

文章编号: 1000-7423(2013)-05-0400-06

【综述】

转化生长因子 $\beta 1$ R II 和白细胞介素 13 R $\alpha 2$ 在血吸虫病肝纤维化中的作用

周超群¹, 王永阳¹, 汪学龙^{2*}

【提要】 血吸虫病肝纤维化是由被激活的肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 生成大量的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在肝组织间质中过度沉积所致。研究发现, 细胞因子网络紊乱是导致血吸虫病肝纤维化发生发展最根本的原因。转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和白细胞介素 13 (IL-13) 都通过肝星状细胞膜上特异性受体来介导纤维化的发生。本文就上述因子作用的诱饵受体 TGF- $\beta 1$ R II (TGF- $\beta 1$ type II receptor) 和 IL-13 R $\alpha 2$ (IL-13 receptor $\alpha 2$) 在血吸虫病肝纤维化中的作用进行综述。

【关键词】 转化生长因子 $\beta 1$ R II; 白细胞介素 13 R $\alpha 2$; 肝纤维化; 血吸虫病

中图分类号: R532.21

文献标识码: A

The Role of Transforming Growth Factor $\beta 1$ R II and Interleukin 13 R $\alpha 2$ in Schistosomiasis-induced Hepatic Fibrosis

ZHOU Chao-qun¹, WANG Yong-yang¹, WANG Xue-long^{2*}

(1 Center for Disease Control and Prevention of Luyang District, Hefei 230001, China; 2 Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

【Abstract】 Schistosomiasis hepatic fibrosis results from excessive deposition of extracellular matrix components which are produced from the activated hepatic stellate cells in liver. Cytokine network disorder is the essential cause of the development of schistosomiasis liver fibrosis. Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) and interleukin 13 (IL-13) promote fibrosis through hepatic stellate cell membrane-specific receptor. This paper reviews the effects of TGF- $\beta 1$ type II (TGF- $\beta 1$ R II) receptor and IL-13 receptor $\alpha 2$ (IL-13 R $\alpha 2$) on hepatic fibrosis.

【Key words】 TGF- $\beta 1$ R II; IL-13 R $\alpha 2$; Hepatic fibrosis; Schistosomiasis

* Corresponding author, E-mail: wangxl1964@163.com

血吸虫病肝纤维化是由血吸虫虫卵沉积于肝脏门脉系统引起的肉芽肿变态反应, 其后期瘢痕修复导致肝结缔组织异常增生^[1], 也是进一步发展为肝硬化的中心环节^[2]。目前治疗血吸虫病的方法仅局限于药物吡喹酮的应用, 但随着该药大面积低剂量的反复使用, 势必会使血吸虫对吡喹酮的抗药性和耐药性加速出现, 且单纯彻底的驱虫治疗并不能使肝纤维化得到完全逆转^[3]。因此当前调节血吸虫病肝纤维化的研究重点也逐渐转移至有关转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和白细胞介素 13 (IL-13) 的免疫机制, 并将其作为重要的治疗靶点^[4]。

TGF- $\beta 1$ 在肝内主要由肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 产生, 在合成和分泌时均无生物学活性, 必须活化并与其特异性受体相结合才能发挥生

物学作用。目前 TGF- $\beta 1$ 受体共发现 8 种, 其中研究较清楚的为受体 I、II 和 III, 这 3 种受体具有较高的同源性, 其中受体 I 和受体 II 参与 TGF- $\beta 1$ 的信号传导, TGF- $\beta 1$ 对细胞外基质的合成和沉积作用主要由受体 I 介导, 对细胞的生长和增殖影响主要由受体 II 介导, 受体 I 在缺乏受体 II 情况下不能与 TGF- $\beta 1$ 结合; 受体 III 亦称为 β 聚糖, 为膜结合蛋白多糖, 无信号转导结构但可使 TGF- $\beta 1$ 高亲和力结合于受体 II^[5]。因此在 TGF- $\beta 1$ 信号转导中受体 II 就显得尤为重要。

IL-13 R $\alpha 2$ 是 IL-13 的另一受体, 其氨基酸序列与 IL-13 R $\alpha 1$ 具有 37% 的同源性, 细胞外结构域高度相似, 但细胞内结构域却差异很大, 主要表现为 IL-13 R $\alpha 1$ 胞浆区有 box1 或 box2 的模序, 或 Jak/Stat6 结合序列, 该模序或结合序列系信号转导所必需, 而

作者单位: 1 安徽省合肥市庐阳区疾病预防控制中心, 合肥 230001; 2 安徽医科大学, 合肥 230001

* 通讯作者, E-mail: wangxl1964@163.com

IL-13 R α 2 的胞浆区短, 且无此结构^[6], 所以即使 IL-13 R α 2 结合 IL-13 的能力是 IL-13 R α 1 的 10~50 倍, 但也不能传导 IL-13 信号, 故 IL-13 R α 2 又被称为“诱饵受体”^[7]。

