

· 临床研究 ·

IL-41 在慢性扁桃体炎及扁桃体肥大患者中的表达及其临床意义

程鹏, 李春林, 屠佳丽, 李明才, 李燕, 王耀文, 于梦溪

【摘要】目的 探讨白细胞介素(IL)-41在慢性扁桃体炎(CT)和扁桃体肥大(TH)患者血清和扁桃体组织中的表达及其临床意义。**方法** 收集2022年2—10月宁波大学附属第一医院收治的行常规扁桃体全切术的CT患者(CT组, $n=35$)及TH患者(TH组, $n=34$)。另取同期来本院体检的健康体检者39例, 设为对照组。CT组及TH组患者采集血清及扁桃体组织, 对照组采集血清。收集3组基线资料和生化检测指标, 包括白细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞(MON)及抗链球菌素, ELISA检测血清中IL-41表达水平。CT组及TH组采用HE染色法观察扁桃体组织的病理改变, qPCR检测IL-41在扁桃体中mRNA相对表达量。**结果** CT组和TH组血清IL-41水平均高于对照组(均 $P < 0.05$)。CT+TH组IL-41水平与MON水平呈现正相关性($r=0.24$, $P < 0.05$)。IL-41诊断CT、TH及CT+TH的ROC曲线AUC分别为0.7311、0.6735及0.7027(均 $P < 0.05$)。CT组和TH组扁桃体IL-41的mRNA表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 扁桃体炎症疾病患者IL-41表达升高。

【关键词】 白细胞介素-41; 慢性扁桃体炎; 扁桃体肥大

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.006

【中图分类号】 R766.18 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)05-0467-04

慢性扁桃体炎(chronic tonsillitis, CT)和扁桃体肥大(tonsillar hypertrophy, TH)均是扁桃体炎症病变^[1-2], 是导致阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的主要因素^[3]。目前扁桃体炎症及OSA的治疗方式以手术为主, 手术切除扁桃体后对患者长期免疫系统的影响仍然未知^[3]。白细胞介素(interleukin, IL)-41是一种新的免疫调节细胞因子^[4], 可以在脂肪、皮肤、黏膜、肝脏与脾脏等组织, 以及激活单核细胞、巨噬细胞等细胞中表达^[5-7]。IL-41具有广泛的生物学功能, 涉及全身、神经、内分泌、消化、呼吸、血液循环、免疫和泌尿生殖系统, 具有消炎、改善机体新陈代谢、调节免疫力、调节脂肪等功能^[8]。本研究拟观察CT和TH患者IL-41表达水平, 来探讨IL-41在扁桃体炎症疾病发生、发展中作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2022年2—10月宁波大学附属第一医院收治的行常规扁桃体全切术的CT患者

(CT组, $n=35$)及TH患者(TH组, $n=34$)。CT组均有多次反复发作的扁桃体炎病史, 一年至少4次, 至少持续2年, 且无上呼吸道阻塞病史。TH组扁桃体肥大均达到III度及以上。CT组及TH组近期均无其他上呼吸道感染史, 术前1周均未发生临床感染, 且术前1个月内均未接受抗菌药物治疗。另取同期来本院体检的健康体检者39例, 设为对照组。本研究获得宁波大学医学伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 标本采集 CT组及TH组患者采集血清及扁桃体组织, 对照组采集血清。(1)血清采集。禁食8h过夜, 第2天早晨抽取空腹静脉血, 常温下静置2h, 低温高速离心机4℃ 1000g离心15min, 取上清液至新的离心管中, 120μl分装若干小管, 标明血清名称、来源及保存日期, 置于-80℃冰箱中保存, 避免反复冻融。检测相关生化指标, 包括白细胞(WBC)、嗜酸性粒细胞(EOS)、嗜碱性粒细胞(BAS)、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞(LYM)、单核细胞(MON)及抗链球菌素(ASO)。(2)扁桃体组织采集。用0.9%氯化钠注射液将残存的血液洗净, 滤纸吸干多余的水分, 扁桃体组织分成两份。一部分用眼科剪剪成小块后放在RNA保存液中, 4℃孵育至下一个工作

