体且设计合理的前瞻研究（有确定的入选和排除标准）有助于进一步阐述该关系。总体证据级别：D（相矛盾的观测研究-病例对照和类似群体设计）。

• *生物菌膜*：没有充分的临床证据来确定其作用。

• *真菌*：与上面不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合。

• *骨炎*：与上面不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合。

• *返流*：与上面不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合。

• *维生素D缺乏*：现有的证据表明，维生素D缺乏在

伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者中很常见，并且与伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中粘膜病变和骨疾病的严重性相关。总体证据级别：C（等级3b：5个研究；等级4：1个研究）。

• *超抗原*：基于大量的体外数据和部分临床资料，超抗原在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎发病机理中起重要作用。

• *肠道菌群紊乱*：没有充分的临床证据可以确定其作用。

• *解剖变异*：当前的文献和对于该炎性病变的了解不足以明确解剖变异与伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的疾病发生之间的关系。针对该群体患者的独立评估研究提示，其对于病理生理学方面的影响极小，反而支持导致鼻窦疾病的全身性炎性过程。

• *鼻中隔偏曲*：与上面不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合。

• *先天免疫*：在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中得出了相互矛盾的结论——抗菌蛋白、抗菌肽和模式识别受体的表达量均存在上调和下调现象。

• *上皮屏障功能障碍*：没有充分的临床证据可以确定其作用。

• *纤毛功能紊乱*：没有充分的临床证据可以确定其存在重要作用。

• *免疫缺陷*：免疫缺陷与伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎产生关联性的证据之间存在矛盾。为了发现所有可能的病原，一些专家建议对带鼻息肉的难治性慢性鼻窦炎患者进行免疫缺陷测试。由此可见，免疫缺陷测试是可以作为选择。总体证据级别：C（等级2：1个研究；等级3b：2个研究；等级4：3个研究）。

• *遗传因素*：伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的遗传基础可能与不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎不同。在ICAR:RS文件中已经提示并列出大量相关基因。

• *阿司匹林加重呼吸疾病*：在特定的患者中，阿司匹林会触发伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。总体证据级别：D（等级2a：1个研究；等级2b：3个研究；等级5：10个研究）。

III.D. 结果：鼻窦炎循证治疗建议

急性鼻窦炎

表3-2中总结了急性鼻窦炎管理的循证学推荐方案。

• *抗生素*：尽管已将抗生素作为急性细菌性鼻窦炎的传统处方，但这一做法在近年来受到了质疑。有切实的证据表明急性鼻窦炎的自发缓解率高，而增加抗生素导致的不良反应和费用可能使得弊大于利。近期发表的四篇针对随机对照试验（RCTs）系统综述中发现，抗生素有疗效但程度甚微，在7到15天的疗程中，使用安慰剂的治愈率为86%，而使用抗生素治愈率提高到91%。

○ 总体证据级别：A为选择是否处方抗生素（等级1a：4个研究）；B为阿莫西林与阿莫西林-克拉维酸（等级1b：2个研究；等级2b：2个研究；等级4：3个研究）。

○ 获益益：可能有助于缩短症状的持续期，减少病原体携带。

○ 危害：对于两种药来说，胃肠（GI）不适主诉较安慰剂组中观察到的情况更严重，对于使用阿莫西林-克拉维酸来说更明显。可能导致耐药性与和过敏反应。

○ 成本：成本低到适中。

○ 获益益-危害评估：相比较于安慰剂组，治疗的获益小。

○ 价值判断：患者的症状改善程度有限且存在不良事件风险。患者意愿可能很强但有必要针对获益-危害平衡予以宣教指导。

○ 政策水平：在疑似急性细菌性鼻窦炎中使用抗生素：可选方案。如果选择抗生素，阿莫西林克拉维酸与阿莫西林：可选方案。

○ 干预措施：在疑似急性细菌性鼻窦炎患者中，可选择停用抗生素并密切随访。如选择抗生素，治疗非复杂性急性鼻窦炎可选择阿莫西林和阿莫西林-克拉维酸。出现复杂的感染或疑似耐药菌时，可以考虑使用阿莫西林-克拉维酸。

• *鼻内类固醇和全身类固醇用药*：鼻腔用类固醇（INCS）在急性鼻窦炎中使用具有极少不良反应和全身吸收程度有限，建议将其用于急性鼻窦炎，总体证据级别为A。比较理想鼻腔用皮质类固醇处方、剂量和使用时间的其他研究，为急性鼻窦炎的个性化鼻腔用皮质类固醇疗法提供了重要观点。着眼于急性鼻窦炎全身类固醇疗法的研究采用了多种方法，并且得出了不同结果。考虑到没有明确的获益和有重大风险危害，全身类固醇在非复杂性急性鼻窦炎病例中不予以推荐，其总体证据质量为B级。

○ 总体证据级别：A（等级1a：7个研究；等级1b：11个研究）。

○ 获益：鼻腔用皮质类固醇作为单药治疗或抗生素辅助用药在严重病例中改善患者症状，并且促进恢复；全身影响极小。

○ 危害：危害极小，轻度不良事件少见。

○ 成本：两种治疗的成本都低。

○ 获益-危害评估：相比较于安慰剂组，治疗的获益虽然小，但是实际；鼻内用皮质类固醇危害极小，而长期使用全身类固醇风险较大。

表3-2 急性鼻窦炎治疗的推荐总结

干预	LOE	获益	危害	成本	获益-危害评估	政策水平
抗生素（是否开处方）	A	有可能缩短症状持续时间；减少病原体携带	两种药物导致GI不适的发生率高于安慰剂，阿莫西林克拉维酸尤为明显。有可能耐药以及发生过敏反应。	低到适中	抗生素治疗较之安慰剂的获益较小	可疑ABRS的患者使用抗生素；可选
抗生素（选择阿莫西林或阿莫西林克拉维酸）	B	有可能缩短症状持续时间；减少病原体携带	两种药物导致GI不适的发生率高于安慰剂，阿莫西林克拉维酸尤为明显。有可能耐药以及发生过敏反应。	低到适中	抗生素治疗较之安慰剂的获益较小	如果选择一种抗生素，阿莫西林-克拉维酸与阿莫西林：可选
皮质类固醇（鼻骨[INCS]和全身给药）	A	INCS单用或在严重病例中作为抗生素的辅助治疗可改善患者症状，加快恢复；全身给药的获益很小。	危害极小，罕见的轻度不良事件。	低	皮质类固醇治疗较之安慰剂的获益较小，但却有获益；INCS的危害极小，长期全身给予皮质类固醇的风险更大	使用INCS：强烈推荐。全身性给予类固醇：不建议
减充血剂	N/A					尚无足够证据给出推荐
抗组胺药物	N/A					尚无足够证据给出推荐
生理盐水鼻灌洗	A	可能改善鼻部症状。缩短糖精传递时间。	偶有患者感到不适	极小	获益可能大于危害	可选

ABRS=急性细菌性鼻窦炎；GI=胃肠道；INCS=鼻腔用皮质类固醇；LOE=证据等级；N/A=不适用。

○ 价值判断：鼻腔用皮质类固醇改善了患者症状，不良反应风险低。

○ 政策水平：鼻腔用皮质类固醇的使用：强烈建议。全身类固醇的使用：不推荐。

○ 干预措施：针对鼻内用皮质类固醇作在中度病例中作为单药治疗或者在重度急性鼻窦炎病例中作为抗生素辅助治疗方案，应进行试验。当以面部疼痛或者头疼为主要症状时，全身用类固醇可能有助于缓解症状，而在其它情况下则无实际利益。

• *减充血剂*：针对该论题已经发表若干系统综述，未发现充分证据能够予以推荐用药。

• *抗组胺药*：未发现支持该药物在这种情况下的应用。文献综述无法确定任何推荐该类药物应用的研究。

• *鼻腔生理盐水灌洗*：关于急性鼻窦炎生理盐水灌洗疗法的主题，已发表多篇系统综述和临床指南以，并发现了减轻症状的整体获益。但是研究并不单独提供关于急性鼻窦炎中使用生理盐水灌注的有说服力的病例，综合考虑原因，可以理解表现出改善鼻功能和患者症状同时危害极小的可能获益。

○ 总体证据级别：A（等级1a：3个研究；等级1b：4个研究；等级2b：1个研究）。

○ 获益：可能改善鼻腔症状。缩短鼻腔沙糖精转运时间。

○ 危害：患者偶发不适。

○ 成本：极小。

○ 获益-危害评估：可能利大于弊。

○ 价值判断：无。

○ 政策水平：可选。

○ 干预措施：使用生理盐水灌洗可能有助于改善患者症状且不大可能导致重大危害。

复发性急性鼻窦炎

对于复发性急性鼻窦炎治疗的循证推荐方案在表3-3中总结。

• *鼻内用皮质类固醇（INCS）*：已公开三个双盲测试的复发性急性鼻窦炎（DBRCT），主要目的在于评估鼻内用皮质类固醇对于复发性急性鼻窦炎患者症状结局的影响。所有研究报告治疗组中症状有改善。

○ 总体证据级别：B（等级2b：3个研究）。

○ 获益：普遍耐受良好。可缩短出现症状缓解的时间。可降低总体症状，以及头疼、充血和面部疼痛的特定症状的严重程度。

○ 危害：轻度刺激。

○ 成本：适中，取决于制剂。

○ 获益-危害评估：获益和风险平衡。

○ 价值判断：研究的患者人群并不符合AAO-HNS临

表3-3 复发性急性鼻窦炎（RARS）治疗的推荐总结

干预	LOE	获益	危害	成本	评估	政策水平
鼻腔内给予皮质类固醇	B	可能加速症状缓解；减轻总体症状的严重程度	轻度刺激性	适中	获益与危害相当	可选
抗生素	N/A					按ARS治疗尚不能给出其它的循证推荐
鼻内镜手术	C	改善患者症状，使用抗生素	手术相关并发症的风险	高	获益与危害相当	可选

ARS=急性鼻窦炎；LOE=证据等级；N/A=不适用；RARS=复发性急性鼻窦炎。

床实践指南中对于复发性急性鼻窦炎的定义，因此结论不可直接适用于该患者人群。

○ 政策水平：可选。

○ 干预措施：复发性急性鼻窦炎的急性加重时使用鼻腔用皮质类固醇喷剂为可选。

• *抗生素*：复发性急性鼻窦炎的单纯型急性鼻窦炎患者应当采用抗生素疗法，依据标准与原发性或是散发性急性鼻窦炎发作期要求相同。对于文献进行的详尽回顾后，未发现能够对于复发性急性鼻窦炎的抗生素应用提供与与急性细菌性鼻窦炎治疗推荐方案不同的其他推荐方案的数据。

• *鼻内镜手术（ESS）*：三个非对照研究对于该问题进行调查，并且发现应用鼻内镜手术后出现改善。这些研究中的较低级别证据减弱了该可选项的推荐强度。

○ 总体证据级别：C（等级3b：3个研究，等级4：1个研究）。

○ 获益：患者症状术后改善。可减少术后抗生素使用、急性发作次数和旷工日。结果似乎与慢性鼻窦炎组相类似。

○ 危害：手术与潜在并发症之间存在关联性。

○ 成本：重大成本与鼻内镜手术之间存在相关性。

○ 获益-危害评估：获益和风险相当。

○ 价值判断：合理选择能够通过鼻内镜手术改善症状和病情的复发性急性鼻窦炎患者。然而，因为数据仍然有限，应对该选择方案进行评估，并谨慎使用。

○ 政策水平：可选。

○ 干预措施：鼻内镜手术对于经适当挑选的复发性急性鼻窦炎患者可以作为可选方案。

慢性鼻窦炎-诊断

• *经济的诊断程序*：前期的循证综述中基本缺乏成人慢性鼻窦炎经济的诊断程序推荐方案。自1997年以来，鼻窦炎专家组提出了鼻窦炎诊断的不同标准，涉及症状和病程的不同组合，但是最新的迭代要求经CT影像或内窥镜检查确认来作出慢性鼻窦炎诊断。ICAR:RS检查了已发表的数据，这些数据中仅通过症状或者症状联合鼻腔内镜检查或诊断影像两者之一予以确诊。

• *仅以症状作出的慢性鼻窦炎诊断*

○ 总体证据级别：B（等级2b：8个研究；等级4：2个研究）。

○ 获益：“唯症状”策略是以患者为中心的广泛适用的方法予以诊断可能慢性鼻窦炎。

○ 危害：假阳性诊断比例增高会妨碍或者延迟确认正确的基础诊断，确诊断的，和确认会导致直接或间接医疗保健成本（例如旷工时间和治疗的可能不良反应）的不当干预的可能性。

○ 成本：在所有专家和非专家访视时均为低成本水平。

○ 获益-危害评估：如仅作为慢性鼻窦炎的临床诊断方法，由于存在误诊的重大风险，弊大于利。

○ 价值判断：评估患者上报的症状是患者就诊的重要组成部分，但是由于其太不准确，因此不能单独作为慢性鼻窦炎诊断方法。

○ 政策水平：不予以推荐。

○ 干预措施：诊断慢性鼻窦炎时，不推荐采用“唯证据”策略。

• *用鼻腔内窥镜诊断慢性鼻窦炎*

○ 总体证据级别：B（等级2a：1个研究；等级2b：3个研究）。

○ 获益：与只根据症状的诊断方法相比，慢性鼻窦炎的诊断具有更高的阳性预测值和特异性，节省CT使用成本和潜在的影像辐射暴露危害。

○ 危害：如果临床医生仍怀疑慢性鼻窦炎，由于存在假阴性可能，内窥镜检查结果呈现阴性时仍需要进行鼻窦的CT扫描。检查操作会产生轻度不适感。

○ 成本：2014年美国联邦医疗保险和医疗补助计划（CMS）中心设立诊断性鼻腔内窥镜检查（当前程序术语编码31231）的国家平均支付金额为212.07美元，其包

含用于介入诊断的服务费用和设备维护费用。该成本反映了专家用于操作和检查内窥镜的结果的成本时间、用于购买核心设备的资金和与内窥镜消毒及维护相关的费用。

○ 获益-危害评估：获益为主，该基础方法中由经培训的内窥镜专家客观地做出慢性鼻窦炎诊断，但与CT影像相比，该技术的灵敏性较低，故其使用也因此而受到限制。

○ 价值判断：内窥镜检查是一项重要的介入诊断。使用该方法时还应结合疑似慢性鼻窦炎患者的全面病史与体格检查。若内窥镜检查为阴性但仍怀疑为慢性鼻窦炎，还应补充其他诊断测试方式。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预措施：建议在进行鼻腔内窥镜评估病情时还应当结合慢性鼻窦炎患者的病史和体格检查。CT是代替鼻腔内窥镜检查来确诊慢性鼻窦炎的替代方案。

• *慢性鼻窦炎检查影像学诊断*

○ 总体证据级别：B（等级1b：1个研究；等级2c：2个研究）。

○ 获益：CT影像比鼻腔内窥镜检查更敏感，并且在诊断程序中更早获取影像从而减少抗生素的应用。

○ 危害：辐射暴露隐患。

○ 成本：CMS的数据显示，2014年用于颌面部区域非增强CT影像（当前操作术语编码70486）的全国人均花费为208.85美元。用于CT影像的报销费用包含设备资金、扫描检查操作和与CT扫描读片相关的专业费用。

○ 获益-危害评估：各不不同，取决于预检验疾病的概率、是否进行CT扫描和体检及内窥镜检查结果。

○ 价值判断：当决定用CT确诊慢性鼻窦炎时，应考虑到患者的辐射暴露史和意愿。鼻腔内窥镜检查是另一个确诊慢性鼻窦炎的方法，但是较不灵敏，不能够为手术计划提供解剖学定位。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预措施：CT扫描建议用于所有符合慢性鼻窦炎症状诊断标准但是缺乏前鼻内窥镜检查或鼻腔内窥镜检查临床客观发现，或者行手术前评估的患者。其是替代鼻腔内窥镜检查确认慢性鼻窦炎的可选方案。

慢性鼻窦炎：治疗

不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗循证学推荐方案汇总于表3-4中；伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎见表3-5。

• *生理盐水灌洗*：与总体证据级别A相结合，得出利大于弊，强烈建议采用该疗法。重要的是，认识到其经常作为其他局部治疗策略的辅助手段。等渗和高渗盐水灌洗似乎能产生类似的主观观察结果，并且大剂量盐水灌洗优于小剂量的鼻腔盐水喷剂技术。

○ 总体证据级别：A（等级1a：1个研究；等级1b：6个研究；等级2a：1个研究；等级2b：4个研究）。

○ 获益：改善生活质量、症状和内窥镜检查，以及影像学结果。耐受良好。无全身不良反应风险。低成本。

○ 危害：局部刺激、鼻腔烧灼感、头疼和耳部疼痛/充血。污染所致感染风险低。

○ 成本：极低（0.24美元/天）。患者用药时间。

○ 获益-危害评估：利大于弊。

○ 价值判断：鼻腔盐水灌洗是其它外用疗法的重要辅助手段。大剂量（大于200毫升）灌洗优于小剂量的鼻腔喷剂，但需要进一步验证。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预措施：作为慢性鼻窦炎其他药物疗法的辅助手段，推荐使用大剂量（大于200毫升）盐水鼻腔灌洗疗法。

• *外用类固醇-标准制剂（喷剂）*：文献中对于使用鼻腔用皮质类固醇治疗慢性鼻窦炎提供有力的支持，包含获益及低危害风险证据。不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎总结如下：

○ 总体证据级别：A（等级1a：2个研究；等级1b：2个研究）。

○ 获益：改善症状评分，改善内窥镜检查评分。

○ 危害：鼻出血、头疼。

○ 成本：成本低至适中（0.61至4.80美元/天，取决于药物）。

○ 获益-危害评估：利大于弊。

○ 价值判断：鼻窦直接接触法在症状评分上显示出更好的改善效应，因此应考虑作为更为复杂的慢性鼻窦炎病例或者依照单纯喷剂治疗失效病例的治疗方案。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预措施：标准剂量的鼻腔用皮质类固醇剂量应用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗。对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，证据很充分并且：

○ 总体证据级别：A（等级1b：36个研究；等级2b：4个研究）。

○ 获益：改善症状、内窥镜检查表现、息肉大小和生活质量，嗅觉客观测试和呼吸道症状以及息肉复发。

○ 危害：鼻出血、鼻腔刺激、头疼。

○ 成本：适中，取决于药物制剂。

○ 获益-危害评估：利大于弊。

○ 价值判断：无。

○ 政策水平：推荐。

表3-4 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗的推荐总结

干预	LOE	获益	危害	成本	获益-危害评估	政策水平
生理盐水灌洗	A	改善症状、改善影像学和内镜检查预后	局部刺激性、鼻腔烧灼感、头痛和耳部不适	极小	利大于弊	推荐
局部皮质类固醇（标准给药）	A	改善症状，改善内窥镜检查所见	鼻出血、头疼	低到中等	利大于弊	推荐
局部皮质类固醇（非标准给药）	B-C	改善症状，改善内窥镜检查所见	鼻出血、鼻部刺激感，有可能全身吸收	中等到高取决于所采取的方法	因方法不同而异	可选择灌洗、粘膜雾化和上颌窦置管给药。不推荐YAMIK导管给药
口服皮质类固醇	N/A					尚无足够证据给出推荐
抗生素：口服非大环内酯类。	N/A					尚无足够证据给出推荐
抗生素：口服大环内酯类	B	降低内窥镜评分，减轻某些症状。	很有可能导致药物相互作用。罕见不良事件。	低	获益似乎超过危害	可选
抗生素：静脉注射	C	可能改善症状	血栓性静脉炎、中性粒细胞减少、败血症、深静脉血栓、肝酶升高、药物不良反应、皮疹、出血	高	风险高于获益	不推荐
抗生素：局部给药	B	未经随机试验证实	局部刺激，可能全身吸收	中等到高	弊大于利	不建议
抗真菌药：局部给药	A	未经随机试验证实	局部刺激（罕见）	中等	危害超过获益	不建议
表面活性剂、Manuka蜂蜜、木糖醇	N/A					尚无足够证据给出推荐
胶体银	N/A		重要安全考虑			不建议

CRSsNP=不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；LOE=证据等级；N/A=不适用。

○ 干预措施：建议伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者在鼻窦手术前或后用于外用鼻腔皮质类固醇（喷剂或滴剂）。

• *外用皮质类固醇-非标准制剂*：外用皮质类固醇可通过灌洗、雾化装置，经管道（MAST管道）或导管（例如，YAMIK）作用于上颌窦。不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的证据为低水平证据：

○ 总体证据级别：灌洗-C（等级4：3个研究）；MAD- 不适用（等级1b：1个研究）；MAST导管-B（等级1b：1个研究；等级4：1个研究）；YAMIK-不适用（等级1b：1个研究）。

○ 获益：灌洗-改善HR-生活质量、主观症状评分和手术后患者的内窥镜检查表现。MAD-改善HR-生活质量。MAST-改善HR-生活质量、主观症状评分和内窥镜检查评分。YAMIK-未见获益。

○ 危害：灌洗-较小（鼻出血、鼻腔刺激）。研究剂量未见肾上腺抑制证据。MAD-皮质醇刺激水平降低趋势。MAST-创伤性插入，鼻出血。YAMIK-患者不适、鼻出血。

○ 成本：中等到高水平（使用布地奈德混悬液每天成本2.50美元，MAST导管每个100美元+成本不同，与插入有关）。

○ 获益-危害评估：灌洗-利大于弊，具有相对较高成本。MAD-获益与危害相当。MAST-获益与危害相当。YAMIK-有限的证据表明弊大于利。

○ 价值判断：灌洗法的早期证据呈现低水平并且与喷剂相比，费用更高。手术后的患者的改善效果证据力度最强。

○ 政策水平：灌洗-术后患者可选方案。MAD-可选方案。MAST-可选方案。YAMIK-不予推荐。

○ 干预措施：类固醇鼻腔灌洗是不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的可选方案。其对于绝大多数手术后患者更为有益。MAD或MAST的使用可作为可选方案。基于当前证据，不推荐使用YAMIK设备。

对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，尽管证据力更有说服力，但根据当前知识不能完全排除全身吸收的风险。

○ 总体证据级别：B（等级1b：1个研究；等级4：5个研究）。

○ 获益：统计学上来看，根据当前的证据无法确定其可以改善总体治疗效果。

○ 危害：没有抑制肾上腺的证据，但是无法排除在使用非标准制剂和剂量时不会抑制肾上腺。

表3-5 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗的建议总结

干预	LOE	获益	危害	成本	获益-危害评估	政策水平
生理盐水灌洗	A	改善 症状、辐射和内窥镜检查结果。	局部刺激、鼻腔烧伤、头疼和耳部不适。	极小	利大于弊	推荐
局部类固醇 （标准释放器）	A	改善症状，改善内窥镜检查所见	鼻出血、头疼	低到中等	利大于弊	推荐
局部类固醇（非标准给药）	A	基于现有证据难以评估	可能全身吸收	中等	获益与危害相当	可选
口服皮质类固醇	A	短期内在主观和客观评价方面获得重大改善。	胃肠症状、短暂肾上腺抑制、失眠和增强骨更新代谢。所有既定的类固醇存在风险，特别是长期治疗中	低	小剂量短期随访和使用不到一次时，利大于弊。 每2年	短期治疗建议：文献不支持长期或频繁使用，并且危害风险增高。
抗生素：口服非大环内酯类。	N/A					尚无足够证据给出推荐
抗生素：口服大环内酯类	B	减少内窥镜检查评分和一些症状；获益可能会很短暂。	很有可能导致药物相互作用。罕见不良事件。	低	获益似乎 超过危害	可选
抗生素：静脉注射	C	可能改善症状	血栓性静脉炎、中性粒细胞减少、败血症、深静脉血栓、肝酶升高、药物不良反应、皮疹、出血	高	风险超过 获益	不推荐
抗生素：局部给药	B	未经随机试验证实	局部刺激、可能 全身吸收	中等到高	危害超过 获益	不建议
抗真菌药：局部给药	A	未经随机试验证实（可能在过敏性真菌性鼻窦炎中有一些获益）。	局部刺激（极少）	中等	弊大于利	不建议
表面活性剂、Manuka蜂蜜、木糖醇	N/A					尚无足够证据给出推荐
胶体银	N/A		重要安全考虑			不建议
抗白三烯	A	改善症状	有限风险	中等	获益和危害相当	可选
阿司匹林脱敏（对于AERD患者）	B	减少手术后息肉再形成。	出血、胃肠道不适	脱敏的初期成本高。	利大于弊	推荐用于AERD患者

AERD=阿司匹林加重呼吸疾病；AFRS=过敏性真菌性鼻窦炎；CRSwNP=不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；GI=胃肠；N/A=不适用。

○ 成本：适中。

○ 获益-危害评估：与口服皮质类固醇比较，说明范围外使用的副作用可能忽略不计。

○ 价值判断：目前仅一个等级1B的研究的数据不够充分。

○ 政策水平：可选择方案。

○ 干预措施：外用类固醇的非标准给药方式是不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的可选方案，多见于鼻窦手术术后。

• *口服皮质类固醇*：口服皮质类固醇的数据存在相当的差异，具体取决于是否存在鼻息肉。除1项嗅觉研究之外，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中单用口服皮质类固醇获益的研究结果尚未发表。考虑到全身类固醇的潜在风险，获得对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者使用类固醇的更为确凿的证据对于平衡这些风险至关重要。当前尚无研究评价在围手术期口服皮质类固醇的获益程度，表明当前在获取证据方面依然有很大不足，也表明该领域未来的研究有很大潜力。由于在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中，口服皮质类固醇的获益缺乏确凿的证据，因此并不推荐。

对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，数据支持不频繁地使用口服皮质类固醇。长效口服皮质类固醇使用周期大约8到12周。之后予以鼻腔用皮质类固醇维持治疗。执业医师为患者制定治疗方案时，其必须知晓获益与风险之间的相对关系。

○ 总体证据级别：A（等级1b：5个研究；等级3：2

个研究；等级4：11个研究）。

○ 获益：在短期内，不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的主观和客观衡量指标均出现显著改善。与鼻腔用皮质类固醇联合使用，改善期可持续至少8到12周。

○ 危害：在皮质类固醇组出现更多胃肠症状，但是未报告严重不良反应。出现短期的肾上腺抑制、失眠、及骨质代谢增强。所有预期的类固醇风险均能观察到，在长期治疗中尤其如此。

○ 成本：低。

○ 获益-危害评估：短期随访和使用频率不足1次/2年时，利大于弊。

○ 价值判断：根据高质量数据，对主观和客观衡量指标显著改善，低风险和低成本。相对于手术而言，在口服类固醇频率超过1次/2年时，其所致风险超过获益。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预措施：不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的短期治疗建议口服皮质类固醇。对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，文献资料不支持长期或频繁使用类固醇且这样会增加患者的危害风险。

• *口服非大环内酯抗生素不超过3周*：缺乏缜密的临床研究且在绝大多数慢性加重急性鼻窦炎与慢性鼻窦炎的联合研究中，对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎不建议使用非大环内酯抗生素疗程少于3周的方案。

对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，尽管广泛使用抗生素，但是其疗效依然缺乏证据支持。抗生素有多重潜在危害，所以其不建议用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的非急性加重期。

○ 总体证据级别：B（1等级1b研究；1等级4研究）。

○ 获益：使用多西环素减少息肉的大小，但是在患者报告的结果中没有变化，在厄多司坦试验中缺少安慰剂无法确定该疗法的获益。

○ 危害：胃肠不适以及可能出现耐药性和过敏反应。

○ 成本：各不相同，取决于所选的抗生素。

○ 获益-危害评估：弊大于利。

○ 价值判断：获益不明/有限，显著危害并且可能导致成本明显增加。

○ 政策水平：不推荐。

○ 干预：非大环内酯抗生素（小于3周疗程）不建议不用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎临床非急性期。

• *口服非大环内酯抗生素不少于3周*：仅一项研究中，38%的患者在延长治疗期显示出病情改善，用于治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的口服非大环内酯抗生素使用超3周方案由于缺乏适当证据推荐程度受限。

对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，尚未发表关于非大环内酯抗生素超过3周疗法的研究报告。因此，关于该疗法不能作为循证学推荐方案。

• *口服大环内酯抗生素*：已发表了若干关于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的大环内酯的随机对照试验中有两项试验在短期疗效方面的发现具有意义，另一项则无获益。伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者中符合大环内酯的最佳适应征的亚群当前尚不知晓。已研究了不同的药物和剂量，目前药物和剂量优化方案同样未知。

○ 总体证据级别：B（等级1a：2个研究；等级1b：2个研究；等级1a-2a：2个研究；等级2b：3个研究）。

○ 获益：伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者中降低内窥镜检查评分和部分症状，特别是免疫球蛋白E水平未升高的患者。效果与鼻腔用皮质类固醇相似。停药后疗效可能不会持久。

○ 危害：药物很可能会发生相互作用。极少轻度不良反应，有可能会造成严重心血管并发症。

○ 成本：低。

○ 获益-危害评估：利大于弊。绝大多数研究中可见较安慰剂疗效明显但并不是所有研究均有此发现。尽管危害极少，但后果严重。

○ 价值判断：大环内酯在短期治疗中带来获益。停药后疗效可能不会持久。最佳药物、剂量和治疗时长未知。

○ 政策水平：可选方案。

○ 干预措施：对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，大环内酯可作为选择方案。

对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，情形类似。一项随机对照试验的有限数据和低级别证据观察到部分疗效，尤其是行鼻内镜手术术后的病例。现有研究采用了不同药物、剂量和治疗期。

○ 总体证据级别：B（等级1b：2个研究；等级2b：5个研究；等级3b：1个研究；等级4：1个研究）。

○ 获益：大环内酯似乎在鼻内镜手术后患者中减少息肉负担，改善慢性鼻窦炎症状。

○ 危害：药物很可能会发生相互作用。极少轻度不良反应，有可能会造成严重心血管并发症。

○ 成本：低。

○ 获益-危害评估：利大于弊，但数据有限。

○ 价值判断：有限数据显示获益与危害相当。药物、剂量和治疗长度优化方案未知。

○ 政策水平：可选方案。

○ 干预措施：在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中，大环内酯于鼻内镜手术术后使用能够有效降低减少息肉复发率。

• *静脉注射抗生素*：文献中指出慢性鼻窦炎治疗注

射抗生素注释的不良反应占多数，因此很难推荐使用该方案。置管和处理潜在不良反应所致的相关成本对于非复杂性慢性鼻窦炎患者来说并非是经济实用的选项。然而，对于慢性鼻窦炎并发症或慢性鼻窦炎鼻窦外症状表现的患者来说，治疗的获益可超过可能的不良反应风险和成本。

○ 总体证据级别：C（等级4：3个研究）。

○ 获益：在队列研究和对照病例研究中报道患者症状改善。

○ 危害：血栓性静脉炎、中性粒细胞减少、败血症、深静脉血栓形成、肝酶升高、药物不良反应、皮疹、出血。

○ 成本：高。

○ 获益-危害评估：弊大于利。

○ 价值判断：慢性鼻窦炎常规使用所致的不良反应风险和治疗成本大大超过其可能的获益。

○ 政策水平：不推荐。

○ 干预措施：静脉注射抗生素不应用于常规慢性鼻窦炎病例。对于有并发症或鼻窦外症状表现的慢性鼻窦炎患者，治疗获益可超过可能的不良反应风险和成本。

• *外用抗生素*：慢性鼻窦炎外用抗生素现有证据未能一致地证明获益。不推荐其常规使用。部分病例系列研究中报道了有效性，特别是难治性慢性鼻窦炎病例，提示在非常见病例中可能有作用。

○ 总体证据级别：B（等级1b：4个研究；等级2a：6个研究；等级4：4个研究）。

○ 获益：随机对照试验未能显示外用抗生素灌洗会产生任何疗效。

○ 危害：鼻塞、刺激、鼻出血。理论上外用型氨基糖苷类抗生素存在全身吸收的可能性。可能会出现细菌耐药性。

○ 成本：中等到高水平（2.64至7.64美元/次），具体取决于抗生素和剂型。

○ 获益-危害评估：相对而言，弊大于利。

○ 价值判断：病原体对于口服抗生素产生耐药性所致耐药菌感染，外用疗法是较静脉注射疗法更为理想的替代方案。

○ 政策水平：不推荐。

○ 干预措施：对于慢性鼻窦炎不建议外用抗生素。

• *口服抗真菌药*：根据当前的文献，在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的常规治疗中，未见支持使用全身抗真菌药疗法的证据。

• *局部抗真菌药*：对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，当前证据表明均无获益，而且可能会导致危害和成本增加。不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎总结如下：

○ 总体证据级别：A（等级1a：1个研究；等级1b：2个研究）。

○ 获益：随机对照试验未能显示使用局部抗真菌药灌洗会产生任何疗效。

○ 危害：通常来说，灌洗的耐受性很好。

○ 成本：适中。

○ 获益-危害评估：无获益，极少危害和适度成本。

○ 价值判断：无。

○ 政策水平：不推荐。

○ 干预：对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，不建议局部抗真菌药。

对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，结果类似。

○ 总体证据级别：A（等级1a：1个研究；等级1b：4个研究）。

○ 获益：在典型不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗中，局部抗真菌药未证实具有疗效，但在某些不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的特定亚型中具有部分疗效，例如过敏性真菌性鼻窦炎。

○ 危害：报告的主要副作用是局部刺激。Cochrane综述中完成的荟萃分析未论证在治疗和安慰剂组之间的不良反应具有统计学显著差异。

○ 成本：适中。

○ 获益-危害评估：通常对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者未见获益，获益不会超过风险和成本。

○ 价值判断：无。

○ 政策水平：不推荐。

○ 干预措施：局部抗真菌药不应用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的常规治疗。

• *表面活性剂*：一项随机对照试验显示婴儿洗发水对照组无疗效并且治疗组的患者出现副作用和从研究中退出的比例更高。虽然由于临床数据有限，似乎获益和危害相当，但是慢性鼻窦炎中使用表面活性剂不予以推荐。

• *Manuka蜂蜜*：迄今为止，仅有两项关于Manuka蜂蜜的过敏性真菌性鼻窦炎临床研究，样本较少。Manuka蜂蜜中的活性药物浓度存在差异，所以在使用时应谨慎。由于缺乏证据，可能无法推荐在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中使用Manuka蜂蜜。

• *木糖醇*：一项小型随机对照试验（中途退出率为25%）表明，使用木糖醇的疗效有限。体外研究表明先天免疫增强。潜在危害局限于轻度刺激，并且疗法成本低。由于缺乏足够证据，可能不推荐慢性鼻窦炎中采用木糖醇疗法。

• *胶体银*：外用胶体银时有重大安全隐患，并且无证据可以证明其在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中存在疗效。在慢性鼻窦炎中，不推荐外用胶体银。

• *免疫检查和治疗*：免疫缺陷评价能发现治疗慢性鼻窦炎的潜在治疗机制。由于静脉注射免疫球蛋白可能会带来严重副作用的风险且成本很高，所以免疫球蛋白置换的疗效引起了争议，与其相关的话题很具有挑战性，所以无法提供指南。在控制鼻窦炎病例中，免疫球蛋白置换的长期疗效并不显著。

○ 总体证据级别：C（等级1b：1个研究；等级2b：2个研究；等级3b：2个研究；等级4：1个研究；等级5：6个研究）。

○ 获益：在免疫缺陷患者中，使用预防性抗生素和免疫球蛋白置换的疗效不明确。

○ 危害：使用预防性抗生素可能会导致细菌抗药性。使用静脉注射免疫蛋白可能会产生副作用。

○ 成本：中到高等水平，具体取决于疗法。

○ 获益-危害评估：获益和风险相当。

○ 价值判断：涉及免疫功能检测的大多数研究在对一般药物和手术治疗无应答的“难治性”患者中进行。该类群体的定义不明确。而且，证据等级（LOE）低。

○ 政策水平：可选择方案。

○ 干预措施：对于“难治性”慢性鼻窦炎患者，治疗免疫缺陷是可作为选择方案（表3-6）。

• *抗白三烯疗法*：两项审核表明不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中使用抗白三烯疗法疗效存在局限性。风险因所选的特定药物而不同。

○ 总体证据级别：A（等级1a：2个研究）。

○ 获益：改善症状，效果与鼻腔用皮质类固醇相似。作为鼻腔用皮质类固醇的辅助手段疗效有限。

○ 危害：有限风险。在售后报告中，孟鲁司特与极少的神经精神系统反应有关。齐留通和其他药物与肝酶升高有关。

○ 成本：适中。

○ 获益-危害评估：获益和风险相当。

○ 价值判断：孟鲁司特可能对于鼻腔用皮质类固醇疗法不耐受或无应答的患者有益。

○ 政策水平：可选方案。

○ 干预措施：对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，孟鲁司特可作为鼻腔用皮质类固醇疗法的替代方案或者辅助治疗。

• *阿司匹林脱敏*：大量的临床证据都支持对于阿司匹林加重呼吸疾病（AERD）患者使用阿司匹林脱敏疗法。但是给药方案不同使得局面颇为混乱。最近采用低剂量脱敏疗法的充足证据证明了其疗效，并且应当推荐用于未控制的阿司匹林加重呼吸疾病患者。

○ 总体证据级别：B（等级1b：4个研究；等级2a：3个研究；等级2b：6个研究；等级2c：2个研究；等级3b：1个研究；等级5：1个研究）。

○ 获益：减少手术后息肉的再形成，提高生活质量并且减少阿司匹林加重呼吸疾病中的慢性鼻窦炎症状。减少全身类固醇的需求量。减少手术修复的次数。

○ 危害：胃肠道出血，增加肾脏疾病发病率，并且在高维持剂量时出现凝血问题。采用低剂量方案，胃肠副作用低于3%。

○ 成本：（1）脱敏的初始治疗成本。（2）每天100毫克阿司匹林的直接最低成本。（3）若远期手术治疗减少、使用药量较少、因哮喘拜访医师次数减少则成本可能会降低。

○ 获益-危害评估：明确利大于弊。

○ 价值判断：对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者来说，阿司匹林脱敏是为数不多的对因药物治疗方案之一。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预：在阿司匹林加重呼吸疾病患者中鼻息肉切除术后应考虑阿司匹林脱敏疗法预防息肉复发。

III.E. 结果-慢性鼻窦炎手术

对于多种保守治疗都无效的慢性鼻窦炎患者来说，

表3-6 “难治性”慢性鼻窦炎（CRS）患者免疫缺陷治疗的推荐方案

治疗	证据等级	获益与风险比	推荐	方案
其它免疫治疗	A	相同	不推荐	胸腺激素制剂胸腺刺激素
免疫球蛋白替代治疗	B	相同	可选择	常见的各种免疫缺陷
预防性抗生素	C	相同	可选择	
鼻内镜手术	C	相同	可选择	
早期培养用抗生素	D	相同	可选择	

CRS=慢性鼻窦炎；ESS=鼻内镜手术。

鼻内镜手术（ESS）是标准的手术疗法。尽管ESS已经得到广泛采用，但手术的时机和程度这两个问题引发了激烈讨论，然而这些讨论中得出的具有支持性质的证据数量非常少。ICAR:RS文档提出这些问题而且严格地审查了鼻内镜手术其他方面的证据，例如中鼻甲保留和术后护理。

适当药物疗法（以前为“最大”药物疗法）

关于鼻窦手术适应征的阐述都不可避免地将“最大药物疗法的失败”（MMT）作为前提条件。可是，尽管有关这种研究需求的指南之间存在高度的一致性，但关于最大药物疗法的概念定义并没有达成共识。鼻窦炎ICAR:RS文档强调了对于近期的工作，表明确诊和手术之间的时间延长可能会对于慢性鼻窦炎的预后产生有负面影响。这些发现质疑尝试所有现有选择之后再进行手术的这种做法”。因此，鼻窦炎ICAR:RS文件没有使用术语“最大药物疗法”，而使用了“适当”药物疗法（AMT）。使用适当药物疗法，提示在采用非手术疗法与手术治疗之间达到平衡，即在术前充分尝试合理的非手术疗法同时避免病情延误过长导致预后受不良影响。ICAR:RS尝试为伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎提供适当药物治疗的循证学定义。

• 对于鼻内镜手术之前采用最适药物疗法的定义：在手术干预之前何为适当药物疗法的证据非常缺乏。根据可用证据给出建议，证据等级为D，导致推荐强度不足。总体证据级别：D。

○ 获益：症状改善，并且避免手术干预的风险。

○ 危害：类固醇风险、抗生素肠胃副作用、使用大环内酯抗生素的心血管毒性风险、抗生素耐药性增加的可能性。

○ 成本：药物直接导致的成本。

○ 获益-危害评估：特定治疗和临床指导不同。

○ 价值判断：尽管最近显示了对于手术与口服皮质类固醇的证据水平低甚至接近阈值，但是相比于外科手术，抗生素治疗的风险更低。需要补充证据评估抗生素与手术之间的利害平衡关系。很明显，患者意愿在决定继续药物治疗或进行手术中发挥重要作用。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预：

• 对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：手术干预之前的适当药物疗法应包括鼻腔用皮质类固醇试验、盐水灌洗和单纯短期口服皮质类固醇。抗生素是可选择方案。

• 对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：手术干预之前的适当药物疗法应包括鼻腔用皮质类固醇、盐水灌洗和抗生素。口服皮质类固醇是可选择方案。

• *鼻内镜手术前适当药物疗法的疗程*：关于本主题无直接研究，并且推荐方案均是从各个治疗的研究中推断得出。多项随机对照试验评估慢性鼻窦炎中鼻腔用皮质类固醇的疗效。治疗期不超过3周的研究显示，较安慰剂无改善，而4周或更长治疗期的研究结果一致性地赞支持使用皮质类固醇。

○ 总体证据级别：D。

○ 获益：症状改善，并且避免手术干预的风险。

○ 危害：类固醇风险、抗生素肠胃副作用、使用大环内酯抗生素的心血管毒性风险，导致抗生素耐药性增加的可能性。

○ 成本：药物直接导致的成本。

○ 价值判断：考虑到药物治疗和手术延迟的风险较手术低，故推荐3周到4周的试验。

○ 政策水平：推荐。

○ 干预：至少应进行3-4周的适当药物疗法。

术前治疗

一旦决定对患者进行鼻内镜手术，哪种术前药物疗法适宜于最大程度确保手术治疗的安全和效果？根据常规治疗给出循证学建议。

• *外用类固醇*

○ 总体证据级别：C（等级1b：1个研究；等级5：1个研究）。

○ 获益：鼻腔用皮质类固醇可见手术视野的改善，手术中出血减少，并且手术时间缩短。改善手术难度降低。

○ 危害：已知的可能外用副作用。

○ 成本：低。

○ 获益-危害评估：鼻腔用皮质类固醇利大于弊。

○ 价值判断：手术视野的改善（出血量减少）很重要。

○ 政策水平：推荐鼻腔用皮质类固醇。

○ 干预：在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎手术前管理中建议使用鼻腔用皮质类固醇。

• *抗生素*：由于缺乏证据，无法推荐手术前使用抗生素的。

• *口服皮质类固醇*

○ 总体证据级别：B（等级1b：2个研究；等级2b：2个研究；等级4：1个研究；等级5：1个研究）；一项研究的结果相互矛盾冲突。

○ 获益：手术视野改善，减少手术中出血，并且缩短手术时间。改善手术难度。

○ 危害：无关于手术前治疗副作用的特别报道，可

能出现类固醇已知的风险。

○ 成本：低。

○ 获益-危害评估：在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中利大于弊。在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中平衡关联性未知。

○ 价值判断：手术视野的改善很重要。关于剂量和疗程无循证学共识意见。口服皮质类固醇病例中，最常见疗法为4至7天的最小剂量(30至40毫克)。其他技术(例如，使用浓缩肾上腺素）可用于减少手术中出血。

○ 政策水平：建议用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎不建议。

○ 干预措施：在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎手术前及治疗中建议使用口服皮质类固醇。

手术技术

慢性鼻窦炎手术治疗的循证学推荐方案在表3-7总结。

• *手术程度*：内镜手术程度包括经标准鼻内镜球囊扩张术到诸如鼻音样扩大手术。目前证据无法阐明，对于特定群体患者最小或最大手术治疗方案中究竟哪种为最佳。

○ 总体证据级别：C（等级1b：3个研究；等级2b：3个研究；等级5：1个研究)。

○ 获益：尽管与传统鼻内镜手术相比，没有研究证实更保守手术方法治疗慢性鼻窦炎（局限性）可以直接获益；但是采用这些固定的方法可以减少鼻腔组织操作，包括微创鼻窦技术（MIST）或球囊扩张，有可能减少术后疤痕形成和缩短手术时间。

○ 危害：更保守的方法可能会带来以下危害：未充分切除鼻腔疾病梗阻病灶、导致症状更快复发以及降低外用药物给药效率的。

○ 成本：尽管没有研究检查与改进鼻内镜手术相关成本的情况，但在某种情况下更短的手术时间可转化为更低的成本。相反，球囊扩张技术意味着每个病例都要增加设备成本，这一点在当前医疗保健资源有限的环境下应当予以考虑。

○ 获益-危害评估：在短期（至手术后1年）内，保守方法不会增加鼻窦炎症性疾病复发率，特别是局限性鼻窦疾病的患者。

○ 价值判断：在局限性疾病患者中，与传统鼻内镜手术比较，保守方法（微创鼻窦技术或球囊扩张）临床结果短期内即可观察到。对于中度到重度慢性鼻窦炎患者，传统鼻内镜手术有可能改善长期鼻窦通气和外用药物作用。关于支持或反对局限性鼻窦手术并不存在重大争论。当前所有的研究显示，对于极轻微鼻窦疾病患者，保守疗法可获得与传统大孔技术相同的短期疗效。

○ 政策水平：可选择方案。

○ 干预措施：在极轻度窦口鼻窦复合体或上颌鼻窦疾病患者中，较小面积的鼻窦手术可能是合理选择。

• *并发鼻中隔成形术*：由于鼻中隔偏曲对慢性鼻窦炎发病机理的影响很小或者是几乎没有影响，所以鼻中隔成形术对于CRS的影响作用并不明确。

○ 总体证据级别：D（等级2a：1个研究；等级4：8个研究；等级5：1个研究)。

○ 获益：减少鼻塞，改善鼻内镜手术通道。

○ 危害：出血、术后不适/疼痛、鼻中隔血肿、鼻中隔穿孔、顽固阻塞、鼻内疤痕形成。

○ 成本：当鼻内镜手术联合鼻中隔成形术时，成本与手术时间增加有关。

○ 获益-危害评估：利大于弊。

表3-7 鼻内镜手术的推荐总结

干预	LOE	获益	危害	成本	获益-危害评估	政策水平
手术程度	C	减少对组织的操作可能减少瘢痕形成	微创可能无法完全清除阻塞和炎症组织	与OR时间以及器械相关的高成本	未知	选择范围较小的干预
同时行鼻中隔成形术	D	减少鼻阻塞，改善ESS入径。	疼痛、鼻中隔血肿和穿孔、鼻内瘢痕形成	OR时间增多相应增加成本	利大于弊	鼻中隔偏曲患者可选
中部鼻甲骨保留与切除	C	切除可延缓复发。	修正手术无解剖标志物。	没有额外成本	不完全清楚，但是获益与危害可能平衡。	可选
影像指导	D	可能减少并发症	无	中等	获益超过风险	可选
填塞	A	多项研究证实填塞并无必要；对于某些病例可以止血；可能减少粘连。	增加不适感，某些材料可能增加粘连的风险。	因选择的材料不同而有差异。	风险和获益相当	可选
药物洗脱填塞、支架和隔片	A	减少息肉和粘连形成。	有可能移位和导致局部反应	因选择的材料不同而有差异。	利大于弊	尚不未对推荐方案达成共识。

ESS=鼻内镜手术；OR=手术室。

○ 价值判断：鼻内镜手术期间，可能需要鼻中隔成形术开通手术通道。鼻内镜手术期间进行鼻中隔成形术时，鼻中隔偏曲（NSD）和慢性鼻窦炎患者的鼻塞症状会减少。校正鼻中隔偏曲对鼻窦疾病的影响不明。

○ 政策水平：鼻中隔偏曲患者可以选择行鼻内镜手术。

○ 干预措施：鼻内镜手术时，可选择鼻中隔成形术。由于对鼻窦炎症的影响未知，减轻鼻塞症状或开通鼻窦通道行鼻内镜手术的需求则是成为主要的决定动力。

• *中部鼻甲骨保留与切除*：当前积累的证据并不支持严格保留中鼻甲骨（MT）或常规切除鼻甲骨。低级别证据对于这两种情况均予以支持。因此，中鼻甲骨管理需要深思熟虑的方法，需考虑所有的可能风险、获益方面和替代方案。

○ 总体证据级别：C（等级1b：2个研究；等级2b：6个研究；等级3b：1个研究；等级4：11个研究）。

○ 获益：鼻息肉复发的时间延长，可能改善嗅觉，改善内窥镜检查评分。

○ 危害：校正手术无解剖标志物，导致手术中并发症风险增加。

○ 成本：无超出鼻内镜手术相关的额外成本。

○ 获益-危害评估：文献并不支持中鼻甲骨切除设想的绝大多数潜在风险和获益。

○ 价值判断：鼻内镜手术中，中部鼻甲骨切除可改善筛窦腔通道。必须深入考虑去除非疾病结构的替代方案来改善通路。绝大多数文献对中部鼻甲骨切除和保留的支持证据处于低水平，并且多显示无效。

○ 政策水平：可选择项目。

○ 干预措施：中部鼻甲骨切除可在鼻内镜手术中进行，特别是针对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的病例。

• *影像学指导*：鼻内镜手术中影像指导的使用很普遍，然而支持性的证据却极少。最近的一项荟萃分析炎症其疗效，但是其余该主题的文献均为低水平。

○ 总体证据级别：D（等级2a：1个研究；等级3b：6个研究；等级4：33个研究；见鼻窦炎ICAR:RS的表X-11）。

○ 获益：可能减少并发症使得手术更加完善。

○ 危害：未确认。

○ 成本：适中。成本源于附加设备、设置时间。

○ 获益-危害评估：利大于弊，潜在成本增加。

○ 价值判断：在更为复杂的病例中可能取得获益，并发症的风险很高。要取得高水平的证据程序非常复杂，需要大量样本，还有可能涉及临床伦理学问题。

○ 政策水平：可选择方案。

○ 干预措施：对于鼻内镜手术、伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，影像学指导可以作为是选择性方案。

• *压迫填塞*：在绝大部分鼻内镜手术病例中，多项研究支持对于出血并非需要压迫填塞。然而，在部分病例中其仍是必要的，现有证据表明该方法能够止血并且对伤口愈合和患者舒适有积极作用。

○ 总体证据级别：

■ 手术中止血：A（等级1b：5个研究；等级3b：1个研究；等级4：2个研究）。

■ 手术后止血：A（等级1b：11个研究；等级3b：1个研究；等级4：1个研究）。

■ 伤口愈合：A（等级1b：21个研究；等级3b：1个研究）。

■ 患者舒适：A（等级1b：13个研究）。

○ 获益：手术中出血快速控制。可以潜在减少与部分材料的粘连。壳聚糖似乎可以改善术后开口大小。

○ 危害：可能增加原位和病灶切除部位的不适感。中毒性休克综合症的极小风险。临床与部分材料共同使用时，可能会使得粘连概率显著增加。

○ 成本：成本与所有填塞材料有关，相比于不可吸收材料，使用可吸收材料的成本更多。

○ 获益-危害评估：风险和获益相当。

○ 价值判断：对于大多数鼻窦手术病例，手术中止血不要求填塞，并且也不会降低手术后鼻出血的风险。尽管有证据表明填塞确实能够减少粘连形成，但是其作用很有限，且未与早期使用研究和频繁清创术进行比较。

○ 政策水平：可选择方案。

○ 干预措施：当出血不能控制时，填塞有助于止血，在手术后伤口痊愈无显著不良反应。

• *药物洗脱填塞、支架和垫片*：皮质类固醇洗脱材料在手术后阶段具有意义。予以补充说明。在该主题和证据中使用设备的临床经验相对有限，虽然处于高水平，但只限于短期结果。

○ 总体证据级别：A（等级1b：2个研究；等级2b：1个研究）。

○ 获益：减少鼻息肉和粘连形成，降低术后干预的概率。

○ 危害：可能错位和局部反应

○ 成本：因选择的支架和药物而有差异。预估Propel™系统要成本约700美元/次。

○ 获益-危害评估：利大于弊。

○ 价值判断：经论证，皮质类固醇洗脱支架对手术后痊愈有益，并且有一项研究表明其在防止术后干预方面具有成本效益。尽管经验为高水平，但均为早期经验，并且证据的数量较少。考虑到各种重要的患者特定因素，

表3-8 鼻内镜手术术后护理的循证建议

干预	LOE	获益	危害	成本	获益-危害评估	政策水平
生理盐水灌洗	B	耐受良好。改善症状，改善内窥镜检查所见	局部刺激，耳部症状	极小	利大于弊	建议使用生理盐水灌洗鼻腔
窦腔清创术	B	改善症状和内窥镜检查表现，减少粘连和鼻甲骨偏曲的风险。	不便、疼痛、鼻出血、晕厥和粘膜损伤。	工作程序含成本	利大于弊	推荐用于手术后清创
局部类固醇	A	改善症状和内窥镜检查表现，减少息肉复发率	鼻出血、头疼	中等	利大于弊	推荐用于标准鼻腔用皮质类固醇
口服抗生素	B	改善症状和内窥镜检查表现，减少结壳	胃肠不适、结肠炎、过敏、细菌耐药性	中等到高	获益与危害相当	对于口服抗生素是可选项
局部减充血剂	N/A	可能减少粘膜肿胀和出血	增加疼痛，可能的药物性鼻炎	极小	危害比获益占优势	对于局部减充血剂不推荐
填塞/垫片没有药物	B	改善症状和内窥镜检查表现，减少粘连和鼻甲骨偏曲的风险。	疼痛、不便、可能生成粘连或粒化	中等到高，具体取决于材料	获益与危害相当，可能的可吸收与不可吸收填塞的小获益	对于填塞或垫片是一个选择
药物-洗脱垫片/支架	A	减少炎症、息肉、粘连	可能全身吸收、疼痛、不便	中等到高，具体取决于材料和药物	获益与成本平衡	尚不能达成共识推荐
全身皮质类固醇	N/A	改善内窥镜检查表现，减少息肉复发	失眠、情绪变化、高血糖症、胃炎，增加眼部压迫感、缺血性坏死	极小	获益与危害相当	对于全身皮质类固醇是选择
丝裂霉素C	B	减少粘连形成，改善上颌窦口开放	标示外使用，全身吸收，局部毒性。	中等到高	获益与危害相当	对丝裂霉素C不推荐

GI=胃肠；INCS=鼻腔用皮质类固醇；LOE=证据等级；N/A=不适用。

临床医师在具体使用时应予以充分评估。

○ 政策水平：作者对皮质类固醇洗脱支架主题未达到共识。这些作者的观点分为两种，一种认为可以推荐使用（由于高证据等级），另一种认为其仅仅是一个选择（基于证据和和经验有限及成本方面的考虑）。

○ 干预措施：皮质类固醇洗脱支架可考虑植入筛窦腔内。

术后治疗

鼻内镜手术术后，可以采用多种疗法使得患者治疗获取最大疗效。这些疗法都经过审核，且发现的结果总结在表3-8中。

IV. 讨论

本执行摘要回顾了鼻窦炎ICAR:RS的部分更重要的发现。当前我们对于鼻窦炎已有诸多了解，但是我们仍然有很多有待学习。

鼻窦炎ICAR:RS论证了循证学决策对于鼻窦炎的重大影响。在急性细菌性鼻窦炎中是否忌用抗生素的观点并未达成共识就是其中的范例。此外，将慢性鼻窦炎作为炎症而非感染疾病来治疗时表现出明显的优势。证据大大增强了我们对慢性鼻窦炎负担的理解，也使得我们在公共政策和研究中制定决策时有更深刻的认识。

鼻窦炎ICAR:RS的一大重要发现是，我们的许多治疗决定是基于非常低水平的证据做出的，在慢性鼻窦炎中尤其如此。在鼻窦炎ICAR:RS中重点讨论的可疑病理生理因素数量和种类，在很大程度上是由于证据的缺失导致的。过去的多项研究将慢性鼻窦炎作为一种疾病，现在反而似乎认为这种疾病是慢性鼻窦炎性病变所表现出的多种症状组成的，可能发病机制会有分离和重叠。除了不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎外，目前开展的和未来的研究还会更详细描述这些慢性鼻窦炎子类型，可以带来更有针对性以及有望更有效的疗法。

我们希望鼻窦炎ICAR:RS在我们的知识范围内充分详述目前的空白领域，并且对未来的研究努力有所启示。

V. 参考文献

1. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:S3–S21.
2. Rudmik L, Smith TL. Development of an evidencebased review with recommendations using an online iterative process. Int Forum Allergy Rhinol. 2011;1:431–437.

《过敏和鼻科学国际共识声明声明：鼻窦炎》

International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis

Richard R. Orlandi，医学博士[1]，Todd T. Kingdom，医学博士[2]，Peter H. Hwang，医学博士[3]，Timothy L. Smith，医学博士，MPH[4]，Jeremiah A. Alt，医学博士，博士[5]，Fuad M. Baroody，医学博士[6]，Pete S. Batra，医学博士[7]，Manuel Bernal-Sprekelsen，医学博士[8]，Neil Bhattacharyya，医学博士[9]，Rakesh K. Chandra，医学博士[10]，Alexander Chiu，医学博士[11]，Martin J. Citardi，医学博士[12]，Noam A. Cohen，医学博士，博士[13]，John DelGaudio，医学博士[14]，Martin Desrosiers，医学博士[15]，Hun-Jong Dhong，医学博士[16]，Richard Douglas，医学博士[17]，Berrylin Ferguson，医学博士[18]，Wytske J. Fokkens，医学博士，博士[19]，Christos Georgalas，DLO，博士[20]，Andrew Goldberg，医学博士，MSCE[21]，Jan Gosepath，医学博士，博士[22]，Daniel L. Hamilos，医学博士[23]，Joseph K. Han，医学博士[24]，Richard Harvey，医学博士，博士[25]，Peter Hellings，医学博士，博士[26]，Claire Hopkins，医学博士[27]，Roger Jankowski，医学博士，博士[28]，Amin R. Javer，医学博士[29]，Robert Kern，医学博士[30]，Stilianos Kountakis，医学博士，博士[31]，Marek L. Kowalski，医学博士，博士[32]，Andrew Lane，医学博士[33]，Donald C. Lanza，医学博士，MS[34]，Richard Lebowitz，医学博士[35]，Heung-Man Lee，医学博士[36]，Sandra Y. Lin，医学博士[37]，Valerie Lund，CBE，医学博士，MS[38]，Amber Luong，医学博士，博士[39]，Wolf Mann，医学博士，博士[40]，Bradley F. Marple，医学博士[41]，Kevin C. McMains，医学博士[42]，Ralph Metson，医学博士[43]，Robert Naclerio，医学博士[44]，Jayakar V. Nayak，医学博士，博士[45]，Nobuyoshi Otori，医学博士[46]，James N. Palmer，医学博士[47]，Sanjay R. Parikh，医学博士[48]，Desiderio Passali，医学博士，博士[49]，Anju Peters，医学博士[50]，Jay Piccirillo，医学博士[51]，David M. Poetker，医学博士[52]，Alkis J. Psaltis，医学博士，博士[53]，Hassan H. Ramadan，医学博士，MSC[54]，Vijay R. Ramakrishnan，医学博士[55]，Herbert Riechelmann，医学博士，博士[56]，Hwan-Jung Roh，医学博士，博士[57]，Luke Rudmik，医学博士，MSc[58]，Raymond Sacks，医学博士[59]，Rodney J. Schlosser，医学博士[60]，Brent A. Senior，医学博士[61]，Raj Sindwani，医学博士[62]，James A. Stankiewicz，医学博士[63]，Michael Stewart，医学博士[64]，Bruce K. Tan，医学博士[65]，Elina Toskala，医学博士，博士[66]，Richard Voegels，医学博士，博士[67]，De Yun Wang，医学博士，博士[68]，Erik K. Weitzel，医学博士[69]，Sarah Wise，医学博士[70]，Bradford A. Woodworth，医学博士[71]，Peter-John Wormald，医学博士[72]，Erin D. Wright，医学博士[73]，Bing Zhou，医学博士[74] and David W. Kennedy，医学博士[75]

[1]犹他大学；[2]科罗拉多大学；[3]斯坦福大学；[4]俄勒冈健康与科学大学；[5]犹他大学；[6]芝加哥大学；[7]拉什大学；[8]巴塞罗那大学；[9]哈佛医学院；[10]范德堡大学；[11]亚利桑那大学；[12]德克萨斯医科大学休斯顿校区；[13]宾夕法尼亚大学；[14]艾莫利大学；[15]蒙特利尔大学；[16]三星医疗中心；[17]奥克兰大学；[18]匹斯堡大学；[19]阿姆斯特丹大学；[20]莱顿大学附属医院，荷兰-雅典海吉亚医院，希腊；[21]加利福利亚大学，旧金山；[22]霍斯特施密特克里林克博士研究所；[23]马萨诸塞州总医院；[24]东弗吉尼亚医学院；[25]新兰威尔士大学和麦考瑞大学；[26]鲁汶大学附属医院；[27]盖伊医院；[28]洛林大学；[29]不列颠哥伦比亚大学；[30]西北大学；[31]佐治亚董事大学；[32]罗兹医科大学；33约翰霍普金斯大学；[34]佛罗里达鼻科研究所；[35]纽约基金大学；[36]韩国大学；[37]约翰霍普金斯大学；[38]国立皇家耳鼻喉专科医院，伦敦；[39]德克萨斯医科大学休斯顿校区；[40]私营诊所；[41]德克萨斯西南大学；[42]美国卫生科学军队服务大学；[43]哈佛医学院；[44]芝加哥大学；[45]斯坦福大学；[46]慈惠会大学；47宾夕法尼亚大学；[48]华盛顿大学；[49]锡耶纳大学；[50]西北大学；[51]华盛顿大学；[52]威斯康辛医学院；[53]阿德莱德大学；[54]西弗吉尼亚大学；[55]科罗拉多大学；56因斯布鲁克医科大学；57釜山国立大学；58卡尔加里大学；[59]新兰威尔士大学；[60]南卡罗来纳大学；克利夫兰基金诊所；[63]洛约拉大学；[64]维尔康奈尔医学院；[65]西北大学；[66]天普大学；[67]圣保罗大学；[68]新加坡国立大学；[69]圣安东尼奥部队医疗中心；[70]艾莫利大学；[71]阿拉巴马大学，伯明翰校区；[72]阿德莱德大学；[73]阿尔伯塔大学；[74]首都医科大学；[75]宾夕法尼亚大学

约稿作者

Isam Alobid，医学博士，博士[1]，Nithin D. Adappa，医学博士[2]，Henry P. Barham，医学博士[3]，Thiago Bezerra，医学博士[4]，Nadieska Caballero，医学博士[5]，Eugene G. Chang，医学博士[6]，Gaurav Chawdhary，医学博士[7]，Philip Chen，医学博士[8]，John P. Dahl，医学博士，博士[9]，Anthony Del Signore，医学博士[10]，Carrie Flanagan，医学博士[11]，Daniel N. Frank，博士[12]，Kai Fruth，医学博士，博士[13]，Anne Getz，医学博士[14]，Samuel Greig，医学博士[15]，Elisa A. Illing，医学博士[16]，DavidW. Jang，医学博士[17]，Yong Gi Jung，医学博士[18]，Sammy Khalili，医学博士，MSc[19]，Cristobal Langdon，医学博士[20]，Kent Lam，医学博士[21]，Stella Lee，医学博士[22]，Seth Lieberman，医学博士[23]，Patricia Loftus，医学博士[24]，Luis Macias-Valle，医学博士[25]，R. Peter Manes，医学博士[26]，JillMazza，医学博士[27]，Leandra Mfuna，医学博士[28]，David Morrissey，医学博士[29]，Sue Jean Mun，医学博士[30]，Jonathan B. Overdevest，医学博士，博士[31]，Jayant M. Pinto，医学博士[32]，Jain Ravi，医学博士[33]，Douglas Reh，医学博士[34]，Peta L. Sacks，医学博士[35]，Michael H. Saste，医学博士[36]，John Schneider，医学博士，MA[37]，Ahmad R. Sedaghat，医学博士，博士[38]，Zachary M. Soler，医学博士[39]，Neville Teo，医学博士[40]，Kota Wada，医学博士[41]，Kevin Welch，医学博士[42]，Troy D. Woodard，医学博士[43]，Alan Workman[44]，Yi Chen Zhao，医学博士[45]，David Zopf，医学博士[46]

寄送至：Richard R. Orlandi，医学博士，犹他州盐湖城市North Medical Drive 50号3C120，84132；邮箱：richard.orlandi@hsc.utah.edu

其它附属信息见于该文章在线电子版本。

潜在利益冲突：见于本文结尾附件部分。

接收：2015.09.24；修稿：2015.11.13；收稿：2015.11.16

DOI：10.1002/alr.21695

您可登录wileyonlinelibrary.com在线查看本文。

约稿作者单位

[1]巴塞罗那大学；[2]宾夕法尼亚大学；[3]路易斯安纳州立大学健康科学中心；[4]圣保罗大学；[5]伊利诺斯EVT专家协会；[6]亚利桑那大学；[7]牛津大学；[8]德克萨斯大学；[9]印第安纳大学；[10]西奈山贝斯以色列医院；[11]艾莫利医院；[12]科罗拉多大学；[13]威斯巴登，德国；[14]科罗拉多大学；[15]阿尔伯塔大学；[16]阿拉巴马大学，伯明翰校区；[17]杜克大学；[18]成均馆大学；[19]宾夕法尼亚大学；[20]巴塞罗那大学；[21]西北大学；[22]匹斯堡大学；[23]纽约大学；[24]艾莫利大学；[25]不列颠哥伦比亚大学；[26]耶鲁大学医学院；[27]私营诊所；[28]耳鼻喉科学，蒙特利尔大学附属主恩医院研究中心；[29]阿德莱德大学；[30]釜山国立大学；[31]加利福利亚大学，旧金山；[32]芝加哥大学；[33]奥克兰大学；[34]约翰霍普金斯大学；[35]新南威尔士大学，澳大利亚；[36]斯坦福大学；[37]华盛顿大学；[38]哈佛医学院；[39]南加利福尼亚医科大学；[40]新加坡总医院；[41]塔霍大学；[42]西北大学；[43]克利夫兰基金诊所；[44]宾夕法尼亚大学；[45]阿德莱德大学；[46]密西根大学

背景：鼻窦炎（RS）知识体系在不断扩充，出版物数量快速增加，但质量参差不齐。为了整合和严格评价这些信息，来自世界各地的鼻科学专家制定了《过敏和鼻科学国际共识声明声明：鼻窦炎》（ICAR:RS）。

方法：通过之前报道的方法学对于疾病分型进行了循证评价与推荐（EBRR）。但是当前现存的证据并不足以满足EBRR的要求，所以还需要开展循证评价（EBR）。所有作者将各自的研究成果汇总并形成完整文稿以达成共识。

结果：ICAR:RS的总结文档中指出RS存在多种分型，包括急性RS（ARS）、分为合并鼻息肉型和非合并鼻息肉型（CRSwNP和CRSsNP）的慢性RS（CRS）、复发性急性RS（RARS）、CRS急性发作期（AECRS）和儿童RS。

结论：作为RS文献的重要综述，ICAR:RS为内外科治疗提供全面的病理生理学和循证医学论据。文章中可见我们在RS的病例生理学机制和优化治疗方面还存在显著空白。多数情况下，这些推荐方案基于较低水平的证据。我们希望在这篇报告中所总结的RS证据能够指导未来的研究方向。©2016年ARS-AAOA，LLC版权所有

关键词：
鼻窦炎；慢性鼻窦炎；急性鼻窦炎；复发性急性鼻窦炎；循证医学；系统综述；鼻内镜手术

如何引用本文：
Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International-Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis.Int Forum Allergy Rhinol. 2016；6：S22-S209.

缩写列表

AAOA	美国耳鼻喉科过敏疾病学会
AAO-HNS	美国耳鼻喉-头颈外科学会
ABRS	急性细菌性鼻窦炎
AECRS	慢性鼻窦炎急性发作期
AERD	阿司匹林诱导加重呼吸系统疾病
AFRS	过敏性真菌性鼻窦炎
IFS	急性侵袭性真菌性鼻窦炎
AJC	顶端连接复合体
AMCase	酸性哺乳动物壳多糖酶
AMT	合理治疗方案
AOAH	乙酰羟化酶
AR	过敏性鼻炎
ARS	急性鼻窦炎
ASA	乙酰水杨酸
AVRS	急性病毒性鼻窦炎
BID	2次/日
C3	补体成分3
CBF	纤毛摆动频率
CF	囊肿性纤维化
ChT	壳三糖苷酶
CIFS	慢性侵袭性真菌性鼻窦炎
CMS	医疗保健&补助服务中心
CMT	保守治疗
COX	环氧酶
CRP	C-反应蛋白
CRSsNP	不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
CRSwNP	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
CS	传统鼻中隔成形术
CSF	脑脊液
CSS	慢性鼻窦炎调查
CT	计算机断层扫描
CVID	常见的各种免疫缺陷
cysLT	半胱氨酰白三烯
DAMP	损伤相关分子模式
DBRCT	双盲随机对照研究
DC	树突状细胞
DSS	死海盐
DTH	迟发型过敏反应

EBM	循证医学
EBR	循证评价
EBRR	循证评价与推荐
EC	上皮细胞
ECP	嗜酸性阳离子蛋白
EDN	嗜酸性粒细胞源性神经毒素
EER	食管外返流
ELISA	酶联免疫吸附试验
EMRS	嗜酸细胞性粘蛋白性鼻窦炎
EPOS	欧洲鼻窦炎鼻息肉诊疗意见书
ES	内窥镜鼻中隔成形术
ESR	红细胞沉降率
ESS	鼻内镜手术
FEV1	一秒内功能呼气容积
FISH	荧光原位杂交法
GERD	胃食管返流疾病
GI	胃肠道
GIFS	肉芽肿侵袭性鼻窦炎
GOSS	全球骨炎评分
HBD	人β-防御素
HLA	人白细胞抗原
HU	亨斯菲尔德单位
ICAR:RS	《过敏和鼻科学国际共识声明声明：鼻窦炎》
IFS	侵袭性真菌性鼻窦炎
Ig	免疫球蛋白
IGS	影像引导手术
IHC	免疫组化
IL	白介素
ILC	固有淋巴细胞
INCS	类固醇鼻喷雾剂
IV	静脉滴注
IVIG	静脉用免疫球蛋白
LL-37	蛇毒抗菌肽
LM	Lund-Mackay评分
LOE	证据水平
SNOT	白三烯
SNP	粘膜雾化装置
MBL	甘露聚糖结合凝集素
MCC	粘膜纤毛清除率
MGO	丙酮醛
MIF	迁移抑制因子
MMA	中鼻道开窗术
MMP	基质金属蛋白酶
MMT	最完善内科疗法
MPRO	髓过氧化物酶
MRA	磁共振血管造影术
MRI	核磁共振成像
mRNA	信使RNA
MT	中鼻甲
NLR	核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白
NO	一氧化氮
NOD	核苷酸结合寡聚化结构域蛋白
NP	鼻息肉
NPx	鼻咽
NS	生理盐水
NSAID	非甾体类抗炎药
NSD	鼻中隔偏曲
OMC	窦口鼻道复合体
PAMP	病原相关分子模式
PARE	咽胃酸返流
PCD	原发性纤毛运动障碍
PCR	聚合酶链反应
PCRS	儿童慢性鼻窦炎
P	前列腺素
PID	原发性免疫缺陷
PLUNC	上腭，肺和鼻咽上皮克隆蛋白
PND	鼻后孔滴注
PNIF	鼻最大吸气流量
PPI	质子泵抑制剂
PRISMA	系统综述和荟萃分析优先报告的条目
PRR	模式识别受体
PSQI	匹斯堡睡眠质量指数
QID	4次/天
QoL	生活质量
qRT-PCR	定量实时聚合酶链反应
RAGE	晚期糖基化终末产物受体
RARS	复发性急性鼻窦炎
R-CRS	难治性性慢性鼻窦炎
RCT	随机对照研究
RQLQ	鼻炎相关生活质量问卷
RS	鼻窦炎
RSDI	鼻窦炎失能指数
RSI	鼻窦炎症状量表
RSOM	鼻窦炎结局量表
RT-PCR	实时聚合酶链反应
SE	葡萄球菌肠毒素
SF	健康调查简表评估

SNOT	鼻腔鼻窦结局测试
SNP	单核苷酸多态性
SP	表面蛋白
SPECT	单光子发射计算机体层摄影术
TFF	三叶肽家族
TGF	转化生长因子
TID	3次/天
TLR	Toll样受体
TNF	肿瘤坏死因子
TP-1	胸腺刺激素
TRE	目标配准误差
TSLP	胸腺基质淋巴细胞生成素
TSST	中毒性休克综合征毒素
UES	食道上括约肌
URI	上呼吸道感染
FDA	美国食品药品管理局
VAS	视觉模拟量表
VD3	维生素D

目录

I.	简介	S4
II.	方法	S5
III.	鼻窦炎定义	S6
IV.	鼻窦炎影响	S9
V.	急性鼻窦炎	S11
VI.	复发性急性鼻窦炎	S24
VII.	非鼻息肉性慢性鼻窦炎	S27
VIII.	鼻息肉性慢性鼻窦炎	S66
IX.	慢性鼻窦炎急性发作期	S99
X.	慢性鼻窦炎手术	S100
XI.	儿童鼻窦炎	S125
XII.	鼻窦炎特殊考量主题	S130
XIII.	意见分歧和研究机会	S132
XIV.	参考文献	S133

I. 简介

有关鼻窦炎（RS）相关认识不断深入。有研究发现，2000年到2014年间，于PubMed数据库输入“sinusitis”或“rhinosinusitis”词条共检索该主题发表文献12847篇。此外，该研究还指出每年RS的发表文献数量持续增加（图I-1）。RS主题的文献数量庞大，但质量参差不齐。

循证医学（EBM）实践中需要全面了解“最佳外部证据”（图I-2）。发表文献的绝对数量和不同质量增加了临床医师在RS患者的循证医学实践中的难度。

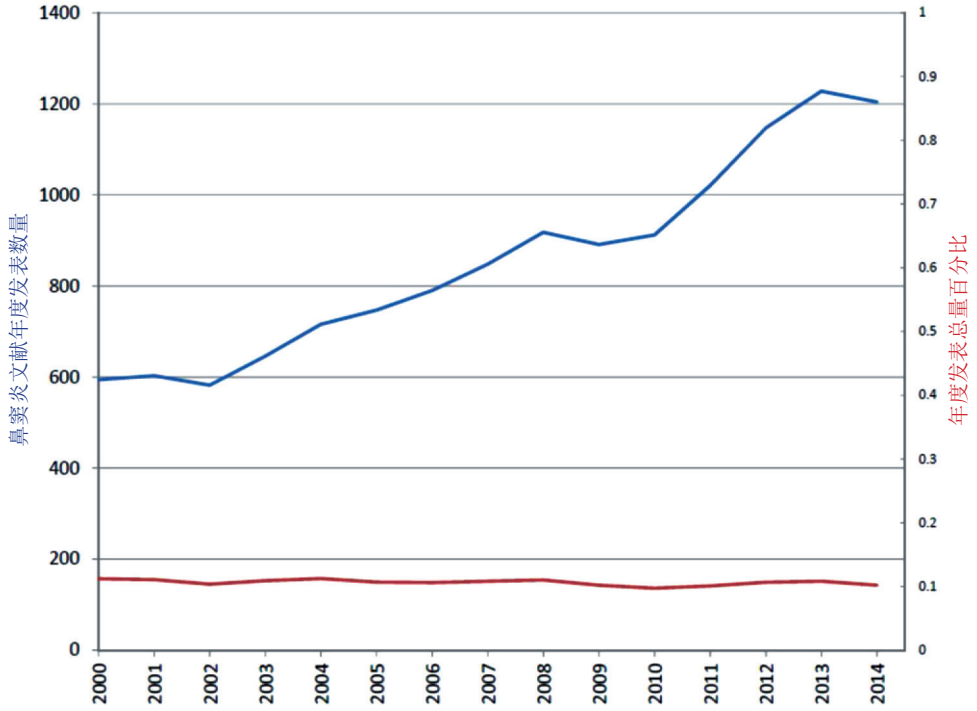
该《过敏和鼻科学国际共识声明声明：鼻窦炎》（ICAR:RS）旨在将这些最佳的外部证据进行汇总。作者旨在将现有不同类型的RS诊断、病理生理学和治疗的各种证据予以集中并细致评估。我们将世界各地超过100位学者所提供的证据进行系统综述，超过140个主题逐一进行阶梯式匿名写作并迭代回顾。该方法以现有最佳证据为基础，对于当前的证据进行严格审核并提出治疗建议意见。

我们采用的方法学中主要基于已发表的高水平证据并消除诸如在文献综述或是共识意见中发表的专家意见影响。同时，ICAR:RS也存在局限性。它既不是荟萃分析也不是临床实践指南（CPG）。RS文献中大部分内容并不适用于荟萃分析，这是因为针对任何既定主题的不同方法学研究数量有限。尽管ICAR:RS提供循证医学治疗建议，但是其不应与CPG相混淆。CPG需要强有力的证据以及重要的审核支持，这些支持内容可以由多位利益相关者提出，包括医疗专业协会以及患者代表。

重要的是，虽然RS的发表文献数量不断增加，不过有两点关键事项需要注意。首先，随着RS发表文献数量的增加，在最近至少15年内发表数量水平需要每年稳定在发表总量的0.10%（图I-1）。其次，该ICAR:RS综述文档提出绝大多数RS“最佳外部证据”可靠性相对较弱。作为一个鼻科学协会，我们需要指出ICAR:RS文档中反映的高水平证据存在缺陷，有可能的话，我们应当尽全力弥补这些缺陷。

该文档作为治疗推荐的纲领具有局限性。该ICAR:RS文档不能代表RS患者治疗的“说明书”。EBM的实践要求临床医师掌握最佳证据并且还要结合专家和患者不同个体状况，价值和预期（图I-2）[1]。RS的病情高度多样性，病因学不同且推荐的治疗方案差异很大。例如，急性RS与慢性RS的急性发作期（AECRS）不同，而AECRS与慢性RS（CRS）也不同。即便是在CRS分型中，鼻息肉型和非鼻息肉型（CRSwNP和CRSsNP）患者在病理生理学特点和推荐方案中也存在显著差异。将推荐适用于一种病情分型的诊断和治疗方案用于其它分型时则会造成错误。

除了了解到RS亚型存在差异，临床医师必须认识到RS亚型差异性极大，尤其是CRS的情况。CRS患者的症状可以为轻度或是重度；在内镜，计算机扫描（CT）或是所有鼻窦完全检测项目中所能发现的病情有限；患者可以是首次，亦或是经历多次治疗甚至是多次手术失败后被诊断并进行治疗。将一名患者的情形假设用于其他患者并在该假设下采用该文档中的结果，这与EBM实践内容并不一致。



图I-1 左轴提示PubMed检索“sinusitis”或是“rhinosinusitis”年度数量结果。右轴提示对应年度内鼻窦炎文献占文献总量的百分比。

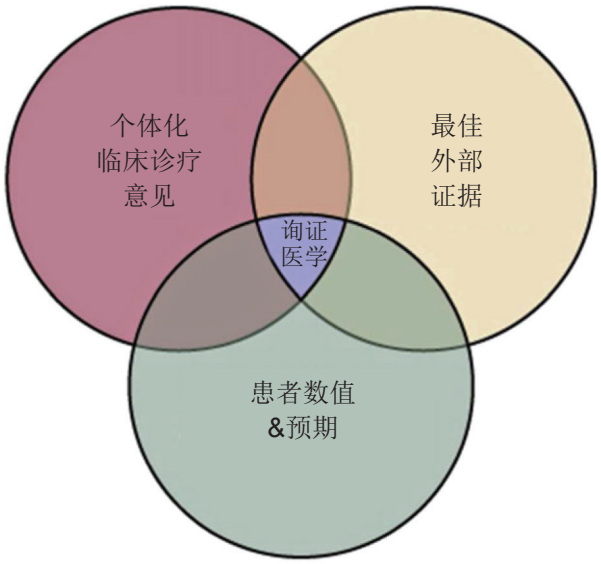
该文档中推荐的方案应当能够根据其所依据的证据稳定性进行解析。尽管该文档中推荐方案以目前最佳证据为基础，但是其既不作为治疗标准也不能够明确治疗的必要性。医疗保健人员或是其它相关机构不应该仅凭该篇或是类似文章中的内容判定个体化患者是否适用于特殊的治疗方式。

最后，本文中的推荐方案并非一成不变。随着新的以及更有说服力的证据出现，必定还会进行重新评估和变化调整。我们希望这些总结的内容能够对于RS患者的治疗人士发挥指导作用，从而为患者尽可能带来最佳预后效果。

II. 方法

II.A. 主题展开

撰写本文的目的在于确保发表的证据具有最大可靠性。作者所采用的写作方法即是循证评价与推荐(EBRR)，Rudmik和Smith在2011年2月对方法进行过具体描述[2]。RS的测试最初被分为144个主题进行研究。一名资深作者承担一项主题的研究工作，这些作者在鼻科学领域均是公认的权威，尤其在RS研究方面。部分主题并没有充分的证据，被用作文献综述。部分主题（如阐述诊断和病原学机制）的证据很充分但是并没有提出推荐方案，这些被用作循证评价（EBR）而不作为推荐方案。许多主题的证据足以给出指导推荐方案，其被用作EBRR。



图I-2 EBM实践分析图。来源：ArmstrongEC。保存基础值的前提下引进新技术。*Fam Syst Health*. 2003；21：351-355。EBM=循证医学

为了能够向每个主题提供内容，使用Ovid MEDLINER（1947-2014.7），EMBASE（1974-2014.7）向每个主题中各提供一篇系统综述，并通过系统综述和荟萃分析优先报告的条目（PRISMA）标准化纲领运行Cochrane Review数据库3。研究开始阶段，确定与之前与所分配主题相关的发表综述或是指南。

由于随机对照研究（RCT）是临床推荐方案最佳支

表II-1 证据级别汇总表

级别	研究质量
A	设计理想RCT
B	RCT局限性最小；与观察性研究的证据高度一致
C	观察性研究（病例对照和队列设计）
D	专家意见；病例报告；第一性原理推论

持依据，所以聚焦于这些实验的研究所提供的证据为最强水平证据（LOE）。检查所有既定研究的参考清单以确定囊括所有相关的研究内容。如果作者感觉非英语研究需要列入综述中，则在推荐方案的形成过程中对文章予以细致翻译，将重要数据遗失的风险降至最低。一个主要的搜索例外是美国耳鼻喉-头颈外科协会（AAO-HNS）临床实践指南。[4]这些指南在文稿筹备期间更新并在整个文档中作为重要的参考资料。因此，使用了2015年的更新版本。

为确保EBR和EBRR部分中证据完全透明，在标准化表格格式中列出所有被囊括的研究且评估每项研究的质量以获取相应水平级别，而基础依据是牛津证据水平（水平1a-5）[5]。在每项临床主题的系统综述和研究质量评估完成时，制定出证据级别汇总，其基础依据为美国儿科协会（AAP）质量改善和管理指导委员会（表II-1）[6]。

制定每个EBRR主题（即A到D）证据级别汇总表后，根据AAP指南则制定出相应的推荐方案。值得注意的是，每项循证推荐方案应考虑证据级别汇总的因素并权衡利益、危害和成本（表II-2）。

在首个主题EBRR生成后，两名独立审核者对于文稿进行2级在线迭代回顾。这些程序旨在评估确定文献的完整程度并确保推荐方案合理适用。

主题的内容由该领域的另一名专家进行审核，两名审核者和初始作者对于所有变化调整达成共识。此时主题内容由第二名审核者进行审核且初始作者和首位审核者对于变化调整达成共识。图II-1和II-2显示主题生成的流程和EBRR迭代回顾程序。

II.B. ICAR:RS声明生成

在所有主题完成后，主编（R.R.O.，T.T.K.和P.H.H.）将其整理为一份ICAR:RS声明。该草案经由所有约稿作者审核。各位作者之间就文献和推荐方案达成的共识会形成最终的ICAR:RS文稿。

III. 鼻窦炎定义

III.A. RS定义：急性鼻窦炎

成人急性鼻窦炎（ARS）被定义为相关症状急性发作持续时间在4周以内的鼻窦炎症性疾病。这一定义很大程度上以专家意见和共识内容为基础。部分研究和共识工作组认为疾病的急性期持续至4周，但是该观点并无任何客观证据。成人的症状必须包括鼻塞或是流涕（前鼻孔/后鼻孔）以及面部疼痛/压迫感或是嗅觉降低/缺失。儿童ARS定义为存在以下两种或两种以上急性发作症状的鼻窦炎性疾病：鼻塞、鼻分泌物变色或是咳嗽（昼夜均可出现）。

对于成人和儿童，相关的症状提示疑似过敏可能时（如喷嚏、清水样鼻涕、眼鼻部瘙痒和流泪）应当予以询问调查以便于诊断出是急性病毒性还是细菌性RS或者过敏性鼻炎（AR）。

共识工作组达成一致意见认为，急性病毒性RS鼻部症状通常持续不超过10天。AAO-HNS最新的指南中涵盖了典型病毒感染症状持续时间的数据以支持已被普遍接受的时间期限，而这一时间期限则是急性病毒性RS和急性细菌性RS之间鉴别诊断的依据。

EPOS 2012声明中根据专家意见将一种病情状态描述为急性病毒后鼻窦炎，即症状在发病约5天后出现恶化或是发病10天后症状仍然持续但是时间不超过12周。在2015年AAO-HNS指南中并未将该状态作为独立内容予以说明。

这两期最新指南中对于ARS的诊断方式也有轻度差异。两者均认可诊断关键要素有流涕变色（单侧鼻腔为主）以及鼻腔脓性分泌物，轻中度局部疼痛以及症状持续时间延长和/或初始病情改善后再次恶化。EPOS声明中还包括将红细胞沉降率和/或C-反应蛋白水平升高以及发热作为诊断标准。AAO-HNS指南中表示发热症状是常见表现，其敏感性和特异性均较低，故未将发热作为诊断标准。

III.B. RS定义：CRS

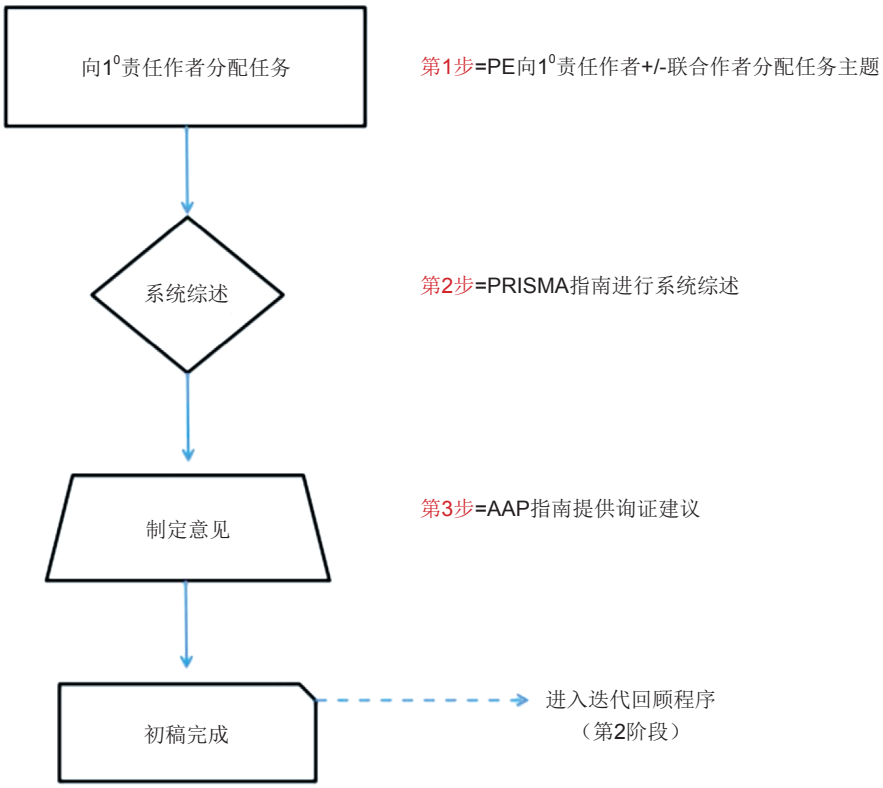
成人CRS定义为病程持续12周以上的鼻窦炎性疾病。这一定义以共识为基础并且近25年来都得到人们的认同。最新的指南指出成人CRS具有以下特点：鼻塞/充血、经前鼻孔或是后鼻孔的流涕（粘脓性）、面部疼痛/压迫感/肿胀感以及嗅觉减退或是缺失。疾病症状敏感性高但是特异性极低，所以症状必须与客观检查结果相结合，包括鼻内镜检查的阳性结果（脓性分泌物、鼻息肉或是水肿）或鼻窦内发现与炎性反应或是与粘膜病变相一致的影像学检查结果。

儿童CRS的定义和诊断与成人CRS相似，不同点在于咳嗽症状显著增加而嗅觉减退则不常见。有意思的是，这一定义也是以共识为核心，但是却缺少头痛，鼻

表II-2 推荐方案的AAP定义策略

证据质量	利大于弊	获益与危害相当	弊大于利
A. 设计理想RCT	强烈推荐	可选	强烈反对
B. RCT局限性最小；与观察性研究的证据高度一致	推荐	可选	强烈反对
C. 观察性研究（病例对照和队列设计）	推荐	可选	不推荐
D. 专家意见，病例报告，第一性原则推论	可选	无推荐	不推荐

AAP=美国儿科协会



图II-1 主题制定流程 PE=主编；1⁰=主要

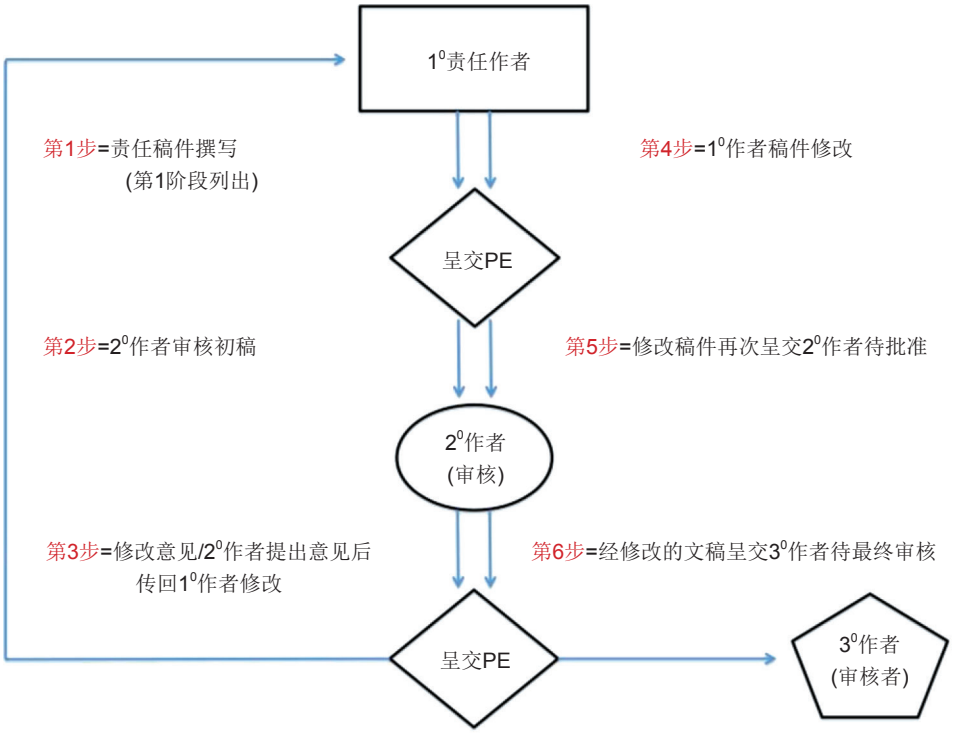
塞，流涕和咳嗽作为儿童窦炎四种最常见症状的支持性数据。

对于成人和儿童，当鼻腔和/或中鼻道内可见鼻息肉（NP）症状时，则可以诊断为伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）。单侧鼻息肉可能还需要长期观察以排除赘生物形成。

III.B.1. CRS：疾病或是综合征？

CRS临床表现和炎性反应不尽相同，所以可以认为其能够掩盖鼻腔窦道中部分炎性疾病的病情状态。以临床和/或影像学检查为基础，CRS通常分为CRSsNP和CRSwNP两种。除了两种主要的临床分型外，根据CRS患者表现出的多种症状以及是否相伴支气管疾病还存在其它相关的分型。疾病的发病因素不尽相同，所以存在不同的分型也不足为奇。

多种炎症机制可能共同作用于粘膜纤毛和/或纤毛结构异常使得CRS发病机率升高。CRS多因素发病机制包括遗传因素、环境影响、职业因素、感染、过敏、免疫功能失调以及系统疾病，而这些机制促使近期尝试定义疾病的亚型。CRS中可以存在不同的炎症类型，如T helper 1（Th1）介导或是嗜中性粒细胞炎性反应以及T helper 2（Th2）介导或是嗜酸性粒细胞炎性反应。部分炎性介质已经被证实与CRS存在特定关联性，诸如抗白介素5（IL-5）和抗免疫球蛋白E（IgE）新型生物制剂的疗法反应和其它措施均支持这些介质的重要性。不过，我们应该意识到这些患者中可能最为常见和重要的形式就是炎性机制的混合；这就有助于解释针对单一炎性介质如IgE和IL-5的靶向治疗方案疗效受限。



图II-2 主题EBRR迭代回顾程序1⁰=主要；2⁰=次要；3⁰=三级；EBRR=循证评价推荐；PE=主编

综合考虑，CRS呈现不同表型和机制，而我们则只是才开始接触该问题以利于更好的理解。未来的挑战在于针对单一CRS患者明确其疾病发生的不同病因学因素。

III.C. RS定义：复发性急性鼻窦炎

复发性急性鼻窦炎（RARS）定义为ARS每年发作4次且发作期间存在明显的无症状间歇期。每次发作必须符合Section III.A中对于ARS所列标准。共识声明中对于RARS诊断中所要求的发作次数存在分歧，但是2007年指南中，Rosenfeld等人提出这一数字。通过引用已发表文献内容，他们报道每年成人病毒性感染上呼吸道感染（URI）的平均次数在1.4至2.3之间。他们认为将急性细菌性鼻窦炎（ABRS）的发作次数设置为4次能够有效降低RARS的误诊率。

仅有少数队列研究调查过该类患者的临床病程。RARS患者不倾向于手术治疗，即便是接受手术治疗，相比较于CRS患者，其手术的范围也较为局限。患者术后也很少接受长期的医疗干预。这可能是因为该类患者中存在鼻窦解剖学变异的病例数量相对较多。

III.D. RS定义：AECRS

AECRS定义为CRS既往史患者突发症状恶化经治疗后症状恢复至基线水平。针对该定义未再提出更为严格的要求，也未再有更为精确的诊断标准。AECRS的概念基于中耳炎中的相似疾病模式（与Donald Lanza医师的私人交流）。尽管关于该类病情的文献数量非常有限，但在Section IX.C中还是提出潜在的诊断标准。

III.E. RS定义：亚急性RS

近期指南暂缺，但亚急性RS这一术语已用于描述ARS和CRS（4-12周的症状期）时间窗之间发作的临床病情表现。时至今日，有关该型的临床报告数量极少，其根据患者的描述作为独特的临床分型；报告以共识为基础明确定义了病情。这一术语至少是从1975年开始使用的，Lan和Kennedy在美国尚未做出官方认定时就建议再次引入该术语。食品药品管理局（FDA）判定病情持续4-12周。该类患者可能存在弛缓缓解性ARS或是早期进展性CRS表现。该定义和分级尚有局限性，还需要对于其进行更为深入的了解。

III.F. RS定义：窦炎或是RS?

