



## IL-13及其在哮喘发病机制中的作用

IL-13是1993年才正式命名的一种由CD4<sup>+</sup>的Th2细胞分泌的多效性的细胞因子,具有免疫调节作用,在机体免疫应答中可抑制单核、巨噬细胞产生的炎症性细胞因子,并促进B淋巴细胞增殖与抗体的分泌,是一个具有研究价值并可能运用于临床的细胞因子。IL-13在IgE介导的I型变态反应中占重要地位,近年来在哮喘的研究中开始受到重视。

### 1 IL-13的特性

IL-13主要由活化的Th2(CD4<sup>+</sup>)细胞分泌,活化的单核细胞、CD8<sup>+</sup>细胞、B细胞等也可分泌。其基因序列长度约为4.6 kb,鼠约为4.3 kb,两者有66%的同源性,位于人第5号染色体长臂5 q31和鼠第11号染色体上,与编码IL-3、IL-4、IL-5及GM-CSF的基因位于同一个染色体区内,组成一个基因簇 [1]。

### 2 IL-13的免疫学功能

#### 2.1 影响人单核细胞、小鼠巨噬细胞的形态、表面抗原的表达、细胞毒作用以及细胞因子的产生

(1)使单核细胞及在GM-CSF或M-CSF存在下培养的巨噬细胞形成长突起,细胞相互聚集,牢固粘附底物,并延长其生存时间 [2][3]。(2)可抑制单核细胞的抗体介导细胞毒(ADCC)活性,并通过下调炎症因子的mRNA表达,而在转录水平上抑制其产生[4],包括IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 和gro- $\beta$ 等。IL-13可抑制一氧化氮介导的巨噬细胞细胞毒作用,并中度抑制细胞因子如IL-1、IL-6等的产生。(3)上调单核细胞MHC II类抗原、CD13和CD23的表达,负调CD64(Fc $\gamma$ R I)、CD32(Fc $\gamma$ R II)、CD16(Fc $\gamma$ R III)和CD14抗原的表达,但不影响MHC I类抗原CD54(ICAM-1)、ICAM-2和CD58(IFA-3)的表达[5]。此上调作用具有剂量依赖性。它与IL-4没有叠加或协同作用,抗IL-4单抗对此也无任何影响,显示IL-13对单核细胞的调控作用并不依赖IL-4[5]。IL-13对巨噬细胞的MHC I及MHC II类抗原表达均有增强作用[3]。

#### 2.2 抑制细胞免疫反应

根据CD4<sub>+</sub>细胞克隆分泌因子谱系不同,分为Th1和Th2两个亚类,Th1细胞主要产生IL-2、IFN- $\gamma$ 和INF- $\alpha$ 等细胞因子,促进细胞免疫反应,诱导迟发性超敏反应,而Th2细胞产生的TGF- $\beta$ 、IL-4、IL-10及IL-13等细胞因子,促进体液免疫反应。Th1与Th2淋巴细胞的相互调节作用,使身体达自稳状态。IL-13可抑制Th1细胞的分化[5],诱导其向Th2细胞分化。另外,如前所述IL-13还可抑制单核细胞的抗体依赖性细胞毒作用、NO诱导的巨噬细胞细胞毒作用,并对单核细胞及巨噬细胞产生的炎症性细胞因子有抑制作用。

#### 2.3 对B淋巴细胞的促进作用

(1)刺激B淋巴细胞的增殖,减少调亡[6][7]。(2)对Ig合成的影响[3][6][7][8][9]: IL-13可以促进B淋巴细胞分泌IgM、IgG、IgG4、IgE,却不刺激IgA的产生。当激活的CD4<sub>+</sub>T细胞或其细胞膜存在时,hrIL-13

可诱导高度纯化IgD<sub>+</sub>B细胞合成IgE及IgG4[10]，证明IL-13可导致IgE的同型转换，但IL-4并没有相加或协同作用，提示两者使用相同的信号系统，而且这种诱导作用并不依赖于IL-4。另外特别要提出的是IL-13对于B淋巴细胞合成IgE的促进作用较强，这决定了IL-13在IgE介导的I型变态反应中具有重要意义。IL-13对鼠的B细胞不起作用，这可能因为鼠B细胞缺乏功能性IL-13受体。(3)促进静息状态下的B细胞表达表面抗原CD23、MHCII、SIgM和CD72 [7][10]。

### 3 IL-13与哮喘的关系

Zurawski等[11]在研究了来自哮喘患者的T细胞后，发现T细胞活化后1 h即可检测到IL-13mRNA的表达，2 h后达高峰，并可检测到IL-13，至72 h仍可检测出较高水平的IL-13mRNA表达，提示IL-13在支气管哮喘的迟发相哮喘反应和气道变应性炎症的发生和发展中起重要作用。

#### 3.1 IL-13对IgE合成的影响

到目前为止，已发现多种细胞因子参与了IgE的合成过程，但IL-13和IL-4是在人体内发现的仅有的两种可以直接促进IgE合成的细胞因子。研究表明IL-13具有促进B细胞分化、提高B细胞活性和直接诱导特异性病人体内B细胞合成过多的IgE的作用。IL-6可以增强IL-13促进合成IgE的能力，而IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、和IL-2可以抑制IL-13促进合成IgE的能力。

