

重组人 CXCR1/2 拮抗剂 G31P 在人类疾病防治应用的研究进展

闫文慧 秦元华 任一鑫 崔昱*

【摘要】 G31P (重组人 CXCR1/2 拮抗剂) 是一种相对分子质量低的蛋白质, 能与 IL-8 竞争结合其受体, 导致 IL-8 与受体的生物学活性丧失, 从而阻断中性粒细胞的趋化性及其引起的非特异性免疫应答, 从而控制宿主炎症的发展。近年研究发现 IL-8 和其受体在肿瘤、心血管疾病和炎症反应性疾病, 以及旋毛虫病和血吸虫病等疾病中高表达。探讨应用 G31P 控制炎症发展, 以达到防治疾病的目的已成为目前国内外学者研究的热点之一。

【关键词】 疾病; IL-8 (3-72) K11R/G31P; 白细胞介素-8; 细胞表面趋化因子受体 1/2

Research progress on the application of G31P for prevention and control of human diseases Yan Wenhui, Qin Yuanhua, Ren Yixin, Cui Yu*. *Department of Parasitology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China*

*Corresponding author: Cui Yu, Email: dlciyu@dlmedu.edu.cn

【Abstract】 G31P (CXCR1/2 antagonist of human recombinant), a kind of low molecular weight protein, can compete with IL-8 and combine with its receptors, leading to the loss of biological activities of IL-8 and its receptors, blocking the chemotaxis of neutrophils and nonspecific immune response, so as to control the development of the host inflammation. In recent years, studies found that IL-8 and its receptors were highly expressed in diseases such as cancer, cardiovascular disease and inflammation disease, as well as trichinosis, schistosomiasis. The application of G31P to control inflammation development in order to achieve the purpose of prevention and treatment of disease has become one of hot topics in the study of scholars at home and abroad.

【Key words】 Disease; IL-8 (3-72) K11R/G31P; Interleukin-8; CXC chemokine receptor 1/2

白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 是由 Th1 细胞分泌的一种趋化性细胞因子, 促进炎症细胞趋化和诱导细胞增殖, 在宿主抗感染、抗肿瘤和免疫调节中, 以及抗纤维化反应等方面发挥重要的作用。而重组人细胞表面趋化因子受体 1/2 (CXC chemokine receptor 1/2, CXCR1/2) 拮抗剂 (IL-8 (3-72) K11R/G31P, G31P) 是一种低相对分子质量 (M_r) 蛋白质, 与 IL-8 竞争结合其受体 CXCR1 和 CXCR2, 导致 IL-8 与受体的生物学活性丧失, 从而阻断中性粒细胞的趋化性及其引起的非特异性免疫应答, 控制宿主炎症的发展。近年研究发现 IL-8 和其受体在肿瘤、心血管疾病和炎症反应性疾病, 以及旋毛虫病和血吸虫病等疾病中高表达。探讨应用 G31P 控制炎症发展, 以达到防治疾病的目的已成为目前国内外学者研究的热点之一。本文就

G31P 在人类疾病防治等相关研究的进展做一综述。

1 G31P 的发现与其作用机制

IL-8 是由单核/巨噬细胞及内皮细胞合成和分泌的一种活性多肽, M_r 为 8 000~10 000, 属于趋化因子亚家族。IL-8 主要作用是趋化中性粒细胞和单核细胞从血液移入感染病灶或组织损伤部位, 趋化并激活这些炎性细胞, 激发溶酶体活性, 促进细胞的吞噬作用, 引起非特异性免疫应答。同时 IL-8 对嗜碱性粒细胞和 T 细胞也有一定的趋化作用。IL-8 的受体主要有 3 种, 即 CXCR1、CXCR2 和 Duffy 抗原趋化因子受体^[1-2]。CXCR1 和 CXCR2 是 IL-8 的关键性受体, 参与宿主的细胞生长、发育、组织损伤等多种生理和病理过程。在正常情况下, IL-8 主要通过与其受体 CXCR1/2 特异性结合, 启动中性粒细胞的趋化反应, 产生炎症反应, 用以抗感染、清除受损细胞和促进伤口愈合。然而, 如果白细胞过度募集亦会造成组织损伤, 炎症反应加重、修复放缓, 甚至

