

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103266

· 综述 ·

嗜酸性中耳炎的研究新进展

胡民强, 刘伟, 伍伟景, 邓健航

(中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南长沙 410011)

摘要: 嗜酸性中耳炎(EOM)其显著特点是中耳腔中的黏液中含有大量的嗜酸性粒细胞,常合并支气管哮喘或变应性鼻炎。传统的治疗中耳炎的方法,如:鼓膜切开、抗生素消炎、乳突根治术等并不能取得良好的效果。经过临床治疗发现,全身或局部运用类固醇类激素及生物靶向治疗,效果显示优于传统治疗。因嗜酸性中耳炎相对少见,临床表现并不典型,发现时已经是较严重阶段,患者常错过最佳的治疗时期。本文对嗜酸性中耳炎的发病机制、临床表现、临床分型、影像学特点、诊断标准及治疗进行综述,以期提高对嗜酸性中耳炎的认识。

关键词:嗜酸性中耳炎;嗜酸性粒细胞;激素

中图分类号:R764.21

Research progress of eosinophilic otitis media

HU Minqiang, LIU Wei, WU Weijing, DENG Jianhang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: Eosinophilic otitis media (EOM) is characterized by a large amount of eosinophils in the mucus of the middle ear cavity, which is often associated with bronchial asthma or allergic rhinitis. Traditional methods of treating otitis media, such as tympanotomy, antibiotics anti-inflammatory, radical mastoidectomy, etc. can not achieve good results. Through clinical treatment, the effect of steroid hormones and biological targeted therapy systemically or locally is superior to that of traditional therapy. Eosinophilic otitis media is relatively rare and its clinical manifestations are not typical. Patients often miss the optimal treatment period when it is found in a relatively severe stage. This article reviews the pathogenesis, clinical manifestations, clinical classification, imaging features, diagnostic criteria and treatment of eosinophilic otitis media to improve the understanding of eosinophilic otitis media.

Keywords: Eosinophilic Otitis Media; Eosinophils; Steroid

1947年Koch等报道了几例中耳腔含大量嗜酸性粒细胞的中耳炎,1952年又有学者报道了此类病例。在1997年,Tomioka等根据高黏滞性中耳积液(富含嗜酸性粒细胞,IgE水平升高)创造了这个术语,并正式命名为嗜酸性中耳炎(eosinophilic otitis media, EOM)。本文对EOM的发病机制、临床表现、临床分型、影像学特点、诊断标准及治疗进行综述,以期提高对EOM的认识。

1 发病机制

EOM主要表现为中耳腔分泌物黏稠并含大量嗜酸性粒细胞,黏膜粉红、水肿。目前发病机制尚不

十分明确。在不存在寄生虫污染时,被激活的嗜酸性粒细胞会破坏正常组织,或者容易诱发炎症性反应^[1]。Iino等^[2]报道伴有支气管哮喘患者,通常咽鼓管异常扩张,抗原可通过咽鼓管进入中耳,导致EOM。刘斌等^[3]学者报道EOM渗出物病理学组织切片中含大量嗜酸性粒细胞,并发现中耳黏膜中嗜酸性粒细胞含量更高,猜想可能是嗜酸性粒细胞转移到中耳黏膜所致。同年,Kudo等^[4]通过建立EOM动物模型认为Eotaxin和RANTES蛋白可能在中耳和内耳嗜酸性粒细胞浸润中起重要作用。Wang等^[5]最近报告了1例涂片阴性,鼓室内肉芽组织的病理活检显示中耳黏膜中主要是嗜酸性粒细胞的病例。EOM黏液除有大量嗜酸性粒细胞外,还