1 血吸虫病肝纤维化

肝星状细胞活化增殖进而合成大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是肝纤维化发生发展的重要环节, 而细胞因子调控整个过程^[8]。在血吸虫感染初期, 成虫引起 Th1 免疫应答为主时, 主要表现为肝组织肉芽肿增大而纤维化形成不足; 而当肉芽肿内的虫卵成熟后, 虫卵中的毛蚴分泌可溶性虫卵抗原 (soluble egg antigen, SEA), 促进 Th1 免疫反应下调, 而以 Th2 免疫反应占优势, 此时免疫细胞会大量分泌 TGF- β 1 和 IL-13^[9], 导致肝组织肉芽肿缩小而纤维化程度加大, 进而发展为门脉高压最终引起消化道大出血, 患者多因此死亡。

在感染日本血吸虫的大鼠肝组织内, TGF- β 1 不仅在肝窦周隙的星状细胞和肉芽肿中的各种细胞表达, 而且在肉芽肿旁的部分肝细胞和胆管上皮细胞均有较强的表达^[10]。同样, 感染日本血吸虫的 BALB/c 小鼠肝组织中 TGF- β 1 阳性表达和表达分布区域也基本一致^[11], TGF- β 1 的含量明显升高且与 I、III 型胶原的含量均呈正相关, TGF- β 1 的分布亦与 I、III 型胶原的分布基本一致^[12,14]; 狒狒经曼氏血吸虫尾蚴反复感染后, 血清中 TGF- β 1 水平在感染后 6 周开始升高, 9 周达峰值, 血清中 TGF- β 1 水平的升高与肝门静脉周围纤维化程度呈正相关关系^[15]。

近年来纤维化的效应因子 IL-13 已越来越受到广泛关注^[16], 与 TGF- β 1 一样, IL-13 也是强效的促血吸虫病纤维化细胞因子。在小鼠和人的日本血吸虫病肝纤维化中, 被激活的肝星状细胞围绕在肉芽肿周围并表达 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、同时分泌胶原而致胶原堆积; 感染血吸虫小鼠的肝组织中有明显的 IL-13 mRNA 表达, 且其表达的多少与肝虫卵肉芽肿的大小相关^[17]。Chiaromonte 等^[18]也发现 IL-13 在曼氏血吸虫感染引起的肝纤维化的任何阶段都起作用。综上所述, TGF- β 1 和 IL-13 在促进血吸虫病肝纤维化形成中起重要作用。

2 TGF- β 1 与 IL-13 的关系

2.1 TGF- β 1 与 IL-13 的作用异同点 TGF- β 1 和 IL-13 各自的来源、结构和生物学活性大相径庭。TGF- β 1 属 TGF- β 超家族, 主要由淋巴细胞和单核细胞产生, 参与生命的各种进程和多种细胞反应, 包括细胞发

育、生长、分化、凋亡, 细胞黏附、迁移, 细胞外基质的沉着, 免疫应答和调节细胞外基质蛋白的生成与降解等。而 IL-13 是一种具有免疫调节功能的高度多效性细胞因子, 主要由活化的 Th2 细胞产生, 参与哮喘、变态免疫性疾病、寄生虫免疫和肿瘤等多种疾病的发生。

TGF- β 1 与 IL-13 最大的不同在于两者促血吸虫病肝纤维化作用是通过两条不同的受体转导通路来完成的。前者与肝星状细胞的 TGF- β 1-Smads 细胞信号转导通路^[19,20]有关, 而后者则通过肝星状细胞的 IL-13-STAT6 细胞信号转导通路^[21,22]促进肝肉芽肿和纤维化的形成。同时又有研究者对两者的表达水平进行检测后发现, IL-13 表达水平在血吸虫感染后 8 周达到高峰, 随后逐渐下降, 16 周时最低; 而 TGF- β 1 自感染后 6 周开始上升, 到 16 周一直维持在一个稳定的表达水平^[23]。

然而, TGF- β 1 与 IL-13 在血吸虫病肝纤维化中有相同之处, 一方面, 两者均属 Th2 类细胞因子, 能促进肝纤维化; 另一方面, 两者均能与肝星状细胞膜上特异性受体相结合, 激活肝星状细胞并使之产生大量的细胞外基质, 最终引起纤维化的发生。

