

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221020.1532.006.html\(2022-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221020.1532.006.html(2022-10-21))

IL-5 与 INF- γ 在腺样体肥大伴分泌性 中耳炎中的表达及临床意义*

唐一萍,冯俊,马鹏,罗德艳

[南充市中心医院(川北医学院第二临床学院)耳鼻咽喉头颈外科,四川南充 637000]

[摘要] **目的** 研究白细胞介素-5(IL-5)与 γ -干扰素(INF- γ) 在腺样体肥大伴分泌性中耳炎中的表达,并且分析其临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月该院收治的 117 例腺样体肥大患儿,按照是否伴分泌性中耳炎分为两组,56 例单纯腺样体肥大患儿为对照组,61 例腺样体肥大伴分泌性中耳炎患儿为研究组。检测并对比两组患儿血清、腺样体组织、中耳积液中 IL-5 与 INF- γ 水平。**结果** 两组血清 IL-5、INF- γ 水平及 IL-5/INF- γ 比值无明显差异($P>0.05$);研究组腺样体组织 IL-5 水平及 IL-5/INF- γ 比值均明显高于对照组($P<0.05$),INF- γ 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组腺样体组织 IL-5、INF- γ 水平均明显高于血清及中耳积液($P<0.05$),血清与中耳积液的 IL-5、INF- γ 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** IL-5、INF- γ 可能成为腺样体肥大伴分泌性中耳炎患儿临床诊断、治疗及预后评估的重要指标。

[关键词] 腺样体肥大;分泌性中耳炎;白细胞介素-5; γ -干扰素**[中图分类号]** R762**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0088-03

Expression and clinical significance of IL-5 and INF- γ in adenoid hypertrophy complicating secretory otitis media*

TANG Yiping, FENG Jun, MA Peng, LUO Deyan

[Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Nanchong Municipal Central Hospital (Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College), Nanchong, Sichuan 637000, China]

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of IL-5 and INF- γ in adenoid hypertrophy complicating secretory otitis media. **Methods** One hundred and seventeen children patients with adenoid hypertrophy admitted to this hospital from January 2020 to June 2021 were selected and divided into the two groups according to whether complicating secretory otitis media. Fifty-six case of simple adenoid hypertrophy served as the control group and 61 cases of adenoid hypertrophy complicating secretory otitis media served as the study group. The levels of IL-5 and INF- γ in serum, adenoids tissue and middle ear fluid were detected and compared between the two groups. **Results** The serum IL-5, INF- γ levels and IL-5/INF- γ ratio had no significant difference between the two groups ($P>0.05$); while the IL-5 levels and IL-5/INF- γ ratio in the adenoid tissue of the study group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$), the INF- γ level had no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$); the IL-5 and INF- γ levels in the adenoids tissue of the study group were significantly higher than those in serum and middle ear effusion ($P<0.05$); the IL-5 and INF- γ levels had no statistical difference between serum and middle ear effusion ($P>0.05$). **Conclusion** The IL-5 and INF- γ levels may become the important indicators for the clinical diagnosis, treatment and prognosis evaluation of the children patients with adenoid hypertrophy complicating secretory otitis media.

[Key words] adenoid hypertrophy; secretory otitis media; IL-5; INF- γ

* 基金项目:四川省教育厅重点项目(18ZA0203);四川省教育厅基层卫生事业发展科研项目(SWFZ-C-065)。 作者简介:唐一萍(1986-),主治医师,硕士,主要从事中耳炎疾病的研究。

腺样体也叫咽扁桃体或增殖体,为人体 6 个扁桃体之一。腺样体肥大是儿童常见疾病^[1],其原因在于小儿发育不够成熟,咽喉部容易发炎,如果炎症反复刺激腺样体,就会导致其发生病理性增生^[2]。分泌性中耳炎是腺样体肥大的常见并发症,其中以中耳积液、听力下降为主要特征,属于中耳非化脓性疾病^[3]。学者们在研究分泌性中耳炎发病机制的过程中,发现免疫因素发挥了重要作用,特别是腺样体的免疫功能异常受到了密切关注^[4]。本研究选取 Th2/Th1 的代表性指标进行研究,观察白细胞介素(IL)-5 与 γ -干扰素(INF- γ)在腺样体肥大伴分泌性中耳炎中的表达,分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月本院收治的 117 例腺样体肥大患儿,临床症状为鼻塞、鼻溢、打鼾、张口呼吸,部分患儿伴耳痛、耳鸣、听力减退、有耳内闷塞感等。所有患儿经纤维鼻咽镜检查确诊,腺样体/鼻咽腔(即 A/N)比值 >0.6 ,为腺样体肥大,需切除腺样体;部分患儿伴分泌性中耳炎,经电耳镜、声导抗、纯音测听等确诊,需行鼓膜穿刺术或鼓膜置管术引流中耳内积液^[5]。纳入标准:患儿家属同意并配合本研究;临床资料完整。排除标准:并发免疫系统疾病、过敏性疾病、全身性疾病;近期使用过免疫抑制剂。按照病情把患儿分为两组,56 例单纯腺样体肥大患儿为对照组,61 例腺样体肥大伴分泌性中耳炎患儿为研究组。对照组男 27 例,女 29 例,年龄 2~8 岁,平均(4.37 \pm 0.39)岁;研究组男 28 例,女 33 例,年龄 3~8 岁,平均(4.42 \pm 0.40)岁。两组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审批同意(2019CH037)。