导致受损组织进一步纤维化。因此,探讨抑制趋化因子的生物活性剂已作为一些炎症性疾病的有效治疗策略。

近年来,学者们根据高关联牛的趋化因子8 (C-X-C motif ligand 8, CXCL8) 类似物 (CXCL8 (3-74) K11R) [3], 发现了一种高关联的谷氨酸-亮氨酸-精氨酸-CXC (Glu-Leu-Arg (ELR)-CXC, ELR-CXC) 趋化因子拮抗剂, 牛的CXCL8 (3-74) K11R/G31P (bG31P) [4,5]。这种拮抗剂能阻碍IL-8结合中性白细胞。采用单一低剂量治疗牛后, bG31P完全拮抗中性白细胞对内毒素引起的应答反应, 这种效应持续2~3 d [4], 并且在猪内毒素血症候群出现后, bG31P会抑制宿主出现发热、合并出血和肺中性白细胞增多等 [6]。后来, 人们又发现许多关于bG31P人-牛的形式, 比bG31P更有效地抑制ELR-CXC趋化因子所引起的病症 [7], 从而激发了研制人类IL-8类似物G31P的想法。

John等 [8] 采用定点突变技术将人IL-8肽链第11位赖氨酸突变成精氨酸, 31位甘氨酸突变成脯氨酸, 生成一个广谱的ELR-CXC趋化因子受体拮抗剂即G31P。G31P是一种具有高受体亲和力, 但没有生物学活性的IL-8类似物CXCL8 (3-72) K11R/G31P。许多研究证实: G31P没有明显的中性粒细胞激活活性, 但比IL-8具有更高的亲和力而竞争结合于中性粒细胞受体CXCR1/2上, 明显降低受体的敏感性, 使IL-8与其受体无法发挥正常的生物学效应, 有效地阻止中性粒细胞对IL-8产生的应答反应 [9-10], 从而避免了由于宿主过度的炎症反应而引发病变部位更严重的组织损害、纤维化及疾病的病变程度加重等情况的发生。

目前, 细胞因子及其受体在疾病发病机制中的作用成为研究热点。早期研究主要集中于趋化因子及其受体在抗炎症反应中的作用。近年来, 国内外学者研究发现, 趋化因子作为肿瘤微环境中的关键性信号分子, 在肿瘤的侵袭及转移、心血管疾病、旋毛虫囊包纤维化等方面起着很重要的作用。

2 G31P的临床应用

2.1 G31P在抗炎症方面的研究

2.1.1 抗细菌感染

细菌感染宿主时, 宿主为了自我防御引起炎症反应, 而过度炎症反应又会加重宿主病理损伤, 临床一些常见的炎症性疾病发生时, 中性白细胞有时所引发的宿主病理损伤要比病原体本身引起的更严

重 [12], 而在这一过程中, ELR-CXC趋化因子在炎症反应中起着很重要的作用 [13]。上皮细胞、内皮细胞及巨噬细胞产生许多炎症因子参与其中, 如ELR-CXC趋化因子 (IL-8) 和花生四烯酸等 [14-16]。另外, 如细菌脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 或其分泌物内毒素、组织器官局部缺血及灌注损伤等作为固有免疫应答的刺激物也可激活中性粒细胞参与炎症反应 [17]。目前研究已证实, ELR-CXC趋化因子在炎症病理损害中发挥重要的作用, 因此阻断这些趋化因子发挥作用则会减轻宿主的病理损害程度, 降低炎症疾病的死亡率 [18-22]。此外, 在许多临床诊断指标中, 与其它的炎症标志物相比较, IL-8水平的高低与发病率和死亡率有更大的关联性 [23-24]。

G31P的体外实验表明, 若其作用于临床细菌性肺炎能有效抑制中性粒细胞上受体CXCR1和CXCR2的兴奋性, 从而切断中性粒细胞对所有炎症因子的应答反应 [25-26]。John等 [27] 检测了G31P治疗内毒素血症引起的严重性肺炎的效果, 以及嗜中性粒细胞的聚集、炎症因子的表达、发热及血管损伤等指标, 结果表明G31P有显著的抗炎效果。综上, G31P拮抗CXCR1和CXCR2能提供一个有效地治愈炎症的可能性。

吸入性肺炎的特征是谷氨酸-亮氨酸-精氨酸 (ELR-CXC) 趋化因子的表达, 导致局部中性粒细胞浸润 [28]。嗜中性粒细胞应答起保护作用, 但过度反应则会加重病情。在观察吸入性肺炎豚鼠模型的实验中, 研究结果显示采用G31P干预后, 吸入性肺炎中的中性粒细胞反应呈衰减状态, 并明显地减轻病理反应的程度, 但不会降低细菌的清除率。也有人将猪放置在有细菌内毒素污染的粉尘中, 促使猪呼吸道ELR-CXC趋化因子高表达 (如IL-8), 诱发炎症反应 [29]。在经G31P治疗后, 它们气道中中性粒细胞引起的炎症反应程度约降低了86%。

另有研究表明 [13], 中性粒细胞引起的病理反应是由包括ELR-CXC趋化因子、C5a和LTB4等多方面因素参与的结果。G31P减轻病理反应取决于它不仅阻碍受体CXCR1和CXCR2, 而且降低这些GPCR的敏感性; G31P同样也可拮抗上皮细胞对细菌内毒素的反应。然而, Slocombe等 [30] 实验观察G31P抑制牛肺巴斯德氏菌病, 尽管明显减弱了由肺炎所致的免疫病理损伤, 但不能控制和减少微生物侵入感染部位的数量, 因为嗜中性粒细胞募集数没有明显减少。

