

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201803003

· 鼻咽癌专栏 ·

# 鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎中 IL-1 $\beta$ 和内毒素的表达与咽鼓管功能障碍的关系

何光耀<sup>1</sup>, 唐军<sup>2</sup>, 尧振兴<sup>3</sup>, 谢貌<sup>1</sup>, 比贝克<sup>1</sup>, 唐翔龙<sup>1</sup>, 周永<sup>1</sup>, 谭颂华<sup>1</sup>, 唐安洲<sup>1</sup>

(1. 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西南宁 530021; 2. 南宁市第二人民医院耳鼻咽喉科, 广西南宁 530031; 3. 柳州市工人医院耳鼻咽喉科, 广西柳州 545005)

**摘要:** **目的** 分析鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎中 IL-1 $\beta$  与内毒素表达, 探讨其发病机制以及与咽鼓管功能障碍的关系。**方法** 采集中耳积液行需氧菌和兼性厌氧菌培养以及药敏试验, 同时应用酶联免疫吸附反应技术及鲎试验动态浊度法检测中耳积液和血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 及内毒素的表达。**结果** ①细菌培养: 普通组中有 1 例细菌培养为阳性, 为鲍曼不动杆菌, 放疗组有 2 例阳性, 均为金黄色葡萄球菌; ②内毒素: 普通组及放疗组的中耳积液内毒素均显著高于各自血清中内毒素的表达值 ( $P < 0.05$ ), 且中耳积液内毒素含量放疗组高于普通组 ( $P < 0.05$ ); ③普通组及放疗组中耳积液的 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达均显著高于各自血清的表达值 ( $P < 0.05$ ), 但中耳积液中放疗组与普通组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ④放疗组中耳积液 IL-1 $\beta$  表达值在咽鼓管功能障碍形态不全阻塞、完全阻塞、完全闭锁 3 组对比中具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。**结论** 鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎的特点为细菌培养低阳性率和局部中耳腔积液内毒素、细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的高表达率; 多种因素共同作用导致其迁延难愈, 内毒素可能是重要因素; 放疗后咽鼓管功能形态障碍程度与中耳积液 IL-1 $\beta$  表达值密切相关。

**关键词:** 鼻咽癌; 放射治疗; 分泌性中耳炎; 咽鼓管功能障碍; IL-1 白细胞介素-1 $\beta$ ; 内毒素

中图分类号: R739.63; R764.21 文献标识码: A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(3): 202-207]

## The relationship between IL-1 $\beta$ , endotoxin expressions and eustachian tube dysfunction in secretory otitis media after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

HE Guang-yao<sup>1</sup>, TANG Jun<sup>2</sup>, YAO Zhen-xing<sup>3</sup>, XIE Mao<sup>1</sup>, BI Bei-ke<sup>1</sup>,  
TANG Xiang-long<sup>1</sup>, ZHOU Yong<sup>1</sup>, TAN Song-hua<sup>1</sup>, TANG An-zhou<sup>1</sup>

(1. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Department of Otolaryngology, the Second Nanning People's Hospital, Nanning 530031, China; 3. Department of Otolaryngology, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou 545005, China)

**Abstract: Objective** To analyze the expressions of IL-1 $\beta$ , endotoxin in secretory otitis media (SOM) after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC), and to explore the relationship between its pathogenesis and eustachian tube dysfunction. **Methods** Aerobe and facultative anaerobes culturings and drug sensitive tests were conducted in the collected middle ear effusion. Meanwhile, enzyme-linked immunosorbent assay and kinetic turbidimetric limulus test were applied to measure the expressions of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and endotoxin in middle ear effusion and serum. **Results** ①Bacterial culture showed positive results in one case of the common group with acinetobacter Baumannii, two cases of the radiotherapy group with staphylococcus aureus. ②Endotoxin detection revealed that the values of endotoxin expression in middle ear effusion were higher than those in the serum in both the common and radiotherapy groups (both  $P < 0.05$ ), and the value in middle ear effusion of the radiotherapy group was higher than that of the common group ( $P < 0.05$ ). ③The

