

编者按：上呼吸道疾病是人类的常见病和高发病，对人类健康的影响不容忽视。近年来，随着气候、环境(污染)、易感人群等外因的变化，上呼吸道疾病在流行病学、病种等方面呈现出很多新的特征，在基础和临床科研、诊断和治疗等方面的发展也较为迅速。此次，《解放军医学杂志》特别邀请杂志副总编、新加坡国立大学杨潞龄医学院王德云教授担任专题负责人，组织国内外专家撰写了“上呼吸道疾病专题”，包括专家述评、综述和相关研究等内容，于2017年第10和11期分 I、II 两集发表，以飨读者，并为相关临床和研究工作提供参考与借鉴。

· 专家述评 ·

重视上呼吸道疾病的认识、诊疗和预防

王德云



王德云，医学、哲学博士，新加坡国立大学教授、博士生导师，杨潞龄医学院耳鼻咽喉科研究室主任，医学院科研和生物医学安全事务委员会副主席。任世界卫生组织过敏性鼻炎及哮喘专家委员会成员和临床治疗纲要(ARIA2001, 2008)编委，欧盟过敏和哮喘联合研究项目(GA2LEN)亚洲-大洋洲总协调员，欧洲鼻窦炎及鼻息肉研究和临床治疗指南(EP3OS 2007, 2012)编委，国际鼻窦炎指南(2016)编委。目前担任Allergy, Therapeutics and Clinical Risk Management, Military Medical Research副主编，《解放军医学杂志》副总编，以及20多家国际及国内专业杂志的编委等，首都医科大学、广州中山大学、北京协和医院、山东大学、韩国高丽大学、华中科技大学大医学院客座教授，北京世纪坛医院特聘教授，北京市海外高层次人才，世界华人耳鼻喉科-头颈部外科学会理事协会会员等。致力于鼻科学、过敏及临床免疫学研究，发表学术论文230多篇，参编专著或教科书30多本。2003年获美国耳鼻喉、头颈部外科学会-过敏与免疫学分会最佳年度基础研究奖，获第12届新加坡外科学会最佳科研奖(2007年)和新加坡国立大学医学院最佳基础科研奖(2012年)。

[摘要] 鼻腔(包括鼻窦)是上呼吸道的重要组成部分，其黏膜表层由假复层柱状上皮组成。鼻腔具有许多重要的生理学功能，例如对吸入气体的过滤、加温、加湿等。位于鼻腔顶部的嗅区上皮还具有重要的嗅觉功能，这也是人类识别周围环境和保护人体不受外界危险物质侵袭的重要防御机能之一。鼻腔黏膜上皮作为人体与外界接触的第一道生理和免疫学屏障，能够清除空气中绝大多数的颗粒，其中不乏大量的污染物质、致病微生物(如病毒、细菌、真菌)和过敏原等，因此发生于鼻腔的鼻炎(过敏性或感染性)，鼻-鼻窦炎及其相关的合并症等都是全球性常见病和高发病。在过去的10~20年间，随着医学科学技术和科研工作的深入和发展，我们对鼻部常见疾病的免疫和病理生理学机制的理解有了很大提高，为改善现有的诊疗技术和研发更有效的治疗鼻部和相关呼吸道疾病的新疗法提供了良好的机遇。随着气象、环境(污染)、易感人群等外因的变化，上呼吸道疾病在流行病学、病种等方面呈现出诸多新特征，我们在基础和临床科研工作中应重新认识该疾病，以便更有效地对该疾病进行预防、诊断和治疗。

[关键词] 上呼吸道疾病；鼻-鼻窦炎；过敏；感染；治疗；新进展

[中图分类号] R714

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2017)10-0843-05

[DOI] 10.118555/j.issn.0577-7402.2017.10.01

Raising awareness of upper airway diseases: Overview of management and prevention strategies

WANG De-yun*

Department of Otolaryngology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, 119228, Singapore

*Corresponding author, E-mail: entwdy@nus.edu.sg

[Abstract] The nose together with the paranasal sinuses is the main part of the upper airway, which is lined with pseudostratified columnar ciliated epithelium. There are several important physiological functions such as conditioning and filtration of the inspired air and the provision of end organ for the sense of smell. Besides the nose also fulfills a physical and immunological barrier as the nasal epithelium is the first site of interaction between the host tissue and foreign invaders, such as viruses, bacteria,

