

SARS-CoV-2 感染后成人急性分泌性中耳炎细胞因子水平分析

樊永将^{1,2}, 黄卫², 何成山³, 沈海涛³, 徐正³, 郝亚楠²

1. 上海中医药大学, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属第七人民医院 耳鼻咽喉科, 上海 200137

3. 上海中医药大学附属第七人民医院 医学检验科, 上海 200137

摘要: **目的** 探讨中耳积液及血清细胞因子在新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起成人急性分泌性中耳炎发病中的作用。**方法** 收集 SARS-CoV-2 感染后发生急性分泌性中耳炎的成人患者 45 例, 所有患者 4 周内均有 SARS-CoV-2 感染史; 采集患者血液标本行细胞因子检测; 患耳鼓膜穿刺采集耳中耳积液标本行上述细胞因子及 SARS-CoV-2 核酸检测。比较患者血清及中耳积液细胞因子水平变化。**结果** 患者中耳积液细胞因子 IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 水平与血清细胞因子水平相比明显升高($P < 0.05$); 中耳积液中 IL-2、IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 水平, 与血清水平比较无明显差异($P > 0.05$); 中耳积液 SARS-CoV-2 核酸检测阳性者(包括疑似阳性者)与阴性者中耳积液的 IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 表达无明显差异($P > 0.05$)。混合性聋患者较传导性聋患者中耳积液细胞因子 IL-6、IL-8 水平明显升高($P < 0.05$)。**结论** SARS-CoV-2 感染人体后可通过咽鼓管感染中耳并诱使中耳局部免疫细胞产生大量细胞因子, IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 是 SARS-CoV-2 引起分泌性中耳炎形成的主要细胞因子, 其中 IL-6、IL-8 是患者中耳感音神经功能损害的主要细胞因子。

关键词: 成人急性分泌性中耳炎; 新型冠状病毒; 细胞因子

中图分类号: R764.21

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)02-0001-06

引用格式: 樊永将, 黄卫, 何成山, 等. SARS-CoV-2 感染后成人急性分泌性中耳炎细胞因子水平分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(2): 1-6. FAN Yongjiang, HUANG Wei, HE Chengshan, et al. Cytokine expression among patients with acute secretory otitis media after SARS-CoV-2 infection[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2): 1-6.

Cytokine expression among patients with acute secretory otitis media after SARS-CoV-2 infection

FAN Yongjiang^{1,2}, HUANG Wei², HE Chengshan³, SHEN Haitao³, XU Zheng³, HAO Yanan²

1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Department of Otorhinolaryngology, The Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

3. Department of Laboratory, The Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

Abstract: Objective We investigated the role of middle ear effusion and serum cytokines in the pathogenesis of acute secretory otitis media caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in adults. **Methods** Forty-five adult patients with acute secretory otitis media after SARS-CoV-2 infection were enrolled in this study. All patients had been infected with SARS-CoV-2 within the past 4 weeks. Blood samples were collected for cytokine analyses, and cytokines and SARS-CoV-2 nucleic acid were detected by ear effusion after tympanocentesis, to analyze changes in serum and middle ear effusion cytokines. **Results** The expression of cytokines IL-5, IL-6, IL-8, and IL-10 in middle ear effusions was significantly elevated relative to their levels in serum ($P < 0.05$); IL-2, IFN- α , IFN- γ and TNF- α expression was not significantly different between serum and middle ear effusion ($P > 0.05$). IL-5, IL-6, IL-8, and IL-10 expression level in middle ear effusion displayed no significant difference between SARS-CoV-2 positive individuals (including suspected positive individuals) and negative individuals ($P > 0.05$). Individuals with mixed hearing loss exhibited significantly elevated IL-6 and IL-8 expression in middle ear effusion than individuals with conductive hearing loss ($P < 0.05$). **Conclusion** SARS-CoV-2 can infect the middle ear through the eustachian tube and induce middle ear immune cells to produce high levels of cytokines, promoting secretory otitis media. IL-5, IL-6, IL-8, and IL-10 were the main inflam-

matory cytokines that promoted adult acute secretory otitis media caused by the novel coronavirus. IL-6 and IL-8 can be used as primary indicators to predict the severity of impairment of sensory nerve function in patients.