基金项目: 国家自然科学基金(81760189); 广西壮族自治区教育厅项目(KY2016YB094)。

作者简介: 何光耀, 男, 博士, 副主任医师; 唐军, 男, 主治医师; 尧振兴, 男, 住院医师。何光耀、唐军与尧振兴对本文有同等贡献, 为并列第一作者。

通信作者: 唐安洲, Email: anzhoutang@126.com

expression values of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in middle ear effusion were higher than those in the serum in both the common and radiotherapy groups (both  $P < 0.05$ ), but their differences in middle ear effusion between the two groups were statistical insignificant (both  $P < 0.05$ ). ④ The expression values of IL-1 $\beta$  in the radiotherapy group showed significant differences among subgroups with complete obstruction, incomplete obstruction and complete shutting of eustachian tube (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The characteristics of SOM after radiotherapy include low positive rate of bacterial culture, as well as high expression rates of IL-1 $\beta$ , endotoxin and TNF- $\alpha$  in middle ear effusion. Endotoxin may be an important factor among multiple factors causing a protracted disease process. The degree of eustachian tube obstacle is closely related to the expression value of IL-1 $\beta$  in the middle ear effusion of SOM after radiotherapy for NPC.

**Key words:** Nasopharyngeal neoplasm; Radiotherapy; Secretory otitis media; Eustachian tube dysfunction; Interleukin 1 $\beta$ ; Endotoxin

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(3): 202-207]

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方高发的头颈部恶性肿瘤,其中两广地区为世界NPC的高发地区。放射治疗是NPC的首选方法,但在NPC的放射治疗中,耳的各部分结构几乎无法逃出放射野之外。因此,在放疗中和放疗后,放射治疗可导致外、中、内耳的损害出现相应的并发症,其中以分泌性中耳炎(otitis media with effusion, OME)的发病率最高,可达35%~75%<sup>[1]</sup>,有报道<sup>[2]</sup>放疗前没有OME的患者,放疗后OME的发生率超过50%。OME产生严重的耳聋、耳闷和耳鸣等症状,从而严重影响了患者的生活质量和心理健康。放疗后分泌性中耳炎的根本病因是放疗电离辐射损伤中耳,其中咽鼓管功能障碍是产生分泌性中耳炎的主要原因。不少学者<sup>[3]</sup>认为咽鼓管功能障碍程度对分泌性中耳炎的发生和转归均有密切关系。周永等<sup>[4-5]</sup>则通过观察综合分析咽鼓管功能障碍的类型有咽鼓管异常开放、不全阻塞、完全阻塞、完全闭锁4种,其中后面3型与放疗后OME产生有关。

此外,还有多种因素决定此病的发生和转归。Young等<sup>[6]</sup>认为放疗后OME的因素除了咽鼓管(eustachian tube, ET)动力损害外还有炎症因素。细菌感染所致的炎症和免疫反应在普通OME中是重要因素,虽然NPC放疗后OME的发病机制与普通OME有所不同,但如果存在细菌感染和免疫反应将影响疾病的转归。目前在放疗后OME的治疗方案中难以取得令人满意的疗效,治愈率低且复发率高,因此对于放疗后OME的病因研究显得迫切且重要,本研究通过细菌培养、咽鼓管咽口形态及功能、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、内毒素的研究探讨其发病机制以及对疾病转归的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2012年11月~2013年8月在我院耳鼻喉科门诊诊断为分泌性中耳炎的患者共60例(60耳),男36例(36耳),女24例(24耳);年龄20~77岁,平均年龄43岁。普通OME患者30例(30耳),放疗后OME患者30例(30耳),其中普通组3例、放疗组2例为双侧OME耳,根据纳入标准选择其中1耳。

纳入标准:①患者纯音听力检查示传导性或混合性聋,声导抗检查为B型图;②咽鼓管功能检查示阻塞或不完全阻塞;③耳内镜检查示鼓膜完整,鼓室有积液或液气平面,无化脓性感染;鼻内镜检查未见鼻咽部异常;④所选患者1周内未行药物及其他治疗,并且无感染、高血压、糖尿病等全身疾患;⑤鼓膜穿刺治疗能抽出积液,培养结果出来后剔除外耳道取拭子细菌培养阳性的病例;⑥对双侧OME病例,选择积液较多且污染可能性较小的一侧患耳;⑦NPC放疗后的病例符合上述标准的同时,需符合:放疗前无耳部症状、放疗后出现耳部症状、鼻内镜或CT检查无肿瘤复发;⑧NPC放疗后OME患者病程3个月内为急性期,大于3个月为慢性期;普通OME患者病程2个月内为急性期,大于2个月为慢性期;⑨患者意识清晰,签署鼓膜穿刺知情同意书并知晓具体的研究项目内容。

