

腺样体肥大在儿童分泌性中耳炎 发病机制中的作用研究进展*

陈文欣¹ 付勇^{1△}

[关键词] 分泌性中耳炎;腺样体肥大;发病机制

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.17.017

[中图分类号] R764.21 [文献标志码] A

Advances in the role of adenoid hypertrophy in the pathogenesis of otitis media with effusion in children

Summary Adenoid hypertrophy (AH) and otitis media with effusion (OME) are both common diseases in pediatric otorhinolaryngology and are often associated with each other. Children are often diagnosed with otitis media with effusion and adenoid hypertrophy (OME/AH). Adenoids are immune lymphoid tissues of children's upper respiratory tract, and are important barriers against upper respiratory tract infections. During an upper respiratory tract infection, bacteria or viruses repeatedly stimulate immune lymphoid tissue to cause hyperplasia, and pathological hypertrophy is often accompanied by OME and other related symptoms. In recurrent or chronic OME, hyperproliferative adenoids are usually excised indicating that the two diseases may have a certain correlation. Recently, more and more studies have shown that AH plays an important role in the pathogenesis of OME in children. This article elucidates the role of AH in the pathogenesis of childhood OME from adenoid mechanical obstruction, adenoid bacterial and bacterial biofilm, adenoid local immune regulation, and IgE-mediated allergic reaction.

Key words otitis media with effusion; adenoid hypertrophy; pathogenesis

腺样体肥大(adenoid hypertrophy, AH)与分泌性中耳炎(otitis media with effusion, OME)均是儿童耳鼻咽喉科常见病,且 AH 与 OME 常伴随发病,儿童常被诊断为分泌性中耳炎伴腺样体肥大(OME/AH)。出生后腺样体即已发育,6~7 岁达最大,12 岁后逐渐萎缩,成年后完全消失或仅少许残留。腺样体是儿童上呼吸道的免疫淋巴组织,是抵御上呼吸道感染的重要屏障,上呼吸道感染时细菌或病毒反复刺激该淋巴组织,造成增生。临床工作中常通过鼻内镜测量腺样体堵塞后鼻孔的程度或在鼻咽 X 线侧位片中测量腺样体与鼻咽腔气道厚度比值(A/N)来诊断 AH,病理性肥大者常伴有 OME 等相关症状。OME 在儿童中的患病率高达 7%~13%,常见于 6 月龄~4 岁的学龄前儿童^[1],临床常常以听力下降为首诊症状,偶尔伴耳闷、耳痛、耳鸣。听力下降表现为传导性聋、感音神经性聋、混合型聋。根据病程长短将 OME 分为急性(3 周以内),亚急性(3 周~3 个月),慢性(3 个月以

上)。临床中治疗反复发作的或慢性 OME 常对过度增生的腺样体进行切除,表明两者具有一定的相关性,近期有越来越多的研究表明 AH 对儿童 OME 的发病机制具有重要作用,本文对相关研究进展进行如下综述。

1 腺样体机械性堵塞

横向增生的腺样体可以压迫堵塞咽鼓管咽口,引起咽鼓管功能障碍,无法正常开放,中耳腔分泌物无法通过咽鼓管排出,中耳气压无法通过咽鼓管周期性开放与外界气压平衡,形成中耳负压,鼻咽分泌物易因中耳的负压而进入中耳,造成中耳腔分泌物的积聚。学者们普遍认为腺样体肥大程度与 OME 有显著相关性,腺样体增生程度越高, OME 发生率越高^[2]。

2 腺样体的细菌及细菌生物膜

腺样体位于鼻咽通气道上,空气中的病原菌均能通过呼吸进入上呼吸道而引起鼻腔、鼻窦炎症,肥大的腺样体可堵塞后鼻孔导致鼻腔、鼻窦分泌物引流不畅,携带有病菌的鼻腔、鼻窦分泌物长期储留于腺样体表面的隐窝、沟壑,形成 OME 致病菌的储菌场所,腺样体中检测到的细菌包括鼻咽部呼吸道正常菌群和条件致病类菌,最常见的致病菌主要是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌^[3]。过去人们无法在中耳积液培养出

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No: 81470686);
浙江省自然科学基金(No: LY14H130001);浙江省医药卫生科学研究基金计划(No:2014KYB077)

¹ 浙江大学医学院附属儿童医院耳鼻咽喉科(杭州,310052)