Key words: Adult acute secretory otitis media; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Cytokines

急性分泌性中耳炎 (acute secretory otitis media, ASOM) 是各种因素^[1]引起的中耳腔内积液形成并引起患者耳痛、耳闷、传导性听力减退^[2]、言语功能受损^[3]等症状的疾病,个别患者会有发生特发性耳聋的可能性^[4],造成永久听力损害。分泌性中耳炎发病与多种因素有关,包括咽鼓管功能紊乱、感染和免疫反应等^[5]。近年来细胞因子在 ASOM 发病中的作用受到广泛的关注^[6]。分泌性中耳炎多见于儿童,国内外以儿童分泌性中耳炎诊疗指南较为常见^[7-9],成人 ASOM 研究相对较少,此次新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的 ASOM 患者恰以成人为主,故研究通过分析 SARS-CoV-2 感染后成人 ASOM 患者血清及中耳积液中细胞因子水平变化,探讨 SARS-CoV-2 引起成人 ASOM 的致病因子,为治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2023 年 1 月 13 日至 2023 年 1 月 30 日上海中医药大学附属第七人民医院门诊就诊的 ASOM 患者 45 例。入选标准:①发病 1 个月内有 SARS-CoV-2 感染史并至少 1 次核酸检测或抗原检测阳性。②症状包括耳闷、听力下降,可伴有耳鸣或眩晕。③声阻抗为 B 型曲线,电测听为传导性聋或混合性聋,传导性聋患者骨导无下降,气导下降;混合性聋患者骨导及气导均下降且存在气骨导差。④电子耳镜示鼓室积液。⑤双耳患病者取积液明显耳为观察耳。排除标准:①既往有慢性鼻炎、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉及鼓膜修复术后患者。②既往反复发作的慢性分泌性中耳炎患者。③电子鼻咽镜检查示鼻咽部肿物、慢性咽喉炎的患者。

研究共收集病例 45 例,其中男 24 例、女 21 例,单侧耳发病者 37 例、双侧耳发病者 8 例,传导性聋 32 例、混合性聋者 13 例,最大发病年龄 79 岁,最小发病年龄 32 岁,平均发病年龄 (56.1±1.8) 岁,采样时间距 SARS-CoV-2 感染平均 (8.8±0.5) d,抽出中耳积液平均 (0.25±0.05) mL,淡黄色稀薄积液 44 例、血性积液 1 例,中耳积液 SARS-CoV-2 核酸检测阳性者平均 CT 值为 31.8±0.5,患者平均气导听阈为 (46.6±1.3) dBHL,平均骨导听阈为 (21.5±1.5) dBHL,

平均气骨导差为 (25.1±1.0) dBHL,所有患者 IgE、血常规均正常。本研究得到医学伦理委员会批准同意,伦理号为 2023-7th-HIRB-018,所有研究对象均已签署知情同意书。

1.2 检查指标及方法

1.2.1 标本采集

清除患者外耳道耵聍,用 75% 乙醇棉球擦拭外耳道及鼓膜表面,2% 盐酸利多卡因注射液滴耳行表面麻醉。使用 1 mL 注射器,在鼓膜前下象限或后下象限积液明显处穿刺 1 mm 深度至鼓室,抽出中耳积液快速注射于负压标准血液储存管并立即送化实验室离心,上清液置于 -20 °C 保存。抽取患者静脉血 3 mL 离心分层后血清置于 -20 °C 保存。

1.2.2 细胞因子检测方法

细胞因子检测方法采用多重微流球式免疫荧光发光法。按照细胞因子检测试剂盒 (青岛瑞斯凯生物科技有限公司) 操作方法检测白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-5 (interleukin-5, IL-5)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、干扰素- α (interferon- α , IFN- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 因子水平。检测结果正常值范围为检测盒设定的参考值范围,高于其上限者为异常。

