

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.08.015

# 分泌性中耳炎患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平及其对术后复发的诊断价值\*

李国疆,王娟,林艳

四川省成都市新都区人民医院耳鼻咽喉科,四川成都 610500

**摘要:**目的 分析分泌性中耳炎(SOM)患者血清低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血小板活化因子(PAF)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平及其对术后复发的诊断价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2024 年 3 月该院收治的 150 例接受鼓膜穿刺抽液术治疗的 SOM 患者作为观察组,另选取同期在该院体检健康的志愿者 60 例作为对照组。比较观察组和对照组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平。SOM 患者术后随访 1 年,并根据随访结果将其分为复发组和未复发组。比较复发组与未复发组患者基线资料以及手术前后血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 SOM 患者复发的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 对 SOM 患者复发的诊断价值。结果 观察组术前血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。1 年随访结果显示,复发组纳入 41 例(27.33%),未复发组纳入 109 例(72.67%)。复发组中重度听力损伤占比高于未复发组( $P < 0.05$ )。术后,复发组与未复发组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平低于术前,且未复发组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平低于复发组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,校正听力损伤程度前后,术后血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平升高均为 SOM 患者复发的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,术后血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 单独及三者联合诊断 SOM 患者复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.743、0.763、0.728、0.868,三者联合检测的 AUC 明显大于各指标单独检测的 AUC( $P < 0.05$ )。结论 SOM 患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平升高,三者均与 SOM 患者术后复发有关,且三者联合检测对 SOM 患者术后复发的诊断效能较高。

**关键词:**分泌性中耳炎; 鼓膜穿刺抽液术; 低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 血小板活化因子; 高迁移率族蛋白 B1; 复发; 诊断价值

中图法分类号:R764.21;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)08-1103-06

## Levels of serum HIF-1 $\alpha$ , PAF, HMGB1 in patients with secretory otitis media and their diagnostic value for post-operative recurrence\*

LI Guojiang, WANG Juan, LIN Yan

Department of Otorhinolaryngology, People's Hospital of Xindu District of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610500, China

**Abstract: Objective** To analyze the levels of serum hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), platelet activating factor (PAF) and high mobility group protein B1 (HMGB1) of patients with secretory otitis media (SOM) and their diagnostic value for postoperative recurrence. **Methods** A total of 150 patients with SOM who underwent tympanic membrane puncture and drainage in the hospital from January 2021 to March 2024 were selected as the observation group, and 60 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 of the observation group and the control group were compared. SOM patients were followed up for 1 year and divided into recurrence group and non-recurrence group according to the follow-up results. The baseline data and serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 levels before and after operation were compared between the recurrence group and the non-recurrence group. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the recurrence of SOM patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 for the recurrence of SOM patients. **Results** The pre-operative serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 levels in the observation group were significantly

\* 基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题项目(S211728)。

作者简介:李国疆,男,副主任医师,主要从事耳鼻咽喉临床方向的研究。

引用格式:李国疆,王娟,林艳.分泌性中耳炎患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平及其对术后复发的诊断价值[J].检验医学与临床,

higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The 1-year follow-up results showed that 41 cases (27.33%) were included in the recurrence group and 109 cases (72.67%) were included in the non-recurrence group. The proportion of moderate to severe hearing loss in the recurrent group was higher than that in the non-recurrent group ( $P < 0.05$ ). After operation, the serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 levels in the recurrence group and the non-recurrence group were lower than those before operation, and the serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 levels in the non-recurrence group were lower than those in the recurrence group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis results showed that the increased serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 levels after operation were risk factors for recurrence of SOM patients before and after correction of hearing impairment ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curves (AUCs) of postoperative serum HIF-1 $\alpha$ , PAF, HMGB1 alone and in combination of the three indexes in the diagnosis of recurrence of SOM patients were 0.743, 0.763, 0.728 and 0.868, respectively. The AUC of the combined detection of the three indexes was significantly greater than that of the each index alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum HIF-1 $\alpha$ , PAF and HMGB1 levels of SOM patients are increased, they are all related to the recurrence of SOM patients after operation, and the combined detection of the three indexes is more effective in the diagnosis of postoperative recurrence of SOM patients.