基金项目:湖南省科技创新计划项目(2018SK52513)。

第一作者简介:胡民强,男,在读硕士研究生,医师。

通信作者:伍伟景,Email:weijwu@163.com

伴有大量嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP), ECP是嗜酸性粒细胞分泌的一种胞浆蛋白,其含量明显较其他中耳炎多,大量的ECP可导致中耳黏液黏稠,因此考虑ECP可作为检验嗜酸性粒细胞浸润的参考。炎性介质IL-5与嗜酸性粒细胞的聚集有密切关系,IL-5不仅促使嗜酸性粒细胞的聚集,还参与嗜酸性粒细胞的活化、增长。早在2015年,有文献报道,IL-2、巨噬细胞炎症蛋白-1a和IL-1ra等因子也与EOM发病相关^[6]。同样IgE在I型变态反应中起重要作用,IgE是B淋巴细胞产生的免疫球蛋白,EOM中耳黏液及黏膜中IgE含量明显增多,是血清IgE含量的10倍。有研究者认为外部异物如真菌或细菌的局部感染致敏可能导致中耳局部IgE的产生,并指出EOM病情严重程度与体重指数和支气管哮喘病程相关^[7]。Bhutta等^[8]报道炎症和缺氧在慢性渗出性中耳炎病理过程起重要作用。Yang等^[9]最新报道,通过建立EOM动物模型,发现变态反应导致咽鼓管黏膜的病理和形态发生明显改变,影响咽鼓管的正常功能。总之,IgE、IL-5及其他炎性介质、外部异物、缺氧、变态反应等均与EOM的发病有关。

2 临床表现

研究报道,EOM患者多见于年龄50岁左右女性^[10]。早期的研究表明,患者神经性聋多出现在高频。Iino等^[11-14]根据临床资料分析,EOM患者早期表现为传导性听力下降,随着病情的进展表现为伴有骨导受损的混合性听力降,且高频听力损失更明显,部分表现为双耳先后听力受损,但两侧听力下降程度并不一样,且骨导听力损失明显高于其他类型中耳炎,并且嗜酸性炎症相关物质如ECP和IgE与骨导听力水平的高频恶化密切相关,尤其是中耳分泌物中IgE浓度是骨导听力水平的良好指标。Iino关于患者表现为双耳听力先后受损的报道,可能也解释了EOM是一种免疫相关的疾病。Zernotti等^[15]报道一些患者听力下降表现是渐变的,部分患者可表现为突发的听力下降。早期学者们认为引发EOM患者听力下降的原因可能是由嗜酸粒细胞活化产生的活性氧类物质和细胞毒蛋白损伤圆窗膜和鼓膜或其他内耳的上皮细胞,细胞毒素和炎症因子进入内耳,引起内耳损伤^[16]。Matsubara等^[17]对实验小猪鼓室内注射软白蛋白建立动物EOM模型,发现内耳鼓阶中浸润大量嗜酸粒细胞,同时耳蜗、corti

器、血管纹有明显形态学改变,这提示可能与EOM引发感音神经性听力下降相关。EOM患者中耳常有高黏度分泌物和肉芽,除了耳部症状,还大部分伴有支气管哮喘、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎和鼻息肉^[18]。通过临床及文献中报道的EOM患者一系列常见的伴随症状,间接表明EOM可能是局部的变态反应。De Loof等^[19]报道了1例EOM伴Woakes综合征伴中耳息肉的病例,EOM与他们之间的关系需要进一步研究。Zhang等^[20]回顾性分析总结了3例EOM的临床特点:大量黄白色分泌物或息肉形成,瘙痒症状明显。Seo等^[21]最新的研究发现,哮喘越严重,越有发展为EOM的趋势,有效的控制哮喘,对治疗EOM至关重要。Fukuda等^[22]通过回顾性病例研究发现EOM与早期嗜酸性肉芽肿伴多发性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)的中耳炎相似,单纯依靠耳鼻检查来区分这两种疾病是比较难的,但EGPA外周血嗜酸性粒细胞分数显著高于EOM,此外,髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞浆抗体阳性率在EGPA明显高于EOM,因此可以将两者初步区别。Masuda等^[23]最新报道鼓膜穿孔会增加EOM患者发生感染机会,穿孔可能与鼓室内使用皮质类固醇治疗频率有关,并且铜绿假单胞菌感染对感音神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL)的发展有很大的影响。总之,临床上发现患者有明显耳部症状,既往伴有哮喘,过敏性鼻炎症状,我们可以怀疑是否是EOM。