1.2.3 中耳积液 SARS-CoV-2 核酸检测

使用新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 (荧光 PCR 法),试剂厂家为上海伯杰医疗科技股份有限公司。根据试剂盒提示的使用方法将核酸扩增反应液、酶混合液及 ORFlab/N 反应液室温融化、振荡混匀离心,分装至 PCR 反应管,再根据使用说明分别加入待测样本核酸、阳性对照、阴性对照,置入天隆 Gentier 96 扩增仪 (西安天隆科技有限公司,中国) 检测。CT 值低于 35 为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,样本率的比较采用 χ^2 检验, χ^2 检验中理论数小于 5 时,使用 Fisher 确切概率法直接给出 P 值;符合正态分布、方差齐的两独立样本数据比较采用两独立样本 t 检验,方差不齐的采用 Wilcoxon 秩和检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者细胞因子在中耳积液及血清中的异常表达情况

比较所有患者细胞因子在中耳积液及血清中的

表 1 患者细胞因子在中耳积液及血清中的异常表达
Table 1 Abnormal cytokine expression levels in middle ear effusion and serum

细胞因子	IL-2	IL-5	IL-6	IL-8	IL-10	IFN- α	IFN- γ	TNF- α
中耳积液	4	41	45	45	45	13	6	2
血清	0	4	17	3	0	4	0	1
χ^2	2.355	60.844	40.645	78.750	90.000	5.874	4.464	0.345
<i>P</i>	0.125	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.029	0.035	1.000

单位:例

2.2 中耳积液及血清细胞因子水平比较

患者中耳积液及血清的细胞因子水平见表 2。

结果显示,中耳积液中细胞因子 IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 水平高于血清细胞因子水平,差异具有统计学

异常表达情况(表 1),结果显示与血清相比,IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- α 、IFN- γ 在患者中耳积液表达异常例数更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而在 IL-2、TNF- α 中无明显变化。

意义($P < 0.05$);中耳积液中 IL-2、IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 水平与血清学水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 中耳积液及血清细胞因子表达水平比较

Table 2 Comparison of cytokines expression levels in middle ear effusion and serum

细胞因子	IL-2	IL-5	IL-6	IL-8	IL-10	IFN- α	IFN- γ	TNF- α
中耳积液	3.4 \pm 0.4	77.9 \pm 8.3	192.9 \pm 34.5	219.2 \pm 129.4	57.3 \pm 2.7	3.9 \pm 0.9	3.5 \pm 1.9	6.2 \pm 0.5
血清	2.8 \pm 0.9	1.3 \pm 0.5	6.1 \pm 0.8	9.6 \pm 1.3	1.8 \pm 0.1	3.9 \pm 0.4	2.9 \pm 0.1	6.2 \pm 0.4
<i>Z</i>	-1.901	-7.803	-8.172	-7.937	-8.171	-0.464	-0.787	-0.355
<i>P</i>	0.057	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.643	0.431	0.722

单位:pg/mL

2.3 中耳积液 SARS-CoV-2 核酸检测

对患者中耳积液进行 SARS-CoV-2 核酸检测,45 例患者中有 5 例阳性(11.1%);疑似阳性者的患

者为 13 例(28.9%),阴性 27 例(60.0%)。阳性及疑似阳性患者组与阴性患者组在 IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同组别患者血清细胞因子水平比较

Table 3 Comparison of serum cytokine levels in different patient groups

细胞因子	IL-5	IL-6	IL-8	IL-10
阳性及疑似阳性组	79.1 \pm 10.4	179.8 \pm 25.7	1 241.4 \pm 310.2	67.7 \pm 5.2
阴性组	77.1 \pm 9.1	201.7 \pm 53.2	1 204.3 \pm 144.1	52.9 \pm 3.1
<i>Z</i>	-0.046	-0.162	-0.568	-1.900
<i>P</i>	0.963	0.871	0.570	0.057

单位:pg/mL

2.4 混合性聋与传导性聋患者中耳积液细胞因子表达水平

对传导性聋与混合性聋患者中耳积液细胞因子

IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 表达水平进行比较(表 4),混合性聋组较传导性聋组患者 IL-6、IL-8 表达水平更高($P < 0.05$),IL-5、IL-10 比较无明显差异($P > 0.05$)。

