

糜蛋白酶灌注联合自体听骨链重建治疗慢性中耳炎的效果

乔琼显, 苏振丽, 廖天龙

(南阳市第一人民医院手术部, 南阳 473000)

摘要 **目的** 观察糜蛋白酶灌注联合自体听骨链重建对慢性中耳炎听力恢复情况的影响。**方法** 选取100例慢性中耳炎患者作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为重建组和联合组,每组50例。两组患者均实施自体听骨链重建术治疗,联合组在此基础上经鼓膜下置管灌注糜蛋白酶配合治疗,比较两组患者的炎症因子、免疫指标、听力恢复情况及并发症发生情况。**结果** 治疗后,联合组的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-8(IL-8)的水平均低于重建组,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平均高于重建组($P < 0.05$);联合组的气导阈值、气骨导差值均低于重建组,而静态声顺值高于重建组($P < 0.05$);联合组的纯音听阈值、咽鼓管功能障碍症状评分(ETDQ-7)均低于重建组($P < 0.05$);联合组的并发症发生率低于重建组($P < 0.05$)。**结论** 经鼓膜下置管灌注糜蛋白酶联合自体听骨链重建能减轻慢性中耳炎患者的炎症反应,并增强免疫功能,对促进患者听力恢复,降低并发症发生风险均有积极意义。

关键词:慢性中耳炎;自体听骨链重建;糜蛋白酶灌注;炎症反应;听力水平

中图分类号:R762

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)05-0155-06

Effects of chymotrypsin infusion combined with autologous ossicular chain reconstruction in the patients with chronic otitis media

QIAO Qiongqian, SU Zhenli, LIAO Tianlong

(Department of Operating, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To observe the effects of chymotrypsin infusion combined with autologous ossicular chain reconstruction on hearing recovery in the patients with chronic otitis media. **Methods** 100 patients with chronic otitis media were randomly divided into the reconstruction group and combination group, with 50 cases in each group. Both groups of patients underwent autologous ossicular chain reconstruction surgery, while the combined group were treated with chymotrypsin through a tube placed under the tympanic membrane. The inflammatory factors, immune indicators, hearing recovery, and incidence of

基金项目:河南省医学科技攻关项目(SBGJ202101126)。

第一作者:乔琼显,本科,护师,研究方向为慢性中耳炎,qiaoqiongqian@yeah.net。

complications were compared between the two groups. **Results** The levels of tumor necrosis factor in the combination group- α (TNF- α), procalcitonin (PCT) and interleukin-8 (IL-8) in the reconstruction group were lower than those in the reconstruction group, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). The T lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the combination group were higher than those in the reconstruction group ($P < 0.05$). The air conduction threshold and air bone conduction difference of the combined group were lower than those in the reconstruction group, and the static acoustic compliance value was higher than that in the reconstruction group ($P < 0.05$). The pure tone hearing threshold and eustachian tube dysfunction symptom score (ETDQ-7) in the combined group were lower than those in the reconstruction group ($P < 0.05$). The incidence of complications in the combined group was lower than that in the reconstruction group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Perfusion of chymotrypsin combined with autologous ossicular chain reconstruction through a tube placed under the tympanic membrane alleviates the inflammation, enhances immune function, promotes hearing recovery, and reduces the risk of complications in patients with chronic otitis media. **Keywords:** chronic otitis media; autologous ossicular chain reconstruction; perfusion of chymotrypsin; inflammatory response; hearing level

