

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525342

· 耳科疾病专栏 ·

白细胞介素-4/髓系细胞触发受体-2信号通路在 小鼠外耳道胆脂瘤组织的表达及意义

郭秀琴^{1,2}, 郑杨帆³, 卢雯娴^{1,2}, 邹亚纯^{1,2}, 郑佳怡^{1,2}, 何观文^{1,2,3}

(1. 福建医科大学宁德临床医学院, 福建 宁德 352101; 2. 宁德师范学院附属宁德市医院耳鼻咽喉科, 福建 宁德 352100; 3. 福建省宁德市屏南县医院耳鼻咽喉科, 福建 宁德 352300)

摘要: **目的** 探讨白细胞介素(IL)-4/髓系细胞触发受体-2(TREM-2)信号通路相关因子在小鼠外耳道胆脂瘤(EACC)组织的表达及意义。**方法** 15只C57BL6/J正常小鼠随机分为实验组(11只)和对照组(4只),实验组采用外耳道结扎法构建EACC模型。术后3个月取成模实验小鼠和对照组小鼠外耳道组织,行RT-qPCR、Western blot、ELISA检测IL-4、TREM-2、IL-6、IL-8、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的mRNA和蛋白的表达水平。**结果** 实验组术后3个月造模成功率为91%(10/11);与对照组相比,实验组小鼠EACC组织中TREM-2、IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 的mRNA和蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$),而IL-4的表达水平显著降低($P < 0.05$)。**结论** IL-4/TREM-2信号通路及其介导的炎症反应可能参与小鼠EACC的发生发展。

关键词: 外耳道胆脂瘤; IL-4; TREM-2; 炎症因子; 动物模型

中图分类号: R764.1

Expression and significance of the IL-4/TREM-2 signaling pathway in cholesteatoma tissues of the mouse external auditory canal

GUO Xiuqin^{1,2}, ZHENG Yangfan³, LU Wenxian^{1,2}, ZOU Yachun^{1,2}, ZHENG Jiayi^{1,2}, HE Guanwen^{1,2,3}

(1. Ningde Clinical Medical College, Fujian Medical University, Ningde 352101, China; 2. Department of Otolaryngology, Ningde Municipal Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde 352100, China; 3. Department of Otolaryngology, Pingnan County Hospital, Ningde 352300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of interleukin-4 (IL-4)/triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM-2) signaling pathway-related factors in the tissues of mouse external auditory canal cholesteatoma (EACC). **Methods** Fifteen C57BL6/J mice were randomly assigned to an experimental group ($n = 11$) and a control group ($n = 4$). EACC model was established in the experimental group via external auditory canal ligation. Three months after the surgery, the external auditory canal tissues were collected from the mice of the experimental and the control group for real-time quantitative polymerase chain reaction, Western blot and enzyme-linked immunosorbent assay to detect the mRNA and protein expression levels of IL-4, TREM-2, IL-6, IL-8, IL-1 β and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Results** The modeling success rate in the experimental group 3 months after surgery was 91% (10/11). Compared with the control group, the mRNA and protein expression levels of TREM-2, IL-6, IL-8, IL-1 β , and TNF- α in the EACC tissues of the experimental group were significantly increased ($P < 0.05$), while the expression level of IL-4 was markedly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** The IL-4/TREM-2 signaling pathway and the inflammatory response it mediates may be involved in the occurrence and development of EACC in mice.

Keywords: External auditory canal cholesteatoma; IL-4; TREM-2; Inflammatory factors; Animal model

胆脂瘤是一种以角化物堆积和骨质破坏为特征的侵袭性病变^[1],外耳道胆脂瘤(external auditory

基金项目:福建省自然科学基金面上项目(2023J011079);宁德师范学院医校融合发展专项重点项目(2024ZX71)。

第一作者简介:郭秀琴,女,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者简介:何观文,男,博士,主任医师。

canal cholesteatoma, EACC) 临床上较中耳胆脂瘤少见,约占后者的1/60。EACC 常引起骨质破坏,造成听力损失甚至侵入颅内引发致命并发症^[2],但其骨质破坏的发生机制尚不完全明确。