在1996年，AAO-HNS组织的鼻窦炎工作组就描述RS的特异性诊断标准和工作定义达成共识。工作组同意将“sinusitis”替换成更具有描述性的术语“rhinosinusitis”，用以强调鼻窦和副鼻窦之间的密切关系，两层粘膜间的形态学和生理学存在相似性以及同一患者经常同时存在

两种情况，甚至是其中一种成为主要的表现形式。

支持该术语形成的关键论据之一是鼻炎不仅并发于窦炎而且常常在发病时具有前兆。此外，鼻塞和流涕是鼻窦炎的两个关键特点，与鼻炎的症状关系极为密切。工作组在鼻窦炎的术语应用方面达成共识，部分跨学科文章对于窦炎几乎与鼻炎并发的观点表示支持。但是，对于支持该术语客观证据的研究极为缺乏。

Gwalthney等为这一关系提供证据展开一项关键研究。作者对于31名鼻腔和副鼻窦中同时检测到鼻病毒急性感染患者的计算机断层扫描（CT）数据进评估。尤其是测定鼻腔壁增厚，下鼻甲肿胀，筛漏斗堵塞以及上颌窦，蝶窦和额窦畸形分别为77%，87%，39%和32%。患者中79%未经任何抗生素治疗于两周后，影像学检测异常状况缓解。

两项研究已经对于CRS患者鼻腔炎性反应进行评估。Bhattacharyya在CRS患者的鼻中隔粘膜中发现炎性细胞。Van Crombruggen等近期的研究中从CRSsNP和CRSwNP患者的筛窦粘膜或息肉组织评估炎性介质，并将其与从相同患者和健康对照者的下鼻甲组织中的提取量进行对比。CRSsNP和CRSwNP患者中，窦粘膜和鼻粘膜炎性介质水平较健康对照组织增高。

目前发表的支持鼻窦炎术语的试验性证据数量有限，但是其已经被部分跨学科国际性专家组织明确接受且在生理学方面具有逻辑性而临床方面具有显著性。

Ⅳ. RS负担

IV.A. RS社会负担

IV.A.1. RS社会负担：直接成本

每年美国成人群体中约12%至15.2%受RS（急性和慢性）影响。这样的年患病率超过其它常见呼吸道疾病，如花粉热（8.9%），急性哮喘（3.8%）以及慢性支气管炎（4.8%）。ARS和CRS的直接管理成本超过110亿美元/年。然而，这些数据在ARS和CRS之间并未展现出差异性；在接下来的章节中会有进一步的分级。

IV.A.1.a. 直接社会成本：ARS. 文献中关于ARS诊断和治疗的直接成本估算信息非常有限。ARS疾病负担的评估主要是通过利用率（如门诊量和抗生素处方率）的测定来进行。例如，登记ARS诊断患者年门诊量约为5100万人次，而这其中约86%的门诊治疗中需要行口服抗生素。ARS成为第五大最为常见的抗生素治疗疾病。作为仅有的几项前瞻性观察研究之一，斯堪的纳维亚研究者核算出ARS一次发病所需的治疗费用为266欧元（约合300美元）。

IV.A.1.b. 社会直接成本：CRS. CRS的直接成本包括治疗RARS和典型CRS的成本。CRS的直接成本基于单机构队列、索赔检索数据库分析和全国代表性卫生医疗成本数据库分析从多重水平予以明确。例如，个体患者队列最常采集于医疗学术中心，队列研究的结果已经明确直接的医疗成本在921美元至1220美元/病人/年。不过，这些数据偏向于更为严重的患者群体并且也需要依靠部分成本推断。

近期的索赔性研究为CRS提供了更多精确和广泛的成本数据。在440万患者参与的研究中，Bhattacharyya等选定4460名患者接受鼻内镜手术（ESS）。该年CRS在ESS治疗（难治性性发病群体）之前的卫生医疗成本为2449美元，其中1789美元用于医疗设备和医师的治疗费用。CRS的相关管理成本并不仅限于治疗管理；经济学研究指出ESS的成本从3500美元/例（加拿大）至7700美元/例（美国）不等。是否存在息肉也影响着CRS的直接医疗成本。术后息肉复发的患者每年的直接医疗成本（866美元）较非息肉患者（570美元）或是原发性息肉患者（565美元）高。

最后，群体性的评估研究已经表明相对于非CRS，CRS的成本有所增加。Bhattacharyya通过全国代表性卫生医疗经济数据库的研究指出，卫生医疗总支出中的卫生医疗设施利用成本增加772美元，门诊诊疗增加346美元以及CRS治疗的处方药物支出增加397美元（$p \leq 0.01$，相对于非CRS成年群体）。从国际方面看，Chung等人同样利用国际卫生医疗保险数据进行研究，结果发现相比较于非CRS群体，台湾CRS患者导致门诊治疗成本显著增加（953美元vs665美元，$p<0.001$），总体卫生医疗成本显著增加（1318美元vs946美元，$p<0.001$）。虽然索赔性研究很少进行，但是近期开展的研究表明RARS治疗的直接成本为1091美元/患者年。美国CRS直接总成本据估算为86亿美元/年。

IV.A.2. RS社会负担：间接成本

相比于直接卫生医疗成本，RS的间接卫生医疗成本包括相关的误工（旷工）、工作量减少（假性出勤）以及其它形式生产力下降（如，病假在家）所致的社会成本。在全国范围开展的家庭研究中，每年的急慢性RS病例发病率为15.2%，非RS群体每年的矿工日为3.7天，而RS群体为5.7天（$p<0.001$）。这就相当于美国成人每年潜在的旷工天数达6120万天，劳动力损失金额相当于为37.9亿美元。因RS所致的假性出勤和其它形式的劳动力损失数据目前仍不完善，但是RS亚型的相关数据已经统计完成。

IV.A.2.a. 间接社会成本：ARS。ARS的间接成本数据较为有限，绝大多数数据来源于ARS干预研究的对照组。最近，西班牙研究者发现ARS的间接成本为224欧元至439欧元（约250美元至490美元），具体取决于治疗干预方式的不同。如果患者因ARS发作期症状无法进行工作，根据是否使用抗生素治疗，间接成本增加后范围从747美元至820美元。

IV.A.2.b. 社会间接成本：CRS。CRS的负担总成本数额巨大，并且因CRS的严重程度不同而有差异。近期的全国卫生医疗支出数据库调查中发现，CRS患者每年因病导致旷工日增加水平为1.0±0.4。这一数值包括非难治性和难治性患者并且通过CRS群体和非CRS群体的直接对比获得。欧洲研究者发现，57%的CRS患者（*n*=207）因病旷工。在病情相对自限且拟行球囊扩张的CRS患者（*n*=56）中，Stankiewicz等通过有效的工作特定研究发现旷工（6.5%）、假性出勤（36.2%）和劳动力损失（38.3%）的报告比重巨大。来自三级鼻科学诊疗系统的多机构研究所选定的队列中患者疑似为最严重的难治性性病情状态（*n*=55），Rudmik等发现每年平均旷工时间为24.6天，平均假性出勤时间为38.8天，每名患者年劳动力损失总额为10077美元。尽管在将这些数据推算至CRS一般群体时需要谨慎注意，但是CRS所造成的间接成本则是显而易见的。

CRS的间接成本还不仅反映在工作相关的方面。Stankiewicz等人确定CRS患者活动受限的比率在40%水平。全国代表性样本中，Bhattacharyya等观察到CRS所致的日常活动受限为13.3%，工作受限12.0%，社会活动受限9.0%以及认知受限6.0%。

IV.A.2.c. 社会间接成本：RARS RARS的间接成本主要与RS每次急性发作所致的旷工时间和劳动力损失相关。尽管对于该RS亚型的间接成本数据比较有限，研究者观察到因特定的RARS所致年平均旷工时间为4.4天。RARS的经济学研究已经明确每次急性期旷工时间和假性出勤时间分别为1.7天和0.66天。

IV.B. RS的个体化负担

从定义上看，CRS患者主要表现出鼻塞、流涕、面部压迫感/疼痛感以及嗅觉缺失等一系列鼻窦部症状。个体化症状评分或是鼻窦特异性生活质量（QoL）量表通常用于描述个体鼻窦部症状和疾病的整体负担。然而，CRS的影响通常并不限于鼻窦局部，其能够对于正常的机体功能和一般健康相关生活质量发挥更为深远的效应。部分研究通过一般健康相关生活质量评估或是健康状态实用评分来探索CRS负担，并将这些结果与其它慢性疾病患者中获取的数据进行对比。由于评估疾病影响的测试手段单一且常见，健康状态实用评分对于不同疾病负担之间的对比尤为有效。通过六维健康调查简表（SF-6D）格式，得出230名CRS患者的健康状态的平均得分为0.65（0=死亡，1=完全健康），该结果比充血性心衰、慢性阻塞性肺疾病和帕金森症等疾病的患者还要糟糕。相似的研究中通过健康调查简表（SF-36）和欧洲五维健康量表（EQD-5）进行检测发现，一般生活质量和正常功能状态受到严重影响。CRS患者还会出现乏力和躯体疼痛、睡眠障碍和抑郁等情况。

CRS患者经常会出现重度乏力。荟萃综述中对于CRS患者进行乏力症状的研究，综述中收集28项研究的3427名患者数据。乏力的平均发病率基线值为54%，所有研究的汇总范围为11%至73%。另一项荟萃综述中，对于11项研究中1019名患者进行躯体疼痛的分析调查。采用初级SF-36量表，平均躯体疼痛评分为0.89，标准差低于全国或是当地群体标准（$p<0.001$），较之前所报道的25岁以上患者群体的躯体疼痛评分水平高。在鼻窦手术后，乏力和躯体疼痛症状均显著缓解，效应值分别为0.77（95%置信区间[CI]，0.59-0.95）和0.55（95%置信区间[CI]，0.45-0.64）。

CRS患者常见的主诉为睡眠质量欠佳，但是针对这一失能症状直至近期才开始深度研究。对于268名CRS患者开展的多机构队列研究中通过匹斯堡睡眠质量指数（PSQI）进行客观的睡眠质量评估。PSQI系针对前一个月睡眠质量和干扰状况自测型调查问卷（分值由0至21，分值越高睡眠质量越差），其具有高度的内部一致性、可信性和结构效度。该群体中PSQI的平均评分为9.4，根据可接受阈值，75%患者睡眠质量欠佳（即，异常状态>5）。该群体中，PSQI评分与鼻窦结局22项测试（SNOT-22）和鼻窦炎失能指数（RSDI）量表中鼻窦相关的生活质量评分存在明显的相关性（r=0.55和r=0.53）。最近的一项综述中阐述CRS睡眠障碍的可能机制，包括鼻气流变化以及抗睡眠细胞因子的直接作用，但是这些理论仍处于推论阶段，还需要通过进一步的研究了解CRS和睡眠之间的关联性。

还有一个因素会显著影响CRS患者生活质量和功能——抑郁。研究已经发现CRS患者中抑郁的发病率为9%至26%。发病率范围大可能反应出患者群体以及抑郁诊断的精确性（即，患者报告、医师诊断、有效调查）方面存在差异。总之，CRS患者抑郁的发病率比常人要高5%-10%。通过与非抑郁的CRS患者进行对比，抑郁与

鼻窦炎以及一般生活质量的降低相关。[58,59,61]这一结果并不令人感到意外，相比较于非抑郁CRS患者，并发抑郁CRS患者对于卫生医疗服务（包括抗生素用量）的使用频率较高，医师拜访次数以及旷工天数也更多。多项实验对鼻窦部术后抑郁症的影响展开研究。与非抑郁患者相比，即便将其它因素控制后，抑郁CRS患者在基线值和术后各时间点的鼻窦相关性生活质量普遍降低。不过，并发抑郁患者的病情改善程度与非抑郁患者相似；其起始期和终末期生活质量下降。未来还需要研究了解抑郁是伴发于CRS的常见并发症还是CRS对于抑郁病情具有促进作用。

IV.C. 病情严重程度测定

当前CRS患者的临床评估包括疾病相关性生活质量评估，临床病史，医师检查结果包括内镜检查以及CT影像学评估。临床医师对于这些数据进行整合对于CRS进行确诊并决定拟行的治疗或是手术方式。治疗成功的关键衡量因素在于从患者的角度根据生活质量量表对于结局的评估。内镜和影像学改善变化与患者是否感觉病缓解之间并无联系，尤其是生活质量评估类似CRS的情况下更为明显。尽管CT和内镜广泛用于确诊和制定治疗细节，但是内镜和影像学结果与治疗干预前后生活质量结局的影响之间无显著相关性。不过，经改良后的CRS现有测定手段和新开发手段终归会改善疾病预后和临床决策。

内镜检查在术前和术后均适用且为将该种检查标准化已经采取多种方式。目前存在多种评分系统，但是从根本上看，每种系统均由现有的内镜变量通过不同组合构成：粘膜炎性程度和部位，流涕生成及特点，瘢痕存在，结痂以及中鼻甲（MT）位置。重测信度测定和部分评分内容有效性已经在调查研究中。遗憾的是，即便在最佳情况下，内镜评分系统与生活质量评估中当前状况和术后改善之间也仅存在微弱关联性。尽管内镜评分系统尚有改善空间，但是内镜检查在准确预测症状的数据需求中可能只会提供部分信息。

鼻窦CT已经是临床结局研究中的主要方式，但是部分研究仍指出该评分方法与同时进行的生活质量评估之间关联性不理想。然而，对于CT在治疗干预后生活质量改善的预测能力存在相互矛盾的证据，部分研究显示存在关联性但是更多的研究表明CT分级并不是结局预测的独立因素。在当前的影像学评分系统能提供简单的二元性数据；如炎性反应存在或是不存在。不过，在这样的系统中很有可能造成信息的遗失。CT扫描确实能够在解剖结构、病变部位、疾病程度以及明确骨质增生方面提供重要的信息。一些研究中尝试从CT扫描中确定预测性数据且已经注意到CT显示的骨质增生与术后生活质量改善减少相关，此外，窦内浑浊样变病灶数量和密度可能与生活质量评估测定结果相关。

为了能够更好地改善与生活质量评估测试和结局之间的关联性，内镜和影像学测试在进一步的研究中有望进一步改良，但是当前显而易见的事实在于：这些方法无法准确测试相同的结构，而且未能识别与其它症状的相关性并不表示该类测试无效。进一步的研究可能还会确定免疫反应和调节机制和微生物状态的测试等更多的结局预测因素。

V. 急性鼻窦炎

V.A. ARS：发病率/流行率

ARS报道的发病率因ARS的定义方式的不同而有显著变化。对于该共识声明，ARS被定义为鼻腔和副鼻窦的系统炎性疾病发病时间4周以内。病毒、细菌或是真菌病原体均能导致ARS，绝大多数病例起病于包括鼻腔和副鼻窦的病毒性URI。

据估计，每年成人经历病毒ARS发作1-3次，而12%的成人群体经诊断患有鼻窦炎（RS）。此外，ARS在初级医疗和耳鼻喉科门诊分别占2%和10%。美国的数据经常无法鉴别RS的各种类型，由此使得ARS流行率的准确评估出现挑战。不过，前瞻性研究中ARS评估发病率水平在9%。

当前文献显示多种流行病方法已经被用于评估RS的流行率。以医疗记录评估为基础的疾病流行率评估只能覆盖到寻求和接受医疗干预的患者，而由此反映出了选择策略的偏差性。这些方法几乎不会用于未寻求医疗干预的疾病发作期患者，所以几乎可确定结果会被低估。引入家庭随访在于将无机会寻求医疗干预的患者包括在内，以消除样本偏差，因此确保群体能够具有真实代表性。这些数据对于当前ARS流行率的评估最为有效。

V.B. ARS：病理生理学

鼻窦腔道重要的防御机制在于：喷嚏清除大型颗粒而粘液限制小型颗粒，以及纤毛输送推动粘液至肠道降解。鼻窦健康机制也包括通过先天和获得性免疫系统识别外源性异物并强化相应的反应作用。这些防御反应效应降低时即是我们所观察到的ARS症状。

鼻窦腔道内的免疫反应是层次繁多、程序复杂且相互关联。过敏性、病毒性、细菌性和真菌性侵袭以及环境刺激均被发现能够导致ARS。粘膜肿胀的结果导致窦开口堵塞进而加重ARS。同样，擤鼻也被设想为将病原附着的粘膜带入鼻窦内，由此成为鼻窦感染的另一种机

制。正如传统定义一样，过敏是指局部抗原暴露下由IgE介导的系统反应。尽管过敏和ARS之间相关性数据不甚理想，但是细胞受体水平发生的变化支持两者间存在联系。例如，细胞间粘附分子-1（ICAM-1）是鼻病毒的一种受体且在AR患者中数量上调。这就表明过敏和感染免疫攻击之前可能存在相互促进强化的关系。暴露于吸烟和空气污染环境中也与ARS之间存在联系，但是机制尚不明确。

部分异常解剖结构也提示存在ARS的发病倾向。这包括再循环现象、泡状中鼻甲和鼻中隔偏曲（NSD）。ARS的牙源性因素很少见，CRS更为常见，但是上颌磨牙根周部感染会对重合部分鼻窦腔造成直接的接触影响。之后的章节对于阐述部分因素相对作用的证据进行了更深入、更详细的发掘。

V.B.1.a. ARS病理生理学促进因素：解剖异常。由于影像学图像并不适用于不复杂的ARS病例，目前还没有研究直接测定ARS的解剖学因素。不过，从包括RARS，ARS并发症和AECRS病例在内的复杂病例的研究中已经有所推断。

解剖学异常成为鼻窦炎的潜在致病因素，包括漏斗部狭窄、再循环现象、钩突和MT异常、眶下筛窦气房（Haller气房）以及NSD。Jain等进行的病例对照研究中共有97名患者，其均表现CRS临床症状，患者提供全鼻窦炎或是局部上颌/窦口鼻道复合体病变（OMC）（定义为自限性鼻窦炎）的CT证据。两种疾病群体与正常对照组进行比较。研究的前提是如果异常解剖结构确实能够导致阻塞性RS，则自限性鼻窦炎患者中病理解剖变异的发生率应当比全鼻窦炎或是对照组高。作者在两组中对于泡状中鼻甲、眶下筛窦气房、单侧钩突、异常开口以及MT反向偏曲均进行研究。他们发现只有泡状中鼻甲和异常开口与阻塞性病理变化（自限性疾病）之间存在显著联系。

在另一项研究中，Alkire和Bhattacharyya将符合RARS诊断标准的36名患者与42名同期对照患者进行对比以探寻解剖异常的因果联系。眶下筛窦气房（39.9% vs 11.9%，p=0.006）和漏斗部狭窄（0.591 mm vs 0.823 mm，p<0.001）被认为是潜在的致病因素。此外，作者注意到RARS病例中泡状中鼻甲和鼻中隔棘突弯曲的发生率增加但是并不具有统计学意义。

根据ARS和CRS之间的对比结果，将研究内容分类整理收集文献资料时会有一些新的发现（表V-1）。CRS与解剖变异之间无关联性，本质上更有可能是炎性反应。ARS与部分解剖异常因素相关：泡状中鼻甲，眶下筛窦气房大于3mm，在正常的引流腔道中出现异常开口以及漏斗部狭窄。

ARS中非OMC相关性原因包括上颌窦瘘和牙科感染。一项病例回顾性研究中通过锥形束CT可见上颌磨牙根周部脓肿可以导致粘膜反应性增厚，比值比为9.75（p<0.001）。此外，在另一项研究中，牙根部的牙周疾病能够侵袭入筛窦和上颌窦瘘管内从而导致ARS的症状和体征。

总而言之，ARS和解剖变异之间的关联性证据很弱，而是更多参考于RARS、CRS和RS混合组的研究结果（表V-2）。

- 证据级别汇总：C（等级4：16个研究）

V.B.1.b. ARS病理生理促进因素：过敏AR和ARS之间被认为存在相互作用。为总结出疾病之间的相互联系，我们当前不仅应在相关的人和动物研究中假定可能解释其相互作用的流行病学证据和可行机制，并且还要考虑到AR的治疗是否会改变ARS的病情变化。

据估计AR的流行率约为20%，而美国人群中超过50%存在IgE致敏证据，这也表明皮肤测试阳性并不一定提示鼻科过敏疾病。由此，ARS皮肤阳性患者群体中AR和ARS之间无关联性证据，因为其只能提示致敏性状态。相反，在无全身IgE致敏证据存在的情况下，也会出现局部鼻过敏反应。由此，皮肤过敏测试即便未呈现阳性反应，也不能在ARS中排除AR因素。

很多研究（但非全部）都支持AR和ARS之间存在关联性。Savolainen在对224名急性上颌窦炎患者进行研究后发现过敏发病率为25%，这比对照组中16%的发病率显著升高。Holzmann报道ARS眶部并发症儿童中AR流行率增加，同时也报道这些并发症更多见于花粉传播季节。Chen等人对于8723名儿童展开研究，结果发现RS流行率在AR儿童群体中较非过敏群体显著升高。重要的是，出现AR并不预示ARS病程会延长。

研究提示过敏炎性反应可能导致鼻窦炎性病变。根据病理基础，在过敏个体中过敏原所致的鼻科症状导致嗜酸性粒细胞进入上颌窦。相似情况下，绝大多数豚草敏感AR患者（60%）在豚草旺季通过CT可见鼻窦粘膜的异常情况，而治疗后症状缓解与影像学检查之间无相关性。此外，在豚草旺季中，豚草AR个体上颌窦嗜酸性粒细胞数量较豚草淡季显著升高。这些研究提示AR对于鼻窦炎性反应产生影响。

人体试验存在诸多限制因素，为了阐述AR对于ARS的影响，建立了小鼠动物模型。诱发鼻过敏反应的小鼠（不仅限于低气道反应或是致敏反应）ARS症状恶化，而

表V-1 RS解剖变异风险因素

	急性鼻窦炎		混合组		CRS		
病理学	有效	无效	有效	无效	有效	无效	影响程度
泡状中鼻甲	S[16]	S[17]（+趋势）	S[99]，S[100]，M[101]	S[102]，M[103]		S[104]，M[105]，S[106]，S[107]	如果体积较大可有轻度影响
层间细胞				S[99]			无
鼻中甲反向偏曲		S[16]		S[102]，S[99]，S[100]		S[106]，S[107]	无
眶下筛窦气房	S[17]	S[16]	M[97]	S[99]		S[106]，S[107]	>3 mm可能存在影响
鼻中隔偏曲		S[17]（+趋势）	R[108]，S[100]，M[101]	S102		R[109]，S[106]，S[107]	角度增加产生轻度影响
异常开口	S[16]						明确影响
漏斗部狭窄	S[17]	S[16]					可能存在影响
钩突气化				S[99]		S[106]	无

RS分级为急性，慢性和混合性，解剖变异对于ARS的影响大于CRS。上标数字为参考文献。

S=RS明确症状联合CT反映的炎性证据研究；M=仅发现粘膜增厚且不能确诊出现RS症状病例的烟具；R=完善的系统综述。

这一效应可通过Th细胞转化实现。这些研究表明局部过敏炎性反应在ARS的表现中发挥了重要作用。

目前，尚无明确数据显示医疗干预或是免疫疗法能够预防ARS的发展。无研究表明对于季节性或是常年性鼻炎的治疗能够降低过敏原暴露期间ARS的发病率。明确的免疫疗法有望能够在季节性AR期间限制ARS发作次数，进而可能最终控制ARS的发展。

总之，观察性研究提供适度的LOE，其支持AR和ARS之间的关联性。后期过敏原致敏和暴露下诱导的ARS小鼠模型中获取的证据，进一步支持了这一关联。有部分证据表明AR增加ARS眶部并发症的可能性，但是没有证据表明AR会延长ARS的病程（表V-3）。

• 证据级别汇总：C（1b级别：1项研究；2a级别：2项研究；2b级别：1项研究；3a级别：2项研究；3b级别：1项研究）。

V.B.1.c. ARS病理生理促进因素：鼻中隔偏曲。ARS中NSD的影响机制未进行充分研究。总体来说，有系统综述已经对RS中NSD的影响机制进行研究。该综述中包括的研究基本未能将ARS从CRS中分离出来，以至于NSD在ARS中的促进作用并不明确。然而，综述中确实发现RS风险与NSD之间大体上存在正相关关系。尽管存在这些结果，在将NSD确定为ARS发病风险之前还需要补充研究。鼻中隔成形术在降低ARS风险方面的作用尚不明确。

• 证据级别汇总：尚无证据。

V.B.1.d. ARS病理生理促进因素：病毒。ARS常与急性病毒性RS前驱期相关（AVRS）。在ARS治疗过程中应用抗鼻病毒药物使得病情恢复率范围从27%至84%，这可能反映出所使用的特定治疗方式的多样性和局限性。人体对于鼻病毒接触感染率超过90%，而其中高达74%病例表现ARS症状。已经有假设提出AVRS前驱期可能与之后的ABRS相关，而ABRS的机制在于局部组织肿胀所致纤毛清除功能（MCC）受抑制以及窦口被封堵。不过，缺少支持该设想的LOE（表V-4）。

AVRS患者的CT影像学表明：上颌窦漏斗部梗阻的时间达到病程的77%，经试验诱导的鼻病毒性RS与普通感冒的症状以及MCC对应的减少程度相关。这就促使启动调查研究健康期和疑似AVRS期漏斗部和鼻窦部细菌病原体状态。这些研究中发现普通感冒患者在鼻腔和OMC中的细菌量较健康人群高。还应当注意到作者是设想表现普通感冒症状的患者确实感染AVRS。因此，目前尚不明确病毒性炎症反应是否会直接导致后期细菌负荷量的增加。有意思的是，当前的文献表明只有0.5%至2.2%的AVRS会转变为复杂性细菌性RS。同样，AVRS患者中，在H1N1流感病毒培养呈阳性后细菌性上呼吸道感染的风险相比之前的46.4%，仅上升0.55%。不过，进展时间并不固定且研究数据为回顾性采集，进而提示因果联系存在局限性。

缺少临床方面的鉴别能力，也是我们对AVRS如何进展为ABRS机制的一大原因。目前的证据表明仅依据症状，如脓性鼻腔分泌物、发热或是面部疼痛并不能鉴别病毒和细菌感染。出于这些原因，需要在感染期间直接提取鼻窦样本进行研究。Autio等发现84%的ABRS患者在疾病早期（2-3天）被监测发现病毒核酸，而在病毒感染期细菌联合感染（56%）被发现与病情评分下降存在关联性。

当前的临床实践指南指出，细菌感染的存在很有可能使得症状持续时间超过10天。这种可能的依据在于10

表V-2 解剖变异和ARS之间的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Jain[16]	2013	4	诊断病例-对照	1. 上颌/OMC炎症(自限性); 2.全鼻窦炎正常（对照）	鼻窦炎CT证据	自限疾病显示泡状中鼻甲和异常开口的发生率上升
Shanbhag[110]	2013	4	回顾性病例系列研究	上颌窦炎症CT表现	1. 窦内液体填充（2/3）; 2.粘膜增厚	上颌窦炎症预测因素，上颌窦瘘，牙周疾病和牙根突出或是牙根脓肿。
Shanbhag[110]	2011	4	诊断病例-对照	1. CRS症状；2.正常	鼻窦炎CT证据	泡状中鼻甲，MT反向偏曲，眶下筛窦气房，NSD以及钩突气化无影响
Cho[102]	2011	4	诊断病例-对照	1. CRS症状；2.正常	鼻窦炎CT证据	NSD，泡状中鼻甲以及MT反向偏曲无影响
Alkire[17]	2010	4	诊断病例-对照	1. RARS症状；2.正常	鼻窦炎CT证据	RARS与眶下筛窦气房和漏斗部狭窄相关
Bomeli[96]	2009	4	回顾性病例系列研究	粘膜增厚的CT表现	1. 牙根周部透明样变；2.牙周部疾病	根周部透明样变使得鼻窦炎症机率增加9.75倍（比值比）
Caughey[101]	2005	4	诊断病例-对照	1. 粘膜增厚的CT表现；2. 正常CT	鼻窦炎CT证据	泡状中鼻甲，NSD和眶下筛窦气房增加鼻窦病变风险
Kieff[107]	2004	4	诊断病例-对照	1. 同侧上颌CRS；2. 正常对侧	鼻窦炎CT证据	泡状中鼻甲，眶下筛窦气房，NSD以及中鼻甲反向偏曲无影响
Stallman[103]	2004	4	诊断病例-对照	1. 泡状中鼻甲粘膜病变CT表现；2.无泡状中鼻甲粘膜病变CT表现	鼻窦炎CT证据	粘膜增厚病例，泡状中鼻甲发生率未增加
Stackpole[97]	1997	4	诊断病例-对照	粘膜增厚和眶下筛窦气房的CT证据	鼻窦炎CT证据	CT显示导致粘膜增厚的眶下筛窦气房大小
Lam[104]	1996	4	诊断病例-对照	合并泡状中鼻甲CRS	鼻窦炎CT证据	无证据显示泡状中鼻甲对于CRS产生影响
Nadas[105]	1995	4	诊断病例-对照	泡状中鼻甲：缺失，小，中和大	鼻窦炎CT证据	泡状中鼻甲可能对于CRS无影响
Bolger[99]	1991	4	诊断病例-对照	1. CRS症状；2.正常	鼻窦炎CT证据	泡状中鼻甲与CRS之间存在关联性；眶下筛窦气房无关联性
Calhoun[100]	1991	4	诊断病例-对照	1. 任何鼻窦炎症状；2.无鼻窦炎症状	鼻窦炎CT证据	泡状中鼻甲，NSD和眶下筛窦气房增加鼻窦病变风险 MT反向偏曲无影响

表V-3 过敏和ARS证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Baroody[115]	2008	1b	DB交叉研究（*n*=20）	过敏反应导致鼻部症状测试者；对照组	上颌窦中嗜酸性粒细胞	过敏原所致的鼻部症状中可见上颌窦嗜酸性粒细胞水平增加
Rantala[120]	2013	2a	横断面研究（*n*=1008）	患者分为特应性和非特应性群体，年龄21-63岁	上呼吸道和下呼吸道感染	特应性病变个体发展为包括RS在内的URI风险较高
Chen[114]	2001	2a	调查问卷（*n*=8723）	台湾儿童	鼻窦炎	报道儿童群体中，过敏更易感染RS
Holzmann[113]	2001	2b	回顾性综述（*n*=102）	ARS眶部并发症儿童群体	AR流行率	眶部并发症更多见于过敏高发季节
Frerichs[121]	2014	3a	系统综述	过敏和非过敏患者	RS病程延长（>4周）	RS病程未见显著延长
Naclerio[116]	1997	3a	观察性研究（*n*=10）	过敏高发季节患者	鼻窦CT观察异常	60%患者发现CT异常
Savolainen[112]	1989	3b	病例对照（*n*=224）	急性上颌窦炎合并或是不合并过敏症状	急性鼻窦炎	在过敏患者中流行率为25%，非过敏患者中流行率为16.5%。

DB=双盲

天的症状期后，鼻窦提取物中能够确认细菌感染（60%），此外，还要结合同时存在的鼻病毒感染自然病程终结时间。需要重点了解细菌感染能够潜在发生于疾病的任何时期。

• 证据级别汇总：C（2b级别：1项研究；3b级别：1项研究；4级别：8项研究）。

表V-4 病毒与ARS证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Gwaltney[134]	1992	2b	前瞻性研究（*n*=343）	鼻内病毒接触	鼻窦炎症状发展	94%患者被感染
van den Broek[132]	2014	3b	系统综述（*n*=265）	临床诊断ARS	培养阳性	发现脓性分泌物不能作为ABRS诊断依据
Autio[124]	2014	4	观察性研究病例系列（*n*=50）	临床诊断ARS	早期（2-3天）和晚期（9-10天）行病毒和细菌检测	病毒总检出率84%；早期细菌检出率56%；晚期细菌检出率40%
Lu[122]	2013	4	观察性研究病例系列（*n*=596）	患者表现普通的感冒症状	病毒存在与否	病毒检测阳性率38.8%
Rawlings[128]	2013	4	观察性研究病例-对照（*n*=88对照测试者，*n*=70普通感冒患者）	患者表现普通的感冒症状	细菌病原体存在与否	在普通感冒患者细菌培养阳性率可能升高5倍
Gutierrez[131]	2012	4	观察性研究病例系列（*n*=10048 H1N1；*n*= 31普通感冒）	H1N1和普通感冒患者	ABRS存在与否	0.55% H1N1患者发展至ABRS
Han[129]	2011	4	观察性研究病例-对照（*n*=8对照测试者，*n*=70普通感冒患者）	普通感冒患者病程<8天	细菌病原体存在与否	普通感冒患者中细菌病原体感染率较对照组高（31%vs8%）
Makela[123]	1998	4	观察性研究病例系列（*n*=200）	患者表现普通的感冒症状	病毒或是细菌存在与否	69%患者病毒检测呈阳性 3.5%患者细菌检测呈阳性
Puhakka[136]	1998	4	观察性研究病例系列（*n*=197）	患者表现普通的感冒症状	第1，7和21天病毒和细菌存在与否	普通感冒患者早期发现病毒（第7天）；未发现细菌量出现显著增加
Gwaltney[23]	1994	4	观察性研究病例系列（*n*=90例普通感冒患者）	患者表现普通的感冒症状	鼻病毒存在与否	27%患者发现鼻病毒

V.B.1.e. ARS病理生理促进因素：牙源性感染。发育期间，成人上颌窦向上颌牙槽嵴扩展生长。这一过程使得上颌牙根达到甚至是穿透上颌窦的底部。上颌窦与牙根尖之间解剖空间相互接近，很有可能成为上颌牙病理因素患者中牙源性RS的发展机制。

牙源性RS被认为是单侧ARS或是CRS患者的病因，和/或患病侧病情经药物或是手术治疗后不能缓解。另外，牙源性鼻窦炎微生物学种类差异不同，厌氧菌更为常见。历史资料上看，牙源性RS流行率在10%-15%。Bomeli在最近的研究中评估急性上颌RS的发病频率并发现上颌窦瘘管是RS的唯一独立预测因素。牙周疾病、牙根突出以及根尖脓肿不是独立的预测因素，但是其存在互动效用：牙周疾病与牙根突出或是脓肿因素相结合并经回顾分析后能够成为RS预测因素。

据信，牙源性RS最为常见的病因包括粘膜层破坏机制，如牙科脓肿、牙周疾病、窦内异物所致的继发感染以及拔牙时所致的鼻窦穿孔。尽管文献中明确的牙科疾病与ARS之间并发症证据稀缺，但是部分被确定的病例病例报告则支持两者之间的联系，包括骨块移植或是植入所致上颌窦开口梗阻；然而，应当注意到，在这些病例报告中并未定义ARS。在后期研究中，更多可靠有力的数据提示根尖周围脓肿和RS之间的关联性，样本来源于根尖周围脓肿和上颌窦中的提取物。作者指出根尖周围脓肿和上颌窦菌群中微生物学的结果相一致，从而提示牙源性疾病的侵袭扩散。

尽管部分作者不予认同，但是仍然能够假设骨内植入物向上颌窦突出也是诱发急性上颌窦感染的一种病因。此外，最近20年的回顾性分析提示：小于3mm植入物所致的鼻窦穿孔与RS临床或是影像学表现无相关性。

当前文献表明：针对牙源性感染在ARS中的作用尚未发表严谨设计的研究方案。目前，我们对于牙源性ARS的认识只能基于低水平证据（表V-5）。

- 证据级别汇总：C（等级4：6个研究）。

V.C. ARS：诊断

ARS在Section III.A中予以定义。ARS的诊断具有临床特点，并且应当依据多种症状，其中包括鼻充血或是鼻塞、流涕或是鼻后滴注（PND）、面部压迫感/疼痛以及嗅觉降低等等。ARS可能也和局部上呼吸道症状相关，如咽痛、声嘶、咳嗽以及非特异性主诉，如萎靡、乏力以及低热。诊断非复杂病例时，无需使用鼻内镜和影像学检查。推荐前鼻镜检查，其能够发现炎症、粘膜水肿和分泌物的证据。[149]评估红细胞沉降率（ESR）和CRP与ARS之间存在关联性，但是并不作为诊断依据。[153]

表V-5 ARS牙源性证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Abi Najm[145]	2013	4	观察性研究病例系列（*n*=70）	植牙患者	上颌窦影像学表现	植入物所致穿孔与牙源性鼻窦炎之间无关联性
Tabrizi[144]	2012	4	观察性研究病例系列（*n*=18）	植牙患者	上颌窦影像学表现	未见风险增加
Bomeli[96]	2009	4	观察性研究病例系列（*n*=124）	急性上颌窦炎患者	上颌窦影像学表现	牙源性感染中混浊样变预测17%至86%
Jung[143]	2007	4	观察性研究病例系列（*n*=23）	植牙患者	上颌窦影像学表现	植入物突出4mm与粘膜增厚之间存在相关性
Abrahams[146]	1996	4	观察性研究病例系列（*n*=84）	牙周疾病患者	上颌窦影像学表现	上颌窦混浊样变阳性率38%
Regev[142]	1995	4	观察性研究病例系列（*n*=8）	植牙患者	上颌窦炎症症状存在与否	上颌窦炎与植入物相关

表V-6 ARS诊断证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Lindbaek[150]	2002	2a	系统综述	1.ABRS；2.ARS	上颌窦中的脓性分泌物与症状相关	脓性鼻溢液，上颌部/牙部疼痛，前屈位疼痛以及病变的两个分期与上颌窦存在脓性分泌物相关
Hansen[153]	1995	2a	前瞻性队列研究	急性上颌窦炎	ESR和CRP与急性上颌窦炎之间存在关联性	评估ESR和CRP与急性上颌窦炎之间存在显著的关联性
Shaikh[147]	2013	2b	验证队列研究	1. ARS；2. URI	症状发生率	病毒感染更多见于轻度症状，无绿色分泌物或睡眠障碍
Berg[152]	1988	2b	验证队列研究	1. 上颌积脓；2.无上颌积脓	鼻窦症状和积脓之间关联性	局部疼痛，脓性鼻溢液尤其是单侧，上颌窦积脓具有高度可信性
Klossek[148]	2011	3b	横截面研究	急性鼻窦炎	症状发生率	更为常见的症状为鼻塞，疼痛，鼻溢液和头痛
Hueston[149]	1998	4b	回顾性病例系列研究	1. ARS；2. URI	症状和ARS诊断之间存在的关联性	鼻窦触痛、压迫感、流涕以及鼻分泌物异常与ARS诊断高度相关

• 证据级别汇总：C（2a级别：2项研究；2b级别：2项研究；3b级别：1项研究；4b级别：1项研究；表V-6）。

V.C.1. ARS诊断：病毒性和细菌性ARS的鉴别诊断

ABRS是病毒性URI常见的并发症，其症状主要取决于病情之间的重叠程度[132,133]。病程时间是区分ABRS和普通感冒的关键因素，症状持续超过10天或是发病5天后病情恶化均提示病毒后ABRS的发病[4,132,154,155]。

初级医疗机构确定ARS中存在细菌感染尚有困难，在无内镜或是影像学支持的情况下更是如此[133]。与ABRS相关的临床因素包括脓性分泌物[4]、单侧局限性疼痛[156]以及初期病情缓解期或恶化加重[147]。鼻咽培养在ABRS的诊断中不是必须要求，但是在初级医疗机构中其有助于抗生素的指导应用。

Fokkens等人支持细菌性ARS的诊断标准，即在ARS的诊断基础上符合以下至少2项标准要求：（1）疾病病程持续时间超过7-10天或是在初期改善后再次恶化（二次发病）；（2）症状严重，尤其是牙和上颌上方的疼痛感（视觉模拟量表[VAS]中7-10cm）；（3）鼻内镜中发现脓性分泌物；（4）ESR或CRP水平升高；以及（5）发热体温超过38°C。相比较之下，Rosenfeld等人指出尚无数据支持症状的严重程度或是脓性分泌物可以作为细菌性和病毒性ARS的鉴别诊断依据并建议将病程时间作为鉴别原则。

急性病毒性和急性细菌性RS鉴别诊断的相关证据呈现多样化特点并在表V-7中予以总结。

• 证据级汇总：B（1a级别：1项研究；1b级别：3项研究；2a级别：2项研究；2b级别：4项研究）。

V.C.2. ARS诊断：鉴别诊断

ARS的鉴别诊断包括AR、牙科疾病、慢性疲劳综合征以及面神经疼痛综合征。确诊最常见的依据来源于临床，但是对于持续或是严重的症状还需要进行补充检测。

AR与ARS的症状相似，与ARS的鉴别诊断主要根据过敏和特异性反应的既往史以及暴露于过敏原环境中使得病情加重。如果当前花粉计数和皮肤点刺测试的结果与患者表现的AR样症状一致，则AR诊断成立。AR中常

表V-7 急性细菌性RS诊断证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Young[157]	2003	1a	RCT	1. Augmentin；2.安慰剂	诊断性预测因素提示症状改善	相比较于影像学或是实验室检测，既往发现脓性分泌物以及鼻腔中可见脓液提示抗生素改善效应更有意义
Smith[158]	2015	1b	系统综述	1. 影像学证据；2.脓性分泌物	影像学发现或是脓性分泌物与鼻窦提取物培养之间的关联性	基于影像学或是脓性分泌物的诊断与阳性培养的关联性仅有50%
Lacroix[156]	2002	1b	验证队列研究	1. 鼻窦炎；2.URI	分泌物变色，面部疼痛，影像学检查与NPx培养对比	分泌物变色，面部疼痛，上颌窦炎影像学结果与阳性培养之间的存在关联性
Engels[159]	2000	1b	荟萃分析	上颌窦培养阳性或是阴性	症状，影像学检查，超声检查	超声由于变异性预测效应最低
Hauer[133]	2014	2a	系统综述	ABRS和ARS	发热和面部疼痛	根据发热或是面部疼痛不能鉴别病毒性和细菌性病变
van den Broek[132]	2014	2a	系统综述	1. RS；2. URI	症状持续时间，脓性鼻溢液	根据症状持续时间或是脓性鼻溢液不能鉴别病毒性和细菌性病变
Lee[160]	2013	2b	验证队列研究	1. NPx培养；2. MM培养	两培养位点结果相一致	培养位点的结果表现出良好一致性使得两者可以作为有效的诊断方法
Berger[161]	2011	2b	前瞻性队列	1. ABRS；2. 无ABRS	ABRS光纤维内镜和影像学诊断方式的关联性	光纤维内镜具有ABRS诊断价值
Hansen[162]	2009	2b	验证队列研究	上颌窦培养阳性或是阴性	症状，实验室血样本检测	ESR和CRP水平升高对于阳性细菌培养具有敏感性但是无特异性
Savolainen[163]	1997	2b	验证队列研究	上颌窦培养阳性或是阴性	ESR，CRP，WBC计数	血样本检测不作为ABRS敏感指示因素

MM=中鼻道；WBC=白细胞

见瘙痒和流泪症状，但是ARS中并不多见。相比较而言，ARS症状中粘脓性分泌物、疼痛和嗅觉缺失在AR中并不多见。

牙科疾病可以表现出鼻窦疼痛，有时并不伴有牙痛或是发热。其通常不符合ARS的诊断标准，因为未见鼻充血、分泌量增加和/或嗅觉减退。ARS相关的典型症状缺失使得ARS诊断较为困难，由专家进行牙科评估并结合适当的影像学检测有利于明确诊断。

头痛和面中部神经疼痛综合征常与RS进行鉴别诊断。最常见的原发疼痛综合征是紧张性头痛、非典型面部疼痛、偏头疼、阵发性半侧头痛、丛集性头痛和面中部神经疼痛。这些症状表现形式和慢性病程通常使得ARS的鉴别诊断较为简单，但是部分头痛综合征除丛集性头痛外具有阵发性，且鼻部症状通常缺失。眼部疼痛综合征，尤其是青光眼也会与ARS症状近些年对于包括颞下颌关节功能障碍在内的颌面部疼痛综合征已经进行充分研究和总结。

总之，ARS的鉴别诊断包括AR、头痛或是面部神经疼痛综合征以及牙科疾病。尽管绝大多数情况下，依据临床表现即可进行诊断，但是补充测试有助于ARS与其它具有重叠症状疾病之间进行鉴别。

V.D. ARS：管理

V.D.1. ARS管理：抗生素

如Section V.C.1中所示，病毒性和细菌性ARS的鉴别诊断存在难度，经常根据病程时间予以判定。一旦ABRS疑似临床病例出现，之后的争议点在于是否使用抗生素。

尽管传统治疗中，抗生素用于ABRS的治疗，但是这一临床方案近期受到质疑。有确实证据表明：急性鼻窦炎有很高的自发缓解率，并且增加抗生素导致的不良反应和费用可超过任何潜在效益。最近的4项RCT系统综述中将ABRS抗生素疗法和安慰剂疗法进行对比。综述中指出抗生素具有一定优势但是影响很小；治愈时间7-15天，安慰剂组改善效应为86%而抗生素组改善效应为91%。该效应作用小，需要抗生素治疗的数量分析显示，单一患者的改善效率为11%至15%。此外，抗生素治疗的不良反应发生率增高，危害显现之前所需治疗的数量为8.1（表V-8）。

ABRS中是否决定使用抗生素，临床医师遵循合理

表V-8 ARS抗生素治疗证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Ahovuo-Saloranta[173]	2014	1a	RCT系统综述和荟萃分析	1. ARS中抗生素治疗vs安慰剂治疗；2.抗生素不同种类	1. 临床症状；2.影像学结果	中等证据显示抗生素获益少
Lemiengre[174]	2012	1a	RCT系统综述	ARS中抗生素治疗vs安慰剂治疗	1. 症状缓解；2.不良反应	在非复杂性ARS中无需使用抗生素
Falagas[175]	2008	1a	RCT荟萃分析	1. ARS短期治疗（7天疗法）；2.ARS长期疗法	症状改善	抗生素的短期疗法和长期疗法未见差异
Young[176]	2008	1a	RCT荟萃分析	ARS中抗生素治疗vs安慰剂治疗	症状缓解	15名患者需要行治疗，1名患者从抗生素治疗中获益

EBM原则，这一原则中将患者预期和医师个体经验考虑在内。不过，向患者宣教抗生素获益少且存在相关的不良反应风险能够在决策的制定中发挥作用。鉴于患者对于初始观察期疗法失败造成治疗不便、费用昂贵以及疗程延迟的担忧，Rosenfeld等提出一项建议，即药物的观望或是安全网治疗。在病程初期的拜访观察中根据医嘱规定的服药时间予以给药，典型的情形如病程在7天未见缓解或是任何时间出现病情恶化。

如果决定使用抗生素进行治疗，临床医师下一步就面临药品的选择问题。适用于急性细菌性鼻窦炎感染的抗菌药物种类繁多，但是尚未发现具有明显临床结局优势的品种。多篇系统综述，推荐指南以及CPGs对于抗生素种类、剂量以及治疗时间的差异性进行全方位的对比评级。这些研究达成共识的药物为阿莫西林，无论是单药使用还是和克拉维酸联用，其均是治疗疑似ABRS的首选抗生素。ABRS。阿莫西林/阿莫西林克拉维酸治疗失败或是对于阿莫西林过敏的二线治疗药物包括复方新诺明、多西环素或是呼吸道氟喹诺酮。推荐标准的治疗时间不超过10天，短期用药不良反应较少且患者依从性较高[4,7]。

高剂量（4g/天）阿莫西林克拉维酸降低肺炎球菌向鼻咽迁移的效应强于低剂量组（1.5g/天）。一项研究中指出，27个肺炎链球菌菌落中，6个（高剂量组中仅有1株）菌落中存在具有中度到高度耐药菌，而其他菌落中未见耐药菌属。另一项研究中报道，经培养确诊的ARS病例中，约88%通过阿莫西林克拉维酸的治疗能够达到临床缓解，这其中包括88%至97%青霉素耐药阳性肺炎球菌和β内酰胺酶阳性感染病例达到病情缓解。[180]

ARS中常见细菌的耐药性越来越引发关注。成人/儿童混合群体中提取中鼻道拭子检测显示青霉素耐药性肺炎球菌占72%，氨苄青霉素耐药流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌分别占60%和58.3%。

在最近的综述和临床实践指南中，就是否联合克拉维酸产生分歧意见。Chow等人推荐在所有治疗中采用阿莫西林克拉维酸方案，但是Rosenfeld等人、Fokkens等人和Desrosiers等人均认为将该方案作为一种选择，在可能出现青霉素耐药、临床病程恶化或是出现并发症时可推荐使用。

此外，还必须将不良反应考虑在内。Cochrane综述中指出，抗生素和安慰剂因不良反应导致停药的机率很小（分别是1.5%和1%），但是在阿莫西林克拉维酸亚组中最高（3.4%）。阿莫西林克拉维酸组患者中总不良反应也高于安慰剂组（31% vs 22%）。

阿莫西林和阿莫西林克拉维酸的直接成本相似，且两种药物作为常用药物的利用度水平低。两者间接成本和不良反应相似，一项研究表明：阿莫西林和对照剂之间在旷工天数或是劳动力失能方面未见显著差异（表V-9）[173,182]。

- 证据级别汇总：A决定是否使用抗生素（1a：4）B阿莫西林vs阿莫西林克拉维酸（1b级别：2；2b级别：2；4级别：3）。
- 获益：可能有助于缩短症状的持续期，减少病原体携带。
- 危害：对于两种药来说，胃肠（GI）不适比使用安慰剂时所观察到的更严重，对于使用阿莫西林-克拉维酸来说更明显。可能导致耐药性与和过敏反应。
- 花费：低到适度。
- 利弊评估：过度安慰剂治疗的获益小。
- 价值判断：患者的症状并没有多大改进，有不良反应风险。患者偏好可以很强，并且关于损益平衡的培养成为必需。
- 政策水平：在疑似急性细菌性鼻窦炎中使用抗生素：可选项。选用抗生素，阿莫西林克拉维酸vs阿莫西林：选择。
- 干预治疗：疑似ABRS选择抗生素停药并严格随访。如选择抗生素，治疗简单急性鼻窦炎可选择阿莫西

表V-9 ARS阿莫西林vs阿莫西林克拉维酸证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Garbutt[182]	2001	1b	儿童患者RCT	1. 阿莫西林；2. 阿莫西林克拉维酸；3. 安慰剂	在第3-60天之间进行电话采访	两组在第14天的改善效应相似相似再发/复发率
Wald[183]	1986	1b	儿童患者RCT	1. 阿莫西林；2. 阿莫西林克拉维酸；3. 安慰剂	1-10天电话询问	3-10天两种抗生素效果均优于安慰剂
Anon[180]	2006	2b	队列研究	阿莫西林克拉维酸	根除细菌或是无临床感染证据	87.8%成功率
Brook[179]	2005	2b	队列研究	阿莫西林克拉维酸中阿莫西林存在两种剂量（4g/天vs1.5g/天）	治疗前后通过NPx咽拭子分离细菌	治疗前后分离细菌
Olwoch[184]	2010	4	病例系列	抗生素疗法和手术治疗复杂性鼻窦炎患者	细菌分离株和耐药性	肺炎球菌流行率低（2.6%）；青霉素耐药性高（64.3%）
Brook[185]	2008	4	回顾性研究系列无对照	两个不同时期培养试验数据	金黄色葡萄球菌和MRSA流行率	在后一时期中MRSA的流行率更广
Huang[181]	2004	4	病例系列	ARS发作期中鼻道分泌物培养	抗生素耐药性发生率	58%-72%的常见病原体对于一线青霉素耐药

MRSA=耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

林和阿莫西林-克拉维酸。潜在复杂性感染或是疑似耐药时可考虑到阿莫新林克拉维酸。

V.D.2. ARS管理：类固醇

ARS病程进展具有结构性、感染性和炎症性特点。鼻腔用皮质类固醇鼻喷雾剂（INCS）具有抗炎效应并可能存在缓解鼻塞功能，其已经被作为潜在的辅助治疗方案予以研究，以限制促炎性因子的迁移，稳定磷脂膜并抑制IgE诱导的组胺释放，这些作用能够降低粘膜的肿胀[186,187]。大量的研究已经报道：类固醇鼻内或是全身用药发挥多重效应，可缓解ARS症状的严重程度和持续时间，而Cochrane综述荟萃分析中对于上述设定两种指标的研究进行审核进而评估类固醇在ARS管理中的作用功能。

V.D.2.a. ARS管理：INCS 相比较于口服皮质类固醇，INCS具有抗炎效应以及潜在的缓解鼻塞作用且全身的生物利用度极低。随机安慰剂对照双盲研究已对于多种INCS在ARS症状严重程度和持续时间的管理发挥的作用展开评估，这些INCS治疗是作为抗生素基础疗法的辅助方案在近期被认为是联合治疗。最新的INCS研究中分别使用丙酸氟替卡松110μg/天或是2次/天和糠酸莫米他松200μg/天或是2次/天，以缓解ARS主要症状的影响。尽管早期的布地奈德研究中指出，INCS的改善作用很小，但是后续研究发现INCS和抗生素联用时，症状改善效应虽然温和，但效果显著且起效快速。Cochrane综述荟萃分析中总结4项研究共有1943名患者，得到相似结论：接受INCS治疗的患者特别是在高剂量治疗组，其症状较安慰剂组缓解或是改善可能性更大[187]。不过，这些效应作用温和，INCS治疗的100名患者中7名患者症状完全或是显著缓解[187]。

不良反应低且全身摄取量有限，A级质量证据推荐在ARS中使用INCS。还有其它的研究对比INCS的理想种类，剂量和使用时间以提供ARS中INCS个体化用药的重要观点。（表V-10）。

V.D.2.a. ARS管理：全身类固醇用药。大多数研究关注于INCS在ARS中效应，仅有少量研究对于全身性类固醇用药作为抗生素疗法中的辅助方案适应征进行评估。3项研究中每项采用不同种类类固醇，并设置多种剂量和使用时间以避免相互结果之间的直接对比[195-197]。Gehanno等人[197]和Ratau等人[196]开展的研究中建议全身性类固醇的早期支持治疗，尤其是甲泼尼龙和倍他米松用于管理ARS相关症状（特别是面部疼痛）。不过，最近在Venekamp等人[195]开展的研究中并未联合抗生素治疗，研究方案也很科学严谨。其发现在临床确诊的ARS患者中使用泼尼松龙并未显著改善症状。Cochrane综述荟萃分析中也收录Venekamp等的研究，尽管研究中[1193]名患者结果进行审核，但是并未发现支持ARS中全身类固醇用药的显著证据。有趣的是，Cochrane综述中的5项研究中仅有3项研究使用客观的测定方法以诊断ARS，而其它2项研究仅根据临床诊断。

考虑到缺乏共识，在非复杂性ARS病例中类固醇全身用药并不推荐，质量证据级别为B级（表V-11）。

- 证据级别汇总：A决定是否使用抗生素（1a级别：

表V-10 ARS鼻内类固醇用药证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
van Loon[199]	2013	1a	系统综述（n=539）	RARS中INCS综述	临床治愈时间（症状持续时间）	在RARS中INCS不推荐作为联合疗法
Zalmanovici[187]	2013	1a	4项RCT分析（n=1943）	1. INCS；2. 安慰剂	症状缓解，不良反应，再发率等	INCS改善症状缓解率；较高剂量改善效应更强
Fokkens[7]	2012	1a	系统综述	ARS患者		推荐在中重度ARS中联合应用作为抗生素的辅助方案
Hayward[200]	2012	1a	系统综述（n=2459）	ARS患者	症状缓解，不良反应，再发率等	在ARS中症状改善效应小；高剂量长期用药效应改善明显 NNT=13
Meltzer[201]	2008	1a	系统综述	ARS患者		作为联合用药辅助方案减轻症状
Scadding[202]	2008	1a	系统综述	BSACI指南		抗生素联合INCS加速症状缓解
Keith[189]	2012	1b	RCT（n=737）	1. 丙酸氟替卡松 110μg BID（n=240）; 2.丙酸氟替卡松 110μg 1次/天（n=252）; 3.安慰剂（n=245）	症状改善	两种INCS剂量用法减轻症状剂量用法在病情改善时间或是SNOT-20方面并未表现出差异性
Meltzer[188]	2012	1b	RCT（n=967）	1. 糠酸莫米他松 200μg BID（n=233）; 2. 糠酸莫米他松 200μg 1次/天（n=240）; 3. 阿莫西林 500mg TID（n=248）; 4. 安慰剂（n=246）	最短症状持续时间和最短鼻塞时间	高剂量INCS组中最短症状时间延长
Bachert[194]	2007	1b	RCT（n=981）	1. 糠酸莫米他松 200μg BID（n=243）+安慰剂抗生素；2. 糠酸莫米他松 200μg 1次/天（n=235）+安慰剂抗生素；3. 阿莫西林 500mg TID（n=251）+安慰剂INCS；4. 安慰剂 INCS+安慰剂抗生素（n=252）	SNOT-20	与安慰剂相比，200ugBID方案在SNOT-20中的临床上取得显著的改善
Williamson[186]	2007	1b	RCT（n=240）	1. 阿莫西林 500mg TID+布地奈德 200μg 1次/天（n=53）; 2. 阿莫西林 500mg TID+安慰剂 INCS 1次/天（n=60）; 3. 布地奈德 200ug 1次/天+安慰剂抗生素（n=64）; 4. 安慰剂抗生素+安慰剂INCS（n=63）	日常症状评估中，症状严重程度总评分改善>4分	INCS和抗生素之间无协同效应。轻度病例经INCS治疗获利但是重度病例并未获利
Meltzer[191]	2005	1b	RCT（n=981）	1. 糠酸莫米他松 200μg BID（n=243）+安慰剂抗生素；2. 糠酸莫米他松 200μg 1次/天（n=235）+安慰剂抗生素；3. 阿莫西林 500mg TID（n=251）+安慰剂INCS；4. 安慰剂 INCS+安慰剂抗生素（n=252）	日常症状变化	INCS BID较其它组具有显著优势；INCS 1次/天和安慰剂之间无差异
Nayak[190]	2002	1b	RCT（*n*=967）	阿莫西林/克拉维酸 875mg BID加：1. 糠酸莫米他松 400ug BID（*n*=324）; 2. 糠酸莫米他松 200μg（*n*=318）; 3. 安慰剂INCS（*n*=325）	症状基线值和CT正常化变化	高剂量和低剂量INCS改善症状在CT评分中未见显著变化
Dolor[192]	2001	1b	RCT（*n*=95）	1. 丙酸氟替卡松 200μg 1次/天（*n*=47）; 2. 安慰剂 INCS（*n*=48）	1. 10天-56天症状改善；2. 成功时间；3. ARS复发次数	INCS患者临床成功率高，成功时间短（6天vs9天）；且复发趋势低
Meltzer[193]	2000	1b	RCT（*n*=407）	1. 糠酸莫米他松 400μg BID+阿莫西林/克拉维酸 875mg BID（*n*=200）; 2. 安慰剂 INCS+阿莫西林/克拉维酸 875mg BID（*n*=207）	症状改善	INCS治疗组鼻塞，面部疼痛和头痛显著改善。脓性鼻溢液，PND或是咳嗽无差异

（待续）

表V-10 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Nayak[190]	2002	1b	RCT（*n*=967）	阿莫西林/克拉维酸 875mg BID加：1. 糠酸莫米他松 400ug BID（*n*=324）；2. 糠酸莫米他松 200μg（*n*=318）；3. 安慰剂 INCS（*n*=325）	症状基线值和CT正常化变化	高剂量和低剂量INCS改善症状在CT评分中未见显著变化
Dolor[192]	2001	1b	RCT（*n*=95）	1. 丙酸氟替卡松 200μg 1次/天（*n*=47）；2. 安慰剂 INCS（*n*=48）	1. 10天-56天症状改善；2. 成功时间；3. ARS复发次数	INCS患者临床成功率高，成功时间短（6天vs9天）；且复发趋势低
Meltzer[193]	2000	1b	RCT（*n*=407）	1. 糠酸莫米他松 400μg BID+阿莫西林/克拉维酸 875mg BID（*n*=200）；2. 安慰剂 INCS+阿莫西林/克拉维酸 875mg BID（*n*=207）	症状改善	INCS治疗组鼻塞，面部疼痛和头痛显著改善。脓性鼻溢液，PND或是咳嗽无差异

BSACI=英国过敏症和临床免疫学学会；NNT=治疗所需病例数量

表V-11 ARS全身类固醇用药证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Venekamp[198]	2014	1a	5项RCT荟萃分析（*n*=1193）	1. 类固醇全身用药安慰剂	症状改善，缓解时间，细菌性疾病治愈/再发，不良反应	口服皮质类固醇作为联合治疗无疗效；口服皮质类固醇作为抗生素的辅助疗法可能有效
Venekamp[195]	2012	1b	RCT（*n*=185）	1. 泼尼松龙 30 mg 1次/天（*n*=93）；2. 安慰剂（*n*=92）	面部疼痛/压迫感和其它症状缓解	任何结局中未见差异性
Gehanno[197]	2000	1b	RCT（*n*=417）	阿莫西林/克拉维酸 500 mg BID加：1. 甲泼尼龙 8 mg TID（*n*=208）；2. 安慰剂（*n*=209）	14天临床症状或是影像学体征再次出现	口服皮质类固醇有助于短期缓解，尤其是面部疼痛，但是在第14天疗效减退消失
Ratau[196]	2004	2b	RCT（*n*=42）	1. 倍他米松 1 mg 1次/天（*n*=21）；2. 安慰剂 1次/天（*n*=21）	在第6天重度症状减轻	经治疗头痛，面部疼痛，鼻塞和眩晕缓解

7项研究；1b级别：11项研究[8项为INCS，3项为类固醇全身用药])。

• 获益：鼻腔用皮质类固醇作为抗生素单药治疗或佐药在严重案例中改进患者症状，并且加速恢复；全身最小获益。

• 危害：罕见轻度不良反应，程度最低。

• 成本：两种治疗的成本都很低。

• 利弊评估：过度安慰剂治疗的获益虽然小，但是切实存在；鼻腔用皮质类固醇危害极小，长期使用全身类固醇风险较大。

• 价值判断：鼻腔用皮质类固醇改善了患者症状，不良反应风险低。

• 政策水平：鼻腔用皮质类固醇的使用：强烈建议。全身类固醇的使用：不推荐。

• 干预：鼻腔用皮质类固醇应作为单药治疗在轻度案例中进行试验，或者作为急性鼻窦炎严重案例中抗生素疗法的佐药。当主要症状为面部疼痛或是头痛时，类固醇全身用药有助于缓解症状，其它方面则无实质效应。

V.D.3. ARS管理：其它治疗方案

基于减轻鼻塞症状的设想，推荐临床医师在ARS治疗中使用鼻塞缓解药物改善患者病情。成人ARS患者中使用鼻塞缓解药物的证据极少。Inanli等人针对这一问题进行RCT观察研究。该研究中的主要结局测定点为糖精输送时间。结果显示：ARS患者中初期速度较慢，而在羟甲唑啉高渗生理盐水使用后速度加快。不过，在研究的最终结论中可见治疗组和对照组之间并未观察到显著差异。Wilkund等人[204]对于急性上颌窦炎患者开展双盲RCT研究。其将羟甲唑啉或是口服抗组胺药与安慰剂进行对比。结局的测定点为患者的症状和影像学报告。在研究的结论中，治疗药物相比较安慰剂未见显著疗效。

发表的部分系统综述中对于这一问题已经有所阐述。目前没有充足的证据支持推荐方案（表V-12）。

• 证据级别汇总：尚无证据。

表V-12 ARS中鼻塞缓解药物应用证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Fokkens[7]	2012	1a	系统综述			缺少充足的数据以推荐方案
Rosenfeld[15]	2007	1a	系统综述			无ABRS治疗疗效证据
Inanli[203]	2002	1b	RCT	阿莫西林/克拉维酸治疗ARS患者以及1.无治疗；2.INCS；3. 羟甲唑啉；4.高渗生理盐水冲洗；5.生理盐水冲洗	糖精输送时间	相比较于非治疗组，羟甲唑啉速度加快
Wiklund[204]	1994	1b	DBRCT	苯氧甲基青霉素治疗急性上颌窦炎患者且：1. 羟甲唑啉和口服抗组胺药；2. 安慰剂	持续28天临床检查；常规鼻窦X线检查；患者日程VAS登记	两组间未见差异
Leung[212]	2008	5	专家意见			无证据

抗组胺药在ARS中使用抗组胺药的依据在于其能够减少鼻分泌物。系统综述已经对于其在成人ARS治疗中的疗效进行研究观察[7,177]。结果显示，无证据支持抗组胺在该种情形下的应用。对文献的评审无法鉴别要做出推荐的相关研究。

• 证据级别汇总：尚无证据。

鼻腔生理盐水冲洗。长期以来，生理盐水用于ARS的治疗中。多项研究已指出：正常组和ARS患者中糖精输送时间均得到改善。有限的证据提示ARS患者症状和生活质量均改善。

关于ARS患者中生理盐水冲洗的问题已经发表多篇系统综述和临床指南，均发现症状缓解的总效应（表V-13）[4,7,155]。尽管研究并未为ARS中生理盐水的应用提供完整强有力的证据，但是还要考虑这些研究中可以解释为：鼻功能和患者症状可能改善，且危害也极小。

• 证据级别汇总：A（等级1a：3个研究；等级1b：4个研究；等级2b：1个研究）。

• 获益：可能改善鼻腔症状。缩短鼻腔沙糖精传递时间。

• 危害：患者偶发不适。

• 花费：极小。

• 利弊评估：获益可能超过危害。

• 价值判断：无。

• 政策水平：可选项。

• 干预：使用盐水冲洗可能有助于改善患者的症状，并且不太可能导致重大危害。

其它干预措施。尽管医师在治疗ARS时常用异丙托溴铵和化痰剂，但针对该两类药物是否适用于该病尚无明确的证据。

已经有发表文献指出多种草药可用于治疗ARS（表V-14）。狭花天竺葵和桉树脑的提取物能够被证实具有疗效，但是方法学中的缺陷和相关研究中可能涉及的利益冲突使得很难就该两种提取物的使用做出有效推荐，由此还需要进一步严谨设计的实验予以研究。

V.E. ARS：并发症

尽管存在一些不常见的并发症，但是ARS的并发症分类主要为眶并发症、骨并发症和颅内并发症。鼻窦疾病占并发颅内脓肿因素的10%，并发眶周感染相关性10%-90%。在大型的流行病学研究中，荷兰的并发症总发病率为3/100万人，美国为2.7-4.3/100万儿童（颅内并发症），法国为2.5/100万人。几乎所有的研究中，男性所受影响频率显著高于女性，ARS在儿童中更为多见，而在成人患者中合并或是不合并鼻息肉的CRS意义更重要。最为常见的并发症为眶部并发症，至少是颅内并发症的两倍，而骨并发症最少见。并发症具有清晰的季节性特点，反映于URI的发病率上。尽管在低龄儿童中眶部并发症占主导地位，但是颅内并发症可见于任何年龄段，多见于20岁-30岁时间段[225,231]。

V.E.1. ARS并发症：眶部并发症

Chandler等总结眶部并发症包括隔膜前蜂窝性组织炎、眶蜂窝织炎、骨膜下脓肿、眶部脓肿以及海绵窦血栓形成。不过，眶隔是眶部的前界限，所以，隔膜前蜂窝性组织炎可以认为是眼睑因素所致感染而非眶部因素[233,234]。海绵窦血栓形成是颅内并发症而非眶部感染的必然终末结局，所以还会在Section V.E.2中对其讨论[235]。

眶蜂窝织炎的典型症状包括球结膜水肿、眼球突出、眶部疼痛和压痛以及眼外肌活动受限和疼痛。绝大多数症状中，高热和外周血中白细胞计数上升以及未成熟嗜中性粒细胞与脓肿形成（骨膜下或眶内）都有很强的关联性。

骨膜下脓肿形成于眶骨膜和鼻窦之间属于肌锥外性质（位于眼外肌外部）。骨膜下脓肿的临床特点与眶蜂窝组织炎相似；不过，由于眼外肌受累，眼球可能会被固定（眼肌麻痹）且视力可能受到影响。

表V-13 ARS鼻生理盐水灌洗证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Fokkens[7]	2012	1a	系统综述			大多数研究中都显示症状减少
Rosenfeld[15]	2007	1a	系统综述			生理盐水改善生活质量，缓解症状以及疼痛
Slavin[155]	2005	1a	系统综述			高渗盐水改善MCC
Hauptman[206]	2007	1b	DBRCT	RS患者高渗生理盐水生理盐水	SNOT-20; 鼻声反射; 糖精输送时间	溶液改善MCC 缓冲生理盐水改善鼻声反射
Wabnitz[213]	2005	1b	RCT盲性研究	8名健康志愿者；0.9%或是3%盐水	采集纤毛细胞和CBF计算	高渗盐水在5分钟时增加CBF但是在60分钟时并未处于维持状态
Inanli[203]	2002	1b	RCT	1. 无治疗 INCS；3. 羟甲唑啉高渗生理盐水冲洗生理盐水冲洗	糖精输送时间	高渗盐水与MCC改善相关
Adam[214]	1998	1b	RCT盲性研究	在初级医疗机构中普通感冒或是ABRS成年患者：高渗生理盐水生理盐水	第3天时鼻症状评分和健康日	治疗结果间无差异 ABRS和感冒组间无差异
Rabago[209]	2002	2b	低质量随机研究（非盲性或是安慰剂对照研究）	ARS和CRS患者：高渗盐水灌洗，1次/日常规治疗	生活质量调查问卷	灌洗改善鼻窦相关性生活质量；改善症状严重程度

表V-14 ARS草药治疗证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Guo[215]	2006	1a	RCT系统综述			部分证据支持菠萝蛋白酶和仙露贝对于ARS具有疗效作用
Bachert[210]	2009	1b	多中心前瞻性DBRCT	1. 狭花天竺葵滴液安慰剂	鼻窦炎严重程度评分影像学改变；SNOT-20，活动水平，工作能力	狭花天竺葵组中每个结果均具有统计学意义
Tesche[211]	2008	2b	DBRCT；无安慰剂对照	ARS和病毒RS患者随机分配：1. 桉树脑；2. 5中不同成分混合	临床和内镜评估	桉树脑更为有效

眶部脓肿属于肌锥内性质（眼外肌内部空间）且常由于诊断延迟或是免疫抑制因素所致，儿童眶部并发症的研究中，具有上述特点的患儿，该并发症发生率13%和8.3%。临床诊断的准确性为82%，CT诊断的准确性为91%。241如果疑似并发颅内并发症或是病例无法明确，核磁共振（MRI）的结果可以作为有价值的信息参考[229,241–244]。

抗生素静脉用药（IV）和骨膜下或是眶内脓肿引流是有效的治疗方式。CT扫描发现脓肿存在证据或是抗生素IV治疗后24-48小时临床病情改善不理想则可以行眶部探查和引流229以及副鼻窦的引流。245对于低龄儿童的骨膜下脓肿，多项研究表明在选定的群体中，单用抗生素IV治疗可以满意疗效且无需手术引流[246–249]。

V.E.2. ARS并发症：颅内并发症

这些并发症包括硬膜外或是硬膜下脓肿、脑脓肿、脑膜炎、脑炎、上矢状窦和海绵窦血栓形成以及孤立动眼神经和外展神经麻痹[222,226–228,231,250–252]。

这些并发症的临床表现可以无特异性，特点仅为中重度发热，难治性头痛甚至是无症状[228,253]。不过，多数病例表现更具特异性的症状和体征进而提示颅内受累，如恶心和呕吐，颈项强直以及精神状态的改变[227,228,254–256]。颅内脓肿常见的先兆症状为颅内压升高，脑膜刺激征以及局部神经功能缺陷（包括第三、第六或第七对颅神经麻痹）。尽管颅内脓肿相对无症状，但是常会出现敏感的影响和行为变化表现为神经功能改变、意识改变、蹒跚步态和重度进行性头痛[252,258]。

CT扫描是诊断的核心手段，其对于骨受累情况能够精准反映。MRI由于较CT更为敏感，且对于海绵窦血栓形成诊断还具有优势，所以其使用日益频繁。核磁共振血管造影（MRA）在海绵窦血栓形成中也具有积极意义。此外，如果疑似脑膜炎，在经过影像学检查排除脓肿后通过腰椎穿刺有助于明确诊断。

表VI-1 RARS生理学发病因素证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Wise[276]	2007	2a	队列研究的系统综述	复发或是慢性RS患者	CF、结节病、AFRS以及阿司匹林敏感性的影响	根据相应的并发症推荐治疗方案
Kirtsreesakul[270]	2004	2a	队列研究的系统综述	关于AR和RS文献的系统综述		RS和AR常见特点相似AR向RS进展的机制尚无明确解释
Melvin[274]	2010	2b	前瞻性队列研究	1. 8 AR（AR）患者13 AR+RARS患者	鼻窦上皮细胞中TLR9表达量	相比较于AR，AR+RARS中TLR9表达量显著升高
Edwards[278]	2004	2b	个体回顾性队列	根据免疫学标准选定127名IgA缺陷患者	接种疫苗和复发感染之间的关系	复发感染和肺炎球菌疫苗反应之间无关系
Kalfa[273]	2004	2b	前瞻性队列研究	1. 15名PAR复发RS患者 16名PAR患者 16名对照者	1. 溶菌酶水平 EDN水平 乳铁蛋白水平 HBD-2水平	PAR+RS患者溶菌素水平下降且EDN水平升高乳铁蛋白和HBD-2水平无差异
Chee[275]	2001	2b	回顾性队列研究	1. 79名RARS患者	1. 针对变应性的免疫学评估结果 Ig水平	40%患者无变应性 18%患者IgG水平低，17%患者IgA水平低，5%患者IgM水平低。9.9%患者诊断CVID。
Savolainen[112]	1989	3b	病例对照	1. 224名急性上颌窦炎年轻患者年龄匹配对照组	2组中均发现过敏反应	鼻窦炎组中过敏反应发生率高
Carr[277]	2011	3b	个体病例对照研究	接受ESS的129名CRS患者	肺炎球菌疫苗接种前后IgG和IgA滴度	72%患者抗球菌基线滴度水平低；11.6%患者对于疫苗接种无充分反应
Ramadan[272]	1999	3b	回顾性病例对照研究	接受CT扫描和RAST测试的42名RS患者	过敏或是非过敏患者的鼻窦CT扫描结果	过敏患者Lund-Mackay评分高于非过敏患者
Pitkaranta[269]	2001	4	前瞻性病例系列	14名ARS成年患者	上颌窦组织中检测HRV	50%的ARS患者上颌窦上皮细胞内检测到HRV RNA
Pitkaranta[268]	1997	4	前瞻性病例系列	20名诊断为急性社区获得性RS患者	HRV和/或HCV的检测细菌培养	ARS患者中40%发现HRV感染，15%发现HCV感染
Gwaltney[23]	1994	4	前瞻性病例系列	110名48小时-96小时URI自诊断患者	病毒培养	27%患者发现鼻病毒
Turner[280]	1992	4	前瞻性病例系列	19名暴露于鼻病毒中的成人	副鼻窦MRI的异常发现结果	未经抗菌药物治疗的患者中33%发现鼻窦MRI存在可逆性异常病变

HCV=人冠状病毒；HRV=人鼻病毒；PAR=常年性AR；RAST=放射变应原吸附测试

高剂量抗生素IV治疗必要时予以脓肿钻孔引流，开颅降压或是影像设备引导下穿刺抽吸是成功治疗的所需方式。有证据显示还可以通过内镜联合行副鼻窦引流。颅内并发症中最为常见的病原体为链球菌属，葡萄球菌属和厌氧菌属。

海绵窦血栓形成可以出现双侧眼睑下垂、眼球突出、眼神经痛、球后性头痛、完全性眼肌麻痹、视乳头水肿和/或突发高热相关的脑膜刺激症状。MR静脉造影是诊断基础，其能够显示受累海绵窦区域的血流缺失。该类患者使用抗凝剂尚存争议。类固醇有助于减轻炎症反应且与抗生素联用体现治疗价值。建议受累鼻窦行引流治疗（几乎均在蝶骨部位）。

V.E.3. ARS并发症：骨并发症

鼻窦感染扩展至骨质形成骨髓炎，尤其多发于额骨。额骨前臂皮肤可见临床粘性水肿所致包块（波特氏肿块），而从后壁直接扩散或是无静脉瓣膜的板障静脉发生血栓性静脉炎导致脑膜炎，硬膜外脓肿和脑脓肿。治疗方式包括广谱抗生素IV，游离骨清创手术和额窦引流（内镜手术或是开放手术）的联合疗法。[264]

VI. RARS

VI.A. RARS：发病率/流行率

市场搜索商业索赔与治疗数据库（2003-2008）获取的复发性RARS年发病率评估水平为0.035%（3.5/10000/年）[37]。

VI.B.1. RARS：生理学发病因素

与ARS相似，RARS独立影响因素包括病毒感染，AR，环境因素以及免疫缺陷。几乎没有作者将RARS作

为独立的课题进行研究，多数是从ARS和/或CRS的研究中予以推测评估。

病毒感染是RARS常见的病因，通常情况下多于细菌感染。尽管每名成人一年平均经历2-3次URI，但是这些URI多数可以自行缓解。0.5%至2%的URI感染个体会进展至ABRS[130,266]。与URI相关性最为密切的病毒包括鼻病毒、腺病毒、流感病毒和副流感病毒。鼻病毒是普通感冒中的首要病因且在ARS患者的呼吸道上皮中也发现其存在。这些患者中50%在粘膜活检中发现鼻病毒。

目前对于RARS进展中过敏因素的影响作用尚有争论。许多研究都提供证据表明过敏是易感因素，但是也有多项研究予以质疑。与病毒感染相似，过敏失调所致的梗阻和炎症反应导致粘膜水肿、窦口阻塞以及窦内分泌物淤积。最终，鼻窦环境转化有利于细菌的过度生长。对比于健康对照组，急性上颌窦炎患者中AR合并病例增加为25%-31%，而且，AR和鼻窦CT扫描异常结果之间存在关联性。为了尝试了解AR对于患者自然免疫的潜在影响，1项研究中分别提取AR并发RARS、AR患者以及健康对照者鼻腔分泌物进行测试。结果发现，相比于AR和健康对照组，AR并发RARS患者中，嗜酸性粒细胞衍生神经毒素（EDN）水平升高而溶菌酶水平降低。这就意味着抗菌肽类和蛋白质类的变化使得患者复发感染的易感性增强。对比而言，另1项研究中发现，AR并发RARS患者中Toll样受体9（TLR9）在鼻窦上皮细胞中的表达量显著高于AR患者。实际上，与其认为是TLR9缺陷增加RS复发易感性，倒不如认为其水平是在上调，可能是抗菌侵袭反复作用所致[274]。

RARS进展的另一个易感因素为免疫缺陷。与RARS相关的主要原发性免疫缺陷疾病（PID）为体液免疫疾病，包括Ig缺陷和常见变异型免疫缺陷病（CVID）。另外，免疫缺陷的其它类型如人免疫缺陷病毒-获得性免疫缺陷综合征（HIVAIDS）、共济失调微血管扩张症候群，Wiskott-Aldrich综合征以及C3缺陷也会导致RS复发。评估免疫缺陷在RARS中作用时存在一个显著的局限，即许多研究并未将RARS从CRS中区分出来。

总而言之，关于RARS易感因素的信息现在仍不充足。最终，针对其发病机制还有争议。尽管存在限制，当前的数据提示病毒感染、过敏以及特定免疫缺陷使得患者RARS易感性增强（表VI-1）。

- 证据级别汇总：C（2a级别：1项研究；2b级别：8项研究；2c级别：1项研究；3b级别：3项研究；4级别：4项研究）。
- 获利：确定RARS发病易感性因素的能力以使得治疗方式更具个体化、更有目标性。
- 危害：与RARS发病显著相关的因素甄别失误。
- 成本：过敏和免疫测试相关的成本。
- 利弊评估：利大于弊。
- 价值判断：确定RARS易感因素能够使得治疗方式更具目标性并改善治疗预后。
- 政策水平：推荐。
- 干预治疗：考虑病毒、过敏以及免疫缺陷作为RARS的病因。

VI.B.2. RARS：解剖学发病因素

评估RS解剖变异影响的文献大部分是由影像学研究，其通过CT扫描对RS和非RS群体的解剖变异性进行评估。这些研究中，绝大多数患者数量少且囊括全部类型的RS或是粘膜增厚，其无法对特定的RS类型，如RARS进行专业检查。不过，1项研究对于鼻窦解剖变异相关的RARS进行评估（表VI-2）。小型回顾性影像学研究将成年RARS患者与非RS对照群体进行对比，共有36名RARS患者和42名对照者。在该研究中，RARS组Lund-Mackay（LM）平均评分为2.25，而对照组LM平均评分为1.27。相比较于对照组，RARS组中患者眶下筛窦气（Haller）数量显著升高而漏斗部直径显著减小。RARS组中，NSD和泡状中鼻甲存在相关性；然而，研究数量少不具有充分效应。

- 证据级别汇总：尚无证据。

VI.C. RARS：诊断

RARS确诊的必要条件是在ARS发病期和复发期之间存在症状和体征的完全缓解期。由于患者可能存在普通RS长期发作疾病史，如鼻窦疼痛、鼻塞以及PND，而在两次急性发病期无异常CT或是内镜检查结果，所以诊断该种状态很有挑战性。因此，临床医师必须详细询问病史，以确定RS复发形式并确定RARS诊断。

有证据指出：该类特殊的RS由于缺少特点，所以卫生医疗体系需要承担的成本显著增加。Bhattacharyya等人表示RARS群体中仅有2.4%患者在发病第一年鼻内镜检查，仅有9.2%患者在RARS发病三年后行鼻内镜检查。正如CT影像学所示，在症状出现四年后至少接受1次CT扫描的患者仅有40%。需要重点指出的是，因RARS延误诊治所产生的直接医疗成本为1000美元/年/人。这一数字与CRS患者报告相似。从长远来看，对RARS进行早期合理的诊断尤为重要。

由于规定发作间期病情必须完全缓解，且该要求作为诊断标准的一部分，所以RARS从CRS中分离显得非常困难。甚至有建议指出：RARS患者可能出现独特的

表VI-2 RARS解剖学发病因素证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Alkire[17]	2010	3b	回顾性病例对照研究	36名患者满足RARS的严格标准；42名对照者	CT所见解剖学变异	RARS患者中眶下筛窦气房和漏斗部狭窄多发

表VI-3 RARS管理中INCS应用证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Dolor[192]	2001	2b	DBRCT	头孢呋辛10天疗程，丁苄唑啉3天疗程，1.INCS 21天疗程；2.安慰剂 21天疗程	症状；生活质量评分（SNOT-20和SF-12）	丁苄唑啉和头孢呋辛联合INCS改善临床成功率并促进康复
Meltzer1[93]	2000	2b	DBRCT	阿莫西林克拉维酸1.21天疗程 INCS 21天疗程；2.安慰剂	症状	INCS对于特定症状和总体症状的缓解率更快更强
Qvarnberg[281]	1992	2b	DBRCT	红霉素 7天疗程加1. 3个月的布地奈德；2 安慰剂	症状	布地奈德敏感性更强面部疼痛缓解更为有效

表型进而作为独立的疾病类型。

尽管这些患者的诊断评估以临床为依据，但是在RARS中经CT扫描评估解剖学梗阻并且对于过敏在RARS中的促进因素予以评定十分重要。此外，为便于做出正确的诊断并在早期采用合理的治疗方案，建议患者在急性发作期重新进行临床评估并予以记录，行鼻窦培养（绝大多数通过鼻内镜准确取材）并对于ARS发作期进行评估。在发作期严格要求获取卫生学证据以明确细菌感染利于确诊[44]。为了有助于客观病情的评判，可以开展包括CT影像在内的评估。

VI.D. RARS：管理

VI.D.1. RARS管理：INCS

明确3项研究作为RARS患者INCS症状改善疗效的主要客观评估分析（表VI-3）。所有研究设计均为双盲RCT（DBRCT）。所有研究报道了治疗组中症状的改善。此外，van Loon等人近期的系统综述中总结了INCS在RARS患者对于症状缓解的影响。Dolor等人192指出鼻内氟替卡松治疗临床成功所需的平均天数显著改善（治疗组6天vs安慰剂组9天；p=0.01）。Meltzer等人发现：糠酸莫米松对于总症状评分和头痛、鼻塞和面部疼痛特异症状就有显著的缓解作用。现有数据中最为主要的一项限制在于没有研究根据普遍接受的定义明确RARS，即每年发作4次以上且发作间期无症状。这就限制RARS患者的来源，也被认为是RCT中的一项局限因素。Dolor等人研究的异质患者群体中存在RARS或是慢性鼻炎的病史，然而，Qvarnberg等人的研究中小样本复发急性上颌窦RS（定义为2年发作2次）和CRS的异质患者群体（n=40）。Meltzer等人[193]的研究中仅有RARS患者，定义为2年至少发作2次。所有研究中的内一个限制为除INCS外还有其它药物用于临床治疗。所有研究均采用抗生素治疗，有1项研究还使用缓解鼻塞治疗。最终，这些研究在急性病情进展期中均使用INCS，因此，该类群体中预防性治疗测定结果并不明确。INCS应用中未报道严重副反应。

- 证据级别汇总：B（等级2b：3个研究）。
- 获益：普遍耐受良好。可减少症状减轻时间。可减少症状整体严重度，以及头疼、充血和面部疼痛的特定症状。
- 危害：轻度刺激。
- 花费：适中，取决于制剂。
- 利弊评估：获益和风险相当。
- 价值判断：患者群研究没有坚持复发性急性鼻窦炎定义的AAO-HNS临床实践指引，因此结论也不能直接适用于该患者群。
- 政策水平：可选项。
- 干预：复发性急性鼻窦炎的急性加重采用鼻腔用皮质类固醇喷剂作为可选项。

VI.D.2. RARS管理：抗生素

尽管RARS的症状与CRS相似，但是抗生素的使用率较高。RARS患者每年平均使用4个疗程的抗生素治疗。目前的成人RS指南并未就RARS的抗生素使用方案提供推荐建议。最近一篇系统综述详细调查抗生素短期疗程对于RARS患者症状严重程度和持续时间的效应，但是在任何安慰剂对照研究中均未能予以明确。由于这样的证据缺失，系统综述作者总结RARS患者中非复杂性ARS应当予以抗生素治疗，依据同原发性或是散发性ARS管理中制定的标准。该综述采用细致方法学进行检

表VI-4 RARS管理中ESS应用证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Levine[285]	2013	3b	病例对照	RARS和CRS球囊扩张	SNOT-20，RSI	RARS组中SNOT-20和RSI评分的平均改善程度与CRS组相似
Bhandarkar[284]	2011	3b	病例对照	RARS和CRS的ESS	抗生素应用	RARS患者中抗生素的应用降低61.2%
Poetker[18]	2008	3b	病例对照	RARS和CRS的ESS	CSS，RSDI; 内镜检查; CT评分	CCS和RSDI领域评分显著降低根据CSS评分鼻窦炎药物应用减少
Bhattacharyya[283]	2006	4	病例系列	RARS中ESS	RSI	RSI评分显著降低抗组胺药物使用，旷工天数和急性发作频率减少

测后，由于缺乏现有的数据，其对于RARS中抗生素的使用未能提供有别于ABRS治疗原则的推荐方案。

VI.D.2. RARS管理：ESS

确定3项研究中RARS患者在行ESS后对于其结局进行回顾（表VI-4）。两项研究采用基于患者的生活质量评估和客观测定指标，第三项研究中在ESS后使用特定的抗生素应用频率测定。所有3项研究中均采用标准化指标和RARS疾病定义内容，这些内容来源于鼻病毒工作组标准。

Bhattacharyya对于19名接受ESS的RARS患者进行报道，患者的平均随访期为19个月。该队列中鼻窦炎症状量表（RSI）的改善效应显著，主要体现在抗组胺药使用、旷工时间以及急性感染发作的次数。不过，抗生素使用周数和疗程的减少并不显著。Poetker等人[18]对于22名经ESS后RARS患者的结局进行报道。其队列与CRSsNP患者相匹配。共有14名患者术后平均随访期为30周。该RARS队列显示RSDI和慢性鼻窦炎调查（CSS）症状总评中改善显著，如CSS测定结果，患者术后鼻窦用药显著减少。第三项研究中评估ESS后，CRS和RARS患者抗生素使用情况。RARS患者（*n*=21）报道术后抗生素的平均使用时间缩短61.2%。经与CRS组直接对比，这些患者队列中抗生素使用减少程度并未见显著差异（RARSvsCRS）。

确定2项研究中的对象为行球囊扩张的RARS患者。Levine等人[285]报道在门诊治疗中使用经窦/尖牙窝穿刺技术向上颌窦开口中植入球囊。17名RARS患者队列报道在1年评估中SNOT-20和RSI平均评分显著改善。抗生素疗程，鼻窦相关医师拜访次数和急性鼻窦感染次数的平均数量减少。RARS组中，患者INCS使用，抗组胺药使用和旷工时间无显著变化。在另一项研究中，9名接受治疗的RARS患者作为更大型队列中的一部分采用门诊鼻窦球囊扩张技术。遗憾的是，该研究未提供对于该小样本RARS组结局的特定数据。

这些研究的局限性在于小样本量以及RARS相关准确诊断研究中固有的困难。这些患者仅是RS亚群体患者中的一小部分，而且并不是必须行术后长期随访。疾病模式在主观和客观方面均呈现出多样化也使得对于该类群体的研究困难尤为显著。

- 证据级别汇总：C（等级3b：3个研究，等级4：1个研究）。
- 获利：患者术后症状改善。还可以降低术后抗生素的使用程度、急性发作频率以及旷工时间。结果可与慢性鼻窦炎组比较。
- 危害：手术与可能的并发症有关。
- 花费：重大开支与鼻内镜手术有关。
- 利弊评估：获益和风险相当。
- 价值判断：适当挑选的复发性急性鼻窦炎患者，可通过鼻内镜手术在症状和药物上都获益。不过，由于数据存在局限性，所以该选择方式应当予以慎重评估和操作。
- 政策水平：可选项。
- 干预：鼻内镜手术对于适当挑选的复发性急性鼻窦炎患者是一个可选项。

VII. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎

CRSsNP的讨论仅针对该情形下的成年患者。儿童RS会在Section XII中讨论。

VII.A. CRSsNP：发病率/流行率

Bhattacharyya根据2007年医疗支出调查（MEPS）对于2亿2510万美国人的分析，评估CRS的流行率（合并或不合并鼻息肉）为4.9%±0.2%（490/10000）。相比较于CRS总流行率数据，Tan等人检查了CRSsNP的发病率。其选择307381名成年患者的电子健康记录，这些患者在2007年至2009年间接受Geisinger初级医疗诊所的治疗，

CRSsNP的发病率为105±7.0例/10000病人年。

VII.B. CRSsNP：并发哮喘

CRS和哮喘是常见的邻近上下呼吸道系统炎性反应表现。尽管这两种疾病发生和进展的病因学和病原学机制尚不清楚，但是有一点很明显——上下呼吸道受普通风险因素影响。CRS和哮喘属于多因素疾病，由遗传背景、环境因素以及气道粘膜的特异性宿主反应之间相互作用引发。嗜酸性粒细胞增多和气道重建是两个组织学变化特点提示两者存在相同的病原学进展机制。

流行病学和临床研究一致发现CRS和哮喘能够频繁共存于同一患者。在近期的随机样本调查研究中，来自欧洲12个国家超过52000名成人参与，年龄在18岁-75岁之间，目前研究发现所有年龄段的男性和女性中自报哮喘流行率与CRS典型症状之间存在很强的关联性（调整OR，3.47；95% CI，3.20-3.7），与吸烟行为无关。CRS患者中报道的哮喘发病率2%-38%，CRSwNP为2%-66%，难治性CRSwNP为68%-91%。这些报告中，CRSsNP或CRSwNP患者中哮喘流行率在亚洲人种中的水平低于白种人。CRS患者中，并发哮喘与CRSwNP（47%）和CRSsNP（22%）的高发病率之间存在关联性。哮喘在CRS患者中往往诊断不足，而在后来被诊断患有CRS的患者中更常见。

CRE已经被推测作为哮喘产生和进展的风险因素。哮喘的严重程度与CRS的表现存在显著关联性。在一项调查研究中，CRS流行率在典型哮喘患者中为36.7%，此外，哮喘的严重性还和鼻窦CT扫描的异常显著相关。[318]

CRS或是哮喘的治疗能够潜在减轻共存症状。在控制欠佳时，CRSsNP和CRSwNP会导致下呼吸道病情恶化。例如，对于药物治疗产生抵抗的哮喘患者由于CRS复发需要频发行矫正手术，但是其哮喘症状和肺功能在药物和手术治疗后均得以改善。在2008年的回顾性数据库分析中，9105名进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者中（美国），与无哮喘CRS患者相比，哮喘被发现与手术总数量、患者住院率、门诊患者诊疗数量和药物使用程度的升高存在关联性。

CRSsNP和哮喘证据汇总（表VII-1）。

声明（证据级别）

- CRS和哮喘常共存于同一患者（A）
- 哮喘在CRS患者中常被漏诊（C）
- 两种疾病发生和进展的病因学和病原学机制存在很大重叠（C）
- CRSsNP或是哮喘的治疗能够潜在缓解共存症状（B）

VII.C.1. CRSsNP：病理生理学

VII.C.1.a. CRSsNP病理生理学发病机制：过敏CRS普遍接受的病理生理学机制为炎症反应持续存在且表现因患者而异。不过，针对过敏在CRSsNP病理生理学中的作用机制还没有开展对照研究。也没有任何治疗方案对照研究显示过敏疗法能够改善CRSsNP的病程。还没有研究显示CRS对于AR患者的结局影响机制，反之亦然，极少有研究将合并过敏的CRS患者与非过敏的CRS患者相比较。多数研究均为流行病学方面且为我们构建当前的认知体系以研究上述关系。

CRSsNP患者中绝对多数表现出Th1优势炎性反应，而CRSwNP组中则是呈现出异质性特点并显示出Th2型炎性反应。12项针对52000名成人的欧洲研究显示，哮喘和CRS之间存在密切的关联性，而且该关联性与CRS和AR之间的联系更为紧密（调整OR，11.85；95%CI，10.57-13.17）。由于CRSsNP的病理生理学在许多方面尚不明确，所以缺少对照研究时对于该型CRS中评估过敏反应的作用较为困难。

2014年，Wilson等人[322]对于过敏在CRSwNP和CRSsNP中的作用进行综述审核。其认为研究应当描述有无息肉存在，所以仅检查CRS的研究被排除。CRSsNP和CRSwNP中，由于流行率数据之间存在矛盾，经专家意见补充和第一原则推断后，过敏与CRS类型之间联系的证据水平被评为D级。在CRSsNP方面，其发现9项研究中阐述了过敏在CRSsNP中的作用。这些研究中有4项支持联系存在（1b级别，1项小型研究，3b级别，3项研究），而另外5项则不支持（均为3b级别）。作者总结在CRSwNP和CRSsNP患者中应当将过敏测试作为考察选项，理论上其优势明显能够发现炎性激发因素，伤害较小且低级别LOE对于是否进行此操作并不予以明确建议。

- 证据级别汇总：D（流行病学数据矛盾[1b级别：1项小型研究；3b级别：7项研究；4级别：1项研究]，专家意见以及第一原则推论）。
- 获利：理论层面，管理能够减少激发因素并能够潜在缓解CRS症状。缺少获利方面的稳定数据。
- 危害：局部轻度刺激与测试和免疫治疗之间存在关联性，而且使用部分抗组胺药物时，症状出现轻度缓解。严重并发症很少见。
- 成本：测试和治疗的直接适度成本；部分测试和治疗（如，门诊皮肤测试以及皮下脱敏试验）需要占用患者大量的时间。
- 利弊评估：脱敏或是免疫疗法中并未发现利大于弊。在很大程度上来看，获益只在理论上存在，并且应

表VII-1 CRSsNP和哮喘并发证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Jarvis[293]	2012	1a	群体基础调查	12个欧洲国家19个医疗中心的成人	目前CRS和哮喘自报数据	哮喘与CRS相关
Ragab[319]	2006	1b	前瞻性随机研究随访期1年	35名CRSwNP患者；55名CRSsNP患者；43名CRS和哮喘患者	客观鼻窦评估；肺功能测试	CRS治疗，药物或是外科手术，对于并发哮喘有利
Klossek[307]	2005	1b	群体基础随机样本调查研究	法国群体（成人，年龄18岁）	存在NP和哮喘	NP组（26.1%）哮喘患者数量显著高于对照组（6%）
Benninger[298]	2014	2b	回顾性队列研究	8329名进行ESS后的CRS患者；776名进行鼻内镜手术（ESS）后CRS儿童患者	呼吸系统并发症治疗史	并发哮喘（20.7%）的CRS患者接受CRS治疗措施明显多于未并发哮喘患者
Ponikau[290]	2003	3a	前瞻性研究	22名难治性CRS患者；4名健康对照者	治疗史	11名CRS患者发现并发哮喘（68.29%）
Tanaka[295]	2014	4	病例系列研究	170名行鼻内镜手术（ESS）后CRSwNP患者；40名行鼻内镜手术（ESS）后CRSsNP患者	哮喘病史；肺功能测试	13%的CRSwNP和20%的CRSwNP出现阻塞性肺功能障碍但是无哮喘病史
Batra[299]	2013	4	横截面研究（病例系列）	CRSwNP：109；CRSsNP：116	医疗史；鼻窦CT扫描评估；血浆IgE测定	难治性CRS患者中NP，哮喘（48.4%），吸入性过敏，阿司匹林敏感性发病率水平均高
Fan[294]	2012	4	病例系列研究	309名CRSwNP；42名CRSsNP	调查问卷；肺功能测试；口服阿司匹林试验	中国CRS患者中AERD为0.57%；2.3%病例存在哮喘
Matsuno[318]	2008	4	病例系列研究	188名哮喘患者（调查）；在该群体中，104名患者行鼻窦CT检查	临床发现；CT扫描异常	哮喘与RS关系密切；考虑AR发病频率时哮喘发病年龄很重要
Staikuniene[296]	2008	4	病例系列研究	84名CRSwNP患者；37名CRSsNP患者；23名健康对照者	鼻内镜检查；鼻窦CT扫描；嗜酸性粒细胞计数绝对值；过敏测试；哮喘病史	CRS与NP和哮喘相关，其是呼吸道疾病最为严重的病情
Seybt[315]	2007	4	回顾性临床数据审核研究	34名CRS和哮喘患者；111名CRS患者未合并哮喘	医疗史；CRS症状；需要外科手术治疗	合并哮喘CRS患者需要鼻窦矫正治疗的总数显著增加
Dunlop[320]	1999	4	病例系列研究随访期1年	50名哮喘患者合并CRSwNP或是CRSsNP	哮喘总体控制率；峰值流量测定；医疗需求	鼻窦病理学的积极管理能够改善哮喘症状

当对照过敏测试和脱敏检测的成本来考虑。

- 价值判断：无。
- 政策水平：选择
- 干预措施：过敏测试和治疗是CRSsNP的选择。

VII.C.1.b. CRSsNP病理生理学发病因素：生物菌膜。鼻窦腔道内许多微生物能够形成生物菌膜，该膜是细菌或是真菌菌落周边形成的具有保护性质的细胞外基质（ECM）。通过群体感应分子，一旦达到适宜的微生物浓度，细菌即调节密度状态并且形成生物菌膜。生物菌膜的保护作用使得细菌或是真菌对于包括宿主反应在内的外界侵袭抵抗性更强。微生物自身也会发生表型变化，以减少氧气和营养物质的需求量，进而强化对于传统抗菌药物的耐药性。在正常状态下，微生物对于抗生素敏感，但是在生物菌膜的环境中，其耐药性增加1000倍。在这样的状态下，抗体反应、吞噬作用以及补体联接均无法发挥满意作用。

体内的生物菌膜很难被检测和培养。依赖常规培养基会导致富集偏差现象，生长速度最快的微生物会过度增殖。由此需要通过特殊技术手段在病变粘膜中确定生物菌膜形成病原体以获取准确的结果。生物传感分子检测和荧光原位杂交（FISH）均被证实有效。有趣的是，FISH和培养的对比研究显示两者在检测细菌的确定和相对数量方面交集极少。

生物菌膜形成和CRS发病机制之间的准确关系不甚明确。不过，鼻窦腔道生物菌膜的存在与当前CRS相关，生物菌膜定植患者在ESS后的结局较差。尤其需要注意的是，术后症状、炎症反应以及复发感染的终结点在生物菌膜阳性手术患者中均有所增加。CRS中生物菌膜可能与所需手术干预的需求量增加相关。尽管约有20%的CRS患者中存在生物菌膜，而拟行手术的CRS患者中50%生物菌膜呈阳性。重要的是，生物菌膜也发现存在

于无CRS的对照组患者中，结果显示其并不是病原学的必要和充分条件。

生物菌膜阳性CRS治疗具有困难，且治疗策略无法完全阐述明晰。系统标准浓度下使用抗生素如头孢他啶、哌拉西林、环丙沙星和万古霉素均无疗效，而这些复合物的浓度升高通常没有临床安全性，有时需要将剂量提高60-1000倍以达到疗效。局部用药可能更为有效。研究证实，莫罗匹星能够降低生物菌膜的负载量，但是在抗生素停药后疗效是否能够维持则尚不清楚。大环内酯类抑制绿脓假单胞菌群体感应，这可以成为治疗CRS相关生物菌膜的有效策略。呋喃苯胺酸作为离子通道阻滞剂也会减少生物菌膜大小。类固醇尤其对于金黄色葡萄球菌的形成发挥一定的效应。

尝试的其它非传统治疗方式也已经取得不同程度的疗效。清洗剂的生物菌膜破坏效应明显，但是当前并未投入应用，这是因为其存在部分副反应，包括纤毛毒性[344–347]。

光动力学疗法作为新型和有前景的治疗方式在体外研究中能够显著减少生物菌膜量，且初级组织研究中并未发现严重的副反应[348,349]。最后，低频超声治疗对于生物菌膜的减少也能发挥效应，同样也未观察到副反应[350]。

对于生物菌膜的新型有前景的治疗方式包括上呼吸道的苦味受体。革兰阴性菌生成的酰基高丝氨酸内酯（AHL）充当生物菌膜的群体感应分子，而这些分子为气道苦味化学受体的配体。对于这些分子的检测能够使得宿主在细菌达到生物菌膜形成所需的密度之前激活天然免疫反应。在这些苦味受体中，T2R38由AHLs激活，其能够发挥MCC和灭菌一氧化氮（NO）生成量的增加效应。CRS患者中T2R38基因发生无功能性变异时，风险增加，患者需要手术干预治疗。苦味测试以明确T2R38的存在可以潜在预测CRS的严重程度或是所需的必要治疗[354]，且苦味复合物自身在CRS中也可以作为治疗药物激活宿主免疫反应对抗生物菌膜的形成[355]。

VII.C.1.c. CRS病理生理学发病因素：真菌。*由于数据有限，该分析中将CRSwNP和CRSsNP予以合并处理。*

1983年，Katzenstein等人首次提出真菌是CRS的潜在激发病原因素。该研究中的关键发现在于，CRS康复患者的嗜酸性粘蛋白中存在非侵入性曲霉菌。后续报道中表现相似的患者最终被总结为过敏性真菌性鼻窦炎（AFRS）。AFRS的组织病理学与过敏性曲霉菌支气管肺炎相似，其最初被认为是针对鼻窦内真菌由IgE介导反应的临床症状表现。Ponikau等人随后发现，实质上嗜酸性粒细胞和真菌在所有的CRS患者均得以提取，考虑非侵入性真菌在合并或不合并鼻息肉的CRS发病机制中发挥广泛作用。

近期的多项研究指出，真菌的潜在作用机制包括诱发鼻内的炎性反应。例如，真菌蛋白酶在宿主血管、白细胞和上皮细胞中与蛋白酶激活受体相联接。这些蛋白酶激发介质释放进而造成宿主组织破坏。此外，链格孢属真菌可以直接激活嗜酸性粒细胞导致IL-8生成以及嗜酸性粒细胞表面表达以形成细胞粘附。CRS患者中已经观察到真菌的免疫反应。两种关键抗菌肽类，抗菌肽和防卫素的生成与粘膜天然免疫性相关，烟曲霉菌和细链格孢菌存在且无嗜酸性粘蛋白的CRS患者中该两种肽类水平上调。肺表面活性物质蛋白（SP-D）也是呼吸系统粘膜中表达的重要天然免疫因素，其在肺烟曲霉菌的免疫反应中发挥关键作用。SP-D在嗜酸性粘蛋白和真菌过敏的CRS患者群体中处于缺失状态。

针对真菌由IgE介导的全身过敏反应对于AFRS的诊断具有明确作用，并且其已经被认为是疾病病理生理学中的关键因素。尝试将真菌的作用研究扩展至所有的CRS类型中，还必须考虑其它类型的反应。CRS中也已经明确对于真菌的非IgE介导的适应性反应。Shin等发现：链格孢属真菌培养阳性的CRS患者外周血中，单核细胞对比于健康对照，其生成的IL-5干扰素γ（IFN-γ）水平显著升高，进而提示真菌能够特定性诱导外周血单核细胞Th2细胞因子的增殖。这一反应与IgE针对真菌的敏感性相互独立。不过，Orlandi等人对于Shin等人的方法进行复制却达到相反的结果。其发现IL-5水平与真菌特异IgE之间关系密切，但是与Shin等描述的真菌特异IgG之间并无关联性。Pant等人的一项研究中，在CRS患者嗜酸性粘蛋白中确定真菌特异的IgG1和IgG3异构体。这一效应与IgE针对真菌的敏感性相互独立。

尽管真菌所致的免疫反应中经实验室测试后发现有意义，但是临床证据还不足以支持病因学机制。真菌孢子普遍且持续存在于鼻腔呼吸道粘膜中。CRS患者和健康对照者中最常见的真菌种类为曲霉菌属、枝孢菌属、念珠菌属、短梗霉属和链格孢属。CRS患者鼻窦内发现真菌可以解释为MCC延迟，所以，真菌可以认为是诱发炎性反应而非病因。尽管部分研究中已经发现，相比较于对照者，部分CRS患者的真菌负载量增加，但是其它研究中也指出真菌的流行率或是真菌的不同种类并无差异性。

包括多项RCT在内，很多研究对于CRS中抗真菌的疗效都进行了检验，但是未见明显的临床改善。

尽管真菌并未直接被看作是发病因素，但是这些研

究中对于真菌在CRS病因中的作用引发广泛的疑问。

真菌和CRS的共存已被普遍认知，但是其在病理生理学中作为直接原因所发挥的作用尚不明确。

• 证据级别汇总：C（3级别：8项研究；4级别：2项研究；表VII-2）。

VII.C.1.d. CRS病理生理学发病因素：骨炎。*由于数据有限，该分析中将CRSwNP和CRSsNP予以合并处理。*

骨炎在CRS的发病机制中发挥重要效应，尤其是对于难治性疾病的患者意义更为显著。部分研究甚至质疑病变是否可以作为真正的炎性反应，并且提出骨质新生的概念可能更为合适。动物和人体研究中对副鼻窦粘膜和骨质组织病理学变化进行检查，结果支持其在CRS中的作用。Kennedy等人开展的早期研究中对于筛骨的组织形态学和组织学进行描述，便于更好地了解疾病的发生机制。CRS和非CRS患者中提取的筛骨用四环素进行标记，并通过组织学评估机制发现其活性显著增强（新骨形成、纤维化以及细胞炎性反应）。其他研究者也发现相似的组织病理学结果[390,392]。Lee等人[392]发现，根据病理学特点，相比较于单次手术的CRS患者（6.7%），反复手术的CRS患者骨炎的发病率升高（58%），但是CRSsNP和CRSwNP患者之间则无差别。根据影像学或是组织病理学标准，CRS患者中骨炎流行率估算为32.5%-79%，由此可见其潜在的临床影响。

尽管对于骨炎缺少标准的诊断测试，但是CT成为当前的常规选择。CT影像学为粘膜异常和增厚的检测提供可行性，骨质细节显示良好且敏感性和特异性俱佳。建议使用单电子发射CT（SPECT）作为另一项诊疗方式，但是，其费用高，缺少稳定性且使得患者暴露于大剂量的放射环境中。已经有建议提出通过CT影像建立多样化的评级体系，包括Kennedy骨炎评分、整体骨炎评分量表（GOSS）、亨氏单位基础评分（HU）、骨区域厚度以及鼻窦独立参照位点的系统检测。如同骨炎诊断检测一样，这些评分体系尚未标准化。

不断有证据指出骨炎促进病情的进展，并且与未合并骨炎的患者对比，合并骨炎患者的结局较差。Giacchi

表VII-2 真菌作为CRS发病因素证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Porter[374]	2014	3	病例对照研究	1. CRSsNP（*n*=21）；2. CRSwNP（*n*=37）；3. AFRS（*n*=26）；4. 对照组（*n*=15）	鼻窦灌洗液真菌培养阳性	对比于CRSsNP和对照组，CRSwNP和AFRS患者中真菌培养阳性率更高
Orlandi[369]	2009	3	病例对照研究	1. CRS（*n*=10）；2. 对照组（*n*=7）	1. 真菌暴露后细胞因子生成；2. 真菌特异性血浆IgG和IgE水平	细胞因子水平与CRS发病无相关性。真菌特异性IgE与IL-5生成量关系密切，而IgG则没有关联性。
Murr[373]	2006	3	病例对照研究	1. CRS（*n*=37）；2. 对照组（*n*=37）	1. QPCR提取真菌；2. QPCR与生活质量测定之间的关联性	两组间真菌提取率相同。真菌结果与SNOT-20或是SF-36无关联性
Kim[372]	2005	3	病例对照研究	1. CRS（*n*=82）；2. 对照组（*n*=40）	真菌培养和PCR结果	93%的CRS患者和98%对照者真菌PCR阳性真菌培养率相似
Pant[370]	2005	3	病例对照研究	1. 嗜酸性粘蛋白CRS；2. AFRS；3. AFRS样；4. 非过敏性真菌嗜酸性RS；5. 非过敏性非真菌性嗜酸性RS；6. 真菌过敏性AR；7. 对照	链格孢属和曲霉属真菌特异性*IgG*和*IgA*水平	对比于健康对照组，CRS患者嗜酸性粘蛋白中真菌特异性IgG和IgA水平升高 AR和非嗜酸性粘蛋白CRS患者中真菌特异性IgG和IgA水平无差异
Scheuller[376]	2004	3	病例对照研究	1. CRS（*n*=19）；2.对照组（*n*=19）	PCR和QPCR真菌提取	真菌PCR提取率无差异两组真菌阳性患者中PCR定量结果相同
Shin[368]	2004	3	病例对照研究	1. CRS（*n*=18）；2.对照组（*n*=15）	1. 真菌暴露后细胞因子生成真菌特异性血浆IgG水平	90%的CRS患者血细胞中IL-5，IL-13和IFN-γ生成量增加，而对照组中则为0%。CRS患者中真菌特异性IgG水平升高，而对照组未发现
Ponikau[361]	1999	3	病例对照研究	1. CRS（*n*=210）；2.对照组（*n*=14）	真菌培养结果	CRS患者中96%真菌培养阳性；对照组中100%真菌培养阳性
Tosun[382]	2007	4	病例系列	鼻内真菌阴性和阳性的CRS患者经PCR检测	实验室和临床参数	两组间多项实验室和临床参数无差异性
Taylor[383]	2002	4	病例系列	CRS患者	存在壳多糖	所有标本壳多糖阳性

IFN=干扰素；QPCR=PCR定量测试

等人发现LM CT分期较高与合并骨炎之间存在密切的关联性。由于病理骨炎患者中只有67%表现出相应的CT影像学变化，所以病理变化先发于影像学检查，这一点需要重视。Telmesani和Al-Shawarby发现：在CRSwNP患者中，骨炎与疾病复发率的增加之间存在相关性。骨炎也可以预测QoL测试结果或是手术治疗的预后。Saylam等人发现，相比较于非骨炎队列，骨炎患者的主观评分显著降低（经高识别度SPECT扫描测定）。Bhandarkar等人[78]发现合并骨炎或是未合并骨炎的患者在鼻窦炎结局量表（RSOM），RSDI和CSS中均无差异。不过，在疾病特异性基础因素被控制后极少数骨炎患者经鼻内镜手术（ESS）治疗能够达到改善效果。在部分研究中已经提到先前进行手术与骨炎评分降低相关，这就提示骨炎可能是重症疾病和/或先前手术可能出现反应的标记物。

细菌生物菌膜、粘膜病理和细菌感染与骨炎的因果联系还未明确。骨细菌感染在CRS患者中导致骨炎的可能性并不大。Wood等人[405]注意到CRSsNP，CRSwNP患者和正常对照组中，骨内可见细菌的小规模定植菌落。1例CRSsNP，2例CRSwNP以及6例对照者发现细菌微菌落。Dong等人表明形成生物菌膜的CRS患者中85%存在骨炎。此外，形成生物菌膜的患者中组织病理分级，GOSS评分和HU数值较之于无菌膜患者均较高。Snidvongs等人评估骨炎和嗜酸性CRSwNP中嗜酸性标记物之间的关系，可能存在鼻息肉的CRS亚群体患者中病情更为严重，而且在骨炎中组织变化和血浆嗜酸性粒细胞增多之间存在显著联系。

总之，骨炎被认为是副鼻窦骨炎性变化的表现，其可能是导致难治性CRS的一个原因。要确定骨炎和CRSsNP以及CRSwNP之间存在因果关系，还需要其它高水平的证据。

• 证据级别汇总：C（1b级别：1项研究；2b级别：5项研究；3a级别：5项研究；3b级别：13项研究；表VII-3）。

VII.C.1.e. CRS病理生理学发病因素：反流。*由于数据有限，该分析中将CRSwNP和CRSsNP予以合并处理。*

喉咽反流（LPR）理论上认为通过3条可能途径成为CRS病理生理学的发病因素：鼻腔直接暴露于胃酸，副鼻窦粘膜病变以及MCC受损；食道刺激下迷走神经介导鼻粘膜反应；以及幽门螺杆菌感染。

Ulualp等人发现难治性CRS患者中咽酸反流事件的发生率（7/11，64%）高于健康对照组（2/11，18%）。Pincus等人报道30例难治性CRS患者中25例发现PH阳性，而15例PH阳性患者中14例予以质子泵抑制剂（PPI）治疗后1个月RS症状改善。DiBaise等人[413]发现，经PPI治疗反流6个月后，18例经药物和外科手术治疗的难治性CRS患者中，67%的患者CRS症状出现中度改善。发现，经PPI治疗反流6个月后，18例经药物和外科手术治疗的难治性CRS患者中有67%的患者CRS症状中度改善。Pincus和DiBaise的研究中均未设定对照组。

Ozmen等人[414]发现，相比于对照组，难治性CRS患者中咽酸反流事件的发生率（29/33）和鼻胃蛋白酶测试阳性率（26/33）均升高。Loehrl等人415指出20例行手术治疗的难治性CRS患者中，19例咽酸PH检测呈阳性，对于5例患者行鼻蛋白酶测试，结果均为阳性。

在一项前瞻性病例对照研究中，DelGaudio报道，相比于10例成功进行鼻内镜手术（ESS）的患者和20例正常对照者，38例手术治疗的难治性CRS患者中远端食管（p=0.007）、下咽部（p=0.006）以及鼻咽pH值等于5（p=0.00003）和小于4（p=0.004）的反流发生率显著升高。Wong等人417在37例拟进行鼻内镜手术（ESS）的难治性CRS患者中发现：pH低于4时，反流事件超过800起：596起发生在远端食管，187起发生在近端食管，24起发生在下咽部，只有2起发生在鼻咽部。基于上述研究结果，Wong的团队总结鼻咽反流在CRS中极为少见，反流在CRS中的病理生理学可能存在其它机制，而非与鼻腔粘膜的直接接触。将该项研究与DelGaudio的研究相比，Wong等人设计的队列中患者为药物难治性CRS（非手术治疗），由此类比于DelGaudio研究中鼻内镜手术（ESS）成功的对照组，这些患者相比于难治性CRS，鼻咽反流事件显著减少。Wong等文章中另一个显著的差异为pH阈值小于4，这就可能遗漏发生于pH4-5之间的反流事件。因此，这些研究中的发现提示，对比于药物或是手术均能控制的非重症CRS病例，手术难治性CRS重症病例中反流对于鼻粘膜的直接影响非常大。

Jecker等人报道20例手术难治性CRS患者食管反流事件发生率大大高于同样数量的健康对照者。有趣的是，在下咽部并未发现该情况，这就意味着难治性CRS与胃食管反流病（GERD）相关当事与食管外反流（EER）无关。418这也暗示反应系迷走神经介导。