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY259)

作者单位: 315010 宁波, 宁波大学附属第一医院(程鹏、李春林、屠佳丽、王耀文、于梦溪); 宁波大学医学部(李明才、李燕)

通信作者: 王耀文, Email: wangyaowennihao@hotmail.com

日,去除非吸收试剂,放置在-80℃冰箱中保存,用于后续实时荧光定量 PCR(real-time polymerase chain reaction, qPCR)检测;另一部分扁桃体组织反复用 0.9%氯化钠注射液冲洗后,4%多聚甲醛固定 24 h,石蜡包埋,用于切片 HE 染色。

1.3 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) ELISA 试剂盒来源于武汉华美生物工程有限公司,货号:CSB-EL013718HU,按说明书要求检测血清 IL-41。采用样品稀释液将标准品分别稀释为 120、60、30、15 及 7.5 pg/ml 待用,取酶标板分为 3 部分,对照孔、标准样品孔及待测样品孔。标准样品孔和待测样品孔分别加入 50 μl 标准品和待测样品,每个样本均设 3 个复孔,37℃孵育 30 min;去尽孔内液体,加 200 μl 样本洗涤液,静置 60 s,去尽孔内液体,重复 5 次;除对照孔外其余各孔分别加入 50 μl 酶标试剂,37℃孵育 30 min;去尽孔内液体,加 200 μl 样本洗涤液,静置 60 s,去尽孔内液体,重复 5 次。各孔均依次加入显色剂,37℃避光孵育 30 min;每孔各加入 50 μl 终止液,终止反应;在 450 nm 处测定各孔吸光(optical density, OD)值。各孔 OD 值减去对照组 OD 值得净 OD 值,根据标准品浓度和净 OD 值绘标准曲线,根据标准曲线计算待测样品浓度。

1.4 组织切片和 HE 染色 将扁桃体组织从 4%多聚甲醛中取出、脱水、浸蜡、包埋、切片、烘片及烤片,常温保存。二甲苯脱蜡、梯度酒精脱水、苏木精染液中染色 3~5 min,自来水冲洗 30~60 min 至返蓝,伊红染液中染色 30~60 s,自来水洗去浮色。95%酒精 I、II 中分色 10 s。无水酒精 I、II 中脱水 1~2 min,二甲苯 I、II 透明 1~2 min。中性树胶封片,烘干,镜检。

1.5 qPCR 提取扁桃体总 RNA,逆转录为 cDNA。

从 PubMed 数据库中检索 IL-41 的编码区碱基序列。Primer Premier 5 软件设计了用于扩增 IL-41 的特异性引物。设计的引物由上海通用生物技术有限公司合成。根据 PCR SuperMix 说明书配置反应体系和反应条件(北京全式金生物,逆转录试剂盒 AU341-02-V2,定量试剂盒 AQ601-02),设置 PCR 仪(Roche,瑞士)中应用程序,进行目的基因扩增。GAPDH 正向引物:5'-GGACCTGACCTGCCGTCTAG-3';反向引物:5'-GTAGCCCAGGATGCCCTTGA-3'。IL-41 正向引物:5'-AGTGGATGTACCCAACAGGTG-3';反向引物:5'-TACCAGCAGTCTCAGTTCTCC-3'。

1.6 统计方法 数据采用 SPSS 25.0 软件分析,用 Graphpad prism 9.0 软件进行图像绘制。用 Shapiro-Wilk 法检验计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差表示,采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验。正态分布计量资料用 Pearson 直线相关进行相关性分析,非正态分布则用 Spearman 秩相关。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估诊断价值。多因素 Logistic 回归分析影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组基线资料及血清生化检测指标比较 3 组血清 BAS 计数及 ASO 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 CT 组 BAS 小于 TH 组($Z=7.14$,均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清 IL-41 水平 CT 组 IL-41 值为(292.6±31.4) pg/ml, TH 组为(255.6±25.0) pg/ml,对照组为(177.3±14.8) pg/ml。3 组血清 IL-41 水平差异有统

