

论著·临床研究

洛美沙星联合曲安奈德治疗小儿急性中耳炎的疗效及其对血清 miR-203a、miR-155 的影响

张萍, 邓芳

(信阳职业技术学院附属医院耳鼻喉科, 河南 信阳 464000)

【摘要】 目的 研究洛美沙星联合曲安奈德治疗小儿急性中耳炎(AOM)的疗效及其对血清 miR-203a、miR-155 的影响。方法 根据治疗方法不同将 2021 年 6 月至 2023 年 6 月该院 AOM 患儿 134 例分为对照组、联合组, 各 67 例。对照组采用曲安奈德治疗, 联合组采用洛美沙星+曲安奈德治疗。比较 2 组临床疗效、病情恢复时间、炎症因子[白细胞介素-8(IL-8)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、血清 miR-203a、miR-155 水平、致病菌清除率及不良反应发生率。结果 联合组临床总有效率[92.54%(62/67)]高于对照组[80.60%(54/67)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后联合组听力恢复时间、鼓膜充血消退时间、耳痛消退时间、退热时间均短于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与治疗前相比, 治疗后 2 组 IL-8、TNF- α 、PCT、miR-155、miR-203a 均明显降低, 且联合组明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 联合组致病菌清除率[91.04%(61/67)]高于对照组[77.61%(52/67)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 洛美沙星联合曲安奈德治疗 AOM 疗效显著, 可通过下调 miR-203a、miR-155 水平, 减轻炎症反应, 还可提高致病菌清除率, 促进病情恢复, 安全性高。

【关键词】 小儿急性中耳炎; 洛美沙星; 曲安奈德; miR-155; miR-203a

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.013

中图法分类号:R764

文章编号:1009-5519(2024)12-2039-04

文献标识码:A

Efficacy of Lomefloxacin combined with triamcinolone alone in the treatment of acute otitis media in children and its influence on serum miR-203a and miR-155

ZHANG Ping, DENG Fang

(Department of Otolaryngology, Affiliated Hospital of Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang, Henan 464000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of lomefloxacin combined with triamcinolone alone in the treatment of acute otitis media(AOM) in children and the effects on serum miR-203a and miR-155. **Methods** According to different treatment methods, 134 children with AOM in our hospital from June 2021 to June 2023 were divided into the control group and the combination group, with 67 cases in each group. The control group was treated with triamcinolone and the combination group was treated with lomefloxacin and triamcinolone. The clinical efficacy, recovery time, inflammatory factors [interleukin-8 (IL-8), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor (TNF- α)], serum levels of miR-203a and miR-155, pathogenic bacteria clearance and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of combined group [92.54%(62/67)] was higher than that of control group [80.60%(54/67)], the difference was statistically significant($P < 0.05$). Compared with the control group, the hearing recovery time, tympanic congestion fading time, earache fading time and fever fading time of the combined group were shorter after treatment, the difference were statistically significant($P < 0.05$). Compared with before treatment, IL-8, TNF- α , PCT, miR-155 and miR-203a in the combination group were significantly decreased after treatment($P < 0.05$). The pathogenic bacteria clearance rate of the combined group[91.04%(61/67)] was higher than that of the control group[77.61%(52/67)], the difference was statistically significant($P < 0.05$), and there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Lomefloxacin combined with triamcinolone in the treatment of AOM is effective, can reduce inflammation by down-regulating the levels of miR-203a and miR-155, can also improve the clearance rate of pathogenic bacteria, promote disease recovery, and has high safety.

【Key words】 Acute otitis media in children; Lomefloxacin; Triamcinolone; miR-155; miR-203a

小儿急性中耳炎(AOM)属于中耳黏膜细菌感染性急性炎症,小儿抵抗力弱,免疫功能未发育完全,易感染细菌,诱发 AOM,该病主要表现为听力下降、耳痛、鼓膜红肿、发热等,若未及时治疗,可诱发鼓膜穿孔、鼓室积液等并发症,严重者可导致耳聋,影响患儿言语发育^[1]。细菌感染是 AOM 发作的主要诱因,积极应用抗炎、抗感染药物,可促使病情转归。曲安奈德属于糖皮质激素,可通过发挥强效抗炎作用,缓解患儿耳痛、鼓膜红肿等症状,但单药治疗易增加致病菌耐药性,可能导致致病菌无法完全清除,增加再次感染风险^[2]。洛美沙星属于广谱抗菌药,对耐药细

菌、厌氧菌杀伤力较强^[3]。目前,临床对于洛美沙星联合曲安奈德治疗 AOM 的研究较少,基于此,本研究选取本院 134 例 AOM 患儿,以探究两药联合的疗效及对血清 miR-203a、miR-155 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据治疗方法不同将本院 2021 年 6 月至 2023 年 6 月收治的 134 例 AOM 患儿分为对照组(67 例)和联合组(67 例)。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经本院伦理委员会审核批准(20210359)。

