



扫码阅读电子版

MUC1/Muc1 在肺部疾病中作用的研究进展

袁良 李德富 卢文菊

广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室

国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 510030

通信作者: 卢文菊, Email: wlu92@yahoo.com

【摘要】 黏蛋白 1 (MUC1/Muc1) 是由 MUC1 或 Muc1 基因编码的一种高糖基化、高分子量蛋白。它是一种跨膜糖蛋白, 分布在呼吸道、胃肠道等上皮细胞、II 型肺泡上皮细胞以及各种免疫相关细胞表面。MUC1 在肺肿瘤组织中异常表达, 并促进其发生与发展。近年来, 越来越多的研究表明 MUC1/Muc1 是一个内源性抗炎分子, 在肺部急性感染性疾病中发挥着重要抗炎作用; 且其在慢性阻塞性肺疾病、过敏性支气管哮喘以及间质性肺疾病中可能均起一定作用。本文将对 MUC1/Muc1 在各种肺部疾病中的作用进行综述。

【关键词】 肺肿瘤; 肺疾病, 慢性阻塞性; 肺疾病, 间质性; MUC1/Muc1; 肺部感染

基金项目: 国家自然科学基金 (81520108001); 国家重点基础研究发展计划 (2015CB553406)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.09.008

Advances in the role of MUC1/Muc1 in pulmonary diseases

Yuan Liang, Li Defu, Lu Wenju

State Key Laboratory of Respiratory Diseases, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Guangzhou Institute of Respiratory Health, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510030, China

Corresponding author: Lu Wenju, Email: wlu92@yahoo.com

【Abstract】 Mucin 1 (MUC1/Muc1) is a highly glycosylated protein with high molecular weight encoded by the MUC1 or Muc1 gene. It is a transmembrane glycoprotein distributing on the surface of epithelial cells in the respiratory and gastrointestinal tract, type II alveolar epithelial cells and various immune-related cells. MUC1 is abnormally expressed in lung tumor tissues and promotes its genesis and development. In recent years, increasing numbers of studies have shown that MUC1/Muc1 is an endogenous anti-inflammatory molecule, which plays an important role against acute lung infection. Moreover, it may take effect in chronic obstructive pulmonary disease, allergic asthma and interstitial lung disease. This article reviews the role of MUC1/Muc1 in various pulmonary diseases.

【Key words】 Lung neoplasms; Pulmonary disease, chronic obstructive; Lung diseases, interstitial; MUC1/Muc1; Pulmonary infection

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81520108001); National Key Basic Research Development Plan (2015CB553406)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.09.008

黏蛋白 1 (人黏蛋白 1 用 MUC1 表示, 动物黏蛋白 1 用 Muc1 表示) 属于 I 型跨膜黏蛋白, 广泛存在于呼吸道、胃肠道等上皮细胞以及各种免疫相关细胞表面^[1-2]。长期以来, 由于 MUC1 在大多数癌症中过表达并异常糖基化, 因此, 它一直作为肿瘤相关分子被研究^[3]。但近年来大量研究表明, MUC1 是一个重要的内源性抗炎分子, 可在急性

肺部感染发生时促进炎症消退^[2]。此外, 它还可能在其他肺部疾病 [如: COPD、过敏性支气管哮喘以及间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD)] 的发生、发展中发挥重要作用, 但具体作用以及机制尚不明确。

1 MUC1/Muc1 结构

MUC1 氨基酸序列中包括 3 个结构域: 胞外区、跨膜

区和胞内区^[1]。其胞外区高度糖基化,具有铜绿假单胞菌的结合位点^[1-4]。MUC1 胞外区可被肿瘤坏死因子转化酶、基质金属蛋白酶 14 和 γ -分泌酶选择性切割^[5-7],从而释放到细胞外充当可溶性诱饵,以阻断铜绿假单胞菌与细胞表面 MUC1 的结合^[8]。MUC1 CT 区含有 7 个进化高度保守的酪氨酸残基,其中大部分可被磷酸化,磷酸化的酪氨酸残基可作为参与信号转导的激酶和衔接蛋白的结合位点^[9-13],包括磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、细胞类固醇激素受体共激活因子(cell steroid receptor coactivator, c-Src)、生长因子受体结合蛋白 2 等^[2]。

