

coronary artery disease; the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12): 1145-1155.

[17] Kim HK, Doh JH, Koo BK, et al. A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary stenting and computed tomography-derived computed fractional flow reserve [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 7(1): 72-78.

[18] Rossi A, Papadopoulou SL, Pugliese F, et al. Quantitative computed tomographic coronary angiography does it predict functionally significant coronary stenoses [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2014, 7(1): 43-51.

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.046

[19] Doh JH, Koo BK, Nam CK, et al. Diagnostic value of coronary ct angiography in comparison with invasive coronary angiography and intravascular ultrasound in patients with intermediate coronary artery stenosis; results from the prospective multicentre figure-out (functional imaging criteria for guiding review of invasive coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary computed tomographic angiography) study [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(8): 870-877.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2014-12-10)

## 慢性化脓性中耳炎细菌学研究进展\*

官文君 综述, 李朝军<sup>△</sup> 审校

(重庆市第三人民医院/重庆市眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科 400014)

关键词: 中耳炎, 化脓性; 致病菌; 细菌生物膜

中图分类号: R446.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)06-0842-03

慢性化脓性中耳炎 (chronic suppurative otitis media, CSOM) 是指中耳黏膜、骨膜或深达骨质的慢性化脓性炎症, 其临床特征是长期间歇或持续性耳流脓、鼓膜穿孔、听力下降和耳鸣等。目前, 在国内外 CSOM 的发病率仍然较高, 同时 CSOM 也是导致听力下降的主要原因之一。慢性中耳感染所致的中耳黏膜肿胀和分泌物产生, 鼓膜穿孔, 听骨链破坏, 导致传导性听力损失。同时炎性介质通过圆窗膜渗透入内耳, 可以引起耳蜗中毛细胞损失。CSOM 除了引起听力下降外, 还可引起颅内、外并发症, 严重时甚至可以危及患者生命。Lee 等<sup>[1]</sup> 研究发现, 咽鼓管的功能障碍和细菌感染是 CSOM 最重要的致病因素。同时细菌生物膜可能也起着重要的作用。由于调查地区和时期、采样及培养方法不同, 以及患者应用抗菌药物等方面存在的差异, 各地对 CSOM 致病菌种类和排序的报道不一致。

### 1 细菌对 CSOM 的致病机制

目前, 仍把感染、咽鼓管功能障碍及免疫不健全看作是中耳炎的三大主要发病病因, 其次, 还有遗传和环境等其他因素作用。在这三大重要发病病因中, 由于咽鼓管功能障碍和免疫不健全属于机体的内源性病因, 而致病菌感染是引起 CSOM 的最重要和最直接的外源性发病病因, 如果没有感染因素的参与, 很少单独引发 CSOM。细菌的毒力、细菌侵入机体途径和数量, 以及机体免疫能力与其致病作用有很紧密的联系。虽然 CSOM 慢性感染的确切病理生理机制的尚不明确。但存在于中耳炎早期炎性渗出物中的病原微生物、细菌成分、内毒素、补体、多种炎症细胞及主要由炎症细胞产生 [如 IL、肿瘤坏死因子 (TNF)、前列腺素、血管内皮生长因子、转化生长因子、成纤维细胞生长因子等], 它们之间的相互作用可致一系列的非常复杂的炎性病理反应, 使炎症和渗出液持续存在, 促使肉芽组

织形成, 周围骨质破坏等病理变化, 是中耳炎持续并向 CSOM 阶段发展的病理病因。最近发现, TLR2、TLR4、TLR5 的 mRNA 和蛋白质水平在 CSOM 中显示显著降低, 中耳黏膜中 TLR 降低可能会导致宿主降低对细菌的反应, 持续的炎症和易患 CSOM<sup>[2]</sup>。

这些慢性疾病患者显示黏膜水肿和积液的增加, 黏膜腺体的分泌能力的增加。因为黏膜肿胀和积液的排出, 使连接中耳鼓室上隐窝和乳突腔的狭窄的通道阻塞, 正常流通变得不可能, 而黏膜变化降低血液流动, 引起局部 pH 值下降, 形成菌株的改变<sup>[3]</sup>。阻塞部位以后的区域的渗出液长期积留不能被引流排出, 久而久之机化后形成肉芽组织, 逐渐形成慢性中耳炎。

