doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.046

IL-13 在支气管哮喘中的作用机制及治疗靶位 *

李晓霞 [1] 杨 春 [1] 高光强 [1] 梁红艳 [1] 付冰冰 [2] 姜晓峰 [1△]

（1 哈尔滨医科大学附属第四医院检验科 黑龙江 哈尔滨 150001；2 佳木斯大学附属第一医院风湿免疫科 黑龙江 佳木斯 154002）

摘要：支气管哮喘是由多种细胞包括气道炎性细胞、结构细胞和多种细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。其发病原因复杂，以反复发作的呼吸困难、气道的高反应性和慢性炎症为特点。细胞因子作为免疫活性细胞中的效应分子，具有的免疫调节作用，诸多学者认为白介素 -13(interleukin-13，IL-13)在哮喘发病中扮演重要角色，其拮抗剂有望成为哮喘治疗的新方法，本文欲将 IL-13 的生物学功能、IL-13 在支气管哮喘中的作用机制及干预治疗靶位加以综述，为制定哮喘防治策略、开发新治疗技术提供新思路。

关键词：支气管哮喘；IL-13；治疗靶位

中图分类号：R562.25 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)05-971-04

The Mechanism and Targeted Treatment of IL-13 in Bronchial Asthma*

LI Xiao-xia[1], YANG Chun[1], GAO Guang-qiang[1], LIANG Hong-yan[1], FU Bing-bing[2], JIANG Xiao-feng[1△]

(1 Department of Clinical Medical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medicai University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China; 2 Department of Reumatology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, 154002, China)

ABSTRACT: Bronchial asthma is a kind of chronic inflammatory disease of the airway which is involved of varieties of cells including airway inflammatory cells, structure of cells and various components involved in chronic inflammatory disease of the airway. Its pathogenesis is complex, features with recurrent breathing difficulties, chronic inflammation of the airway and bronchial hyperresponsiveness. As effector molecule in immune active cells, cytokines have effect of immune regulation. Many scholars believe that interleukin-13(IL-13) plays an important role in the occurrence of asthma. Its antagonist is be expected to be new therapeutic method of asthma .This article gives a summary of the physical functions of IL-13, and its relationship with the pathogenesis of bronchial asthma and an outlook of IL-13 as a new potential therapeutic targets in bronchial asthma. Provide new ideas for the development of asthma control strategy and the treatment strategy of asthma.

Key words: Bronchial asthma; IL-13; Targeted treatment

Chinese Library Classfication(CLC): R562.25 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)05-971-04

前言

支气管哮喘是由多种细胞成分参与的以气道高反应性为特点的疾病，临床表现为反复发作的呼吸困难和咳嗽。IL-13 是哮喘发生的始动因子，由 Th2 细胞产生，可以通过与肥大细胞、嗜碱性粒细胞作用，参与细胞内复杂的信号网络，引起气道反应。最近，一系列关于哮喘和慢性阻塞性肺疾病模型鼠的研究通过 IL-13 的遗传多态性作用、在疾病中表达增加和在气道炎症和细胞破坏所发挥的生物学效应的研究将 IL-13 定位成气道阻塞性疾病的重要的免疫学发病原因[1]。我们查阅相关文献，将 IL-13 及其受体与相关细胞因子调控哮喘的发病机制及干预治疗的靶位加以综述。

1 IL-13 表达部位及结构特点

白介素 -13 (IL-13) 是一种多效能的 Th2 型细胞因子，在 1993 年由人类活化的 T 淋巴细胞分子克隆被首次发现和描述[2]。同年，报道 IL-13 诱导 B 细胞产生肥大细胞，与 Th2 通路直接相关[3]。主要由活化的 Th2 ($CD4^+$)淋巴细胞分泌，活化的单核细胞、$CD8^+$ 细胞、B 细胞等也可分泌少量的 IL-13，可刺激 B 细胞的增殖和 IgE 的合成，后者通过与肥大细胞、嗜碱粒细胞的作用而诱发哮喘的急性发作[4]。人 IL-13 由 132 个氨基酸组成，分子量为 12 KD，其基因位点与 IL-4 相邻，为染色体 5 q23-31[3]。位于 IL-4 基因上游 12 kb 处的 IL-13 基因与 IL-4 有 25%的同源性，二者有一些共同受体。

