

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322069

· 综述 ·

中性粒细胞胞外诱捕网络在分泌性 中耳炎中的作用及其研究进展

杨志强¹, 陈小婉², 张小兵²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要:分泌性中耳炎(OME)是以传导性聋及鼓室积液为主要特征的中耳非化脓性疾病。冬春季多发,是儿童和成人听力下降的常见原因。部分患者的病程过长,最终导致黏连性中耳炎、胆脂瘤等病变,形成不可逆的听力损害。OME的发生发展主要与咽鼓管功能障碍、中耳局部感染和变态反应相关,但是,其病理机制目前尚不明确。中性粒细胞胞外诱捕网络(NETs)作为中性粒细胞捕获和杀灭病原体的一种新作用机制,参与循环、呼吸、肿瘤及自身免疫性疾病的发生和发展;并且作为新的治疗靶点,NETs的抑制剂对这些疾病的治疗已经取得了一定进展。前期研究在OME患者或动物模型的中耳积液中发现了NETs相关蛋白,提示NETs也参与OME的疾病进展。本文就NETs在OME中的作用及其研究进展作一综述。

关键词:分泌性中耳炎;中性粒细胞胞外诱捕网络;中性粒细胞弹性蛋白酶;白介素-8;黏蛋白5B
中图分类号:R764.21

Research progress on the role of neutrophil extracellular traps in otitis media with effusion

YANG Zhiqiang¹, CHEN Xiaowan², ZHANG Xiaobing²

(1. the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Otitis media with effusion (OME) is a non-suppurative disease of the middle ear characterized by conductive deafness and tympanic effusion. OME occurs frequently in winter and spring, which is one of the common causes of hearing loss in children and adults. The disease course of some patients is too long, eventually leading to adhesion otitis media, cholesteatoma and other lesions, the formation of irreversible hearing damage. The occurrence and development of OME is mainly related to eustachian tube dysfunction, middle ear local infection and allergy. However, its pathological mechanism is still unclear. Neutrophil extracellular traps (NETs) is a new mechanism of neutrophil to capture and kill pathogens, which is involved in the occurrence and development of circulation, respiration, tumor and autoimmune diseases. And as new therapeutic targets, NETs inhibitors have made some progress in the treatment of these diseases. Previous studies have found NETs related proteins in middle ear effusion of OME patients or animal models. These studies have suggested that NETs are also involved in the progression of OME disease. This paper reviewed the role of NETs in OME and its research progress.

Keywords: Otitis media with effusion; Neutrophil extracellular traps; Neutrophil elastase; Interleukin-8; Mucin 5B

分泌性中耳炎(otitis media with effusion, OME),又称渗出性中耳炎、卡他性中耳炎和胶耳等,是一类以中耳积液及听力下降为主要特征的疾

病。OME的平均发病率约14.7%,美国儿科学会和耳鼻咽喉学会等的数据表明在冬季等季节发病率甚至可达84%。OME的临床表现以听力逐渐下降为

基金项目:甘肃省卫生行业项目(GSWSKY2020-14)。

第一作者简介:杨志强,男,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:张小兵,Email:3127093868@qq.com

主要症状,常无耳痛及耳朵流脓等表现,由于90%的患者年龄小于5岁,常由于未察觉症状且描述不清而延误就诊,病程延长后中耳腔渗液的黏稠度增加,更不易清除。中耳腔持续存在的渗液,会进一步导致黏连性中耳炎、鼓室硬化和胆固醇性肉芽肿等不良后果,造成永久性听力下降,迄今仍无有效治疗方法。OME患儿平均引起28 dBHL的听力损失,其中20%的患儿听力损失大于35 dBHL,同时OME的好发年龄正是儿童语言形成及发展的关键时期,分泌性中耳炎患儿出现听力下降,将会导致语言发育迟缓,从而影响其交流、阅读和写作能力^[1-2]。30%~40%的OME患儿反复复发,5%~10%的患儿病程达1年以上^[1-2]。OME的发病主要与咽鼓管功能障碍、感染、免疫相关^[3-4],但该疾病病理机制尚不明确,其治疗方案也不统一^[5]。因此,明确OME的病理机制,提高其诊疗水平,缩短病程,减小OME对儿童言语发育水平及交流能力的不利影响,对于防聋治聋工作有着重要的意义。

