

· 全科临床研究 ·

分泌性中耳炎患者的血清及中耳积液内炎性因子和转化生长因子水平检测及其临床价值分析

谢晓兴,熊高云,戈言平,郭丽明,林炜

浙江省立同德医院耳鼻喉科,浙江 杭州 310012

摘要:目的 探讨分泌性中耳炎(secretory otitis media, SOM)患者血清及耳积液内炎性因子和转化因子水平变化,并分析指标水平与SOM的相关性。方法 选取2015年10月—2017年1月浙江省立同德医院收治的SOM患者作为观察对象,分为急性组、亚急性组和慢性组,每组各抽取患者30例,同时选取30例健康体检者作为对照组;比较各组患者血清、耳积液内的炎性因子和转化因子水平,并分析各指标与SOM的相关性,其中多组间指标水平比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 t 检验,相关性分析采用Spearman分析。结果 SOM患者与对照组血清及SOM患者中耳积液内的炎性因子与转化因子水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);与对照组相比,SOM患者血清TNF- α 、IL-5、IL-8、TGF- β 1和TGF- β 2水平均显著升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);与急性组相比,亚急性组及慢性组的血清及中耳积液内的TNF- α 、IL-5、IL-8、TGF- β 1和TGF- β 2水平均显著升高,且慢性组各指标水平显著高于亚急性组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);相关性分析结果表明,SOM患者血清及中耳积液内的TNF- α 、IL-5、IL-8、TGF- β 1和TGF- β 2水平与SOM病情严重程度呈正相关(均 $P < 0.05$)。结论 SOM患者血清炎性因子及转化生长因子水平异常,血清及耳积液内炎性因子、转化生长因子水平与SOM的病情严重程度关系较为密切。

关键词:分泌性中耳炎;血清;耳积液;炎性因子;转化生长因子

中图分类号: R764.21 R764.04 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)09-1449-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000396

Clinical value analysis and detection of inflammatory factors and transforming growth factor levels of serum and middle ear effusion in patients with secretory otitis media

XIE Xiao-xing, XIONG Gao-yun, GE Yan-ping, et al

Department of ENT, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310012, China

Abstract: Objective To investigate the levels of inflammatory and transforming factors in serum and auricular fluid in patients with secretory otitis media (SOM) and to analyze the correlation between the level of the index and the SOM.

Methods Patients with SOM in our hospital from October, 2015 to January, 2017 were selected as the observation objects. They were divided into acute group, subacute group and chronic group, each group of patients with 30 cases, at the same time 30 healthy persons were selected as control group. The levels of inflammatory factors and transforming factors in the serum and ear fluid were compared between the groups, and the correlation between the indexes and SOM was analyzed. Comparison of multi-group index level was used a single factor analysis of variance levels between the two groups were compared with t test and the correlation analysis was analyzed by Spearman. **Results** The levels of inflammatory and transforming factors in the serum and middle ear effusion between the SOM patients and the control group were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with the control group the levels of TNF- α , IL-5, IL-8, TGF- β 1 and TGF- β 2 were significantly increased in SOM patients the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with the acute group levels of TNF- α , IL-5, IL-8, TGF- β 1 and TGF- β 2 in serum and middle ear effusion of subacute group and chronic group were significantly increased, and the indexes of chronic group were significantly higher than those in subacute group, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The correlation analysis showed that levels of TNF- α , IL-5, IL-8, TGF- β 1 and TGF- β 2 levels in serum and middle ear effusion were positively correlated with SOM (all $P < 0.05$). **Conclusion** Levels of serum inflammatory factors and transforming growth factors in patients with SOM are abnormal, and the inflammatory factors and transforming growth factor levels in serum and ear effusion are closely related to the severity of SOM.