中耳胆脂瘤是一种能产生角蛋白的鳞状上皮在中耳的聚集, 可以进一步限定表现为独立生长、代替中耳黏膜、吸收骨质的三维上皮结构。由于鳞状上皮的不断增生、角化、脱落, 聚集而无法排出, 随着体积的增大, 可能更容易导致连接乳突和鼓室的乳突窦入口的部分或完全堵塞。国外有报道指出, 在 60.0% 的封锁乳突窦入口和 42.9% 不封闭的乳突窦入口能获得乳突组织培养阳性<sup>[4]</sup>。近期研究显示, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$  和 IL-6 等 3 种细胞因子在有骨质破坏的 CSOM 标本中表达程度非常高, 并与骨质破坏程度成正比<sup>[5]</sup>。

### 2 CSOM 常见的致病菌

**2.1 需氧细菌** 国内外报道 CSOM 分离出致病菌中的需氧细菌多分布于铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌 (尤其以表皮葡萄球菌为主)、变形杆菌、克雷伯杆菌和流感嗜血杆菌等。在巴基斯坦, Sattar 等<sup>[6]</sup> 发现, 当地 CSOM 患者致病菌最常见的为铜绿假单胞菌, 占 38%, 其次为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等。在韩国, Yeo 等<sup>[7]</sup> 回顾性研究 1 102 例 CSOM 医院需氧菌中致病菌顺序为假单胞菌属、耐甲氧

\* 基金项目: 重庆市医学科研项目资助 (2011-1-100)。 作者简介: 官文君 (1986—), 硕士, 主要从事耳聋的防治研究, 现为重庆市第四人民医院耳鼻咽喉科医师。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: lichaojun@263.net。

西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌。同时,也有报道提出,凝固酶阴性葡萄球菌可能是部分正常皮肤菌种,不是 CSOM 真的致病菌<sup>[8]</sup>。近年来国内研究胆脂瘤型中耳炎病原菌主要为铜绿假单胞菌,可能与非胆脂瘤型中耳炎主要致病菌排序不一致。熊观霞等<sup>[9]</sup>发现,铜绿假单胞菌感染耳中骨质破坏以中或重度为主,而凝固酶阴性葡萄球菌感染耳中骨质破坏相对较轻。Yeo 等<sup>[7]</sup>研究胆脂瘤型中耳炎和非胆脂瘤型中耳炎,发现假单胞菌属在胆脂瘤中耳炎中最普遍。Attallah<sup>[10]</sup>研究 108 例胆脂瘤型中耳炎中致病菌一半以上是铜绿假单胞菌,其次是金黄色葡萄球菌及变形杆菌。可能原因是铜绿假单胞菌在潮湿环境下容易生存,并易形成生物膜,一方面作为一个强致病菌通过炎症反应使组织结构的损害加重,另一方面还引起连锁免疫应答反应,间接地调节破骨细胞的生成而影响骨质吸收。

**2.2 厌氧菌** 因为大多数研究不对厌氧细菌做评估,它们在 CSOM 中的作用报道甚少。王慧敏等<sup>[11]</sup>报道的 166 例 CSOM 患者中厌氧菌检出阳性例数 18.42%。Prakash 等<sup>[12]</sup>报道了 204 例 CSOM 患者中厌氧菌占 29.41%,最主要的是梭形杆菌属,其次是消化球菌和消化链球菌属。Brook<sup>[13]</sup>报道在儿童 CSOM 中厌氧菌检出率从 29%~71% 不等,且主要为消化链球菌属和梭形杆菌属,其次为普氏菌属、卟啉单胞菌属。检出率不同可能由于地理位置和实验室技术差异所致。其致病机制可能由于口咽部厌氧菌通过咽鼓管到达中耳,另外还有细菌之间(需氧菌和厌氧菌)的协同作用有关。故厌氧菌在 CSOM 发病中越来越受关注,对病程长、久治不愈、需氧菌培养阴性的 CSOM 患者应该考虑厌氧菌感染。