1.2 方法

所有患儿均接受全身麻醉下腺样体切除术治疗,针对伴分泌性中耳炎患儿还需鼓膜置管引流中耳内积液。留取部分腺样体标本和中耳积液,清晨空腹抽取外周静脉血,保存于超低温冰箱(-70 $^{\circ}$ C)待检。ELISA 测定两组患儿腺样体组织、中耳积液、血清中 Th2 分泌的 IL-5、Th1 分泌的 INF- γ 水平,采用 VERSAmax 型酶标仪,试剂盒由上海彩佑实业有限公司提供。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患儿血清 IL-5 水平无明显差异($P>0.05$),而在腺样体组织中比较差异有统计学意义($P<$

0.05),见表 1。研究组腺样体组织 IL-5 水平明显高于在血清($t=67.285, P<0.001$)和中耳积液($t=63.714, P<0.001$),血清与中耳积液 IL-5 水平比较差异无统计学意义($t=1.604, P=0.087$)。

表 1 两组 IL-5 水平比较(pg/L)

组别	<i>n</i>	血清	腺样体组织	中耳积液
对照组	56	9.03 \pm 0.86	51.39 \pm 7.72	
研究组	61	9.45 \pm 0.90	124.37 \pm 9.82	10.36 \pm 5.34
<i>t/Z</i>		1.236	24.547	
<i>P</i>		0.095	<0.001	

在血清、腺样体组织中两组患儿的 INF- γ 水平均无明显差异($P>0.05$),见表 2。研究组腺样体组织 INF- γ 水平明显高于血清($t=38.147, P<0.001$)和中耳积液($t=35.051, P<0.001$),血清与中耳积液 INF- γ 水平比较差异无统计学意义($t=1.627, P=0.084$)。

表 2 两组 INF- γ 水平比较(pg/L)

组别	<i>n</i>	血清	腺样体组织	中耳积液
对照组	56	154.68 \pm 11.63	612.05 \pm 57.91	
研究组	61	175.74 \pm 13.58	624.71 \pm 58.72	192.08 \pm 14.25
<i>t/Z</i>		2.154	0.836	
<i>P</i>		0.076	0.175	

两组血清 IL-5/INF- γ 比值无明显差异($P>0.05$),在腺样体组织中研究组 IL-5/INF- γ 比值明显高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组 IL-5/INF- γ 比值比较

组别	<i>n</i>	血清	腺样体组织
对照组	56	0.058 \pm 0.01	0.084 \pm 0.01
研究组	61	0.054 \pm 0.01	0.199 \pm 0.01
<i>t/Z</i>		1.127	22.163
<i>P</i>		0.094	<0.001

3 讨论

腺样体位于咽穹后部,与中耳相邻,2~6 岁为腺样体增殖的旺盛时期。腺样体肥大和分泌性中耳炎都是小儿常见疾病^[6],小儿还处于生长发育期,免疫功能不够健全,抵抗病原菌的能力较弱^[7]。从结构来看,肥大的腺样体会压迫细长的咽鼓管,影响咽鼓管正常通气,结果中耳鼓室与外界无法进行正常的气体交换,中耳鼓室逐渐形成负压,导致中耳黏膜的静脉扩张,鼓室黏膜开始充血和渗出,血清漏出聚积于中耳,逐渐形成中耳积液,久而久之就诱发了分泌性中耳炎。事实上,关于腺样体肥大引发分泌性中耳炎的

作用机制,学者们有着不同的见解,并且形成了机械性阻塞学说、免疫学说、炎症学说、感染学说等^[8]。其中免疫学说从细胞水平和分子水平揭示了分泌性中耳炎的发病机制,受到了人们的高度关注,成为探索靶向治疗、细胞因子治疗的方向。