2 MUC1/Muc1 与肺癌

MUC1 在肺癌细胞中异常表达,主要表现为过表达及非极性分布^[14-15],且其常提示肺癌预后不良^[14,16-17]。吸烟能显著增加肺癌的患病风险,香烟烟雾(cigarette smoke, CS)含有高诱变物质,可促进肺癌的发生及发展^[17]。CS 可诱导气道上皮细胞过表达 MUC1,使 EGFR 介导的信号转导增强、细胞间黏附的稳定性减弱、细胞极性丧失,进而促进 CS 或 CS 衍生的致癌物(如苯并芘等)所诱导的细胞转化^[15,19]。CS 还能诱导气道上皮细胞顶端-基底极性丧失, MUC1 在细胞膜上重新分布,并与 EGFR 结合,进而促进 MUC1 CT 区的磷酸化。磷酸化的 MUC1 CT 区与连接蛋白、 β -连环蛋白和 p120-连环蛋白相互作用,破坏 E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白和 E-钙黏蛋白/p120-连环蛋白复合物的形成,消除细胞间的黏附作用,从而促进肺癌的转移^[15,20]。此外,人支气管上皮细胞经 CS 刺激后,其 MUC1 CT 区与 EGFR、c-Src 以及 p120-连环蛋白的相互作用增强^[21]。甚至, MUC1 CT 区可与 p120-连环蛋白形成复合物并入核,参与肺癌组织中上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的调控^[22],而 EMT 是癌细胞获得侵袭性的重要原因^[22];另外, MUC1 过表达可增强肺癌细胞增殖活性,并可通过激活 PI3K-AKT 途径增强其促血管生成活性^[14,24]。以上证据表明 CS 可通过诱导 MUC1 的过表达、重新分布、磷酸化,促进肺癌的发生与发展。

然而,一项研究表明,与 Muc1 野生型小鼠相比, Muc1 基因敲除小鼠暴露于尼古丁衍生的亚硝胺酮(一种 CS 衍生的致癌物质)后,其肺组织中上皮调节蛋白(EGFR 配体)水平、EGFR-AKT 通路活性以及肿瘤多样性均显著增加^[25]。此外,用 MUC1 CT 区抑制性合成肽处理 A549 细胞,可促进上皮调节蛋白的产生^[24]。这表明 MUC1 可通过抑制上皮调节蛋白的产生抑制 EGFR-AKT 通路的激活,从而抑制肿瘤的发生与发展。

虽然上述 2 种结论截然不同,却表明 MUC1 在肺肿瘤的发生与发展中发挥复杂的作用。这可能是由于在肿瘤微环境不同类型的细胞中, MUC1 的作用不同。

3 MUC1/Muc1 与急性肺部感染性疾病

在一些急性肺部感染性疾病中, MUC1/Muc1 发挥着

重要抗炎作用。与 Muc1 野生型小鼠相比, Muc1 基因敲除小鼠在铜绿假单胞菌或肺炎链球菌感染过程中,肺部炎症反应更明显,细菌清除能力增强,但炎症消退时间延长^[26-27]。此外,多个体外研究也证明 MUC1/Muc1 在急性肺部感染中起抗炎作用^[26,28-29]。

目前,越来越多的证据表明,在肺部发生急性感染时,普遍存在一个炎症调节的负反馈环。即病原体与气道上皮细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)结合,导致核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化,产生炎症反应,IL-8、肿瘤坏死因子 α 、中性粒细胞弹力蛋白酶增多。增多的 IL-8、肿瘤坏死因子 α 、中性粒细胞弹力蛋白酶诱导气道上皮细胞过表达 MUC1,而过表达的 MUC1 可通过其 CT 区抑制 TLRs 与衔接蛋白(如髓样分化因子 88)的结合,从而促进炎症消退^[2,30-31]。

总之, MUC1 在急性肺部感染和炎症发生时表达水平增高,是重要的内源性抗炎分子,保护肺组织免于炎症损伤。

4 MUC1/Muc1 与 COPD

COPD 是一种以不可逆性气流受限为特征慢性肺部疾病,目前认为其发病主要与促炎-抗炎、氧化-抗氧化以及蛋白酶-抗蛋白酶等机制失衡导致的气道壁和肺泡间隔重构、肺组织结构破坏有关^[32]。

