



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.016

http://www.gjbl.net/gjblx/fileup/PDF/201306533.pdf

## AMCase, eotaxin-3及IL-13在支气管哮喘发病机制中的作用

吴雄英 综述 曹志伟 审校

(中国医科大学附属盛京医院耳鼻咽喉科, 沈阳 110004)

**[摘要]** 支气管哮喘是最常见的过敏性疾病,它是多种细胞参与的慢性气道炎症。酸性哺乳动物壳多糖酶(acid mammals chitinase, AMCase)作为壳多糖酶家族重要成员之一,与其下游信号分子嗜酸性粒细胞趋化因子-3一起,通过依赖白细胞介素13诱导的Th2炎症途径而发挥作用,近年来已成为哮喘研究中的热点。

**[关键词]** 支气管哮喘;酸性哺乳动物壳多糖酶;嗜酸性粒细胞趋化因子;白细胞介素13

## Role of AMCase, eotaxin-3 and IL-13 in the pathogenesis of asthma

WU Xiongying, CAO Zhiwei

(Department of Otolaryngology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**Abstract** Asthma is the most common allergic disease, which is the inflammation of chronic airway involved a variety of cells. As an important member of the chitinase family, acid mammals chitinase (AMCase) together with the downstream signal molecule eosinophils chemokine-3 (eotaxin-3) plays a role in Th2 inflammation through an IL-13-dependent mechanism, which is attracting attention recently in the study of asthma.

**Key words** asthma; acid mammals chitinase; eosinophils chemokine-3; interleukin-13

支气管哮喘(简称哮喘)是全球最常见的慢性疾病,近10~20年来许多地区哮喘的患病率增高了1倍,并有逐年增高的趋势<sup>[1]</sup>。哮喘为慢性气道炎症性疾病,长期的慢性炎症直接或间接引起气道重构,导致不可逆气流阻塞,严重影响患者的身心健康。近年来分子生物学和分

子遗传学的进展为哮喘的生物学特征分析提供了潜在的手段,尤其是对酸性哺乳动物壳多糖酶(acid mammals chitinase, AMCase)与其下游信号分子嗜酸性粒细胞趋化因子-3(eosinophils chemokine-3, eotaxin-3)以及IL-13的级联免疫反应的深入研究提供了有力工具。研究表明:

收稿日期(Date of reception): 2013-03-06

作者简介(Biography): 吴雄英,硕士研究生,主要从事鼻科相关疾病的研究。

通信作者(Corresponding author): 曹志伟, E-mail: wuxiongying20970@163.com

基金项目(Foundation items): 国家自然科学基金(81200730);辽宁省科技计划项目(2011404013-10);辽宁“百千万人才工程”项目(2011921042)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81200730), the Science and Technology Plan Projects in Liaoning Province (2011404013-10), and the Foundation of “Liaoning BaiQianWan Talents Program” (2011921042), P. R. China.

AMCase, eotaxin-3及IL-13在哮喘的发生、发展中发挥着重要作用。

## 1 AMCase

1994年有研究<sup>[2]</sup>发现:在戈谢病中几丁质酶活力呈上百倍的增加,于是尝试获取该酶。1995年Boot等<sup>[3]</sup>在戈谢病病人的脾中纯化得到了该酶蛋白,发现了第一个几丁质酶,将其称为壳三糖酶(chitotriosidase)。由活化的巨噬细胞分泌的该酶具有两种形式,分子质量分别为50 ku和39 ku,等电点分别为7.2和8.0,能降解人工几丁质底物。几丁质酶是一类可以特异性催化水解几丁质的蛋白,存在于多种物种体内。2001年Boot等<sup>[4]</sup>发现了第二种哺乳动物的几丁质酶。这种酶的等电点是4.85,因此把它命名为酸性哺乳动物几丁质酶(acidic mammalian chitinase, AMCase)。