Key words: SOM; Serum; Ear Effusion; Inflammatory Factor; Transforming Growth Factor

分泌性中耳炎(secretory otitis media, SOM)是耳鼻喉科临床的常见病、多发病,属于一种非化脓性炎性疾

病。该病可发生于任何年龄段,由于多数患者早期未给予足够的重视,随着病情的发展,出现持续性耳鸣,最终导致听力下降,是引起小儿听力下降的重要危险因素之一,给患者的生活造成了极大的困扰^[1]。对于该病的治疗被认为是一个国际性的难题,其发病机制

基金项目:浙江省科技计划项目(2015C13418)

通信作者:熊高云, E-mail: yaozheng0710@163.com

较为复杂,国内外研究发现,除咽鼓管功能障碍(最关键因素)外,中耳局部感染、变态反应以及遗传因素等与该病的发生及发展关系较为密切^[2]。中耳积液和听力下降是该病主要病理特征。近年来大量研究证实,炎症因子及免疫调节因子等细胞因子均参与该病的发生及发展过程^[3-4]。特别是继中耳积液内炎性因子的发现以来,对于中耳积液内细胞因子水平的研究成为近年来的研究热点。本研究旨在探讨不同病程的 SOM 患者的血清以及中耳积液内炎性因子及转化生长因子 β(transforming growth factor-β, TGF-β) 水平变化及其临床价值分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 10 月—2017 年 1 月本院收治的 SOM 患者作为研究对象,所有患者均符合 SOM 诊断标准^[5],依据其病情分期将其分为急性中耳炎(急性组,病程 <3 周)、亚急性中耳炎(亚急性组,病程在 3 周~3 个月)和慢性中耳炎(慢性组,病程为 3~6 个月)三大类,从中各抽取 30 例患者作为研究对象。急性组中,男性 17 例,女性 13 例,年龄 21~66 岁,平均年龄(38.62±5.22)岁;亚急性组中,男性 16 例,女性 14 例,年龄 23~69 岁,平均年龄(39.57±4.95)岁;慢性组中,男性 16 例,女性 14 例,年龄 25~68 岁,平均年龄(39.05±4.83)岁;另选取同期的健康体检者 30 例作为对照组,男女各 15 例,年龄 25~69 岁,平均年龄(38.59±5.54)岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情并自愿加入研究。同时排除伴有感染性疾病,肿瘤以及代谢疾病者。4 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 检测指标 炎性因子和转化生长因子。炎性

因子包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-5(interleukin-5, IL-5)和白介素-8(interleukin-8, IL-8);转化生长因子包括转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)和转化生长因子-β2(transforming growth factor-β2, TGF-β2)。

1.2.2 检测方法 分别抽取 4 组研究对象的空腹外周静脉血于含有枸橼酸钠抗凝剂的采血管内,2 000 r/min(450×g, 30 min)离心取上层血清,置于 -20℃ 冰箱内保存待用;同时严格消毒,鼓膜表面麻醉,并于严格的无菌条件下抽取 SOM 患者耳积液,置于 -20℃ 冰箱内保存待用;所有检测指标均采用 ELISA 法检测,检测试剂盒采自上海晶美生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法 选用 SPSS 17.0 统计学软件进行处理分析,计数资料以百分率表示,比较采用卡方检验,经正态性验证炎症因子及转化生长因子水平符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间样本均数比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,2 组间样本均数比较采用 *t* 检验,相关性采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组血清炎性因子、转化生长因子水平比较 多组间 TNF-α、IL-5、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);与对照组相比,慢性组、亚急性组和急性组的 TNF-α、IL-5、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平均显著升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);与急性组相比,亚急性组和慢性组的 TNF-α、IL-5、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平均显著升高,且慢性组水平显著高于亚急性组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 4 组血清炎性因子、转化生长因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α (ng/L)	IL-5 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	TGF-β1 (μg/L)	TGF-β2 (μg/L)
对照组	30	0.64 ± 0.19	2.47 ± 0.33	4.39 ± 0.34	4.19 ± 1.18	1.06 ± 0.37
急性组	30	1.35 ± 0.17 ^a	3.35 ± 0.29 ^a	5.31 ± 0.61 ^a	8.69 ± 1.17 ^a	2.45 ± 0.87 ^a
亚急性组	30	2.47 ± 0.22 ^{ab}	4.60 ± 0.42 ^{ab}	7.09 ± 0.76 ^{ab}	13.51 ± 1.93 ^{ab}	2.45 ± 0.87 ^a
慢性组	30	2.86 ± 0.25 ^{abc}	5.57 ± 0.53 ^{abc}	9.16 ± 0.82 ^{abc}	16.46 ± 3.68 ^{abc}	6.74 ± 0.28 ^{abc}
<i>F</i> 值		728.897	369.470	400.420	214.295	676.256
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与急性组比较,^b $P < 0.05$;与亚急性组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 3 组患者耳积液内炎性因子、转化生长因子水平比较 3 组患者耳积液内 TNF-α、IL-5、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平变化结果见表 2。单因素方差分析结果表明,3 组间 TNF-α、IL-5、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);与急性组相比,亚急性组和慢性组的 TNF-α、IL-5、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平均显著升高,且慢性组水平显著高于