**2.3 真菌** 耳真菌感染的诱发因素主要有广谱抗菌药物,类固醇、抑制细胞生长药物,肿瘤、免疫系统疾病,及耳局部损伤,耳防御系统改变(上皮腺体改变、pH 改变、耵聍的量变和性交),细菌感染等。Jia 等<sup>[14]</sup>发现在中国上海,黑曲霉(54.78%),其次是白色念珠菌(16.52%)是主要的耳真菌感染。在具有免疫力患者的中耳中,炎症导致慢性增生性黏膜病变,使黏液产生增加,可能为真菌定植提供所需营养,从而促进致病真菌在中耳和耳道的定植。也可能是由于 CSOM 患者长期、反复使用抗菌药物局部滴耳后,细菌受到抑制,从而导致与该类细菌相拮抗的真菌感染。一项研究显示在用环丙沙星治疗慢性中耳炎之后,真菌的发生率从 10% 增长到 35%<sup>[15]</sup>。二重真菌感染造成的外耳道炎已经作为局部喹诺酮类药物治疗 CSOM 的不良反应。对这些 CSOM 患者伴真菌感染或细菌、真菌混合感染的治疗,则需要彻底清除病变组织,改善中耳引流情况,创造干耳条件,在手术后期不使用抗菌药物的情况下,也可以改善或治愈耳真菌病。有研究报道:在乳突切除术后患者,相对那些耳道壁未受损的患者,真菌病的复发率和病残率更高,建议酮康唑膏体填入术腔,并以纱条填入以确定局部药物接触到感染的上皮细胞<sup>[16]</sup>。

#### 2.4 特殊感染细菌

**2.4.1 MRSA** MRSA 在 CSOM 中被发现有逐年增多的趋势,已经出现对万古霉素耐药、中介以及异质性耐药的 MRSA。Park 等<sup>[17]</sup>报道称,MRSA 在 CSOM 分离细菌中从 1998 年的 0.7% 提高到 2006 年的 11.4%,其中大部分被认为是社区获得性 MRSA。Yeo 等<sup>[7]</sup>观察超过 1 000 例 CSOM 患者,MRSA 占 24.2%。由 Lee 等<sup>[18]</sup>在 2008 年观察了 1 103 例 CSOM 患者,发现铜绿假单胞菌和 MRSA 是最常见的分离出的物种,均发生在 26% 的患者中。MRSA 常表现为多重耐药,

耐药机制复杂,包括药物作用靶位的改变(*mecA* 基因、*VanA* 基因介导的耐药,rRNA 甲基化和突变等),药物灭活酶的产生,细胞壁通透性改变,主动外排泵的作用。由于 MRSA 除了对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药外,也对多种非  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物有较高的敏感性,所以治疗 MRSA 感染首先要根据临床药敏试验结果。

**2.4.2 耐环丙沙星铜绿假单胞菌** 目前,CSOM 患者多经验性使用局部耳滴药,大部分为喹诺酮类抗菌药物,所以耐环丙沙星铜绿假单胞菌(CRP)在 CSOM 分离的致病菌中有逐年增高的趋势。对 CSOM 细菌体外药效研究中显示:铜绿假单胞菌菌株在固着(33%~40%)和浮游(13%)状态下显示对地塞米松和环丙沙星耐药<sup>[19]</sup>。Ahn 等<sup>[20]</sup>研究发现,CSOM 中 CRP 分离率占 15.2%,而环丙沙星敏感的铜绿假单胞菌占 10.6%。Shim 等<sup>[21]</sup>研究 CSOM 术后耳漏的患者,发现与金黄色葡萄球菌和 MRSA 不同,CRP 由于缺乏高度有效的抗菌药物治疗,可能会导致术后早期耳漏。铜绿假单胞菌的生存能力强,在环境中分布广泛,耐药性强,对喹诺酮类药物耐药机制主要是通过靶位点的改变(由 *gyrA*、*gyrB* 基因编码的 DNA 促旋酶变异,由 *parC* 和 *parE* 基因编码的 DNA 拓扑异构酶 IV 变异),主动泵出系统(MexAB-OprM 系统,MexCD-OprJ 系统,MexEF-OprN 系统,MexXY 系统等),降低外膜的通透性,形成生物膜等。因为局部耳滴药后抗菌药物的浓度在中耳腔远高于在血液中,氟喹诺酮类耳滴药可有效控制耳漏,但是长期反复使用可能更增加了 CRP 的生成。联合不同抗菌药物交替滴耳以控制耳漏是有必要。