Vceva等人[410]报道在研究组中，35例研究组患者中有10例的NP组织中发现研究幽门螺杆菌DNA，但是在30例对照患者正常正常粘膜的鼻甲泡中并未检测到，而所有研究组和对照组测试者的胃粘膜样本中均发现幽门螺杆菌DNA。Ozdek等人[419]通过PCR技术在12例CRS患者筛窦组织样本中发现4例存在幽门螺杆菌DNA，而13例无CRS患者的鼻甲泡样本中并未发现。尽管这些研究提示幽门螺杆菌与CRS之间存在关联性，但是因果关系的证

表VII-3 骨炎作为CRS发病因素的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Saylam[400]	2009	2b	前瞻性队列研究	合并骨炎和未合并骨炎CRS患者	SPECT评分，治疗和预后的主观评估	SPECT评分高且存在骨炎患者主观评分较低
Sethi[385]	2015	3a	文献的系统综述	CRS患者		骨炎与粘膜嗜酸性粒细胞增多相关仅提示CRS和骨炎之间存在联系
Bhandarkar[401]	2013	3a	文献的系统综述	CRS患者		骨炎与不良治疗结局和病情恶化相关
Georgalas[402]	2013	3a	文献的系统综述	CRS患者		影像学严重程度和骨炎病情之间存在关联性临床病情严重程度和骨炎之间无相关性
Videler[386]	2011	3a	文献的系统综述	CRS患者		推荐CT用于骨炎确诊在副鼻窦骨中未发现细菌证据手术可能导致骨炎发作
Chiu[384]	2005	3a	文献的系统综述	CRS患者		骨重构的原因尚不明确
Dong[406]	2014	3b	前瞻性队列研究	84例进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者和22例对照患者	组织取样：生物菌膜量，生物菌膜评分，骨组织病理学分级，GOSS和HU值	CRS中骨炎经CT和组织病理学分级评估处于发病率高水平。生物菌膜与骨炎存在相关性
Wood[405]	2012	3b	前瞻性病例对照研究	CRSsNP（*n*=8）；CRSwNP（*n*=8）；对照组（*n*=6）	鼻内镜手术（ESS）或是颅底手术时将骨中存在的细菌和免疫细胞清除	CRS组和对照组中确定的骨细菌定植数和免疫细胞数相似
Georgalas[403]	2010	3b	前瞻性，病例对照研究	行鼻窦CT检查的CRS（*n*=102）和对照组（*n*=68）	GOSS，LM分级量表	CRS中更常见骨炎之前的手术史与骨炎之间存在密切关联性
Telmesani[398]	2010	3b	前瞻性病例对照研究	CRSwNP（*n*=82，分为首次手术vs矫正手术	筛骨和粘膜的组织病理学检查疾病复发	粘膜病理学结果不理想且经矫正手术骨炎风险增加骨炎预测高复发性
Cho[399]	2008	3b	回顾性病例对照研究	CRS患者行首次ESS（*n*=25）；CRS患者行矫正手术（*n*=15）；对照组（*n*=25）	筛骨NBF；HU；LM评分；CT骨厚度测定	矫正病例NBF水平升高且LM评分升高。CRS组中骨厚度增加
Giacchi[390]	2001	3b	前瞻性病例对照研究	进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者（*n*=20）；对照组CSF脑脊液漏修补（*n*=5）	粘膜病理学和骨变化评估筛骨粘膜和骨情况	CRS中发现骨吸收和骨质生成
Kennedy[391]	1998	3b	前瞻性病例对照研究	进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者（*n*=24）；对照组行筛骨手术（*n*=9）	根据骨和粘膜的组织学表现将筛骨组织分组	对比于对照组，CRS组中骨重建活性活性增强
Snidvongs[404]	2013	4	回顾性队列分析	CRSwNP（53%）和CRSsNP（47%）患者接受手术治疗	CT，组织病理学，内镜和QoL测定 KOS，GOSS	51%患者存在骨炎；矫正手术流行率较高 QoL和骨炎之间无联系
Snidvongs[407]	2012	4	回顾性病例研究	进行鼻内镜手术（ESS）的88例CRSwNP或是CRSsNP患者	LM组织病理学评分，SNOT-22评分，哮喘，阿司匹林敏感性	51%患者存在骨炎；组织结构和血浆嗜酸性粒细胞增多症与骨炎相关
Bhandarkar[78]	2011	4	前瞻性病例系列	进行鼻内镜手术（ESS）的190例CRS患者	LM CT评分，SIT，内镜，骨炎CT，RSDI，CSS	骨炎与年龄增长，矫正手术，NPs，哮喘，ASA不耐受以及术后QoL改善欠佳相关
Lee[392]	2006	4	前瞻性病例系列	进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者	影像学和组织病理学的基础并发骨炎	CT显示36%患者出现骨质生成，其中53%出现骨炎的病理改变
Cho[389]	2006	4	回顾性病例系列研究	首次进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者	LM CT评分，筛骨局部CT的HU，筛骨粘膜和骨的组织病理学分析	HU的LM水平升高组织病理学骨分级增加粘膜分级升高
Kim[387]	2006	4	回顾性病例系列研究	首次进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者	CT扫描骨肥厚，术后内镜结局的证据	60%患者发现骨肥厚与术后结局欠佳相关

KOS=Kennedy骨炎评分；NBF=新骨形成

据尚未被发现。

PND是反流和RS的常见症状表现。在一项随机双盲交叉研究中，Vaezi等人[420]报道在75例主诉PND患者中，PPI治疗组症状缓解率50%，而安慰剂组缓解率5%。作者总结这些发现支持PND症状中反流发挥作用。

已发表文献中的数据常出现矛盾。近期的循证研究中指出GERD和RS的因果关系关联性低。目前有显著的证据表明反流和CRS之间存在相关性，但是因果联系不能明确。当前的证据对于胃酸试管外反流是否直接损伤鼻窦粘膜，反流事件是否引起迷走神经介导神经炎性改变或是否两种效应出现联合作用均无法做出清晰完整的判断。

• 证据级汇总：B（1a级别：1项研究；2b级别：6项研究；4级别：3项研究：表VII-4）。

VII.C.1.f. CRSsNP病理生理学发病因素：维生素D缺乏。维生素D（VD_3）在循环中的存在形式为失活形式（$25VD_3$）并在外周组织中经1α羟化酶转化为活性形式（$1,25VD_3$）。该活性形式具有抗炎和抗菌活性，由此相关研究陆续开展针对其在CRS，尤其是嗜酸性Th2优势类型CRSwNP中的潜在效应。CRSsNP表现出与CRSwNP截然不同的免疫学特点，即嗜酸性粒细胞增多和Th2细胞因子数量降低。CRS中VD_3效应的研究文献主要来源于CRSsNP和CRSwNP的对比性研究且受到病例系列、病例对照以及体外研究的限制。

临床研究显示VD3在CRSsNP中未暴露于吸烟因素下时，其水平可能不低。一系列的病例对照研究一致发现：成人和儿童CRSsNP病例中，循环和鼻窦组织中$25VD_3$的水平并无显著差异。Pinto等人发现通过症状，鼻内镜和CT扫面结果达成共识确诊的重症非洲裔美国CRS患者中血浆$25VD_3$水平显著低于高加索患者以及种族/性别匹配的对照组。不过，CRS患者的组成并未定

表VII-4 反流作为CRSsNP发病因素的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Vaezi[420]	2010	1b	RCT（*n*=75）	慢性PND患者随机分配至兰索拉唑组（30mg，BID）和安慰剂组	8和16周的PND症状	治疗大大改善了PND症状，说明反流是导致PND中的一个因素
Loehrl[415]	2012	2b	病例对照	1. 鼻内镜手术（ESS）后炎症反应（*n*=38）；2 鼻内镜手术（ESS）后无炎症反应（*n*=38）；3 对照组（无CRS，无ESS；*n*=20）	在NPx（pH<4和<5事件），UES以及远端食管行24h三部位pH监测PARE	鼻内镜手术（ESS）后持续CRS患者在NPx，UES和远端食管的反流率较对照组升高，差异最大为NPx反流
Ozmen[414]	2008	2b	病例对照	1. CRS（*n* = 33）；2. 对照组（*n*=20）	24h双部位pH监测PARE	CRS中PARE和鼻胃蛋白酶水平增高提示CRS和LPR之间存在关联性
Jecker[418]	2006	2b	病例对照	1. 复发性CRS（*n*=20）；2. 健康志愿者（*n*=20）	24h双部位pH监测：反流事件数量，pH<4时间分数	CRS患者食管反流事件（而不是咽下部反流）次数增加
DelGaudio[416]	2005	2b	病例对照	1. 鼻内镜手术（ESS）后炎症反应（*n*=38）鼻内镜手术（ESS）后无炎症反应（*n*=38）；3 对照组（无CRS，无ESS；*n*=20）	在NPx（pH<4和<5事件），UES以及远端食管行24h三部位pH监测PARE	鼻内镜手术（ESS）后持续CRS患者在NPx，UES和远端食管的反流率较对照组升高，差异最大为NPx反流
Ozdek[419]	2003	2b	病例对照	1. 12例CRS患者中提取粘膜 13例对照组提取粘膜	幽门螺杆菌DNA/RNA	12例CRS患者中4例发现幽门螺杆菌而13例非CRS患者中未见幽门螺杆菌
Ulualp[411]	1999	2b	病例对照	1. 难治性CRS（*n*=11）健康对照组（*n*=11）	UES和食道括约肌下段的PARE记录	CRS中PARE高发率提示GERD对于CRS发病有促进作用
Pincus[412]	2006	4	队列	30例难治性CRS患者反流检测；25例反流患者中15例接受PPI治疗	鼻窦和GERD症状	鼻窦和GERD症状改善提示反流在CRS病理生理学中发挥作用
Wong[417]	2004	4	队列	40例CRS患者	NPx，下咽部，试管近端和试管远端24h四部位pH监测PARE的发生率	NPx反流事件在CRS患者中少见；CRS和反流的发病机理并非直接的胃酸接触
DiBaise[413]	2002	4	队列	11例CRS患者行GERD测试之后予以PPI治疗	在第12周测定个体鼻窦症状和整体的满意程度	CRS中GERD的发病率较高，经过GERD治疗后症状缓解

LPR=喉咽反流；PARE=咽酸反流事件；UES=食管括约肌上段

义，且可能包括CRSwNP和CRSsNP的异质性群体。而在CRSsNP患者中，整体25VD$_3$水平却是正常水平，主动或是被动吸烟暴露与这些患者中25VD$_3$整体和局部水平降低相关。主动吸烟在之前研究中已经发现会降低围绝经期女性血浆25VD$_3$和1,25VD$_3$水平，这一点与CRS研究结果相一致。

在免疫学研究方面，Sultan和Mulligan发现CRSsNP鼻窦上皮细胞细胞能够将25VD$_3$转化为1,25VD$_3$。Mulligan等人[427]发现：外源性吸烟暴露会对于这一转化过程造成影响。对比于CRSwNP，成人或儿童CRSsNP患者中整体或局部树突细胞和VD3之间不存在任何关联性[425,426]。

其它研究在CRS中探寻成骨细胞和VD$_3$之间的关系。Sugimoto等人发现，当培育在VD$_3$/维生素K的培养液中时，CRS中筛骨成骨细胞矿化作用最强，且骨钙素分泌量最大。此外，VD$_3$/维生素K培养细胞生成的参与骨质生成的转化生长因子β_2（TGFβ_2）量显著增加。然而，使用的VD$_3$特定形式并未阐述，且这些影响在单独使用VD$_3$时并不明显。作者指出VD3在鼻窦骨优化成形调控中发挥重要作用，并且推测在所观察到的部分CRS病例中是否能够减少鼻窦骨质的破坏程度。这样的作用机制能够部分解释在部分临床研究中所见的25VD$_3$水平与骨质破坏之间存在负相关性。

针对CRSsNP中的VD$_3$可以做出两点说明：

1. CRSsNP与系统性25VD$_3$缺乏之间无相关性

• 证据级别汇总：C（3b级别：4项研究；表VII-5）。

2. CRSsNP患者中吸烟暴露能够降低25VD3的整体和局部水平

• 证据级别汇总：C（3b级别：1项研究；表VII-5）

VII.C.1.g. CRSsNP病理生理学发病因素：超抗原。当时的一篇文献报道中毒性休克毒素（TSST-1）超抗原与CRS患者之间存在关联性。在该篇文献中，合并或是不合并鼻息肉的CRS患者中鼻腔金黄色葡萄球菌负载率和TSST-1水平较对照组显著增加。针对通过被动乳胶凝集测试和PCR检测TSST-1的可靠性，已经有专家提出部分质疑。

总之，与CRSwNP不同，几乎没有证据支持超抗原在CRSsNP病因学和发病机制中的作用。

VII.C.1.h. CRS病理生理学发病因素：肠道菌群紊乱。*由于数据有限，该分析中将CRSwNP和CRSsNP予以合并处理*。

新型细菌检测方法显示健康鼻窦并非无菌状态。人类微生物菌落项目已经表明微生物种类繁多与健康和疾病状态人体功能之间存在关联性，菌落被认为是具有功能性的细菌集落，而不是临时的细菌集合。

这些与CRS相关的概念意义尚不了解。尽管鼻窦培养中发现细菌被认为具有病理学意义，部分微生物可能

表VII-5 维生素D作为CRSsNP发病因素的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Mulligan[427]	2014	3b	病例对照	1. 21例对照（脑脊液漏/垂体瘤患者）；2. 40 CRSsNP；3. 45 CRSwNP	1. 25D$_3$水平；2. CYP27B1基因表达；3. 25D$_3$向1,25VD$_3$转化	CRSsNP和对照组中25VD$_3$无差异。吸烟与25VD$_3$低水平之间存在关联性
Wang[433]	2013	3b	病例对照	1. 25 CRSwNP；2. 20 CRSsNP	1. 25D$_3$水平；2. 鼻息肉分级；3. LM评分；4. IgE总量	CRSsNP和对照组中25VD$_3$无差异
Mulligan[425]	2012	3b	回顾性病例对照研究	1. 14例对照患者；2 17 CRSsNP；3. 5 CRSwNP；4. 14 AFRS	1. 25D$_3$水平；2. 鼻活检/高倍视野中CD209+树突细胞数量	CRSsNP和对照组中25VD$_3$无差异
Mulligan[426]	2011	3b	回顾性病例对照研究	1. 14例对照（脑脊液漏）；2. 20 CRSsNP; 3. 9 CRSwNP; 4. 14 AFRS	1. 25D$_3$水平；2. 树突细胞在外周血单核细胞总量中所占百分比	CRSsNP和对照组中25VD$_3$无差异
Pinto[428]	2008	4	病例对照	1. 68例对照者86 CRS	1. 25VD$_3$水平	市区非洲裔美国CRS患者中25VD$_3$水平低于CRS白人或是对照者
Sultan[430]	2013	5	体外研究	1. 8例患者包括健康，CRSwNP和CRSsNP测试者	1. 1α羟化酶mRNA/蛋白质染色1,25VD$_3$水平蛇毒抗菌肽mRNA表达	人鼻上皮细胞表达1α羟化酶并形成活性1,25VD$_3$和蛇毒抗菌肽
Sugimoto[431]	2007	5	体外研究	1. 6例CRS患者	1. 骨钙素浓度 TGFβ浓度矿化区	维生素D$_3$/维生素K联合作用促进筛骨成骨细胞的骨质生成能力发挥至最强

在上皮层发挥积极作用，包括排除病原、局部抗菌因子的生成、屏障防御、免疫系统发育以及代谢功能完善。时至今日，许多研究关注细菌，但是宿主和细菌与病毒和真菌之间的相互作用很可能在鼻窦菌落的形成中也发挥重要作用。

历史层面，文献探寻CRS中微生物的作用主要依据还是临床和研究领域中的培养方法。培养法仍然是临床标准，但是基因技术的研究结果发现细菌培养对于定植细菌的检测量占总量的百分比很少。即便是优势菌经培养确定也不足病例的50%。之前采用的培养独立方法，如微生物特异性PCR测试和免疫染色，对于微生物集落整体特点的发现能力有限。近期应用16S核糖体DNA（rDNA）序列解决相关的限制不足。

在健康群体中，前鼻腔、中鼻道和蝶筛隐窝暂时定植的微生物具有高度个体化特点。Yan等人发现，前鼻孔和深部解剖亚区的微生物存在差异，但是鼻窦内的全面对比研究还没有发表。健康状态下细菌菌落广泛分布于鼻窦内，但是CRS患者中仅是其中的一小部分细菌定植，相比较于健康对照组，细菌集落的性质存在差异。例如在CRS中，子代细菌序列方法已经发现厌氧菌的数量相对于之前确定的水平较高，可能是因为在培养环境中，这些细菌的生长存在困难。特殊菌种（乳酸杆菌和板状杆菌）在健康和疾病状态水平均较高，不过这样的基础发现还无法重复实现。基础的宏基因组研究显示：细菌集落广泛变异及其细胞外囊泡与CRS之间存在相关性。在该研究中，CRS患者细菌水平更高在鼻腔灌洗液取样中差异化较小。在大型的患者队列研究中，Ramakrishnan等检查微生物的表型变异并且发现合并哮喘或是脓性分泌物的CRS患者中微生物存在显著差异。在该研究中，作者并没有发现CRS患者与对照组相比在差异化指数方面的差异，但是论证了细菌的多样性可以作为手术结果的预测因子，说明微生物组的多样性对于维持鼻窦健康有益。

尽管CRS与微生物的变异之间存在关联性还可能与细菌差异化降低之间相关，但是对于这些变异和疾病进展之间的因果联系，或变异是否是病情进展或是药物治疗的副产物并不明确。例如，在AECRS研究中发现，抗生素治疗会导致健康测试者的肠道中定植菌落富集程度和多样性显著降低。CRS微生物局部观察到的变异可能系药物反复和延长应用所致。Feazel等人的研究中观察到，前期鼻窦手术史和金黄色葡萄球菌与多样性减少相关，但是这一结果还需要进一步的研究以确定这是难治性CRS疾病相关结果还是药物和手术治疗的扩大化结果。

此外，CRS中还会出现菌群失调，宿主对于微生物的反应可能出现功能异常。例如，Aurora等人发现CRS和健康测试者中

细菌和真菌微生物的差异性最小，但是当外周血白细胞暴露于微生物环境下，CRS患者的IL-5生成水平显著增加。

尽管在CRS研究中微生物均处于早期，但是已经能够观察到成分和多样性的破坏状况。由于研究采用的是小队列和变异试验方法，应当注意到这些发现中部分结果不能被重复。文献中的结果存在差异且难以进行集中解释。

虽然在健康对照和CRS患者中进行常规分类，但是并未在确定特殊菌种富集程度的结论上达成一致，而葡萄球菌的作用还是仍然值得期待。在微生物集落对于鼻窦健康和病变状态的影响具有积极的意义和功能的相关性。进一步的鼻窦微生物研究可以为疾病提供更为全面的了解，进而根据个体化医疗特点开发潜在的新型治疗方式。

VII.C.1.i. CRSsNP病理生理学发病因素：解剖学变异。解剖学变异对于CRSsNP病理生理学的促进作用（表现为鼻窦开口狭窄）被大体分为OMC影响因素或是额窦引流影响因素，而两种机制也会受到影响。泡状鼻甲、MT偏曲、眶下筛窦气房（Haller）以及NSD等都属于OMC变异的示例。额窦引流梗阻可由1-4型额窦气房、眶上气房、筛泡上气房、额泡气房和额窦内气房造成。然而，普通人群中存在解剖变异提示CRSsNP发病中存在必要其它或是另外的因素，且强调解剖在病理生理学发病机制中的定义难度。存在或不存在症状的患者行副鼻窦CT扫描研究发现，解剖变异与鼻窦疾病是否存在关联性的证据相互矛盾（通过经典LM评分）。多篇关于解剖变异的文献时间都比较久远且未能严格区分CRSwNP、CRSsNP和ARS，其采用的是RS的CT证据，而非更为精确的症状定义。

Caughey等发现眶下筛窦气房患者中额窦、筛窦和上颌窦的LM CT评分均升高，但是对比鼻窦个体情况时，只有筛窦和上颌窦的评分升高。在相同研究中，泡状鼻甲患者仅有上颌窦评分增加。RS分型（CRSvsARS）并未做描述。

Jain等人观察到对比于全鼻窦炎或是无病对照组，自限性鼻窦炎患者CT检查发现解剖异常平均数量显著增加（异常开口、泡状鼻甲、眶下筛窦气房、单侧钩突以及MT偏曲）。其指出：这些解剖学变异仅与OMC的影响相关，且原发性粘膜异常对于个体患者来说能够导致更多的全身性疾病。Sedaghat等人发现：鼻窦解剖变

异在AR患者中存在向CRS进展的促进趋势。相比而言，Nouraei等和Bolger等观察到解剖学变异和MT或是其它可能影响OMC和LM评分的组织结构。Cho等也注意到相似的情况，MT变异或是NSD与CT扫描中发现的鼻窦炎性表现无相关性。

额窦气房被认为是额窦疾病的发病机制，但是在无症状的CRSsNP患者中也处于流行状态。在两项针对CRS病史患者的研究中，额窦隐窝气房和鼻丘气房与额窦炎的高发病率无关。此外，DelGaudio等发现：额窦炎与额窦隐窝的大小之间无关联性。在鼻窦解剖结构的专门研究中，DeConde等表示额窦引流量、额窦内气房以及系膜上筛前动脉对于额窦内镜手术所获得的QoL无影响。不过，Lien等人发现：在能够对额窦隐窝后侧或是后外侧产生影响的气房（眶上气房、筛泡上气房、额泡气房）中，额窦炎发病率升高与1-4型额窦气房之间无关。Langille等人指出CT影像学中额窦气房和粘膜增厚之间存在显著关系。总而言之，尽管《国际过敏和鼻科学论坛》2016年2月第S1期第6卷中的部分证据存在矛盾，且多项研究无法区分CRSsNP、CRSwNP和ARS，但是有证据显示解剖变异可能对CRSsNP的发病有促进作用。尽管在一些研究中似乎存在因果联系，但鼻窦解剖异常对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的发病机理不大可能起很大作用。

• 证据级别汇总：C（等级2b：3个研究；等级3b：4个研究；等级4：7个研究）。研究结果相互矛盾（表VII-6）

VII.C.1.j. CRS病理生理学发病因素：鼻中隔偏曲。*由于数据有限，该分析中将CRSwNP和CRSsNP予以合并处理*。NSD在研究中和患者中很难进行对比，因为其可以随前后径变化，且研究者通过不同的方式予以定量分析。此外，如同其它许多鼻窦解剖学变异研究一样，RS，CRS和ARS在NSD研究中常未予以区分。

两项大型综述已经研究ASD在RS中的作用。Collet等人针对25篇论文进行非系统性综述，结果发现方法学和结果常常出现矛盾。该综述未能明确鼻中隔在病原学中的作用，也未能定义其在发病过程中的意义。最近，Orlandi对13篇文章进行系统性综述并作出总结之前的许多研究，不足以提供可信的证据说明RS和NSD之间的关联性。将这些研究有机结合，其总结到，虽然NSD的影响有限，但是该解剖变异与RS发病率的增高存在关联性。有趣的是，RS风险增加与正反两方面都相关，这就意味着气流变化，而非单纯的鼻窦解剖结构狭窄，可能发挥作用。

部分研究结果在这些综述之后已经发表。Kamani等人对于NSD患者的鼻中隔和鼻粘膜组织病理学变化进行检查。该研究确认：鼻中隔偏曲的粘膜中鳞状上皮化生和淋巴细胞浸润的发生率较对照组显著升高，这就提示NSD可能使得患者易感CRS。Poorey和Gupta[471]发现中隔偏曲角度增加与上颌窦粘膜变化的高发性存在联系。该研究再次强调：NSD可能导致OMC梗阻的观点。Mundra等人[472]也观察到NSD角度增加与OMC相应的疾病形式之间存在密切的关联性。他们总结到，OMC的梗阻和筛前继发NSD是引起CRS的关键因素。Fadda等人[472]还指出NSD以及其它解剖变异与鼻窦粘膜疾病相关。

2008年，Mladina等人将NSD分为7种不同类型，并提示鼻中隔畸形的角度和类型在鼻和全身疾病中发挥重要作用。Poje等人[475]进行的多中心对比研究以明确鼻中隔畸形Mladina部分分型是否多发于CRS患者中。研究发现CRS患者组中1型偏曲的发病率（Passali畸形）显著高于对照组。相似的情况见于Cingi等人[476]的研究中，结果显示CRS患者中所谓的垂直型鼻中隔畸形（Mladina2-4型）发病率上升。

对比之下，Kaygusuz等人[477]对于进行鼻内镜手术（ESS）的CRS患者进行检查，发现鼻窦解剖变异和副鼻窦病理学之间无统计学意义。其总结鼻窦解剖学变异并未增加CRS发病概率和/或增加之前CRS的严重程度。Prasad等人[478]报道同样的结果，NSD和CRS之间无显著关联性。

已发表评估NSD和CRS之间关系的汇总LOE为级别C，绝大多数研究在3或4级。应当注意到这样的效应具有明显的局限性，许多研究样本量小，

NSD定义异质性以及单变量分析的限制很难得到NSD在CRSsNP中发挥效应的可靠结论。

• 证据级别汇总：分级C（等级1b：1个研究；等级3b：3个研究；等级4：6个研究）。

VII.C.1.k. CRSsNP病理生理学发病因素：自然免疫。鼻窦粘膜表面存在多种自然免疫机制以协助宿主抵御环境微生物和病原体。自然免疫包括非特异性自然免疫粘膜防御机制和病原特异性自然免疫机制直接作用于对应的微生物侵袭模式。非特异性自然免疫粘膜防御机制包括但不限于鼻窦MCC、分泌型抗微生物因子以及补体。病原特异性自然免疫机制中的一种模式即为模式识别受体（PRR）。PRR中最具有特点的两种模式为TLR家族和核苷酸结合寡聚化结构域样受体（NLR）家族。有设想认为：PRR路径和自然免疫因子的功能失调很有可能对CRS的炎症反应具有促进作用。

表VII-8中总结的是针对CRSsNP中自然免疫活性的检测研究。证据被分为两种类型：（1）自然免疫反应中关键抗菌蛋白和肽类；和（2）自然免疫反应中PRR。

（1）关键抗菌蛋白和肽类

五项研究显示CRSsNP患者中选择性自然抗菌蛋白和肽类的活性增加。仅有1项研究显示抗菌蛋白活性在CRSsNP患者的自然免疫反应中降低。

Lee等指出表面活性蛋白（SPA）信使RNA（mRNA）以及蛋白水平在CRSsNP鼻窦组织中较正常对照组显著升高。该研究表明副鼻窦粘膜SP-A基因组成型表达；该表达在CRSsNP患者中上调。

Wood等人发现对比于对照组，CRSsNP粘膜活检样本中溶菌素免疫染色率显著增加，但是并不在mRNA水平层面。Schlosser等人指出CRSsNP中鼻窦粘膜活检样本中B因子和补体C3和C5mRNA水平较对照者显著升高。有趣的是，Cui等人也观察到CRSsNP中血浆C3水平较对照组显著增加。

三叶因子家族（TFF）蛋白参与上皮保护和修复过程中。Li和Turner发现CRSsNP中筛窦组织中TFF1和TFF3mRNA和蛋白水平较对照者显著升高。其推断在CRSsNP患者中TFF肽可能系鼻窦上皮屏障的重要调节因子。

将研究的结果积累发现强化的自然反应可能在CRSsNP炎症反应中发挥重要作用。

对比之下，尽管研究对象为不同家族的蛋白质，另一项研究中显示CRSsNP自然肽活性降低。Richer等人[486]分析上皮基因表达在CRS中上皮屏障维护和修复的参与机制。其从下鼻甲和钩突中收集上皮并细胞表面蛋白S100A7，S100A8和S100A9的mRNA水平。结果发现对比于对照组，CRSsNP中mRNA水平显著减少。该研究表明上皮屏障维护和修复过程中上皮基因的减少可能成为CRSsNP的发病机制。

（2）PRRs

尽管研究已经显示CRSsNP中PRR存在水平下调和改变，但是当前所有研究均表明该情况下PRR活性出现下降，尚无研究发现PRR水平上调。Van Crombruggen等人对于CRSsNP和对照组中晚期糖基化终末产物受体（RAGE）水平进行检测。结果发现：CRS中可溶型RAGE鼻窦粘膜蛋白水平升高，而膜型水平则下降。Zhang等发现CRSsNP中鼻窦组织的TLR4和TLR7mRNA和蛋白水平较CRSwNP和对照组显著降低。Detwiller等观察到相似的结果，CRSsNP患者中粘膜活检样本中TLR2mRNA平均表达量较对照组低。这些研究提示PRR反应变化在CRSsNP发挥作用。

总结

CRSsNP患者中的数据表明关键自然免疫介质表达方式不同。当前的证据比较稀少，未能让人形成全面的认识。该领域还需要更深入的研究以丰富CRSsNP病理生理学的意义。

VII.C.1.l. CRS病理生理学发病因素：上皮屏障破坏。*由于数据有限，该分析中将CRSwNP和CRSsNP予以合并处理*。

鼻窦粘膜发挥上皮屏障功能抵御外源性侵入因素，以限制和调节免疫机制的继发刺激反应。基础成分构成机械屏障和自然免疫屏障。屏障无法清除病原体时，上皮源性细胞因子和趋化因子发挥作用启动后续的免疫反应。广义来说，CRS已经被认为是鼻窦粘膜功能失调为特点的疾病，该病造成上皮表面结构缺失，而这也可能成为病变的病因和发病机制。之后，还有建议指出CRS多种表型，包括NPs和非NPs，可能与独特上游上皮缺陷模式相关。

屏障机械成分包括两部分：呼吸粘膜和潜在上皮组织。呼吸粘膜包裹外源性异物并将其输送至鼻咽部。粘膜的理化性质可能在该过程的效应和选择性中发挥显著作用。粘膜纤毛流动的先天和获得性缺陷与CRS的高发率相关联，而且这也使得清除速率和纤毛活性发生变异。上皮细胞（EC）通过严格匹配的连接结构根植于粘膜下。该连接结构由顶端连接复合体（AJC）组成，由此形成防渗透能力相对较强的屏障。外源性异物常具有蛋白酶活性以使得其降解连接体蛋白质，从而使得屏障的渗透性更强。屏障结构通过AJC蛋白质和保护性抗蛋白酶分子予以维护。息肉型CRS和Th2细胞因子环境与AJC蛋白质水平和保护性抗蛋白酶本质活性显著降低之间存在关联性。功能性研究结果已经观察到CRSwNP中屏障渗透性增强。深度的建议指出在息肉中蛋白质抑癌基因M在介导屏障渗漏发挥重要效应。此外，全球性基因微阵列荟萃分析提示：成熟基因信号通路欠成熟的上皮息肉与上皮细胞向间，叶细胞转化过程存在明确关联性，这就能预示屏障完整性缺失。综上所述，这些研究提示粘膜纤毛功能失调在CRS广泛发病机制中发挥重要意义，而CRSwNP与多渗透屏障之间联系密切。

机械屏障构筑第一道防御机制，限制异物的进入。多种表达PRR的细胞构筑第二道防御机制，PRR能够识别细菌中的病原相关性分子模式（PAMP）。为了能够维持免疫反应，细胞破坏是必要条件，而这与内源性细胞产物集合的释放即损伤相关分子模式（DAMP）相关。PRR的多种形式被分类为PAMP和DAMP（如，TLR），

尽管异常受体信号通路已经被认为是CRS的发病机制，但是目前的数据还无法做出准确结论。对于经典PRR，近期的证据提示苦味和甜味受体在EC中也有所表达，其通过检测微生物产物和激活强化MCC以及宿主防御分子的释放从而发挥PRR功能。

鼻EC是在基础环境中典型对抗PAMP，分泌宿主防御分子至鼻粘膜的第一类细胞，其在PRR的刺激作用下水平扩增。宿主防御分子分泌模式体现出局部特异化，在钩突中升高抗生物膜蛋白，即腭肺鼻腔上皮克隆蛋白（PLUNC）水平。

设想该局部宿主防御分子模式能够补充反映鼻腔定植微生物菌落区域性差异化特点。CRS中已经发现部分宿主防御分子的表达量下降。导致这一缺陷的准确分子途径尚未明确，但是IL-22及其受体IL-22R是粘膜宿主防御机制的关键调节因子，其通过转录因子STAT3发挥重大效应。IL-22R表达量的下降和STAT3途径受阻已经有所报道；这样的缺陷与CRS存在广泛相关性并且在合并或不合并NP病情中不具有特异性。综上所述，这些数据提出假设，原发性鼻窦自然免疫反应的缺陷易于导致CRS的发病。

此外，对于宿主防御分子，EC针对PRR刺激发挥反应分泌细胞因子和趋化因子进而形成炎症反应，并诱导活化自然效应细胞。而且，EC细胞因子在之后形成的各种适应性免疫反应中发挥关键作用。EC和自然淋巴细胞（ILC）树突状细胞之间的细胞因子互相作用，匹配合理的自然和适应性反应机制以对抗特定的外源性刺激因素。在健康群体中，维持粘膜的稳态依靠（1）耐受过敏原和共生体和（2）抵抗病原体。在CRS中，粘膜炎症呈现慢性特点，为持续的自然细胞和适应性免疫反应。白人中CRSwNP最常见的特点为Th2优势炎性反应。在哮喘群体中，特异性上皮细胞因子IL-25，IL-33和胸腺基质淋巴生成素（TSLP）通过树突细胞和2型ILC效应已经成为潜在的发病机制。为在CRSwNP中支持该理论，息肉组织中发现大量的2型ILC和树突细胞。上游关键的上皮细胞因子作用并不完全清楚，但是在息肉均质性组织中已经确认TSLP活性处于高水平状态。部分证据显示IL-33也发挥作用，但是这些研究尚未发现NP组织中蛋白水平中该细胞因子表达量增加。关于IL-25，其在CRS证据性不足。如本章之前提出的内容一样，EC趋化因子在自然效应细胞的诱导分化中意义重大，效应细胞包括嗜酸性粒细胞、肥大细胞、中心粒细胞、巨噬细胞以及ILC（有可能）。这些效应细胞中因子的局部释放被广泛认为是与两种CRS分型存在相关性组织破坏和重构变化的最可能原因。涉及CRS发病机制，尽管中性粒细胞和巨噬细胞水平升高且吞噬效应也具有破坏性，但是最主要的关注点在于嗜酸性粒细胞和肥大细胞。

EC表达酶类参与活性氧和活性氮的生成，此两种产物是多项上皮功能的重要介质，包括粘液素生成、上皮修复、自然免疫以及针对环境毒素的反应。这些酶类系统的变异被视为CRS中屏障功能和自然免疫功能的破坏因素。EC酶类系统还有可能促进类花生酸组织水平的升高，而类花生酸被考虑作为CRSwNP的亚型机制。酶类与CRS之间存在总相关性并不明确，但是至少在理论上，酶类激活不足使得微生物易于定植而激活过度则会导致屏障破坏和/或炎性反应。

CRS中最为常见的特点在于组织中的适应性免疫反应，不过目前这些下游的信号通路控制病因和发病机制的关键程序尚不清楚。基于这一新近观点，考虑CRS特点在于广泛的功能失调，即鼻窦表面上游宿主环境功能失调相互影响。至于哮喘发病机制也提出相似观点，尽管哮喘和CRS之间的关联性已经明确，CRS群体中其它慢性炎性功能失调疾病的发病率与背景关系极为密切。这些观察结果表明，CRS中宿主缺陷在气道粘膜起到核心作用，由此提出免疫屏障假说，这一假说将CRS中鼻窦表皮症状解释为先天和后天变异与机械屏障和/或自然免疫反应相互协调影响。自然宿主防御反应缺失与屏障渗漏相结合在理论上会导致微生物定植变化、屏障加速破坏以及代偿性免疫反应。尽管还存在部分差异，但CRSsNP和CRSwNP均表现出自然免疫和机械屏障缺陷。免疫屏障假说并未指明CRS诸多亚型中所观察到的是Th1还是Th2优先反应，包括在CRSwNP患者的免疫印迹中观察到的Th2模式和B细胞浸润。这就意味着还有其它的机制以TSLP和ILC信号通路为核心且可能诱发不适当的局部适应性反应，但是这一观点并未被确定。在该研究中，Th2适应性反应过度和/或不当继发屏障功能障碍和自然免疫缺损，由此造成疾病持续自限性循环。

VII.C.1.m.　CRSsNP病理生理学发病因素：

纤毛功能紊乱。正常MCC重要的功能在于从鼻窦腔中清除病原体和残渣。纤毛按固定方向摆动将粘液输送至鼻窦自然开口处以及鼻咽/口咽处，在该两处，通过吐痰或是吞咽予以清除。不同的胆碱能通路、肾上腺素能通路和肽能通路参与纤毛摆动的调节，而纤毛摆动频率（CBF）进行动态调节以实现粘膜纤毛运输的最大效应。异物作用于呼吸道上皮表面联接受体，而受体则具有强效CBF调节能力。在感染期，CBF增加粘液清除率并扩大自然免疫产物的分布。微生物直接影响纤毛功能并常遏制正常纤毛调节功能致使正常的粘液运动受到影响。

在CRS中，患者可能受由微生物直接影响或是不适的炎症反应所致纤毛摆动失调的影响。CRS中常见粘膜纤毛停滞，由于粘液排出过程停滞导致感染灶和炎性介质聚集进而使疾病发作。尽管CRS患者和对照组中CBF基线水平未能发现差异性，但是CRS患者的纤毛对于异物反应性较差，而在对照组中CBF则会增加。对于纤毛刺激性异物反应迟钝在CRS中成为持续的病因。诸如铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌的病原体分泌毒素直接抑制纤毛活动。[566–569]铜绿假单胞菌产生的绿脓菌素毒素不仅会导致清除速度减慢，还会使纤毛对于其它因素引起的机械性刺激反应失去功能。流感嗜血杆菌毒素在高浓度环境中对于纤毛整体造成破坏，其表现为慢性病程，从而营造出有利于CRS发病的环境。

过度活跃的炎性环境或是细胞转运系统的缺失也可能是部分纤毛CRS的病因。TNF-α、IL-1β、IL-5和IL-8在CRS病例中始终处于升高水平，而这些因子的慢性升高则常常导致纤毛反应迟钝。经证实，TNF-α针对机械刺激产生反应机制从而抑制CBF强化，而炎性反应循环会造成慢性病程中纤毛缺失或是纤毛异常。在MCC中，钠和氯的转运也起到重要作用。CRS患者中提取的鼻细胞培养中发现：钠的吸收量增加导致粘液形成速率更快而其清除更加困难，因为在相同的转运负荷中，纤毛活动量增大。吸烟者CRS的发病率增加，部分原因在于香烟中的复合物导致氯的转运量降低进而CBF水平加速下降。

CRS中纤毛功能失调的治疗方式包括将呼吸道上皮的兴奋性恢复值正常水平以及建立调节适宜的炎性环境。在健康状态下，纤毛有能力恢复自身的兴奋性和正常活性。在1项研究中，从CRS炎性环境中提取纤毛细胞在正常的环境中经刺激重新恢复能力并发挥功能。因此，绝大多数的临床实践应当着眼于治疗CRS，而不是孤立处理纤毛功能失调。经典的抗菌治疗不仅会引起系统性的改善，不过在1项研究中，10例患者还观察到CBF能力增加恢复至预期水平。在纤毛功能失调不可逆病例中，纤毛的结构成分发生异常变化。CP110作纤毛生成的负性调节因子，在CRS患者中已经观察到其表达量的增加且不利于纤毛的恢复。其它研究已经提出假设纤毛生成的程序会出现调节失控。如果生成的纤毛出现功能异常或是缺失，则生物菌膜的形成的风险和其它CRS风险因素均会增加。

VII.C.1.n. CRSsNP生理病理学发病因素：免疫缺陷。CRS成年患者中存在亚群体对于常规的治疗出现抵抗，应当考虑PID可能。PID最常见的临床表现为慢性中耳炎、RS和慢性肺部疾病如肺炎和支气管扩张。[585–589]文献中描述了低免疫球蛋白血症和CRS的关联性，多项研究表明PID是CRS发病的风险因素之一。该种联系在之后的其它研究中予以进一步强化，这些研究中显示免疫功能异常患者的RS发病率增加。

X连接型低丙种免疫球蛋白血症CVID和部分其它体液免疫功能失调疾病常被作为慢性或是复发难治性RS的发病因素。选择性Ig缺陷症，尤其是IgG3亚型、IgA和IgM均在该患者群体中被确认。预先接种抗肺炎球菌滴度也出现了降低，尤其是在CVID等更为严重的免疫缺陷疾病中。

本篇文献中的研究表明：PID在慢性鼻窦疾病的发展中具有显著意义，高达50%难治性CRS患者中存在原发性免疫功能失调。选用的研究有所局限，证据汇总级别相对较低。进一步的研究包括以下方面：低丙种球蛋白血症严重程度对于RS的临床意义，以及CRS患者最能够从免疫缺陷疾病的研究和治疗中获益的方面。对于PID和CRS患者还需要进行补充研究以优化药物和免疫疗法（表VII-9）。

- 证据级别汇总：C（等级2b：1个研究；等级3b：8个研究；等级4：8个研究）。
- 获利：确定PID患者获取机会治疗Ig替代疗法有效的患者群体。CRS相关并发症最小化。
- 危害：不必要或是不成熟的测试可能会导致成本增加。
- 成本：相关成本为实验室测试的直接成本。
- 利弊评估：免疫功能失调患者的获益超过相关的风险。
- 价值判断：耳鼻喉科学家常能够成为免疫功能缺陷和RS并发患者的首诊医师。这样就可以确定病情可治疗的患者。“难治性CRS”未得到充分界定。
- 政策水平：难治性CRS病例推荐方案。
- 干预措施：PID应当考虑为难治性CRS患者。

VII.C.1.o. CRSsNP病理生理学发病因素：遗传因素。除去少数特殊例外，CRS遗传性基础的研究主要着眼于CRS而非NP状态，从而很难明确是否相似的遗传变异也导致了CRSwNP和CRSsNP。除去少数特殊例外，CRS遗传性基础的研究主要着眼于CRS而非NP状态，从而很难明确是否能够用显示的遗传变异强调CRSwNP和CRSsNP表型特点。长期以来，许多针对CRS遗传基础的研究中考虑CRSwNP的家族性证据充分以及包括CRSwNP在内表型的单基因变异机制。CRS遗传基础的概念在之后的基因改良（敲除）小鼠研究中得到支持，

表VII-9 免疫缺陷作为CRSsNP发病因素的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Quinti[597]	2007	2b	前瞻性队列	224例CVID患者平均随访期11年	诊断时和IVIG后呼吸道感染和其它疾病流行率	Ig静脉治疗与急性感染下降相关 CRS流行率逐渐增加
Magen[601]	2014	3b	回顾性病例对照研究	选择性IgE缺陷 患者和随机取 样的对照组测试者	1. 血浆IgE总水平；2.血浆IgA，IgM和IgG1水平	CRS高发患者IgE水平未测及
Cui[484]	2009	3b	病例对照	277例中国CRS成年患者	1. 血浆Ig定量分析；2. 血浆MDL水平	Ig和MDL缺陷与CRS无关
Levin[595]	2006	3b	病例系列研究 横截面研究	626例妊娠女性	1. 血浆IgE水平 RS诊断	低血浆IgE水平与CRS无关
Seppanen[591]	2006	3b	病例对照	48例CRS或RARS患者 50例ARS患者；健康对照者	1. 血浆Ig水平血清 C3，C4水平	CRS和RARS更为常见低水平IgA，IgG，IgG1，IgG3和IgG4以及无效C4A。 CRS/RARS患者中较ARS患者 更为常见低水平IgG4联合IgG1或是IgG2.
Yarmohammadi[587]	2006	3b	回顾性病例对照研究	113例免疫缺陷患者；124例无免疫缺陷患者	免疫缺陷相关评分和特异性疾病状态	CRS、中耳炎和支气管炎在免疫缺陷组中更常见。
Tahkokallio[596]	2001	3b	病例对照	25例重度RARS或是CRS患者以及数量匹配的对照者	1. 血浆Ig水平；2.肺炎球菌抗体反应	低水平血浆IgA与RS相关
Armenaka[594]	1994	3b	病例对照	30例CRS患者，30例慢性鼻炎患者CT显示正常以及30例健康对照者	1. Ig定量分析水平；2. IgG亚型水平	CRS成年患者中IgG3水平显著降低
Karlsson[598]	1985	3b	病例对照	22例CVID患者；18例选择性IgA缺陷症患者；20例对照者	CRS诊断	与选择性IgA缺陷症相比，CRS仅见于CVID患者
Carr[277]	2011	4	病例系列，回顾性综述	129例进行鼻内镜手术（ESS）并在之前行体液免疫缺陷评估的CRS患者	1. 抗肺炎球菌基线滴度；2. 功能性抗体反应	CRS高发患者预先接种 抗肺炎球菌低滴度且存在 特异性抗体缺陷
Alqudah[603]	2010	4	病例系列，回顾性综述	67例之前进行鼻内镜手术（ESS）的难治性CRS患者	1. Ig定量分析水平；2. IgG亚型水平；3. 功能性抗体反应	难治性CRS患者体液免疫功能失调发病率高
Bondioni[588]	2007	4	病例系列	27例CVID患者，18例丙球蛋白缺乏症患者	1. CRS的CT证据；2. 支气管扩张的CT证据	肺部CT发现与鼻窦受累及的严重程度无相关性
Chee[275]	2001	4	回顾性综述	79例CRS成年患者	1. 血浆Ig定量分析；2. 肺炎球菌接种反应；3. 过敏皮肤测试；4. T细胞功能	CRS患者免疫功能失调发病率高
Sethi[592]	1995	4	病例系列	20例难治性复发性RS以及免疫功能异常患者	1. 血浆Ig水平；2.功能性抗体反应	8例为IgA缺陷，5例Ig水平低接种反应差，4例Ig水平低接种反应正常
Manning[585]	1994	4	病例系列，回顾性综述	23例重度难治性RS和PID成年患者	1. IgG亚型水平；2. 肺炎球菌接种反应；3. IgA水平4. Ig治疗反应	8/23存在IgG3缺陷肺炎球菌接种抗体反应低；5/23抗体反应低Ig水平正常
Scadding[602]	1994	4	病例系列	74例CRS或是RARS成年患者	血浆Ig和IgG亚型总水平	31%存在一种或是多种IgG亚型缺陷，多数为IgG3
Snow[599]	1993	4	病例系列	13例PID接受IVIG疗法患者	1. 既往和当前鼻窦症状；2. 鼻窦CT评分	CT的发现结果差异很大。CT发现和IVIG启动之间并无相关性

即特定的基因功能转变与人CRS研究中鼻中的发现和症状发生相关[607]。

在囊性纤维化（CF）中，囊性纤维化跨膜转运调节因子（CFTR）基因的变异与大多数CRS感染患者发病存在相关性。不过，根据确定的基因型却无法预测疾病的进展。[609]其它的单基因疾病在表型中包括CRS。原发性纤毛运动障碍（PCD）与RS相关，其作为疾病发生的因素之一[610,611]。尽管CRS的遗传症状提示基因与疾病之间存在逻辑联系，如上皮功能和固有以及适应性免疫反应缺陷，但是这并不具备一致性。许多遗传关联因素被认为很难与CRS发生之间建立联系机制。这对于确认新机制所采用技术的潜在能力和CRS发展路径均提出强化要求，这一领域具有发展前景，还需要进行更多的研究。

单核苷酸多态性（SNP）作为基因变异和定位的标记物加以利用显著简化了遗传相关因素的筛查程序。遗憾的是，所有发表CRS遗传相关因素的研究结论均缺乏强有力的证据而不像其它疾病中采用能够展示显著关联性的方法。不过，研究者已经提出许多与CRS拟相关的待测基因，这就能够通过有意义的测试发现一些有效的观察信息。CRS基因综述已经发表且被确定的基因被列于表中（表VII-10）。

Zhang等人对于中国汉族人群的研究中，将CRSsNP从CRSwNP分离出来进行单独评估，分别在300例CRSwNP，300例CRSsNP和300例对照测试者中对比乙酰羟化酶（AOAH）基因的变异情况。CRSwNP和CRSsNP群体中p值和风险的差异性以及AOAH基因的变异情况仅能在CRSsNP组中观察到有统计学意义（CRSsNP：OR，0.30，p=8.11×10−11；CRSwNP：OR，0.96，p=0.64）。这就意味着不同机制可能作用于CRSsNP和CRSwNP发病机制，同时也凸显出在其他群体中开展更多研究的必要性。

在三个独立群体中分别采用三种不同的待测SNP方式：TNF、IL1A和AOAH。TNF和IL1A是重要的促炎性细胞因子，而AOAH能够减除脂多糖的活性。这显示炎症反应的失调可能在CRS的遗传机制发挥一定的作用。尚不清楚CRS相关基因变异对于炎症反应趋向于加重还是减轻。

其它待测基因组的功能影响性研究中所报道的结果支持待测基因的相关性。功能影响性研究包括白细胞介素-1受体相关激酶4（IRAK-4），其是在CRS群体中选定的待测SNP在IgE水平中与基因组特异性之间存在关联性。TAS2R38味觉受体中观察到的的基因变异与革兰氏阴性菌迁移和手术反应欠佳之间相关[353,354]。

特定SNP与免疫功能之间也可能不存在相关性。在

表VII-10 可能作为CRS发病机制的基因

基因名	参考文献	年份	表型（如果进行描述）
免疫功能			
ALOX5	Al-Shemari[628]	2008	
ALOX5AP	Al-Shemari[628]	2008	
AOAH	Bosse[613]	2009	
AOAH	Zhang[629]	2011	不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
BDKRB2	Cormier[630]	2014	
CD58	Pasaje[631]	2011	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
CD8A	Alromaih[632]	2013	
CDH23	Cormier[630]	2014	
CNTN5	Cormier[630]	2014	
COX2	Sitarek[633]	2012	
CYSLTR1(X)*	Al-Shemari[628]	2008	
HLA-DQB1	Schubert[634]	2004	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
IL10	Bernstein[635]	2009	
IL10	Zhang[618]	2012	
IL1A	Karjalainen[636]	2003	
IL1A	Mfuna Endam[624]	2010	
IL1A	Erbek[619]	2007	
IL1B	Bernstein[635]	2009	
IL1B	Erbek[619]	2007	
IL1RL1	Castano[637]	2009	
IL1RN	Cheng[638]	2006	
IL22RA1	Endam[639]	2009	
IL33	Buysschaert[640]	2010	
IL4	Zhang[641]	2012	
IRAK-4	Tewfik[626]	2009	
IRAK-4	Zhang[629]	2011	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
K6IRS2	Cormier[630]	2014	
K6IRS4	Cormier[630]	2014	
K6IRS4	Cormier[630]	2014	
甲硫氨酸	Sitarek[633]	2012	
MET1	Castano[637]	2009	
MMP9	Wang[642]	2010	
NOS1	Castano[637]	2009	
NOS1	Zhang[629]	2011	
NOS1AP	Zhang[629]	2011	
PDGFD	Cormier[630]	2014	
PI3Kγ	Bojarski[621]	2013	
PRKCH	Cormier[630]	2014	
RAC1	Cormier[630]	2014	
TGFβ1	Kim[643]	2007	
TAS2R38	Adappa[353]	2014	
TAS2R38	Mfuna Endam[644]	2014	
TNFA	Batikhan[620]	2010	
TNFA	Bernstein[635]	2009	
TNFA	Erbek[619]	2007	
TNFAIP3	Cormier[645]	2009	
TP73	Tournas[646]	2010	

（待续）

表VII-10 接续

基因名	参考文献	年份	表型（如果进行描述）
上皮细胞和细胞外基质功能			
IGFBP7	Cormier[630]	2014	
LAMA2	Bosse[613]	2009	
LAMB1	Bosse[613]	2009	
LF	Zielinska-Blizniewska[647]	2012	
溶质转运			
CACNA1I	Bosse[613]	2009	
CACNA2D1	Cormier[630]	2014	
CACNG6	Lee[648]	2010	
KCNAM1	Purkey[627]	2014	
KCNQ5	Purkey[627]	2014	
KIAA1456	Bosse[613]	2009	
SLC13A3	Cormier[630]	2014	
其他/未知功能			
C13orf7	Cormier[630]	2014	
CIITA	Bae[649]	2013	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
DCBLD2	Pasaje[650]	2012	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
DPP10	Kim[651]	2015	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎
FAM79B	Cormier[630]	2014	
GFRA1	Cormier[630]	2014	
MSRA	Bosse[613]	2009	
MUSK	Bosse[613]	2009	
NARF	Cormier[630]	2014	
NAV3	Bosse[613]	2009	
OSF-2	Zielinska-Blizniewska[647]	2012	
PARS2	Bosse[613]	2009	
PHF14	Cormier[630]	2014	
PIGT	Cormier[630]	2014	
RPGR	Bukowy-Bieryłło[652]	2013	
RYBP	Bossé[613]	2009	
RYBP	Cormier[630]	2014	
SERPINA1	Kilty[653]	2010	
TOMM34	Cormier[630]	2014	
TRHDE	Cormier[630]	2014	
TRIP12	Bossé[613]	2009	
UBE3A	Cormier[630]	2014	
UBE3A	Cormier[630]	2014	
UBE3C	Pasaje[654]	2011	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎

可能的待测范围内，其分别为上皮细胞和ECM功能障碍。难治性CRS改良基因组相关性研究中所确定的主要待测SNP在两组基因中，其均编码ECM成分。这表明在CRS中可能存在细胞外基质或细胞外基质-整合素相互作用的功能障碍。

在仅开展的一项的儿科CRS研究中，Purkey等人[627]证实了KCNAM1和KCNQ5基因的变异，这表明钾通道基因在CRS早期的发展过程可能发挥作用作用。钾通道功能障碍在CRS发病中的作用仍有待阐述，但可能涉及改变溶质平衡状态和/或上皮细胞调节重要的焦点粘附机制。这些不断发展的技术对于新机制的确定能力得以强化。

尽管仍处于起步阶段，随着技术改进和基因组序列研究的进展，遗传成分将会持续不断地被确认进而发现新型的基因探寻全新的机制。在远期的具有意义的发展过程中会不断出现新颖的概念。

VII.D. CRSsNP：诊断

IV.B.部分给出了CRSsNP的定义。与CRS相关的症状可分为4类：鼻症状（阻塞、流鼻涕、嗅觉缺失或损伤）；面部症状（面部压迫感、面部疼痛、头痛）；口咽症状（耳痛、口臭、PND、牙痛，咳嗽）;和全身症状（常见不适、疲劳）。鼻塞是最常见的症状[617]。这些症状呈现出是高度个体敏感性，但不具有特异性[655,656]。有证据已经显示,将2种或更多的症状与疾病的客观发现（影像学，内窥镜检查）相结合能够极大程度增加了诊断特异性并提高阳性预测值。尽管原始的指南使用了主要和次要标准，但是没有共识或证据表明这种分类是否基于症状的流行性、敏感性或特异性指标。所致的结果就是将目前包括最敏感症状的诊断标准作为诊断的一部分。口臭、牙痛和咳嗽等症状可能存在并与CRS相关，但不包括在诊断定义中。表VII-11中给出CRSsNP的循证学定义。

将CRS划分为息肉型和无息肉型，根据来源于无息肉CRS中的组织学和炎性细胞因子的发现内容[9,658]。该疾病的治疗反应和复发率的差异也支持分类，不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在标准治疗下病情改善且复发率出现降低[659]。然而，在不远未来，以生物标志物为基础精准分类成为可能。

表VII-11 CRSsNP的诊断标准

大于或等于12周的：
2个或以上的症状：
脓性排出（鼻漏或PND）
鼻塞和充血
嗅觉减退或消失
面部压力或疼痛
和
1个或多个以下发现：
鼻窦检查或电子计算机断层扫描的炎症证据
鼻窦或OMC的脓性证据
和
没有息肉

VII.D.1. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎诊断：鉴别诊断

由于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的表现差异性很大，在没有使用鼻内窥镜检查和影像学检查等诊断设备的情况下，常不易将其与其他疾病进行鉴别诊断[660,661]。AR是鼻粘膜对于异物所产生以IgE抗体为介导的超敏反应。[662]绝大多数情况下，通过喷嚏和瘙痒症状能够将AR和CRS进行鉴别诊断，但是并非适用于所有病例[663]。不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的另一种相似症状为非过敏性鼻炎症状，其包括伴嗜酸粒细胞增多综合征（NARES）鼻炎、激素性鼻炎、药物诱导性鼻炎、刺激性鼻炎、萎缩性鼻炎和特发性鼻炎[271,664]。尽管只有少部分不伴发胸腔疾病的脓性CRS患者存在咳嗽主诉，但是仍需要通过体格检查将CRS与GERD和哮喘进行鉴别诊断。

在急性复发性面部疼痛和压迫感发作的CRS病例中，不易将将其与原发性头痛（例如偏头痛和紧张型头痛）进行鉴别，原因在于两者通常伴有鼻窦相关症状，如流涕和鼻塞[665-667]。为排除原发性头痛和类似的疾病，如肌筋膜疼痛和颞下颌关节疼痛，则需要进行体格检查和准确的病史信息。慢性牙齿感染、异物以及良性和恶性鼻窦部肿瘤也必须包括在鉴别诊断中。这些疾病大多数都可以通过全面的体格检查予以排除，则其中包括鼻内窥镜检查以及合理的影像学检测（计算机断层扫描或核磁共振）。

如果是单侧鼻腔澄清分泌液体流出，临床医生应排除脑脊液（CSF）鼻漏[668]。创伤和手术病史和分泌液的咸涩味感是诊断的重要线索[696]。在鼻分泌液中检测出β_2-转铁蛋白可以证实是脑脊液[670]。

VII.D.2. CRS诊断：成本效益高

由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎合并报告。

先前的循证学评估基本上缺少成人CRS诊断的成本效益的推荐方案。自1997年以来，RS的专家组提出了不同的RS诊断标准，症状和症状持续时间的不同组合方式，但是最近的迭代审核需要通过电子计算机断层扫描成像或内窥镜检查来确认，以明确CRS诊断[7,15,21,155,202,671,672]。

尽管需要记录鼻窦炎症的客观发现内容，但很少有研究能够阐述测试的时间和顺序以精准和高效经济的方式明确CRS诊断。已发表的文献建议在鼻内镜检查之后结合患者病史对于CRS进行症状层面的定义[673-675]。建议对内镜检查中有不明确或显示正常但有症状的患者进行影像学诊断，特别是电子计算机断层扫描成像[676]。CRS诊断的成本效益讨论高度取决于特定医疗系统直接成本和专业人员、诊断设备的配置和CRS的治疗方案。辐射暴露、旷工时间以及与治疗干预相关潜在并发症等间接成本更难以统计所以通常不计入该分析中。以下建议基于现有证据（表VII-12），结合美国的现有设备和成本背景，着眼于诊疗手段。

VII.D.2.a. “唯症状”诊断CRS

CRS诊断的症状基础目前强调四项，即鼻阻塞、流涕、面部疼痛或压迫感以及嗅觉缺失或障碍且不再利用参照次要症状（头痛、发烧、口臭、疲劳、牙痛、咳嗽和耳部症状），这是因为其在CRS中并不频繁出现并与其它疾病症状重叠[11,655,656,661]。就主要症状来看，以前的研究一致认为变色的鼻腔分泌物和嗅觉缺失 - 或单独出现或同时出现均可以提高慢性鼻窦炎诊断症状标准的阳性预测值[56,660,676,677]。患者普遍存在鼻塞，并且在CRS患者中平均严重程度最大，而在其他主要症状出现的情况下缺少鼻塞症状则考虑非CRS病因[660,675,678,679]。其它研究表明面部疼痛（但不是压迫感）并非普遍症状出现于患者中，其会降低CRS诊断可能性[676-678]。这些研究结果汇总后发现，改进症状描述的词汇并且强调特定的症状（例如，嗅觉缺失）可以改变CRS诊断的概率。同时还发现，唯症状诊断CRS在典型症状群体中对于绝大多数诊疗前疑似CRS患者来说，其并非是经济高效的策略。先前研究比较症状与电子计算机断层扫描（金标准）的结果表明症状的特异性在2%至12%，而阳性预测值在35%和54%之间[7,655,657]。

• 证据级别汇总：B（等级2b：8个研究；等级4：2个研究）。

• 获利：“唯症状”策略是以患者为中心并且可以广泛地应用于诊断CRS。

• 危害：高比例的假阳性诊断可能导致潜在的正确诊断被误导或是延迟而不当的治疗干预增加直接和间接的医疗成本（例如，旷工时间和治疗所致的潜在不良反应）。

• 成本：所有专家和非专家拜访中均为低成本。

• 获利—危害评估：如果作为CRS诊断的唯一临床方法，则弊大于利，因为存在极大的误诊风险。

• 价值判断：评估患者报告的症状是患者随访的重要组成部分，但是其不够准确，无法作为诊断CRS的唯一手段。

VII.D.2.b. 鼻腔内镜诊断CRS

文献中对于鼻腔气道检查的诊断设备评估CRS的效用进行充分的报道[676,680-682]。尽管前鼻镜检查可能发现粘脓性分泌物或严重的鼻息肉，但这种检查技术不能恒定

表VII-12 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的成本效益诊断的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
基于症状的标准						
Amine[675]	2013	2b	队列研究	1. 患有2种或更多CRS相关症状的患者；2.有1例CRS相关症状的患者	基于电子计算机断层扫描成像或内窥镜检查的CRS诊断	具有更多CRS症状的患者通过电子计算机断层扫描成像诊断CRS的准确性更高。鼻阻塞是最敏感的，而嗅觉减退 最不敏感。
Ferguson[677]	2012	2b	队列研究	1. CRS相关症状和CRS的影像学证据；2.CRS相关症状，无CRS的放射学证据	提出患者症状和合并症	嗅觉减退这种症状更能够说明电子计算机断层扫描成像的诊断结果为CRS。在未经放射照相术证实的患者中，头痛、面部疼痛和睡眠障碍等症状更明显
Abrass[678]	2011	2b	队列研究	有CRS症状但内窥镜检查显示为阴性的患者	电子计算机断层扫描的LM分级	鼻塞是所呈现的与阳性扫描结果正相关的唯一症状
Pynnonen[656]	2007	2b	队列研究	患者呈现CRS相关症状的评估		在CRS相关症状的患者中CRS的患病率为60%，慢性化脓性鼻漏和嗅觉减退等症状可以单独或者合起来作为显著的诊断CRS的预测因子。
Tahamiler[688]	2007	2b	队列研究	1. CRS相关症状和特应性；2.CRS相关症状无特应性	通过鼻内窥镜检查和电子计算机断层扫描确定CRS诊断	大多数患有基于症状的CRS的患者没有电子计算机断层扫描和内窥镜病理学。两个主要症状不足以做出诊断
Bhattacharyya[660]	2006	2b	队列研究	1. CRS相关症状和CRS的影像学证据；2.CRS相关症状，无CRS的放射学证据	在使用电子计算机断层扫描以确定CRS的诊断证据之前的症状评分	基于症状标准的CRS的诊断不足
Hwang[655]	2003	2b	队列研究	接受鼻窦电子计算机断层扫描的患者（n = 115）	提出CRS诊断的症状和电子计算机断层扫描评分	来自用于检测阳性扫描的鼻窦炎任务组的症状标准的灵敏度为89%，但特异性为2%
Stankiewicz[661]	2002	2b	队列研究	满足CRS定义主观标准的患者	病史，体检包括前鼻镜和内窥镜检查，以及前期电子计算机断层扫描成像	主观症状学和电子计算机断层扫描成像在诊断CRS中存在47%的一致性。在症状严重程度和电子计算机断层扫描成像阳性之间没有显著差异
Dietz de Loos[689]	2013	4	病例对照研究	1. CRSwNP；2. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎	每个患者报告的症状（RSOM-31）	尽管特定的症状之间流行程度不同，但总的症状评分很相似
Tan[676]	2013	4	病例对照研究	1. 电子计算机断层扫描确诊的CRS；2. 呈现出与CRS相关的症状，但是CT显示为阴性	前瞻性患者报告的症状评分和内窥镜检查结果	阳性鼻内窥镜检查、嗅觉减退和异常流涕预测CRS诊断

（待续）

表VII-12 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
鼻内窥镜检查						
Wuister[681]	2014	2a	探索性队列研究的系统综述	鼻内窥镜检查和CRS诊断的三项研究（*n*=899）	经电子计算机断层扫描确认，通过鼻内镜检查进行准确的CRS诊断	内窥镜检查呈阳性后，没有必要再进行CT确认
Agius[682]	2010	2b	队列研究	患者提出评估面部疼痛	基于鼻内窥镜检查和电子计算机断层扫描诊断CRS	鼻内镜检查结果与电子计算机断层扫描成像结果之间的良好相关性
Bhattacharyya[657]	2010	2b	队列研究	呈现CRS相关症状评估的患者	基于鼻内窥镜检查和电子计算机断层扫描诊断CRS	诊断性鼻内窥镜检查可以帮助降低电子计算机断层扫描成像的利用，降低成本和辐射暴露
Stankiewicz[680]	2002	2b	队列研究	患者呈现CRS相关症状的评估	基于鼻内窥镜检查和电子计算机断层扫描诊断CRS	阳性内镜与电子计算机断层扫描成像结果良好相关，而阴性内镜与电子计算机断层扫描成像成像相关程度较低
诊断成像						
Tan[686]	2011	1b	随机 控制试验	1. 对于初始就诊时接受了即时电子计算机断层扫描的患者来说，其症状提示CRS诊断，但鼻内窥镜检查显示为阴性；2. 接受经验性药物治疗的患者，其症状显示为CRS，但鼻内窥镜检查显示为阴性	符合随访以及抗生素处方的数量和成本	在初始接触期间，利用电子计算机断层扫描成像减少了60%不必要的抗生素处方，并改善了患者随访遵从性。
Leung[684]	2014	2c	经济 决策 分析模型	1. 基于症状，可能患有CRS，但在初级保健机构中经内窥镜检查为阴性的患者；2.在初级保健设置中接受了前期电子计算机断层扫描的患者	计算每个研究组的诊断、治疗和潜在不良事件成本的标准成本	与仅基于症状的诊断相比，在初级保健机构中使用电子计算机断层扫描可为每位患者节省297美元 - 321美元的成本
Leung[685]	2011	2c	经济 决策 分析模型	评价两种算法：1.对于表现出与CRS相关症状、但是内窥镜检查为阴性的患者进行计算机断层扫描； 和2. 对于呈现CRS相关症状的患者采用经验性疗法，但是内镜检查呈阴性	治疗成本值	在符合CRS症状标准但没有内窥镜炎症证据的患者中，前期电子计算机断层扫描比经验性药物治疗更具成本效益

提供下鼻甲后结构的图像或是图片资料。鼻内窥镜检查能够更彻底的检查中鼻道、蝶窦隐窝和鼻咽结构中鼻窦引流通道的情况。不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的判断结果包括鼻窦腔中的脓性粘液或者特异性稍差的结果即为中鼻道或筛窦区的粘膜水肿。此外，鼻内窥镜检查还有助于鼻窦靶向病灶的样本培养并对于与CRS症状相似的可疑病因进行评估，例如鼻内肿瘤、腺样体肥大或后位NSD。在术后患者中，仅通过鼻内镜还可以对于解剖结构的手术改变情况进行全面检查。Bhattacharyya和Lee657指出，以症状为基础的标准预测慢性鼻窦炎（特异性和阳性预测值分别为12%和39%，以电子计算机断层扫描的金标准为参照）相比，辅以鼻内窥镜检查显著提高诊断慢性鼻窦炎的准确性，其特异性和阳性预测值估计分别为84%和66%。

从成本效率的角度来看，对于诊疗前高度疑似CRS的患者（由其症状判断）的个体来说，鼻内窥镜检查是重要的诊断手段。当由经验丰富的专家操作时，鼻内窥镜检查是评估与CRS相关症状的一种安全有效的方法。如果在诊断CRS时鼻内镜检查发现有意义的检查结果，尽管其可以作为用于术前计划或RS并发症评估的证据，但是影像学的确诊依然不可缺少。如果鼻内窥镜检查考虑CRS，则通过电子计算机断层扫描加以确诊无成本效率[676]。或者，出现症状患者中内窥镜阴性检查结果将CRS的可能性降低约20%[657,676]。因此，虽然鼻内镜检查会显著增加购买、维护和专家设备使用等相关的成本，但有证据显示，其避免对于鼻窦进行电子计算机断层扫描的相关成本花费。

尽管鼻内窥镜检查在确诊CRS中具有高特异性和阳性预测值，但是内窥镜检查敏感性较差，因此与电子计算机断层扫描相比，其假阴性率高。在已发表的文献中，与电子计算机断层扫描相比，灵敏度和假阴性率的估计水平分别为30%至46%和35%至70%。低敏感性与弹性和韧性鼻内镜难以或是无法评估鼻窦腔内所有结构情况有关，未手术患者尤其如此。

• 证据级别汇总：B（等级2a：1个研究；等级2b：3个研究）。

• 获利：与唯症状论诊断策略相比，慢性鼻窦炎诊断具有更高的阳性预测值和特异性，避免CT使用的附加成本和潜在的影像学辐射暴露风险。

• 危害：如果临床医生仍然怀疑CRS，而内窥镜检查显示为阴性时，由于存在假阴性的可能性，仍然需要对鼻窦进行电子计算机断层扫描。轻度不适与操作过程有关。

• 成本：2014年，美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）为诊断性鼻内窥镜检查（当前程序术语编码31231）设定了国家平均支付金额为212.07美元，其中包括其中包括服务和诊疗的耗材费用。该成本反映出专家操作设备和检查内窥镜发现的时间、用于购买核心设备的资金以及内窥镜消毒和维护的相关费用。

• 获利-危害评估：利大于弊，经培训的内窥镜专家客观诊断慢性鼻窦炎的原始技术，但是与CT影像相比，该技术的敏感性降低，故其使用也受到限制。

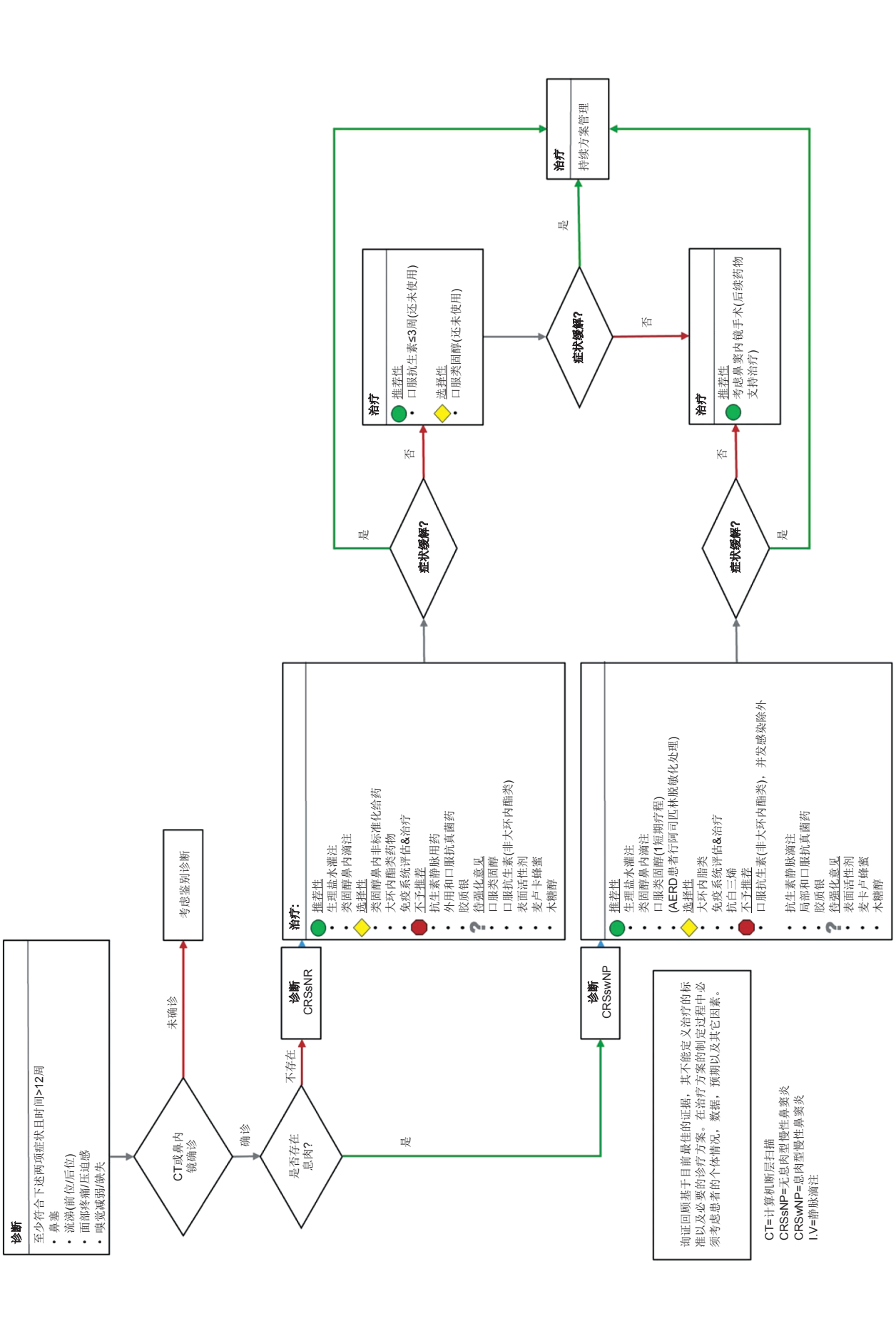
• 价值判断：内窥镜检查是重要的诊断手段，在使用该方法时还应结合疑似慢性鼻窦炎患者的病史与体格检查信息。若内窥镜检查为阴性但仍怀疑为慢性鼻窦炎，应当开展其它诊断检测予以补充。

• 政策水平：推荐。

• 干预措施：建议在进行鼻腔内窥镜检查时还应结合慢性鼻窦炎患者的病史和体格检查信息。CT是鼻腔内窥镜替代方案用于确诊慢性鼻窦炎。

VII.D.2.c. 慢性鼻窦炎检查影像学诊断

实践指南认可电子计算机断层扫描成像（而非单一的放射线或核磁共振成像）是确诊慢性鼻窦炎或是鼻内窥镜检查的替代方法[683]。然而，部分指南指出，只有针对最充分药物治疗难以治愈或拟行手术治疗的病例才考虑电子计算机断层扫描成像，而其并不作为所有确诊慢性鼻窦炎的核心诊断手段。[7,202,671]对于确诊和误诊慢性鼻窦炎后的成本和预期治疗效果的其它研究表明，对于鼻内镜阴性结果的特殊诊疗患者或是根据症状经验性使用抗生素延期治疗但是成本开销相对较小的初级诊疗患者来说可以前期使用电子计算机断层扫描成像。根据美国的CMS成本和已经发表的药物成本信息，抗生素治疗疗程延长产生的费用与行电子计算机断层扫描成像的费用相似，并且前期采用电子计算机断层扫描成像能够降低有症状但为其它诊断患者中抗生素的使用率，如鼻炎或非典型面部疼痛[685,686]。传统意义来说，这些获利会超过额外的影像学相关不利影响（诸如辐射暴露和接触）。着眼于诊疗和降低辐射暴露并保证CRS所需的必要诊断信息质量将CT设备进行改进，诸如锥形光束技术的CT替代影像设备有效缓解部分顾虑。在最近的一项研究中，患者对于包括影像学在内所涉及的辐射暴露了解不足，但是绝大多数患者表示为了能够达到CRS精准治疗的目的，即便影像学相关的成本会有所增加也愿意接受[68]。尽管如此，由于ARS和CRS中的影像学学变化很相似，当患者不存在孤立急性URI时，医师仍需要获取影像学材料。核磁共振用于诊断CRS在远期的应用中受到限制；核磁共振通常仅在特定情况下有用，例如粘膜腺



图VII-1 慢性鼻窦炎诊疗询证意见

体、AFRS、颅底完整性或肿瘤相关的鼻窦炎性变化观察。

• 证据综合评分：B（1b级：1项研究；2c级：2项研究）。

• 获利：CT影像比鼻腔内窥镜检查更敏感，并且在诊断过程中获取早期影像减少减少抗生素应用。

• 危害：辐射暴露的隐患。

• 花费：2014年，CMS为基础的数据显示，用于颌面部区域无增强CT影像（当前程序术语编码70486）的平均支付费用为每人208.85美元。电子计算机断层扫描影像的费用为设备成本、扫描的技术操作以及与电子计算机断层扫描影像读片相关专业费用。

• 获利—危害评估：存在差异，取决于疾病诊疗前可能状态，电子计算机断层扫描接触以及体格检查和内窥镜检查的结果。

• 价值判断：当决定用CT确诊慢性鼻窦炎时，应考虑到患者的辐射暴露病史和意愿。鼻腔内窥镜检查是确诊慢性鼻窦炎的另一种方法，但是敏感性不足且不能为手术计划描述解剖特点。

• 政策水平：推荐。

• 干预措施：CT扫描建议用于所有符合慢性鼻窦炎基本症状标准，但是却缺乏客观的前鼻内窥镜检查或鼻腔内窥镜检查的临床发现，亦或是用于拟行手术患者。CT是鼻腔内窥镜检查确诊慢性鼻窦炎的替代选项。

VII.E. CRS：管理

本讨论集中于CRSsNP管理（图VII-1）。AECRS的管理在第IX.C节中讨论。

VII.E.1. CRS管理：生理盐水灌洗

由于数据有限，将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎予以合并分析和推荐。鼻腔盐水灌洗是CRS治疗中的常见辅助方案。安全性可靠，无药物全身吸收风险和患者的认可使其成为可靠的长期外用治疗策略[690]。尽管灌洗溶液包括等渗（即正常生理盐水）和高渗盐水，但存在容量（低或高），压力（被动或主动）和盐水灌洗频率的差异性。盐水冲洗的不良反应少见，但是也可能出现包括局部刺激、耳痛、鼻出血、头痛，鼻烧灼感、流涕和洗鼻瓶污染[690,691]。

该综述确定了12项研究评估CRS管理中生理盐水灌洗的疗效（10项随机对照研究，1项系统评价和1项荟萃分析）[206,209,692-701]。（表VII-13）。五项随机对照研究中对于未接受手术患治疗的患者进行盐水灌洗疗效评估。这5项研究均显示CRS患者的症状有所改善而且QoL也有提高。在Bachmann等以及Hauptman和Ryan[206]开展的随机研究中对于等渗和高渗盐水灌洗疗效进行评估，结果证明尽管两组之间没有显著差异，但是两种溶液都改善鼻窦症状的疗效。Rabago等的研究将患者随机分为两组（高渗盐水灌洗和未灌洗治疗组），并评估CRS特异性QoL、常规QoL、症状评分和药物应用。结果表明，每日高渗鼻腔生理盐水灌洗能够显著改善CRS特异性QoL和症状评分，并且可以减少药物应用。然而，通过SF-12问卷调查的常规QoL结果并没有差异。Heatley等的随机研究中对于等渗盐水灌洗进行疗效对比，分别使用球管注射器和灌注袋进行灌注，将反射疗法组作为对照。结果表明，所有接受研究组均发现CRS特异性QoL改善；但是，意外的是，在反射疗法和盐水灌注组之间并没有差异。Pynnonen等开展的随机研究质量最高，其将高容量（240 mL）低压等渗盐水冲洗与低容量盐水喷剂进行比较并在治疗后的第2，4和8周分别评估CRS特异性QoL（SNOT-20）和症状评分。结果表明，两组在第8周时QoL均出现改善；然而，在高容量盐水灌洗组中，在两种测量指标均出现显著的改善[700]。

Friedman等开展的两项随机研究评估死海盐水（DSS）灌洗对QoL改善效应[694,695]。据报道，DSS的盐分和矿物质具有抗炎的积极作用。2006年的研究未报告CRS队列手术史，2012年的研究将先前接受ESS与未接受ESS的CRS患者均包括在内。2006年的研究将DSS灌洗（未指明容量或移液装置）与高渗盐水灌洗进行对比评估，结果表明DSS灌洗在症状和QoL改善方面优于高渗盐水冲洗。2012年的研究将DSS灌洗（注射器20 mL，每侧鼻腔，BID）和高渗盐水灌洗联合INCS进行对比。结果表明，DSS灌洗单纯疗法与高渗盐水灌洗联合日用INCS疗效相同。

Harvey等总结的系统综述和荟萃分析中包括以下8项评估性研究：盐水与未治疗；盐水对安慰剂；盐水作为INCS治疗的辅助手段；盐水vs INCS治疗；和等渗盐水vs高渗盐水灌洗。部分研究对象包括CRS和AR的儿科患者。结果显示，作为CRS的单纯治疗方案，盐水灌洗疗法能够改善症状；然而，与INCS治疗相比，盐水灌洗疗效并不显著。有证据表明，作为INCS的辅助治疗手段，盐水灌洗可以改善症状。等渗盐水和高渗盐水溶液对患者症状和QoL的改善具有相类似的作用；然而，高渗溶液可以改善客观评定指标，如放射影像学。van den Berg等在其的系统综述中报道，Pynnonen等在2007年开展的随机对照试验是唯一一项具有讨论价值的研究，因此得出结论，在CRS的管理中，高容量生理盐水灌洗疗效比低容量生理盐水喷剂效果更佳。

有充分的证据支持在治疗CRS中使用鼻腔盐水灌洗疗法。由于盐水灌洗具有极高的安全性和低的成本（约

表VII-13 盐水冲洗的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎管理的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Harvey[696]	2007	1a	荟萃分析	CRS患者	1. QoL；2. 症状；3 应用辐射学的	盐水冲洗既可以作为单独疗法，也可以与INCS配合使用来改善CRS症状。不如INCS有效
Friedman[694]	2012	1b	双盲随机对照研究	1. 死海盐水冲洗；2.高渗盐水+INCS	1. QoL（SNOT-20）；2. 内窥镜检查	单独的死海盐水冲洗与INCS +高渗盐水同样有效
Liang[698]	2008	1b	随机对照研究，非双盲	ESS治疗后CRS患者：1. NS+清创术；2. 单独清创	1. 症状；2. 内窥镜检查	轻度慢性鼻窦炎在盐水冲洗后，症状得到缓解，内镜检查得分也更高。中重度CRS无差异
Hauptman[206]	2007	1b	RCT	1. NS；2. 高渗盐水	1. 症状；2. 声学测量；3. 糖精清除	两种治疗都改善了鼻塞和阻塞。NS改善鼻气道通畅
Pynnonen[700]	2007	1b	RCT	1. 大容量，低压NS冲洗；2.NS低容量喷雾	1. QoL（SNOT-20）；2. 症状	两组中，SNOT-20都出现了改善。大批量低压冲洗组获得较多
Friedman[695]	2006	1b	DBRCT	1. 死海盐水冲洗；2.高渗盐水冲洗	RQLQ	与高渗盐水冲洗相比，死海盐水冲洗可以更好的缓解症状
Pinto[699]	2006	1b	DBRCT	1. NS；2. 高渗盐水；3. 没有冲洗	症状	NS和无冲洗之间的症状没有差异。使用高渗冲洗后，疼痛和流涕更严重
van den Berg[701]	2014	2a	系统综述	CRS盐水疗法	只包括和讨论了1个具有足够高质量的研究	高容量NS冲洗提供更好的QoL改进，然后低容量NS喷雾
Freeman[693]	2008	2b	随机对照研究，非双盲	1. NS（低容量雾化喷雾）；2.没有冲洗	内窥镜检查	NS提供早期（3周）内镜改善。长期（3个月）内镜检查结果无差异
Rabago[209]	2002	2b	随机对照研究，非双盲	1. 高渗生理盐水；2.没有治疗	1. QoL（RSDI; SF-12）; 3. 症状评分）	高渗盐水灌注改善RSDI和症状评分。SF-12无改善
Heatley[697]	2001	2b	随机对照研究，非双盲	1. NS在球泡注射器；2.NS冲洗；3.作为安慰剂的反射疗法	RSOM-31；SNOT-20；SF-36	所有组具有RSOM-31和SNOT-20评分的改善。NS灌注组和反射疗法没有差异
Bachmann[692]	2000	2b	随机对照研究，非双盲	1. NS；2. 高渗盐水	1. 症状；2. 内窥镜检查；3. 粘膜清除；4. 血压计；5.嗅觉测量	NS和高渗冲洗之间无差异

0.24美元/天），[702]利大于弊。等渗盐水灌洗可能在5%至10%的病例中产生轻度不良反应包括鼻烧灼感、耳塞和恶心等。有证据表明，高渗盐水灌洗可能导致的轻度不良事件发生率较高（10-25%的病例）。22项研究的荟萃分析中并未记录重度不良事件。[696]然而，2011年，2例阿米巴脑膜炎脑炎死亡报道中怀疑可能与灌洗液被福氏纳格里阿米巴原虫被污染有关。[703]在未来的深度研究中强调自来水安全性，建议使用洁净的水源（避免井水）用于配制灌洗溶液在1和2周后，分别报道有50%和80%的生理盐水灌洗瓶出现细菌污染[691]。尽管灌洗瓶污染和CRS患者的临床感染症状之间没有关联性，但仍然支持定期对于灌洗瓶进行消毒和更换的措施。最近一篇综述阐述灌洗后的微波净化是有效的消毒策略[704]。

鉴于利大于弊的特点结合汇总的A类证据分析，在治疗CRS时，“强烈推荐”使用该疗法。虽然鼻腔盐水灌洗可以改善症状和CRS特异性QoL结果，但是需要引起重视的是，其通常作为其他外用疗法的辅助策略。等渗和高渗盐水灌洗的主观观察结果相似，而高容量盐水灌洗优于低容量的鼻腔盐水喷剂技术。

• 证据级别汇总：A（等级1a：1个研究；等级1b：6个研究；等级2a：1个研究；等级2b：4个研究）。

• 好处：改善生活质量，症状，内镜和影像学结果。耐受性良好。无全身不良反应风险。低成本。

• 危害：局部刺激、鼻腔烧灼感、头疼和耳痛/耳塞。污染源性感染风险低。

• 花费：最少（0.24美元/天）。患者用药时间时间

• 获益-危害评估：利大于弊。

• 价值判断：鼻盐水灌洗作为其他外用疗法的重要辅助手段。高容量（>200 mL）灌洗优于低容量鼻喷剂，但需要进一步研究验证。

表VII-14 用局部鼻用皮质类固醇治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的证据（标准输液用喷雾剂）

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Snidvongs[705]	2011	1a	荟萃分析	INCS	1. 症状评分；2. QoL；3. 不良反应	INCS改善症状评分。QoL无变化。无不良事件
Kalish[706]	2009	1a	荟萃分析	INCS	1. 对治疗的总体反应；2.症状	证据不足，无法证明INCS有明显的获益。可能改善症状评分
Mosges[714]	2011	1b	DBRCT	16周课程：1. 莫米松糠酸酯200 μg BID；2.安慰剂组	1. 总症状评分；2. 患者评价治疗反应；3. 内镜评分；4. 不良反应	组间总症状评分无差异。内镜评分显著改善
Zeng[715]	2011	1b	随机对照研究，单盲，治疗比较研究	12周课程：1. 糠酸莫米松200μg每日一次；2. 克拉霉素250 mg，每日一次	1. 症状评分；2. 内镜评分；3. 总体症状负担分数	两组的症状评分和内镜检查评分均有改善
Jorissen[712]	2009	1b	DBRCT	6个月的疗程，术后2周开始：1. 莫米松糠酸酯200μgBID；2.安慰剂组	1. 内镜评分；2. 症状评分；3. 不良反应	组间总内镜评分或症状评分无显著差异
Dijkstra[707]	2004	1b	DBRCT	经过ESS：1.丙酸氟替卡松400μg 一天两次；2.丙酸氟替卡松800μg 一天两次；3.安慰剂	1. 症状评分（VAS）；2.内镜评分；3. 计算机断层扫描评分（LM）	ESS后CRS复发率没有降低
Lund[708]	2004	1b	DBRCT	20周课程：1. 布地奈德128μg一天两次；2. 安慰剂	1. 综合症状评分；2. 个体症状评分；3. HR-QoL（SF-36）；4. 峰值鼻流	布地奈德改善综合症状评分，个体症状评分和鼻峰流量。HR-QoL无变化
Giger[716]	2003	1b	DBRCT	1. 二丙酸倍氯米松200μg 一天两次；2. 倍氯米松400μg 上午，盐水安慰剂晚上	1. 症状评分；2. 主动前鼻孔；3. 声学测量；4. 清晨血清；皮质醇 5. 不良反应	两组的症状评分，以及其他结果测量显著减少
Parikh[711]	2001	1b	DBRCT	16周课程：1. 丙酸氟替卡松200μg 一天两次；2.安慰剂组	1. 症状评分；2. 声学测量；3. 内镜评分；4. 中间肉块；5. 血液测试	在任何结果测量组间没有差异
Qvarnberg[281]	1992	1b	DBRCT	12周课程：1. 布地奈德200μg一天两次；安慰剂	1. 症状评分；2. X射线变化；3. 微生物学	组间治疗结果没有显著差异
Sykes[709]	1986	1b	DBRCT	2周课程：1. 20μg地塞米松+120μg曲马唑啉+100μg新霉素；2.20μg地塞米松，120μg曲马唑啉；3. 安慰剂	1. 症状改善的患者比例；2. 鼻气道阻力；3. 粘膜清除；4. 窦X射线；5. 细菌学	两个治疗组中症状改善的患者显著增加。活性治疗组之间无差异

HR=与健康有关。

• 政策级别：强烈推荐。

• 干预：强烈推荐高容量（>200 mL）鼻腔盐水灌洗作为CRS其他药物治疗的辅助手段。

VII.E.2.a. CESsNA管理：外用皮质类固醇。外用皮质类固醇可以使用标准喷剂或灌洗以及其它非标准用药方法。这些用药方法将单独讨论。

VII.E.2.a. 外用皮脂类固醇治疗CRSsNA：标准用法（喷剂）。INCS已广泛用于治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）；然而，临床证据支持在该患者队列中用药在皮脂类固醇质量、用药机制和类型方面是存在差异性的。以2011年Snidvongs等在考克兰综述中针对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）所采用的INCS用法为基础制定研究策略（表VII-14）。

收录两篇高质量系统综述与荟萃分析。2009年，Kalish等将5项进行联合分析，报道治疗的总体反应率[281,707-710]。选定的研究之间存在显著差异，但未见显著获利（相对危险度[RR]，0.75；95% CI，0.50至1.10；p=0.14）。三项研究报道[708,710,711]报告症状评分的变化，并提示有标准化平均差（SMD）对于INCS有利（RR，0.63；95% CI，0.16至1.09；p=0.009）。Snidvongs等 于2011年发表的考克兰综述中对于5项研究进行联合分析并报道症状评分[708,710-713]。在治疗组（SMD，-0.37；95% CI，

-0.60至-0.13；p=0.002）中发现症状评分的SMD的显著改善，没有证据表明存在显著异质性。两项Meta分析中包括1篇文章（Lavigne等），通过上颌窦切开置术管（MAST）直接皮质类固醇用于鼻窦部位。该文对于皮质类固醇持支持态度，因此可能对于单纯喷剂用法的结论造成干扰。而Snidvongs等[705]则对此进行分析，其中在鼻腔单纯用药的亚组分析中显著的改善效果仍然可见。

另两项在系统综述中被确认的远期随机对研究发表于在2010年7月的截止日期之后，系Snidvong meta的荟萃分析[705]。Mosges等[714]在一项双盲研究中随机随机将60名不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）患者分为糠酸莫米松组，剂量200 μg BID和安慰剂组，持续时间16周。在治疗期间两组的总症状评分均改善，没有显著差异（-7.27对-5.35，p=0.51）。在整个治疗过程中，在治疗组的内窥镜检查评分可见显著的改善（p=0.002）。作者指出，研究的样本量小可能限制显著性差异的检测能力，并且缺乏效能计算。Zeng等[715]在单盲治疗比较研究中将43名患者随机分配入糠酸莫米松组，剂量200μg/天或和克拉霉素250 mg/天，持续时间共12周。两治疗组中均观察到症状和内窥镜评分的显著改善，两组之间没有显著差异。缺乏安慰剂对照和小样本量降低该研究的质量。

上述所有研究将喷剂作为INCS的用药方法。在滴药方面未确认符合纳入标准的研究。

- 证据级别汇总：A（1a级：2项研究，1b级：2项研究）。
- 获益：改善症状评分，改善内窥镜检查评分。
- 危害：鼻出血、头疼。
- 花费：低至适中（0.61至4.80美元/天，取决于药物）。
- 获益-危害评估：利大于弊。
- 价值判断：直接鼻窦用药法很大程度改善症状评分，因此应考虑作为更为复杂的慢性鼻窦炎或是单一喷剂治疗无效病例的治疗方案。
- 政策水平：推荐。
- 干预：标准计量的鼻腔用皮质类固醇剂量应用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗。

VII.E.2.b. 外用皮脂类固醇治疗CRSsNP：非标准用药方案。正如前文中已经讨论的内容，推荐INCS标准用法予以治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）。然而，已经证实鼻腔远端的喷剂渗透进入副鼻窦的量有限，而术前患者尤为明显。[717,718]这一事实导致新型给药设备的使用量增加以尝试改善鼻窦内类固醇药物的沉积分布并由此改善临床预后。

审核三十篇涉及非标准鼻皮质类固醇给药的文章，在最终的分析中收录9篇文章（表VII-15）。其中的三篇文章中皮质类固醇/盐水鼻窦灌洗的用法符合纳入标准，均为前瞻性队列研究。在目前规模最大的研究中，Snidvongs等发表111名患者的前瞻性队列研究结果，其中49名患者诊断为不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（单独分析）。治疗方案为是在手术后即刻行灌洗疗法，每天一次，1mg布地奈德/倍他米松溶于240mL生理盐水配制而成。SNOT-20评分（2.3±1.1 vs 1.2±0.9），症状评分（2.5±1.1 vs 1.4±1.0）和Lund-Kennedy内镜评分（4.3±2.0 vs 1.9±1.6）均可见显著改善。未报道不良结果分析。由Sachanandani等[720]和Steinke等[721]开展的两个规模较小的研究中，分别有9名和5名患者参与。虽然可见疾病特异性QoL（SNOT-20），症状评分和内窥镜评分的改善，但是患者数量较少对于结论的意义产生限制影响。已经有顾虑认为使用皮质类固醇灌注导致全身吸收量增加引发肾上腺抑制，但是目前所发表的2项研究中没有发现该问题的证据[722,723]。

确定两项研究调查MAST皮质类固醇给药中的应用。Lavigne等将20例患者随机分配为256μg布地奈德组和安慰剂组，通过单侧置入的MAST予以给药，时间持续3周。与安慰剂相比，布地奈德治疗组在临床反应评分显著改善，而在组织活检嗜酸性粒细胞计数以及白介素4和白介素5水平的显著降低。所报告的并发症是管道移位（3例患者），鼻出血（3例患者）和1例管道感染。Moshaver等[724]在一项前瞻性引导队列研究中报道，13例双侧MAST置管患者每日一次行妥布霉素（10mL，0.8 mg/mL）和0.4 mL含环丙沙星（2 mg/mL）氢化可的松（10mg/mL）灌注治疗。观察到SNOT-16和内窥镜检查得分的显著改善，其效果在最后16周随访的随访阶段能够有效维持。未发现治疗并发症。该给药方法中的显著问题在于通过外科窦造口术插入的管道本质上具有侵入破坏性质且会延长治疗时间并增加置管所致的相关成本费用。

Hansen等发表DBRCT中阐述通过双向喷剂装置对于20名患者所开展的研究。患者行丙酸氟替卡松400μg以及安慰剂每天两次治疗，疗程持续12周。在皮质类固醇组中观察到主观患者症状评分和鼻通气峰流量的显著改善。然而，总体RSOM-31和内镜检查评分并未见显著变化。这项研究的主要不足在于样本量小（只有效能计算所需的受试者的一半）。不良反应限于轻度鼻出血，咳嗽和鼻漏。没有发现肾上腺抑制的证据。

确定一篇文章调查粘膜雾化装置（MADs）的应用。Thamboo等[726]在一项非盲治疗比较研究中将20名患者随机分为1mg布地奈德MAD给药组和1mg布地奈德在120mL盐水灌洗组中，疗程持续12周。在两组中均观察到SNOT-22评分的临床显著改善，但是只有MAD给药组

表VII-15 CESsNA用局部鼻用皮质类固醇治疗的证据（非标准分娩）

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Thamboo[726]	2014	1b	随机对照研究，非双盲	每日两次治疗：1.1 mg布地奈德通过粘膜雾化装置；2.1 mg布地奈德在120 mL盐水中通过大量冲洗	1. SNOT-22；2. 促肾上腺皮质激素刺激试验；3. 血浆皮质醇水平	MAD递送的布地奈德改善SNOT-22.观察到促肾上腺皮质激素刺激的皮质醇水平的轻微降低
Hansen[725]	2010	1b	DBRCT	双向喷雾12周课程：1.丙酸氟替卡松400μg 一天两次；2.安慰剂	1. RSOM-31；2. 主观症状；3. 鼻内窥镜检查；4. 峰值鼻流；5. 声学测量；6. 核磁共振窦	氟替卡松改善鼻腔症状评分，内窥镜鼻腔水肿和鼻腔气流峰值
Furukido[713]	2005	1b	随机对照研究，单盲	通过YAMIK窦导管的1个月一次的灌注过程：1.生理盐水；2.倍他米松（0.4mg/mL）溶液	1. 临床症状评分；2 放射学（窦放射线评分）；3.窦炎积液细胞因子水平	研究组的临床或放射学评分无差异
Lavigne[710]	2004	1b	DBRCT	单侧MAST导管与3周每日冲洗：1.256μg布地奈德；2.安慰剂对照	1. 未验证的临床反应评分；2.组织嗜酸性粒细胞计数；3.组织白介素4和白介素5水平	治疗改善了临床反应评分并减少了嗜酸性粒细胞计数和白介素4 / 白介素5水平
Shikani[727]	2013	2b	随机对照研究，非双盲	6周疗程的口服抗生素和莫米松喷剂和：1.每周施用用莫米松和培养物导向的抗生素浸渍的凝胶；2.无	1. 症状评分；2. 内镜评分；3.黏膜活检炎症评分	组合的抗生素和皮质类固醇局部给药方案相当于标准治疗。局部治疗不影响组织学评分
Snidvongs[719]	2012	4	前瞻性病例系列	每天灌注一次含1mg布地奈德/倍他米松的240mL盐水	1. 症状评分；2. SNOT-22；3. Lund-Kennedy内镜评分；4.需要翻修手术；5.需要口服皮质类固醇	改善不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎症状评分和SNOT-22评分。高组织嗜酸粒细胞增多能预测更好的反应
Moshaver[724]	2010	4	前瞻性，队列，试点研究	双侧MAST导管插入，每日灌注妥布霉素（10mL，0.8mg/mL）和环丙沙星氢化可的松（0.4mL环丙沙星2mg/mL和氢化可的松10mg/mL）	1. HR-QoL（SNOT-16）；2. 内镜评分	SNOT-16和内镜检查结果显著减少，继续16周的随访
Sachanandani[720]	2009	4	前瞻性病例系列	每个鼻孔用含250μg布地奈德的5 mL等渗盐水治疗，一天两次，共30天疗程。	1. SNOT-20；2. 肾上腺功能	局部布地奈德治疗能改善SNOT-20评分，并且不影响肾上腺功能
Steinke[721]	2009	4	前瞻性，飞行员，队列研究	3个月的每日两次布地奈德灌注（500μg至> 100 mL盐水）	1. 内窥镜评分	布地奈德灌注可以改善内窥镜检查评分

ACTH=促肾上腺皮质激素；HR=与健康有关。

中才观察到统计学意义。重要的是，在第60天时，MAD给药组中观察到受刺激的皮质醇水平出现统计学意义，不过，并没有达到肾上腺抑制诊断标准的阈值。

Shikani等在小型非盲试验中将17名患者随机分配到雾化莫米松和培养指导的针对性抗生素的联合治疗组且每周一次行内镜指导下莫米松该药装置和抗生素浸润羟乙基纤维素凝胶定位置入，以及口服培养定位的靶向抗生素和莫米松喷剂的“标准治疗”组。然而，在两治疗组中显示相同的效果，使得该治疗方案中皮质类固醇与抗生素之间的相互影响难以评估。

最后，Furukido等报道的单盲随机对照研究中采用YAMIK鼻窦导管技术。25名患者在为期1个月的治疗中，每周行倍他米松（0.4mg/mL）和盐水灌注治疗。在症状评分或鼻窦影像学评分中，治疗组之间没有观察到差异。4例患者报道出现治疗相关的鼻出血。

• 证据级别汇总：灌注-C（4级：3次研究），MAD-N/A（1B级：1次研究），MAST试管-B（1B级：1次研究，4级：1次研究），YAMIK-/A（1B级：1项研究）。

• 获利：灌注-改善健康相关（HR）-QoL，术后患者的主观症状评分和内镜表现。MAD-HR-QoL的改善。MAST-改善HRQoL，主观症状评分和内镜检查评分。YAMIK-未见获利。

• 危害：灌洗-轻度（鼻出血，鼻刺激）。研究的剂量层面未发现肾上腺抑制证据。MAD-趋向于降低受刺

激的皮质醇水平。MAST-有创置管，鼻出血。YAMIK-患者不适，鼻出血。

• 成本：中至高度（布地奈德雾化剂US $ 2.50/天，MAST每一管道成本 US $ 100+与置管相关的成本差异）。

• 获利-危害评估：灌洗-利大于弊，成本相对较高。MAD-利弊相当。MAST-利弊相当。YAMIK-有限的证据表明弊大于利。

• 价值判断：灌洗法的早期证据是低级别水平并且与喷剂相比较成本更高。极为可靠的证据证明手术后的患者获得显著改善。

• 政策级别：灌注 - 术后患者选择方案。MAD-选择方案。MAST-选择方案。YAMIK-不予推荐。

• 干预：类固醇鼻腔灌洗是不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的可选择治疗方案。其对手术后患者最为有利。使用MAD或MAST是可选择方案。基于当前证据，不推荐使用YAMIK装置。

VII.E.3. CESsNA管理：口服皮质类固醇

有4项4级研究评估口服皮质类固醇对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的获益。所有4种包括口服皮质类固醇的治疗方案中与其他干预措施（如抗生素、局部皮质类固醇和盐水冲洗）。4例中有3例包括伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者。

Lal等[728]报道了145例患者，其中82例有不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。所有患者接受4周抗生素，12天皮质类固醇锥度、皮质类固醇、局部减充血剂和盐水冲洗。治疗后，患者随访至少8周。在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎队列中，55%的患者被成功治愈，定义为症状的完全消退。45%的药物治疗失败，定义为持续性症状，22例（31%）仍有症状，足以选择进行手术。口服皮质类固醇，抗生素和皮质类固醇的联合治疗不能评估由于单独口服皮质类固醇的获益。

Subramanian等[729]报道了用10天泼尼松缓解治疗的40例患者（23例不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）），4一8周抗生素，盐水冲洗和皮质类固醇。他们报告治疗后症状得分和LM 计算机断层扫描得分有显著改善（p=0.0005）；然而，没有提供关于治疗后电子计算机断层扫描的时间或这些患者的症状得分的具体情况。此外，没有办法确定治疗的每个组分的获益。

Hessler等人[730]使用SNOT-20+1（SNOT-20加嗅觉）前瞻性地跟踪CRS患者。五十个完成研究的患者具有不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。用没有通用治疗算法的药物治疗（抗生素、口服皮质类固醇、鼻用皮质类固醇、抗组胺剂、抗白三烯，草药药物和盐水）的组合治疗患者。使用强的松达11天的患者中SNOT-20 + 1得分的改善未能达到统计学显著性差异（p=0.29）。

Ikeda等[731]评估了单独使用皮质类固醇对CRS症状的影响。基于鼻内窥镜检查和成像失败的12例皮质类固醇非变应性不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者在第10天至14天强的松疗效渐退之前和之后进行嗅觉测试。作者发现在强的松疗程后检测和识别阈值有显著改善（分别为p<0.05，p<0.01）。

尽管口服皮质类固醇通常用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，但是缺乏证据支持它们的使用。在所有4项研究中纳入多药方案限制了得出任何结论的能力。需要阐明治疗的剂量和持续时间，特别是因为更高的剂量与更多的副作用相关。[732]口服皮质类固醇本身的成本低，但是也必须考虑由于不良反应而产生的潜在成本。最近有一项研究对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者口服皮质类固醇进行了经济分析，考虑了不良事件的成本，发现每2年给予鼻息肉患者超过1次皮质类固醇疗程时，出现了比医学治疗更倾向于手术的平衡阈值。值得注意的是，不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者不包括在分析中。

考虑到全身类固醇的潜在风险，获得对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者使用类固醇的更确凿的证据对于平衡这些风险至关重要。除了1项研究解决嗅觉之外，没有公开的研究来确定单独口服皮质类固醇在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中的获益。当前尚无研究评价在围手术期口服皮质类固醇的获益，表明当前在获取证据方面依然有很大的不足，也说明了该领域未来的研究有很大潜力。由于缺乏关于口服皮质类固醇在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中获益的明确证据，因此不能建议。

• 总体证据级别：尚无证据。

VII.E.4. CESsNA管理：抗生素

VII.E.4.a. CESsNA抗生素管理：

口服非大蒜素抗生素<3周。对于用抗生素治疗CRS小于3周，大多数文献集中于AECRS的治疗。尽管这类药物疗法在CRS中的高利用率，但在文献中有令人惊讶的证据。缺乏最近的高质量前瞻性研究，但共有6项研究发现解决短期治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的抗生素。

确定的两项研究是观察性队列研究。Gehanno和Cohen[734]观察到198名用氧氟沙星治疗12天的患者，而Matthews等735名观察到44名患者接受头孢克肟10天疗程。这两项研究的队列达到>90%的“改善率”，但不幸的是没有可衡量的客观结果。总共有4[736-739]个双盲随机试验，头对头比较2个单独的抗生素方案，不包括安慰剂组。RS的临床分辨率是每个研究的主要终点，并且在治疗组

之间没有可识别的差异。一项研究，[739]然而，注意到在用头孢呋肟治疗的患者中复发率比用阿莫西林治疗的患者显著增加。

在一般文献中和在先前的6个试验中引用，存在众所周知的口服抗生素的副作用，在考虑其使用时强调需谨慎。虽然这些研究中的每个治疗过程都很短（即<3周），但是仍然注意到副作用。最常见的包括胃肠道疾病，泌尿生殖器感染，皮肤疹和假膜性结肠炎。