2.2 TGF- β 1 与 IL-13 的交叉协同作用 纤维化是占主导优势的 Th2 类细胞因子进行组织免疫反应的结果, Th2 类细胞因子中 TGF- β 1 和 IL-13 则是促进纤维化发生最重要的细胞因子。研究者在肺纤维化动物模型中发现^[24], IL-13 可选择性的激活 TGF- β 1 来诱导肺纤维化的发生, 其机制与单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)^[25]、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)^[24]、IL-11 R α ^[26]有关。Fichtner-Feigl 等^[27]也通过实验证实, IL-13 诱导巨噬细胞产生 TGF- β 1 需要两步法来完成, 首先通过由肿瘤坏死因子受体 1 (TNF R1) 所组成的 TNF- α 信号转导通路, 加之由白介素 4 受体 α -白介素 13 受体 α 1 (IL-4 R α -IL-13 R α 1) 组成的 IL-13 信号转导通路共同促使 IL-13 R α 2 诱导表达, 然后 IL-13 和 IL-13 R α 2 结合, 通过激活转录因子 AP-1 来促进 TGF- β 1 的表达。感染日本血吸虫的小鼠巨噬细胞是 IL-13 R α 2 阳性表达细胞证实了上述结论^[28]。

有报道称, 在血吸虫病肝纤维化中, 从 SEA 中提取的某些组分能促进 IL-13 的分泌^[29], IL-13 可激活巨噬细胞使之分泌 TGF- β 1, 而 TGF- β 1 在血吸虫病肝纤维化中又发挥着重要的作用^[27]。SEA 也能刺激小鼠腹腔巨噬细胞产生 TGF- β 1^[14], 推测 IL-13 在促进血吸虫病肝纤维化中发挥着双重的作用, 一方面, 由血

吸虫虫卵分泌的 SEA 可诱导 CD4⁺ Th2 细胞分泌 IL-13, 通过 STAT6 细胞信号转导通路来激活肝星状细胞使胶原纤维沉积; 另一方面, IL-13 和 SEA 都能激活巨噬细胞分泌 TGF- β 1, 而后者又通过 Smads 细胞信号转导通路来促进肝纤维化的形成。

然而 Kaviratne 等^[30]在研究中发现, 在感染曼氏血吸虫的小鼠中, 尽管 TGF- β 1 在不断产生且毫无衰减, 但体内几乎无纤维化; 把感染曼氏血吸虫的小鼠 TGF- β 1-Smads 细胞信号转导通路阻断后发现, 纤维化还是能正常发生, IL-13 的分泌也未受影响, 因此推断 IL-13 在诱导血吸虫病肝纤维化中无需依赖 TGF- β 1 的存在。那么 TGF- β 1 诱导血吸虫病肝纤维化是否必需依赖 IL-13 的存在, IL-13 与 TGF- β 1 的关系是否在曼氏血吸虫和日本血吸虫感染中有差别, 这些问题都有待进一步深入研究。

3 TGF- β 1 R II 与血吸虫病肝纤维化

3.1 TGF- β 1 R II 及其信号通路 TGF- β 1 R II 存在于所有细胞表面, 具有高度的特异性和亲和力。在炎症早期, TGF- β 1 R II 具有免疫刺激功能, 可聚集炎症细胞。在炎症中后期具有免疫抑制活性^[31]。

小鼠和人的 TGF- β 1 R II 编码区有 87% 的同源性, 而与大鼠相比则具有 92% 的同源性。TGF- β 1 R II 为糖蛋白, 相对分子质量 (M_r) 为 70 000~80 000^[32], 其胞外区较胞内区略短, 前者主要富含半胱氨酸残基, 有 3 个糖基化位点, 而后者则以丝氨酸/苏氨酸激酶结构域为主, 该区域系 TGF- β 1 信号转导所必须的。TGF- β 1 R II 的基因中还含有一段 10 bp 的多聚 A 重复序列, 位于胞外区的编码区内, 该重复序列碱基增加或丢失都将导致受体变构而失活, 从而使 TGF- β 1 不能与受体正确的结合并发挥生物学作用。由此可见, TGF- β 1 R II 在 TGF- β 1 的信号传导过程中起着不可替代的关键作用。

TGF- β 1 主要通过 TGF- β 1-Smads 途径发挥其生物学作用。由于肝星状细胞膜上的 TGF- β 1 R III 型受体与 TGF- β 1 有着较强的结合能力, 两者结合后 TGF- β 1 R III 可以把结合的 TGF- β 1 传递给 TGF- β 1 R II; 与此同时, TGF- β 1 R II 型受体的胞外段也可直接与 TGF- β 1 结合, 随即胞内段的丝氨酸/苏氨酸激酶被活化。结合有 TGF- β 1 的 TGF- β 1 R II 再与 TGF- β 1 R I 结合, 两者形成受体复合物, 进而使 I 型受体的 GS 结构域磷酸化 (GS 结构域为高度保守的丝氨酸-甘氨酸序列, 是 I 型受体活化的关键部位)。随后 Smad 2/3 的 C 端保守的磷酸化位点 SXS 基序与活化的 TGF- β 1 R I 直接作用并被磷酸化, 紧接着磷酸化的

Smad 2/3 可与 Smad 4 相结合形成稳定的异源二聚体, 转位进入细胞核, 在 DNA 结合辅助因子的帮助下, 与 Smads 结合元件的区域结合后诱导并调节靶基因转录^[33], 如胶原基因的表达等。