1996年,Takei等^[6]发现中性粒细胞经佛波酯处理后,中性粒细胞核染色质从破裂的核被膜和细胞膜中释放而显示出形态变化,该变化被认为是一种独特类型的中性粒细胞死亡。Brinkmann等^[7]对这种变化进行了深入研究,并发现释放的核染色质能够形成中性粒细胞胞外诱捕网络(neutrophil extracellular traps, NETs),此后涉及NETs的研究明显增加。NETs是一种能够对抗毒性因子并杀灭细菌的胞外网状结构,主要由解聚DNA的胞外链以及中性粒细胞颗粒蛋白组成,这些蛋白包括组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、组织蛋白酶G、白细胞蛋白酶3等30多种蛋白和酶组成^[7-9]。有研究在OME患者中耳渗液中发现NETs的主要成分如组蛋白、NE等和较高浓度的中性粒细胞激活标志物:MPO和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等^[10-12],提示OME的炎症反应以NETs为主。

近年来研究发现,NETs虽可以捕杀细菌、真菌、病毒和寄生虫,并防止细菌和真菌播散并抵抗严重感染,但NETs的过度形成会导致炎症的恶化、自身免疫性疾病的发生、癌症和血栓的形成等^[13-16]。其中NETs清除耳部病原体的能力可能有助于在中耳积液建立稳定的生物膜群落,加之胞外DNA形成的网状结构骨架,可能会阻碍中耳积液和相关细菌的清除,最终导致慢性OME的发展^[17-18]。本综述将讨论NETs的形成及其在OME中作用的研究进

展,强调NETs在OME中的双向作用,为OME的病理机制提供新思路。

1 NETs的形成

NETs主要包括溶解性NETs和非溶解性NETs。中性粒细胞经各种刺激诱导活化后,会引起细胞核DNA和/或线粒体DNA向胞外释放^[19-20],最终形成NETs的主体结构。

溶解性NETs的形成被认为是一种特殊类型的中性粒细胞程序性死亡,属于固有免疫^[14,21]。由于各种刺激,中性粒细胞内依赖还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[22-23]。ROS联合MPO并调节其表达^[24-25],以促进NE释放并转移到细胞核内^[22,24]。细胞核内的NE促进组蛋白的瓜氨酸化^[26],导致染色质解离以及核DNA的释放,最终导致核DNA的胞外释放及NETs的形成^[22,24,27]。此外,线粒体相关的ROS在某些刺激下也可诱导溶解性NETs的形成^[28-29]。

非溶解性NETs的形成维持了中性粒细胞质膜的完整性,保证了中性粒细胞的存活及功能的完整性^[30-31]。研究表明,非溶解性NETs依赖Toll样受体和补体蛋白的参与^[20,32]。其中粒细胞-巨噬细胞刺激因子能够刺激中性粒细胞线粒体DNA释放形成NETs,并且这类NETs的形成与ROS密切相关^[20]。而金黄色葡萄球菌可以诱导中性粒细胞核DNA通过核膜起泡和囊泡输出的形式形成NETs,这与ROS无明显相关性^[19]。然而,目前对非溶解性NETs的研究较少,这需要更多、更深入的研究来拓宽这一领域。