在成本控制和成本有效的药物时代，已经尝试在保证外科手术之前确定抗生素的适当疗程数。不幸的是，由于缺乏可用文献中适当的前瞻性数据，缺乏成本模型。

在大多数研究中缺乏严格的临床研究以及AECRS和CRS的组合，排除了在3周以内对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）患者使用非大环内酯抗生素的建议。

• 总体证据级别：尚无证据。

VII.E.4.b. CESsNA管理与抗生素：口服非大环内酯抗生素>3周。虽然有大量文献关于长期应用大环内酯类抗生素治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的作用，但是关于类似治疗与非大环内酯治疗的文献很少。两项早期研究[729,740]是观察性的，在总共超过240名患者中利用包括抗生素在内的“最大治疗”4周，但没有对息肉和非息肉患者之间的结果进行分类。

Dubin等人最近的一项观察性研究741研究了不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者口服抗生素的治疗持续时间。共有35例计算机断层扫描证实的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者接受培养抗生素治疗，共6周。在第3周和第6周获得连续计算机断层扫描，并与使用LM得分系统的任何改善的基线进行比较。只有45%的患者（*n*=16）完成了整个6周的治疗，并获得了2次间隔计算机断层扫描。作者注意到在基线扫描（LM得分=8.9）和第3周的间隔扫描（LM得分=4.38）之间的平均计算机断层扫描得分的显著改善。虽然在第3周和第6周之间没有显著改善（LM得分=4.125），但作者指出，38%的患者确实有计算机断层扫描得分改善。较长治疗的安全性能良好，唯一的事件是在8%的患者中胃肠道不适。没有过敏反应或梭状芽孢杆菌的超感染病例。基于研究中的唯一客观的计算机断层扫描数据，作者得出结论，更长的疗程是安全的，并且可以指示帮助患者实现放射照相改善和疾病消退。

在文献中只有1项研究，并且只有38%的患者群体显示延长的治疗持续时间的改善，在治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中推荐非大环内酯口服抗生素超过3周由于缺乏适当的证据而受到限制。虽然在这项小规模的观察性研究中没有发现长期抗生素治疗的不良事件的风险，但是在治疗较大的队列时，处方者必须牢记存在这种可能。

• 总体证据级别：尚无证据。

VII.E.4.c. CESsNA抗生素管理：

大环内酯已知具有抗炎性以及抗微生物性质，因此可能在CRS的治疗中具有作用。用大环内酯类抗生素治疗CRS源自对下呼吸道疾病的早期研究，其中红霉素用于全细支气管炎以改善临床症状和5年存活率。目前对大环内酯类作用机制的理解提出了抗菌和免疫调节作用，大环内酯的提议的效果是多样的[743,744]。目前已知它们可以减少促炎细胞因子的产生，同时通过减少IL-8改变白细胞反应，也抑制关键的促炎转录因子——核因子kB（NF-kB）[745-748]。重要文献表明大环内酯破坏中性粒细胞作用，特别是在限制迁移、粘附和氧化反应中的作用[749,750]。

在2004年，Ragab等人[751]发表了一项随机对照研究，比较了随机分配到手术或药物治疗的CRS患者。患者中既包括伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，也包括不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，并分别进行分析。不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的药物治疗组包括皮质类固醇，碱性鼻腔灌洗和长期低剂量口服大环内酯治疗。持续两周给予红霉素500mg（一天两次），然后持续10周给予250mg（一天两次）。在12周试验结束时，用药物治疗的患者和用手术治疗的患者具有相似的主观和客观结果。

在2013年，Soler等人[752]发表了CRS中大环内酯作为CRS抗菌药物更大工作的一部分的综述。他们确定了17项研究，评估大环内酯类抗生素在CRS中的抗炎性质的用途。证据的总质量为B，有2个安慰剂对照的随机对照研究，1个回顾性病例对照研究和14个没有对照的观察性队列研究。2项随机对照研究[753,754]使用CRS定义，治疗的持续时间在两项研究中为3个月。Wallwork等人[754]治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）患者与罗红霉素150毫克每天相比安慰剂，发现SNOT-20和内镜检查得分得到改进，但其他指标，包括嗅觉功能、峰值鼻吸气流量（PNIF）、糖运输时间和鼻灌洗标记物无差别。这些结果在治疗停止后不持续。有趣的是，没有升高的IgE患者似乎具有更好的结果。

Videler等人[753]使用患者报告的结果和客观测量的相似组合检查了不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的低度息肉，发现在初始加载剂量后500 mg/周的阿奇霉素显示相比安慰剂并无获益。值得注意的是，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者占60名受试

者的52%。本研究超出鼻息肉与不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的混合限制是疾病可能更高的严重性，因为所有患者先前已经抗生素或皮质类固醇治疗失败，并且具有先前ESS的患者符合条件，平均为2.5个之前的ESS程序。

在Soler等人[752]检测的其余15个研究中，3个专门检查了鼻息肉，1个是非临床研究，检查粘液的流变性质，10个没有描绘息肉状态。有趣的是，1项研究结合伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，发现没有NPs的那些对大环内酯的反应更好。

Soler等人[752]提供了关于大环内酯在CRS中使用的证据和建议的概述，找到获益和损害之间的平衡，并考虑大环内酯类在治疗CRS中的选择。不幸的是，像许多文献，他们的审查和建议是基于，Soler等人[752]没有区分鼻息肉从不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。其他人最近检查了这个相同的发表数据，并且类似地发现一般缺乏高水平的证据，倾向于结合伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，并且显著损害平衡利益[756-758]。

由于这些系统综述和荟萃分析已经出版，已经发表了另外两项研究，检查不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）中的大环内酯治疗，不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中的大环内酯治疗与低级伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎联合治疗。Zeng等人[7,15]比较了43例不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者口服克拉霉素与莫米松局部鼻喷雾。他们发现在总症状、鼻塞、头痛和鼻漏方面出现了类似的改进，以及在4周治疗时粘膜肿胀和鼻腔出血的内窥镜检查结果。如前所述[754]，AR患者没有强大的汤考拉酯治疗反应。Luo等[759]用克拉霉素治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，发现鼻部症状得分改善，以及鼻分泌物中白介素-8和髓过氧化物酶的减少。发现大环内酯治疗效果在具有高白介素-8水平的患者中更有效。Majima等人检测了克拉霉素在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者和有限息肉CRSwNP患者中的作用。受试者用克拉霉素或克拉霉素和羧甲基半胱氨酸处理。在治疗12周后，经克拉霉素治疗的患者在SNOT-20和计算机断层扫描中显示出统计学显著的改善。

不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的另一项研究检查了ESS后红霉素的使用，评估了患者报告的结果和生理测量结果。[76]红霉素治疗的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的内镜得分均优于对照组，与类似治疗的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者相比，用红霉素治疗的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者得到极大的改善的改善。在SNOT-20得分、嗅觉和糖精转运时间方面，CESsNA患者比鼻息肉患者呈现出更大改善的趋势。

Maniakis等人[760]对21名未对局部布地奈德灌注反应的患者进行回顾性审查。21个中的12个接受阿奇霉素250mg，每周3次，其中8个显示出良好的反应。作者假定局部皮质类固醇无反应性CRS患者可代表大环内酯治疗的不同临床实体。对这12例患者未报告息肉状态。

虽然大多数大环内酯研究使用约12周的治疗持续时间，但对于理想的治疗长度没有规定。Nakamura等人[763]评价使用每日克拉霉素治疗12周或24周治疗后的ESS CRS患者。包括伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者。尽管12周和24周治疗组在早期时间点都显示症状减轻，但是在ESS后12个月，只有24周治疗组显示出持久抑制鼻漏和PND的作用。

在任何发表的试验中很少发现不良事件的报道。胃肠道疾病包括轻微腹泻，腹部不适或恶心和呕吐是最常见的，报告在所有患者中的不到5%[753,754,761]。在非鼻窦研究中，大环内酯类药物与引起耳毒性和肝功能障碍有关[765]的过度使用导致宿主抗生素耐药性的研究已经被提出[768]。最重要的是，越来越多的文献将大环内酯类抗生素与心室心律失常和心脏骤停联系起来，包括阿奇霉素，其心脏毒性风险较低[767,768]在（美）食品及药物管理局咨询中警告不要在具有高基线心血管风险的患者中使用大环内酯。最后，大环内酯类通过肝代谢，并已知与其他药物的相互作用，主要是由于它们抑制CYP 3A4干预措施的细胞色素P-450[765]。华法林、西沙必利、苯二氮卓类药物、环孢霉素、抗组胺药和他汀类药物之前都报告过与大环内酯类药物的微小相互作用。

总之，关于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中的大环内酯的一些随机对照研究已经公开，2个对短期效力具有相当令人信服的结果，而1个没有显示获益。仔细审查证据表明，大多数系统评价是基于这些随机对照研究具有冲突的结果和大量的非控制队列研究。最大获益于大环内酯的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者亚组目前还不知道。已研究了不同的药物和剂量，结果是当前优化的药物和剂量同样未知。大环内酯类药物具有显著的副作用和禁忌症。此外，大环内酯治疗的患者长期结果不是完全已知的，有一些证据表明缺乏永久效应。大环内酯的功效似乎因CRS表型而不同，因此需要进行额外的工作以便更好地阐明不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中大环内酯治疗的获益和危害情况（表VII-16）。

• 总体证据级别：B（等级1a：2个研究；等级1b：2个研究；等级1a-2a：2个研究；等级2b：3个研究）。

• 获益：减少内窥镜检查得分和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的一些症状，特别是不带免疫球蛋白E升高的患者。效果似乎可与鼻腔用皮质类固醇比较。随着治

表VII-16 用大环内酯类抗生素治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Cervin[757]	2014	1a	系统综述	不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：2个随机对照研究；22开放/队列研究		在IgE水平不高的情况下，支持对难治性CRS使用大环内酯物
Pynnonen[756]	2013	1a	3个随机对照研究的荟萃分析	不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎:183（3项研究）		证据不足证明长期大环内酯治疗的临床显著影响
Soler[752]	2013	1a	系统评价随机对照研究和队列研究	不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：2个随机对照研究；15开放/队列研究		推荐级别：选项（特别是IgE低的患者）
Piromchai[758]	2011	1a	1项研究的荟萃分析，涉及大环内酯类	不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎:64(1项研究）	1. 临床治愈率；2. 改进规模；3. 细菌治愈率；4. 射线反应率；5. 复发率；6. 不利影响	反应不足，建议在CRS中使用任何种类的抗生素
Haxel[761]	2015	1b	RCT	1. 红霉素每日250 mg（*n*= 29）；2. 安慰剂（*n*=29）	1. 鼻分泌物中的ECP和MPO；2. 多个其他患者报告和临床措施	鼻内镜得分改善。本试验的持续时间或低剂量无效。II型错误的高机会
Ragab[751]	2004	1b	RCT	1. 手术治疗（*n*=45）；2.红霉素500 mg一天两次，氟替卡松400 μg一天两次（*n*=45）	1. SNOT-20；2. VAS症状；3. 多种其他患者报告和临床措施	各组之间VAS或SNOT-20无差异。鼻息肉在12个月的药物治疗组更好
Majima[760]	2012	2b	队列研究	1. 克拉霉素每日200mg（*n*=158）；2.克拉霉素每日200 mg + S-羧甲基半胱氨酸（*n*=159）	1. SNOT-20；2. 计算机断层扫描得分；3.主观症状得分；4.鼻内窥镜检查结果	联合组在12周时得到更多的改善。两组患者的治疗均有改善
Luo[759]	2011	2b	队列研究	1. 克拉霉素250mg每日（*n*=33）	1. 症状得分（VAS）；1. 鼻阻力；2. 白介素-8，MPO水平；3.SNOT-20；4. SF-36	症状改善和QoL 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）患者。减少白介素-8和MPO
Zeng[715]	2011	2b	队列研究	1. 糠酸莫米松200 μg每日（*n*=21）；2.克拉霉素250mg每日（*n*=22）	1. VAS；2. 内镜得分	皮质类固醇和克拉霉素对CESsNA具有相当的作用

MPO=髓过氧化物酶。

疗的停止，获益可能不持久。

• 危害：药物很可能会发生相互作用。罕见轻度不良事件。严重心血管并发症的潜力。

• 成本：低。

• 获益-危害评估：获益似乎超过危害。过度使用安慰剂治疗的获益在大多数研究中可见，但是不是所有研究。尽管危害情形极少，但是很严重。

• 价值判断：大环内酯似乎在短期治疗中给予获益。随着治疗的停止，获益可能不持久。优化药物、剂量和治疗长度未知。

• 政策水平：可选项。

• 干预措施：对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者大环内酯是一个可选项。

VII.E.4.d. 抗生素的CRS管理：静脉抗生素。*由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。*

在治疗CRS中IV抗生素的证据很少，在文献中没有区分不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎与伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。确定了三个可用的研究，主要是回顾性和观察性

表VII-17 用静脉抗生素治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Anand[771]	2003	4	观察队列	1. IV抗生素	1. 症状得分；2. RSDI	症状得分无显著改善
Fowler[772]	2003	4	病例系列	1. IV抗生素(培养导向）	1. 分辨率（由计算机断层扫描或内窥镜检查定义）；2.复发率	29%分辨率；89%，平均11.5周复发
Gross[770]	2002	4	病例系列	1. IV抗生素加手术	1. 短期反应	50%表现出完全分辨率

队列（表VII-17）。Gross等人[770]报道14例接受细菌培养的抗生素联合ESS的患者的结果。继续进行IV疗法的适应症包括：（1）病原体对有效口服抗微生物剂的抗性，（2）患者对有效口服抗微生物剂的不耐受或过敏，和（3）CRS的鼻外并发症。门诊治疗的持续时间为4周，通过外周插入的中心导管递送。临床终点检查对治疗的反应。在治疗的14个患者中，79%显示部分或完全反应。5例（35%）报告不良事件，包括3例导管相关事件（2例血栓性静脉炎和1例深静脉血栓形成）和2例过敏性药物反应。

Anand等人[771]报道了45名非手术患者的观察性队列，通过计算机断层扫描诊断为鼻旁窦的骨病。所有患者用培养物定向的抗生素治疗6周的时间。临床终点包括患者报告的症状得分和RSDI得分。在研究期间使用多种抗生素，在治疗停止3周后患者的检查报告显示患者的症状得分有显著改善。RSDI也得到改善，但由于可用患者数量较少（*n*=7）进行比较，p值不能用于计算。16%的患者报告轻微并发症，包括肝酶升高、中性粒细胞减少、败血症、出血和皮疹。作者得出结论，鉴于所述反应，IV抗生素将是可行的选择。

Fowler等人进行了一项回顾性病例系列研究，31例CRS患者未接受3种口服抗生素治疗，随后接受平均4.8周的培养指导的IV抗生素治疗。CRS由连续症状和窦性计算机断层扫描和/或持续大于3个月的窦内窥镜检查的阳性结果定义。只有29%的患者被指出在治疗后经计算机断层扫描或鼻内窥镜检查证实疾病消退。其中，89%在停止治疗后平均11.5周复发。并发症发生在26%的患者，包括血栓性静脉炎、外周静脉血栓形成、导管感染、腹泻和中性粒细胞减少。

事实上，高并发症率已经在随后更多的患者中得到证实。Lin等人检测了177例接受IV抗生素治疗的CRS患者，其中大多数接受头孢曲松和克林霉素的联合治疗。总的并发症发生率为18%，有16%的抗生素相关不良事件（即中性粒细胞减少，肝功能测试升高[LFTs]和皮疹）以及2%导管相关的不良事件（即血栓形成）。

在用IV抗生素治疗CRS的文献中指出其高频率的药物不良事件使得其难以推荐。相关的线位置成本和潜在不良事件的使其不能成为单纯性CRS患者的成本效益选择。然而，对于CRS并发症或CRS额外表现的患者亚组，治疗的获益大于可能的不良事件的成本和风险。

• 总体证据级别：C（等级4：3个研究）。

• 获益：在队列研究和对照案例研究中，患者的症状可出现改进。

• 危害：血栓性静脉炎、中性粒细胞减少、败血症、深静脉血栓形成、肝酵素升高、药物不良反应、皮疹、出血

• 花费：高。

• 获益-危害评估：危害风险超过可能的获益。

• 价值判断：不良事件的风险和治疗成本大大超过不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）常规使用的可能获益。

• 政策水平：不推荐。

• 干预措施：静脉注射抗生素不应用于慢性鼻窦炎日常案例。对于有并发症或鼻窦外临床表现的慢性鼻窦炎患者，治疗获益可超过花费和可能的不良反应风险。

VII.E.4.e. 抗生素的CRS管理：局部抗生素。*由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。*

CRS中局部抗生素治疗的目的是将高浓度的抗生素直接递送到患病的鼻窦粘膜，从而增加功效并减少全身吸收和相关的副作用。局部抗生素治疗的缺点包括递送技术中的用户依赖性变化，局部吸收、局部副作用和有限的长期数据。局部抗生素递送的研究不区分那些患伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者。此外，大多数研究集中在手术后顽固性CRS患者。研究表明，ESS增加局部灌洗治疗从最小吸收（<2%）到大于95%吸收的渗透。[717,774,775]四个随机对照研究和6个系统评价已经检查了CRS中的局部抗生素（表VII-18）。

Videler等人776在14例难治性CRS后ESS进行了随机，安慰剂对照，双盲，交叉试验研究。顽固性疾病由阳性鼻腔培养物定义为葡萄球菌*2次治疗口腔抗生素（>2周持续时间）和鼻腔盐水冲洗后的金黄色葡萄球菌*。最初将患者随机分为2组中的1组，高剂量雾化的杆菌肽-结肠素（8周）和口服左氧氟沙星（2周）或雾化盐水（对照）和口服左氧氟沙星（2周）。虽然作者发现雾化改善CRS症状，但他们没有发现杆菌肽/粘杆菌素对雾化溶液的任何附加获益。作者承认入组患者数量不足，并对126例患者进行计算达到统计学意义。此外，使用口服左氧氟沙星可能混淆了结果，尽管患者先前口服抗生素失败。

Sykes等人[709]研究了与盐水安慰剂相比，新霉素与曲唑啉和地塞米松的鼻喷雾相结合的添加剂有效性。他们研究了50名患有慢性化脓性流涕症状的患者，虽然没有提及先前的外科治疗。他们的研究利用了综合的结果测量，包括鼻MCC，成像，鼻压测量，细菌培养和内窥镜检查。两个治疗组显示疾病的客观测量的改善，并且用局部新霉素没有观察到额外的获益。

Desrosiers和Salas-Prato[777]观察了20名具有后ESS顽固性CRS的患者，与盐水安慰剂单独使用相比，将盐水随

表VII-18 用局部抗生素治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Jervis-Bardy[341]	2012	1b	DBRCT	1. 莫匹罗星冲洗液（*n*=9）; 2.盐水冲洗（*n*=13）	1. 细菌培养; 2.症状; 3.QoL; 4. 内窥镜检查	短期对金黄色葡萄球菌清除与莫匹罗星有影响，但对长期结果无影响
Wei[787]	2011	1b	DBRCT	1. 盐水加庆大霉素；2. 单独盐水	1. 计算机断层扫描得分；2.QoL	未发现局部使用抗生素的获益
Videler[776]	2008	1b	DBRCT交叉试验研究	总计（*n*=14）: 1.杆菌肽-结肠素与口服抗生素; 2.盐水（安慰剂）与口服抗生素	1. 症状（VAS）; 2.QoL问卷; 3. 鼻内窥镜检查	未发现局部使用抗生素的获益
Desrosiers[777]	2001	1b	DBRCT	1. 妥布霉素盐水雾化；2.盐水雾化	1. 症状；2. QoL；3. 组织学	未发现局部使用抗生素的获益
Sykes[709]	1986	1b	DBRCT	1. 新霉素，曲马唑啉，地塞米松（*n*=20）; 2.曲马唑，地塞米松(*n*=20); 3.安慰剂(*n*=10)	1. 鼻腔MCC；2.窦放射线；3.鼻腔鼻压测量；4.细菌培养；5.鼻内窥镜检查	未发现局部使用抗生素的获益
Lee[781]	2014	2a	系统评价与异质性			局部抗生素治疗不推荐作为一线治疗，但可以考虑顽固性CRS
Huang[780]	2013	2a	系统评价与异质性			需要额外的研究来评价局部抗生素的功效
Rudmik[702]	2013	2a	系统评价与异质性			推荐对抗局部抗生素因为临床研究不足
Soler[752]	2013	2a	系统评价与异质性			由于缺乏证据，建议使用局部抗生素
Woodhouse[779]	2011	2a	系统评价随机对照研究，具有异质性			由于缺乏证据，不能推荐雾化抗生素
Lim[782]	2008	2a	系统评价与异质性			局部抗生素可能是有效的，但需要进一步高水平的研究

机化为盐水喷洒妥布霉素共4周。在4周的清除期后，他们发现两组的症状，QoL和鼻窦粘膜的组织学变化改善，并且不能检测到添加妥布霉素的显著差异。妥布霉素被发现比盐水更快地改善疼痛，但也有导致鼻充血的副作用。

一项随机对照研究（RCT）研究了在ESS后患者中使用莫匹罗星灌注治疗顽固性金黄色葡萄球菌。Jervis-Bardy等人[41]对25例患者进行了DBRCT研究，其中1个月莫匹罗星盐水冲洗或盐水对照灌注。他们发现在莫匹罗星的患者中金黄色葡萄球菌阴性培养物的短期改善，但在CRS的客观或主观测量方面的长期结果没有改善。有趣的是，同一组的后续研究发现莫匹罗星在根除金黄色葡萄球菌方面的高失败率，并且记录了其治疗后1名患者中莫匹罗星 - 抗性金黄色葡萄球菌的病例[778]。

六项系统综述总结了CRS中局部抗生素的证据。Woodhouse和Cleveland779将其评价限于4个已发表的随机对照研究；然而，随机对照研究是异质的，因此不能推荐局部使用抗生素。其余5项系统评价包括低水平研究，并且由于缺乏证据，所有研究均一致地建议不使用局部抗生素[702,752,780-782]。

在CRS中的局部抗生素的现有高水平证据不能始终证明获益。不推荐其日常使用。一些病例系列已经报道了有效性，特别是在顽固性CRS病例中，表明在不寻常的情况下可能发挥作用[783-786]。

- 总体证据级别：B（等级1b：4个研究；等级2a：6个研究；等级4：4个研究）。
- 获益：随机对照研究未能显示使用局部抗生素的任何获益。
- 危害：鼻塞、刺激、鼻出血。局部氨基糖苷类抗生素全身吸收存在理论上的可能，可能会形成细菌抗药性。
- 成本：每剂量中等到高（2.64至7.64美元），具体取决于抗生素和处方。
- 获益-危害评估：相关危害大于获益。
- 价值判断：机体抵抗力对于口服抗生素造成的感

染，局部疗法可能更好替代静脉注射疗法。

• 政策水平：不推荐。

• 干预措施：建议不要对慢性鼻窦炎使用局部抗生素。

VII.E.5. CESsNA管理：抗真菌

VII.E.5.a. CESsNA管理：口腔抗真菌。

抗真菌剂可以用作局部或全身治疗，并且口服或静脉内给予全身抗真菌剂。一些人已经提出，真菌是大量患者亚组中CRS的原因/促成因子，特别是在患有嗜酸性炎症的患者中。因此，抗真菌剂被建议作为该CRS患者亚组中的潜在治疗。

只有一项研究检查了CRS中口服抗真菌药物的使用[379]。Kennedy等人[79]招募了53名成人CRS患者，并在DBRCT中将他们随机分为2组。在筛选前3个月内进行窦手术的患者不考虑用于本研究。在研究中没有指示所包括的患者是否具有伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。一组患者口服接受625mg特比萘芬（n = 25），而另一组接受安慰剂片（n = 28），每日一次，持续6周。在研究开始时，所有患者需要具有阳性真菌培养物。此入组标准随后放宽，以便招募符合CRS标准的任何患者。主要结果是使用LM得分系统的计算机断层扫描得分相对于基线的百分比变化。次要结果包括患者和医生对RS，患者和医生对治疗反应的评价以及RSDI得分的基线变化。4名（16%）特比萘芬患者和5名（17%）安慰剂患者没有完成该研究。在本试验中，对于症状和影像学得分，特比萘芬与安慰剂相比没有显著的获益。

在1项可用研究的基础上，没有证据支持在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的常规治疗中使用系统性抗真菌治疗。

• 总体证据级别：尚无证据。

VII.E.5.b. CESsNA管理：局部抗真菌。

Sacks等人进行的Cochrane综述综合了所有在CRS的管理中使用局部抗真菌剂的随机对照研究。他们找到2个随机对照研究来解决这个问题。Liang等[380]研究了70例无既往ESS病史的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）患者。将患者随机分为两组，使用两性霉素B溶液（5 mg/mL，每日两性霉素B=20 mg）或安慰剂的鼻冲洗（60 mL）或4周。主要结果是中文版RSOM-31（CRSOM-31）和使用Lund-Kennedy系统的鼻内镜得分。6名（8.6%）患者未完成本研究：两性霉素B组为4名（11.4%），安慰剂组为2名（5.7%）。当与安慰剂相比时，两性霉素B组显示CRSOM-31得分没有显著改善。两性霉素B组也未显示鼻内窥镜检查得分有显著改善。

Ponikau等人研究了30名成人CRS患者，但不清楚这些患者是不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者、伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，还是两者皆有。将患者随机分为两个相等的组。25例患者先前有ESS，13例（86.7%）在干预组，12例（80%）在对照组。两组在每个鼻孔中通过球形注射器每天两次接受20 mL两性霉素B溶液（250 μg/mL）或安慰剂，每次24小时（两性霉素B的每日量为20 mg）。主要结果测量是通过计算机断层扫描（专有量表）测量的炎症粘膜增厚的百分比相对于基线的变化。次要结果包括通过内窥镜分期测量的粘膜增厚的基线变化和使用SNOT-20时患者症状的基线变化。还测量了炎症介质，鼻内链格孢蛋白和血嗜酸粒细胞。干预组中的5名（33.3%）患者和1名（6.7%）对照患者未完成研究。当与安慰剂相比时，两性霉素B组显示SNOT-20得分没有显著改善。两性霉素B组显示射线照相分数的统计学改善，尽管临床相关性是可疑的。

在现有研究的基础上，没有证据支持在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）的常规管理中使用局部抗真菌治疗（表VII-19）。

• 总体证据级别：A（1a级：1项研究，1b级：2项研究）。

• 获益：随机对照试验未能显示使用局部抗真菌药冲洗会产生任何症状获益。

• 危害：通常来说，通常冲洗的耐受性很好。

• 成本：适中。

• 获益-危害评估：无获益，带极少危害和适中花费。

• 价值判断：无。

• 政策水平：不推荐。

• 干预：对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，不建议局部抗真菌药。

VII.E.6.a. CRS管理与主题替代

疗法：表面活性剂。*由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。*

词表面活性剂衍生自“表面”、“活性”、“试剂”，并且是指在水和有机底物中都可以是溶剂的两亲性（疏水性和亲水性）化合物。在呼吸系统中，天然存在的表面活性剂减少表面张力和粘度。矫形外科学文献已经确定了通常在肥皂和洗发剂中发现的化学表面活性剂作为治疗性洗涤剂的获益，其分解并帮助根除细菌生物膜。这些试剂也具有抗菌能力，这是由于它们引起细胞膜破裂和功能丧失的能力的结果。因此，在CRS的设置中，化学表面活性剂可以作为粘液活性剂和具有抗浮游和生物膜相关微生物活性的杀生物剂具有治疗获益。婴儿洗发

表VII-19 使用局部抗真菌剂的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）管理的证据

研究	年份	研究设计	LOE	研究组	临床终点	结论
Sacks[788]	2011	1a	系统评价与分析	1. 局部抗真菌治疗；2. 安慰剂	1. 分层症状得分； 2. QoL；3. 不良反应	没有局部抗真菌剂对安慰剂的获益
Liang[380]	2008	1b	RCT	1. 每日20 mg两性霉素B（*n*=51）； 2.安慰剂（*n*=46）	1. 中国RSOM；2.内镜得分	没有局部抗真菌剂对安慰剂的获益
Ponikau[378]	2005	1b	RCT	1. 20 mg两性霉素B（*n*=15）；2. 安慰剂（*n*=15）	1. 计算机断层扫描得分；2. SNOT-22	相对于安慰剂的改善。症状得分无改善

剂，柠檬酸两性离子表面活性剂和新颖的专有鼻窦表面活性剂溶液（Sinusurf®；NeilMed Pharmaceuticals，Santa Rosa，CA）在体外，动物模型和体内进行了评价。

在生理盐水中的1%婴儿洗发剂被确定为抑制假单胞菌生物膜形成的最佳浓度，但其对根除已经形成的假单胞菌生物膜没有影响。使用1%婴儿洗发水灌注后ESS设置的前瞻性研究显示适度的症状改善，18名患者中的2名（11%）由于鼻和皮肤刺激而中止使用；没有对照组。790 1%婴儿洗发水与高渗盐水的随机对照研究显示治疗后症状得分没有显著差异；然而，接受表面活性剂灌注溶液的患者中有20%因为副作用而停止使用。由于不良反应，包括嗅觉障碍，Sinusurf®表面活性剂溶液在2011年从市场上撤回[702]。

关于表面活性剂灌注对呼吸上皮/纤毛的影响数据是混合的，具有纤毛搏动频率的瞬时增加和MCC时间的增加证据。[789,792]

总之，1项随机对照研究表明，婴儿洗发水对于对照组没有获益，治疗组中的患者具有更高的副作用率和停止研究。表面活性剂的获益是清除厚的分泌物和中断生物膜形成。损害包括鼻刺激以及对纤毛形态，CBF和MCC时间的负面影响。表面活性剂治疗的成本低。虽然似乎存在获益和伤害的平衡，由于临床数据有限，没有给出在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中使用表面活性剂的建议。

• 总体证据级别：尚无证据。

VII.E.6.b. 主题替代疗法的CRS管理：Manuka蜂蜜。*由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。*

Manuka蜂蜜及其活性成分甲基乙二醛（MGO）已证明对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的浮游形式和生物膜的体外效力[793-795]。Kilty等人[793]证明，S的生物膜需要更高的有效浓度的MGO金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。Jervis-Bardy等人[794]证明当在蜂蜜溶液中时，抗金黄色葡萄球菌生物膜的杀生物活性增强，这表明蜂蜜组分和MGO两者的作用。

体内动物研究已经证明了Manuka蜂蜜在鼻腔内的安全性和潜在功效。为了评估对鼻呼吸道上皮的影响，Kilty等人给新西兰兔灌注高达1.5mL 33%Manuka蜂蜜与盐水的混合物14天。在研究中未提及Manuka蜂蜜中MGO的量。在光学显微镜或透射电子显微镜下看不到鼻呼吸道粘膜的上皮损伤。Paramasivan等人在体内绵羊模型中通过进行额叶俯冲和用Manuka蜂蜜灌注额窦进行了安全性和有效性研究。在安全臂中，他们发现在标准显微镜和扫描电子显微镜下MGO的浓度高达1.8mg/mL，不引起任何上皮损伤；然而，在3.6mg/mL的MGO浓度下，证明了上皮的片状纤毛剥脱。在功效臂中，额叶窦用金黄色葡萄球菌的生物膜形成菌株感染。每日两次灌注充血的额叶窦5天，另一只窦作为对照。发现生物膜质量在MGO浓度为3.6和1.8 mg/mL时同样降低。在0.9 mg/mL的浓度下，生物膜质量减少较少，并且在0.5 mg/mL的MGO浓度下，没有生物膜质量的减少。作者得出结论，MGU浓度在0.9和1.8 mg/mL之间的Manuka蜂蜜/MGO可能是最佳的

在关于患有AFRS的患者中使用局部的Manuka蜂蜜的文献中仅发现了两个临床研究。Thamboo等[798]进行了一项单盲研究，包括34例符合Bent和Kuhn标准的AFRS，这些患者在ESS后12周内未能进行标准治疗。Manuka蜂蜜盐溶液通过雾化装置施加到1个鼻腔内，另一个腔用作对照。作者发现在30天的治疗后内窥镜粘膜得分没有显著差异。值得注意的是，4名患者抱怨鼻灼伤，1名抱怨恶心[798]。Wong等[799]报道了2例AFRS患者的病例，其在ESS后标准医疗管理失败，此时将Manuka蜂蜜灌注加入其治疗方案中12周。作者报告了在添加Manuka蜂蜜灌注后两个患者的SNOT-22得分降低和内窥镜改善。他们注意到，Manuka蜂蜜确实增加了流鼻涕和打喷嚏患者中的1名患者的SNOT-22得分[799]。两项研究使用市售的Manuka蜂蜜，但没有报道MGO的浓度。

总之，在日常伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中没有关于Manuka蜂蜜使用的临床研究。迄今为止对Manuka蜂蜜的两项临床研究是AFRS中的小病例系列。从体外和动物研究中推断，潜在获益包括改善内窥镜得分，改善SNOT-22的一些结构域，以及针对金黄色葡萄球菌和绿脓假单胞菌的杀菌和杀生物性质。鼻灼伤，刺激和潜在的呼吸道上皮损伤是潜在的危害。成本低（250克Manuka蜂蜜约为10美元）。Manuka蜂蜜中的MGO的浓度是可变的，因此在其使用中应当谨慎。由于缺乏证据，可能无法推荐在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中使用Manuka蜂蜜。

• 总体证据级别：尚无证据。

VII.E.6.c. CRS管理与主题替代

疗法：木糖醇。由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。

木糖醇是已显示增强先天免疫系统的5碳糖。其作用机制通过木糖醇对气道表面液体薄层的影响发生，增强了呼吸道分泌物中存在的先天性抗微生物因子的活性。Brown等人证明了将木糖醇与铜绿假单胞菌同时施用到兔的上颌窦中在20分钟后细菌杀灭的能力增加。然而，他们发现与盐水相比，将木糖醇预先给予窦或在感染的窦内给予木糖醇没有减少细菌计数。盐水在人类研究中，Zabner等人[801]证明在正常志愿者中施用4天的木糖醇鼻喷雾剂导致凝固酶阴性葡萄球菌菌落形成单位比盐水喷雾显著减少。

Weissman等人进行了唯一的人体研究，评估木糖醇对CRS患者的影响。这项研究是一项前瞻性DBRCT交叉试验研究。受试者是具有经历窦手术的CRS病史的成年人。在3天的清洗期后，对受试者每天给予木糖醇或等渗盐水冲洗10天。然后再进行3天的清洗期，接着进行10天的其它处理。每组有10个受试者，只有15个（75%）完成了研究。木糖醇组在SNOT-20得分中比盐水组显示出更大的改善。两组之间的VAS得分没有差异。没有不良事件，只有1名患者报告有轻微刺痛。

总之，1个小的随机对照研究与25%的脱落显示木糖醇有限的症状获益。体外研究显示其可以增强先天免疫力。潜在危害限于较小刺激，并且疗法花费低。由于证据有限，没有关于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中木糖醇治疗的建议。

• 总体证据级别：尚无证据。

VII.E.6. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎管理：局部替代疗法

VII.E.6.d. 局部替代疗法的CRS管理：胶体银。*由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。*

已知银具有广泛的抗微生物性质，对革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌、真菌、原生动物和一些病毒具有效力。它是微生物中最有毒的元素之一，其中许多不产生对其影响的抗性。因此，银用于许多医疗和非医疗产品，包括伤口敷料，导管，水净化装置和纺织品。

口服给药的银已经被描述为在0.4%至18%的范围内被吸收，并且似乎分布于所有器官系统，在肠和胃中观察到最高水平[803]。Argyria涉及银颗粒在皮肤，粘膜和内部器官，包括中枢神经系统的堆积，导致通常与慢性低剂量暴露于含银产品相关的皮肤的标志性蓝光变色。大剂量胶体银的消耗可导致显著的发病率，包括胃肠溃疡，溶血，粒细胞缺乏和神经毒性。

虽然已经表明胶体银（33.23ppm元素Ag在99.99%水中的胶体溶液）导致在体外研究中与对照相比金黄色葡萄球菌生物膜的生物质减少99%，其仍然是不受管制的替代药物。测试了未知配方的胶体银产品，发现结果各异，包括无效、危险、到可能危及生命。这些发现导致（美）食品和药物管理局于1999年裁定所有含有胶体银成分或银盐用于内部或外部使用的非处方药产品通常不被认为是安全和有效的，并且被错误标记[805]。

除了这些安全性问题，没有关于局部使用银治疗在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎或伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中功效的证据。不推荐在不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中局部使用银。

• 总体证据级别：尚无证据。

表VII-20 头部位置，装置，手术和鼻解剖对局部递送的影响的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Thomas[806]	2013	3a	系统综述	手术；设备；头位；鼻解剖	鼻内分泌的局部流体的鼻窦分布	手术和大容量输送装置是鼻窦输送的关键因素
Habib[807]	2013	5	尸体，实验	MAD递送盐水在：1. 向下和向前位置；2. 躺椅头位置	对获得的图像进行内镜评价	躺椅头位优越

VII.E.7 CRS管理：局部药物的分布和头部位置，装置，手术和鼻解剖学的影响

由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。

Thomas等人基于证据的综述[806]检查了局部治疗的分布如何受手术，递送装置，头部位置和鼻解剖影响。包括1987年至2011年间发表的32项研究，其中检查鼻和鼻窦的局部药物分布。自那时以来，只有1篇进一步的研究已经出版（表VII-20）。

窦性手术的影响。8项研究已经检查了窦手术对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中鼻和鼻窦局部药物分布的影响。手术干预范围从鼻窦扩张到修正的Lothrop额叶窦手术和内侧上颌骨切除术。未操作的鼻窦似乎接受很少的局部治疗，更广泛的程序导致一般的分布增加。[774,808-810]特别地，已经显示4 mm至5 mm的口径尺寸预测大容量冲洗器的窦穿透[774]。标准鼻窦手术增加了对所有鼻窦的局部治疗的分布，但对鼻腔输送没有影响[809,810]。尽管围绕外科手术会带来直接和间接的成本，但是对于改善局部治疗的递送及避免全身治疗而言，益大于弊。

输送装置的影响。使用大容量装置可实现最佳递送。以前的研究表明，低容量装置不能可靠地穿透鼻窦，虽然已经证明其可输送到鼻腔中。已发现高容量装置（>60 mL，但通常>100 mL）可以改善输送到鼻窦中的情况[811,812]。“大量”的定义相当武断，但临床证据表明它可能对机械清洗或灌洗和药物输送起重要作用。大容量装置可能会带来不必要的副作用，伴有咽鼓管功能障碍和多达四分之一的患者报告局部刺激。然而，这些通常是轻微的并且顺从性高。如果需要鼻腔递送，低容量装置例如滴剂，喷雾剂和喷雾器是成功的替代方案，但是它们不能可靠地到达鼻窦内并且没有提供灌洗的机制。通过大量灌注获得的剪切力，以及它们清除粘稠粘液的能力在许多研究中定义不明确。有临床证据表明这种差异存在于低容量和高容量装置之间。

头部位置的影响。头部位置影响先前操作的患者的输送，特别是对于低容量装置。无论头部位置如何，在未手术的患者中发生非常有限的鼻窦输送。然而，在术后腔中，虽然头部位置的影响可通过大容量装置克服，特别是到额窦，但是头部向下和向前位置改善了鼻窦输送[811,812]。头部向下和向前位置似乎是用于局部递送到鼻窦中的最佳方案，但对于活动受限人群可能是不切实际或困难的。对于大容量装置，适当的头部位置对于在术后状态中到达鼻窦的解决方案不太重要。

鼻解剖学的影响。虽然矫正局部中隔和鼻甲畸形会增强局部药物递送似乎是公理，但没有证据支持这一假设。在评估改变鼻解剖学和/或使用长期减充血剂改善局部药物递送的潜在利益和危害时，Thomas等人[806]的循证医学综述没有发现支持这种做法的重要数据。C级证据支持大容量灌注能够克服鼻腔中的较小解剖变化，并且对于先前接受过鼻窦手术的患者也可以对鼻窦进行输送。使用低容量装置的鼻腔递送可以通过药物缓解充血或头部定位来克服。鼻腔手术或慢性局部血管收缩剂使用，没有证明的气流阻塞，未经证实，并增加了危害和成本的风险。

总结。CRS中的局部治疗的目的是促进粘液的清除和解决表征这种病症的粘液淤滞。实现有效的局部药理学管理也是重要的，因为局部治疗的“鼻窦”分布，主要是皮质类固醇、抗生素和粘液溶解剂。在手术后状态下由高容量灌注提供的机械剪切力未得到充分评估，并且可能是控制粘液淤滞的主要因素。直接局部药物治疗的优点包括递送更高的局部药物浓度和最小化全身吸收的潜力。目前的证据表明，最佳的局部鼻窦输送发生在手术后和大量灌注装置。

- 总体证据级别：C（等级3b：5项研究，等级4：39个研究）。
- 获益：窦性手术增加了对所有窦的局部治疗的分布。高容量（>100 mL）冲洗或重冲洗器改善了局部治疗的窦和鼻腔分布。使用低容量设备时，头部位置影响最大，但不影响大容量设备传输。通过手术或大容量递送减充血剂改变鼻解剖并无益处。对低容量递送的影响未知。
- 危害：手术与潜在并发症和恢复有关。大量冲洗可能与鼻腔刺激和咽鼓管功能障碍有关。
- 成本：大容量输送装置的成本通常较低。关于手术对局部治疗递送的影响：（1）直接成本：与ESS相关的高成本。局部送药适度成本取决于设备的选择，（范围，9.97美元至149.00美元）和准备。（2）间接成本：间接成本可能发生在手术期间，原因是缺勤和围手术期生产力下降。
- 获益—危害评估：当局部治疗避免系统性治疗风险时，获益超过危害。
- 价值判断：局部治疗的决定必须评估手术的风险和成本与持续的系统药物。当考虑窦手术时，递送局部

药物和去除粘液的能力可能影响决策。

• 政策水平：建议大量灌注在窦手术后递送局部药物。如果在窦手术后使用低容量局部药物输送，建议解决头部位置问题。建议防止用手术或减充血剂改变鼻解剖学，以便于在没有鼻气道阻塞的情况下大量输送到鼻窦中。

• 干预措施：当指示局部药物递送或粘液抽吸时，推荐在窦手术后进行大量输送。当在窦手术后使用低容量输送时，使用头部下降和前进位置。在不存在鼻气道阻塞的情况下，不推荐通过手术或减充血剂改变鼻解剖学。

VII.E.8 CRS管理：免疫治疗和治疗

由于数据有限，在该分析和推荐中将不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎结合在一起。

对于标准治疗难治的不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，应考虑免疫缺陷。PID的测试可包括定量血清免疫球蛋白和特异性抗体应答[155,277,585,590-592,813]。某些选择性Ig缺陷可能与其他诊断相关，例如IgG3缺乏与特应性之间的联系，强调充分评估和治疗这些患者过敏症的重要性。

对CRS中免疫缺陷治疗文献的系统综述确定了1项随机，双盲交叉试验，2项2b和3b项研究，1项4项研究和6项5项研究如下：

- 预防性使用抗生素
  - 等级4：1个研究；等级5：4个研究
- 早期根据培养使用的抗生素
  - 等级5：4个研究
- 免疫球蛋白替代治疗
  - 等级2b：2个研究；等级3b：1个研究，等级5：4个研究
- 其他免疫治疗：胸腺激素制剂甲状腺素
  - 等级1b：1个研究；等级5：1个研究
- 鼻内镜手术
  - 等级3b：1个研究；等级5：1个研究

Tas等[814]在交叉试验中使用胸腺激素制剂甲状腺激素（TP-1）和安慰剂进行了随机对照研究。经证明，TP-1对于在细胞干预措施的免疫中具有免疫缺陷的复发性CRS的患者十分有效[814]。然而，TP-1已退出市场，而相关的治疗靶标，胸腺素1α（一种28-氨基酸肽分离来自胸腺素部分5）当前正在研究中。155对于Ig的替代作用也存在争论。Roifman和Gelfand[816]评估了高剂量和低剂量静脉注射Ig（IVIG）治疗后的骶肺疾病频率。高剂量Ig实现了最低血清IgG水平，并减少了主要和次要感染的症状和频率[816]。然而，在对大量同龄可变免疫缺陷患者进行长期随访后，Quinti等人发现了Ig施用与CRS和支气管扩张的患病率增加有关。这得到了Rose等人的一项研究的支持，其中炎症细胞因子在鼻灌洗中显著升高，其与血清IgG水平有差异。与对照相比，在CRS中比较ESS结果与免疫功能障碍或自身免疫病。两组的结果相似，这表明免疫功能障碍患者可能从ESS获得类似的获益[815,819-823]。

专家组建议使用预防性抗生素和早期细菌培养抗生素。然而，关于在具有免疫缺陷的难治性CRS中使用抗生素的问题没有一致的指南。

总体而言，由于目前的研究规模较小，不是基于对照试验，因此受益风险情况尚不清楚。预防性抗生素可以减少免疫缺陷患者的感染，但是对抗微生物耐药性和对窦微生物组的改变关注增加。早期细菌培养的抗生素在理论上是可取的，但缺乏确定的证据来支持这一点。ESS可以具有与正常免疫功能患者相似的作用，但是对手术的强烈指示不清楚。将需要更多的未来研究以确认这些研究的安全性和临床获益。

Ig替代的作用是有争议的；这是提供指南的一个具有挑战性的问题，因为IVIG具有显著副作用（瘀点出血，疲劳，头痛，恶心，呼吸困难，心动过速，腹痛，甚至过敏性反应）的风险，并且可能是昂贵的。在控制鼻窦炎中免疫球蛋白置换的长期获益则没那么鼓舞人心。然而，Ig替代是CVID的批准治疗，因为其可以预防肺部疾病和CRS的并发症，例如骨膜下和颅内脓肿，脑膜炎和败血症。在其他免疫疾病包括特异性抗体缺陷或IgG亚类缺陷中使用Ig替代仍有争议。一项研究证明，胸腺激素制备甲状旁腺调节素是有效且安全，但现在市场上并没有该药物。因此，不能推荐丙烯菊醇（表VII-21）。

• 总体证据级别：C（等级1b：1个研究；等级2b：2个研究；等级3b：2个研究；等级4：1个研究；等级5：6个研究）。

• 获益：在免疫缺陷患者中使用预防性抗生素和免疫球蛋白置换的获益不够明确。

• 危害：使用预防性抗生素可能会导致细菌抗药性。使用静脉注射免疫蛋白可能会产生副作用。

• 花费：中等到高，具体取决于疗法。

• 获益-危害评估：获益和风险相当。

• 价值判断：涉及免疫功能测试的大多数研究在“难治性”患者身上进行，其对于典型的药物和手术疗法不相应。改组定义不充分。此外，LOE低。

• 政策水平：可选项。

• 干预措施：免疫缺陷的治疗是“难治性”CRS患者的选择（表VII-22）。

表VII-21 CRSsNP处置中免疫缺陷治疗的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Tas[814]	1990	1b	随机对照试验；双盲交叉试验（n＝20）	1. 先TP-1，后安慰剂；2.先安慰剂，后TP-1	内镜检查，DTH皮肤试验，淋巴细胞亚群，MIF检测和其他实验室检查	R-CRS患者用TP-1治疗有效，可使一些实验室参数得到恢复
Quinti[597]	2007	2b	多中心前瞻性研究	IVIG平均11.5年的CVID患者（*n*=224）	Ig水平，淋巴细胞亚群，培养试验，CT	相比减少RS，IVIG减少下呼吸道感染更为有效
Roifman[816]	1988	2b	前瞻性交叉研究	6个月的：1. 高剂量（0.6g/kg/月）IVIG；2.低剂量（0.2g/kg/月）IVIG	内窥镜检查，痰培养，Ig水平，胸片和鼻窦X片，肺活量测定	相比低剂量IVIG，高剂量IVIG治疗更有效
Khalid[818]	2010	3b	病例对照研究	1.患有免疫功能障碍或自身免疫性疾病的CRS（*n*=22）；2. CRS对照（*n*=22）	QoL测量，鼻内镜检查，鼻窦CT	免疫功能障碍的CRS患者与对照CRS患者结果相似
Rose[817]	2006	3b	病例对照研究	1. CVID（*n*=13）；2.选择性IgA缺陷（*n*=10）；3.对照（*n*=14）	1. MRI；2.检测IVIG后血液和鼻灌洗液的：IgG，IgA，IgM，ECP，IL-8，TNF-α	在样本患者中，IVIG不足以预防慢性鼻窦炎
Buehring[824]	1997	4	前瞻性病例系列（开放试验）	16例用阿奇霉素，N-乙酰半胱氨酸和局部鼻内倍氯米松治疗的R-CRS	1.MRI；2.检测鼻灌洗液的ECP、IL-8，TNF-α；3.鼻部取样培养	治疗对具有潜在免疫缺陷的R-CRS患者几乎无改善
Ocampo[819]	2013	5	专家意见			推荐预防性抗生素、Ig替代疗法（必要时）和早期ESS
Kuruvilla[823]	2013	5	评论/述评			建议预防性抗生素治疗剂量大致减半，且交替使用以避免耐药性
Dalm[815]	2012	5	专家意见			胸腺素1α可能对单核细胞功能具有影响，单核细胞可能是R-CRS治疗的新靶标
Ryan[820]	2010	5	专家意见			推荐预防性抗生素；早期、积极细菌培养指向的抗生素治疗；并可能用到IVIG
Ferguson[821]	2009	5	专家意见			相比免疫力正常的患者，应更早应用培养指向的抗生素
Ryan[822]	2008	5	专家意见			主张及时采用培养指向的抗生素治疗以及IVIG的应用

VII.F. CESsNA：并发症

继发于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的并发症可以分类为主要的且通常与感染相关的并发症，以及较小的并且通常与局部组织变化相关的并发症。虽然不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的并发症可以是惰性的，但急性加重可能是危及生命的，特别是在免疫受损的患者或具有改变的窦解剖的患者中。很难确定这些并发症的真实发生率，因为大多数数据来自病例报告。

表VII-22 “难治性”CRS患者免疫缺陷的治疗推荐

治疗	证据级别	益害平衡	推荐	方案
其它免疫治疗	A	相等	不推荐	胸腺激素制剂胸腺刺激素
免疫球蛋白替代治疗	B	相等	可选	常见的各种免疫缺陷
预防性抗生素	C	相等	可选	
鼻内镜手术	C	相等	可选	
早期培养指向的抗生素	D	相等	可选	

不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的主要并发症通常由于涉及眼，脑和/或肺的感染恶化而发生。这些并发症的微生物学与ARS的不同[825]。直接参与或靠近轨道的慢性炎症性变化可导致眼睑[826]、突出[827]、复视[828]、突触[829]、视神经病变[830,831]，和视力丧失[832-834]真菌或细菌。沿颅底的侵入可导致硬膜外脓肿或海绵状窦血栓形成。在CRS中观察到的慢性炎症反应可以恶化现有的气道高反应性，但它也可以导致成人哮喘发作。[293]虽然鼻旁窦似乎作为慢性肺部感染的储器，但这种关联还没有得到充分记录。当CRS伴随复发性肺炎时，应怀疑有免疫缺陷。

与CRS相关的轻微并发症往往发生在局部组织改变，包括粘液囊形成[835,836]，和额叶凹陷的内在变窄和迂曲似乎是粘液囊形成的诱因因素[836]。组织重塑也可导致骨炎[390,394,395]，骨侵蚀和扩张[837,838]，以及骨化生[839,840]。鼻黏膜重塑，有时是不可逆的[841,842]。旨在治疗不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）（包括抗生素和全身性皮质类固醇）的各种医学治疗也可导致严重的并发症，并增加疾病的发病率[843-847]。

VIII. 慢性鼻鼻窦炎与鼻息肉（伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎）

这种对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的讨论仅适用于具有这种病症的成年人。儿科RS在第十一节讨论。

VIII.A. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：发病率/患病率

Larsen和Tos[848]估计，在丹麦，NP的发病率为每万分之6.3.有趣的是，从26%到42%（每10000个2600到4200）的尸体解剖标本含有NP[849,850]。Tan等人[289]审查了从2007年至2009年在Geisinger诊所接受治疗的307381名成年人的电子健康记录，CRSwNP的发病率为每10000人年8.3（±1.3）例。

VIII.B. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：共病性哮喘

自引入统一气道概念以来[851]，临床流行病学、病理生理学、组织学和治疗结果中有大量证据表明哮喘和鼻息肉相关。伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和哮喘频繁共存并且具有类似的炎症和重塑特征。这种关联已被类似的组织病理学变化的许多观察所支持[852]，相同的初级效应细胞（嗜酸性粒细胞）和共同的炎症介质[853]。

此外，有证据表明，NP组织中的标记物如白细胞介素（IL）-5和葡萄球菌肠毒素（SE）IgE与共病性哮喘有关，支持全身性免疫串扰的想法[300]。Kato在最近的审核中称[854]，有证据表明新鉴定的上皮衍生的细胞因子（白介素-25，白介素-33和TSLP）有助于形成Th2免疫的局部激活，并且这些细胞因子可诱导Th2炎症，其与支气管哮喘和CRSwNP相关。有证据表明，除了类似的免疫环境，气道上皮屏障功能的缺陷与哮喘以及伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎有关。这些屏障功能缺陷可以通过允许外源抗原流入粘膜下层而在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的发病机制中起关键作用，其中它们可以触发或加剧炎症反应。为了试图表达患有哮喘的患者，Moore等人[855]进行了哮喘患者的聚类分析。他们发现，伴有哮喘和鼻窦疾病的受试者具有较少的特应性，但严重哮喘的发病率较高，QoL水平较低，以及晚发性疾病。

三个大流行病学研究证明支气管哮喘在患有CRS的患者中比在没有CRS的患者中更普遍[7,293,856]。类似地，哮喘患者具有更高的CRS患病率[857]。

第一项研究涉及52000例受试者[857]，第二项6037例哮喘患者[858]，第三项488例哮喘患者[859]。关于哮喘严重度与CRSwNP的关系，哮喘患者比一般人群（4%）伴发CRSwNP更多（7%）[858]。在非变应性哮喘和迟发型哮喘中，发现CRSwNP更常见，达到53%-63%[855]。超过60%的CRSwNP患者有下呼吸道受累。[860]通常来说，CRSwNP和哮喘患者LM评分更高[70]且鼻塞和嗅觉减退更严重[856]。

CRS的治疗降低了哮喘的严重度（表VIII-1）[319,861,862]。研究表明，应用主客观鼻腔鼻窦和哮喘结果测量，ESS后有显著临床改善[320,861,863-866]。在哮喘合并NP患者中表明，ESS可改善哮喘严重度评分，减少吸入皮质类固醇的需要，并减少哮喘相关急诊室就诊的频率[863]。Ehnhage等人[864]在一项前瞻性随机试验中显示，经过ESS后，CRSwNP患者在鼻腔和下呼吸道症状方面有显著改善。但其未显示术后INCS应用的益处。这些作者最近追踪一组ESS后的CRSwNP患者，发现哮喘症状评分、每日峰值呼气流量和鼻腔吸气流量有改善[867]。Zhang等人[868]在其回顾性分析中观察到，相比无哮喘或NP的患者，NP合并哮喘患者在1和3个月时由SNOT-22测量的QoL有较大的改善。在一项小型NP患者系列中，ESS未影响哮喘状态[866]。Alobid等人[869]评估了CRSwNP患者的不同结局，发现哮喘，特别是持续性哮喘，对嗅觉丧失有累积影响。这些作者建议，可将CRSwNP用作基准工具来识别哮喘严重度。其他作者还发现，与对照组相比，CRSwNP合并哮喘患者的嗅觉结果更低[864]。

尽管有许多出版物表明，在易感个体中，鼻腔疾病可能诱发下呼吸道病变，反之亦然，但这些观点并不普遍。[7]

哮喘和CRSwNP并非总是在临床中共存，Williamson等人[870]发现鼻腔疾病和肺活量测定结果之间无相关性。

表VIII-1 CRSwNP和哮喘共病的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Swierczynska-Krepa[871]	2014	1b	前瞻性随机试验	1. 合并NP的AERD患者；2. 合并NP的非AERD患者	1. 鼻腔临床和生化参数；2. 肺临床和生化参数	只有AERD的患者进行ASA脱敏对鼻和支气管症状有临床改善作用
Ehnhage[864]	2009	1b	前瞻性随机试验	CRSwNP合并哮喘，ESS后：1，INCS；2，安慰剂	1. 鼻腔症状；2. 息肉得分；3. 下呼吸道症状	ESS改善鼻腔和下呼吸道症状。INCS组和安慰组之间无显著差异
Ragab[319]	2006	1b	前瞻性随机试验	1. 手术组（CRSsNP和CRSwNP）；2. 药物组（CRSsNP和CRSwNP）	1. 哮喘症状和控制；2. FEV1和峰流量；3. 药物使用；4. 住院	改善了药物组症状。提高了FEV1。降低了药物需求。降低了住院率
Vashishta[872]	2013	2a	系统综述	报告了至少一种哮喘结果的CRS患者	1. 总体哮喘控制；2. 哮喘发作 3. 住院次数；4. 应用口服皮质类固醇	ESS在伴有支气管哮喘的患者中能改善临床哮喘测量结果，但不改善肺功能测试
Dejima[574]	2006	2b	前瞻性对照试验	1. 接受ESS合并哮喘的CRS；2. 未接受ESS无哮喘的CRS	1. 下呼吸道症状；2. 鼻腔鼻窦症状	改善了症状。减少了药物需求。提高了FEV1。
Ikeda[862]	1999	2b	前瞻性对照试验	1. 接受ESS的CRSwNP；2. 接受ESS的CRSsNP	1. 鼻腔鼻窦和肺部症状；2. 药物使用	提高了FEV1和并减少了用药需求
Ehnhage[867]	2012	2b	队列研究	ESS后，伴有哮喘的CRSwNP患者	1. 呼吸困难/咳嗽评分；2. 平均每日呼气峰流速；3. 肺活量测定；4. 丁醇测试；5. 嗅觉评分；6. PNIF；7. 息肉得分	哮喘症状评分改善。呼气峰流速改善。所有与鼻相关的参数改善
Uri[866]	2002	2b	前瞻性队列	接受ESS的CRSwNP合并哮喘患者	1. 哮喘和鼻部症状；2. 肺活量测定；3. 药物使用	改善了症状。降低了药物需求。FEV1无变化
Lamblin[873]	2000	2b	前瞻性队列	随访4年的CRSwNP合并哮喘患者	1. 鼻腔症状；2. 下呼吸道临床和生化参数	观察期间，需要手术的CRSwNP患者出现了不可逆的气流阻塞
Senior[874]	1999	2b	前瞻性队列	接受ESS合并哮喘的CRS	1. 症状评分；2.哮喘急性加重；3. 药物使用	改善了症状。减少了哮喘复发。降低了药物需求
Nishioka[865]	1994	2b	前瞻性队列	接受ESS的CRSwNP合并哮喘患者	1. 症状评分；2.药物使用；3.急诊次数	改善了症状。
Zhang[868]	2014	4	回顾性病例系列	ESS后的CRS成人	SNOT-22	相比无哮喘或息肉的CRS患者，合并哮喘和NP的CRS患者在ESS后有更大的QoL获益
Batra[861]	2003	4	回顾性病例系列	ESS后的CRSwNP合并哮喘患者	1. 症状评分；2.药物使用；3.急诊次数；4.FEV1改变	改善了症状。降低了药物需求。减少了急诊次数。提高了FEV1。
Dunlop[320]	1999	4	回顾性病例系列	1. ESS后的CRSwNP合并哮喘患者；2.ESS后的CRSsNP合并哮喘患者	1. 症状评分；2.药物使用；3.急诊次数；4. FEV1改变	改善了症状。降低了药物需求。降低了住院率。提高了FEV1。

总之，大量已发表的证据证实了CRSwNP和哮喘之间的相关性。在评估CRSwNP患者时应考虑哮喘作为合并症。

- 证据综合等级：B（1b级：3项研究；2a级：3项研究；2b级：5项研究）。
- 受益：CRSwNP患者中哮喘的早期诊断。
- 危害：办公室就诊和诊断测试的不便。
- 成本：相关诊断测试和可能咨询适中。

- 益害评估：受益超过危害的平衡。
- 价值判断：哮喘在CRSwNP患者中非常普遍。
- 策略级别：推荐。
- 干预：所有CRSwNP患者均应考虑哮喘筛查。

VIII.C.1. CRSwNP：病理生理学

VIII.C.1.a. CRSwNP的病理生理学促进因素：过敏。IgE介导的过敏一直是引起CRSwNP的多种病因之一。过敏与Th2介导的反应密切相关。多个研究表明，Th2介导的炎症在CRSwNP的发病机制中起着重要作用[875-880]。在NP组织中已经分离到高水平的Th2细胞因子IL-5和IL-13，并且在变应性和CRSwNP中通常鉴定出嗜酸性炎症。此外，肥大细胞和嗜碱性粒细胞在NP中也显著增加，并且其计数与息肉组织中增加的嗜酸性粒细胞相关。由于肥大细胞和嗜碱性粒细胞是参与IgE介导的变应性炎症的细胞，因此，其存在表明嗜酸性粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞与CRSwNP中观察到的持续Th2炎症反应有关。

然而，这种对过敏和CRSwNP之间关联性的间接证据并未通过直接临床证据证实，其中数据通常不清楚或相互矛盾。

在2014年，Wilson等人[322]对过敏在CRSwNP和CRSsNP中的作用进行了综述评价。他们只考虑描述了息肉存在与否的研究，所以排除了仅检查CRS的研究。在CRSsNP和CRSwNP中，由于患病率数据、加之专家意见和首要原则推理相互矛盾，因此，他们认为将过敏与这些类型的CRS联系在一起的总LOE均为D级。仅就CRSwNP而论，他们发现了18项探讨过敏在CRSwNP中作用的流行病学研究。其中10项研究（1项2b，9项3b）支持相关性，7项（3项3b级，4项4级）不支持，而1项（3b级）不明确。

Tan等人[881]发现，与CRSsNP和鼻炎患者相比，CRSwNP患者中吸入过敏的例数更多，尽管总体过敏率相似。Houser和Keen[882]在手术后CRSwNP和CRSsNP患者中使用皮内测试或放射性吸附剂测试来评估过敏。在CRSwNP患者中，只在持续变应原暴露中发现了统计学意义的相关性，多为尘螨。类似地，与非息肉对照组相比，Asero和Bottazzi[883]发现在息肉患者中尘螨敏感发生率更高。Munoz del Castillo等人[884]进一步推断CRSwNP患者对尘螨过敏。采用皮肤点刺试验，他们发现63.2%有至少1个阳性结果，最常见的是灰尘和油橄榄。Pumhirun等人[885]发现CRSwNP中尘埃和蟑螂更多。Asero和Bottazzi[886]发现，相比过敏性对照组和CRSsNP患者，CRSwNP中对至少1种真菌种类皮肤试验阳性的比率更高。其中，具备统计学意义的唯一菌属是念珠菌属。

根据敏感率或疾病结果，其他研究并未发现CRSwNP和过敏之间存在明显的相关性。Pearlman等人[887]发现CRSwNP和CRSsNP组之间的变应性发生率并无显著差异。Keith等人发现豚草过敏的CRSwNP患者在豚草季节期间症状不严重。Erbek等人[889]通过变应状态来划分CRSwNP患者。

基于特应性状态的NP大小、CT评分、症状或疾病复发方面未发现差异[889]。类似地，Bonfils组[890,891]在CRSwNP患者症状或术后恢复中未发现关于其过敏状态的任何差异。

这些研究中相互矛盾的结果可能反映了研究设计、纳入标准和研究人群的差异。综上所述，这些数据表明吸入性过敏可能是CRSwNP中的疾病调节因子，但缺乏与病因的直接关联。

考虑到这些研究的整体性，因为找到炎症诱因有理论获益，危害极少，而较低的总LOE并不支持建议或反对这种做法的强烈推荐，因此，Wilson等人[322]认为应考虑将过敏试验作为CRSwNP的一个选择。

虽然已有推定食物过敏在CRSwNP中起着一定作用，但无证据证实此观点。一些研究显示CRSwNP患者与对照组相比对食物敏感率更高，但其临床意义尚不清楚[892,893]。

尽管免疫途径和症状均有重叠，但文献中的数据互相矛盾，无法达成关于变应性和鼻息肉病之间相关性的确定性结论。精心设计的前瞻性研究（在确定的人群中有明确的纳入和排除标准）应进一步揭示该相关性。

- 证据综合等级：D（相互矛盾的观察性研究 - 病例对照和队列设计）。
- 益处：过敏症状的处置是低风险的，并且可以减少一种引发CRSwNP的潜在炎症来源。
- 危害：过敏试验所致的不适，口服抗组胺药所致的药物镇静，INCS所致的鼻出血。
- 成本：直接成本：诊断测试和治疗。间接成本：免疫治疗所致的缺岗时间，降低了高峰过敏季节的生产率。
- 益害评估：能实现过敏症状和QoL改善的治疗风险较低。
- 策略级别：可选。
- 价值判断：过敏测试和治疗（脱敏治疗、药物治疗、免疫治疗）是CRSwNP患者的一个选择方案。

VIII.C.1.b. CRSwNP病理生理学作用因素：生物膜。生物膜一般在第VII.C.1.b.节中讨论。对于CRSwNP，CRS中的生物膜存在和息肉状态可能有相对不显著的

关系。一项研究显示无关联[323]，而另一项研究显示在CRSwNP中有细菌物种数量增加的趋势；此结果不具备意义。有趣的是，真菌只在有NPs存在的情况下才能检测到，虽然这是一个罕见的发现。在CRSwNP中，有或无生物膜的患者之间炎性细胞无质的差异[894]。定量地，生物膜与增加的嗜酸性内容物之间在数量上有一个相关性，符合其他生物膜激发更强Th2免疫系统反应的证据。

VIII.C.1.c. CRSwNP病理生理学作用因素：真菌。*由于数据有限，在第VII.C.1.c节中合并了CRSwNP和CRSsNP*。

VIII.C.1.d. CRSwNP病理生理学作用因素：骨关节炎。*由于数据有限，在VII.C.1.d节中合并了CRSwNP和CRSsNP*。

VIII.C.1.e. CRSwNP病理生理学作用因素：反流。*由于数据有限，在第VII.C.1.e节中合并了CRSwNP和CRSsNP*。

VIII.C.1.f. CRSwNP病理生理学作用因素：维生素D缺乏。VD_3因其在骨和钙稳态中的作用而总所周知。最近，它还被证明是一种参与上皮细胞、树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和T细胞功能调节的有效免疫调节性类固醇激素[422,423]。关于CRSwNP中VD_3的文献主要由病例系列、病例对照和体外研究组成。

在美国，有几份报告将CRSwNP和低$25VD_3$联系在一起。成人CRSwNP和AFRS患者的$25VD_3$显著低于对照组，且低25VD3与更大的鼻窦骨侵蚀相关（以CT扫描来测量）[262]。同样，在一个儿科人群中，CRSwNP和AFRS患者的$25VD_3$水平显著低于对照组[425]。未报道这些患者的CT扫描结果。

最近，在对70名CRSwNP患者的回顾性分析中，Schlosser等人[432]发现55%为$25VD_3$不足（<30ng/mL），其中另外30%为25VD3缺乏（<20ng/mL）。发现非洲裔美国患者的水平最低（近80%不足）。粘膜疾病的严重度（由基于CT的LM评分定义）也与低$25VD_3$水平相关。Wang等[433]发现台湾CRSwNP患者的$25VD_3$显著低于CRSsNP患者。低$25VD_3$还与更严重的息肉级别相关。尽管在CRSwNP（45.5%）中缺乏$25VD_3$（<20ng/mL）的比例高于CRSsNP（6.3%），但未将其报道为有统计学意义。$25VD_3$与LM评分呈负相关，与美国患者相一致

关于过敏状态，Ozkara等人[897]发现同时患有CRSwNP和AR的土耳其患者具有显著低于健康对照的$1,25VD_3$。在未合并AR的CRSwNP中未看到此结果，提示过敏是一个必要条件。这与美国报告的单独CRSwNP与低$25VD_3$相关是相反的。但是，这两组测量了不同的分子，其中土耳其研究测量了活性$1,25VD_3$而美国研究测量了$25VD_3$，通常认为VD_3状态的标志更准确，因为其半衰期更长。探讨了CRSwNP中过敏因素相互作用的台湾研究报道了25VD3和总IgE之间的负相关，不过无统计学意

表VIII-2 CRSwNP和VD3缺乏作为致病因子的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Mulligan[427]	2014	3b	病例对照	1. 对照（CSF漏/垂体瘤患者）（n=21）；2. CRSsNP（n=40）；3 CRSwNP（n=45）	1. $25D_3$水平；2. CYP27B1基因表达；3. $25D_3$向$1,25VD_3$转化	25VD3在伴有CRSwNP中低于对照组。吸烟可致$25VD_3$水平降低，影响其转换为$1,25VD_3$
Wang[433]	2013	3b	病例对照	1. CRSwNP（n=25）；2.CRSsNP（n=20）	1. $25D_3$水平；2. 鼻息肉分级；3. LM评分；4. IgE总量	与CRSsNP相比，CRSwNP的25VD更低。$25VD_3$与息肉的严重程度呈反比。
Ozkara[897]	2012	3b	病例对照	1. 对照（健康志愿者）（n=40）；2. CRSwNP合并AR（n=30）；3. CRSsNP（n=30）	1. $1,25VD_3$水平；2. IL-4，IL-10，IFN-γ水平	合并AR的CRSwNP相比对照组1，25 VD_3更低，并有TH2细胞因子表达
Mulligan[425]	2012	3b	回顾性病例对照	1. 对照患者（n=14）；2. CRSsNP（n=17）；3 CRSwNP（n=5）；4.AFRS（n=14）；	1. $25D_3$水平；2. 鼻腔腔组织中CD209+树突细胞的数量	$25VD_3$在儿科CRSwNP和AFRS中较低。较低的$25VD_3$与增加的树突细胞相关
Mulligan[426]	2011	3b	回顾性病例对照	1. 对照（CSF漏）（n=14）；2. CRSsNP（n=20）；3.CRSwNP（n=9）；4. AFRS（n=14）；	1. $25D_3$水平；2. 树突细胞在外周血单核细胞总量中所占百分比	CRSwNP和AFRS中的$25VD_3$较低。较低的$25VD_3$与增加的外周血树突细胞相关
Schlosser[432]	2014	4	回顾性病例系列	1. CRSwNP（n=14）	1. $25VD_3$水平	$25VD_3$不足/缺乏在CRSwNP中很常见，特别是在非裔美国人中

IFN=干扰素。

义[433]。

被动或主动吸烟暴露可能会降低全身和局部鼻窦组织25VD$_3$水平。此发现在所有CRSwNP和对照组的患者中是一致的。

体外研究还支持VD3在CRSwNP发病机制中的作用。Sultan等人[430]在不同组（健康、CRSwNP以及CRSsNP）中发现，人鼻窦上皮细胞组成性表达1α羟化酶，该酶负责将25VD$_3$转化为活性1,25VD$_3$。Mulligan等人[427]证实上皮细胞将25VD$_3$转化为1,25VD$_3$且呈以剂量依赖性，但是CRSwNP上皮细胞可能1α羟化酶水平更低，并且在25VD$_3$活化时效率更低。烟雾提取物的外源性损伤进一步削弱了上皮细胞25VD$_3$向具有生物活性的1,25VD$_3$的转化。最后，添加1,25VD$_3$到烟暴露的细胞抑制其促炎细胞因子（白细胞介素-6，白细胞介素-8，CCL20）的分泌，提示其可能影响免疫耐受。

CRSwNP患者有全身和局部树突状细胞数增加相关的25VD$_3$缺乏。此结果在CRSwNP成人和儿童中是一致的，独立于变应性状态之外[425,426]，并可解释在这些患者中观察到的Th2偏差。

活性1,25VD3及与其类似的他卡西醇显著抑制活化的NP成纤维细胞增殖。此外，他卡西醇/布地奈德联合在抑制成纤维细胞增殖方面比单独他卡西醇更好，提高了他卡西醇和皮质类固醇之间的加成或协同作用的可能性。在抑制成纤维细胞增殖的加成中，1,25VD$_3$和他卡西醇通过活化的人NP成纤维细胞抑制促炎细胞因子IL-6，IL-8和趋化因子（嗜酸性粒细胞/淋巴细胞趋化因子）的产生。对于抑制趋化因子产生，观察到与单一疗法相比，布地奈德加入1,25VD$_3$或他克来醇有协同效应。

最后，对1,25VD$_3$或他卡西醇暴露的成纤维细胞的研究未显示BCL-2 / BAX基因表达在促细胞凋亡方面的变化[902]。

综上所述，现有证据表明，25VD$_3$缺乏在CRSwNP中很常见，并且与伴有CRSwNP中粘膜和骨病的严重度相关。

整体证据级别：C（3b级：5项研究，4级：1项研究；表VIII-2）

VIII.C.1.g. CRSwNP的病理生理学作用因素：超抗原。超抗原是一类有别于常规抗原、非特异性刺激T细胞引起T细胞非特异性和多克隆活化并分泌大量细胞因子的抗原。2001年首次出现了超抗原和超抗原-IgE抗体在CRSwNP中可能作用的描述[875]。葡萄球菌肠毒素A和B（SEA和SEB）特异性IgE的存在表明了细菌超抗原在炎症发展中的可能作用，因为其与CRSwNP中的总IgE水平和嗜酸性粒细胞炎症相关。后来证明在14/29例双侧CRSwNP患者中检测到至少1种毒素，但在11例健康对照中和在1/13例CRSsNP样例中无。[903]血清SEA特异性、SEB特异性和中毒性休克综合征毒素1（TSST-1）- 特异性IgE抗体在健康对照组与CRSwNP中检测到各为0%和75%，在约60%的CRSwNP中，证实超抗原对CD4 +和CD8+淋巴细胞中T细胞受体的V-β扩增有影响。表达具有特异性Vβ-结构域T细胞受体的淋巴细胞的扩增限于息肉组织，而在血液中发现的偏倚极小[905]。由其他人独立证实了CRSwNP中超抗原的存在[906,907]，并且多个组还报道了这些发现与嗜酸性炎症的关联[908,909]。有趣的是，从对照患者中和从NP患者中分离的金黄色葡萄球菌菌株之间超抗原基因无差异[910]。要影响疾病，金黄色葡萄球菌可能必须通过上皮屏障并在肌内释放超级抗原。

用SEB刺激粘膜组织（研究最透彻的超抗原）24小时后在CRSwNP和健康患者中诱导了IL-1β、TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10和IL-13的显著增加。其中，与对照组相比，NP的这种增加更加显著[119]。SEB还下调了CRSwNP成纤维细胞中抗炎症的前列腺素PGE4[912]，并在鼻上皮细胞中诱导了生长因子和趋化因子。[913]最重要的是，在NP中，肠毒素的IgE抗体（SE-IgE）与浓度明显更高的IgG（特别是IgG4亚类）和IgE相关[914]。在CRSwNP中，还提供了局部IgE合成和类型转换重组的证据[915]；在息肉中，重组活化基因RAG1和RA2 mRNA浓度增加并与炎症严重度和NP粘膜中SE特异性IgE的存在相关，表明SE-IgE阳性息肉中局部Ig产生非常活跃。局部形成的IgE是多克隆的，具有针对数百种或更多变应原的IgE抗体，并且是功能性的，即使是在缺乏全身性IgE抗体或皮肤点刺试验阳性的情况下。[916,917]在这些IgE特异性中，仅葡萄球菌肠毒素具有超抗原活性。在最近的荟萃分析中，CRSwNP显示金黄色葡萄球菌培养阳性显著增高，金黄色葡萄球菌超抗原和特异性SE-IgE的检出率更高[918]。该荟萃分析证实，超抗原可能是CRSwNP的一个风险因素，并且超抗原的存在也与疾病严重程度相关。

在一项聚类分析中，NP组织中的SE-IgE是预测CRSwNP中合并哮喘的最佳分类值[300]；其他阳性决定簇是连续模型中的总IgE、嗜酸性阳离子蛋白（ECP）和IL-5，均表示Th2相关标记。然而CRSwNP患者中的SE-IgE通常在血清中检测不到[919]，其在全欧洲流行病学研究中与哮喘相关，并且与严重的、通常非变应性迟发性哮喘相关[921,922]。葡萄球菌肠毒素IgE抗体，而非针对吸入性过敏原的IgE，被发现是严重哮喘、住院治疗和口服皮质类固醇应用以及肺功能限制的危险因素[922]。

在一项调查首次手术时复发和非复发性鼻息肉病免

表**VIII-3** CRSwNP中自然免疫改变的研究概要

研究	年份	研究组（n=）	组织	技术	自然免疫类型	结果	自然免疫活性
关键抗菌蛋白质和肽类							
Li[485]	2014	1. CRSwNP（12）；2. CRSwNP（12）；3. 对照组（7）	鼻腔鼻窦组织（CRS）；鼻腔鼻窦组织（对照）	RT-PCR；IHC	TFF1，TFF3	在CRSwNP和对照组的筛窦组织中的TFF1和TFF3 mRNA和蛋白表达相似	正常
Salman[936]	2012	1. CRSwNP（21）；2. 对照（15）	鼻息肉；鼻组织（对照）	ELISA	SP-A，SP-D	两组之间SP-A和SP-D无差异	正常
Seshadri[521]	2012	1. CRSsNP（59）；2. CRSwNP（81）；3. 对照组（48）	鼻组织（CRS）；鼻组织（对照）	芯片；RT-PCR；ELISA；IHC	PLUNC 1，PLUNC 2，乳铁蛋白	与CRSsNP和对照组相比，CRSwNP中PLUNC 1，PLUNC 2和乳铁蛋白蛋白降低	下降
Woods[482]	2012	1. CRSsNP（37）；2. CRSwNP（39）；3. 对照组（6）	鼻窦粘膜（CRS，对照）	RT-PCR；IHC	溶菌酶	溶酶体蛋白，而非mRNA，在CRSwNP患者中增加	增加
Park[933]	2011	1. CRSwNP（202）；2. 对照（11）	鼻息肉IT组织（对照）	免疫荧光染色	AMCase，ChT	CRSwNP的鼻腔组织中AMCase增加	增加
Wang[929]	2010	1. CRSwNP；2. 对照	鼻息肉；鼻组织（对照）	RT-PCR；IHC	SP-A	表面活性蛋白-A在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者中的鼻内组织中增加	增加
Cui[484]	2009	1. CRSsNP（72）；2. CRSwNP（95）；3. 对照组（110）	血液（CRS）；健康血液	ELISA	C3，C4	CRSwNP中血清C3水平升高	增加
Ramanathan[935]	2008	1. CRSwNP（32）；2. 对照（10）	分离自窦粘膜组织的上皮细胞	RT-PCR；ELISA；流式细胞计数	TLR9，HBD-2 SP-A	难治性CRSwNP的鼻腔组织中TLR9、HBD-2和SP-A降低	下降
Ramanathan[513]	2007	1. CRSwNP（22）；2. 对照（11）	筛窦粘膜（CRSwNP，对照）	RT-PCR	AMCase	CRSwNP的鼻腔组织中AMCase水平增加	增加
Claeys[512]	2005	1.CF-CRSwNP（14）；2. 非CF-CRSwNP（15）；3. 对照（10）	鼻腔鼻窦标本（CRS）；IT组织（对照）	RT-PCR；ELISA；	HBD-2，HBD-3 TLR2，TLR4	CF-CRSwNP中相比 非-CF-CF-CRSwNP和对照组，HBD-2降低。非-CF-CF-CRSwNP和对照组之间TLR2无差异及检测到TLR2	增加或 正常
Chen[931]	2004	1. CRSwNP（12）；2. 对照组（7）	鼻息肉；IT粘膜（对照）	RT-PCR；IHC	LL-37	CRSwNP中的LL37明显增加	增加
Schicht[930]	2013	1. CRSwNP；2. AR；3. 对照	鼻粘膜（CRSwNP）；鼻粘膜（对照）	RT-PCR；蛋白印迹；IHC	SP-A，SP-B，SP-C SP-D	SP-B水平在CRSwNP的鼻腔组织中显著增加	增加
Claeys[934]	2003	1.扁桃体疾病；2.腺样体肥大；3.鼻腔鼻窦疾病	鼻息肉鼻甲粘膜（对照）	RT-PCR；IHC	HBD-2，HBD-3 TLR2，TLR4	在CRSwNP和对照组之间鼻腔组织无差异	正常

（待续）

表VIII-3 续

研究	年份	研究组（n=）	组织	技术	自然免疫类型	结果	自然免疫活性
模式识别受体							
Zhang[488]	2013	1. CRSsNP（40）；2. CRSwNP（38）；3. 对照组（23）	鼻息肉（CRS）；鼻组织（对照）	RT-PCR；IHC	TLR2，TLR4，TLR7	与CRSsNP患者或对照受试者相比，CRSwNP患者中TLR2，TLR4，TLR7和IL-4增加	增加
Van Crombruggen[487]	2012	1. CRSsNP（22）；2. CRSwNP（19）；3. 对照组（17）	炎性鼻腔鼻窦组织	qRT-PCR；IHC	sRAGE，mRAGE esRAGE	与对照组相比，CRSwNP中的sRAGE和mRAGE水平降低	下降
Lane[510]	2006	1. CRSwNP（30）；2. 对照（10）	鼻息肉；IT组织（对照）	RT-PCR	TLR1，TLR2，TLR3，TLR4，TLR5，TLR6，TLR7，TLR8，TLR9，TLR10	TLR2在CRSwNP的鼻腔组织中显著降低	降低或正常
Mansson[938]	2011	1. CRSwNP（24）；2. 对照（10）	鼻息肉；鼻腔组织（对照）	RT-PCR；IHC	NOD1，NOD2，NALP3	NP中NLR mRNA水平高于正常鼻粘膜	增加
Zhao[937]	2011	1. CRSwNP（20）；2. 对照（15）	鼻息肉（CRS）；鼻甲组织（对照）	DAN芯片；RT-PCR；蛋白质印迹；IHC	TLR信号通路中的125基因	TLR9 mRAN和蛋白水平在CRSwNP的NP中增加	增加
Xia[939]	2008	1. CRSwNP（10）；2. 对照（10）	从鼻腔组织分离的上皮细胞	流式细胞计数	TLR9	CRSwNP中从鼻腔组织分离的TLR9上皮细胞显著降低	下降
Ramanathan[932]	2006	1. CRSwNP（10）；2. 对照（5）	从粘膜组织分离的上皮细胞	RT-PCR；流式细胞细胞计数	TLR9	在CRSwNP中，来自鼻腔粘膜的TLR9上皮细胞明显减少	下降

AMCase=酸性哺乳动物壳多糖酶；ChT=壳三糖苷酶；esRACE=内源性分泌型RAGE；IT=下鼻甲；mRAGE=膜结合型RAGE；sRAGE=可溶性RAGE；SP=表面活性蛋白

疫特征的调查中，复发性息肉中SE-IgE与其他因素（总IgE，ECP，IL-5）显著增加，而IFN-γ在非复发性鼻息肉中增加[923]。

金黄色葡萄球菌也常在AFRS[924,925]的患者中发现，并且可证明其在鼻窦中与曲霉属菌种共存，并调节这些患者中典型的IgE免疫应答。

总之，基于大量体外和一些临床数据，超抗原可能在CRSwNP的发病机理中有着显著作用。

VIII.C.1.h. CRSwNP的病理生理学作用因素：菌群失调。*由于数据有限，第VII.C.1.h节中合并了*CRSwNP*和*CRSsNP。

VIII.C.1.i. CRSwNP的病理生理学作用因素：解剖变异。如通过CT扫描成像所判断的一样，解剖重建随着CRSwNP的严重程度的增加而发生[926]。然而，鼻旁窦中的解剖变异影响疾病病理生理学（即鼻甲泡、MT反向偏曲、眶下筛窦（Haller）气房和NSD等等）的程度尚不太清楚[16,456,457,927]。

CRSwNP患者群体很少被独立研究以确定解剖变异对疾病的影响。因此，任何解剖变异和疾病负担的因果关系/联系在CRSwNP中未得到充分理解。

一项研究特别探讨了CRSwNP患者。Leung等人[928]研究了CRSwNP和CRSsNP中OMC的阻塞，并指出OMC阻塞与两种类型的CRS中LM评分增加相关。在CRSwNP中，OMC阻塞与相邻鼻窦炎症相关，而在CRSwNP中，这种相关性不存在。作者推断鼻旁窦炎症不可能是CRSwNP情况下发生的阻塞后现象。Jain等人[16]发现与全鼻窦炎队列或无疾病的对照组相比，有局限性疾病的患者解剖学异常（异常开口，泡状鼻甲，眶下筛窦气房，单侧钩突以及MT反向偏曲）的平均数量明显增高。这些数据再次表明解剖变异可能与OMC的损伤有关，而原发性粘膜异常促进了CRS病变更加扩散[16]。

总之，基于我们当前的文献和对该炎症性疾病的了解，我们无法确定CRSwNP患者中解剖变异和疾病进展的关系。

单独评价该患者群体的研究显示，对病理生理学的影响极小，但是证实了系统性炎症过程会导致鼻腔疾病。

• 整体证据综合级别：不适用

VIII.C.1.j. CRSwNP病理生理学促成因素：鼻中隔偏曲。*由于数据有限，第VII.C.1.i节中合并了*CRSwNP*和*CRSsNP。

VIII.C.1.k. CRSwNP病理生理学作用因素：自然免疫。VII.C.1.k节中介绍了关于CRSsNP的鼻腔鼻窦自然免疫的主题。此外还研究了CRSwNP中自然免疫的作用（表VIII-3）。在CRSwNP中探讨自然免疫的证据可以分为两类：（1）关键的抗菌蛋白和肽类，以及（2）模式识别受体。

（1）关键抗菌蛋白和肽类

七项研究提供了抗菌蛋白和肽类在CRSwNP患者中自然免疫中活性增加的证据，而4项项研究提供了活性降低的证据。

在伴有CRSwNP的患者中，只有2项研究报告抗菌蛋白和肽类水平正常。Woods等人[482]发现，与对照组相比，CRSwNP的粘膜活检标本中溶菌酶的免疫反应性显著增加，但mRNA水平并无显著增加。Wang等人[929]发现与对照组相比，CRSwNP的鼻腔鼻窦组织中SP-AmRNA和蛋白显著增加。相反，另一项研究在CRSwNP和对照组之间的SP-A中未检测到任何差异，在SP-C或SP-D水平中也未发现任何差异。但是，它确实证实SP-B蛋白水平在CRSwNP患者中显著增加。[930]

抗菌肽（LL-37）是一种调节粘膜表面自然免疫应答的抗菌促炎肽类。LL-37对上皮细胞可有直接细胞毒性，并且被认为可通过效应细胞例如肥大细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞来调节炎症反应。Chen和Fang[931]发现，与对照组相比，LL-37在鼻腔鼻窦上皮细胞表面组成性表达，并且在CRSwNP患者中显著增加。该研究表明，LL-37的上调在加重CRSwNP患者中所见炎症反应中起重要作用。

Cui等人[483]表明，CRSwNP与对照组相比，血清C3水平显著升高。Ramanathan等人[932]和Park等人[933]都报道，与对照相比，CRSwNP患者的鼻腔组织中酸性哺乳动物壳多糖酶（AMCase）mRNA或蛋白水平显著增加。后一研究还发现，CRSwNP的NP组织中壳三糖苷酶（ChT）显著增加。最后，Claeys等人[512]发现人β防御素（HBD）-2的表达在未合并CF的CRSwNP鼻腔鼻窦组织中显著高于合并CF的CRSwNP和对照组。

Claeys等人[512,934]的两项研究显示，CRSwNP和对照组之间的HBD2和HBD3 mRNA水平无显著差异。相比之下，Ramanathan和Lee[935]发现，与对照组相比，从鼻腔组织分离的鼻腔鼻窦上皮细胞中HBD-2蛋白水平显著降低。

Seshadri等人发现，与CRSsNP和对照组相比，CRSwNP的NP组织中抗菌PLUNC家族成员PLUNC 1、PLUNC 2和乳铁蛋白的表达显著降低。最近的两项研究报告，与健康对照组相比，CRSwNP患者抗菌蛋白TFF1、TFF3、SP-A和SP-D的水平正常[485,936]。

总之，这些研究提供了大量证实CRSwNP中抗菌蛋白和肽类活性改变的证据。一些蛋白家族增加，而其他蛋白家族减少，并且一些研究显示的结果互相矛盾。

（2）自然免疫中的PRRs

像抗菌蛋白和肽类的研究一样，PRR的一些研究提供了PRR在CRSwNP中下调的证据，而其他研究则显示其活性增加。

Zhang等人[488]表明，与CRSwNP和对照组相比，CRSwNP的鼻腔鼻窦组织中的TLR2、TLR4和TLR7mRNA和蛋白水平显著更高。Zhao等人[937]发现，与对照组的鼻腔组织相比，CRSwNP的NPs中TLR9mRNA和蛋白质水平均增加。最后，Mansson等人[938]发现，NP中NLR mRNA水平高于正常鼻粘膜。

4项研究显示，与对照组相比，CRSwNP中分离自鼻腔组织或鼻窦组织的上皮细胞中TLR-9和/或TLR2的mRNA或蛋白水平显著降低[510,513,935,939]。这些研究表明，通过鼻内上皮细胞中的TLR-9而受损的自然免疫应答，可能是CRSwNP的慢性炎症过程中的关键机制。一项研究显示，CRSwNP和对照组之间的鼻腔鼻窦组织中的TLR2和TLR4无显著差异[512]。CRSwNP患者中可溶性膜结合型RAGE的研究表明，两种类型的组织蛋白水平均降低。

总结。总的来说，表明CRSwNP中抗菌蛋白、抗菌肽和PRR表达上调或下调的数据相互矛盾。

VIII.C.1.l. CRSwNP的病理生理学作用因素：上皮屏障障碍。*由于数据有限，第VII.C.1.j.节中合并了CRSwNP和CRSsNP*。

VIII.C.1.m. CRSwNP的病理生理学促成因素：纤毛紊乱。纤毛紊乱一般在VII.C.1.m节中CRSsNP部分进行了综述。CRSwNP在一些情况下具有更显著的纤毛功能障碍，并且有几个表明其不同于CRSsNP的原因。NP的性质从生理上破坏MCC模式。此外，组织病理学研究表明，NP的一些区域不具有纤毛表面，这导致鼻窦内粘液流动的中断[940]。有趣的是，CRSwNP患者的外植体与对照外植体相比表现出更快的基线CBF，表明发生了局部上皮代偿来解决“阻塞”粘液纤毛流动。这种基线增加在CRSsNP外植体中未观察到[564]。长期增加的CBF可能会下调内源性刺激通路，细胞失去对天然CBF刺激物的反应性且不能正常调节。

CRSwNP中的上皮损伤也与鳞状化生有关，并且纤毛异常或缺乏通常与此化生变化相关[302,303,581-583]。扫描电子显微镜证实了异常结构，其中CRSwNP中纤毛呈现为过密、过长和紊乱。纤维形成因子相应上调。

VIII.C.1.n. CRSwNP的病理生理学促成因素：免疫缺陷。很少有证据证明免疫缺陷在CRSwNP中的作用。Tran Khai Hoan等[9141]探讨了一个前瞻性病例系列，并得出结论认为IgG亚类缺陷和CRSwNP之间的联系似乎不太可能。两个病例对照研究也研究了该问题。Seppanen等人[591]比较了CRS（其中2/3为CRSwNP）或RARS与ARS和对照组。他们证明相比ARS，低补体C4水平更多地与CRS或RARS相关，并且得出结论，单独的低IgG亚类在患者评估中价值有限。[519]Cui等人[484]在中国成年患者中进

TABLE VIII-4 CRSwNP和免疫缺陷作为致病因子的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Tran Khai Hoan[941]	2014	2b	前瞻性病例系列	1. 操作（n = 118）；2.未操作（n = 43）	Ig和IgG亚类水平，症状量表，内窥镜检查	IgG亚类缺陷和CRSwNP之间的联系似乎不太可能
Cui[484]	2009	3b	病例对照研究	1. CRSwNP（n = 95）；2. CRSsNP（n = 72）；3. 健康对照（n = 110）	Ig和IgG亚类水平，血浆C3，C4水平，MBL	Ig，C3，C4和MBL缺乏不是成人中国患者CRS的主要原因
Seppanen[591]	2006	3b	病例对照研究	1. R-CRS（n = 48）；2.ARS（n = 50）；3. 未选择的对照（n = 150）；4.健康对照（n = 48）	Ig和IgG亚类水平，血浆C3，C4水平，C4免疫分型	分离的低IgG亚类在患者评估中具有有限的价值。C4A无效等位基因与CRS和RARS相关
Carr[277]	2011	4	回顾性病例系列研究	129 CRS（42% 为CRSwNP）	发病率	R-CRS与低的免疫前抗肺炎球菌滴度和特异性抗体缺陷相关。与CRSwNP无差别
Baraniuk[942]	2005	4	回顾性病例系列研究	99 CRS（50%为CRSwNP）	发病率	Igg亚类缺陷在CESsNA中比在CRSwNP中更普遍

行了一项病例对照研究。发现增多的C3和甘露糖结合凝集素（MBL，一种可激活补体系统凝集素途径的模式识别分子）可能在CRS发展中发挥调节作用。与CRSsNP相比，该结果在CRSwNP中尤其如此。Carr等人[277]的研究（其中42%的CRS受试者为CRSwNP患者）表明药物难治性CRS患者可能更具有低免疫前抗肺炎球菌滴度并缺乏特异性抗体。然而，在CRSwNP中未特异性识别到相关性。[277] Baraniuk和Maibach[942]进行亚组分析，发现相比CRSwNP，在CRSsNP中Ig亚类缺陷更普遍，尽管每组的受试者数量较少而不具备统计学意义。

将免疫缺陷与CRSwNP联系起来的证据是相互矛盾的。为了揭示所有可能的病因，一些专家建议测试CRSwNP患者的免疫缺陷。这项建议的主要原因是免疫缺陷可能会改变治疗考虑。此外，这种关于免疫知识的仅有解释可能是对有着复发性鼻窦问题患者的一种宽慰。需要进一步精心设计的研究来评价免疫缺陷和CRSwNP的病理生理学（表VIII-4）。

• 证据综合级别：C（等级2：1项研究；等级3b：2项研究；等级4：3项研究）。

• 益处：识别PID患者使得对Ig替代治疗有反应的一部分患者有机会得到治疗。

• 危害：手术不适；可能无需独立治疗的诊断和治疗偶发结果或亚临床状况。

• 成本：手术和实验室成本。

• 益害评估：获益和风险相当。

• 价值判断：CRSwNP患者免疫缺陷的证据相互矛盾且级别较低。

• 策略级别：可选。

• 干预：可评估CRSwNP患者是否存在基础PID。

VIII.C.1.o. CRSwNP的病理生理学促成因素：遗传因素。缺乏CRSwNP和CRSsNP之间遗传变异的直接比较的证据，从而难以精确地确定相似的遗传变异是否构成CRSwNP和CRSsNP表型。在日本CRSwNP患者中进行的关于CRSwNP遗传学的早期研究提示了与人类白细胞抗原（HLA）类型的联系[943]。对此研究的扩展还评估了受AFRS影响的白人CRSwNP群体[634]。该研究描述了一组HLA- DQB1*03等位基因，提示了CRSwNP发展中的适应性免疫应答。在此研究中，未进行与CRSsNP的比较，所以很难说明此为CRSwNP特异性抑或一个CRS整体特征。

然而，在至少1项其他研究中表明了CRSwNP和CRSsNP之间的差异。在一篇验证性文章中，Zhang等人比较了患有CRSwNP、CRSsNP的中国汉族人群和对照组受试者。他们确认了既往发表的RYBP、AOAH、IRAK-4和IL1RL1基因的相关性[136,626,637]。按照亚组评估时（即使带有小型亚组分析所致的效能缺失），两CRS人群之间明显有一定差异。虽然RYBP基因中的候选SNP在等位基因频率以及CRSwNP和CRSsNP群体的p值和风险方面相似，但是仅在CRSsNP组中观察到AOAH基因的遗传变异（CRSsNP：OR = 0.30，$p = 8.11\times10^{-11}$；CRSwNP：OR = 0.96，$p = 0.64$）。相反，IRAK-4基因中SNP相关性削弱主要限于CRSwNP群体。这表明与CRSsNP相比，CRSwNP的发展可能是不同的机制。

已对哮喘人群进行了CRSwNP存在与否的评估。一组大型韩国哮喘人群以是否存在CRSwNP来分类。Park等组已在UBE3C中[654]、DCBLD2中[650]和CIITA中[649]发现了编码HLA系统因子基因中的CRSwNP候选SNP944。这4中基因涉及免疫应答的调节，表明在CRSwNP的发展中的作用。再次，鉴于抽样人口的性质，不可能确定这些是否为CRSwNP特有的。

CRSwNP群体根据乙酰水杨酸（ASA）不耐受和ASA耐受性CRSwNP表型进一步细分。候选基因提示（CD58，DPP10）[651]极为新颖，可能是研究ASA不耐受的病理生理学的新领导者。

一个最近有趣的变化是基于窦表面的细菌类型来评估CRSwNP的遗传学。Cormier等人开展的基于汇集的基因组的相关性研究[630]根据金黄色葡萄球菌载体比较CRSwNP患者。即使限于39个候选单核苷酸多态性，他们确定了几个候选基因，特别是在病原体吞噬和破坏的领域。他们的数据表明免疫力的改变可能倾向于定殖与构成疾病的发展和持续的次生环境调节剂。

一个例子和最后的警告是基因功能可以通过遗传变异以外的方式以可传播的方式改变。可以发生基因组的表观遗传修饰，其改变响应于外部环境的基因功能，并且可以传递到复制的细胞和后代。ASA不耐受和ASA耐受人群之间基因甲基化差异的证据支持这一概念[945,946]。

总之，这些发现表明CRSwNP的遗传基础可能与CRSsNP基本不同。许多基因已涉及CRSwNP以及CRSsNP的病理生理学。这些基因及其对表型的不同影响（如已知）列于表VII-10中。

VIII.C.1.p. CRSwNP的病理生理学作用因素：阿司匹林加重的呼吸道疾病。

越来越多的研究发现复发性鼻息肉与阿司匹林敏感性和哮喘相关。这种临床情况通常被称为Samter的三联征，包括支气管哮喘、鼻息肉和对阿司匹林和大多数非甾体抗炎药（NSAID）有呼吸反应。嗜酸性粒细胞性气道炎症现在也被接受作为临床表现的一部分并且定义诊

断因素。NSAID敏感性常常表现为ASA不耐受，并且该病症现在通常被称为阿司匹林（或NSAID）-加重的呼吸道疾病（AERD）[947-949]。一般人群中AERD的流行率估计为0.6%至2.5%，CRSwNP患者为9.7%[950,951]。在复发性鼻息肉和哮喘患者中可能观察到不完全的三联征，这些患者尚未报告对非甾体抗炎药的不良反应。

第一个症状通常发生在生命的第四个十年内，鼻炎 / RS然后是NP。哮喘通常在几年后出现，但可能需要更长时间才出现，然后对非甾体抗炎药的临床敏感性也可能延迟多年。AERD的确切的病理生理机制仍然不确定，但以前的数据表明花生四烯酸代谢途径中的功能障碍是疾病发展的基础。非甾体抗炎药例如阿司匹林影响花生四烯酸途径并引起环加氧酶（COX）的抑制，其是将花生四烯酸代谢成前列腺素所必需的[952]。由于这种抑制，脂氧合酶途径被进一步激活，炎性前列腺素（PG）和促炎性白三烯（LT）。

除了这种生理抑制作用之外，认为具有AERD的个体特征在于遗传多态性，其导致组成型表达的环氧化酶1同工酶的活性降低以及白三烯受体亲和力增加。由于花生四烯酸代谢的这些变化，这些患者中的前列腺素/白三烯不平衡被改变，有利于促炎症状，其作用在CRSwNP和哮喘中特征性显示的嗜酸性炎症变化。关键细胞因子和趋化因子例如白介素-5和嗜酸细胞活化趋化因子也升高，导致强烈的气道粘膜嗜酸粒细胞浸润和活化[953]。当比较患有CRSsNP患者群体中的不同临床亚组时，比较组织病理学分析揭示AERD患者中最强的组织嗜酸性细胞增多，吸入性过敏和/或鼻息肉[954]。

然而，许多描述的AERD的病理生理学可能由遗传变异解释，其中已经鉴定了许多多态性，其潜在地起到了致病作用。这些多态性被认为改变酶动力学和受体敏感性。结果，白三烯合酶的活性增加，导致半胱氨酰白三烯（，白三烯）的过量产生。白三烯受体的敏感性被上调，白三烯受体1的表达也被上调。此外，前列腺素E2的产生减少，环氧化酶-2以及E前列腺素受体亚型-2被

表VIII-5 CRSwNP（CRSwNP）和阿司匹林不耐受作为致病因子的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Baker[950]	2011	2a	系统综述	AERD患者接受高剂量脱敏	GI副作用	GI症状是高剂量脱敏的主要风险
Mendelsohn[960]	2011	2b	大型回顾性队列研究	经历ESS的NP（n = 549）	复发（通过Kaplan-Meier曲线测量）	AERD的修订率显著较高
Gosepath[947]	2002	2b	长期队列研究	AERD患者经历长期低剂量脱敏	NP的复发和手术修订的需要	长期低剂量脱敏在临床上是有效的并且可以在体外监测
Amar[961]	2000	2b	病例对照研究	1.AERD；2.CRS伴有和不伴有哮喘	1. ESS的临床效果；2.经常性CRS；3.外科手术次数	AERD患者的手术长期效果较差
Chang[962]	2014	5	台架研究			脂肪酸结合蛋白多态性与AERD无显著相关性
Choi[953]	2014	5	非系统评价/专家意见			AERD病理生理学更新
Kim[957]	2014	5	台架研究			AERD患者的血清骨膜素水平显著升高，并与疾病严重程度相关
Laidlaw[958]	2014	5	台架研究			AERD中受损的粒细胞蛋白激酶A功能可能导致前列腺素E对5-脂氧合酶活性的失调控制（2）
Losol[956]	2013	5	台架研究			白介素5RA中的功能多态性可能有助于AERD患者的嗜酸性粒细胞和肥大细胞活化
Park[955]	2013	5	非系统评价			在基因组相关性研究后负责AERD风险的遗传变异的综述
Stevenson[948]	2009	5	非系统评价/专家意见			AERD病理生理学更新
Baenkler[959]	2008	5	非系统评价/专家意见			AERD病理生理学更新
Szczeklik[952]	2003	5	非系统评价/专家意见			AERD病理生理学更新
Kaldenbach[954]	1999	5	台架研究	CRSwNP；吸入性过敏；AERD	嗜酸性粒细胞的作用	在AERD患者组中观察到最强的嗜酸粒细胞增多

PGE（2）=前列腺素E（2）；PKA=蛋白激酶A.