#### 3 细菌生物膜与 CSOM

细菌生物膜是三维的多微生物菌落,生存在非生物和生物表面这些多微生物菌落在不利于生长的环境下,形成一种特殊微生物菌落群体结构,菌体被自身分泌的胞外多糖多聚物包裹,保护自己免受环境和宿主生物体的防御。生物膜附着受损的组织,如暴露的患骨炎的骨和溃烂中耳黏膜,或耳科学的植入物如鼓膜置管,因此在 CSOM 引起持续感染。生物膜感染的存在已经证明了一些慢性和顽固的感染,包括呼吸道疾病,如囊性纤维化、慢性鼻窦炎、慢性中耳炎。此外,生物膜增长与顽强形式的感染和潜在的毁灭性的炎症反应有紧密联系<sup>[22]</sup>。慢性中耳炎患者的中耳黏膜中,生物膜的形成常见,特别是有耳流液的病史<sup>[23]</sup>。绝大多数细菌都可以生物膜形式存在,也包括 CSOM 的致病菌:金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等。目前已经发现细菌生物膜在胆脂瘤中耳炎的发病机制中有重要意义。Saunders 等<sup>[24]</sup>分别在 60% 胆脂瘤患者中和 14% CSOM 不伴胆脂瘤患者中检测到细菌生物膜的存在。Lampikoski 等<sup>[25]</sup>用激光共焦扫描显微镜观察胆脂瘤和非胆脂瘤的耳科手术患者的乳突生物膜,发现胆脂瘤组织可能作为生物膜定居的一个有益基质,生物膜的发生率在胆脂瘤存在时明显更高。

细菌生物膜还表现出极强的耐药性。有关生物膜细菌耐药机制有渗透限制、营养限制和表型推断 3 种学说。传统的抗菌药物治疗常常不够根除生物膜感染。对于胆脂瘤中耳炎的患者,还需要在手术中最大限度地清除胆脂瘤、肉芽等病变组织,最好能检测有无生物膜存在,对术后正确分析细菌耐药性和选择抗菌药物有重要意义。

#### 4 结 语

综上所述,应进一步加强 CSOM 规范化诊断和治疗,在使用抗菌药物之前,对患者进行病原菌培养和药物敏感性试验,

减少耐药菌株的形成及抗菌药物滥用,使 CSOM 患者尽早得到有效外科手术治疗。对病变严重的 CSOM 患者,手术前合理使用局部或全身药物治疗,既可以控制感染,也可以缓解耳局部症状,为耳显微手术做好铺垫作用,也是防止手术感染的重要保证,促进术后尽快干耳的有效措施。因此,探讨 CSOM 患者细菌的菌群分布和药物敏感性试验,对合理应用抗菌药物,使患者能够在手术前后得到及时、有效的抗菌药物治疗,对提高手术治愈率,降低并发症发生有着重要意义。