[作者单位] 119228 新加坡 新加坡国立大学杨潞龄医学院耳鼻咽喉-头颈外科系(王德云)

[通讯作者] 王德云, E-mail: entwdy@nus.edu.sg

fungi, allergens, and harmful particulates. Hence, nasal diseases such as rhinitis (allergic and infectious) and rhinosinusitis are the most common health problems worldwide, affecting millions of people of all ages. In the past 10 to 20 years, our understanding of the immuno-pathophysiological mechanisms underlying the common nasal diseases has been significantly enhanced by *in vivo* and *in vitro* studies. This allows the development of novel therapeutic strategies designed to improve the physiological and immune defense functions of the nose, as well as for other common airway diseases. Since the dynamically external changes of atmosphere, environment (pollution) and susceptible population, we are now facing some of new features on epidemiology and the types of upper airway diseases that require us to in-deep study the diseases through basic and clinical researches, so as to further understand the prevention, diagnosis and treatment of the diseases.

[Key words] upper respiratory diseases; nose and paranasal sinus; allergy; infection; treatment; recent advance

上呼吸道是人体与外界环境之间气体交换的重要门户，具有极其重要的病理生理学功能，主要包括鼻腔(包括鼻窦)和咽喉部等结构。在正常情况下，每天大约有10 000~20 000L空气经鼻腔进入肺部并完成气体交换。在上呼吸道黏膜上皮多种超微结构的相互协调下，气体在通过上呼吸道的短暂时间内完成了过滤、加温、加湿等调节过程^[1-2]，并以最适合的生理条件进入肺部。此外，鼻腔顶部的嗅区上皮还具有重要的嗅觉功能，这也是人类识别周围环境和保护人体不受外界危险物质侵袭的重要防御机能之一^[3]。鼻腔黏膜上皮作为人体与外界接触的第一道生理和免疫学屏障，能够清除空气中绝大多数(>90%)的颗粒，尤其是直径超过2 μm的颗粒，这些颗粒随着涡流气流的形成而附着或沉积在鼻腔黏膜表面，其中不乏大量的污物质，致病微生物(如病毒、细菌、真菌)和过敏原等，因此鼻腔被认为是人体与外界接触的第一道防御系统之一(图1)^[4]。发生于上呼吸道的常见疾病主要包括感冒/流感、过敏性鼻炎、鼻-鼻窦炎等，以及与其相关的并发症，如支气管炎、肺炎和哮喘等。这些疾病不仅影响患者的生活质量和工作，也给患者和医疗卫生系统造成不小的经济负担和挑战。

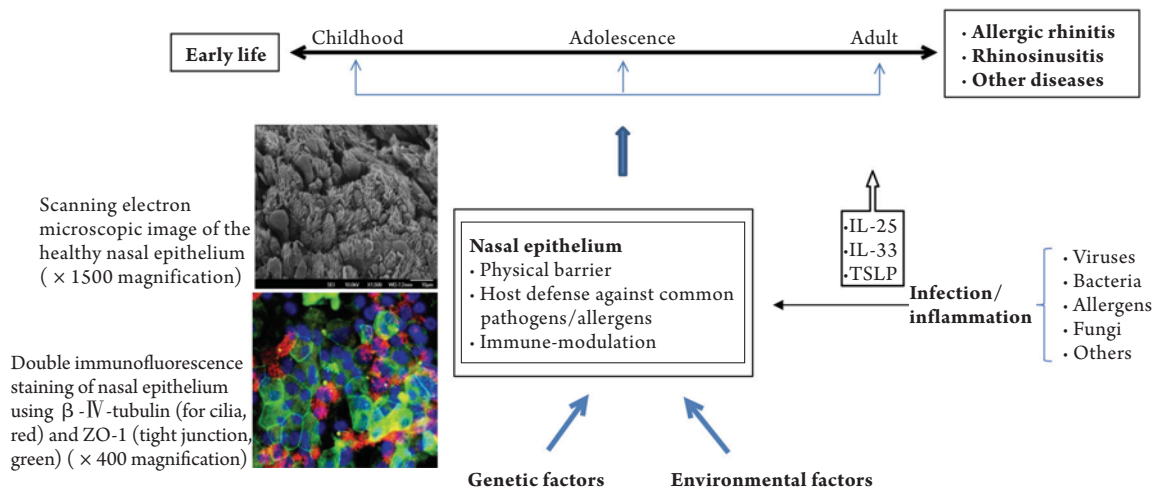


图1 黏膜上皮功能与常见鼻-鼻窦炎的关系^[4]

