

急性中耳炎中 IL-27 通过信号通路 PI3K 对肺炎链球菌清除的影响

闫晶晶, 邓安春, 朱先柏, 王敏

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院 耳鼻咽喉科, 重庆 400037)

摘 要: **目的** 探讨白细胞介素-27(IL-27)对急性中耳炎(AOM)中肺炎链球菌的清除作用以及其对磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号的调节作用。**方法** 采用肺炎链球菌感染建立急性中耳炎小鼠模型。将实验小鼠随机分为正常组、模型组、实验组、对照组。实验组在感染肺炎链球菌前 12 h 耳后注射 200 μL 的浓度为 5 μg/mL 的 IL-27;对照组在感染肺炎链球菌前 12 h 耳后注射 200 μL 的浓度为 5 μg/mL 的 PI3K 特异性抑制剂 2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮[2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-on, LY294002], 正常组、模型组注射等剂量的生理盐水。模型组、实验组、对照组小鼠每只耳鼓膜前下方注射 5 μL 肺炎链球菌, 正常组注射等剂量的生理盐水。在感染注射 5 d 后, 进行听性脑干反应(ABR)测试, 检测中耳灌洗液(MELF)中炎性细胞和细菌数量, ELISA 测定 MELF 中肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、IL-6 的表达, 苏木精-伊红染色(HE)检测各组小鼠中耳组织的病理变化, Western blot 检测各组小鼠中耳组织中磷酸化磷脂酰肌醇-3 激酶(p-PI3K)、磷酸化丝/苏氨酸蛋白激酶(p-AKT)的表达。**结果** 与正常组相比, 模型组小鼠 ABR 阈值、炎性细胞以及细菌数、TNF-α、IL-6 以及 p-PI3K、p-AKT 的表达明显升高;中耳组织 AOM 损伤病理明显;与模型组相比, 实验组和对照组小鼠 ABR 阈值、炎性细胞以及细菌数、TNF-α、IL-6 以及 p-PI3K、p-AKT 的表达明显降低, 中耳组织 AOM 损伤病理明显减轻;差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在肺炎链球菌感染的急性中耳炎中, IL-27 能通过抑制 PI3K 信号的磷酸化来调节中性粒细胞对病菌的清除。

关 键 词: 白细胞介素-27;急性中耳炎;肺炎链球菌;磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路
中图分类号: R764. 21

Effect of IL-27 on the clearance of streptococcus pneumoniae through the PI3K pathway in acute otitis media

YAN Jingjing, DENG Anchun, ZHU Xianbai, WANG Min

(Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of PLA Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of IL-27 on pneumococcal clearance by regulating PI3K signaling pathway in acute otitis media (AOM). **Methods** A mouse model of AOM was established with Streptococcus pneumoniae infection. The mice were randomly divided into normal group, model group, experimental group and control group. Twelve hours before the infection with Streptococcus pneumoniae, the mice in the experimental group received retroauricular injection with 200 μL of IL-27(5 μg/mL), those in the control group with the same amount of PI3K specific inhibitor 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-on (LY294002) (5 μg/mL), and those in the normal group and the model group with the same amount of normal saline. The mice in the model group, the experimental group and the control group were each injected with 5 μL of Streptococcus pneumoniae in the front and bottom of the eardrum, and the normal group was given the same dose of normal saline. Five days after the infection injection, an auditory brainstem response (ABR) test was performed. The number of inflammatory cells and bacteria in middle ear lavage fluids (MELF) was detected. ELISA was used to determine the expression of TNF-α and IL-6 in MELF. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to detect the pathological changes in the middle ear tissue. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the

