

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.018

真菌性鼻鼻窦炎发病相关因素及临床特征分析*

罗苗¹ 郑磊¹ 周玉¹ 侯勇¹ 王晋超² 王天生^{2Δ}

(1 陕西省安康市人民医院耳鼻喉科 陕西 安康 725000; 2 新疆医科大学第二附属医院耳鼻喉科 新疆 830000;

3 中南大学湘雅三医院耳鼻喉科 湖南 长沙 410013)

摘要 目的:探究影响真菌性鼻鼻窦炎发病的有关因素,并分析其临床特征。**方法:**选取在我院就诊的 150 例真菌性鼻鼻窦炎患者及 150 例慢性鼻鼻窦炎患者,回顾性分析 2 组患者的临床资料,将两者进行对照研究,通过多因素 Logistic 回归分析和检验的方法,对患者的术前资料进行分析,进而探讨影响真菌性鼻鼻窦炎发病的因素及其临床特征。通过真菌特异性六胺银染色的方法,对 150 例真菌性鼻鼻窦炎患者进行分型。**结果:**以年龄(x_1)、病程(x_2)、涕血(x_3)、头痛(x_4)、单侧或双侧病变(x_5)和钙化斑(x_6)为变量,获得了真菌性鼻鼻窦炎发病的 Logistic 回归预测方程: $y = -8.714 + 1.201 x_1 + 0.497 x_2 + 4.576 x_3 + 1.188 x_4 + 2.697 x_5 + 4.118 x_6$, $P = \exp(y) / [1 + \exp(y)]$ 。与慢性鼻鼻窦炎的发病情况对比,发现真菌性鼻鼻窦炎的发生多位女性患者,年龄在 40 岁以上,病程在 3 年以内,主要症状为头痛和涕血,影像学检查有单侧病变,且有钙化斑出现($P < 0.05$)。在 150 例真菌性鼻鼻窦炎患者中,慢性侵袭性 46 例,非侵袭性 104 例。**结论:**真菌性鼻鼻窦炎的发病可以通过其相关因素的 Logistic 回归预测方程进行预测,其临床表现有明显的特征性。

关键词:真菌;鼻窦炎;Logistic 回归;因素分析

中图分类号:R765.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4075-04

Study on Correlated Factors and Clinical Features of Fungal Rhinosinusitis*

LUO Miao¹, ZHENG Lei¹, ZHOU Yu¹, HOU Yong¹, WANG Jin-chao², WANG Tian-sheng^{2Δ}

(1 Department of otolaryngology, People's Hospital of Ankang municipality in Shaanxi Province, Ankang, Shaanxi, 725000, China;

2 Department of otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

3 Department of Otolaryngology, Xiangya Third Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlated factors of fungal rhinosinusitis and to analyze its clinical features. **Methods:** A group of 150 patients with fungal rhinosinusitis treated by surgery and another group of 150 patients with chronic rhinosinusitis in our hospital were selected and their clinical data were analyzed and compared retrospectively. The multiple factor Logistic regression analysis and square test were used to analyze the clinical data of all the patients. The correlated factors and the clinical features of fungal rhinosinusitis were investigated. Gomori methenamine silver staining which was special for fungi was used to classify the pathological types of 150 patients with fungal rhinosinusitis. **Results:** Age (x_1), the course of the disease (x_2), haem-nasal discharge (x_3), headache (x_4), unilateral/bilateral sinus lesion (x_5) and calcified plaque in CT scan (x_6) were set as the concomitant variables respectively, and then we established the Logistic regression predictive equation for fungal rhinosinusitis, which was $y = -8.714 + 1.201 x_1 + 0.497 x_2 + 4.576 x_3 + 1.188 x_4 + 2.697 x_5 + 4.118 x_6$, $P = \exp(y) / [1 + \exp(y)]$. The P value meant the probability of suffering fungal rhinosinusitis. Compared with chronic rhinosinusitis, the clinical features of fungal rhinosinusitis were female, over 40 years old, the course of disease < 3 years, headache, haem-nasal discharge, unilateral sinus lesion and calcified plaque in CT scan ($P < 0.05$). Among the 150 patients with fungal rhinosinusitis, 46 cases were chronic invasive and 104 were non-invasive. **Conclusions:** The clinical features of fungal rhinosinusitis can be predicted by using the suitable logistic predictable equation and they are significant for the diagnosis of fungal rhinosinusitis.