[△] 审校者

通信作者:付勇, E-mail:1307022@zju.edu.cn

细菌,认为 OME 是中耳的无菌性炎症,目前越来越多的学者运用 PCR 技术在中耳积液中检测出多种细菌,发现与腺样体检出的主要病原体一致^[4]。腺样体的细菌群体及其分泌的胞外多糖、纤维蛋白可构成生物膜,目前已用电镜、共轭显微镜、荧光原位杂交技术等多种方法证明了腺样体细菌生物膜的存在^[13-14,16]。中耳腔的细菌群体也可形成细菌生物膜, Daniel 等^[5]用细菌活力染色和激光共聚焦显微镜证明 90% 以上 OME 的中耳积液和黏膜有活菌和细菌生物膜的存在,且中耳生物膜的形成与流感嗜血杆菌感染有关^[6]。肥大的腺样体堵塞咽鼓管咽口导致咽鼓管无法正常周期性的开放,中耳腔相比于口咽部为负压,但在吞咽、打哈欠、擤鼻时咽鼓管会因口咽部气流增加而短暂开放,附在腺样体的细菌在气流的引导下可通过短暂开放的咽鼓管通过口咽部移行至中耳腔。研究发现 OME 患者咽鼓管附近的腺样体比鼻咽顶部的腺样体的细菌及细菌生物膜检出率更高^[7]。Badran 等^[8]和 Tawfik 等^[4]研究发现 OME/AH 者与单纯性 AH 者相比腺样体生物膜的检出率及厚度和密度更高,表明腺样体细菌生物膜与 OME 的发生具有相关性,但腺样体细菌生物膜形成与腺样体的大小无关。腺样体的细菌及细菌生物膜作为 OME 致病菌的储菌场所,导致 OME 的反复发作,慢性 OME 患者腺样体耐药菌检出率更高^[7],腺样体与中耳细菌生物膜形成后可削弱抗生素的作用,导致 OME 的病程延长。

3 腺样体局部免疫失调

作为次级淋巴器官,腺样体含有大量处于各发育阶段的 T、B 淋巴细胞,是构成 Waldeyer 环的主要次级淋巴器官,参与儿童抵御上呼吸道感染的固有免疫与获得性免疫。腺样体局部免疫失调使其作为防御上呼吸道感染的屏障功能下降,导致宿主 OME 的发生率升高。

3.1 腺样体淋巴细胞数量及其成熟与凋亡异常

研究表明 OME/AH 患者腺样体局部的淋巴细胞亚群分布存在差异,T、B 淋巴细胞数量高于 AH 组^[9],处于激活成熟状态的 T、B 淋巴细胞低于 AH 组,表达 Fas 凋亡信号的 T、B 淋巴细胞增加^[10],腺样体局部免疫细胞数量及其成熟、凋亡水平的变化可能使腺样体对病原菌的免疫功能下降。同时腺样体局部具有抗原提呈功能树突状细胞较外周血增加^[9],使暴露于气道中的病原体更多的被腺样体捕获,增加了宿主对病原的易感性。

3.2 腺样体 Th1/Th2, Th17/Treg 比例失调

Th1/Th2 是免疫系统 2 类重要的 T 细胞亚群,Th1 亚群主要介导细胞免疫,Th2 亚群主要介导体液免疫,OME 患者腺样体局部分泌 Th2 细胞因子 IL-4 升高,Th1 细胞因子 IFN- γ 下降^[11],存在

Th1/Th2 失衡^[12-13],以 Th2 细胞占优势,导致腺样体局部细胞免疫功能下降,储存于腺样体的病原无法被清除,可能与 OME 的发病相关。

Th17/Treg 是 2 组功能相互拮抗的淋巴细胞群,Th17 参与免疫防御,Treg 通过抑制免疫应答介导宿主免疫耐受,机体在正常状态下存在 Th17/Treg 平衡。AH 患者腺样体局部 Th17/Treg 失衡,Th17 细胞降低,Treg 细胞水平增高^[14],可能与腺样体局部 Th17/Treg 失衡导致鼻咽部肺炎链球菌的携带增加^[15],鼻咽部病原菌长期刺激导致腺样体增生与 OME 的发生^[16]。研究发现,当中耳黏膜 Treg 细胞水平升高时使宿主对流感嗜血杆菌感染产生免疫耐受,延长 OME 的病程^[17]。IL-17 介导的免疫反应在 OME 中起重要的免疫功能^[18];当腺样体局部 Th17 下降时,IL-17 下降,Treg 升高时,腺样体的免疫功能下降,对感染的清除能力减弱,使宿主对 OME 的易感性增加^[19]。