2 IL-13 受体(IL-13R)复合物及其信号通路

T 细胞、肥大细胞和嗜酸性细胞是产生 IL-13 的主要细胞。IL-13 通过与细胞表面的 IL-13 受体结合而发挥其生物效应，由于 IL-4 也能与该受体结合，故亦称为 II 型 IL-4 受体。IL-13 受体主要由 IL-13Ra1、IL-13Ra2 和 IL-4Ra 组成。IL-4Ra1 在气

* 基金项目：国家自然科学基金项目(81171657)；高等学校博士学科点专项科研基金(博导类)项目(20112307110021)

作者简介：李晓霞(1984-)，女，硕士研究生，主要研究方向：临床检验诊断学，电话：18745184005，E-mail：18745184005@163.com

△ 通讯作者：姜晓峰，E-mail：Jiangxiaofeng12359@163.com

(收稿日期：2016-03-23 接受日期：2016-04-18)

道上皮、纤维母细胞、平滑肌细胞和许多包括气道肥大细胞在内的白细胞表达,在 T 细胞不表达[5]。IL-13Ra2 为可溶性受体,受体细胞内部分较短,被认为仅与 IL-13 的内在化有关[6]。IL-13 结合 IL-4Ra1 亲和力较低,而与 IL-4Ra 结合形成高亲和性细胞因子异质二聚体。IL-13 主要通过由 IL-4Ra 和 IL-4Ra1 (IL-4RaII)组成的二聚体发挥作用。IL-4Ra1 与 IL-13 结合活化酪氨酸激酶 JAK1、JAK3、TyK2。这些激酶与 IL-4a 受体使酪氨酸残基磷酸化,反过来引起转录激活因子 -6 (signal transducer and activator of transcription-6,STAT6)募集和磷酸化[7]。STAT6 能够促使核因子和调节基因表达,二聚体化和转录。除了 IL-13 及其同源受体,一些信号通路对调节 IL-13 轴呈现了新的靶位。IL-13 一旦与受体结合,通过 c-Jun 激酶 /STAT 途径传导信号。STAT6 在 IL-13 受体信号转导途径中发挥极其重要的作用。IL-13 与 IL-13Ra1 结合后,促使 IL-13Ra1 与 IL-4Ra 形成二聚体,从而激活酪氨酸激酶(janus tyrosine kinases, JAK),随后,一系列的信号途径被激活,JAKs 磷酸化 STAT-6 后从该受体释放,与其他磷酸化的 STAT-6 分子形成二聚体,在细胞核中诱导基因转录,完成信号转导,促使嗜酸性细胞聚集,钙离子通道激活,支气管平滑肌增生、再构,杯状细胞增生,粘液分泌增加等[8,9]。因此,IL-13 在哮喘发生发展中发挥重要作用[10]。

3 IL-13 在哮喘发病机制中的作用

IL-13 是一种 Th2 型细胞因子,动物实验已经证实 IL-13 是哮喘和慢性阻塞性肺疾病发病的一种重要的细胞因子。体外研究证明 IL-13 对气道结构、气道内炎性细胞均起重要作用,影响疾病的临床特征。在哮喘中,这种观点被 IL-13 遗传多态性和血液、痰、支气管粘膜下层 IL-13mRNA 及蛋白表达增加所证实。尤其是 IL-13 表达上调与疾病严重程度相关。早期哮喘治疗的临床试验证实抗 IL-13 的治疗是有前景的。最近,一系列关于哮喘和慢性阻塞性肺疾病模型鼠的研究将 IL-13 定位成气道阻塞性疾病的重要的免疫学发病原因。这是通过 IL-13 的遗传多态性作用、在疾病中表达增加和在气道炎症和细胞破坏所发挥的生物学效应所证实的[11]。动物模型和临床研究已经证实其发病与 Th2 细胞因子密切相关,包括 IL-4,IL-5,和 IL-13。特别是 IL-13,是哮喘各种局部炎症发生的始动因子。不仅会引起哮喘动物模型的气道高反应性,并且会引起慢性哮喘的气道结构改变:包括杯状细胞的增生,气道平滑肌增生和上皮下纤维症等。给予初生小鼠 IL-13 能够诱导气道高反应性,IL-13 抑制剂可以缓解次症状,证明 IL-13 是诱导气道高反应性的充分必要条件[12]。这一证据,与 IL-13 参与激活 IgE 产生、白细胞浸润、粘液细胞增生有关,使 IL-13 成为哮喘治疗有前景的细胞因子。Townley 等的研究表明,糖皮质激素氟替卡松未能使给予 IL-13 的小鼠免受气道高反应性困扰。相比之下,氟替卡松、沙丁胺醇、以及两种药物的联合制剂可以预防过敏原敏感小鼠的气道高反应性。这些发现提示氟替卡松对抑制 Th2 和肥大细胞分泌 IL-13 是有效的,但对 IL-13 的靶向抑制作用不显著[13]。Thereien 等报道了给予小鼠 IL-13 后出现的皮质激素抵抗,在单核细胞和巨噬细胞,IL-13 在整合素受体家族(如 LFA1,Mac1 和 VLA4)表达增强,诱导 II 类 MHC 分子和 CD23(Fcε RII)表达。IL-13 也可通过抑制 NF-κB 的机制来抑制促炎性介质从包括 PGs、活性氧和氮的中间体、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α、IL-12 在内的单核细胞和巨噬细胞分泌[14]。IL-13 还在嗜酸性细胞的募集和存活及肥大细胞的激发和活化中发挥作用。IL-13 减少支气管扩张剂 β 肾上腺素能反应,因此引起气道高反应性[15],这些数据强烈支持通过抑制 IL-13 或 IL-13 受体可以有效治疗哮喘的假设。