慢性中耳炎为耳鼻喉外科常见的疾病,主要包括分泌性中耳炎和化脓性中耳炎。前者一般由急性分泌性中耳炎发展而来,此类患者发病多以中耳积液及听力下降为主要特征,后者除听力下降外,还可伴有耳内长期、持续或间歇流脓等临床特征^[1-2]。慢性中耳炎患者病程较长、病情易反复,其耳部炎症迁延不愈会导致中耳结构损坏,若炎症反应加剧还可能导致听骨链受损,引起听力下降,部分重症者还存在听力丧失的风险^[3]。自体听骨链重建术为治疗中耳炎的重要方法,但听骨链重建术的治疗目的主要在于改善听力,单纯实施此术式治疗难以缓解慢性中耳炎患者的局部炎症。相关研究^[4-5]结果表明,在听骨链重建术基础上经鼓室内置管灌注抗炎药物有利于控制患者炎症水平。糜蛋白酶是一种可调节炎性坏死组织和促进肉芽组织生长的蛋白水解酶,在应用糖皮质激素等抗炎药灌注治疗的同时,联合应用此药或可增强抗炎效果^[6]。本研究旨在观察糜蛋白酶灌注联合自体听骨链重建对慢性中耳炎听力恢复情况的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第一人民医院 2022 年 1 月至 2023

年 12 月收治的 100 例慢性中耳炎患者,按照随机数字表法将患者分为重建组和联合组,每组 50 例。重建组男 30 例、女 20 例;年龄 32~68 岁,平均(50.3±5.2)岁;病程 1~10 年,平均(5.5±1.3)年;入院时纯音听阈 30~45 dB,平均(37.5±5.1)dB;类型:28 例为分泌性中耳炎,22 例为化脓性中耳炎。联合组男 32 例、女 18 例;年龄 30~70 岁,平均(50.3±5.4)岁;病程 2~9 年,平均(5.5±1.4)年;入院时纯音听阈 32~43 dB,平均(37.7±5.2)dB;类型:25 例为分泌性中耳炎,25 例为化脓性中耳炎。两组一般资料无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得南阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(21-12-NY02530)。患者已从医护人员处充分了解研究内容,已在知情同意书签字授权。

纳入标准:①符合慢性中耳炎诊断要点^[7];②伴有不同程度听力损伤,符合自体听骨链重建术治疗指征^[8],且自愿接受手术治疗;③入院时纯音听阈 ≥ 30 dB,气骨导差值 ≥ 10 dB。

排除标准:①经病史调查确认存在先天性听力障碍;②耳道狭窄,无耳内镜手术指征;③经实验室检查确认有感染症状或免疫缺陷;④对本研究相关药物有过敏史;⑤有精神疾病,或先天性认知障碍。

1.2 方法

重建组实施自体听骨链重建术治疗。①经常规全麻后,于耳后作一弧形切口,经鼓膜切开后,从切口处将皮瓣剥离至鼓环,并将鼓环挑起后观察鼓室及咽鼓管情况,将咽鼓管及鼓室内炎性组织清除后凿开鼓室,观察并分别确认鼓峡、面神经隐窝及鼓室是否存在病变,可通过磨低外耳后壁的面神经嵴以彻底清除病变组织。②从自体耳后颞骨处凿取 $3.0\text{ cm}\times 1.5\text{ cm}\times 1.5\text{ cm}$ 体积的自体骨作为重建听骨,将自体颞骨一端钻磨出凹窝后置入镫骨、筋膜之间,并应用颞骨筋膜修复鼓膜。③采用明胶海绵填塞入鼓室内,以支持鼓膜及并固定颞骨,采用自体骨填塞乳腔后实施耳甲腔成形术,术后采用药物浸泡的明胶海绵填塞入外耳道进行抗菌治疗,术后1周将外耳道填塞物取出即可。

联合组经鼓膜下置管灌注糜蛋白酶配合治疗。经鼓膜切开置管后,灌注 5 mg 地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀集团湖北天药药业股份有限公司,国药准字:H42020019),然后取 $4\ 000\text{ U}$ 注射用糜蛋白酶(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字:H31022112)加入至 2 mL 0.9% 的氯化钠注射液混合后,经鼓膜置管灌注至鼓室内,灌注完毕后,屏耳按压 $3\sim 5\text{ min}$ 即可,其余治疗步骤与重建组一致。

1.3 观察指标

①以 2 mL 抗凝、离心后的外周静脉血清为检测样本,经酶联免疫法检测两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-8(IL-8)等炎症因子变化情况,检测设备为SAF-680T酶标仪(购自上