另外, G31P作为 ELR-CXC趋化因子拮抗剂还会减少肠缺血再灌注引起的死亡率, 以及局部和远处脏器的损伤^[31]。从众多实验结果中, 我们预测许多炎症性疾病(包括纤维增生性炎症)的防治会受益于ELR-CXC趋化因子的拮抗剂的作用。

2.1.2 抗病毒感染

慢性丙型肝炎病毒(viral hepatitis type C, HCV)感染数约占世界人口的3%, 肝病晚期每年约致476 000人死亡^[32]。约70%带有病毒血症的患者因病程迁延不愈, 逐步发展成慢性肝病^[33]。慢性肝病又会导致多种严重性肝病, 包括: 慢性肝炎、肝硬化及肝癌等。IL-8是一个高度促炎的趋化因子^[34], 体外研究表明, HCV感染时可致血浆IL-8水平增高, IL-8的表达调控病毒的复制和发病机理^[35]。因此, 我们可以就此展开探索对G31P参与病毒性疾病预防相关问题的研究。

2.1.3 抗外界干预

李传刚等^[36]研究了IL-8受体CXCR2/1拮抗剂G31P对大剂量顺铂所致小鼠急性肝损伤的保护作用。顺铂是一种临床常见的非特异性抗肿瘤药物, 它在抗肿瘤的同时, 也会对机体产生严重的剂量依赖性毒性反应, 如急性肝、肾损害等。大剂量顺铂刺激小鼠后, 发现小鼠肝细胞变性坏死、炎性细胞浸润、肝纤维化形成及慢性肝硬化。经G31P干预治疗后, 肝组织内中性粒细胞浸润减少, 活性减低。该实验表明G31P在大剂量顺铂诱导小鼠急性肝肾损伤中, 发挥很强的保护性作用。

Fox等^[37]在探讨G31P是否对因辐射导致小鼠肺炎保护作用方面的研究中发现, CXCR1/2拮抗剂G31P能减少急性炎症反应模型中性粒细胞的趋化作用, 降低辐射对肺的致病反应。结果表明, G31P干预后小鼠存活时间延长, 降低辐射诱导的肺炎炎症。

2.2 G31P在抗肿瘤方面的研究

2.2.1 G31P抗前列腺癌

前列腺癌在西方国家是一种很普遍的恶性肿瘤, 也是引起美国男性癌症死亡的第二大原因^[38-39]。在我国, 前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤, 在男性泌尿、生殖系统恶性肿瘤中发病率仅次于膀胱癌和肾癌^[40]。与其他大多数癌症不同, 前列腺癌的治疗取决于疾病发展的等级。对于患有低等级肿瘤中

老年人和肿瘤细胞增长缓慢时, 可能不需要任何的治疗, 只需密切关注和监视肿瘤的变化。然而, 恶性前列腺癌的治疗包括外科手术、放射治疗、激素治疗、化学疗法或综合防治法。近几年的治疗方法会促使肿瘤细胞非依赖雄性激素的程序性死亡, 即使长期的治疗也会促使肿瘤细胞激素非依赖性。因此, 肿瘤细胞会存活、增殖和转移。这样导致雄激素非依赖前列腺癌更加难以治愈^[41], 通常这些患者会在几年后死亡^[42]。因此, 急需寻求一种新的手段, 以延长患者的生存时间和提高患者的生活质量。

前列腺癌的发生发展是一个复杂的过程, 可能与多种癌基因、抑癌基因和转录因子密切相关, 具体机制尚不完全清楚。目前参与恶性肿瘤生长、侵袭和转移过程的各种趋化因子正逐渐引起国内外学者的普遍关注。最近, 国内外学者提出了一种新方法, 主要针对趋化因子IL-8的研究。IL-8由巨噬细胞、上皮细胞和内皮细胞产生, 趋化中性粒细胞在炎症位点聚集和产生免疫应答反应, 尤其在慢性炎症反应中起着很重要的作用^[43]。IL-8同时也是一个有效的血管因子。最近人们发现, IL-8具有控制肿瘤生长的性能^[44]。以往的研究表明, 无胸腺裸鼠用IL-8治疗会刺激前列腺癌细胞的增殖, 而且过度表达与之生瘤的性能、淋巴结转移和雄激素非依赖的前列腺癌的血管生成有密切关系^[45]。前列腺癌组织表达IL-8和其两个主要受体CXCR1/2^[46]。