Key words: Fungi; Sinusitis; Logistic regression; Factors analysis

Chinese Library Classification(CLC): R765.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4075-04

前言

真菌性鼻鼻窦炎是一种感染性和(或)变应性疾病,由在鼻窦、鼻腔内的真菌引起^[1]。如今,人类感染真菌机会逐渐增加,对

该病的认识也逐渐加深,诊断水平也逐渐提高,研究该病的报道也在逐年增多,但很多研究都是从病理学、病原学、影像学或者治疗学等方面开展的,而从该病的危险因素及其临床特征开展的研究报道较少^[2,3]。为此,本实验利用成组设计的病例对照,

* 基金项目:陕西省卫生厅医学联合基金项目(2015211C209);湖南省自然科学基金项目(12JJ4079)

作者简介:罗苗(1980-),女,主治医师,主要从事耳鼻喉临床与基础研究,电话:18700551091, E-mail: 2866815@qq.com

Δ 通讯作者:王天生(1976-),男,在站博士后,副主任医师,主要从事耳鼻喉临床与基础研究, E-mail: tsheaven@hotmail.com

(收稿日期:2016-10-10 接受日期:2016-11-03)

运用多因素 Logistic 回归分析方法,探讨与真菌性鼻窦炎发病有关的危险因素,并建立其 Logistic 预测方程。通过对慢性鼻窦炎和真菌性鼻窦炎临床表现的比较,分析真菌性鼻窦炎的临床特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取于 2009 年 6 月~2015 年 3 月在我院耳鼻咽喉头颈外科就诊的 150 例真菌性鼻窦炎患者,男 68 例,女 82 例;年龄 18~79 岁,平均年龄(47.21±9.82)岁;病程 3 周~31 年。并随机抽取同期收治的 150 例慢性鼻窦炎患者作为对照组,男 98 例,女 52 例;年龄 5~69 岁,平均年龄(35.23±8.91)岁;病程 4 天~49 年。纳入的患者均无发生发热或者眼眶、鼻窦、鼻腔急性坏死等改变。

1.2 方法

1.2.1 对真菌性鼻窦炎发病相关的因素及其临床特征的分析 调查两组患者的基本资料,包括年龄、性别、文化程度、职业、对健康的关注度、病史、病程、用药史、手术史以及实验室检查结果(周围血白细胞总数、淋巴细胞数、中性粒细胞数、嗜酸性粒细胞数、空腹血糖)、临床症状(流涕、鼻塞、涕血、面部不适、头痛、嗅觉下降、鼻中隔偏曲、下鼻甲肿大、脓性分泌物)和影像学资料(致密影、钙化斑、单侧或双侧病变、组织增生、骨质破坏)。比较两组患者的基本资料,分析与真菌性鼻窦炎发病有关的因素,建立其 Logistic 回归预测方程,并分析真菌性鼻窦炎的临床特征。

1.2.2 真菌性鼻窦炎的病理学检查 150 例真菌性鼻窦炎患者术前均经过涂片培养或者常规 HE 染色进行确诊,取患者病变黏膜的石蜡重新进行切片,采用六胺银(Gorcott-Gomori 环六胺甲基四胺硝酸银)染色法对切片进行染色,通过光镜下观察结果确定真菌有无侵袭患者粘膜和(或)骨质。