3.2 TGF- β 1 R II 在血吸虫病肝纤维化中的作用 TGF- β 1 与特异性细胞膜受体相结合, 通过 TGF- β 1-Smads 传导途径介导, 促使肝星状细胞转化为肌成纤维细胞, 促进胶原合成增加^[34], 在健康小鼠的肝脏中几乎没有 TGF- β 1 R II 蛋白的表达, 而当日本血吸虫尾蚴感染小鼠后^[35], 随着感染时间的延长, TGF- β 1 R II 蛋白在小鼠肝组织中的表达也明显增强, 以虫卵肉芽肿周围最为明显; 同时也发现在肝纤维化形成过程中, TGF- β 1 R II mRNA 表达水平在感染 8 周后下降, 12 周恢复正常, 16 周后再次下降。TGF- β 1 R II mRNA 表达水平的下调能促使肝纤维化形成, 原因在于感染早期 TGF- β 1 R II mRNA 水平下降, 抑制 TGF- β 1 抗炎效应的发挥, 促进炎症反应的进行, 为进一步向肝纤维化发展提供了前提。

鉴于 TGF- β 1 R II 在肝纤维化形成发展中的特殊作用, 研究者采取了各种影响 II 型受体功能的方法来阻止肝纤维化发生。① 下调受体的表达: 蒋炜等^[36]在猪血清诱导的免疫性大鼠肝纤维化模型体内, 用反义 TGF- β 1 R II 表达质粒治疗后, 肝组织内 TGF- β 1 R II 表达水平下降, I、III 型胶原沉积也明显减少。② 可溶性受体, 是膜受体的代谢产物。有研究证实, 可溶性 TGF- β 1 R II (soluble TGF-beta type II receptor, STR) 对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型具有抑制 TGF- β 1 和拮抗纤维化的作用, STR 能降低 I 型胶原 mRNA 含量, 并具有明显的剂量依赖性^[37]。③ 缺陷的 TGF- β 1 R II, 因缺少胞内区而失去酶活性从而不能转导信号。但所用的腺病毒载体可诱导机体迅速产生中和抗体而失效, 且存在着剂量依赖的毒性, 限制了这一方法的继续研究。④ 重组 TGF- β 1 R II: 将人的 IgG 与 TGF- β 1 R II 胞外部分拼接, 形成的嵌合分子可阻止 TGF- β 1 信号。⑤ 特异性沉默 TGF- β 1 R II: 黄顺玲等^[38]用 TGF- β 1 R II siRNA 治疗小鼠急性肝损伤后, 明显抑制了 Smad3、 α -SMA 和 I、III 型胶原的 mRNA 与蛋白的表达。但直至今日, TGF- β 1 R II 在日本血吸虫病肝纤维化中的作用, 国内外还未见报道。然而这些影响 II 型受体功能的方法是否在血吸虫病肝纤维化中发挥作用, 还有待进一步探讨和研究。

近年来随着生物科技的不断进步, 在血吸虫体内也发现了该受体。Osman 等^[39]在曼氏血吸虫中发现了 *SmTGF- β 1 R II*, 在应用 siRNA 技术沉默 *SmTGF- β 1 R II* 后, 可引起抱雌沟蛋白 (gynecophoral canal pro-

tein, GCP) 表达减少, 这表明 *SmTGF- β 1 R II* 可通过激活 TGF- β 1 信号通路来诱导抱雌沟蛋白的表达, 从而影响雄虫促雌虫的发育成熟, 进而减少虫卵的产生, 减少虫卵肉芽肿的沉积以及肝纤维化的发生。所以有研究者推测 TGF- β 1 R II 在日本血吸虫中也可能存在, 并通过 RACE 方法首次获得了日本血吸虫 TGF- β 1 R II 基因全长 cDNA 序列, 全长为 2 283 bp, 编码 760 个氨基酸, 具有高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域; 通过序列比对后发现与曼氏血吸虫 TGF- β 1 R II 氨基酸序列高度同源; 在用日本血吸虫 TGF- β 1 R II 胞外段重组蛋白免疫大鼠后获得了高效价的免疫血清, 蛋白质印迹分析 (Western blotting) 结果表明该蛋白具有较强的线性表位^[40], 为进一步了解日本血吸虫 TGF- β 1 R II 的生物学功能奠定了基础, 同时也为血吸虫病抗纤维化的治疗前景带来了曙光。

4 IL-13 R α 2 与血吸虫病肝纤维化

4.1 IL-13 R α 2 及其信号通路 IL-13 R α 2 基因首先在人 Caki-1 肾癌细胞系中克隆出来, 属于血细胞生成素受体超家族成员, 编码基因位于 X 染色体上, 是约为 *M*_r 56 000 的糖基化蛋白。通常以单体的形式存在, 具有 N 端纤维连接蛋白样区域、4 个保守的半胱氨酸残基和细胞膜外区 WSXWS 模序, N 端糖基化是其与 IL-13 结合所必须的。

