

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.050

AMCase、Eotaxin-3 及 IL-13 在动物模型中的研究进展*

吴雄英¹ 曹志伟^{1△} 肖武¹ 刘默¹ 陈楠²

(1 中国医科大学附属盛京医院耳鼻喉科 辽宁 沈阳 110004; 2 中国医科大学附属盛京医院眼科 辽宁 沈阳 110004)

摘要: 人类疾病的动物模型(Animal Model of Human Diseases)是生物医学科学研究中所建立的动物实验对象和材料。近年来,随着对动物模型的研究,各种人类疾病的实验模型得到广泛应用。酸性哺乳动物壳多糖酶(AMCase)作为壳多糖酶家族重要成员之一,与其下游信号分子嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin-3)以及白细胞介素 13(IL-13)的级联免疫反应,近年来成为了动物模型研究中的热点。本文总结了 AMCase、eotaxin-3 及 IL-13 在动物模型中的研究进展及其临床意义。

关键词: 动物模型;酸性哺乳动物壳多糖酶;嗜酸性粒细胞趋化因子;白细胞介素 13

中图分类号: Q95-3, R76 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)01-190-04

Progress in Study on AMCase, Eotaxin-3 and IL-13
in Animal Model*WU Xiong-ying¹, CAO Zhi-wei^{1△}, XIAO Wu¹, LIU Mo¹, CHEN Nan²

(1 Department of Otolaryngology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110004, China;

2 Department of ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110004, China)

ABSTRACT: TAnimal Model of human diseases is animal experiments objects and materials that used in biomedical science study. In recent years, with the research of animal models of human diseases, all kinds of experimental models widely used. Acid mammals chitinase (AMCase) as one important member of the chitinase family, and the downstream signal molecule eosinophils chemokine (eotaxin-3) and interleukin-13 (IL-13) cascade immune response, in recent years become a hot spot in the study of animal models. This article summarized the progress in study on AMCase, Eotaxin-3 and IL-13 in animal model, and their clinical significances.

Key words: Animal Model; Acid mammals chitinase; Eosinophils chemokine-3; Interleukin-13

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R76 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)01-190-04

前言

人类疾病的动物模型(Animal Model of Human Diseases)是生物医学科学研究中所建立的具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料。使用动物模型是现代生物医学研究中的一个极为重要的实验方法和手段,它有助于更方便、更有效地认识人类疾病的发生、发展规律和研究防治措施。动物疾病模型的复制,是用人为的方法,使动物在一定的致病因素(物理的、化学的、生物的)作用下,造成动物组织、器官或全身一定损害,出现某些类似人类疾病的功能、代谢、形态结构方面的变化或各种疾病。其中酸性哺乳动物壳多糖酶(AMCase)与其下游信号分子嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin-3)以及白细胞介素 13(IL-13)的级联免疫反应,近年来成为了动物模型研究中的热点。

1 AMCase

1995 年 Boot RG^[1]在戈谢病病人的脾中纯化得到了第一个几丁质酶,将其命名为壳三糖酶(Chitotriosidase)。该酶是由活化的巨噬细胞分泌的,具有两种形式,分子量分别为 50ku 和

39 ku, 等电点分别为 7.2 和 8.0。几丁质酶存在于多种物种体内,是一类可以特异性催化水解几丁质的蛋白。2001 年,Boot 等^[2]报道了第二种哺乳动物的几丁质酶。这种酶是以酸性等电点为其特征,因此把它称为酸性哺乳动物几丁质酶 AMCase (Acidic Mammalian Chitinase)。

1.1 AMCase 生物学结构特征

AMCase 是 18 糖基化水解酶家族的一员,Boot 等^[2]证实 AMCase 的等电点是 4.85,与 chitotriosidase 的中性等电点不同。分子量大小为 50 ku,包括信号肽,39 ku 的 N 端催化区域,连接区和 C 端几丁质结合区。它的最适 pH 为 2.3,在中性条件下,催化能力稍低。有学者发现第 187 位的组氨酸(His)在各个物种的 AMCase 都存在,具有很高的保守性,将鼠 AMCase 187 位置处的组氨酸突变成天冬酰胺后,AMCase 失去了酸性最适 pH,表明该组氨酸是 AMCase 维持酸性最适 pH 的关键氨基酸^[3]。

