

文章编号:1000-7423(2012)-01-0056-05

【综述】

巨噬细胞迁移抑制因子的抗寄生虫病作用研究

梁乐¹, 刘海鹏², 曹建平^{3*}

【提要】 巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是一种重要的促炎和免疫调节蛋白,作为天然免疫应答级联反应的上游因子,参与调节适应性免疫应答,负反馈调节糖皮质激素的抗炎功能,调节细胞增殖与分化、细胞凋亡和细胞周期,并参与调节多种寄生虫感染与免疫过程。疟原虫、硕大利什曼原虫、马来丝虫等多种寄生虫的 MIF 与哺乳动物的 MIF 为同系物,并参与调控虫体与宿主的相互作用,发挥新型的免疫逃避作用。因此,针对抗 MIF 的小分子抑制物和疫苗的研发为上述相关寄生虫病的预防和治疗提供了一条全新的途径。

【关键词】 巨噬细胞迁移抑制因子(MIF);糖皮质激素;天然免疫;适应性免疫;MIF直系同源蛋白;互变异构酶

中图分类号:R53

文献标识码:A

Functional Roles of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Anti-parasitic Diseases

LIANG Le¹, LIU Hai-peng², CAO Jian-ping^{3*}

(1 Shanghai Medical Instrumentation College, Shanghai 200093, China; 2 Shanghai Pulmonary Hospital, 200433, China; 3 National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; Key Laboratory of Parasite and Vector Biology, MOH; WHO Collaborating Center of Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is an important proinflammatory and immunoregulatory mediator, which locates at the apex of the cascade of innate immune response. It also plays an important role in regulating adaptive immune responses and counter-regulating the immunosuppressive effect of glucocorticoid. MIF is actively involved in a series of cell processes such as cell proliferation and differentiation as well as cell apoptosis. MIF is reported to regulate the host immune response to parasitic infection. Interestingly, the ortholog of mammalian MIF was identified in multiple parasites such as *Plasmodium* spp., *Leishmania major*, *Brugia malayi* and so on, which is actively involved in the regulation of host-pathogen interaction and therefore provides a novel immune evasion mechanism. Therefore, development of small molecular inhibitors and vaccines against MIF will pave a new avenue for the prevention and treatment of related parasitic diseases.

【Key words】 Macrophage migration inhibitory factor (MIF); Glucocorticoid; Innate immunity; Adaptive immunity; MIF ortholog; Tautomerase

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30872212, 30771880), the Hi-tech Research and Development Program of China (No. 2006AA02Z444) and the National Special Science and Technology Project for Major Infectious Diseases of China (No. 2009ZX10004-201)

* Corresponding author, E-mail: caojp@yahoo.com

巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是由活化淋巴细胞分泌的,具有抑制腹腔巨噬细胞迁移能力的细胞因子。X-射线晶体结构解析和磁共振研究表明, MIF 主要以同源三聚体的形式存在。MIF 单体编码 115 个氨基酸,其中氨基端甲硫氨酸被氨肽酶切除后形成成熟的 MIF,相对分

子质量 (M_r) 约为 12 300。MIF 可行使细胞因子和分子伴侣等功能,参与调节一系列的细胞过程,如调节基因转录,调控细胞增殖与分化,负反馈调节糖皮质激素抑制炎症功能,抑制 p53 肿瘤抑制因子等一系列信号转导通路。此外, MIF 可行使两种酶活性功能: 酮-烯醇互变异构酶与硫醇蛋白氧化还原酶活性。研

基金项目: 国家自然科学基金(No. 30872212, 30771880); 国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(No. 2006AA02Z444); 国家传染病科技重大专项(No. 2009ZX10004-201)

作者单位: 1 上海医疗器械高等专科学校, 上海 200093; 2 上海市肺科医院, 上海 200433; 3 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025