### 1.1 AMCase 生物学结构特征

AMCase为18糖基化水解酶家族的一员,是一种主要的Th2炎症蛋白。其催化活力的最适pH为2.3,在中性条件下的催化能力稍低。该酶分子质量为50 ku,包括信号肽、39 ku的N端催化区域、连接区和C端几丁质结合区。在小鼠AMCase mRNA的表达主要在胃和下颌腺,少量分布在肺中;人类AMCase与小鼠相似,其mRNA在胃高度表达,少量在肺中表达。研究显示AMCase在胃内主要起到食物水解作用<sup>[5]</sup>;而在肺内,Zhu等<sup>[6]</sup>研究明确地阐明了支气管哮喘小鼠和哮喘患者气道上皮AMCase mRNA的表达明显增高。几丁质寄生虫包涵体刺激上皮细胞(可能通过一种甲壳素模式识别受体)在顶端和基底侧产生AMCase。顶端产生的AMCase直接作用于灭活的几丁质寄生虫包涵体。基底侧产生的AMCase使eotaxin活化,促进顶端和基底侧嗜酸性粒细胞增多症形成,从而进一步对抗寄生虫感染。同时,单核细胞产生的IL-13可以直接作用于上皮细胞产生AMCase,随后促进嗜酸性粒细胞增多症形成<sup>[7]</sup>。

### 1.2 AMCase 在哮喘发病机制中的作用

研究<sup>[8]</sup>发现:AMCase广泛存在于人和小鼠的肺泡巨噬细胞和胃肠道中。在哮喘小鼠模型中,Louten等<sup>[9]</sup>发现AMCase可以进行生物标记。而Nikota等<sup>[10]</sup>通过标记乳腺回归蛋白39,发现AMCase在肺组织中表达增加。进一步研究<sup>[7]</sup>发

现:支气管哮喘小鼠AMCase mRNA在肺内的表达和肺泡灌洗液中酶的活性均较对照组明显增高,免疫组织化学检查显示AMCase蛋白在肺上皮细胞和巨噬细胞表达,Th2细胞因子IL-13可诱导AMCase mRNA和蛋白的表达;同样,哮喘患者气道上皮和上皮细胞中AMCase mRNA的表达明显增加,而无肺部疾病的对照组则几乎无表达。但当给予抗AMCase血清或几丁质酶抑制剂后,可明显减低Th2炎症因子的表达,并呈剂量依赖性地降低,这表明AMCase不仅受Th2细胞因子的影响,而且还参与了IL-13作用的病理机制。在AMCase基因的5'端插入10个碱基对可能会改变基因的表达,从而可能严重地影响哮喘的发生<sup>[11]</sup>。而Zhao等<sup>[12]</sup>分析哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液蛋白质水平,发现AMCase促进哮喘的炎症产生,AMCase抑制剂被认为是新型的治疗哮喘的糖皮质激素类抗炎药。Fitz等<sup>[13]</sup>发现哮喘小鼠接触过敏原后,刺激气道AMCase的表达,增加壳多糖分解活性,而AMCase过度表达或抑制对过敏性气道疾病影响不大。相反,AMCase基因缺陷小鼠的支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞和淋巴细胞的增多,IL-13浓度的下降,表明AMCase有助于肺部Th1/Th2的平衡。通过对基因多态性的检测,发现AMCase多态性和哮喘有关联,进一步证明AMCase参与哮喘的发展<sup>[14]</sup>。

## 2 Eotaxin-3

Eotaxin属于B亚族趋化因子,对Eos具有特异性的趋化作用。最早是在哮喘豚鼠支气管肺泡灌洗液中发现的,通过体内蛋白质序列测定,确定了与Eos(esosinophils)化学趋化相关蛋白质的部分氨基酸序列,并证实了Eotaxin是趋化细胞因子CC家族成员之一<sup>[15]</sup>。其基因位于人的17q11染色体上。Eotaxin既可由结构性细胞(如上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和软骨细胞)也可由渗出性炎症细胞所产生。Eotaxin的靶细胞主要是Eos,每个Eos上有 $4.8 \times 10^4$ 个高亲和力的Eotaxin受体。它选择性地与Eos表面的CC家族趋化因子受体-3(CC chemokine receptor 3, CCR3)特异性结合,对Eos有强大的趋化作用,吸引其向炎症部位聚集并活化<sup>[16]</sup>。Eotaxin和受体结合导致了一系列化学反应,包括:1) Gi蛋白的激活;2)细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的短暂性增高;3)细胞骨架重塑;4)有丝分裂原激活蛋白(MAP)路径的激活;5)快速或延长受体介导的内吞作用<sup>[17]</sup>。