第一作者简介:闫晶晶,女,硕士,主治医师。
通信作者:邓安春,Email:xq-david001@163.com

expressions of phosphorylation of phosphatidylinositol 3-kinase (p-PI3K) and phosphorylated serine/threonine kinase (p-AKT) in the middle ear tissue. **Results** Compared with the normal group, the ABR threshold, the numbers of inflammatory cells and bacteria, the expressions of TNF- α , IL-6, p-PI3K, and p-AKT in the model group mice were significantly increased, and the AOM lesion pathology in the middle ear tissue was significantly increased. Compared with the model group, the ABR threshold, the numbers of inflammatory cells and bacteria, the expressions of TNF- α , IL-6, p-PI3K, and p-AKT in the experimental and control mice were significantly reduced, and the pathology of AOM damage in the middle ear tissue was significantly reduced. The differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion**

In AOM with *Streptococcus pneumoniae* infection, IL-27 can regulate the neutrophil clearance of pathogens by inhibiting the phosphorylation of PI3K signal.

Keywords: Interleukin-27; Acute otitis media; *Streptococcus pneumoniae*; phosphatidylinositol-3-kinase signaling pathway

肺炎链球菌导致的急性中耳炎 (acute otitis media, AOM) 是临床常见儿科感染疾病。AOM 可导致患儿永久性的听力丧失,严重危害青少年的健康成长。研究表明^[1]在细菌感染后,宿主体内的中性粒细胞被激活,增殖,并募集到炎性部位,为机体构筑抵抗入侵的首要屏障,同时中性粒细胞会增强多种细胞因子的表达,参与肺炎链球菌的清除。研究表明^[2]磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) 信号是机体内重要的转导通路,在与免疫、炎性应激等疾病相关的生物病理改变中,对于细胞的增殖,活化以及募集等过程其中心调控作用。吴盈盈等^[3]研究表明 PI3K 信号通路在调节肺炎链球菌 HSP40 诱导的小鼠巨噬细胞的免疫应答中发挥关键作用。李海龙等^[4]研究表明抑制 PI3K 信号能明显抑制哮喘小鼠的炎性应激,减少炎性细胞的浸润,减少小鼠肺泡灌洗液中中性粒细胞计数。白细胞介素-27 (interleukin 27, IL-27) 能对多种免疫细胞发挥调控作用,在细胞抗感染、以及炎症应激等机体免疫生理过程中起重要的作用^[5]。Wang 等^[6]研究表明在由艰难梭菌诱导的结肠炎 C57BL/6 小鼠中,与野生型小鼠相比,敲除 IL-27 基因后,IL-27 表达的缺失明显加重其结肠炎病理改变。但未见 IL-27 在 AOM 中的相关研究报道。本研究通过建立 AOM 小鼠,基于 PI3K 信号通路,探讨 IL-27 对 AOM 小鼠中耳组织的保护作用,从而为 AOM 的临床治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

6~8 周龄的 BALB/c 雄性小鼠,SPF 级,体重在 200~220 g,共计 80 只,从北京维通利华实验动物有限公司采购,动物许可证号 SCXK (京) 2017 -

0652;所用动物依照本院实验动物管理办法,室温下标准饲料、自由饮水、分笼(4 笼)适应性饲养 1 周后用于试验。本研究中所有动物实验操作均经本院实验动物管理伦理委员会批准(批准号:2019-032)。标准肺炎链球菌菌株(D39)购自中国科学院微生物研究所。

1.2 主要试剂

IL-27 (1 mL/支,广东厚德水准生物科技有限公司,生产批号:NA02020034), PI3K 特异性抑制剂 2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮 [2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one, LY294002] (1 mL/支,美国 Invivo Gene 公司,生产批号:AV-58H009), PI3K、磷酸化磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphorylation of phosphatidylinositol 3-kinase, p-PI3K)、磷酸化丝苏氨酸蛋白激酶 (phosphorylation serine-threonine kinase, p-AKT)、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、兔抗 GAPDH 抗体 (美国 Santa 公司), western blot 试剂盒 (德国 Rebstock 公司), 免疫组化试剂盒 (南京建成生物有限公司), 苏木精-伊红染色 (hematoxylin-eosin staining, HE) 试剂盒 (上海碧云天生物技术公司), 蛋白质浓度测定试剂盒、化学发光试剂盒 (美国 Forma 公司)。

