

IL-13 及其在哮喘发病机制中的作用

孟莹莹 蔡绍曦(第一军医大学南方医院呼吸内科 广东 广州 510515)

摘要 IL-13 是一种由 CD4⁺ 细胞产生的细胞因子,具有免疫调节作用。主要综述了 IL-13 的特性、免疫学功能及其在哮喘发病机制中的作用,促进 IgE 合成、otaxin 表达和对气道其它方面的影响,为进一步寻求防治哮喘新药提供理论基础。

关键词 IL-13 哮喘 发病机制

中图分类号 R74;R562.25 文献标识码 A 文章编号 000-2588(2001)09-0711-03

IL-13 是 1993 年才正式命名的一种由 CD4⁺ 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。它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⁺) 细胞分泌。活化的单核细胞、D8 细胞、B 细胞等也可分泌。其基因序列长度约为 4.6kb,鼠约为 4.3kb。两者有 66% 的同源性。位于人第 5 号染色体长臂 5q31 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。

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) 可抑制单核细胞的抗体介导细胞毒活性,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。包括 IL-1、IL-6、IL-8、NF- κ B 和 gro 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 类抗原 CD13 和 CD23 的表达,负调 CD64、CD32(FcR γ)、CD16(FcR α) 和 CD14 抗原的表达,但不影响 MHC 类抗原 CD54、CAM-1、CAM-2 和 CD58、FA-3 的表达。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。IL-13 对巨噬细胞的 MHC 及 MHC 类抗原表达均有增强作用。

2.2 抑制细胞免疫反应

根据 CD4⁺ 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- γ 和 INF- γ 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- β 、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,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

IL-13 刺激 B 淋巴细胞的增殖,减少凋亡,对 Ig 合成的影响。IL-13 可以促进 B 淋巴细胞分泌 IgM、IgG、IgG4、IgE,但不刺激 IgA 的产生。适当激活的 CD4⁺T 细胞或其细胞膜存在时,IL-13 可诱导高度纯化 IgD⁺B 细胞合成 IgE 及 IgG4。证明 IL-13 可导致 Ig 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。IL-13 促进静息状态下的 B 细胞表达表面抗原 CD23、MHCII、IgM 和 CD72。

3 IL-13 与哮喘的关系

Zurawski 等^[1]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,4 h 后达高峰,并可检测到 IL-13。在 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

收稿日期 2001-04-19

作者简介 孟莹莹,女,1974 年生,浙江诸暨人,2000 年毕业于第一军医大学,硕士,主治医师,电话 020-85141575

到目前为止已发现多种细胞因子参与了 IgE 的合成过程。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应性病人体内 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- γ 、IFN- δ 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 经 IL-13 刺激 IgE 经 STAT6 途径，而 IFN- γ 抑制经 STAT1 途径。Miller 等的研究^[10]却提出了不同的观点。

另外，当变应原激活 T 细胞后，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。同时在过敏反应的早期阶段激活血中嗜酸性粒细胞。IL-4 和 IL-13 对其均有刺激作用，且呈量效关系。IL-13 的作用要大得多。Li 等^[11]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 和 IL-5 的作用，它不能完全阻滞嗜酸性粒细胞的聚集。NF- κ B 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^[12]研究证明 IL-13 可导致气道粘液分泌增多、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^[13]研制了一种 IL-4 的拮抗剂。他们将 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 变异体。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 所导致的细胞增殖、分化及信号转导。同时对 IL-13 也有抑制作用。Grunewald^[14]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 及 IgG2b 及 IgG3 的合成。

除此之外，研究人员^[15]以 PCR 方法扩增 IL-13 受体 2 的 DNA 片段，转录并翻译合成蛋白质。合成 IL-2 受体 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

- Mackenzie AN, Li X, Largaespada DA. Structural comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes. *J Immunol*, 1993, 150(12): 5436-44.
- McKenzie AN, Culpepper JA, de-Waal MR. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3735-9.
- Doherty TM, Kastelein R, Menon S. Modulation of murine macrophage function by IL-13. *J Immunol*, 1993, 151(12): 7151-60.
- Minty A, Chalon P, Derocq JM. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immuneresponses. *Nature*, 1993, 362(6417): 248-50.
- de-Waal MR, Figdor CG, Huijbens R. 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 Immunol*, 1993, 151(11): 6370-81.
- 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 Immunol*, 1994, 152(3): 1094-102.
- DeFrance T, Carayon P, Billian G. Interleukin 13 is a B cell stimulating factor. *Exp Med*, 1994, 179(1): 135-43.