1.3 统计学方法

记录患者的基本资料并转化为等级资料,以 1 或 0 表示有或无以及单侧或双侧。将年龄分为四个年龄段,即儿童(<18 岁)、青年(18~39 岁)、中年(40~59 岁)、老年(>60 岁),分别记为 1、2、3、4。将病程按照四分位法分为四段,即>10 年、3~10 年、1~3 年、<1 年,再分别量化为 1、2、3、4。记录患者的基本资料。将最后得到的数据录入 SPSS18.0 软件。

慢性鼻窦炎患者的基本资料记为 y,真菌性鼻窦炎患者的基本资料记为 x。利用多因素 Logistic 回归分析方法,分析两组患者的等级资料,根据向后似然法,以 0.05<P<0.1 为入选标准,逐步删除混杂因素,再建立起真菌性鼻窦炎的 Logistic 回归预测方程。

利用 χ^2 检验方法,分析两组患者的基本资料,找出真菌性鼻窦炎中具有诊断学意义的临床特征,当 P<0.05 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 与真菌性鼻窦炎发病相关的因素

经过多因素 Logistic 回归分析,发现年龄、涕血、病程、头痛、单侧或双侧病变、钙化斑与真菌性鼻窦炎发病有关。其中涕血、单侧或双侧病变以及钙化斑是真菌性鼻窦炎发病的强危险因素(OR 值远大于 1,表 1)。

通过分析,以年龄(x_1)、病程(x_2)、涕血(x_3)、头痛(x_4)、单侧或双侧病变(x_5)和钙化斑(x_6)为变量,获得了真菌性鼻窦炎发病的 Logistic 回归预测方程: $y=-8.714+1.201 x_1+0.497 x_2+4.576 x_3+1.188 x_4+2.697 x_5+4.118 x_6$, $P=\exp(y)/[1+\exp(y)]$ 。利用所得到的预测方程分别对纳入的两组患者的术前资料进行重新验证,结果发现,在真菌性鼻窦炎组中, $P>0.5$ 的患者占 92.00%(138/150), $P>0.9$ 的患者占 84.67%(127/150), $P\leq 0.5$ 的患者占 8.00%(12/150);在慢性鼻窦炎组中, $P>0.5$ 的仅占 7.33%(11/150)。

表 1 真菌性鼻窦炎发病多因素 Logistic 回归分析

Table 1 Multivariable Logistic regression analysis on fungal nasal sinusitis incidence

Factors	Partial regression	Coefficient standard error	Wald χ^2	P	OR	OR 95.0% CI
Age	1.201	0.437	7.553	0.006	3.323	1.411~7.827
Course of disease	0.497	0.326	2.324	0.127	1.644	0.868~3.114
Cried blood	4.576	1.137	16.198	<0.001	97.125	10.459~901.915
Headache	1.188	0.739	2.584	0.108	3.281	0.771~13.963
Unilateral or Bilateral lesions	2.697	0.814	10.978	0.001	14.835	3.009~73.145
Calcified plaque	4.118	0.902	20.843	<0.001	61.436	10.486~359.934
Constant	-8.714	1.947	20.009	0.000	0.000	-

2.2 真菌性鼻窦炎的临床特征

真菌性鼻窦炎患者中男女比例为 1:1.206,慢性鼻窦炎患者中男女比例为 1:0.531,真菌性鼻窦炎患者女性较多($\chi^2=12.138$, $P<0.001$)。真菌性鼻窦炎较慢性鼻窦炎好发于中老年即 40 岁以上人群($P<0.05$)。真菌性鼻窦炎患者

中,病程在 3 年以内比慢性鼻窦炎多(74.67%vs.29.33%, $P<0.001$)。

通过对比两组患者的资料,发现具有诊断学意义的真菌性鼻窦炎临床特征为流涕、鼻塞、涕血、脓性分泌物和下鼻甲肿大($P<0.05$,表 2)。

检查患者的影像学资料,发现真菌性鼻窦炎患者中单侧病变者 134 例,双侧病变这 16 例;慢性鼻窦炎患者中单侧病变者 22 例, 双侧病变者 128 例, 其差异具有统计学意义