炎症反应及细胞因子网络失衡是 EACC 的关键驱动因素。白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)/髓系细胞触发受体-2(triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM-2)信号通路在炎症调控、免疫应答等生物学过程中扮演核心调控角色^[3],其功能调控与多种炎症相关细胞因子如 IL-6、IL-8、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)密切相关^[4-7]。研究提示,IL-4 可调控炎症因子(IL-6、IL-8)的表达^[5],还可抑制与胆脂瘤骨破坏密切相关的 TNF- α 介导的破骨细胞的形成^[6-7],有研究显示 TREM-2 在胆脂瘤组织中表达显著上调且与炎症因子表达呈正相关^[7],进一步提示 IL-4/TREM-2 通路及相关因子可能参与 EACC 的病理进程。然而该信号通路及上述相关细胞因子在 EACC 中的表达及功能机制尚未阐明。

本研究通过构建 EACC 小鼠模型,检测 IL-4、TREM-2、IL-6、IL-8、IL-1 β 及 TNF- α 在病变组织中的表达水平,旨在阐明该通路及相关因子在疾病发生发展中的潜在作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

15 只 C57BL6/J 正常小鼠,6 周龄以上,性别不限,体质量 26 ~ 32 g,随机分为实验组(11 只)和对照组(4 只),所有小鼠检查外耳道排除自发性 EACC 形成。小鼠购自江苏华创信诺医药科技有限公司[动物许可证号:SCXK(苏)2020-0009,动物合格证号:202336647]。本研究方案经宁德师范学院附属宁德市医院伦理委员会通过(批准号:20221004)。

1.2 仪器试剂

PCR 试剂盒(MagicsyBR Mixture, Cw3008, 康为世纪)、引物(上海生工合成)、BCA 蛋白定量试剂盒(BL521A, Biosharp)、cDNA 合成试剂盒(Transcript[®] uni All-in-One, Au341, TRAns)、Western 蛋白 Marker(M227-01, Genestar)、IL-4 一抗(Proteintech, 66142-1-Ig)、TREM-2 一抗(Affinity, DF12529)、 β -actin 一抗(Proteintech, 66009-1-Ig)、一抗及二抗稀释液(碧云天)、ELISA 试剂盒(酶免生物)。

1.3 动物模型构建及取材

采用外耳道结扎法对实验组小鼠右耳实施手术以构建 EACC 动物模型^[8]。简要步骤如下:麻醉后环形切除右侧外耳道口一圈窄小的皮肤组织,尼龙丝线对位缝合封闭外耳道口,术后洁净饲养 3 个月。处死小鼠后,切取小鼠右耳外耳道组织标本,分为两份,一份置于 4% 多聚甲醛中固定用于后续行 HE 染色观察组织病理改变及确认成模;另一份置于 -80 °C 冰箱保存用于后续行 ELISA、RT-qPCR 及 Western blot 实验。对照组未行外耳道结扎法,但已同样方法取外耳道皮肤组织并保存标本。

1.4 RT-qPCR 检测

检测 TREM-2、IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 及 IL-4 mRNA 表达水平。采用 TransZol Up Plus RNA Kit 提取样本总 RNA,并通过 1.2% 琼脂糖凝胶电泳及核酸浓度/纯度检测仪确认其质量。随后,取 3 μ L RNA 依据试剂盒操作流程进行逆转录,获得 cDNA,并将其稀释 10 倍待用。使用表 1 所列引物序列,以 GAPDH 作为内参基因,进行实时荧光定量 PCR(qPCR)分析,检测目的基因 mRNA 表达水平。qPCR 反应体系(20 μ L)包含:1 μ L 稀释后 cDNA、0.4 μ L 正向引物、0.4 μ L 反向引物、10 μ L 2 \times Perfectstart Green qPCR SuperMix、8.2 μ L 无核酸酶水。反应程序设定为:95 °C 初始变性 2 min;接着进行 40 个循环的扩增(95 °C 变性 5 s,60 °C 退火/延伸 34 s);扩增结束后立即进行熔解曲线分析(95 °C 15 s \rightarrow 60 °C 1 min \rightarrow 95 °C 15 s,升温速率 0.2 °C/s 并连续采集荧光信号)。每个样本设置 3 个技术重复。目标基因 mRNA 的相对表达量通过 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法进行计算。