* 通讯作者, E-mail: caojp@yahoo.com

究发现, MIF 的酶活性与其生物学功能具有一定联系, 且一系列针对其酶活性的小分子化合物相继研发出来, 因此可通过抑制其酶活性调节其生物学功能。

1 巨噬细胞迁移抑制因子的免疫调节功能

MIF 是一种重要的促炎和免疫调节蛋白, 处于炎症应答级联反应的上游, 通过自分泌或旁分泌的方式促进其他细胞因子的释放, 从而有力地激活天然免疫应答。MIF 某些特别的细胞生物学特征决定了其在天然免疫中的独特作用。首先, MIF 储存于细胞质中, 外界刺激可诱导其快速释放, 且该过程不依赖于 RNA 的转录和翻译^[1]。其次, MIF 可通过其细胞表面受体 CD74 激活有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 和蛋白激酶 B (PKB/Akt), 调节 Jun 激活区域结合蛋白 1 (Jab1) 和抑癌蛋白 p53 的转录活性^[2,3], 因此, MIF 缓解炎症的一个重要机制是通过凋亡途径及时清除活化的单核细胞/巨噬细胞。过度炎症或 MIF 等位基因的高表达致使产生高浓度的 MIF, 抑制了促凋亡蛋白 p53 在胞浆内积累, 进而抑制单核细胞/巨噬细胞凋亡^[4], 维持和增强其存活能力, 最终促进和延长天然免疫应答。此外, MIF 还具有趋化因子的特征, 其可通过 pseudo-ELR 结构域结合趋化因子受体 CXCR2 和 CXCR4, 介导趋化功能^[5,6]。

除介导天然免疫应答外, MIF 还参与调节适应性免疫应答。MIF 参与 T 细胞的活化。活化的 T 细胞分泌 MIF, 进而增强白细胞介素-2 (IL-2)、IL-2 受体和 γ 干扰素 (IFN- γ) 的表达。抗体中和实验表明, MIF 抑制迟发型超敏反应、T 细胞触发和记忆应答及抗体生成。抗体中和及基因敲除 MIF 均可减轻 T 细胞介导的疾病模型的炎症, 如类风湿性关节炎、炎症肠炎和自身免疫性脑脊髓炎^[7]。

另外, MIF 可以拮抗糖皮质激素的对炎症的抑制作用, 其作用机制可能包括: ① 上调胞内磷脂酶 A2, ② 拮抗甾类激素诱导有丝分裂原活化蛋白激酶磷酸酶。MIF 的分泌也受到糖皮质激素的精确调控, 生理浓度的糖皮质激素可诱导巨噬细胞中 MIF 的分泌, 而高浓度的甾类激素抑制 MIF 的分泌, 从而避免过度的炎症反应^[8]。因此, MIF 是调节免疫和炎症反应强度的重要细胞因子, 可作为有效的治疗靶标。

2 宿主巨噬细胞迁移抑制因子对寄生虫感染的调节作用

大量研究报道表明, 宿主 MIF 参与调节寄生虫感染和疾病发生。Xu 等^[9]通过减毒的鼠伤寒沙门氏杆

菌介导 MIF、IFN- γ 和 α 肿瘤坏死因子 (TNF- α) 基因在小鼠体内表达, 发现这些细胞因子组合联用可显著降低小鼠体内硕大利什曼原虫的感染、限制损伤并降低虫荷, 而这可能是通过上调脾脏和淋巴结可诱导的一氧化氮合成酶 (NOS) 的表达水平以发挥其保护性作用。Satoskar 等^[10]通过 MIF 基因敲除小鼠的研究发现, MIF 在硕大利什曼原虫感染介导的宿主保护性免疫中发挥重要作用。MIF 基因敲除小鼠对硕大利什曼原虫更加易感, 感染后损伤更严重, 虫荷增加。然而, 经抗原刺激后, MIF 基因敲除小鼠的淋巴结细胞产生更多的白细胞介素-4 (IL-4) 和 IFN- γ 。经 IFN- γ 刺激后, MIF 基因敲除小鼠的腹腔巨噬细胞杀伤利什曼原虫的能力降低, 一氧化氮和超氧化物释放显著降低, 而 IL-6 的释放未降反升, 因此, MIF 可能主要通过调节巨噬细胞的活性而非调节 Th1/Th2 应答来发挥其抗感染功能。