($\chi^2=167.521, P<0.001$)。分析真菌性鼻窦炎在各鼻窦钙化斑发生率的影像学资料,发现其临床特征为单侧窦腔病变、钙化斑位于蝶窦和上颌窦等(表 3)。

表 2 两组患者临床症状和体征比较

Table 2 Comparison of the clinical symptoms and signs between two groups of patients

symptoms and signs	Fungal nasal sinusitis group	Chronic nasal sinusitis group	χ^2	P
nasal obstruction	87	134	37.958	<0.001
running nose	95	128	19.026	<0.001
Cried blood	78	5	88.762	<0.001
The inferior turbinate enlargement	64	90	9.020	0.003
purulent secretion	83	132	39.415	<0.001

表 3 真菌性鼻窦炎各鼻窦出现钙化斑的影像学特征比较(n=300 侧)

Table 3 Comparison of the imaging features of calcified plaque in the fungal nasal sinusitis (n=300 sides)

Lesions in the sinus cavity	Calcification spots(side)	No calcified plaque(side)	Calcified plaque occurrence rate(%)*
Maxillary sinus	116	184	38.67
Ethmoid sinus	11	289	3.33
Frontal sinus	0	300	0
Sphenoid sinus	23	277	7.67

Notes: * $\chi^2=189.433, P<0.001$.

2.3 真菌性鼻窦炎的病理学特征

通过六胺银染色,发现 46 例真菌性鼻窦炎患者其真菌菌丝侵及粘膜、粘膜下层以及小血管和腺体周围;104 例患者其真菌菌丝未侵及粘膜,仅表现为粘膜水肿以及炎性细胞浸润。通过进一步观察患者的临床表现,尤其是鼻窦 CT 扫描资料,最终发现侵袭性的 46 例都是慢性侵袭性,而其余 104 例均为非侵袭性。

3 讨论

目前,真菌性鼻窦炎发病相关因素和临床预测的相关研究尚未有系统的报道^[4]。此次研究在搜索有关真菌性鼻窦炎的各个方面的报道和临床经验的基础上,选取同期收治的慢性鼻窦炎患者作为对照组,以 28 项术前资料为研究内容,通过多因素 Logistic 回归分析方法,根据 $0.05<P<0.1$ 的入选标准,排除混杂因素,14 步筛选之后,保留在模型中的只有 6 项,分别为年龄、涕血、头痛、病程、单侧或双侧病变、钙化斑,其中涕血、单侧或双侧病变以及钙化斑是强相关因素。此外,我们建立了真菌性鼻窦炎的回归预测方程: $y=-8.714+1.201 x_1+0.497 x_2+4.576 x_3+1.188 x_4+2.697 x_5+4.118 x_6, P=\exp(y)/[1+\exp(y)]$,可根据公式求出 P 值,进而预测真菌性鼻窦炎发病的概率。利用求出来的预测方程,验证纳入的两组患者的术前资料,最终发现真菌性鼻窦炎患者组中 $P>0.5$ 的患者占 92.00%(138/150), $P>0.9$ 的患者占 84.67%(127/150), $P\leq 0.5$ 的患者占 8.00%(12/150);在慢性鼻窦炎组中, $P>0.5$ 的仅占 7.33%(11/150)。因此,可认为该预测方程对真菌性鼻窦炎的预测具有临床价值。

以往也有医师采用传统的经验式,即根据其临床经验判断是否发生真菌性鼻窦炎,但该种方式受患者对疾病关注度和诊断人员临床经验的影响,具有较强的主观性^[5,6]。而预测方程