表 1 引物序列表

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
IL-4	CTGTAGGGCTTCCAAG-GTGCTTC	CGAAAGACTCTCTG-CAGCTCCAT
TREM-2	CAGTGTCAGAGTCTC-CGACG	AGAAGAATGGAGGT-GGGTGG
IL-6	GGATACCACTCCCAA-CAGACCTG	TGTTCTTCATGTACTC-CAGGTAGCT
IL-8	TCCATGGGTGAAGGC-TACTG	AGCTGACTTCACTG-GAGTCC
IL-1 β	GATGAAGGGCTGCTTC-CAAACCT	GAAAGACACAGGTAGCT-GCCACA
TNF- α	CCACCACGCTCTTCT-GTCTACTG	AGAAGTATGAGAGG-GAGGCCAT
GAPDH	GCCCAGAACATCATC-CCTGCAT	GCCTGCTTCACCACCT-TCTTGA

注:IL(白细胞介素);TNF- α (肿瘤坏死因子- α);TREM-2(髓系细胞触发受体-2)。下同。

1.5 Western blot 检测

检测 IL-4 及 TREM-2 蛋白表达。采用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液裂解组织样本,于 4 ℃ 条件下以 12 000 × g 离心 15 min,收集上清液。使用 BCA 法测定上清液中总蛋白浓度。取等量蛋白(25 μg/泳道)进行 SDS-PAGE 电泳分离(根据目标蛋白分子量选用适宜浓度的分离胶)。随后,通过湿转法将蛋白转移至 PVDF 膜上,用 5% 的脱脂牛奶(TBST 配),封闭 1 h。封闭后,将膜与稀释一抗(IL-4 为 1:1 000、TREM-2 为 1:2 000)于 4 ℃ 孵育过夜。次日,以 TBST 充分漂洗膜(3 次,每次 5 min),用 TBST 稀释 5 000 倍的二抗,室温下孵育 30 min。二抗孵育后,再次用 TBST 室温下彻底漂洗(3 次,每次 5 min)。使用 ECL 化学发光显色试剂进行蛋白条带显影。显影过程中,以 β-actin(1:10 000)作为内参蛋白进行同步检测。最后,应用 Image J 软件分析目标蛋白(IL-4、TREM-2)及内参蛋白(β-actin)条带的灰度值。目标蛋白的相对表达量通过公式:目标蛋白灰度值/β-actin 灰度值进行计算,即样本的相对含量。

1.6 ELISA 检测

检测 IL-6、IL-8、IL-1β、TNF-α 蛋白表达。采用双抗体夹心 ELISA 检测,组织匀浆液经 4 ℃ 5 000 × g 离心 5 ~ 10 min 取上清,BCA 法测定蛋白浓度后,将试剂与样本复温至室温(至少 120 min)。在预包被抗体的酶标板孔中依次加入 50 μL 标准品(0、20、40、80、160、320、640 pg/mL)或待测样本,除空白孔外各孔加入 100 μL HRP 标记检测抗体,封板后 37 ℃ 避光孵育 60 min。弃液拍干,用 1:20 稀释的洗涤液充分洗涤 5 次(自动洗板需 30 s 浸泡),拍干后加入现配底物混合液(A:B=1:1)100 μL,37 ℃ 避光显色 15 min,立即加入 50 μL 终止液终止反应。450 nm 波长测定 OD 值,以标准品浓度作为横坐标(6 个标准品孔,加 1 个 0 值孔,共 7 个浓度点),对应的吸光度(OD 值)作为纵坐标,利用计算机软件,采用 Logistic 曲线拟合(4-pl),创建标准曲线方程,通过样本的吸光度(OD 值),利用方程计算样品的浓度值。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 10.0 对所有数据进行统计学分析,符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布,以中位数和四分位距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间

比较用 Mann-Whitney *U* 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 动物模型与验证

实验组 11 只(耳)小鼠经 HE 染色病理验证成模 10 只(耳),成模率为 91% (10/11)。HE 染色观察手术后成模小鼠胆脂瘤病理改变,可见到外耳道增生的鳞状上皮及炎症细胞浸润,含有大量的角化物。对照组的正常小鼠和未成模的 1 只小鼠,在 3 个月的观察期内未见形成胆脂瘤,即外耳道鳞状上皮菲薄,未见明显的炎症细胞浸润和角化物,见图 1。

2.2 RT-qPCR 检测结果

实验组小鼠 EACC 组织 TREM-2、IL-6、IL-8、IL-1β、TNF-α 的 mRNA 表达高于对照组($P < 0.05$),而 IL-4 表达低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 Western blot 检测结果

实验组小鼠 EACC 组织 TREM-2 蛋白表达高于对照组,IL-4 表达低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.001$),见图 2。