除了 IL-13 受体,人类硫酸酯酶修饰因子 2(SUMF2)也可与 IL-13 相互作用。硫酸酯酶修饰因子 (SUMF)属于甲酰甘氨酸分生酶(FGE)家族,表达于细胞内质网 (ER) 的网腔的 SUMF1 和 SUMF2 表达模式极其相近。SUMF 能够将硫酸酯酶类活性中心中的半胱氨酸修饰成 C-α 甲酰甘氨酸 (Fgly),Fgly 含有一个可以影响硫酸脂的醛水化物,该化合物可以使底物和酶结合,对硫酸酯酶类催化活性十分必要。相比于 SUMF1,SUMF2 不具备使 Fgly 增殖的活性。然而 SUMF2 却可以与 SUMF1 和硫酸酯酶结合并调节他们的活性和 Fgly 结构。我们之前的实验已证实 SUMF2 可以与 IL-13 相互作用并可以抑制 IL-13 的分泌。SUMF2 和与 IL-13 在支气管平滑肌细胞发生免疫共沉淀,此过程不受 IL-13 糖基化支配。高水平的 SUMF2 表达于支气管平滑肌细胞,随细胞内 IL-13 水平的增高而表达增多,随着 IL-13 分泌出平滑肌细胞而减少[16]。相比之下,在淋巴细胞中发现少量的 SUMF2,随之发现细胞内低水平的 IL-13 表达,但 12KD 的 IL-13 分泌到细胞外显著增多。而且,通过 SUMF2 特异性小干扰 RNA 转染敲除 SUMF2 不影响 IL-13mRNA 转录,但是显著降低细胞内 IL-13 水平,这与 IL-13 分泌到平滑肌细胞外有关。而在淋巴细胞中诱导短暂的 SUMF2 表达不能调节 IL-13mRNA 转录。

4 IL-13 在哮喘中的潜在干预治疗靶位

既然研究证明 IL-13 是哮喘效应期的中心调节控因子,那么阻断 IL-13 的生物活性将成为改善哮喘持续状态的一个良好策略。

4.1 IL-13 和 IL-13 受体

人类染色体 5q31 包括基因 IL-3、IL-4、IL-5、IL-9、GM-CSF 和 IL-13,IL-13 存在于 25 kb 的 IL-4 上游,两种基因存在 25% 的序列一致性[17]。尽管不十分相似,两种细胞因子有诸多相似功能是由于其共同依赖的 IL-4 受体 α 亚基。由于 IL-13 和 IL-4 共享同一个受体,可以假设通过抑制两个细胞因子之一来减轻肺脏的病理学表现,然而,一项 IL-4 抑制剂 altagonist 的Ⅲ期临床试验未能证明其对哮喘的疗效[18],这可能是由于生物利用度低所致。然而,这个试验的结局不能停止对 IL-4 抑制剂的研究步伐,尤其是另一种药物 pitrakinra 已表现出很大的治疗潜力。另一种 IL-13 受体抑制剂的治疗效果是令人深受鼓舞的,靶位是促进形成 IL-4II 型受体的 IL-4 受体组件的 IL-13Ra1。在 2008 年,Ramalingam 等报道了与 IL-4R-/- 鼠相比,血吸虫感染后 IL-13Ra1-/- 鼠死亡率下降,嗜酸性细胞浸润减少,IgE 滴度下降,并且可以对抗血吸虫卵所诱发的气道高反应性和粘液增生[19]。IL-13Ra1 还被证明在鼠模型中有维持 IgE、TGF-β 和嗜酸性粒细胞趋化因子的产生基线水平的重要作用[20]。当在成纤维细胞表面表达时,IL-13Ra2 通常被认为是 IL-13 诱饵受体,是一种可以减弱 IL-13 反应的重要的调节因子。在鼠模型