可反映各相关因素在疾病发病所占的权重,回归系数越大的因素其作用越强,预测方程以量化为基础,得到的结果更为客观^[7]。该种方法的建立也可对其他耳鼻咽喉科疾病发生提供一种预测方法。通过对疾病发病的相关因素进行探讨,建立预测方程,对各因素量化处理、运算,得出发病概率,从而预测疾病是否发生。

与真菌性鼻窦炎发病相关的因素有免疫抑制剂、抗肿瘤药物以及广谱抗生素的广泛使用、人类免疫缺陷病毒的感染、器官移植、基础型疾病(如糖尿病酮症酸中毒等)^[8]。本研究将慢性鼻窦炎患者设为对照,未发现上述因素在两组患者间具有显著性差异($P>0.05$)。推测其原因可能是由于本研究对象中非侵袭性真菌性鼻窦炎患者占多数。可在进一步研究中,将慢性鼻窦炎分别与非侵袭性及侵袭性真菌性鼻窦炎进行比较,以获得更为客观的结果。

本研究发现真菌性鼻窦炎好发于中老年女性患者(>40 岁, $P<0.05$),其机制不明,与文献报道的基本一致^[9]。除此之外,慢性鼻窦炎的病程常在 3 年以上并且反复发作,而真菌性鼻窦炎病程多为 3 年之内($P<0.05$),这在临床诊断方面具有重要的价值。真菌性鼻窦炎主要有流涕、鼻塞、涕血、头痛、面部不适等临床症状和鼻中隔偏曲、脓性引流、鼻腔新生物、下鼻甲肿大等体征^[10,11]。本研究发现涕血是真菌性鼻窦炎最显著的临床症状($P<0.05$),推测其原因为:真菌感染使鼻窦、鼻腔粘膜发生血管内炎症、肉芽肿以及坏死或者是部分真菌产生溶血性毒素导致涕血。慢性鼻窦炎中常见流涕、鼻塞等症($P<0.05$)。真菌性鼻窦炎患者术前体征无特异性,但慢性鼻窦炎患者术前体征常见脓性分泌物和下鼻甲肿大($P<0.05$)。

诊断真菌性鼻窦炎的重要线索之一是 CT 影像学资料,主要表现为:①在病变窦腔内有沙粒状或者斑点状的高密度钙

化影,并且充满肿块样或者絮状的软组织阴影;④骨质破坏通常表现为局部窦腔骨质发生骨质增生、膨胀性破坏或者吸收性缺损;⑤病变窦腔以单侧或者单窦为主,多见于上颌窦^[12,13]。本研究发现单侧性病变以及钙化斑是真菌性鼻鼻窦炎的临床特征($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果也显示两者为该病发病的独立因素。若患者的影像学资料发现有单窦病变和钙化斑其为真菌性鼻鼻窦炎的概率较大。

病原学检查是诊断真菌性鼻鼻窦炎的金标准,亦是其分型依据。常规的 HE 染色并不能很好地检出患者的真菌菌体^[14-16]。本研究对纳入的 150 例真菌性鼻鼻窦炎患者的蜡块重新进行切片,采用真菌特异性六胺银染色法观察真菌侵袭情况,结果发现,在 150 例真菌性鼻鼻窦炎患者中,46 例(30.67%)患者真菌侵及窦粘膜,具有侵袭性;其余 104 例(69.33%)患者真菌未侵及窦粘膜,仅表现为慢性炎症,不具有侵袭性。调查 150 例真菌性鼻鼻窦炎患者的发病史,发现患者均无急性发病史,其临床表现也没有发生眼眶、鼻腔以及鼻窦急性坏死性改变,因此纳入的患者均不是急性暴发性真菌性鼻鼻窦炎患者,46 例具有侵袭性的均为慢性侵袭性。通过窦内分泌物变应性黏蛋白检查以及真菌特异 IgE 等方式,可将非侵袭性真菌性鼻鼻窦炎分为两类,即变应性真菌性和真菌球鼻鼻窦炎^[17-20],但本研究患者在术前并未做上述检测。

参考文献(References)

