

# 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 与分泌性中耳炎<sup>①</sup>

梁象逢<sup>1②</sup> 江丽芳<sup>2</sup> 许耀东<sup>1</sup> 郑亿庆<sup>1</sup> 吴永安<sup>1</sup> 丁健慧<sup>1</sup>

(1 中山医科大学孙逸仙纪念医院耳鼻喉科;广州,510120 2 中山医科大学微生物学教研室)

**提 要** 用 ELISA 法测定 31 例分泌性中耳炎患者中耳积液和血清的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )含量,并与 30 例正常人血清中 TNF $\alpha$  作对照。结果:病人组血清 TNF $\alpha$  浓度( $88.8 \pm 44.1$ ) ng/L 与正常人血清 TNF $\alpha$ ( $80.8 \pm 48.7$ ) ng/L 比较差异无显著性( $P > 0.05$ );病人组中耳积液的 TNF $\alpha$  含量( $394.1 \pm 210.0$ ) ng/L 明显高于同组血清 TNF $\alpha$  的含量( $P < 0.001$ ),亦明显高于正常人血清 TNF $\alpha$  含量( $P < 0.001$ )。中耳积液中的 TNF $\alpha$  含量与复发率成正相关( $r = 0.9612$ )。实验数据提示中耳积液中 TNF $\alpha$  主要由局部中耳粘膜产生, TNF $\alpha$  参与分泌性中耳炎的致病过程。中耳积液中高浓度的 TNF $\alpha$  存在可能是分泌性中耳炎迁延不愈的原因之一。

**主题词** 肿瘤坏死因子/分泌; 中耳炎,伴渗出液

**中图分类号** R 764.21

分泌性中耳炎为耳科的常见病,但病因和发病机理目前尚未明确。长期以来,人们认为中耳积液主要是由咽鼓管功能障碍所致,但研究表明咽鼓管功能障碍并非引起中耳积液的必要条件,而对延长中耳积液存在的病理状态来说却起重要作用。中耳腔炎性渗出液的产生是唯一引起中耳积液的条件<sup>[1]</sup>,与咽鼓管的机能障碍两者相结合是中耳积液的真正必要条件。近几年来细胞因子,尤其是 TNF 与分泌性中耳炎的关系已经受到关注<sup>[2,3]</sup>。但是,分泌性中耳炎是否象慢性迁延性肝炎时因肝脏存在大量单核巨噬细胞浸润、枯否细胞增生和病毒对干扰素的诱生而使血清中的 TNF $\alpha$  升高<sup>[4]</sup>,中耳积液中的 TNF $\alpha$  是来自全身还是来自局部尚未见报道。本研究目的是解决上述问题,以便探讨分泌性中耳炎可能的发病机理。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

实验组为分泌性中耳炎患者,31例35耳

(其中4例双耳),男20例,女11例,年龄4岁~69岁(平均34岁),临床症状、体征、纯音测听及声导抗测试均支持诊断为分泌性中耳炎,并经鼓膜穿刺获液者(其中1例为鼻咽癌放射治疗后5个月)。对照组30例,经体检、心电图、胸透及肝肾功能检查证实为健康人,男22例,女8例。年龄20岁~35岁(平均26岁)。

### 1.2 试 剂

TNF $\alpha$  检测试剂盒由军事医学科学院生物试剂部提供。

### 1.3 TNF $\alpha$ 检测方法

无菌法从鼓膜穿刺抽取中耳积液,记录液体量和液体颜色及粘稠度,并立即把液体注入无菌小试管内离心,取上清液于 $-20^{\circ}\text{C}$ 保存待检。同时抽取静脉血,离心分离血清, $-20^{\circ}\text{C}$ 保存待检。另取健康对照组的静脉血血清(保存条件与实验组条件相同)待检。生物样品中的 TNF $\alpha$  检测采用双抗夹心酶联免疫吸附测定法<sup>[5]</sup>。

### 1.4 数据处理

各项数据用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。

① 孙逸仙纪念医院1995年科研基金资助课题;② 第一作者,1949年出生,女,副主任医师

病人血清 TNF $\alpha$  与自身中耳积液中的 TNF $\alpha$  数据用配对  $t$  检验。病人血清 TNF $\alpha$  与正常人血清 TNF $\alpha$ 、病人中耳积液 TNF $\alpha$  与正常人血清 TNF $\alpha$  的数据均用团体  $t$  检验。

## 2 实验结果

### 2.1 标准曲线

标准品 400、16、3.2、0.64、0.128、0.025  $\mu\text{g/L}$ ，相应的吸光度 ( $A$ ) 值分别为 0.51、0.27、0.185、0.175 和 0.15。回归方程为  $y = 0.1904 - 0.000856x$  ( $r = 0.9627$ )。

### 2.2 中耳积液与血清 TNF $\alpha$ 水平

中耳积液与血清 TNF $\alpha$  含量见表 1。

表1 中耳积液与血清 TNF $\alpha$  浓度 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	血清	中耳积液
实验组 ( $n = 31$ )	88.8 $\pm$ 44.1 <sup>1)</sup>	394.1 $\pm$ 210.1 <sup>2)</sup>
对照组 ( $n = 30$ )	80.8 $\pm$ 48.7	—