表 1 3 组基线资料和生化检测指标比较

变量	CT 组(n=35)	TH 组(n=34)	对照组(n=39)	$F(\chi^2)[H]$ 值	P 值
年龄(岁)	32.8±9.0	35.6±9.9	37.4±7.7	2.48	> 0.05
性别(男/女,例)	19/16	24/10	25/14	(2.00)	> 0.05
白细胞($\times 10^9/L$)	5.70(4.70, 7.60)	6.55(5.63, 7.40)	6.20(4.70, 7.40)	[2.66]	> 0.05
嗜酸性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.12(0.05, 0.16)	0.12(0.08, 0.24)	0.09(0.06, 0.15)	[4.21]	> 0.05
嗜碱性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.03(0.03, 0.04)	0.05(0.03, 0.06)	0.04(0.03, 0.05)	[6.41]	< 0.05
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.20(2.60, 4.60)	3.55(3.00, 4.60)	3.70(2.70, 4.50)	[1.30]	> 0.05
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.95±0.58	2.21±0.69	1.99±0.67	1.66	> 0.05
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.40(0.30, 0.50)	0.50(0.35, 0.60)	0.50(0.40, 0.60)	[3.76]	> 0.05
抗链球菌素(IU/ml)	80(69, 122)	25(18, 38)	/	[7.14]	< 0.05

计学意义($H=13.07, P < 0.05$), TH 组明显高于 CT 组($Z=18.26, P < 0.05$)。

2.3 血清 IL-41 水平与生化指标相关性分析 CT 组相关性热图见图 1A, IL-41 水平与 WBC 水平无相关性($r=0.19, P > 0.05$), 见图 1D。TH 组相关性热图见图 1B, IL-41 水平与 WBC 水平无相关性($r=0.13, P > 0.05$)见图 1E。CT+TH 组相关性热图见图 1C, IL-41 水平与 WBC 水平无相关性($r=0.13, P > 0.05$), 见图 1F; IL-41 水平与 MON 水平呈现正相关性($r=0.24, P < 0.05$), 见图 1G。

2.4 IL-41 对 CT、TH 及 CT+TH 诊断价值分析 IL-41 诊断 CT、TH 及 CT+TH 的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.731、0.673 及 0.702(均 $P < 0.05$), 见封三图 1。

2.5 CT 和 TH 组织病理改变 CT 患者扁桃体组织有大量的红细胞和炎细胞浸润, 即充血和炎症; TH 患者扁桃体情况较好, 见图 2。

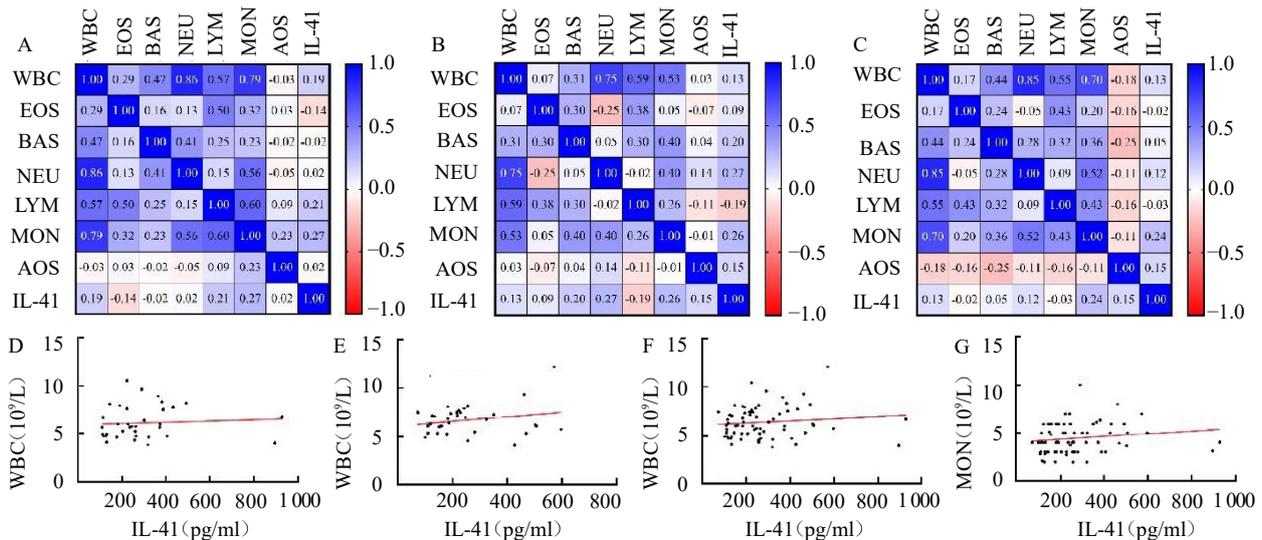
2.6 IL-41 在 CT 及 TH 扁桃体组织中的表达 CT 组扁桃体 IL-41 的 mRNA 表达为(1.107±0.042), TH 组为(1.062±0.031), 两组差异无统计学意义($t=0.84, P > 0.05$)。