#### 参考文献:

- [1] Lee SK, Park DC, Kim MG, et al. Rate of isolation and trends of antimicrobial resistance of multidrug resistant pseudomonas aeruginosa from otorrhea in chronic suppurative otitis media[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2012, 5(1):17-22.
- [2] Si Y, Zhang ZG, Chen SJ, et al. Attenuated TLRs in middle ear mucosa contributes to susceptibility of chronic suppurative otitis media[J]. Hum Immunol, 2014, 75(8): 771-776.
- [3] Chang J, Lee SH, Choi J, et al. Nasopharynx as microbiologic reservoir in chronic suppurative otitis media: preliminary study[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2011, 4(3): 122-125.
- [4] Albert RR, Job A, Kuruvilla G, et al. Outcome of bacterial culture from mastoid granulations; is it relevant in chronic ear disease[J]. J Laryngol Otol, 2005, 119(10): 774-778.
- [5] Kuczkowski J, Sakowicz-burkiewicz M, Izycka-swieszewska E, et al. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-6 and interleukin-10 in chronic otitis media with bone osteolysis[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2011, 73(2): 93-99.
- [6] Sattar A, Alamgir A, Hussain Z, et al. Bacterial spectrum and their sensitivity pattern in patients of chronic suppurative otitis media[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2012, 22(2): 128-129.
- [7] Yeo SG, Park DC, Hong SM, et al. Bacteriology of chronic suppurative otitis media-a multicenter study [J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(10): 1062-1067.
- [8] Vishwanath S, Mukhopadhyay C, Prakash R, et al. Chronic suppurative otitis media: optimizing initial antibiotic therapy in a tertiary care setup[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 64(3): 285-289.
- [9] 熊观霞, 白晶, 吴旋, 等. 慢性化脓性中耳炎的细菌学监测和药物敏感性动态分析[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2012, 33(2): 228-234.
- [10] Attallah MS. Microbiology of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma [J]. Saudi Med J, 2000, 21(10): 924-927.
- [11] 王慧敏, 连荣, 余文发, 等. 慢性化脓性中耳炎患者脓液中病原菌分布及药物敏感性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(5): 1199-1200.
- [12] Prakash R, Juyal D, Negi V, et al. Microbiology of chronic suppurative otitis media in a tertiary care setup of Uttarakhand state, India[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(4): 282-287.
- [13] Brook I. The role of anaerobic bacteria in chronic suppurative otitis media in children; implications for medical therapy[J]. Anaerobe, 2008, 14(6): 297-300.
- [14] Jia X, Liang Q, Chi F, et al. Otomycosis in Shanghai: aetiology, clinical features and therapy[J]. Mycoses, 2012, 55(5): 404-409.
- [15] Fradis M, Brodsky A, Ben-David J, et al. Chronic otitis media treated topically with ciprofloxacin or tobramycin [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 123(10): 1057-1060.
- [16] Ho T, Vrabcic JT, Yoo D, et al. Otomycosis: clinical features and treatment implications [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 135(5): 787-791.
- [17] Park MK, Jung MH, Kang HJ, et al. The changes of MRSA infections in chronic suppurative otitis media[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 39(3): 395-398.
- [18] Lee SK, Lee MS, Jung SY, et al. Antimicrobial resistance of pseudomonas aeruginosa from otorrhea of chronic suppurative otitis media patients[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 143(4): 500-505.
- [19] Lea J, Conlin AE, Sekirov I, et al. In vitro efficacy of n-acetylcysteine on bacteria associated with chronic suppurative otitis media [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 43(1): 20.
- [20] Ahn JH, Kim MN, Suk YA, et al. Preoperative, intraoperative, and postoperative results of bacterial culture from patients with chronic suppurative otitis media [J]. Otol Neurotol, 2012, 33(1): 54-59.
- [21] Shim HJ, Park CH, Kim MG, et al. A pre- and postoperative bacteriological study of chronic suppurative otitis media[J]. Infection, 2010, 38(6): 447-452.
- [22] Foreman A, Holtappels G, Psaltis AJ, et al. Adaptive immune responses in Staphylococcus aureus biofilm-associated chronic rhinosinusitis [J]. Allergy, 2011, 66(11): 1449-1456.
- [23] Akyildiz I, Take G, Uygur K, et al. Bacterial biofilm formation in the middle-ear mucosa of chronic otitis media patients[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 65(Suppl 3): 557-561.
- [24] Saunders J, Murray M, Alleman A. Biofilms in chronic suppurative otitis media and cholesteatoma; scanning electron microscopy findings[J]. Am J Otolaryngol, 2011, 32(1): 32-37.
- [25] Lampikoski H, Aarnisalo AA, Jero J, et al. Mastoid biofilm in chronic otitis media [J]. Otol Neurotol, 2012, 33(5): 785-788.