表 1 2 组一般资料比较

组别	n	性别 (男/女, n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)	患病侧[n(%)]	
					左耳	右耳
联合组	67	34/33	6.03±1.82	40.42±9.13	35(52.24)	32(47.76)
对照组	67	39/28	5.68±1.71	39.67±10.14	31(46.27)	36(53.73)
χ^2/t	—	0.752	1.147	0.450	0.478	
P	—	0.386	0.253	0.654	0.489	

注:—表示无此项。

1.2 选取标准 (1)诊断标准:均符合《儿童急性中耳炎诊疗——临床实践指南》^[4]中 AOM 相关诊断标准:鼓膜红肿,中耳积液;耳痛,发热;声导抗检查显示鼓室压图呈 B 型或 C 型;经耳镜检查确诊。(2)纳入标准:确诊为急性非化脓性中耳炎;均为初诊治疗,且单耳患病;年龄 6 个月至 12 岁;发病至入院时间小于 72 h;近 2 周末接受抗感染治疗;患儿监护人知情,签署同意书。(3)排除标准:内耳畸形;先天性代谢疾病;重度感音神经聋;合并其他呼吸系统疾病;恶性肿瘤;心肝肾功能障碍;免疫障碍;符合手术指征;对研究药物过敏;治疗依从性较差;有耳鼻喉手术史;合并颅内并发症。

1.3 方法 2 组均给予 1% 的酚甘油滴耳剂缓解耳痛,鼻腔局部用药减充血剂(使用时间小于 7 d)、鼻用激素或抗组胺药物缓解炎性肿胀、降低耳腔负压、减少渗出、缓解疼痛等综合治疗。(1)对照组:给予曲安奈德(昆明积大制药有限公司)治疗,每次 40 mg,鼓室内注射,2 次/周。(2)联合组:在对照组基础上加用洛美沙星(河北武罗药业有限公司),2 滴/次,每天 2 次。2 组均持续治疗 1 周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 对比 2 组总有效率。2 组均治疗 1 周后(以下简称治疗后),根据文献^[4]中 AOM 治疗缓解标准评估疗效:将小儿 AOM 听力下降、鼓膜充血、耳痛、鼓膜穿孔等症状采用 4 级评分法(0、1、2、3 分)进行量化评分,将其分为轻度(0~5 分)、中度(6~11 分)、重度(12~15 分),总分 15 分,分值越高表示症状越严重。治愈:治疗前后总评分降低大于

80%或所有症状消失;好转:治疗前后总评分降低 30%~80%或症状部分消失;无效:治疗前后总评分降低小于 30%或症状无改善;加重:治疗前后总评分上升或症状加重,将治愈、好转纳入总有效。

1.4.2 病情恢复时间 对比 2 组听力恢复时间、鼓膜充血消退时间、耳痛消退时间、退热时间。

1.4.3 炎症因子 于治疗前后分别采集患儿指尖血,离心分离(3 400 r/min、半径 9 cm、时间 12 min)后取血清,采用酶联免疫法检测白细胞介素-8(IL-8)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,仪器选用全自动酶联免疫分析仪(德国 Elisys Quattro 公司)。

1.4.4 血清 miR-203a、miR-155 取上述血样,采用荧光定量 PCR 法检测 miR-203a、miR-155 水平,仪器选用荧光定量 PCR 基因扩增仪(日本 TaKaRa 公司 TP950)。

1.4.5 致病菌清除率及不良反应 统计 2 组致病菌清除率及不良反应(头晕恶心、胃肠道反应、内耳胀闷)发生率,致病菌清除标准:耳道内分泌物检测未发现致病菌。

1.5 统计学处理 运用 SPSS22.0 软件处理数据,计数资料以 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 联合组临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.107, P<0.05$)。

见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	好转	无效	加重	总有效
联合组	67	34(50.75)	28(41.79)	3(4.48)	2(2.99)	62(92.54) ^a
对照组	67	29(43.28)	25(37.31)	8(11.94)	5(7.46)	54(80.60)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.107$, ^a $P<0.05$ 。

2.2 2 组病情恢复时间比较 治疗后联合组听力恢复时间、鼓膜充血消退时间、耳痛消退时间、退热时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 2 组炎症因子水平比较 2 组治疗前 IL-8、TNF- α 、PCT 比较,差异无统计学意义($P=0.075$ 、