3.3 腺样体 TLRs 表达异常 Toll 样受体

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是识别病原体的蛋白质跨膜受体,通过启动 MyD88 依赖性 or TRIF 依赖性信号转导途径,激活下游核因子 NF- κ B,诱导炎症因子与 β 防御素的释放激活宿主固有免疫与获得性免疫。在中耳和腺样体上皮细胞中均发现了 10 种不同的 TLRs,腺样体淋巴细胞与中耳黏膜上皮通过 TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR9 激活免疫,防御病原感染^[19-20]。TLR-2、TLR-4 可识别细菌脂多糖,TLR-3、TLR7 及 TLR-9 可识别病原体 RNA 或 DNA,TLRs 通过诱导 β 防御素 2 释放,激活中耳黏膜的免疫反应^[21-23]。有研究发现 TLR2、TLR4、TLR9 基因敲除的小鼠模型的中耳黏膜上皮 TLR2,TLR4 表达下降时,中耳黏膜对病原的抵抗力下降,对病原菌诱导产生 OME 易感性增加,且疾病易呈慢性^[21-22]。当腺样体 TLR9 表达下降时,对上呼吸道感染的抵抗力下降,增加 AH 与 OME 的易感性^[21,24]。有研究发现 OME 患者腺样体 TLR7 表达增加,可能参与中耳黏膜抗病毒反应,促进 OME 的恢复^[25]。腺样体 TLRs 表达异常或下降时,其作为上呼吸道感染的免疫屏障功能下降, β 防御素 2 释放减少,iNOS(诱导型一氧化氮合酶)减少^[26],中耳黏膜的防御功能下降,增加了 OME 的发生。

3.4 腺样体细胞因子分泌异常

腺样体丰富的免疫细胞可分泌多种炎症递质参与 OME 的免疫防御反应,OME/AH 较单纯 AH 患者其腺样体局部 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、TNF- α 升高,血清 IL-6、IL-8、IL-10、IgE 水平升高^[27],行腺样体切除术后血清 IL-6、IL-8 下降^[28]。OME 患者中耳积液 IL-6、IL-8、IL-10、IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 升高^[29],这些炎症递质早期参与中

耳的免疫反应,后期对中耳黏膜产生损伤,使中耳渗出增加。因此腺样体细胞因子的长期异常分泌也会对中耳黏膜产生损伤,使疾病病程延长。

4 IgE 介导的变态反应

临床中常见 AH、AR、OME 相继发病,变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是由 IgE 介导的 I 型变态反应,主要症状是在变应原刺激下引起反复性打喷嚏、鼻塞、流清水鼻涕,鼻黏膜对变应原刺激产生局部免疫反应,局部 Th2 细胞因子分泌异常升高,削弱了上呼吸道黏膜的屏障功能,使鼻咽部细菌携带增加^[30],细菌长期刺激腺样体使 AH 的发病率升高。而 AH 常加重鼻咽通气道堵塞,导致呼吸不畅,加重 AR 的鼻部症状。研究表明,OME 与 IgE 介导的 I 型变态反应有关,在 OME 患者中耳积液检测 IgE、IL-4、组胺、嗜酸粒细胞升高^[31]。AR 患者鼻黏膜分泌 IL-4、IL-5、IFN- γ 、组胺等炎症递质增加^[32],而在早期组胺就被证明可引起咽鼓管功能障碍,导致 OME 发生^[33]。通过建立 AR 小鼠模型,人为诱导中耳细菌感染形成 OME,发现 AR 组小鼠的中耳黏膜上皮对细菌脂多糖的免疫反应更加强烈^[34]。此外,变应原粉尘螨可通过直接与中耳黏膜 TLR4 识别刺激炎症递质的释放,与细菌脂多糖协同损伤中耳黏膜上皮细胞,可促进 OME 的发生^[35]。AR 患者增生的腺样体具有更多的嗜酸细胞^[36]和白三烯、肾上腺素受体,这些因素和 OME 的发生及发展具有关联性^[37],因此临床抗组胺药、白三烯受体拮抗剂、吸入肾上腺素等治疗对 AH 均能取得一定疗效。AR 可加重 AH 与 OME 的疾病发展,表明过敏体质者可增加了机体对病原菌的易感性,增加了 AH 与 OME 的发生率^[38]。