表VIII-6 CRSwNP（CRSwNP）的诊断标准

大于或等于12周的：
2个或以上的症状：
脓性排出（鼻漏或PND）
鼻塞和充血
嗅觉减退或消失
面部压力或疼痛
和
1个或多个以下发现：
鼻窦检查或电子计算机断层扫描的炎症证据
来自鼻旁窦或生殖器的脓性证据复杂
和
息肉的存在

下调。所有这些效应加剧类花生酸的失衡。最近，基因谱研究表明骨膜素是AERD患者的NP组织中上调最明显的基因[953,957]。

AERD中炎症介质的相互作用的复杂性由外周粒细胞中白三烯产生的前列腺素E2依赖性控制的失调所强调。当与具有ASA耐受性哮喘或对照的那些患者相比时，具有AERD患者的粒细胞产生更多的白三烯B和白三烯，并且对前列腺素E2介导的白三烯产生的抑制具有抗性[958]。这可以通过受损的蛋白激酶AERD中的功能，其可以导致前列腺素E_2对5-脂氧合酶活性的失调控制。

这些病理生理学和免疫学考虑已经成为理解AERD的性质的关键因素，并且已经导致体外测试的发展。这些测试可能潜在地演变为在鉴别CRSwNP患者的这个重要群组中的经典激发测试的替代方法[959]。几种这样的测试已经用于临床试验以研究它们的敏感性和特异性。当使用混合白细胞培养物评估类二十烷酸和神经肽释放模式时，这些观察结果显示了与激发试验相当的有效性[959]。为了验证体外试验作为当前实践的合理替代，进一步的工作是必要的。

• 证据的总体等级：C（2a级：1项研究；2b级：3项研究；5级：10项研究；表VIII-5）。

VIII.D.1. CRSwNP：诊断

IV.B节中给出了CRSwNP定义。第VI.D节中讨论了诊断CRSwNP的内容，表VIII-6给出了鼻息肉基于证据的定义。

VIII.D.2. CRSwNP（CRSwNP）诊断：鉴别诊断

除了CRSsNP的鉴别诊断（见第VII.D.2节），鼻腔中的几个占位性病变看起来像NP，并且必须考虑。有时，正常的结构变异，如外耳大豆和中间化的钩突过程，被误诊为NP。严重肥厚的鼻甲也可能被误认为是NP。虽然NPs具有特征性的半透明灰色到黄色的泪滴形状，这些特征可以在其他良性或恶性病变中看到。或者，NP可具有涉及显著纤维组分的不同形态，使得需要活检以确认诊断。形状像NP的常见良性肿瘤包括倒置乳头状瘤，小叶毛细血管瘤，海绵状血管瘤和神经鞘瘤[963]。青少年血管纤维瘤应怀疑在青少年男性。模拟息肉的恶性肿瘤包括鳞状细胞癌，唾液腺癌，嗅神经母细胞瘤和淋巴瘤。区分鼻窦肿瘤和NPs的主要特征是单侧疾病，在某些情况下缺乏鼻窦炎症，以及表面特征，例如容易出血和溃疡。

脑病可以伪装成NPs[965]。这种病变通常出现在鼻中隔和前颅底部并导致鼻塞。特征性征兆是在颈静脉压迫下肿块的脉动和扩张。基于误诊为NP的活检或鼻息肉切除术可引起颅内并发症。因此，在对单侧鼻腔肿块进行任何干预之前，尤其是在儿科病例中，应排除颅内连接。在儿童人群中的单侧鼻阻塞或鼻漏也应该引起对异物的怀疑

抗冠状动脉息肉与其他NPs不同之处在于它倾向于由囊性和固体组分组成的大的单侧单体。去除碱可以降低复发的机会。它通常起源于上颌窦的后壁，并通过附属的上颌窦口延伸到胆囊中

NPs可以与共病疾病相关，包括ASA不耐受，哮喘，冠状动脉粥样硬化，CF和PCD相关联[967-971]。由于NPs通常继发于由这些合并疾病引起的持续炎症，临床医生应当评估基础条件以便更有效地治疗NP。

VIII.D.3. CRSwNP（CRSwNP）的诊断：成本有效的处理

由于数据有限，CRSwNP和CRSsNP在第VII.D.3节中组合。

VIII.E. CRSwNP：管理此

讨论将集中于CRSwNP管理（图VII-1）。AECRS的管理在第IX.C节中讨论。

VIII.E.1. CRSwNP（CRSwNP）的管理：-生理盐水（喷雾和冲洗）

由于数据有限，CRSwNP和CRSsNP在第VII.E.1节中合并。

VIII.E.2.a. CRSwNP（CRSwNP）的管理与局部皮质类固醇：标准交付（滴和喷雾）。已经充分研究了INCS用于CRSwNP(CRSwNP)的用途。进行了文献的系统综述，其中通常只考虑随机对照研究，其比较局部皮质类固醇

表VIII-7 使用局部皮质类固醇进行伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）治疗的证据（使用喷雾剂和滴剂的标准递送）

	年份	LOE	研究设计	研究分组	皮质类固醇的类型，剂量，持续时间，递送方法	临床终点	结论
Vento[1003]	2012	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 60（进行了ESS）	曲安奈德每日220 μg；36周；气雾剂	1. 鼻息大小；2. 嗅觉阈值；3.气道研究	在非AERD患者中优选用于息肉的皮质类固醇。嗅觉或气道措施无差异。
Olsson[1002]	2010	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 68（进行了ESS）	丙酸氟替卡松 400 μg 一天两次；10周；鼻滴	总体健康QoL（SF-36；1-5）	优选皮质类固醇心理成分，但不是物理成分
Ehnhage[864]	2009	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 68（进行了ESS）	丙酸氟替卡松 400 μg 一天两次；10周；鼻滴	1. 鼻和哮喘症状得得分；2.息肉得分	两个措施没有区别
Jankowski[1001]	2009	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 242（未进行ESS）	丙酸氟替卡松 200 μg 一天两次；4周；喷雾	1. 症状得得分；2. 息肉得分	优选的皮质类固醇用于两种措施
Jorissen[712]	2009	1b	随机对照试验(RCT)	混合CRS（通过内窥镜检查）；n = 99（进行了ESS）	糠酸莫米松 200 μg 一天两次；24周；喷雾	1. 症状VAS；2.内窥镜检查；3.复合内镜检查得得分	两个措施没有区别。复合内镜检查得分优于皮质类固醇
Stjarne[1000]	2009	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 159（进行了ESS）	糠酸莫米松每日200 μg；24周；喷雾	1. 症状得得分；2. 息肉复发	皮质类固醇改善鼻漏，但不改善充血和嗅觉。通过皮质类固醇减少息肉
Vlckova[999]	2009	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中小型NP（通过内窥镜检查）；n = 109（进行和未进行ESS）	丙酸氟替卡松 400 μgBID；12周；喷雾	1. 症状得得分；2. 息肉得分	对于两种结局，优选皮质类固醇而非安慰剂
Stjarne[998]	2006	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 310（未进行ESS）	糠酸莫米松：手臂1。每日200 μg；臂2。200 μg 一天两次；16周；喷雾	1. 症状得得分；2. 息肉得分	皮质类固醇改善了许多症状，一天两次治疗显示比每日一次治疗更有效
Stjarne[997]	2006	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 298（进行和未进行ESS）	糠酸莫米松每日200 μg；16周；喷雾	1. 症状得得分；2. 息肉得分	对于两种结局，优选皮质类固醇而非安慰剂
Aukema[996]	2005	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜和CT）；n = 54（进行和未进行ESS）	丙酸氟替卡松400 μg/12周；鼻滴	1. 症状VAS；2.息肉体积	治疗改善梗阻，鼻漏，PND和嗅觉丧失；也减少息肉体积
Rowe-Jones[995]	2005	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 109（进行了ESS）	丙酸氟替卡松 200 μg 一天两次；260周；喷雾	1. 症状VAS；2.内镜得分（Lund-Kennedy）	总症状无差异。皮质类固醇改善息肉得分，但无水肿或出院得得分

（待续）

表VIII-7 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	皮质类固醇的类型，剂量，持续时间，递送方法	临床终点	结论
Small[994]	2005	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 354（未进行ESS）	糠酸莫米松：臂1. 每日200 μg；臂2.200 μg 一天两次；16周；喷雾	1. 症状得分；2. 息肉得分	每日和一天两次方案改善症状和息肉得分
Bross-Soriano[993]	2004	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（未注明）；n = 142（使用ESS）	臂1. 丙酸氟替卡松 400 μg/。臂2. 二丙酸倍氯米松；600 μg/天；72周；喷雾（盐水灌洗后）	息肉复发	优选皮质类固醇而非安慰剂
Dijkstra[707]	2004	1b	随机对照试验(RCT)	混合CRS（通过内窥镜和CT）；n = 162（进行了ESS）	丙酸氟替卡松：第1组。400 μg 一天两次；臂2。800 μg 一天两次；52周；喷雾	息肉复发	无差异
Passali[992]	2003	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中到大型（通过内窥镜检查）；n = 73（进行了ESS）	糠酸莫米松400 μg/至少52周；喷雾	息肉复发	优选皮质类固醇而非安慰剂
Johansson[991]	2002	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 98（未进行ESS）	布地奈德128 μg 一天两次；2周；喷雾	1. 症状VAS；2.息肉得分	对于两种测量，优选皮质类固醇而非安慰剂
Jankowski[990]	2001	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 183（未进行ESS）	布地奈德：臂1。每日128 μg；臂2。128 μg 一天两次；臂3.每日256 μg；8周；喷雾	1. 症状得分；2. 总体功效；3.息肉得分	对于所有结局，优选皮质类固醇。更高剂量并不代表效果更佳
Filiaci[989]	2000	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜和MRI）；n = 157（未进行ESS）	布地奈德：臂1.140 μg 一天两次；臂2. 280 μg/天；臂3.每日140 μg；8周；干粉吸入器	1. 症状得分；2. 总体功效；3.息肉得分	优选皮质类固醇而非安慰剂。高剂量对某些结局更有效
Keith[988]	2000	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中小型（通过内窥镜检查）；n = 104（进行和未进行ESS）	丙酸氟替卡松 400 μg/ 12周；鼻滴	1. 症状得分；2. 息肉得分；3. PNIF	治疗改善症状。对息肉得分无影响。治疗改善PNIF
Penttila[987]	2000	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中小型（通过内窥镜检查）；n = 142（进行和未进行ESS）	丙酸氟替卡松：第1组。400 μg 一天两次；臂2。400 μg/12周；鼻滴	1. 症状得分；2. 息肉得分；3. PNIF	优选皮质类固醇而非安慰剂。高剂量对某些结局更有效
Holmstrom[986]	1999	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中小型（通过内窥镜检查）；n = 104（未进行ESS）	丙酸氟替卡松400 μg/12周；鼻滴	息肉得分	无差异

（待续）

表VIII-7. 续上表

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	皮质类固醇的类型，剂量，持续时间，递送方法	临床终点	结论
Lund[985]	1998	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜和CT）；n = 34（进行和未进行ESS）	1. 丙酸氟替卡松，400 μg 一天两次；2.二丙酸倍氯米松，400 μg 一天两次；12周；喷雾	1. 症状得分；2. 息肉得分；3. 需要手术；4.声学鼻腔测量法和PNIF	倍氯米松对某些症状有效。氟替卡松对息肉得分更有效。在需要进行手术方面没有差异。皮质类固醇改善鼻气道
Tos[984]	1998	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中到大型（通过内窥镜检查）；n = 138（进行了ESS）	布地奈德：臂1.喷雾64 μg 一天两次；臂2。干粉吸入器100 μg/标称剂量/ 170 μg/输送剂量一天两次；6周；喷雾或干粉吸入器	1. 症状得分；2. 气味；3.总体功效；4.息肉得分；5.息肉数量	除了息肉数目之外，对于所有结局，优选皮质类固醇而非安慰剂
Holmberg[983]	1997	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 55（使用ESS）	臂1. 丙酸氟替卡松，200 μg 一天两次；臂2。二丙酸倍氯米松，200 μg 一天两次；26周；喷雾	1. 症状得分；2. 息肉得分	氟替卡松减轻症状。两种皮质类固醇治疗均改善息肉得分
Mastalerz[982]	1997	1b	随机对照试验(RCT)	混合CRS，具有阿司匹林敏感性（未陈述）；n = 15（未进行ESS）	丙酸氟替卡松，每日400 μg；4周；喷雾	症状得分	优选皮质类固醇而非安慰剂
Lildholdt[981]	1995	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过鼻镜检查）；n = 126（未进行ESS）	布地奈德：臂1.200 μg；臂2。400 μg 一天两次；4周；干粉吸入器	1. 症状得分；2.息肉得分	针对两种结局，优选皮质类固醇两种剂量，而非安慰剂，
Vendelo Johansen[980]	1993	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），小至中等大小的嗜酸性息肉（通过病理学）；n = 91（未进行ESS）	布地奈德，200 μg 一天两次；12周；喷雾和气溶胶	1. 症状得分；2. 嗅觉；3.息肉得分	在症状和息肉得分方面，优选皮质类固醇而非安慰剂。在嗅觉方面没有差异
Ruhno[979]	1990	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）；n = 36（进行了ESS）	布地奈德，400 μg 一天两次；4周；喷雾	1. 症状得分；2.息肉得分	针对两种结局，优选皮质类固醇而非安慰剂
Hartwig[978]	1988	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 73（进行了ESS）	布地奈德，200 μg 一天两次；24周；气雾剂	1. 症状得分；2.息肉得分	症状得得分无差异。针对息肉得得分，优选皮质类固醇而非安慰剂
Chalton[977]	1985	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 30（未进行ESS）	倍他米松，100 μg 一天两次；4周；鼻滴	NP消失	优选皮质类固醇而非安慰剂
Dingsor[976]	1985	1b	随机对照试验(RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过鼻镜检查）；n = 41（进行了ESS）	氟尼缩松，100 μg 一天两次；52周；喷雾	1. 症状得分；2. 息肉数目；3. 息肉大小	在阻塞和息肉结局方面，优选皮质类固醇而非安慰剂

（待续）

表VIII-7. 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	皮质类固醇的类型，剂量，持续时间，递送方法	临床终点	结论
Lang[1004]	1983	1b	随机对照试验 (RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中小型（通过内窥镜检查）；n = 32（未进行ESS）	二丙酸倍氯米松，400 μg 一天两次；104周；喷雾	1. 症状得分；2. 息肉大小	两种结局没有差别
Drettner[975]	1982	1b	随机对照试验 (RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）；n = 25（进行了ESS）	氟尼缩松，100μg BID；12周；喷雾	1. 症状得分；2. 息肉大小	在症状改善方面，优选皮质类固醇而非安慰剂。息肉大小无差异
Holopainen[974]	1982	1b	随机对照试验 (RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中小型（通过鼻镜检查）；n = 19（进行了ESS）	布地奈德，200 μg 一天两次；16周；喷雾	1. 症状得分；2. 息肉数目；3. 息肉大小	症状得分无差异。在息肉数目和大小方面，优选皮质类固醇而非安慰剂
Mygind[972]	1975	1b	随机对照试验 (RCT)	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中到大型；n = 35（进行和未进行ESS）	二丙酸倍氯米松，100 μg 一天四次；3周；气雾剂	1. 症状得分；2. 症状改变；3. 息肉大小	使用皮质类固醇治疗具有较低的症状得分，而不会更好地减轻症状。息肉大小无差异
Baradaranfar[1007]	2014	2b	预期 非随机 配对	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 60（进行和未进行ESS）	丙酸氟替卡松，400 μg 一天两次；8周；喷雾	手术对皮质类固醇递送改善嗅觉的作用	综合皮质类固醇和手术治疗比单用皮质类固醇效果好
Jurkiewicz[1006]	2004	2b	随机对照研究与治疗	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）；n = 86（进行了ESS）	丙酸氟替卡松，400 μg 一天两次；52周；喷雾	1. 症状得分；2. 内窥镜检查息肉	针对两种结局，优选皮质类固醇而非安慰剂
el Naggar[1005]	1995	2b	随机对照研究与对另一个鼻孔进行处理	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（通过内窥镜检查）；n = 29（进行了ESS）	二丙酸倍氯米松，1鼻孔中100 μg 一天两次；6周；喷雾	1. 嗅觉（UPSIT）	鼻孔之间嗅觉没有差异
Karlsson[973]	1982	2b	随机对照研究与治疗	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），中到大型；n = 40（进行了ESS）	二丙酸倍氯米松，每日400 μg，持续1个月，然后每天200 μg；30周；鼻内	1. 息肉得分	优选皮质类固醇而非安慰剂

UPSIT =宾夕法尼亚大学气味识别测试。

International Forum of Allergy & Rhinology

对安慰剂（35项研究）[707,712,864,972-1004]。其中，8项试验比较了低剂量与高剂量局部皮质类固醇[707,981,984,987,989,990,994,997]，3项试验也比较了2种皮质类固醇药物丙酸氟替卡松和二丙酸倍氯米松[983,985,993]。此外，纳入了4项2b级研究，其中3项比较了有活性与无干预组[973,1005,1006]和1项比较了有和没有手术的主动治疗[1007]。对于28个试验，所有或大多数患者在皮质类固醇给药之前立即进行窦手术或在过去进行过手术。在12项研究中无前面的操作或群体混合。

使用范围广泛的皮质类固醇制剂，包括：喷雾剂、气雾剂或滴剂，其剂量不同，时间范围为4至260周：

- 在16项试验中研究丙酸氟替卡松[707,864,982,983,985–988,993,995,996,999,1001,1002,1006,1007]。
- 在5个试验中研究了丙酸倍氯米松。
- 在1个试验中研究了倍他米松磷酸钠。
- 在6项试验中研究了莫米松糠酸盐。
- 在2项试验中研究了氟尼缩松。
- 布地奈德在9项试验中进行了研究[974,978-981,984,989-991]。
- 曲安奈德在1次试验中进行了研究。

结果包括个体和总体症状评分、内镜/息肉评分、QoL问卷、嗅觉和气道的客观评估、偶尔哮喘评分、复发的次数和时间或预防再次手术。结果概述提供在表VIII-7中，其中大多数证明了使用皮质类固醇作为喷雾剂或滴剂的显著获益。

许多关键评论和荟萃分析已经发表[7,702,1008-1012]。与安慰剂相比，对症状、息肉大小、息肉复发和鼻气流的汇总数据分析表明有利于局部皮质类固醇的显著获益，其中报告了这些结果的变化。还可以对以下各项进行子组分析7：

1. 比较那些有先前窦手术的患者与没有窦手术患者的手术状态。这显示了先前手术的获益。

2. 局部递送方法显示鼻气溶胶和干粉吸入剂在控制症状方面比鼻腔喷雾剂更有效，但在息肉大小或鼻气道减少方面无改善。喷雾和滴剂在统计学上是有效的。

3. 皮质类固醇。现代皮质类固醇（莫米松、氟替卡松和环索奈德）未显示比更早的版本（布地奈德、倍氯米松、倍他米松、曲安西龙和地塞米松）在最初症状评分或息肉大小减少方面更有效。

在任何研究中未报道严重的副作用。鼻出血是最常见的事件，伴有鼻腔刺激，会产生瘙痒、打喷嚏、干燥和鼻炎等症状。头痛也经常报道，通常副作用在安慰剂组中同样发现，这表明由于使用装置的不当技术而造成的局部创伤与内容相关。未检测到感染或特异性念珠菌病的增加。这些轻微或中度不良事件通常患者可以耐受。在考虑这些问题的少数研究中，眼内压或血清/尿皮质醇水平方面无差异。

长期使用皮质类固醇的鼻腔活组织检查研究没有显示任何损害鼻粘膜的证据。具体来说，粘膜萎缩不会发生，因为与产生角质层的多层皮肤相比，粘膜是单层上皮，并且具有纤毛，其作用通过皮质类固醇增强，从而促进其快速移除[103-1015]。最后，皮质类固醇的系统生物利用度从小于1%到高达40%~50%，这将影响全身不良反应的风险[1016]。

- 证据综合等级：A（1B级：36项研究，2B级：4项研究）。
- 好处：改善症状，内窥镜外观，息肉大小和QoL，嗅觉和气道和息肉复发的客观测试。
- 危害：鼻出血、鼻腔刺激、头疼。
- 花费：适中，具体取决于制剂。
- 获益-危害评估：获益超过危害。
- 价值判断：无。
- 政策水平：建议。
- 干预措施：局部鼻腔用皮质类固醇（喷剂或滴剂）建议在鼻窦手术前或后用于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。

VIII.E.2.b. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的局部皮质类固醇治疗：非标准交付（冲洗和雾化器）。除标准化递送方法外，还研究了局部皮质类固醇的非标准递送。在系统评价这篇文献中，只有1例随机对照研究[1017]被鉴定，5例进一步的非对照研究被纳入。5例研究中有3例为前瞻性研究[719-721]，但是2个严重缺乏权威性。其余2例为回顾性研究[1018,1019]。大多数试验包括伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的混合群体，以及4种提到的ASA耐受状态[719,721,1017,1018]。有208名鼻息肉患者和一项9人的混合研究没有给出鼻息肉的数量。

所有6种采用的布地奈德，要么作为冲洗要么以1种雾化形式呈现。[1019]标签上使用了市售的布地奈德制剂，其可以2种剂量250μg/2mL或500μg/2mL获得。在所包括的研究中，剂量从128μg至1mg不等。一项研究使用布地奈德或倍氯米松，也为1mg，但并未给出使用1mg或其它剂量的患者百分比。719盐水容积范围为5至240mL或未说明。对于4种试验，所有或大多数患者在皮质类固醇给药之前立即进行窦手术或在过去已进行手术[719,1017-1019]。

结局包括个体和总体症状得分，内镜/息肉得分，QoL问卷（SNOT-20，SNOT-21，SNOT-22），计算机断层扫描得分，口服皮质类固醇使用和组织嗜酸性粒细胞增多。肾上腺功能是1项研究的主要结局[720]。由于治疗的差异和结果测量，可能会没有荟萃分析。

表VIII-8提供了结果概述。单次良好的随机对照研

表VIII-8 用局部皮质类固醇（非标准递送）进行伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）管理的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	皮质类固醇的类型，剂量，治疗持续时间	皮质类固醇的递送方法	临床终点	结论
Rotenberg[1017]	2011	1b	RCT	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）；阿司匹林耐受；n = 64（进行了ESS）	布地奈德：臂 1.128 μg 一天两次，作为喷雾；臂2。盐水冲洗 500 μg 一天两次；52周	皮质类固醇加盐水；盐水中加药；盐水冲洗	1. SNOT 21；2. 内镜检查分数（Lund Kennedy）; 3.LM 计算机断层扫描得分	组间无差异（p> 0.05）
Jang[1018]	2013	4	回顾	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）(n = 30); 鼻窦炎(n = 13)；AERD（n = 13）；不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎(n = 4)（进行了ESS）	布地奈德（随后无）; 250 μg 一天两次；25周整体平均（2-89）；13周平均（1-80）治疗；12周（1-76）无	生理盐水冲洗	1. SNOT-22；2. 内镜检查（Lund Kennedy）	使用皮质类固醇者的生活质量更好，特别是患有CRSwNP和AERD的患者。只有伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的内镜检查得到了改善
Snidvongs[719]	2012	4	预期	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；n = 111（进行了 ESS）	布地奈德或倍氯米松；每日 1mg；55.5 ± 40周	高容量盐水冲洗	1. 症状得分；2. SNOT-22；3. 内镜检查（Lund Kennedy）；4.组织嗜酸性粒细胞增多	随着皮质类固醇的使用，症状、生活质量与内窥镜检查结果都有所改善。高组织嗜酸粒细胞增多的患者所有效果都更好
Sachanandani[720]	2009	4	前瞻性试点研究	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；n = 9	布地奈德 250 μg；4周	等渗盐水（5Ml/鼻孔/每日）	1. 肾上腺功能；2.SNOT-20	对肾上腺功能无不良影响。改进SNOT-20
Steinke[721]	2009	4	前瞻性试点研究	CRS（慢性增殖和阿司匹林耐受）；n = 8	布地奈德剂量未说明；12周	高容量盐水冲洗	1. 计算机断层扫描得分；2.症 状；3.内 镜 检 查（Lund-Kennedy）	改进了所有措施
Kanowitz[1019]	2008	4	回顾	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（n = 37）和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（n = 7）（进行了ESS）	布地奈德 250 μg；31周平均（8-80周）	雾化（MAD）	1. 症状；2. 内窥镜检查；3. 口服皮质类固醇；4.全球评估；5.嗅觉	改善全球评估和口服糖皮质激素。其他措施没有区别

究显示：基于患者的（QoL）或目标（内窥镜检查和计算机断层扫描得分）评估的结果没有差异[1017]。其余结果在不同的研究中也有所差异，一些显示有改善，其他则没有差异。大多数受到他们研究设计的实质性损害，并且需要进一步良好的随机对照研究。

关于不良反应，关注的焦点是布地奈德的药品核准标示外应用是否可能导致全身吸收和肾上腺抑制[702,1020]。没有进行随机对照研究来充分解决这个问题，但是那些已经考虑这一方面的研究没有显示任何明显问题。Bhalla等人[722]回顾性地考虑了18名接受布地奈德灌注的患者，并显示在早晨，皮质醇没有减少。在选定的患者中，促肾上腺皮质激素（ACTH）刺激试验未显示下丘脑 - 垂体 - 肾上腺（HPA）轴抑制。在Sachanandani等人[720]的前瞻性研究中报道了类似的结果，其中包括9名患者，每天使用250 μg/鼻孔，持续4周。Welch等人[723]考虑了10名患者，其预期每日两次使用含500 μg/2 mL的250 mL盐水，并且在该更高剂量下，血清或24小时尿皮质醇没有变化。

另一项前瞻性研究考虑了18名患者的布地奈德灌注（240 mL盐水中含500μg/2 mL一天两次）对眼内压的影响[1021]。没有显示出显著的压力升高，其中10例患者的平均使用时间为6.3个月。相对低剂量的活性药物可以使用冲洗系统递送到粘膜，虽然目前未确定确切的暴露。[775,806,808]这可能不是小容积，高剂量的雾化装置，其中仍然没有可用的安全数据。在这些安全问题上需要长期充分的随机对照研究。

• 总体证据级别：B（1B级：1项研究，4级：5次研究）。

• 获益：统计学上来看，根据当前的证据无法确定可以改善治疗效果。

• 危害：没有肾上腺抑制的证据，但不能排除与非标准的交付和剂量方案。

• 成本：适中。

• 获益-危害评估：与口服糖皮质激素相比，脱离适应症外应用，可能忽略的副作用。

• 价值判断：目前仅一个等级1B的研究的数据不够充分。

• 政策水平：可选择。

• 干预措施：一般在鼻窦手术后，局部皮质激素的非标准递送可作为不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗的一种选择。

VIII.E.3. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）管理：口服皮质激素

确定16个文章符合伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）口服皮质类固醇管理标准。这些研究测试不同的剂量，持续时间和组合方案。他们评估不同疗程时长的皮质类固醇治疗后的主观和客观变化，所有的研究显示在用皮质类固醇治疗的患者中大多数参数得到改善。

Kroflic等人[1022]对40名患者在鼻窦手术前进行了随机对照试验，比较7天疗程的口服甲基泼尼松龙和局部呋塞米喷雾。7天后，口服皮质类固醇显著改善鼻塞，嗅觉和鼻分泌物的主观得分。口腔内镜检查得分显著改善，嗜酸性粒细胞在口服皮质类固醇后的息肉组织中显著减少。

Van Zele等[1023]随机挑选了47名伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者接受口服甲基强的松龙（20天）、多西环素或安慰剂。他们报道了用鼻内窥镜检查所见息肉大小显著减少、鼻充血减少、PND和嗅觉减退。在皮质类固醇组中，息肉大小改善达8周，但在12周的随访中没有发现与基线不同。与安慰剂相比，皮质类固醇组没有显示出鼻漏症状显著改善，但确实证实了血液嗜酸性粒细胞计数、免疫球蛋白E、嗜酸细胞阳离子蛋白和白介素-5的显著降低。在皮质类固醇和安慰剂组之间，基质金属蛋白酶（MMP）-9水平没有差异。几乎一半的受试者报告至少1个不良事件，但是各组之间的数量或类型没有显著差异。

Hissaria等人[1024]随机挑选了41名受试者每天接受50mg泼尼松龙或安慰剂，持续14天。治疗完成时，基于医师访谈和RSOM得分，两组显示出症状显著改善，皮质类固醇组显示出相对于每个类别中的安慰剂组的显著改善。包括鼻内镜和核磁共振成像的客观测量显示皮质类固醇组相对于安慰剂的显著改善。在泼尼松龙组中，失眠症状的报告次数更频繁，但是没有皮质激素显著不良反应方面的报道。

Vaidyanathan等人[1025]报道了他们的随机对照研究，其中60名伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者随机接受25 mg泼尼松龙或安慰剂，持续2周。所有患者接受丙酸氟替卡松滴鼻剂（400μg 一天两次）8周，然后接受丙酸氟替卡松鼻喷雾剂（200μg 一天两次）18周。作者报道了在口服皮质类固醇2周后，以下方面出现了显著改善：鼻内窥镜检查、嗅觉减退测试、口腔气味测试、全鼻症状得分、小型鼻结膜炎生活质量问卷（RQLQ）、鼻最大吸气流量、血清EDN和高灵敏度CRP水平。在随访期间，息肉大小在2周（$p<0.001$）和10周（$p = 0.001$）随访期显示统计学显著的减少。在28周时，息肉大小的减小不具有统计学显著性（$p = 0.11$）。嗅觉的改善在2周、10周和28周随访中显示类似的趋势。他们还报道了用口服皮质类固醇治疗2周后的基础和动态肾上腺功能抑制。这在口服皮质类固醇完成后返回到基线水平。骨

表VIII-9　口服糖皮质激素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Kirtsreesakul[1026]	2011	1b	对照实验(DBRCT)	1. 泼尼松龙每日50 mg，共14天；2.安慰剂	1. 鼻腔症状（Likert量表）;2.鼻呼气流量指数；3.息肉大小	皮质类固醇组症状改善效果更佳。改善了息肉大小和鼻通畅
Vaidyanathan[1025]	2011	1b	对照实验(DBRCT)	1. 泼尼松龙25 mg /天 × 14天，随后皮质类固醇；2.安慰剂 × 14天，随后为皮质类固醇	1鼻息肉大小；2.嗅觉全鼻症状得分；mini-RQLQ；5. PNIF；6. EDN和CRP；7. 肾上腺抑制；8.骨转换指数	改善皮质类固醇组所有结果（#1-#6）。口服皮质类固醇的效果在28周时消退。观察到瞬时肾上腺抑制和成骨细胞活性的降低
Van Zele[1023]	2010	1b	对照试验，多中心	1. 甲强龙32mg × 5天，16mg × 5天，8mg × 10天；2.口服强力霉素20天；3.安慰剂	1. 通过鼻内窥镜检查鼻腔息肉；2.PNIF；3. 鼻腔症状；4. 血清嗜酸性粒细胞计数；5. 鼻内分泌的白介素-5，免疫球蛋白E，基质金属蛋白酶-9，嗜酸细胞阳离子蛋白	皮质类固醇组的息肉大小，PNIF，鼻部症状和炎症标志物的改善。在研究结束时返回到临床终点的基线
Hissaria[1024]	2006	1b	对照实验(DBRCT)	1. 泼尼松龙50 mg每日 × 14天；安慰剂	1. 鼻症状（VAS）；2. RSOM-31；3. 核磁共振成像；4. 鼻内窥镜检查	皮质类固醇组的更大改善。核磁共振和内镜检查显示皮质类固醇组有改善
Kroflic[1022]	2006	1b	随机对照试验(RCT)	1. 手术前7天甲泼尼龙每日1 mg/kg；鼻塞在术前7天	1. 鼻腔症状；2. 息肉大小的内窥镜分级；3.病史；4. 术中出血	改善两组的鼻部症状和息肉大小，组间无差异。降低皮质类固醇组的NP大小

转换的标志物显示类似的趋势，在皮质类固醇后的前胶原研究中显著下降。在每组中注意到类似的不良事件发生率，但根据协议定义，没有一个被认为是严重事件。

Kirtsreesakul等人[1026]人包括109名患者，每天随机接受50mg泼尼松龙或安慰剂，持续14天。作者发现，两组的主观症状改善，尽管皮质类固醇组在所有主观测量方面比安慰剂组具有更大的改善。只有皮质类固醇组在峰值呼气流量指数和鼻内窥镜测量方面有显著改善。值得注意的是，与安慰剂组相比，皮质类固醇组有更多的患者报告GI扰动和消化不良。

最后，Leung等人[733]基于证据对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中口服皮质类固醇的风险进行了分析。他们的分析使用公布的并发症发生率、QoL变化和成本，并从联邦医疗患者、社会和全名医疗角度模拟了疾病的经济影响。这项分析发现，当伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者每2年需要口服皮质类固醇超过一次时，平衡阈值优于手术治疗。

这些数据支持伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者在即刻和短期内较少使用口服皮质类固醇。口服皮质类固醇锥的长期功效随后由鼻腔用皮质类固醇维持，大约8到12周。两项研究发现长期效应没有差异[1023,1025]。Vaidyanathan等人[1025]发现肾上腺抑制和骨代谢的改变是短暂的。虽然在本研究中没有报道严重的不良事件，但更高剂量的皮质类固醇（50mg /天，14天）可能超过骨坏死的阈值（300至1000mg口服泼尼松）[1027]。与患者制定治疗计划时的效益和风险时，医生必须了解到相关获益超过风险（表VIII-9）。

• 总体证据级别：A（等级1b：5个研究；等级3：2个研究；等级4：11个研究）。

• 获益：在短期内，不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者的主观和客观评价方面出现重大改善。与鼻腔用皮质类固醇协同使用，改善期可持续8到12周。

• 危害：皮质类固醇组有更多GI症状，无严重反应报道。短暂的肾上腺抑制、失眠症以及骨代谢增加。所有既定的类固醇存在风险，在长期治疗中尤其如此。

• 花费：低。

• 获益-危害评估：在小剂量短期随访和每2年使用不到一次时，获益大于危害

• 价值判断：基于高质量数据，低风险和低成本的主观和客观措施的显著改进。相对于手术每2年使用超过一次，口服皮质类固醇的风险高于获益。

• 政策水平：推荐。

• 干预措施：不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的短期治疗建议口服皮质激素。文献不支持对不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎长期或频繁使用类固醇，并且对患者造成的危害风险也更大。

表VIII-10 在3周内使用非大环内酯口服抗生素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Van Zele[1023]	2010	1b	随机对照试验(RCT)	1. 多西环素；2.安慰剂	1. 息肉大小；2. 鼻阻塞；3.嗅觉流泪；5.鼻后引流	在第12周减小息肉大小；在第2周减少鼻后引流
Hoza[1029]	2013	4	病例系列	1. 厄多司坦厄多司坦与皮质类固醇喷雾	SNOT-22 得分	症状得分降低；在没有INCS情况下有更好的反应性

VIII.E.4. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的管理：抗生素

VIII.E.4.a. 抗生素的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）管理：<3周的口服非大蒜素抗生素。26%伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的门诊处方中有抗生素[1028]。这个发现是基于美国的全国数据库，其不区分伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的急性加重与该病症慢性期的使用。尽管抗菌药物在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）治疗中是很常见的，但令人惊讶的是，很少有研究探讨这种做法。

在2013年发表的CRS抗菌药物EBRR中，Soler等人[752]发现只有6项研究检测了CRS中短期（<3周）使用抗生素。其中只有Van Zele等人[1023]开展的研究将伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者从不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSsNP）患者中区分开来。这项研究使用前瞻性随机对照研究审查多西环素200毫克一次，然后每天100毫克，持续20天。作者证明在用多西环素治疗后，可见息肉大小减少，但在患者报告的鼻充血得分、PNIF、鼻漏或嗅觉减退测试中没有观察到差异。作者指出，多西环素的内在抗炎作用可能造成除了抗微生物作用之外或代替抗微生物作用的减少息肉大小。

由于Soler等人[752]的综述确定了这1项研究，只有1项额外的临床试验检查了伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中的抗生素。Hoza等人[1029]检测了厄多司坦的功效，厄多司坦是一种具有抗菌、抗氧化和抗炎作用的粘液溶解剂。厄多司坦可单独用药或与INCS联合用药。没有安慰剂对照。在两组中均观察到基于SNOT-22测试的症状显著减少，在没有皮质类固醇治疗的组中观察到更好的反应。尚不清楚厄多司坦的抗微生物，粘液溶解或其他性质是否是本研究中所见的改善原因。

总之，尽管抗生素在治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中得到广泛使用，但是有关其效力的证据很少（表VIII-10）。抗生素有许多潜在危害，所以不鼓励在非急性恶化的CRSwNP中使用。

- 总体证据级别：B（1级1b研究，1级4研究）。
- 获益：使用强力霉素减少息肉的大小，但是不改变患者报道的结果，在厄多司坦试验中缺少安慰剂无法确定该疗法的获益。
- 危害：GI不适和潜在的抗性和过敏反应。
- 花费：取决于抗生素选择。
- 获益-危害评估：危害超过论证的获益。
- 价值判断：不明/有限的获益，具有重大危害和潜在的巨大成本。
- 政策水平：不推荐。
- 干预措施：非大环素抗生素（<3周疗程）一般不应在非急性临床情况下为伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）开处方。

VIII.E.4.b. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的抗生素治疗：口服非大环内酯抗生素> 3周。从根本上来看，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）被认为是炎性疾病。基于第一原理，抗生素的潜在获益> 3周的持续时间可能是有限的，并且可能超过抗生素的常见风险，例如胃肠道不适、假膜性肠炎、皮疹和过敏反应，以及抗微生物抗性的风险（个人和社会）。目前并没有对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）使用三周以上的非大环内酯类抗生素进行治疗的研究发布。因此，关于该疗法不能做出循证建议。

- 总体证据级别：不适用。
-

VIII.E.4.c. 抗生素的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）管理：大环内酯类抗生素。大环内酯的抗炎性质使得许多人检查了它们在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）治疗中的作用。许多队列研究已评估大环内酯对息肉大小和复发的影响，特别是在ESS后设置。最近，更高水平的证据也已经发表。

大环内酯已经作为CRS的治疗策略，因为其抗菌和免疫调节性质，如先前在VII.E.4c.c.节中所述。

除了调节NF-kB促炎细胞因子产生[744-748]，研究表明大环内酯类在减少鼻成纤维细胞增殖、分化、胶原产生和降低鼻上皮嗜酸性粒细胞的浸润和支原体中的非过敏干预措施的作用[1030-1032]。

Soler等人的一项EBRR研究了大环内酯在CRS中的应用。2项随机对照研究均未对伴有鼻息肉的慢性鼻窦

炎（CRSwNP）患者进行专门评估，其余15项回顾性研究中只有3项对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者进行了特异性评估。这些伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）研究中的结果可能受到息肉组成的差异影响，其中种族和地理因素导致嗜中性粒细胞和嗜酸粒细胞性息肉表型不同。Katsuta等人[1033]让伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者服用3个月的罗红霉素（500毫克BID），发现超过50%的患者在症状、内窥镜检查和计算机断层扫描方面得到改善。Yamada等人[1044]使用克拉霉素400mg每日共8-12周，并发现40%的患者息肉等级得到改善。Moriyama等人[1035]对术后患者进行了7个月的研究（每日400至600mg红霉素），显示鼻镜检查结果得到改善，没有显著的副作用。

最近，1项随机对照研究在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者中特别考察了大环内酯类药物。为评估大环内酯给药持续时间的影响，Varvyanskaya和Lopatin等人[1036]评估了66名双侧NPs患者鼻内镜和ESS后的计算机断层扫描成像。将它们随机分成3个治疗组：克拉霉素每日250mg共24周（$n = 22$），克拉霉素每日250mg共12周（$n = 22$）和对照（$n = 22$）。所有参与者每天接受糠酸莫米松400μg，并在ESS后6、12和24周进行评估。与对照相比，克拉霉素治疗的12周和24周的持续时间在每个随访时间点导致SNOT-20得分的改善。两个大环内酯治疗组也显示息肉病显著减少。在24周时间点、24周治疗组和12周治疗组分别具有统计学显著的息肉负担8倍和5.3倍的减少量，相比之下，糠酸莫米松的对照组仅减少1.8倍。类似地，在持续时间延长的治疗组中24周后，LM得分显著改善。最后，在两个治疗组的ESS后12和24周，嗜酸细胞阳离子蛋白水平显著降低，这表明大环内酯类降低嗜酸性粒细胞炎症可减少息肉复发。

表VIII-11 用大环内酯类抗生素治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Haxel[761]	2015	1b	随机对照试验(RCT)	1. 红霉素每日250 mg（n = 29）；2. 安慰剂（n = 29）	1. 鼻分泌物中的ECP和MPO；2. 多个其他患者报告和临床措施	鼻内镜得分改善。本试验的持续时间或低剂量无效。II型错误机率高
Varvyanskaya[1036]	2014	1b	随机对照试验(RCT)	1. 克拉霉素250mg每日×24周（n = 22）；2.。克拉霉素250mg每日×12周（n = 22）；3.对照（n = 22）	1. SNOT-20；2. 症状（VAS）；3. 嗅觉内窥镜检查；5. 糖精过境；6. 声学测量；7. CT	与对照组相比，SNOT-20、计算机断层扫描和内镜检查在两个治疗组都有所改善。VAS得分改善，但不显著
Dabirmoghaddam[1037]	2013	2b	队列研究	1. 克拉霉素（500 mg BID）（n = 40）	1. 症状（VAS）；2.NP 大小；3. 计算机断层扫描（LM 得分）	鼻塞、嗅觉减退、鼻漏、NP大小和LM得分方面出现改善。
Peric[1032]	2012	2b	队列研究	1. 克拉霉素每日500mg（n = 40）	NP 得分	在非变应性和过敏性患者中息肉得分减少。
Haruna[755]	2009	2b	队列研究	1. 罗红霉素150 mg每日（n = 45）；2. 克拉霉素每日200mg（n = 23）	1. 计算机断层扫描得分的变化；2. 主观症状得分	改善大多数患者的症状。如果不首先去除NPs，在一些患者中效果较差。
Katsuta[1033]	2002	2b	队列研究	罗红霉素（500 mg BID）	1. 症状；2. 内窥镜检查；3. 计算机断层扫描得分	超过50%的患者表现出临床改善。
Yamada[1034]	2000	2b	队列研究	1. 克拉霉素每日400mg（n = 20）；2. 观察；非同时（n = 18）	1. NP大小；2. 在鼻灌洗中的白介素-8水平；3. 白介素-4、白介素-6、白介素-10与MCP-1在鼻腔灌洗中的表达	40%的患者显示息肉大小减少；白介素-8水平随治疗而降低。
Moriyama[1035]	1995	3b	回顾性病例对照研究	1. 术后红霉素（600mg TID，1-2个月，然后400mg BID）；。术后无红霉素	1. 症状；2. 内窥镜检查	与无红霉素相比，使用红霉素后，患者的的症状和内窥镜检查都出现了更好的改进。
Ichimura[1038]	1996	4	病例系列	1. 罗红霉素150 mg每日（n = 20）；2. 罗红霉素150mg每日+氮卓斯汀（1mg BID）（n = 20）。	1. 主观症状得分；2. 血清免疫球蛋白E；3. 血清嗜酸性粒细胞计数；4. 计算机断层扫描得分	减少息肉大小，对较小的息肉有更大影响。

MCP-1 =单核细胞趋化蛋白1；MPO =髓过氧化物酶。

Haxel等人[761]使用对照试验来检查在窦手术后大环内酯在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者中的功效。与对照患者相比，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者在3个月后的红霉素治疗（每天250mg）后，在内窥镜得分方面得到了改善。有趣的是，相比于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者（CRSsNP）的反应更好。

额外的低水平证据支持使用大环内酯，其中大多数使用不同剂量和持续时间的克拉霉素。

Dabirmoghaddam等人[1037]在40例严重息肉病患者中的最近一项研究显示，使用克拉霉素500mg每日治疗两次，72%的患者中有显著的内镜反应。Peric等人[1032]报道了在过敏和非过敏性患者中息肉得分的统计学显著减少和在用克拉霉素500mg每日治疗8周后白介素-8水平的降低。Haruna等人[755]表明，如果不首先进行息肉切除术，大环内酯治疗对于减少主要嗜酸性疾病或严重息肉负荷患者的症状可能不太有效。最后，Ichimura等人[1038]确定，患者服用罗红霉素（每日150mg后）8周以上后，52%的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者的鼻息肉出现了改善。

第VII.E.4.c节中综述了使用大环内酯类药物的不良反应和注意事项。

尽管对伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）使用大环内酯类药物所开展的随机对照研究得到的数据有限，证据的水平较低，但是这些数据显示使用大环内酯类药物确实有一些获益，特别是在ESS后（表VIII-11）。现有研究采用了不同药物、剂量和治疗期。不良事件的风险很大，因此必须评估好潜在的获益与危害。

• 总体证据级别：B（等级1b：2个研究；等级2b：5个研究；等级3b：1个研究；等级4：1个研究）。

• 获益：大环内酯似乎在鼻内镜手术后患者中减少息肉负担，改善慢性鼻窦炎症状。

• 危害：药物很可能会发生相互作用。极少轻度不良反应，有可能会造成严重心血管并发症。

• 成本：低。

• 获益-危害评估：获益似乎超过危害，尽管数据有限。

• 价值判断：有限数据得出获益与危害相当。优化药物、剂量和治疗长度未知。

• 政策水平：可选择。

• 干预措施：在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中，大环内酯在ESS后可能有益于减少息肉的复发。

VIII.E.4.d　伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的抗生素管理：静脉注射抗生素。*由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.4.d节中合并*。

VIII.E.4.e　伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的抗生素管理：局部抗生素。*由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.4.e节中合并*。

VIII.E.5.　伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的管理：抗真菌剂

VIII.E.5.a　伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）管理：抗真菌剂：口服抗真菌剂。Sacks等人[788]进行的Cochrane综述综合了所有在CRS中口服抗真菌剂的随机对照研究，其中只有1个符合入选标准（参见表VIII-12）。[1039]在该研究中，50名成年伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者通过临床、放射学、组织病理学和实验室检查诊断为AFRS，随后进行ESS招募和术后随机分为5组。这项研究不是盲目的，没有讨论方法中的随机化方法。除了由口服抗生素，口服和局部用皮质类固醇组成的常规药物治疗（CMT）外，患者接受口服伊曲康唑（A组），氟康唑鼻喷雾剂（B组），联合口服伊曲康唑和鼻氟康唑（C组）；氟康唑溶液通过鼻窝（D组）；对照组（组E）仅接收CMT。共有41名患者可用于随访（最多9个月）。5组的复发率如下：A组66.7%；组B 10.0%；组C 14.3%；组D 28.6%；和E组为75.0%。没有提到这些差异是否具有统计学意义。

Kennedy等人[379]研究了口服抗真菌治疗在CRS中的应

表VIII-12　口服抗真菌药物治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Khalil[1039]	2011	1b	非盲前瞻性随机对照研究（不是安慰剂-对照	AFRS患者：1. 口服伊曲康唑；2. 氟康唑鼻喷雾；3. 组合（1）和（2）；4. 氟康唑灌洗；5. 仅常规医疗治疗	复发率（不明确定义）	5组的复发率分别为66.7%，10.0%，14.3%，28.6%和75.0%（未进行统计分析）

用，但没有描绘息肉状态。他们发现使用口服特比萘芬没有改善。没有其他使用口服抗真菌剂治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的随机对照研究。

基于这是一项针对CRSwNP的AFRS子集进行随机但没有安慰剂对照的试验，没有证据支持更普遍地在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的常规管理中使用系统性抗真菌药。

• 总体证据级别：A（1a级：1项研究，1b级：1项研究）。

• 获益：口服抗真菌剂在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的常规治疗中并没有展示出获益。

• 危害：已经报道了包括肝功能测试紊乱的系统性副作用。

• 成本：适中。

• 获益—危害评估：由于缺乏使用口服抗真菌治疗的证据，不利影响的风险超过潜在获益。

• 价值判断：研究涉及的患者通常既有伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者又有不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者。

• 政策水平：不推荐。

• 干预措施：口服抗真菌剂不应用于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的常规治疗。

VIII.E.5.b. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的管理：抗真菌：局部抗真菌。Sacks等人[788]进行的Cochrane综述综合了所有在CRS的管理中使用局部抗真菌剂的随机对照研究。使用与Cochrane数据库中相同的搜索策略进行随机对照研究的系统搜索，并且根据主要群体评价4个所得研究并将其分类为不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。

Ebbens等人招募了116名已经接受ESS的CRS（有和没有NPs）的成人患者。来自6个欧洲三级保健耳鼻喉科诊所的这些患者超过6个月的临床体征和症状超过80%的患者为伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者（两性霉素B组47/59患者[80%]和安慰剂组48/57[84%]；个人通信Ebbens）。将这些患者随机分成两组：第一组为，在13周内，一天两次使用鼻腔灌洗装置（每日两性霉素B = 10mg）（n = 59）将25mL两性霉素B溶液（100μg/mL）注入到患者的每个鼻孔中；第2组为一天两次使用鼻腔灌洗装置将黄色安慰剂溶液（n = 57）注入到患者的每个鼻孔中。主要结果是症状得分（使用总VAS）和内镜得分。次要结果包括使用RSOM-31和个体VAS得分、使用SF-36的QoL变化、PNIF的变化和息肉分数的变化、疾病特异性QoL从基线的变化。8名（13.6%）治疗患者和9名（15.8%）对照患者未完成研究。

Gerlinger等人[1040]研究了33名曾接受过ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者。将它们随机分成接受两性霉素B鼻喷雾剂（5 mg/mL）（每日两性霉素B = 4mg，n = 16）或接受安慰剂喷雾（n = 17）这两组，在52周的时间内，每日对每个鼻孔喷雾两次。改良的LM计算机断层扫描分数作为主要结果评估得分。次要结果包括未经验证的鼻内评估问卷和内窥镜评估。干预措施组中的两名（12.5%）患者和对照组中的1名（5.9%）患

表VIII-13 用局部抗真菌剂治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Sacks[788]	2011	1a	荟萃分析结合伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的系统评价	1. 局部抗真菌治疗；2. 安慰剂	1. 分层症状得分；2. QoL问卷；3. 不良反应	相比安慰剂，局部使用抗真菌剂并未获益
Khalil[1039]	2011	1b	非盲前瞻性随机对照研究（非安慰剂对照）	AFRS患者：1. 口服伊曲康唑；2. 氟康唑鼻喷雾；3. 组合（1）和（2）；4. 氟康唑灌洗；5. 仅常规医疗治疗	复发率（未明确定义）	5组的复发率分别为66.7%，10.0%，14.3%，28.6%和75.0%（未进行统计分析）
Gerlinger[1040]	2009	1b	随机对照试验(RCT)	1. 4mg每日两性霉素B（n = 16）；2. 安慰剂组（n = 17）	1. LM计算机断层扫描得分；2. 问卷；3. 内镜得分	相比安慰剂，局部使用抗真菌剂并未获益
Ebbens[381]	2006	1b	随机对照试验(RCT)	1. 25 mL两性霉素B（n = 59）；2. 黄色安慰剂（n = 57）	1. 总体和个体症状VAS；2. RSOM-31；3. SF-36；4. PNIF	相比安慰剂，局部使用抗真菌剂并未获益
Weschta[377]	2004	1b	随机对照试验(RCT)	1. 每日两性霉素B（n = 39）；2. 安慰剂组（n = 39）	1. 计算机断层扫描（改良的LM）；2. RQLQ；3. 内镜得分	相比安慰剂，局部使用抗真菌剂并未获益

者没有完成研究。

Khalil等人[1039]的研究涉及局部和口腔抗真菌治疗。通过临床、放射学、组织病理学和实验室检查诊断为AFRS并随后接受ESS的50名成人伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者术后随机分为5组。这项研究为非盲试验，没有讨论方法中的随机化方法。除了由口服抗生素、口服和局部皮质类固醇组成的常规治疗外，患者接受口服伊曲康唑（A组），氟康唑鼻喷雾剂（B组），联合口服伊曲康唑和鼻氟康唑（C组），用氟康唑通过鼻窝（D组）；对照组（组E）仅接收CMT。共有41名患者可用于随访（最多9个月）。5组的复发率分别为66.7%，10.0%，14.3%，28.6%和75.0%。没有提到这些差异是否具有统计学意义。

Weschta等人[377]研究了78名将接受ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）成人患者，他们被招募并随机分为2组。33例患者先前进行过窦手术，17例（43.6%）在干预措施组，16例（41.6%）在对照组。ESS之后，两组中的每个患者都需要在其每个鼻孔中每天喷雾两次（200mcL），每天4次，持续8周。干预措施组（n = 39）接受两性霉素B鼻喷雾剂（3mg/mL，每日两性霉素B的量= 4.8mg），而对照组接受安慰剂鼻喷雾剂（n = 39）。主要结局包括计算机断层扫描得分（改良LM），RS QoL得分（RQLQ）和内镜检查得分。10名（25.6%）两性霉素B患者和5（12.8%）对照患者未完成研究。

值得注意的是，Ponikau等人[378]研究了局部两性霉素，发现了放射学变化，但没有症状或内镜变化。他们没有描绘息肉状态。表VIII-13中列出了关于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者的4项研究的结果。所有研究的结果显示，与安慰剂相比，QoL问卷得分或放射摄影得分没有显著改善；1项研究倾向于对照组的症状[377]，另一项研究倾向于对照组的放射学得分[1040]。在1项研究中，两性霉素B组的鼻内镜得分没有显著改善[381]。Khalil等人[1039]显示通过氟康唑鼻喷雾，AFRS的复发率得到改善，但没有对这些患者进行统计分析。很难知道Khalil等人[1039]的数据在多大程度上可以概括所有伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者。在现有研究的基础上，没有证据支持在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的常规治疗中使用局部抗真菌治疗。

• 总体证据级别：A（1a级：1项研究，1b级：4项研究）*。

• 获益：在典型不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗中局部抗真菌药未证实有获益，但是在某些不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中（例如过敏性真菌性鼻窦炎）有一些获益。

• 危害：报道的主要副作用是局部刺激。在Cochrane评价中进行的荟萃分析没有表现出治疗组和安慰剂组之间不良反应的统计学显著差异。

• 成本：适中。

• 获益-危害评估：通常对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者无可见获益，获益无法超过风险和花费。

• 价值判断：无。

• 政策水平：不推荐。

• 干预措施：局部抗真菌药不可应用于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的日常治疗。

*研究中涉及的患者通常既包括伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者也包括不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者。

VIII.E.6. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的管理：局部替代疗法

VIII.E.6.a. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的局部替代疗法：表面活性剂。*由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.6.a节中合并。*

VIII.E.6.b. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的局部替代疗法：麦卢卡蜂蜜。*由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.6.b节中合并。*

VIII.E.6.c. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的局部替代疗法：木糖醇。*由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.6.c节中合并。*

VIII.E.6.d. 局部替代疗法的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的管理：胶体银。*由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.6.d节中合并。*

VIII.E.7. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的管理：局部药物的分布和头部位置、装置、手术和鼻解剖学的影响

由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.6.e节中合并。

VIII.E.8. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的管理：免疫检查和治疗

由于数据有限，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有

表VIII-14 用抗白细胞三烯治疗伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）治疗的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Smith[1042]	2014	1a	随机对照试验(RCT)的系统综述	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎	1. 症状改善；2. 其他临床参数	孟鲁司特改善症状的适度证据作为皮质类固醇的辅助
Wentzel[1041]	2013	1a	随机对照研究的系统评价和荟萃分析	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎	1. 症状改善；2. 其他临床参数	与皮质类固醇相似，孟鲁司特显示症状改善超过安慰剂
Dahl ´en[1050]	1998	1b	对照试验才采用齐留通600mg QID	AERD	1. 肺功能；2. 症状得分；3. PNIF	齐留通导致改善的肺功能以及鼻部症状和PNIF

PFT=肺功能测试。

鼻息肉的慢性鼻窦炎在第VII.E.8节中合并。

VIII.E.9. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的管理：抗LT治疗

研究证明，白三烯途径在哮喘、AR和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中上调。白三烯是通过花生四烯酸的分解由嗜酸性粒细胞和肥大细胞合成的炎症介质。在这些条件下，特别是在AERD中，已经观察到白三烯增加、白三烯受体上调。由于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中白三烯活性的增加，抗LT治疗已经用于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）。很少有研究对抗LT治疗在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中的有效性进行检查，而Wentzel等人[1041]和Smith和Sautter[1044]最近总结了这些内容。

Wentzel等人[1041]进行了系统评价和荟萃分析，发现有12项研究（5个随机对照研究和7个病例系列研究）检测了在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中的抗LT治疗的有效性。5个随机对照研究中共招募179名患者，2个随机对照研究将使用孟鲁司特（一种白三烯受体拮抗剂）与使用安慰剂[1043,1044]的效果进行了比较；2个随机对照研究对使用鲁司特与皮质类固醇的效果进行了比较[1045,1046]；还有1个随机对照研究比较了在口服皮质类固醇的过程后，使用孟鲁司特和皮质类固醇与仅使用皮质类固醇的效果[1047]。Wentzel等人[1041]能够将2项随机对照研究组合成荟萃分析。他们的系统综述和荟萃分析发现，与安慰剂相比，抗白三烯治疗显示症状得到改善，但与皮质类固醇没有差异。他们得出结论，尽管抗白三烯治疗作为皮质类固醇的辅助治疗显示获益有限，但是要确定其使用的最有益的策略还需开展进一步的研究。

Smith和Sautter的综述[1042]仅限于解决孟鲁司特在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中的疗效的研究。他们确定了5种此类研究。其中3例为随机对照研究（1b级）[10431046,1047]，分别为非随机、非对照研究（3级）[1048]，基础科学研究（5级）[1049]。总体而言，他们发现与皮质类固醇联合使用时，辅助治疗的证据中度有效。有趣的是，他们引用了1个体外基础科学研究，显示与孟鲁司特单独使用相比，孟鲁司特与齐留通（一种选择性5-脂氧合酶抑制剂）联合使用能够更好地预防肥大细胞激活伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）组织[1049]。

最后，1项双盲安慰剂对照研究考察了齐留通作为吸入和/或口服皮质类固醇在AERD患者中的附加疗法[1050]。Dahlen等人[1050]证实了6周的齐留通（600 mg QID）治疗不仅改善了肺功能，也改善了嗅觉，鼻漏和鼻塞的症状。作者报告在所研究的40名患者中没有不良的药物相关事件。

总之，2项评价已证明对抗白三烯治疗的有限获益（表VIII-14）。白三烯治疗的风险随所选择的具体药物而变化。孟鲁司特具有相对有限的不良反应特征，但是其他抗白三烯药物如齐留通与显著的肝脏问题有关。

- 总体证据级别：A（等级1a：2个研究）。
- 获益：改善症状，效果可与鼻腔用皮质类固醇相比。作为鼻腔用皮质类固醇的附属有有限获益。
- 危害：有限风险。在售后报告中，孟鲁司特与极少的神经精神系统反应有关。齐留通和其他药物与肝酶素升高有关。
- 成本：适中。
- 获益-危害评估：获益和风险相当。
- 价值判断：对INCS不耐受或无反应的患者来说，采用孟鲁司特进行治疗也许比较获益。
- 政策水平：可选择。
- 干预措施：对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者，孟鲁司特可作为替代或除鼻腔用皮质类固醇之外的可选项。

VIII.E.10. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）和AERD的管理：阿司匹林脱敏

ESS今天仍是治疗AERD患者去除NP的选择。然而，在这个特定的患者亚组中，炎症粘膜变化的复发和最终

NP早期出现（通常在几个月内），并且高百分比的患者必须进行翻修手术[960,961]。因此，需要选择额外的治疗方式来优化术后结果，最大限度地减少窦手术后NP的复发率。几个研究人员描述了多种适应性阿司匹林脱敏方案，各自对白三烯和前列腺素（PG）释放的影响及其临床结果[1051,1052]。其中一些方案在阿司匹林摄入途径方面不同，尤其是在初始脱敏阶段口服与静脉输液应用[1053-1055]。作者之间的争议最突出的是一种既有效又耐受性良好的最佳可能的维持剂量。研究人员之间有一致的是，开始阿司匹林脱敏的最佳时机是在手术切除息肉之后几周，以平息炎症状况并对息肉复发和QoL具有最佳可能的影响。在开始脱敏之前的一个警告是肺功能的彻底评价，其不应该差于个体的1秒内预期的功能性呼气体积（FEV1）的75%。

表VIII-15 伴随AERD的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的阿司匹林脱敏治疗的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Fruth[1061]	2013	1b	随机对照研究，安慰剂对照	ESS后的AERD患者在3年内接受100 mg ASA的低剂量脱敏	症状得分，用药得分，息肉复发3年以上	3年长期低剂量脱敏后症状和药物得分得到显著改善
Lee[1058]	2007	1b	随机对照试验（RCT）	137名AERD患者随机分为不同的高维持剂量的脱敏作用	1年后症状和药物得分	建议起始剂量为650 mg，每日两次，随后降至325 mg，每日两次
Parikh[1054]	2005	1b	随机安慰剂对照交叉试验	22名AERD患者经鼻内赖氨酸阿司匹林脱敏	1. 临床改善；2.体外参数的改善	改善仅在组织研究中，6个月后没有临床获益
Stevenson[1053]	1984	1b	对照实验(DBRCT)	AERD患者口腔脱敏	在脱敏期间的鼻和肺症状和药物得分	CRS症状明显减轻，哮喘症状在一半患者中
Baker[950]	2011	2a	SR	AERD患者接受高剂量脱敏	GI副作用	胃肠道症状是高剂量脱敏的主要风险
Lanas[1059]	2011	2a	SR	AERD和低剂量脱敏患者	胃肠道症状和出血	增加低剂量脱敏中GI出血的风险，通过PPI降低
Pfaar[1055]	2006	2a	SR	AERD患者正在脱敏	改善上下气道和体外	脱敏是唯一有效的治疗选择
Mendelsohn[960]	2011	2b	大型回顾性队列研究	经历ESS的NP（n = 549）	复发（通过Kaplan-Meier曲线测量）	AERD的修订率显著更高
Rozsasi[1057]	2008	2b	比较队列研究	AERD患者接受低剂量脱敏，100 mg比300 mg维持剂量	多发性复发，症状和药物得分，哮喘控制	低剂量有效减少息肉复发，对哮喘控制效果较差
Gosepath[947]	2002	2b	长期队列研究	AERD患者经历长期低剂量脱敏	NP的复发和手术修订的需要	长期低剂量脱敏在临床上是有效的并且可以在体外监测
Gosepath[1052]	2001	2b	前瞻性队列研究	手术后AERD患者出现低剂量脱敏	1年后低剂量脱敏和体外监测的有效性	1年后与100mg的临床成功；临床症状与体外监测之间的相关性
Stevenson[1056]	1996	2b	大型队列研究	65名AERD患者正在接受达3年的脱敏	长期有效性	显著改善：CRS症状、哮喘、嗅觉、手术修订数量、皮质类固醇使用
Lumry[1051]	1983	2b	队列研究	AERD不全的患者	阿司匹林脱敏后改善	77%无哮喘的患者在脱敏后表现出临床改善
Klimek[1062]	2014	2c	阿司匹林脱敏的研究结果	AERD患者经历不同的脱敏状态	口服、鼻、支气管和静脉应用阿司匹林脱敏。药物得分	研究证明，阿司匹林脱敏在AERD中是有效的和安全的
Parikh[1063]	2014	2c	鼻内赖氨酸阿司匹林脱敏的研究结果	AERD患者接受局部鼻腔赖氨酸阿司匹林脱敏	使用鼻内脱敏的证据	虽然脱敏已被证明是成功的，但局部鼻腔应用仍在辩论中
Amar[961]	2000	3b	病例对照研究	1.AERD；2.CRS伴 有/不伴有哮喘	1. ESS的临床效果；2.经常性CRS；3.外科手术次数	AERD患者的手术长期效果较差
Moberg[1060]	2011	5	在线调查问卷	1. 原发性CV预防；2.二级CV预防	坚持低剂量ASA患者胃肠道问题	GI问题患者的依从性差

在一些发表文献中，包括80年代初的1b级试验，Stevenson等人[1053,1056]能够证明使用高达1300mg的每日阿司匹林维持剂量的脱敏的功效。作者观察到在大剂量阿司匹林脱敏过程中鼻窦感染，修复手术和皮质类固醇的使用显著减少。然而，观察到严重的阿司匹林相关副作用，如胃出血和胃痛，以及肾功能受损，恶心和血液凝固障碍[950,1056]。这些不良反应导致在几个月后约50%的高退出率。这是不利的，因为脱敏仅提供潜在的致病性治疗选择，如果给予足够长以使花生四烯酸途径中的病理学变化正常化。早期的临床观察表明，在大多数患者中，这种作用需要6至9个月才能在体外进行测量[947]。即使如此，仍然不确定任何对维持剂量超过48小时的干预措施是否会终止代谢的不感受状态和使获益效果受损。因此，如果脱敏仍然有好处，成功的长期脱敏应该持续多年，可能几十年。关于长期脱敏期间的剂量，文献中的数据与各自的LOE一样是可变的。Rozsasi 等人[1057]推荐每日300毫克的维持剂量，以减少NP复发和改善嗅觉，而几个早期的单臂调查可以证明NP复发的明显减少，嗅觉的改善和哮喘相关的减少投诉维持阿司匹林剂量为100毫克每天[947,1052]。最合适的协议建立有效和良好耐受的脱敏与尽可能低的维持剂量的口服阿司匹林仍有待确定。Lee等人[1058]推荐阿司匹林的摄入剂量至少为325毫克，每日两次，以获得最佳的症状控制，但目前的报告显示，即使阿司匹林剂量为650毫克/天，也有相当大的胃肠道出血风险[1059,1060]。

2013年，第一个双盲安慰剂对照临床试验被发表，考察适应性阿司匹林脱敏，初始攻击剂量在1天内达到800mg，然后是每天仅100 mg的维持剂量。这种低剂量方案被证明是安全的，治疗组中有不到3%的患者抱怨胃刺激，所有这些都可以在加入PPI后继续治疗[1061]。使用这种前所未有的LOE，显示100mg 作为维持剂量可以显著减少临床关键症状，如鼻塞，出院和头痛（$p = 0.001$）。在治疗组中的3年随访期（$p = 0.03$）中，QoL也显著改善，并且在36个月后具有较低的息肉分数。这第一项研究提供了关于100-mg方案的1b级证据的结论是，低剂量脱敏导致潜在的炎症活性显著降低，因此有助于减少这组患者中全身性皮质类固醇的需要，进一步导致外科修补术的减少。

在最近的一项综述中，Klimek等人[1066]得出结论，基于目前可用的临床和病理生理学数据，阿司匹林脱敏已被证明是有效的和安全的，并且适于减少对AERD患者中其他药物的需要。Parikh和Scadding等人[1054,1063]报道了在阿司匹林敏感患者中使用局部鼻用赖氨酸。有趣的是，只有75毫克鼻内施用，他们使用这种方案能够提供1b水平证据白三烯受体的改变和较弱的证据水平改善临床结果[1054,1063]（表VIII-15）。

在未来的试验中，100 mg与300 mg阿司匹林的潜在差异或临床获益或反之亦然，应通过随机双盲前瞻性剂量研究试验进行评估，因为文献中以前报告的数据解释受到开放研究的限制设计。需要进行此类试验以努力找到最低有效和可行剂量的一致意见。AERD患者失去脱敏的几个原因之一是，由于肺功能受损，他们不能耐受高剂量。然而，与最近详细的证据，低剂量脱敏已被证明是一个有效的治疗途径，应推荐在不受控制的AERD患者中使用。

• 总体证据级别：B（等级1b：4个研究；等级2a：3个研究；等级2b：6个研究；等级2c：2个研究；等级3b：1个研究；等级5：1个研究）。

• 获益：手术后减少息肉形成，提高AERD的QoL和减少CRS症状。减少全身类固醇的需要。减少许多手术修正的情况。

• 危害：GI出血，肾脏疾病的发病率增加，以及高维持剂量下的血液凝固问题。低剂量方案低于3%GI副作用。

• 成本：（1）脱敏的初始花费。（2）每天100毫克阿司匹林的最低直接花费。（3）如果将来手术治疗减少，可能成本减少，较少使用药物，对于哮喘较少的医师诊疗。

• 获益-危害评估：获益明显大于危害。

• 价值判断：阿司匹林脱敏是伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者的极少数致病性治疗选择之一。

• 政策水平：推荐。

• 干预措施：在阿司匹林加重呼吸疾病患者中手术后除去鼻息肉预防复发时，应考虑阿司匹林脱敏。

VIII.F. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）：并发症

伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的并发症可分为2种广泛的病理生理类型：（1）眶和颅底的侵蚀和压迫；和（2）伴有粘液囊形成的鼻窦阻塞。

伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的并发症也可以按解剖学术语分类：（1）表现为视力丧失、视力丧失、复视和突然的轨道并发症；和（2）颅内并发症，其表现为脑膜炎、改变的精神状态和其他神经缺陷。

尽管对长期息肉生长可能发生筛骨眶板和颅底的侵蚀，但是息肉直接压迫眶和大脑是很少见的。在一系列82例AERD患者中，2例患者发生泪道装置的侵犯和随后的感染，2例患者有内侧眶壁的侵蚀，导致一例患者出现眼眶蜂窝织炎，另一例出现眼眶突出。没有报告颅内

并发症。[1064]颅内参与NPs的设置，对于随后脑膜炎或颅内脓肿的报告非常少。

AFRS（鼻息肉是其根本特征）的状况比较特别。在高达50%的病例中基本上涉及颅底和筛骨眶板[1065,1066]。性别和种族的作用尚不清楚，但据报道非裔美国男性的侵蚀发生率较高[1067]。视力丧失的压迫性非感染性视神经病变较少见（约4%），但也可能发生，而且视力会部分或完全恢复。[1068]无论伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）病例是否与AFRS相关，在没有急性感染的情况下的眼眶和颅底参与是一种潜在的过程，其特征是平滑扩张、无硬膜或眶周侵入。

NPs也可导致鼻窦流出物障碍，导致粘液囊形成。在NP病人的1项大型研究中，未手术的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）病例中的粘膜斑发生率为0.6%，而手术治疗的患者的粘膜斑发生率为2.5%[1069]。最常见的是前额叶区域，AERD患者风险更高。在同一上述系列的82例AERD患者中，7个眼眶并发症中的3个涉及侵入眼眶的粘膜[1064]。在这3个中，两个由于视神经缺血而发展成失明。对照组的阿司匹林耐受患者没有任何眼窝的并发症[1064]。

总体来说，伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中的粘膜形成是罕见的，但是先前的手术和阿司匹林敏感性似乎是危险因素。

VIII.G. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）和AFRS：病理生理学的差异

AFRS是伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的子集。它是一种非侵入性、嗜酸性、复发性鼻窦炎，不同于其他形式的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP），其具有特定的特征[1070-1072]。AFRS最初被描述为过敏性支气管肺曲霉病的鼻内推论，涉及对曲霉菌有反应的I型和III型的Gell和Coombs[1073,1074]。在AFRS中，吸入的真菌孢子被认为会引发鼻腔的升级性免疫反应[1075,1076]。1994年Bent-Kuhn AFRS诊断标准包括：I型超敏反应，鼻息肉病，特征性计算机断层扫描结果，没有真菌侵袭的嗜酸性粘液，以及阳性真菌染色[358,1077]。除了NPs，这些标准共同有助于将AFRS与其他形式的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）区分开来。一些作者描述了替代性AFRS标准，指定阳性真菌培养物而不是真菌染色，并指出并非所有AFRS患者都具有真菌过敏。[359,1078]这引发了关于AFRS病理生理学的争论[370,1072,1076]。

伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）（包括AFRS在内）通常涉及具有嗜酸性粒细胞炎症的Th2-优势免疫应答[107,1079,1080]。理论上，AFRS的主要刺激是I型免疫球蛋白E干预措施的真菌过敏原的超敏反应。与伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者相比，AFRS患者具有升高的血清总和真菌特异性免疫球蛋白E，并且血清特异性免疫球蛋白E水平（对于真菌和非真菌变应原）已显示与临床严重性和复发相关[917,1073,1074,1077,1081,1082]。嗜酸性粘蛋白，其不存在于所有形式的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中，是炎症的副产物，并且有助于疾病的持续性或进展。AFRS的嗜酸性粘液素很浓且粘着力强，由粘蛋白、Charcot-Leyden晶体和真菌菌丝中的坏死和脱粒嗜酸性粒细胞组成[1077,1083]。

通常，可以识别出典型真菌和曲霉属，但真菌多种多样，并且根据地理区域而变化[1073,1075,1076,1081,1083,1084]。有趣的是，在澳大利亚的一项研究中，粘液中的真菌物种与全身性真菌过敏之间的相关性较差。

临床上，倾向于将AFRS划分为伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的一种更严重形式。特征性计算机断层扫描结果包括窦腔内材料的密度增加以及鼻旁窦骨壁的扩张或侵蚀。与伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）不同，大于30%的AFRS患者具有颅骨或眼眶扩张/侵蚀的表现[1066,1077,1082,1085-1088]，可能造成视觉障碍或面部畸形[1070,1072,1083]。总体上，与伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）相比，AFRS患者更年轻，特应性，且经常具有单侧疾病[925,1073,1079,1089]。在美国，已经鉴定出具有较低社会经济地位，南部地理区域和非洲裔美国人种族的协会[925,1085,1090-1092]。

AFRS病理生理学中的I型超敏反应的重要性存在争议，这推动了额外的研究。体液免疫和免疫球蛋白非依赖性途径可能有贡献。真菌特异性免疫球蛋白G通常在AFRS中升高[1071,1073,1074]。链格孢菌特异性升高的免疫球蛋白G3水平和烟曲霉显示来自对照组的嗜酸粒细胞性鼻窦炎，包括AFRS[370]。金黄色葡萄球菌是息肉中的常见生物体，这些疾病过程作为直接病原体或通过超抗原产生[903,925,1084,1093,1094]。金黄色葡萄球菌定殖在AFRS中比其他伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）亚型更普遍。在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）和AFRS中，VD3水平也降低。此外，遗传分析已证明AFRS与其他慢性鼻窦炎亚型的差异基因表达和等位基不同[634,1095,1096]。

局部粘膜反应也可能有助于AFRS发病机制。呼吸上皮细胞可以启动局部Th2免疫应答。[1094] NPs含有升高水平的树突细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和Th2细胞因子。[538,1079,1080,1094,1097,1098]相比于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）粘膜，AFRS粘膜具有CD8 + T细胞的优势，其具有升高的CD20 + B细胞。1086各种研究证明AFRS粘膜内真菌和非真菌免疫球蛋白E升高，并且局部免疫

表VIII-16 鼻息肉和AFRS之间病理生理学差异的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
临床描述						
Han[1079]	2013	2b	预期 病例对照 研究	1. AERD；2. AFRS；3. 哮喘RS与过敏；4. 哮喘RS无过敏；5. 非哮喘性RS与过敏；6. 非哮喘RS无过敏；7. CF	1. 临床数据；2.鼻黏膜免疫组化染色	AFRS病理生理学涉及真菌特异性过敏反应，而AScA是更未分化的过敏反应。与其他亚类嗜酸性RS的亚类不同，白介素-5在AFRS的发病机理中具有重要的作用。
Chakrabarti[1083]	2009	3a	共识板/评论文章	N/A	N/A	建议的各种形式的真菌RS术语。达成共识，将AFRS嗜酸性粘蛋白中称为粘液
Uri[1072]	2013	4	回顾性病例系列研究	1.AFRS；2.EMRS	临床数据	AFRS和EMRS具有类似的临床表现，但遵循不同的临床课程。单侧疾病和眼眶受累在AMR中比较常见
Marfani[1087]	2010	4	回顾性病例系列研究	诊断为AFRS的患者 AFRS	临床数据	大多数患者为年轻男性，社会经济地位低。单侧疾病存在于超过59%的患者中
Ghegan[1066]	2006	4	回顾性病例系列研究	因炎性疾病而接受ESS的患者	临床数据	相比于CRS，AFRS患者患 骨侵蚀的概率要高12倍以上。AFRS患者较年轻。骨髓侵蚀在男性和非裔美国人患者中更常见
Saravanan[1078]	2006	4	前瞻性比较研究	CRS患者	临床和病理数据	回顾AFRS患者的诊断
Ferguson[1089]	2000	4	文献回顾和回顾性病例系列	1.AFRS；2.EMRS	临床和免疫数据	单侧疾病和升高的免疫球蛋白E水平在AFRS中更常见。成人发作性哮喘和AIT在EMRS中更频繁。
Ferguson[1092]	2000	4	国家调查； 文献评论	AFRS患者	临床数据	AFRS流行率在地理上不同，与环境模具计数没有相关性。
Mukherji[1088]	1998	4	回顾 综述	AFRS患者	临床数据	AFRS在男性和来自美国南部的州更常见
deShazo[359]	1995	4	回顾性病例系列研究	诊断为AFRS的患者	临床数据	提出AFRS的5项诊断标准
Bent[358]	1994	4	前瞻性病例系列	诊断为AFRS的患者	临床和病理数据	AFRS的定义诊断标准
组织病理学评价						
Laury[1098]	2014	2b	前瞻性病例对照研究	1. AFRS；2. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；3. 控制组	半定量逆转录聚合酶链反应和窦组织的免疫荧光	与不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和对照组相比，AFIS中的骨膜蛋白显著升高； 与骨侵蚀相关
Bakhshaee[1081]	2013	2b	前瞻性队列研究	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）> 1年的患者	临床和组织病理学数据	有NPs患者的AFRS的患病率 为9.45%
Ragab[1086]	2013	2b	前瞻性病例对照研究	1. AFRS；2. 足分支菌病；3. 鼻息肉；4. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎	鼻内粘膜的组织病理学和免疫组化染色	CD8 + T细胞是AFRS中最常见的细胞类型。CD20 + B细胞在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中最常见
Ayers[538]	2011	2b	前瞻性病例对照研究	1. CRSwNP；2. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；3. AFRS；4. 控制组	来自OMC的粘膜的免疫组化染色	树突状细胞和相关的趋化因子在AFRS和鼻息肉的粘膜中显著增加
Ahn[1100]	2009	2b	前瞻性病例对照研究	1. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；2. AFRS；3. 控制组	鼻黏膜免疫组化染色	与对照组患者和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者相比，在AFRS患者的鼻窦粘膜中表现出更多的真菌和非真菌免疫球蛋白E。

（待续）

表VIII-16 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Pant[1097]	2009	2b	前瞻性病例对照研究	1. CRS；2. AFRS；3. AFRS样（真菌过敏，但EM中无真菌）；4. 非过敏性真菌嗜酸性RS；5. 非变应性非真菌性嗜酸性RS	免疫组化染色和息肉，非多肽组织和外周血的流式细胞术；2. 临床特点	在AFRS和其他形式的EMCRS之间在细胞群体和真菌特异性淋巴细胞增殖的百分比方面没有显著差异。在AFRS / EMCRS中存在较高百分比的CD8 + T细胞。真菌特异性淋巴细胞增殖在AFRS / EMCRS中较大，而不考虑过敏
Wise[1099]	2008	2b	前瞻性病例对照研究	1. 控制组；AFRS；3. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎	从OMC活检粘膜的免疫组织化学评价免疫球蛋白E	与其他组相比，AFRS粘膜具有显著更多的免疫球蛋白E。当与上皮相比时，免疫球蛋白E在上皮下位点增加更多；升高的免疫球蛋白E不是真菌特异性的
Carney[1080]	2006	2b	前瞻性病例对照研究	1. 控制组；AFRS；3. 非变应性嗜酸性真菌鼻窦炎（那些具有NPs和阳性真菌培养物或染色，但没有真菌过敏的患者）；4.CRS	淋巴结粘膜的免疫组织化学	与对照相比，AFRS、非变应性嗜酸性嗜酸性真菌RS和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者局部肥大细胞、嗜酸性粒细胞和免疫球蛋白E +细胞数都更高。AFRS和非变应性嗜酸性嗜酸性真菌鼻窦炎之间的嗜酸性粒细胞，肥大细胞或免疫球蛋白E +细胞数目没有显著差异，表明所有慢性鼻窦炎亚组中的局部免疫球蛋白E产生
系统性免疫反应						
Matsuwaki[917]	2013	2b	前瞻性病例对照研究	1. AFRS；2. CRSwNP；3. 控制组	鼻内粘膜的免疫组织化学。血清和局部免疫球蛋白E	与其他组相比，AFRS中的血清和局部总免疫球蛋白E显著增加。局部总免疫球蛋白E在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）和AFRS中都增加。局部免疫球蛋白E与所有受试者的局部ECP相关，真菌特异性免疫球蛋白E与非真菌免疫球蛋白E相关性更强
Hutcheson[1082]	2010	2b	前瞻性病例对照研究	1.AFRS；2. CRS	1.血清总免疫球蛋白E和免疫球蛋白G抗 - 链格孢菌特异性抗体；2.通过免疫印迹法检测血清抗真菌免疫球蛋白E	与慢性鼻窦炎相比，AFRS中的平均血清总免疫球蛋白E显著更高。与慢性鼻窦炎相比，平均血清免疫球蛋白G抗 - 链格孢菌抗体在AFRS中显著升高。与慢性鼻窦炎相比，来自AFRS的免疫球蛋白E抗真菌带的平均数的统计学显著增加
Pant[370]	2005	2b	预期 病例对照 研究	1. EMCRS；2. AFRS；3. AFRS样；4. 非过敏性真菌嗜酸性RS；5. 非变应性，非真菌性嗜酸性鼻窦炎；慢性鼻窦炎；真菌过敏性AR；7. 对照	1. 鼻粘膜免疫组织化学；2.血清免疫球蛋白水平；3.临床数据	真菌特异性免疫球蛋白G3水平在所有EMCRS患者中升高，而不管在嗜酸性粘液素中是否存在真菌过敏或真菌
其他免疫机制						
Seiberling[903]	2005	2b	预期 病例对照	1. CRSwNP；2. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；3. 控制组	1. 存在SEA，SEB，SEC，SED和TSST-1；2. 组织的病理评价	毒素检测和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）之间的关联。伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）中嗜酸性粒细胞计数较高
Clark[925]	2013	4	回顾 案例系列	1. CRSwNP；2. AFRS	窦培养	AFRS患者的金黄色葡萄球菌患病率高于其他类型的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者

（待续）

表VIII-16 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Mulligan[426]	2011	4	回顾 案例系列	1. AFRS；2. CRSwNP；3.不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎；4. 控制组	1. VD3缺乏；2.免疫细胞的循环水平；3.计算机断层扫描的鼻窦骨侵蚀程度	伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和AFRS（但非不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎）的VD3水平不足。维生素D3水平与循环树突细胞呈反向关系。
基因表达						
Ebert[1095]	2014	2b	预期 病例对照 研究	1. AFRS；2. CRSwNP；3. 控制组	通过微阵列分析评估粘膜组织中的基因表达谱	与对照相比，蛋白酶激活的受体3基因表达升高。AFRS和对照之间无差异。
Orlandi[1096]	2007	2b	预期 病例对照	1.AFRS；2.EMRS	使用微阵列分析在NP组织中的基因表达谱	38个基因在AFRS中过表达或低表达；10在EMRS中差异表达
Schubert[634]	2004	2b	预期 病例对照	1. AFRS；2. 肥厚鼻窦疾病	人类白细胞抗原核糖核酸基因分型	66%的AFRS患者携带至少1个人类白细胞抗原-DQB * 03等位基因。伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）和AFRS患者之间的等位基因变体不同。
人口和社会经济因素						
Miller[1091]	2014	4	回顾 案例系列	符合3/5的患者 AFRS Bent-Kuhn 诊断标准	1. 人口和社会经济因素； 2. 疾病的措施严重性	大多数患者是非裔美国人。男性骨侵蚀的患病率更高。较低的社会经济地位与更严重的疾病有关。
Wise[1090]	2008	4	回顾 图表审查	1. AFRS；2. CRSwNP；3. 不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎	人口和社会经济因素	与伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎相比，AFRS患者的年龄较低。相比于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的患者（而非伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎患者），AFRS患者居住在贫困程度较高的县。
Ghegan[1085]	2007	4	回顾 图表审查	AFRS	人口和社会经济因素	大多数患者是非裔美国人。男性骨侵蚀的患病率更高。社会经济因素与骨侵蚀没有显著相关

阿司匹林不耐受；AScA＝哮喘性鼻窦炎与过敏；EMCRS＝嗜酸性粘液慢性鼻窦炎；SEA，SEB，SEC，SED＝葡萄球菌肠毒素A，B，C，D。

表VIII-17 AFRS管理口服抗真菌治疗的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Khalil[1039]	2011	1b	非盲前瞻性随机对照实验（非安慰剂对照）	AFRS患者：1. 口服伊曲康唑；2. 氟康唑鼻喷雾；3. 组合（1）和（2）；4. 氟康唑灌洗；5. 仅常规医疗治疗	复发率（未明确定义）	5组的复发率分别为66.7%，10.0%，14.3%，28.6%和75.0%（未进行统计分析）
Seiberling[1105]	2009	4	病例系列	伊曲康唑治疗鼻息肉复发：1. AFRS（n＝9）；2. 像AFRS（n＝1）；3. 非变应性真菌性嗜酸细胞性RS（n＝13）	1. RS症状；2. 内窥镜检查	83%症状和内镜检查改善（7/9例患AFRS）；有疗效的3/19例因肝酶升高而不得不终止
Chan[1102]	2008	4	病例系列	其他药物治疗失败的AFRS（n＝32）患者	RSOM-31	56%显著或适度改善及44%极少或无改变
Jen[1107]	2004	4	先导性研究	接受氟康唑喷雾治疗的症状进展的“有AFRS病史”患者（n＝16）	1. 鼻内镜；2. 症状	75%稳定或粘膜水肿和症状减轻
Rains[1103]	2003	4	病例系列	AFRS（n＝137）	复发	50.4%复发及20.5%再手术
Kupferberg[1104]	1997	4	病例系列	术后AFRS患者，接受了：1. 未治疗（n＝9）；2. 口服皮质激素（n＝100）；3. 口服糖皮质激素及口服抗真菌药（n＝2）；4. 仅口服抗真菌药（n＝3）	症状	报告仅接受口服抗真菌药的1/3例患者症状改善

球蛋白E与鼻内嗜酸粒细胞增多相关。[917,1079,1080,1093,1099,1100] 大多数AFRS患者也具有可检测真菌特异性免疫球蛋白E在其粘蛋白中的表达。

AFRS是鼻息肉的不同的，通常更严重的亚类。虽然精确的AFRS病理生理学仍然不清楚，I型超敏反应、嗜酸性炎症和Th2细胞因子谱十分重要。环境、社会经济因素和遗传倾向也可能会促成AFRS。

• 总体证据级别：2b级：16项研究；3级：1项研究；4级：14项研究；5级：10项研究（表VIII-16）。

VIII.H. 伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）和AFRS：管理差异

作为伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的亚型，管理AFRS和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）具有显著的相似性。

关于AFRS管理的检查往往倡导使用窦手术去除真菌负载嗜酸性粒细胞粘蛋白，并缩短术后口服皮质类固醇的疗程[1094]。尽管人们对这些治疗方式广泛接受，但是当前没有研究专门解决以下这一问题——将手术作为治疗AFRS的初始步骤与药物疗法或者术后口服皮质类固醇的最佳时间进行对比。

抗真菌治疗

几项研究支持真菌在AFRS的病理生理学中的作用。虽然几项临床试验已经解决了口服抗真菌剂在慢性鼻窦炎中的作用，但只有少数研究特别包括AFRS。Gan等人[1101]最近进行的一项关于AFRS医疗管理的系统综述评估了口服和局部抗真菌药物的研究。该评价仅涵盖了严格纳入符合Bent和Kuhn诊断标准的AFRS患者的研究。对于口服抗真菌剂，鉴定了5个临床研究。由于未具体包括真菌I型超敏反应，Chan等人[1102]和Khalil等人开展的两项研究[1039]被排除在AFRS标准外。这些研究包括在Gan等人的综述中，并且包括在本综述和表VIII-17中，但是未对I型超敏反应做要求可能会使推荐和结果存在偏见。

Rains和Mineck[1103]发现在用对照口服抗真菌剂（伊曲康唑400mg /天，根据反应逐渐降低至200mg /天，持续3至6个月）治疗的AFRS患者（n = 137）的非控制病例系列中，将伊曲康唑加入到他们通常的术后低剂量皮质类固醇后，再手术率从48%-56%降低至20.5%。

Kupferberg等人[1104]和Seiberling和Wormald[1105]发表了两项小数量的系列研究。在Kupferberg等人[1104]进行过研究，在接受单独口服抗真菌药的3个病人中，只有1位的症状有改善。Seiberling和Wormald[1105]报道了对术后鼻息肉复发的AFRS患者使用6个月的伊曲康唑进行治疗。在参与该研究的9名AFRS患者中，7名仅对伊曲康唑反应阳性，但2名患者经历两次，需要另一个疗程的伊曲康唑清除。

除了证实真菌I型超敏反应以外，Chan等人[1102]和Khalil等人[1039]通过Bent和Kuhn标准定义了AFRS。Chan等人[1102]报道了32例复发患者术后未能对其他药物治疗（包括强的松和局部抗真菌药物）作出反应。32例患者中有18例有主观显著或中度改善，12例有内镜改善。主观和内镜改善并不相关。Khail等人[1039]对41例患者进行了一项评价口服和局部抗真菌药的非盲法随机临床试验，将其分为5臂：（1）伊曲康唑；（2）仅局部氟康唑喷雾；（3）伊曲康唑联合局部氟康唑；（4）氟康唑冲洗；以及（5）无抗真菌药。所有患者接受常规药物治疗，包括高剂量口服皮质激素继而6周内逐渐递减，14天的阿莫西林-克拉维酸和2周的生理盐水冲洗。本研究中主要结局为疾病复发。接受局部氟康唑喷雾或冲洗的患者组复发率最低（10.0%-28.6%比66.7%-75%）。但是，该研究仍有许多局限性，其中包括研究的非盲法性质和复发性疾病的主要结局定义不明所致的偏倚风险。

虽然未设计对口服抗真菌药进行具体评价，并因此未被列入表VIII-17，Rupa等人[1106]进行了一项比较2组AFRS患者的随机对照试验。一组（n = 12）用口服伊曲康唑治疗（200毫克/天，12 周）及另一组（n = 12）口服伊曲康唑加口服糖皮质激素（50毫克泼尼松×6 周，继而在额外的6周内逐渐递减）。Rupa等人[1106]发现，虽然所有12例随机化只接受12周口服伊曲康唑的患者中鼻窦首发症状的部分缓解，但是鼻内镜下评价显示，只有1/12例患者无疾病证据。

该结果与8/12例口服伊曲康唑联合口服糖皮质激素后无疾病症状的患者形成对照。

局部抗真菌药用于AFRS患者研究极少。如上所述，Khalil等人[1039]发现氟康唑喷雾和冲洗有利于降低复发率。Jen等人[1107]进行了一项局部氟康唑喷雾用于AFRS史患者的开放标签初步试验。他们既未明确纳入标准，也未详

表VIII-18 免疫疗法治疗AFRS的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Gan1101	2014	3a	3：4级研究的SR	AFRS患者	N/A	IT可减轻粘膜炎症；损害类似于其他IT治疗；成本较高

IT=免疫疗法；N/A=不适用；SR=系统回顾。

细说明所用的结局指标。据报告，75%的患者粘膜水肿和患者症状稳定或出现改善，还有25%的患者出现恶化。此两项研究（两者均具有显著的方法学缺陷）为局部抗真菌药用于AFRS的治疗系统提供唯一证据。

总体来看，只有少数研究探讨了口服或局部抗真菌治疗，受试者极少，且/或含有方法学缺陷。一些研究得到了有价值的结果，但这些结果被大量无应答者和不良事件抵销。所以，关于是否应支持或反对AFRS抗真菌治疗并无足够证据。

• 总体证据级别：C（等级2b：1个研究；等级4：5个研究）

免疫疗法

对真菌的I型超敏反应是AFRS诊断的一个标准方法，并可能是AFRS病理生理的一个重要组成部分。因此，免疫疗法（IT）是一种合理的治疗选择。Gan等人[1101]

进行了一项关于AFRS免疫疗法推荐的循证医学综述。他们明确了在免疫疗法治疗AFRS中具有一定价值的2项3b级研究和3项4级研究。遗憾的是，所有研究中仍然有显著缺陷，其中包括样本量小、IT与其他药物治疗联合、以及缺乏标准化的对照组。作者认为，以IT作为术后AFRS患者的一种选择，获益和损害程度相当。鉴于现有证据有限，探讨这一问题需要额外的临床试验（表VIII-18）。

• 总体证据级别：C（等级3a：1个研究）。

抗IgE

未进行具体评价AFRS患者抗IgE（omalizumab）的研究。鉴于有I型真菌超敏反应和典型的血清IgE水平升高，因此，抗IgE可能成为AFRS患者的一种治疗选择，但当前缺乏证据。

IX. 慢性鼻窦炎（AECRS）急性发作

IX.A. AECRS：发生率/患病率

文献综述中无AECRS发病率的一致性数据。但是，有研究表明慢性疾病的潜在免疫活性可能与急性发作率和感染率直接相关。例如，一个AERD患者亚组中的临床随访显示成功脱敏后急性发作的频率显著减少（平均每年发作脱敏前4次vs脱敏后2次）[1052]。

IX.B. AECRS：病理生理学

Rank等人[1108]进行了一项先导研究，探讨了CRSwNP患者在其CRS症状临床恶化期间鼻部分泌物中的免疫学变化。在CRS加重期，白细胞介素（IL）-6、主要碱性蛋白、髓过氧化物酶、EDN以及尿酸显著升高。但是，该研究仅限于CRSwNP患者中的免疫学变化。Il-6水平升高可能提示病毒感染[1109]或可能与CRS患者中所述的IL-6通路改变有关[526]。

细菌感染对于CRS相关潜在慢性炎性改变情况下的急性加重和急性化脓性发作具有促进作用。出现较多的生物膜形成菌是机会性感染的一个重要来源[1110]。但是，研究量少，不同研究队列的多样性，以及AECRS缺乏统一定义，使得很难对细菌在AECRS中的作用得出结论。临床经验表明，涉及ARS和CRS相关最常见细菌的抗生素可有效减少AECRS的发作。这再次表明了细菌在AECRS中会起到一定的促进作用。

Brook比较了CRS患者和AECRS患者的上颌窦菌群。已确定的细菌主要为厌氧菌且与CRS中通常查到的细菌相似（普氏菌、卟啉菌、消化链球菌以及梭杆菌亚种）[1111]。但是，除了以厌氧菌为主，也对急性感染中常见的需氧菌进行了培养。*相比无反复急性发作的CRS患者，在AECRS患者中肺炎链球菌和流感嗜血杆菌更常见*。已知细菌感染在许多情况下进一步引起Th1和Th2反应，激活中性粒细胞以及嗜酸性粒细胞[1112]。

由于既往研究着重于探讨CRS进展的病理生理，着重识别引起CRS患者加重的危险因素的实证研究非常少。

Rank等人[1113]于2010年进行了一项回顾性队列研究。CRS的急性发作基于诊断编码和至少以下1项：对CRS开具系统性抗生素、系统性皮质激素的处方，手术治疗计划，急诊或急诊出诊，或住院治疗[1113]。在对800名患者进行研究后，其中1个主要观察结果为，AECRS在更容易在冬季的月份里发生，说明该模式类似于不伴基础慢性疾病的ARS。作者讨论了不同的假说，包括CRS疾病活动度与作为潜在影响因素的病毒性感染、空气质量、空气温度、空气湿度或室内过敏原/刺激暴露之间的潜在关系。

虽然有很多影响因素，但CRS主要是宿主和环境相互影响、功能失调的结果[7]。

或许有人认为与CRS相关的组织改变易造成AECRS。因此，可以推论，AECRS是由与ARS病理生理相似的宿主防御和环境因素不平衡引起的。

除在受体、细胞因子、白细胞介素和其他炎症介质水平上的免疫学变化以外，MCC被认为是呼吸道黏膜基本“第一道防线”的关键。研究表明，MCC在粘膜慢性炎症性改变的患者亚组中受损。这似乎并非纤毛本身摆动频率受损的结果，而是由于内部的炎症介质和细胞蛋白水平增加所致的运动阵列协调障碍以及黏液层粘度改变的原因[1114]。水平升高引起微生物与粘膜表面和抗原提呈细胞的接触时间增加似乎是CRS急性发作的另一个个

体易感性因素。最后，推测萎缩性鼻炎与CRS是AECRS的另一个诱发因素[1115]。

IX.C. AECRS：诊断

虽然CRS的诊断在鼻科学的很多文件中有所涉及，但是，关于AECRS诊断的文献依然很少。CRS的诊断常常通过对一系列不同终点主客观标准以及常在ESS后患者中进行的研究来得出推断。第IV.D节将AECRS定义为既往诊断为CRS、治疗后已回到基线症状的患者症状突然恶化。无不同定义或标准的比较性研究。

几项研究将AECRS定义为鼻腔鼻窦症状加重伴随经内镜引导下细菌培养证实的化脓性病变的存在。Walgama等人[1116]将AECRS的诊断基于鼻腔鼻窦症状急性加重至少1周以及鼻内镜下的脓性分泌物证据。Bhattacharyya和Kepnes[1117]基于CRS的1个主要或次要症状以及主要表现为革兰阳性球菌的黏液脓性分泌物的存在来诊断AECRS。Solares等人[1118]基于鼻窦症状加重、鼻内镜下化脓性病变以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌培养阳性确诊了24例AECRS患者。

并非基于化脓性病变来定义AECRS，Chaudhry等人[1119]基于鼻腔-鼻窦结局测试22条（SNOT-22）得分增加和内镜检查NP复发确诊了130例ESS后患者。这些急性发作未出现排脓，并可能属于急性发作的一个独立子集。[1119] Ikeda等人[1120]评价了42例AECRS及ESS后哮喘的受试者，发现其中38%的患者最大呼气流量下降。

总之，当前依然缺乏AECRS诊断标准的数据。此外，终点报告中的数据也存在不一致的情况。很可能确诊CRS的患者在基线时已有症状。若病史表明这些原有症状突然加重，则应考虑AECRS的诊断。AECRS的主观症状可能包括：（1）鼻阻塞、充血或鼻塞；（2）鼻腔分泌物或鼻后滴流综合征（PND）；（3）面部疼痛、压力或头痛；以及（4）嗅觉减退或丧失。内镜检查是证明化脓、结痂、水肿或鼻息肉存在从而提供支持证据的诊断方法的一种重要方式。保留CT成像以便基于内镜筛选可疑诊断或关注AECRS的潜在并发症。为了更好地制定AECRS的明确诊断标准，需要进行额外的前瞻性研究。

IX.D. AECRS：治疗

虽然倾向于像ARS或RAR发作那样来治疗AECRS，但尚无研究支持AECRS的循证治疗。尽管已认识到治疗潜在CRS的需要，但治疗方法仍主要根据ARS推断得出。CRS的炎症可影响急性发作期的自然进化，因此相较ARS或RARS，在AECRS中治疗类型、治疗时间、提供方式以及疗效可能均有所不同。对于该课题的证据存在着显著空白，需要更可靠的数据来指导医疗决策。[7,812]

IX.E. AECRS：并发症

与AECRS有关的眼眶、颅内和骨并发症罕见，但通常与慢性难治性未经治疗或误诊的CRS有关。本文中其他地方描述了这些并发症（第VII.F和VIII.F节）。

除非AECRS引起粘液囊肿，否则粘液囊肿相对罕见且生长缓慢。它们最常出现在额筛部，且AECRS所出现的症状与ARS眼眶并发症有关。治疗通常包括抗生素和大多数情况下的ESS（以促进引流）以及囊肿造袋术[7,228,229,234,1121-1123]。

成人中最常见的骨并发症是额窦的骨髓炎，通常伴炎症进展。它可能表现为波特氏头皮肿块或额部皮瘘。眼眶受累患者常常会出现眼睑和/或眶周水肿等症状，而隔膜前蜂窝性组织炎是迄今为止波特氏头皮肿块中最常见的眼眶并发症。早期诊断和积极手术治疗对于避免严重的局部或全身性并发症极其重要[1124]。

X. CRSwNP和CRSsNP的手术治疗

X.A. CRSwNP和CRSsNP的手术治疗：基本概念

尽管如何建立正确的药物治疗试验仍然不明确，但是，药物治疗后症状依然持续提示CRS需要手术治疗（见第X.B节）。外科手术技术在近30年中逐渐发展，从开放法过渡到显微镜法到鼻内镜手术，并且最近发展至保留组织的微创技术（如球囊扩张术）。

20世纪60年代Hopkins棒镜的出现为鼻内镜更广泛的应用铺平了道路，并引发了鼻窦手术的变革，为鼻窦和相关鼻腔鼻窦解剖的自然引流途径提供了更准确的可视化观察。20世纪70年代Messerklinger和Wigand的技术和探讨使鼻窦手术的施行方法进一步形成，从而手术策略不断发展，脱离了切除所有鼻窦粘膜的根治性手术，转向更有用、更具针对性的方法。20世纪80年代和20世纪90年代，尽管依然有人推崇开放手术的方法（如上颌窦和闭合式额窦的Caldwell Luc手术），但随着内镜技术越来越被广泛接受，开放手术方法也日渐式微。

现在，内镜方法已成为了CRSsNP和CRSwNP手术治疗的标准。现有鼻窦手术的原则强调保留粘膜和扩大自然引流途径。鼻窦开放的程度和组织切除的范围已成为了明显有争议的问题（见第X.D.1节）。

相比CRSsNP的手术，CRSwNP的手术治疗更强调组织切除。在CRSwNP中，主要手术目的如下：（1）建立通畅的鼻气道并减轻鼻窦引流不畅；（2）降低总的炎症负荷；以及（3）开放鼻窦以利术后局部给药。[1125]虽然ESS已成为实现这些目标的主要方法，但值得注意的是，关于ESS比单独的息肉切除更有优势仍然缺乏强有力的

证据[7,1126]。此外，具体到CRSwNP（而不是所有CRS），鼻息肉手术相比于药物治疗的优势同样缺乏高水平证据[1127]。需要清楚的是，可以从一些研究推断得出证据（尤其是低水平证据）来证明CRSwNP手术的优势。但是，和许多手术治疗的情况一样，CRSwNP手术治疗的随机对照试验比较少。

然而，正式使用粘膜保护技术的ESS着重于CRSwNP治疗的目的，并通常用于鼻息肉患者。完整的ESS还允许术后监测，并能在鼻息肉复发时直接在诊室进行息肉切除术，而无需返回到手术室。一项研究表明，侵入更多但保留粘膜的额窦手术可降低息肉复发[1128]。虽然未得到广泛的应用，但已证明涉及筛窦黏膜和中鼻甲（MT）切除（“鼻内结构正常化”）的筛窦切除根治性手术结局良好。

在1项5年的回顾性研究中，相比接受了粘膜保留筛窦切除术的患者，接受鼻内结构正常化筛窦切除术的患者症状得到更好的缓解，并降低了息肉复发。

CRSsNP的手术治疗包括更多策略。尽管ESS和鼻窦开放术之间的疗效比较有限，粘膜保留内镜技术大致已经取代开放术[2012]。EPOS指南7建立了3项比较ESS和各种传统鼻窦手术技术（如上颌窦Caldwell-Luc手术和下鼻道上颌窦造口术联合上颌窦冲洗）的研究，并发现ESS更好。目前，通过额部钻孔或尖牙窝穿刺，开放手术可能对于增加额窦或上颌窦复杂情况下的内镜显露或访问仍然有用。

虽然有大量认定ESS疗效的4级研究，但是，设计良好的随机对照试验仍然较为少见。手术研究设计的挑战包括很难完全实施患者和评估人员对干预的盲法，从而有偏倚的可能。建立适宜的对照组也是一个挑战，因为“假“手术的纳入可能会违反道德规范。此外，特定手术的技术差异可能会减少这些试验的总体性。Cochrane的一篇综述（2009年更新）评价了ESS对比药物治疗和传统鼻窦手术的证据，发现只有3项随机对照试验。他们通过汇集的证据推论，ESS并不优于药物治疗或按传统鼻窦手术技术进行的下鼻道上颌窦造口术，但是，还有一点需要注意，样本量太小不能排除II类错误[1130]。但是，随机对照试验并不总是切实或伦理上可行，也并不总是反映日常实践。一项最近的多机构前瞻性研究在初始药物治疗失败的患者中比较了CRS的药物和外科手术治疗。对患者随访1年并将其以非随机的方式分组到3个队列中：药物治疗、手术治疗或从药物到手术治疗交叉进行。该研究结果显示手术队列中的患者报告的症状改善水平显著高于药物队列。此外，QoL在ESS后改善，在交叉组患者中不变或更差[1131]。

鼻旁窦球囊导管扩张是一种相对较新的用于开口扩张而无需组织切除的外科手术技术。现有球囊技术适用于上颌窦、额窦和蝶窦，尽管有些证据表明前筛窦病变可能对发生于上颌窦开口扩大过程中的筛漏斗扩大有响应[285,286,1132]。已有许多研究该技术安全性和有效性的研究，但RCT极少。最早的RCT比较了额隐窝和ESS的球囊扩张，发现结果无显著差异[1133]。

一项新近研究比较了Draf2a型额窦开放术与额隐窝球囊扩张联合传统内镜技术的“混合”额窦方法；该研究发现术后长达1年开口通畅率具有可比性，且混合技术相比ESS，手术时间略短且平均失血量更少。[1134] 第三项RCT比较了有或无前筛窦病变的慢性上颌窦炎患者中的上颌窦球囊扩张和ESS。在1年随访时发现两项技术在改善SNOT-20得分、保持开口通畅、减少RS发作和提高工作效率方面同样有效[1132]。最近，针对CRS和RAR的医生办公室治疗，研究了球囊扩张。一项前瞻性非随机对照的病例系列显示置管成功率高（93%-98%）及患者手术耐受性令人满意。临床结局显示SNOT-20得分的改善持续1年以及ARS发作减少[285]。

众多CRS治疗方法和各种相关文献表明，很难推荐1种适于所有患者的标准治疗。应根据疾病严重程度、患者并发症以及手术医师的专业知识对每个患者进行个体

表X-1 由已发表指南定义的最大药物治疗

指南	抗生素	INCS	全身皮质类固醇	生理盐水冲洗	其他
AAOA指南（2009）[1138]	是	是	对CRSwNP或最初2周治疗失败的CRSwNP是	未具体说明	口服或局部使用减充血剂
AAO-HNS指南（2015）[4]	是，直接培养	可选择	可选择	可选择	AR治疗
加拿大指南（2011）[671]	是，直接培养	是	在CRSwNP中是；在CRSsNP中为可选	可选择	在AERD患者中可选择白三烯
EPOS（2012）[7]	大环内酯类用于选定的CRSsNP；多西环素用于选定的CRSwNP	是	在中/重度CRSwNP中是；对CRSsNP为否	是	
BSACI（2008）[202]	大环内酯类抗生素	是	在中/重度CRSwNP中是；对CRSsNP为否	是	在AERD患者中为白三烯可选；对AR为抗组胺药

化治疗。随着新技术的出现，对结果进行严格评估对于了解这些新的手术设备的方法至关重要。

X.B. CRSwNP和CRSsNP的手术治疗：合理的（“最大”）药物治疗

关于鼻窦手术指征的说明无一例外引用“最大药物治疗”（MMT）失败作为先决条件；未经药物治疗前期试验的手术极为罕见。不过，虽然在关于是否需要一致性的指南之间有高度一致性，但是在需要何种MMT上仍然极少达成共识。

近期研究探讨了CRS诊断和手术之间的时间过长可如何给结局带来负面影响[1135–1137]。“最大”药物治疗一词可能因此不完全适用，因为其意味着应将手术推迟到用尽所有可用选择为止。因此，作为使用“最大药物治疗”一词的替代，该ICAR:RS文献将采用“适当”药物治疗（AMT）一词。适当药物疗法的使用是在采用非手术疗法与开展手术之间取得良好平衡，避免，避免治疗结果受到负面影响。（在该综述中引用关于“最大”药物治疗的既往研究时，将保留MMT一词。）

何为AMT?