1.2 AMCase 在动物模型中的研究

Louten Jennifer 等^[4]建立小鼠和猕猴的慢性哮喘模型,发现 AMCase 是可以进行生物标记的。Yang 等^[5]发现过敏症状的发展与 AMCase 表达增加显著相关,重组腺病毒 rAAV-shRNA

* 基金项目:辽宁省科技计划项目(2011404013-10);国家自然科学基金项目(81200730);

辽宁“百千万人才工程”培养经费资助(2011921042)

作者简介:吴雄英,女,硕士研究生,主要研究方向:鼻科相关疾病

△ 通讯作者:曹志伟, E-mail: wuxiongying2006@126.com

(收稿日期:2013-04-08 接受日期:2013-04-30)

管理后,在小鼠肺和支气管肺泡灌洗液(BALF)中 AMCase 的表达明显减少。Zhu 等^[6]发现 AMCase 是通过诱导 Th2 途径, IL-13 介导的通路发挥作用,AMCase 中和改善 Th2 介导的炎症和气道高反应。也有学者发现接触过敏原可以刺激小鼠气道的 AMCase 表达以及增加壳多糖分解活性,相反,在 AMCase 减少的小鼠肺泡灌洗液中中性粒细胞和淋巴细胞增加,IL-13 浓度下降^[7]。哮喘小鼠模型中,Nikota 等^[8]通过标记 Breast Regression Protein brp39 蛋白,发现 AMCase 在肺组织中表达增加。在 COPD 转基因小鼠模型中,Sakazaki Yuki 等^[9]发现几丁质酶及 AMCase 表达均显著高于正常小鼠。在慢性新生隐球菌肺部感染的小鼠模型中,Vicencio 等^[10]通过分析 AMCase 活性、定位和表达,发现 AMCase 在气道上皮细胞和肺泡巨噬细胞表达增加。Cole 等^[11]发现口服 AMCase 抑制剂后,哮喘小鼠的支气管肺泡灌洗液中 AMCase 的酶活性降低。同样,也有学者通过分析支气管肺泡灌洗液中蛋白质水平,发现 AMCase 促进哮喘的炎症产生,AMCase 抑制剂被认为是新型的治疗哮喘的糖皮质激素类抗炎药^[12]。Goto 等^[13]通过免疫组化,免疫印迹分析证实,在腮腺和胃中存在 AMCase,但在人类腮腺和胃液中却没有检测到明显的免疫反应性。说明 AMCase 在小鼠唾液和胃液中存在,并可能作为消化酶或防御几丁质的病原体存在。而 Ohno Misa 等^[14]通过建立一个定量实时 PCR 系统,发现 AMCase mRNA 在小鼠胃部起着重要作用。同样,有学者从小鼠胃中提取的天然 AMCase 比重组 AMCase 蛋白显示更高的壳多糖分解活性,表明 AMCase 在几丁质有效水解和抗真菌活性中发挥着重要作用^[15]。Maddens B 等^[16]通过收集脓毒症急性肾损伤的小鼠尿液标本,发现 AMCase 存在于尿液感染性急性肾损伤小鼠中,进一步阐述几丁质蛋白类似物可以诱发脓毒症急性肾损伤。Bucolo 等^[17]建立内毒素诱导葡萄膜炎兔模型发现眼泪中 AMCase 活动增加,AMCase 抑制剂使炎症反应减轻。在转基因和野生型小鼠模型中,几丁质蛋白类似物使得化学致癌物质的损伤增加,通过增加炎症细胞的渗透,使 Chit1 和 AMCase 表达活跃。几丁质蛋白类似物在限制肿瘤的炎症和自身免疫性疾病方面是重要的,新颖的治疗目标^[18]。

2 Eotaxin-3

嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)是一种 Eos 选择性化学趋化剂,属于 B 亚族趋化因子。在哮喘豚鼠支气管肺泡灌洗液中,通过测定蛋白质序列,确定了与 Eos 化学趋化相关蛋白质的部分氨基酸序列,并证实了 eotaxin 是趋化细胞因子 CC 家族成员之一^[19]。其基因位于人的 17q11 染色体上。Eotaxin 由结构性细胞和渗出性炎症细胞所产生。Eotaxin 对靶细胞 EOS 的作用是通过其表面的 CC 家族趋化因子受体-3(CCR3)介导的。它通过选择性与 CCR3 特异性结合,对 EOS 有强大的趋化作用,吸引其向炎症部位聚集并活化^[20]。Eotaxin 和受体结合导致了一系列化学反应,包括:①细胞内 Ca^{2+} 浓度的短暂性增高;②细胞骨架重塑;③ Gi 蛋白的激活;④快速或延长受体介导的内吞作用;⑤有丝分裂原激活蛋白(MAP)路径的激活^[21]。