1.3 主要仪器

LIOOS600T 生物显微镜 (日本尼康公司), Bio-rad 凝胶成像系统 (美国 Bio-rad 公司), -80℃ 深冷冰箱 (德国维根斯公司), Leica RM2135 组织切片机 (德国 Leica 公司), 高速低温离心机 (北京六一仪器厂)。

1.4 模型构建和分组处理

适应性喂养 1 周后,将小鼠随机分为 4 组,每组 20 只,依次为正常组、模型组、IL-27 组 (实验组)、PI3K 特异性抑制剂 LY294002 干预组 (对照组)。

采用肺炎链球菌感染建立急性中耳炎小鼠模型,实验组和对照组小鼠分别在感染肺炎链球菌前 12 h 耳后注射 200 μ L 的 IL-27 (5 μ g/mL) 和 LY294002 (5 μ g/mL),正常组、模型组注射等剂量的生理盐水。模型组、实验组、对照组小鼠每只耳鼓膜前下方注射 5 μ L 肺炎链球菌^[7],正常组注射等剂量的生理盐水。注射完毕后,所有小鼠自由饮水,标准饲料喂养。

1.5 各组小鼠听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)

在感染注射 5 d 后,将各组小鼠麻醉后,在隔音室使用小微动物 ABR 仪器进行听力检测,从 80 dB 声压级(sound pressure level, SPL)测试声开始,依次递减 10 dB,在临近阈值处以 5 dB 递减,以可重复的,较为明确的Ⅲ波作为 ABR 阈值。

1.6 各组小鼠中耳灌洗液(middle ear lavage fluids, MELF)标本采集

在感染注射 5 d 后,收集各组小鼠的 MELF:动物麻醉后,将 5 μ L 预冷的 PBS 液经穿破鼓膜注入中耳,收集灌洗液,至少灌洗 20 次^[8]。每只耳需要收集 100 μ L MELF。取 20 μ L MELF 经 PBS 缓冲液稀释后进行炎性细胞计数以及细菌计数。剩余 MELF 转入深冷冰箱中待测。

1.7 ELISA 法测定各组小鼠 MELF 中炎性因子 TNF- α 、IL-6 的含量

取 50% 各组小鼠 MELF 标本,经 PBS 液稀释后,严格按照 ELISA 试剂盒要求进行操作,测定各组小鼠中耳灌洗液中炎性因子 TNF- α 、IL-6 的表达。

1.8 HE 染色观察各组小鼠中耳组织病理学改变

在感染注射 5 d 后,上述检测结束后,处死各组小鼠,同时收集各组小鼠的中耳组织,90% 组织并迅速转至深冷冰箱待测。10% 组织标本,多聚甲醛固定 24 h 后,包埋、切片,HE 染色,光镜下观察各组小鼠中耳组织的病理变化。

1.9 Western blot 检测各组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的表达水平

每组取 3 只小鼠,然后取中耳组织,提取目标蛋白,测定蛋白浓度后,称取适量样品,经电泳、PVDF 转膜后,加入 10% 脱脂奶粉封闭 3 h,以 (1:1 500) 比例稀释后,维持 4℃ 过夜孵育,洗涤加入二抗 (1:1 000),孵育 3 h,增强化学发光 ELC 显色 30 min,经曝光、显影、定影后,以 GAPDH 为内参来表示蛋白的表达水平。

1.10 统计学分析

数据统计采用 SPSS 16.0 软件,作图工具采用

Graphpad 5.01,计数资料采用百分比表示,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠 ABR 检测结果

各组小鼠 ABR 检测各组结果显示,模型组、实验组、对照组的 ABR 阈值明显高于正常组(*t* 依次为 2.754、4.569、3.681, P 均 < 0.05),而实验组、对照组 ABR 阈值明显低于模型组(*t* 依次为 5.672、5.247, P 均 < 0.05),实验组和对照组相比,差异不具有统计意义($t = 0.324, P > 0.05$),见表 1,图 1。