- [1] Wen Hui. Affect the functional prognosis of nasal endoscopic surgery in the treatment of fungal nasal sinusitis and analysis of the risk factors and prevention countermeasures [J]. China medical review, 2013, 10(13): 139-141
- [2] Janagond A, Krishnan K M, Kindo A J, et al. Trichosporon inkin, an unusual agent of fungal sinusitis: A report from south India[J]. Indian journal of medical microbiology, 2012, 30(2): 229
- [3] LeBlanc R E, Meriden Z, Sutton D A, et al. Cunninghamella echinulata causing fatally invasive fungal sinusitis [J]. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2013, 76(4): 506-509
- [4] Wang Xiang-dong, Wang Cheng-, Song Xiao-hong, et al. The comprehensive diagnosis of allergic fungal nasal sinusitis [J]. Journal of capital university of medical sciences, 2012, 33(6): 735-739
- [5] Xu Hui. The research progress of fungus ball sinusitis [J]. Journal of medical review, 2014, 20(13): 2414-2416
- [6] Soler Z M, Schlosser R J. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses[J]. American journal of rhinology & allergy, 2012, 26(5): 351
- [7] He Chun-yan, PiaoYing-Shi, Tian Cheng ,et al. Clinical pathology analysis on invasive aspergillus and mucor nasal sinusitis [J]. Chinese journal of pathology, 2012, 41(10): 662-666
- [8] Won E J, Shin J H, Lim S C, et al. Molecular identification of Schizophyllum commune as a cause of allergic fungal sinusitis[J]. Annals of laboratory medicine, 2012, 32(5): 375-379
- [9] Wei Wei-qi. Curative effect analysis on the 62 cases of Nasal endoscopic surgery for noninvasive fungal nasal sinusitis [J]. Journal of bengbu medical college, 2014, 39(7): 915-917
- [10] Hall A G. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis [J]. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2012, 12(6): 629-634
- [11] Tang Juan, Yu Qingqing, Zhang Chao, et al. Type chronic invasive fungal rhinosinusitis 1 case report and literature review [J]. International journal of otolaryngology head and neck surgery, 2012, 36(2): 116-118
- [12] Ma L, Xu R, Shi J, et al. Identification of fungi in fungal ball sinusitis: comparison between MUC5B immunohistochemical and Grocott methenamine silver staining [J]. Acta oto-laryngologica, 2013, 133(11): 1181-1187
- [13] Wei Fu-gui. Analysis on risk factors of fungal nasal sinusitis and comparison of the clinical manifestations with chronic nasal sinusitis [J]. China medical Tribune, 2013, 14(9): 1385-1386
- [14] Uri N, Ronen O, Marshak T, et al. Allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis: diagnostic criteria [J]. The Journal of Laryngology & Otolaryngology, 2013, 127(09): 867-871
- [15] LeBlanc RE, Meriden Z, Sutton DA, et al. Cunninghamella echinulata causing fatally invasive fungal sinusitis [J]. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2013, 76(4): 506-509
- [16] Fokkens WJ, VanDrunen C, Georgalas C, et al. Role of fungi in pathogenesis of chronic rhinosinusitis: The hypothesis rejected [J]. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2012, 20(1): 19-23
- [17] Hall AG, DeShazo RD. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis [J]. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2012, 12(6): 629-634
- [18] Bazemore RA, Feng J, Cseke L, et al. Biomedically important pathogenic fungi detection with volatile biomarkers [J]. Journal of breath research, 2012, 6(1): 016002-1-016002-11
- [19] Porter PC, Onger V, Luong A, et al. Seeking common pathophysiology in asthma, atopy and sinusitis [J]. Trends in immunology, 2011, 32(2): 43-49
- [20] Xia Shu-qian, Deng Zhi-ming. A case report of fungal sinusitis with initial symptoms of epistaxis [J]. Journal of Guiyang college of traditional Chinese medicine, 2012, 34(6): 2