2.1 Eotaxin-3 生物学结构特征

Eotaxin 基因家族包括 Eotaxin-1、Eotaxin-2 和 Eotaxin-3,其同源性不到 40%,因功能相似(对 EOS 的选择趋化性)而得名。Eotaxin-3 含有 3 个外显子,位于 7q11、23 染色体上^[22](表 1)。Eotaxin-3 不仅与 CCR3 结合,亦可和 CCR1、CCR2、CCR5 结合。

2.2 Eotaxin-3 在动物模型中的研究

Abonyo 等^[23]发现在肺泡 II 型上皮样细胞培养模型,肺泡 II 型细胞可以调节 CCR3(CCL26)。Chou 等^[24]通过研究过敏原接触的幼猴肺部,发现 eotaxin-3 在招募不同 CCR3 细胞群中发挥着重要作用。Tsuji 等^[25]通过建立病毒感染模型,认为病毒性呼吸道感染通过上调呼吸道上皮细胞的白细胞介素-4 可增强其诱导的 eotaxin-3 产生。有学者将正常狗和呼吸道感染的狗的鼻、支气管和肺组织进行 PCR 检测,从鼻腔黏膜到肺这些呼吸道黏膜,编码 eotaxin-2 和 eotaxin-3 的 mRNA 大量表达^[26]。CCR3 缺乏的小鼠在嗜酸性粒细胞性食管炎实验中受到保护,这也暗示 eotaxin-3 是嗜酸性粒细胞性食管炎的一个重要发病因素,也可以进一步了解该病的发病机制^[27]。Parody 等^[28]在中国仓鼠卵巢细胞中,发现 CCR2 (MCP-1) 和 CCR3 (eotaxin-1, eotaxin-2 和 eotaxin-3)呈现高水平的表达,活化和对抗作用。Mateo 等^[29]通过大鼠模型发现血管紧张素 II 通过释放不同的 CC 趋化因子,诱导的单核白细胞,小动脉和静脉血管内皮细胞相互作用。

表 1 HEotaxins 的理化性质

Table 1 The physical and chemical properties of hEotaxins

	Eotixin-1	Eotixin-2	Eotixin-3
Amino acid residues	74	78	71
kDa	8364.9	8778.3	8386
Gene mapping	17q21.1	7q11.23	7q11.23
Isoelectric point	9.92		10.86

3 IL-13

3.1 IL-13 生物学结构特征

人的 IL-13 基因序列长度约为 4.6 kb,鼠约为 4.3 kb,两者有 66%的同源性。而 IL-13 cDNA 全长为 1.4kb,编码 132 个氨

基酸,鼠为 131 个氨基酸,两者有 61.7%的氨基酸序列相同^[30]。人 IL-13 基因染色体同一区域尚有 IL-4 家族(包括 IL-4, IL-5, GM-CSF 和 IL-3)基因,这些细胞因子基因结构相似,且在染色体的位置临近,它们存在 25%的同源性。IL-13 能使 B 细胞合成的免疫球蛋白向 IgE 转化、诱导 MHC II 类分子和 CD23 表

达、诱导 VCAM-1 在内皮细胞的表达,活化 EOS 并抑制 EOS 凋亡^[31]。

3.2 IL-13 的受体及其信号通路

IL-13 的通过其受体介导发挥生物学作用,IL-13 受体(IL-13R)是由 IL-4R α 链和 IL-13 结合蛋白 IL-13R α 1 和 IL-13R α 2 组成(图 1)。IL-13 与其受体复合物结合后,激活胞内的三条信号通路,即激酶/转录(JAK/STAT)途径、磷酸肌醇-3 激酶(PI-3K)途径和 MAPK 途径。在 JAK/STAT 途径中,TYK2 与 JAK1 首先被激活,随后活化 STAT6^[30]。在 PI-3K 途径中,胰岛素受体底物(IRS)是一种结合蛋白,将与酪氨酸磷酸化的 IL-4R α 结合,IRS-2 参与 Th2 细胞的分化^[32]。在 MAPK 途径中,首先激活 ERK1/2 或者 p38MAP 激酶,随后在平滑肌细胞中诱导产生 eotaxin,诱导单核细胞产生 15- 脂肪氧化酶,诱导肺组织产生炎性化学增殖剂和蛋白酶^[33]。