已证实 IL-13 R α 2 可在鼠的脾、脑, 以及人的肝、肺和胸腺等多种组织中表达^[6], 并证实它可能被炎症反应^[41]、寄生虫感染^[42]、变态反应和刺激^[43]所诱导。IL-13 R α 2^[44]主要有胞膜蛋白、胞内蛋白和胞外可溶性蛋白等 3 种存在形式, 但大部分存在于细胞内, 胞内蛋白通过细胞因子刺激后被转移到细胞表面形成胞膜蛋白, 随后释放于介质中即表现为胞外可溶性蛋白。有证据表明, Th2 细胞因子如 TNF- α 、IL-4 和 IL-13 能诱导 IL-13 R α 2 表达, 以及加速 IL-13 R α 2 到细胞表面^[45,46]。

IL-13 主要通过 IL-13/STAT6 途径发挥其生物学作用。IL-13 与肝星状细胞膜上的 IL-13 R α 1、IL-4 R α 结合形成具有信号转导功能的复合体, 激活受体胞浆段 JAK 激酶使其磷酸化, 后者可导致 IL-4 R α 胞内酪氨酸的磷酸化, 接着使 STAT6 募集受体, 随后 STAT6 被磷酸化和激活, 磷酸化的 STAT6 形成同源二聚体, 透过核膜进入细胞核中, 与 DNA 结合并激活有关基因的启动子启动 DNA 转录, 合成胶原纤维。

4.2 IL-13 R α 2 在血吸虫病肝纤维化中的作用 IL-13 R α 2 与血吸虫病肝纤维化关系密切。在健康小鼠体内几乎检测不到 IL-13 R α 2 mRNA 的表达, 然而自日本

血吸虫感染后其表达量便直线上升, 10 周达最高峰, 而 α -SMA 和肝纤维化也在第 10 周达到峰值, 即 IL-13 R α 2 与血吸虫肝肉芽肿和纤维化有关联, 且 IL-13 R α 2 与肝肉芽肿体积的相关性达到 73.7%^[47]。同样, 当曼氏血吸虫感染后且在极化的 Th2 型细胞反应时, IL-13 R α 2 的表达水平会大大增高, 并且血清中 IL-13 R α 2 的水平与肉芽肿大小相关; 同时与野生小鼠相比, IL-13 R α 2 缺失的小鼠体内肝纤维化显著增加^[42]。

IL-13 R α 2 是 IL-13 的负性调节者, 可与 IL-13 R α 1 竞争性结合 IL-13, 阻断 STAT6 细胞信号转导通路, 从而封闭炎症期间胶原的产生, 以及延缓纤维化进程。用可溶性 IL-13 R α 2-Fc 治疗血吸虫病肝纤维化动物模型, 结果显示肝肉芽肿体积明显减小; 肝纤维化程度也显著减轻^[42,48]。李静等^[49]用实验证实了 IL-13 R α 2 胞外区 (sIL-13 R α 2) 在 NIH-3T3 细胞中对 IL-13 有抑制作用, 提示 sIL-13 R α 2 在治疗血吸虫病肝纤维化中具有潜在价值。

在某些条件下, IL-13 R α 2 会出现活化信号受体的功能, 在肺、肠纤维化组织中, IL-13 R α 2 可介导 IL-13 的效应诱导产生 TGF- β 1 而促纤维化^[27,50]; 为何相同的受体在纤维化中的作用会如此截然相反呢, 研究者发现, IL-13 R α 2 作为抑制性受体的作用依赖于细胞表面 IL-13 R α 2 表达水平和 IL-13 存在的数量, IL-13 R α 2 的抑制作用可在 IL-13 高聚集下被克服从而发挥着活化信号受体的功能^[44]。在 IL-13 R α 2 基因敲除小鼠血清中 IL-13 水平明显减少, 而与野生型小鼠相比, IL-13 在基因敲除小鼠组织的分布范围要大的多^[51], 提示 IL-13 R α 2 可调节组织和血清中 IL-13 的水平。用可溶性 IL-13 R α 2-Fc 治疗感染曼氏血吸虫 IL-13 R α 2^{-/-}小鼠后, 其血清中 IL-13 水平增高^[42], 所以推测其机制可能由于: 一方面通过提高体内 IL-13 R α 2 的水平来使其发挥抑制性受体的作用, 另一方面 IL-13 R α 2 可以通过调节血清与组织之间 IL-13 的重新分布使得血清中 IL-13 水平增高, 肝脏中 IL-13 水平减少, 从而降低 IL-13 的致纤维化作用。为深入探讨 IL-13 R α 2 的功能活性, 有些研究者利用分子生物学技术成功克隆表达了小鼠 sIL-13 R α 2^[52,53], 有些研究者则对小鼠抗人 IL-13 R α 2 单克隆抗体轻链和重链可变区基因进行克隆及鉴定^[54]。