海巴玖实业有限公司)。治疗后,上述指标水平越低,表示炎症反应程度越轻。②采用LongCyte流式细胞仪(购自北京层浪生物科技有限公司)检测两组血清中T淋巴细胞亚群 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 的水平。治疗后,上述指标水平越高,表示免疫力越好。③采用MM08-GZ0702听力仪(购自佛山市玛尼魅克医疗用品有限公司)检测两组气导阈值、气骨导差值、静态声顺值,分别记录气骨导差值在 0.5 、 1.0 、 2.0 Hz 下的气导阈值,并计算骨导阈值平均值间差值^[9]。治疗后,气导阈值与气骨导差值越低、静态声顺值越高,表示听力恢复情况越好。④检测两组纯音听阈值,检测设备同上,采用咽鼓管功能障碍症状评分(ETDQ-7)^[10],ETDQ-7量表满分 49 分。治疗后,纯音听阈值、ETDQ-7量表评分越低,表示听力恢复情况越好。⑤统计两组鼓膜穿孔、鼓室硬化、术后未干耳、术区感染等并发症发生情况。

1.4 统计学方法

数据采用软件SPSS 22.0处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比($\%$)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症指标

治疗前,两组患者的炎症指标无统计学差异($P>0.05$);治疗后,联合组TNF- α 、PCT、IL-8的水平均低于重建组($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 两组炎症指标比较

组别	n/例	TNF- α /(ng/mL)		PCT/($\mu\text{g/L}$)		IL-8/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	25.35 \pm 5.28	8.24 \pm 1.35*	5.44 \pm 1.61	0.43 \pm 0.12*	102.33 \pm 10.47	80.23 \pm 10.44*
重建组	50	25.44 \pm 5.16	10.33 \pm 2.26*	5.36 \pm 1.74	0.61 \pm 0.22*	103.65 \pm 10.52	85.33 \pm 10.24*
<i>t</i>		0.086	5.614	0.239	5.079	0.629	2.466
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 免疫指标

治疗前, 两组患者的免疫指标无统计学差异

($P>0.05$); 治疗后, 联合组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 的水平均高于重建组 ($P<0.05$), 结果如表 2 所示。

表 2 两组免疫指标比较

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	40.23±10.22	68.82±10.46*	25.45±5.16	45.33±10.25*	0.62±0.14	1.76±0.45*
重建组	50	40.35±10.14	63.31±10.22*	25.32±5.28	40.32±10.27*	0.63±0.11	1.33±0.74*
<i>t</i>		0.059	2.664	0.125	2.442	0.397	3.511
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

2.3 听力恢复情况

治疗前, 两组患者的听力参数无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后, 联合组的气导阈值、气骨导差值均低于重建组, 而静态声顺值高于重建组 ($P<0.05$), 结果如表 3 所示。

治疗前, 两组患者的纯音听阈值及 ETDQ-7 评分无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后, 联合组的纯音听阈值及 ETDQ-7 评分均低于重建组 ($P<0.05$), 结果如表 4 所示。

表 3 两组听力参数比较

组别	n/例	气导阈值/dB		气骨导差值/dB		静态声顺值/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	35.28±5.41	20.33±5.15*	22.39±5.36	10.44±2.27*	0.35±0.11	0.96±0.11*
重建组	50	35.44±5.23	23.41±5.25*	22.42±5.18	12.35±3.36*	0.34±0.15	0.69±0.25*
<i>t</i>		0.150	2.961	0.029	3.331	0.380	6.990
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

表 4 两组纯音听阈值及 ETDQ-7 评分比较

组别	n/例	纯音听阈值/dB		ETDQ-7 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	37.66±5.23	18.33±3.25*	30.24±5.11	8.41±1.24*
重建组	50	37.52±5.11	20.49±3.41*	30.18±5.24	10.22±2.35*
<i>t</i>		0.135	3.242	0.058	4.817
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