由于IL-13在促进IgE合成时与IL-4无相加或协同作用，提示两者共用某些受体的信号传递途径。目前关于该信号途径的研究很多，但并不一致。现在认为IgE的因子调节机制由STAT转录因子介导，IL-4、IL-13刺激IgE经STAT6途径，而IFN- $\gamma$ 抑制经STAT1途径，但Miller等的研究 [12]却提出了不同的观点。

另外，当变应原激活T细胞后，T细胞释放IL-13的时间要早于IL-4，而且分泌的持续时间也远远长于IL-4。但由于IL-13无促进T细胞增殖、生长和激活的作用，因而在诱导和维持B细胞合成IgE的作用强度方面弱于IL-4，提示其在变态反应早期促进B细胞合成IgE的过程中有着和IL-4不同的调节作用。

#### 3.2 IL-13对Eotaxin的作用

Eotaxin由上皮细胞、纤维细胞、平滑肌细胞以及嗜酸性粒细胞等多种细胞产生，在肺内主要由支气管和肺泡上皮细胞产生。它属于C-C化学激活剂家族成员，是一种嗜酸性粒细胞化学激动剂。它可以释放一种信号促使嗜酸性粒细胞向炎症区域浸润[13][14]，同时在过敏反应的早期阶段激活血中嗜酸性粒细胞[13][15]。IL-4、IL-13对其均有刺激作用，且呈量效关系，但IL-13的作用要大得多。Li等[16]证明：IL-13是促进气道上皮细胞的eotaxin表达的最有力的细胞因子。抗IL-13的中和抗体可抑制eotaxin的表达。但是由于IL-4、IL-5的作用，它不能完全阻滞嗜酸性粒细胞的聚集。TNF- $\alpha$ 本身不能刺激eotaxin的分泌，却能显著增加IL-13对eotaxin的刺激作用。

#### 3.3 IL-13对气道其它方面的影响

Zhu等[17]研究证明IL-13可导致气道粘液分泌增多、上皮下纤维变性、呼吸生理异常以及eotaxin分泌。他们建立了IL-13的转基因小鼠，其肺泡灌洗液中IL-13的含量以及肺组织中IL-13cDNA的表达显著增高。结果发现转基因小鼠气道粘膜中性及嗜酸性粘液分泌增多，并有Charcot-Leyden结晶样物质沉积，以及浆细胞的浸润；上皮下区域可见胶原沉积，气道外膜也同样有少量沉积；出现显著的气道阻塞及气道高反应性。证明IL-13在哮喘发病机制中具有重要的作用。

#### 3.4 IL-13在哮喘治疗中的应用前景。

由于IL-13在哮喘发病机制中具有特殊的作用，目前，研究人员正在努力寻找一种IL-13的拮抗剂来治疗哮喘。目前研究较多的是IL-13的受体拮抗剂。

由于IL-4与IL-13的结构和功能有许多相似之处，推测IL-13受体与IL-4受体可能具有相同的亚单位。虽然IL-13和IL-4仅有30%的氨基酸同源，但两者仅有结构同源性。Susanne等[18]研制了一种IL-4的拮抗剂(QY)，即将IL-4位于116位的谷氨酰胺和19位的酪氨酸改换成天冬氨酸的残基，以此来合成IL-4变体。它能特异地结合IL-4受体，但并不具有IL-4的作用；同时证明了这种蛋白可以抑制IL-4所导致的细胞增生、分化及信号转导，同时对IL-13也有抑制作用。Grunewald[19]以QY处理卵蛋白致敏的BALB/C及SJL/J小鼠，发

现它可以抑制抗原特异产生的IgE或IgG1介导的免疫反应及过敏性症状。在BALB/C小鼠还可以抑制与免疫耐受有关的IgG2a、IgG2b及IgG3的合成。

除此之外, 研究人员[20]以PCR方法扩增IL-13受体 $\alpha 2$ 的DNA片段, 转录并翻译合成蛋白质, 合成IL-2受体 $\alpha 2$ 的单克隆抗体, 发现它具有特异性抑制IL-13的作用, 从而提出了一种新的治疗哮喘的途径。