另外在各个感染阶段以及纤维生成刺激物的不同, IL-13 R α 2 的效应也不同, 然而这些因素在血吸虫病肝纤维化中发挥怎样的作用, 还有待进一步探讨和研究。

5 展望

综上所述, TGF- β 1 R II 和 IL-13 R α 2 在血吸虫病

肝纤维化中的作用举足轻重, TGF- β 1 与 IL-13 之间也存在着密切的关联, 因此表达 sTGF β 1R II/sIL-13 R α 2 融合蛋白或是两者联合应用调节不失为未来治疗血吸虫病肝纤维化的有效手段。同时也可以对 TGF- β 1-Smads、IL-13/STAT6 细胞信号转导通路相关的基因进行克隆、序列分析和功能鉴定, 有助于从分子水平更深入了解 TGF- β 1 RII、IL-13 R α 2 在血吸虫病肝纤维化的作用发生、发展和调控机制, 为临床治疗肝纤维化提供新的研究思路。

参 考 文 献

- [1] 任光辉. 临床血吸虫病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 212-218.
- [2] 姚希贤, 徐克成. 肝纤维化的基础与临床 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2003: 1-102.
- [3] 赵晓贡. 晚期血吸虫病及其并发症[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 5-39.
- [4] Chu DY, Luo QL, Li CL, *et al.* Paeoniflorin inhibits TGF-beta1 mediated collagen production by *Schistosoma japonicum* soluble egg antigen *in vitro* [J]. Parasitology, 2007, 134 (11): 1611-1621.
- [5] Delre E, Babitt JL, Pirani A, *et al.* In the absence of type III receptor, the transforming growth factor (TGF)-beta type II-B receptor requires the type I receptor to bind TGF-beta2 [J]. J Biol Chem, 2004, 279(21): 22765-22772.
- [6] Donaldson DD, Whitters MJ, Fitz LJ, *et al.* The murine IL-13 receptor alpha2: molecular cloning, characterization, and comparison with murine IL-13 receptor alpha 1 [J]. J Immunol, 1998, 161(5): 2317-2324.
- [7] Kawakami K, Taguchi J, Murata T, *et al.* The interleukin-13 receptor alpha2 chain: an essential component for binding and internalization but not for interleukin-13-induced signal transduction through the STAT6 pathway[J]. Blood, 2001, 97(9): 2673-2679.
- [8] Friedman SL. Hepatic fibrosis-Overview [J]. Toxicology, 2008, 254 (3): 120-129.
- [9] Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(7): 499-511.
- [10] 王红群, 丁向东, 吴强, 等. 小鼠日本血吸虫性肝纤维化组织 TGF- β 1 及 Smads 的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(9): 929-934.
- [11] 黄加权, 朱俊, 李兰, 等. 转化生长因子 β 1 和结缔组织生长因子在小鼠血吸虫病肝纤维化中的表达[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2012, 30(1): 20-26.
- [12] 刘凤超, 贺永文, 罗端德, 等. 前列腺素 E1 与日本血吸虫病肝纤维化关系的研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2002, 14(1): 8-11.
- [13] 储德勇, 李丛磊, 沈继龙, 等. 芍药苷对日本血吸虫感染小鼠肝组织免疫病理的影响[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 26(1): 10-15.
- [14] 储德勇, 李丛磊, 沈继龙, 等. 芍药苷对小鼠巨噬细胞分泌 TGF- β 1 的影响[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 26 (2): 81-85.
- [15] Farah IO, Mola PW, Kariuki TM, *et al.* Repeated exposure induces periportal fibrosis in *Schistosoma mansoni*-infected baboons: role of TGF-beta and IL-4 [J]. J Immunol, 2000, 164 (10): 5337-5343.
- [16] Junttila IS, Mizukami K, Dickensheets H, *et al.* Tuning sensitivity to IL-4 and IL-13: differential expression of IL-4Ralpha, IL-13Ralpha1, and gamma mac regulates relative cytokine sensitivity [J]. J Exp Med, 2008, 205(11): 2595-2608.
- [17] Bartley PB, Ramm GA, Jones MK, *et al.* A contributory role for activated hepatic stellate cells in the dynamics of *Schistosoma japonicum* egg-induced fibrosis[J]. Int J Parasitol, 2006, 36 (9): 993-1001.
- [18] Chiatamonet MG, Cheever AW, Malley JD, *et al.* Studies of murine schistosomiasis reveal interleukin-13 blockade as treatment for established and progressive liver fibrosis[J]. Hepatology, 2001, 34(2): 273-282.
- [19] 吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 等. 肝纤维化大鼠肝组织 Smads 基因表达状况及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(10): 1037-1041.
- [20] Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response[J]. FASEB J, 2004, 18(7): 816-827.
- [21] Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(4): 677-690.
- [22] 杜明占, 胡向阳, 储德勇, 等. 芍药苷通过 IL-13 信号通路抑制日本血吸虫病小鼠肝脏纤维化[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(4): 314-320.
- [23] Singh KP, Gerard HC, Hudson AP. Dynamics of collagen, MMP and TIMP gene expression during the granulomatous, fibrotic process induced by *Schistosoma mansoni* eggs[J]. Ann Trop Med Parasitol, 2004, 98(6): 581-593.
- [24] Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, *et al.* Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor β 1 [J]. J Exp Med, 2001, 194(6): 809-822.
- [25] Zhu Z, Ma B, Zheng T, *et al.* IL-13-induced chemokine responses in the lung: role of CCR2 in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling[J]. J Immunol, 2002, 168 (6): 2953-2962.
- [26] Chen Q, Rabach L, Noble P, *et al.* IL-11 Receptor α in the pathogenesis of IL-13-induced in ammation and remodeling[J]. J Immunol, 2005, 174(4): 2305-2313.
- [27] Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, *et al.* IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis[J]. Nat Med, 2006, 12(1): 99-106.
- [28] 王维, 郑胜生, 祁瑶, 等. 日本血吸虫感染鼠巨噬细胞 IL-13R α 2 的表达[J]. 中国人兽共患病学报, 2011, 27 (7): 597-600.
- [29] Noel W, Raes G, Ghassabeh GH, *et al.* Alternatively activated macrophages during parasite infections[J]. Trends In Parasitology, 2004, 20(3): 126-133.
- [30] Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, *et al.* IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent[J]. J Immunol, 2004, 173(6): 4020-4029.
- [31] Russo LM, Delre E, Brown D, *et al.* Evidence for a role of transforming growth factor (TGF)-beta1 in the induction of post-glomerular albuminuria in diabetic nephropathy: amelioration by soluble TGF-beta type II receptor [J]. Diabetes, 2007, 56(2): 380-388.
- [32] Attisano L, Wrana J L, López-Casillas F, *et al.* TGF-beta receptors and actions[J]. Biochim Biophys Acta, 1994, 1222(1): 71-80.
- [33] Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease[J]. Chest, 2004, 125(2): 754-765.
- [34] Inagaki Y, Mamura M, Kanamaru Y, *et al.* Constitutive phosphorylation and nuclear localization of Smad3 are correlated with increased collagen gene transcription in activated hepatic stellate cells[J]. J Cell Physiol, 2001, 187(1): 117-123.
- [35] 张彬彬, 焦杨文, 蔡卫民, 等. γ 干扰素治疗对日本血吸虫病肝纤维化小鼠转化生长因子- β 1 及其受体的影响[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2004, 22(6): 340-343.
- [36] 蒋炜, 王吉耀. 反义转化生长因子 β II 型受体表达质粒对实验性肝纤维化的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(3): 137-140.
- [37] Yata Y, Gotwals P, Koteliensky V, *et al.* Dose-dependent inhibition of hepatic fibrosis in mice by a TGF-beta soluble recep-