### 1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 在行麻醉消毒之前先取患侧外耳道拭子随同标本送细菌培养,清除外耳道耵聍后用70%酒精消毒外耳道,用2%丁卡因棉片紧贴鼓膜表面进行麻醉20 min。表麻后执行无菌操作原则,在耳内镜指引下用鼓膜穿刺针穿破鼓膜进入鼓

室,将积液抽吸到无菌注射器中(同时记录抽取的积液量,单位为 ml),然后将采集的中耳积液(middle ear effusion, MEE)平均分成3份转移至无菌试管中,其中两份积液于4℃下保存稍后用于送细菌培养和内毒素检测,另外一份转移至冻存管于-80℃冰箱保存待行TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 检测。之后抽取患者血液10ml转移抗凝无菌试管中,立即离心(3 000 r/min, 15 min)后吸取上血清,平均分成两份转移至无菌试管中,一份于4℃下保存稍后送检行内毒素检测,另外一份转移至冻存管于-80℃冰箱保存待行TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 检测。

**1.2.2 细菌培养及药敏试验** 标本采集完毕后,立即将MEE标本中的一份及相应的患耳外耳道拭子一同送广西医科大学第一附属医院临床医学实验中心细菌室,立即分别接种于5%羊血琼脂培养基、麦康凯琼脂培养基、巧克力琼脂培养基置于含5%CO<sub>2</sub>的35℃恒温箱24~48 h行需氧菌和兼性厌氧菌培养,并利用纸片琼脂扩散法检测18种抗生素对需氧菌和兼性厌氧菌的抗菌活性。按照美国国家临床实验室标准委员会推荐的2004年标准,对药敏试验结果作出耐药、中度敏感和敏感的判断。

**1.2.3 内毒素检测** 分别将MEE及血清标本各一份在标本采集完毕后立即送广西医科大学第一附属医院临床医学实验内毒素检测室,采用内毒素自动分析仪及其分析软件以鲎试验动态浊度法测定内毒素浓度。

**1.2.4 细胞因子检测** 采用杭州联科生物技术有限公司(Multi Sciences Biotech Co., Ltd. 简称联科生物)的Human IL-1 $\beta$ 单抗ELISA试剂盒(96T)和Human TNF- $\alpha$ 单抗ELISA试剂盒(96T)测定Human IL-1和Human TNF- $\alpha$ 浓度。储存备用的患者血清标本亦按同样方法进行Human IL-1 $\beta$ 和Human TNF- $\alpha$ 浓度测定。

### 1.3 鼻咽癌放疗后咽鼓管功能障碍分型

在标准的隔声室内采用GSI-61纯音听力计纯音听阈测试;用Toynbee法及变压吞咽法与声导抗相结合行咽鼓管功能检测;通过内镜(日本产的Olympus电子纤维鼻咽喉镜或鼻内镜)检查咽鼓管咽口情况。通过NPC放疗后患者鼓膜镜检查、纯音听力测试、声导抗、咽鼓管功能检查和鼻内镜下咽鼓管咽口检查,根据周永等<sup>[4]</sup>将咽鼓管功能障碍分为3型:不全阻塞型显示咽鼓管功能为不良,咽鼓管咽口形态基本正常,吞咽时开放;完全阻塞型显示咽鼓管功能为阻塞,咽鼓管咽口形态变形狭窄,吞咽时开

放障碍;完全闭锁型显示咽鼓管功能为阻塞,咽鼓管咽口闭锁、形态消失,吞咽时闭锁;内镜显示详见图1。

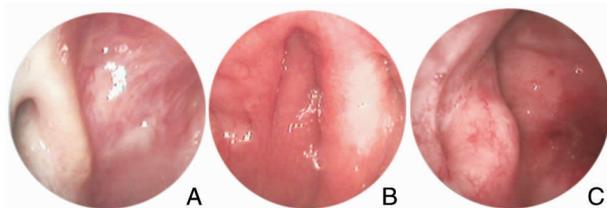


图1 鼻内镜下不同类型咽鼓管咽口形态图 A:不全阻塞型;B:完全阻塞型;C:完全闭锁型

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 17.0统计软件包进行计量资料、计数资料统计学分析。两实验组之间内毒素、HumanTNF- $\alpha$ 、HumanIL-1 $\beta$ 值用 $t$ 检验或Fisher确切概率法进行两两比较;NPC放疗后咽鼓管功能障碍分型与中耳积液的內毒素、HumanIL-1 $\beta$ 、HumanTNF- $\alpha$ 表达值用单因素方差分析比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 细菌培养