表 4 传导性聋与混合性聋患者中耳积液细胞因子的表达水平比较

Table 4 Comparison of cytokine expression levels in middle ear effusion of individuals with conductive hearing loss or mixed hearing loss

组别	IL-5	IL-6	IL-8	IL-10
传导性听力减退组	73.6 \pm 7.3	136.4 \pm 4.4	773.3 \pm 93.5	57.0 \pm 2.8
混合性听力减退组	88.6 \pm 15.1	332.3 \pm 108.1	2 316.6 \pm 292.5	58.0 \pm 7.3
<i>Z</i>	-0.914	-5.189	-5.209	-0.301
<i>P</i>	0.361	<0.001	<0.001	0.764

单位:pg/mL

3 讨论

早期的 SARS-CoV-2 可同时引起肝细胞、小肠

上皮细胞、心肌细胞、肾小管上皮细胞、膀胱上皮细胞的损伤,并致全身多个脏器功能衰竭^[10-11]。其攻击肺部可引起大量免疫细胞激活聚集并过度释放炎

性因子,造成炎症部位组织及毛细血管通透性增大、细胞液外渗、组织水肿变性坏死,渗出液进一步聚集阻塞气道最终导致 COVID-19 及急性呼吸窘迫综合征的发生^[12-13]。我国 SARS-CoV-2 主要流行毒株为奥密克戎 BF.7 型,随着病毒的变异,SARS-CoV-2 已逐步由攻击全身多个脏器变为攻击上呼吸道为主^[14-15]。ASOM 的发生就是其攻击上呼吸道的一种表现形式。既往的研究^[16-17]发现中耳积液可分离出呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒及鼻病毒等多种呼吸道病毒,说明病毒感染是分泌性中耳炎重要的病因之一。本研究对患者中耳积液行 SARS-CoV-2 核酸检测,共有 5 例 CT 值小于 35,阳性率 11.1%;CT 值接近 35 的患者为 13 例,占比 28.9%,该结果证实了中耳积液中 SARS-CoV-2 感染的存在,与 Durmaz 等^[18]及赫莉等^[19]关于分泌性中耳炎中耳积液腺病毒、呼吸道合胞病毒及鼻病毒等检出率相关研究结果是相符的。王春英等^[20]在研究腺病毒诱发分泌性中耳炎时发现腺病毒感染 2 周后患者中耳积液病毒检出率为 8.5%,认为病毒感染 2 周后消亡明显,降低了中耳积液病毒阳性率。本研究中患者就诊时 SARS-CoV-2 抗原已转为阴性,患者已经处于恢复的过程中,可能是中耳积液新冠病毒检出率较低的原因之一。

通过进一步对患者中耳积液及患者血清中细胞因子 IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 表达水平的研究,发现患者中耳积液中细胞因子 IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 较其血清水平明显升高,认为病毒可通过中耳黏膜局部的作用引发细胞因子 IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 等的失衡导致分泌性中耳炎的发生。细胞因子在分泌性中耳炎形成过程中起到不同的调节作用^[21]。IL-5 具有促进粒细胞增殖、活化的作用,刘华等^[22]研究发现 IL-5 在伴分泌性中耳炎的腺样体肥大患儿的腺样体组织中高表达,提示其可能在分泌性中耳炎的病程中发挥重要作用。IL-6 具有趋化作用,对于清除中耳内的微生物有积极作用,IL-6 也是促进炎症风暴发生发展的关键因子^[23],马慧敏等^[24]研究发现 IL-6 作为重要的细胞因子,可从多方面诱导分泌性中耳炎发生,同时 IL-6 会诱导其他细胞因子及毒素产生并造成细胞因子风暴^[25]损害中耳黏膜。倪菁等^[26]通过研究也认为 IL-6 能够使中耳黏膜细胞水肿、渗出、变性、坏死而引起中耳组织损伤。IL-8 的主要生物学活性是在炎症应答中趋化中性粒细胞,韩朝冬等^[27]研究发现 IL-8 可磷酸化粒细胞蛋白质并使细胞脱颗粒、释放酶,产生氧自由基损伤中耳黏膜,进而使中