亚急性组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 相关性分析 相关性分析结果表明,血清及耳积液内的 TNF-α、IL-5、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平与分泌性中耳炎病情严重程度均呈正相关(均 $P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

SOM 属于非化脓性中耳炎的一种,是以中耳积液

以及听力下降为主要病理生理特征的中耳炎性疾病。SOM患者除中耳局部存在异常外,还存在较为明显的应激反应^[6]。自中耳积液内发现炎性介质(细胞)以来,对血清及中耳积液内细胞因子的研究已经成为了研究的热点,随着研究的不断深入,人们发现,炎性因子以及 TGF- β 与 SOM 的发生及发展关系较为密

切^[7-9]。但关于炎性因子水平变化的研究报道较缺乏,且现存的报道中相关结果仍存在较大的差异^[10-11],因此对此类因子水平变化的分析是极为必要的。本研究旨在探讨不同病程 SOM 患者的血清、中耳积液内的炎性因子及转化生长因子的水平变化,并分析各指标与中耳炎病程的相关性。

表2 3组SOM患者耳积液内炎性因子、转化生长因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)	IL-5 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	TGF- β 1 (μ g/L)	TGF- β 2 (μ g/L)
急性组	30	1.94 \pm 0.22	3.24 \pm 0.36	10.46 \pm 1.31	46.54 \pm 5.37	5.97 \pm 0.76
亚急性组	30	3.52 \pm 0.31 ^a	5.37 \pm 0.49 ^a	14.59 \pm 1.42 ^a	61.18 \pm 9.41 ^a	8.05 \pm 0.83 ^a
慢性组	30	5.69 \pm 0.53 ^{ab}	8.81 \pm 0.74 ^{ab}	18.34 \pm 1.80 ^{ab}	82.64 \pm 11.72 ^{ab}	10.66 \pm 1.86 ^{ab}
F值		928.065	976.522	205.899	96.808	88.503
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与急性组比较,^a $P < 0.05$;与亚急性组比较,^b $P < 0.05$ 。

表3 血清、耳积液炎性因子、转化生长因子与中耳炎病情严重程度的相关性

指标	r值	P值
血清 TNF- α	0.948	<0.001
血清 IL-5	0.950	<0.001
血清 IL-8	0.952	<0.001
血清 TGF- β 1	0.930	<0.001
血清 TGF- β 2	0.953	<0.001
耳积液 TNF- α	0.943	<0.001
耳积液 IL-5	0.942	<0.001
耳积液 IL-8	0.921	<0.001
耳积液 TGF- β 1	0.863	<0.001
耳积液 TGF- β 2	0.847	<0.001

目前中耳积液内已分离出的细胞因子有白介素类(IL-1 ~ IL-6、IL-8 和 IL-10 等)、TNF- α 、干扰素(IFN)、TGF- β 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等^[12-13]。研究已证实细胞因子在机体的炎症过程中具有重要的调节作用,包括启动分子进程、上调黏附因子的表达等^[14-15]。炎性因子 TNF- α 、IL-6、IL-8,变态反应相关因子 IL-4、IL-5 以及免疫调节因子 IL-2、IL-10 等已被多项研究证实在 SOM 的发生发展过程中具有重要的调节作用^[16-17]。TGF- β 是一种多生物功能的细胞因子,是生长因子,同时也是一类促炎因子,主要有 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种异构体,在 SOM 患者的中耳积液中,已发现了 TGF- β 1、TGF- β 2 的存在,并证实两者在中耳积液内的浓度与中耳积液类型、和鼓膜置管史等有一定的相关性^[18-19]。TGF- β 1 在中耳积液内的检出率最高,对多种免疫细胞的增殖具有一定的抑制作用,且常在炎症反应早期发挥作用。

本研究对 SOM 患者以及健康者的 TNF- α 、IL-5、IL-8、TGF- β 1 和 TGF- β 2 水平进行了对比分析,研究结果显示,SOM 患者血清 TNF- α 、IL-5、IL-8、TGF- β 1 和 TGF- β 2 水平显著高于健康对照者,差异有统计学意义。不同病程的 SOM 患者血清及中耳积液内的 TNF- α 、IL-5、IL-8、TGF- β 1 和 TGF- β 2 水平差异有统计