2.4 并发症发生率

联合组的并发症发生率为 4.00% (2/50), 低于

重建组的 24.00% (12/50) ($P<0.05$), 结果如表 5 所示。

表5 两组并发症发生率比较

组别	n/例	鼓膜穿孔/例	鼓室硬化/例	术后未干耳/例	术区感染/例	并发症发生率/%
联合组	50	1	0	0	1	4.00
重建组	50	3	2	3	4	24.00
χ^2						8.306
<i>P</i>						<0.05

3 讨论

慢性中耳炎依据症状表现不同主要分为分泌性中耳炎和化脓性中耳炎,前者发病原因与咽鼓管功能障碍或机体存在感染、免疫反应及气压损伤等因素相关,后者病因与机体免疫力低下、邻近器官病变及乳突气化不良等因素相关^[11-12]。针对此类患者,临床多以消除病因、感染控制、清除中耳积液及病灶、通畅引流及改善听力等局部综合治疗为主要治法,对于经保守治疗无效或效果不明显者,临床则会在明确相关指征后实施相关手术治疗,鼓膜切开置管为其常见术式,在此基础上联合实施听骨链重建术治疗可进一步改善患者听力水平^[13-14]。有研究^[15]结果表明,慢性中耳炎患者的炎症持续时间较长,在予以鼓膜置管切开治疗同时,经鼓膜内灌注抗炎能在产生显著抗炎效果同时,避免耳内再发水肿及积液,地塞米松则为灌注治疗的常见糖皮质激素。慢性中耳炎患者炎症持续进展的原因可能与中耳纤毛运动不足相关,而糜蛋白酶是一种能促进纤毛运动、提高耳内分泌物溶解率的蛋白水解酶,经鼓膜置管灌注此药配合治疗或可进一步提升治疗效果^[16]。

本研究结果显示,联合组治疗后的各炎症指标水平较重建组均更低,提示在常规鼓膜切开置管联合自体听骨链重建治疗基础上,经鼓膜内灌注常规糖皮质激素及糜蛋白酶有利于减轻慢性中耳炎的炎症反应。考虑原因为,本次研究所用糖皮质激素为地塞米松,其是一种肾上腺皮质激素,可通过抑制局部巨噬细胞,并减少白细胞集聚于炎症部位而产生一定抗炎效果,抗炎机制与抑制炎性介质合成或释放相关^[17]。中耳炎症反应与耳内纤毛功能障碍也有一定关联,在经鼓膜灌注地塞米松同时联合应用

糜蛋白酶能够有效增强纤毛运动功能,并促使耳内大量分泌物溶解,通过清除中耳积液而增强抗炎效果,对改善患者免疫功能也有积极意义^[18],故联合组治疗后的各免疫指标水平较常规组均更高。积极改善听力水平为治疗慢性中耳炎的主要目标之一,自体听骨链重建为修复中耳炎听力损伤的重要术式,本次研究所选用的自体骨为耳后颞骨,与自体残余听骨及软骨相比,自体颞骨为一种生物性能较好的皮质骨,其骨形态良好且不易软化、萎缩^[19]。本研究中两组患者治疗后的听力水平较治疗前均有改善,但相比之下,联合组的听力参数均优于重建组,ETDQ-7评分低于常规组,提示经鼓膜内灌注糜蛋白酶辅助自体听骨链重建术在改善患者听力水平方面也有一定优势。考虑原因为,临床目前常用的的地塞米松具有显著抗炎效果,能一定程度上减轻中耳炎症反应,而糜蛋白酶能够软化创面,并对创面脓性、坏死组织进行有效溶解,同时此药还能促使新生肉芽生长,可通过清除鼓室内大量积液并抑制积液扩散而达到引流、吸收目的,将其与地塞米松联合应用即可进一步增抗炎效果,并改善中耳炎患者听力^[20]。且本研究结果显示,联合组治疗后的并发症发生率低于重建组,提示采用糜蛋白酶灌注联合自体听骨链重建治疗慢性中耳炎还能有效降低术后并发症发生风险,并改善患者预后水平。