## 2.1 Eotaxin-3 生物学结构特征

Eotaxin基因家族包括Eotaxin-1, Eotaxin-2和Eotaxin-3, 其同源性不到40%, 因对Eos的选择趋化性作用相似而得名。Eotaxin-3位于23染色体上的7q11, 含有3个外显子<sup>[18]</sup> (表1)。Eotaxin-3不仅与CCR3受体结合, 亦可和CCR1, CCR2和CCR5结合。

表1 hEotaxins的理化性质

Table 1 Physical and chemical properties of hEotaxins

理化性质	Eotaxin-1	Eotaxin-2	Eotaxin-3
氨基酸残基数	74	78	71
分子质量	8364.9	8778.3	8386
基因定位	17q21.1	7q11.23	7q11.23
等电点	9.92	11.26	10.86

## 2.2 Eotaxin-3 在哮喘发病机制中的作用

Abonyo等<sup>[19]</sup>发现在肺泡Ⅱ型上皮样细胞培养模型中, 肺泡Ⅱ型细胞可以调节Eotaxin-3。Provost等<sup>[20]</sup>认为IL-4和IL-13共同调节呼吸道上皮细胞Eotaxin-3的产生。长期接受过敏原刺激的气道组织, 在不同的组织微环境下不同的趋化因子受体细胞中, Eotaxin-3局部的表达发挥着重要的作用<sup>[21]</sup>。将哮喘患者的支气管活检标本进行免疫组织化学法检测, 发现Eotaxin-2和Eotaxin-3可能说明在哮喘反应后期阶段支气管嗜酸性粒细胞存在的原因<sup>[22]</sup>。Chou等<sup>[21]</sup>在建立的哮喘幼猴模型的肺部发现: Eotaxin-3在招募不同的CCR3细胞群中发挥着重要作用。有实验证明: 哮喘患者支气管活检组织中Eotaxin-2 mRNA表达增加, 但未观察到有长时间的增加。相反, Eotaxin-3 mRNA在抗原刺激时未明显增加, 24 h后Eotaxin-3 mRNA明显增加。可见, Eotaxin-3是哮喘发作晚期Eos活化募集的维持因素<sup>[23]</sup>。Chae等<sup>[24]</sup>在对Eotaxin基因家族基因多态性与哮喘关系研究表明, Eotaxin-3可能在嗜酸性粒细胞的募集和血浆总IgE水平的维持中起着重要作用。

## 3 IL-13

### 3.1 IL-13 生物学结构特征

人的IL-13 cDNA全长为1.4 kb, 编码132个氨基酸, 鼠编码131个氨基酸, 两者氨基酸序列相同率为61.7%, 它们都有5个半胱氨酸残基。人的IL-13基因序列长度约为4.6 kb, 鼠约为4.3 kb, 两

者有66%的同源性, 均含有4个外显子和3个内含子。编码IL-13的基因分别位于人第5号染色体长臂5q31和鼠第11号染色体29.0 cM上。外显子1编码5'非翻译区及N端44个氨基酸残基, 外显子2及3分别编码18个和35个氨基酸, 外显子4编码C端35个氨基酸残基及3'非翻译区<sup>[25]</sup>。人IL-13基因染色体同一区域尚有IL-4家族[包括IL-4, IL-5, 粒细胞集落刺激生物因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和IL-3]基因, 这些因子基因结构相似, 且在染色体的位置临近, 存在25%的同源性<sup>[26]</sup>。IL-13能使B细胞合成的免疫球蛋白向IgE转化, 诱导主要组织相容性复合体Ⅱ类分子和CD23表达, 诱导血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 在内皮细胞的表达, 活化Eos并抑制Eos凋亡<sup>[28-29]</sup>。因T细胞上无IL-13的受体, IL-13不能直接诱导CD4<sup>+</sup>T细胞向Th2细胞分化, 但可下调前炎症细胞因子特别是IL-12, 从而间接作用于T细胞<sup>[27]</sup>。