学意义,主要表现为急性组的 TNF- α 、IL-5、IL-8、TGF- β 1 和 TGF- β 2 水平均显著低于亚急性与慢性组,且亚急性组显著低于慢性组,揭示 SOM 患者存在较为显著的炎症性应激反应。相关性分析结果表明,血清及中耳积液内的炎性因子与转化生长因子水平与 SOM 病程具有相关性。其原因可能与 SOM 发生过程中,机体及局部存在较显著的应激反应,使得血清及中耳积液内的炎性因子水平异常高表达,随着病情的发展,机体的应激反应也呈加强趋势,使得机体内的炎性因子及转化生长因子水平显著升高。该研究结果与先前报道的内容相符^[20],证实了 TGF- β 1 和 TGF- β 2 水平除与 SOM 中耳积液的类型有关外,与病情的严重程度也呈正相关。

综上所述,SOM 患者的血清炎性因子及转化生长因子水平异常升高,且患者血清及中耳积液内的炎性因子和转化生长因子水平与病情的严重程度呈正相关。

参考文献

- [1] Babu S,Prabakaran J,Radhakrishnan S. Prevalence and Management of Otitis Media with Effusion Amongst the School Going Children of a Rural Area in Puducherry[J]. Bengal J Otolaryngol Head Neck Surg, 2016,24(1):21-28.
- [2] Kucur C,Simsek E,Kuduban O,et al. Prevalence of and risk factors for otitis media with effusion in primary school children: case control study in Erzurum Turkey[J]. Tur J Pediatr,2015,57(3):230-235.
- [3] Hirano T,Kodama S,Kawano T,et al. Accumulation of regulatory T cells and chronic inflammation in the middle ear in a mouse model of chronic otitis media with effusion induced by combined Eustachian tube blockage and nontypeable Haemophilus influenzae infection[J]. Infect Immun,2016,84(1):356-364.
- [4] 胡全福,欧阳绍基,姚榕威,等. 曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎患者的临床疗效及对机体炎性因子、细胞免疫指标的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(23):2897-2900.
- [5] 魏兴梅,陈彪,崔丹默,等. 分泌性中耳炎临床应用指南(2004版修订)[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2016,23(8):454-472.
- [6] 郑虹,陈秋如,付佳,等. 鼻腔冲洗配合普米克令舒雾化吸入治疗婴幼儿分泌性中耳炎疗效分析[J]. 贵州医药,2017,41(7):727-728.

[2] 王晓鹏,田秀英,郑军,等.天津市早产儿流行病学调查[J].中国妇幼保健,2016,31(24):5473-5475.

[3] Hoseini BL, Sadati ZM, Rakhshani MH. Assessment of neonatal mortality in the neonatal intensive care unit in Sabzevar City for the period of 2006-2013[J]. Electron Physician, 2015, 7(7):1494-1499.

[4] 江载芳,申昆玲,沈颖.实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:1567-1602.

[5] 徐凤丹,孔祥永,封志纯.480例住院新生儿的病死率及死亡原因分析[J].中国当代儿科杂志,2017,19(2):152-158.

[6] Jeschke E, Biermann A, Günster C, et al. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012; A Report Based on Administrative Data[J]. Front Pediatr, 2016, 4(2):23.

[7] 李茂军,吴青,石伟,等.不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征临床特征分析[J].中国当代儿科杂志,2016,18(10):960-964.

[8] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014, 97(4):749-755.

[9] Mussavi M, Mirnia K, Asadollahi K. Comparison of the Efficacy of Three Natural Surfactants (Curosurf, Survanta, and Alveofact) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome Among Neonates: A Randomized Controlled Trial[J]. Iran J Pediatr, 2016, 26(5):e5743.

[10] 汪晓波,刘光辉,尹传高,等.珂立苏治疗早产儿肺透明膜病与支气管肺发育不良的关系[J].安徽医学,2014,35(10):1366-1368.

[11] Qin MA, Pediatrics DO, Hospital GP. Pulmonary surfactant in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome[J]. China Medicine & Pharmacy, 2017(2):175-177.