3 讨论

CT 多由急性扁桃体炎反复发作引起^[9]。TH 可分为生理性和病理性, 病理性 TH 主要是由炎症引

起的^[10]。CT 和病理性 TH 都是扁桃体组织的炎症疾病。当扁桃体出现炎症时, 感染源会刺激免疫细胞, 使其释放多种细胞因子, 如 IL-1、IL-6 等可以促进炎症反应, 使局部出现红肿热痛的症状, 还能激活其他免疫细胞, 增强免疫反应来对抗病原体^[11]。2012 年 Jorgensen 等^[4]首次报道了一种新的神经营养因子-Cometin, 2019 年 Onuora^[12]和 Bridgewood 等^[13]将其命名为 IL-41。IL-41 可抑制炎症细胞因子 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF- α)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达, 抑制炎症标志物核因子 κ B(NF- κ B)核转位、NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)磷酸化^[14]。

IL-41 是一种具有多种新功能的新分泌蛋白。IL-41 在湿疹等过敏性皮肤病和光化性角化病等炎症性皮肤病中也显著上调。IL-41 还通过维持肠道抗菌肽参与先天免疫^[15]。IL-41 在 M2 巨噬细胞中表达水平最高, 并参与抗炎反应。在免疫细胞中, IL-4 和 IL-17A 诱导巨噬细胞产生 IL-41, 而干扰素 γ (interferon, IFN- γ)抑制 IL-41, 表明 IL-41 可能参与 Th1、Th2 和 Th17 免疫反应^[16]。血清 IL-41 水平与代谢参数(体质量指数、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇)和炎症标志物(高敏 C 反应蛋白、IL-1 β 和 IL-11)呈负相关^[17]。M2 巨噬细胞作为一种抗炎巨噬细胞表型, 可通过产生 IL-41 发挥抗炎作用^[15]。



注: A 和 D 为 CT 组相关性热图, B 和 E 为 TH 组相关性热图, C、F 和 G 为 CT+TH 组患者相关性热图。IL 为白细胞介素, CT 为慢性扁桃体炎, TH 为扁桃体肥大, WBC 为白细胞数, EOS 为嗜酸性粒细胞, BAS 为嗜碱性粒细胞, NEU 为中性粒细胞, LYM 为淋巴细胞, MON 为单核细胞, ASO 为抗链球菌素

图 1 血清 IL-41 水平与生化指标相关性分析

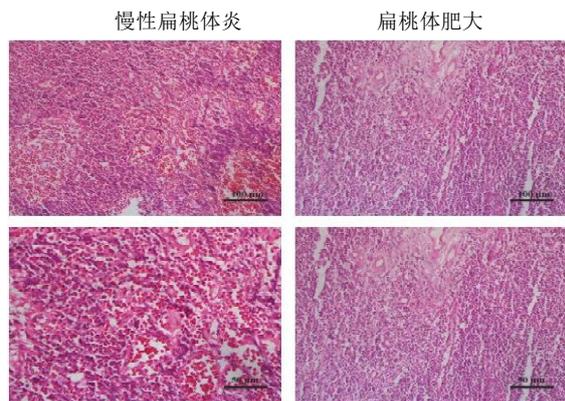


图2 慢性扁桃体炎和扁桃体肥大患者扁桃体石蜡切片图(HE染色)