免疫学认为,Th 细胞通过增生扩散来激活其他免疫细胞,在免疫应答反应中发挥了关键性作用。Th 细胞分为很多种类,Th1 和 Th2 是它的两个主要亚型,Th1 主要分泌 IL-2、IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、INF- γ 等细胞因子,介导细胞免疫,其中 INF- γ 为 Th1 的标志性细胞因子,Th1 通过 INF- γ 激活巨噬细胞,INF- γ 则可双向调节 Th1/Th2,一方面诱导 Th0 向 Th1 转化,增强 Th1 的活性,另一方面拮抗 Th0 向 Th1 分化,抑制 Th2 的活性,INF- γ 表达降低将直接影响机体的免疫能力;Th2 主要分泌 IL-3、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等细胞因子,介导体液免疫,其中 IL-5 又名嗜酸性粒细胞分化因子、B 细胞生长因子-II、IgA 增强因子,可刺激嗜酸性粒细胞生长和分化,进而引发免疫反应。近年来,“Th2/Th1 平衡假说”得到了越来越多的认可,其认为 Th 细胞在免疫应答反应中发挥着关键性的作用,Th2/Th1 应答的动态平衡保证机体处于正常状态,失衡则会导致疾病发生和发展^[9]。既往文献提示,在人体中 Th2/Th1 分泌的细胞因子保持动态平衡,因此机体能够维持免疫自稳状态。而一旦 Th2/Th1 平衡被打破,就会发生免疫异常,机体就会呈现出发病状态^[10]。有学者研究还发现,中耳积液、上呼吸道、鼻咽部有着类似的免疫反应,而且上气道变态反应与分泌性中耳炎具有密切关系^[11]。

从本研究的结果来看,IL-5 与 INF- γ 水平在血清、腺样体组织、中耳积液中的表达既有相似之处,又有不同之处。相似之处在于,在血清中两组患儿的 IL-5、INF- γ 水平无明显差异($P > 0.05$);而从研究组内来看,在腺样体组织中的表达(无论是 IL-5 还是 INF- γ)都明显高于血清,在腺样体组织中的表达(无论是 IL-5 还是 INF- γ)明显高于中耳积液,与 GAN 等^[12]的研究结果类似。这就说明,腺样体肥大患儿的 IL-5、INF- γ 在腺样体组织中都呈高表达,表现为 IL-5、INF- γ 水平异常增高。其原因可能在于腺样体组织存在 Th2 高表达的免疫反应,在 IL-5 刺激下,腺样体局部微环境发生了 IgE 介导的 I 型超敏反应,而嗜酸性粒细胞参与了炎症过程,这验证了“变态反应中的 Th2 假说”^[13];腺样体组织存在 Th1 高表达的免疫反应,INF- γ 参与相关细胞免疫反应,其激活巨噬细胞,拮抗 IgE 合成,抑制变态反应的发生、发展。

不同之处在于,在腺样体组织中研究组患儿的 IL-5 水平明显高于对照组($P < 0.05$),INF- γ 水平比

较差异无统计学意义($P > 0.05$),与崔喜财等^[14]的研究结果相似,提示 Th 细胞分泌的 IL-5 因子多于 INF- γ 因子,腺样体中可能存在 Th2 占优势的情况。虽然在腺样体组织中,对照组、研究组患儿的 IL-5、INF- γ 水平都增高,但是研究组患儿的 IL-5 水平异常增高,加速释放嗜酸性粒细胞,导致腺样体和中耳微环境发生 Th2 免疫偏极化反应,促进体液免疫,而这对于分泌性中耳炎的发生甚至发展有一定的刺激作用。进一步分析 IL-5/INF- γ 比值可以看出,在腺样体组织中研究组的 IL-5/INF- γ 比值明显高于对照组($P < 0.05$),提示 Th2/Th1 失衡可能是重要的致病机制,其在分泌性中耳炎发生、发展的过程中起到了重要作用。因此,抑制腺样体局部 I 型变态反应,降低 Th2 极化,应成为预防和治疗分泌性中耳炎的关键,也是靶向治疗、细胞因子治疗的重要方向。

综上所述,在腺样体肥大伴分泌性中耳炎患儿的腺样体组织中 IL-5 水平异常增高,而 INF- γ 水平与单纯腺样体肥大患儿接近,这可为临床诊断提供重要依据,也可以成为评价预后的关键指标。IL-5、INF- γ 在腺样体肥大伴分泌性中耳炎患儿血清、腺样体组织、中耳积液中的不同表达水平,提示 Th2/Th1 的平衡向 Th2 发生了漂移,患者存在细胞介导的免疫功能缺陷,而这可能是分泌性中耳炎发病的因素之一。在免疫受抑的早期,采用基因转录或生物调节剂等改变局部微环境,有利于恢复细胞免疫功能,进而促进患者康复。