2 NETs在OME中的作用

中性粒细胞是炎症反应的主要效应细胞之一,在炎症初期起到了至关重要的防御作用。NETs作为中性粒细胞功能作用的新机制,依靠其独有的三维网状结构,对细菌、真菌、病毒以及寄生虫等病原微生物的免疫作用提供了结构基础,并在心血管疾病、自身免疫性疾病、系统性红斑狼疮和哮喘等疾病中发挥着重要作用^[14,33]。另一方面,NETs独特的网状结构也阻碍了病原体的清除,促使疾病转化为慢性病状态^[17-18]。大量研究证明,NETs在OME患者的中耳积液中广泛存在,并且发挥着双向作用。

2.1 OME 中的 NETs

OME 患者或者动物模型中耳黏膜或中耳积液中存在 NETs,其主要成分以及特有的网状结构提示 OME 炎性反应中 NETs 起到了重要作用。OME 患者中耳积液广泛存在 NETs 结构^[10,12,17,34]。流感嗜血杆菌^[18]及其裂解物^[35]、肺炎双球菌^[36]能够建立 OME 动物模型,并且在诱导的动物模型中耳黏膜及中耳积液中发现了 NETs 主要蛋白成分组蛋白、NE、MPO 以及广泛的胞外 DNA 网状缠绕,说明 NETs 参与 OME 的炎性反应。除了建立动物模型,有研究还进行了细胞实验验证,发现流感嗜血杆菌裂解物^[35]、肺炎双球菌^[36]和牛分支杆菌^[37]能够诱导中性粒细胞形成独特的网格结构,并检测到 NETs 相关蛋白,这与佛波酯(一种广泛激活 NETs 形成的刺激物^[36])诱导的形成 NETs 一致。

2.2 OME 中 NETs 相关蛋白及信号通路

NE、MPO、组蛋白在内的 30 余种蛋白参与构成 NETs 的形成^[7-9]。而在 OME 中,研究表明,组蛋白、乳铁蛋白酶、NE、MPO、黏蛋白 5B (mucin 5B, MUC5B) 和 MUC5AC 等蛋白与 NETs 的形成密切相关^[10,17-18,34,36,38]。其中 MUC5B、MUC5AC 作为气道分泌蛋白,主要由气道杯状细胞和黏膜腺体合成,形成上呼吸道的黏液,对黏液的黏弹性起决定作用,进一步影响黏液纤毛清除的功能,并且能够在中耳黏膜中分泌^[35,39-40]。已有研究发现,OME 患者的中耳渗液中存在大量的黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B^[35],以 MUC5B 为主^[12,41]。病原体的刺激能够激活 NF- κ B 通路,促进趋化因子 CxCl2 表达,从而间接调控黏蛋白基因的表达^[35]。而 MUC5B 的表达与 OME 患者听力损失明显相关^[41]。在 OME 患者中耳积液中,MUC5B 与胞外 DNA 组成了网状结构^[12],此外 MUC5B 能够在体外强力诱导 NETs 的形成^[34],这提示 MUC5B 与 NETs 的形成具有明显相关性。而白介素-8 能够趋化并活化中性粒细胞,在中耳积液中的细胞因子具有极高的丰度^[12],但其诱导 NETs 形成的能力较 MUC5B 弱^[34]。也有研究分析了不同病程组 OME 患者细胞因子的表达量,发现 3 个月以上 OME 儿童中耳积液白介素-8 的平均浓度是 3 个月以下 OME 患者的 10.9 倍,这说明白介素-8 可能促进了 OME 转化为慢性病状态^[42]。

自噬和 ROS 的形成对 OME 相关 NETs 的形成是不可或缺的,Dong 等^[36]使用自噬抑制剂和 ROS 抑制剂分别处理了 OME 动物和细胞模型,发现 NETs 减少,并且 ROS 抑制剂能够逆转自噬的激活。