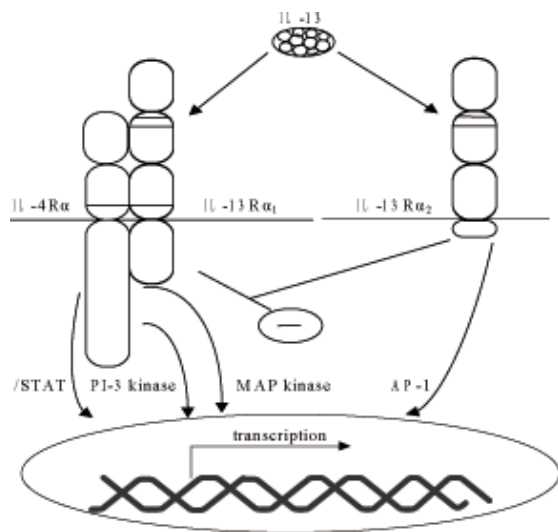


图 1 IL-13 信号通路模型,IL-13 通过与 IL-13 受体复合物结合来传导其信号通路

Fig.1 The model of IL-13 signaling pathway,IL-13 transduct its signal pathway by combining with IL-13 receptor complexion

3.3 IL-13 在动物模型中的研究

IL-13 转基因阳性小鼠受到变应原刺激后,出现明显的过敏反应,如抗原特异性 IgE 显著增高、肥大细胞脱颗粒、组胺释放;并出现典型的哮喘特征,包括 Th2 型细胞因子增高、嗜酸性粒细胞增多、气道高反应性,以及肺泡上皮纤维化,杯状细胞增生^[34]。Blease 等^[35]分别用 IL-13 McAb 和 IL-4 McAb 干预治疗霉菌诱发的小鼠哮喘模型,发现 IL-13 McAb 较 IL-4 McAb 能明显地减轻 AHR、减少肺组织胶原蛋白沉积、减少上皮纤维化;IL-13 McAb 能减少杯状细胞增生,而 IL-4 McAb 却不能。还发现 IL-13 不仅在小鼠哮喘急性激发期起作用,而且在哮喘恢复期也具有重要作用;其中和抗体不仅可用于减轻哮喘小鼠急性期症状,而且在哮喘小鼠恢复期应用同样能获得明显效果。Kuperman 等^[36]研究表明,在缺乏 STAT6 的小鼠中,IL-13 不能引起哮喘的发生。仅仅在上皮细胞重新构建 STAT6,足以使 IL-13 诱导 AHR 和粘液过度分泌,说明 IL-13 直接作用于上皮细胞并引起典型的哮喘特征。有研究发现如果在哮喘小鼠体内预先注入抗 IL-13 抗体,那么 IL-13 诱导产生的 AHR 和 EOS

浸润将显著减少^[37]。Mitchell 等^[38]用鼠肺部系统的多种细胞证实 IL-13 及其受体在乙醇介导活化的促纤维化途径中扮演了独特的角色,乙醇能通过上调 IL-13R α 1 的表达和下调 IL-13R α 2 的表达来调节 IL-13 介导的生物学活性。IL-13 过度表达可使鼠肺容积增大,粘液腺化生,粘液分泌过多,大小气管壁及周围炎症反应,肺气肿形成。同时 IL-13 诱导 MMP-2,-9,-12,-13 和 -14,组织蛋白酶 B,S,L,K 的产生。用 MMP 或半胱氨酸蛋白酶拮抗剂治疗后,肺气肿、炎症反应可显著减轻^[39]。恶唑酮实验性结肠炎动物模型(OC)在组织学上与人类的相似,有实验证明 OC 是由 NK-T 细胞介导的,而 NK-T 是 IL-13 的来源,所以 OC 中 IL-13 的生成说明 IL-13 是 OC 的一个重要发病因素,或许也可能用来解释 UC 的发病机制^[40]。