### 3.2 IL-13 的受体及其信号通路

IL-13的生物学作用是通过其受体介导的, IL-13受体(IL-13R)是异源二聚体复合物, 由IL-4R $\alpha$ 链和IL-13结合蛋白IL-13R $\alpha$ 1和IL-13R $\alpha$ 2组成。IL-13R $\alpha$ 1包含427个氨基酸, 与IL-13为低亲和力结合; IL-13R $\alpha$ 2包含380个氨基酸, 在缺乏IL-4R $\alpha$ 链时与IL-13以高亲和力结合, 但它在信号转导中作用不大<sup>[25-28]</sup>。IL-4R $\alpha$ 只与IL-4结合, 而不与IL-13结合。但IL-13通过活化其它细胞因子受体(如IL-13R $\alpha$ 1或IL-2R $\gamma$ )可使IL-4R $\alpha$ 发生异二聚化, 并主要通过IL-4R $\alpha$ 转导信号<sup>[30]</sup>。IL-13首先结合低亲和力的IL-13 $\alpha$ 1链, 然后IL-4与IL-4R $\alpha$ 结合<sup>[29-30]</sup>。IL-13与其受体复合物结合后, 激活胞内的三条信号通路, 即酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)途径、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)途径和丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径。在JAK/STAT途径中, 非受体酪氨酸蛋白激酶2(tyrosine kinase 2, TYK2)与酪氨酸激酶1首先被激活, 随后活化STAT6<sup>[25]</sup>。在PI3K途径中, 胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)是一种结合蛋白, 将与其中酪氨酸磷酸化的IL-4R $\alpha$ 结合, IRS-2参与Th2细胞的分化<sup>[31]</sup>。在MAPK途径中, 首先激活细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)或者丝裂原活化蛋白激酶p38, 这些活化的激酶随后在平滑肌细胞中诱导产生Eotaxin, 在单核细胞中诱导产生15-脂肪氧化

酶, 在肺组织中诱导产生炎性化学增活剂和蛋白酶<sup>[32]</sup>。

### 3.3 IL-13 在哮喘中的研究

大量的小鼠模型实验表明IL-13是支气管哮喘的中枢调点, 无论是对于过敏性还是非过敏性哮喘, 它都是一个有前景的治疗靶位点<sup>[33]</sup>。IL-13使嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞趋化致呼吸道黏液分泌增多, 使呼吸道阻塞及反应性增高, 说明IL-13参与支气管哮喘呼吸道慢性炎症反应和高反应的形成过程<sup>[34]</sup>。可溶性IL-13R $\alpha$ 2链封闭了哮喘鼠内源性IL-13, 逆转了气道高反应性, 抑制分泌黏液细胞的增殖, 对IL-4的生物活性无影响<sup>[35]</sup>。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)诱导IL-13明显增加, 并可导致气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR), 去除IL-13或用抗IL-13抗体封闭明显抑制了AHR<sup>[36]</sup>。也有研究发现流感病毒可引起AHR, 伴随IL-4, IL-5和IL-13升高, 中和IL-4和IL-5后, AHR仍存在, 表明流感病毒可能通过诱导IL-13引起AHR<sup>[37]</sup>。Zhu等<sup>[26]</sup>发现IL-13转基因阳性小鼠的肺泡灌洗液及肺组织中IL-13 mRNA含量升高, 大小气道及周围组织出现炎症反应, 嗜酸性粒细胞细胞大量聚集、单核细胞浸润, 气道上皮细胞增生, 酸性或中性黏液过度分泌, 气道上皮下层纤维化显著, 嗜酸细胞趋化因子蛋白及其mRNA大量出现, 出现显著的气道阻塞及气道高反应性, 提示IL-13独立参与支气管哮喘的病理生理过程。研究<sup>[38]</sup>表明: IL-13不仅在小鼠哮喘急性激发起作用, 而且在哮喘恢复期也具有重要作用; 其中和抗体不仅可用于减轻哮喘小鼠急性期症状, 而且在哮喘小鼠恢复期应用同样能获得明显效果。在IL-13缺失的哮喘病小鼠中, AMCse的mRNA表达量并不升高, 表明Th2介导的免疫反应需要IL-13的介导<sup>[6]</sup>。而阻断IL-13虽然能抑制气道高反应、症状和黏液分泌增多, 但不能阻止IgE增多和Eos浸润<sup>[39]</sup>。也有研究<sup>[40]</sup>表明: 如果在哮喘小鼠体内预先注入抗IL-13抗体, IL-13诱导产生的AHR和Eos浸润将显著减少。