Flores 等^[11]通过 BALB/c 或 C57BL/6 遗传背景的 MIF 基因敲除小鼠的研究发现, MIF 在宿主抵抗刚地弓形虫感染过程中发挥重要作用。野生型和 MIF 基因敲除的 BALB/c 小鼠对高毒力刚地弓形虫 RH 株和中等毒力 ME49 株均易感, 但较野生型 BALB/c 小鼠而言, MIF 基因敲除的 BALB/c 小鼠肝损伤更严重, 脑中包囊更多, 促炎细胞因子释放减少, 更易死亡。经可溶性刚地弓形虫抗原刺激后, MIF 基因敲除小鼠骨髓细胞来源的树突状细胞释放的细胞因子 IL-1 β 、IL-12 和 TNF- α 显著减少。MIF 基因敲除的 C57BL/6 小鼠感染刚地弓形虫 ME49 株后比野生型小鼠死亡更快。而对刚地弓形虫具有一定抗性的 BALB/c 小鼠感染 ME49 株弓形虫后, MIF 的水平显著高于同样感染的 C57BL/6 小鼠, 提示 MIF 表达水平与宿主对刚地弓形虫的抗性相关。

Rodriguez-Sosa 等^[12]通过小鼠囊尾蚴病模型研究发现, MIF 参与调节肥头带绦虫 (*Taenia crassiceps*) 的感染过程, MIF 基因敲除的 BALB/c 小鼠更易感染肥头带绦虫, 且感染后宿主虫荷数显著增加, 说明 MIF 在宿主防御肥头带绦虫感染过程中发挥重要作用。在感染过程中, MIF 基因敲除小鼠感染肥头带绦虫后, 其血清中免疫球蛋白 IgG2a 的水平显著降低, 其腹腔巨噬细胞对脂多糖 (LPS) 和 IFN- γ 的应答反应显著降低, 产生的 IL-12、TNF- α 和 NO 均显著减少。然而, MIF 基因敲除并不影响肥头带绦虫可溶性抗原刺激脾脏细胞产生 IL-4、IL-13 和 IFN- γ , 其水平甚至显著升高, 因此, MIF 可能主要通过影响巨噬细胞功能而非 Th1 应答以介导其保护性作用。

Martiney 等^[13]发现 MIF 参与调节恶性疟性贫血的致病过程。疟性贫血的重要特征是疟原虫对血红细胞

的破坏和对红细胞生成的抑制作用。巨噬细胞摄取感染夏氏疟原虫 (*Plasmodium chabaudi*) 的红细胞或疟色素时产生大量 MIF。夏氏疟原虫感染的 BALB/c 小鼠血液中 MIF 的水平与该病的严重程度相关。肝脏中 MIF 的免疫反应性也随着大量疟色素和感染疟原虫的红细胞的沉积而大大增强。夏氏疟原虫感染小鼠脾脏和骨髓中 MIF 的表达水平升高 3~4 倍。因此, MIF 可抑制红细胞生成, 并促进严重的恶性疟性贫血的发生。然而, Awandare 等^[14]对 MIF 在儿童恶性疟性贫血发生过程中的作用进行了流行病学研究, 发现疟疾儿童单核细胞摄取疟色素的能力与外周血单核细胞 MIF 的表达及贫血的严重程度紧密相关, 随着疟疾患儿贫血程度的增加, 外周血单核细胞中 MIF 的产生逐渐降低。

3 寄生虫源巨噬细胞迁移抑制因子对寄生虫感染的调节作用

MIF 的直系同源基因已在多种寄生虫中鉴定出来, 其与宿主 MIF 蛋白在结构和功能上具有一定的相似性。寄生虫源 MIF 样蛋白可能是进化过程中形成的重要的逃避宿主免疫应答的机制之一, 其通过调控宿主和寄生虫的相互作用, 促进感染过程中寄生虫的存活。