2.4 ELISA 检测结果

实验组小鼠 EACC 组织 IL-6、IL-8、IL-1β、TNF-α 蛋白表达高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 2 小鼠 EACC 中 IL-4/TREM-2 通路
相关因子 mRNA 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

基因	对照组($n=4$)	实验组($n=10$)	$t(U)$	P
IL-1β	1.10 ± 0.08	2.01 ± 0.49	5.699	0.000 2
IL-6	1.03 ± 0.15	1.90 ± 0.57	2.951	0.012 1
IL-8	0.96 ± 0.10	1.67 ± 0.35	3.941	0.002 0
TNF-α	1.02 ± 0.13	1.80 ± 0.43	3.493	0.004 4
IL-4	0.99(0.91,1.0)	0.71 ± 0.20	(-2.124)	0.036 0
TREM-2	1.04 ± 0.10	1.66 ± 0.32	-3.711	0.003 0

注:IL-4 对照组数据表示为 $M(P_{25}, P_{75})$,采用 Mann-Whitney *U* 检验;EACC(外耳道胆脂瘤)。下同。

表 3 小鼠 EACC 中 IL-4/TREM-2 通路
相关细胞因子蛋白表达情况 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

细胞因子	对照组($n=4$)	实验组($n=10$)	$t(U)$	P
IL-1β	33.72 ± 3.93	75.99 ± 29.98	4.37	0.002
IL-6	12.82(9.38,16.24)	32.20 ± 14.08	(2.66)	0.021
IL-8	41.50 ± 4.15	78.65(49.35,88.17)	(4.54)	0.001
TNF-α	64.80 ± 5.72	116.12 ± 35.04	4.49	0.001

注:IL-6 对照组、IL-8 实验组数据表示为 $M(P_{25}, P_{75})$,采用 Mann-Whitney *U* 检验。

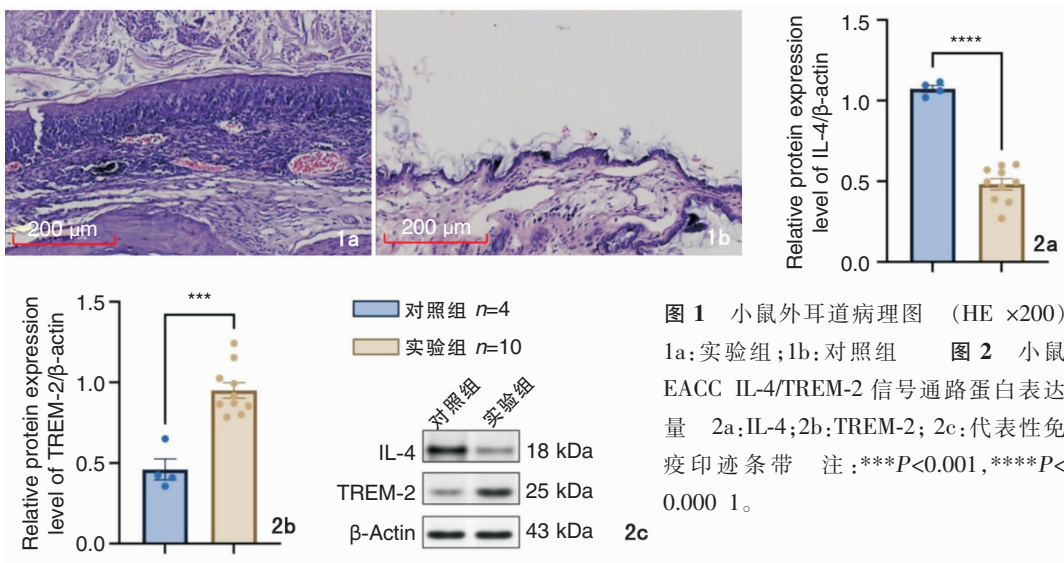


图1 小鼠外耳道病理图 (HE ×200) 1a:实验组;1b:对照组 图2 小鼠 EACC IL-4/TREM-2 信号通路蛋白表达量 2a:IL-4;2b:TREM-2; 2c:代表性免疫印迹条带 注:*** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

3 讨论

本研究通过成功构建小鼠 EACC 模型,发现与正常外耳道组织相比,小鼠 EACC 组织中促炎因子 TREM-2、IL-6、IL-8、IL-1 β 和 TNF- α 在 mRNA 和蛋白水平均呈现显著上调,而抗炎因子 IL-4 的表达则显著下调。这一结果提示 IL-4/TREM-2 信号通路的失衡及其介导的炎症反应,在 EACC 的病理进程中扮演着重要角色。