表 1 各组小鼠 ABR 阈值比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	ABR 阈值
正常组	20	12.78 $\pm$ 3.32
模型组	20	45.35 $\pm$ 4.64 *
实验组	20	23.05 $\pm$ 2.58 *#
对照组	20	24.08 $\pm$ 2.41 *#
<i>F</i>		13.214
<i>P</i>		0.000

注:与正常组相比,* $P < 0.05$;与模型组相比,# $P < 0.05$ 。下同。

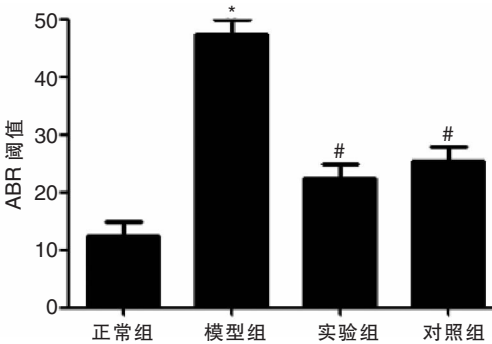


图 1 各组小鼠 ABR 阈值比较

2.2 显微镜下观察各组小鼠 MELF 中炎性细胞计数和细菌计数

显微镜下观察各组小鼠 MELF 中炎性细胞计数结果如图 2a 显示,模型组、实验组、对照组小鼠 MELF 中炎性细胞计数明显高于正常组(*t* 依次为 29.855、25.324、23.597, P 均 < 0.05),而实验组和对照组小鼠 MELF 中炎性细胞计数明显低于模型组(*t* 依次为 14.071、13.254, P 均 < 0.05),实验组和对照组相比,差异不具有统计学意义($t = 0.125, P > 0.05$)。

显微镜下观察各组小鼠 MELF 中细菌数量结果图 2b 显示,模型组、实验组、对照组小鼠 MELF 中的细菌数量明显高于正常组(*t* 依次为 20.138、16.217、

15.987, P 均 <0.05),实验组、对照组 MELF 中的细菌数量明显低于模型组(t 依次为10.027、9.648, P 均 <0.05),实验组和对照组相比,差异不具有统计意义($t=0.011$, $P>0.05$),见表 2、图 2。