体外研究表明, G31P用于治疗前列腺癌的效果非常显著^[47]。实验发现, 在剂量依赖途径下, G31P会减少前列腺癌细胞的生存能力。与对照组相比, 在剂量为100 ng/ml时, 肿瘤细胞生存能力减少40%; 剂量为1 ng/ml时, 肿瘤细胞黏附能力减少35%; 剂量为10或1 001 ng/ml, 培养48 h或72 h, PC-3细胞的转移能力显著减少。进一步表明G31P能抑制癌症细胞的生长。从目前研究推测G31P可以作为一种有效的抗癌试剂, 为临床防治恶性前列腺癌提供一个新的手段。

2.2.2 G31P抗肝癌

彭静等^[48]研究了CXCR1/2受体拮抗剂G31P与小鼠腹水型肝癌淋巴转移的关系。用小鼠腹水型肝癌淋巴道高转移细胞系HCA-P/L6制造足趾转移动物模型。IL-8是肝癌的自分泌生长因子, 通过与其受体的结合, 直接促进肝癌细胞的增殖, 并增强肝癌细胞的侵袭力。经G31P作用后, 实验组小鼠肿

瘤转移率下降。

据文献报道,血清中IL-8水平的高低与肿瘤大小和发展有关,也是宿主生存率和总存活数的一个重要的预兆因素^[49-51]。因此,G31P竞争结合IL-8受体后,导致IL-8与其受体均失去了正常的生物学活性,阻断ELR-CXC趋化因子促进肿瘤生长、血管生成和转移的作用。

顺铂是各种类型癌症的化疗中最常用的药物之一,但它的使用受到其剂量依赖性的副作用的限制,比如肾毒性等问题^[52]。ELR-CXC趋化因子是有效的肿瘤生长、转移和血管生成因子,可以促进对化学治疗剂的肿瘤抗性。同时,他们还是一种强效的促炎剂。有学者为评估相结合的顺铂化疗和ELR-CXC趋化因子拮抗作用在小鼠H22肝癌细胞模型附加效果设计一种实验,在该实验中将小鼠注射肿瘤细胞,然后用顺铂单独或连同趋化因子拮抗剂CXCL8 (3-72) K11R/G31P (G31P) 处理。以血液尿素氮和血清肌酐为指标,研究不同时间点顺铂对肾功能毒性作用,而把肿瘤生长和转移作为评估的端点。结果表明,G31P本身及联合顺铂均降低了肿瘤负荷,同时也降低了高低剂量顺铂的肾毒性效果。其实验数据证实,联合顺铂的化疗和ELR-CXC趋化因子拮抗剂二者在肿瘤进展和不良副作用的情况下均取得了良好的疗效。

2.2.3 G31P抗其它癌症

大量实验研究表明,在癌组织中CXCR2及IL-8明显高表达,若阻断CXCR2可引起多种肿瘤组织的坏死,如肺癌、胰腺癌、黑色素瘤、乳腺癌和卵巢癌等^[53]。据报道IL-8是胰腺肿瘤^[54]和黑色素瘤细胞^[55,56]的一种自分泌生长因子,且已知引起黑色素瘤的趋化因子是IL-8。人们意识到上皮细胞表达ELR-CXC趋化因子是一种常态。在体外用CXCR1和CXCR2特异性抗体可以明显抑制黑色素瘤的生长^[57]。用特异性抗体中和CXCR1和CXCR2可以抑制高转移结肠癌细胞株KM12L4的增殖。当小鼠的CXCR2被敲除后,其炎症反应减弱和肿瘤增长会被抑制^[58-61]。

2.3 G31P在抗心血管方面的研究

2.3.1 抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)

有实验表明,AS本质上是由多种因素导致的一种慢性增生炎症性疾病^[62-64],可导致人类心脑血管疾病。近年来心脑血管疾病在我国的发病率呈逐

年上升趋势,严重危害人类的健康。IL-8作为一种炎症因子,在AS形成过程中起着很重要的作用。在AS早期,IL-8促进单核细胞和中膜血管平滑肌细胞迁移至内皮下,并大量增殖^[65-66],同时吞噬脂质转变为泡沫细胞,进而形成AS斑块。IL-8水平的升高增加了患冠状动脉疾病的风险^[67-69]。当IL-1 β 或肿瘤坏死因子刺激时,IL-8可诱导人类血管平滑肌细胞大量增殖^[70]。大量实验数据表明,G31P作为一种强有力的CXCR1/2受体拮抗剂,通过抑制IL-8对血管平滑肌细胞的趋化作用和抑制血管平滑肌细胞向血管内膜的迁移和增殖,从而干预粥样斑块的形成,为AS的治疗提供新的思路。