Fig. 1 Relationship between the nasal epithelium and common nasal diseases^[4]

大多数成年人每年都会发生1~2次感冒，又称急性上呼吸道感染、急性病毒性鼻炎、急性鼻-鼻窦炎等^[5]；未成年人，尤其是在幼儿园或幼儿托管中心的儿童，每年发生病毒性上呼吸道感染的次数更多。在流感季节，有些毒性和传染性较高的流感病毒甚至可以造成大范围的流感流行，甚至引发严重呼吸道疾病和死亡，尤其是对于老年人和身体虚弱的人群威胁更大。过敏性鼻炎在全球的发病率可高达10%~40%^[6]。在中国18个城市的电话调查中，过敏性鼻炎的平均自报发病率为17.6%^[7]。根据2016年发表的鼻-鼻窦炎国际专家共识，全球的鼻-鼻窦炎发病率为12.0%~15.2%^[8]。2015年全国多中心流行病学研究发现，慢性鼻-鼻窦炎在中国的发病率约为8.0%(4.8%~9.7%)^[9]。慢性鼻-鼻窦炎不仅是人类最常见的一种慢性炎症性疾病，而且与其他常见病如变应性和非变应性鼻炎、哮喘、鼻息肉、阿司匹林高反应性、肺囊性纤维增生性病变、纤毛功能异常、免疫功能缺陷、呼吸道感染、中耳炎等疾病都密切相关^[10]。

除了高发病率，许多上呼吸道疾病在过去的20~30年中呈现增长趋势，尤其是在经济发达、生活条件比较优越的国家和地区。虽然过敏性鼻炎、鼻-鼻窦炎都以鼻-鼻窦黏膜炎症为主，但是它们在病因和病理生理学机制上有所不同(图2、3)。由不同类别病毒引起的感冒或流感等疾病的症状严重程度、流行趋势、

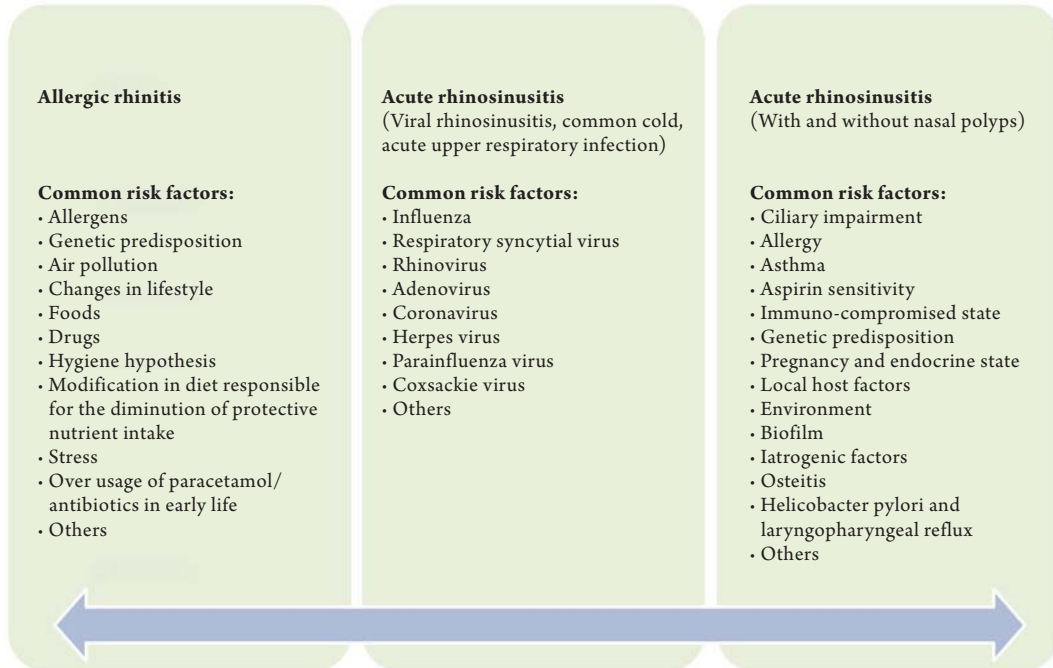


图2 病毒性感染性鼻炎、过敏性鼻炎，慢性鼻窦炎等疾病的常见病因

Fig. 2 Common risk factors for acute rhinosinusitis (viral infection), allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis (with and without nasal polyps)