吸烟是 COPD 发病的首要危险因素。CS 中的多种氧化物通过诱导上皮细胞中活性氧簇的大量产生或激活肿瘤坏死因子转化酶,进而激活 c-Src、EGFR、Grb2、丝裂原活化蛋白激酶等信号分子,促使 NF- κ B 等转录因子入核,从而促进细胞中炎症介质的产生和释放^[31];而 CS 可以诱导 MUC1 CT/c-Src/EGFR 复合物的形成^[20],减少游离 c-Src,从而抑制 CS 所诱导的炎症反应。CS 还可通过激活糖原合成酶激酶 3 β /Wnt3a/ β -连环蛋白^[34]、EGFR/Src/c-Jun 氨基末端激酶^[35]等信号通路,使气道以及肺泡上皮细胞发生 EMT,从而破坏气道以及肺泡上皮的正常结构和功能。而 Muc1 CT 区的多个位点能与 EMT 信号通路中 EGFR、c-Src、糖原合成酶激酶 3 β 等多个关键分子结合^[3],提示 Muc1 可能竞争结合上述信号分子,调控气道上皮细胞 EMT 的发生,减轻 CS 所致的气道上皮损伤。

COPD 患者痰液和血浆中涎液化糖链抗原(Krebs von den Lundgen-6, KL-6),由 MUC1 胞外区的唾液酸化糖链组成)水平升高,且其与气流受限程度、吸烟史正相关^[35]。且 COPD 急性加重期患者痰液中 KL-6 水平升高更明显^[36]。此外,有体外研究表明 CS 可诱导气道上皮细胞过表达 MUC1^[33,38-39]。

CS 可诱导气道上皮细胞过表达 MUC1,而 MUC1 又可与炎症和 EMT 通路中的关键分子结合,这提示 MUC1 可能在 COPD 的发生、发展中起重要作用,但需要进一步验证。

5 MUC1/Muc1 与过敏性支气管哮喘

过敏性支气管哮喘是支气管哮喘中最容易识别的类型,以过敏性气道炎症、气道高反应性、黏液分泌过多等为

特征^[40]。

研究发现急性加重期的儿童支气管哮喘患者血清中 KL-6 (由 MUC1 胞外区的唾液酸化糖链组成) 水平升高^[41], 且在大鼠过敏性支气管哮喘模型中发现: Muc1 在过敏性支气管哮喘发生时表达增加, Muc1 过表达可能通过抑制黏液栓形成和炎症反应来抑制支气管哮喘的发生、发展^[42]。

此外, 过敏性支气管哮喘气道炎症主要由 Th2 细胞及 Th2 相关细胞因子介导^[43-44]。有关研究表明, 与 Muc1 野生型小鼠相比, Muc1 基因敲除小鼠脾脏树突状细胞诱导 CD4⁺ T 细胞分化成 Th1 和 Th17 细胞的能力更强^[45], 这提示 Muc1 有利于幼稚 T 细胞向 Th2 细胞分化, 其可能因此促进过敏性气道炎症的发生以及发展。

以上 2 个结论是相反的, 且二者涉及的机制不同, 需使用 Muc1 敲除的支气管哮喘动物模型进一步验证。

6 MUC1/Muc1 与 ILD

ILD 是一组主要累及肺间质和肺泡腔, 导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病的总称。特发性肺纤维化以及硅肺均属于 ILD^[46-47]。

不同类型 ILD (包括特发性肺纤维化) 的成人患者多数支气管肺泡灌洗液中和血清中 KL-6 水平显著增加, 且其常提示该病预后不良^[48]。据报道, KL-6 可趋化人肺成纤维细胞, 并促进其增殖、抑制其凋亡^[49-50], 所以小气道上皮表面被覆液体中的 KL-6 水平上升可能促进 ILD 的纤维化过程。然而, 有研究表明, 与 Muc1 野生型小鼠相比, Muc1 基因敲除小鼠暴露于硅后, 肺组织纤维化程度更重^[51], 其涉及的机制可能为: Muc1 通过干扰 TLRs/NF- κ B/NLRP3 (NLR 家族, 含有 pyrin 的炎性小体) 通路, 抑制巨噬细胞产生 IL-1 β , 从而抑制硅所诱导的肺纤维化^[51]。