**Key words:** secretory otitis media; tympanic membrane puncture drainage; hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; platelet activating factor; high mobility group protein B1; recurrence; diagnostic value

分泌性中耳炎(SOM)是耳科常见疾病,该病病情复杂,容易反复发作,临床表现为听力降低、鼓室积液;在患病早期,多数患者未给予重视,随着病情的进展,患者会出现持续性耳鸣,甚至导致听力呈不可逆性损伤<sup>[1]</sup>。鼓膜穿刺抽液术是治疗 SOM 的有效方法,部分患者经治疗后可迅速缓解症状,但部分患者术后可能出现复发,进而影响术后恢复<sup>[2]</sup>。因此,早期评估患者术后复发情况尤为重要。目前临床认为,SOM 病因与中耳负压、变态反应、电离辐射损伤及感染等因素有关<sup>[3]</sup>。近年有研究证实,炎症因子、免疫调节因子与 SOM 发生、发展有关<sup>[4]</sup>,如高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种较为重要的炎症介质,能参与免疫炎症反应,在 SOM 患者血清中 HMGB1 呈高表达,且与 SOM 病情进展密切相关<sup>[5]</sup>;低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )是一种转录核蛋白,与机体缺氧、炎症反应及血管生成等过程有关<sup>[6]</sup>,有研究结果显示,HIF-1 $\alpha$  在 SOM 患者血清和耳积液中呈高表达,且与患者病程、炎症反应程度呈正相关<sup>[7]</sup>;血小板活化因子(PAF)是一种在免疫反应、感染等因素刺激下经重塑途径释放的一种膜磷脂代谢产物,与 SOM 发生、发展有关<sup>[8]</sup>。但关于 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 联合与 SOM 复发的临床研究较为少见,故本研究拟探讨 SOM 患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平,及其对术后复发的诊断价值,以期对 SOM 复发提供新的参考指标。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 1 月至 2024 年 3 月该院收治的 150 例 SOM 患者作为观察组。纳入标准:(1)符合《耳鼻咽喉头颈外科学》<sup>[9]</sup>中 SOM 的诊断标准;(2)均为单侧患病;(3)拟进行鼓膜穿刺抽液术,且无手术禁忌证。排除标准:(1)伴心、肝、肾等功能严

重障碍;(2)伴血液系统疾病;(3)伴免疫性疾病或长期接受影响免疫因子、炎症因子等的药物;(4)合并恶性肿瘤;(5)合并感染性疾病;(6)既往有过敏性疾病、腺体样肥大等耳鼻喉相关病史;(7)妊娠期或哺乳期女性;(8)伴智力或精神异常,不能正常交流;(9)失访。另选取同期在本院体检健康的志愿者 60 例作为对照组,所有健康志愿者均无恶性肿瘤、鼻咽部疾病、免疫性疾病等。观察组中男 82 例,女 68 例;年龄 26~67 岁,平均(46.85 $\pm$ 10.15)岁;体重指数(BMI)18.6~25.9 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.58 $\pm$ 1.97) kg/m<sup>2</sup>;有饮酒史 32 例,有吸烟史 52 例。对照组中男 35 例,女 25 例;年龄 26~64 岁,平均(45.71 $\pm$ 9.61)岁;BMI 18.5~26.7 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.61 $\pm$ 2.05) kg/m<sup>2</sup>;有饮酒史 10 例,有吸烟史 14 例。2 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有研究对象均知情同意本研究,并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审批(审批号:2025001833)。

## 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 通过医院电子病历系统收集观察组耳积液性质(黏液性:稀薄、水样,呈淡黄或琥珀色;浆液性:黏稠、胶冻状,灰白色)、听力损伤程度(轻度:20~40 dB;中度:41~60 dB;重度:61~80 dB)资料。