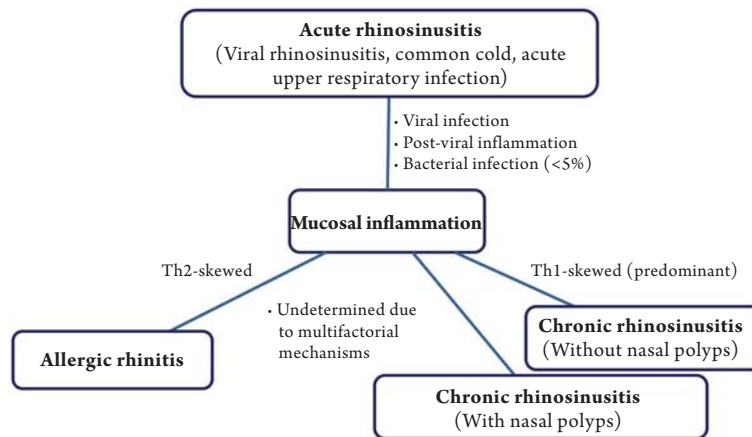


图3 鼻黏膜炎症及常见鼻部疾病的病理生理特征

Fig. 3 The common pathophysiological characteristics of nasal mucosal inflammation and common nasal diseases

频率和波及范围也有差异^[5]。虽然这些现象与不断改变的环境因素以及个人的遗传背景有着密切的关系，但到目前为止可影响和导致上呼吸道常见病的确切病因和病理生理学机制尚不明确(图3)。近10~20年，随着流行病学与循证医学的深入发展，多中心、分层和随机大样本的研究结果为我们提供了许多有意义的数据。此外，相关科研领域如分子生物学、遗传学和基因工程、免疫学等的发展也十分迅速，对于改善上呼吸道疾病的诊断、治疗和预防提供了重要依据。随着精准医学和科学技术的不断发展和提高，我们对上呼吸道黏膜免疫学研究和对鼻上皮细胞超微结构以及功能的研究也逐步深入，比如对黏液纤毛运输系统(mucociliary transport system)研究的长足发展^[4,11-14]，进一步加深了对呼吸道黏膜上皮在维护呼吸道正常生理功能和抵御环境中有害和致病物质等重要功能的认识。

随着循证医学的推广，我们对上呼吸道常见病的认知也有了很大的提高。首先，我们可以通过对疾病相关症状、病因和临床检查结果进行综合评估和诊断，并遵循循证医学方法为患者制定相应的治疗方案和预防措施，从而大大提高这些疾病的临床疗效。此外，目前医学界正在推广的精准医学新理念，其主要目的是优化疾病的诊断和治疗方法，制定个体化的诊疗方案。这个理论由西雅图两位研究肿瘤的生物学家首先提出，他们指出“未来10年医学要从被动反应到积极主动的变革(medicine will move from a

reactive to a proactive discipline over the next decade)” 和治疗疾病的“4个P”，即预测(predictive)、个体化(personalized)、预防(preventive)、参与(participatory)^[15]。这都需要患者和医疗工作者紧密配合，通过将患者的家族史、医学检查、遗传因素(基因筛查)、生活习惯、环境因素等结合在一起进行评估，为患者提供一套最恰当的治疗和预防方案。不仅如此，目前在上呼吸道疾病的相关医学学科中，已有学者将过敏性鼻炎、鼻-鼻窦炎(伴与不伴发鼻息肉)等，在疾病表型(phenotype，即性别、年龄、病史、症状和体征等)的基础上，结合免疫学和分子生物学等客观检测结果，将疾病再分成若干内表型(endotype)^[16-17]，这对精准治疗的有效实施和提高疗效等都有着重要意义。

