

性、重复性、稳定性、放大制造工艺和企业标准品研究,三批生产和企业自检、国家抽样检定,3 家临床单位应用考核,新药申报材料编写和新药证书申报等多道规范化程序仍是制约该产业发展的瓶颈问题。这与国内严峻的呼吸道疾病的临床现状严重脱节,这方面的基础研究和临床检测试剂开发仍需进一步加强。

参考文献

- [1] Naskalska A, Szolajska E, Chaperot L, et al. Influenza recombinant vaccine: matrix protein M1 on the platform of the adenovirus dodecahedron[J]. Vaccine, 2009, 27(52): 7385-7393.
- [2] Potter RN, Cantrell JA, Mallak CT, et al. Adenovirus-associated deaths in US military during postvaccination period, 1999-2010[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(3): 507-509.
- [3] Thomson D, Meers J, Harrach B. Molecular confirmation of an adenovirus in brushtail possums (Trichosurus Vulpecula)[J]. Virus Res, 2002, 83(1-2): 189-195.
- [4] Imai Y, Kameya S, Ohkoshi M, et al. Identification of the hexon region of an adenovirus involved in a new outbreak of keratoconjunctivitis[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(8): 2975-2977.
- [5] Law LK, Davidson BL. Adenovirus serotype 30 fiber does not mediate transduction via the coxsackie-adenovirus receptor[J]. J Virol, 2002, 76(2): 656-661.
- [6] Hiroi S, Izumi M, Takahashi K, et al. Isolation and characterization of a novel recombinant human adenovirus species D[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt8): 1097-1102.
- [7] Stroparo E, Cruz CR, Debur MC, et al. Nogueira Adenovirus respiratory infection: significant increase in diagnosis using PCR comparing with antigen detection and culture methods[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2010, 52(6): 317-321.
- [8] Ingenito EP, Loring SH, Moy ML, et al. Comparison of physiological and radiological screening for lung volume reduction surgery[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(5): 1068-1073.
- [9] Lin KH, Lin YC, Chen HL, et al. A two decade survey of respiratory adenovirus in Taiwan: the resurgence of adenovirus types 7 and 4[J]. J Med Virol, 2004, 73(2): 274-279.
- [10] Hatherill M, Levin M, Lawrenson J, et al. Evolution of an adenovirus outbreak in a children's hospital[J]. J Paed Child Health, 2004, 40(8): 449-454.
- [11] Noda M, Yoshida T, Sakaguchi T, et al. Molecular and

epidemiological analysis of human adenovirus type 7 strains isolated from the 1995 nationwide outbreak in Japan[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(1): 140-145.

- [12] Xu W, Zheng S, Dweik RA, et al. Role of epithelial nitric oxide in airway viral infection[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 41(1): 19-28.
- [13] Vo-Dinh T, Cullum B. Biosensors and biochips: advances in biological and medical diagnostics[J]. Fresenius J Anal Chem, 2000, 366(6-7): 540-551.
- [14] Tolba M, Ahmed MU, Tlili C, et al. A bacteriophage endolysin-based electrochemical impedance biosensor for the rapid detection of *Listeria* cells[J]. Analyst (Lond), 2012, 137(24): 5749-5756.
- [15] Aberle SW, Aberle JH, Steininger C, et al. Adenovirus DNA in serum of children hospitalized due to an acute respiratory adenovirus infection[J]. Infect Dis, 2003, 187(1): 311-314.
- [16] Seto D, Chodosh J, Brister JR, et al. Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses[J]. J Virol, 2011, 85(11): 5701-5702.
- [17] Zhang Q, Su X, Gong S, et al. Comparative genomic analysis of two strains of human adenovirus type 3 isolated from children with acute respiratory infection in southern China[J]. J Gene Viro, 2006, 87(Pt6): 1531-1541.
- [18] Li H, Zhou R, Chen J, et al. A recombinant replication-defective human adenovirus type 3: A vaccine candidate[J]. Vaccine, 2009, 27(1): 116-122.
- [19] Seto J, Walsh MP, Mahadevan P, et al. Applying genomic and bioinformatic resources to human adenovirus genomes for use in vaccine development and for applications in vector development for gene delivery[J]. Viruses, 2010, 2(1): 1-26.
- [20] Su X, Tian X, Zhang Q, et al. Complete genome analysis of a novel E3-partial-deleted human adenovirus type 7 strain isolated in Southern China[J]. Virol J, 2011, 4(8): 88-91.
- [21] Zhang Q, Seto D, Zhao S, et al. Genome sequence of the first human adenovirus type 14 isolated in China[J]. J Virol, 2012, 86(12): 7019-7020.
- [22] Zhang Q, Seto D, Cao B, et al. Genome sequence of human adenovirus type 55, a re-emergent acute respiratory disease pathogen in China[J]. J Virol, 2012, 86(22): 12441-12442.