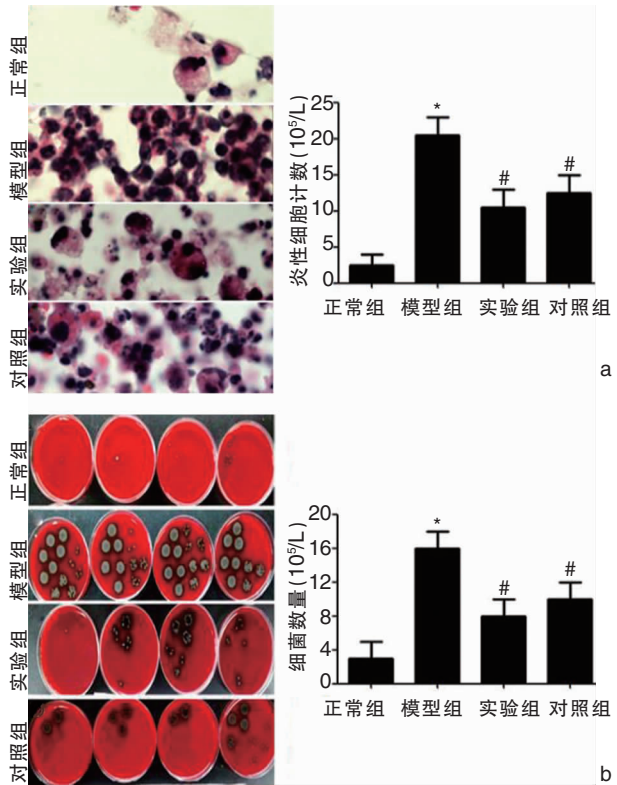


图 2 显微镜下观察各组小鼠 MELF a: 炎性细胞计数;b: 细菌数量

表 2 各组小鼠 MELF 中炎性细胞计数和细菌数量的比较 (×10 ⁵ 个/L, $\bar{x} \pm s$)			
分组	例数	炎性细胞计数	细菌数量
正常组	20	3.42 ± 0.76	3.25 ± 1.77
模型组	20	22.31 ± 1.68 *	15.62 ± 2.01 *
实验组	20	15.15 ± 2.73 **	8.23 ± 0.95 **
对照组	20	15.07 ± 2.81 **	8.21 ± 0.97 **
<i>F</i>		9.265	8.254
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 ELISA 法检测各组小鼠 MELF 中 TNF-α、IL-6 的表达

ELISA 法检测各组小鼠 MELF 中 TNF-α、IL-6 的含量结果如图 3 显示,模型组、实验组、对照组小鼠 MELF 中 TNF-α 含量明显高于正常组(t 依次为 45.942、35.685、36.984, P 均 <0.05),实验组、对照组 MELF 中 TNF-α 含量明显低于模型组(t 依次为 25.634、24.969, P 均 <0.05),实验组和对照组相比,差异不具有统计意义($t=0.125$, $P>0.05$);模型组、实验组、对照组小鼠 MELF 中 IL-6 含量明

显高于正常组(t 依次为 58.367、42.618、43.254, P 均 <0.05),实验组、对照组 MELF 中 IL-6 含量明显低于模型组(t 依次为 37.892、38.521, P 均 <0.05),实验组和对照组相比,差异不具有统计意义($t=0.163$, $P>0.05$),见表 3。

表 3 各组小鼠 MELF 中 TNF-α、IL-6 的含量的比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)			
分组	例数	TNF-α	IL-6
正常组	20	40.25 ± 0.88	50.74 ± 1.01
模型组	20	300.94 ± 20.34 *	450.31 ± 25.38 *
实验组	20	140.33 ± 10.57 **	284.19 ± 15.69 **
对照组	20	141.24 ± 9.88 **	282.67 ± 17.85 **
<i>F</i>		48.253	52.697
<i>P</i>		0.000	0.000

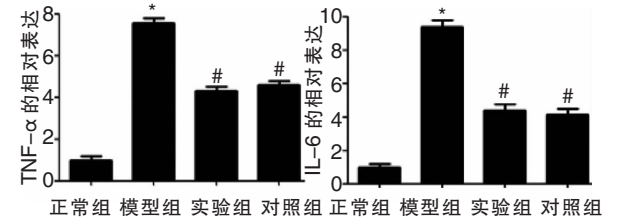


图 3 ELISA 法检测各组小鼠 MELF 中 TNF-α、IL-6 的表达

2.4 HE 染色观察各组小鼠中耳组织病理学改变

各组小鼠中耳组织 HE 染色结果如图 4 所示,正常组小鼠中耳组织结构完整,上皮未见有分泌物渗出,黏膜细胞排列正常,中耳骨质无异常;与正常组相比,模型组小鼠中耳上皮肿胀明显,上皮黏膜明显增厚,并且有分泌物渗出,中耳骨质损伤明显,与模型组相比,实验组和对照组小鼠中耳组织损伤明显减轻,略见肿胀,黏膜增厚明显减轻,渗出物明显减少,中耳骨质损伤明显减轻。

2.5 各组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的表达

Western blot 检测各组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的表达结果如图 5、6 所示;模型组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的相对表达比正常组明显升高(t 分别为 6.315、5.169, $P<0.05$),实验组和对照组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的相对表达比模型组明显降低(F 分别为 3.257、3.543, $P<0.05$);实验组和对照组相比,差异不具有统计意义(t 分别为 0.124、0.211, $P>0.05$)。