耳血管通透性增加^[28],积液产生并聚集于鼓室内,分泌性中耳炎形成。IL-10 是由辅助性 T 细胞 2 (type 2 helper T cell, Th2)、单核细胞等活化而来,是有多种生物效应的细胞因子。董家琪等^[29]研究发现分泌性中耳炎儿童腺样体组织中 IL-10 明显高于血清,认为局部免疫和炎症失衡在分泌性中耳炎发生中起重要作用。IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 等都是在变态反应中起重要作用的细胞因子,其升高表明 Th0 分化向 Th2 偏移,李志辉等^[30]认为 Th2 介导的免疫反应是分泌性中耳炎发生的重要机制。孙艳等^[31]通过研究发现通过治疗控制上述细胞因子可以明显缩短分泌性中耳炎患者病程,进一步说明了上述细胞因子在分泌性中耳炎发生发展中起到了至关重要的作用。

成人 A 分泌性中耳炎的发生多在感染 SARS-CoV-2 后 2 周左右出现,常有耳闷感,测听提示传导性聋为主,但部分患者表现为混合性听力减退。有研究观点认为炎症因子由蜗窗膜进入耳蜗,造成毛细胞损伤进而引起感音神经性听力损失^[32-33]。中耳积液内细胞因子表达的增高一方面通过圆窗膜渗透作用进入内耳造成细胞的损伤,一方面在 SARS-CoV-2 感染的情况下内耳自身表达的细胞因子升高,这可能是患者出现骨导听力损失的一个原因^[34]。

本研究通过比较中耳积液及血液细胞因子水平,认为 IL-5、IL-6、IL-8、IL-10 是 SARS-CoV-2 感染后成人 ASOM 的主要致病细胞因子,其中 IL-6、IL-8 在混合性聋患者中表达更高,推测 IL-6、IL-8 水平升高与感音神经功能的损伤相关。

查阅既往文献,本研究为首个对中耳积液进行 SARS-CoV-2 核酸检测的研究,并且证明了该病毒可存在于中耳内并诱发 ASOM。进一步对比分析细胞因子表达水平,推测其中部分细胞因子为主要致病因子,为 SARS-CoV-2 引起的成人 ASOM 发病机制提供了一定的思路。但本研究对于 SARS-CoV-2 引起的 ASOM 的研究观察时间较短,对于该病是否会进一步发展成慢性分泌性中耳炎以及其相关细胞因子表达水平如何变化还需要长期临床随访观察。在复习过往文献时也发现关于病毒或细菌诱发的分泌性中耳炎的机制方面的研究仅停留在理论推断阶段,而细胞因子在积液产生过程中的具体作用以及对内耳损伤的具体机制尚需要进一步研究证实。

参考文献:

[1] 孔维佳. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 124-128

- [2] 吴虹冰. 鼓膜穿刺术联合药物治疗急性分泌性中耳炎[J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13(4): 696-697. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2015.04.030
WU Hongbing. Auripuncture combined with drug therapy in treatment of acute secretory otitis media[J]. Chinese Journal of Otology, 2015, 13(4): 696-697. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2015.04.030
- [3] Parmar S, Davessar JL, Singh G, et al. Prevalence of otitis media with effusion in children with hearing loss[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71(Suppl 2): 1276-1281. doi:10.1007/s12070-018-1310-y
- [4] 曹鑫, 伊海金, 李欣, 等. 分泌性中耳炎合并突发性聋三例并文献复习[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(5): 56-61. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.147
CAO Xin, YI Haijin, LI Xin, et al. Secretory otitis media with sudden hearing loss: three cases' report and a literature review[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2019, 33(5): 56-61. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.147
- [5] Leichtle A, Hoffmann TK, Wigand MC. Otitis media: definition, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and therapy[J]. Laryngorhinotologie, 2018, 97(7): 497-508. doi:10.1055/s-0044-101327
- [6] 马慧琴, 张治军. 分泌性中耳炎相关细胞因子免疫机制研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2012, 26(4): 78-81. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.2012.04.030
MA Huiqin, ZHANG Zhijun. Immunologic mechanism of cytokines in otitis media with effusion[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2012, 26(4): 78-81. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.2012.04.030
- [7] 李雨青, 赵辉. 儿童分泌性中耳炎临床指南解析[J]. 中华耳科学杂志, 2022, 20(3): 504-508. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2022.03.025
LI Yuqing, ZHAO Hui. An explanation of the clinical guidelines for otitis media with effusion in children[J]. Chinese Journal of Otology, 2022, 20(3): 504-508. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2022.03.025
- [8] 刘娅, 孙建军. 儿童分泌性中耳炎多国指南研读与解析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(12): 1065-1069. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.12.003
LIU Ya, SUN Jianjun. Comparison and analysis of otitis media with effusion in children with guidelines of several countries[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2020, 34(12): 1065-1069. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.12.003
- [9] P. Ashley W, James BS. Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 225-239
- [10] 吴小平, 王培利, 王承龙. 新型冠状病毒肺炎的心脏损害及对策探析[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 275-278. doi:10.7661/j.cjim.20200305.280
WU Xiaoping, WANG Peili, WANG Chenglong. Discussion of cardiac damage and therapeutic strategy for COVID-19[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 40(3): 275-278. doi:10.7661/j.cjim.20200305.280
- [11] 周亚宁, 冯巩, 刘曼玲, 等. 新型冠状病毒引起肝损伤的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1402-1406. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.047
ZHOU Yaning, FENG Gong, LIU Manling, et al. Current status of the research on liver injury caused by SARS-CoV-2[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2020, 36(6): 1402-1406. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.047
- [12] 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(5): 333-336. doi:10.11669/cpj.2020.05.001
ZHANG Jingwen, HU Xin, JIN Pengfei. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 and the drug therapy[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2020, 55(5): 333-336. doi:10.11669/cpj.2020.05.001
- [13] 杨志伟, 贾红炜, 祖一文, 等. IL-6 在新型冠状病毒肺炎致急性呼吸窘迫综合征中的作用[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(10): 1224-1228. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2022.10.023
YANG Zhiwei, JIA Hongwei, ZU Yiwen, et al. The role of IL-6 in acute respiratory distress syndrome induced by novel coronavirus[J]. Journal of Hebei Medical University, 2022, 43(10): 1224-1228. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2022.10.023
- [14] 王萍, 郭陈君, 刘冀珑. 奥密克戎的挑战[J]. 科学, 2022, 74(3): 13-18. doi:10.3969/j.issn.0368-6396.2022.03.006
- [15] 梁元钰, 吕晓东, 袁佳, 等. 上海市某方舱医院 2897 例新型冠状病毒 Omicron 变异株轻型/无症状感染者住院时间影响因素分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 2023: 1-13(2023-11-17)[2023-12-20]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20231116.1413.002.html
- [16] 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. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20210511-00264
- [17] Frost HM, Sebastian T, Keith A, et al. COVID-19 and acute otitis media in children: a case series[J]. J Prim Care Community Health, 2022, 13: 21501319221082351. doi:10.1177/21501319221082351
- [18] Durmaz B, Abdulmajed O, Durmaz R, et al. Respiratory viruses in the healthy middle ear and middle ear with