**1.2.2 外周血 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平检测** 采集观察组入组时(术前)、术后 1 个月及对照组体检当天空腹静脉血 3 mL,室温下静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心(半径:10 cm)5 min,取血清,置于-80 $^{\circ}$ C 环境中保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平。HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 ELISA 试剂盒均购自武汉艾美捷科技有限公

司, 货号分别为 RBT-ELH-HIF1 $\alpha$ -1、RD-PAF-Ge、ANT-A76688-96。所有步骤均严格按照说明书进行操作。

**1.2.3 随访和分组** 观察组鼓膜穿刺抽液术后均随访 1 年, 以手术当天作为起始日期, 采用门诊复查或电话等形式进行随访, 统计患者术后 1 年内复发情况。复发标准<sup>[4]</sup>: 患者出现耳闭塞感、听力下降、鼓膜内陷、色泽呈黄琥珀样, 鼓室内压 < -200 mmH<sub>2</sub>O, 且经保守治疗 4~6 周无效。根据随访结果, 将患者分为复发组和未复发组。

**1.3 观察指标** (1) 比较观察组和对照组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平。(2) 比较复发组与未复发组基线资料及血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平。(3) 分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 对 SOM 患者复发的影响。(4) 分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 对 SOM 患者复发的诊断价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理与分析。经 K-S 正态性、Levene 法方差齐性检验, 呈正态分布且方差齐性的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 同组手术前后比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示, 2 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 SOM 患者复发的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 对 SOM 患者复发的诊断价值, 曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 对照组和观察组术前血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平比较** 观察组术前血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 复发组与未复发组基线资料比较** 1 年随访结果显示, 复发组纳入 41 例(27.33%), 未复发组纳入 109 例(72.67%)。复发组与未复发组性别、年龄、BMI、病程、有吸烟史占比、耳积液性质、有饮酒史占比比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 复发组中重度听力损伤占比高于未复发组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 对照组和观察组术前血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)	PAF (ng/mL)	HMGB1 (ng/mL)
观察组	150	182.43 $\pm$ 40.27	134.29 $\pm$ 20.13	10.39 $\pm$ 3.03
对照组	60	119.84 $\pm$ 20.06	91.26 $\pm$ 15.57	7.29 $\pm$ 1.82
<i>t</i>		11.472	14.867	7.402
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.3 复发组与未复发组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平比较** 术前, 复发组与未复发组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 术后, 2 组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平低于术前, 且未复发组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平低于复发组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 SOM 患者复发的因素** 以 SOM 患者是否复发为因变量(未复发 = 0, 复发 = 1), 听力损伤程度(轻度 = 1, 中重度 = 2)及术后血清 HIF-1 $\alpha$ (原值输入)、PAF(原值输入)、HMGB1(原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 校正听力损伤程度前后, 术后血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平升高均为 SOM 患者复发的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 复发组与未复发组基线比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$ ]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	有吸烟史	有饮酒史
		男	女				
复发组	41	24(58.54)	17(41.46)	46.12 $\pm$ 9.25	23.02 $\pm$ 1.87	10(24.39)	15(36.59)
未复发组	109	58(53.21)	51(46.79)	45.51 $\pm$ 10.13	22.41 $\pm$ 2.04	22(20.18)	37(33.94)
<i>t</i> / $\chi^2$		0.341		0.336	1.669	0.314	0.092
<i>P</i>		0.559		0.737	0.097	0.575	0.762

  

组别	<i>n</i>	病程(月)		耳积液性质		听力损伤程度	
		<3	$\geq$ 3	黏液性	浆液性	轻度	中重度
复发组	41	13(31.71)	28(68.29)	21(51.22)	20(48.78)	29(70.73)	12(29.27)
未复发组	109	38(34.86)	71(65.14)	39(35.78)	70(64.22)	99(90.83)	10(9.17)
<i>t</i> / $\chi^2$		0.132		2.959		9.612	
<i>P</i>		0.716		0.085		0.002	