3 讨论

AOM 是与儿童的健康成长密切相关的全球感染性疾病。定植在鼻咽部位但极易上行至机体中耳

腔的肺炎链球菌是常见致病菌之一^[9]。尽管 AOM 是机体的自限性疾病,但是如果不能有效地控制病菌入侵,极可能导致患者出现脑膜炎、永久性听力丧失等严重后遗症。临床上尚缺乏快速而有效的根治手段。大量研究证实^[10]中性粒细胞在细菌感染后成为宿主进行免疫应答清除病原体的主要效应细胞。因此阐明 AOM 中中性粒细胞的分子机制,为临床上治疗 AOM 具有重要意义。

IL-27 作为一种重要的机体免疫调节因子,在机体的固有免疫、适应性免疫应激以及抗感染、抗病毒过程中发挥重要的调控作用。Jacobs 等^[11]临床研究发现 IL-27 可作为由细菌感染导致新生儿免疫低下的分子标志物,血清中 IL-27 的含量能准确反映其受病原体感染的程度。Fan 等^[12]研究表明在由内毒素致小鼠急性肝损伤模型中,IL-27 处理后能明

显增强肝组织中性粒细胞的免疫能力,增强小鼠肝脏抗感染的能力。Robinson 等^[13]研究表明在金黄色葡萄球菌导致的肺炎小鼠模型中,外源性添加 IL-27 能明显抑制促炎分子 IL-17 的表达,增强抑炎分子 IL-10 的表达。Lin 等^[14]研究表明针对肺结核患者的支气管肺泡灌洗液进行 IL-27 处理,能明显减少其灌洗液中细菌的种类和数量。本研究通过建立 BALB/c 小鼠急性中耳炎模型,经过 IL-27 干预后,与模型组相比,实验组小鼠的 ABR 阈值,MELF 中炎性细胞以及细菌计数,炎性因子 TNF- α 、IL-6 的表达均明显降低,HE 染色结果表明实验组小鼠中耳组织损伤明显改善,小鼠听力功能明显恢复。

PI3K 通路是机体内重要的信号通路,AkT 是 PI3K 下游的关键信号转导蛋白,在应激条件下该信号被活化,PI3K、AKT 发生磷酸化直接参与调控细

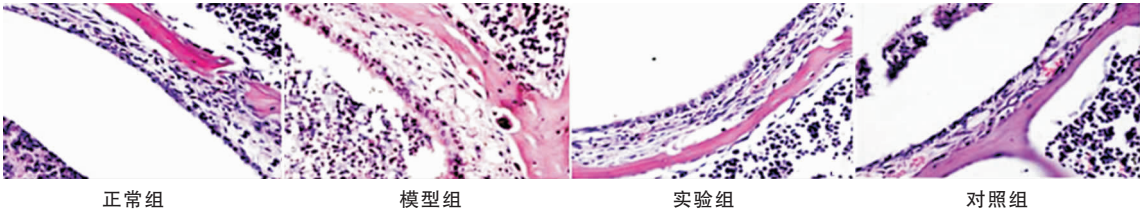


图 4 各组小鼠中耳组织 (HE ×200)

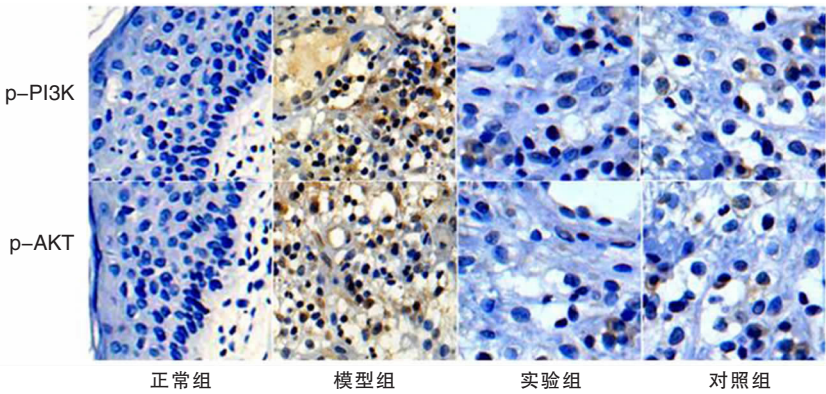


图 5 免疫组化检测各组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的表达 (SP ×400)