3.1 疟原虫 MIF 样蛋白 MIF 在疟原虫红细胞内期不同阶段均表达, 不同虫株和不同种类疟原虫的 MIF 高度保守, 均具有互变异构酶和氧化还原酶活性。Augustijn 等^[15]研究发现伯氏疟原虫 (*Plasmodium berghei*) MIF 样蛋白 (PbMIF) 在哺乳动物宿主体内和蚊虫媒介中均表达, 红细胞内期疟原虫 PbMIF 分泌到感染的红细胞内, 并在裂殖体破裂时释放出来。PbMIF 并不影响伯氏疟原虫 MIF 的发育及其毒力特性, 但是影响感染后小鼠循环系统中的网状细胞。因此, PbMIF 可能影响宿主免疫应答和疟性贫血的发生。Cordery 等^[16]研究发现恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) MIF 样蛋白 (PfMIF) 表达于红细胞内期无性阶段, 位于毛雷尔氏小点 (Maurer's cleft)。Shao 等^[17]进一步研究了 PfMIF 的功能, 发现其具有 CC 趋化因子家族的典型结构 CC-C-C, 且对人单核细胞具有趋化活性。Dobson 等^[18]对 PfMIF 和 PbMIF 的晶体结构进行解析, 发现保守性半胱氨酸残基与哺乳动物 MIF 不同, 提示其可能具有不同的氧化还原酶特性。疟原虫 MIF 样蛋白可以结合到 MIF 细胞表面受体 CD74, 因此, 疟原虫 MIF 样蛋白可通过竞争性结合的方式干预或调整宿主 MIF 的功能。Shao 等^[19]鉴定了约氏疟原虫 (*Plasmodium yoelii*) 的 MIF 样蛋白 (PyMIF), 其

三维结构与小鼠 MIF 蛋白高度保守, 但其底物结合谱显著不同, 互变异构酶活性显著降低。PyMIF 也可激活宿主细胞多种信号转导通路, 抑制巨噬细胞凋亡。然而, PyMIF 和小鼠 MIF 在低浓度时协同激活有丝分裂原活化蛋白激酶 ERK1/2 信号通路, 而高浓度时则具有拮抗作用。感染小鼠血清中可检测到 PyMIF。通过注射重组 PyMIF 可以上调多种促炎细胞因子, 稍稍缓解约氏疟原虫感染小鼠的死亡。Thorat 等^[20]利用约氏疟原虫小鼠感染模型进一步研究了 PyMIF 在疟疾发病过程中的作用。动物感染实验研究结果表明, PyMIF 转基因约氏疟原虫感染小鼠引起的疟原虫血症较对照疟原虫感染引起的症状轻, 死亡率低。以上研究表明 PyMIF 可以和宿主 MIF 协同调节宿主免疫应答, 影响巨噬细胞的趋化能力, 延长疟原虫血症或维持带虫感染。

有趣的是, Han 等^[21]研究了非重症疟疾患者外周血中的两种疟原虫 MIF 样蛋白, 并分析了其与疟疾感染过程中几种主要因子的相关性。患者血清中 PfMIF 和 PvMIF 水平与疟原虫血症、TNF- α 、IL-10 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 呈正相关, 但与转化生长因子 (TGF) 和 IL-12 无关联; PvMIF 水平与宿主体温及 MIF 蛋白浓度呈正相关。此外, 逐步回归分析显示, 疟原虫血症、IL-10 和宿主 MIF 蛋白水平是疟原虫 MIF 样蛋白很好的预测因子。抗疟药物治疗会引起绝大多数疟疾患者疟原虫 MIF 样蛋白水平的降低和随后疟原虫血症的减轻。该研究结果提示, 血液中疟原虫 MIF 样蛋白水平反映了疟原虫血症的程度, 并与非重症疟疾患者疾病的严重程度紧密相关。因此, 疟原虫 MIF 样蛋白是潜在的疾病预测因子, 并有望用于临床诊断。