**2.5 血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 对 SOM 患者复发**

的诊断价值 以 2.4 多因素 Logistic 回归分析结果构

建 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 联合模型:  $\text{Logit}(P) = -1.205 + 0.313 \times X_{\text{术后HIF-1}\alpha} + 0.328 \times X_{\text{术后PAF}} + 0.337 \times X_{\text{术后HMGB1}}$ , 以 SOM 患者是否复发为状态变量 (未复发 = 0, 复发 = 1), 术后血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 为检验变量绘制 ROC 曲线。分析结果显

示, 术后血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 单独及三者联合诊断 SOM 患者复发的 AUC 分别为 0.743、0.763、0.728、0.868, 三者联合诊断的 AUC 明显大于 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 单独诊断的 AUC ( $Z = 2.179$ 、 $2.048$ 、 $2.486$ , 均  $P < 0.05$ )。见表 5。

表 3 复发组与未复发组血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)		PAF(ng/mL)		HMGB1(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
复发组	41	183.06 $\pm$ 42.17	141.34 $\pm$ 30.26 <sup>a</sup>	135.01 $\pm$ 22.33	98.37 $\pm$ 10.26 <sup>a</sup>	10.45 $\pm$ 3.14	8.52 $\pm$ 2.04 <sup>a</sup>
未复发组	109	182.19 $\pm$ 41.06	120.37 $\pm$ 25.87 <sup>a</sup>	134.02 $\pm$ 20.19	91.44 $\pm$ 8.37 <sup>a</sup>	10.37 $\pm$ 3.07	7.33 $\pm$ 1.45 <sup>a</sup>
t		0.115	4.220	0.260	4.240	0.141	3.983
P		0.909	<0.001	0.795	<0.001	0.888	<0.001

注: 与同组术前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 SOM 患者复发的因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
校正前						
听力损伤程度	0.649	0.165	15.482	<0.001	1.914	1.469~2.494
术后 HIF-1 $\alpha$	0.409	0.115	12.620	<0.001	1.505	1.327~1.706
术后 PAF	0.481	0.126	14.577	<0.001	1.618	1.442~1.815
术后 HMGB1	0.423	0.120	12.455	<0.001	1.527	1.309~1.782
常数项	-3.215	0.574	24.903	<0.001	—	—
校正后						
术后 HIF-1 $\alpha$	0.313	0.115	7.395	<0.001	1.367	1.237~1.511
术后 PAF	0.328	0.110	8.865	<0.001	1.388	1.198~1.607
术后 HMGB1	0.337	0.130	6.707	<0.001	1.400	1.227~1.598
常数项	-1.205	0.337	12.785	<0.001	—	—

注: — 表示无数据。

表 5 血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 对 SOM 患者复发的诊断价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	P
HIF-1 $\alpha$	0.743	0.665~0.810	0.441	78.05	66.06	<0.001
PAF	0.763	0.687~0.828	0.408	60.98	79.82	<0.001
HMGB1	0.728	0.649~0.797	0.408	62.41	75.83	<0.001
三者联合	0.868	0.803~0.917	0.615	78.05	83.49	<0.001

### 3 讨 论

SOM 发病率为 3%~4%, 但发病机制尚不清楚, 临床认为, 可能与中耳部感染、免疫因素、环境因素及咽鼓管功能障碍及解剖结构异常等有关<sup>[10]</sup>。SOM 分布在各年龄段, 若治疗不及时, 可能会引起中耳粘连、胆固醇肉芽肿、鼓膜萎缩等严重并发症, 鼓膜穿刺抽液术虽能有效缓解患者症状, 但鼓膜愈合需要过程, 若愈合不良或出现瘢痕组织, 引起液体再次积聚, 可增加患者术后复发风险<sup>[11]</sup>。故早期评估 SOM 患者病情对患者预后具有重要临床意义。