3 临床分型

临床上根据表现不同,将EOM分为分泌性中耳炎(secretory otitis media, SOM)和慢性中耳炎(chronic otitis media, COM)。SOM鼓膜多为完整,中耳积液,鼓膜可膨出或凹陷,常伴咽鼓管功能障碍。COM可进一步分为二类:一类是有小穿孔,伴有黄色的、黏稠的分泌物,通常合并细菌感染,最后转变为慢性化脓性中耳炎,另一类是鼓室内合并肉芽组织,治疗较难^[3]。Esu等^[24]根据中耳黏膜厚度将EOM分为3个等级,其中1级(G1)为正常中耳黏膜;2级(G2),局限于中耳的黏膜增厚;3级(G3),水肿性黏膜,主要肉芽组织延伸至外耳道。

4 影像学特点

尽管EOM临床非常罕见,但应与中耳通气障碍

相关的常见 SOM 或 COM 区别开来。颞骨 CT 片显示中耳腔中软组织阴影,与慢性中耳炎相比,听骨链破坏较少,常伴双侧鼻窦炎,咽鼓管腔扩张^[25]。

5 诊断标准

EOM 在临床并不多见,部分临床症状与其他耳科疾病症状相重叠。目前并无明确的诊断和治疗指南,患者常因耳闷、听力下降、鼓膜穿孔或耳部流脓就诊,应与化脓性中耳炎或分泌性中耳炎、嗜酸性肉芽肿伴多发性脉管炎鉴别,正确的诊断依赖于与疾病相符的症状、病史、听力学检查、影像学、病理学证实。详细询问患者病史,发现患者既往有哮喘或变应性鼻炎病史,经传统治疗:抗生素、鼓膜切开置管、改善鼻腔通气等治疗未见明显好转,可初步诊断为 EOM。根据 EOM 发病机制,荧光酶免疫法分泌物中 ECP、IgE 明显升高,可提示 EOM^[12]。Iino 等^[11]日本 EOM 研究小组提出了 EOM 的诊断标准。主要标准:渗出性中耳炎(OME)或以嗜酸性粒细胞为主的渗出性中耳炎。次要标准(以下 4 项中 2 项或 2 项以上):①高黏滞性中耳积液;②对中耳炎常规治疗无效;③与支气管哮喘有关;④与鼻息肉病有关。有文献报道,流式细胞免疫表型分析在诊断和监测治疗,尤其是在非哮喘患者中起重要作用^[26]。

6 治疗

6.1 局部激素治疗

EOM 是一种特殊类型的中耳炎,临床常规予以抗生素、鼓膜切开置管、改善鼻腔通气等治疗,效果欠佳。在早期,研究者就发现局部激素治疗对 EOM 患者具有良好效果,方法是中耳腔或咽鼓管注射曲安奈德治疗 EOM,但对于鼓室内不伴肉芽组织的效果更佳,合并有细菌感染的患者,应同时予以抗生素治疗。Kanazawa 等^[7]认为 EOM 的标准治疗方法是将曲安奈德灌注鼓室中,对于有明显炎症反应和耳漏的患者效果欠佳。Ueki 等^[27]报道推测,鉴于皮质类固醇能够诱导嗜酸性粒细胞典型的凋亡,因此临床应用皮质类固醇是有效的方法。Yukako 等^[28]报道对 EOM 合并哮喘的患者,有效的吸入吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)/长效 β_2 受体激动剂(long acting beta-agonists, LABA),可以改善 EOM 及哮喘的临床症状。Seo 等^[21]认为局部类固醇注射对轻度 EOM 有效,但对于中度或更严重的患者,还必须考虑全身应用类固醇和手术治疗。骨膜