#### 参考文献:

- [1] Mackenzie AN, Li X, Largaespada DA, et al. Structural comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes[J]. *J Immunol*, 1993, 150(12): 5436-44.
- [2] McKenzie AN, Culpepper JA, de-Waal MR, et al. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3735-9.
- [3] Doherty TM, Kastelein R, Menon S, et al. Modulation of murine macrophage function by IL-13[J]. *J Immunol*, 1993, 151(12): 7151-60.
- [4] Minty A, Chalon P, Derocq JM, et al. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses[J]. *Nature*, 1993, 362(6417): 248-50.
- [5] de-Waal MR, Figdor CG, Huijbens R, et al. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN-gamma or IL-10[J]. *J Immunol*, 1993, 151(11): 6370-81.
- [6] Punnonen J, de-Vries JE. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN-gamma or IL-10[J]. *J Immunol*, 1994, 152(3): 1094-102.
- [7] Defrance T, Carayon P, Billian G, et al. Interleukin 13 is a B cell stimulating factor[J]. *J Exp Med*, 1994, 179(1): 135-43.
- [8] Briere F, Bridon JM, Servet C, et al. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand[J]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1993, 35(3): 233-5.
- [9] Cocks BG, de-Waal MR, Galizzi JP, et al. IL-10 and IL-13 as B cell growth and differentiation factors[J]. *Int Immunol*, 1993, 5(6): 657-63.
- [10] Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al. Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3730-4.
- [11] Zurawski G, de-Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells[J]. *Immunology Today*, 1994, 15(1): 19-26.
- [12] Miller RL, Eppinger TM, McConnell D, et al. Analysis of cytokine signaling in patients with extrinsic asthma and hyperimmunoglobulin E[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(3): 503-11.
- [13] Mould AW, Matthaei KI, Young IG, et al. Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 1064-71.
- [14] Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, et al. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo[J]. *J Exp Med*, 1995, 182(4): 1169-74.
- [15] Palframan RT, Collins PD, Williams T, et al. Eotaxin induce a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow[J]. *Blood*, 1998, 91(7): 2240-8.
- [16] Li L, Xia Y, Nguyen A, et al. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells[J]. *J*

[17] Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(6): 779-88.

[18] Susaanne M. A Murine Interleukin-4 antagonistic mutant protein completely inhibits interleukin-4-induced cell proliferation, differentiation, and signal transduction[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(3): 1480-3.

[19] Grunewald SM, Werthmann A, Schnarr B, et al. An antagonistic IL-4 mutant prevents type I allergy in the mouse: inhibition of the IL-4/IL-13 receptor system completely abrogates humoral immune response to allergen and development of allergic symptoms in vivo[J]. *J Immunol*, 1998, 160(8): 4004-9.

[20] Donaldson DD, Whitters MJ, Fitz LJ, et al. The murine IL-13 receptor alpha 2: molecular cloning, characterization, and comparison with murine IL-13 receptor alpha 1[J]. *J Immunol*, 1998, 161(5): 2317-24.

#### 参考文献:

[1] Mackenzie AN, Li X, Largaespada DA, et al. Structural comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes[J]. *J Immunol*, 1993, 150(12): 5436-44.

[2] McKenzie AN, Culpepper JA, de-Waal MR, et al. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3735-9.

[3] Doherty TM, Kastelein R, Menon S, et al. Modulation of murine macrophage function by IL-13[J]. *J Immunol*, 1993, 151(12): 7151-60.

[4] Minty A, Chalon P, Derocq JM, et al. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses[J]. *Nature*, 1993, 362(6417): 248-50.

[5] de-Waal MR, Figdor CG, Huijbens R, et al. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN-gamma or IL-10[J]. *J Immunol*, 1993, 151(11): 6370-81.

[6] Punnonen J, de-Vries JE. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN-gamma or IL-10[J]. *J Immunol*, 1994, 152(3): 1094-102.

[7] Defrance T, Carayon P, Billian G, et al. Interleukin 13 is a B cell stimulating factor[J]. *J Exp Med*, 1994, 179(1): 135-43.

[8] Briere F, Bridon JM, Servet C, et al. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand[J]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1993, 35(3): 233-5.

[9] Cocks BG, de-Waal MR, Galizzi JP, et al. IL-10 and IL-13 as B cell growth and differentiation factors[J]. *Int Immunol*, 1993, 5(6): 657-63.

[10] Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al. Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3730-4.

[11] Zurawski G, de-Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells[J]. *Immunology Today*, 1994, 15(1): 19-26.

[12] Miller RL, Eppinger TM, McConnell D, et al. Analysis of cytokine signaling in

patients with extrinsic asthma and hyperimmunoglobulin E[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(3): 503-11.

[13] Mould AW, Matthaei KI, Young IG, et al. Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 1064-71.

[14] Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, et al. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo[J]. *J Exp Med*, 1995, 182(4): 1169-74.

[15] Palframan RT, Collins PD, Williams T, et al. Eotaxin induce a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow[J]. *Blood*, 1998, 91(7):2240-8.

[16] Li L, Xia Y, Nguyen A, et al. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells[J]. *J Immunol*, 1999, 162(5): 2477-87.

[17] Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(6): 779-88.

[18] Susaanne M. A Murine Interleukin-4 antagonistic mutant protein completely inhibits interleukin-4-induced cell proliferation, differentiation, and signal transduction[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(3): 1480-3.

[19] Grunewald SM, Werthmann A, Schnarr B, et al. An antagonistic IL-4 mutant prevents type I allergy in the mouse: inhibition of the IL-4/IL-13 receptor system completely abrogates humoral immune response to allergen and development of allergic symptoms in vivo[J]. *J Immunol*, 1998, 160(8): 4004-9.

[20] Donaldson DD, Whitters MJ, Fitz LJ, et al. The murine IL-13 receptor alpha 2: molecular cloning, characterization, and comparison with murine IL-13 receptor alpha 1[J]. *J Immunol*, 1998, 161(5): 2317-24.