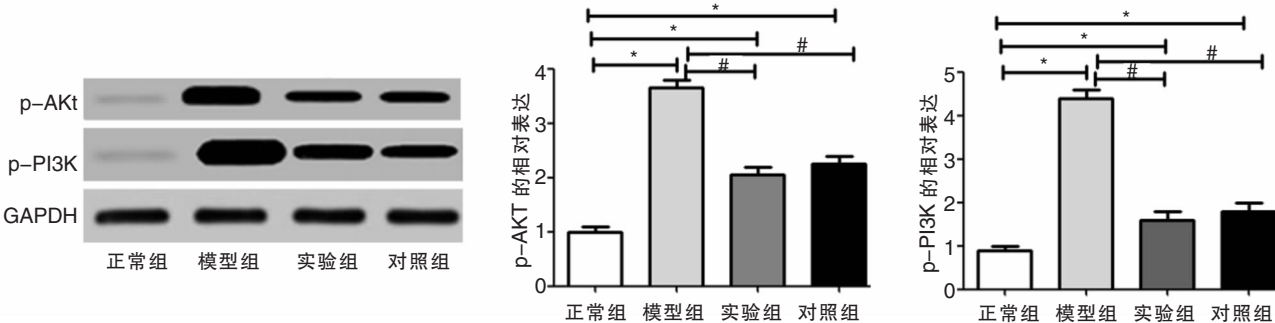


图 6 Western blot 检测各组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的表达

胞增殖、分化以及免疫应答和炎性应激等相关生理过程。Kurosawa 等^[15]研究表明 PI3K 信号的激活, PI3K、AKT 发生磷酸化,直接促进化脓性链球菌对患者的上皮细胞粘附和侵袭,诱发患者出现咽喉炎或者中毒性休克综合征等症状。Lv 等^[16]研究表明抑制 PI3K 信号的磷酸化能明显抑制金黄色葡萄球菌感染 RAW264. 7 巨噬细胞的炎性应激。Lin 等^[17]研究表明在临床上治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)时, 给以 PI3K 抑制剂 LY294002 干预后, 能明显抑制中性粒细胞的炎性浸润, 改善患者的 RA 症状。栗玉凤等^[18]研究证实 PI3K 抑制剂 LY294002 能明显抑制肺炎链球菌感染引起的小鼠巨噬细胞中 IL-6、TNF- α 的表达, 增强细胞的免疫能力。本研究采用 PI3K 抑制剂 LY294002 处理作为对照组, 结果表明, 对照组小鼠症状明显改善, 并且对照组与实验组之间差异无统计学意义($P>0.05$), 说明 IL-27 与 LY294002 对急性中耳炎小鼠起到的作用相类似; 而 Western blot 结果显示, 与模型组相比, 实验组和对照组小鼠中耳组织中 p-PI3K、p-AKT 的表达明显降低, 由此推断 IL-27 可能是通过抑制 PI3K 信号通路的磷酸化来实现对小鼠中耳组织的保护作用的。

综上所述, 在肺炎链球菌感染的急性中耳炎中, IL-27 能通过抑制 PI3K 信号的磷酸化来调节中性粒细胞对病菌的清除。但 IL-27 是否还通过其他通路影响 AOM 进程还需更深入的研究。

参考文献:

[1] Van Dyke MK, Pirçon JY, Cohen R, et al. Etiology of acute otitis media in children less than 5 years of age; a pooled analysis of 10 similarly designed observational studies[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(3): 274 – 281.