2.3.2 抗小鼠高脂血症

高脂血症是导致心血管疾病的一种重要的独立危险因素,50%以上心脏和冠状动脉疾病由血脂异常引起^[71]。IL-8作为中性粒细胞趋化因子,募集中性粒细胞,促进其细胞毒素的释放,启动炎症反应,进一步促使动脉血管壁炎症反应,调节高脂血症的发生^[73]。实验表明,IL-8是一种上调免疫炎症反应的因子,也是冠状动脉损伤和心绞痛病人的一种标记物,而且在这些患者血中高表达^[72]。高脂血症小鼠模型经G31P治疗8个月后,IL-8表达水平相比于高脂血症模型组明显降低($P<0.01$);小鼠血清中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白含量相比于高脂血症模型组明显降低($P<0.05$),高密度脂蛋白含量明显升高($P<0.05$),说明G31P具有一定程度的降低血脂的作用。结果表明G31P通过竞争结合IL-8受体,使IL-8生物活性和炎症反应受到抑制;关于G31P降低血脂的机制,我们推测可能是G31P激活了总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白代谢过程中酶的活性,加速其代谢,具体机制有待进一步深入研究。这也为预防和治疗高脂血症提供一种新的方法。

2.4 G31P抗寄生虫病方面的研究

趋化因子IL-8作为一种细胞因子在寄生虫感染中的免疫机制尚不明了。前面所提研究者已用G31P治疗肺间质纤维化、AS且效果显著,然而,应用G31P是否也能拮抗旋毛虫囊包纤维化和血吸虫引起的肝纤维化病变反应?目前,国内外学者还没有用G31P干预寄生虫病的研究,闫文慧等^[74]实验观察,用旋毛虫感染BALB/c小鼠,经G31P治疗后,发现小鼠血清中IL-8水平明显减低,囊包周围

炎性细胞浸润减少,囊包纤维化程度减轻。同时后续联合应用杀虫药物以达到抑杀旋毛虫肌肉幼虫的目的。

血吸虫引起的肝纤维化是血吸虫病严重的病理变化,是肝脏受到慢性损伤时,细胞外基质的合成与降解失衡,导致细胞外基质过度沉积的可逆性病理过程,若病情继续发展导致肝硬化。能否终止或减轻肝纤维化,甚至将其逆转至正常,是治疗血吸虫病的关键。已知IL-8能促进肝纤维化^[75],由此可以进一步研究G31P在防治血吸虫引起的肝纤维化方面的作用。

3 G31P的应用展望

将趋化因子及其受体作为一个控制靶点,通过拮抗剂阻断趋化信号转导,抑制炎症反应和抑制肿瘤的生长和转移是目前国内外学者研究的热点问题。G31P是利用基因定点突变法将人趋化因子IL-8的cDNA经过多次改造后得到的IL-8的类似物,即CXCL8(3-72)K11R/G31P^[36]。体内外研究已经证实G31P可与CXC趋化因子受体CXCR1和CXCR2高亲和性结合,但不具有人IL-8的生物学活性。因此,利用G31P可以与趋化因子CXC竞争结合其受体,从而抑制CXC趋化因子的生物学作用,如抑制中性粒细胞在组织损伤处的聚集及活性,并可治疗由CXC趋化因子介导的过度炎症反应或免疫病理应答状态。目前这方面的研究并不多,因此后续我们应该深入研究G31P在治疗相关寄生虫病上的应用,并探讨其防治机制,如防治血吸虫引起的肝纤维化及联合杀虫药物抑杀旋毛虫幼虫囊包,为今后临床寄生虫病的免疫预防和治疗提供新的科学依据和思路。