普通组中有1例MEE培养出鲍曼不动杆菌,对庆大霉素、左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦敏感。放疗组中有2例MEE均培养出金黄色葡萄球菌,对红霉素、庆大霉素、左氧氟沙星、头孢类均敏感。

### 2.2 各组内毒素、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达

普通组及放疗组的中耳积液内毒素均显著高于各自血清中内毒素的表达值( $P < 0.05$ ),且中耳积液内毒素含量放疗组高于普通组( $P < 0.05$ );普通组及放疗组中耳积液的IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 表达均显著高于各自血清的表达值( $P < 0.05$ ),但中耳积液中放疗组与普通组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );血清中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达值放疗组高于普通组( $P < 0.05$ )。具体见表1、2。

### 2.3 NPC放疗后咽鼓管功能障碍分型与内毒素、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的关系

NPC放疗后OME根据咽鼓管功能障碍分型分为3组,放疗组中耳积液的IL-1 $\beta$ 表达值在3组对比中具有显著性差异( $P < 0.05$ ),3个组各组间对比差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。中耳积液的

表 1 内毒素、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  的检出率 [耳(%)]

组别	耳数	内毒素		IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$	
		中耳积液	血清	中耳积液	血清	中耳积液	血清
普通组	30	26(86.67)	20(66.67)	30(100)	6(20)	30(100)	28(93.33)
放疗组	30	27(90)	19(63.33)	30(100)	13(43.33)	30(100)	29(96.67)

表 2 普通组与放疗组内毒素、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的检测值比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	内毒素		IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$	
	中耳积液	血清	中耳积液	血清	中耳积液	血清
普通组	356.36 $\pm$ 163.06	13.12 $\pm$ 8.16	289.98 $\pm$ 215.68	2.09 $\pm$ 0.25	1041.62 $\pm$ 742.10	68.22 $\pm$ 56.15
放疗组	387.47 $\pm$ 197.00	24.28 $\pm$ 19.08	276.74 $\pm$ 261.86	3.71 $\pm$ 1.35	1140.63 $\pm$ 727.49	90.11 $\pm$ 65.75
<i>F</i>	17.39	0.659	2.19	10.71	0.367	10.50
<i>P</i>	0.003	0.423	0.145	0.07	0.548	0.003

TNF- $\alpha$ 、内毒素及血清中的 TNF- $\alpha$  各组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 3 个组各组间对比差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体见表 3。

表 3 放疗组中不全阻塞组、完全阻塞组、完全闭锁组中耳积液的內毒素、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	耳数	内毒素	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
不全阻塞	14	372.79 $\pm$ 113.52	33.88 $\pm$ 5.33	969.46 $\pm$ 1506.80
完全阻塞	8	435.38 $\pm$ 106.43	191.47 $\pm$ 11.96	4323.53 $\pm$ 1409.93
完全闭锁	8	361.42 $\pm$ 237.76	416.88 $\pm$ 67.89	1172.38 $\pm$ 1067.32
<i>F</i>		0.855	37.254	2.63
<i>P</i>		0.625	0.001	0.09

### 3 讨论

OME 是以中耳腔积液及听力下降为主要特征的中耳炎性疾病。过去一般认为各种原因引起的中耳负压是其最基本病因,如:咽鼓管功能阻塞、肿瘤侵犯压迫、咽鼓管开放的肌肉功能异常等;而近年来随着人们对 OME 的研究日益深入,发现 OME 是多种因素作用的结果<sup>[7]</sup>,目前提出的有咽鼓管因素、细菌因素、免疫因素、变态反应等,且年龄、季节、吸烟、家庭遗传等因素是 OME 发病的危险因素。OME 患者中还有一类特殊的患者,就是我们本研究对象 NPC 放疗后 OME。关于放射线造成 OME 的可能机制,可能与以下因素有关:①研究发现接受观察 NPC 放疗后患者的咽鼓管功能明显下降<sup>[8]</sup>,其功能状态与放疗剂量相关,当超过 70 Gy 后咽鼓管的动力功能就会受到明显破坏<sup>[6]</sup>;②电离辐射损伤咽鼓管软骨、腭帆肌及其支配神经,导致咽鼓管功能障碍,中耳压力不平衡<sup>[9]</sup>;③电离辐射损伤纤毛黏液