蛋白是成纤维细胞分泌的一种细胞外基质蛋白,受白细胞介素(IL)-4 和/或 IL-13 的影响,是嗜酸性粒细胞疾病的已知标志物。Esu 等^[29]最新报道中耳黏膜中的骨膜蛋白与 EOM 的严重程度相关,高表达骨膜蛋白的 EOM 患者对糖皮质激素治疗效果欠佳。

6.2 局部肝素治疗

肝素由肥大细胞产生。Lever 等^[30]认为局部使用肝素具有抗炎作用,可能与肝素抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)等介质的释放和抑制 IL-8 等介质的功能有关。2019 年,学者们认为肥大细胞通过分泌肝素和类胰蛋白酶调节 IL-37 的抗炎活性^[31]。

6.3 雷马曲班治疗

血栓素 A2(TXA2)由血小板微粒体合成,与支气管哮喘、和变应性鼻炎等多种疾病相关。Ishizuka 等^[32]报道雷马曲班通过抑制 TXA2 受体和新发现的 PGD2(一种前列腺素)受体来抑制嗜酸性粒细胞迁移和脱颗粒。Wada 等^[33]报道了使用雷马曲班成功地治疗了 2 例 EOM 病例,雷马曲班不仅阻断了血栓素 A2 与 TXA2 受体结合,也可使血小板释放的 RANTES 之类的趋化因子减少,同时降低了内皮细胞黏附因子 ICAM-1、VCAM-1 之类的因子表达。

6.4 抗 IgE 治疗

IgE 是 B 淋巴细胞产生的一种免疫球蛋白,在 I 型免疫反应中起重要作用,释放的 IgE 结合在肥大细胞表面,当抗原再次刺激人体时, IgE 与抗原结合,刺激肥大细胞释放多种炎症介质,引起炎症反应。研究报道如果中耳黏膜成为“靶器官”,中耳黏膜也可局部产生 IgE^[34]。奥马珠单抗是一种特异性重组抗 IgE 单克隆抗体,与 IgE 抗体的 Fc 部分结合,降低总 IgE 浓度,减轻炎症反应^[35]。Okude 等^[36]报道了 1 例用抗 IgE 单克隆抗体成功治疗 EOM 合并严重支气管哮喘的病例。奥马珠单抗改善了 EOM 患者进行性听力下降及重度持续性哮喘。较早开始使用奥马珠单抗治疗还可能降低 EOM 并发症。Iino 等^[37]研究报道长期抗 IgE 治疗可减轻 EOM 患者的耳部症状,还能够保存骨导听力。

6.5 抗 IL-5 与抗胸腺基质淋巴生成素(TSLP)治疗

在炎症反应中,炎症介质 IL-5 在促使嗜酸性粒细胞聚集起着重要作用,并且与嗜酸性粒细胞的增殖与激活相关。最近,新的单克隆抗体 mepolizumab 已运用于治疗 EOM。Mepolizumab 单抗是特异性抗 IL-5 单克隆抗体。Yukiko 等^[38]报道 mepolizumab 抗 IL-5 治疗能有效抑制 EOM 患者中耳嗜酸性粒细胞的募集,对不伴有严重黏膜改变的难治性 EOM 是一

种可行的治疗方案,然而,但这种疗法对肉芽型 EOM 患者的疗效甚微。同年,Isao 等^[39]报道了 1 例运用抗 IL-5 成功治疗 EOM 合并重度支气管哮喘的病例。Benralizumab 同样是新型单克隆抗体 IL-5 抑制剂。Chow 等^[40]报告了 1 例复发性 EOM 成功地运用 Benralizumab 治疗的病例。研究者利用动物模型发现耳咽管黏膜中存在上皮源性 TSLP 因子, TSLP 是 Th2 型免疫反应的重要触发因子,如果 TSLP 可以触发嗜酸性粒细胞释放和激活 Th2 型免疫反应,那么抗 TSLP 有望成为新的治疗方法^[41]。Hara 等^[42]最新报道,树突状细胞(DC)与 Th2 型免疫反应有关,DC 由 TSLP 激活,用卵清蛋白刺激中耳,发现 CD11c(+)树突状细胞共表达 TSLPR 受体,可能参与激活 Th2 型免疫反应。