3.2 利什曼原虫 MIF 样蛋白 硕大利什曼原虫表达 2 种不同的哺乳动物 MIF 同系物, 即 LmjMIF1 和 LmjMIF2。X 射线晶体结构解析研究发现, 重组 LmjMIF1 和 LmjMIF2 与哺乳动物 MIF 类似, 均为三聚体环状结构。其中, LmjMIF1 具有互变异构酶活性。LmjMIF2 表达于不同的生活史阶段, 而 LmjMIF1 仅在无鞭毛体阶段 (致病阶段) 表达^[22]。Kamir 等^[23]对硕大利什曼原虫释放 MIF 样蛋白 (Lm1740MIF) 的晶体结构进行了解析, 发现 Lm1740MIF 与人源 MIF 结构显著相似, 但两者氨基端互变异构酶活性位点存在明显差异, 从而靶向活性位点的小分子拮抗剂具有选择性。Lm1740MIF 与 MIF 受体 CD74 具有很强的结合能力 ($K_d=2.9 \times 10^{-8}$ M), 并可行使类似的功能, 通过 CD74 受体激活 ERK1/2 有丝分裂原活化蛋白激酶, 抑制活化诱导的巨噬细胞凋亡, 从而促进利什曼原虫在巨噬细胞内的存活, 进而逃避宿主的免疫破坏作用。

3.3 马来丝虫 MIF 样蛋白 Pastrana 等^[24]从马来丝虫传染期幼虫表达文库中克隆鉴定出 MIF 同源基因 (BmMIF), 该基因编码蛋白与人和小鼠 MIF 的同源性均为 42%。MIF 同源基因在相关的班氏丝虫和盘尾丝虫中也有表达。BmMIF 是首个鉴定出来的由蠕虫产生的细胞因子同系物, 其表达于成虫、幼虫、体细胞提取物及虫体排泄-分泌物中。蛋白质组学研究也表明, MIF 样蛋白存在于马来丝虫的排泄-分泌物中^[25]。Zang 等^[26]克隆鉴定了马来丝虫的 2 个 MIF 同源基因 BmMIF1 和 BmMIF2, 两者与人 MIF 蛋白功能类似, 对人单核细胞具有趋化作用, 并刺激单核细胞产生 IL-8、肿瘤坏死因子 α 和内源性 MIF。BmMIF 也具有互变异构酶活性, 氨基酸脯氨酸残基突变可阻断其酶活性。BmMIF2 的晶体结构解析发现其亦为三聚体结构, 不同单体的 β 片层形成了一个内部通道。BmMIF 和宿主 MIF 蛋白的相似性提示 MIF 介导的信号通路可能在线虫免疫逃避过程中发挥重要作用。与 Th2 型免疫应答介导的过敏性疾病相似, 马来丝虫感染可趋化大量嗜酸粒细胞。基因表达谱分析表明, 其可能是通过上调替代性活化巨噬细胞 (alternative activated macrophages, AAMs) 表达嗜酸粒细胞趋化因子 Ym1, 从而趋化嗜酸粒细胞集中于感染部位。重组的马来丝虫 MIF 样蛋白 BmMIF1 可以行使与寄生虫类似的功能, 上调巨噬细胞表达 Ym1 并促进嗜酸粒细胞的募集。氨基端脯氨酸的缺失突变造成该功能丧失^[27]。Prieto-Lafuente 等^[28]研究发现 BmMIF 与 IL-4 共刺激可诱导巨噬细胞表达替代途径活化的分子标记 (如精氨酸酶、抵抗素样分子 α (RELM- α)、Ym-1 和甘露糖受体), 从而促进巨噬细胞分化为功能性的 AAMs。体内注射 BmMIF 蛋白可促进 AAMs 活化标记的表达。因此, BmMIF 可以通过调节巨噬细胞的分化来控制病原感染。