系统,分泌物排除受阻<sup>[10]</sup>;④放射线损伤咽鼓管黏膜导致咽鼓管咽口黏膜的肿胀、粘连、狭窄;⑤放疗可以导致机体的抵抗力下降,易引起中耳细菌炎症及免疫紊乱。从上所述我们可以看出 NPC 放疗后 OME 与普通 OME 的发病机制有所不同。以上机制可能是放疗组 OME 患者以迁延不愈慢性者居多的原因。

细菌病毒感染及其产生炎症反应是普通 OME 的重要影响因素<sup>[11]</sup>,常见的致病菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等,已有文献报道<sup>[12]</sup>成人中耳积液中阳性率最高的是金黄色葡萄球菌。一般认为放疗电离辐射损伤了中耳的正常生理结构,产生一系列的活性自由基破坏了内环境,为细菌感染提供了有利环境。在临床实际工作中,放疗后 OME 患者反复迁延不愈以及有少数患者发展成慢性化脓性中耳炎,我们应该警惕细菌所可能起到的影响。通过本研究发现放疗组有 2 例培养出金黄色葡萄球菌,普通组中有 1 例培养出鲍曼不动杆菌,虽然证实了放疗后 OME 存在着细菌感染,但其与普通 OME 相似的表现出细菌培养阳性率较低,其他研究结果<sup>[13]</sup>也显示 MEE 细菌培养阳性率大概在 2% ~ 52%。此外,作为细菌坏死产物的内毒素在发病机制中亦有一定的作用。内毒素是一种大分子复合物,包含多糖、脂质和蛋白质,并且是革兰阴性致病菌细胞壁外膜的组成成分,致病菌死亡时将内毒素以生物活性形式释放出来。我们在研究中发现放疗后 OME 发病时间高峰在放疗后第 3 ~ 12 个月,且以迁延不愈的慢性患者居多,表明 NPC 放疗对耳部的损伤在放疗后第 3 个月开始逐渐加重;同时发现内毒素仍以局部中耳腔产生为主,可能是在 NPC 放疗过程中电离辐射加速了中耳腔局部细菌或组织的

坏死,增加了内毒素的释放表达。国内学者<sup>[14]</sup>研究显示普通 OME 中耳积液中内毒素检出率高达 80.9%,细菌培养阳性率仅为 11.1%。本研究中普通组 MEE 内毒素检出率为 86.67%,而细菌培养的阳性率为 3.3%,放疗组积液内毒素检出率为 90%,细菌培养阳性率仅为 6.7%,放疗组与普通组呈现出相似的细菌学表现特点。这种低细菌培养率、高内毒素检出率可能提示中耳腔曾有过细菌生长或发生过隐性细菌感染,虽然细菌在免疫系统等因素作用下已经死亡,但其产生和释放的内毒素仍可诱发或加重 OME 的发生。另外,还有研究提示内毒素不仅参与了 OME 的局部炎性发病过程,而且在延迟鼓室内炎症反应、促使积液类型转化等方面起着重要的作用。因而,放疗后 OME 与普通 OME 可能是中耳的一种轻型的或低毒性的细菌感染,但放疗组高于普通组( $P < 0.05$ ),且放疗后 OME 的病程明显长于普通 OME,表明内毒素可能是导致其迁延不愈的重要因素之一。