参 考 文 献

- [1] Holmes WE, Lee J, Kuang WJ, et al. Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor[J]. Science, 1991, 253(5025): 1278-1280.
- [2] Murphy PM, Tiffany HL. Cloning of a complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor[J]. Science, 1991, 253(5025): 1280-1283.
- [3] Li F, Gordon JR. IL-8 (3-73) K11R is a high affinity agonist of the neutrophil CXCR1 and CXCR2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 286(3): 595-600.
- [4] Li F, Zhang X, Gordon JR. CXCL8(3-73)K11R/G31P antagonizes ligand binding to the neutrophil CXCR1 and CXCR2 receptors and cellular responses to CXCL8/IL-8[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 293(3): 939-944.
- [5] Li F, Zhang X, Mizzi C, et al. CXCL8 (3-73)K11R/G31P antagonizes the neutrophil chemoattractants present in pasteurellosis and mastitis lesions and abrogates neutrophil influx into intradermal endotoxin challenge sites *in vivo* [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2002, 90(1-2): 65-77.
- [6] Gordon JR, Li F, Zhang X, et al. The combined CXCR1/CXCR2 antagonist CXCL8 (3-73)K11R/G31P blocks neutrophil infiltration, pyrexia, and pulmonary vascular pathology in endotoxemic animals[J]. J Leukocyte Biol, 2005, 78(6): 1265-1272.
- [7] Zhao X, Li F, Town JR, et al. Humanized forms of the CXCR1/CXCR2 antagonist, bovine CXCL8(3-73)K11R/G31P, effectively block ELR-CXC chemokine activity and airway endotoxemia pathology[J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(13): 1723-1731.
- [8] Koch AE, Poverini PJ, Kunkel SL, et al. Interleukin-8 as a macrophage derived mediator of angiogenesis[J]. Science, 1992, 258(5089): 1798-1801.
- [9] Kishi H, Mikawa T, Seto M, et al. Stable transfectants of smooth muscle cell line lacking the expression of myosin light chain kinase and their characterization with respect to the actomyosin system[J]. J Biol Chem, 2000, 275(2): 1414-1420.
- [10] Zhang Y, Yu G, Xiang Y, et al. Bm-TFF2, a toad trefoil factor, promotes cell migration, survival and wound healing[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 398(3): 559-564.
- [11] Cheng HT, Huang KC, Yu HY, et al. A new protocol for high-yield purification of recombinant human CXCL8((3-72))K11R/G31P expressed in *Escherichia coli*[J]. Protein Expr Purif, 2008, 61(1): 65-72.
- [12] Nathan C. Points of control in inflammation[J]. Nature, 2002, 420(6917): 846-852.
- [13] Zhao X, Town JR, Li F. Levels Targets inflammatory responses at multiple ELR-CXC chemokine receptor antagonism[J]. J Immunol, 2009, 182(5): 3213-3222.
- [14] Baqqiolini M. Activation and recruitment of neutrophil leukocytes[J]. Clin Exp Immunol, 1995, 101 (Suppl 1): 5-6.
- [15] Baqqiolini M. Chemokines and leukocyte traffic[J]. Nature, 1998, 392(6676): 565-568.
- [16] Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells[J]. Eur Respir J, 1996, 9(9): 1913-1922.
- [17] Dallegri F, Ottonello L. Tissue injury in neutrophilic inflammation[J]. Inflamm Res, 1997, 46(10): 382-391.
- [18] Tsujimoto H, Ono S, Mochizuki H, et al. Role of macrophage inflammatory protein 2 in acute lung injury in murine peritonitis[J]. J Surg Res, 2002, 103(1): 61-67.
- [19] Walley KR, Lukacs NW, Standiford TJ, et al. Elevated levels of macrophage inflammatory protein 2 in severe murine peritonitis increase neutrophil recruitment and mortality[J]. Infect Immun, 1997, 65(9): 3847-3851.
- [20] Kishimoto C, Kawamata H, Sakai S, et al. Enhanced production of macrophage inflammatory protein 2(MIP-2) by *in vitro* and *in vivo* infections with encephalomyocarditis virus and modulation of myocarditis with an antibody against MIP-2[J]. J Virol, 2001, 75