(收稿日期: 2013-05-27 修回日期: 2013-08-15)

侵袭型真菌性鼻窦炎及其分型的临床研究

王 江 综述, 毛俊明 审校(重庆市綦江区中医院五官科 401420)

【关键词】 真菌性鼻窦炎; 临床分型; 临床特征; 治疗原则

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.24.062 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)24-3364-02

对于真菌性鼻窦炎的分型一直是临床研究的热点之一, 临床认为准确对其进行分型能够协助制订最佳治疗方案及早期

进行预后评估。传统上根据真菌的病理学改变及其免疫功能状态可分为侵袭型(IFRS)与非侵袭型(NIFRS); 后来 Fergu-

son^[1]研究发现,可将其进一步分为腐生菌移生型、真菌球型(FB)、慢性侵袭型(包括肉芽肿与非肉芽肿)(CIFRS)、急性侵袭型(AIFRS)、变态反应型(AFRS)5 种类型^[2]。本文针对侵袭型真菌性鼻窦炎的分型方法、不同分型的临床特征及其治疗原则方面进行阐述,总结其临床意义如下。

1 真菌性鼻窦炎类型与免疫功能状态关系

Ferguson 研究中指出,真菌性鼻窦炎的患者临床分型和其免疫功能状态有明显相关性,真菌感染的形式直接取决于患者免疫功能状态^[3]。其中 AIFRS 一般在免疫缺陷性疾病或免疫功能低下患者中多见,且随着免疫功能的逐步降低,其病情也进一步进展,危险性也增高;CIFRS 则通常以无明确证据证实有免疫功能障碍或轻度的免疫功能低下患者中多见;腐生菌移生型的患者免疫功能多正常,被认为有可能是真菌球形的早期表现;AFRS 一般在有真菌过敏反应的患者中多见。并且随着免疫功能不断变化,NIFRS 也可以转变为 IFRS^[4]。评估 FIRS 患者的预后主要是取决真菌对于宿主的侵袭状态,非真菌菌属的特殊性,也就是由宿主自身的免疫功能情况所决定^[5]。

2 IFRS 的临床分型

IFRS 的鼻窦内病变主要临床表现为肉芽样组织、干酪样组织、坏死样组织伴有大量血性分泌物或黏稠分泌物,其分泌物经内镜检查可见有大量真菌,还可见骨质于鼻窦黏膜有真菌侵犯血管现象,甚至导致骨质破坏、血管栓塞、血管炎及组织坏死等。一般可分成 AIFRS(或者是暴发型与 CIFRS)。AIFRS 的临床表现除了有上述鼻窦内病变的临床表现,还体现在病变会迅速向周围组织结构侵袭,早期会波及鼻腔外侧壁,更有甚者会累及上颌窦前、上、下壁,硬腭、眼眶、面部等,后期主要是对蝶窦壁、筛窦顶壁、鼻腔顶壁造成破坏,甚至侵犯颅内,或者通过血液循环侵犯肺、脾、肝等重要脏器^[6]。CIFRS 的临床表现除了有上述鼻窦内病变的临床表现,还体现在病变进展缓慢,真菌早期侵犯一般局限在鼻窦骨壁、黏膜、腔内,后期主要是对周围组织结构进行侵犯。因此,CIFRS 还可以根据鼻窦内的病变特征分成非肉芽肿型与肉芽肿型。由此可以看出,AIFRS 与 CIFRS 的鉴别主要根据病变对周围组织结构的侵袭速度和是否存在血管真菌浸润情况。Ferguson 研究中也指出,对于 IFRS 的病情进展评价,主要是根据患者是否存在典型的血管真菌浸润情况与免疫功能状态的正确评估^[7]。另外,也有学者认为,可以把 IFRS 分成 AIFRS、CIFRS 和肉芽肿型真菌性鼻窦炎。肉芽肿型真菌性鼻窦炎最早是在苏丹发现的,患者免疫功能正常但发生黄曲霉菌感染,通常组织病理学检查组织内可见大量真菌生长,还可见非坏死性肉芽肿有浆细胞、淋巴细胞、巨细胞发生浸润,并发有血管炎、纤维样变性、类纤维蛋白样坏死、嗜酸细胞壁有微小肉芽肿等,虽然可侵袭到颅内、硬脑膜、眼眶等,但症状相对较轻,且一般不会发生真菌血管浸润。肉芽肿型真菌性鼻窦炎患者会形成肉芽肿,一般认为是宿主对于真菌浸润产生的细胞免疫反应过程,但确切的病理机制需要进一步深入研究^[8]。