- 咱5 咱5 Briere F, Bridon JM, Servet C, 藻藻藻 IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand 咱咱 咱咱 Rev Fr Hematol, 1993, 35(3):233-5.
- 咱6 咱6 Cocks BG, de-Waal MR, Galizzi JP, 藻藻藻 IL-10 and IL-13 as B cell growth and differentiation factors 咱咱 Int Immunol, 1993, 5(6):657-63.
- 咱7 咱7 Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, 藻藻藻 Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells 咱咱 Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(8):3730-4.
- 咱8 咱8 Zurawski G, de-Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells 咱咱 Immunology Today, 1994, 15(1):19-26.
- 咱9 咱9 Miller RL, Eppinger TM, McConnell D, 藻藻藻 Analysis of cytokine signaling in patients with extrinsic asthma and hyperimmunoglobulin E 咱咱 Allergy Clin Immunol, 1998, 102(3):503-11.
- 咱0 咱0 Mould AW, Matthaei KI, Young IG, 藻藻藻 Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice 咱咱 Clin Invest, 1997, 99(5):1064-71.
- 咱1 咱1 Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, 藻藻藻 Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation 咱咱 J Exp Med, 1995, 182(4):1169-74.
- 咱2 咱2 Palframan RT, Collins PD, Williams T, 藻藻藻 Eotaxin induce a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow 咱咱 Blood, 1998, 91(7):2240-8.
- 咱3 咱3 Li L, Xia Y, Nguyen A, 藻藻藻 Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells 咱咱 J Immunol, 1999, 162(5):2477-87.
- 咱4 咱4 Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, 藻藻藻 Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production 咱咱 J Clin Invest, 1999, 103(6):779-88.
- 咱5 咱5 Sussan M. A murine interleukin-4 antagonistic mutant protein completely inhibits interleukin-4-induced cell proliferation, differentiation, and signal transduction 咱咱 J Biol Chem, 1997, 272(3):1480-3.
- 咱6 咱6 Grunewald SM, Werthmann A, Schnarr B, 藻藻藻 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 an allergen and development of allergic symptoms 咱咱 J Immunol, 1998, 160(8):4004-9.
- 咱7 咱7 Donaldson DD, Whitters MJ, Fitz LJ, 藻藻藻 The murine IL-13 receptor alpha2: molecular cloning, characterization, and comparison with murine IL-13 receptor alpha 1 咱咱 J Immunol, 1998, 161(5):2317-24.

(上接 698 页)

醉期间血浆儿茶酚胺升高不显著。本研究结果表明,尽管采用了全麻复合硬膜外麻醉,但随着手术时间的延长,两组 VO_2 逐渐升高,其中以中年组 VO_2 的增加较老年组多,说明全麻复合硬膜外麻醉也不能完全消除上腹部手术时的应激反应。即使儿茶酚胺不升高,而与能量代谢相关激素的增加,也可使机体代谢率升高。这可能是由于硬膜外麻醉只能阻断脊神经根的交感神经,运动和运动神经,阻断手术切皮时的伤害性刺激向中枢传导,但硬膜外麻醉却不能阻断由迷走神经核发出支配腹腔脏器的迷走神经,因此硬膜外麻醉不能抑制手术进腹腔后牵拉痛导致的应激反应。

4 结论

在吸入全麻复合硬膜外麻醉下,上腹部手术期间老年病人血流动力学的波动幅度较大,但其氧耗的上升速度和幅度相对较中年病人小。

参考文献

- 咱1 咱1 Hanhlein KB, Michels H, Schipulle M, 藻藻藻 Microcomputer assisted monitoring system for measuring and processing cardiorespiratory variables: preliminary results of clinical trials 咱咱 Crit Care Med, 1985, 13(5):426-31.
- 咱2 咱2 Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update 咱咱 Anesthesiology, 1990, 73(2):308-27.
- 咱3 咱3 王显春, 赵国庆, 董良. 硬膜外阻滞和 N_2O-O_2 安氟醚吸入麻醉对围术期老年男性 R-A-A 系统的影响 咱咱 临床麻醉学杂志, 1997, 13(1):17-9.
- 咱4 咱4 贾乃光, 郭恒怡, 孙英, 等. 单纯全身麻醉与全麻合并硬膜外麻醉血浆儿茶酚胺水平变化的比较 咱咱 中国医学科学院学报, 1991, 13(2):112-4.