上述 2 种结论截然相反, 可能由于不同研究的 MUC1/Muc1 来源不同, 糖基化程度不同, 从而影响了它的生物活性。当然, 这一假设需要在体外和体内模型中加以验证。

7 展望

目前关于 MUC1/Muc1 与肺部疾病的研究主要集中在肺部肿瘤方面, 并没有关于 MUC1/Muc1 在 COPD 或支气管哮喘中作用的直接研究, 且它在肺纤维化中的作用也尚需要进一步研究。此外, 大多数关于 MUC1/Muc1 在气道感染时抗炎作用的机制是由上皮细胞的体外研究得来。因此, 未来的研究有必要了解气道感染时 MUC1 在非上皮细胞中的作用, 例如: II 型肺泡上皮细胞、成纤维细胞以及免疫相关细胞, 以及它们在炎症和肿瘤发生及发展中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kim KC, Lillehoj EP. MUC1 mucin: a peacemaker in the lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(6): 644-647. DOI: 10.1165/rcmb.2008-0169TR.
- [2] Kato K, Lillehoj EP, Lu W, et al. MUC1: the first respiratory mucin with an anti-inflammatory function [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(12). DOI: 10.3390/jcm6120110.
- [3] Nath S, Mukherjee P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(6): 332-342. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.02.007.
- [4] Kato K, Lillehoj EP, Kai H, et al. MUC1 expression by human airway epithelial cells mediates *Pseudomonas aeruginosa* adhesion [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2: 68-77.
- [5] Thathiah A, Blobel CP, Carson DD. Tumor necrosis factor- α converting enzyme/ADAM 17 mediates MUC1 shedding [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(5): 3386-3394. DOI: 10.1074/jbc.M208326200.
- [6] Thathiah A, Carson DD. MT1-MMP mediates MUC1 shedding independent of TACE/ADAM17 [J]. *Biochem J*, 2004, 382(Pt 1): 363-373. DOI: 10.1042/BJ20040513.
- [7] Julian J, Dharmaraj N, Carson DD. MUC1 is a substrate for γ -secretase [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(4): 802-815. DOI: 10.1002/jcb.22922.
- [8] Lillehoj EP, Hyun SW, Liu A, et al. NEU1 sialidase regulates membrane-tethered Mucin (MUC1) ectodomain adhesiveness for *Pseudomonas aeruginosa* and decoy receptor release [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(30): 18316-18331. DOI: 10.1074/jbc.M115.657114.
- [9] Pandey P, Kharbanda S, Kufe D. Association of the DF3/MUC1 breast cancer antigen with Grb2 and the Sos/Ras exchange protein [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(18): 4000-4003.
- [10] Li Y, Kuwahara H, Ren J, et al. The c-Src tyrosine kinase regulates signaling of the human DF3/MUC1 carcinoma-associated antigen with GSK3 β and β -catenin [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(9): 6061-6064. DOI: 10.1074/jbc.C000754200.
- [11] Li Y, Ren J, Yu W, et al. The epidermal growth factor receptor regulates interaction of the human DF3/MUC1 carcinoma antigen with c-Src and β -catenin [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(38): 35239-35242. DOI: 10.1074/jbc.C100359200.
- [12] Wang H, Lillehoj EP, Kim KC. Identification of four sites of stimulated tyrosine phosphorylation in the MUC1 cytoplasmic tail [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310(2): 341-346.
- [13] Kato K, Lu W, Kai H, et al. Phosphoinositide 3-kinase is activated by MUC1 but not responsible for MUC1-induced suppression of Toll-like receptor 5 signaling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(3): L686-L692. DOI: 10.1152/ajplung.00423.2006.
- [14] Yao M, Zhang W, Zhang Q, et al. Overexpression of MUC1 enhances proangiogenic activity of non-small-cell lung cancer cells through activation of Akt and extracellular signal-regulated kinase pathways [J]. *Lung*, 2011, 189(6): 453-460. DOI: 10.1007/s00408-011-9327-y.
- [15] Chen YT, Gallup M, Nikulina K, et al. Cigarette smoke induces epidermal growth factor receptor-dependent