参考文献

- [1] 王曼,王俊阁,艾建伟,等.治疗儿童腺样体肥大相关性分泌性中耳炎的网状 Meta 分析[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2020,27(11):667-671.
- [2] 吴志明,何甫成,文兴.腺样体肥大引起分泌性中耳炎的原因,程度及手术疗效分析[J].中外医疗,2021,40(3):61-63.
- [3] 梁维红.鼓膜置管联合鼻内镜下腺样体切除术治疗儿童分泌性中耳炎的效果观察[J].中国疗养医学,2019,28(1):69-71.
- [4] PRINCIPI N, MARCHISIO P, ESPOSITO S. Otitis media with effusion: benefits and harms of strategies in use for treatment and prevention[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(4): 415-423.
- [5] 李志辉,符秋养,李泽泳,等. Th1/Th2 细胞失衡模式在分泌性中耳炎发病机制中的作用[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(3):206-208.

cing:a prospective multicenter study[J]. *Infect Dis Ther*,2020,9(4):1003-1015.

- [11] MONNET X, VIDAL-PETIOT E, OSMAN D, et al. Critical care management and outcome of severe pneumocystis pneumonia in patients with and without HIV infection[J]. *Crit Care*, 2008,12(1):R28.
- [12] 顾鹏,许书添,姜雪,等. 外周血宏基因组二代测序对肺孢子菌肺炎的诊断价值[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2020,29(1):8-13.
- [13] ZHANG F, CHEN J, HUANG H, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis and treatment guidance of pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2021,40(9):1933-1942.
- [14] LANGELIER C, FUNG M, CALDERA S, et al. Detection of pneumonia pathogens from plasma cell-free DNA[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020,201(4):491-495.
- [15] ZHANG Y, AI J W, CUI P, et al. A cluster of

cases of pneumocystis pneumonia identified by shotgun metagenomics approach[J]. *J Infect*, 2019,78(2):158-169.

- [16] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. *中华传染病杂志*,2020,38(11):681-689.
- [17] DESOUBEAUX G, CHESNAY A, MERCIER V, et al. Combination of β -(1,3)-D-glucan testing in serum and qPCR in nasopharyngeal aspirate for facilitated diagnosis of pneumocystis jirovecii pneumonia[J]. *Mycoses*,2019,62(11):1015-1022.
- [18] DAMIANI C, LE GAL S, DA COSTA C, et al. Combined quantification of pulmonary Pneumocystis jirovecii DNA and serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan for differential diagnosis of pneumocystis pneumonia and Pneumocystis colonization [J]. *J Clin Microbiol*,2013,51(10):3380-3388.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-09-08)

(上接第 90 页)

- [6] VANNESTE P, CYRIL P. Otitis media with effusion in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review [J]. *J Otol*, 2019, 14(2):33-39.
- [7] KANIA R, VIRONNEAU P, DANG H, et al. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media [J]. *Acta Otolaryngol*, 2019,139(4):345-350.
- [8] 董萍,姜立波. 腺样体肥大伴分泌性中耳炎患儿的免疫功能分析[J]. *中国妇幼保健研究*,2019,30(7):836-839.
- [9] 赫莉,耿江桥,左路杰,等. 学龄前儿童腺样体肥大合并分泌性中耳炎的相关因素分析[J]. *中华耳科学杂志*,2020,18(5):852-856.
- [10] 余巧,盛宏申,郭晓静,等. 分泌性中耳炎患者外周血 Th1Th2 细胞及 T 淋巴细胞亚群水平的表达及临床意义[J]. *现代生物医学进展*,2019,19(6):1103-1107.

- [11] 朱艳双,欧阳治国. 65 例分泌性中耳炎合并腺样体肥大患儿外周血 T 淋巴细胞亚群检测及其临床意义[J]. *中国妇幼保健*,2020,35(18):3409-3412.
- [12] GAN R, DANIEL M, RIDLEY M, et al. Quality of questionnaires for the assessment of otitis media with effusion in children[J]. *Clin Otolaryngol*,2018,43(2):572-583.
- [13] NOAH T K, KNOOP K A, MCDONALD K G, et al. IL-13-induced intestinal secretory epithelial cell antigen passages are required for IgE-mediated food-induced anaphylaxis [J]. *J Allergy Clin Immunol*,2019,144(4):1058-1073.
- [14] 崔喜财,赵恒威,张鲁壮,等. 急性分泌性中耳炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群与中耳积液炎症因子的相关性[J]. *川北医学院学报*,2021,36(1):68-71.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-10-10)