虽然有很多评价CRS治疗中个别药物类别疗效的研究[在该ICAR:RS文献中的其他地方进行了讨论（见VII.E and VIII.E节），但是无评价最佳药物组合的临床试验。几个给出了推荐的指南在口服抗生素、INCS和口服皮质激素的选择性应用方面具有一致性（表X-1）[7,1138,1139]。一项近期的系统综述表明，所有MMT方案中，分别有91%、88%和62%采用了INCS、口服抗生素和口服糖皮质激素，平均为期8周、23天和18天[1140]。

AMT推荐中引入现有最佳证据时（包括来自ICAR:RS文献的证据）应记住几个关键点。第一，获益-风险评估（含其自身的潜在获益、危害和成本）中手术的加入可改变该平衡。第二，AMT通常被作为一种组合疗法来给出，而所有上述CRS的治疗推荐称其自身为单一疗法。第三，由于缺乏最佳治疗组合的试验，我们在这一点上能提供的最佳推荐是根据该现有最佳证据推断得出的共识推荐。

鼻内糖皮质激素喷雾。鉴于INCS应用有利于获益风险平衡，将该治疗列入AMT方案少有争论。

生理盐水冲洗。生理盐水冲洗同样如此。应将其列入AMT方案。

基于证据多少和不同情况下的推荐，CRSwNP和CRSsNP另需考虑列入短期口服皮质激素。然而，有趣的是，62%的MMT方案中报告了该方法，未基于NP状况对之前MMT方案中该方法的纳入进行区分。

对于CRSwNP，现有最佳证据和获益风险平衡看似支持单独短期口服皮质激素。第VIII.E.3节总结了这一证据并推荐其应用。但是值得注意的是，重复或过长时间的试验可能无益。Leung等人[733]最近对潜在并发症的经济学分析表明，CRSwNP患者需要口服皮质激素超过每2年1次时，盈亏平衡点支持手术而非药物治疗。

对于CRSsNP，鉴于证据的普遍缺乏和重大不良事件的风险，为口服皮质激素列入AMT方案提供推荐具有挑战性。CRSsNP中口服皮质激素的有效性未知（见第VII.E.3节）。在手术和药物治疗（包括口服皮质激素）的风险和获益比较中，它毫无疑问是CRSsNP（特别是那些表现为嗜酸性粒细胞表型特征的患者）的一个选择。

显然需要更多研究来探讨CRSsNP中的潜在收益风险平衡。

口服抗生素。虽然近88%的MMT方案中应用了口服抗生素，仍然缺乏有力的证据来支持其应用的明确指征。尚不清楚细菌在CRS中起何作用，并且有趣的是，在ARS中（已知其在此发挥作用），抗生素应用不作为推荐而是作为一种选择（见第V.D.1节）。和口服皮质激素的情况一样，对CRSwNP和CRSsNP作出不同推荐大有裨益。

第Section VII.E节评价了CRSsNP中的抗生素应用，其中发现用于非大环内酯类抗生素情况的推荐或反对证

表X-2 为明确手术前药物治疗处方习惯而进行调查的结果

调查	抗生素	INCS	全身皮质类固醇	生理盐水冲洗	其他
ENT UK调查（2013）（n = 159）[1141]	92%	61%总是，27%有时	4%总是，30%有时	23%总是，42%有时	3%抗组胺剂，4%局部减充血剂
AAO-HNS调查（2006）（n = 80）[1142]	94%	94%	34%		47%口服减充血剂，47%粘液溶解药
ARS调查（2007）（n = 308）[1143]	51%总是，30%几乎总是		10%总是，20%几乎总是		

据不足。证明大环内酯类抗生素是CRSsNP中的一个选择。作为可能AMT的一部分，抗生素的获益风险评估在手术处于平衡后改变。因此在CRSsNP中推荐抗生素采用AMT。

第VIII.E节评价了CRSwNP 中的抗生素应用，并推荐AECRS疗程不要少于 3 周。未发现关于非大环内酯类疗程长于3周的证据，与在CRSsNP中一样，大环内酯类被认为是 CRSwNP 中的一个选择。在权衡这些药物和手术的潜在益害时，应将抗生素视为CRSwNP中AMT 的一种选择。

关于抗生素的选择存在分歧。北美指南主张应用细菌培养指向的抗生素，或者在缺乏细菌培养结果时，采用一种广谱抗生素（如阿莫西林-克拉维酸）。相比之下，EPOS推荐将抗生素的选择主要与相关抗炎作用联系起来；大环内酯类因其抗中性粒细胞作用而被推荐用于CRSsNP，而多西环素推荐则被推荐用于嗜酸性炎症反应为主的CRSwNP。该ICAR:RS报告无足够证据推荐一类更适合的抗生素用于AMT方案。面对日益增多的抗生素耐药，采取进一步的试验来使正确的适应证和药物合理化已成为当务之急。

对美国和英国处方习惯的调查。ENT专科医师（表X-2）大多充分遵守组合治疗推荐。这并非确认该疗法的有效性，但的确表明对已发表指南的认可。

综上所述，手术干预前应建立何种正确药物治疗的证据极其缺乏。根据可用证据给出建议，证据等级为D，导致建议强度无力。

- 总体证据级别：D。
- 获益：症状改善，并且避免手术干预的风险。
- 危害：皮质激素的风险、抗生素的胃肠道（GI）副作用、大环内酯类抗生素心血管毒性的风险，均有可能提高抗生素耐药性。
- 成本：药物直接导致的成本。
- 获益-危害评估：对于特殊疗法和临床方案不同。
- 价值判断：尽管近期证据显示手术相比口服皮质激素的盈亏平衡点更低，但是相比于手术，抗生素治疗的风险更低。在评估抗生素相比于手术的益害平衡时，需要进一步的证据。很明显，患者偏好在决定继续药物治疗或进行手术中起很大作用。
- 政策水平：推荐。
- 干预：
  - 对于不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：手术干预之前的适当药物疗法应包括鼻腔用皮质类固醇试验、盐水冲洗和单独短期口服皮质类固醇。抗生素是一个选择。
  - 对于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎：手术干预之前的适当药物疗法应包括鼻腔用皮质类固醇、盐水冲洗和抗生素。口服皮质类固醇是一个选择。

合理给药应维持多长时间？

在美国的NIH网站（clinicaltrials.gov）上列有一项当前的随机试验（标识符 NCT01825408），旨在明确口服抗生素的手术之前药物治疗试验的最佳持续时间（3相比6周）。当前尚无已完成的关于手术之前药物治疗最佳持续时间的RCT。一项已发表的非随机无对照研究认为，6 周细菌培养指向的口服抗生素比3周更有效[741]。但是，第3周至6周的诊断后，CT分期中出现了38%的改善，其临床价值仍然存在疑问，并可能在无持续治疗时发生。

指南在推荐中再次发生分歧，其中欧洲指南推荐长期低剂量大环内酯类，而北美指南则推荐一个比ABRS中所开处方更长的疗程，但最多4周（表X-3）。

这一点也体现在临床实践中，其中，1/4名专科医师

表X-3 主要指南推荐的手术之前药物治疗试验持续时间

指南	抗生素	INCS	全身皮质类固醇	生理盐水冲洗
AAOA指南（2009）[1138]	3-4周	至少1月	8-12天	未具体说明
AAO-HNS指南（2015）[4]	2-4周	未具体说明	未具体说明	未具体说明
加拿大指南（2011）[671]	“比ABRS的略长”	未具体说明	CRSwNP中2周；在CRSsNP中为可选	未具体说明
EPOS（2012）[7]	12周大环内酯类；3周多西环素	3个月，重度CRSwNP中为1月	“短期”	是
BSACI（2007）[202]	12周的大环内酯类	未具体说明	5-10天	是

表X-4 为明确规定的手术前药物治疗试验持续时间而进行的调查结果

调查	抗生素	INCS	全身皮质类固醇
ENT UK调查（2013）（n = 159）1141	*<2周：29%；2–4周：26%；>6周 26%*	*3–6个月：67%*	0–5天：42%；6–10天：29%；11–15天：29%
ARS调查（2007）（n = 308）1143	0–2周：12%；2.1–3周：37%；>6周：3%	未具体说明	0–5天：7%；6–14天：67%
AAO-HNS调查（2006）（n = 80）1142	平均持续时间：>5周	平均持续时间6周	平均持续时间 1周

表X-5 所报告的对手术之前药物治疗时间的反应率

研究	干预	测得的结果	反应率
Lal[728]	4周阿莫西林-克拉维酸钾，12天口服皮质激素，4周INCS，4周生理盐水冲洗	部分症状反应完全消退	51.03% 17.8%
Dilidaer[1144]	未具体说明	完全对照	30.4%
Young[1146]	3 周口服泼尼松、抗生素、INCS和盐水冲洗	症状改善足以避免手术	37.5%
Subramanian[729]	4周抗生素、INCS、生理盐水，10天泼尼松	症状改善足以避免手术	90%
Baguley[1145]	3周泼尼松，4-6周INCS、生理盐水，可选的20天抗生素	控制=症状消退或不再困扰	38%

在英国采用6周或更长的疗程，相比之下，少于三十分之一的美国鼻科医师会这样选择。（表X-4）。

CRS中有多个评价INCS获益的RCT。治疗持续时间少于或等于3周的研究表明受益并不优于安慰剂，大或等于4周的研究一致倾向INCS。

- 总体证据级别：D。
- 获益：症状改善，并且避免手术干预的风险。
- 危害：皮质激素的风险、抗生素GI副作用、大环内酯类抗生素心血管毒性的风险，均有可能提高抗生素耐药性。
- 成本：药物直接导致的成本。
- 价值判断：考虑到药物治疗的风险低，而外科手术的风险高，推荐3周到4周的试验。
- 政策水平：推荐。
- 干预：最少应进行3-4周的适当药物疗法。

何时应视为AMT失败？

AMT的成功应根据症状反应来定义，因此，症状不足以干扰应行手术。虽然疾病的持续影像学和内镜下证据本身不能给失败下定义，但其可能对后期复发有预测性。因此将失败定义为在有CRS的影像学或内镜下证据存在时对AMT反应不足。

何为MMT/AMT的反应率和长期控制率？

既往MMT试验的反应率为30.4%至90%不等（表X-5）[728,729,1144-1146]。CRS被公认为会在很长的时间内复发，但是对于药物治疗试验成功后的长期效果并没有得到充分报道。Subramanian等人[729]发现，在最初对手术之前药物治疗试验有反应并需要更多疗程的药物治疗情况下，复发率为47.5%。CRSwNP和既往鼻窦手术史是复发的预测指标。相比之下，Young 等人[1146]发现，从3个月的治疗期结束到5个月（平均）的进一步随访显示，药物反应者的症状得分并无显著恶化。两项研究均未定义持续药物治疗。Baguley等人[1145]发现一组药物反应者在药物治疗完成后只有症状得到解决，具有持续影像学病变。尽管持续进行INCS和生理盐水冲洗，仍有43%在3至23个月的进一步随访期间出现症状复发，29%需要手术。

在一项非随机化多机构队列研究中对1项 MMT方案即试验失败后持续药物治疗（>3周的抗生素和INCS）进行了评估[1131]。最初选择药物治疗的队列中10%未能继续获益并选择交叉及接受鼻窦手术。交叉组患者的QoL会恶化，这促使人们选择手术。药物治疗队列中继续治疗的患者基线QoL显著更高，并报告有为期6个月的稳定QoL，但未报告急救药物的使用减少或错过上班/上学的天数等情况。Smith和Rudmik1147对选择鼻窦手术但由于手术等候名单而不得不等待平均7个月的基线进行了评估。QoL大幅下降患者持续药物治疗的效果进行了评价。他们发现继续药物治疗的基线QoL大幅下降的患者未能获得QoL改善且缺勤率增加。值得注意的是，此队列接受鼻窦手术后所有临床结局改善[1148]。

前瞻性队列研究和2项独立电子健康记录回顾的数据[1135-1137]显示，若延迟手术干预，则手术受益（无论症状反应还是持续医疗服务利用方面）会减少。因此，一旦认为AMT失败，则应考虑手术，避免再次重复疗程。

X.C. CRSwNP和CRSsNP的手术治疗：术前管理

ESS 已成为对AMT无反应的患者的标准治疗方法。自ESS推出以来，该技术取得了发展并且得到了规范。术前管理是ESS的重要部分，为了可以确保获得令人满意的手术结果，应对患者提供最优围手术期管理（包括术前、术中和术后护理）。

术前管理的目标不是治愈CRS，而是为ESS创造最佳条件。ESS的结果取决于多个因素，而一个清晰的术野（尤其无血术野）是最重要的因素[1149]。因出血野而致视野受阻可影响手术分离，延长手术时间并增加并发症发生率[1149,1150]。因此，可以说术前管理的实质目的是在ESS期间创建一个清楚的内镜图。

术前疾病程度似乎为ESS期间出血的预测因子。在一项40例患者的队列研究中，术前LM CT扫描得分与在原发病例的术中出血显著相关，与修正病例不相关[1151]。同样，另一项230例RS患者的研究发现疾病程度是术中出血的一个持续预测因子[1152]。

除了疾病程度，通常也将皮质激素和抗生素治疗作为术前治疗措施来讨论。经建议，将皮质激素（系统或局部）和抗生素用于减轻炎症和鼻窦粘膜血管扩张，可使术前设置中的血管扩张改善。但是，由于缺乏证据，尚无ESS之前术前管理的统一方案。

X.C.1. CRSsNP：术前皮质激素

尚无临床试验对术前系统或局部皮质激素单独用于CRSsNP患者的作用进行研究。几项研究包括了CRSsNP和CRSwNP患者。Albu等人[1150]报告了一项70例患者的双盲随机、安慰剂对照试验，其中37例为CRSsNP，33例为CRSwNP。治疗组接受了一个4周疗程的每日两次鼻内糠酸莫米松200微克。治疗组术中失血量显著减少，手术时间缩短。对CRSsNP患者进行了亚组分析，上述结果仍有统计学意义（尽管未对较小的亚组样本量进行研究）。尚未发现关于CRSsNP患者中术前系统皮质激素应用的研究。在一项对美国医师关于术前系统皮质激素用于ESS的全国调查中，只有26%的受访者在CRSsNP病例中开了该药[65]。众所周知，皮质激素治疗具有潜在的致病性。虽然不常见，但口服皮质激素与库欣病、血糖异常、胃肠道溃疡和缺血性坏死等副作用有关[1106]。局部皮质激素应用还与轻微副反应（鼻干燥、出血、灼热感及和咽喉刺激）有关。[1153]结论为，可以将局部皮质激素用作术前治疗，以使术野更好。在口服皮质激素的病例中，尚无研究对其药物用于CRSsNP的有效性进行评价。因此，获益不足以比已知的风险大（表 X-6）。

- 总体证据级别：C（1b：1级研究，5：1级研究）。
- 获益：手术领域的客观改善，客观减少手术中出血，并且客观减少应用鼻腔用皮质类固醇的操作时间。主观改善手术难度。
- 危害：已经知晓局部或系统皮质激素可能具有副作用。
- 成本：低。
- 获益-危害评估：鼻腔用皮质类固醇获益大于危害，对口服皮质激素的利弊情况未知。
- 价值判断：手术领域的改善（较少出血）很重要。
- 政策水平：推荐鼻腔用皮质类固醇。在口服皮质激素中无推荐。
- 干预：在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎手术前治疗中建议使用鼻腔用皮质类固醇。

X.C.2. CRSsNP：术前口服抗生素

未发现有研究对系统抗生素治疗的术前应用进行探讨。几项研究确实描述了CRSsNP 患者中的短期抗生素应用。抗生素的短期（9-14天）应用改善了临床症状（如流涕和鼻塞），且几种抗生素的临床疗效中并无差异

表X-6 CRSsNP中术前皮质激素应用的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Albu[1150]	2010	1b	个别RCT	接受4周疗程糠酸莫米松治疗的CRSsNP和CRSwNP	术中失血量和手术时间	失血量和手术时间出现统计学意义上的显著减少
Gonzalez-Castro[1154]	2013	5	调查，专家意见			仅26.17%的受访者开具了皮质激素

表X-7 CRSwNP中术前皮质激素应用的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Albu[1150]	2010	1b	个别RCT	接受4周疗程糠酸莫米松治疗的CRSsNP和CRSwNP	术中失血量和手术时间	失血量和手术时间出现统计学意义上的显著减少
Wright[65]	2007	1b	个别RCT	接受5天疗程30毫克口服泼尼松治疗的CRSsNP和CRSwNP	粘膜状况和手术期间的难点	粘膜状况和手术难点有统计学意义的显著改善
Atighechi[1157]	2013	2b	个别开放标签的对照试验	接受5天疗程或单剂量的系统皮质激素治疗的CRSsNP和CRSwNP	术野质量	治疗后术野更好
Sieskiewicz[1149]	2006	2b	个别开放标签的对照试验	接受5天30毫克口服泼尼松治疗的CRSwNP	失血量和术野情况	失血量有统计学意义的显著减少
Grzegorzek[1155]	2014	4	病例系列	系统或局部皮质激素治疗	术中失血量	INCS应用与手术期间失血量增多有关
Gonzalez-Castro[1154]	2013	5	调查，专家意见			96.64%的受访者开了口服皮质激素。

[737–739]。虽然无直接研究术前抗生素和术中状况的试验，但研究证明患者报告的症状与术中出血和手术时间过长有关[1155]。因此术前口服抗生素可能对内镜检查下有症状急性加重期和脓性分泌物的患者有益。口服抗生素相对安全且副作用很少；但是，和任何药物一样，可能会发生与口服抗生素相关的副作用。可能发生皮疹、药物热和胃肠道不适（如腹痛、腹泻和恶心/呕吐）等情况。在极少数情况下，患者可能经受肾毒性或肝毒性这样的严重副作用[1156]。总之，CRSsNP急性发作时，采用短期、细菌培养指向的口服抗生素治疗可能在手术前有益。由于无研究直接对此问题进行探讨，因此不能给出任何建议。

• 总体证据级别：尚无证据。

X.C.3. CRSwNP：术前皮质激素

已有许多关于皮质激素对CRSwNP疗效的临床试验研究，但其中只有少数试着阐明CRSwNP中皮质激素治疗作为术前措施的作用（表X-7）。如上文“CRSsNP：术前皮质激素”中所述，有2项术前皮质激素用于CRSsNP 和CRSwNP的研究[65,1150]。此外，Wright和Agrawal[65]进行了一项随机、安慰剂对照试验，对26例病人随机分配为接受5天30 毫克口服强的松或安慰剂。结果表明，安慰剂组中粘膜严重红肿的百分比显著升高，这与手术在技术上更为困难有关。Sieskiewicz等人[1149]报告了其开放标签的对照试验，其中将36例CRSwNP患者分配为30毫克口服强的松或不治疗。虽然皮质激素治疗组中总失血量只是轻微减少，但术野的视觉状况显著改善。在一项关于术前系统皮质激素用于ESS的全国性调查中，96.64%的受访者在CRSwNP中开具了该药[1154]。结论为，无系统皮质激素加重的并发症时，为确保更好的术中情况，推荐局部或口服皮质激素的术前治疗。

• 总体证据级别：B（1b：2级研究；2b：2级研究；4：1级研究；5：1级研究）；1项研究显示了矛盾的结果。

• 获益：术野客观改善，术中出血减少，以及手术时间减少。主观改善手术难度。

• 危害：无关于手术前治疗副作用的特别报道，但是类固醇的可能风险已知。

• 成本：低。

• 获益-危害评估：益大于弊

• 价值判断：手术领域的改善很重要。关于剂量和周期无循证共识。在口服皮质激素的病例中，中等剂量（30至40毫克）持续4至7天为最常用的治疗方案。其他技术（例如使用浓缩肾上腺素）可用于减少手术中出血。

• 政策水平：推荐。

• 干预：推荐在CRSwNP的术前管理中口服及局部皮质激素的应用。

X.C.4. CRSwNP：术前口服抗生素

正如术前抗生素用于CRSsNP患者一样，尚未发现关于术前抗生素用于CRSwNP患者ESS前的研究。因此未给出任何推荐。

• 总体证据级别：尚无证据。

X.D. 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）手术：手术原则

X.D.1. 手术原则/技术：手术范围

自从20世纪80年代推出CRS手术治疗的内镜技术后，ESS的目标就已成为通过扩大自然开口来重建鼻旁窦的通气和引流[1158]。

传统ESS包括通过扩大上颌窦开口来开放OMC1159以及同时切除前和/或后筛窦细胞病变，以为阻塞的额窦和/或蝶窦提供二次引流。根据需要对额窦和蝶窦开口进行直接扩大。

描述了改良传统ESS技术来满足患者鼻窦病变的程度和位置，包括微创鼻窦技术（MIST）和鼻窦球囊扩张。对CRS病例中的阻塞，MIST基于这样一个前提——过渡间隙（而非自然开口）充当瓶颈。因此建议鼻窦手术应解决过渡间隙的切除，而非窦口的扩大。MIST将筛漏斗当作上颌窦流出道在此发生阻塞的过渡间隙来解决。和传统的ESS一样，MIST包括切除钩突，以开放漏斗及暴露上颌窦口，但MIST不包括自然开口本身的直接扩大[1160]。已在慢性上颌窦炎患者中对传统ESS和较为保守的方法（如MIST）之间的对比进行了研究，并将这些结果解读为可同样应用于另一鼻窦[1160-1163]。

MIST和传统上颌窦造口术各自都拥有特有的一些优缺点。由于MIST涉及较少黏膜和骨的处理，上颌窦开口区术后疤痕形成的可能性可能降低。另一方面，上颌窦开口术不仅根除漏斗部中的病变，而且还直接扩大了天然上颌窦开口。该后面的步骤可能有利于更严重的伴开口狭窄或解剖变异的炎性病变，如眶下筛窦（Haller）气房。当外科医生希望切除上颌窦内的病变时（如AFRS时），开口扩大也可能是有利的。

在动物模型中有限的证据表明，创建过大的窦造口可能导致有害的影响，如骨炎和MCC下降[1161]。另一方面，临床研究表明，难治慢性上颌窦炎的鼻道窦造口术可有效减轻鼻腔鼻窦症状，减少CRS的客观内镜和影像学证据以及皮质激素和抗生素应用[1162,1163]。上颌窦口的扩大也可能与上颌窦中NO水平降低有关[1164]，但该降低的临床影响仍未知。

关于MIST主要关注的问题是——它是否会为鼻窦病变提供足够的通气，以及临床疗效是否与传统ESS相同。

这些问题已经在上颌窦方面进行了研究。之前的研究在羊尸体的头部模型中利用氙气通气[1165]，并未发现接受了小造口（约为2～3倍自然开口大小）或大造口（约为6倍自然开口大小）的鼻窦上颌窦通气有显著差异。虽然还不清楚这一发现是否延伸到单独切除钩突而无需扩大上颌窦开口，但是从通气的角度来看，这些结果确实表明增加上颌窦造口尺寸可减少返回。

接受MIST的CRS患者的队列研究表明鼻腔鼻窦症状在手术后改善[1166,1167]。在1项前瞻性研究队列中，接受MIST的CRS患者（含伴或不伴NPS的患者）中，术后78.8%的CRS患者的基线CSS得分取得了持续改善。在同一时期中，只有5.9%的患者需要修正MIST[1166]。发现在MIST时接受了并行鼻息肉切除术的患者中鼻腔鼻窦症状术后改善更大[1167]，对MIST特定的鼻窦通气引起所观察到临床改善的程度提出了质疑。

报告了两项关于患者在随机选择的一侧行MIST手术及在另一侧行传统ESS（含上颌窦造口术）的RCT[1168,1169]。测得术后9个月MIST或ESS侧之间影像学LM得分中无显著差异[1168]，尽管术后开口较小的上颌窦与上颌窦混浊或OMC阻塞有关[1168]。此外，术后3个月时，而非6、9或12个月时，在MIST组有更多的内镜证据[1169]。在另一项前瞻性试验中，将慢性上颌窦RS患者随机分配为接受一个小上颌窦造口（平均直径6毫米）或大上颌窦造口（平均直径16mm）[1170]。未发现创建小或大上颌窦造口与面部疼痛、鼻塞或鼻漏方面的症状改善相关[1170]。

近期的一项RS球囊扩张的研究也探讨了ESS的必要程度[1132]。在该前瞻性随机试验中，药物治疗失败的伴或不伴前组筛窦疾病的慢性上颌窦炎患者接受了或者在医生办公室行上颌窦开口的球囊扩张或者或ESS。对于有前组筛窦疾病的患者，未在球囊扩张组中进行进一步手术干预，而鼻窦手术组进行中进行了并行筛窦切除术。在1年时，未发现两个队列的研究终点之间有统计学意义的显著差异，其中包括SNOT-20得分，基于CT扫描的上颌窦开口通畅，RS发作减少，以及工作效率提高和日

表X-8 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）手术范围的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Bikhazi[1132]	2014	1b	RCT	药物治疗失败的慢性上颌窦炎(有或无慢性前组筛窦炎）患者，其接受了：1. 医生办公室内上颌窦球囊扩张；2. 上颌窦造口术加或不加前组筛窦切除术	手术干预后1年时 SNOT-20改变；2. 经CT扫描上颌窦开口通畅；3. RS发作频繁；4. 工作效率和活动影响调查得分	SNOT-20和子集得分改善，工作效率和活动影响调查分数，以及两队列RS发作频繁。两组间结果无统计学显著差异
Myller[1168]	2011	1b	RCT	CRSsNP患者，其中：1. 在一侧进行宽上颌窦造口术（2× 自然窦口大小）；及2. 在另一侧进行单独钩突切除术	1. 9个月时的术后CT扫描结果；2. 术后上颌窦造口的横截面积	在两手术组的所有侧LM中改善。两手术组之间的术后所有侧LM得分无差异
Wadwongtham[1169]	2003	1b	DBRCT	双侧对称的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者中：在一侧进行宽上颌窦造口术；及2. 在另一侧进行单独钩突切除术	3、6、9和12个月时的上颌窦开口阻塞	大造口组相比钩突切除组在术后3个月而非6、9或12个月时上颌窦阻塞更少
Salama[1167]	2009	2b	前瞻性队列研究	一组表现为CRS并接受钩突切除术而非造口术来处理上颌窦的连续患者群体	1. 症状（VAS）；2.术后1和3年的QoL评估	MIST后鼻腔鼻窦症状减轻，NP患者中更为明显。手术之后，术后QoL持续3年
Albu[1170]	2004	2b	RCT（未经证实的评估症状的方法及45%的随访）	手术CRS患者，接受了：1. 小上颌造口（平均直径6毫米）；2. 大上颌造口（平均直径16毫米）	患者报告的鼻塞、面部疼痛和鼻漏症状的改变	上颌造口大小与患者鼻塞、面部疼痛和鼻漏症状的术后改变无关
Catalano[1166]	2003	2b	前瞻性队列研究	接受CRS微创鼻窦手术的患者	1. CSS；2. 需要修正手术	术后CSS得分改善：78.8%的患者CSS得分改善；5.9%的患者需要修正MIST
Setliff[1160]	1996	5	专家意见	接受钩突切除术而非造口术来处理上颌窦的患者	手术修正率：处理上颌窦；2. 全部	上颌窦的修正率为 0.3%。总修正率为7%

MIST =微创鼻窦技术

常活动改善。

但是，由于（1）排除了有后筛窦、额窦或蝶窦疾病的患者，以及（2）需要其他鼻窦手术（如对鼻中隔偏曲的鼻中隔成形术）的患者，该研究结果的适用性很有限。球囊技术用于CRS治疗还必须考虑新技术的额外费用[1171]。

随着局部给药成为CRS治疗中一种日益重要的治疗方法，必须考虑鼻窦手术对加强此种给药的影响。外用药物向鼻旁窦的术后分布可能受限于较为保守的的ESS技术，例如MIST或球囊扩张。有研究表明，上颌窦大小与进入上颌窦的气流率[1172]以及窦内局部给药[1173]相关。最近的证据表明，相对于经手术开放的鼻窦，未经手术的鼻窦接受局部治疗更少。事实上，更广泛的扩大可普遍导致局部药物分布增加[812]。一项更广泛的EBRR中概述了这些结果，其表明鼻窦手术可能是增加鼻旁窦局部给药的有效方法[806]。

现有可得数据表明，对某些CRS患者（特别是疾病负担有限的）患者来说，MIST可能是合理的。当前证据支持球囊扩张用于极小局部鼻窦病变的患者。由于缺乏长期的结果数据以及鼻窦阻塞（如上颌窦）风险更大的可能（可引起鼻窦疾病复发或外用药物渗透不佳），因此，当前证据并不支持对所有CRS病例常规应用有限的技术（如MIST或球囊鼻窦扩张）（表X-8）。

• 总体证据级别：C（等级1b：3个研究；等级2b：3个研究；等级5：1个研究）。

• 获益：虽然与传统ESS相比，并无研究表明治疗CRS时使用更为保守（范围较小）的手术治疗方法会受益，但是，通过这些有限的方法（包括MIST或球囊扩张）减少鼻窦鼻腔组织的处理，有可能减少术后疤痕形成和手术时间。

• 危害：较为保守的技术潜在危害包括阻碍的鼻腔鼻窦病变切除不够，引起持续炎症，症状复发较快以及局部给药减少。

• 成本：虽然没有研究对修正ESS技术有关的成本问题进行探讨，但是，在某些情况下较短的手术时间可转化为较低的成本。与此相反，球囊扩张技术与各病例设备成本增加有关，在医疗资源有限的环境下应对其加以考虑。

• 获益危害评估：在短期内（高达术后1年），保守办法看似从未增加炎性鼻窦疾病的复发，特别是在鼻窦病变有限的患者中。

• 价值判断：在病变局限的患者中保守方法（MIST或球囊扩张）相比传统ESS看似有短期临床结果。对中重度CRS患者，传统ESS有长期鼻窦通气和局部给药改善的可能。关于是否支持较少广泛鼻窦程序并无重大争论。当前所有的研究显示，对于轻微鼻窦疾病的患者，保守疗法可以获得与传统大洞技术相等的短期结果。

• 策略级别：可选

• 干预：范围较小的鼻窦干预措施是患者轻微OMC或上颌窦疾病可能合理的选择。

X.D.2. 手术原则/技术：合并鼻中隔成形术

鼻科外科医师可将鼻中隔成形术作为正接受ESS患者的一种辅助手术。可进行鼻中隔手术以提供鼻旁窦的入路，或解决NSD所致的严重鼻塞。由于两种手术常合并进行，因此，可能较难将1项手术的获益从另一项手术中分离开来。同样，尽管一些风险与鼻中隔成形术明显有关（如隔穿孔），但归结于其他结果（如术后疼痛或鼻衄）可能会有问题。

很少将鼻中隔成形术（CS）与ESS结合起来进行描述，尽管该手术组合看起来相当常见。Cantrell描述了“有限”鼻中隔成形术的技术和理论基础，可能用传统头灯照明[1174]。多数作者描述了内镜下鼻中隔成形术（ES）的技术并报告了这些病例系列中的有限结果数据[1175-1178]。Giles等人[1179]比较了接受单独ESS、ESS和CS，以及ESS和ES的患者队列并记录ESS/ES组中效果较好。Bothra和Mathur[1180]在接受ESS的患者中进行了一项ES和CS类似比较，并指出两组间无差异。

在一项前瞻性、多中心研究中，Rudmik等人[1181]比较了ESS合并鼻中隔成形术与ESS不合并鼻中隔成形术，并指出在CRS的不同QoL测量中无差异。基于这些数据，作者推论，不应将接受合并鼻中隔成形术的患者排除于评价ESS对CRS作用的研究之外[118]。

在一项大型回顾性病例系列中，Chang等人[1182]比较ESS合并鼻中隔成形术和ESS不合并鼻中隔成形术，并指出接受了这两个手术的患者修正率较低。此为仅有的表明合并进行鼻中隔成形术和ESS明显受益的研究，但该结论受限于回顾性研究设计[1182]（表 X-9）。

• 总体证据级别：D（等级2a：1个研究；等级4：8个研究；等级5：1个研究）

• 获益：减少鼻塞，改善鼻内镜手术使用。

• 危害：出血、术后不适/疼痛、鼻中隔血肿、鼻中隔穿孔、顽固阻塞、鼻内留疤。

• 成本：ESS合并鼻中隔成形术时，成本与手术时间增加有关。

• 获益-危害评估：益大于弊

• 价值判断：在鼻内镜手术的手术疗法时，可能需要鼻中隔成形术。当鼻中隔成形术在ESS的同时进行时，

NSD和CRS的患者可能有鼻塞减轻。修正和NSD对鼻窦疾病的作用未知。

• 政策水平：实施鼻内镜手术的鼻中隔偏曲患者可以选择。

• 干预：鼻中隔成形术（ES或CS）是一种在ESS的同时进行的选择。由于对鼻窦炎症的影响未知，如果期望鼻塞减少或进入鼻窦来进行鼻内镜手术时方可进行鼻中隔成形术。

X.D.3. 手术原则/技术-MT保留或切除

鼻窦手术期间常规保留还是切除MT是数十年来一直争论的话题。保留的支持者指出MT在气流感觉、气流方向、增湿和嗅觉方面发挥作用。还提出一侧MT残余部分所致CSF漏和额窦阻塞的风险以及缺乏修正手术指征也是保留的原因。切除的倡议者提出手术期间入路更好，上颌窦开口通畅性更好以及术后粘连发生率降低。

过去2年的文献中对这些不同争议进行了研究，并显示保留和切除的影响均有限。

QoL. 两项前瞻性非随机队列采用了经证实的结局衡量标准来比较MT切除和保留后的QoL。Byun和Lee[1183]研究了伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者并发现SNOT-20得分或应用VAS的症状无差异。Soler等人[1184]发现，虽然MT切除相比MT保留与改善的内镜得分关联，但在有或无NP的CRS患者身上，RSDI、CSS和SF36得分并无差异。重要的是，经内镜、CT、嗅觉测试和症状调查评估，这两组非随机队列中，MT切除与术前更大的疾病负担相关。因此，很难完全评估MT切除的可能受益情况。

术后额窦炎。5项研究从不同的角度研究了此问题，并得出不同结论。1995 年，Swanson等人[1185]研究了既往手术后持续CRS而接受第三次鼻部手术的患者。发现若之前切除了MT，则额窦炎的风险较高。在其110例患者样例中，相比45%的MT保留侧，75%的MT切除侧有额窦炎。随后的研究对MT切除术的患者样例中的此问题进行了探讨并发现鼻窦炎比率为10%至18%[1186,1187]。另两项研究比较了MT切除和保留并发现额窦炎比率无差异，尽管二者均只有相当小的样本量[1188,1189]。这些结果使得人们对MT切除会导致术后额窦炎这一风险产生了怀疑。

鼻息肉的复发。4项研究检查了MT切除对鼻息肉复发的影响。Brescia等人[1190]发现MT保留与ESS后12月内镜得分较低有关。但作者报告该研究太小（n = 48）以至不能确切推导真实的影响，并呼吁更大规模的研究。此后不久Marchioni等人[1191]发现在其前瞻性56例伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者队列中MT切除倾向于有利影响，虽然在该小样本中此影响无统计学意义（$p = 0.0589$）。随后，Wu等人[1192]回顾性分析了299例接受了ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者并发现，切除了MT的患者NP复发的中位数时间更长（4.56相比3.93年，$p = 0.048$）。有趣的是，8年后有利影响消失。在一项非随机的前瞻性研究中，Byun和Lee[1183]发现MT 保留患者术后12个月时内镜得分更好。但是他们指出，基于内镜、CT和VAS症状评估，MT切除患者术前疾病负担更大。MT切除看似在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者中有利影响有限。该优势可能是由于更好的局部用药途径；未来研究需要对MT切除后皮质激素冲洗的影响进行研究。

嗅觉。4项研究检查了MT切除对术后嗅觉的影响。两项采用客观测试的前瞻性队列研究表明无影响[1193,1194]。两项额外的研究表明MT切除后对嗅觉有好处[1184,1195]。基于这些研究，似乎MT切除降低嗅觉能力这一说法毫无根据，而且部分MT切除事实上可能与嗅觉结果改善有关。

上颌窦开口狭窄。已将MT切除作为ESS后保留造口通畅的一种方法来研究。一项目RCT、一项前瞻性非随机对照研究以及一项回顾性分析均显示对上颌窦通常无影响[1188,1196,1197]。1992年开展的一项回顾性研究最初并未发现影响，但是当涉及到导致上颌窦狭窄的粘连时，MT切除有积极的作用[1198]。这些数据来看，MT切除似乎对ESS后中鼻道窦造口的通畅性无显著影响。

MT粘连。1995年的两项回顾综述评价了MT切除对MT和鼻外侧壁之间粘连形成的影响。两项研究均未发现存在任何影响[1199,1200]。

修正手术指征的缺乏。一项于1992年开展的回顾性综述研究了此问题，并且发现MT切除可能会导致CSF泄漏、鼻泪管狭窄、眼眶内侧壁受伤以及眶内血肿等等[1201]。

萎缩性鼻炎。一项研究检查了1106例有或无MT切除的匹配患者中的此问题并发现接受MT切除的509名患者均无术后萎缩性鼻炎。[1202]但是，作者的确指出，中位数随访为4.2年，可能太短以致不能明确地排除该风险。

表X-9 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）合并鼻中隔成形术和ESS的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Rudmik[1181]	2011	2a	前瞻性、多机构队列研究	ESS合并鼻中隔成形术（n = 108）；ESS不合并鼻中隔成形术（n = 113）	1. 鼻窦炎残疾指数；2. 慢性鼻窦炎调查	两组间无统计学显著差异
Chang[1182]	2014	4	病例系列	ESS合并鼻中隔成形术（n = 876）；ESS不合并鼻中隔成形术（n = 3608）	需要修正手术	鼻中隔成形术与修正率较低相联
Bothra[1180]	2009	4	病例系列	ESS合并CS（n = 40）；ESS不合并ES（n = 40）	1. 症状；2. 体格检查；3. 并发症	两组间无统计学显著差异
Chung[1176]	2007	4	病例系列	ESS合并ES（n = 96）；单独ES（n = 20）	1. 症状；2. 体格检查；3. 并发症	ES为CS的替代，特别是接受ESS的患者中
Su[1178]	2004	4	病例系列	ESS合并ES（n = 81）；单独ESS（n = 152）	1. 症状；2. 并发症	两组间无统计学显著差异
Castelnuovo[1177]	1999	4	病例系列	ESS合并CS（n = 89）；ESS合并ES（n = 155）；鼻成形术合并ES（n = 15）	并发症	ES有利于范围较小的鼻中隔框架处理
Hwang[1175]	1999	4	病例系列	ESS合并ES（n = 108）；单独ES（n = 3）	1. 体格检查；2. 并发症	ES为一种辅助手术
Giles[1179]	1994	4	病例系列	ESS不合并鼻中隔成形术（n = 496）；ESS合并CS（n = 144）；ESS合并ES（n = 38）	1. 症状；2. 体格检查	内镜下鼻中隔成形术组中愈合良好且无阻塞
Cantrell[1174]	1997	5	技术报告技术	ESS合并“有限的”鼻中隔成形术（n = 100）	未具体说明	“有限的”鼻中隔成形术可能合并ESS进行

CS = 传统鼻中隔成形术；ES = 内镜下鼻中隔成形术。

总结。累积的证据并不能支持严格遵守保留MT或MT切除。即使忠实的保留主义者必须承认保守和/或部分切除例中甲泡、反常曲线MT、鼻腔极度狭窄或MT广泛鼻息肉累及的MT的作用。另一方面，不鼓励采用常规MT切除，而不考虑替代方案，如全钩突切除术和MT缝合改良以防止粘连。目前，MT的治疗要求一个考虑到所有潜在风险、受益和替代方案（表X-9）的缜密方法。

• 总体证据级别：C（等级1b：2个研究；等级2b：6个研究；等级3b：1个研究；等级4：11个研究）。

• 获益：鼻息肉复发的时间延长，可能改善嗅觉，改善内窥镜检查得分。

• 危害：修正手术无解剖标志物，导致手术中并发症风险增加。

• 成本：无超出鼻内镜手术有关的额外花费。

• 获益-危害评估：文献并不支持中部鼻甲骨切除假设的大多数潜在风险和获益。

• 价值判断：鼻内镜手术中中部鼻甲骨切除可改善筛窦骨腔进入。必须对切除非病变结构以改善入路的替代方法加以周到的考虑。绝大多数文献对中部鼻甲骨切除和保留的支持是低水平的，并且很多都显示无效果。

• 政策水平：可选项。

• 干预：MT切除术可用于ESS期间，尤其是伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）的病例。

X.D.4. 手术原则/技术：成像指南

图像引导的手术（IGS）技术已获得了寻求临床结局改善的鼻窦外科医师的支持。除了术前影像学检查，IGS纳入了手术导航，从而允许手术医师在术中根据术前成像数据设置对术野中的特定点定位[1203]。自2002年以来，AAO-HNS关于IGS的立场声明强调了鼻旁窦和颅底复杂手术的技术（由手术医师而定）[1204]。

必须记住的是，IGS应用与较多的手术相关，可能是由于应用该技术的受益。[1205,1206]在实践和已发表的报告中，合并进行IGS的ESS病例往往要比未合并进行IGS的ESS病例更为复杂；因此，在解读一些关于IGS应用及其受益时存在偏倚。

IGS似乎增加了手术时间。[1205,1207–1210]该增加可能反映IGS设置的时间。另外，病例选择偏倚可能对手术时间产生不利影响。相比之下，IGS似乎与术中失血量增多不相关[1206,1207]。

众多出版物包括并发症发生率。在一项对400名ESS术与IGS合并进行的患者与一个未应用IGS的历史队列进行的比较中，尽管在IGS患者中有较多的手术方法，Reardon[1205]表明并发症发生率有可比性。Fried等人[1206]通过一项合并进行IGS的ESS病例和历史对照的比较得以将并发症发生率的下降与IGS的应用相关联；值得注意的是，IGS患者手术更复杂。

表X-10 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）中鼻中隔成形术合并ESS的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Gulati[1196]	2010	1b	RCT（n = 40）	接受MMA的CRS：1. MT切除；2. MT保留	主观症状和内镜	接受MT切除合并MMA的患者更易有鼻塞的改善
Havas[1202]	2000	1b	RCT（n = 1106）	接受ESS的患者：1. MT切除；2. MT保留	萎缩性鼻炎、粘连，以及需要修正手术	MT切除与粘连并修正手术的需要减少相关。MT切除的患者平均4.2年后无萎缩性鼻炎
Byun[1183]	2012	2b	前瞻性非随机队列（n = 187）	接受ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者 MT切除；2. MT保留	内窥镜，QoL（SNOT-20和VAS）	MT 保留组有更好的内镜检查结果。两组间QoL改善无差异。基于术前内镜、CT成像和 VAS，MT切除组中疾病负担更大
Albu[1197]	2010	2b	前瞻性非随机队列（n = 411）	接受ESS的慢性上颌RS患者：MT切除；2. MT保留	RS复发	部分MT切除不改变复发的风险
Soler[1184]	2010	2b	前瞻性非随机队列（n = 242）	接受ESS的CRS患者：1. 双侧MT切除；2. 双侧MT保留	嗅觉，内镜检查和 QoL（RSDI，CSS，SF-36）	双侧MT切除的患者更可能有哮喘、AERD、CRSwNP既往鼻窦手术。手术之后，2组间未发现QoL改善有何差异
Federspil[1193]	2008	2b	前瞻性非随机队列（n = 52）	接受ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者 MT切除；2. MT保留	嗅觉（Sniffin' Sticks）	MT部分切除对嗅觉阈值、辨认和识别无影响
Marchioni[1191]	2008	2b	前瞻性非随机队列（n = 56）	接受ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者 MT切除；2. MT保留	NP复发时间	MT保留的患者中有更快复发的趋势（p = 0.0589）
Unlu[1189]	2006	2b	前瞻性非随机队列（n = 61）	接受ESS的CRS患者：1. MT切除；2. MT保留	术后额窦炎（通过CT）	MT切除对额窦炎的进展无影响
Friedman[1194]	1996	3b	前瞻性病例对照研究（n = 64）	接受ESS的CRS患者：1. MT切除；2. MT保留	嗅觉（SIT）	两组间术后嗅觉未见差异
Wu[1192]	2014	4	回顾性综述（n = 299）	接受ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者 MT切除；2. MT保留	修正手术的时间	MT切除的患者中位数修正手术时间较长。术后8年MT切除的有利影响消退
Brescia[1190]	2008	4	回顾性综述（n = 48）	接受ESS的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）患者 MT切除；2. MT保留	内镜和鼻腔测压	MT保留的患者胃镜检查结果更好。两组间鼻气道阻力无差异
Giacchi[1188]	2000	4	回顾性综述（n = 50）	接受ESS的CRS患者：1. MT切除；2. MT保留	MT侧化、粘连、上颌窦开口狭窄、复发性筛窦炎、额窦炎	基于CT成像，MT切除组中疾病负担更大在MT切除侧复发性筛窦炎的风险更大。其他结果无差异
Fortune[1186]	1998	4	回顾性综述（n = 115）	接受MT切除CRS患者	术后额窦炎	MT切除患者术后10%有额窦炎
Saidi[1187]	1998	4	回顾性综述（n = 33）	接受MT切除CRS患者	术后额窦炎	MT切除患者术后10%有额窦炎而术前不存在
Jankowski[1195]	1997	4	回顾性综述（n = 78）	伴有鼻息肉的慢性鼻窦（CRSwNP）患者接受手术：1. 鼻内结构正常化，含MT切除；2. 筛窦切除术，含MT保留	嗅觉（VAS）	接受鼻内结构正常化手术（含MT切除）的患者相比接受传统筛窦切除术（含MT保留）的患者嗅觉更好。
Kinsella[1199]	1995	4	Kinsella1199	接受ESS的CRS患者：1. MT切除；2. MT保留	中鼻甲粘连	MT切除的患者与MT保留的患者粘连形成率相同。
Ramadan[1200]	1995	4	回顾性综述（n = 337）	接受ESS的CRS患者：1. MT切除；2. MT保留	中鼻甲粘连	MT切除的患者与MT保留的患者粘连形成率相同。

（待续）

表X-10 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Swanson[1185]	1995	4	回顾性综述（n = 110）	接受ESS的CRS患者：1. MT切除；2. MT保留	术后额窦炎	MT切除的患者相比MT保留的患者额窦炎比率更高
LaMear[1198]	1992	4	回顾性综述（n = 283）	接受ESS的CRS患者：1. MT切除；2. MT保留	造口闭合或显著粘连形成	MT切除的患者造口通畅性更高或粘连形成更少
Vleming[1201]	1992	4	回顾性综述（n = 593）	既往有过手术的CRS患者：MT切除；2. MT保留	手术期间并发症	在接受了既往MT切除的患者中均可能有CSF漏、鼻泪管狭窄、筛骨纸样板损伤和眶内血肿。

SIT = 气味鉴别试验。

一篇更近的出版物也关联了并发症发生率的下降[1209]。多数作者未发现与IGS相关的并发症之间的差异[1211,1212]。一项2013年Ramakrishan[1212]等人进行的系统评价推论，同行审查文献不支持IGS减少并发症及提高临床结局的结论。这些作者推荐将IGS作为一种选择，因为手术医师的共识和专家意见证实了接受IGS技术的有用性。Smith等人[1213]估计，此类旨在探讨并发症发生率之间差异性的研究将需要多达35000名的入选患者。Dalgorf等人[1214]在一项广泛的meta分析中，推论IGS的确与并发症减少有关。

尽管很难证实临床结果与IGS的应用相关，Javer和Genoway[1215]仍然得以表明其ESS合并进行了IGS的患者中RSOM-31得分改善。Masterson等人[1216]发现其ESS合并进行了IGS的患者中修正手术减少。其他研究未表明IGS的类似受益[1217–1220]。

Strauss等人[1221]提交了一种新型策略以评估IGS手术决策的影响。在该临床系列中，IGS与手术技术和策略中的改变相关联（即使对有经验的外科医师）。据推测，IGS提供的信息（在此研究中抓获）应用到更多的完备/有效的手术并提高手术效率。

IGS也与术中透视[1222]、CT-MR融合[1223,1224]、以及三维CT血管造影术[1225]相结合。这些报告强调这些改进的技术可行性并对潜在的临床应用进行探讨。此外，IGS还特定用于颅底手术[1226]、儿科ESS[1227,1228]、圆锯术[1229]、眼眶手术[1219]以及额窦骨成形术[1230]。

外科医师调查显示IGS技术更多应用于ENT手术室，并证实多数医师熟悉该技术，尤其是对晚期鼻窦病例[1231-1233]。这些数据在外科医师的IGS接受度方面具有一致性。

IGS技术需要增量成本。一项研究曾建议，IGS可使修正手术的需要减少，从而能降低总的医疗费用[1216]。从医学法律的角度来看，IGS并非ESS相关并发症的诉讼因素[1234]（表X-11）。

• 总体证据级别：D（等级2a：1个研究；等级3b：6个研究；等级4：33个研究；表X-11）。

• 获益：可能减少并发症，并且进行更完善的手术。

• 危害：未识别。

• 成本：适中。成本源于附加设备、设置时间。

• 获益-危害评估：获益超过风险，可能会大于成本。

• 价值判断：在更困难的案例中也可能取得获益，并发症的风险很高。由于需要相当大的样本量以及可能涉及临床平衡的伦理问题，因此高水平证据的实现变得非常复杂。

• 政策水平：可选项。

• 干预：对于鼻内镜手术、伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，影像指导是一个选择。

X.D.5. 手术原则/技术：

可吸收和不可吸收材料常用于围手术期填塞鼻窦腔。其应用的支持者认为其有利于止血和促进伤口愈合，而反对者则认为其增加患者不适并可能会增加疤痕。近年来，随着众多施行良好的RCT，对这这一领域进行了很好的研究。

证据的存在支持填塞止血对于绝大多数鼻窦病例并非必要的立场[1268-1271]。三项RCT对填塞和不填塞进行了比较，报告在其无填塞臂中无需要干预的显著术后出血证据[1268–1270]。这一点在Orlandi和Lanza[1271]进行的一项165例接受ESS患者的大型回顾系列中得到进一步证实。该研究发现，只有11.2%的患者在其鼻窦手术结束时需要填塞，未收到在其余下的未填塞区显著术后出血。

术中出血。现在存在的1级证据早期病例系列的结果，即用可吸收生物材料填塞可帮助实现鼻窦内快速止血[1272–1275]。Floseal®（一种含人源性凝血酶的牛源性明胶基质，伊利诺伊州鹿野镇，百特公司）和HemoStase®（一种纯植物多糖，佐治亚州肯纳索，跨奥Cryolife公司）

表X-11 影像导引用于伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）中ESS的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Dalgorf[1214]	2013	2a	荟萃分析	14个对照队列（含1项随机试验）	并发症	IGS减少主要并发症发生率
Tschopp[1235]	2008	3b	前瞻性病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 62）；不合并IGS（n = 62）	手术范围；手术适应症；患者症状（VAS）；医师满意度	IGS并发症极少，但合并和不合并IGS总体结果类似。
Javer[1236]	2006	3b	前瞻性病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 80）；不合并IGS（n = 15）	RSOM-31	IGS应用与ESS后QoL的较大改善有关
Woodworth[1237]	2005	3b	前瞻性病例系列	15例合并IGS的ESS病例：激光对位；触摸对位	对位时间；TRE	激光和触摸对位TRE相似（0.3-0.4毫米），但激光对位更快
Raabe[1238]	2002	3b	前瞻性病例系列	34例连续患者	计算出的TRE	激光表面对位TRE为2.4 ± 1.7 mm
Metson[1239]	1999	3b	前瞻性病例系列	121例接受ESS的患者：无IGS（n = 42）	TRE；手术时间；EBL；成本；并发症发生率	IGS与成本和手术时间增加相关
Fried[1240]	1997	3b	前瞻性病例系列(多中心)	55例接受ESS的患者	新技术的技术说明；算得的TRE；医师满意度；病例描述	自动对位TRE为2.28 ± 0.91分钟IGS为ESS的一项重要新技术
Sunkaraneni[1241]	2013	4	病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 333）；不合并IGS（n = 47）	并发症发生率；修正鼻窦手术的需要	IGS与术后早期较低的复发相关；IGS似乎并不降低并发症发生率
Eloy[1242]	2013	4	医学法律病例回顾	30例纠纷病例；4例提及IGS	纠纷判决中IGS的提及	IGS不是ESS诉讼中的因素
Ramakrishnan[1358]	2013	4	数据库查询	62823例接受ESS的患者	并发症发生率	主要的ESS并发症看似降低；IGS的影响尚不清楚
Masterson[1216]	2012	4	病例系列	132名接受了147例ESS手术治疗CRS和肿瘤的患者	并发症发生率；修正手术的需要；潜在节省的经济模拟	IGS是安全的并可能减少修正手术的需要；IGS还可能降低总体成本
Mueller[1211]	2010	4	病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 108）；不合并IGS（n = 168）	并发症，修正手术的需要	IGS与较低的并发症和修正手术率相关
Al-Swiahb[1209]	2010	4	病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 30）；不合并IGS（n = 30）	手术时间，并发症，术后复发率	IGS与更多的手术时间和较少的并发症相关
Parikh[1243]	2009	4	病例系列	33例接受ESS合并IGS的儿科患者	适应证；并发症；手术医师满意度	IGS可用于儿童，尤其是更为复杂的手术
Crawley[1244]	2009	4	病例系列	由住院医进行的ESS合并IGS手术（n = 102）	手术时间，EBL，病例复杂性	住院医可安全进行与ESS合并IGS
Benoit[1245]	2009	4	病例系列	接受鼻窦手术（n = 28）和颅底手术（n = 5）的儿科患者	并发症，手术医师满意度，精度，各手术的应用	IGS用于儿童安全、有效的儿童；手术医师应用和舒适性随经验增加
Dubin[1246]	2008	4	病例系列	24例接受内镜下的眼眶减压术合并IGS（45例眼眶）的患者	眼科结果；手术医生满意度	尽管医师认可，IGS并未术后改善眼科结果
Brown[1247]	2007	4	病例系列	14例接受ESS合并透视增强IGS的连续患者	可行性；概念验证	实时透视IGS可行；有必要进一步研究
Zacharek [1248]	2006	4	病例系列	ESS合并圆锯术和IGS（n = 13）	可行性；概念验证；适应证；手术医师满意度	IGS可能用于指导钻引导圆锯放置
Tabaee[1249]	2006	4	病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 60）；不合并IGS（n = 179）	并发症；修正手术的需要；SNOT-20	IGS与较低的并发症率和改善的QoL指标无关
Strauss[1221]	2006	4	病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 29）；不合并IGS（n = 13）	手术策略变化；手术医师满意度；TRE；成本；手术时间	IGS应用与手术策略的变化相关，尤其是在特定亚区
Stelter[1250]	2006	4	病例系列	ESS合并IGS（n = 368）	TRE；手术医师满意度；并发症	与IGS不准确有关的风险极少
Leong[1224]	2006	4	病例系列	ESS合并IGS和CT-MR融合（n= 25）	图像-图像TRE；手术医师满意度	CT-MR融合提供了可能在IGS期间用于颅底和鼻窦的复杂手术混合图像
Knott[1251]	2006	不适用	仿真实验室	基于轮廓的对位和配对点对位的比较	TRE	基于轮廓的对位点的分布影响TRE
Tabaee[1252]	2005	4	病例系列	内镜下脑脊液漏修补：合并IGS（n = 16）；不合并IGS（n = 8）	手术医师满意度；手术成功率	IGS增强手术医师信心，但缺乏支持结果改善的数据

（待续）

表X-11 接续

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Orlandi[1233]	2006	4	医师调查	ENT执业医师调查（n = 340）	IGS的可用性；手术医师满意度；适应证	多数外科医生享有IGS；大部分医师限制用于复杂病例
Leong[1225]	2005	4	病例系列	接受ESS合并IGS和3D-CTA的患者（n = 18）	可行性；适应证；手术医师满意度	在较复杂的病例中用了3D-CTA的IGS具有优于传统IGS的优势
Chiu[1253]	2005	4	病例系列	2例接受鼻内镜颅底手术合并CT-MR融合启用的IGS的患者	可行性；手术医师满意度	在较复杂的病例中用了CT-MR的IGS具有优于传统IGS的优势
Von Buchwald[1254]	2005	4	病例系列	42例接受IGS引导的内镜下后组筛窦内翻乳头状瘤切除术的患者	复发率；并发症	IGS引导的内镜下后组筛窦内翻乳头状瘤切除术是安全的
Chiu[1255]	2004	4	病例系列	IGS引导的修正内镜下额窦手术（n = 67）	额隐窝通畅性；并发症	IGS为用于修正ESS一种有价值的工具
Rombaux[1256]	2003	4	病例系列	32例接受ESS的患者	临床准确性；并发症；准备时间	IGS准确性可满足ESS
Rassekh[1257]	2003	4	病例系列	22名患者中的22例手术	TRE；设置完成；并发症	IGS具有手术学习曲线
Metson[1258]	2003	4	病例系列	由42名手术医师进行的IGS手术	病例量；手术医师满意度	IGS具有获益和局限性
Eliashar[1259]	2003	4	病例系列	ESS手术：合并IGS（n = 34）；不合并IGS（n = 131）	手术时间；手术医师满意度；并发症	IGS与较长的手术时间和较高的手术医师满意度相关
Reardon[1260]	2002	4	病例系列	ESS手术：合并IGS（n=400）；不合并 IGS（n=400）	手术范围；并发症	IGS应用与较多的手术相关
Fried[1261]	2002	4	病例系列	接受ESS的连续患者：合并IGS（n=97）；不合并IGS（n=61）	患者并发症;手术范围;并发症;EBL；手术时间；重复手术	IGS可减少并发症的发生并降低修正手术的需要
Olson[1262]	2000	4	病例系列	66例引导的ESS病例	手术适应证;手术医师满意度;TRE	IGS适用于特定亚区，尤其是在解剖复杂的情况下
Metson[1263]	2000	4	病例系列	由35名医师进行的754例IGS手术	TRE；手术时间；手术医师满意度	IGS可用于多医师OR
Fried[1264]	1998	4	病例系列；尸体解剖	14例接受ESS的患者；尸体解剖	可行性；并发症；手术医师满意度	IGS适于复杂的ESS手术；预期可减少手术并发症
Roth1265	1995	4	病例系列	接受ESS的患者：合并IGS（n= 12）；不合并IGS（n = 208）	手术适应证;手术时间;成本;手术医师满意度	IGS可用于关键结构的识别
Klimek1226	1995	4	病例系列	14例接受颅底手术的儿科患者	技术说明；手术并发症	IGS有望用于颅底手术
Ramakrishnan1212	2013	5	循证医学综述	6篇同行评议文献的论文	并发症发生率；临床结果	IGS既未减少并发症又未提高临床疗效
Fried1266	2008	5	文献评论	不适用	摘要观察和已发表的数据	几乎所有专家均同意IGS为ESS显著的进展
Smith1213	2007	5	系统综述	5篇同行评议论文	并发症	旨在明确IGS对并发症发生率的作用并非可行的研究
Justice1232	2012	不适用	调查	医师调查（n = 337）	IGS应用；手术医师满意度	IGS技术日益普及，且手术医师支持其用于特定手术挑战
Knott1251	2006	不适用	仿真实验室	基于轮廓的对位和配对点对位的比较	TRE	基于轮廓的对位点的分布影响TRE
Hepworth1231	2006	不适用	调查	执业ENT医师调查（n = 672）	IGS应用；手术医师满意度	IGS应用逐渐增加；手术医师支持其用于较复杂的ESS病例
Hardy1267	2006	不适用	尸体解剖	1. 基准定位；2. 描记定位；3. 轮廓定位	对位时间；TRE	TRE对于基准最好而对于描记较差

3D-CTA = 三维CT血管造影；EBL = 估计失血量；NA = 不适用；OR = 手术室。

均可在应用5分钟内使术中出血完全停止[1272,1273]。虽然Jameson等人[1274]报告了在其应用Floseal®的RCT中平均止血时间较慢（16.4分钟），但止血仍然大大快于无干预。相比Merocel®（一种不可吸收的高空隙率聚乙烯醇海绵，佛罗里达州杰克逊维尔，美敦力耳鼻喉），Floseal®似乎未实现显著更快的止血[1275]。其他已评估的可吸收材料包括脱乙酰壳多糖-葡聚糖（CD）凝胶（一种从经甲壳类动物处理得出的生物聚合物）；Sepragel®（一种透明质酸衍生物凝胶，健赞公司，马萨诸塞州坎布里奇）；Quixil®（一种纤维蛋白的胶产品，OMRIX生物制药有限公司，以色列Nes Ziona）；以及Surgiflo®hemostatic matrix（强生公司，爱惜康缝线事业部，新泽西州萨莫维尔）联合凝血酶（国王制药公司，田纳西州布里斯托尔）[1268,1269,1276,1277]。一项Valentine等人进行的RCT显示，CD凝胶平均2分钟的时间内可止血，这比未经处理的鼻窦腔的平均10分钟的时间显著减少。Sepragel®还与未接受干预组进行了比较，但看似无止血时间上的优势[1269]。Vaiman等人[1276]表明，Quixil R在术中出血及去除填塞材料后出血的对照组中显著优于Merocel®，但在手术之后术后出血>30小时时未观察到显著差异。虽然Surgiflo®联合凝血酶在1组病例系列中被证明有一个令人惊叹的止血时间（中位数61秒）且在95%的患者中获得成功，这些结果仍得到任何精心设计的RCT证实[1277]。

术后止血。对于必须进行填塞的情况，一些试验比较了不同材料。Vaiman等人[1276]报告，相比Merocel®，用纤维蛋白粘合剂（Quixil®）处理的鼻窦腔在术后最初24小时内（但不会超过）出血明显减少。Yu等人的研究[1278]未在其雾化形式的纤维蛋白粘合剂的研究中重复该结果，但确实报告了有利于该纤维蛋白粘合剂的去除填塞后出血率下降。在一项RCT中发现，去除填塞时，Floseal®[1275]、Surgicel®[1279]、Cutanplast®[1280]（意大利米兰，Mascia Brunelli S.p.A）以及氧化纤维素[128]1与相比Merocel®的出血减少有关。Al-Shaikh等人[1281]的研究还表明，在术后即刻和术后天4、6和7天，氧化纤维素与相比Merocel®的出血量显著减少有关。Kim等人[1282]研究了在其置入之前将Merocel®装入指套是否对止血后有任何影响，发现用装入指套的40克Merocel®填塞的鼻窦腔比用未装入指套的Merocel®填塞的鼻窦腔侧壁，去除填塞后出血减少。

Nasopore®（一种全合成可吸收敷料，加拿大安大略省汉密尔顿，史赛克公司）也得到了广泛的研究。两项不同的RCT比较了Nasopore®和Merocel®，显示结果相反。虽然Verim等人[1283]表明，Nasopore®在各个领域的术后并发症中（包括去除填塞后的出血）有着有利影响，但在Shoman等人的RCT中却并未重复该结果[1284]。更近，Kastl等人的一项DBRCT显示，Nasopore®相比根本未填塞组，无术后出血的收受益。有证据表明，预浸泡Nasopore®及利多卡因可能提高其术后首个24小时内的止血效果[1286]，而不会造成不利的血液动力学影响，但尚未进行比较该治疗方法和未经填塞的研究。

伤口愈合。伤口愈合是取得良好手术效果的关键。各种研究探讨了不同填塞材料对粘连形成、结痂、粘膜水肿、炎症和纤毛再生的影响。将填塞材料与根本未填塞材料进行了对比评价。填塞材料包括Merocel®[1287]和Floseal®[1274]，HemoStase®[1288]，羧甲基纤维素（CMC）[1289] Meroge®（美敦力耳鼻喉，佛罗里达州杰克逊维尔）[1290] Sepragel ®[1291]以及CD凝胶等吸收材料[1268]。与Sepragel®相比，只有CD凝胶、Merocel®与根本未填塞相比没有任何优势，两者均显示在其积极处理臂中的粘连较少[1268,1287]。尽管该研究并未表明经过处理的鼻窦腔和未经处理的鼻窦腔之间有任何差异，CD凝胶还显示，在另一项RCT中与3个月时与显著较大的鼻窦开口有关[1292]。Kim等人[1282]进行的一项小型非对照研究表明，在置入之前将Merocel®装入指套来填塞可能进一步降低术后粘连率；但是，该发现尚未在对照试验中得到证实。鉴于在Merocel®减少粘连形成方面取得了良好效果，一些RCT直接评价了不同填塞材与Merocel®的对比。

发现Floseal®[1275]、维蛋白粘合剂[1278]、氧化纤维素[1281]和Nasopore®[1283,1284]在术后伤口愈合（包括粘连形成速率）方面效果相似。但是在比较Merogel®和Merocel®的RCT中有不同的结果。虽然Berlucchi等人[1293]的RCT显示Merogel®伤口愈合更早且有效时间更长，但在2项其他独立RCT中观察到这些药物之间无差异[1294,1295]。有意思的是，一项Shi等人[1296]的RCT评估了一种类似的透明质酸衍生物凝胶，PureRegen凝胶®百瑞吉生物医药公司，中国常州），观察到在填塞之前将凝胶用于Merocel®时，伤口愈合在粘连形成、水肿、结痂方面得到改善。这确实表明了透明质酸凝胶的一个可能获益。

Floseal®和CMC也已广泛地研究了其对伤口愈合的效果。虽然Jameson等人[1274]的研究以及Baumann和Caversaccio[1275]报告，当Floseal®与未经处理或未用Floseal®填塞相比较时，伤口愈合或粘连率无明显差异，对其潜在的粘连前性质加以了关注。两项Chandra等人的研究[1297,1298]表明，Floseal®实际上可激发早期肉芽组织形成，症状性粘连形成率更高。其成熟粘连内包涵物质的组织病理学结果证实了该问题[1298]。尚未被证明诸如Floseal®、CMC

表X-12 经ESS填塞用于伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）的证据

研究	年份	LOE	研究设计	材料	结果测量	结论
术中止血						
Beyea[1273]	2011	1b	RCT：18例患者；36侧	Floseal®相比HemoStase®	总失血量	无统计学意义
Valentine[1268]	2010	1b	DBRCT：40例患者；80侧	CD凝胶相比无填塞	止血时间	统计学显著差异：CD凝胶2分钟；无填塞10分钟
Jameson[1274]	2006	1b	DBRCT：45例患者；90侧	Floseal®合并patties相比只用patties	止血时间	加了Floseal R®和patties之间有统计学显著差异（16.4分钟相比30.8分钟）
Vaiman[1276]	2005	1b	RCT：98例患者接受ESS；48侧Merocel；43侧Quixil	Merocel®相比Quixil®	1. 所有类型的出血；2. 取出后出血；3. 后期出血>30小时	#1和#2中Quixil显著较优 #3中无显著差异
Frenkiel[1269]	2002	1b	RCT：20例患者；40侧	Sepragel®相比无填塞	术中止血	总失血量无显著差异
Baumann[1275]	2003	3b	个体匹配病例对照：50例患者；100侧	Floseal®相比Merocel®	止血	无显著差异（平均3分钟
Woodworth[1277]	2009	4	非对照病例系列：30例患者；30部位	Gelatin-thrombinmatrix（Surgiflo®）含凝血酶	术中止血	20/30个部位10分钟内完全止血
Gall[1272]	2002	4	队列研究：18例患者；30个部位	Floseal®	止血时间	平均时间2分钟18个部位不能止血
术后止血						
Al-Shaikh[1281]	2014	1b	RCT：47例患者；94侧	氧化纤维素粉相比Merocel®	术后出血	应用氧化纤维素比Merocel®显著更少出血
Kastl[1285]	2014	1b	DBRCT：47例患者；94侧	Nasopore®相比无填塞	术后出血	无统计学意义
Verim[1283]	2014	1b	部分盲法RCT：56例患者；112侧	Nasopore®相比无Merocel®	术后止血	Nasopore®显著更好
Yu[1278]	2014	1b	非盲法RCT：41例患者，82侧	雾化形式的纤维蛋白粘合剂相比Merocel®	出血	填塞相比纤维蛋白粘合剂在取出时出血发生率更高，但随访时无
Cho[1280]	2013	1b	RCT：100例患者；200侧	Cutanplast®相比Merocel®	取出填塞时出血和疼痛	取出时Cutanplast®出血和疼痛更少，且填塞取出后控制出血时间更少
Mo[1286]	2013	1b	DBRCT：63例患者；123侧	浸了利多卡因的Nasopore®相比Nasopore®	按纱布换药次数来判断的术后出血	两组间1、4、16和20小时时的纱布换药次数无显著差异。
Kim[1282]	2012	1b	RCT：15例患者；30侧	装入指套的Merocel®相比Merocel®	填塞取出时的出血	相比未装入指套的Merocel®，装入指套的Merocel®有40克出血量
Antisdel[1270]	2009	1b	单盲RCT：40例患者，80侧	微孔多聚糖止血微球相比无填塞	术后止血	唯一的显著差异在术后第1天时
Shoman[1284]	2009	1b	RCT：30例患者，60侧	Nasopore®相比Merocel®	术后止血	无统计学意义
Vaiman[1276]	2005	1b	RCT：98例患者接受ESS；48侧Merocel；43侧Quixil	Quixil®相比Merocel®	1. 所有类型的出血；2. 取出后出血；3. 后期出血>30小时	对所有类型的出血和取出时的出血，Quixil®显著更好晚期出血无差异
Shinkwin[1279]	1996	1b	RCT：60例患者，120侧	Surgicel®相比Merocel®或凡士林纱布	术后止血	相比Merocel®或凡士林纱布，使用Surgicel®时出血更少
Baumann[1275]	2003	3b	个体匹配病例对照：50例患者；100侧	Floseal®相比Merocel®	止血	Merocel®取出取出可引起出血增多
Orlandi[1271]	2004	4	回顾性病例系列：165例患者，169例鼻窦外科手术	147例无填塞；10例填塞；4例用了止血剂	需要干预的显著术后出血	未报告显著术后出血并发症

（待续）

表X-12 接续

研究	年份	LOE	研究设计	材料	结果测量	结论
伤口愈合						
Akiyama[1299]	2014	1b	RCT单盲：44例患者，88侧	纳米银CMC相比甲壳素纱布	粘连	纳米银CMC粘连显著更少（0%相比14%）
Al-Shaikh[1281]	2014	1b	RCT：47例患者；94侧	氧化纤维素粉相比Merocel®	结痂，粘连，感染	无统计学意义
Verim[1283]	2014	1b	部分盲法RCT：56例患者；112侧	Nasopore®相比Merocel®	水肿，结痂，分泌物，粘连，肉芽组织，再上皮化百分率	术后最初6个月内任何时间点的伤口愈合无显著差异
Yu[1278]	2014	1b	非盲法RCT：41例患者，82侧	雾化形式的纤维蛋白粘合剂相比Merocel®	镜下所见的结痂、感染、粘连、额窦狭窄、肉芽组织	相比Merocel®，感染、粘连或额窦开口狭窄无显著差异；纤维素粘合剂显示2和4周时肉芽组织较少及1周时结痂较少
Ngoc[1292]	2013	1b	单个手术DBRCT：26例患者，52侧	CD凝胶相比无填塞	1. 伤口愈合包括粘连率；2. 上颌窦、额窦、蝶窦在3个月时的开口大小	在伤口愈合中无显著差异。显著较大开口处尺寸的CD处理腔
Shi[1296]	2013	1b	RCT：54例患者，108侧	PureRegen®凝胶+Merocel®相比单独 Merocel®	再上皮化，粘连，水肿和结痂	PureRegen®凝胶有更好的%再上皮化、非阻塞性粘连发生率、水肿和结痂结局
Kim[1282]	2012	1b	RCT：15例患者；30侧	装入指套的Merocel®相比Merocel®	1. 粘连率；2. 术后Lund-Kennedy鼻内镜得分	未装入指套的填塞粘连率更高 4周时内镜得分显著更好，但之后无差异
Antisdel[1288]	2011	1b	RCT：40例患者，80 sides	微孔多聚糖止血微球相比无填塞	1. 粘连；2. 水肿；3. 感染	任一结果中均无显著差异
Szczygielski[1300]	2010	1b	RCT：60例患者，120侧	CMC双侧填塞相比装入橡胶指套的棉纱布双侧	第8周时的粘连	CMC填塞有显著更少的粘连（6.5%相比35.7%）
Valentine[1268]	2010	1b	DBRCT：40例患者，80侧	CD凝胶相比无填塞	粘连形成	术后最初3个月中所有时间点CD治疗组更少
Berlucchi[1293]	2009	1b	RCT：66例患者，88侧	Merogel®相比Merocel®	1. 粘连；2. %再上皮化；3. 肉芽；4. 水肿；5. 结痂	大多数结果中和某些时间点时Merogel显示更优
Kastl[1289]	2009	1b	RCT：26例患者；52侧	CMC补片相比CMC凝胶相比无	伤口愈合	无显著差异 组间
Shoman[1284]	2009	1b	RCT：30例患者，60侧	Nasopore®相比Merocel®	术后水肿	无统计学意义
Franklin[1295]	2007	1b	RCT：35例患者，70侧	Merogel®相比Merocel®	Lund-Kennedy鼻内镜得分	无统计学意义
Bugten[1287]	2006	1b	RCT：59例患者，31例用Merocel填塞；28例无填塞	5天Merocel相比无填塞	10-14周时中鼻道粘连率	无填塞患者中粘连更多单侧粘连中无差异
Jameson[1274]	2006	1b	DBRCT：45例患者 90侧	Floseal®合并patties相比只用patties	伤口愈合	唯一的显著差异是Floseal®显示在术后第一周结痂更少
Wormald[1290]	2006	1b	盲法RCT：42例患者，84侧	Merogel®相比无	粘连，水肿，感染	第2、4和6-8周时无差异 对更多参数
Chandra[1298]	2005	1b	RCT：13例患者，36侧	Floseal®相比浸有凝血酶的明胶泡沫	第1年时的粘连	Floseal®显示整体粘连及需要松解的量更多
Chandra[1297]	2003	1b	RCT：20例患者；40侧	Floseal®相比浸有凝血酶的明胶泡沫	第6周时的肉芽和粘连	Floseal®有显著更多的粘连
Miller[1294]	2003	1b	RCT：37例患者，74侧	Merogel®相比Merocel®	第8周时的术后水肿	无统计学意义

（待续）

表X-12 接续

研究	年份	LOE	研究设计	材料	结果测量	结论
Kimmelman[1291]	2002	1b	RCT：10例患者；20侧sides	Sepragel®相比无	粘连，中鼻道狭窄，粘膜状况	第2周时Sepragel®治疗侧中所有均显著更好
Baumann[1275]	2003	3b	个体匹配病例对照：50例患者；100侧	Floseal相比vs Merocel®	中鼻道粘连和狭窄	无统计学意义
患者舒适度						
Kastl[1285]	2014	1b	DBRCT：47例患者94侧	Nasopore®相比无	1. 疼痛，呼吸困难，睡眠障碍，头痛，健康；2. 压力；3. 哪侧感觉更好的主观评估	1. 任一这些参数中均无显著差异。2. 第2和第3天时填塞显示略有减轻。3. 无统计学意义
Verim[1283]	2014	1b	部分盲法RCT：56例患者；112侧	Nasopore®相比Merocel®	疼痛、出血、面部水肿、鼻塞	Nasopore®中减轻所有均显著
Yu[1278]	2014	1b	非盲法RCT：41例患者，82侧	雾化形式的纤维蛋白粘合剂相比Merocel®	VAS得分	填塞在位时无显著差异，但取出填塞期间疼痛和鼻出血更甚
Cho[1280]	2013	1b	RCT：100例患者；200侧	Cutanplast®相比Merocel	取出填塞时的疼痛	取出时Cutanaplast®有显著更少的疼痛
Mo[1286]	2013	1b	DBRCT：63例患者；123侧	浸了利多卡因的Nasopore®相比Nasopore®	第1、4、8、16和24小时的疼痛	浸了利多卡因的组中在1、4、8和16小时时疼痛显著更轻第20和24周时同样
Akbari[1301]	2012	1b	DBRCT：37例患者，74侧	装入指套的Merocel®相比Merocel®	取出时的不适感	未装入指套的填塞比装入指套的填塞不适感更多
Antisdel[1270]	2009	1b	单盲RCT：40例患者，80侧	微孔多聚糖止血微球相比无填塞	疼痛、阻塞和流涕	无统计学意义
Berlucchi[1293]	2009	1b	RCT：66例患者，88侧	Merogel®相比Merocel ®	填塞取出时的疼痛	Merogel®组中显著降低
Shoman[1284]	2009	1b	RCT：30例患者，60侧	Nasopore®相比Merocel®	1. 术后疼痛；2. 填塞取出时的疼痛	1. Nasopore®疼痛显著降低；2.无差异
Bugten[1287]	2006	1b	RCT：59例患者；31例用Merocel填塞；28例无填塞	5天Merocel相比无填塞	术后10-14周的疼痛、鼻塞、头痛、睡眠质量	两组间任一参数得分无显著差异
Jameson[1274]	2006	1b	DBRCT：45例患者；90侧	Floseal®合并patties相比只用patties	第1周中的疼痛	Floseal®组中显著更低
Kimmelman[1291]	2002	1b	RCT：10例患者，20侧	Sepragel®相比无	术后主观疼痛和鼻塞	填塞组中显著更低
Shinkwin[1279]	1996	1b	RCT：60例患者，120侧	Surgicel®相比Merocel®或凡士林纱布	患者舒适度	取出时Surgicel®相比Merocel ®和凡士林纱布不适感更少

CD =壳聚糖-葡聚糖；CMC =羧甲基纤维素。

之类相比未填塞的鼻腔有任何显著获益[1289]。但是，两项单独RCT的确表明，相比常用的不可吸收敷料，CMC可能与较低的粘连形成率有关[1299,1300]。不过，鼻窦手术本身与显著数量的疼痛并无明显相关。

患者的确频繁报告因鼻腔填塞及其去除而有不适。1级证据表明，相比未填塞的鼻腔，用可吸收敷料如Nasopore®[1285] HemoStase®[1270] Sepragel®[1291]， 和Floseal®[1274]填塞与任何增加的疼痛无关。事实上，在评价Sepragel®和Floseal®的研究中，患者报告的治疗侧主观不适较少[1274,1291]。但是，这两项研究样本量均较小，且未使用已经证实的疼痛得分系统。Bugten等人[1287]也报道了用Merocel®双侧填塞的患者和未经填塞的患者之间疼痛得分无显著差异，但是仍然未进行患者自我对照研究来验证此结果。几项RCT直接比较了采用可吸收和不可吸收性材料填塞的疼痛和舒适度。已发现用于鼻窦时Nasopore®和Merogel®均比不可吸收的Merocel®耐受性更好[1283 1284,1293]，其中，Merogel®去除时引起的不适更少[1293]。最后，研究还探讨了改良现有敷料是否还能在去除时改善其耐受和不适度。

术中及术后8小时在Nasopore R_中加入利多卡因有

可能减轻术后即刻疼痛长达术后16小时[1286]，并且发现相比标准Merocel®填塞，装入指套的Merocel®填塞在去除时引起的不适更少[1282]。

总结。综上所述，在大部分ESS病例中，填塞可能并非必要。选择填塞时，现有证据表明，填塞对术后伤口愈合可起到止血作用而不产生显著副作用（表X-12）。

• 总体证据级别：

○ 术中止血：A（等级1b：5个研究；等级3b：1个研究；等级4：2个研究）；

○ 术后止血：A（等级1b：11个研究；等级3b：1个研究；等级4：1个研究）；

○ 伤口愈合：A（等级1b：21个研究；等级3b：1个研究）；

○ 患者舒适：A（等级1b：13个研究）。

• 获益：手术中出血快速控制。使用一些材料，可能减少粘连形成。CD可能增加术后开口大小。

• 危害：可能增加原位置和去除后的不适。中毒性休克综合症的极小风险。使用一些材料共同使用时，可能会增加临床重大粘连几率。

• 成本：成本与所有填塞材料有关，相比于不可吸收材料，使用可吸收材料的花费更多。

• 获益-危害评估：风险和获益相当。

• 价值判断：对于大多数鼻窦手术案例，手术中止血不要求填塞，并且不会减轻手术后鼻出血的风险。尽管有证据表明填塞可减少粘连形成，但是其作用很有限并且不能与早期使用研究和频繁清创术比较。

• 政策水平：可选项。

• 干预：当出血不能控制时，填塞可帮助完成止血，在手术后伤口痊愈上没有重大副作用。

X.D.6. 手术原则/技术：

*洗脱填塞、支架和雾化器。虽然ESS用于治疗耐药CRS极其有效，但术后炎症可能影响患者最终恢复。*术后失败原因可能为粘连形成、开口狭窄，骨再生，MT偏曲和鼻息肉。[1302-1306]目前，通过生理盐水冲洗以减少结痂、术后清创、粘连松解以及局部和系统皮质激素可减少这些并发症的发生。术后清创可能较为痛苦，而系统皮质激素的应用有潜在副作用。

外用皮质激素对改善愈合可能有用，但因患者抱怨需要多次应用以及疗效受术后鼻窦腔内水肿、分泌物和结痂影响而受到一定局限[1307]。

为了促进术后愈合，开发了多种技术，其中包括填塞、支架和雾化器的使用。鼻腔填塞主要用于术后止血，在动物模型中，一些填塞材料显示促进了伤口愈合。另一方面，支架和雾化器旨在保持中鼻道通畅并可使冲洗通畅。若支架为药物洗脱型，则其还可潜在地为鼻窦粘膜提供局部药物治疗，不受患者顺从性影响，且最小全

表X-13 经ESS药物洗脱支架用于伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组	临床终点	结论
Han[1319]	2012	1a	荟萃分析	两项关于术后30天时结果的RCT	1. MT偏曲；2. 粘连；3. Frank息肉；4. 术后手术干预的需要；5. 术后皮质激素的需要	粘连和息肉相对减少。术后干预35%减少。口服皮质激素量40%减少
Marple[1307]	2012	1b	采用患者自身对照设计的前瞻性、多中心、DBRCT（n=105）	ESS用于CRS	1. 第30天时的术后干预内窥镜检查；3. 安全性	术后干预减少粘连和息肉减少。无安全性问题
Murr[1318]	2011	1b	前瞻性多中心患者自身DBRCT	ESS用于CRS	1. 第21天时的内镜评估；2. 安全性	息肉和粘连减少；MT偏曲无差异无器械相关的不良反应无系统吸收
Forwith[1317]	2011	2b	前瞻性多中心单个队列研究（n=50）	单侧（n=10）或双侧（n=40）支架放置	1. 第6个月时的SNOT-22和RSDI安全性；3. 内镜随访至60天	SNOT-22和RSDI改善安全且无眼风险，1.1%粘连率 4.4% MT偏曲
Lavigne[1324]	2014	4	前瞻性多中心非随机对照研究（n=12）	用无FDA批准的支架治疗的ESS后复发性NP	1. 器械安全性；2. 器械有效性	1例眼刺激和1例鼻刺激，21/24例成功置入，NP大小缩小64%，无需再行修正手术
Matheny[1325]	2014	4	应用PropelTM的前瞻性、单中心、非随机对照研究	20例ESS后在术后7天内有支架置入的患者	置入的可行性和器械的安全性	100%置入率，90%的患者对试验非常满意，SNOT-20和内镜得分改善
Ow[1326]	2014	4	前瞻性单中心非随机队列研究	5例用无FDA批准的支架治疗的复发性NP患者	器械安全性	无系统吸收或肾上腺抑制。10/10例成功支架植入置入

身副作用极小[1308]。

非药物洗脱支架可以用作雾化器来防止粘连形成，并提供支架利于粘膜再生。但是，关于其有效性，有一些证据相互矛盾[1305,1309]。反对方有关其有效性、放置时机、放置持续时间以及选用的支架类型持保留态度[1308]。已知硅胶支架与术后生物膜形成有关，后者在治疗中可能起反作用[1310]。

在一项“无标签”使用中，通过在雾化器中加入曲安奈德，将非生物降解雾化器如Relieva Stratus Microflow Spacer™（Acclarent，加利福尼亚州尔湾）用作了药物洗脱支架[1308,1311]。但是，这些支架可能较难取出，并且有一篇关于留置雾化器在开始置入后7个月导致炎症和感染的病例报告[1312,1313]。此外，还有一篇关于眼眶侵犯导致疼痛及长期瞳孔放大的病例报告[1314]。

生物降解药物洗脱支架在一段已知时间内兼有机械雾化器和向鼻窦腔精确、持续药物释放的优势[1315]。不同于非生物降解支架，它们可能不会潜在需要术后痛苦解除。目前，唯一一款通过FDA批准的药物洗脱支架是Propel™皮质激素释放支架（Intersect耳鼻喉，加利福尼亚州帕洛阿尔托）。它是一种自膨胀、生物可吸收、药物洗脱支架，内含嵌入聚乳酸乙醇酸共聚物基质的370微克糠酸莫米松活性成分，经30天降解。置入后，其反馈作用有利于保持中鼻道通畅，以便持续鼻窦冲洗。在动物研究中，该支架显示粘膜炎症反应极少[1316]。

已有1项队列和2项RCT对PropelTM支架进行了研究，并证明了其有效性和安全性。发现所有3项研究相比无皮质激素激素的支架，在改善症状得分和内镜检查结果（减少息肉和粘连）以及术后手术干预的需要方面结果相似。也无显著皮质激素系统吸收或眼毒性[1307,1317,1318]。

一项组合了这2项RCT结果的meta分析表明术后干预的需要、口服皮质激素的应用、息肉和粘连统计学显著减少。[1319]一项经济学评价还表明，Propel™对减少术后干预是成本有效的[1320]。

目前关于数据所提出的问题包括在这些研究中缺乏无支架臂，这可能表明无皮质激素的支架材料有致炎作用。既往鼻窦生物材料的研究表明，某些材料有可能引起炎症。[1321,1322]明确此问题需要更多的研究。

皮质激素洗脱材料可能有望用于术后阶段。其他适应证初现端倪[1323]。该器械的临床试验在这一点和证据上相对较少，尽管处于较高水平，但仅限于短期结果（表2-13）。

• 总体证据级别：A（等级1b：2个研究；等级2b：1个研究）。

• 获益：减少鼻息肉和粘连形成，其转化为减少手术后干预。

• 危害：可能错位和局部反应

• 成本：因选择的支架和药物而有差异。估计植入PropelTM系统要花费约700美元。

• 获益-危害评估：益大于弊。

• 价值判断：已证明皮质激素洗脱支架对术后愈合起到有利作用，且1项研究表明其对预防额外的术后干预是成本有效的。尽管水平较高，但是，此为早期试验，且证据量较小。考虑到各种重要的患者特定因素，具体使用应由临床医生判定。

• 政策水平：作者对皮质类固醇洗脱支架论题未达成共识。这些作者的观点分为两种，一种认为可以推荐使用（由于高证据等级），另一种认为其仅仅是一个选择（由于证据和和经验有限以及成本方面的考虑）。

• 干预：筛窦切除术的术后鼻腔可考虑皮质激素洗脱支架。

X.E. 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）的手术治疗

术后管理。2011年，Rudmik等人[1020]发表了一篇关于ESS后术后护理的EBRR，并将术后护理的类型分为几个不同的类别，这在该更新中得到遵守。对于大多数这些类别以及在丝裂霉素C的使用上，确定了额外的证据，因此增加了类别。

X.E.1. 生理盐水冲洗

一项新的部分探讨此干预的研究得到了证实。法拉格等人[791]报道了一项比较ESS后高渗盐水冲洗和表面活性剂（1%的婴儿洗发水）冲洗的单盲RCT，其主要结果为嗅觉和特定疾病的Qo，次要结果为患者报告的副作用。

作者纳入了40名患者，并发现两组间QoL或嗅觉无显著差异。患者自己准备冲洗且知道治疗方法，相比高渗盐水，对表面活性剂报告的副作用比例更高。作者未报道效能分析，因此很可能QoL或嗅觉结果缺乏统计学意义是由一个2类统计误差所致。

在该2011年的评价中，支持使用生理盐水冲洗的证据为B级，小组对常规生理盐水冲洗作了推荐建议，在ESS后24-48小时开始[1020]。

X.E.2. 窦腔清创术

有2项新的RCT得到报告[1327,1328]。一项研究[1327]采用了受试者个体内设计，其中，1侧随机接受2、4和6周时门

表X-14 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）中ESS后术后护理的证据

干预	LOE	获益	危害	成本	获益-危害评估	政策水平
生理盐水冲洗	B	耐受良好改善症状，改善内窥镜检查所见	局部刺激，耳部症状	极小	益大于弊	建议使用生理盐水冲洗鼻腔
窦腔清创术	B	症状和内镜表现改善。粘连和鼻中隔偏曲的风险降低	不便、疼痛、鼻出血、晕厥和粘膜损伤。	工作程序含花费	益大于弊	推荐用于手术后清创
局部类固醇	A	症状和内镜表现改善。息肉复发率降低	鼻出血、头疼	中等	益大于弊	推荐用于标准鼻腔用皮质类固醇
口服抗生素	B	症状和内镜表现改善。结痂减少。	胃肠不适、结肠炎、过敏、细菌耐药性	中等到高	获益与危害相当	对于口服抗生素是可选项
局部减充血剂	N/A	可能降低黏膜肿胀和出血。	增加疼痛，可能的药物性鼻炎	极小	弊大于益	对于局部减充血剂不推荐
填塞/垫块没有药物	B	症状和内镜表现改善。粘连和鼻中隔偏曲的风险降低	疼痛、不便、可能生成粘连或粒化	中等到高，具体取决于材料	获益与危害相当。可吸收相比不可吸收的填塞可能受益更小。	对于填塞或垫块是一个选择
药物-洗脱垫块/支架	A	炎症、息肉、粘连减少。	可能全身吸收、疼痛、不便	中等到高，具体取决于材料和药物	效益与成本的平衡。	在这一点上不能达成推荐共识（见X.D.6节）
全身皮质类固醇	N/A	内镜表现改善，息肉复发减少。	失眠、情绪变化、高血糖症、胃炎，增加眼部压迫感、缺血性坏死	极小	获益与危害相当	对于全身皮质类固醇是选择
丝裂霉素C	B	减少粘连形成，改善上颌窦口开放	标示外使用，全身吸收，局部毒性。	中等到高	获益与危害相当	对丝裂霉素C不推荐

N/A = 不适用

诊清创，而另一侧未接受清创。由一名不知道何侧受过清创的外科医生对术后3个月时的内镜表现和进行评估，并给出一个改良内镜得分。所有内镜结果或得分无显著差异；但是，亚组分析发现，清创显著减少了粘连（$p = 0.048$）。基于先验计算，样本从统计学上足以实现所需效能；但是仍然是一个小型研究（24例受试者）。原始数据的检验表明，改良Lund-Kennedy平均内镜得分为清创侧1.50及对照侧2.94。这些数据并无统计学意义上的显著差异，但其中的差异也并非细微。此外，受试者个体内研究设计限制了获得患者所报告结果（如已知受症状或QoL，其受已知手术之后早期术后清创的积极影响）的能力。

其他研究[1328]为受试者之间设计，其中，将各组随机为4周不清创或术后2、4周时门诊内窥清创。重要的是，所有患者接受手术时可分解雾化器（无药物加入）和术后高流量盐水灌洗及3周递减剂量的口服泼尼松。作者发现两组间6个月时内镜得分或基于患者的QoL无显著差异。作者还报道了一个新的针对手术后患者不便性的问卷调查，发现清创组报告了更多的疼痛和更全面的不便。作者指出，3周皮质激素和高流量生理盐水冲洗的手术方案是相当积极的，由此可解释两组中粘连、肉芽和其他不理想术后结果的减少。

该2011年的评价[1020]发现了该课题的B级证据，其通常认为进行清创术后，术后外观改善和术后并发症（如粘连）减少。作者对ESS后鼻窦腔清创给出了推荐。

在2014年，有1项新的研究显示受益有限。虽然该两项研究均为RCT，方法学仍然有差异，并且研究之间多个变量不同，所以，证据等级仍然为B级，而且收集所有该课题的证据，术后门诊清创的建议仍然存在。

X.E.3. 局部类固醇

有一篇在2013年报告的局部皮质激素的系统回顾和meta分析[1009]，方法学极佳，作者发现，集中几项比较局部皮质激素和安慰剂的RCT结果，在下面结果中局部皮质激素组有显著改善：6和12个月时的内镜得分，症状得分，以及息肉的复发率。

该2011年的评价[1020]发现A级证据支持局部皮质激素的应用，并作了标准INCS推荐。一项其中一些相同作者[1329]的后续评价文章指出，“局部激素治疗对于术后粘膜炎症的控制是必须的，且应在ESS后开始”。给出了ESS后INCS的强力推荐。

X.E.4. 口服抗生素

无新的探讨口服抗生素的研究得到证实。但是，有一篇该课题的系统回顾和meta分析[1330]。回顾发现了少数符合条件的试验，推论是数据无法显示并发症减少或成果改善的明确证据。该2011年的回顾认为，支持抗生素应用的证据为B级，且小组应用受益和潜在的副作用，对抗生素应用的选择给出了建议。[1020]

X.E.5. 局部减充血剂

无新的探讨口服减充血剂的研究得到证实。在2011年的回顾中[1020]，无足够证据支持局部减充血剂的应用，由于有潜在副作用及受益不明显，小组给出了局部减充血剂的推荐。

X.E.6. 填塞/未浸药的雾化器

有一篇研究ESS后填塞应用和无填塞的系统回顾和meta分析[1331]。该回顾发现了8项设计、所用材料显著不同的研究，以及使用的材料，并报告了一个采用填塞时粘连形成减少的非显著性趋势（风险比= 0.40；95%CI，0.14-1.12），且发现相比可吸收的雾化器，不可吸收的雾化器可以改善结果。

但是，整体数据差异过大，难以给出明确推荐。另一个系统回顾和meta分析[1332]比较了术后可溶性和不可溶性填塞。也发现了研究间的显著不同，并估算了一个可溶性填塞结果更好的非显著性趋势（风险比= 0.33；95%CI，0.04-2.78）。

报告了一项新的比较ESS后不可溶性和可溶性填塞的RCT，且试验发现6个月时术后内镜检查得分无显著差异在，但发现不可吸收的填塞在位时疼痛加剧。

其中，关于是否填塞的证据为B级，但基于缺乏明确的结果差异研究的异质性，填塞可能只是一种选择。若选择填塞，则可能为A级证据的安全性和有效性（见第X.D.5）。

X.E.7. 药物-洗脱垫块/支架

第X.D.6节中列出了几项关于该课题的新研究。

X.E.8. 全身皮质类固醇

有1项与新该课题相关的RCT，其中每例患者接受皮质激素洗脱的中鼻道雾化器，并随后被随机为接受系统皮质激素（泼尼松30毫克每日一次共7天）或安慰剂[1333]。各组含18名受试者，满足作者的先验效能分析计算。发现两组间内镜结果或基于患者的QoL结果无显著差异，并推论，使用皮质激素洗脱支架时，无系统皮质激素激素的额外受益。

该2011年的回顾[1020]也发现关于该课题的证据有限，但推论皮质激素的应用为一种选择。目前LOE还支持选项的推荐。

X.E.9. 丝裂霉素C

该药物（抗纤维化的化疗药物）已局部用于防止狭窄、瘢痕形成以及粘连形成。在头颈部其他部位（呼吸道、鼻腔后鼻孔、泪器等），缺乏来自对照研究的证据；或为研究尚未完成，或为比较研究显示无明显丝裂霉素C的受益。但是，许多临床医师相信其结果随其应用而改善，并将其用于修正或高风险病例。丝裂霉素C的局部应用为适应证外用途。

有2项新的关于局部丝裂霉素C的研究[1334,1335]，及1项系统性回顾并meta分析[1336]。该新研究为采用类似设计的RCT：受试者个体内试验，其中，将1侧随机分配为药物应用，而对侧为对照。

手术完成后将丝裂霉素C放置5分钟。评估客观内镜结果，包括粘连形成、肉芽组织和上颌窦口狭窄；1研究还评估了主观鼻塞[1335]。手术后约1周，之后间隔1至3个月评估结果。这两项研究均未发现显著的长期结果差异，无论是在内镜结果还是症状结果。一项研究发现[1335]发现对照组中1周时粘连有统计学显著增多，但没有长期结果差异。该研究纳入了37例（Baradaranfar等人[1334]）和50例（Venkatraman等人[1335]）患者，但是无研究对效能分析进行报告。差异性的缺乏可能是一个2类统计误差，但实际上的原始数据显示组间差异不大，所以即使一个较大的样本也可能不会形成差异。

该系统回顾[1336]发现许多个体研究有方法学上的问题，但汇集数据时发现在短期粘连形成以及在上颌窦开口狭窄（风险比= 0.26；95%CI，0.12-0.54）一些获益方面有益（风险比= 0.34；95%CI，0.18-0.65）。但是，作者未汇集长期结果，它倾向于显示结果中的小或无差异，作者告诫说，他们汇总的数据可能可疑。

由于可能有潜在的副作用，且长期受益也不明确，从这些数据得出了在ESS后不推荐使用丝裂霉素C这一结论。

X.E.10. 其他治疗

有1项研究比较中药和口服抗生素以及安慰剂。[1337]由于此为不规范治疗，且因为口服抗生素（比较）只是一种治疗选择，因此，未对该研究做进一步分析。

X.E.11. 总结

总体而言，关于该课题的LOE和研究方法学从2011

循证医学综述起有了显著改善。有12项关于不同课题的RCT，以及几项系统回顾/meta分析，而在2010年搜索文献时，有更多的病例系列，且只有一小部分RCT，许多都有方法学问题。令人鼓舞的是，研究的方法学质量有所改善。潜在的术后干预和治疗推荐概要见表X-14.