- (3): 1294-1300.
- [21] Mukaida N, Matsumoto T, Yokoi K, et al. Inhibition of neutrophil-mediated acute inflammation injury by an antibody against interleukin-8 (IL-8)[J]. *Inflamm Res*, 1998, 47(Suppl 3): S151-157.
- [22] Bless NM, Warner RL, Padgaonkar VA, et al. Roles for C-X-C chemokines and C5a in lung injury after hindlimb ischemia-reperfusion[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(1 Pt 1): L57-63.
- [23] Rintala E, Peuravuori H, Pulkki K, et al. Bactericidal/permeability-increasing prote in (BPI) in sepsis correlates with the severity of sepsis and the outcome[J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(9): 1248-1251.
- [24] Takala A, Jousela I, Jansson SE, et al. Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock[J]. *Clin Sci(Lond)*, 1999, 97(5): 529-538.
- [25] Li F, Zhang X, Gordon JR. CXCL8 (3-73)K11R/G31P antagonizes ligand binding to the CX CR1 and CXCR2, and neutrophil responses to CXCL8/IL-8[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(3): 939-944.
- [26] Li F, Zhang X, Mizzi C, et al. CXCL8 (3-73)K11R/G31P antagonizes the neutrophil chemoattractants present in pasteurized lesions and mastitis lesions and abrogates neutrophil influx into intradermal endotoxin challenge sites *in vivo* [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2002, 90(1-2): 65-77.
- [27] John JR, Li F, Zhang X, et al. The combined CXCR1/CXCR2 antagonist CXCL8 (3-74)K11R/G31P blocks neutrophil infiltration, pyrexia, and pulmonary vascular pathology in endotoxemic animals[J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(6): 1265-1272.
- [28] Zhao X, Town JR, Li F, et al. Blockade of neutrophil responses in aspiration pneumonia via ELR-CXC chemokine antagonism does not predispose to airway bacterial outgrowth [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(1): 22-28.
- [29] Gordon JR, Zhang X, Li F, et al. Amelioration of pathology by ELR-CXC chemokine antagonism in a swine model of airway endotoxin exposure[J]. *J Agromedicine*, 2009, 14(2): 235-241.
- [30] Slocombe RF, Malark J, Ingersoll R, et al. Importance of neutrophils in the pathogenesis of acute pneumonic pasteurellosis in calves[J]. *Am J Vet Res*, 1985, 46(11): 2253-2258.
- [31] Zhao X, Town JR, Yang A, et al. A novel ELR-CXC chemokine antagonist reduces intestinal ischemia reperfusion-induced mortality, and local and remote organ injury[J]. *J Surg Res*, 2010, 162(2): 264-273.
- [32] Global Surveillance and Control of Hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium [J]. *J Viral Hepat*, 1999, 6(1): 35-47.
- [33] Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection-host, viral, and environmental factors[J]. *Jama*, 2000, 284(4): 450-456.
- [34] Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation[J]. *Int J Hematol*, 2000, 72(4): 391-398.
- [35] Green J, Khabar KS, Koo BC, et al. Stability of CXCL-8 and related AU-rich mRNAs in the context of Hepatitis C virus replication *in vitro*[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(6): 802-811.
- [36] 李传刚, 舒晓宏, 李媛媛, 等. CXCR1/2拮抗剂G31P 对大剂量顺铂所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(6): 597-601.
- [37] Fox J, Gordon JR, Haston CK. Combined CXCR1/CXCR2 antagonism decreases radiation-induced alveolitis in the mouse[J]. *Radiat Res*, 2011, 175(5): 657-664.
- [38] Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 10-30.
- [39] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57: 43-66.
- [40] Atmaca A, Maurer A, Heinzl T, et al. A dose-escalating phase I study with valproic acid (VPA) in patients (pts) with advanced cancer[J]. *J Int Oncol*, 2004, 22(14): 3169-3178.
- [41] Wilson C, Wilson T, Jophston PG, et al. Interleukin-8 signaling attenuates TRAIL-and chemotherapy induced apoptosis through transcriptional regulation of c-FLIP in prostate cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(9): 2649-2661.
- [42] Mohapatra S, Chu B, Zhao X, et al. A poposis of metastatic prostate cancer cells by a combination of cyclin-dependent kinase and AKT inhibitors[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(3): 595-602.
- [43] John AE, Channon KM, Greaves DR. Chemokines, chemokine receptors and atherosclerosis[J]. *Curr Top Membr*, 2005, 55: 223-253.
- [44] Reiland J, Fureht LT, McCarthy JB. Cxc-chemokines stimulate invasion and chemotaxis in prostate carcinoma cells through the CXCR2 receptor[J]. *Prostate*, 1999, 41(2): 78-88.
- [45] Inoue K, Slaton JW, Eve BY, et al. Interleukin-8 expression regulates tumorigenicity and metastases in androgen-independent prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 2104-2119.
- [46] Murphy C, McGurk M, Pettigrew J, et al. Nonapical and cytoplasmic expression of interleukin-8, CXCR1 and CXCR2 correlates with cell proliferation and microvessel density in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11): 4117-4127.
- [47] Liu X, Peng J, Sun W, et al. G31P, an antagonist CXC chemokine receptors 1 and 2, inhibits growth of human prostate cancer cells in nude mice[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 228(2): 147-156.
- [48] 彭静, 王冰, 魏晶, 等. CXCR1/2受体拮抗剂-G31P 对小鼠腹水型肝癌淋巴转移潜能的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(4): 386-391.
- [49] Svensjö E, Saraiva EM, Amendola RS, et al. Maxadilan, the leishmaniasis vasodilator, drives plasma leakage via PAC1-CXCR1/2-pathway[J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(2): 185-193.
- [50] Ren Y, Poon RT, Tsui HT, et al. Interleukin-8 serum levels in patients with hepatocellular carcinoma: correlations with clinicopathological features and prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(16): 5996-6001.
- [51] Liu CJ, Huang YJ, Chen HL, et al. Characterization of interleukin 8 in woodchucks with chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Immun*, 2009, 10(1): 27-36.
- [52] Wei J, Chen X, Li Q, et al. ELR-CXC chemokine antagonism and cisplatin co-treatment additively reduce H22 hepatoma tumor pro-