1) 与对照组血清比较,  $P > 0.05$ ; 2) 与对照组血清或与实验组血清比较,  $P < 0.001$

### 2.3 中耳积液中 TNF $\alpha$ 含量与分泌性中耳炎复发的关系

在同样治疗方法下, 除感冒引起的一过性中耳积液 TNF $\alpha$  升高而容易治愈的 5 例及因种种原因而无法追踪 6 例外, 其余的 20 例中耳积液中 TNF $\alpha$  含量与复发有如下关系 (表 2),  $r = 0.9612$ 。

表2 中耳积液中 TNF $\alpha$  含量与复发的关系

	$\rho_{\text{B}}(\text{TNF}\alpha) / \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$			
	0~199	200~299	300~399	$\geq 400$
例数	2	4	9	5
复发例数	0	2	8	5
复发率	0%	50%	89%	100%

### 2.4 中耳积液外观与分泌性中耳炎复发的关系

中耳积液的外观一般可分为两种, 一种

是淡黄清液, 另一种为混浊粘稠液。本研究的 31 例病人, 除 6 例无复查外, 淡黄清液的中耳积液有 13 例, 复发 4 例 (31%); 混浊粘稠液的有 12 例, 复发 9 例 (75%), 两率经  $\chi^2$  检验, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

本研究发现, 分泌性中耳炎患者中耳积液中的 TNF $\alpha$  水平明显升高。实验组中除 1 例外, 30 例与自身血清比较都升高, 其中 1 例高达 1032  $\text{ng/L}$ 。无论与自身血清还是与正常人的血清比较, 差异均有显著性 ( $P < 0.001$ )。实验数据提示, 分泌性中耳炎患者 TNF $\alpha$  是从局部的中耳粘膜产生, 而不是从血管渗透而来。有人认为中耳积液中的细菌或来自补体的白细胞趋化因子使白细胞进入中耳。在中耳炎症时, 细菌和病毒侵犯中耳粘膜, 大量的单核巨噬细胞浸润后释放 TNF $\alpha$ 。TNF $\alpha$  大量产生可能为中耳炎中耳积液的直接原因。TNF $\alpha$  在分泌性中耳炎中起重要作用。低水平的 TNF 等炎症介质, 能保护机体抵抗细菌病毒的侵袭, 使机体或组织器官恢复正常。大量的 TNF 存在, 则引起炎症反应, 使中耳粘膜的腺体增加, 反过来又加重炎症。本研究所见, 随着中耳积液中的 TNF $\alpha$  含量升高, 病人的复发机会越大。中耳积液中的 TNF $\alpha$  含量似乎与复发成正相关 ( $r = 0.9612$ )。这可能是中耳积液中的 TNF $\alpha$  含量越高, 促使中耳积液产生越多, 而引起复发的机会就越大。另外, 中耳积液的外观与分泌性中耳炎复发也有一定的关系。淡黄清液者复发率为 30%, 混浊粘稠液者复发率 75%, 后者的病程长, 中耳积液较难治愈。总之, TNF 参与分泌性中耳炎的发病过程, 人们要充分认识 TNF $\alpha$  的双重作用。至于能否选择 TNF 的对抗剂作为分泌性中耳炎的治疗手段, 有待深入研究。

## 参考文献

- 1 Takahashi H. 者, 黄振东译. 顽固性中耳炎积液

- 发生机理的试验研究. 国外医学耳鼻喉科分册, 1992, 16(3):161
- 2 Yellow RF, Lenard G, Marucha P. *et al.* Demonstration of interleukin 6 in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992, 118(7): 745
  - 3 Himti T, Swiuki T, Kdama K, *et al.* Immunological cytokines in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992, 101(10 I):21
  - 4 袁爱力, 罗元辉, 刘思德, 等. 慢性肝病 TNF $\alpha$  水平及其与发病机制的关系. *中华内科杂志*, 1994, 33(10):672
  - 5 杨贵贞主编. 免疫生物工程纲要与技术. 长春: 吉林科技出版社, 1991. 208~209
- (1995-12-07收稿 1996-05-03修回)

## RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR NECROSIS FACTOR $\alpha$ AND SECRETORY OTITIS MEDIA

Liang Xiangfeng<sup>1</sup> Jiang Lifang<sup>2</sup> Xu Yaodong<sup>1</sup>  
Zheng Yiqing<sup>1</sup> Wu Yong'an<sup>1</sup> Ding Jianhui<sup>1</sup>

(1 Department of Otorhinolaryngology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120; 2 Department of Microbiology, Sun Yat-sen University of Medical Sciences)

Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) concentration in middle ear effusion (MEE) and serum in 31 cases of secretory otitis media (SOM) was determined by ELISA method, and compared with serum TNF $\alpha$  level of 30 normal subjects. There was no significant difference in serum TNF $\alpha$  concentration between patients suffered from SOM [(88.4  $\pm$  44.1) ng/L] and normal subjects [(80.8  $\pm$  48.7) ng/L],  $P > 0.05$ . MEE TNF $\alpha$  level [(394.1  $\pm$  210.1) ng/L] in patients with SOM was obviously much higher than that of their self serum ( $P < 0.001$ ) and serum of normal subjects ( $P < 0.001$ ). Recurrence rate of SOM seemed to be positively related to MEE TNF $\alpha$  level ( $r = 0.9612$ ). The results showed that MEE TNF $\alpha$  was from topical middle ear mucosa rather than blood and TNF $\alpha$  participated in the process of SOM. High MEE TNF $\alpha$  level was probably one of factors in persisting SOM.

**Subject headings** tumor necrosis factor/secretory; otitis media with effusion