3.4 其他寄生虫 Miska 等^[29]克隆出全长堆型艾美尔球虫 (*Eimeria acervulina*) MIF (EacMIF), 其氨基酸序列与脊椎动物 MIF 有 35%~38% 的同源性, 与柔嫩艾美尔球虫有 64% 的同源性。EacMIF mRNA 在裂殖子中表达最高, 而在卵囊和子孢子中表达量很低, 甚至检测不到。蛋白表达也具有类似的特征。提示 EacMIF 可能参与寄生虫的发育调控。免疫荧光观察发现 EacMIF 分布于裂殖子胞浆中, 而在顶端相对聚集。裂殖子的排泄-分泌物中也可检测到 EacMIF。Wu 等^[30]克隆鉴定了旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) 和伪旋毛虫 (*Trichinella pseudospiralis*) 的 MIF 蛋白, 其氨基酸序列与毛首鞭形线虫 (*Trichuris trichiura*) 和马来丝虫 MIF 蛋白分别有 57% 和 44% 的相似性, 而与人和

小鼠的 MIF 蛋白分别有 41% 和 40% 的相似性。旋毛虫和伪旋毛虫 MIF 蛋白的 cDNA 和氨基酸的序列一致性分别为 91% 和 86%。半定量反转录 PCR 检测发现, 该基因表达于其不同的发育阶段。Cho 等^[31]克隆出锡兰钩口线虫 (*Ancylostoma ceylanicum*) MIF (AceMIF), 重组 AceMIF 与人 MIF 蛋白的三维晶体结构相似, 但互变异构酶活性位点存在显著差异, 并且重组 AceMIF 蛋白的活性并不能被人 MIF 互变异构酶催化位点抑制剂 ISO-1 抑制。该研究表明, AceMIF 具有不同的免疫学、结构和功能特征, 从而为选择性抑制寄生虫源细胞因子, 降低寄生虫的存活和疾病发生提供依据。

4 展望——MIF 靶向治疗前景

研发针对 MIF 的小分子化合物是靶向 MIF 的重要方法之一^[32]。MIF 小分子抑制剂的概念源自发现醋氨酚的代谢产物 N-乙酰基-p-苯醌亚胺 (NAPQI) 可与 MIF 氨基端的脯氨酸共价结合, 抑制其互变异构酶活性, 并显著降低巨噬细胞 TNF- α 的产生及其他依赖于 MIF 的生物学功能^[33]。ISO-1 是另一种重要的 MIF 抑制剂^[34], 可抑制 MIF 刺激 cPLA2 的表达, 负调糖皮质激素的抑制作用。ISO-1 对小鼠实验性自身免疫性糖尿病^[35] 和致死性黄病毒脑炎^[36] 具有治疗效果, 改进的氟化 ISO-1 也可缓解硫酸葡聚糖诱导的肠炎^[37]。运用 X-射线解析 MIF/ISO-1 复合体的晶体结构时发现, ISO-1 以类似 MIF 的底物方式结合到 MIF 的催化位点, 提示可以通过抑制 MIF 的互变异构酶活性以抑制其生物学功能^[34]。因此, 可将 MIF 的小分子化合物用于相关寄生虫病的动物感染模型的疗效研究, 筛选有效的小分子化合物, 为相关寄生虫病的药物研发奠定基础。

此外, MIF 的直系同源蛋白存在于多种寄生虫的排泄-分泌物中, 并通过调控宿主和寄生虫的相互作用, 促进感染过程中寄生虫的存活。寄生虫源 MIF 样蛋白可能是进化过程中形成的逃避宿主免疫应答的重要成分, 因此, 针对寄生虫源 MIF 样蛋白开发相应的疫苗, 有望用于寄生虫病的预防与控制。

参 考 文 献

- [1] Daun JM, Cannon JG. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes hydrocortisone-induced increases in cytosolic I κ B α [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 279(3): R1043-1049.
- [2] Kleemann R, Hausser A, Geiger G, et al. Intracellular action of the cytokine MIF to modulate AP-1 activity and the cell cycle through Jab1 [J]. Nature, 2000, 408(6809): 211-216.
- [3] Hudson JD, Shoabi MA, Maestro R, et al. A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity [J]. J Exp Med, 1999, 190(10): 1375-1382.
- [4] Mitchell RA, Liao H, Chesney J, et al. Macrophage migration

- inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53; regulatory role in the innate immune response [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(1): 345-350.
- [5] Bernhagen J, Krohn R, Lue H, *et al.* MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment [J]. Nat Med, 2007, 13(5): 587-596.
- [6] Weber C, Kraemer S, Drechsler M, *et al.* Structural determinants of MIF functions in CXCR2-mediated inflammatory and atherogenic leukocyte recruitment [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(42): 16278-16283.
- [7] Greven D, Leng L, Bucala R. Autoimmune diseases; MIF as a therapeutic target [J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(3): 253-264.
- [8] Flaster H, Bernhagen J, Calandra T, *et al.* The macrophage migration inhibitory factor-glucoocorticoid dyad; regulation of inflammation and immunity [J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(6): 1267-1280.
- [9] Xu D, McSorley SJ, Tetley L, *et al.* Protective effect on *Leishmania major* infection of migration inhibitory factor, TNF-alpha, and IFN-gamma administered orally via attenuated *Salmonella typhimurium* [J]. J Immunol, 1998, 160(3): 1285-1289.
- [10] Satoskar AR, Bozza M, Rodriguez Sosa M, *et al.* Migration-inhibitory factor gene-deficient mice are susceptible to cutaneous *Leishmania major* infection [J]. Infect Immun, 2001, 69(2): 906-911.
- [11] Flores M, Saavedra R, Bautista R, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is critical for the host resistance against *Toxoplasma gondii* [J]. FASEB J, 2008, 22(10): 3661-3671.
- [12] Rodriguez-Sosa M, Rosas LE, David JR, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor plays a critical role in mediating protection against the helminth parasite *Taenia crassiceps* [J]. Infect Immun, 2003, 71(3): 1247-1254.
- [13] Martiney JA, Sherry B, Metz CN, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor release by macrophages after ingestion of *Plasmodium chabaudi*-infected erythrocytes: possible role in the pathogenesis of malarial anemia [J]. Infect Immun, 2000, 68(4): 2259-2267.
- [14] Awandare GA, Ouma Y, Ouma C, *et al.* Role of monocyte-acquired hemozoin in suppression of macrophage migration inhibitory factor in children with severe malarial anemia [J]. Infect Immun, 2007, 75(1): 201-210.
- [15] Augustijn KD, Kleemann R, Thompson J, *et al.* Functional characterization of the *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* homologues of macrophage migration inhibitory factor [J]. Infect Immun, 2007, 75(3): 1116-1128.
- [16] Cordery DV, Kishore U, Kyes S, *et al.* Characterization of a *Plasmodium falciparum* macrophage-migration inhibitory factor homologue [J]. J Infect Dis, 2007, 195(6): 905-912.
- [17] Shao D, Han Z, Lin Y, *et al.* Detection of *Plasmodium falciparum* derived macrophage migration inhibitory factor homologue in the sera of malaria patients [J]. Acta Trop, 2008, 106(1): 9-15.
- [18] Dobson SE, Augustijn KD, Brannigan JA, *et al.* The crystal structures of macrophage migration inhibitory factor from *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium berghei* [J]. Protein Sci, 2009, 18(12): 2578-2591.
- [19] Shao D, Zhong X, Zhou YF, *et al.* Structural and functional comparison of MIF ortholog from *Plasmodium yoelii* with MIF from its rodent host [J]. Mol Immunol, 2010, 47(4): 726-737.
- [20] Thorat S, Daly TM, Bergman LW, *et al.* Elevated levels of the *Plasmodium yoelii* homologue of macrophage migration inhibitory factor attenuate blood-stage malaria [J]. Infect Immun, 2010, 78(12): 5151-5162.
- [21] Han C, Lin Y, Shan G, *et al.* Plasma concentration of malaria parasite-derived macrophage migration inhibitory factor in uncomplicated malaria patients correlates with parasitemia and disease severity [J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(10): 1524-1532.