## 4 展望

哮喘为慢性气道炎症性疾病, 病因复杂。大量的文献提示AMCase与Eotaxin-3通过依赖IL-13诱导Th2炎症, 与哮喘的发生密切相关。有研究者认为AMCase抑制剂可作为新型的治疗哮喘的糖皮质

激素类抗炎药。也有学者认为Eotaxin-3可能在嗜酸性粒细胞的募集和血浆总IgE水平的维持中起着重要作用。而剑桥抗体技术中心最新发布, 应用抗IL-13抗体单抗治疗重度持续哮喘已进入第1期临床试验阶段, 初步结果表明它是安全有效的, 可见IL-13有望成为难治性哮喘治疗的重要新靶点。因此, 进一步研究上述指标, 有利于为哮喘的诊断、治疗提供新的研究点及治疗靶点, 以及在临床上控制哮喘患者的急性发作和改善预后。

## 参考文献

1. 杨昆, 黄绍光. 支气管哮喘流行变化趋势分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(3): 181-183.  
YANG Kun, HUANG Shaoguang. Analysis of variation in the prevalence of bronchial asthma[J]. China Journal of Tuberculosis and Respiratory, 2001, 24(3): 181-183.
2. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity[J]. J Clin Invest, 1994, 93(3): 1288-1292.
3. Boot RG, Muijsers AO. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins[J]. J Biol Chem, 1995, 270(5): 2198-2202.
4. Boot RG, Blommaert EC, Swart E. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase [J]. J Biol Chem, 2001, 276(9): 6770-6778.
5. Aguilera B, Ghauharali-vander Vlugt K, Helmong MT, et al. Transglycosidase activity of chitotriosidase: improved enzymatic assay for the human macrophage chitinase [J]. J Biol Chem, 2003, 278(42): 40911-40916.
6. Zhu Z, Zheng T, Robert J, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation [J]. Science, 2004, 304(5677): 1678-1682.
7. Ramanathan M Jr, Lee WK, Lane AP. Increased expression of acidic mammalian chitinase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Am J Rhinol, 2006, 20(3): 330-335.
8. Boot Rolf G, Bussink Anton P, Marri V, et al. Marked differences in tissue-specific expression of chitinases in mouse and man[J]. J Histochem Cytochem, 2005, 53(10): 1283-1292.
9. Louten J, Mattson JD, Malinao MC, et al. Biomarkers of disease and treatment in murine and cynomolgus models of chronic asthma[J]. Biomark Insights, 2012, 7: 87-104.
10. Nikota JK, Botelho FM, Bauer CM, et al. Differential expression and function of Breast Regression Protein 39 (BRP-39) in murine models