X.F. 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP和CRSsNP）的手术治疗：结果

文献评估基于临床医师（“客观”）及基于患者（“主观”）CRS手术结果，忽略息肉状态，大体上表明ESS用于AMT失败的患者，可使QoL（整体和疾病特定的）以及客观内镜临床显著改善[75,77]。

此外，主要症状[1338]和大多数症状主要归因于CRS[1339]大幅度改善，ESS后患者健康效用评级增至正常人群的评级[1340]。接受修正术的患者（无论息肉状态）也有显著改善，不过改善幅度略小于初次手术患者，这可能是因为需要修正手术患者的炎症性疾病更严重导致选择偏倚[77,1341,1342]。

相比中度哮喘、终末期肾脏病或帕金森氏病的患者，伴有和不伴有无息肉的CRS的健康效用测量（病人如何评价自身当前健康状态）显示健康效用大幅减少[46,49]。ESS可见显著健康效用改善，并与关节置换术和冠状动脉血管成形术的患者具有可比性[46,49,1340,1343]。

药物治疗VS手术治疗的病人比较效果研究可分为随机对照研究和真实世界、非随机观察比较研究。一篇2006年基于3项RCT的cochrane综述[1130]表明，相比药物治疗，ESS并没有提供更多的获益[751,1344]。但是，该纳入试验对分组前适当药物治试验有效的患者进行了评估。Smith等人[1131,1148,1342]随后公布了非随机的、真实世界、多中心观察性研究并证明了ESS相比持续药物治疗在适当治疗的初始试验失败的患者中的显著获益。此AMT通常包括至少细菌培养指向的或广谱抗生素、INCS及大多数情况下的口服皮质激素试验[1131,1148,1342,1343,1345]。这些受益表现为极大的QoL改善以及使用抗生素、口服皮质激素减少和手术治疗组中缺勤减少[43,1131,1148,1342,1343,1345]。最后，基于经济评价的建模表明相比只用持续药物治疗，ESS策略是治疗难治性CRS的更具成本效益的方法[1346]。最近的Cochrane综述指出由于缺少高质量RCT，无法得出肯定的结论[1127]。

CRSsNP和CRSsNP之间ESS结果差异

为了尽量进一步细致划分疾病并更好地理解结果差异，临床医师将CRS划分为有或无息肉的患者，同时认识到这是一个粗略且不充分的分类，但其中一个已在临床实践和临床研究中常规应用。

CRSwNP患者相比CRSsNP对照方，术前和术后客观（内镜和CT）疾病的严重度均更差[75,1347]。尽管如此术后，医师发现客观结果（无论息肉状况）显著改善，说明ESS可引起可控的客观检测到的炎性过程[69,75,1347]。CRSwNP患者往往比CRSsNP患者基线QoL更好；但是，诸如鼻气道阻塞和嗅觉紊乱等特定症状常影响CRSwNP[75,77,868,1347,1348]。有趣的是，尽管CRSwNP患者基线QoL较好，其ESS后QoL改善最大[75,77]。

ESS结果研究的未来方向

当前，不管是CRSwNP还是CRSsNP，QoL仪器对ESS结果的评价都至关重要。

此外，对ESS，基线QoL受损的程度往往带动患者决策[1349]，并能够帮助预测术后结果[1350,1351]。未来研究需要评价将患者报告的结果测量纳入临床决策可如何改善ESS后结果。此外，3篇最近出版物认为对难治性CRS通过ESS早期干预可降低长期健康效用并改善长期的临床效果，对此需要进一步研究[1135-1137]。

X.G. 伴或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的手术治疗：并发症

有几项评估ESS并发症的发生率，以及给出预防和治疗推荐建议的研究。很显然，ESS期间的并发症仍时有发生；但是，最严重的并发症非常少见，可能在整个研究中相当，这一点值得放心。对于进行ESS的医师来说，有许多施行良好的并发证分析意义重大。

May等人[1352]进行了一项涵盖ESS并发症研究的系统回顾。发现并发症的总发生率为0.85%。CSF鼻漏的发生率（最常见的并发症）为0.4%，眼眶血肿的发生率为0.15%，而需要输血的重度出血发生率为0.2%。6.9%的患者出现粘连、鼻中隔穿孔等各种并发症。

Stankiewicz等人[1353]回顾了其3402例患者中涉及ESS的试验，并且发现并发症总发生率为3.1%。这些并发症又分为14种不同类型的药物和手术并发症。频率最高的并发症为出血（41/3402或者1.2%），主要发生于手术后病人。眼眶血肿为第二常见（20/3402或0.6%），第三常见的并发症为CSF鼻漏（19/3402或0.6%）。其他较不常见的并发症包括脑膜炎、深静脉血栓、中毒性休克、永久性失明（3402分之2或0.06%），暂时失明（2/3402或0.06%）、心源性休克及复视。这些并发症增加可能与年龄、修正手术、息肉和解剖变异的风险等因素相关。Hopkins等人[1354]报道，在英格兰和威尔士87家国家卫生服务医院前瞻性评估的3128例患者主要并发症很相似

（0.4%）。轻微并发症被定义为任何其它不良事件，总体发生率为6.6%（207/3128）。与Stankiewicz等人进行的回顾一样[1353]，Hopkins等人[1354]发现息肉是导致并发症的危险因素；此外，LM得分、QOL得分和合并症也被认为是危险因素。有趣的是，外科手术的范围、显微清创器的应用以及外科医师的经验未被确定为危险因素。

几名作者已经感觉到外科医师的经验是并发症的一个因素。无论Stankiewicz[1355]还是Soyka和Holzmann[1356]都对“风险与手术医师的经验对应”这一说法进行了讨论。对并发症的发生率初步报告后，Stankiewicz[1355]表明，增加300例筛窦切除术的经验后，并发症总发生率从29%下降到9.3%，提示随着经验伴随手术的增加，并发症的可能性降低。使用Rombout和Vries[1357]标准，Soyka和Holzmann[1356]回顾性评价了由不同技能水平的医师进行421例复杂多样的内镜手术，发现并发症（其中包括轻微和严重并发症）总发生率为39.7%。但是，有外科医师的经验和并发症的发生率之间无显著相关性。未发现手术的范围与并发症或者相关。后两项发现可能支持Stankiewicz等人[1353]和Hopkins等人[1354]的经验，虽然相互矛盾，但的确提醒了读者即便是经验丰富的外科医师进行手术，仍然有可能会产生并发症。

在一项更广泛的评价中，Ramakrishnan等人[1358]评价了40638例2003-2007年接受ESS的全国范围的数据库。并发症总发生率为1.00%。作者发现，CSF漏率为0.17%而眼损害发生率为0.07%。多数CSF漏于手术当天确认，76%在30天内确认。CSF漏在儿科人群中较少见，但眼眶并发症更有可能在此组中出现。笔者无法对IGS施加于并发症发生率的影响作出任何明确的结论。由于很难评估并发症的严重程度以及其他手术和/或药物或健康相关QoL因素对并发症的可能作用，该综述受限于数据的收集。

同样，Krings等人[1359]用了一个大型的医疗数据集，以明确2005-2008年在78944例接受初次ESS的患者以及4151例患者接受了修正ESS的患者中并发症的发生率。在接受初次ESS和修正ESS患者中并发症总发生率分别为0.36%（288/78944）及0.46%（19/4151）。接受初次ESS和修正ESS患者中颅底并发症率分别为为103（0.13%）和10（0.25%）。接受初次ESS和修正ESS患者中眼眶并发症率分别为178（0.23%）和12（0.29%）。作者发现，并发症在41岁-65岁的患者中、＞65岁的患者中、符合医疗保险的患者中以及接受了额窦手术的患者中明显更常见。用了IGS的医师比未用的医师中颅底并发症无显著差异。用了IGS的手术中并发症总发生率更高。

Asaka等人[1360]对706例接受ESS治疗CRS的患者进行了前瞻性研究。本组患者中并发症总发生率为5.8%（41/706）。该组中的CSF鼻漏率为0.14%（1/706）；眼眶并发症发生于2.0%（14/706）。与并发症显著相关的因素包括较高的LM得分、哮喘和较高的息肉得分。本系列中，修正手术与较高的并发症发生率无关。为减少并发症，作者建议下气道疾病以及术前应用措施的评估，以缓解息肉。由于息肉出现增多与并发症发生率升高相关，因此，Devarsdu Mayne等人1361比较了CRS患者的息肉切除术和筛窦切除术。虽然这两组享有同样的成功率（和复发率），但单独接受息肉切除的该组的确并发症发生更少。这可能是筛窦未完全切除的一种预期结果，但是，当提示用于伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎（CRSwNP）治疗时，它可以作为一种替代手术。

Armengot-Carcellar等人[1362]报告了763例患者中0.39%的颅内并发症的发病率；3例患者出现CSF鼻漏，其中1例发生了需要切开引流的脑脓肿。Hou等人[1363]回顾了其ESS系列并发现有19例颅内并发症。颅内并发症包括14例CSF漏，3例直接额叶受伤，1例蛛网膜下腔出血事件，2例脑膜炎，3例颅内积气。气颅是一种罕见的ESS神经系统并发症，与之前描述的那些评价不同[1362,1363]，ESS后气颅的其他病例报告[1364,1365]可能提示该并发症可通过内镜闭合来实现充分治疗[1366]。

显微清创器或组织超声刀已经彻底改变了进行ESS的方法。出乎意料的是，显微清创器快速发挥其功能可以说是为其最大的缺点之一。该显微清创器无法区分眶隔脂肪或肌肉及息肉粘膜，并将以同等的能量来切除这些组织。Bhatti等人[1367]提交了2例独特的ESS期间显微清创器导致眼外伤的案例，并回顾了有关眼眶损伤的文献，结论为手术之前详细术前成像评价尤为重要，并且进行筛窦切除术时一定要格外小心。同时还推荐在眼眶受伤时应及时干预。尽管显微清创器会导致严重的损伤，但是其仍然为一种安全有效的仪器[1368]。

球囊导管越来越多地应用于ESS。Bolger等人[1369]报道了球囊导管扩张对随访24周患者的初步结果，未发现显著不良事件。Vaughn[1370]回顾了大量与鼻球囊导管应用有关的非对照研究，并证实严重并发症的数量较低。

尽管如此，零散的报告[1371,1372]仍提示导管相关并发症的可能性（包括筛窦CSF漏）[1373]，因此将其用作ESS期间使用任何工具可能导致并发症的一个提示。已证明该扩张上颌窦开口和漏斗的鼻球囊导管首次使用后[1374]及随访1年后[1375]无显著不良事件。幸运的是，在ESS中主要并发症罕见。这些报告仍然强调可能会发生显著并发症，并应注重细节，精细的解剖以及患者的围手术期药物管理对于帮助避免这些并发症必不可少。

XI. 儿童鼻窦炎

XI.A. 儿科ARS

XI.A.1. 儿科ARS：定义和发病率

ARS是全世界医师所遇到的最常见的问题之一[178,205,1376]。病毒性URI和ARS之间有极大的关系，且大多数人认为，根据任一3种情况可作出细菌所致的儿童ARS临床诊断：URI症状（鼻涕，鼻塞和咳嗽）持续超过10天；初始改善后症状严重度的突然增加的（也称双重恶化）；或看似比平时更严重的URI（发高烧、大量脓性鼻涕、咳嗽和局部疼痛剧烈）[7,1376]。

EPOS将儿科ARS定义为2个或多个以下症状突然发作：鼻塞/阻塞/充血或颜色改变的鼻涕或咳嗽（白天和夜间）持续<12周[7]。2012年EPOS进一步将儿科ARS细分为3类：急性病毒性RS；急性病毒感染后RS；和ABRS。急性病毒感染后RS定义为5天后症状加重或10天后持续性症状，不超过12周。ABRS从上述条件由至少3个症状/体征的存在，包括鉴别：颜色改变的鼻涕（单侧优势）和脓性分泌物；局部疼痛剧烈（单侧优势）；发热（>38℃）；ESR/CRP增快；以及双重恶化。相对来说，AAP 2013“1至18岁儿童急性细菌性鼻窦炎的诊断与治疗临床实践指南”[1376]将ABRS定义为持久性疾病，即，鼻涕（任何质量的）或白天咳嗽或两者持续大于10天而无改善或恶化过程，即恶化或新发生的流涕、白天咳嗽；初步改善后发热；或严重发作，即合并发热（体温39°C / 102.2°F）以及脓性鼻涕持续至少3天[1376]。EPOS将儿童ARS定义为症状持续<12周有完全消退，而症状持续>12周无完全消退则符合CRS。[7]其他共识文件和指南中将亚急性鼻窦炎归为成人RS，亚急性鼻窦炎未包括在内，因为尚不明确这是否为一个不同的临床实体[4]。

儿科ARS的发病率的大多数估计都基于上述标准。在一项112名6-35个月儿童的纵向研究中，经过3年的时间观察了623例URI，按上述段落中规定，被研究人员在8%的病例记录中记有RS发作的情况[1377]。在一项较旧的研究中，159对足月新生儿进行前瞻性的3年期随访，评价了URI频率和复杂性RS[1378]。作者计算出平均呼吸道持续时间中症状大于2个标准差的儿童百分率（范围，16-22天）并将其当作ARS的一个指标。基于这些假设的发生率范围为4%-7.3%，且对处于其生命中第一年的儿童是最高的。另一项研究评估了2135例有呼吸道症状主诉的儿童，发现139例达到此ARS标准（6.5%）[1379]。2项调查因任何原因提供儿科实践儿童的研究显示，符合ARS症状的儿童发病率分别为9.3%（121/1307）[1380]和8.3%（249/3001）[1381]，在一项2013年儿童的研究中，临床症状阳性沃特斯影像增加，降低了发病率估计值，小到可忽略不计（7.2%至6.7%）情况[1382]。

XI.A.2. 儿科ARS：病理生理学

儿科：ARS，和成人ARS一样，是涉及鼻及鼻窦粘膜炎症的疾病。通过各种机制——如上皮损伤和细胞因子上调——病毒激活炎症路径和副交感神经系统，从而产生ARS的症状。[1383]的炎症过程导致水肿、充血、流体外渗、粘液产生以及窦口的阻塞。和成人类似，OMC被认为是ARS中的临界解剖结构并在新生儿中完整存在（虽然不是全尺寸）。通过粘膜纤毛朝向鼻窦的自然开口并最终向鼻咽粘液转运的正常粘液移动可因任何纤毛功能障碍或与粘膜炎症相关的水肿而被破坏。开口处阻塞影响了正常的鼻通气和鼻窦引流、鼻窦，这可能会导致细菌感染和ARS。

近30年前，以轻叩的方式，通过沃特斯成像证实的上颌窦混浊获得培养物，最常分离出的细菌为肺炎链球菌（约30%）、无法分型的流感嗜血杆菌和M.卡他莫拉菌（各约20%）。[1384,1385]在这些研究中25%至30%吸出物为无菌。由于在健康儿童中进行上颌窦抽吸困难，因此，无最新的ARS细菌学数据可用。虽然在成人中已表明中鼻道培养物反映上颌窦内容，但其在儿科ARS的情况下尚未得到证实。

此外，一项研究发现健康儿童的中鼻窦中有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌等细菌[1386]。由于这些限制，最近ARS的微生物估计通过急性中耳炎（具有传统意义上的相似条件）的估计推测[1376]。肺炎球菌结合疫苗的常规应用可使急性中耳炎（AOM）儿童中耳液中肺炎链球菌复苏减少，而流感嗜血杆菌复苏率相对增加[1387]。假设约25%的上颌窦抽吸仍是无菌的，如之前早期研究所证明，可推断ARS的当前细菌学由流感嗜血杆菌和肺炎链球菌（各30%）和卡他莫拉菌（10%）组成[1376]。通过AOM的细菌来推断ARS情况，有一个局限性。1998年-2007年，虽然引进美国的七价肺炎球菌结合疫苗后，小于18岁儿童的AOM就诊率下降，但是，ARS的就诊率仍然保持稳定（11-4‰）[14]。

XI.A.2. 儿科ARS：影响因素

可导致ARS的条件包括鼻炎（过敏性和非过敏性），共存的医疗条件（CF、免疫缺陷、纤毛运动障碍）和环境因素（吸烟、日托）[1388]。慢性疾病如CF、免疫缺陷和纤毛运动障碍更可能与CRS相关联。

有儿童中，AR和ARS的相关性数据很少。在一项92例RARS患者的回顾性研究中，有过敏的儿童比无过敏的儿童持续多过1.09例鼻窦感染，有显著差异[1389]。另

一项ARS和CRS儿童的研究中，CRS的组（90.2%）相比ARS组（74.8%）有统计学显著更多的患者有AR临床病史[1390]。两组间阳性皮肤点刺试验结果的百分比（ARS中96.4%和CRS中96.9%）相似。由于其以过敏试验来进行，因此，多数现有的研究受转诊偏倚影响，。

腺样体炎可有一个非常相似的临床表现，包括前部和后部脓性引流和咳嗽，且与是儿童年龄组的鉴别诊断有关。在一项通过MRI对无腺样体或腺样体疾病相关症状的患者队列中评价腺样体大小的研究中，腺样体大小为小儿年龄组更大而年龄较大组缩小[1391,1392]。峰值在7-10岁之间，而最大尺寸在4-15岁组。在试图根据内镜所见区分腺样体和ARS时，Marseglia等人[1393]进行了一项287例连续的ARS可疑（基于症状持续超过10天）儿童病例研究。进行鼻内窥镜检查，若证实在OMC或蝶筛隐窝有脓性引流，则作出ARS的诊断，若有脓液引流过腺样体，则作出腺样体炎的诊断。

根据这些标准，ARS在89.2%的患者中得到证实并在和80.8%中实现分离以及19.2%伴随腺样体炎。证实单独腺样体炎在7%。的队列中。鼻窦和腺样体均受累在年轻患者（2-5岁）中更频繁，而单独ARS在年长的儿童更加频繁。尽管本研究具有局限性（如制定诊断的方法），但可预期随其在鼻腔内向后移动，引流从鼻窦到累及腺样体。由此（加之缺乏一个更客观的衡量标准来诊断ARS）表示现有数据支持腺样体感染和鼻窦感染并存。同样明显的是，仅基于临床表现，在儿童腺样体和ARS之间的差异很难有差异。

XI.A.3. 儿科ARS：诊断

由于症状往往轻微以及病史受限于儿童观察和家长的主观评价，因此，儿童ARS的临床诊断具有一定的困难。当评估一名疑似ARS的儿童时，可能会得出以下这些临床诊断，例如，急性病毒性RS、急性病毒感染后RS、ABRS、鼻内异物、腺样体炎、CF、PCD及单侧后鼻孔闭锁/狭窄等。对于此类患者最初的诊断检查应包括全面的病史和体格检查及适当时鼻内镜检查。7因为有些年龄小儿童可能无法忍受鼻内镜检查，有时会阻碍医师体格检查，并不得不依靠病史和/或成像研究以利正确诊断。儿童ARS的症状谱包括发热（50-60%），鼻漏（71-80%），咳嗽（50-80%）和疼痛（29-33%）[20]。在一项3-12岁之间的69例儿童研究中，将脓性流涕大于7天以及沃斯特照射法上颌窦异常发现诊断为ARS。在这些孩子中，最受困扰的症状是PND、鼻塞和咳嗽[1394]。在一项美国普通儿科医师邮件调查中，认为对ARS诊断非常重要的症状包括过长的症状持续时间、脓性鼻涕、鼻塞[1395]。

儿童体检包括前鼻镜检查中鼻道、下鼻甲、粘膜性质、脓性引流的存在。这常用一个耳镜的最大检查镜来实现，或者替代地，头灯和鼻窥器。局部减充血剂可用于改善可视化。鼻内镜可对中鼻道、腺样床、鼻咽很好地直视观察，并强力推荐用于对其耐受的儿童。口腔检查可显示鼻后流涕、咽后壁或扁桃体肥大的“鹅卵石”状等症状。

至于在URI背景下预测ARS是否存在的因素，使用上述定义（见第XI.A.1节）来明确URI后ARS（持续时间过长或或双重恶化）的前瞻性研究通过完成鼻窦X片来补充临床诊断。其中一项这些研究中，54/258例（21%）ARS可疑儿童鼻窦X光正常，表明其只有URI，而非ARS[1396]。绿色鼻腔分泌物和睡眠障碍以及症状较轻，与URI而不是ARS诊断有关。没有对区分正常和异常X光片儿童特别有用的发现。

如果ARS无合并症，则无需细菌培养结果。对于没有在48-72小时内回应常规药物治疗的患者、出现并发症的免疫力低下患者以及当孩子出现严重疾病以及中毒时，它可能会发挥作用[20,1397]。这是一个相对侵入性程序，并且难以在办公室中执行。

通常情况下，儿科ARS的诊断根据临床依据作出，而影像并非常规必要。几项研究显示，对无症状儿童进行CT扫描后，会有偶然出现的鼻窦异常[1398,1399]，以及在大多数病毒性URI中出现异常CT或MRI鼻窦结果[1400-1402]。这强化了以下这一观点，即与在成人中一样，每一URI均为病毒作用的鼻窦与RS共同参与的重要事件。因此，AAP的临床实践指南[1376]声明，成像无法区分急性病毒与急性细菌性RS，且在无并发症的ARS中也无作用。

表XI-1 儿科ARS治疗的证据

研究	年份	LOE	研究设计	组	终点	结论
Shaikh[205]	2014	1a	系统综述	多个	N/A	无证据支持鼻减充血剂、抗组胺药或鼻冲洗
Wald[1376]	2013	1a	系统综述	多个	N/A	定义、评价和治疗推荐
Chow[178]	2012	1a	系统综述	多个	N/A	治疗推荐
Fokkens[7]	2012	1a	系统综述	多个	N/A	定义、评价和治疗推荐

N/A=不适用

XI.A.4. 儿科ARS：治疗

当前指南推荐对无并发症的ARS的儿童仅进行对症治疗[7,1376]。2012年EPOS进一步推荐将抗生素治疗用于患有可被ARS加重的并发症或伴发疾病的儿童。选择的初始抗生素为阿莫西林；其他一线药物包括阿莫西林克拉维酸钾和头孢菌素类[7]。2013年AAP指南推荐抗生素用于疾病严重发作或加重经过的患者。被定义为“任何质量的流涕或咳嗽或两者，持续至少10天，无改善证据”的长期患病患者可接受抗生素治疗或门诊观察3天。AAP建议加或不加克拉维酸钾的阿莫西林为ABRS的经验性治疗。AAP提醒从业者监测患者初始治疗决策72小时内的患者症状改善/消退，并考虑对所观察患者开始抗生素治疗或有或没有对加或未加克拉维酸钾的阿莫西林治疗患者，若无临床症状明显改善，则调整抗生素治疗[1376]。

对于阿莫西林过敏的患者，由于绝大多数患者能够耐受这种头孢菌素治疗，因此，AAP指南推荐第二代或第三代头孢菌素作为单药治疗用于ABRS[1376]。对于小于2岁、记录为1型青霉素过敏反应及中重度ABRS的患者，建议采用克林霉素和头孢克肟的组合[1376]。氟喹诺酮类，例如左氧氟沙星，也可用于治疗严重青霉素过敏患者的ABRS[1376]。应当注意的是，左氧氟沙星并无FDA批准的儿童ABRS适应症并具有潜在的严重副作用，包括肌腱炎和肌腱断裂，在开始治疗之前应加以考虑。

相反，用于ABRS管理的2012年美国感染性疾病学会（ISDA）临床指南推荐阿莫西林-克拉维酸钾用作儿童ABRS的经验性治疗[178]。ISDA指南还推荐ABRS经验性治疗还推荐高剂量的阿莫西林-克拉维酸钾（定义为90毫克/公斤/日口服，每日两次）用作居住于耐青霉素肺炎链球菌高流行率地理区域、有严重感染、入托时间不到2年、近期有住院、过去一个月内用过抗生素、正处于免疫功能低下状态的儿童的一线治疗[178]。大环内酯类、甲氧苄啶以及第二代和第三代头孢菌素不推荐用于的经验型单一疗法治疗ABRS。反对青霉素过敏患者使用头孢菌素经验型单一疗法的建议与AAP作出的推荐相反[1376]。推荐使用头孢菌素和克林霉素的第三代组合作为二线治疗与非1型青霉素过敏儿童或来自耐青霉素肺炎链球菌的高流行率地理区域儿童的治疗[178]。左氧氟沙星为有I型青霉素过敏史儿童的可选抗生素，并推荐克林霉素加上第三代头孢菌素用于有非I型青霉素过敏史的儿童。[178] ISDA推荐抗生素治疗持续10-14天[178]。

至于辅助治疗，2012年EPOS指出了在儿科ARS管理中INCS的作用。7最近Cochrane回顾未能发现任何证据支持鼻减充血剂、抗组胺药或鼻腔冲洗在儿科ARS.205管理中的效果。在未并发ARS的儿童中无ESS的作用（表XI-1）。

- 总体证据级别：A（等级1a：4个研究）
- 受益：持续时间减少和症状严重度
- 危害：抗生素耐药，胃肠道并发症，过敏反应的风险
- 成本：适于抗生素而非阿莫西林
- 获益危害评估：获益可能大于危害及成本
- 价值判断：父母倾向常在决策上起重要作用。
- 政策水平：推荐。
- 干预：虽然临床实践指南中特定抗生素和确切干预时机有差异，但是应给予ARS儿科患者抗生素。

XI.A.5. 儿科：ARS并发症

儿科ARS引起的并发症并不常见，但需要立即就医。儿科ARS主要并发症是眼眶（60-75%）、颅内（15-20%）和骨（5-10%）[7,1376]。眼眶并发症是儿科ARS最常见的并发症，范围从眶膈前蜂窝织炎到眶内脓肿不等（如Chandler所述）。[232]其他眼眶并发症描述可包括失明、视神经炎、角膜溃疡和全眼球炎。颅内并发症包括硬膜外脓肿、硬脑膜下脓肿、脑脓肿、脑膜炎、脑炎以及上矢状窦和/或海绵窦血栓形成。骨并发症包括额骨和上颌骨的骨髓炎。引起儿科ARS并发症的症状和体征包括嗜睡、头痛、眼痛、眼球运动痛、眶周水肿、发高烧、恶心/呕吐、复视、怕光、视乳头水肿、癫痫、颅神经病变和局灶性神经功能缺损。关于ABRS，2013年AAP指南推荐，怀疑儿童有ABRS的眼眶或中枢神经系统并发症时，应获取鼻腔鼻窦的对比增强CT扫描和/或对侧MRI。2012年EPOS指南推荐对除了眶膈前蜂窝织炎以外的每一并发症进行影像检查[7,1376]。早期眼眶并发症等有时可以单用静脉（IV）抗生素治疗，而更多严重儿科ARS并发症可能需要IV抗生素联合手术治疗。

XI.B. 儿科CRS

XI.B.1. 儿科CRS：发病率/患病率

儿科CRS（PCRS）的发病率和患病率未知。慢性鼻漏、鼻塞和咳嗽患者常于初级保健和耳鼻喉科。

在一项研究这些儿童患PCRS确切数量的尝试中，196名有这些症状的3-14岁儿童接受了CT扫描检查。其中，发现63%上颌窦受累，58%筛窦受累及29%蝶窦受累。1403在另一项单独研究中将解剖变异的发生率作为PCRS的可能原因作了报道，其中，15.9%有鼻丘气房；10%-19%甲泡；13% NSD；以及5.3%-7.5%眶下筛窦气房。但是，无对照组来确定那些解剖变异是否在PCRS组中比

表XI-2 PCRS治疗的选定证据概要

研究	年份	研究设计	结论
Brietzke[1426]	2014	系统综述	专家组在PCRS的诊断和治疗方面，基于证据达成了共识
Makary[1433]	2013	系统综述	ESS提供了儿童CRS治疗的一种极为安全的手术选择。更高的LOE很有必要
Fokkens[7]	2012	系统综述	治疗证据和推荐的治疗方法
Setzen[1434]	2012	系统综述	治疗失败及并发症（或为病变本身或医原性并发症的结果）情况下，推荐CT成像用于PCRS
Ozturk[1429]	2011	RCT	口服抗生素联合口服皮质激素减轻了临床PCRS症状和CT结果
Wei[787]	2011	RCT	高耐受性、依从性和生理盐水冲洗的有效性支持其用作PCRS治疗的一线治疗
Brietzke[1430]	2008	系统综述	鉴于其容易性、低风险性和有效性，应将腺样体切除术视为药物难治性无并发症的儿科RS一线治疗，
Ramadan[1432]	2008	回顾性研究系列	对于LM得分大于6的儿科患者，发现在腺样体切除术时合并上颌窦冲洗改善了术后1年PCRS的临床症状
Ramadan[1431]	1999	队列研究	前瞻性、非随机队列评价显示，药物治疗失败的PCRS患者接受ESS相比腺样体切除术成功率更高

无RS的儿童发病率更高[1404]。

XI.B.2. 儿科CRS：病理生理学

PCRS的病理生理学不能得到很好的理解，并且被认为是多因素的，可能涉及细菌、生物膜、腺样体炎和/或炎性细胞改变。

过去20至30年中，除了金黄色葡萄球菌和厌氧菌增多以外，无细胞学改变。在1991年Muntz和Lusk的一项研究中[1405]，最常见的菌属为甲型溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌，其次是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。厌氧菌见于6%的儿童。所有这些均为在鼻窦手术时获得的标本[1405]。在更近的一项研究中，8%的手术标本中，最常见的菌属为α溶血性链球菌，其次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和厌氧菌[1406]。1991年-2010年，进行了几项其他研究，和20年前相比无太大变化。检查细菌随时间变化的敏感性，发现流感嗜血杆菌以及肺炎链球菌耐药性增加。2001年，流感嗜血杆菌中对氨苄西林的耐药性为50%多，而2016年，其上升至70%以上[1407]。

腺样体区分PCRS和成年CRS。认为其充当了细菌的贮存器。2001年Bernstein等人1408发现，在89%的PCRS病例中，来自腺样体的细菌与鼻腔外侧壁培养有关。Shin等人[1409]

在沃斯特影像有不同程度上颌窦异常的患者中培养了腺样体，发现随RS严重度增加，细菌分离率显著增加。Coticchia等人[1410]检查了16例腺样体标本的生物膜形成。7例为CRS儿童，9例为OSA儿童。相比OSA儿童中仅2%的腺样体表面积覆盖，所有CRS儿童的腺样体标本表面有生物膜形成，覆盖平均95%的表面积[1410]。而且，有些儿童可能有不伴CRS的慢性腺样体炎，由于未经鼻窦CT扫描，无法区分2例实体的症状[1411]。PCRS儿童中腺样体大小是否重要尚有争议。对鼻窦CT扫描有RS症状且接受了腺样体切除术的儿童进行了调查，结果表明，腺样体大小和CT扫描下疾病的严重度之间无相关性[1412]。这表明症状可能因腺样体所致，且腺样体的细菌贮存器作用，更甚于其大小，成为这些儿童中症状的原因[1412]。还有一些证据表明，腺样体充当免疫器官发挥作用。在一项比较例腺样体肥大患者与CRS患者腺样体组织免疫球蛋白（Ig）表达的研究中，CRS儿童的腺样体Ig表达显著更低。这表明，CRS儿童的腺样体不能产生强烈的的局部免疫反应。不能通过该研究判断是否此为原发缺陷或是慢性流涕的继发反应[1413]。

为了研究炎性细胞变化，Chan等人[1413]比较了CRS儿童的上颌窦活检组织与成人存档的上颌窦组织。发现儿童粘膜比成人粘膜有更多的中性粒细胞和淋巴细胞。成人粘膜有更多的嗜酸性粒细胞和主要碱性蛋白阳性细胞。他们还发现儿童相比成人，上皮破坏较少且基底膜增厚[1413]。在一项类似研究中，鼻窦标本取自CRS儿童并与取自成人的标本相比较。即使相比其他研究，该研究中儿童年龄较大（平均11.6相比3.9岁），儿童标本相比成人标本仍然嗜酸性粒细胞较少及上皮损伤少[1414]。

XI.B.2.a. 儿科CRS：影响因素。

已证实哮喘为CRS儿童的一个影响因素。有时哮喘对药物治疗无反应可能是PCRS的唯一临床表现。哮喘发作和PCRS之间的关系已在一些研究中得到证实。在一组每日气喘持续7个月、药物治疗困难的48例中重度哮喘儿童病例系列中，80%的儿童在药物或手术治疗其CRS后可停止其哮喘药物。其中80%治疗后鼻窦X光结果正常。

RS复发时哮喘症状复发[1415]。在另一项18例控制较差的哮喘儿童研究中，用口服抗生素联合鼻内和系统皮质激素治疗RS。在基线时及1个月后对其进行评价。基于其症状和肺活量与基线相比，8名具有间歇性哮喘的儿童以及10名具有轻度哮喘的儿童鼻窦症状消退。这些和

其他研究证明，在这些儿童中控制CRS将有助于控制其哮喘[1416]。

AR和PCRS进展之间的相关性有争议。一些研究已表明两者之间可能存在联系，还有另一些研究则认为过敏并非重要因素。在一项2007年因慢性呼吸道症状而转诊的2200例儿童研究中，351例被诊断患有CRS。他们接受了皮肤点刺试验：29.9%呈阳性，其发生率与普通人群中记录的发生率相似（31.8%）[1417]。同样，在4044例PCRS儿童的研究中，发现26.9%的患者有AR。2013年Sedaghat等人[1418]回顾了一个AR儿童的队列，并发现发生了PCRS的患者无任何证据可以证明AR更严重。认为AR和PCRS之间的联系是多因素的[1418]。

在几项PCRS的研究中报告了免疫缺陷为一个因素。常见的异常包括IgG亚类缺陷、IgA缺乏及反应较差/肺炎球菌Ig滴度较低[592,1419,1420]。用IVIG治疗这些儿童减少了抗生素摄入量和CRS的发作。CRS儿童可从免疫球蛋白评估中获益，且破伤风、白喉、肺炎球菌滴度同样有用。CF是与PCRS和鼻息肉病的高发病率有关的常染色体隐性遗传病。对任一NP儿童均应通过汗液试验以及DNA检测来评估CF的存在[1421]。提交了NP作为PCRS一部分的儿童是一个独特的亚组并应接受相应处理[1422]。

PCD是PCRS的一种罕见原因。任何粘膜纤毛功能的破坏均可导致PCRS。PCD是纤毛功能障碍的最常见原因，有的患者对对药物甚至手术治疗无反应可能就是因为这个原因。PCD是一种涉及纤毛功能障碍的常染色体隐性遗传病，发病率为1/15000。在50%的PCD病例中，有内脏反位和支气管扩张存在；伴随CRS，PCD被称作Kartagene综合征[1423]。筛查试验包括鼻NO和体内测试，如糖精试验（显示粘膜纤毛传输时间缩短）。这些筛查试验在大多数儿童中可为假阴性。一个更明确的试验是，最好从隆突获取粘膜标本（另一个选择是下鼻甲后端），并用光学和电子显微镜检查纤毛标本。最常见的异常是外动力蛋白臂的缺乏或内外动力蛋白均缺乏[1424,1425]。

关于GERD在PCRS中的作用，存在争议和不确定性。已认为两者之间有相关性；但是，缺乏证据来支持这种联系。在一项最近关于PCRS的共识声明中，一致同意对PCRS情况下GERD的经验性治疗不作说明。同样，未达成关于GERD在PCRS发病机制中贡献的共识[1426]。

XI.B.3. 儿科CRS：诊断

PCRS被定义为已存在12周或更多的鼻塞、鼻涕异常、面部压力或疼痛、咳嗽的症状[1427]。诊断PCRS需要2个或更多的症状。这些症状应伴随前鼻/鼻内镜检查下脓性分泌物和粘膜水肿/改变的结果。在可行时，鼻内窥镜将提供有助于诊断的信息。此外，这将允许腺样体和鼻咽的检查以及明确鼻息肉的存在[1426]。

X光对于诊断PCRS并无作用。研究表明，X光结果在PCRS患者中与CT扫描结果无很好的相关性。在一项前瞻性研究中，对有CRS症状的儿童用X片和CT进行成像。70例患者中有75%的X线平片结果与CT扫描得到的结果不存在相关性。

约45%患者的X片结果正常，但至少1窦有CT扫描所示窦异常，而35%的、X片至少有1窦异常的患者CT扫描正常。1428幼儿中一旦PCRS可疑，这些症状可为有或无RS慢性腺样体炎的表现。此时，通过鼻窦CT扫描的应用是唯一区分CRS是否与慢性腺样体炎相关的方法。在一项对66例有CRS症状的儿童与192例CT成像无鼻窦指征的对照儿童进行研究的试验中表明，LM得分大或等于5分的儿童敏感性和特异性分别为86%和85%，其中有CRS而CT得分为2有极佳的CRS阴性预测价值，使得慢性腺样体炎的诊断更有可能[1411]。应当注意的是，CT应保留用于考虑手术时而不常规用于PCRS的诊断。

XI.B.4. 儿科CRS：治疗

PCRS的治疗可能会对耳鼻喉科提出一种挑战，并可使患者和家属经受一个艰难的历程。某些治疗原则将有助于引导结果的优化。最近的立场文章概述了关于PCRS的文献和临床共识的当前状态[7,1426]（表XI-2）。

PCRS治疗应着重长远的行为和鼻腔卫生，以减轻疾病负担。通过减轻粘膜炎症和开始针对性抗生素可实现恢复鼻腔鼻窦稳态的目标[7]。

因此PCRS治疗始于药物治疗。当前，人们一致认为鼻腔生理盐水冲洗有利于1A LOE儿科人群[7,1426]。虽然在父母的协助下，依从性大于90%，但是生理盐水冲洗的儿科人群能否坚持仍然值得怀疑[787]。

关于INCS如氟替卡松和莫米松疗效的报告相互矛盾。[7]但是，鉴于全身吸收少及低风险性，推荐将INCS作为保守药物治疗和术后治疗方案的一个部分用作一线治疗，尤其是疑有IgE干预措施的病变的患者中[7]。双盲随机前瞻性的数据支持系统皮质激素用于与抗生素联合以利CRS儿童症状和影像学的改善[1429]。该治疗用于较保守的措施难治的疾病及用作手术治疗的一种可能辅助时，应保留考虑系统皮质激素应用的严重副作用的可能。缺乏支持抗组胺药或减充血剂的随机前瞻性研究。

EPOS和临床共识均支持向3-12周培养指向的抗生素过渡时的经验性广谱治疗，但是有必要进行高LOE 研究。[7,1426]初始经验性治疗应包括肺炎链球菌、卡他莫拉菌、无法分型的流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌以及可能的

厌氧菌。阿莫西林/克拉维酸或第二代（头孢呋辛）及第三代（头孢地尼和头孢克肟）头孢菌素为一线抗生素。对青霉素过敏的患者可开头孢菌素类，若证明两者均过敏，可替代地开大环内酯类或克林霉素。前瞻性随机双盲的数据未发现儿科人群中局部庆大霉素冲洗相比单独盐水的统计学差异[787]。

相关合并状况可能增加治疗的复杂性，应尝试解决加重CRS的潜在因素。例如GERD、免疫缺陷、PCD和CF的研究。缺乏支持抗反流药物作用于PCRS治疗的前瞻性随机数据和临床共识。[1426]

保守性的鼻卫生和药物治疗失败后，考虑手术治疗。缺乏适当的药物治疗和该治疗失败的官方定义。但是，推荐在手术之前的药物治疗应包括一个疗程的抗生素治疗、局部鼻腔和/或系统皮质激素以及鼻生理盐水冲洗[7]。

手术方案具有年龄依赖性和解剖依赖性。在年幼的儿童中，腺样体肥大相比相对不发达鼻窦的ESS，可能在治疗中起到更大的作用。

单独腺样体切除是PCRS的一种有效治疗，在大于6岁的儿童中达成了强烈的共识，支持直到12岁的年龄，尽管缺乏该年龄组以外的证据[1426]。腺样组织在CRS中的作用可能是阻塞性和/或用作细菌生长的贮存器。一项2008年9项研究的meta分析发现腺样体切除后70%的CRS儿童临床改善（根据护理人员判断）。该构成质量的研究被判定为中级，含等级5：2b证据研究和等级4的4个报告[1430]。一项1999年的前瞻性非随机队列研究分析了腺样体切除术和ESS的成功率，此处将失败定义为症状持续存在并在术后6个月时需要再次手术。腺样体切除术有47%的成功率，而ESS有77%的成功率[1431]。对于LM得分大于6的儿科患者，发现在腺样体切除术时联合上颌窦冲洗可改善术后1年的临床症状[1432]。

ESS用于PCRS有几个潜在作用。儿科ESS用于CRS的用途之一是打开用于冲洗和施加局部治疗的解剖通道。大多支持ESS的数据为回顾性的，虽然一项2013年的综述引用了超过82%的成功率以及1.4%的并发症[1433]。关于鼻窦球囊扩张等新技术，目前并无支持其在儿童中有效性的可靠数据。最后，人们达成共识，推荐在ESS之前使用CT成像，IGS在修正ESS中或有扭曲性鼻息肉存在时[1426,1434]。由于文献中缺乏特定儿科证据，尽管人们公认有可能在治疗方面取得改善，但就鼻甲成形术或阻塞性甲泡切除没有达成共识。与在成人中不同，术后清创被认为并非必要[1426]。

XI.B.5. 儿科CRS：并发症

PCRS在鼻部鼻侧并发症中的病因学作用很可能是由于具有解剖、细菌学、炎性易感性而加重ARS。文献将眼眶并发症（RS并发症91%）、额骨（波特氏头皮肿块）、脑膜炎、硬脑膜下积脓、硬膜外脓肿、及脑脓肿与ARS或AECRS相联系[1435]。同样，关于这些并发症特异性继发于PCRS的发生率数据也很缺乏。有限的回顾性证据表明，CRS对鼻窦额骨骨髓炎的发生起到潜在作用。在一个儿科额骨骨髓炎的系列中，其中5例被认为是继发于PCRS[1436]。CF人群中报告了颅内并发症，促使推荐系统随访[1437]。

眼眶、眶周或神经系统症状应及时快速的多学科评估、成像、静脉抗生素及潜在手术干预。在等待培养和敏感性结果期间，中枢神经系统并发症应接受IV头孢噻肟或头孢曲松或万古霉素[7]。

PCRS与手术干预相关的并发症包括ESS的潜在的并发症谱。引用的主要和次要并发症的发生率分别为0.5%-1%和5%[1438]，主要并发症包括眼眶血肿及CSF漏。常见的轻微的并发症为出血和粘连。一项最近关于ESS的回顾大量详述了这些并发症[1438]。

XII. 鼻窦炎特殊考量主题

XII.A. RS特别注意事项：慢性肉芽肿病

慢性肉芽肿病（CGD）包括肉芽肿合并血管炎（GPA，既往称为韦格纳肉芽肿）、变应性肉芽肿血管炎（Churg-Strauss综合征）和结节病。所有CGD情况产生标志性的血管周或外淋巴非干酪性肉芽肿。GPA合并Churg-Strauss综合征引发全身性、坏死性、抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性血管炎，而结节病产生病因不明的慢性炎症性疾病。

GPA可影响任何器官系统，具有经典全身性疾病表现（中耳炎、胸片下结节浸润、肾病及声门下狭窄）。从鼻科学的角度来看，可能会发生鼻上皮和内部结构的渐进性缺血性坏死，导致鼻出血、鼻狭窄、鼻间隔穿孔和鞍鼻畸形[1439]。Churg-Strauss综合征既与ANCA阳性检测结果又与以下6种临床发现的其中4种相关：难治性CRSwNP、外周血酸性红细胞增多、哮喘、神经病变、肺部浸润；以及系统性血管炎[1440]。由于这些原因，Churg-Strauss综合征也称为与嗜酸性肉芽肿性血管炎（EGPA）。结节病是结节、鼻黏膜浸润性病变在为代表，但患者可有鼻部结痂的碎片状粘膜和与GPA类似的结构畸形。

CGD的治疗通常包括经免疫抑制剂进行的系统性疾病控制，联合个体化化药物和/或手术鼻科治疗。GPA中，鼻和鼻窦大部分采用与非手术治疗来治疗，包括INCS和生理盐水冲洗治疗。几个系列建议手术治疗CRS，对

选择正确的患者，粘液形成和鼻泪管狭窄可能有助于控制GPA的后遗症[1441]。结节病和Churg- Strauss综合征的全身表现通过化疗剂、口服皮质激素±免疫调节剂来治疗，但和GPA一样，文献支持药物治疗的应用，同时对选择患者的持续性鼻科学症状，保留手术干预[1442-1446]。鉴于CGD患者中有上皮异常存在，因此，应告知患者鼻内手术后可能的不理想和/或延迟愈合。

XII.B. RS特别注意事项：PCD

PCD是一种引起纤毛结构或功能缺陷、导致呼吸道上皮表面MCC受损和呼吸道反复感染的异质性遗传性疾病。保留术语Kartagener综合征一词用于有CRS、实体器官换位（内脏反位）以及支气管扩张的三联征的PCD病例。估计的PCD发生率为1/15000-30000，且早在6个月年纪的时候就可观察到PCD相关上颌窦炎的影像学变化[1448]。与PCD相关的一系列耳鼻喉科和肺部发现包括鼻炎、鼻塞、RS、中耳炎、慢性咳嗽、支气管扩张和经常性肺炎，所有均有不同程度的发生率和严重性。报告了PCD患者中鼻息肉发生率为18%-33%，见于青少年[1447,1449,1450]。诊断依赖于一种于经电子显微镜呼吸道黏膜活检的超微结构分析以及CBF及模式的功能评估的组合方法[1451-1453]。低NO的产生是另一种有利于PCD诊断的测量[1454,1455]。PCD为最常见的一种常染色体隐性遗传病，但超过30例纤毛的结构基因突变这一测试结果的与PCD并不总是相关[1456]。

在儿童和成人的PCD患者中，积极治疗上气道炎症和感染可能对维持窦肺健康和QoL起到关键作用。药物治疗可能包括常规鼻腔冲洗、INCS、抗生素、季节性疫苗接种、IV丙种球蛋白以及持续大环内酯类治疗[1450]。虽然关于ESS在PCD中作用的文献限于病例报告/系列，但是，文献共同认为，PCD患者ESS术后可获得鼻科学症状的适度改善。ESS后，记录到鼻炎、脓性分泌物及鼻塞的减轻，下呼吸道后遗症出现显著改善[1450]。

XII.C. RS特别注意事项：CF

CF主要发生于白种人群1/2000-6000出生人数[1457]。CF是由CFTR氯离子转运基因突变和外分泌腺功能低下的常染色体隐性遗传所致。通常分泌物，特别是表面空气中的液体，变得粘稠并停滞于CF患者中，损伤MCC，并促进上呼吸道中CRS和下呼吸道中支气管疾病的频繁发作。CF患者发病率为RS 100%[1458]和NP 44%-58%[1459,1460]。

成人和儿童CF中药物治疗包括鼻盐水、INCS、局部抗生素、阿法链道酶和口服大环内酯类。从非CF患者中症状和QoL得分均无改善的文献中推论得出，局部生理盐水冲洗用于CF患者[696]。

在一个类似推论中，从雾化高渗液积极的肺部疗效延伸，常推荐高渗液用于鼻灌洗[1461]。CF中鼻息肉常对皮质激素反应较小，可能是由于中性粒细胞成分增加，但报告有息肉体积减少岁症状改善[1462,1463]。已有显示局部抗生素的使用减少了术后CF窦发作，内镜得分改善，并减轻症状[782,785,1464]。阿法链道酶降低粘液粘度，提高客观CRS结果测量值[1465,1466]。口服大环内酯类具有抗菌和抗炎作用，支持用于CF肺部表现并可用来治疗CF相关的CRS[1467,1468]。

ESS用于CF相关的CRS，改善了QoL和内镜得分[1469]。但是，ESS用于CF人群常有较高的修正手术率和持续影像学异常率。此外，尽管通过CT成像有RS的影像学证据，但是只有一小部分（10-20%）会有自我报告的CRS症状/主诉[1470]。有证据支持ESS用于给定的无症状患者，接受ESS的CF肺移植患者住院下降率[1471]。除了移植文献，对于CF患者的肺结果较为复杂，尽管有QoL改善[1469,1472]。CF由于CF患者中可见上颌窦分泌物聚集以及修正ESS手术的频繁需要，因此，新的文献表明，增宽的/扩张较少的上颌窦造口手术可能使排水改善并需要更多的冲洗量[1473]。

XII.D. RS特别注意事项：侵袭性真菌性鼻窦炎

真菌性鼻窦疾病大致分为侵袭性或非侵袭性，其中，侵袭性真菌鼻窦（IFS）疾病有基于组织学、临床表现和预后，有不同的子类。这些子类包括急性侵袭性真菌性鼻窦炎（AIFS），慢性侵袭性真菌性鼻窦炎（CIFS）和肉芽肿性浸润性真菌性鼻窦炎（GIFS）。治疗IFS应包括适当的抗真菌治疗、外科清创和需要时逆转免疫抑制的来源。关于AIFS、CIFS和GIF的治疗和生存率的文献中，高水平证据很少。在2012年对52项符合纳入标准的研究进行了一项AIFS中生存结果的系统回顾[1474]。所有这些均为病例研究或专家评述（4：5级证据）。一篇CIFS和GIF的文献综述显示，甚至只获得了极少的研究并受限于病例报告和病例系列。

XII.D.1. 侵袭性真菌性鼻窦炎：AIFS

基于AIFS的系统评价，疾病仅限于受损患者的宿主防御能力[1474]。若免疫功能受损及接种量足够大，则几乎任一真菌能引起AIFS，但是在北美，烟曲霉、根霉菌或毛霉菌最常见、镰刀菌、丝孢菌属等真菌较少见。通常情况下，真菌种类不能从组织学上区分，而是需要用通过孢子培养来以确定种属（这可能需要长达3个月）。如同所有的真菌，抗真菌治疗前治疗可能会导致在随后的培养无生长，因此，如果AIFS可疑则在治疗前获取培养标本是非常重要的。已知真菌种属，可直接适当的抗真

菌治疗。研究证明曲霉在中性粒细胞减少的患者中更常见（80%曲霉，20%毛霉），而毛霉在糖尿病酮症酸中毒中更常见（80%毛霉和20%曲霉）[1475]。

除了抗真菌剂，还尝试通过逆转免疫功能抑制的原因来治疗AIFS。超过90%的AIFS源自鼻腔，超过60%源自MT。如果部位局限，则可手术切除，生存得到改善[1476]。在一篇所有AIFS的系统回顾中，所有患者的生存率约50%；但是，明确发现某些患者（包括糖尿病患者，那些接受脂质体两性霉素B或手术的患者）预后显著改善。已有报道中性粒细胞减少的患者中直接归因于AIFS的死亡率低至11%，其中绝大多数逆转了其中性粒细胞减少症，AIF得到解决。1475在高危人群中早期发现疾病可显著降低发病率和手术的患者数量[1477]。AIFS患者的共有症状包括面部肿胀（> 60%）、发热（> 60%）和鼻塞（> 50%）。负性程序因子包括高龄和颅内扩散。眼眶和颅内症状发生于疾病晚期，而且毛霉菌比曲霉更常见[1478]。AIFS早期的鼻窦CT扫描类似于病毒或细菌RS，AIFS患者的主要区别有显著鼻腔粘膜增厚，主要累及隔膜、鼻底和侧壁，并常见为单侧。骨侵蚀是一个晚期和不祥的预兆[1479,1480]。

在北美，烟曲霉是AIFS最常培养出的真菌，困扰免疫功能广泛抑制（通常因为抗排斥药物、白血病或化疗）的患者。组织学显示为含45度分支菌丝的有隔真菌。在北美，毛霉菌病比AIFS的其它真菌原因较少常见，但却是糖尿病和血清铁水平过高（例如，源于去铁胺治疗）患者中AIFS的主要原因（尤其是在酮症酸中毒中）。随着印度肥胖症的增加和相关未治疗糖尿病，毛霉菌病成为印度AIFS的最常见原因，估计每年有65000人因此而死亡，其中一半以上要归因于鼻脑型毛霉菌病[1481]。

毛霉菌病一词用于指代在毛霉目中从任一6种真菌种属所致的侵袭性真菌感染，其中，根霉是最常见的致病性因素。组织学上看，其分布广，丝带状，菌丝无隔膜，更倾向于侵犯血管，显著之处为在媒介上和进展迅速的疾病中生长迅速。常见的体检发现包括面部和鼻部感觉确实，其可先于其他发现数小时。糖尿病患者生存率的提高反映了其具有比其他诱发因素更容易逆转糖尿病酮症酸中毒的能力。

AIFS治疗的成功取决于免疫能力的恢复，包括中性粒细胞数恢复的血液学原因，移植患者中免疫抑制减轻，或糖尿病酮症酸中毒和功能性中性粒细胞减少得到解决。手术的作用是切除严重受累组织并降低真菌负荷直到免疫能力达到和足够抗真菌治疗给药。忽略所采用的治疗措施，最终的结果是大多数依赖于免疫系统的恢复。考虑到这一点，在决定手术切除的程度时，应考虑到患者免疫恢复方面的预后[1475]。

XII.D.2. 侵袭性真菌性鼻窦炎：

CIFS罕见，通常发生于免疫功能不全的患者或有极轻免疫损伤的患者。在诊断之前症状的持续时间可为数月甚至到数年，且需要长期的系统抗真菌剂和多次手术清创。在北美，虽然多种真菌已被报告为病因，但是此罕见情况中最常见的真菌是烟曲霉。眶尖综合征常与主要是筛窦和蝶窦的侵犯相关联。治疗是培养指向的系统抗真菌治疗，通常是通过口服途径和反复的外外科清创术[1482,1483]。

XII.D.3. 侵袭性真菌性鼻窦炎：GIFS

GIFS在美国少见，但在诸如苏丹、巴基斯坦、埃及和印度等地区较为常见。其首次大规模发生是在20世纪60年代的苏丹，当时被报告为“鼻窦和眼眶的曲菌球”，由黄曲霉素所致。[1484]现在会将列为GIFS，但是和CIFS不同，无法察觉出这些患者无免疫功能低下的原因，组织学显示为肉芽肿反应。临床上常见的结果是进展缓慢的单侧突眼、感染区感觉缺失（常呈V2分布）、单侧面部压力和鼻塞。CIFS和GIFS的预后和治疗推荐相同：系统抗真菌和保守手术。预后取决于适当系统抗真菌药和保守手术清创的可达性[1485,1486]。

XIII. 由于知识缺口和研究机会，我们见证了过去十年的时间中RS的研究猛增。虽然已经促进了对该病病理生理学及药物和手术治疗影响的理解增强，但仍然存在许多知识缺口。该ICAR:RS文件围绕RS列出证据并说明在我们当前认知中的大量缺口。虽然医师通常会成功治疗ARS和RARS，但是，治疗CRSsNP和CRSwNP仍然很难。CRS是一种炎症状态，因此在其它炎症性疾病中的研究可能会重叠及相关。因此，即使各学科之间并无明显相关，也应当鼓励多学科之间协作开展协作，以为之前问题的解决带来新的视角。此外，关于所有在下面的章节中确定的知识缺口，成人和儿科CRS之间很可能有差异。

XIII.A. 知识缺口和研究时机：CRS的病因学

我们当前对CRS的研究中，几乎所有研究都均依赖于提交有该疾病的患者或基于动物模型（基因敲除或实验暴露以模拟CRS中提交的炎症模式）。对于成人来说，CRS主要发生于中老年患者。我们对于是什么因素——遗传、环境或两者——导致既往健康的患者出现CRS还缺乏了解。出现CRS后，ICAR:RS中已经探讨了几种疾病修正因子。研究机会包括：

- 了解既往健康的患者中CRS的发生
- 宿主相比环境因素的影响，原因相比修正因子；

以及

• 改进的动物模型。

XIII.B. 知识缺口和研究机会：临床评估

我们当前的CRS诊断需要基本鼻部症状和1个鼻腔炎症的主要标志。这些初步的诊断标准导致一组异质性的“CRS”的患者，使得难以调查病因和结果。进一步细化基于息肉状态和嗜酸粒细胞的增多。虽然CRSwNP表型可用内窥镜轻易确定，但其受到手术状态和药物治疗的影响，并与症状严重度有一定的关联。此外，还可能有一系列的疾病，如伴粘膜水肿的CRSsNP以及真鼻息肉，原表型分类无法解释。临床分类的进一步细分将包括与症状及更好地预测治疗反应相关的生物标志物。

此外，还急需做出进一步的改进，以了解不同CRS患者的具体症状会受到何种影响。虽然CRS的诊断需要特定的鼻部症状，但这些症状的严重程度可能有很大的差异性。同样，CRS对认知功能、抑郁、睡眠以及下呼吸道功能有显著影响，但我们不了解特定宿主或环境因素如何导致特定系列的鼻部和非鼻部症状。

最佳的结果仪器仍然难以实现。许多研究采用患者报告的结果措施。虽然这些QoL仪器较为贵重，但仍未考虑重要变量，如整体疾病控制、药物使用和CRS的经济成本。要想全面地了解CRS的作用，应当汇编这些指标。进一步研究的领域包括：

• 与症状严重度相关的临床分类；

• 了解特定CRS症状的原因；

• Endotyping以及与临床表现和结果相关的生物标志物；和

• 关于症状严重度、整体疾病控制和经济影响的结果工具。

XIII.C. 知识缺口和研究机会：CRS的药物治疗

围绕抗炎药CRS的当前药物。系统型激素有效，但副作用限制了其长期使用。由此激起广泛研究局部药物治疗。随着人们增强了将药物输送到鼻窦（而不是简单的鼻腔治疗）这一需要的认识，使得大容量输送器和激素洗脱支架的得到应用。虽然这些方法都取得了成功，但还存在诸多限制，如需要每天冲洗，以及定期更换生物可降解支架可能会带来的成本。这需要改进输送方法，以允许抗炎药的靶向、特定窦输送并尽量减小副作用及延长疗效。与其他慢性疾病一样，CRS治疗的遵从性可能是成为一个问题，并需要在今后的研究加以解决。

除了激素以外，大量新型抗炎药极有前景（如针对IL-5、IL-4R或IgE的单克隆抗体）[1487-1490]。目前，其中大多数得到系统应用，并有显著成本和潜在的副作用。但是，在患有严重疾病、传统药物疗法和/或手术治疗不能控制、或合并患哮喘的患者中，它们可能有其优势。

不计抗炎剂或给药途径，当前可用策略（包括手术）均不能治愈大多数患者，特别是伴有CRSwNP的患者。免疫功能紊乱的长期纠正将提供一个“治愈”的机会。研究机会包括：

• 改善局部治疗的交付；

• 识别适用于不同药物治疗的预测因子；

• 复发性疾病手术治疗的一种替代或补充治疗；

•“正常化”免疫系统（即“治愈”）的疗法。

XIII.D. 知识缺口和研究机会：CRS的手术治疗

除了球囊扩张外，过去十年中鼻窦手术仪器在变化很少。球囊扩张激发了围绕仪器的探讨；但是，更多的逻辑辩论应围绕最终期望的术后空腔，即，应对何鼻窦施行手术以及对每个特定患者手术开口应多大以及潜在的疾病过程。研究机会包括：

• 术前适当的药物治疗；

• 针对手术的预测因子；和

• 最佳术腔的个性化决策；

• 包括Draf/Lothrop手术。

致谢

Halley Langford女士在组织该文稿的编写和制作中付出了不懈的努力，我们在此向她表示诚挚的感谢。

XIV. References

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71–72.
2. Rudmik L, Smith TL. Development of an evidence-based review with recommendations using an online iterative process. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:431–437.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:e1–e34.
4. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2 Suppl):S1–S39.
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) - Levels of Evidence. 2009. http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009. Accessed January 1, 2016.
6. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics*. 2004;114:874–877.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;(23):3 p preceding table of contents, 1–298.
8. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(3 Suppl):S1–S32.
9. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:S1–S62.
10. Shapiro GG, Rachelefsky GS. Introduction and definition of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):417–418.

11. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:S1–S7.
12. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61:310–314.
13. Akdis CA, 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 and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1479–1490.
14. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics*. 2011;127:28–34.
15. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(3 Suppl):S1–S31.
16. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:493–496.
17. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2010;120:631–634.
18. Poetker DM, Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Recurrent acute rhinosinusitis: presentation and outcomes of sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2008;22:329–333.
19. [No authors listed]. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 2):S1–S68.
20. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;(20):1–136.
21. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(5 Suppl):S31–S80.
22. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J*. 2008;17:79–89.
23. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330:25–30.
24. Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? *Am J Rhinol*. 2001;15:169–173.
25. Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: clinical terminology "chronic rhinosinusitis" further supported. *Rhinology*. 2010;48:54–58.
26. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:392–395.
27. Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital Health Stat* 10. 2014;(260):1–161.
28. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Patterns of care before and after the adult sinusitis clinical practice guideline. *Laryngoscope*. 2013;123:1588–1591.
29. Stjarne P, Odeback P, Stallberg B, et al. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J*. 2012;21:174–179; quiz 110p following 179.
30. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17:27–32.
31. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(3 Pt 1):344–349.
32. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:440–445.
33. Au J, Rudmik L. Cost of outpatient endoscopic sinus surgery from the perspective of the Canadian government: a time-driven activity-based costing approach. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:748–754.
34. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118:185–189.
35. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:423–427.
36. Chung SD, Hung SH, Lin HC, Lin CC. Health care service utilization among patients with chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Laryngoscope*. 2014;124:1285–1289.
37. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent acute rhinosinusitis: epidemiology and health care cost burden. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:307–312.
38. Anzai Y, Jarvik JG, Sullivan SD, Hollingworth W. The cost-effectiveness of the management of acute sinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21:444–451.
39. Mullol J, Crespo C, Carre C, Brosa M. Pharmacoeconomics of Cyclamen europaeum in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2620–2625.
40. Bhattacharyya N. Functional limitations and workdays lost associated with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:120–122.
41. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, et al. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. *Rhinology*. 2011;49:420–428.
42. Stankiewicz J, Tami T, Truitt T, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on work productivity through one-year follow-up after balloon dilation of the ethmoid infundibulum. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:38–45.
43. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, et al. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2014;124:2007–2012.
44. Bhattacharyya N, Lee KH. Chronic recurrent rhinosinusitis: disease severity and clinical characterization. *Laryngoscope*. 2005;115:306–310.
45. Leung R, Kern RC, Conley DB, et al. Establishing a threshold for surgery in recurrent acute rhinosinusitis: a productivity-based analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:829–833.
46. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, et al. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2011;121:2672–2678.
47. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:104–109.
48. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):387–390.
49. Remenschneider AK, D'Amico L, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, Metson R. The EQ-5D: a new tool for studying clinical outcomes in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:7–15.
50. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2008;118:730–739.
51. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Systematic review of change in bodily pain after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:759–765.
52. Alt JA, Smith TL, Mace JC, Soler ZM. Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2364–2370.
53. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:447–454.
54. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:1175–1179.
55. Alt JA, Smith TL. Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:941–949.
56. Mace J, Michael YL, Carlson NE, et al. Effects of depression on quality of life improvement after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2008;118:528–534.
57. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1361–1364.
58. Litvack JR, Mace J, Smith TL. Role of depression in outcomes of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:446–451.
59. Brandsted R, Sindwani R. Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21:50–54.
60. Wasan A, Fernandez E, Jamison RN, Bhattacharyya N. Association of anxiety and depression with reported disease severity in patients undergoing evaluation for chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116:491–497.
61. Davis GE, Yueh B, Walker E, et al. Psychiatric distress amplifies symptoms after surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:189–196.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current depression among adults—United States, 2006 and 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1229–1235.
63. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 2):S35–s40.
64. Snidvongs K, Dalgorf D, Kalish L, et al. Modified Lund Mackay Postoperative Endoscopy Score for defining inflammatory burden in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2014;52:53–59.
65. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007;117(11 Pt 2 Suppl 115):1–28.
66. Durr ML, Pletcher SD, Goldberg AN, Murr AH. A novel sinonasal endoscopy scoring system: the discharge, inflammation, and polyps/edema (DIP) score. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:66–72.
67. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, et al. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope*. 2014;124:2216–2223.
68. Philpott CM, Javer AR, Clark A. Allergic fungal rhinosinusitis - a new staging system. *Rhinology*. 2011;49:318–323.
69. Mace JC, Michael YL, Carlson NE, et al. Correlations between endoscopy score and quality of life changes after sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:340–346.
70. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitus. *Rhinology*. 1993;31:183–184.
71. Bhattacharyya N. Radiographic stage fails to predict symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:18–22.
72. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:555–561.
73. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19:175–179.
74. Stewart MG, Smith TL. Objective versus subjective outcomes assessment in rhinology. *Am J Rhinol*. 2005;19:529–535.
75. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, et al. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:2199–2205.
76. Bradley DT, Kountakis SE. Correlation between computed tomography scores and symptomatic improvement after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2005;115:466–469.
77. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:55–63.
78. Bhandarkar ND, Mace JC, Smith TL. The impact of osteitis on disease severity measures and quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:372–378.
79. Sedaghat AR, Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis symptoms and computed tomography staging: improved correlation by incorporating radiographic density. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:386–391.
80. Gwaltney JM Jr. Rhinoviruses. In: Evans AS, Kaslow RA, eds. *Viral Infection of Humans: Epidemiology and Control*. 4th ed. New York: Plenum Press; 1997:815–838.

81. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50:129–138.
82. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Garcia-Closas R, et al. Intake of vitamin C and zinc and risk of common cold: a cohort study. *Epidemiology*. 2002;13:38–44.
83. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002;112(Suppl 6A):4s–12s.
84. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669–677.
85. Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27:18–24.
86. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:429–433.
87. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis*. 2005;41:822–828.
88. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol*. 1996;116:316–321.
89. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Phillips CD, et al. Nose blowing propels nasal fluid into the paranasal sinuses. *Clin Infect Dis*. 2000;30:387–391.
90. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Villaggio B, Bagnasco M, Canonica GW. Allergic subjects express intercellular adhesion molecule–1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:783–792.
91. Eyigör H, Başak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2005;15:49–55. Turkish
92. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:447–450.
93. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:563–568.
94. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114:239–241.
95. Jorissen M, Hermans R, Bertrand B, Eloy P. Anatomical variations and sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51:219–226.
96. Bomeli SR, Branstetter BF 4th, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:580–584.
97. Stackpole SA, Edelstein DR. The anatomic relevance of the Haller cell in sinusitis. *Am J Rhinol*. 1997;11:219–223.
98. Patel A, deShazo RD, Stringer S. Diagnostic criteria for a curable form of chronic rhinosinusitis: the mucous recirculation syndrome. *Am J Med*. 2014;127:586–591.
99. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1991;101(1 Pt 1):56–64.
100. Calhoun KH, Waggenspack GA, Simpson CB, et al. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;104:480–483.
101. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *Am J Rhinol*. 2005;19:334–339.
102. Cho JH, Park MS, Chung YS, et al. Do anatomic variations of the middle turbinate have an effect on nasal septal deviation or paranasal sinusitis? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:569–574.
103. Stallman JS, Lobo JN, Som PM. The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1613–1618.
104. Lam WW, Liang EY, Woo JK, et al. The etiological role of concha bullosa in chronic sinusitis. *Eur Radiol*. 1996;6:550–552.
105. Nadas S, Duvoisin B, Landry M, Schnyder P. Concha bullosa: frequency and appearances on CT and correlations with sinus disease in 308 patients with chronic sinusitis. *Neuroradiology*. 1995;37:234–237.
106. Azila A, Irfan M, Rohaizan Y, Shamim AK. The prevalence of anatomical variations in osteomeatal unit in patients with chronic rhinosinusitis. *Med J Malaysia*. 2011;66:191–194.
107. Kieff DA, Busaba NY. Isolated chronic maxillary sinusitis of non-dental origin does not correlate per se with ipsilateral intranasal structural abnormalities. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113:474–476.
108. Orlandi RR. A systematic analysis of septal deviation associated with rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2010;120:1687–1695.
109. Collet S, Bertrand B, Cornu S, et al. Is septal deviation a risk factor for chronic sinusitis? Review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001;55:299–304.
110. Shanbhag S, Karnik P, Shirke P, Shanbhag V. Association between periapical lesions and maxillary sinus mucosal thickening: a retrospective cone-beam computed tomographic study. *J Endod*. 2013;39:853–857.
111. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:377–383.
112. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy*. 1989;44:116–122.
113. Holzmann D, Willi U, Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol*. 2001;15:387–390.
114. Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2001;34:57–62.
115. Baroody FM, Mucha SM, Detineo M, Naclerio RM. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1126–1132.e7.
116. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:193–196.
117. Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:880–886.
118. Yu X, Sperling A, Blair C, et al. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:328–334.
119. Naclerio R, Blair C, Yu X, et al. Allergic rhinitis augments the response to a bacterial sinus infection in mice: a review of an animal model. *Am J Rhinol*. 2006;20:524–533.
120. Rantala A, Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens. *PLoS One*. 2013;8:e68582.
121. Frerichs KA, Nigten G, Romeijn K, et al. Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:22–27.
122. Lu Y, Tong J, Pei F, et al. Viral aetiology in adults with acute upper respiratory tract infection in Jinan, Northern China. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:869521.
123. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol*. 1998;36:539–542.
124. Autio TJ, Tapiainen T, Koskenkorva T, et al. The role of microbes in the pathogenesis of acute rhinosinusitis in young adults. *Laryngoscope*. 2014;125:E1–E7.
125. Jackson GG, Dowling HF, Spiesman IG, Boand AV. Transmission of the common cold to volunteers under controlled conditions. I. The common cold as a clinical entity. *AMA Arch Intern Med*. 1958;101:267–278.
126. Gwaltney JM Jr, Hayden FG. Psychological stress and the common cold. *N Engl J Med*. 1992;326:644–645; author reply 645–646.
127. Sasaki Y, Togo Y, Wagner HN Jr, et al. Mucociliary function during experimentally induced rhinovirus infection in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1973;82:203–211.
128. Rawlings BA, Higgins TS, Han JK. Bacterial pathogens in the nasopharynx, nasal cavity, and osteomeatal complex during wellness and viral infection. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:39–42.
129. Han JK, Hendley JO, Winther B. Bacterial pathogens of acute sinusitis in the osteomeatal complex during common colds and wellness. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:356–360.
130. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1209–1223; quiz 1224-1205.
131. Gutierrez C, Nazar GA, Torres JP. Otolaryngological complications in patients infected with the influenza A (H1N1) virus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:478–482.
132. van den Broek MF, Gudden C, Kluijfhout WP, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:533–537.
133. Hauer AJ, Luiten EL, van Erp NF, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using fever and facial/dental pain: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:28–33.
134. Gwaltney JM Jr, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):457–461; discussion 462.
135. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA*. 1967;202:494–500.
136. Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:403–408.
137. Brook I. Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:349–355.
138. Brook I, Frazier EH, Gher ME Jr. Microbiology of periapical abscesses and associated maxillary sinusitis. *J Periodontol*. 1996;67:608–610.
139. Maloney PL, Doku HC. Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 1968;34:591–603.
140. Hunter WL 4th, Bradrick JP, Houser SM, Patel JB, Sawady J. Maxillary sinusitis resulting from ostium plugging by dislodged bone graft: case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:1495–1498.
141. Iida S, Tanaka N, Kogo M, Matsuya T. Migration of a dental implant into the maxillary sinus. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2000;29:358–359.
142. Regev E, Smith RA, Perrott DH, Pogrel MA. Maxillary sinus complications related to endosseous implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;10:451–461.
143. Jung JH, Choi BH, Jeong SM, et al. A retrospective study of the effects on sinus complications of exposing dental implants to the maxillary sinus cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:623–625.
144. Tabrizi R, Amid R, Taha Ozkan B, et al. Effects of exposing dental implant to the maxillary sinus cavity. *J Craniofac Surg*. 2012;23:767–769.
145. Abi Najm S, Malis D, El Hage M, et al. Potential adverse events of endosseous dental implants penetrating the maxillary sinus: long-term clinical evaluation. *Laryngoscope*. 2013;123:2958–2961.
146. Abrahams JJ, Glassberg RM. Dental disease: a frequently unrecognized cause of maxillary sinus abnormalities? *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166:1219–1223.
147. Shaikh N, Hoberman A, Colborn DK, et al. Are nasopharyngeal cultures useful in diagnosis of acute bacterial sinusitis in children? *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52:1118–1121.
148. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology*. 2011;49:84–89.
149. Hueston WJ, Eberlein C, Johnson D, Mainous AG 3rd. Criteria used by clinicians to differentiate sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *J Fam Pract*. 1998;46:487–492.

150. Lindbaek M, Hjortdahl P. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice—a review. *Br J Gen Pract*. 2002;52:491–495.
151. Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):436–441.
152. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis*. 1988;20:511–516.
153. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ*. 1995;311:233–236.
154. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med*. 2001;134:498–505.
155. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6 Suppl):S13–S47.
156. Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2002;122:192–196.
157. Young J, Bucher H, Tschudi P, et al. The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeutic consequences. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:377–384.
158. Smith SS, Ference EH, Evans CT, et al. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015;125:57–69.
159. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:852–862.
160. Lee S, Woodbury K, Ferguson BJ. Use of nasopharyngeal culture to determine appropriateness of antibiotic therapy in acute bacterial rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:272–275.
161. Berger G, Berger RL. The contribution of flexible endoscopy for diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:235–240.
162. Hansen JG, Højbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS*. 2009;117:724–729.
163. Savolainen S, Jousimies-Somer H, Karjalainen J, Ylikoski J. Do simple laboratory tests help in etiologic diagnosis in acute maxillary sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;529:144–147.
164. Wittkopf ML, Beddow PA, Russell PT, et al. Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptom-based review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:306–311.
165. Naranch K, Park YJ, Repka-Ramirez MS, et al. A tender sinus does not always mean rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:387–397.
166. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18–24.
167. Lal D, Rounds A, Dodick DW. Comprehensive management of patients presenting to the otolaryngologist for sinus pressure, pain, or headache. *Laryngoscope*. 2015;125:303–310.
168. Jones NS. The prevalence of facial pain and purulent sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:38–42.
169. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology*. 2003;41:193–200.
170. Lee AG, Al-Zubidi N, Beaver HA, Brazis PW. An update on eye pain for the neurologist. *Neurol Clin*. 2014;32:489–505.
171. Shephard MK, Macgregor EA, Zakrzewska JM. Orofacial pain: a guide for the headache physician. *Headache*. 2014;54:22–39.
172. Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth*. 2013;111:95–104.
173. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD000243.
174. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006089.
175. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:543–552.
176. Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2008;371:908–914.
177. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:2.
178. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e72–e112.
179. Brook I, Foote PA, Hausfeld JN. Eradication of pathogens from the nasopharynx after therapy of acute maxillary sinusitis with low- or high-dose amoxicillin/clavulanic acid. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:416–419.
180. Anon JB, Berkowitz E, Breton J, Twynholm M. Efficacy/safety of amoxicillin/clavulanate in adults with bacterial rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2006;27:248–254.
181. Huang WH, Fang SY. High prevalence of antibiotic resistance in isolates from the middle meatus of children and adults with acute rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18:387–391.
182. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics*. 2001;107:619–625.
183. Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 1986;77:795–800.
184. Olwoch IP. Microbiology of acute complicated bacterial sinusitis at the University of the Witwatersrand. *S Afr Med J*. 2010;100:529–533.
185. Brook I, Foote PA, Hausfeld JN. Increase in the frequency of recovery of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute and chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 8):1015–1017.
186. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2487–2496.
187. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD005149.
188. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:275–279.
189. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J*. 2012;21:267–275.
190. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:271–278.
191. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1289–1295.
192. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, et al. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:3097–3105.
193. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *The Nasonex Sinusitis Group*. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:630–637.
194. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007;45:190–196.
195. Venekamp RP, Bonten MJ, Rovers MM, et al. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Cmaj*. 2012;184:E751–757.
196. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C. Short-course, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis : a comparative study with placebo. *Clin Drug Investig*. 2004;24:577–582.
197. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:679–684.
198. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD008115.
199. van Loon JW, van Harn RP, Venekamp RP, et al. Limited evidence for effects of intranasal corticosteroids on symptom relief for recurrent acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:668–673.
200. Hayward G, Heneghan C, Perera R, Thompson M. Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2012;10:241–249.
201. Meltzer EO, Teper A, Danzig M. Intranasal corticosteroids in the treatment of acute rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8:133–138.
202. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:260–275.
203. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, et al. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope*. 2002;112:320–325.
204. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tönnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:57–64.
205. Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD007909.
206. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:815–821.
207. Homer JJ, Dowley AC, Condon L, et al. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25:558–560.
208. Keojampa BK, Nguyen MH, Ryan MW. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:679–682.
209. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract*. 2002;51:1049–1055.
210. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47:51–58.
211. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, et al. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. *Results of a double-blind, randomised, controlled trial. Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:1355–1359.
212. Leung RS, Katial R. The diagnosis and management of acute and chronic sinusitis. *Prim Care*. 2008;35:11–24, v-vi.
213. Wabnitz DA, Wormald PJ. A blinded, randomized, controlled study on the effect of buffered 0.9% and 3% sodium chloride intranasal sprays on ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2005;115:803–805.
214. Adam P, Stiffman M, Blake RL Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7:39–43.
215. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:496–506.
216. Lang EE, Curran AJ, Patil N, et al. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001;26:452–457.
217. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of

rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63:379–381.

218. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:917–919.
219. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. *Chang Gung Med J*. 2002;25:769–773.
220. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. *Ear Nose Throat J*. 2003;82:42–45.
221. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression–a case report. *Ear Nose Throat J*. 1998;77:207–210, 215.
222. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107:863–867.
223. Maniglia AJ, Goodwin WJ, Arnold JE, Ganz E. Intracranial abscesses secondary to nasal, sinus, and orbital infections in adults and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:1424–1429.
224. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Paediatric pre- and post-septal peri-orbital infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:377–383.
225. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract*. 2012;29:147–153.
226. Piatt JH Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7:567–574.
227. Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127:195–201.
228. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. *J Laryngol Otol*. 1997;111:719–723.
229. Siedek V, Kremer A, Betz CS, et al. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1881–1886.
230. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg*. 2001;29:111–117.
231. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope*. 1991;101:234–239.
232. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1970;80:1414–1428.
233. Velasco e Cruz AA, Demarco RC, Valera FC, et al. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73:684–688.
234. Voegels RL, Pinna Fde R. Sinusitis orbitary complications classification: simple and practical answers. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73:578.
235. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:62–67.
236. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116:4–15.
237. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol*. 1986;70:174–178.
238. Huang SF, Lee TJ, Lee YS, et al. Acute rhinosinusitis-related orbital infection in pediatric patients: a retrospective analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:185–190.
239. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, et al. Superior ophthalmic vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:95–97.
240. Sobol SE, Marchand J, Tewfik TL, et al. Orbital complications of sinusitis in children. *J Otolaryngol*. 2002;31:131–136.
241. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope*. 2002;112:224–229.
242. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010;20:511–526.
243. McIntosh D, Mahadevan M. Failure of contrast enhanced computed tomography scans to identify an orbital abscess. The benefit of magnetic resonance imaging. *J Laryngol Otol*. 2008;122:639–640.
244. McIntosh D, Mahadevan M. Acute orbital complications of sinusitis: the benefits of magnetic resonance imaging. *J Laryngol Otol*. 2008;122:324–326.
245. Dewan MA, Meyer DR, Wladis EJ. Orbital cellulitis with subperiosteal abscess: demographics and management outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27:330–332.
246. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K, et al. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. *Rhinology*. 2008;46:334–337.
247. Todman MS, Enzer YR. Medical management versus surgical intervention of pediatric orbital cellulitis: the importance of subperiosteal abscess volume as a new criterion. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27:255–259.
248. Gavriel H, Yeheskeli E, Aviram E, et al. Dimension of subperiosteal orbital abscess as an indication for surgical management in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:823–827.
249. Coenraad S, Buwalda J. Surgical or medical management of subperiosteal orbital abscess in children: a critical appraisal of the literature. *Rhinology*. 2009;47:18–23.
250. Miller C, Suh JD, Henriquez OA, et al. Prognosis for sixth nerve palsy arising from paranasal sinus disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:432–435.
251. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. *Ear Nose Throat J*. 2002;81:636–638, 640-632, 644.
252. Dunham ME. New light on sinusitis. *Contemp Pediatr*. 1994;11:102–106, 108, 110 passim.
253. Wenig BL, Goldstein MN, Abramson AL. Frontal sinusitis and its intracranial complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1983;5:285–302.
254. Jones NS, Walker JL, Bassi S, et al. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope*. 2002;112:59–63.
255. Hicks CW, Weber JG, Reid JR, Moodley M. Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: a retrospective series. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:222–226.
256. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108(11 Pt 1):1635–1642.
257. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1992;326:319–323.
258. Daya S, To SS. A 'silent' intracranial complication of frontal sinusitis. *J Laryngol Otol*. 1990;104:645–647.
259. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:969–976.
260. Eweiss A, Mukonoweshuro W, Khalil HS. Cavernous sinus thrombosis secondary to contralateral sphenoid sinusitis: a diagnostic challenge. *J Laryngol Otol*. 2010;124:928–930.
261. Kombogiorgas D, Seth R, Athwal R, et al. Suppurative intracranial complications of sinusitis in adolescence. Single institute experience and review of literature. *Br J Neurosurg*. 2007;21:603–609.
262. Hakim HE, Malik AC, Aronyk K, et al. The prevalence of intracranial complications in pediatric frontal sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1383–1387.
263. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol*. 2010;31:25–28.
264. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp*. 1994;46:1–32.
265. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol*. 2002;116:667–676.
266. Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:347–385.
267. Brook I. Acute and chronic bacterial sinusitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21:427–448, vii.
268. Pitkaranta A, Arruda E, Malmberg H, Hayden FG. Detection of rhinovirus in sinus brushings of patients with acute community-acquired sinusitis by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1791–1793.
269. Pitkaranta A, Starck M, Savolainen S, et al. Rhinovirus RNA in the maxillary sinus epithelium of adult patients with acute sinusitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:909–911.
270. Kirtsreesakul V, Naclerio RM. Role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:17–23.
271. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103–S115.
272. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol*. 1999;13:345–347.
273. Kalfa VC, Spector SL, Ganz T, Cole AM. Lysozyme levels in the nasal secretions of patients with perennial allergic rhinitis and recurrent sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:288–292.
274. Melvin TA, Lane AP, Nguyen MT, Lin SY. Allergic rhinitis patients with recurrent acute sinusitis have increased sinonasal epithelial cell TLR9 expression. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:659–664.
275. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001;111:233–235.
276. Wise MT, Hagaman DD. An immunological approach to chronic and recurrent sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15:10–17.
277. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:241–244.
278. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol*. 2004;111:93–97.
279. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92:34–48.
280. Turner BW, Cail WS, Hendley JO, et al. Physiologic abnormalities in the paranasal sinuses during experimental rhinovirus colds. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):474–478.
281. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, et al. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology*. 1992;30:103–112.
282. Kaper NM, Breukel L, Venekamp RP, et al. Absence of evidence for enhanced benefit of antibiotic therapy on recurrent acute rhinosinusitis episodes: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:664–667.
283. Bhattacharyya N. Surgical treatment of chronic recurrent rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2006;116:1805–1808.
284. Bhandarkar ND, Mace JC, Smith TL. Endoscopic sinus surgery reduces antibiotic utilization in rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:18–22.
285. Levine SB, Truitt T, Schwartz M, Atkins J. In-office stand-alone balloon dilation of maxillary sinus ostia and ethmoid infundibula in adults with chronic or recurrent acute rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with-1-year follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122:665–671.
286. Gould J, Alexander I, Tomkin E, Brodner D. In-office, multisinus balloon dilation: 1-year outcomes from a prospective, multicenter, open label trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:156–163.
287. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope*. 2011;121:1830–1833.
288. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1350–1360.
289. Li CW, Shi L, Zhang KK, et al. Role of p63/p73 in epithelial remodeling and their response to steroid treatment in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:765–772.e2.
290. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:877–882.
291. Hamilos DL. Chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:213–227.

292. Li C, Shi L, Yan Y, et al. Gene expression signatures: a new approach to understanding the pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:209–217.
293. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91–98.
294. Fan Y, Feng S, Xia W, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease in China: a cohort investigation and literature review. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e20–e22.
295. Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, et al. Lung functions of Japanese patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery. *Allergol Int*. 2014;63:27–35.
296. Staikūniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44:257–265.
297. Lu X, Zhang XH, Wang H, et al. Expression of osteopontin in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2009;64:104–111.
298. Benninger MS, Holy CE. The impact of endoscopic sinus surgery on health care use in patients with respiratory comorbidities. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:508–515.
299. Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123(Suppl 7):S1–S11.
300. 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 Allergy Clin Immunol*. 2010;126:962–968e6.
301. Hao J, Pang YT, Wang DY. Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:267–275.
302. Yu XM, Li CW, Li YY, et al. Down-regulation of EMP1 is associated with epithelial hyperplasia and metaplasia in nasal polyps. *Histopathology*. 2013;63:686–695.
303. Li CW, Zhang KK, Li TY, et al. Expression profiles of regulatory and helper T-cell-associated genes in nasal polyposis. *Allergy*. 2012;67:732–740.
304. Li YY, Li CW, Chao SS, et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1282–1292.
305. Meymane Jahromi A, Shahabi Pour A. The epidemiological and elinical aspects of nasal polyps that require surgery. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2012;24:75–78.
306. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, et al. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:383–387.
307. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60:233–237.
308. Toledano Munoz A, Herraiz Puchol C, Navas Molinero C, et al. [Epidemiological study in patients with nasal polyposis]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59:438–443.
309. Kule ZG, Habesoglu TE, Somay A, et al. Histopathological characteristics of nasal polyps in smokers and non-smokers. *J Craniofac Surg*. 2014;25:946–949.
310. Segal N, Gluk O, Puterman M. Nasal polyps in the pediatric population. *B-ENT*. 2012;8:265–267.
311. Campbell JM, Graham M, Gray HC, et al. Allergic fungal sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:286–290.
312. Cornet ME, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery in children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2013;51:328–334.
313. Davila I, Rondon C, Navarro A, et al. Aeroallergen sensitization influences quality of life and comorbidities in patients with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e126–e131.
314. Akarcay M, Ekici N, Miman MC, et al. Do comorbidities influence objective and subjective recovery rates of nasal polyposis? *J Craniofac Surg*. 2010;21:71–74.
315. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma in adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2007;86:409–411.
316. Gu X, Ye P, Chen FY, et al. [Clinical significance of pulmonary function test in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013;48:244–247.
317. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:205–208.
318. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, et al. Asthma and sinusitis: association and implication. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147:52–58.
319. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*. 2006;28:68–74.
320. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol*. 1999;13:261–265.
321. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:728–732.
322. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:93–103.
323. Zhang Z, Kofonow JM, Finkelman BS, et al. Clinical factors associated with bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:457–462.
324. Suh JD, Cohen NA, Palmer JN. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18:27–31.
325. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318–1322.
326. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;322:107–131.
327. Hoyle BD, Costerton JW. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Prog Drug Res*. 1991;37:91–105.
328. Dunbar J, White S, Forney L. Genetic diversity through the looking glass: effect of enrichment bias. *Appl Environ Microbiol*. 1997;63:1326–1331.
329. Foreman A, Singhal D, Psaltis AJ, Wormald PJ. Targeted imaging modality selection for bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2010;120:427–431.
330. Boase S, Foreman A, Cleland E, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:210.
331. Jain R, Douglas R. When and how should we treat biofilms in chronic sinusitis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22:16–21.
332. Tan NC, Foreman A, Jardeleza C, et al. The multiplicity of *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis: correlating surface biofilm and intracellular residence. *Laryngoscope*. 2012;122(8):1655–1660.
333. Zhang Z, Han D, Zhang S, et al. Biofilms and mucosal healing in postsurgical patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:506–511.
334. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol*. 2008;22:1–6.
335. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:169–174.
336. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:991–996.
337. Glowacki R, Tomaszewski KA, Strek P, et al. The influence of bacterial biofilm on the clinical outcome of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blind, scanning electron microscopy study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:1015–1021.
338. Bezerra TF, Padua FG, Gebrim EM, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:612–616.
339. Ceri H, Olson ME, Stremick C, et al. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1771–1776.
340. Desrosiers M, Bendouah Z, Barbeau J. Effectiveness of topical antibiotics on Staphylococcus aureus biofilm in vitro. *Am J Rhinol*. 2007;21:149–153.
341. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, et al. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:2148–2153.
342. Cross JL, Ramadan HH, Thomas JG. The impact of a cation channel blocker (furosemide) on *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilm architecture. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:21–26.
343. Goggin R, Jardeleza C, Wormald PJ, Vreugde S. Corticosteroids directly reduce *Staphylococcus aureus* biofilm growth: an in vitro study. *Laryngoscope*. 2014;124:602–607.
344. Tamashiro E, Banks CA, Chen B, et al. In vivo effects of citric acid/zwitterionic surfactant cleansing solution on rabbit sinus mucosa. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:597–601.
345. Valentine R, Jervis-Bardy J, Psaltis A, et al. Efficacy of using a hydrodebrider and of citric acid/zwitterionic surfactant on a *Staphylococcus aureus* bacterial biofilm in the sheep model of rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:323–326.
346. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, et al. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *Am J Rhinol*. 2008;22:34–37.
347. Kofonow JM, Adappa ND. In vitro antimicrobial activity of SinuSurf. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2012;74:179–184.
348. Biel MA, Jones JW, Pedigo L, et al. The effect of antimicrobial photodynamic therapy on human ciliated respiratory mucosa. *Laryngoscope*. 2012;122:2628–2631.
349. Biel MA, Sievert C, Usacheva M, et al. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:329–334.
350. Karosi T, Sziklai I, Csomor P. Low-frequency ultrasound for biofilm disruption in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: in vitro pilot study. *Laryngoscope*. 2013;123:17–23.
351. Parsek MR, Greenberg EP. Acyl-homoserine lactone quorum sensing in gram-negative bacteria: a signaling mechanism involved in associations with higher organisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:8789–8793.
352. Tizzano M, Gulbransen BD, Vandenbeuch A, et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:3210–3215.
353. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:3–7.
354. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest*. 2012;122:4145–4159.
355. Lee RJ, Cohen NA. The emerging role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:283–286.
356. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:89–93.
357. Robson JM, Hogan PG, Benn RA, Gatenby PA. Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumour. *Aust N Z J Med*. 1989;19:351–353.
358. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111:580–588.
359. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:24–35.
360. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108:1485–1496.
361. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:877–884.
362. Vroling AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy*. 2008;63:1110–1123.
363. Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA, et al. Protease-dependent activation of epithelial cells

by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1185–1193.

364. Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:997–1008; quiz 1009.
365. Yoon J, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H. Innate antifungal immunity of human eosinophils mediated by a beta 2 integrin, CD11b. *J Immunol*. 2008;181:2907–2915.
366. Ooi EH, Wormald PJ, Carney AS, et al. Fungal allergens induce cathelicidin LL-37 expression in chronic rhinosinusitis patients in a nasal explant model. *Am J Rhinol*. 2007;21:367–372.
367. Ooi EH, Wormald PJ, Carney AS, et al. Surfactant protein D expression in chronic rhinosinusitis patients and immune responses in vitro to *Aspergillus* and *Alternaria* in a nasal explant model. *Laryngoscope*. 2007;117:51–57.
368. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, et al. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1369–1375.
369. Orlandi RR, Marple BF, Georgelas A, et al. Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:750–756.e2.
370. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:601–606.
371. Fokkens WJ, Ebbens F, van Drunen CM. Fungus: a role in pathophysiology of chronic rhinosinusitis, disease modifier, a treatment target, or no role at all? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:677–688.
372. Kim ST, Choi JH, Jeon HG, et al. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta Otolaryngol*. 2005;125:72–75.
373. Murr AH, Goldberg AN, Vesper S. Fungal speciation using quantitative polymerase chain reaction (QPCR) in patients with and without chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:1342–1348.
374. Porter PC, Lim DJ, Maskatia ZK, et al. Airway surface mycosis in chronic TH2-associated airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:325–331.
375. Murr AH, Goldberg AN, Pletcher SD, et al. Some chronic rhinosinusitis patients have elevated populations of fungi in their sinuses. *Laryngoscope*. 2012;122:1438–1445.
376. Scheuller MC, Murr AH, Goldberg AN, et al. Quantitative analysis of fungal DNA in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114:467–471.
377. Weschta M, Rimek D, Formanek M, et al. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1122–1128.
378. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:125–131.
379. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope*. 2005;115:1793–1799.
380. Liang KL, Su MC, Shiao JY, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol*. 2008;22:52–58.
381. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1149–1156.
382. Tosun F, Hidir Y, Saracli MA, et al. Intranasal fungi and chronic rhinosinusitis: what is the relationship? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116:425–429.
383. Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA, et al. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:377–383.
384. Chiu AG. Osteitis in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38:1237–1242.
385. Sethi N. The significance of osteitis in rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:821–826.
386. Videler WJ, Georgalas C, Menger DJ, et al. Osteitic bone in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49:139–147.
387. Kim HY, Dhong HJ, Lee HJ, et al. Hyperostosis may affect prognosis after primary endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:94–99.
388. Snidvongs K, Earls P, Dalgorf D, et al. Osteitis is a misnomer: a histopathology study in primary chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:390–396.
389. Cho SH, Min HJ, Han HX, et al. CT analysis and histopathology of bone remodeling in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:404–408.
390. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Yee HT, et al. Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2001;15:193–197.
391. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, et al. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108:502–507.
392. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, et al. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol*. 2006;20:278–282.
393. Antunes MB, Feldman MD, Cohen NA, Chiu AG. Dose-dependent effects of topical tobramycin in an animal model of *Pseudomonas* sinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21:423–427.
394. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ Jr, Stierna P. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *Am J Rhinol*. 1997;11:15–25.
395. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112:1951–1957.
396. Norlander T, Forsgren K, Kumlien J, et al. Cellular regeneration and recovery of the maxillary sinus mucosa. An experimental study in rabbits. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1992;492:33–37.
397. Westrin KM, Norlander T, Stierna P, et al. Experimental maxillary sinusitis induced by *Bacteroides fragilis*. A bacteriological and histological study in rabbits. *Acta Otolaryngol*. 1992;112:107–114.
398. Telmesani LM, Al-Shawarby M. Osteitis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a comparative study between primary and recurrent cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:721–724.
399. Cho SH, Shin KS, Lee YS, et al. Impact of chronic rhinosinusitis and endoscopic sinus surgery on bone remodeling of the paranasal sinuses. *Am J Rhinol*. 2008;22:537–541.
400. Saylam G, Gorgulu O, Korkmaz H, et al. Do single-photon emission computerized tomography findings predict severity of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:172–176.
401. Bhandarkar ND, Sautter NB, Kennedy DW, Smith TL. Osteitis in chronic rhinosinusitis: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:355–363.
402. Georgalas C. Osteitis and paranasal sinus inflammation: what we know and what we do not. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21:45–49.
403. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. *Clin Otolaryngol*. 2010;35:455–461.
404. Snidvongs K, McLachlan R, Sacks R, et al. Correlation of the Kennedy Osteitis Score to clinicohistologic features of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:369–375.
405. Wood AJ, Fraser J, Amirapu S, Douglas RG. Bacterial microcolonies exist within the sphenoid bone in chronic rhinosinusitis and healthy controls. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:116–121.
406. Dong D, Yulin Z, Xiao W, et al. Correlation between bacterial biofilms and osteitis in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2014;124:1071–1077.
407. Snidvongs K, McLachlan R, Chin D, et al. Osteitic bone: a surrogate marker of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:299–305.
408. Delehaye E, Dore MP, Bozzo C, et al. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36:157–161.
409. Wong IW, Rees G, Greiff L, et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:255–259.
410. Včeva A, Danić D, Včev A, et al. The significance of Helicobacter pylori in patients with nasal polyposis. *Med Glas (Zenica)*. 2012;9:281–286.
411. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1999;13:197–202.
412. Pincus RL, Kim HH, Silvers S, Gold S. A study of the link between gastric reflux and chronic sinusitis in adults. *Ear Nose Throat J*. 2006;85:174–178.
413. DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:843–850.
414. Ozmen S, Yucel OT, Sinici I, et al. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008;118:890–894.
415. Loehrl TA, Samuels TL, Poetker DM, et al. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:1425–1430.
416. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:946–957.
417. Wong IW, Omari TI, Myers JC, et al. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *Laryngoscope*. 2004;114:1582–1585.
418. Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:664–667.
419. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, et al. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2003;113:679–682.
420. Vaezi MF, Hagaman DD, Slaughter JC, et al. Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage. *Gastroenterology*. 2010;139:1887–1893.e1; quiz 1893.e11.
421. Passali D, Caruso G, Passali FM. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8:240–244.
422. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:491S–499S.
423. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:441–450.
424. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173:2909–2912.
425. Mulligan JK, White DR, Wang EW, et al. Vitamin D3 deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:773–781.
426. Mulligan JK, Bleier BS, 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. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:312–320.
427. Mulligan JK, Nagel W, O'Connell BP, et al. Cigarette smoke exposure is associated with vitamin D3 deficiencies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:342–349.
428. Pinto JM, Schneider J, Perez R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in urban African American subjects with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:415–417.
429. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:920–926.
430. Sultan B, Ramanathan M Jr, Lee J, et al. Sinonasal epithelial cells synthesize active vitamin D, augmenting host innate immune function. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:26–30.
431. Sugimoto I, Hirakawa K, Ishino T, et al. Vitamin D3, vitamin K2, and warfarin regulate bone metabolism in human paranasal sinus bones. *Rhinology*. 2007;45:208–213.

432. Schlosser RJ, Soler ZM, Schmedes GW, et al. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:196–199.

433. Wang LF, Lee CH, Chien CY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and are correlated with disease severity in Taiwanese patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e162–e165.

434. el-Fiky LM, Khamis N, Mostafa Bel D, Adly AM. Staphylococcal infection and toxin production in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:264–267.

435. Feazel LM, Frank DN, Ramakrishnan VR. Update on bacterial detection methods in chronic rhinosinusitis: implications for clinicians and research scientists. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:451–459.

436. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19:2317–2323.

437. Lederberg J. 'Ome Sweet 'Omics–a genealogical treasury of word. *Scientist*. 2001 April 2;(15):8. http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/13313/title/-Ome-Sweet–Omics—A-Genealogical-Treasury-of-Words/. Accessed January 1, 2016.

438. Stephenson MF, Mfuna L, Dowd SE, et al. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:182–187.

439. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and Staphylococcus aureus in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:467–472.

440. Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, et al. Sinus culture poorly predicts resident microbiota. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:3–9.

441. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe*. 2013;14:631–640.

442. Biswas K, Hoggard M, Jain R, et al. The nasal microbiota in health and disease: variation within and between subjects. *Front Microbiol*. 2015;9:134.

443. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Abrass LJ, Frank DN. Prevalence and abundance of *Staphylococcus aureus* in the middle meatus of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:267–271.

444. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci Transl Med*. 2012;4:151ra124.

445. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, Robertson CE, Frank DN. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:334–342.e1.

446. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Gitomer SA, et al. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One*. 2013;8:e85507.

447. Choi EB, Hong SW, Kim DK, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy*. 2014;69:517–526.

448. Frank DN, Zhu W, Sartor RB, Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends Microbiol*. 2011;19:427–434.

449. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6:e280.

450. Liu CM, Soldanova K, Nordstrom L, et al. Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:775–781.

451. Liu CM, Kohanski MA, Mendiola M, et al. Impact of saline irrigation and topical corticosteroids on the postsurgical sinonasal microbiota. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:185–190.

452. Aurora R, Chatterjee D, Hentzleman J, et al. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:1328–1338.

453. Arslan H, Aydinlioglu A, Bozkurt M, Egeli E. Anatomic variations of the paranasal sinuses: CT examination for endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 1999;26:39–48.

454. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. *Rhinology*. 2005;43:210–214.

455. Bhattacharyya N. Relationship between mucosal inflammation, computed tomography, and symptomatology in chronic rhinosinusitis without polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:517–522.

456. Krzeski A, Tomaszewska E, Jakubczyk I, Galewicz-Zielinska A. Anatomic variations of the lateral nasal wall in the computed tomography scans of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2001;15:371–375.

457. Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38:32–37.

458. Sedaghat AR, Gray ST, Chambers KJ, et al. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:755–761.

459. Sirikci A, Bayazit YA, Bayram M, Kanlikama M. Ethmomaxillary sinus: a particular anatomic variation of the paranasal sinuses. *Eur Radiol*. 2004;14:281–285.

460. Lee WT, Kuhn FA, Citardi MJ. 3D computed tomographic analysis of frontal recess anatomy in patients without frontal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:164–173.

461. Lien CF, Weng HH, Chang YC, et al. Computed tomographic analysis of frontal recess anatomy and its effect on the development of frontal sinusitis. *Laryngoscope*. 2010;120:2521–2527.

462. Eweiss AZ, Khalil HS. The prevalence of frontal cells and their relation to frontal sinusitis: a radiological study of the frontal recess area. *ISRN Otolaryngol*. 2013;2013:687582.

463. DelGaudio JM, Hudgins PA, Venkatraman G, Beningfield A. Multiplanar computed tomographic analysis of frontal recess cells: effect on frontal isthmus size and frontal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:230–235.

464. DeConde AS, Barton MD, Mace JC, Smith TL. Can sinus anatomy predict quality of life outcomes and operative times of endoscopic frontal sinus surgery? *Am J Otolaryngol*. 2015;36:13–19.

465. Langille M, Walters E, Dziegielewski PT, et al. Frontal sinus cells: identification, prevalence, and association with frontal sinus mucosal thickening. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e107–e110.

466. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997;22:47–51.

467. Elahi MM, Frenkiel S, Fageeh N. Paraseptal structural changes and chronic sinus disease in relation to the deviated septum. *J Otolaryngol*. 1997;26:236–240.

468. Elahi MM, Frenkiel S. Septal deviation and chronic sinus disease. *Am J Rhinol*. 2000;14:175–179.

469. Yasan H, Dogru H, Baykal B, et al. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:190–193.

470. Kamani T, Yilmaz T, Surucu S, et al. Histopathological changes in nasal mucosa with nasal septum deviation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2969–2974.

471. Poorey VK, Gupta N. Endoscopic and computed tomographic evaluation of influence of nasal septal deviation on lateral wall of nose and its relation to sinus diseases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66:330–335.

472. Mundra RK, Gupta Y, Sinha R, Gupta A. CT scan study of influence of septal angle deviation on lateral nasal wall in patients of chronic rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66:187–190.

473. Fadda GL, Rosso S, Aversa S, et al. Multiparametric statistical correlations between paranasal sinus anatomic variations and chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32:244–251.

474. Mladina R, Cujic E, Subaric M, Vukovic K. Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: an international study. *Am J Otolaryngol*. 2008;29:75–82.

475. Poje G, Zinreich JS, Skitarelic N, et al. Nasal septal deformities in chronic rhinosinusitis patients: clinical and radiological aspects. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34:117–122.

476. Cingi C, Bayar Muluk N, Acar M, et al. International study of the incidence of particular types of septal deformities in chronic rhinosinusitis patients: the outcomes from five countries. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:404–413.

477. Kaygusuz A, Haksever M, Akduman D, et al. Sinonasal anatomical variations: their relationship with chronic rhinosinusitis and effect on the severity of disease-a computerized tomography assisted anatomical and clinical study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66:260–266.

478. Prasad S, Varshney S, Bist SS, et al. Correlation study between nasal septal deviation and rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65:363–366.

479. Li L, Han D, Zhang L, et al. Aerodynamic investigation of the correlation between nasal septal deviation and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:1915–1919.

480. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783–801.

481. Lee HM, Kang HJ, Woo JS, et al. Upregulation of surfactant protein A in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:328–330.

482. Woods CM, Lee VS, Hussey DJ, et al. Lysozyme expression is increased in the sinus mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:147–156.

483. Schlosser RJ, Mulligan RM, Casey SE, et al. Alterations in gene expression of complement components in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:21–25.

484. Cui YH, Zhang F, Xiong ZG, et al. Increased serum complement component 3 and mannose-binding lectin levels in adult Chinese patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2009;47:187–191.

485. Li P, Turner JH. Chronic rhinosinusitis without nasal polyps is associated with increased expression of trefoil factor family peptides. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:571–576.

486. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB, et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol*. 2008;22:228–234.

487. Van Crombruggen K, Holtappels G, De Ruyck N, Derycke L, Tomassen P, Bachert C. RAGE processing in chronic airway conditions: involvement of *Staphylococcus aureus* and ECP. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1515–1521.e8.

488. Zhang Q, Wang CS, Han DM, et al. Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2013;133:165–173.

489. Detwiller KY, Smith TL, Alt JA, et al. Differential expression of innate immunity genes in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:374–377.

490. Kern RC, Conley DB, Walsh W, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol*. 2008;22:549–559.

491. Tan BK, Schleimer RP, Kern RC. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18:21–26.

492. Homma T, Kato A, Sakashita M, et al. Involvement of Toll-like receptor 2 and epidermal growth factor receptor signaling in epithelial expression of airway remodeling factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;52:471–481.

493. Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:237–260.

494. Antunes MB, Gudis DA, Cohen NA. Epithelium, cilia, and mucus: their importance in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:631–643.

495. Chen B, Antunes MB, Claire SE, et al. Reversal of chronic rhinosinusitis-associated sinonasal ciliary dysfunction. *Am J Rhinol*. 2007;21:346–353.

496. Saito DM, Innes AL, Pletcher SD. Rheologic properties of sinonasal mucus in patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:1–5.

497. Nomura K, Obata K, Keira T, et al. Pseudomonas aeruginosa elastase causes transient disruption of tight junctions and downregulation of PAR-2 in human nasal epithelial cells. *Respir Res*. 2014;15:21.

498. Zuckerman JD, Lee WY, DelGaudio JM, et al. Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosomal junctions. *Am J Rhinol*. 2008;22:589–597.

499. Rogers GA, Den Beste K, Parkos CA, et al. Epithelial tight junction alterations in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:50–54.

500. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1087–1096.e10.

501. Den Beste KA, Hoddeson EK, Parkos CA, et al. Epithelial permeability alterations in an in vitro air-liquid interface model of allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:19–25.

502. Fruth K, Goebel G, Koutsimpelas D, et al. Low SPINK5 expression in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:1198–1204.

503. Pothoven KL, Norton JE, Hulse KE, et al. Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:737–746.e4.

504. Berdnikovs S, Kato A, Norton J, et al. Meta-analysis of gene expression microarrays reveals novel biomarkers consistent with altered functionality of mucosal barrier in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2 Suppl):AB236. [Presented at the Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, February 28–March 4, 2014, San Diego, CA.]

505. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, et al. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31:358–364.

506. Kato A, Schleimer RP. Beyond inflammation: airway epithelial cells are at the interface of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:711–720.

507. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301–305.

508. Bianchi ME, Manfredi AA. Immunology. *Dangers in and out*. *Science*. 2009;323:1683–1684.

509. Van Crombruggen K, Jacob F, Zhang N, Bachert C. Damage-associated molecular patterns and their receptors in upper airway pathologies. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:4307–4321.

510. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol*. 2006;20:138–144.

511. Dong Z, Yang Z, Wang C. Expression of TLR2 and TLR4 messenger RNA in the epithelial cells of the nasal airway. *Am J Rhinol*. 2005;19:236–239.

512. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:467–472.

513. Ramanathan M Jr, Lee WK, Dubin MG, et al. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol*. 2007;21:110–116.

514. Lee RJ, Kofonow JM, Rosen PL, et al. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. *J Clin Invest*. 2014;124:1393–1405.

515. Avila PC, Schleimer RP. Airway epithelium. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. *Allergy and Allergic Diseases*. 2nd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2008:366–397.

516. Ooi EH, Psaltis AJ, Witterick IJ, Wormald PJ. Innate immunity. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:473–487, vii.

517. Laudien M, Dressel S, Harder J, Glaser R. Differential expression pattern of antimicrobial peptides in nasal mucosa and secretion. *Rhinology*. 2011;49:107–111.

518. Seshadri S, Rosati M, Lin DC, et al. Regional differences in the expression of innate host defense molecules in sinonasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1227–1230.e5.

519. Psaltis AJ, Bruhn MA, Ooi EH, et al. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2007;117:2030–2035.

520. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:667–675.

521. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, et al. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2012;67:920–928.

522. Eidenschenk C, Rutz S, Liesenfeld O, Ouyang W. Role of IL-22 in microbial host defense. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:213–236.

523. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med*. 2009;206:1465–1472.

524. Hulse K, Norton J, Harris K, et al. Epithelial STAT3 activation is associated with expression of the antimicrobial peptide S100A7. *J Immunol*. 2010;184(Meeting Abstract Supplement)89.14.

525. Ramanathan M Jr, Spannhake EW, Lane AP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal interleukin 22 receptor. *Laryngoscope*. 2007;117:1839–1843.

526. Peters AT, Kato A, Zhang N, et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:397–403.e10.

527. Hulse KE, Chaung K, Seshadri S, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 expression is diminished in sinonasal tissues from patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:275–277.e1.

528. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:37–42.

529. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy*. 2005;60:631–637.

530. Kato A, Peters A, Suh L, et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1385–1392, 1392.e1-1392.e2.

531. Keswani A, Chustz RT, Suh L, et al. Differential expression of interleukin-32 in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2012;67:25–32.

532. Sanos SL, Diefenbach A. Innate lymphoid cells: from border protection to the initiation of inflammatory diseases. *Immunol Cell Biol*. 2013;91:215–224.

533. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. 2012;18:684–692.

534. Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ. Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet*. 2013;381:861–873.

535. Lambrecht BN, Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *Eur J Immunol*. 2013;43:3125–3137.

536. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol*. 2011;12:1055–1062.

537. Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, et al. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2014;69:1154–1161.

538. Ayers CM, Schlosser RJ, O'Connell BP, 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. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:296–302.

539. Pezato R, Perez-Novo CA, Holtappels G, et al. The expression of dendritic cell subsets in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps is altered. *Immunobiology*. 2014;219:729–736.

540. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, et al. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:472–478.

541. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:593–600.e12.

542. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M Jr, Lane AP. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:105–109.

543. Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:432–439.

544. Baba S, Kondo K, Kanaya K, et al. Expression of IL-33 and its receptor ST2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2014;124:E115–E122.

545. Schleimer RP, Kato A, Kern R. Eosinophils and chronic rhinosinusitis. In: Lee JJ RH, eds. *Eosinophils In Health and Disease*. 1st ed. Oxford, UK: Elsevier-Academic Press; 2013:508–518.

546. Shaw JL, Ashoori F, Fakhri S, et al. Increased percentage of mast cells within sinonasal mucosa of chronic rhinosinusitis with nasal polyp patients independent of atopy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:233–240.

547. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:410–420.e5.

548. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011;66:396–403.

549. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med*. 1995;1:370–373.

550. Moskwa P, Lorentzen D, Excoffon KJ, et al. A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:174–183.

551. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:698–701.

552. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy*. 2006;61:717–724.

553. Fordham MT, Mulligan JK, Casey SE, et al. Reactive oxygen species in chronic rhinosinusitis and secondhand smoke exposure. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:633–638.

554. Cho DY, Nayak JV, Bravo DT, et al. Expression of dual oxidases and secreted cytokines in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:376–383.

555. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:66–72.e1.

556. Chandra RK, Lin D, Tan B, et al. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. *Am J Otolaryngol*. 2011;32:388–391.

557. Hulse KE, Norton JE, Suh L, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by B-cell inflammation and EBV-induced protein 2 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1075–1083.e7.

558. Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS One*. 2014;9:e97581.

559. Hilding AC. The role of the respiratory mucosa in health and disease. *Minn Med*. 1967;50:915–919.

560. Gudis D, Zhao KQ, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:1–6.

561. Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:377–400.

562. Shaari J, Palmer JN, Chiu AG, et al. Regional analysis of sinonasal ciliary beat frequency. *Am J Rhinol*. 2006;20:150–154.

563. Sleigh MA, Blake JR, Liron N. The propulsion of mucus by cilia. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:726–741.

564. Chen B, Shaari J, Claire SE, et al. Altered sinonasal ciliary dynamics in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20:325–329.

565. Davis SS, Illum L. Absorption enhancers for nasal drug delivery. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:1107–1128.

566. Low PM, Dulfano MJ, Luk CK, Finch PJ. Effect of N-acetylcysteine on the ciliary beat frequency of human bronchial explants. *Ann Allergy*. 1985;54:273–275.

567. Ferguson JL, McCaffrey TV, Kern EB, Martin WJ, 2nd. The effects of sinus bacteria on human ciliated nasal epithelium in vitro. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;98:299–304.

568. Feldman C, Anderson R, Cockeran R, et al. The effects of pneumolysin and hydrogen peroxide, alone

and in combination, on human ciliated epithelium in vitro. *Respir Med*. 2002;96:580–585.

569. Min YG, Oh SJ, Won TB, et al. Effects of staphylococcal enterotoxin on ciliary activity and histology of the sinus mucosa. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:941–947.
570. Kanthakumar K, Taylor G, Tsang KW, et al. Mechanisms of action of *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin on human ciliary beat in vitro. *Infect Immun*. 1993;61:2848–2853.
571. St Geme JW 3rd. The pathogenesis of nontypable *Haemophilus influenzae* otitis media. *Vaccine*. 2000;19(Suppl 1):S41–S50.
572. Lennard CM, Mann EA, Sun LL, et al. Interleukin-1 beta, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in chronic sinusitis: response to systemic corticosteroids. *Am J Rhinol*. 2000;14:367–373.
573. Gudis DA, Cohen NA. Cilia dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:461–472, vii.
574. Dejima K, Randell SH, Stutts MJ, et al. Potential role of abnormal ion transport in the pathogenesis of chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:1352–1362.
575. Ramadan HH, Hinerman RA. Smoke exposure and outcome of endoscopic sinus surgery in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:546–548.
576. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2000;117(5 Suppl 1):286S–291S.
577. Kreindler JL, Jackson AD, Kemp PA, et al. Inhibition of chloride secretion in human bronchial epithelial cells by cigarette smoke extract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L894–L902.
578. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2009;119:2269–2274.
579. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 1995;109:24–26.
580. Lai Y, Chen B, Shi J, et al. Inflammation-mediated upregulation of centrosomal protein 110, a negative modulator of ciliogenesis, in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1207–1215.e1.
581. Biedlingmaier JF, Trifillis A. Comparison of CT scan and electron microscopic findings on endoscopically harvested middle turbinates. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:165–173.
582. Reimer A, von Mecklenburg C, Toremalm NG. The mucociliary activity of the upper respiratory tract. III. A functional and morphological study on human and animal material with special reference to maxillary sinus diseases. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1978;356:1–20.
583. Toskala E, Nuutinen J, Rautiainen M. Scanning electron microscopy findings of human respiratory cilia in chronic sinusitis and in recurrent respiratory infections. *J Laryngol Otol*. 1995;109:509–514.
584. Leopold PL, O'Mahony MJ, Lian XJ, et al. Smoking is associated with shortened airway cilia. *PLoS One*. 2009;4:e8157.
585. Manning SC, Wasserman RL, Leach J, Truelson J. Chronic sinusitis as a manifestation of primary immunodeficiency in adults. *Am J Rhinol*. 1994;8:29–35.
586. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150:291–298.
587. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C. Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:329–332.
588. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, et al. Pulmonary and sinusal changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31:620–628.
589. Watts WJ, Watts MB, Dai W, et al. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:699–703.
590. Alquadah M, Graham, SM, Ballas, ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:409–412.
591. Seppanen M, Suvilehto J, Lokki ML, et al. Immunoglobulins and complement factor C4 in adult rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol*. 2006;145:219–227.
592. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112:242–247.
593. Vanlergerghe L, Joniau, S, Jorissen, M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2:161–166.
594. Armenaka M, Grizzanti J, Rosenstreich DL. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgG3 levels. *Ann Allergy*. 1994;72:507–514.
595. Levin TA, Ownby DR, Smith PH, et al. Relationship between extremely low total serum IgE levels and rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:650–652.
596. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, et al. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(7 Pt 1):675–681.
597. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;27:308–316.
598. Karlsson G, Petruson B, Bjorkander J, Hanson LA. Infections of the nose and paranasal sinuses in adult patients with immunodeficiency. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:290–293.
599. Snow DG, Hansel TT, Williams PE, et al. Sinus computerized tomography in primary hypogammaglobulinaemia. *J Laryngol Otol*. 1993;107:1008–1010.
600. Buckley CE 3rd, Dorsey FC, Sieker HO. Age-dependent immunophysiologic correlates of chronic respiratory disease. *Gerontologia*. 1972;18:267–284.
601. Magen E, Schlesinger M, David M, et al. Selective IgE deficiency, immune dysregulation, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:e27–e33.
602. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, et al. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 1994;32:15–19.
603. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:409–412.
604. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med*. 1973;78:57–63.
605. Greisner WA 3rd, Settipane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17:283–286.
606. Cohen NA, Widelitz JS, Chiu AG, et al. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:601–604.
607. Mouse Genome Informatics. http://www.informatics.jax.org. Accessed January 1, 2016.
608. Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000;284:1814–1819.
609. Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1214:57–69.
610. Coste A, Girodon E, Louis S, et al. Atypical sinusitis in adults must lead to looking for cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope*. 2004;114:839–843.
611. Mata M, Lluch-Estelles J, Armengot M, et al. New adenylate kinase 7 (AK7) mutation in primary ciliary dyskinesia. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:260–264.
612. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:495.
613. Bossé Y, Bacot F, Montpetit A, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet*. 2009;125:305–318.
614. Pennisi E. Breakthrough of the year. Human genetic variation. *Science*. 2007;318:1842–1843.
615. Mfuna-Endam L, Zhang Y, Desrosiers MY. Genetics of rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:236–246.
616. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:977–993.e5.
617. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014;7:25.
618. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in RYBP and AOAH genes are associated with chronic rhinosinusitis in a Chinese population: a replication study. *PLoS One*. 2012;7:e39247.
619. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, et al. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:705–709.
620. Batikhan H, Gokcan MK, Beder E, Akar N, Ozturk A, Gerceker M. Association of the tumor necrosis factor-alpha −308 G/A polymorphism with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:903–908.
621. Bojarski EF, Strauss AC, Fagin AP, et al. Novel PI3Kgamma mutation in a 44-year-old man with chronic infections and chronic pelvic pain. *PLoS One*. 2013;8:e68118.
622. Szabo K, Kiricsi A, Revesz M, et al. The −308 G>A SNP of TNFA is a factor predisposing to chronic rhinosinusitis associated with nasal polyposis in aspirin-sensitive Hungarian individuals: conclusions of a genetic study with multiple stratifications. *Int Immunol*. 2013;25:383–388.
623. Henmyr V, Vandeplas G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:273–275.
624. Mfuna Endam L, Cormier C, Bosse Y, et al. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: a replication study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:187–192.
625. Munford RS, Hunter JP. Acyloxyacyl hydrolase, a leukocyte enzyme that deacylates bacterial lipopolysaccharides, has phospholipase, lysophospholipase, diacylglycerollipase, and acyltransferase activities in vitro. *J Biol Chem*. 1992;267:10116–10121.
626. Tewfik MA, Bosse Y, Lemire M, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. *Allergy*. 2009;64:746–753.
627. Purkey MT, Li J, Mentch F, et al. Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. *PLoS One*. 2014;9:e89329.
628. Al-Shemari H, Bosse Y, Hudson TJ, et al. Influence of leukotriene gene polymorphisms on chronic rhinosinusitis. *BMC Med Genet*. 2008;9:21.
629. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e49–e54.
630. Cormier C, Mfuna Endam L, Filali-Mouhim A, et al. A pooling-based genomewide association study identifies genetic variants associated with *Staphylococcus aureus* colonization in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:207–215.
631. Pasaje CF, Bae JS, Park BL, et al. Lack of association between CD58 genetic variations and aspirin-exacerbated respiratory disease in a Korean population. *J Asthma*. 2011;48:539–545.
632. Alromaih S, Mfuna-Endam L, Bosse Y, et al. CD8A gene polymorphisms predict severity factors in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:605–611.
633. Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Dziki L, et al. Association of the -14C/G MET and the −765G/C COX-2 gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *DNA Cell Biol*. 2012;31:1258–1266.
634. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, et al. HLA-DQB1 *03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1376–1383.
635. Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, et al. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2009;119:1258–1264.
636. Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy*. 2003;58:393–396.
637. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like

1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:377–384.