世界卫生组织(WHO)以及世界各国的医疗专业组织在过去的10余年中，为治疗常见鼻部疾病制定了多个临床诊疗纲要、专家共识、意见书或立场文件。1999年，WHO召集了来自全世界的30多位耳鼻咽喉科、呼吸科、儿科、免疫学等专家编写了专著《过敏性鼻炎及其他对哮喘的影响》(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA)^[18]。该书提出了过敏性鼻炎的新分型(间歇性/持续性)，提高了对过敏性疾病(以过敏性鼻炎和哮喘为例)是系统和全身性疾病的认识，同时发展和健全了可在全球范围通用的过敏性鼻炎的临床诊疗指南。到目前为止，ARIA已被翻译成多种文字，并被至少70多个国家的医疗卫生部门接受。ARIA专家组在2008年对文献进行了补充，且此书已再版^[19]。此后，ARIA专家组还发表了大量的后续文献，以及针对其他专科医生、家庭医生、药学专业人员编写的专刊，大大提高了过敏性鼻炎的诊治共识和诊疗水平。

2005年由欧洲过敏和免疫学会(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)组织的国际专家组编写了《鼻-鼻窦炎和鼻息肉诊疗意见书》(European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EP3OS)。该论著在2005年首次发表在*Rhinology*杂志上，随后在2007年和2012年分别发表了修订版。EPOS 2007版是鼻-鼻窦炎和鼻息肉诊断和治疗的主要索引依据，被WHO列入专业指导文献 Inter-Airway中。EPOS 2007被译为至少15种语言，在国际专业学术界得到广泛的认可和推广。EPOS 2012版加入了最新发表的与鼻-鼻窦炎治疗相关的双盲和随机对照临床研究结果，对改善鼻-鼻窦炎和鼻息肉的诊断和治疗有重要指导作用^[10]。此外，该版还充实了鼻窦炎的流行病学研究资料，儿童鼻窦炎的诊断和治疗，并对未来临床和基础科研方向进行了展望。在国内，中华医学会耳鼻咽喉科-头颈部外科学会也编写和发表了过敏性鼻炎和鼻-鼻窦炎的临床诊疗纲要和治疗指南^[20-21]，为临床规范化诊疗提供了指导与参考。

【参考文献】

- [1] Garlapati RR, Lee HP, Chong FH, et al. Indicators for the correct usage of intranasal medications: A computational fluid dynamics study[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(10): 1975-1982.
- [2] Chen XB, Lee HP, Chong VF, et al. Numerical simulation of the effects of inferior turbinate surgery on nasal airway heating capacity[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(5): e118-e122.
- [3] Nagappan PG, Subramaniam S, Wang DY. Olfaction as a soldier-- a review of the physiology and its present and future use in the military[J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 9.
- [4] Wang DY, Li Y, Yan Y, et al. Upper airway stem cells: understanding the nose and role for future cell therapy[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(1): 490.
- [5] Tan KS, Yan Y, Ong HH, et al. Impact of respiratory virus infections in exacerbation of acute and chronic rhinosinusitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(4): 24.
- [6] Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, pii: S0091-6749(17)30919-3.
- [7] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [8] Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(Suppl 1): S22-S209.
- [9] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 533-539.
- [10] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012[J]. *Rhinol Suppl*, 2012, 23: 3, 1-298.
- [11] Zhao X, Yu F, Li C, et al. The use of nasal epithelial stem/progenitor cells to produce functioning ciliated cells *in vitro*[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(5): 345-350.
- [12] Zhang Z, Han D, Zhang S, et al. Biofilms and mucosal healing in postsurgical patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(5): 506-511.
- [13] Li YY, Li CW, Chao SS, et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(6): 1282-1292.

- [14] Zhao L, Li YY, Li CW, *et al.* Increase of poorly proliferated p63⁺/Ki67⁺ basal cells forming multiple layers in the aberrant remodeled epithelium in nasal polyps[J]. *Allergy*, 2017, 72(6): 975-984.
- [15] Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(3): 184-187.
- [16] Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, *et al.* Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement[J]. *Allergy*, 2017, 72(9): 1297-1305.
- [17] Wang X, Zhang N, Bo M, *et al.* Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1344-1353.
- [18] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5 Suppl): S147-S334.
- [19] 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)[J]. *Allergy*, 2008, 63(Suppl 86): 8-160.
- [20] The Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis (2015, Tianjin)[J]. *Chin J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*, 2016, 51(1): 6-24. [中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.]
- [21] The Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2012, Kunming)[J]. *Chin J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*, 2013, 48(2): 92-94. [中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科学组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年, 昆明)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(2): 92-94.]

(收稿日期: 2017-08-10; 修回日期: 2017-09-18)

(责任编辑: 沈宁)