- of subacute cigarette smoke exposure and allergic airway inflammation [J]. *Respir. Res.*, 2011, 12(1): 39.
11. Birben E, Sackesen C, Kazani S, et al. The effects of an insertion in the 5'UTR of the AMCase on gene expression and pulmonary functions[J]. *Respir Med*, 2011, 105(8): 1160-1169.
  12. Zhao J, Yeng LH, Wong WS. Dexamethasone alters bronchoalveolar lavage fluid proteome in a mouse asthma model[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 142 (3) : 219-229.
  13. Fitz LJ, Declercq C, Brooks J, et al. Acidic mammalian chitinase is not a critical target for allergic airway disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(1): 71-79.
  14. Bierbaum S, Nickel R, Koch A, et al. Polymorphisms and haplotypes of acid mammalian chitinase are associated with bronchial asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (12) : 1505-1509.
  15. Olze H, Frster U, Zuberbier T, et al. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3 [J]. *Rhinology*, 2006, 44(2): 145-150.
  16. 江荣林, 沈华浩. IL-5、Eotaxin与支气管哮喘[J]. *国外医学.呼吸系统分册*, 2004, 24(1): 18-20.  
JIANG Ronglin, SHEN Huahao. IL-5, Eotaxin and asthma [J]. *Foreign Medical Sciences. Section of Respiratory System*, 2004, 24(1): 18-20.
  17. Zimmermann N, Conkright JJ, Rothenberg ME. CC chemokine receptor-3 undergoes prolonged ligand-induced internalization [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(18) : 12611-12618.
  18. 高贵民, 吴健民, 崔天益, 等. Eotaxin-3基因多态性与变应性哮喘的相关性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(2): 169-172.  
GAO Guimin, WU Jianmin, CUI Tianpen, et al. The research on the correlation between eotaxin-3 gene polymorphisms and allergic asthma[J]. *China Journal of Medical Genetics*, 2006, 23(2): 169-172.
  19. Abonyo BO, Lebby KD, Tonry JH, et al. Modulation of eotaxin-3 (CCL26) in alveolar Type II epithelial cells [J]. *Cytokine*, 2006, 36 (5/6) : 237-244.
  20. Provost V, Langlois A, Chouinard F, et al. Leukotriene d(4) and interleukin-13 cooperate to increase the release of eotaxin-3 by airway epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43544.
  21. Chou DL, Daugherty BL, Mckenna EK, et al. Chronic aeroallergen during infancy enhances eotaxin-3 expression in airway epithelium and nerves[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(1): 1-8.
  22. Ravensberg AJ, Ricciardolo FL, Van SA, et al. Eotaxin-2 and eotaxin-3 expression is associated with persistent eosinophilic bronchial inflammation in patients with asthma after allergen challenge[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(4): 779-785.
  23. Berkman N, Ohnona S, Chung FK, et al. Eotaxin-3 but not eotaxin gene expression is upregulated in asthmatics 24 hours after allergen challenge[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(6): 682-687.
  24. Chae SC, Lee YC, Park YR, et al. Analysis of the polymorphisms in eotaxin gene family and their association with asthma, IgE, and eosinophil [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(1): 132-137.
  25. 宋爱玲, 蔡累, 李志奎. IL-13一个前景广阔的治疗支气管哮喘的靶位点[J]. *中华哮喘杂志: 电子版*, 2009, 3(6): 447-450.  
SONG Ailing, CAI Lei, LI Zhikui. IL-13 is and a promising treatment target of asthma [J]. *China Journal of Asthma. Electronic Edition*, 2009, 3(6): 447-450.
  26. Zhu ZR, Homer J, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 cause inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production [J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(6) : 779-787.
  27. Marsha WK. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(1): 9-18.
  28. 习东. IL-13在哮喘中的作用[J]. *国外医学.免疫学分册*, 2003, 26(4) : 217-220.  
XI Dong. The role of IL-13 in asthma [J]. *Foreign Medical Sciences. Section of Immunology System*, 2003, 26(4) : 217-220.
  29. Aman MJ, Tayebi N, Obiri NI, et al. cDNA cloning and characterization of the human interleukin 13 receptor alpha chain[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(46) : 29265-29270.
  30. Andrews AL, Holloway JW, Puddicombe SM, et al. Kinetic analysis of the interleukin-13 receptor complex [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(48): 46073-46078.
  31. Blaeser F, Bryce PJ, Ho N, et al. Targeted inactivation of the IL-4 receptor alpha chain 14R motif promotes allergic airway inflammation [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(8): 1189-1200.
  32. Lee PJ, Zhang X, Shan P, et al. ERK1/2 mitogen-activated protein kinase selectively mediates IL-13-induced lung inflammation and remodeling in vivo [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1): 163-173.
  33. Izuhara K, Arima K, Kanaji S, et al. IL-13:a promising therapeutic target for bronchial asthma[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(19) : 2291-2298.
  34. El Bassam S, Pinsonneault S, Kornfeld H, et al. Interleukin-16 inhibits interleukin-13 production by allergen-stimulated blood mononuclear cells [J]. *Immunology*, 2006, 117 (1): 89-96.
  35. Gruning G, Wamock M, Wakil AK, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma [J]. *Science*, 1998, 282 (5397): 2261-2262.
  36. Lukacs NW, Tekkanat KK, Berlin A, et al. Respiratory syncytial virus predisposes mice to augmented allergic airway responses via IL-13-mediated mechanisms [J]. *J Immunol*, 2005, 175(12): 8442.
  37. Tsitoura DC, Kim S, Dabbagh K, et al. Respiratory infection with influenza A virus interferes with the induction of tolerance to