此外,缺乏 Toll 样受体 4 的中性粒细胞相对于正常中性粒细胞 ROS 表达量降低、自噬活性下降及 NETs 减少,表明在急性 OME 过程中,NETs 是中性粒细胞对抗肺炎双球菌的重要抗菌物质,其中 Toll 样受体 4 通过调控自噬激活和 ROS 的产生参与调节了 NETs 的形成^[36]。抗体一般由 B 淋巴细胞分泌,并与抗原结合形成抗原-抗体复合物而被机体清除。Short 等^[43]检测了正常小鼠、缺乏 B 细胞抗体小鼠和缺乏聚合性免疫球蛋白受体(导致血清游离 IgA、IgG 增多)小鼠的 OME 模型中 NETs 的表达,以及小鼠中耳细菌的滴度,发现抗体促进了 NETs 的形成,并导致了细菌在中耳的生长,这可能是 OME 慢性持续的原因之一。

2.3 NETs 参与 OME 细菌生物膜的形成

研究发现,NETs 对细菌生物膜的形成具有显著作用,这会促使疾病转化为慢性病状态。在 OME 的龙猫模型中,NETs 存在于流感嗜血杆菌为主的细菌生物膜中,由于流感嗜血杆菌表面的寡聚糖会抵抗 NETs 对细菌的清除,NETs 特有的网状结构反而有助于生物膜的形成,并最终导致了细菌在体内的持久性^[18]。Tornton 等^[17]的研究评估了 36 份中耳积液样本,发现 33 份样本存在广泛由 NE 与胞外 DNA 共同缠绕形成的 NETs,并且 NETs 中 DNA 和细菌均与凝集素相联系,而凝集素与生物膜基质中的糖蛋白结合,提示 DNA 参与构成了中耳积液中的多菌生物膜,NETs 清除耳部病原体的能力可能有助于在中耳积液中建立稳定的生物膜群落。在急性中耳炎的动物颞骨和急性起病和复发中耳炎捐赠者的颞骨中,细菌被包裹在纤维蛋白网络的 NETs 中,以遏制和消除细菌,但它也可能保护这些微生物不被炎症细胞和抗生素清除,从而提供细菌聚集和生物被膜生长的环境,并增加再次感染和疾病慢性化的风险^[10]。

2.4 OME 中 NETs 的降解

NETs 由胞外 DNA 作为网状结构骨架,上面有各种颗粒蛋白镶嵌、缠绕和包绕而形成的三维结构^[7]。DNA 作为结构主体的破坏能够促进 NETs 的降解,从而促进炎症前期病原体对 NETs 清除的抵抗^[37,44]或是改善慢性炎症中病原体在中耳的清除^[17,43]。牛分支杆菌能诱导中性粒细胞形成 NETs,与此同时,其分泌的核酸酶 MnuA 能够迅速酶解 NETs 的胞外 DNA 链,引起 NETs 的降解,并抵抗 NETs 对牛分支杆菌的清除^[36-37]。DNA 酶干预肺炎双球菌导致的 OME 小鼠模型后,小鼠中耳细菌滴

度明显下降^[43]。而在 DNA 酶处理后的中耳积液中,NETs 的胞外 DNA 结构及细菌生物膜基质的降解,导致细菌暴露于机体的免疫系统并被清除^[17]。因此,局部使用 DNA 酶结合抗生素,不失为慢性及复发性 OME 患者的一种新的治疗方案。

3 总结与展望

OME 是常见引起听力下降的疾病,感染在其疾病进程中发挥着重要作用。目前 NETs 在 OME 中的研究较少,但已经逐渐成为国内外研究的重点。一方面,中性粒细胞释放的 NETs 能够清除病原体,对抗感染;另外一方面 NETs 独特的网状结构可能保护病原体对抗免疫系统和抗生素的清除,并且有些病原体能生成对抗 NETs 的分泌物,这进一步导致了疾病的迁延不愈。