3 IFRS 和 NIFRS 混合感染型真菌性鼻窦炎

临床上发现存在有 IFRS 与 NIFRS 的混合感染型真菌性鼻窦炎,常见的组合为 CIFRS 混合真菌球型和变态反应型。Thakar 等选取 28 例 AFRS 患者作为研究对象,对其术中留取的标本的窦内干酪样组织与息肉组织进行细菌培养与组织病理学检测,经过 PAS、六胺银染色与 HE 染色等方法对真菌的特异性进行观察,组织学检查可见鼻窦内有嗜酸性的变态反应黏蛋白,期间可见嗜酸细胞或其碎片^[9]。还有部分真菌的菌

丝,多数为脱颗粒状态,可作为组织学诊断 AFRS 的参考标准。本次实验中检查结果显示,在 28 例受检者中,可见真菌浸润并有炎性肉芽肿形成的占 21.0%,肉芽肿中能看到多形核巨细胞内有分叉、分隔的真菌菌丝,但无血管炎表现与血管真菌浸润,证实为 CIFRS(肉芽肿型)和 AIFRS 混合 AFRS^[10]。CT 检查结果可见,28 例受检者鼻窦内均可见高密度影,颅内破坏破坏颅底骨侵入或者眶内有破坏眶纸板样侵入有 12 例(43.0%)。

综上所述,最后得出有 IFRS 和 NIFRS 混合感染型真菌性鼻窦炎存在,还可以按照在宿主鼻窦内真菌存在的表现形式将其分成 3 种类型。目前对于 IFRS 与 NIFRS 的混合感染型真菌性鼻窦炎的确切病理机制尚不明确。Thakar 等经过研究发现上述结论后认为混合感染中 IFRS 和 NIFRS 的病理机制是有一定关系的,因为真菌性鼻窦炎是长期处于不断进展的病理过程中,其宿主长期发生着免疫功能的改变,可能将 NIFRS 逐步转变成 IFRS,又或者是同时存在着 NIFRS 与 IFRS 两种状态^[11-12]。

4 IFRS 的诊治

4.1 诊断方法 临床目前基本认可诊断 AIFRS 的重要因素是宿主免疫功能发生缺陷或处于低下状态,此类患者的免疫功能指标与白细胞数目均出现异常,但临床表现并不典型,因此对疑似 IFRS 时,临床建议需要尽快结合病史并联合实验室检查、影像学检查等辅助手段尽早确诊和早期对症治疗^[13]。一般认为,进行鼻窦内抽取物涂片镜下检查是最简单、快捷的诊断方法,经光学显微镜下可见真菌菌丝即可诊断为免疫功能障碍并发 IFRS;若未见真菌菌丝,就需要进一步做快速冰冻组织切片进行组织学检查,若可见真菌菌丝浸润,可确诊为 IFRS,此法也是诊断 IFRS 的金标准^[14]。CT 影像检查主要针对鉴别诊断早期侵袭型无特异性的真菌性鼻窦炎,一般来说,早期 CT 检查多数无明显的向窦外扩展或骨质破坏表现,但可见单侧鼻腔黏膜明显增厚,需警惕有 IFRS 的可能,但不能作为诊断 IFRS 的特异性手段,许多形式的鼻窦炎也有鼻黏膜肥厚表现^[15]。另外还有研究发现,中鼻甲是 IFRS 的好发部位^[16]。因此,可通过此部位进行活检,可有效进行早期诊断。