- tor: implications for antifibrotic therapy [J]. *Hepatology*, 2002, 35(5): 1022-1030.
- [38] 黄顺玲, 谭德明, 张涛, 等. 联合应用 TGF- β 、TGF- β R siRNA 对小鼠急性肝损伤 TGF- β /Smad 信号传导通路相关基因表达的抑制[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(24): 2444-2450.
- [39] Osman A, Niles EG, Verjovski-Almeida S, et al. *Schistosoma mansoni* TGF-beta receptor II: role in host ligand-induced regulation of a schistosome target gene[J]. *PLoS Pathog*, 2006, 2(6): 536-550.
- [40] 陈姗, 马长玲, 高志岩, 等. 日本血吸虫 TBR II 样基因胞外段的克隆、表达及初步鉴定 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2010, 26(4): 356-359.
- [41] David M, Ford D, Bertoglio J, et al. Induction of the IL-13 receptor alpha2-chain by IL-4 and IL-13 in human keratinocytes: involvement of STAT6, ERK and p38 MAPK pathways [J]. *Oncogene*, 2001, 20(46): 6660-6668.
- [42] Mentink-Kane MM, Cheever AW, Thompson RW, et al. IL-13 receptor alpha 2 down-modulates granulomatous inflammation and prolongs host survival in schistosomiasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(2): 586-590.
- [43] Yasunaga S, Yuyama N, Arima K, et al. The negative-feedback regulation of the IL-13 signal by the IL-13 receptor alpha2 chain in bronchial epithelial cells[J]. *Cytokine*, 2003, 24(6): 293-303.
- [44] Daines MO, Tabata Y, Walker BA, et al. Level of expression of IL-13R alpha 2 impacts receptor distribution and IL-13 signaling[J]. *J Immunol*, 2006, 176(12): 7495-7501.
- [45] Yoshikawa M, Nakajima T, Tsukidate T, et al. TNF-alpha and IL-4 regulate expression of IL-13 receptor alpha2 on human fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(4): 1248-1255.
- [46] 安培培, 娄虹, 肖莉, 等. 重组白细胞介素-13 及其受体对小鼠胚胎成纤维细胞增殖及表型转化的影响[J]. *辽宁大学学报*, 2010, 37(3): 269-273.
- [47] Bartley PB, Ramm GA, Jones MK, et al. A contributory role for activated hepatic stellate cells in the dynamics of *Schistosoma japonicum* egg-induced fibrosis[J]. *Int J Parasitol*, 2006, 36(9): 993-1001.
- [48] Chiaramonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, et al. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic brosis during a T-helper type2-dominated in ammatory response[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(6): 777-785.
- [49] 李静, 王维, 李小月, 等. sIL-13R α 2 抑制 IL-13 介导的 NIH-3T3 胶原 I 的合成及血吸虫病肝组织中 sIL-13R α 2/IL-13 的表达 (英文)[J]. *中国人兽共患病学报*, 2009, 25(8): 715-721.
- [50] Fichtner-Feigl S, Fuss IJ, Young CA, et al. Induction of IL-13 triggers TGF-beta1-dependent tissue fibrosis in chronic 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis[J]. *J Immunol*, 2007, 178(9): 5859-5870.
- [51] Wood N, Whitters MJ, Jacobson BA, et al. Enhanced interleukin (IL)-13 responses in mice lacking IL-13 receptor alpha 2 [J]. *J Exp Med*, 2003, 197(6): 703-709.
- [52] 王丽丽, 魏亚强, 蔡累, 等. 小鼠白细胞介素-13 受体 α 2 胞外区的原核表达与纯化[J]. *中国生物制品学杂志*, 2010, 23(4): 365-368.
- [53] 周超群, 储德勇, 汪学龙, 等. 小鼠 IL-13R α 2 胞外区基因的克隆、表达及鉴定[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(2): 109-112.
- [54] 荆琳, 龚欢瑜, 刘蓉蓉, 等. 抗 IL-13R α 2 单克隆抗体轻链和重链可变区基因的克隆及鉴定[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(9): 964-967.