NETs 参与了多种疾病过程,作为新的治疗靶点,NETs 抑制剂对疾病的治疗已经取得了一定的进展:当使用 DNA 酶处理细胞后,NETs 的网状结构出现降解;DNA 酶已经被批准用于囊性纤维化和脓胸的治疗^[45];中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂西维来司钠通过减少 NETs 的合成,具有保护上皮细胞的作用,被用于肺损伤等疾病的治疗^[46]。在 OME 动物模型身上,给予 DNA 酶鼓室注射后,观察到了鼓室积液减少^[17]。目前,关于 NETs 对抗并清除中耳炎病原体的作用机制仍有很大的研究空间。因此,如果能够明确感染和 NETs 在 OME 中的病理机制,平衡 NETs 的双向作用,将为 OME 的治疗提供新的方向,尤其是对病程较长、渗液黏稠的患者具有更重要的意义。

参考文献:

- [1] Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion (update) [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154(1 Suppl): S1 - S41.
- [2] Simon F, Haggard M, Rosenfeld RM, et al. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018, 135(1s): S33 - S39.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组. 儿童分泌性中耳炎诊断和治疗指南(2021) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(6): 556 - 567.
- [4] 林雯超. 鼻内镜下咽鼓管吹张注药治疗急性分泌性中耳炎的临床研究 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(2): 153 - 157.
- [5] 杨军,李姝娜. 规范儿童分泌性中耳炎的治疗 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(3): 199 - 202.
- [6] Takei H, Araki A, Watanabe H, et al. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis [J]. *J Leukoc Biol*, 1996, 59(2): 229 - 240.
- [7] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532 - 1535.
- [8] Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps [J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231 - 241.
- [9] De Buhr N, Von Köckritz-Blickwede M. How neutrophil extracellular traps become visible [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 4604713.
- [10] Schachern PA, Kwon G, Briles DE, et al. Neutrophil extracellular traps and fibrin in otitis media: analysis of human and chinchilla temporal bones [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(10): 990 - 995.
- [11] Sabbione F, Keitelman IA, Iula L, et al. Neutrophil extracellular traps stimulate proinflammatory responses in human airway epithelial cells [J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(4): 387 - 402.
- [12] Val S, Poley M, Brown K, et al. Proteomic Characterization of middle ear fluid confirms neutrophil extracellular traps as a predominant innate immune response in chronic otitis media [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152865.
- [13] Erpenbeck L, Schön MP. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression? [J]. *Oncogene*, 2017, 36(18): 2483 - 2490.
- [14] Bonaventura A, Liberale L, Carbone F, et al. The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(1): 6 - 27.
- [15] Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity [J]. *J Immunol*, 2012, 189(6): 2689 - 2695.
- [16] Pinegin B, Vorobjeva N, Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(7): 633 - 640.
- [17] Thornton RB, Wiertsema SP, Kirkham LA, et al. Neutrophil extracellular traps and bacterial biofilms in middle ear effusion of children with recurrent acute otitis media—a potential treatment target [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e53837.
- [18] Hong W, Juneau RA, Pang B, et al. Survival of bacterial biofilms within neutrophil extracellular traps promotes nontypeable *Haemophilus influenzae* persistence in the chinchilla model for otitis media [J]. *J Innate Immun*, 2009, 1(3): 215 - 224.
- [19] Pilszek FH, Salina D, Poon KK, et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus* [J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7413 - 7425.
- [20] Yousefi S, Mihalache C, Kozlowski E, et al. Viable neutrophils