638. Cheng YK, Lin CD, Chang WC, et al. Increased prevalence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:285–290.
639. Endam LM, Bosse Y, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:741–747.
640. Buysschaert ID, Grulois V, Eloy P, et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy*. 2010;65:616–622.
641. Zhang ML, Ni PH, Cai CP, et al. [Association of susceptibility to chronic rhinosinusitis with genetic polymorphisms of IL-4 and IL-10]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012;47:212–217.
642. Wang LF, Chien CY, Tai CF, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. *BMC Med Genet*. 2010;11:85.
643. Kim SH, Park HS, Holloway JW, et al. Association between a TGFbeta1 promoter polymorphism and rhinosinusitis in aspirin-intolerant asthmatic patients. *Respir Med*. 2007;101:490–495.
644. Mfuna Endam L, Filali-Mouhim A, Boisvert P, et al. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:200–206.
645. Cormier C, Bosse Y, Mfuna L, et al. Polymorphisms in the tumour necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) gene are associated with chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38:133–141.
646. Tournas A, Mfuna L, Bosse Y, et al. A pooling-based genome-wide association study implicates the p73 gene in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:188–195.
647. Zielinska-Bliźniewska H, Sitarek P, Milonski J, et al. Association of the -33C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *Mol Biol Rep*. 2012;39:5449–5457.
648. Lee JS, Kim JH, Bae JS, et al. Association of CACNG6 polymorphisms with aspirin-intolerance asthmatics in a Korean population. *BMC Med Genet*. 2010;11:138.
649. Bae JS, Pasaje CF, Park BL, et al. Genetic association analysis of CIITA variations with nasal polyp pathogenesis in asthmatic patients. *Mol Med Rep*. 2013;7:927–934.
650. Pasaje CF, Bae JS, Park BL, et al. DCBLD2 gene variations correlate with nasal polyposis in Korean asthma patients. *Lung*. 2012;190:199–207.
651. Kim SH, Choi H, Yoon MG, et al. Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:208–213.
652. Bukowy-Bieryłło, Ziętkiewicz E, Loges NT, et al. RPGR mutations might cause reduced orientation of respiratory cilia. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:352–363.
653. Kilty SJ, Bosse Y, Cormier C, et al. Polymorphisms in the SERPINA1 (Alpha-1-Antitrypsin) gene are associated with severe chronic rhinosinusitis unresponsive to medical therapy. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:e4–e9.
654. Pasaje CF, Kim JH, Park BL, et al. UBE3C genetic variations as potent markers of nasal polyps in Korean asthma patients. *J Hum Genet*. 2011;56:797–800.
655. Hwang PH, Irwin SB, Griest SE, et al. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:489–496.
656. Pynnonen M, Fowler K, Terrell JE. Clinical predictors of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21:159–163.
657. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:147–151.
658. Malekzadeh S, Hamburger MD, Whelan PJ, et al. Density of middle turbinate subepithelial mucous glands in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:190–195.
659. Kennedy DW, Wright ED, Goldberg AN. Objective and subjective outcomes in surgery for chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 3):29–31.
660. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116(7 Pt 2 Suppl 110):1–22.
661. Stankiewicz JA, Chow JM. A diagnostic dilemma for chronic rhinosinusitis: definition accuracy and validity. *Am J Rhinol*. 2002;16:199–202.
662. Mygind N. Allergic rhinitis. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:62–68.
663. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466–476.
664. Joe SA, Patel S. Nonallergic rhinitis. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al., eds. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol 1. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2005:694–702.
665. Lal D, Rounds, A, Dodick, DW. Comprehensive management of patients presenting to the otolaryngologist for sinus pressure, pain, or headache. *Laryngoscope*. 2015;125:303–310.
666. Daudia AT, Jones NS. Facial migraine in a rhinological setting. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27:521–525.
667. Kari E, DelGaudio JM. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans. *Laryngoscope*. 2008;118:2235–2239.
668. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg*. 2001;15:8–12.
669. Banks CA, Palmer JN, Chiu AG, et al. Endoscopic closure of CSF rhinorrhea: 193 cases over 21 years. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:826–833.
670. Nandapalan V, Watson ID, Swift AC. Beta-2-transferrin and cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996;21:259–264.
671. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40(Suppl 2):S99–S193.
672. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5 Suppl):S17–S61.
673. Stankiewicz JA. Endoscopic and imaging techniques in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:519–522.
674. Nagi MM, Desrosiers MY. Algorithms for management of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38:1137–1141, vii.
675. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:73–79.
676. Tan BK, Lu G, Kwasny MJ, et al. Effect of symptom-based risk stratification on the costs of managing patients with chronic rhinosinusitis symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:933–940.
677. Ferguson BJ, Narita M, Yu VL, et al. Prospective observational study of chronic rhinosinusitis: environmental triggers and antibiotic implications. *Clin Infect Dis*. 2012;54:62–68.
678. Abrass LJ, Chandra RK, Conley DB, et al. Factors associated with computed tomography status in patients presenting with a history of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:178–182.
679. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:307–314.
680. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126:623–627.
681. Wuister AM, Goto NA, Oostveen EJ, et al. Nasal endoscopy is recommended for diagnosing adults with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:359–364.
682. Agius AM. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis–correlation with nasal endoscopy and CT. *Rhinology*. 2010;48:65–70.
683. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: Sinonasal Disease. 2009 (last review date: 2012). http://www.acr.org/~/media/8172B4DE503149248E64856857674BB5.pdf. Accessed January 1, 2016.
684. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, et al. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: a cost-based decision analysis. *Laryngoscope*. 2014;124:12–18.
685. Leung R, Kern R, Jordan N, et al. Upfront computed tomography scanning is more cost-beneficial than empiric medical therapy in the initial management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:471–480.
686. Tan BK, Chandra RK, Conley DB, et al. A randomized trial examining the effect of pretreatment point-of-care computed tomography imaging on the management of patients with chronic rhinosinusitis symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:229–234.
687. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope*. 2015;125:791–795.
688. Tahamiler R, Canakcioglu S, Ogreden S, Acioglu E. The accuracy of symptom-based definition of chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2007;62:1029–1032.
689. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope*. 2013;123:57–63.
690. Rabago D, Barrett B, Marchand L, et al. Qualitative aspects of nasal irrigation use by patients with chronic sinus disease in a multimethod study. *Ann Fam Med*. 2006;4:295–301.
691. Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ, Schlosser RJ. Contamination of sinus irrigation devices: a review of the evidence and clinical relevance. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:201–203.
692. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257:537–541.
693. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, de Carpentier J. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:462–465.
694. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, et al. Dead Sea salt irrigations vs saline irrigations with nasal steroids for symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized, prospective double-blind study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:252–257.
695. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope*. 2006;116:878–882.
696. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006394.
697. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, Leverson GE. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:44–48.
698. Liang KL, Su MC, Tseng HC, Jiang RS. Impact of pulsatile nasal irrigation on the prognosis of functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:148–153.
699. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2006;20:191–196.
700. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, et al. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:1115–1120.
701. van den Berg JW, de Nier LM, Kaper NM, et al. Limited evidence: higher efficacy of nasal saline irrigation over nasal saline spray in chronic rhinosinusitis—an update and reanalysis of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:16–21.
702. Rudmik L, Hoy M, Schlosser RJ, et al. Topical therapies in the management of chronic rhinosinusitis: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:281–298.
703. Sowerby LJ, Wright ED. Tap water or "sterile" water for sinus irrigations: what are our patients using? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:300–302.
704. Shargorodsky J, Lane AP. What is the best modality to minimize bacterial contamination of nasal saline irrigation bottles? *Laryngoscope*. 2015;125:1515–1516.

705. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, et al. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD009274.

706. Kalish LH, Arendts G, Sacks R, Craig JC. Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:674–683.

707. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1395–1400.

708. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2004;42:57–62.

709. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, et al. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. *A controlled study. Lancet*. 1986;2:359–360.

710. Lavigne F, Tulic MK, Gagnon J, Hamid Q. Selective irrigation of the sinuses in the management of chronic rhinosinusitis refractory to medical therapy: a promising start. *J Otolaryngol*. 2004;33:10–16.

711. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2001;39:75–79.

712. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47:280–286.

713. Furukido K, Takeno S, Ueda T, Yajin K. Cytokine profile in paranasal effusions in patients with chronic sinusitis using the YAMIK sinus catheter with and without betamethasone. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:50–54.

714. Mosges R, Bachert C, Rudack C, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther*. 2011;28:238–249.

715. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e203–e207.

716. Giger R, Pasche P, Cheseaux C, et al. Comparison of once- versus twice-daily use of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260:135–140.

717. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:137–142.

718. Miller TR, Muntz HR, Gilbert ME, Orlandi RR. Comparison of topical medication delivery systems after sinus surgery. *Laryngoscope*. 2004;114:201–204.

719. Snidvongs K, Pratt E, Chin D, et al. Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:415–421.

720. Sachanandani NS, Piccirillo JF, Kramper MA, et al. The effect of nasally administered budesonide respules on adrenal cortex function in patients with chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:303–307.

721. Steinke JW, Payne SC, Tessier ME, Borish LO, Han JK, Borish LC. Pilot study of budesonide inhalant suspension irrigations for chronic eosinophilic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1352–1354.e7.

722. Bhalla RK, Payton K, Wright ED. Safety of budesonide in saline sinonasal irrigations in the management of chronic rhinosinusitis with polyposis: lack of significant adrenal suppression. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:821–825.

723. Welch KC, Thaler ER, Doghramji LL, et al. The effects of serum and urinary cortisol levels of topical intranasal irrigations with budesonide added to saline in patients with recurrent polyposis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:26–28.

724. Moshaver A, Velazquez-Villasenor L, Lavigne F, Witterick IJ. Selective irrigation of paranasal sinuses in the treatment of recalcitrant chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:371–373.

725. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:292–299.

726. Thamboo A, Manji J, Szeitz A, et al. The safety and efficacy of short-term budesonide delivered via mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:397–402.

727. Shikani AH, Kourelis K, Alqudah MA, et al. Multimodality topical therapy for refractory chronic rhinosinusitis: our experience in thirteen patients with and twelve patients without nasal polyps. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:254–258.

728. Lal D, Scianna JM, Stankiewicz JA. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:396–400.

729. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16:303–312.

730. Hessler JL, Piccirillo JF, Fang D, et al. Clinical outcomes of chronic rhinosinusitis in response to medical therapy: results of a prospective study. *Am J Rhinol*. 2007;21:10–18.

731. Ikeda K, Sakurada T, Suzaki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology*. 1995;33:162–165.

732. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:753–768.

733. Leung RM, Dinnie K, Smith TL. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:871–876.

734. Gehanno P, Cohen B. Effectiveness and safety of ofloxacin in chronic otitis media and chronic sinusitis in adult outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993;250(Suppl 1):S13–S14.

735. Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J*. 1993;86:329–333.

736. Dellamonica P, Choutet P, Lejeune JM, et al. [Efficacy and tolerance of cefotiam hexetil in the superinfected chronic sinusitis. A randomized, double-blind study in comparison with cefixime]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1994;111:217–222.

737. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993;2:497–503.

738. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40(Suppl 1):8–15.

739. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxycillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother*. 2002;14:508–517.

740. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc*. 1997;18:169–175.

741. Dubin MG, Kuhn FA, Melroy CT. Radiographic resolution of chronic rhinosinusitis without polyposis after 6 weeks vs 3 weeks of oral antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:32–35.

742. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, et al. [Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1987;25:632–642.

743. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:689–703.

744. Cervin A, Wallwork B. Macrolide therapy of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007;45:259–267.

745. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, et al. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182:115–124.

746. Cervin A, Wallwork B, Mackay-Sim A, et al. Effects of long-term clarithromycin treatment on lavage-fluid markers of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29:136–142.

747. Wallwork B, Coman W, Feron F, et al. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112:1827–1830.

748. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Cervin A. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114:286–290.

749. Cervin A, Wallwork B. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38:1339–1350.

750. Lin HC, Wang CH, Liu CY, et al. Erythromycin inhibits beta2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir Med*. 2000;94:654–660.

751. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*. 2004;114:923–930.

752. Soler ZM, Oyer SL, Kern RC, et al. Antimicrobials and chronic rhinosinusitis with or without polyposis in adults: an evidenced-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:31–47.

753. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:1457–1468.

754. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:189–193.

755. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, et al. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology*. 2009;47:66–71.

756. Pynnonen MA, Venkatraman G, Davis GE. Macrolide therapy for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148:366–373.

757. Cervin A, Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:416.

758. Piromchai P, Thanaviratananich S, Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD008233.

759. Luo Q, Chen F, Liu W, et al. Evaluation of long-term clarithromycin treatment in adult Chinese patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011;73:206–211.

760. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:38–47.

761. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, et al. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1048–1055.

762. Maniakas A, Desrosiers M. Azithromycin add-on therapy in high-risk postendoscopic sinus surgery patients failing corticosteroid irrigations: A clinical practice audit. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:151–155.

763. Nakamura Y, Suzuki M, Yokota M, et al. Optimal duration of macrolide treatment for chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40:366–372.

764. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689–698.

765. Pessayre D, Larrey D, Funck-Brentano C, Benhamou JP. Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16(Suppl A):181–194.

766. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369:482–490.

767. Zambon A, Polo Friz H, Contiero P, Corrao G. Effect of macrolide and fluoroquinolone antibacterials on the risk of ventricular arrhythmia and cardiac arrest: an observational study in Italy using

case-control, case-crossover and case-time-control designs. *Drug Saf*. 2009;32:159–167.

768. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881–1890.

769. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*. 2013;368:1665–1668.

770. Gross ND, McInnes RJ, Hwang PH. Outpatient intravenous antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112:1758–1761.

771. Anand V, Levine H, Friedman M, et al. Intravenous antibiotics for refractory rhinosinusitis in nonsurgical patients: preliminary findings of a prospective study. *Am J Rhinol*. 2003;17:363–368.

772. Fowler K, Duncavage J, Murray J, Tanner S. Chronic sinusitis and intravenous antibiotic therapy: resolution, recurrence, and adverse events. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S85.

773. Lin JW, Kacker A, Anand VK, Levine H. Catheter- and antibiotic-related complications of ambulatory intravenous antibiotic therapy for chronic refractory rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19:365–369.

774. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, et al. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2008;118:2078–2081.

775. Snidvongs K, Chaowanapanja P, Aeumjaturapat S, et al. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? *Am J Rhinol*. 2008;22:483–486.

776. Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology*. 2008;46:92–98.

777. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:265–269.

778. Jervis-Bardy J, Wormald PJ. Microbiological outcomes following mupirocin nasal washes for symptomatic, *Staphylococcus aureus*-positive chronic rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:111–115.

779. Woodhouse BM, Cleveland KW. Nebulized antibiotics for the treatment of refractory bacterial chronic rhinosinusitis. *Ann Pharmacother*. 2011;45:798–802.

780. Huang A, Govindaraj S. Topical therapy in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21:31–38.

781. Lee JT, Chiu AG. Topical anti-infective sinonasal irrigations: update and literature review. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:29–38.

782. Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol*. 2008;22:381–389.

783. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2002;81:648–652.

784. Kamijyo A, Matsuzaki Z, Kikushima K, et al. Fosfomycin nebulizer therapy to chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28:227–232.

785. Vaughan WC, Carvalho G. Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:558–568.

786. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *Laryngoscope*. 1999;109:668–670.

787. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, et al. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121:1989–2000.

788. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD008263.

789. Rosen PL, Palmer JN, O'Malley BW Jr, Cohen NA. Surfactants in the management of rhinopathologies. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:177–180.

790. Chiu AG, Chen B, Palmer JN, et al. Safety evaluation of sinus surfactant solution on respiratory cilia function. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:280–283.

791. Farag AA, Deal AM, McKinney KA, et al. Single-blind randomized controlled trial of surfactant vs hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:276–280.

792. Isaacs S, Fakhri S, Luong A, et al. The effect of dilute baby shampoo on nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e27–e29.

793. Kilty SJ, Duval M, Chan FT, et al. Methylglyoxal: (active agent of manuka honey) in vitro activity against bacterial biofilms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:348–350.

794. Jervis-Bardy J, Foreman A, Bray S, et al. Methylglyoxal-infused honey mimics the anti-*Staphylococcus aureus* biofilm activity of Manuka honey: potential implication in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121:1104–1107.

795. Alandejani T, Marsan J, Ferris W, et al. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:114–118.

796. Kilty SJ, AlMutairi D, Duval M, et al. Manuka honey: histological effect on respiratory mucosa. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:e63–e66.

797. Paramasivan S, Drilling AJ, Jardeleza C, et al. Methylglyoxal-augmented manuka honey as a topical anti-*Staphylococcus aureus* biofilm agent: safety and efficacy in an in vivo model. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:187–195.

798. Thamboo A, Thamboo A, Philpott C, et al. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40:238–243.

799. Wong D, Alandejani T, Javer AR. Evaluation of Manuka honey in the management of allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40:E19–E21.

800. Brown CL, Graham SM, Cable BB, et al. Xylitol enhances bacterial killing in the rabbit maxillary sinus. *Laryngoscope*. 2004;114:2021–2024.

801. Zabner J, Seiler MP, Launspach JL, et al. The osmolyte xylitol reduces the salt concentration of airway surface liquid and may enhance bacterial killing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:11614–11619.

802. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Laryngoscope*. 2011;121:2468–2472.

803. Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver—a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;68:1–7.

804. Goggin R, Jardeleza C, Wormald PJ, Vreugde S. Colloidal silver: a novel treatment for *Staphylococcus aureus* biofilms? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:171–175.

805. [No authors listed]. Over-the-counter drug products containing colloidal silver ingredients or silver salts. Department of Health and Human Services (HHS), Public Health Service (PHS), Food and Drug Administration (FDA). Final rule. *Fed Regist*. 1999;64:44653–44658.

806. Thomas WW 3rd, Harvey RJ, Rudmik L, et al. Distribution of topical agents to the paranasal sinuses: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:691–703.

807. Habib AR, Thamboo A, Manji J, et al. The effect of head position on the distribution of topical nasal medication using the Mucosal Atomization Device: a cadaver study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:958–962.

808. Harvey RJ, Debnath N, Srubiski A, et al. Fluid residuals and drug exposure in nasal irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:757–761.

809. Hwang PH, Woo RJ, Fong KJ. Intranasal deposition of nebulized saline: a radionuclide distribution study. *Am J Rhinol*. 2006;20:255–261.

810. Manes RP, Tong L, Batra PS. Prospective evaluation of aerosol delivery by a powered nasal nebulizer in the cadaver model. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:366–371.

811. Abadie WM, McMains KC, Weitzel EK. Irrigation penetration of nasal delivery systems: a cadaver study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:46–49.

812. Orlandi RR, Smith TL, Marple BF, et al. Update on evidence-based reviews with recommendations in adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(Suppl 1):S1–S15.

813. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2:161–166.

814. Tas M, Leezenberg JA, Drexhage HA. Beneficial effects of the thymic hormone preparation thymostimulin in patients with defects in cell-mediated immunity and chronic purulent rhinosinusitis. *A double-blind cross-over trial on improvements in monocyte polarization and clinical effects*. *Clin Exp Immunol*. 1990;80:304–313.

815. Dalm VA, de Wit H, Drexhage HA. Thymosin alpha 1: a novel therapeutic option for patients with refractory chronic purulent rhinosinusitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1270:1–7.

816. Roifman CM, Gelfand EW. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7(5 Suppl):S92–S96.

817. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, et al. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope*. 2006;116:239–244.

818. Khalid AN, Mace JC, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:230–233.

819. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:34–38.

820. Ryan MW, Brooks EG. Rhinosinusitis and comorbidities. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10:188–193.

821. Ferguson BJ, Otto BA, Pant H. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:719–732.

822. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16:231–236.

823. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:573–582.

824. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, et al. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol*. 1997;109:468–472.

825. Stokken J, Gupta A, Krakovitz P, Anne S. Rhinosinusitis in children: a comparison of patients requiring surgery for acute complications versus chronic disease. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:641–646.

826. Numa WA, Desai U, Gold DR, et al. Silent sinus syndrome: a case presentation and comprehensive review of all 84 reported cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:688–694.

827. Annamalai S, Kumar NA, Madkour MB, et al. An association between acquired epiphora and the signs and symptoms of chronic rhinosinusitis: a prospective case-control study. *Am J Rhinol*. 2003;17:111–114.

828. Zainine R, Loukil I, Dhaouadi A, et al. [Ophthalmic complications of nasosinus mucoceles]. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37:93–98. French

829. Ajaiyeoba A, Kokong D, Onakoya A. Clinicopathologic, ophthalmic, visual profiles and management of mucoceles in blacks. *J Natl Med Assoc*. 2006;98:63–66.

830. Kitagawa K, Hayasaka S, Shimizu K, Nagaki Y. Optic neuropathy produced by a compressed mucocele in an Onodi cell. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:253–254.

831. Loo JL, Looi AL, Seah LL. Visual outcomes in patients with paranasal mucoceles. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009;25:126–129.

832. Cheon YI, Hong SL, Roh HJ, Cho KS. Fungal ball within Onodi cell mucocele causing visual loss. *J Craniofac Surg*. 2014;25:512–514.

833. Fleissig E, Spierer O, Koren I, Leibovitch I. Blinding orbital apex syndrome due to Onodi cell mucocele. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2014;2014:453789.

834. Yoshida K, Wataya T, Yamagata S. Mucocele in an Onodi cell responsible for acute optic neuropathy. *Br J Neurosurg*. 2005;19:55–56.

835. Scangas GA, Gudis DA, Kennedy DW. The natural history and clinical characteristics of paranasal sinus mucoceles: a clinical review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:712–717.

836. Lund VJ. Anatomical considerations in the aetiology of fronto-ethmoidal mucoceles. *Rhinology*. 1987;25:83–88.

837. Eggesbo HB. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. *Eur Radiol*. 2006;16:872–888.

838. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 2000;114:76–80.

839. Lundgren S, Andersson S, Sennerby L. Spontaneous bone formation in the maxillary sinus after removal of a cyst: coincidence or consequence? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003;5:78–81.

840. Maitra S, Gupta D, Radojkovic M, Sood S. Osseous metaplasia of the maxillary sinus with formation of a well-developed haversian system and bone marrow. *Ear Nose Throat J*. 2009;88:1115–1120.

841. Bassiouni A, Naidoo Y, Wormald PJ. Does mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis result in irreversible mucosal disease? *Laryngoscope*. 2012;122:225–229.

842. Van Bruaene N, C Perez-Novo, Van Crombruggen K, et al. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:883–890.

843. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145:1835–1841.

844. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004;19:893–899.

845. Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int*. 1987;31:1213–1224.

846. Levetan CS, Magee MF. Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:745–770.

847. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77:459–474.

848. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002;122:179–182.

849. Larsen PL, Tos M, Baer S. En bloc removal of the ethmoid and ostiomeatal complex in cadavers, with a practical application. *Rhinology*. 1994;32:62–64.

850. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology*. 1995;33:185–188.

851. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160.

852. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:663–669.

853. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:2051–2057.

854. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2015;64:121–130.

855. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–323.

856. Lehrer E, Mullol J, Agredo F, Alobid I. Management of chronic rhinosinusitis in asthma patients: is there still a debate? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:440.

857. Thorstensen WM, Bugten V, Sue-Chu M, et al. Sino-nasal characteristics in asthmatic patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:950–957.

858. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *A review of 6,037 patients. J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:17–21.

859. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, et al. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130:429–435.

860. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18:15–21.

861. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope*. 2003;113:1703–1706.

862. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:355–359.

863. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol*. 2008;22:197–203.

864. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFR and olfaction in patients with nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64:762–769.

865. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110:494–500.

866. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, et al. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. *J Laryngol Otol*. 2002;116:185–189.

867. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, et al. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:834–841.

868. Zhang Z, Adappa ND, Doghramji LJ, et al. Quality of life improvement from sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients with asthma and nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:885–892.

869. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2011;49:519–524.

870. Williamson PA, Vaidyanathan S, Clearie K, et al. Airway dysfunction in nasal polyposis: a spectrum of asthmatic disease? *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1379–1385.

871. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:883–890.

872. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:788–794.

873. Lamblin C, Brichet A, Perez T, et al. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):406–413.

874. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, et al. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:66–68.

875. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:607–614.

876. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006;61:1280–1289.

877. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:961–968.

878. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):39–48.

879. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:537–544.

880. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, et al. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy*. 1998;28:1145–1152.

881. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:88–94.

882. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope*. 2008;118:1521–1527.

883. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:283–285.

884. Munoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernandez-Conde BL, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:110–116.

885. Pumhirun P, Limitlaohapanth C, Wasuwat P. Role of allergy in nasal polyps of Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1999;17:13–15.

886. Asero R, Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: A clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):186–188.

887. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:145–148.

888. Keith PK, Conway M, Evans S, et al. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:567–574.

889. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21:686–690.

890. Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:839–844.

891. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:186–192.

892. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:298–301.

893. Lill C, Loader B, Seemann R, et al. Milk allergy is frequent in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e221–e224.

894. Wang X, Du J, Zhao C. Bacterial biofilms are associated with inflammatory cells infiltration and the innate immunity in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Inflammation*. 2014;37:871–879.

895. Arjomandi H, Gilde J, Zhu S, et al. Relationship of eosinophils and plasma cells to biofilm in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e85–e90.

896. Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, et al. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011;66:1449–1456.

897. Ozkara S, Keles E, Ilhan N, et al. The relationship between Th1/Th2 balance and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:2519–2524.

898. Rostkowska-Nadolska B, Latocha M, Gawron W, Kutner A, Bochnia M. The influence of calcitriol and tacalcitol on proliferation of fibroblasts cultured from nasal polyps. *Adv Clin Exp Med*. 2007;16:213–219. Polish. http://www.advances.am.wroc.pl/pdf/2007/16/2/213.pdf. Accessed January 1, 2016.

899. Rostkowska-Nadolska B, Fraczek M, Gawron W, Latocha M. Influence of vitamin D(3) analogues in combination with budesonide on proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Biochim Pol*. 2009;56:235–242.

900. Rostkowska-Nadolska B, Sliupkas-Dyrda E, Potyka J, et al. Vitamin D derivatives: calcitriol and tacalcitol inhibits interleukin-6 and interleukin-8 expression in human nasal polyp fibroblast cultures. *Adv Med Sci*. 2010;55:86–92.

901. Fraczek M, Rostkowska-Nadolska B, Kusmierz D, et al. Vitamin D analogs decrease in vitro secretion of RANTES and enhance the effect of budesonide. *Adv Med Sci*. 2012;57:290–295.

902. Frączek M, Rostkowska-Nadolska B, Sliupkas-Dyrda E, Kuśmierz D, Pniak J, Latocha M. The influence of vitamin D derivatives on the expression of apoptotic genes in nasal polyp fibroblasts. *Adv Clin Exp Med*. 2010;19:679–684.

903. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope*. 2005;115:1580–1585.

904. Tripathi A, Kern R, Conley DB, et al. Staphylococcal exotoxins and nasal polyposis: analysis of systemic and local responses. *Am J Rhinol*. 2005;19:327–333.

905. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis II: analysis of T-cell receptor V beta domains in nasal polyps. *Am J Rhinol*. 2006;20:451–455.

906. Guven M, Karabay O, Akidil O, et al. Detection of staphylococcal exotoxins in antrochoanal polyps and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148:302–307.
907. Wang M, Shi P, Yue Z, et al. Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:901–908.
908. Kim ST, Chung SW, Jung JH, et al. Association of T cells and eosinophils with *Staphylococcus aureus* exotoxin A and toxic shock syndrome toxin 1 in nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:19–24.
909. Van Zele T, Vaneechoutte M, Holtappels G, et al. Detection of enterotoxin DNA in *Staphylococcus aureus* strains obtained from the middle meatus in controls and nasal polyp patients. *Am J Rhinol*. 2008;22:223–227.
910. Heymans F, Fischer A, Stow NW, et al. Screening for staphylococcal superantigen genes shows no correlation with the presence or the severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *PLoS One*. 2010;5:e9525.
911. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:110–115.
912. Perez-Novo CA, Waeytens A, Claeys C, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B regulates prostaglandin E2 synthesis, growth, and migration in nasal tissue fibroblasts. *J Infect Dis*. 2008;197:1036–1043.
913. Huvenne W, Callebaut I, Reekmans K, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy*. 2010;65:1013–1020.
914. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1840–1847.
915. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2013;68:55–63.
916. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011;66:141–148.
917. Matsuwaki Y, Uno K, Okushi T, et al. Total and antigen- (fungi, mites and staphylococcal enterotoxins) specific IgEs in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(Suppl 2):147–153.
918. Ou J, Wang J, Xu Y, et al. *Staphylococcus aureus* superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:2729–2736.
919. Schiappoli M, Lombardo C, Bortolami O, et al. IgE to staphylococcal enterotoxins are undetectable in sera from patients with nasal polyposis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012;44:251–252.
920. Tomassen P, Jarvis D, Newson R, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA(2)LEN study. *Allergy*. 2013;68:1289–1297.
921. Kowalski ML, Cieslak M, Perez-Novo CA, et al. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy*. 2011;66(1):32–38.
922. Bachert C, van Steen K, Zhang N, et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:376–381.e8.
923. Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:192–198.
924. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:487–489.e1.
925. Clark DW, Wenaas A, Luong A, et al. *Staphylococcus aureus* prevalence in allergic fungal rhinosinusitis vs other subsets of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:89–93.
926. Serter S, Gunhan, K, Can, F, Yuksel, P. Transformation of the maxillary bone in adults with nasal polyposis: a CT morphometric study. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:122–124.
927. Sedaghat A, Gray, ST, Chambers, KJ, Wilke, CO, Caradonna, DS. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:755–761.
928. Leung RM, Kern RC, Conley DB, Tan BK, Chandra RK. Osteomeatal complex obstruction is not associated with adjacent sinus disease in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:401–403.
929. Wang X, Zhao C, Liu M. Expression and significance of surfactant A in nasal polyps of chronic rhinosinusitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010;24:652–654.
930. Schicht M, Knipping S, Hirt R, et al. Detection of surfactant proteins A, B, C, and D in human nasal mucosa and their regulation in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:24–29.
931. Chen PH, Fang SY. The expression of human antimicrobial peptide LL-37 in the human nasal mucosa. *Am J Rhinol*. 2004;18:381–385.
932. Ramanathan M Jr, Lee WK, Lane AP. Increased expression of acidic mammalian chitinase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol*. 2006;20:330–335.
933. Park SK, Heo KW, Hur DY, Yang YI. Chitinolytic activity in nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:12–14.
934. Claeys S, de Belder T, Holtappels G, et al. Human beta-defensins and toll-like receptors in the upper airway. *Allergy*. 2003;58:748–753.
935. Ramanathan M Jr, Lee WK, Spannhake EW, Lane AP. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol*. 2008;22:115–121.
936. Salman S, Akpinar ME, Yigit O, Gormus U. Surfactant protein A and D in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and corticosteroid response. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e76–e80.
937. Zhao CY, Wang X, Liu M, Jin DJ. Microarray gene analysis of Toll-like receptor signaling elements in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:297–304.
938. Månsson A, Bogefors J, Cervin A, Uddman R, Cardell LO. NOD-like receptors in the human upper airways: a potential role in nasal polyposis. *Allergy*. 2011;66:621–628.
939. Xia Z, Kong W, Yue J, et al. [Effects of toll-like-receptor-9 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2008;22:631–633. Chinese
940. Czerny MS, Namin A, Gratton MA, Antisdel JL. Histopathological and clinical analysis of chronic rhinosinusitis by subtype. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:463–469.
941. Tran Khai Hoan N, Karmochkine M, Laccourreye O, Bonfils P. Nasal polyposis and immunoglobulin-G subclass deficiency. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131:171–175.
942. Baraniuk JN, Maibach H. Pathophysiological classification of chronic rhinosinusitis. *Respir Res*. 2005;6:149.
943. Takeuchi K, Majima Y, Shimizu T, et al. Analysis of HLA antigens in Japanese patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1999;109(2 Pt 1):275–278.
944. Kim JH, Park BL, Cheong HS, et al. HLA-DRA polymorphisms associated with risk of nasal polyposis in asthmatic patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:12–17.
945. Cho JS, Moon YM, Park IH, et al. Epigenetic regulation of myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in nasal polyp-derived fibroblasts. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:872–882.
946. Cho JS, Moon YM, Park IH, et al. Effects of histone deacetylase inhibitor on extracellular matrix production in human nasal polyp organ cultures. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:18–23.
947. Gosepath J, Schafer D, Mann WJ. [Aspirin sensitivity: long term follow-up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100 mg of aspirin a day]. *Laryngorhinootologie*. 2002;81:732–738.
948. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:155–163.
949. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219–1232.
950. Baker TW, Quinn JM. Aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease: a risk-benefit analysis for the practicing allergist. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:335–340.
951. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:676–681.e1.
952. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:913–921; quiz 922.
953. Choi JH, Kim MA, Park HS. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:1–6.
954. Kaldenbach T, Schafer D, Gosepath J, et al. [Significance of eosinophilic granulocytes in relation to allergy and aspirin intolerance in patients with sinusitis polyposa]. *Laryngorhinootologie*. 1999;78:429–434.
955. Park SM, Park JS, Park HS, Park CS. Unraveling the genetic basis of aspirin hypersensitivity in asthma beyond arachidonate pathways. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5:258–276.
956. Losol P, Kim SH, Shin YS, et al. A genetic effect of IL-5 receptor alpha polymorphism in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Exp Mol Med*. 2013;45:e14.
957. Kim MA, Izuhara K, Ohta S, et al. Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:314–320.
958. Laidlaw TM, Cutler AJ, Kidder MS, et al. Prostaglandin E2 resistance in granulocytes from patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1692–1701.e3.
959. Baenkler HW. Salicylate intolerance: pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105:137–142.
960. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:162–166.
961. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol*. 2000;29:7–12.
962. Chang HS, Park JS, Shin HR, et al. Association analysis of FABP1 gene polymorphisms with aspirin-exacerbated respiratory disease in asthma. *Exp Lung Res*. 2014;40:485–494.
963. Nicolai P, Castelnuovo P. Benign tumors of the sinonasal tract. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al., eds. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol 1. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2005:717–727.
964. Arslan HH, Hidir Y, Durmaz A, et al. Unexpected tumor incidence in surgically removed unilateral and bilateral nasal polyps. *J Craniofac Surg*. 2011;22:751–754.
965. Tirumandas M, Sharma A, Gbenimacho I, et al. Nasal encephaloceles: a review of etiology, pathophysiology, clinical presentations, diagnosis, treatment, and complications. *Childs Nerv Syst*. 2013;29:739–744.
966. Balikci HH, Ozkul MH, Uvacin O, et al. Antrochoanal polyposis: analysis of 34 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1651–1654.
967. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope*. 1998;108:1816–1823.
968. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25:19–22.
969. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:14–16.
970. Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2:488–493.
971. Settipane RA, Peters AT, Chiu AG. Chapter 6: Nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl 1):S20–S25.
972. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sorensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal be-

clomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy*. 1975;5:159–164.

973. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20:144–148.
974. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, et al. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1982;122:221–228.
975. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactive treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20:149–158.
976. Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. *A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. Rhinology*. 1985;23:49–58.
977. Chalton R, Mackay I, Wilson R, Cole P. Double blind, placebo controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:788.
978. Hartwig S, Linden M, Laurent C, et al. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol*. 1988;102:148–151.
979. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(6 Pt 1):946–953.
980. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, et al. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1993;18:524–527.
981. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1995;20:26–30.
982. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, et al. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy*. 1997;52:895–900.
983. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:270–276.
984. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol*. 1998;12:183–189.
985. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:513–518.
986. Holmstrom M. Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. *Allergy*. 1999;54(Suppl 53):21–25.
987. Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:94–102.
988. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1460–1468.
989. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology*. 2000;38:185–190.
990. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:447–452.
991. Johansson L, Holmberg K, Melen I, et al. Sensitivity of a new grading system for studying nasal polyps with the potential to detect early changes in polyp size after treatment with a topical corticosteroid (budesonide). *Acta Otolaryngol*. 2002;122:49–53.
992. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, et al. Treatment of recurrent chronic hypertrophic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:656–659.
993. Bross-Soriano D, Arrieta-Gomez JR, Prado-Calleros H. Infections after endoscopic polypectomy using nasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:319–322.
994. Small CB, Hernandez J, Reyes A, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1275–1281.
995. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, et al. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43:2–10.
996. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1017–1023.
997. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, et al. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:606–612.
998. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:179–185.
999. Vlckova I, Navratil P, Kana R, et al. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology*. 2009;47:419–426.
1000. Stjarne P, Olsson P, Alenius M. Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:296–302.
1001. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, et al. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64:944–950.
1002. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjarne P. Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. *Rhinology*. 2010;48:325–330.
1003. Vento SI, Blomgren K, Hytonen M, et al. Prevention of relapses of nasal polyposis with intranasal triamcinolone acetonide after polyp surgery: a prospective double-blind, placebo-controlled, randomised study with a 9-month follow-up. *Clin Otolaryngol*. 2012;37:117–123.
1004. Lang D, McNeill J. Double-blind controlled-study of effect of topical steroids on nasal polyps. Presented at Oto-Rhino-Laryngological Research Society (ORS). *Clin Otolaryngol*. 1983;8:139.
1005. el Naggar M, Kale S, Aldren C, Martin F. Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol*. 1995;109:941–944.
1006. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B, Wojdas A. Effectiveness of fluticasone propionate in nasal polyps treatment. *Int Rev Allergol Clin Immun*. 2004;10:22–24.
1007. Baradaranfar MH, Ahmadi ZS, Dadgarnia MH, et al. Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:311–316.
1008. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD006549.
1009. Fandino M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e146–e157.
1010. Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, Soler ZM. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;122:1431–1437.
1011. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, et al. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:221–233.
1012. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2347–2359.
1013. Mygind N. Effects of beclomethasone dipropionate aerosol on nasal mucosa. *Br J Clin Pharmacol*. 1977;4(Suppl 3):287S–291S.
1014. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, et al. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1998;23:69–73.
1015. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:648–654.
1016. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63:1292–1300.
1017. Rotenberg BW, Zhang I, Arra I, Payton KB. Postoperative care for Samter's triad patients undergoing endoscopic sinus surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2011;121:2702–2705.
1018. Jang DW, Lachanas VA, Segel J, Kountakis SE. Budesonide nasal irrigations in the postoperative management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:708–711.
1019. Kanowitz SJ, Batra PS, Citardi MJ. Topical budesonide via mucosal atomization device in refractory postoperative chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:131–136.
1020. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:417–430.
1021. Seiberling KA, Chang DF, Nyirady J, et al. Effect of intranasal budesonide irrigations on intraocular pressure. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:704–707.
1022. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:767–771.
1023. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1069–1076.e4.
1024. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:128–133.
1025. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154:293–302.
1026. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. *Rhinology*. 2011;49:525–532.
1027. Poetker DM, Smith TL. What rhinologists and allergists should know about the medico-legal implications of corticosteroid use: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:95–103.
1028. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Medications prescribed at ambulatory visits for nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:479–481.
1029. Hoza J, Salzman R, Starek I, et al. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. *Rhinology*. 2013;51:323–327.
1030. Nonaka M, Pawankar R, Tomiyama S, Yagi T. A macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol*. 1999;13:267–272.
1031. Park HH, Park IH, Cho JS, et al. The effect of macrolides on myofibroblast differentiation and collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:348–353.
1032. Peric A, Vojvodic D, Matkovic-Jozin S. Effect of long-term, low-dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the 'regulated on activation, normal T cell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 2012;126:495–502.
1033. Katsuta S, Osafune H, Takita R, Sugamata M. [Therapeutic effect of roxithromycin on chronic sinusitis with nasal – polyps clinical, computed tomography, and electron microscopy analysis]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2002;105:1189–1197.
1034. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol*. 2000;14:143–148.
1035. Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology*. 1995;33:166–170.

1036. Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:533–541.

1037. Dabirmoghaddam P, Mehdizadeh Seraj J, Bastaninejad S, et al. The efficacy of clarithromycin in patients with severe nasal polyposis. *Acta Med Iran*. 2013;51:359–364.

1038. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 1996;23:48–56.

1039. Khalil Y, Tharwat A, Abdou AG, et al. The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Ear Nose Throat J*. 2011;90:E1–E7.

1040. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, et al. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:847–855.

1041. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, et al. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:482–489.

1042. Smith TL, Sautter NB. Is montelukast indicated for treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis? *Laryngoscope*. 2014;124:1735–1736.

1043. Schaper C, Noga O, Koch B, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:51–58.

1044. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, et al. [Polyposis nasi—improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists]. *Laryngorhinootologie*. 2007;86:282–286.

1045. Mostafa BE, Abdel Hay H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67:148–153.

1046. Vuralkan E, Saka C, Akin I, et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:5–10.

1047. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, et al. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:682–687.

1048. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1385–1391.

1049. Di Capite J, Nelson C, Bates G, Parekh AB. Targeting Ca2+ release-activated Ca2+ channel channels and leukotriene receptors provides a novel combination strategy for treating nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1014–1021.e3.

1050. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1187–1194.

1051. Lumry WR, Curd JG, Zeiger RS, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71:580–587.

1052. Gosepath J, Schaefer D, Amedee RG, Mann WJ. Individual monitoring of aspirin desensitization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:316–321.

1053. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73:500–507.

1054. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope*. 2005;115:1385–1390.

1055. Pfaar O, Klimek L. Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways—current standards and recent improvements of the desensitization therapy. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(Suppl 12):5–13.

1056. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:751–758.

1057. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*. 2008;63:1228–1234.

1058. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:157–164.

1059. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:762–768.e6.

1060. Moberg C, Naesdal J, Svedberg LE, et al. Impact of gastrointestinal problems on adherence to low-dose acetylsalicylic acid: a quantitative study in patients with cardiovascular risk. *Patient*. 2011;4:103–113.

1061. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2013;68:659–665.

1062. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J. Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:441.

1063. Parikh A, Scadding GK. Topical nasal lysine aspirin in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:657–665.

1064. McFadden EA, Woodson BT, Massaro BM, Toohill RJ. Orbital complications of sinusitis in the aspirin triad syndrome. *Laryngoscope*. 1996;106(9 Pt 1):1103–1107.

1065. Nussenbaum B, Marple BF, Schwade ND. Characteristics of bony erosion in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:150–154.

1066. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:592–595.

1067. Wise SK, Venkatraman G, Wise JC, DelGaudio JM. Ethnic and gender differences in bone erosion in allergic fungal sinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18:397–404.

1068. Marple BF, Gibbs SR, Newcomer MT, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis-induced visual loss. *Am J Rhinol*. 1999;13:191–195.

1069. Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucoceles, nasal polyposis and nasalisation. *Rhinology*. 2004;42:219–224.

1070. Sarber KM, Dion GR, Weitzel EK, McMains KC. Approaching chronic sinusitis. *South Med J*. 2013;106:642–648.

1071. Doellman MS, Dion GR, Weitzel EK, Reyes EG. Immunotherapy in allergic fungal sinusitis: the controversy continues. *A recent review of literature. Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4:e32–e35.

1072. Uri N, Ronen O, Marshak T, et al. Allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis: diagnostic criteria. *J Laryngol Otol*. 2013;127:867–871.

1073. Callejas CA, Douglas RG. Fungal rhinosinusitis: what every allergist should know. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:835–849.

1074. Ryan MW, Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15:18–22.

1075. Houser SM, Corey JP. Allergic fungal rhinosinusitis: pathophysiology, epidemiology, and diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33:399–409.

1076. Silva MP, Baroody FM. Allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110:217–222.

1077. Ryan MW. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:697–710, ix-x.

1078. Saravanan K, Panda NK, Chakrabarti A, et al. Allergic fungal rhinosinusitis: an attempt to resolve the diagnostic dilemma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:173–178.

1079. Han JK. Subclassification of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123(Suppl 2):S15–S27.

1080. Carney AS, Tan LW, Adams D, et al. Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis, and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20:145–149.

1081. Bakhshaee M, Fereidouni M, Mohajer MN, et al. The prevalence of allergic fungal rhinosinusitis in sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:3095–3098.

1082. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:405–408.

1083. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*. 2009;119:1809–1818.

1084. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:473–478.

1085. Ghegan MD, Wise SK, Gorham E, Schlosser RJ. Socioeconomic factors in allergic fungal rhinosinusitis with bone erosion. *Am J Rhinol*. 2007;21:560–563.

1086. Ragab A, Samaka RM. Immunohistochemical dissimilarity between allergic fungal and nonfungal chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:168–176.

1087. Marfani MS, Jawaid MA, Shaikh SM, Thaheem K. Allergic fungal rhinosinusitis with skull base and orbital erosion. *J Laryngol Otol*. 2010;124:161–165.

1088. Mukherji SK, Figueroa RE, Ginsberg LE, et al. Allergic fungal sinusitis: CT findings. *Radiology*. 1998;207:417–422.

1089. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*. 2000;110:799–813.

1090. Wise SK, Ghegan MD, Gorham E, Schlosser RJ. Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138:38–42.

1091. Miller JD, Deal AM, McKinney KA, et al. Markers of disease severity and socioeconomic factors in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:272–279.

1092. Ferguson BJ, Barnes L, Bernstein JM, et al. Geographic variation in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33:441–449.

1093. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:232–238.

1094. Plonk DP, Luong A. Current understanding of allergic fungal rhinosinusitis and treatment implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22:221–226.

1095. Ebert CS Jr, McKinney KA, Urrutia G, et al. Expression of protease-activated receptors in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:266–271.

1096. Orlandi RR, Thibeault SL, Ferguson BJ. Microarray analysis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:707–713.

1097. Pant H, Beroukas D, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Nasal polyp cell populations and fungal-specific peripheral blood lymphocyte proliferation in allergic fungal sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:453–460.

1098. Laury AM, Hilgarth R, Nusrat A, Wise SK. Periostin and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:716–724.

1099. Wise SK, Ahn CN, Lathers DM, et al. Antigen-specific IgE in sinus mucosa of allergic fungal rhinosinusitis patients. *Am J Rhinol*. 2008;22:451–456.

1100. Ahn CN, Wise SK, Lathers DM, et al. Local production of antigen-specific IgE in different anatomic subsites of allergic fungal rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:97–103.

1101. Gan EC, Thamboo A, Rudmik L, et al. Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review and recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:702–715.

1102. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:870–874.

1103. Rains BM 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol*. 2003;17:1–8.

1104. Kupferberg SB, Bent JP 3rd, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:35–41.

1105. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:303–306.

1106. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled

trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:233–238.

1107. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: a pilot study. *Ear Nose Throat J*. 2004;83:692, 694–695.
1108. Rank MA, Hagan JB, Samant SA, Kita H. A proposed model to study immunologic changes during chronic rhinosinusitis exacerbations: data from a pilot study. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:98–101.
1109. Zhu Z, Tang W, Ray A, et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro. Evidence for nuclear factor kappa B-dependent transcriptional activation. *J Clin Invest*. 1996;97:421–430.
1110. Boase S, Jervis-Bardy J, Cleland E, et al. Bacterial-induced epithelial damage promotes fungal biofilm formation in a sheep model of sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:341–348.
1111. Brook I. Bacteriology of chronic sinusitis and acute exacerbation of chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:1099–1101.
1112. Karawajczyk M, Pauksen K, Peterson CG, et al. The differential release of eosinophil granule proteins. Studies on patients with acute bacterial and viral infections. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:713–719.
1113. Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:168–169.
1114. Hafner B, Davris S, Riechelmann H, et al. Endonasal sinus surgery improves mucociliary transport in severe chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1997;11:271–274.
1115. Dutta M, Ghatak S. Acute exacerbation of chronic rhinosinusitis (AECRS) with orbital complications in an atrophic rhinitis patient: a mere co-incidence? *J Clin Diagn Res*. 2013;7:2973–2975.
1116. Walgama E, Thanasumpun T, Gander R, Batra PS. Comparison of endoscopically-guided swab vs aspirate culture techniques in post-endoscopic sinus surgery patients: blinded, prospective analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:726–730.
1117. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1117–1120.
1118. Solares CA, Batra PS, Hall GS, Citardi MJ. Treatment of chronic rhinosinusitis exacerbations due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin irrigations. *Am J Otolaryngol*. 2006;27:161–165.
1119. Chaudhry AL, Chaaban MR, Ranganath NK, Woodworth BA. Topical triamcinolone acetonide/carboxymethylcellulose foam for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis/nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:341–344.
1120. Ikeda K, Yokoi H, Kusunoki T, et al. Bacteriology of recurrent exacerbation of postoperative course in chronic rhinosinusitis in relation to asthma. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38:469–473.
1121. Moriyama H, Nakajima T, Honda Y. Studies on mucocoeles of the ethmoid and sphenoid sinuses: analysis of 47 cases. *J Laryngol Otol*. 1992;106:23–27.
1122. Conboy PJ, Jones NS. The place of endoscopic sinus surgery in the treatment of paranasal sinus mucocoeles. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28:207–210.
1123. Bockmuhl U, Kratzsch B, Benda K, Draf W. Surgery for paranasal sinus mucocoeles: efficacy of endonasal micro-endoscopic management and long-term results of 185 patients. *Rhinology*. 2006;44:62–67.
1124. Nisa L, Landis BN, Giger R. Orbital involvement in Pott's puffy tumor: a systematic review of published cases. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e63–e70.
1125. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21:23–30.
1126. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006990.
1127. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD006991.
1128. Bassiouni A, Wormald PJ. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope*. 2013;123:36–41.
1129. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, et al. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. *A retrospective study. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127:131–140.
1130. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004458.
1131. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:4–9.
1132. Bikhazi N, Light J, Truitt T, et al. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:323–329.
1133. Plaza G, Eisenberg G, Montojo J, et al. Balloon dilation of the frontal recess: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:511–518.
1134. Hathorn IF, Pace-Asciak P, Habib AR, et al. Randomized controlled trial: hybrid technique using balloon dilation of the frontal sinus drainage pathway. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:167–173.
1135. Hopkins C, Andrews P, Holy CE. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in chronic rhinosinusitis? Retrospective analysis using the UK clinical practice research data. *Rhinology*. 2015;53:18–24.
1136. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2015;53:10–17.
1137. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:546–552.
1138. Marple BF, Stankiewicz JA, Baroody FM, et al. Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults. *Postgrad Med*. 2009;121:121–139.
1139. AAO-HNS. Clinical Indicators: Endoscopic Sinus Surgery, Adult. 2012. http://www.entnet.org/Practice/Endoscopic-Sinus-Surgery-Adult.cfm. Accessed September 15, 2015.
1140. Dautremont JF, Rudmik L. When are we operating for chronic rhinosinusitis? A systematic review of maximal medical therapy protocols prior to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:1095–1103.
1141. Sylvester DC, Carr S, Nix P. Maximal medical therapy for chronic rhinosinusitis: a survey of otolaryngology consultants in the United Kingdom. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:129–132.
1142. Kaszuba SM, Stewart MG. Medical management and diagnosis of chronic rhinosinusitis: a survey of treatment patterns by United States otolaryngologists. *Am J Rhinol*. 2006;20:186–190.
1143. Dubin MG, Liu C, Lin SY, Senior BA. American Rhinologic Society member survey on "maximal medical therapy" for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21:483–488.
1144. Dilidaer D, Wang DH, Shi L, et al. [A prospective multicenter clinical trial of medical and surgical treatment for chronic rhinosinusitis]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013;48:734–740.
1145. Baguley C, Brownlow A, Yeung K, et al. The fate of chronic rhinosinusitis sufferers after maximal medical therapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:525–532.
1146. Young LC, Stow NW, Zhou L, Douglas RG. Efficacy of medical therapy in treatment of chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2012;3:e8–e12.
1147. Smith KA, Rudmik L. Impact of continued medical therapy in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:34–38.
1148. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:823–827.
1149. Sieskiewicz A, Olszewska E, Rogowski M, Grycz E. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: a preliminary investigation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:490–494.
1150. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:573–578.
1151. Mortuaire G, Bahij J, Maetz B, Chevalier D. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology*. 2008;46:285–288.
1152. Wang PC, Chu CC, Liang SC, Tai CJ. Outcome predictors for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126:154–159.
1153. Lightman S, Scadding GK. Should intranasal corticosteroids be used for the treatment of ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis? A review of their efficacy and safety profile. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:317–325.
1154. Gonzalez-Castro J, Pascual J, Busquets J. National survey on the use of preoperative systemic steroids in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:497–503.
1155. Grzegorzek T, Kolebacz B, Stryjewska-Makuch G, et al. The influence of selected preoperative factors on the course of endoscopic surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:69–78.
1156. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47:735–743.
1157. Atighechi S, Azimi MR, Mirvakili SA, et al. Evaluation of intraoperative bleeding during an endoscopic surgery of nasal polyposis after a pre-operative single dose versus a 5-day course of corticosteroid. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:2451–2454.
1158. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:576–582.
1159. Kennedy DW, Adappa ND. Endoscopic maxillary antrostomy: not just a simple procedure. *Laryngoscope*. 2011;121:2142–2145.
1160. Setliff RC 3rd. Minimally invasive sinus surgery: the rationale and the technique. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29:115–124.
1161. Kennedy DW, Shaalan H. Reevaluation of maxillary sinus surgery: experimental study in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98:901–906.
1162. Cho DY, Hwang PH. Results of endoscopic maxillary mega-antrostomy in recalcitrant maxillary sinusitis. *Am J Rhinol*. 2008;22:658–662.
1163. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Long-term outcomes of endoscopic maxillary mega-antrostomy for refractory chronic maxillary sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:60–65.
1164. Kirihene RK, Rees G, Wormald PJ. The influence of the size of the maxillary sinus ostium on the nasal and sinus nitric oxide levels. *Am J Rhinol*. 2002;16:261–264.
1165. Brumund KT, Graham SM, Beck KC, et al. The effect of maxillary sinus antrostomy size on xenon ventilation in the sheep model. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:528–533.
1166. Catalano P, Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. *Am J Rhinol*. 2003;17:17–22.
1167. Salama N, Oakley RJ, Skilbeck CJ, et al. Benefit from the minimally invasive sinus technique. *J Laryngol Otol*. 2009;123:186–190.
1168. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, et al. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. *Rhinology*. 2011;49:438–444.
1169. Wadwongtham W, Aeumjaturapat S. Large middle meatal antrostomy vs undisturbed maxillary ostium in the endoscopic sinus surgery of nasal polyposis. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(Suppl 2):S373–378.
1170. Albu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic maxillary sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:542–547.
1171. Sedaghat AR, Cunningham MJ. Does balloon catheter sinuplasty have a role in the surgical management of pediatric sinus disease? *Laryngoscope*. 2011;121:2053–2054.
1172. Frank DO, Zanation AM, Dhandha VH, et al. Quantification of airflow into the maxillary

sinuses before and after functional endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:834–840.

1173. Hyo N, Takano H, Hyo Y. Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. *Rhinology*. 1989;27:17–26.
1174. Cantrell H. Limited septoplasty for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116:274–277.
1175. Hwang PH, McLaughlin RB, Lanza DC, Kennedy DW. Endoscopic septoplasty: indications, technique, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:678–682.
1176. Chung BJ, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Endoscopic septoplasty: revisitation of the technique, indications, and outcomes. *Am J Rhinol*. 2007;21:307–311.
1177. Castelnuovo P, Pagella F, Cerniglia M, Emanuelli E. Endoscopic limited septoplasty in combination with sinonasal surgery. *Facial Plast Surg*. 1999;15:303–307.
1178. Su M-C, Chiang J-L, Jiang R-S. Endoscopic septoplasty in conjunction with endoscopic sinus surgery. *Jung*. 2004;1:2.
1179. Giles WC, Gross CW, Abram AC, et al. Endoscopic septoplasty. *Laryngoscope*. 1994;104:1507–1509.
1180. Bothra R, Mathur NN. Comparative evaluation of conventional versus endoscopic septoplasty for limited septal deviation and spur. *J Laryngol Otol*. 2009;123:737–741.
1181. Rudmik L, Mace J, Ferguson BJ, Smith TL. Concurrent septoplasty during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: does it confound outcomes assessment? *Laryngoscope*. 2011;121:2679–2683.
1182. Chang CC, Tai CJ, Ng TY, et al. Can FESS combined with submucosal resection (SMR)/septoplasty reduce revision rate? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:700–705.
1183. Byun JY, Lee JY. Middle turbinate resection versus preservation in patients with chronic rhinosinusitis accompanying nasal polyposis: baseline disease burden and surgical outcomes between the groups. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41:259–264.
1184. Soler ZM, Hwang PH, Mace J, Smith TL. Outcomes after middle turbinate resection: revisiting a controversial topic. *Laryngoscope*. 2010;120:832–837.
1185. Swanson PB, Lanza DC, Vining EM, Kennedy DW. The effect of middle turbinate resection upon the frontal sinus. *Am J Rhinology*. 1995;9:191–195.
1186. Fortune DS, Duncavage JA. Incidence of frontal sinusitis following partial middle turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107:447–453.
1187. Saidi IS, Biedlingmaier JF, Rothman MI. Pre- and postoperative imaging analysis for frontal sinus disease following conservative partial middle turbinate resection. *Ear Nose Throat J*. 1998;77:326–328, 330, 332 passim.
1188. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Jacobs JB. Middle turbinate resection: issues and controversies. *Am J Rhinol*. 2000;14:193–197.
1189. Unlu HH, Eskiizmir G, Tarhan S, Ovali GY. Assessment of symptomatic patients after endoscopic sinus surgery with special reference to the frontal sinus: comparative radiologic analysis. *J Otolaryngol*. 2006;35:261–269.
1190. Brescia G, Pavin A, Giacomelli L, et al. Partial middle turbinectomy during endoscopic sinus surgery for extended sinonasal polyposis: short- and mid-term outcomes. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:73–77.
1191. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Mattioli F, et al. Middle turbinate preservation versus middle turbinate resection in endoscopic surgical treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:1019–1026.
1192. Wu AW, Ting JY, Platt MP, et al. Factors affecting time to revision sinus surgery for nasal polyps: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2014;124:29–33.
1193. Federspil PA, Wilhelm-Schwenk R, Constantinidis J. Kinetics of olfactory function following endonasal sinus surgery for nasal polyposis. *Rhinology*. 2008;46:184–187.
1194. Friedman M, Caldarelli DD, Venkatesan TK, et al. Endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate resection: effects on olfaction. *Laryngoscope*. 1996;106:977–981.
1195. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F. Comparison of functional results after ethmoidectomy and nasalization for diffuse and severe nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 1997;117:601–608.
1196. Gulati SP, Wadhera R, Kumar A, et al. Comparative evaluation of middle meatus antrostomy with or without partial middle turbinectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;62:400–402.
1197. Albu S, Baciut M. Failures in endoscopic surgery of the maxillary sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:196–201.
1198. LaMear WR, Davis WE, Templer JW, et al. Partial endoscopic middle turbinectomy augmenting functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107:382–389.
1199. Kinsella JB, Calhoun KH, Bradfield JJ, et al. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Laryngoscope*. 1995;105:1029–1032.
1200. Ramadan HH, Allen GC. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Laryngoscope*. 1995;105:376–379.
1201. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118:617–623.
1202. Havas TE, Lowinger DS. Comparison of functional endonasal sinus surgery with and without partial middle turbinate resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:634–640.
1203. Olson G, Citardi M. Image-guided functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:188–194.
1204. AAO-HNS. Position Statement: Intra-Operative Use of Computer Aided Surgery; 2014. http://www.entnet.org/content/intra-operative-use-computer-aided-surgery. Accessed January 1, 2016.
1205. Reardon E. Navigational risks associated with sinus surgery and clinical effects of implementing a navigational system for sinus surgery. *Laryngoscope*. 2002;112(7 Pt 2 Suppl 99):1–19.
1206. Fried M, Moharir V, Shin J, et al. Comparison of endoscopic sinus surgery with and without image guidance. *Am J Rhinol*. 2002;16:193–197.
1207. Metson R, Cosenza M, Gliklich RE, Montgomery WW. The role of image-guidance systems for head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1100–1104.
1208. Eliashar R, Sichel J-Y, Gross M, et al. Image-guided navigation system–a new technoogy for complex endoscopic endonasal surgery. *Postgrad Med J*. 2003;79:686–690.
1209. Al-Swiahb JN, Al Dousary SH. Computer-aided endoscopic sinus surgery: a retrospective comparative study. *Ann Saudi Med*. 2010;30:149–152.
1210. Rombaux P, Ledeghen S, Hamoir M, et al. Computer-assited surgery and endoscopic endonasal approach in 32 procedures. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg*. 2003;57:131–137.
1211. Mueller SA, Caversaccio M. Outcome of computer-assisted surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 2010;124:500–504.
1212. Ramakrishnan VR, Orlandi RR, Citardi MJ, et al. The use of image-guided surgery in endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:236–241.
1213. Smith T, Stewart M, Orlandi R, et al. Indications for image-guided sinus surgery: the current evidence. *Am J Rhinol*. 2007;21:80–83.
1214. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, et al. Image-guided surgery influences perioperative morbidity from endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:17–29.
1215. Javer AR, Genoway KA. Patient quality of life improvements with and without computer assitance in sinus surgery: outcomes study. *J Otolarygnol*. 2006;35:373–379.
1216. Masterson L, Agalato E, Pearson C. Image-guided sinus surgery: practical and financial experiences from a UK centre 2001–2009. *J Laryngol Otol*. 2012;126:1224–1230.
1217. Tabaee A, Kassenoff T, Kacker A, Anand V. The efficacy of computer assisted surgery in the endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:936–943.
1218. Tabaee A, Hsu A, Shrime M, et al. Quality of life and complications following image-guided endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:76–80.
1219. Dubin MR, Tabaee A, Scrugges JT, et al. Image-guided endoscopic orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:177–185.
1220. Tscopp KP, Thomaser EG. Outcome of functional endonasal sinus surgery with and without CT-navigation. *Rhinology*. 2008;46:116–120.
1221. Strauss G, Koulechov K, Rottger S, et al. Evaluation of a navigation system for ENT with surgical efficiency criteria. *Laryngoscope*. 2006;116:564–572.
1222. Brown S, Sadoughi B, Cuellar H, et al. Feasibility of near real-time image-guided sinus surgery using intraoperative fluoroscopic computed axial tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:268–273.
1223. Chiu A, Palmer J, Cohen N. Use of image-guided computed tomography-magnetic resonance fusion for complex endoscopic sinus and skull base surgery. *Laryngoscope*. 2005;115:753–755.
1224. Leong JL, Batra PS, Citardi MJ. CT-MR image fusion for the management of skull base lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:868–876.
1225. Leong JL, Batra PS, Citardi MJ. Three-dimensional computed tomography angiography of the internal carotid artery for preoperative evaluation of sinonasal lesions and intraoperative surgical navigation. *Laryngoscope*. 2005;115:1618–1623.
1226. Klimek L, Mosges R, Laborde G, Korves B. Computer-assisted image-guided surgery in pediatric skull-base procedures. *J Pediatr Surg*. 1995;30:1673–1676.
1227. Benoit M, Silvera V, Nichollas R, et al. Image guidance systems for minimally invasive sinus and skull base surgery in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1452–1457.
1228. Parikh SR, Cuellar H, Sadoughi B, et al. Indications for image-guidance in pediatric sinonasal surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:351–356.
1229. Zacharek M, Fong K, Hwang P. Image-guided frontal trephination: a minimally invasive approach for hard-to-reach frontal sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:518–522.
1230. Melroy C, Dubin M, Hardy SM, Senior B. Analysis of methods to assess frontal sinus extent in osteoplastic flap surgery: transillumination versus 6-ft Caldwell vs. image guidance. *Am J Rhinol*. 2006;20:77–83.
1231. Hepworth E, Bucknor M, Patel A, Vaughan W. Nationwide survey on the use of image-guided functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:68–73.
1232. Justice JM, Orlandi RR. An update on attitudes and use of image-guided surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:155–159.
1233. Orlandi RR, Petersen E. Image guidance: a survey of attitudes and use. *Am J Rhinol*. 2006;20:406–411.
1234. Eloy JA, Svider P, D'Aguillo C, et al. Image-guidance in endoscopic sinus surgery: is it associated with decreased medicolegal liability? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:980–985.
1235. Tschopp KP, Thomaser EG. Outcome of functional endonasal sinus surgery with and without CT-navigation. *Rhinology*. 2008;46:116–120.
1236. Javer AR, Genoway KA. Patient quality of life improvements with and without computer assistance in sinus surgery: outcomes study. *J Otolaryngol*. 2006;35:373–379.
1237. Woodworth BA, Davis GW, Schlosser RJ. Comparison of laser versus surface-touch registration for image-guided sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2005;19:623–626.
1238. Raabe A, Krishnan R, Wolff R, et al. Laser surface scanning for patient registration in intracranial image-guided surgery. *Neurosurgery*. 2002;50:797–801; discussion 802-793.
1239. Metson R, Cosenza M, Glicklich RE, Montgomery WW. The role of image-guidance systems for head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1100–1104.
1240. Fried MP, Kleefield J, Gopal H, et al. Image-guided endoscopic surgery: results of accuracy and performance in a multicenter clinical study using an electromagnetic tracking system. *Laryngoscope*. 1997;107:594–601.
1241. Sunkaraneni VS, Yeh D, Qian H, Javer AR. Computer or not? Use of image guidance during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis at St Paul's Hospital, Vancouver, and meta-analysis. *J Laryngol Otol*. 2013;127:368–377.

1242. Eloy JA, Svider PF, D'Aguillo CM, et al. Image-guidance in endoscopic sinus surgery: is it associated with decreased medicolegal liability? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:980–985.

1243. Parikh SR, Cuellar H, Sadoughi B, et al. Indications for image-guidance in pediatric sinonasal surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:351–356.

1244. Crawley BK, Barkdull GC, Dent S, et al. Relative hypotension and image guidance: tools for training in sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:994–999.

1245. Benoit MM, Silvera VM, Nichollas R, et al. Image guidance systems for minimally invasive sinus and skull base surgery in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1452–1457.

1246. Dubin MR, Tabaee A, Scruggs JT, et al. Image-guided endoscopic orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:177–185.

1247. Brown SM, Sadoughi B, Cuellar H, et al. Feasibility of near real-time image-guided sinus surgery using intraoperative fluoroscopic computed axial tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:268–273.

1248. Zacharek MA, Fong KJ, Hwang PH. Image-guided frontal trephination: a minimally invasive approach for hard-to-reach frontal sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:518–522.

1249. Tabaee A, Hsu AK, Shrime MG, et al. Quality of life and complications following image-guided endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:76–80.

1250. Stelter K, Andratschke M, Leunig A, Hagedorn H. Computer-assisted surgery of the paranasal sinuses: technical and clinical experience with 368 patients, using the Vector Vision Compact system. *J Laryngol Otol*. 2006;120:1026–1032.

1251. Knott PD, Batra PS, Butler RS, Citardi MJ. Contour and paired-point registration in a model for image-guided surgery. *Laryngoscope*. 2006;116:1877–1881.

1252. Tabaee A, Kassenoff TL, Kacker A, Anand VK. The efficacy of computer assisted surgery in the endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:936–943.

1253. Chiu AG, Palmer JN, Cohen N. Use of image-guided computed tomography-magnetic resonance fusion for complex endoscopic sinus and skull base surgery. *Laryngoscope*. 2005;115:753–755.

1254. Von Buchwald C, Larsen AS. Endoscopic surgery of inverted papillomas under image guidance—a prospective study of 42 consecutive cases at a Danish university clinic. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:602–607.

1255. Chiu AG, Vaughan WC. Revision endoscopic frontal sinus surgery with surgical navigation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:312–318.

1256. Rombaux P, Ledeghen S, Hamoir M, et al. Computer assisted surgery and endoscopic endonasal approach in 32 procedures. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2003;57:131–137.

1257. Rassekh CH, Nauta HJ. Passive marker computer-aided sinonasal and cranial base surgery: observations from a learning curve. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:45–51.

1258. Metson R. Image-guided sinus surgery: lessons learned from the first 1000 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:8–13.

1259. Eliashar R, Sichel JY, Gross M, et al. Image guided navigation system-a new technology for complex endoscopic endonasal surgery. *Postgrad Med J*. 2003;79:686–690.

1260. Reardon EJ. Navigational risks associated with sinus surgery and the clinical effects of implementing a navigational system for sinus surgery. *Laryngoscope*. 2002;112:1–19.

1261. Fried MP, Moharir VM, Shin J, et al. Comparison of endoscopic sinus surgery with and without image guidance. *Am J Rhinol*. 2002;16:193–197.

1262. Olson G, Citardi MJ. Image-guided functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:188–194.

1263. Metson RB, Cosenza MJ, Cunningham MJ, Randolph GW. Physician experience with an optical based image guided system for sinus surgery. *Laryngoscope*. 2000;110:972–976.

1264. Fried MP, Kleefield J, Taylor R. New armless image-guidance system for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119:528–532.

1265. Roth M, Lanza DC, Zinreich J, et al. Advantages and disadvantages of three-dimensional computed tomography intraoperative localization for functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1995;105:1279–1286.

1266. Fried M, Parikh S, Sadoughi B. Image-guidance for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2008;118:1287–1292.

1267. Hardy SM, Melroy C, White DR, et al. A comparison of computer-aided surgery registration methods for endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2006;20:48–52.

1268. Valentine R, Athanasiadis T, Moratti S, et al. The efficacy of a novel chitosan gel on hemostasis and wound healing after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:70–75.

1269. Frenkiel S, Desrosiers MY, Nachtigal D. Use of hylan B gel as a wound dressing afer endoscopic sinus sugery. *J Otolaryngology*. 2002;31:S41–S44.

1270. Antisdel JL, West-Denning JL, Sindwani R. Effect of microporous polysaccharide hemospheres (MPH) on bleeding after endoscopic sinus surgery: randomized controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:353–357.

1271. Orlandi RR, Lanza DC. Is nasal packing necessary following endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope*. 2004;114:1541–1544.

1272. Gall RM, Witterick IJ, Shargill NS, Hawke M. Control of bleeding in endoscopic sinus surgery: use of a novel gelatin-based hemostatic agent. *J Otolaryngol*. 2002;31:271–274.

1273. Beyea JA, Rotenberg BW. Comparison of purified plant polysaccharide (HemoStase) versus gelatin-thrombin matrix (FloSeal) in controlling bleeding during sinus surgery: a randomized controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:495–498.

1274. Jameson M, Gross CW, Kountakis SE. FloSeal use in endoscopic sinus surgery: effect on postoperative bleeding and synechiae formation. *Am J Otolaryngol*. 2006;27:86–90.

1275. Baumann A, Caversaccio M. Hemostasis in endoscopic sinus surgery using a specific gelatin-thrombin based agent (FloSeal). *Rhinology*. 2003;41:244–249.

1276. Vaiman M, Sarfaty S, Shlamkovich N, et al. Fibrin sealant: alternative to nasal packing in endonasal operations. *A prospective randomized study. Isr Med Assoc J*. 2005;7:571–574.

1277. Woodworth BA, Chandra RK, LeBenger JD, et al. A gelatin-thrombin matrix for hemostasis after endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:49–53.

1278. Yu MS, Kang SH, Kim BH, Lim DJ. Effect of aerosolized fibrin sealant on hemostasis and wound healing after endoscopic sinus surgery: a prospective randomized study. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:335–340.

1279. Shinkwin CA, Beasley N, Simo R, et al. Evaluation of Surgicel Nu-knit, Merocel and Vasolene gauze nasal packs: a randomized trial. *Rhinology*. 1996;34:41–43.

1280. Cho KS, Shin SK, Lee JH, et al. The efficacy of Cutanplast nasal packing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope*. 2013;123:564–568.

1281. Al-Shaikh S, Muddaiah A, Lee RJ, Bhutta MF. Oxidised cellulose powder for haemostasis following sinus surgery: a pilot randomised trial. *J Laryngol Otol*. 2014;128:709–713.

1282. Kim DW, Lee EJ, Kim SW, Jeon SY. Advantages of glove finger-coated polyvinyl acetate pack in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e147–e149.

1283. Verim A, Seneldir L, Naiboglu B, et al. Role of nasal packing in surgical outcome for chronic rhinosinusitis with polyposis. *Laryngoscope*. 2014;124:1529–1535.

1284. Shoman N, Gheriani H, Flamer D, Javer A. Prospective, double-blind, randomized trial evaluating patient satisfaction, bleeding, and wound healing using biodegradable synthetic polyurethane foam (NasoPore) as a middle meatal spacer in functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38:112–118.

1285. Kastl KG, Reichert M, Scheithauer MO, et al. Patient comfort following FESS and Nasopore(R) packing, a double blind, prospective, randomized trial. *Rhinology*. 2014;52:60–65.

1286. Mo JH, Park YM, Chung YJ. Effect of lidocaine-soaked nasal packing on pain relief after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e174–e177.

1287. Bugten V, Nordgard S, Skogvoll E, Steinsvag S. Effects of nonabsorbable packing in middle meatus after sinus surgery. *Laryngoscope*. 2006;116:83–88.

1288. Antisdel JL, Matijasec JL, Ting JY, Sindwani R. Microporous polysaccharide hemospheres do not increase synechiae after sinus surgery: randomized controlled study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:268–271.

1289. Kastl KG, Betz CS, Siedek V, Leunig A. Effect of carboxymethylcellulose nasal packing on wound healing after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:80–84.

1290. Wormald PJ, Boustred RN, Le T, et al. A prospective single-blind randomized controlled study of use of hyaluronic acid nasal packs in patients after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2006;20:7–10.

1291. Kimmelman CP, Edelstein CR, Cheng HJ. Sepragel (Hylan B) as a postsurgical dressing for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;125:603–608.

1292. Ngoc Ha T, Valentine R, Moratti S, et al. A blinded randomized controlled trial evaluating the efficacy of chitosan gel on ostial stenosis following endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:573–580.

1293. Berlucchi M, Castelnuovo P, Vincenzi A, et al. Endoscopic outcomes of resorbable nasal packing after functional endoscopic sinus surgery: a multicenter prospective randomized controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:839–845.

1294. Miller RS, Steward DL, Tami TA, et al. The clinical effects of hyaluronic acid ester nasal dressing (Merogel) on intranasal wound healing after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:862–869.

1295. Franklin JH, Wright ED. Randomized, controlled, study of absorbable nasal packing on outcomes of surgical treatment of rhinosinusitis with polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21:214–217.

1296. Shi R, Zhou J, Wang B, et al. The clinical outcomes of new hyaluronan nasal dressing: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:71–76.

1297. Chandra RK, Conley DB, Kern RC. The effect of FloSeal on mucosal healing after endoscopic sinus surgery: a comparison with thrombin-soaked gelatin foam. *Am J Rhinol*. 2003;17:51–55.

1298. Chandra RK, Conley DB, Haines GK 3rd, Kern RC. Long-term effects of FloSeal packing after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2005;19:240–243.

1299. Akiyama K, Karaki M, Yonezaki M, et al. Usefulness of nasal packing with silver-containing carboxy methylated cellulose in endonasal sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41:264–268.

1300. Szczygielski K, Rapiejko P, Wojdas A, Jurkiewicz D. Use of CMC foam sinus dressing in FESS. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:537–540.

1301. Akbari E, Philpott CM, Ostry AJ, et al. A double-blind randomised controlled trial of gloved versus ungloved merocel middle meatal spacers for endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2012;50:306–310.

1302. Chandra RK, Palmer JN, Tangsujarittham T, Kennedy DW. Factors associated with failure of frontal sinusotomy in the early follow-up period. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:514–518.

1303. Tan BK, Chandra RK. Postoperative prevention and treatment of complications after sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:769–779.

1304. Cohen NA, Kennedy DW. Revision endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006;39:417–435.

1305. Weitzel EK, Wormald PJ. A scientific review of middle meatal packing/stents. *Am J Rhinol*. 2008;22:302–307.

1306. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999;109:27–29.

1307. Marple BF, Smith TL, Han JK, et al. Advance II: a prospective, randomized study assessing safety and efficacy of bioabsorbable steroid-releasing sinus implants. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:1004–1011.

1308. Bednarski KA, Kuhn FA. Stents and drug-eluting stents. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42:857–866, x.

1309. Banhiran W, Sargi Z, Collins W, et al. Long-term effect of stenting after an endoscopic modified Lothrop procedure. *Am J Rhinol*. 2006;20:595–599.

1310. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18:377–380.

1311. Catalano PJ, Thong M, Weiss R, Rimash T. The MicroFlow spacer: a drug-eluting stent for the ethmoid sinus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63:279–284.

1312. Sjogren PP, Parker NP, Boyer HC. Retained drug-eluting stents and recalcitrant chronic rhinosinusitis: a case report. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4:e45–e48.

1313. Kounis NG, Soufras GD, Hahalis G. Stent hypersensitivity and infection in sinus cavities. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4:e162–e165.

1314. Villari CR, Wojno TJ, Delgaudio JM. Case report of orbital violation with placement of ethmoid drug-eluting stent. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:89–92.

1315. Campbell RG, Kennedy DW. What is new and promising with drug-eluting stents in sinus surgery? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22:2–7.

1316. Li PM, Downie D, Hwang PH. Controlled steroid delivery via bioabsorbable stent: safety and performance in a rabbit model. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:591–596.

1317. Forwith KD, Chandra RK, Yun PT, et al. ADVANCE: a multisite trial of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants. *Laryngoscope*. 2011;121:2473–2480.

1318. Murr AH, Smith TL, Hwang PH, et al. Safety and efficacy of a novel bioabsorbable, steroid-eluting sinus stent. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:23–32.

1319. Han JK, Marple BF, Smith TL, et al. Effect of steroid-releasing sinus implants on postoperative medical and surgical interventions: an efficacy meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:271–279.

1320. Rudmik L, Smith TL. Economic evaluation of a eteroid-eluting sinus implant following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:359–366.

1321. Orlandi RR, Shu XZ, McGill LD, et al. Structural variations in a single hyaluronan derivative significantly alter wound-healing effects in the rabbit maxillary sinus. *Laryngoscope* 2007;117:1288–1295.

1322. Valentine R, Wormald PJ. Are routine dissolvable nasal dressings necessary following endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope*. 2010;120:1920–1921.

1323. Han JK, Forwith KD, Smith TL, et al. RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:861–870.

1324. Lavigne F, Miller SK, Gould AR, et al. Steroid-eluting sinus implant for in-office treatment of recurrent nasal polyposis: a prospective, multicenter study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:381–389.

1325. Matheny KE, Carter KB Jr, Tseng EY, Fong KJ. Safety, feasibility, and efficacy of placement of steroid-eluting bioabsorbable sinus implants in the office setting: a prospective case series. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:808–815.

1326. Ow R, Groppo E, Clutter D, Gawlicka AK. Steroid-eluting sinus implant for in-office treatment of recurrent polyposis: a pharmacokinetic study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:816–822.

1327. Fishman JM, Sood S, Chaudhari M, et al. Prospective, randomised controlled trial comparing intense endoscopic cleaning versus minimal intervention in the early post-operative period following functional endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol*. 2011;125:585–589.

1328. Alsaffar H, Sowerby L, Rotenberg BW. Postoperative nasal debridement after endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122:642–647.

1329. Rudmik L, Smith TL. Evidence-based practice: postoperative care in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45:1019–1032.

1330. Saleh AM, Torres KM, Murad MH, et al. Prophylactic perioperative antibiotic use in endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:533–538.

1331. Lee JM, Grewal A. Middle meatal spacers for the prevention of synechiae following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:477–486.

1332. Wang TC, Tai CJ, Tsou YA, et al. Absorbable and nonabsorbable packing after functional endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis of outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:1825–1831.

1333. Dautremont JF, Mechor B, Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:689–695.

1334. Baradaranfar MH, Khadem J, Taghipoor Zahir S, et al. Prevention of adhesion after endoscopic sinus surgery: role of mitomycin C. *Acta Med Iran*. 2011;49:131–135.

1335. Venkatraman V, Balasubramanian D, Gopalakrishnan S, et al. Topical Mitomycin C in functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1791–1794.

1336. Numthavaj P, Tanjararak K, Roongpuvapaht B, et al. Efficacy of Mitomycin C for postoperative endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:198–207.

1337. Liang KL, Su YC, Tsai CC, et al. Postoperative care with Chinese herbal medicine or amoxicillin after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:170–175.

1338. DeConde AS, Mace JC, Alt JA, et al. Investigation of change in cardinal symptoms of chronic rhinosinusitis after surgical or ongoing medical management. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:36–45.

1339. Soler ZM, Mace J, Smith TL. Symptom-based presentation of chronic rhinosinusitis and symptom-specific outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2008;22:297–301.

1340. Rudmik L, Mace J, Soler ZM, Smith TL. Long-term utility outcomes in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2014;124:19–23.

1341. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2007;117:2233–2238.

1342. Smith TL, Kern RC, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:235–241.

1343. Luk LJ, Steele TO, Mace JC, et al. Health utility outcomes in patients undergoing medical management for chronic rhinosinusitis: a prospective multiinstitutional study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:1018–1027.

1344. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:759–766.

1345. DeConde AS, Mace JC, Alt JA, et al. Comparative effectiveness of medical and surgical therapy on olfaction in chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:725–733.

1346. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, et al. Economic evaluation of endoscopic sinus surgery versus continued medical therapy for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:25–32.

1347. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21:84–88.

1348. Litvack JR, Fong K, Mace J, et al. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008;118:2225–2230.

1349. Soler ZM, Rudmik L, Hwang PH, et al. Patient-centered decision making in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2341–2346.

1350. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, et al. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2015;125:1517–1522.

1351. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779–1784.

1352. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients—incidence and prevention. *Laryngoscope*. 1994;104:1080–1083.

1353. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2011;121:2684–2701.

1354. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope*. 2006;116:1494–1499.

1355. Stankiewicz JA. Complications in endoscopic intranasal ethmoidectomy: an update. *Laryngoscope*. 1989;99(7 Pt 1):686–690.

1356. Soyka MB, Holzmann D. Correlation of complications during endoscopic sinus surgery with surgeon skill level and extent of surgery. *Am J Rhinol*. 2005;19:274–281.

1357. Rombout J, de Vries N. Complications in sinus surgery and new classification proposal. *Am J Rhinol*. 2001;15:363–370.

1358. Ramakrishnan VR, Kingdom TT, Nayak JV, et al. Nationwide incidence of major complications in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:34–39.

1359. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, et al. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2014;124:838–845.

1360. Asaka D, Nakayama T, Hama T, et al. Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:61–64.

1361. Devars du Mayne M, Pruliere-Escabasse V, Zerah-Lancner F, et al. Polypectomy compared with ethmoidectomy in the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:111–117.

1362. Armengot-Carcellar M, Hernandez-Sandemetrio R. Endocranial complications of endoscopic sinus surgery: learning from experience. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;3:298–303.

1363. Hou W, Wen Y, Wang Z, et al. Clinical analysis of the cranial complications of endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol*. 2013;133:739–743.

1364. Emmez H, Durdag E, Uslu S, et al. Intracerebral tension pneumocephalus complicating endoscopic sinus surgery: case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151:1001–1002.

1365. Whitmore RG, Bonhomme G, Balcer LJ, Palmer JN. Tension pneumocephalus after endoscopic sinus surgery: case report of repair and management in absence of obvious skull base defect. *Ear Nose Throat J*. 2008;87:96–99.

1366. DelGaudio JM, Ingley AP. Treatment of pneumocephalus after endoscopic sinus and microscopic skull base surgery. *Am J Otolaryngol*. 2010;31:226–230.

1367. Bhatti MT, Giannoni CM, Raynor E, et al. Ocular motility complications after endoscopic sinus surgery with powered cutting instruments. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:501–509.

1368. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:160–164.

1369. Bolger WE, Brown CL, Church CA, et al. Safety and outcomes of balloon catheter sinusotomy: a multicenter 24-week analysis in 115 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:10–20.

1370. Vaughan WC. Review of balloon sinuplasty. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16:2–9.

1371. Alexander AA, Shonka DC Jr, Payne SC. Septal hematoma after balloon dilation of the sphenoid. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:424–425.

1372. Stringer S. Cerebrospinal fluid leak in the setting of sinus balloon catheterization. Paper presented at: American Rhinological Society, 54th Annual Meeting; 2007; Washington, DC.

1373. Tomazic PV, Stammberger H, Koele W, Gerstenberger C. Ethmoid roof CSF-leak following frontal sinus balloon sinuplasty. *Rhinology*. 2010;48:247–250.

1374. Stankiewicz J, Tami T, Truitt T, et al. Transantral, endoscopically guided balloon dilatation of the ostiomeatal complex for chronic rhinosinusitis

under local anesthesia. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:321–327.
1375. Stankiewicz J, Truitt T, Atkins J Jr. One-year results: transantral balloon dilation of the ethmoid infundibulum. *Ear Nose Throat J*. 2010;89:72–77.
1376. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al.; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132:e262–e280.
1377. Revai K, Dobbs LA, Nair S, et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119:e1408–e1412.
1378. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics*. 1991;87:129–133.
1379. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*. 2009;124:9–15.
1380. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:244–248.
1381. Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, et al. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1071–1074.
1382. Ueda D, Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:576–579.
1383. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1 Suppl):1–45.
1384. Wald ER, Milmoe GJ, Bowen A, et al. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1981;304:749–754.
1385. Wald ER, Reilly JS, Casselbrant M, et al. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor. *J Pediatr*. 1984;104:297–302.
1386. Gordts F, Abu Nasser I, Clement PA, et al. Bacteriology of the middle meatus in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;48:163–167.
1387. Casey JR, Adlowitz DG, Pichichero ME. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:304–309.
1388. Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, et al. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:146–162.
1389. Furukawa CT. The role of allergy in sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):515–517.
1390. Poachanukoon O, Nanthapisal S, Chaumrattanakul U. Pediatric acute and chronic rhinosinusitis: comparison of clinical characteristics and outcome of treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30:146–151.
1391. Vogler RC, Ii FJ, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25:392–395.
1392. Georgalas C, Thomas K, Owens C, et al. Medical treatment for rhinosinusitis associated with adenoidal hypertrophy in children: an evaluation of clinical response and changes on magnetic resonance imaging. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:638–644.
1393. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, et al. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:581–583.
1394. Lin SW, Wang YH, Lee MY, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:70–75.
1395. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics*. 2009;123:e193–e198.
1396. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, et al. Signs and symptoms that differentiate acute sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1061–1065.
1397. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, et al. Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;49(Suppl 1):S95–S100.
1398. Diament MJ, Senac MO Jr, Gilsanz V, et al. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11:426–431.
1399. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7:861–864.
1400. Manning SC, Biavati MJ, Phillips DL. Correlation of clinical sinusitis signs and symptoms to imaging findings in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;37:65–74.
1401. Gordts F, Clement PA, Destryker A, et al. Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. *Rhinology*. 1997;35:154–157.
1402. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e586–e589.
1403. Van der Veken P, Clement PA, Buisseret T, et al. [CAT-scan study of the prevalence of sinus disorders and anatomical variations in 196 children]. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1989;43:51–58.
1404. Kim HJ, Jung Cho M, Lee JW, et al. The relationship between anatomic variations of paranasal sinuses and chronic sinusitis in children. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:1067–1072.
1405. Muntz HR, Lusk RP. Bacteriology of the ethmoid bullae in children with chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:179–181.
1406. Hsin CH, Su MC, Tsao CH, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of pediatric chronic rhinosinusitis: a 6-year result of maxillary sinus punctures. *Am J Otolaryngol*. 2010;31:145–149.
1407. McNeil JC, Hulten KG, Mason EO Jr, Kaplan SL. Serotype 19A is the most common *Streptococcus pneumoniae* isolate in children with chronic sinusitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:766–768.
1408. Bernstein JM, Dryja D, Murphy TF. Molecular typing of paired bacterial isolates from the adenoid and lateral wall of the nose in children undergoing adenoidectomy: implications in acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:593–597.
1409. Shin KS, Cho SH, Kim KR, et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1643–1650.
1410. Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, et al. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:110–114.
1411. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1029–1032.
1412. Bercin AS, Ural A, Kutluhan A, Yurttas V. Relationship between sinusitis and adenoid size in pediatric age group. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116:550–553.
1413. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, et al. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: a histopathology study. *J Pediatr*. 2004;144:206–212.
1414. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, et al. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *J Pediatr*. 2009;154:754–758.
1415. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics*. 1984;73:526–529.
1416. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, et al. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:71–78.
1417. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, et al. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(Suppl 18):19–21.
1418. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Atopy and the development of chronic rhinosinusitis in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;6:689–691.e2.
1419. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:534–538.
1420. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, et al. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics*. 1991;87:311–316.
1421. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:619–624.
1422. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:481–489.
1423. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet*. 1981;2:476.
1424. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007;92:1136–1140.
1425. Josephson GD, Patel S, Duckworth L, Goldstein J. High yield technique to diagnose immotile cilia syndrome: a suggested algorithm. *Laryngoscope*. 2010;120(Suppl 4):S240.
1426. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:542–553.
1427. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1–12.
1428. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153:1259–1264.
1429. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:348–352.
1430. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1541–1545.
1431. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1208–1211.
1432. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. *Laryngoscope*. 2008;118:871–873.
1433. Makary CA, Ramadan HH. The role of sinus surgery in children. *Laryngoscope*. 2013;123:1348–1352.
1434. Setzen G, Ferguson BJ, Han JK, et al. Clinical consensus statement: appropriate use of computed tomography for paranasal sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:808–816.
1435. Magit A. Pediatric rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47:733–746.
1436. Parida PK, Surianarayanan G, Ganeshan S, Saxena SK. Pott's puffy tumor in pediatric age group: a retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:1274–1277.
1437. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2007;117:475–479.
1438. Hosemann W, Draf C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2013;12:Doc06.
1439. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1101–1107.
1440. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14:341–348.
1441. Cannady SB, Batra PS, Koening C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope*. 2009;119:757–761.
1442. Kohanski MA, Reh DD. Chapter 11: Granulomatous diseases and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl 1):S39–S41.
1443. Gulati S, Krossnes B, Olofsson J, Danielsen A. Sinonasal involvement in sarcoidosis: a report of seven cases and review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:891–896.
1444. Mrowka-Kata K, Kata D, Lange D, et al. Sarcoidosis and its otolaryngological implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1507–1514.

1445. Braun JJ, Gentine A, Pauli G. Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. *Laryngoscope*. 2004;114:1960–1963.

1446. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *Am J Rhinol*. 2008;22:406–409.

1447. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology and absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. *Rhinology*. 2009;47:75–78.

1448. Nadel HR, Stringer DA, Levison H, et al. The immotile cilia syndrome: radiological manifestations. *Radiology*. 1985;154:651–655.

1449. Holzmann D, Ott PM, Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. *Eur J Pediatr*. 2000;159(1-2):95–98.

1450. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: where is the evidence? A qualitative systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:986–991.

1451. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34:1264–1276.

1452. Lucas JS, Leigh MW. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur Respir J*. 2014;44:1418–1422.

1453. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:722–726.

1454. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:913–922.

1455. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015;4:2.

1456. Sui W, Hou X, Che W, et al. CCDC40 mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: a case report and review of literature. *Clin Respir J*. (in press). Epub March 3, 2015. doi: 10.1111/crj.12268.

1457. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992–2001.

1458. Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1996;106:1005–1009.

1459. Rickert S, Banuchi VE, Germana JD, et al. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:988–992.

1460. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:163–174.

1461. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354:229–240.

1462. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2000;38:63–65.

1463. Costantini D, Di Cicco M, Giunta A, Amabile G. Nasal polyposis in cystic fibrosis treated by beclomethasone dipropionate. *Acta Univ Carol Med (Praha)*. 1990;36(1-4):220–221.

1464. Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, et al. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):354–358.

1465. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:1097–1101.

1466. Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: a double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38:220–227.

1467. Majima Y. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis. *Am J Med*. 2004;117(Suppl 9A):20S–25S.

1468. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet*. 1998;351:420.

1469. Khalid AN, Mace J, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in adults with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:358–363.

1470. King VV. Upper respiratory disease, sinusitis, and polyposis. *Clin Rev Allergy*. 1991;9(1-2):143–157.

1471. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation*. 2004;77:134–136.

1472. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993;28:25–32.

1473. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:387–395.

1474. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123:1112–1118.

1475. Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. *Am J Rhinol*. 2004;18:75–81.

1476. Gillespie MB, O'Malley BW Jr, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:520–526.

1477. DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. *Laryngoscope*. 2009;119:180–183.

1478. Ingley AP, Parikh SL, DelGaudio JM. Orbital and cranial nerve presentations and sequelae are hallmarks of invasive fungal sinusitis caused by Mucor in contrast to Aspergillus. *Am J Rhinol*. 2008;22:155–158.

1479. DelGaudio JM, Swain RE Jr, Kingdom TT, et al. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:236–240.

1480. Ilica AT, Mossa-Basha M, Maluf F, et al. Clinical and radiologic features of fungal diseases of the paranasal sinuses. *J Comput Assist Tomogr*. 2012;36:570–576.

1481. Chakrabarti A, Singh R. Mucormycosis in India: unique features. *Mycoses*. 2014;57(Suppl 3):85–90.

1482. Busaba NY, Colden DG, Faquin WC, Salman SD. Chronic invasive fungal sinusitis: a report of two atypical cases. *Ear Nose Throat J*. 2002;81:462–466.

1483. Stringer SP, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33:375–387.

1484. Miloshev B, Davidson CM, Gentles JC, Sandison AT. Aspergilloma of paranasal sinuses and orbit in Northern Sudanese. *Lancet*. 1966;1:746–747.

1485. Gumaa SA, Mahgoub ES, Hay RJ. Post-operative responses of paranasal Aspergillus granuloma to itraconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:93–94.

1486. Halderman A, Shrestha R, Sindwani R. Chronic granulomatous invasive fungal sinusitis: an evolving approach to management. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:280–283.

1487. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110–116 e111.

1488. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:989–995.e8.

1489. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318–324.

1490. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1133–1141.

目录

作者声明

作者	COI认证	公司	关系
Richard Orlandi	是	IntersectENT	顾问
Todd T. Kingdom，医学博士	是	Olympus	顾问
Peter H. Hwang，医学博士	是	IntersectENT	顾问
		Olympus	顾问
		Smith & Nephew	顾问
		Sinuwave	顾问
		Arsenal Medical	顾问
Timothy L. Smith，MD，MPH	是	IntersectENT	顾问
Jeremiah A. Alt，医学博士，博士	是	Medtronic	顾问
		IntersectENT	研究报告
Fuad M. Baroody，医学博士	是	Merk	发言人酬金
		赛诺菲-安万特集团	顾问
Pete S. Batra，医学博士	是	Merck	科学咨询委员会
Manuel Bernal-Sprekelsen，医学博士	无		
Neil Bhattacharyya，医学博士	是	IntersectENT	顾问
		Entellus	顾问
		Sanofi	顾问
Rakesh K. Chandra，医学博士	是	Meda	顾问
		Johnson & Johnson	研究支持/顾问
		IntersectENT	研究支持/顾问
		Olympus	顾问
Alexander Chiu，医学博士	是	Olympus	顾问
		Gyrus	顾问
		Meda Pharmaceuticals	顾问
Martin JCitardi，医学博士	是	Accarlent	顾问
Noam A. Cohen，医学博士，博士	是	GSK	顾问
		AccenGen	科学咨询委员会
John Del Gaudio，医学博士	无		
Martin Desrosiers，医学博士	是	Ondine Medical，Inc.	研究员
		Novartis，UCB	发言人
		Sinusys	咨询委员会
		NeilMed	顾问
		Meda Pharmaceuticals	顾问
Hun-Jong Dhong，医学博士	无		
Richard Douglas，医学博士	是	Medtronic	顾问
Berrylin Ferguson，医学博士	是	Greer	咨询委员会
		Sanofi	咨询委员会
		Knopp	咨询委员会
Wytske J. Fokkens，医学博士，博士	是	Meda	研究报告
		GSK	研究报告
		Bioinspire	研究报告
		Stallergens	研究报告
Christos Georgalas，DLO，博士	无		
Andrew Goldberg，医学博士，	是	Apnicure	股东
MSCE		Siesta Medical	股东

（待续）

接续

作者	COI认证	公司	关系
Jan Gosepath，医学博士，博士	无		
Daniel L. Hamilos，医学博士	是	Merck	研究报告
		Sanofi	顾问
		Regeneron	顾问
		Genetch	顾问
		UpToDate	版税
Joseph K. Han，医学博士	是	Merck	咨询委员会
		Lannett	咨询委员会
		Meda	咨询委员会
		Medtronic	顾问
		IntersectENT	顾问
Richard Harvey，医学博士，博士	是	Olympus	顾问
		Medtronic	顾问
		NeilMed	顾问/研究支持
		Stallergenes	
		ENTtech	研究报告
		BioCSL	研究报告
			咨询委员会
Peter Hellings，医学博士，博士	是	Meda	顾问
		Stallergenes	顾问
Claire Hopkins，医学博士	是	Acclarent	顾问
		Sinusys	商业试验
		Optinose	商业试验
Roger Jankowski，医学博士，博士	无		
Amin R. Javer，医学博士	是	Sinusys corp.	顾问
		Smith & Nephew	顾问
Robert Kern，医学博士	无		
Stilianos Kountakis，医学博士，博士	无		
Marek L. Kowalski，医学博士，博士	无		
Andrew Lane，医学博士	无		
Donald C. Lanza，医学博士，MS	无		
Richard Lebowitz，医学博士	无		
Heung-Man Lee，医学博士	无		
SandraY.Lin，医学博士	无		
Valerie Lund，CBE，医学博士，MS	是	GSK	研究报告
		Optinose	发言人
		MSD	研究报告
Amber Luong，医学博士，博士	是	ENTvantage	股东科学咨询委员会
		Medtronic	
		Laurimed，LLC	顾问
		IntersectENT	科学咨询委员会，股东
		Amgen	研究报告
			研究报告
Wolf Mann，医学博士，博士	无		
Bradley F. Marple，医学博士	无		
Kevin C. McMains，医学博士	无		
Ralph Metson，医学博士	无		

（待续）

接续

作者	COI认证	公司	关系
Robert Naclerio，医学博士	是	Merck	咨询委员会
		Meda	咨询委员会
		Sanofi	咨询委员会
		Teva	咨询委员会，发言人
Jayakar V. Nayak，医学博士，博士	是	Olympus	顾问
		Stryker	顾问
		Acclarent	顾问
		Laurimed，LLC	咨询委员会
Nobuyoshi Otori，医学博士	无		
James N. Palmer，医学博士	是	Acclarent	顾问
Sanjay R. Parikh，医学博士	无		
Desiderio Passali，医学博士，博士	无		
Anju Peters，医学博士	是	Greer	顾问
		Baxter	顾问
Jay Piccirillo，医学博士	无		
David M. Poetker，医学博士	是	IntersectENT	Speaker Bureau，Research Funding
Alkis J. Psaltis，医学博士，博士	是	Smith & Nephew	演讲人团队
		Aerin Medical	顾问
		ENT Technologies	顾问
Hassan H. Ramadan，医学博士，MSC	无		
Vijay R. Ramakrishnan，医学博士	无		
Herbert Riechelmann，医学博士，博士	无		
Hwan-Jung Roh，医学博士，博士	无		
Luke Rudmik，医学博士，MSc	无		
Raymond Sacks，医学博士	是	Medtronic	顾问
		Meda Pharmaceuticals	研究报告
Rodney J. Schlosser，医学博士	是	Olympus	顾问
		Meda	顾问
		Optinose	补助拨款
		Entellus	补助拨款
		Intersect	补助拨款
Brent A. Senior，医学博士	是	Olympus	顾问
		Stryker	发言人
		Karl Storz	发言人
		Parion	顾问
		ENTvantage	顾问/股东
Raj Sindwani，医学博士	是	Olympus	顾问
		Acclarent	顾问
		Meda	顾问
James A. Stankiewicz，医学博士	无		
Michael Stewart，医学博士	无		
BruceK.Tan ，医学博士	无		
Elina Toskala，医学博士，博士	是	Merck	咨询委员会
		Greer	咨询委员会
Richard Voegels，医学博士，博士	无		
De Yun Wang，医学博士，博士	无		
Erik K. Weitzel，医学博士	无		

（待续）

接续

作者	COI认证	公司	关系
Sarah Wise，医学博士	是	Greer	咨询委员会
		Genentech	研究报告
Bradford A. Woodworth，	是	Cook Medical	顾问，资助
医学博士		Smith & Nephew	
		Olympus	顾问
			顾问
Peter-John Wormald，医学博士	是	Medtronic	版税
		Integra	版税
		Scopis	版税
		NeilMed	顾问
Erin D. Wright，医学博士	无		
Bing Zhou，医学博士	无		
David W. Kennedy，医学博士	是	Merk	咨询委员会/顾问
		IntersectENT	咨询委员会/顾问
		Sinuwave	咨询委员会/顾问
		Sinopsys	顾问
		RedOax	股东
		Medtronic	版税
顾问作者			
Isam Alobid，医学博士，博士	无		
Nithin D. Adappa，医学博士	是	Acclarent	顾问
Henry P. Barham，医学博士	无		
Thiago Bezerra，医学博士	无		
Nadieska Caballero，医学博士	无		
Eugene G. Chang，医学博士	无		
Gaurav Chawdhary，医学博士	无		
Philip Chen，医学博士	无		
John P. Dahl，医学博士，博士	无		
Anthony Del Signore，医学博士	无		
Carrie Flanagan，医学博士	无		
Daniel N. Frank，博士	无		
Kai Fruth，医学博士，博士	无		
Anne Getz，医学博士	无		
Samuel Greig，医学博士	无		
Elisa A. Illing，医学博士	无		
David W. Jang，MD	无		
Yong Gi Jung，医学博士	无		
Sammy Khalili，医学博士，MSc	无		
Cristobal Langdon，医学博士	无		
Kent Lam，医学博士	无		
Stella Lee，医学博士	是	Sanofi Aventis	研究报告
		Knopp Biosciences	研究报告
		Lannett Company	顾问
Seth Lieberman，医学博士	无		
Patricia Loftus，医学博士	无		
Luis Macias-Valle，医学博士	无		
R. Peter Manes，医学博士	是	Medtronic	顾问，研究支持

（待续）

接续

作者	COI认证	公司	关系
		IntersectENT	顾问
		McKesson Healthcare Solutions	研究报告
Jill Mazza，医学博士	无		
Leandra Mfuna，医学博士	无		
David Morrissey，医学博士	无		
Sue Jean Mun，医学博士	无		
Jonathan B. Overdevest，医学博士，博士	无		
Jayant M. Pinto，医学博士	是	Greer	科学咨询委员会
Jain Ravi，医学博士	无		
Douglas Reh，医学博士	是	Medtronic	顾问
Peta L. Sacks，医学博士	无		
Michael H. Saste，医学博士	无		
John Schneider，医学博士，MA	无		
Ahmad R. Sedaghat，医学博士，博士	是	Meda	顾问
Zachary M. Soler，医学博士	是	Olympus	顾问
Neville Teo，医学博士	无		
Kota Wada，医学博士			
Kevin Welch，医学博士	无		
Troy D. Woodard，医学博士	是	IntersectENT	顾问
		Accarlent	顾问
Alan Workman	无		
Yi Chen Zhao，医学博士	无		
David Zopf，医学博士	无		

*COI，利益冲突