0.149、0.623);2 组治疗后 IL-8、TNF- α 、PCT 均低于治疗前,且联合组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组病情恢复时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	n	听力恢复时间	鼓膜充血消退时间	耳痛消退时间	退热时间
联合组	67	5.23 \pm 1.29	3.87 \pm 0.96	3.17 \pm 0.83	2.68 \pm 0.57
对照组	67	6.04 \pm 1.37	4.53 \pm 1.03	3.75 \pm 0.92	3.19 \pm 0.78
t	—	3.523	3.837	3.831	4.321
P	—	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

表 4 2 组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-8(ng/L)		TNF- α (pg/mL)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	67	55.08 \pm 6.35	13.14 \pm 3.35 ^a	32.65 \pm 2.51	13.25 \pm 1.09 ^a	6.45 \pm 0.73	1.37 \pm 0.21 ^a
对照组	67	52.97 \pm 7.21	19.87 \pm 4.34 ^{ab}	33.27 \pm 2.43	15.95 \pm 1.18 ^{ab}	6.51 \pm 0.68	2.34 \pm 0.25 ^{ab}
t	—	1.798	10.048	1.453	13.758	0.492	24.318
P	—	0.075	<0.001	0.149	<0.001	0.623	<0.001

注:—表示无此项;与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$ 。

2.4 2 组血清 miR-155、miR-203a 水平比较 2 组治疗前 miR-155、miR-203a 水平比较,差异均无统计学意义($P=0.095$ 、0.195);2 组治疗后 miR-155、miR-203a 水平均低于治疗前,且联合组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 2 组血清 miR-155、miR-203a 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-155		miR-203a	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	67	5.08 \pm 0.48	2.12 \pm 0.47 ^a	4.01 \pm 0.37	1.38 \pm 0.27 ^a
对照组	67	4.93 \pm 0.55	3.01 \pm 0.39 ^{ab}	3.93 \pm 0.34	1.75 \pm 0.41 ^{ab}
t	—	1.682	11.928	1.303	6.169
P	—	0.095	<0.001	0.195	<0.001

注:—表示无此项;与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$ 。

2.5 2 组致病菌清除率、不良反应发生率比较 联合组致病菌清除率(91.04%)高于对照组(77.61%),差异有统计学意义($\chi^2=4.574$, $P<0.05$),2 组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.319$, $P>0.05$)。见表 6。

表 6 2 组致病菌清除率、不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	不良反应				致病菌清除
		头晕恶心	胃肠道反应	内耳胀闷	总发生	
联合组	67	2(2.99)	3(4.48)	1(1.49)	6(8.96)	61(91.04)
对照组	67	1(1.49)	5(7.46)	2(2.99)	8(11.94)	52(77.61)

3 讨论

AOM 是由致病菌通过外耳道鼓膜、咽鼓管等途径侵犯中耳黏膜所致,有关研究显示,学龄前儿童 AOM 发病率高达 80%,严重威胁患儿身体健康^[5]。

AOM 病变过程中存在免疫失衡、炎性失衡等多种内环境改变,近年来,分子生物学广泛应用于临床,国外有学者发现,小分子 RNA 可通过调节基因表达,影响靶基因生物学功能,进而影响急性中耳炎发展^[6]。研究认为,miR-155、miR-203a 等小分子 RNA 在 AOM 病变形成过程中发挥重要作用,是调节机体免疫反应、炎症反应的重要介质^[7]。miR-155 可调控 B、T 淋巴细胞功能,调节机体 TH1、TH2 细胞分泌,促进 T 淋巴细胞合成,调控 B 淋巴细胞分泌抗体,调节机体免疫,miR-155 水平升高,表明机体处于急性炎症反应中^[8-9]。此外,miR-155 还可通过 JAK/STAT3 信号通路活化 STAT3 转录因子,进而上调炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 表达,促进巨噬细胞炎症反应^[10]。miR-203a 与 miR-155 有类似调控位点,miR-203a 可调控 IL-6 表达,介导炎症损害效应。王瑶君等^[11]研究证实,通过下调 miR-155、miR-203a 表达可抑制 AOM 患者机体炎症因子合成,优化内机体环境。本研究结果显示,治疗后联合组 miR-155、miR-203a 低于对照组($P<0.05$),提示洛美沙星联合曲安奈德治疗 AOM,可降低患者炎症反应。曲安奈德属于中效糖皮质激素,可稳定溶酶体膜、抑制抗原抗体反应,减少炎症因子释放,从而抑制炎症物质渗出,缓解中耳炎