- gression and ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1599-1604.
- [53] O'Hayer KM, Brady DC, Counter CM. ELR+-CXC chemokines and oncogenic Ras-mediated tumorigenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30 (11): 1841-1847.
- [54] Takamori H, Oades ZG, Hoch OC, et al. Autocrine growth effect of IL-8 and GRO alpha on a human pancreatic cancer cell line, Capan-1[J]. *Pancreas*, 2000, 21(1): 52-56.
- [55] Norgauer J, Metzner B, Schraufstetter I. Expression and growth-promoting function of the IL-8 receptor in human melanoma cells[J]. *J Immunol*, 1996, 156(3): 1132-1137.
- [56] Schadendorf D, Miller A, Algermissen B, et al. IL-8 produced by human malignant melanoma cells *in vitro* is an essential autocrine growth factor[J]. *J Immunol*, 1993, 151(5): 2667-2675.
- [57] 刘欣, 邓国英, 杨淑凤, 等. CXCR1/CXCR2受体拮抗剂(G31P)对人前列腺癌增殖的体内外实验研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(12): 1420-1422.
- [58] Lee YS, Choi I, Ning Y, et al. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in the tumour microenvironment promote colon cancer growth, progression and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106 (11): 1833-1841.
- [59] Bischoff DS, Sakamoto T, Ishida K, et al. CXC receptor knockout mice: characterization of skeletal features and membranous bone healing in the adult mouse[J]. *Bone*, 2011, 48(2): 267-274.
- [60] Schuh JM, Bleasdale K, Hogaboam CM. CXCR2 is necessary for the development and persistence of chronic fungal asthma in mice[J]. *J Immunol*, 2002, 168(3): 1447-1456.
- [61] Cunha TM, Barsante MM, Guerrero AT, et al. Treatment with DF 2162, a non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, diminishes neutrophil influx and inflammatory hypernociception in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(2): 460-470.
- [62] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [63] Iwata H, Nagai R. Novel immune signals and atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(5): 484-490.
- [64] Ragino YI, Chernyavski AM, Polonskaya YV, et al. Activity of the inflammatory process in different types of unstable atherosclerotic plaques[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2012, 153(2): 186-189.
- [65] Kim JH, Kang YJ, Kim HS. IL-8/CXC L8 upregulates 12-lipoxygenase expression in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats[J]. *Immune Netw*, 2009, 9(3): 106-113.
- [66] Wu D, Nishimura N, Kuo V, et al. Activation of arylhydrocarbon receptor induces vascular inflammation and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-/-mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6): 1260-1267.
- [67] Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions[J]. *Nature*, 1999, 398(6729): 718-723.
- [68] Weber KS, von Hundelshausen P, Clark-Lewis I, et al. Differential immobilization and hierarchical involvement of chemokines in monocyte arrest and transmigration on inflamed endothelium in shear flow[J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(2): 700-712.
- [69] Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8): 1503-1508.
- [70] Wang JM, Sica A, Peri G, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(5): 1166-1174.
- [71] Sorrentino MJ. Cholesterol reduction to prevent CAD. What do the data show[J]. *Postgrad Med*, 2000, 108(7): 40-42, 45-46, 49-52.
- [72] Qin Y, Fan F, Zhao Y, et al. Recombinant human CXCL8 (3-72) K11R/G31P regulates smooth muscle cell proliferation and migration through blockage of interleukin-8 receptor [J]. *IUBMB Life*, 2013, 65(1): 67-75.
- [73] Liu P, Xu B, Cavalieri TA, et al. Attenuation of antioxidative capacity enhances reperfusion injury in aged rat myocardium after MI/R[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(6): H2719-2727.
- [74] 闫文慧, 崔昱. IL-8/CXCL8受体拮抗剂G31P干预旋毛虫囊包形成的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2015, 22-34.
- [75] 吴义春, 吴强. 细胞因子对血吸虫病肝纤维化形成的影响[J]. *医学基础与药学研究*, 2003, 2(6): 44-47.

(收稿日期: 2014-08-08)

(本文编辑: 孙雅雯, 陈勤)

(上接第 294 页)

难, 根据患者有疫源地居住史和疫水接触史、终末血尿、尿中典型虫卵等即可做出判断。但我国流行日本血吸虫病, 而埃及血吸虫病仅有输入且病例较为少见, 随着对非援助项目的增多, 劳务输出和旅游人员的增加, 输入性埃及血吸虫病患者的数量也在不断增加^[3-4]。国内医务人员大多对此认识不足, 因此, 有必要对医务人员开展相关知识培训, 以防漏诊或误诊的发生。另外, 对出入非洲的出归国人员也应加强宣教和体检工作, 以减少输入性疾病的发生和危害。

参 考 文 献

- [1] 陈名刚. 世界血吸虫病流行情况及防治进展[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2002, 14(2): 81-83.
- [2] 张进顺, 高兴政. 临床寄生虫检验学[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 820.
- [3] 易平, 袁里平, 王璋华, 等. 184例疑似输入性埃及血吸虫病病例回顾性调查[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2011, 23(4): 441-442.
- [4] 华海涌, 曹国群. 1例输入性埃及血吸虫病的诊治[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2013, 25(3): 274, 290.

(收稿日期: 2015-03-27)

(本文编辑: 孙雅雯, 陈勤)