4.2 治疗方法 IFRS 的处理原则是局部结合全身性抗真菌治疗和手术清除病灶,并注意联合患者的免疫功能恢复治疗;手术注意要彻底清创,早期恢复鼻窦引流通畅,彻底清除鼻窦内与鼻腔内的病变组织,术式选择可根据病变的部位决定,必要时采取 2 次彻底清创;针对肉芽肿型的真菌性鼻窦炎,其治疗方法目前仍存在争议,主要是对于彻底进行肉芽病变清除后需不需要采取全身性药物治疗的问题,仍需进一步探讨^[17];针对肉芽肿与变态反应混合感染型的真菌性鼻窦炎,部分学者认为应慎重糖皮质激素治疗以控制变态反应的临床症状,但对于久治迁延不愈的 AFRS,应全身性采取抗真菌药物治疗,但目前统一治疗原则尚不确切^[18]。若病变累及颅内,术前应先采取抗真菌药物治疗,选择颅面联合术式,术后还应以抗真菌药物进行鼻腔与鼻窦冲洗。

参考文献

- [1] Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2000, 33(2): 227-235.
- [2] 黄少鹏,李瑞玉,叶青,等.鼻内镜手术治疗真菌球型鼻窦炎 52 例[J]. *福建医科大学学报*, 2007, 41(4): 377-378.
- [3] 韩德民.耳鼻咽喉头颈外科新进展[M].北京:人民卫生出版社,2006:190-196.

(下转第 3399 页)

分暴露手术视野;对患者采取保暖措施;密切观察术中血压及心率,保证手术顺利进行。

1.3.3 术后护理 术毕做好手术后终末消毒,防止术后跌倒;防治术后恶心呕吐;严格掌握入室和离院指征,防止患者出现不良反应;做好术后回访,指导患者做好术后护理以促进伤口愈合。

2 结 果

通过采取有效的护理措施,完成 40 例无痛牙种植手术,其中配合麻醉医生处理手术患者术中低血压 5 例,心动过缓 1 例,唤醒困难 15 例;术后呕吐 2 例,跌倒 2 例,高热 1 例。

3 讨 论

3.1 右美托咪定联合盐酸阿替卡因用于无痛牙种植手术,增加了患者手术依从性 右美托咪定为新型,高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抑制交感神经活性、易唤醒且无呼吸抑制等优点^[2];右美托咪定本身可通过降低炎症反应和细胞因子产量来削减免疫抑制作用,减轻术后疼痛和局部肿胀^[3];右美托咪定用于高血压患者,可使血压降至正常范围;右美托咪定可以提高患者围手术麻醉期舒适度,有效缓解患者围术期的应激反应^[4]。

3.2 有效的护理配合措施,为无痛手术的开展提供了护理保障 右美托咪定主要不良反应为心动过缓和血压波动,因此对心动过缓、低血容量和心脏传导阻滞的患者需慎用^[5]。术前必须询问患者既往病史,防止发生不良反应;术中患者出现唤醒困难,将钳式开口器安置于牙种植手术部位对侧磨牙处,充分暴露手术视野,使医生顺利完成手术;睡眠时人体基础代谢降低,体温下降,容易受凉,术中用薄被覆盖患者保暖;术中每 15 分钟检测血压一次,如患者出现血压降低,遵麻醉医生医嘱使用升压药,(阿托品 0.5 mg 静脉推注,如无改善,多巴胺静脉推注或连续泵注);由于右美托咪定降低交感神经活性,在低血容量,糖尿病慢性高血压和老年患者极易出现低血压和心动过缓。盐酸右美托咪定联合使用阿托品后,可预防心动过缓等不良反应发生^[6];低血压是术后跌倒的主要原因,患者术后离开手术室和离开医院需护士或家属搀扶,防止术后跌倒;恶心呕

吐是手术后常见的并发症之一,甲氧氯普胺通过作用于 5-羟色胺受体的一个亚型而起到止吐作用,术后恶心呕吐,使用胃复安 20 mg,静脉推注后可缓解^[7];严格掌握入室和离院指征, steward 术后评 4 分以上,方可离开手术室;监测生命体征至正常,以 Aldrete 改良评分为标准,患者达到 11 分以上可离开医院,有效防止不良反应发生;术后通过电话回访,护士干预患者的自护行为,指导患者进行科学护理,可促进伤口愈合,有利于提高牙种植的成功率。