SOM 是一种炎症疾病, 其病情严重程度与各类炎症介质及相关因子有关, 也是近年临床研究热点之一。HIF-1 $\alpha$  是一种与组织或细胞缺氧状态有关的因

子, 在常氧环境中, 脯氨酰羟化酶会对 HIF-1 $\alpha$  氧依赖性结构域上的脯氨酸残基进行羟化修饰, 经羟化的 HIF-1 $\alpha$  会在细胞质中被泛素化标记, 进而通过蛋白酶体途径降解<sup>[12]</sup>。在缺氧(氧气浓度 < 5%)环境下, 脯氨酰羟化酶活性受到抑制, HIF-1 $\alpha$  会与 HIF-1 $\beta$  在细胞核内形成异二聚体, 进而激活核移位, HIF-1 异二聚体与特定靶基因可进一步增强和启动低氧反应元件, 从而转录激活多种生物学功能, 如新血管形成、炎症反应及基因转录等<sup>[13]</sup>。有研究结果显示, HIF-1 $\alpha$  水平升高与组织炎症损伤有关<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 观察组术前血清 HIF-1 $\alpha$  水平明显高于对照组, 这与郭明坤等<sup>[7]</sup> 研究观点相符, 提示 HIF-1 $\alpha$  可能参与了 SOM 的进展过程。此外本研究还发现, 术后, 复发

患者血清 HIF-1 $\alpha$  水平高于未复发患者,且该指标水平升高是 SOM 患者复发的危险因素,分析原因可能是由于大部分 SOM 患者会伴有头晕症状,中耳腔内有渗出物或出血,积聚在耳道,造成耳道阻塞,此时处于低氧状态<sup>[15]</sup>,进而导致 HIF-1 $\alpha$  水平明显升高,HIF-1 $\alpha$  随血液循环进入不同组织和器官,而其水平异常升高会诱导低氧反应元件激活,进一步加剧炎症反应,最终加重疾病进展。

PAF 的核心作用是诱导血小板聚集,同时它也是一种活性极强的内源性磷脂介质,有研究显示,当单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞受到炎症因素刺激后,会促进 PAF 的释放,而 PAF 的异常表达与多种炎症性疾病的进展密切相关<sup>[16]</sup>。既往研究结果显示,PAF 与 SOM 进展有关:在中耳免疫系统中,PAF 可作为一种强效炎症介质,其结构与小分子蛋白相似,可通过调控白细胞的趋化作用来参与机体免疫应答过程<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,SOM 患者血清 PAF 水平高于健康人群,且术后 PAF 水平升高是 SOM 患者复发的危险因素,提示 PAF 水平升高可参与 SOM 的进展。PAF 由单核细胞、中性粒细胞及巨噬细胞等多种炎症细胞释放,它通过正反馈调节可促进花生四烯酸代谢物的释放,进而影响血管通透性、诱导平滑肌细胞收缩和中性粒细胞活化,最终推动耳积液的形成<sup>[18-20]</sup>。OGURA 等<sup>[21]</sup>通过构建 SOM 大鼠模型进行分析发现,PAF 能明显诱导大鼠中耳上皮细胞分泌大量炎症因子,而加入 PAF 拮抗剂后炎症因子释放量明显减少,中耳积液形成也得到抑制。PAF 可通过 2 种不同途径引起咽鼓膜障碍:(1)C-反应蛋白通过浓度依赖性方式与 PAF 结合,诱导 PAF 活化<sup>[21]</sup>;(2)在中耳黏膜受到细菌等因素刺激后,细菌表面蛋白会与 PAF 结合形成 PAF 分子模拟物,该模拟物可进一步与活化的内皮细胞、上皮细胞 PAF 受体结合,为 PAF 受体的信号循环提供通路,从而介导参与血管内皮细胞血管通透性,加速中耳积液形成,引起咽鼓膜障碍,增加复发风险<sup>[22]</sup>。HMGB1 是真核细胞内的一种非组蛋白的核蛋白,在细胞内,它可参与调控 DNA 转录、核小体组装、细胞分化成熟等过程,而当释放到细胞外后,它可与不同受体结合并激活各级信号通路,促进免疫细胞的成熟、活化和细胞因子的生成,从而参与多种炎症疾病发展<sup>[23]</sup>。作为一种多功能蛋白,HMGB1 的表达会在不同因素作用下升高,近年来有研究显示,SOM 患者血清及耳积液中 HMGB1 水平均升高,且与患者疾病进展有关<sup>[24-25]</sup>,本研究结果也证明了这一观点。本研究结果显示,HMGB1 在 SOM 患者外周血中呈高表达,且其水平与患者术后复发密切相关。BELLUSSI 等<sup>[26]</sup>研究结果发现,HMGB1 的炎症表达与慢性化脓性中耳炎患者黏膜细胞炎症浸润有关,其过表达与慢性中耳炎患者炎症反应密切相关。一项动物研究显示,巨噬细胞病毒感