中 IL-13Ra2 可以使之免受 IL-13 诱导的气道高反应性,并且可以显著减弱 β 肾上腺素支气管扩张剂的作用。2008 年,Munitz 等证明了 IL-13Ra1-/- 鼠表现出全部 (s)IL-13Ra2 水平增高,sIL-13Ra2 与 IL-13 复合物水平增高。

4.2 SUMF2

梁红艳等人分别以野生型和变异型 IL-13 为诱饵,用酵母双杂交 CytoTrap 系统检测 SUMF2 各种亚型与 IL-13 之间的相互作用。结果表明,SUMF2 各种亚型与 IL-13 变异型均可相互作用,SUMF2V5 亚型对 IL-13 胞外分泌抑制作用明显减弱。提示 SUMF2 可能成为哮喘治疗的新靶位[21]。

4.3 IL-13 细胞因子拮抗剂

多种针对 IL-13 信号通路的方法已被采用,包括直接针对 IL-13 的中和抗体,针对 IL-13 受体的抗体或嵌合蛋白等,针对与 IL-13 受体结合的 STAT6 和其他下游信号分子的制剂也在研发中。田代印等证明,IL-13 中和抗体对哮喘小鼠恢复期有明显的治疗作用,不仅能减轻气道炎症和肺气肿,还能纠正哮喘小鼠体内的 Th1/Th2 细胞因子失调[22]。万琪等通过对小鼠的体内试验证实 sIL-13Rα2 可明显减轻哮喘小鼠气道炎症[23]。

4.4 抗 IL-13 单克隆抗体

如前所述,在体外和小鼠的研究表明,IL-13 在气道高反应性、粘液产生、嗜酸性细胞趋化因子和气道重塑中发挥重要作用[24,25]。IL-13 还可以使肺上皮细胞发生凋亡,诱导肺成纤维细胞纤维化基因表达,使 IgE 产生增加。研究显示给鼠和猴注射 IL-13 抑制剂可以减轻肺部炎症[26,27]。一些针对人 IL-13 的人源化的单克隆抗体正处于 I 期或 II 期临床试验阶段[28,29]。2011 年,人源化的 IL-13 单克隆抗体 - 哮喘治疗药物 lebrikizumab 结束了Ⅱ期研究,在这项被称为 MILLY 的研究中,lebrikizumab 治疗可显著增加吸入糖皮质激素(ICS)不能充分控制症状的成人哮喘患者的肺功能(FEV1),安慰剂组和治疗组的不良事件整体发生频率相似。此项研究还表明,接受 lebrikizumab 治疗的患者严重哮喘的发生率较低,Lebrikizumab 可能使经现有治疗不能有效控制的哮喘患者获益。

4.5 CAT-354

CAT-354 是处于 II 期临床试验的人类抗 IL-13 的单克隆抗体。在 I 期临床实验中,给予轻度哮喘的 34 名患者逐渐增加的单次剂量注射,对这种化合物的耐受性良好[30]。开始于 2009 年的 IIa 期试验,将 192 例持续哮喘的中度重度患者纳入此项研究,开展随机、双盲、安慰剂对照、平行试验评估了 CAT-354 的三种皮下注射治疗方案(150 mg, 300 mg, 600 mg 每两周一次)的有效性和安全性[31]。健康男性受试应用 150 mg,300 mg 剂量的 CAT- 354 表现出的生物利用度分别约 62%和 60%,少数志愿者发生头痛、鼻窦疾病 / 呼吸道症状和发热。

4.6 Lebrikizumab

Lebrikizumab 是一种与 IL-13 特异性结合的人源化的单克隆抗体,是哮喘治疗有希望的药物,已经证明 Lebrikizumab 与人类 IL-13 具有高度的亲和力并且可以中和该细胞因子的活性。一项 2009 年开始的 II 期随机、双盲、安慰剂对照临床试验评估了这一药物的效果,200 例哮喘患者纳入此项研究,于 2011 年完成,患者的 FEV1 有改善[32]。另一项研究证明对于轻度哮喘,Lebrikizumab 可以降低血清 IgE 水平,减弱后期哮喘反应(late asthmatic response,LAR),IL-13 及 IL-17 相关的细胞因子配体减少 25%[33]。