[12] 王清清,苏卫东,张微微,等.早产儿医院感染目标性监测结果及危险因素分析[J].中国新生儿科杂志,2014,29(4):233-237.

[13] 邓爱梅.新生儿感染性疾病围生期相关因素探讨[J].中国现代医生,2015,53(29):45-50.

[14] 姜娜,汪盈,王琦,等.超早产儿医院感染及其危险因素分析[J].中华儿科杂志,2014,52(2):137-141.

[15] 李鸿斌,顾建明,冯海娟,等.复苏技术降低我国新生儿窒息发生率和死亡率的Meta分析[J].中国妇幼健康研究,2015,26(5):1031-1034.

[16] 石永言,富建华.《2015年美国儿科学会新生儿复苏指南》解读[J].中国实用儿科杂志,2016,31(6):401-404.

[17] 王君莲.早产儿窒息的相关因素分析[D].重庆:重庆医科大学,2014.

[18] Zhou WQ, Mei YB, Zhang XY, et al. Neonatal outcomes of very preterm infants from a neonatal intensive care center[J]. World J Pediatr, 2014, 10(1):53-58.

[19] 吕媛,舒桂华,钱敏,等.早产儿肺出血相关因素的Logistic分析[J].中华临床医师杂志:电子版,2014,8(23):4214-4217.

[20] 曾春英,陈碧兰,张桂香.早产儿肺出血临床特征及危险因素分析[J].中国妇幼保健,2015,30(15):2371-2373.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2017-12-21

(上接第1451页)

[7] Zielnikjurkiewicz B, Stankiewicz-szymczak W. Evaluation of the Interleukin-1 Receptor Antagonist and Immunoregulatory Interleukin-10 in the Middle Ear in Chronic Otitis Media With Effusion in Children With and Without Atopy[J]. Clin Exper Otolaryngol, 2016, 9(2):104-108.

[8] Sang HK, Cha SH, Kim YI, et al. Age-dependent changes in pattern recognition receptor and cytokine mRNA expression in children with otitis media with effusion[J]. Int J Pediatr Otolaryngol, 2015, 79(2):229-234.

[9] 周长华,桂明才,徐丹,等.分泌性中耳炎病人中耳积液及血清相关炎症递质检测[J].齐鲁医学杂志,2016,31(4):454-455.

[10] 刘波,周长华,熊虹全,等.分泌性中耳炎患者血清及耳积液炎症介质及血液免疫指标的变化[J].海南医学院学报,2016,22(11):1167-1169.

[11] Xiang-Yu MA, Otorhinolaryngology O, Hospital SC. Changes and Clinical Significance of Inflammatory Cytokines before and after the Operative Treatment of Secretory Otitis Media in Children[J]. Chinese Gener Pract, 2014, 17(9):1017-1020.

[12] Ilija S, Goulielmos GN, Samonis G, et al. Polymorphisms in IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ and TGF- β 1 genes and susceptibility to acute otitis media in early infancy[J]. Pediatric infectious disease J, 2014, 33(5):518-521.

[13] 罗大虎.盐酸氨溴索联合曲安奈德对分泌性中耳炎患者T淋巴细胞亚群的影响[J].医药论坛杂志,2017,38(5):38-39.

[14] 邹春花.鼓膜置管治疗分泌性中耳炎效果观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(6):536-537.

[15] Chen F, Xu H, Ni K, et al. Association of transcription factor T-Bet and transforming growth Factor-B[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(9):17761-17771.

[16] 袁萍.血清及耳积液多项细胞因子与中耳炎的关系[J].海南医学院学报,2014,20(12):1736-1738.

[17] Zielnik-Jurkiewicz B, Stankiewicz-Szymczak W. Pro-inflammatory interleukins in middle ear effusions from atopic and non-atopic children with chronic otitis media with effusion[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(6):1369-1378.

[18] 张帆,袁琨,肖伯奎,等.TGF- β 1、TGF- β 2在分泌性中耳炎患者中耳积液中的表达和临床意义[J].医学新知,2015,25(6):381-382.

[19] Tateossian H, Morse S, Parker A, et al. Otitis media in the Tgfr knockout mouse implicates TGF β signalling in chronic middle ear inflammatory disease[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(13):2553-2565.

[20] 郭文涛.转化生长因子 β 1与基质金属蛋白酶-9在实验性鼓室硬化中的表达[D].济南:山东大学,2012.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2017-10-17