(收稿日期: 2013-01-30 编辑: 衣凤芸)

(上接第 399 页)

- [16] 郭宪国, 叶炳辉, 顾以铭, 等. 黄胸鼠体表优势革螨种群空间分布型研究[J]. *医学动物防制*, 1996, 12(3): 17-19.
- [17] Guo XG, Qian TJ, Meng XY, et al. Preliminary analysis of chigger communities associated with house rats (*Rattus flavipectus*) from six counties in Yunnan, China [J]. *System Appl Acarol*, 2006, 11: 13-21.
- [18] Men XY, Guo XG, Dong WG, et al. Ectoparasites of Chevrier's field mouse, *Apodemus chevrieri*, in a focus of plague in southwest China[J]. *Med Veteri Entomol*, 2007, 21(3): 297-300.
- [19] 侯舒心, 郭宪国, 门兴元, 等. 云南省 16 县(市)黄胸鼠体表恙螨种类调查 [J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2006, 17(3): 212-215.
- [20] 詹银珠, 郭宪国, 左小华, 等. 云南省 19 县(市)大绒鼠体表恙螨群落的初步分析 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2011, 29(2): 154-156.
- [21] Ritzi CM, Whitaker JO Jr. Ectoparasites of small mammals from the Newport Chemical Depot, Vermillion County, Indiana [J]. *Northeastern Nat*, 2003, 10(2): 149-158.
- [22] Storm JJ, Ritzi CM. Ectoparasites of small mammals in western Iowa[J]. *Northeastern Nat*, 2008, 15(2): 283-292.
- [23] 詹银珠, 郭宪国, 左小华, 等. 云南省 19 县(市)小板纤恙螨地区分布及宿主选择 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2011, 29(5): 393-396.
- [24] 林上进, 郭宪国, 孙笑梅, 等. 云南省 20 县(市)树鼩体表寄生恙螨的初步分析[J]. *大理学院学报*, 2011, 10(8): 30-33.
- [25] 侯舒心, 郭宪国, 门兴元, 等. 云南省主要鼠类寄生恙螨群落研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2006, 24(6): 410-413.
- [26] 詹银珠, 郭宪国, 左小华, 等. 云南省部分地区地里纤恙螨分布调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(1): 13-16.
- [27] 杨光荣, 余自忠, 解宝琦, 等. 云南地里纤恙螨生物学的调查研究[J]. *医学动物防制*, 1991, 7(1): 7-12.
- [28] 吴光华. 我国恙虫病媒介恙螨的调查研究[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2005, 16(6): 485-487.
- [29] 黎家灿, 郑小英, 奚志勇. 我国恙螨与恙虫病的研究[J]. *中国公共卫生*, 2000, 16(9): 773-775.

(收稿日期: 2013-05-08 编辑: 张争艳)