4 展望

动物模型在人类各种疾病的研究中发挥了重要的作用,近年来得到广泛应用。AMCase 与其下游信号分子 eotaxin-3 以及 IL-13 的级联免疫反应已被大量的研究证明与人类很多疾病具有相关性,且在相关的动物模型中被进一步证实。但在鼻窦炎-鼻息肉中的研究甚少。因此,FAMCase,eotaxin-3 以及 IL-13 与鼻窦炎-鼻息肉相关性的进一步研究及动物模型的建立成为必然,这样将进一步加深对鼻窦炎-鼻息肉发病机制的研究,也为临床上对鼻窦炎-鼻息肉的治疗提供一定的分子生物学基础。

参考文献(References)

- [1] Renkema G H, Boot R G, Muijsers A O. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins[J]. J Biol Chem, 1995, 270(5): 2198-2202
- [2] Boot R G, Blommaart C, Swarte E. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase [J]. J Biol Chem, 2001, 276(9): 6770-6778
- [3] Bussink A P, Vreede J, Aerts JM, et al. A single histidine residue modulates enzymatic activity in acidic mammalian chitinase[J]. FEBS Letters, 2008, 582: 931-935
- [4] Louten Jennifer, Mattson Jeanine D, et al. Biomarkers of disease and treatment in murine and cynomolgus models of chronic asthma [J]. Biomark Insights, 2012, 7: 87-104
- [5] Yang Ching-Jen, Liu Yu-Kuo, et al. Hum[J]. Gene Ther, 2009, 20(12): 1597-1606
- [6] Zhu Zhou, Zheng Tao. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation [J]. Science, 2004, 304 (5677): 1678-1682
- [7] Fitz Lori J, Declercq Charlene. Acidic mammalian chitinase is not a critical target for allergic airway disease [J]. Am.J.Respir. Cell Mol. Biol, 2012, 46(1): 71-79
- [8] Nikota Jake K, Botelho Fernando M. Differential expression and function of Breast Regression Protein 39 (BRP-39) in murine models of subacute cigarette smoke exposure and allergic airway inflammation[J]. Respir. Res, 2011, 12(1): 39
- [9] Sakazaki Yuki, Hoshino Tomoak. Overexpression of chitinase 3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18-transgenic mice, smokers and COPD [J]. PLoS ONE, 2011, 6(9): e24177
- [10] Vicencio Alfin G, Narain Swati. Pulmonary cryptococcosis induces