本研究结果显示,在扁桃体炎症疾病中,包括CT和炎症诱发的病理性TH的IL-41血清表达均高于正常人,这表明IL-41水平在扁桃体炎症疾病CT和TH中可能发挥一定的作用,参与炎症反应的发生发展。IL-41的表达水平可能与扁桃体炎症的严重程度相关,炎症越严重,其表达量可能越高或越低,可据此更准确地评估病情,为制定个性化治疗方案提供依据。在非手术治疗过程中,定期检测IL-41水平也可反映疾病的进展情况。IL-41在CT和TH疾病中有一定的诊断价值。扁桃体炎起病初期症状可能不典型,IL-41在炎症发生时可能会在血液或其他生物样本中出现特征性变化,通过检测其水平,有可能实现扁桃体炎症的早期诊断,以便及时采取治疗措施。

综上所述,扁桃体炎症疾病患者IL-41表达升高,IL-41对扁桃体炎症疾病有一定临床诊断价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 程鹏:实验操作、论文撰写;屠佳丽:实验操作;李春林、李明才、李燕、王耀文:研究指导、论文修改、经费支持;于梦溪:数据整理、统计学分析

参 考 文 献

[1] AWWAD A A, HASAN R A, HABLAS M G A, et al. Impact of vitamin D in children with chronic tonsillitis (immunohistochemical study of CD68 polarisation and proinflammatory cytokines estimation)[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8014.

[2] SUNDMAN J, NERFELDT P, FEHRM J, et al. Effectiveness of tonsillectomy vs modified uvulopalatopharyngoplasty in patients with tonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: The TEAMUP randomized clinical trial[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 148(12): 1173-1181.

[3] MAKSIMOSKI M, LI C. Surgical management of pediatric obstructive sleep apnea beyond tonsillectomy & adenoidectomy:

Tongue base and larynx[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2024, 57(3): 431-445.

[4] JORGENSEN J R, FRANSSON A, FJORD-LARSEN L, et al. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo[J]. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 172-181.

[5] MOORE W C, BLEECKER E R, CURRAN-EVERETT D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the national heart, lung, and blood institute's severe asthma research program[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(2): 405-413.

[6] VAN DE VEERDONK F L, STOECKMAN A K, WU G P, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 3001-3005.

[7] SUN X Y, HOU T H, CHEUNG E, et al. Anti-inflammatory mechanisms of the novel cytokine interleukin-38 in allergic asthma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(6): 631-646.

[8] LI Z Q, GAO Z Y, SUN T, et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1098570.

[9] 高玮,刘鸣.慢性扁桃体炎的病因及治疗研究进展[J].*医学综述*, 2017,23(22):4518-4521,4526.

[10] 巩克波,孙晓卫.中西医对扁桃体肥大发病免疫调节作用的认识以及研究意义[J].*中国中医药现代远程教育*,2024,22(2):150-152.

[11] 朱雅欣,刘峰,关建,等.儿童扁桃体腺样体肥大组织淋巴细胞改变的研究进展[J].*山东大学耳鼻喉眼学报*,2023,37(6):62-67.

[12] ONUORA S. Novel cytokine, IL-41, linked with PsA[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(11): 636.

[13] BRIDGEWOOD C, RUSSELL T, WEEDON H, et al. The novel cytokine Metrnl/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both enthesal and synovial fibroblasts[J]. *Clin Immunol*, 2019, 208: 108253.

[14] 李燕,薛灏,陈丝丝,等.IL-41/Metrnl的生物学特性及在代谢与炎症相关疾病中的作用[J].*生物化学与生物物理进展*,2020,47(12): 1285-1293.

[15] USHACHI I, BURKHARDT A M, MARTINEZ C, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages[J]. *Clin Immunol*, 2015, 156(2): 119-127.

[16] USHACHI I, ARREVILLAGA-BONI G, HELLER G N, et al. Meteorin-like/meteorin-β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(12): 3669-3676.

[17] LIU Z X, JI H H, YAO M P, et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 271-280.

收稿日期:2025-02-11

(本文编辑:钟美春)