目前认为,EACC 骨质破坏是机械压力、酶解作用,特别是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)以及炎症反应共同作用的结果^[9]。本研究中观察到的促炎因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8)的显著升高,为炎症反应在 EACC 骨质破坏中的核心作用提供了有力证据。这些因子可通过多条途径介导骨吸收:①破骨细胞活化受双重机制调控。一方面,促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)通过直接作用或刺激成骨细胞表达核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)促进破骨细胞分化与活化^[10-11];而 IL-8 则可通过不依赖于 RANKL 通路刺激骨破坏^[12]。另一方面,IL-4 可通过信号转导子和转录激活子 6 通路抑制炎症介质释放、直接抑制 TNF- α 激活的破骨前体及 RANKL 表达来拮抗骨破坏,其下调削弱了对骨破坏的抑制作用,与促破骨因子共同形成促骨吸收微环境^[6,13]。②诱导 MMPs 表达:IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 等因子能显著上调 MMPs 的表达^[7,14],降解包括骨基质胶原蛋白在内的细胞外基质成分,介导

骨质破坏^[15]。③炎症级联放大:TNF- α 可进一步诱导 IL-1、IL-6 等因子分泌,形成正反馈循环,持续放大炎症反应及下游效应^[16]。本研究中多种促炎因子的同步升高,符合这一炎症级联放大特征。

特别值得关注的是 TREM-2 在本研究中的显著上调。TREM-2 是髓系细胞表达的重要免疫受体,在固有免疫中具有双重作用:一方面通过促进吞噬清除细胞碎片发挥保护作用^[17];另一方面过度激活可通过衔接蛋白 DAP12 激活下游信号(如 Syk、PI3K、NF- κ B),增强促炎因子产生,加剧炎症反应^[18-20]。在 EACC 环境中,角化物持续堆积可能刺激 TREM-2 表达^[17],其高表达与促炎因子的显著升高并存,提示 TREM-2 激活可能更倾向于发挥促炎效应,通过 DAP12-NF- κ B 等通路驱动炎症反应,促进炎症细胞浸润、组织破坏及胆脂瘤上皮异常增生。

本研究检测 IL-4/TREM-2 信号通路及其相关因子(IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α)的表达情况,核心依据在于二者明确关联及在 EACC 病理中的关键作用。IL-4 作为经典抗炎因子,已被证实可调控 IL-6、IL-8 表达^[5],并抑制 TNF- α 介导的破骨细胞形成^[6-7];而 TREM-2 在胆脂瘤组织中表达上调且与炎症因子呈正相关^[7],提示这些因子是 IL-4/TREM-2 通路调控的核心效应分子。从通路调控逻辑看,TREM-2 是连接通路与促炎因子的关键枢纽:其可通过 DAP12 衔接蛋白激活 Syk、PI3K 及 NF- κ B 等下游信号^[19],而 NF- κ B 正是 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 转录表达的核心调控通路^[16],二者同步高表达印证了“TREM-2 激活-下游信号活化-促炎因子释放”的调控链。IL-8 虽不直接受 NF- κ B 调控,但可被 TNF-

α 、IL-1 β 等因子间接诱导^[12],其升高符合炎症级联放大规律。

IL-4 则通过“双重抑制”机制参与调控网络:一方面直接抑制 TNF- α 、IL-6 等因子表达及功能,如通过信号转导子和转录激活子 6 通路阻断 TNF- α 介导的破骨前体活化^[6,13],其下调必然削弱抑制效应;另一方面,有研究提示 IL-4 可能调控 TREM-2 表达^[21],本研究中 IL-4 降低与 TREM-2 升高的反向关联,推测 IL-4 缺失可能解除对 TREM-2 通路的抑制,进一步放大促炎效应。总之,IL-4/TREM-2 通路通过“TREM-2 正向驱动与 IL-4 反向抑制”的双重模式,直接或间接调控上述 4 种因子表达,构成 EACC 炎症微环境的核心调控网络。

综上所述,本研究结果表明 IL-4/TREM-2 信号通路的失衡及其引发的促炎因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8)网络激活,是 EACC 炎症微环境的核心特征。这种失衡可能通过促进炎症细胞浸润、刺激 MMPs 表达、激活破骨细胞等多重机制,共同驱动角化物堆积、上皮增生和骨质破坏等特征性病理改变。本研究为理解 EACC 发病机制提供了新视角,将 IL-4/TREM-2 轴确立为潜在调控节点和研究靶点。需指出的是,本研究对潜在分子机制的探索尚未深入,虽基于数据和文献提出通路调控假设,但仍需实证检验,未来将进一步探索 IL-4/TREM-2 信号轴与下游因子的直接因果联系。

参考文献:

[1] 丁娇娇,鲁秀敏,杨子涛,等. 颞骨胆脂瘤的影像学诊断价值[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(6): 31-35.