6.6 Dupilumab 治疗难治性 EOM 合并支气管哮喘

Dupilumab 是抗 IL-4 受体 α 亚基(IL-4R α)的单克隆抗体,用于中、重度支气管哮喘、特应性皮炎和慢性鼻窦炎合并鼻息肉患者。Iino 等^[43]最近报道,通过对 3 名难治性 EOM 伴有支气管哮喘患者运用 dupilumab 治疗,发现 dupilumab 对应用其他分子靶向治疗无效的、严重的、难治性 EOM 患者有效。

6.7 手术治疗

对于 EOM 是否需要手术治疗尚有争议。Iwasaki 等^[44]报道了 1 例 EOM 行人工耳蜗植入的病例,认为 EOM 的耳聋患者应早期行耳蜗手术,并认为对于 EOM,鼓室成形术和乳突切除术应该是禁忌,因为乳突手术引起的活化嗜酸性粒细胞的聚集可能增加了与组织损伤相关的蛋白对圆窗膜渗透的敏感性。Iino 等^[13]认为对于病变较轻微 EOM 患者,中耳只有黏膜改变,同时伴有鼓膜穿孔,可以激素治疗一段时间后,保持中耳干燥,后行鼓室成形术,术后继续激素治疗,防止复发。Sugimoto 等^[45]最新报道了 2 例实施岩骨次全切除+乳突闭塞术+耳蜗植入术的病例。对于伴有肉芽组织的重度 EOM 对糖皮质激素治疗一般效果欠佳,需要手术去除肉芽组织,中耳病理的分型有助于确定最合适 EOM 治疗方法^[24]。Esu 等^[46]报道鼓室成形术有助于降低 EOM 的严重程度,但应注意保护患者免受中耳反复细菌感染。

EOM 在临床中罕见,其临床表现并无特异性,大部分临床症状与其他耳科疾病症状相重叠,给临床诊断及治疗常带来难度,需要耳鼻咽喉科医生有丰富的临床经验。当治疗中遇到反复发作的中耳炎,且常规治疗无明显效果时,我们应该高度怀疑是

否是 EOM,进而采取较客观的检查。

参考文献:

- [1] 张靖仪,郭颖梅,农应全. 探讨过敏性鼻炎与渗出性中耳炎疾病发生关系[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2020,35(2):105-107.
- [2] Iino Y, Kakizaki K, Saruya S, et al. Eustachian tube function in patients with eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma evaluated by sonotubometry[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006,132(10):1109-1114.
- [3] 刘斌,苏亚,冯晓辉. 嗜酸性中耳炎的研究现状[J]. 中华耳科学杂志, 2017,15(3):372-375.
- [4] Kudo N, Matsubara A, Nishizawa H, et al. Immunohistological analysis of eotaxin and RANTES in the model animal of eosinophilic otitis media[J]. Acta Otolaryngol, 2017,137(5):476-481.
- [5] Wang P, Zhou Y, Wang H, et al. A case of eosinophil otitis media with smear-negative middle ear effusion and literature review[J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2020,34(5):465-467.
- [6] Uchimizu H, Matsuwaki Y, Kato M, et al. Eosinophil-derived neurotoxin, elastase, and cytokine profile in effusion from eosinophilic otitis media[J]. Allergol Int, 2015,64 Suppl:S18-S23.
- [7] Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y. New insights into eosinophilic otitis media[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2015,15(12):76.
- [8] Bhutta MF, Lambie J, Hobson L, et al. Transcript analysis reveals a hypoxic inflammatory environment in human chronic otitis media with effusion[J]. Front Genet, 2019,10:1327.
- [9] Yang J, Zhao C, Chen P, et al. Morphological and pathological changes of Eustachian tube mucosa in an animal model of eosinophilic otitis media[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2020.
- [10] Varghese L, Philip A, Suryawanshi MK, et al. Eosinophilic otitis media-an otitis media mandating a different outlook[J]. Ear Nose Throat J, 2020;584318533.
- [11] Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, et al. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease[J]. Auris Nasus Larynx, 2011,38(4):461.
- [12] Iino Y, Usubuchi H, Kodama K, et al. Eosinophilic inflammation in the middle ear induces deterioration of bone-conduction hearing level in patients with eosinophilic otitis media[J]. Otolaryngology, 2010,31(1):100-104.
- [13] Iino Y. Eosinophilic otitis media: A new middle ear disease entity[J]. Current Allergy Asthma Reports, 2008,8(6):525-530.
- [14] Iino Y, Usubuchi H, Kodama K, et al. Bone conduction hearing level in patients with eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma[J]. Otolaryngology, 2008,29(7):949-952.
- [15] Zernotti ME, Pawankar R, Ansotegui I, et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship[J]. World Allergy Organ J, 2017,10(1):37.
- [16] Nagamine H, Iino Y, Kojima C, et al. Clinical characteristics of so called eosinophilic otitis media[J]. Auris Nasus Larynx, 2002,29(1):19-28.