染新生小鼠耳蜗组织后,HMGB1 mRNA 表达水平明显升高,HMGB1 介导的炎症通路可能是导致小鼠听力减退的发病机制<sup>[27]</sup>。分析可能的作用机制为:SOM 的进展与炎症反应密切相关,炎症反应会进一步刺激炎症因子分泌,造成免疫调节失衡,使炎症反应进入慢性过程;这些炎症介质随血液循环进入全身,进而加重疾病进展;同时病程越长,中耳积液对鼓室黏膜、咽鼓管纤毛上皮的损伤越严重,进而加剧全身免疫炎症反应,促进各类炎症因子和介质异常升高<sup>[28-29]</sup>。本研究进一步绘制复发的 ROC 曲线分析发现,术后血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 联合诊断 SOM 患者复发的 AUC 最大,提示 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 联合检测对 SOM 患者复发具有一定诊断效能。

综上所述,SOM 患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 水平均升高,三者水平均与 SOM 患者鼓膜穿刺抽液术后复发有关,且血清 HIF-1 $\alpha$ 、PAF、HMGB1 联合 SOM 患者复发的临床价值较高,三者可为 SOM 复发评估提供新的血清指标,有助于临床医师制订合适的干预措施,提高患者治疗疗效。但本研究存在不足,如未纳入伴有耳鼻喉相关病史者等,导致结果存在偏差,下一步将扩大样本量,考虑添加耳鼻喉相关病史患者,以期为 SOM 诊疗提供参考依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 李国疆:试验实施、论文撰写、统计学分析;王娟:资料整理、数据收集;林艳:研究的实施与质控、论文审校与监管。

## 参考文献

- [1] HIDAKA H, ITO M, IKEDA R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of otitis media with effusion(OME)in children in Japan-2022 update[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2023, 50(5):655-699.
- [2] ZHANG M D, LIU X Y, WANG B R, et al. Qualification of pilots with aero-otitis media after balloon eustachian tuboplasty[J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2023, 94(8):629-633.
- [3] WANNARONG T, EKPATANAPARNICH P, BO-ONYASIRI A, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine on otitis media; a systematic review and Meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 169(4):765-779.
- [4] 吴沐城, 庄汉, 岳苏苏. 分泌性中耳炎穿刺液中 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路蛋白表达及与术后复发的相关性[J]. *新疆医科大学学报*, 2025, 48(3):293-298.
- [5] 许倩云, 崔昊晶. 分泌性中耳炎患者血清中 HMGB1、TLR2 的表达及临床意义分析[J]. *局*