[2] Jerbi Omezzine S, Dakkem M, Ben Hmida N, et al. Spontaneous cholesteatoma of the external auditory canal: The utility of CT[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(4): 438-442.

[3] Colonna M, Wang Y. TREM2 variants: New keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(4): 201-207.

[4] 郑艳杰,张梦玉,范艳慧,等. 红花黄色素对 TREM2 沉默的 APP/PS1 小鼠学习记忆能力的影响[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2023, 41(4): 498-506.

[5] 张宏伟,陈乾美,叶惠平,等. IL-8 和 IL-6 在中耳胆脂瘤上皮中的表达[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2005, 13(5): 326-328,389.

[6] Fujii T, Kitaura H, Kimura K, et al. IL-4 inhibits TNF- α -mediated osteoclast formation by inhibition of RANKL expression in TNF- α -activated stromal cells and direct inhibition of TNF- α -activated osteoclast precursors via a T-cell-independent mechanism in vivo[J]. *Bone*, 2012, 51(4): 771-780.

[7] Jiang H, Si Y, Li Z, et al. TREM-2 promotes acquired cholesteatoma-induced bone destruction by modulating TLR4 signaling pathway and osteoclasts activation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38761.

[8] 何观文,韩维静,郭秀琴,等. 外耳道胆脂瘤动物模型的构建[J]. 中华耳科学杂志, 2024, 22(3): 447-450.

[9] Wilmoth JG, Schultz GS, Antonelli PJ. Matrix metalloproteinases in a gerbil cholesteatoma model[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(4): 402-407.

[10] Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover-role of the immune system[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(9): 518-532.

[11] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 511.

[12] Bendre MS, Margulies AG, Walser B, et al. Tumor-derived interleukin-8 stimulates osteolysis independent of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand pathway[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 11001-11009.

[13] Cheng J, Liu J, Shi Z, et al. Interleukin-4 inhibits RANKL-induced NFATc1 expression via STAT6: A novel mechanism mediating its blockade of osteoclastogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(11): 3385-3392.

[14] 沈玲,葛文胜,王领台. 肿瘤坏死因子- α 在中耳胆脂瘤中的定量表达及其在骨吸收中的作用[J]. 中国医药导报, 2008, 5(9): 34-35.

[15] Zitka O, Kukacka J, Krizkova S, et al. Matrix metalloproteinases[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(31): 3751-3768.

[16] 冉鹏. IL-1、TNF- α 、IL-6 在胆脂瘤型中耳炎骨质破坏机制中的作用[J]. 河南医学研究, 2001, 10(3): 286-288.

[17] Wang Y, Cella M, Mallinson K, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model[J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1061-1071.

[18] Carmona S, Zahs K, Wu E, et al. The role of TREM2 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(8): 721-730.

[19] Zou W, Reeve JL, Liu Y, et al. DAPI2 couples c-Fms activation to the osteoclast cytoskeleton by recruitment of Syk[J]. *Mol Cell*, 2008, 31(3): 422-431.

[20] Poliani PL, Wang Y, Fontana E, et al. TREM2 sustains microglial expansion during aging and response to demyelination[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2161-2170.

[21] Yi S, Jiang X, Tang X, et al. IL-4 and IL-10 promotes phagocytic activity of microglia by up-regulation of TREM2[J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(4): 589-602.

(收稿日期:2025-08-20)

本文引用格式:郭秀琴,郑杨帆,卢雯娟,等. 白细胞介素-4/髓系细胞触发受体-2 信号通路在小鼠外耳道胆脂瘤组织的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025,31(6):24-28. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525342

Cite this article as: GUO Xiuqin, ZHENG Yangfan, LU Wenxian, et al. Expression and significance of the IL-4/TREM-2 signaling pathway in cholesteatoma tissues of the mouse external auditory canal[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025,31(6):24-28. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202525342