右美托咪定联合盐酸阿替卡因用于无痛牙种植手术,因患者个体差异,其不良反应的发生是不可避免的。因此在手术过程中应认真做好围术期护理。有效的护理措施不仅为手术医生提供手术物资保障,而且通过密切观察患者病情变化,及时处理和避免患者发生不良反应,为手术提供安全保障。使无痛牙种植手术在临床能顺利开展。

参考文献

- [1] 方海琼. 口腔种植手术室的规范化管理[J]. 实用医技杂志, 2011, 18(12): 1333.
- [2] 杨自娟, 张兴安. 右美托咪定的临床应用研究[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(2): 189-191.
- [3] 杨海涛, 熊鹰, 周峰. 右美托咪定对急性心理应激的免疫保护作用[J]. 大连医科大学学报, 2011, 33(5): 479-482.
- [4] 郭子林, 许立新, 余守章. 右美托咪定在手术麻醉与镇痛中的研究进展[J]. 广东医学, 2012, 33(8): 1043-1045.
- [5] 徐蓉蓉, 黄文起. 右美托咪定药代动力学和药效动力学的研究进展[J]. 广东医学, 2012, 33(8): 1037-1040.
- [6] 赵雷, 陈昕, 张江玲. 盐酸右美托咪定联合阿托品对老年患者心率变异性的影响[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(4): 713-715.
- [7] 蒋平, 王国年, 孔庆玲, 等. 手术后恶心呕吐的机制及其防治[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(21): 4186-4189.

(收稿日期: 2013-05-13 修回日期: 2013-07-29)

(上接第 3365 页)

- [4] 贝政平, 舒怀, 周梁. 耳鼻咽喉科疾病诊断标准[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 295-296.
- [5] 伊曲康唑临床研究 ICU 协作组. 伊曲康唑注射液治疗 ICU 侵袭性真菌感染的疗效与安全性[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 414-416.
- [6] 夏冰. 浅谈耳鼻咽喉真菌感染的诊断与治疗[J]. 中外医疗, 2011, 30(34): 110.
- [7] 吴正元. 伊曲康唑注射液治疗 ICU 侵袭性真菌感染的疗效与安全性探讨[J]. 中国医药科学, 2012, 2(16): 68-70.
- [8] 林峰, 洪建湘. 伊曲康唑注射液治疗 ICU 侵袭性真菌感染的临床效果观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(18): 3896-3898.
- [9] 张盛忠, 刘红刚, 刘铭, 等. 鼻、鼻窦侵袭型真菌病的临床和病理学观察[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(1): 37-40.
- [10] 王冬, 孙克巍. 真菌球型鼻窦炎 35 例疗效分析[J]. 中国社区医师. 医学专业半月刊, 2009, 11(8): 76-77.
- [11] 张茜蕾, 张洪, 魏云, 等. 鼻内镜术及术后治疗真菌球型鼻

- 窦病变 40 例[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(7): 121.
- [12] 杨建发, 吴恒俊, 李伟军, 等. 鼻内镜手术治疗真菌球型鼻-鼻窦炎 21 例临床体会[J]. 微创医学, 2011, 6(2): 137-138.
- [13] 孙树岩. 侵袭性真菌性鼻窦炎及其分型[J]. 沈阳部队医学, 2012, 25(5): 395-397.
- [14] 高巍. 真菌球型鼻窦炎的鼻内镜手术治疗[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(12): 158-159.
- [15] 孙树岩, 葛似玉. 侵袭性真菌性鼻窦炎及其分型[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 32(2): 109-110.
- [16] 李建红. 耳鼻咽喉真菌感染 44 例临床诊治分析[J]. 中外医疗, 2011, 30(36): 69.
- [17] 杨晓庆. 耳鼻咽喉真菌感染 100 例诊治分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(27): 5793.
- [18] 彭梅君. 耳鼻咽喉真菌感染 208 例诊治分析[J]. 海南医学, 2010, 21(4): 85-86.

(收稿日期: 2013-05-23 修回日期: 2013-08-22)