4.7 AMG-317

AMG-317 是一种全人源化的针对 IL-4Ra 的单克隆抗体,它在哮喘治疗中的作用有待证明。其安全性和有效性由一项 260 例难治性哮喘患者组成的随机、双盲、安慰剂对照实验所证实。患者被随机分组进行 AMG-317(每周 75 mg, 150 mg, 300 mg)及等量安慰剂注射,治疗目标是哮喘控制问卷评分(ACQ)改善,治疗结束对照组哮喘未见明显改善,与安慰剂组相比,大剂量 AMG-317 组患者血清 IgE 水平有下降[34,35]。

4.8 RNA 干扰 IL-13 介导的事件

STAT6 表达于肺上皮细胞,在哮喘的发病中起中心作用,因此,抑制 STAT6 表达对哮喘的干预治疗提供重要的病理学基础。因此进行了一项靶向对针对 siRNA 对 STAT6 基因表达的体外试验。STAT6 特异性 RNA 干扰可以抑制 STAT6 mRNA 在肺上皮细胞的表达,抑制 STAT6 表达可以抑制 IL-13 和 IL-4 相关的嗜酸性粒细胞趋化蛋白 CCL11、CCL24、CCL26mRNA 的表达。IL-13、IL-4 预处理的细胞随后进行 STAT6 靶向的 RNA 干扰,CCL26 蛋白表达减少,提示哮喘的慢性炎症可以用此方法治疗[36]。

5 小结

最近随着对 IL-13 调控哮喘发病的分子机制和 IL-13 参与的复杂的细胞内信号的认识加深,对 IL-13 抑制剂的兴趣增加。相信随着对 IL-13 参与哮喘机制的认识,必将为哮喘的致病机制提供新的认识,并为治疗提供更多可靠的依据,使疾病的治疗更加个体化、副作用更小。

参 考 文 献(References)

[1] Corren J. Role of Interleukin-13 in Asthma [J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2013, 13(5): 415-420

[2] Chang YJ, DeKruyff RH, Umetsu DT, et al. The role of type 2 innate lymphoid cells in asthma[J]. Leukoc Biol, 2013, 94(5): 933-940

[3] Minty A, Chalon P, Derocq JM, et al. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses [J]. Nature, 1993, 362(6417): 248-250

[4] 林晓明. 白介素 13 在哮喘发病机制中的作用 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2005, 25(6): 539-542
Lin Xiao-ming. The role of interleukin-13 in the pathogenesis of asthma [J]. International journal of pathology and clinical, 2005, 25(6): 539-542

[5] Skowron-zwarg M, Boland S, Caruso N, et al. Interleukin-13 interferes with CFTR and AQP5 expression and localization during human airway epithelial cell differentiation [J]. Exp Cell Res, 2007, 313: 2695-2702

[6] Chiba Y, Goto K, Misawa M. Interleukin-13-induced activation of signal transducer and activator of transcription 6 is mediated by an activation of Janus kinase 1 in cultured human bronchial smooth muscle cells[J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(2): 454-458

[7] Wang Y, Malabarba MG, Nagy ZS, et al. Interleukin 4 regulates phosphorylation of serine 756 in the transactivation domain of Stat6. Roles

for multiple phosphorylation sites and Stat6 function [J]. J Biol Che, 2004, 279: 196-203

[8] Kim YS, Choi SJ, Choi JP, et al. IL-12-STAT4-IFN-gamma axis is a key downstream pathway in the development of IL-13-mediated asthma phenotypes in a Th2 type asthma model [J]. Exp Mol Med, 2010, 42: 533-546

[9] Chiba Y, Goto K, Misawa M. Interleukin-13-induced activation of signal transducer and activator of transcription 6 is mediated by an activation of Janus kinase 1 in cultured human bronchial smooth muscle cells[J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(2): 454-458

[10] Rael EL, Lockey RF. Interleukin-13 signaling and its role in asthma [J]. World Allergy Organ J, 2011, 4(3):54-64

[11] Brightling CE, Saha S, Hollins F. Interleukin-13: prospects for new treatments[J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(1): 42-49

[12] Ma B, Liu W, Homer RJ, et al. Role of CCR5 in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling [J]. J Immunol, 2006, 176(8): 4968-4978