- chitinase in the rat[J]. *Respir. Res.*, 2008, 9: 40
- [11] Cole Derek C, Olland Andrea M. Identification and characterization of acidic Mammalian chitinase inhibitors[J]. *J. Med. Chem.*, 2010, 53(16): 6122-6128
- [12] Zhao Jing, Yeong Lai Han, Wong W S Fred. Dexamethasone alters bronchoalveolar lavage fluid proteome in a mouse asthma model. *Int J. Arch. Allergy Immunol.*, 2007, 142(03): 219-229
- [13] Goto Marie, Fujimoto Wakako. Immunohistochemical demonstration of acidic mammalian chitinase in the mouse salivary gland and gastric mucosa[J]. *Arch. Oral Biol.*, 2003, 48(10): 701-707
- [14] Ohno Misa, Tsuda Kyoko. Chitinase mRNA Levels by Quantitative PCR Using the Single Standard DNA: Acidic Mammalian Chitinase Is a Major Transcript in the Mouse Stomach [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(11): e50381
- [15] Chen L, Shen Z, Wu J. Expression, purification and in vitro antifungal activity of acidic mammalian chitinase against *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Trichophyton rubrum* strains [J]. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009, 34(1): 55-60
- [16] Maddens B, Ghesquière B. Chitinase-like proteins are candidate biomarkers for sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Mol. Cell Proteomics*, 2012, 11(6): M111.013094
- [17] Bucolo Claudio, Musumeci Maria. Effect of chitinase inhibitors on endotoxin-induced uveitis (EIU) in rabbits[J]. *Pharmacol. Res.*, 2008, 57(3): 247-252
- [18] Qureshi Asif M, Hannigan Adele. Chitinase-like proteins are autoantigens in a model of inflammation-promoted incipient neoplasia[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(1): 74-87
- [19] Olze H, Frster U, Zuberbier T, et al. Rhinology. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3 [J]. *Rhinology*, 2006, 44(2): 145-150
- [20] 江荣林, 沈华浩. IL-5, Eotaxin 与支气管哮喘[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2004, 24(1): 18-20
- Jiang Rong-lin, Shen Hua-hao. IL-5, Eotaxin and asthma [J]. *Section of Respiratory System Foreign Medical Sciences*, 2004, 24(1): 18-20
- [21] Zimmermann N, Conkright JJ, Rothenberg ME. CC chemokine receptor-3 undergoes prolonged ligand-induced internalization [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 12611-12618
- [22] 高贵氏, 吴健民, 崔天盆, 等. Eotaxin-3 基因多态性与变应性哮喘的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(2): 169-172
- Gao Gui-min, Wu Jian-min, Cui Tian-pen, et al. The research on the correlation between eotaxin-3 gene polymorphisms and allergic asthma[J]. *China journal of medical genetics*, 2006, 23(2): 169-172
- [23] Abonyo Barack O, Lebby Kimberly. Modulation of eotaxin-3 (CCL26) in alveolar type II epithelial cells[J]. *Cytokine*, 2006, 36(5-6): 237-244
- [24] Chou Debbie L, Daugherty Bruce. Chronic aeroallergen during infancy enhances eotaxin-3 expression in airway epithelium and nerves[J]. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2005, 33(1): 1-8
- [25] Tsuji K, Yamamoto S. dsRNA enhances eotaxin-3 production through interleukin-4 receptor upregulation in airway epithelial cells [J]. *Eur. Respir. J.*, 2005, 26(5): 795-803
- [26] Abonyo Barack O, Lebby Kimberly D. Modulation of eotaxin-3 (CCL26) in alveolar type II epithelial cells[J]. *Cytokine*, 2006, 36(5-6): 237-244
- [27] Blanchard Carine, Wang Ning. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis[J]. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116(2): 536-547
- [28] Parody Todd R, Stone Martin J. High level expression, activation, and antagonism of CC chemokine receptors CCR2 and CCR3 in Chinese hamster ovary cells[J]. *Cytokine*, 2004, 27(27): 38-46
- [29] Mateo Teresa, Abu Nabah Yafa Naim. Angiotensin II-induced mononuclear leukocyte interactions with arteriolar and venular endothelium are mediated by the release of different CC chemokines [J]. *J. Immunol.*, 2006, 176(9): 5576
- [30] 宋爱玲, 蔡累, 李志奎. IL-13 一个前景广阔的治疗支气管哮喘的靶位点[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2009, 3(6): 447-450
- Song Ai-ling, Cai Lei, Li Zhi-kui. IL-13 is a promising treatment target of asthma [J]. *China journal of asthma (Electronic Edition)*, 2009, 3(6): 447-450
- [31] Zhu ZR, Homer J, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 cause inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production [J]. *J Clin Invest*, 1999, 103: 779-787
- [32] Blaeser F, Bryce PJ, Ho N, et al. Targeted inactivation of the IL-4 receptor alpha chain 14R motif promotes allergic airway inflammation[J]. *J Exp Med*, 2003, 198: 1189-1200
- [33] Lee PJ, Zhang X, Shan P, et al. ERK1/2 mitogen-activated protein kinase selectively mediates IL-13-induced lung inflammation and remodeling in vivo[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 163-173
- [34] Fallon PG, Emson CL, Smith P, et al. IL-13 overexpression predisposes to anaphylaxis following antigen sensitization [J]. *J Immunol*, 2001, 166(4): 2712-2716
- [35] Bleas K, Jakubzik C, Westwick J, et al. Therapeutic effect of IL-13 immunoneutralization during chronic experimental fungal asthma[J]. *J Immunol*, 2001, 166: 5219-5224
- [36] Kuperman DA, Huang X, Koth LL, et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 885-889
- [37] Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354)[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35: 1096-1103
- [38] Mitchell PO, Jensen JS, Ritzenthaler JD, et al. Alcohol primes the airway for increased interleukin-13 signaling [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(3): 505-513
- [39] Zheng T, Zhou Zhu, Zhong-de Wang, et al. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema[J]. *J Clin Invest*, 2001, 106(9): 1081
- [40] Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, et al. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells[J]. *Immunity*, 2002, 17: 629-638