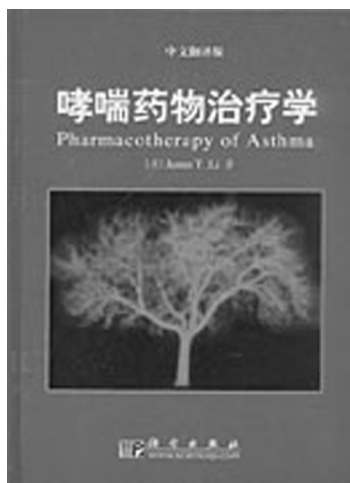
- redistribution of apical MUC1 and junctional beta-catenin in polarized human airway epithelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177 (3): 1255-1264. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091129.
- [16] Khodarev NN, Pitroda SP, Beckett MA, et al. MUC1-induced transcriptional programs associated with tumorigenesis predict outcome in breast and lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (7): 2833-2837. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4513.
- [17] Guddo F, Giatromanolaki A, Koukourakis MI, et al. MUC1 (episialin) expression in non-small cell lung cancer is independent of EGFR and c-erbB-2 expression and correlates with poor survival in node positive patients [J]. *J Clin Pathol*, 1998, 51(9):667-671.
- [18] Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types [J]. *Nature*, 1989, 342(6250):705-708. DOI:10.1038/342705a0.
- [19] Xu X, Bai L, Chen W, et al. MUC1 contributes to BPDE-induced human bronchial epithelial cell transformation through facilitating EGFR activation [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3):e33846. DOI:10.1371/journal.pone.0033846.
- [20] Zhang L, Gallup M, Zlock L, et al. Cigarette smoke disrupts the integrity of airway adherens junctions through the aberrant interaction of p120-catenin with the cytoplasmic tail of MUC1 [J]. *J Pathol*, 2013, 229 (1): 74-86. DOI: 10.1002/path.4070.
- [21] Zhang L, Gallup M, Zlock L, et al. Pivotal role of MUC1 glycosylation by cigarette smoke in modulating disruption of airway adherens junctions in vitro [J]. *J Pathol*, 2014, 234(1): 60-73. DOI:10.1002/path.4375.
- [22] Zhang L, Gallup M, Zlock L, et al. Cigarette smoke mediates nuclear to cytoplasmic trafficking of transcriptional inhibitor kaiso through MUC1 and P120-Catenin [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(12): 3146-3159. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.011.
- [23] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420-1428. DOI:10.1172/JCI39104.
- [24] Raina D, Kosugi M, Ahmad R, et al. Dependence on the MUC1-C oncoprotein in non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(5): 806-816. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-1050.
- [25] Xu X, Chen W, Leng S, et al. Mucl knockout potentiates murine lung carcinogenesis involving an epiregulin-mediated EGFR activation feedback loop [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38 (6):604-614. DOI:10.1093/carcin/bgx039.
- [26] Lu W, Hisatsune A, Koga T, et al. Cutting edge: enhanced pulmonary clearance of *Pseudomonas aeruginosa* by Mucl knockout mice [J]. *J Immunol*, 2006, 176(7): 3890-3894.
- [27] Dhar P, Ng GZ, Dunne EM, et al. Mucin 1 protects against severe *Streptococcus pneumoniae* infection [J]. *Virulence*, 2017, 8 (8): 1631-1642. DOI: 10.1080/21505594.2017.1341021.
- [28] Li Y, Dinwiddie DL, Harrod KS, et al. Anti-inflammatory effect of MUC1 during respiratory syncytial virus infection of lung epithelial cells in vitro [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298 (4): L558-L563. DOI: 10.1152/ajplung.00225.2009.
- [29] Kyo Y, Kato K, Park YS, et al. Antiinflammatory role of MUC1 mucin during infection with nontypeable *Haemophilus influenzae* [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46 (2): 149-156. DOI:10.1165/rcmb.2011-0142OC.
- [30] Ueno K, Koga T, Kato K, et al. MUC1 mucin is a negative regulator of toll-like receptor signaling [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 38 (3): 263-268. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0336RC.
- [31] Kato K, Lillehoj EP, Kim KC. MUC1 regulates epithelial inflammation and apoptosis by PolyI:C through inhibition of Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter-inducing IFN- β (TRIF) recruitment to Toll-like receptor 3 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 51 (3): 446-454. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0018OC.
- [32] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report) [EB/OL]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [33] Lee IT, Yang CM. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84 (5): 581-590. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.05.005.
- [34] Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283 (4): L867-L873. DOI:10.1152/ajplung.00020.2002.
- [35] Holloway RA, Donnelly LE. Immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(2): 95-102. DOI:10.1097/MCP.0b013e32835cfff5.
- [36] Ishikawa N, Mazur W, Toljamo T, et al. Ageing and long-term smoking affects KL-6 levels in the lung, induced sputum and plasma [J]. *BMC Pulm Med*, 2011, 11:22. DOI:10.1186/1471-2466-11-22.
- [37] Zheng Z, Qi Y, Xu X, et al. Sputum mucin 1 is increased during the acute phase of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (7): 1873-1882. DOI:10.21037/jtd.2017.06.63.
- [38] Koga T, Kuwahara I, Lillehoj EP, et al. TNF- α induces MUC1 gene transcription in lung epithelial cells: its signaling pathway and biological implication [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293 (3): L693-L701. DOI: 10.1152/ajplung.00491.2006.
- [39] Kuwahara I, Lillehoj EP, Hisatsune A, et al. Neutrophil elastase stimulates MUC1 gene expression through increased Sp1 binding to the MUC1 promoter [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289 (2): L355-L362. DOI: 10.1152/ajplung.00040.2005.