- [22] Richardson JM, Morrison LS, Bland ND, *et al.* Structures of *Leishmania major* orthologues of macrophage migration inhibitory factor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(3): 442-448.
- [23] Kamir D, Zierow S, Leng L, *et al.* A *Leishmania* ortholog of macrophage migration inhibitory factor modulates host macrophage responses [J]. J Immunol, 2008, 180(12): 8250-8261.
- [24] Pastrana DV, Raghavan N, FitzGerald P, *et al.* Filarial nematode parasites secrete a homologue of the human cytokine macrophage migration inhibitory factor [J]. Infect Immun, 1998, 66(12): 5955-5963.
- [25] Hewitson JP, Marcus YM, Curwen RS, *et al.* The secretome of the filarial parasite, *Brugia malayi*: proteomic profile of adult excretory-secretory products [J]. Mol Biochem Parasitol, 2008, 160(1): 8-21.
- [26] Zang X, Taylor P, Wang JM, *et al.* Homologues of human macrophage migration inhibitory factor from a parasitic nematode. Gene cloning, protein activity, and crystal structure [J]. J Biol Chem, 2002, 277(46): 44261-44267.
- [27] Falcone FH, Loke P, Zang X, *et al.* A *Brugia malayi* homolog of macrophage migration inhibitory factor reveals an important link between macrophages and eosinophil recruitment during nematode infection [J]. J Immunol, 2001, 167(9): 5348-5354.
- [28] Prieto-Lafuente L, Gregory WF, Allen JE, *et al.* MIF homologues from a filarial nematode parasite synergize with IL-4 to induce alternative activation of host macrophages [J]. J Leukoc Biol, 2009, 85(5): 844-854.
- [29] Miska KB, Fetterer RH, Lillehoj HS, *et al.* Characterisation of macrophage migration inhibitory factor from *Eimeria* species infectious to chickens [J]. Mol Biochem Parasitol, 2007, 151(2): 173-183.
- [30] Wu Z, Boonmars T, Nagano I, *et al.* Molecular expression and characterization of a homologue of host cytokine macrophage migration inhibitory factor from *Trichinella* spp. [J]. J Parasitol, 2003, 89(3): 507-515.
- [31] Cho Y, Jones BF, Vermeire JJ, *et al.* Structural and functional characterization of a secreted hookworm macrophage migration inhibitory factor (MIF) that interacts with the human MIF receptor CD74 [J]. J Biol Chem, 2007, 282(32): 23447-23456.
- [32] Garai J, Lorand T. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) tautomerase inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents: current developments [J]. Curr Med Chem, 2009, 16(9): 1091-1114.
- [33] Senter PD, Al-Abed Y, Metz CN, *et al.* Inhibition of macrophage migration inhibitory factor (MIF) tautomerase and biological activities by acetaminophen metabolites [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(1): 144-149.
- [34] Lubetsky JB, Dios A, Han J, *et al.* The tautomerase active site of macrophage migration inhibitory factor is a potential target for discovery of novel anti-inflammatory agents [J]. J Biol Chem, 2002, 277(28): 24976-24982.
- [35] Cvetkovic I, Stosic-Grujicic S. Neutralization of macrophage migration inhibitory factor-novel approach for the treatment of immunoinflammatory disorders [J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(10): 1527-1534.
- [36] Arjona A, Foellmer HG, Town T, *et al.* Abrogation of macrophage migration inhibitory factor decreases West Nile virus lethality by limiting viral neuroinvasion [J]. J Clin Invest, 2007, 117(10): 3059-3066.
- [37] Dagia NM, Kamath DV, Bhatt P, *et al.* A fluorinated analog of ISO-1 blocks the recognition and biological function of MIF and is orally efficacious in a murine model of colitis [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 607(1/3): 201-212.

(收稿日期: 2011-09-23 编辑: 杨频)