近年来,由于 MEE 中炎性介质的存在,并可检出细菌的特异性抗体和免疫复合物,以及细胞因子(cytokine,CK)在 MEE 中陆续被检出,提示 OME 可能亦是一种免疫反应介导的病理过程<sup>[15]</sup>。CK 是低分子量的多肽或糖蛋白,其功能是调节细胞生长、分化、介导和调节免疫应答及炎症反应,CK 在 OME 发病机制的作用逐渐被揭开<sup>[16]</sup>。目前研究比较多的 CK 有肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 (Interleukin 1, IL-1)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 等。有研究表明 TNF- $\alpha$  由中耳黏膜产生,TNF- $\alpha$  的含量与复发率成正相关,MEE 中高浓度的 TNF- $\alpha$  存在可能是 OME 迁延不愈的原因之一<sup>[17]</sup>。IL-1 作为重要的白介素之一,具有一定的生物学效应,特别是对免疫反应有一定调节作用。它可以刺激淋巴细胞增生,促进其他 CK 的产生,从而加重了各种急慢性炎症反应,导致强烈炎症变化和积液产生。本研究中普通组和放疗组 MEE 中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  两种 CK 的检出率均为 100%,且两者在 MEE 的浓度明显高于血清中的浓度,提示放疗后 OME 与普通 OME 类似,细胞因子在中耳腔局部表达积聚并与中耳腔炎症过程有一定的联系。据相关文献报道<sup>[18]</sup>咽鼓管堵塞与中耳积液的內毒素、TNF- $\alpha$  有一定的相关性,但本研究中中耳积液中內毒素、TNF- $\alpha$  的表达值与咽鼓管功能障碍程度在各组之间均无显著的统计学差异( $P > 0.05$ ),

可能是样本数量偏少,可以扩大样本量进一步研究。据 Hebda 等<sup>[19]</sup>报道咽鼓管堵塞与中耳积液 IL-1 $\beta$  有关,且 IL-1 $\beta$  可在中耳积液中早期表达。本研究发现放疗后 OME 中耳积液中 IL-1 $\beta$  的表达在咽鼓管功能障碍严重程度中呈递增关系,3 组之间比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。中耳积液 IL-1 $\beta$  检测值高低可能对判断 NPC 放疗后咽鼓管功能障碍程度和指导临床治疗有一定的参考价值,但是本研究属于临床研究,具有局限性,因此仍需构建动物模型及进一步研究证明。

放疗的不可逆损伤导致放疗后 OME 迁延难愈,是放疗后耳聋的主要原因之一,根本病因是放疗电离辐射损伤;咽鼓管咽口形态改变及其功能障碍、內毒素的增高及细胞因子 IL-1 $\beta$  与放疗后 OME 密切相关,且细菌感染也是不可忽视的因素,多种因素共同作用导致其迁延难愈。传统的鼓膜置管术、鼓膜穿刺术对放疗后 OME 的治疗效果仍然有限<sup>[20-21]</sup>,如何恢复咽鼓管的生理功能及采取精准化的治疗仍有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 黄光武, 邝国乾, 唐安洲. 实用鼻咽癌临床诊疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 200-203.  
Huang GW, Kuang GQ, Tang AZ. Clinical diagnosis and treatment of practical nasopharyngeal carcinoma [M]. Beijing: Science Press, 2006: 200-203.
- [2] Low WK. Middle ear pressures in patients with nasopharyngeal carcinoma and their clinical significance [J]. J Laryngol Otol, 1995, 109(5): 390-393.
- [3] 蒋爱云, 苏振忠, 朱兰才, 等. 鼻咽癌放射治疗对患者中耳的影响 [J]. 中山医科大学学报, 2000, 21(6): 470-472.  
Jiang AY, Su ZZ, Zhu LC, et al. Effect of radiotherapy on middle ear in patients with nasopharyngeal cancer [J]. Academic Journal of Sun Yat-sen University of Medical Sciences, 2000, 21(6): 470-472.
- [4] 周永, 唐安洲, 李杰恩, 等. 鼻咽癌放疗后咽鼓管功能障碍的几种类型 [J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(84): 464-465.  
Zhou Y, Tang AZ, Li JE, et al. The damaged types of eustachian tube function in the patients of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, 2003, 17(84): 464-465.
- [5] 周永, 唐安洲, 谭颂华, 等. 鼻咽癌放疗后咽鼓管功能障碍的评估 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2004, 10(6): 356-357.  
Zhou Y, Tang AZ, Tan SH, et al. The evaluation of damaged eustachian tube function in patients with nasopharyngeal carcinoma