症。洛美沙星属于喹诺酮类抗菌药,通过抑制细菌 DNA 合成、转录,发挥抗菌作用,其抗菌谱较广,对厌氧菌株、耐药菌株均具有强力的杀伤作用。本研究结果还显示,联合组临床总有效率(92.54%)高于对照组(80.60%),治疗后联合组听力恢复时间、鼓膜充血消退时间、耳痛消退时间、退热时间均短于对照组($P < 0.05$),提示洛美沙星联合曲安奈德治疗 AOM,可加强抗感染效果,促进病情恢复。

中耳炎属于感染性疾病,其发生发展与机体炎症反应密切相关^[12]。IL-8 主要由单核巨噬细胞分泌,可趋化、激活中性粒细胞,诱导溶酶体、过氧化物释放,加剧咽鼓管、中耳黏膜炎症反应;TNF- α 属于前炎症因子,可诱导炎症介质释放,增强细胞间黏附作用,加剧组织创伤;PCT 可反映机体炎症活跃状态,其水平越高提示机体炎症反应越严重^[13-14]。本研究结果显示,治疗后联合组 IL-8、TNF- α 、PCT 水平均低于对照组($P < 0.05$),说明洛美沙星、曲安奈德联合治疗可进一步抑制炎症因子释放,促进病情恢复。

致病菌是引起 AOM 感染的主要外源性因素^[15]。本研究还发现,洛美沙星在清除致病菌方面同样具有优势,洛美沙星、曲安奈德联合治疗可进一步提高致病菌清除率,增强疗效,且安全性高。

综上所述,洛美沙星联合曲安奈德治疗 AOM 疗效显著,可有效清除致病菌,促进病情恢复,还可下调 miR-203a、miR-155 表达,减轻炎症反应,具有一定安全性。

参考文献

- [1] YOSHIDA N. Intractable otitis media-Pathogenesis and treatment of Eosinophilic otitis media(EOM)and otitis media with Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis(OMAAV)[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2023,50(2):171-179.
- [2] 曾涛. 盐酸左氧氟沙星滴耳液联合曲安奈德对急性化脓性中耳炎患者血清炎症因子和听力阈值的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2021,49(1):90-94.
- [3] 任莉,陈振辉,刘萌,等. 盐酸洛美沙星滴耳液联合头孢丙烯治疗儿童急性化脓性中耳炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2022,37(2):337-341.
- [4] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童急性中耳炎诊疗——临床实践指南(2015 年制定)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016,31(2):81-84.
- [5] BAMARAKI K, NAMWAGALA J, HIDOUR R, et al. Otitis media with effusion in children aged 2-12 years attending the paediatric clinic at Mulago National Referral Hospital, a Ugandan tertiary hospital: a cross-sectional study [J]. *BMC Pediatr*, 2022,22(1):357.
- [6] KOTOWSKI M, ADAMCZYK P, SZYDŁOWSKI J. Micro RNAs and circular RNAs in different forms of otitis media[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(7):6752.
- [7] 邢伟,张科,武斐. 盐酸洛美沙星滴耳液联合阿莫西林治疗急性中耳炎的疗效及其对血清炎症介质水平的影响[J]. *现代药物与临床*, 2021,36(7):1454-1457.
- [8] 王致娟,刘俊伟,邓波,等. 分泌性中耳炎患儿外周血 miR-155 表达与免疫应答失衡的相关性分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022,21(15):1664-1667.
- [9] 易志钢,张李刚,张春天,等. 狼疮性肾炎并肺部感染循环 miR-155 与 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子水平及预后的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021,31(7):991-995.
- [10] 谭仕廉,李艳丽,何永勋,等. miR-155 靶向 JAK/STAT 3 通路促进 LPS 诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症反应[J]. *医学研究杂志*, 2022,51(4):41-45.
- [11] 王瑶君,王岩. 色甘萘甲那敏鼻喷雾剂治疗急性非化脓性中耳炎疗效及对患者血清 miR-203a 和 miR-155 的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2020,49(2):220-222.
- [12] 秦晨晨,汪永宽,杜辉虎,等. 低温等离子腺样体消融联合 BDET 术治疗慢性分泌性中耳炎患儿的疗效及对炎症应激和咽鼓管功能的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2023,26(1):66-70.
- [13] 封辉,马晓军. 普济消毒饮加味治疗慢性化脓性中耳炎疗效及对听力和炎症反应的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021,30(3):293-296.
- [14] 孙小迪. 宣肺通窍汤对急性分泌性中耳炎患者听力及炎症因子水平的影响[J]. *贵州医药*, 2021,45(7):1062-1063.
- [15] 于文静,李梅,郭映辉,等. 2016~2020 年石家庄地区儿童急性化脓性中耳炎主要病原菌耐药性变迁及流感嗜血杆菌的血清型分布[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022,29(11):699-702.

(收稿日期:2023-11-10 修回日期:2024-03-12)