- release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(11): 1438 – 1444.
- [21] Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(8): 577 – 582.
- [22] Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, et al. Cellular mechanisms of NETosis[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36: 191 – 218.
- [23] Hakkim A, Fuchs TA, Martinez NE, et al. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(2): 75 – 77.
- [24] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134 – 147.
- [25] Björnsdóttir H, Welin A, Michaëlsson E, et al. Neutrophil NET formation is regulated from the inside by myeloperoxidase-processed reactive oxygen species[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 1024 – 1035.
- [26] Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5): 542 – 553.
- [27] Liu ML, Lyu X, Werth VP. Recent progress in the mechanistic understanding of NET formation in neutrophils [J]. *FEBS J*, 2022, 289(14): 3954 – 3966.
- [28] Doua DN, Khan MA, Grasmann H, et al. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(9): 2817 – 2822.
- [29] Naffah de Souza C, Breda LCD, Khan MA, et al. Alkaline pH promotes NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation: A matter of mitochondrial reactive oxygen species generation and citrullination and cleavage of histone [J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1849.
- [30] Yipp BG, Petri B, Salina D, et al. Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo [J]. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1386 – 1393.
- [31] Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? [J]. *Blood*, 2013, 122(16): 2784 – 2794.
- [32] Byrd AS, O'brien XM, Johnson CM, et al. An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to candida albicans[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 4136 – 4148.
- [33] 王逸凡, 代蓉, 晏雪梅, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在呼吸道中的作用研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(7): 1272 – 1277, 1283.
- [34] Val S, Krueger A, Hussain A, et al. MUC5B induces in vitro neutrophil extracellular trap formation: Implication in otitis media [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2020, 5(3): 536 – 545.
- [35] Val S, Kwon HJ, Rose MC, et al. Middle ear response of Muc5ac and Muc5b mucins to nontypeable haemophilus influenzae [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141(11): 997 – 1005.
- [36] Dong Y, Jin C, Ding Z, et al. TLR4 regulates ROS and autophagy to control neutrophil extracellular traps formation against Streptococcus pneumoniae in acute otitis media [J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(4): 785 – 794.
- [37] Mitiku F, Hartley CA, Sansom FM, et al. The major membrane nuclease MnuA degrades neutrophil extracellular traps induced by mycoplasma bovis [J]. *Vet Microbiol*, 2018, 218: 13 – 19.
- [38] Preciado D, Goyal S, Rahimi M, et al. MUC5B Is the predominant mucin glycoprotein in chronic otitis media fluid [J]. *Pediatr Res*, 2010, 68(3): 231 – 236.
- [39] Val S, Mubeen H, Tomney A, et al. Impact of Staphylococcus epidermidis lysates on middle ear epithelial proinflammatory and mucogenic response [J]. *J Investig Med*, 2015, 63(2): 258 – 266.
- [40] Pigny P, Guyonnet-Duperat V, Hill AS, et al. Human mucin genes assigned to 11p15.5: identification and organization of a cluster of genes [J]. *Genomics*, 1996, 38(3): 340 – 352.
- [41] Samuels TL, Yan JC, Khampang P, et al. Association of gel-forming mucins and aquaporin gene expression with hearing loss, effusion viscosity, and inflammation in otitis media with effusion [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(8): 810 – 817.
- [42] Matković S, Vojvodić D, Baljosević I. Cytokine levels in groups of patients with different duration of chronic secretory otitis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007, 264(11): 1283 – 1287.
- [43] Short KR, Von Kockritz-Blickwede M, Langereis JD, et al. Antibodies mediate formation of neutrophil extracellular traps in the middle ear and facilitate secondary pneumococcal otitis media [J]. *Infect Immun*, 2014, 82(1): 364 – 370.
- [44] Gondaira S, Higuchi H, Nishi K, et al. Mycoplasma bovis escapes bovine neutrophil extracellular traps [J]. *Vet Microbiol*, 2017, 199: 68 – 73.
- [45] Zou Y, Chen X, Xiao J, et al. Neutrophil extracellular traps promote lipopolysaccharide-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13276 – 13286.
- [46] 汤慧芳, 朱一亮, 谢强敏, 等. 西维来司钠与急性肺损伤 [J]. *世界临床药物*, 2003, 24(7): 432 – 436.

(收稿日期:2022-03-09;网络首发:2022-05-19)

本文引用格式:杨志强, 陈小婉, 张小兵. 中性粒细胞胞外诱捕网络在分泌性中耳炎中的作用及其研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(3): 110 – 114. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202322069

Cite this article as: YANG Zhiqiang, CHEN Xiaowan, ZHANG Xiaobing. Research progress on the role of neutrophil extracellular traps in otitis media with effusion [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(3): 110 – 114. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202322069