[13] Townley RG, Gendapodi PR, Qutna N, et al. Effect of interleukin 13 on bronchial hyperresponsiveness and the bronchoprotective effect of β-adrenergic bronchodilators and corticosteroids [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009, 102(3): 190-197

[14] Corren J.Role of interleukin-13 in asthma [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2013, 13(5): 415-420

[15] Townley RG. IL-13 and the β-adrenergic blockade theory of asthma revisited 40 years later [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 99 (3): 215-224

[16] Liang HY, Li ZJ, Li X, et al. SUMF2 Interacts With Interleukin-13 and Inhibits Interleukin-13 Secretion in Bronchial Smooth Muscle Cells [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2009, 108: 1076-1083

[17] Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis [J]. Immunol Rev, 2004, 202: 175-190

[18] Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(3): 218-230

[19] Ramalingam TR, Pesce JT, Sheikh F, et al. Unique functions of the type II interleukin 4 receptor identified in mice lacking the interleukin 13 receptor α1 chain[J]. Nat Immunol, 2008, 9(1): 25-33

[20] Munitz A, Mingler M, Finkelman FD, et al. Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor α1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (20): 7240-7245

[21] 梁红艳, 张婉莹, 姜晓峰. SUMF2 及其亚型与 IL-13 之间的相互作用[C]. 北京：中国学术期刊电子出版 2012: 83
Liang Hong-yan, Zhang Wan-ying, Jiang Xiao-feng. SUMF2 and its subtype and the interaction with IL - 13 [C]. Beijing：China Academic Journal Electronic Publishing House, 2012: 83

[22] 田代印, 符州, 王莉佳, 等. IL-13 中和抗体对哮喘小鼠恢复期气道炎症及 Th1/Th2 功能的影响[J]. 免疫学杂志, 2006, 22(3): 302-304
Tian Dai-yin, Fu Zhou, Wang Jia-li, et al. Effects of IL-13 neutralization antibody on airway inflammation and Th1/Th2 cell function during convalescent period of asthma in mice[J]. Immunological Journal, 2006, 22(3): 302-304

[23] 万琪, 吴朔, 宋爱玲, 等. 可溶性 IL-13 受体 a2 对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 中华哮喘杂志, 2010, 5: 324-328
Wan Qi, Wu Shuo, Song Ai-ling, et al. Effect of soluble interleukin-13 receptor a2 on inflammator y airway of asthmatic mouse[J]. Chin J As thma, 2010, 5: 324-328

[24] Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma [J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(1): 87-94

[25] Hodsman P, Ashman C, Cahn A, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of an anti-IL-13 monoclonal antibody in healthy subjects and mild asthmatics [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(1): 118-128

[26] Borowski A, Kuepper M, Horn U, et al. Interleukin-13 acts as an apoptotic effector on lung epithelial cells and induces pro-fibrotic gene expression in lung fibroblasts [J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(4): 619-628

[27] Bree A, Schlerman FJ, Wadanoli M, et al.IL-13 blockade reduces lung inflammation after Aacaris suum challenge in cynomolgus monkeys [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(5): 1251-1257

[28] Mitchell J, Dimov V, Townley RG.IL-13 and the IL-13 receptor as therapeutic targets for asthma and allergic disease [J]. Curr Opin Investig Drugs, 2010, 11(5): 527-534

[29] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 1088-1098

[30] Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-huamn-interleukin-13 antibody (CAT-354)[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(8): 1096-1103

[31] Oh CK, Faggioni R, Jin F, et al. An open-label, single-dose bioavailability study of the pharmacokinetics of CAT-354 after subcutaneous and intravenous administration in healthy males[J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 69(6): 645-655

[32] Kasaian MT, Tan XY, Jin M, et al. Interleukin-13 neutralization by two distinct receptor blocking mechanisms reduces immunoglobulin E responses and lung inflammation in cynomolgus monkeys [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325(3): 882-892

[33] Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge [J]. Clin Exp Allergy, 2014 , 44(1): 38-46

[34] Mitchell J, Dimov V, Townley RG. IL-13 and the IL-13 receptor as therapeutic targets for asthma and allergic disease. Current Opinion in Investigational Drugs [J]. Curr Opin Investig Drus, 2010, 11 (5): 527-534

[35] Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181: 788-796

[36] Walker W, Healey GD, Hopkin JM. RNA interference of STAT6 rapidly attenuates ongoing interleukin-13-mediated events in lung epithelial cells [J]. Immunology, 2009, 127(2): 256-266