5 总结

本文详细的从腺样体机械性堵塞,腺样体的细菌及细菌生物膜,腺样体局部免疫失调,变态反应阐述了 AH 在儿童 OME 发病机制中的作用。儿童腺样体作为上呼吸道的免疫组织抵御呼吸道中的细菌,呼吸道的细菌刺激腺样体反复发生炎症引起组织增生,AH 不仅造成咽鼓管的机械性堵塞,还可能是因为腺样体的隐窝和生物膜成为细菌长期储存场所引起儿童 OME 反复发作。因此,临床上对 AH 患儿进行腺样体切除手术可以明显改善 OME 的症状,可能与消除了腺样体对 OME 的致病因素有关。近期越来越多研究发现腺样体的局部免疫失调在 OME 的发生中起重要作用,发现 OME 的发生可能与 β 防御素 2 释放不足、炎症因子的刺激及变态反应有关。随着研究的进一步深入,临床上可以在切除过度增生的腺样体的基础上通过提高中耳 β 防御素 2 的表达,使用炎症因子受体拮抗剂,对伴有 AR 的 OME 患者进行积极抗过敏及脱敏治疗等手段来更有效地治疗 OME,防止

OME 反复发作。

参考文献

- [1] ROSENFELD R M, SHIN J J, SCHWARTZ S R, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update) [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154: S1—S41.
- [2] ORJI F T, OKOLUGBO N E, EZEANOLUE B C. The role of adenoidal obstruction in the pathogenesis of otitis media with effusion in Nigerian children [J]. *Niger J Med*, 2010, 19: 62—68.
- [3] TORRETTA S, DRAGO L, MARCHISIO P, et al. Topographic distribution of biofilm-producing bacteria in adenoid subsites of children with chronic or recurrent middle ear infections [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2013, 122: 109—113.
- [4] TAWFIK S A, IBRAHIM A A, TALAAT I M, et al. Role of bacterial biofilm in development of middle ear effusion [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273: 4003—4009.
- [5] DANIEL M, IMTIAZ-UMER S, FERGIE N, et al. Bacterial involvement in otitis media with effusion [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76: 1416—1422.
- [6] VAN HOECKE H, DE PAEPE A S, LAMBERT E, et al. Haemophilus influenzae biofilm formation in chronic otitis media with effusion [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273: 3553—3560.
- [7] TORRETTA S, DRAGO L, MARCHISIO P, et al. Topographic distribution of biofilm-producing bacteria in adenoid subsites of children with chronic or recurrent middle ear infections [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2013, 122: 109—113.
- [8] BADRAN H, SALAH M, FAWZY M, et al. Detection of bacterial biofilms in chronic pharyngitis resistant to medical treatment [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124: 567—571.
- [9] KOTOWSKI M, NIEDZIELSKI A, NIEDZIELSKA G, et al. Dendritic cells and lymphocyte subpopulations of the adenoid in the pathogenesis of otitis media with effusion [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75: 265—269.
- [10] ZELAZOWSKA-RUTKOWSKA B, WYSOCKA J, SKOTNICKA B. Chosen factors of T and B cell apoptosis in hypertrophic adenoid in children with otitis media with effusion [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74: 698—700.
- [11] AVANZINI A M, CASTELLAZZI A M, MARCONI M, et al. Children with recurrent otitis show defective IFN gamma-producing cells in adenoids [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19: 523—526.
- [12] BERNSTEIN J M, BALLOW M, XIANG S, et al. Th1/Th2 cytokine profiles in the nasopharyngeal lymphoid tissues of children with recurrent otitis media [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1998, 107:

- 22-27.
- [13] 刘华, 宋扬, 高占梅, 等. 大鼠分泌性中耳炎中耳 Th2/Th1 细胞失衡模式的研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(24): 7282-7286.
- [14] SADE K, FISHMAN G, KIVITY S, et al. Expression of Th17 and Treg lymphocyte subsets in hypertrophied adenoids of children and its clinical significance[J]. Immunol Invest, 2011, 40: 657-666.
- [15] JIANG X L, ZHANG G L, YANG T, et al. Association of pneumococcal carriage and expression of foxp3+ regulatory t cells and th17 cells in the adenoids of children[J]. Respiration, 2015, 90: 25-32.
- [16] NOURIZADEH N, GHAZVINI K, GHARAVI V, et al. Evaluation of nasopharyngeal microbial flora and antibiogram and its relation to otitis media with effusion[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273: 859-863.
- [17] HIRANO T, KODAMA S, KAWANO T, et al. Accumulation of regulatory T cells and chronic inflammation in the middle ear in a mouse model of chronic otitis media with effusion induced by combined Eustachian tube blockage and nontypeable haemophilus influenzae infection [J]. Infect Immunol, 2015, 84: 356-364.
- [18] HABETS M N, VAN SELM S, VAN OPZEELAND F J, et al. Role of antibodies and IL17-mediated immunity in protection against pneumococcal otitis media [J]. Vaccine, 2016, 34: 5968-5974.
- [19] KYD J M, HOTOMI M, KONO M, et al. Panel 5: Immunology[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156: S63-S75.
- [20] LESMEISTER M J, BOTHWELL M R, MISFELDT M L. Toll-like receptor expression in the human nasopharyngeal tonsil (adenoid) and palatine tonsils: a preliminary report[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2006, 70: 987-992.
- [21] LEICHTLE A, HERNANDEZ M, PAK K, et al. TLR4-mediated induction of TLR2 signaling is critical in the pathogenesis and resolution of otitis media[J]. Innate Immunol, 2009, 15: 205-215.
- [22] LEICHTLE A, HERNANDEZ M, LEE J, et al. The role of DNA sensing and innate immune receptor TLR9 in otitis media[J]. Innate Immunol, 2012, 18: 3-13.
- [23] MITTAL R, KODIYAN J, GERRING R, et al. Role of innate immunity in the pathogenesis of otitis media [J]. Int J Infect Dis, 2014, 29: 259-267.
- [24] GANKOVSKAYA L V, BYKOVA V P, NAMASOVA-BARANOVA L S, et al. Innate immunity gene expression by epithelial cells of upper respiratory tract in children with adenoid hypertrophy[J]. Auris Nasus Larynx, 2018, 45: 753-759.
- [25] GRANATH A, UDDMAN R, CARDELL L O. Increased TLR7 expression in the adenoids among children with otitis media with effusion[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130: 57-61.
- [26] GRANATH A, NORRBY-TEGLUND A, UDDMAN R, et al. Reduced iNOS expression in adenoids from children with otitis media with effusion [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21: 1151-1156.
- [27] ZELAZOWSKA-RUTKOWSKA B, ILENDÓ E, SKOTNICKA B, et al. Production of cytokines by mononuclear cells of hypertrophic adenoids in children with otitis media with effusion[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2012, 50: 586-589.
- [28] 区洁楹, 梁建刚, 陈靖, 等. 腺样体切除术治疗儿童分泌性中耳炎的疗效及对 IL-6、IL-8 的影响[J]. 中国临床研究, 2015, 28(12): 1647-1649.
- [29] KAUR R, CASEY J, PICHICHERO M. Cytokine, chemokine, and Toll-like receptor expression in middle ear fluids of children with acute otitis media[J]. Laryngoscope, 2015, 125: E39-44.
- [30] CHAWES B L. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis [J]. Dan Med Bull, 2011, 58: B4278.
- [31] 黄瑞通, 李锐键, 黄威. 分泌性中耳炎患儿腺样体与中耳积液中 IgE 关系探讨[J]. 中国医药指南, 2013, 11(2): 136-137.
- [32] STEELANT B, SEYS S F, VAN GERVEN L, et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141: 951-963.
- [33] SKONER A R, SKONER K R, SKONER D P. Allergic rhinitis, histamine, and otitis media[J]. Allergy Asthma Proc, 2009, 30: 470-481.
- [34] KIM D K, PARK H E, BACK S A, et al. Otitis media with effusion in an allergic animal model: A functional and morphological study[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 84: 6-11.
- [35] LEE J E, KIM Y H, RHEE C S, et al. Synergistic effect of dermatophagoides farinae and lipopolysaccharides in human middle ear epithelial cells[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8: 445-456.
- [36] EKICI N Y, GÖRGÜLÜO, YUCEL G, et al. Can the number of eosinophils in adenoid and tonsil tissue determine the allergy in children [J]? Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 108: 35-39.
- [37] SCADDING G. Non-surgical treatment of adenoidal hypertrophy: the role of treating IgE-mediated inflammation [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21: 1095-1106.
- [38] ZERNOTTI M E, PAWANKAR R, ANSOTEGUI I, et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship[J]? World Allergy Organ J, 2017, 10: 37-41.

(收稿日期:2018-04-12)