4 结论

糜蛋白酶灌注联合自体听骨链重建治疗慢性中耳炎可减轻患者的炎症反应,并增强免疫功能,对促进患者听力恢复、降低并发症发生风险均有积极意义。

参考文献

- [1] OTTESON T. Otitis media and tympanostomy tubes[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2022, 69(2): 203-219.
- [2] 王芙, 段广廷. 不同类型中耳炎患者咽鼓管通气功能及细胞因子检测及其与各类型不同中耳炎的相互关系分析[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(6): 1522-1525.
- [3] 姚晨, 黄鑫, 李征, 等. 炎症反应对分泌性中耳炎成年患者耳鸣影响的研究[J]. *山西卫生健康职业学院学报*, 2023, 33(3): 1-2.
- [4] 李健, 苏云缈, 韦忠善, 等. 耳内镜下听骨链重建术在治疗慢性中耳炎中的临床应用价值[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2023, 33(11): 25-28.
- [5] KOTZIAS S A, SEERIG M M, MELLO M F P C, et al. Ossicular chain reconstruction in chronic otitis media: hearing Results and analysis of prognostic factors[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2020, 86(1): 49-55.
- [6] 蔡玉兵. 耳内窥镜下鼓膜穿刺术联合布地奈德与 α -糜蛋白酶对分泌性中耳炎患者的影响[J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(5): 791-793.
- [7] 赵连辉. 基于影像学特异诊断中耳炎新方法进展研究[J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(5): 239-242.
- [8] 郭凌云, 兰宁, 廖鹏飞, 等. 人工听骨链与自体听骨链重建对慢性中耳炎患者听力及预后的影响[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(7): 895-898.
- [9] 孙亚楠, 侯军才, 单晋杰, 等. 耳内镜下鼓室成形术对慢性化脓性中耳炎患者听力水平的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2023, 46(5): 79-81.
- [10] LU H Y, SU J, CHI W L, et al. Clinical value of the Eustachian Tube Function Scoring System T-ETDQ: a prospective diagnostic study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(5): 2223-2230.
- [11] 孙影. 分泌性中耳炎的病因及临床研究进展[J]. *广州医药*, 2023, 54(4): 110-114.
- [12] 高梦蝶, 赵守琴. 慢性化脓性中耳炎的病因及治疗进展[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 45(2): 96-99.
- [13] 王海婷, 王霞. 鼓膜切开置管联合药物灌注在难治性分泌性中耳炎治疗中的应用效果[J]. *贵州医药*, 2022, 46(7): 1090-1091.
- [14] FARAMARZI M, ROOSTA S, FARAMARZI A, et al. Comparison of partial vs. total ossicular chain reconstruction using titanium prosthesis: a retrospective cohort study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(8): 3567-3575.
- [15] 李毅, 刘宇, 李钢. 鼓室内注射地塞米松和盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎[J]. *西北药学杂志*, 2023, 38(2): 198-202.
- [16] 周兵, 贺书香. 耳内镜下鼓膜置管联合药物灌注对分泌性中耳炎患者炎性反应及听力的影响[J]. *吉林医学*, 2023, 44(4): 940-943.
- [17] 邵寒俏. 地塞米松磷酸钠、糜蛋白酶灌注联合鼓膜切开置管治疗难治性分泌性中耳炎的效果[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(13): 2364-2365.
- [18] 周倩, 苏吉利, 曲丹菊, 等. 地塞米松磷酸钠、注射用糜蛋白酶灌注联合鼓膜切开置管治疗难治性分泌性中耳炎的疗效[J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(11): 103-104.
- [19] 李健, 苏云缈, 韦忠善, 等. 耳内镜下听骨链重建术在治疗慢性中耳炎中的临床应用价值[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2023, 33(11): 25-28.
- [20] 卢晗. 地塞米松磷酸钠、注射用糜蛋白酶联合灌注对难治性分泌性中耳炎疗效[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2023, 33(14): 106-109.

[收稿日期: 2024-04-15]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 周寿红]