[2] Li P, Chen D, Huang Y. Fisetin administration improves LPS-induced acute otitis media in mouse in vivo[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 237 – 247.

[3] 吴盈盈, 胥文春, 尹一兵. NF- κ B 和 PI3K-Akt 通路调节肺炎链球菌 HSP40 诱导小鼠巨噬细胞免疫应答[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(1): 18 – 22.

[4] 李海龙, 罗庆波, 何静江, 等. 大蒜素对哮喘小鼠肺组织 p38MAPK、PI3K、Akt 及 VEGF 表达水平的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3): 43 – 46.

[5] 魏乾奇, 庄严, 孙永涛. IL-27 调控未经抗病毒治疗的 HIV-1 感染者 CD8 + T 淋巴细胞功能耗竭的研究[J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(5): 432 – 435.

[6] Wang L, Cao J, Li C, et al. IL-27/IL-27 receptor signaling provides protection in clostridium difficile-induced colitis[J]. *J Infect*

Dis, 2017, 217(2): 198 – 207.

[7] 马毓蓉, 范芳梅, 王子萌. 弹性蛋白酶加重急性中耳炎的炎症应答和中耳组织损伤[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(1): 34 – 30.

[8] 王子萌, 王维, 马毓蓉. IL-17A 促进中耳上皮细胞凋亡加重组织损伤[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(3): 208 – 213.

[9] Lewnard JA, Tähtinen PA, Laine MK, et al. Impact of antimicrobial treatment for acute otitis media on carriage dynamics of penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(9): 1356 – 1366.

[10] 苏金, 赵屏屏, 刘欣, 等. C 反应蛋白在急性中耳炎患儿血清中的表达及意义[J]. *中国基层医药*, 2017, 24(16): 2524 – 2527.

[11] Jacobs L, Berrens Z, Stenson EK, et al. Interleukin-27 as a candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in immunocompromised pediatric patients [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): 0207620.

[12] Fan J, Zhang Y, Zheng D, et al. IL-27 is elevated in sepsis with acute hepatic injury and promotes hepatic damage and inflammation in the CLP model[J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154936.

[13] Robinson KM, Lee B, Scheller EV, et al. The role of IL-27 in susceptibility to post-influenza *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 10.

[14] Lin S, Wang Y, Li Y, et al. Diagnostic accuracy of Interleukin-27 in bronchoalveolar lavage fluids for pulmonary tuberculosis [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3755 – 3763.

[15] Kurosawa M, Oda M, Domon H, et al. *Streptococcus pyogenes* CAMP factor promotes bacterial adhesion and invasion in pharyngeal epithelial cells without serum via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Microbes Infect*, 2018, 20(1): 9 – 18.

[16] Lv Y, Fang L, Ding P, et al. PI3K/Akt-Beclin1 signaling pathway positively regulates phagocytosis and negatively mediates NF- κ B-dependent inflammation in *Staphylococcus aureus*-infected macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 284 – 289.

[17] Lin J, He Y, Wang B, et al. Blocking of YY1 reduce neutrophil infiltration by inhibiting IL-8 production via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(2): 226 – 236.

[18] 栗玉凤, 李达根, 邢燕, 等. 肺炎链球菌候选蛋白疫苗 DnaJ- Δ A146Ply 通过 PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路刺激巨噬细胞诱导免疫应答[J]. *基因组学与应用生物学*, 2016, 35(4): 768 – 774.

(收稿日期: 2020 – 10 – 27)

本文引用格式: 闫晶晶, 邓安春, 朱先柏, 等. 急性中耳炎中 IL-27 通过信号通路 PI3K 对肺炎链球菌清除的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(4): 408 – 413. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103115

Cite this article as: YAN Jingjing, DENG Anchun, ZHU Xianbai, et al. Effect of IL-27 on the clearance of streptococcus pneumoniae through the PI3K pathway in acute otitis media[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(4): 408 – 413. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103115