- aeroallergens [J]. *J Immunol*, 2000, 165 (6) : 3484-3491.
38. Blease K, Jakubzick C, Westwick J, et al. Therapeutic effect of IL-13 Immunoneutralization during chronic experimental fungal asthma [J]. *J Immunol*, 2001, 166(8) : 5219-5224.
39. Kasaian MT, Tan XY, Jin M, et al. Interleukin-13 neutralization by two distinct receptor blocking mechanisms reduces immunoglobulin responses and lung inflammation in cynomolgus monkeys[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(3): 882-892.
40. Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354) [J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(8): 1096-1103.
- (本文编辑 傅希文)

**本文引用:** 吴雄英, 曹志伟. AMCase, eotaxin-3 及 IL-13 在支气管哮喘发病机制中的作用 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(6): 533-538. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.016

**Cite this article as:** WU Xiongying, CAO Zhiwei. Role of AMCase, eotaxin-3 and IL-13 in the pathogenesis of asthma[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2013, 33(6): 533-538. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.016

## 《临床与病理杂志》2014 年征订启事

《临床与病理杂志》(原名《国际病理科学与临床杂志》)创刊于 1981 年,为教育部主管、中南大学主办的国家级医学学术期刊,为“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”,并被美国《化学文摘》(CA)等国内外多家重要数据库和检索系统收录,被评为“第 2 届中国高校特色科技期刊”“第 3 届中国高校优秀科技期刊”“第 4 届中国高校优秀科技期刊”,已成为临床医学与病理科学领域中颇具影响力的期刊。

本刊为双月刊,逢双月末出版,16 开,国内外公开发行。定价 15 元/期,全年定价 90 元,国内统一刊号:CN 43-1521/R;国内邮发代号:42-35,国外邮发代号:BM6564;各地邮局(所)均可订阅,漏订者也可直接汇款至湖南省长沙市湘雅路 110 号湘雅医学院内 75 号信箱《临床与病理杂志》编辑部,邮政编码:410078,订阅者请在汇款单附言注明所订刊物的年度、期号和册数。

编辑部电话:0731-84805495, 84805496; 传真:0731-84804351

Email: [gwyxxy@vip.163.com](mailto:gwyxxy@vip.163.com); [gwyxxy@126.com](mailto:gwyxxy@126.com)

<http://www.gjbl.net>

《临床与病理杂志》编辑部