- [17] Matsubara A, Nishizawa H, Kurose A, et al. An experimental study of inner ear injury in an animal model of eosinophilic otitis media[J]. *Acta Otolaryngol*, 2013,134(3):227-232.
- [18] Han YE, Yong SK, Cho Y, et al. Eosinophilic otitis media treated with anti-ige monoclonal antibodies and a bone conduction implant [J]. *J Int Adv Otolaryngol*, 2018,14(1):144-147.
- [19] De Loof M, De Leenheer E, Holtappels G, et al. Cytokine profile of nasal and middle ear polyps in a patient with Woakes' syndrome and eosinophilic otitis media [J]. *BMJ Case Rep*, 2016,2016:bcr2016215054.
- [20] Zhang YZ, Wei XY, Chen ZC, et al. Clinical diagnosis and treatment of eosinophilic otitis media [J]. *J Clin Otorhinolaryngol*, 2019,33(2):160-163.
- [21] Seo Y, Nonaka M, Pawankar R. Eosinophilic otitis media and comorbid asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019,20(1):9-13.
- [22] Fukuda A, Morita S, Nakamaru Y, et al. Differentiation between eosinophilic otitis media and otitis media associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *Otol Neurotol*, 2019,40(8):e796-e802.
- [23] Masuda M, Esu Y, Iino Y, et al. Risk factors for bacterial infection to cause sensorineural hearing loss in eosinophilic otitis media [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020. doi: 10.1016/j.anl.2020.08.001. [Online ahead of print].
- [24] Esu Y, Iino Y, Masuda M, et al. Proposal of a Treatment strategy for eosinophilic otitis media based on middle ear condition [J]. *Otolaryngol Neurotol*, 2018,39(8):e671-e678.
- [25] Chung WJ, Lee JH, Lim HK, et al. Eosinophilic otitis media; CT and MRI findings and literature review [J]. *Korean J Radiol*, 2012,13(3):363-367.
- [26] Saliba I, Alzahrani M, Weng X, et al. Eosinophilic otitis media diagnosis using flow cytometric immunophenotyping [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018,138(2):110-115.
- [27] Ueki S, Ohta N, Takeda M, et al. Eosinophilic otitis media; the aftermath of eosinophil extracellular trap cell death [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017,17(5):33.
- [28] Yukako S, Manabu N, Yukie Y, et al. Optimal control of asthma improved eosinophilic otitis media [J]. *Asia Pacific Allergy*, 2018,8(1):e5.
- [29] Esu Y, Masuda M, Yoshida N. Periostin in middle ear mucosa according to eosinophilic otitis media severity: Middle ear pathology-based treatment [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020,47(4):527-535.
- [30] Lever R, Smailbegovic A, Page C P. Locally available heparin modulates inflammatory cell recruitment in a manner independent of anticoagulant activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010,630(1-3):137-144.
- [31] Theoharides TC, Tsilioni I, Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37 [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(15):3701.
- [32] Ishizuka T, Matsui T, Okamoto Y, et al. Ramatroban (BAY u 3405): a novel dual antagonist of TXA2 receptor and CRTh2, a newly identified prostaglandin D2 receptor [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2004,22(2):71-90.