- after radiotherapy [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2004,10(6):356-357.
- [6] Young YH, Lin KL, Ko JY. Otitis media with effusion in patients with nasopharyngeal carcinoma postirradiation[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,1995,121(7):765-768.
- [7] 那春晓. 分泌性中耳炎的病因及发病机制综述[J]. 中国医药指南,2008,6(4):71-72.
- Na CX. The etiology and pathogenesis of secretory otitis media[J]. Guide of China Medicine, 2008,6(4):71-72.
- [8] Young YH, Sheen TS. Preservation of tubal function in patients with nasopharyngeal carcinoma, post-irradiation[J]. Acta Otolaryngol,1998,118(2):280-283.
- [9] He GY, Zhu MC, Qin Y, et al. Electrophysiological change in the tensor veli palatini muscle after radiotherapy[J]. Acta Otolaryngol,2015,135(6):608-614.
- [10] 崔广帅,金大玉,邢巍巍,等. 电离辐射对听功能影响的实验研究[J]. 听力学及言语疾病杂志,2010,18(1):65-66.
- Cui GS, Jin DY, Xing WW, et al. Experimental study on the effect of ionizing radiation on hearing function[J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2010,18(1):65-66.
- [11] Kuo CL, Wang MC, Chu CH, et al. New therapeutic strategy for treating otitis media with effusion in postirradiated nasopharyngeal carcinoma patients[J]. J Chin Med Assoc, 2012,75(7):329-334.
- [12] 宋桂林,李湘胜,樊涛,等. 儿童与成人慢性分泌性中耳炎细菌学特点的分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2017,23(3):256-260.
- Song GL, Li XS, Fan T, et al. Study on bacteriologic features of secretory otitis media in children and adults[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery, 2017,23(3):256-260.
- [13] Aly BH, Hamad MS, Mohey M, et al. Polymerase chain reaction (PCR) versus bacterial culture in detection of organisms in otitis media with effusion (OME) in children[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012,64(1):51-55.
- [14] 王志刚,张镭,赵海源,等. 鼻内镜下直接采取上颌窦内分泌物的细菌学及药敏分析[J]. 中国现代医生,2011,29(27):93-94.
- Wang ZG, Zhang L, Zhao HY, et al. Bacteriological study and susceptibility test analysis of the abscess in maxillary sinus directly through nasal endoscopic surgery [J]. China Modern Doctor, 2011,29(27):93-94.
- [15] 杨长青,黄维国,姜鸿彦. 分泌性中耳炎发病机理免疫学新进展[J]. 听力学及言语疾病杂志,1999,7(4):217-219.
- Yang CQ, Huang GW, Jiang HY. New progress in the pathogenesis of secretory otitis media[J]. Journal of Audiology and Speech Pathology,1999,7(4):217-219.
- [16] 古庆家,梁传余. 细胞因子在分泌性中耳炎发病机制中的作用及进展[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2004,18(4):254-256.
- Gu QJ, Liang CY. The role and progress of cytokines in the pathogenesis of secretory otitis media[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, 2004,18(4):254-256.
- [17] 张淑君,岳卓立. 分泌性中耳炎免疫学发病机制的研究进展[J]. 疑难病杂志,2010,9(1):72-74.
- Zhang SJ, Yue ZL. Research progress in the pathogenesis of secretory otitis media[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2010,9(1):72-74.
- [18] Maeda K, Hirano T, Ichimiya I, et al. Cytokine expression in experimental chronic otitis media with effusion in mice[J]. Laryngoscope, 2004,114(11):1967-1972.
- [19] Hebda PA, Piltcher OB, Swarts JD, et al. Cytokine profiles in a rat model of otitis media with effusion caused by eustachian tube obstruction with and without Streptococcus pneumoniae infection [J]. Laryngoscope,2002,112(9):1657-1662.
- [20] 周永,唐安洲. 鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2002,8(1):49-51.
- Zhou Y, Tang AZ. Research progress on secretory otitis media after radiotherapy in the patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Zhejiang Cancer Journal,2002,8(1):49-51.
- [21] 宾翔,周永,张诚,等. 鼓膜穿刺与鼓膜置管治疗鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2011,17(6):438-442.
- Bin X, Zhou Y, Zhang C, et al. Auripuncture and grommet insertion for postirradiation secretory otitis media in patients with nasopharyngeal carcinoma: A Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2011,17(6):438-442.

(收稿日期:2018-02-22)