- [40] Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2018) [EB/OL]. <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
- [41] Imai T, Takase M, Takeda S, et al. Serum KL-6 levels in pediatric patients: reference values for children and levels in pneumonia, asthma, and measles patients [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2002, 33(2):135-141.
- [42] Hasan B, Abudulimu H, Tian L, et al. Changes in mucin 1 expression in a rat model of allergic airway inflammation[J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44 (3): 137-142. DOI: 10. 1080/01902148.2018.1439127.
- [43] Oliphant CJ, Barlow JL, Mckenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses[J]. *Immunology*, 2011, 134(4):378-385. DOI:10. 1111/j. 1365-2567. 2011. 03499. x.
- [44] Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation[J]. *Lancet*, 2010, 376(9743):835-843. DOI:10. 1016/S0140-6736(10)61226-3.
- [45] Rao SP, Ge XN, Sriramarao P. Regulation of eosinophil recruitment and activation by galectins in allergic asthma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 68. DOI: 10. 3389/fmed. 2017.00068.
- [46] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(2):277-304. DOI:10. 1164/ajrcm. 165. 2. ats01.
- [47] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (6): 733-748. DOI: 10. 1164/rccm. 201308-1483ST.
- [48] Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases [J]. *Respir Investig*, 2012, 50 (1): 3-13. DOI: 10. 1016/j. resinv. 2012. 02. 001.
- [49] Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, et al. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(4): 1845-1852. DOI:10. 1016/j. bbr. 2005. 10. 144.
- [50] Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, et al. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17 (4): 501-507. DOI: 10. 1165/ajrcmb. 17. 4. 2253.
- [51] Kato K, Zemskova MA, Hanss AD, et al. Muc1 deficiency exacerbates pulmonary fibrosis in a mouse model of silicosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493 (3): 1230-1235. DOI:10. 1016/j. bbr. 2017. 09. 047.

(收稿日期:2018-08-27)

. 简讯 .

《哮喘药物治疗学》(中文翻译版)



由美国 Mayo 临床医学院 James T. Li 教授编著的《哮喘药物治疗学》重点讲述了哮喘的药物治疗。该书在对哮喘全方位药物治疗原则进行回顾的同时,还对哮喘药物的药理学和临床应用进行了系统阐述,提供了主要针对门诊患者的最佳哮喘药物治疗的可行性方案;对比了哮喘药物的几个国际化方案;通过对文献的回顾,分析了一些已得到确认的免疫抑制剂和免疫调节剂;探讨了急诊、住院和 ICU 中哮喘的药物治疗;为本书撰文的国际知名学者还就已发表的实践指南、治疗计划、药理药效学及临床进行阐述。以期对哮喘的治疗和预防提供最为权威也是最新的参考资料。

定价 198.00 元。邮购联系人:温晓萍 电话:010-64034601 传真:010-64019761 E-mail: med-prof@mail. sciencep. com 地址:100717 北京市东黄城根北街 16 号 科学出版社医学中心 温晓萍(请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、是否要发票等)