- [33] Wada T, Uemaetomari I, Murashita H, et al. Successful treatment of eosinophilic otitis media using ramatroban: Report of two cases [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2006,33(4):460.
- [34] 金哲, Eun Yong Gyu, Yoo Sung Geun. 过敏性鼻炎在渗出性中耳炎发生中的作用探讨 [J]. *中国医药指南*, 2016,14(24):71-72.
- [35] Crisafulli G, Caminiti L, Chiera F, et al. Omalizumab in children with severe allergic disease: a case series [J]. *Ital J Pediatr*, 2019,45(1):13.
- [36] Okude A, Tagaya E, Kondo M, et al. A case of severe asthma with eosinophilic otitis media successfully treated with anti-ige monoclonal antibody omalizumab [J]. *Case Rep Pulmonol*, 2012,2012:340525.
- [37] Iino Y, Hara M, Hasegawa M, et al. Clinical efficacy of anti-ige therapy for eosinophilic otitis media [J]. *Otolaryngol Neurotol*, 2012,33(7):1218-1224.
- [38] Iino Y, Takahashi E, Ida S, et al. Clinical efficacy of anti-IL-5 monoclonal antibody mepolizumab in the treatment of eosinophilic otitis media [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019,46(2):196-203.
- [39] Isao S, Yurika K, Akihiko T, et al. Successful treatment of eosinophilic otitis media associated with severe bronchial asthma with an anti-IL-5 monoclonal antibody, mepolizumab [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018:S2000075464.
- [40] Chow K, Cosetti MK. Use of il-5 inhibitor benralizumab as a novel therapy for eosinophilic otitis media: clinical capsule and review of literature [J]. *Otol Neurotol*, 2020,41(2):e238-e240.
- [41] Miura T, Matsubara A, Kudo N, et al. The expression of thymic stromal lymphopoietin in patients and animal models with eosinophilic otitis media [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018,138(5):447-451.
- [42] Hara R, Kudo N, Suzuki S, et al. CD11c(+) dendritic cells coexpressing thymic stromal lymphopoietin receptor in animal model of eosinophilic otitis media [J]. *Asia Pac Allergy*, 2020,10(4):e41.
- [43] Iino Y, Sekine Y, Yoshida S, et al. Dupilumab therapy for patients with refractory eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020. doi: 10.1016/j.anl.2020.09.001. [Online ahead of print].
- [44] Iwasaki S, Nagura M, Mizuta K. Cochlear implantation in a patient with eosinophilic otitis media [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006,263(4):365-369.
- [45] Sugimoto H, Hatano M, Noda M, et al. Cochlear implantation in deaf patients with eosinophilic otitis media using subtotal petrosectomy and mastoid obliteration [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017,274(2):1173-1177.
- [46] Esu Y, Tamii S, Masuda M, et al. Effectiveness of myringoplasty in patients with eosinophilic otitis media [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020. doi: 10.1016/j.anl.2020.09.005. [Online ahead of print].

(收稿日期:2020-11-01)

本文引用格式:胡民强,刘伟,伍伟景,等.嗜酸性中耳炎的研究新进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(1):109-113. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103266

Cite this article as:HU Minqiang, LIU Wei, WU Weijing, et al. Research progress of eosinophilic otitis media [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021,27(1):109-113. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103266