- 解手术学杂志, 2021, 30(12): 1085-1088.
- [6] TAI Y C, ZHENG L Y, LIAO J, et al. Roles of the HIF-1 $\alpha$  pathway in the development and progression of keloids[J]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18651.
- [7] 郭明坤, 党楠楠, 马莎. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  表达水平与分泌性中耳炎患者炎症水平的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(10): 2022-2024.
- [8] RHEE C K. Candidate's thesis: platelet-activating factor-induced hearing loss: mediated by nitric oxide[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(12): 2059-2066.
- [9] 李娜, 杜志华. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 115.
- [10] 刘娅, 杨军, 张杰, 等. 临床实践指南: 分泌性中耳炎(更新版)[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2016, 24(05): 499-519.
- [11] 魏璐璐, 吉文伟, 黄维平. 分泌性中耳炎患者血清及耳积液 IL-8、IL-10、IL-1 $\beta$  水平及意义[J]. *安徽医学*, 2020, 41(10): 1198-1200.
- [12] IINO Y. Eosinophilic otitis media; state-of-the-art diagnosis and treatment[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2023, 50(4): 479-489.
- [13] WU P X, CAO X J, ZHANG R Q, et al. The long-term efficacy and safety of balloon dilation eustachian tuboplasty combined with tympanostomy tube insertion for patients with otitis media with effusion: study protocol for a prospective randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2024, 25(1): 572.
- [14] HURST D S, GORDON B, MCDANIEL A B, et al. Letter to the editor regarding eosinophilic otitis media[J]. *Ear Nose Throat J*, 2023, 102(2): 83-84.
- [15] ZHAO Y, XING C, DENG Y, et al. HIF-1 $\alpha$  signaling: essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies[J]. *Genes Dis*, 2023, 11(1): 234-251.
- [16] UCARYILMAZ METIN C, OZCAN G. The HIF-1 $\alpha$  as a potent inducer of the hallmarks in gastric cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2711.
- [17] 刘留, 江涛, 邹秀云. 针药并用治疗脾虚痰湿型慢性分泌性中耳炎的疗效观察及对患者血清 SIL-2R、HIF-1 $\alpha$  水平的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2022, 41(1): 50-54.
- [18] UPTON J E M, GRUNEBaum E, SUSSMAN G, et al. Platelet activating factor (PAF): a mediator of inflammation[J]. *BioFactors*, 2022, 48(6): 1189-1202.
- [19] 蔡彬林, 瞿秀, 瞿春林. 分泌性中耳炎患者关于促炎作用、液体平衡、血管通透性及氧化应激的变化分析[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(10): 788-791.
- [20] 朱原, 文凤妮, 张继平. 血小板活化因子在分泌性中耳炎中的作用及微观辨证研究进展[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2016, 24(3): 232-234.
- [21] OGURA M, FURUKAWA M, TADA N, et al. Platelet-activating factor (PAF) induced cytokine production and otitis media with effusion (OME) in the rat middle ear[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2008, 35(3): 338-343.
- [22] SATO A, OE K, YAMANAKA H, et al. C-reactive protein specifically enhances platelet-activating factor-induced inflammatory activity in vivo[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 745: 46-51.
- [23] 文凤妮, 吴正治, 张继平, 等. 分泌性中耳炎辨证分型与血清中 PAF 含量的相关性研究[J]. *新中医*, 2009, 41(2): 49-50.
- [24] REN W X, ZHAO L, SUN Y, et al. HMGB1 and toll-like receptors: potential therapeutic targets in autoimmune diseases[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 117.
- [25] 苏雅静, 罗安平, 叶琳, 等. 分泌性中耳炎患者耳积液 HMGB1、IL-6 表达及意义[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2022, 20(2): 98-101.
- [26] BELLUSSI L M, VINDIGNI C, COCCA S, et al. High-mobility group box protein 1 expression in inflammatory diseases of the middle ear[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(2): 168-173.
- [27] 程蕊恒, 魏敏, 范翠芳, 等. HMGB1 炎性通路在巨细胞病毒感染性听力减退中的作用[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(5): 732-736.
- [28] ZHOU X F, JIN X L, YANG L H, et al. Efficacy and safety of ambroxol hydrochloride in the treatment of secretory otitis media: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(3): 142.
- [29] SAMUELS T L, KHAMPANG P, ESPAHBO-DI M, et al. Association of pepsin with inflammatory signaling and effusion viscosity in pediatric otitis media[J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(2): 470-477.