- otitis media with effusion[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(11): 6140-6147. doi: 10.1002/jmv.27151
- [19] 赫莉, 宋英鸾, 耿江桥, 等. 儿童分泌性中耳炎中耳积液病毒和支原体及衣原体检测结果分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(12): 683-686. doi: 10.16066/j.1672-7002.2020.12.003
- HE Li, SONG Yingluan, GENG Jiangqiao, et al. Result interpretation of viruses, mycoplasma and chlamydia detection in middle ear effusions of children with secretory otitis media[J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2020, 27(12): 683-686. doi: 10.16066/j.1672-7002.2020.12.003
- [20] 王春英, 侯常道, 韩小梅, 等. 腺病毒与分泌性中耳炎的关系[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 1999, 13(4): 149. doi: 10.3969/j.issn.1001-1781.1999.04.014
- WANG Chunying, HOU Changdao, HAN Xiaomei, et al. Relationship between adenovirus and secretory otitis media[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology*, 1999, 13(4): 149. doi: 10.3969/j.issn.1001-1781.1999.04.014
- [21] 李欣, 杨东, 张笑颜. LTD4、IL-6 以及 TNF- α 在分泌性中耳炎中耳积液中的表达及意义[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(11): 5181-5186. doi: 10.13417/j.gab.038.005181
- LI Xin, YANG Dong, ZHANG Xiaoyan. Expression and significance of LTD4, IL-6 and TNF- α in middle ear effusion of secretory otitis media[J]. *Genomics and Applied Biology*, 2019, 38(11): 5181-5186. doi: 10.13417/j.gab.038.005181
- [22] 刘华, 高占梅, 刘泊, 等. 分泌性中耳炎患儿腺样体组织中 IL-5 的表达[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2015, 23(4): 417-418. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2015.04.022
- LIU Hua, GAO Zhanmei, LIU Bo, et al. Expression of IL-5 in adenoids of children with secretory otitis media[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2015, 23(4): 417-418. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2015.04.022
- [23] 邓小博, 马欢欢, 俞荣, 等. 新冠病毒感染后细胞免疫研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(10): 1590-1595. doi: 10.11816/cn.ni.2022-216559
- DENG Xiaobo, MA Huanhuan, YU Rong, et al. Progress of research on changes of cellular immunity after SARS-CoV-2 infection[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2022, 32(10): 1590-1595. doi: 10.11816/cn.ni.2022-216559
- [24] 马慧敏, 马俭. 白三烯 D4、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 在成人分泌性中耳炎中耳积液中的表达及意义[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(10): 530-532. doi: 10.16066/j.1672-7002.2018.10.004
- MA Huimin, MA Jian. Expression and significance of LTD4, IL-6 and TNF- α in middle ear effusions in secretory otitis media[J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018, 25(10): 530-532. doi: 10.16066/j.1672-7002.2018.10.004
- [25] 朱诗国, 程晓东, 刘丹, 等. 医学免疫学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2020: 148-155
- [26] 倪菁, 雷飞, 白丹, 等. 儿童分泌性中耳炎耳积液中免疫相关指标表达分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(4): 56-59. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.230
- NI Jing, LEI Fei, BAI Dan, et al. Expression of immunological markers in middle ear effusion in children with secretory otitis media[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(4): 56-59. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.230
- [27] 韩朝冬, 陈瑛, 葛文胜, 等. IL-1 β 和 IL-8 在分泌性中耳炎中耳积液中的表达及意义[J]. *山东医大基础医学院学报*, 2001, 15(3): 174-176
- HAN Chaodong, CHEN Ying, GE Wensheng, et al. The expression of interlenkin-1 β and interlenkin-8 in otitis media with effusion and its significance[J]. *Journal of Preclinical Medicine College of Shandong Medical University*, 2001, 15(3): 174-176
- [28] 孔德杰, 张智凤, 闻克银, 等. 分泌性中耳炎衣原体感染血清学及 Toll 样受体相关 mRNA 表达[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(13): 2023-2027. doi: 10.3969/j.issn.1673-3770.2001.03.021
- KONG Dejie, ZHANG Zhifeng, WEN Keyin, et al. Serological characteristics of otitis media with effusion patients with Chlamydia infection and expressions of Toll-like receptors-related mRNA[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2023, 33(13): 2023-2027. doi: 10.3969/j.issn.1673-3770.2001.03.021
- [29] 董家琪, 姜妍, 黄世勇, 等. 分泌性中耳炎儿童腺样体组织中 IL-10、IFN- γ 表达[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2020, 28(2): 149-152. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2020.02.008
- DONG Jiaqi, JIANG Yan, HUANG Shiyong, et al. Expression of IFN- γ and IL-10 in adenoid tissues of children with secretory otitis media[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2020, 28(2): 149-152. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2020.02.008
- [30] 李志辉, 符秋养, 李泽泳, 等. Th1/Th2 细胞失衡模式在分泌性中耳炎发病机制中的作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(3): 206-208. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.03.012
- LI Zhihui, FU Qiuyang, LI Zeyong, et al. The role of Th1/Th2 cells imbalance in the pathogenesis of secretory otitis media[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 32(3): 206-208. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.03.012