

· 综 述 ·

## 支气管哮喘与白介素基因多态性研究现状\*

陈建平 综述,何念海<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学西南医院儿科,重庆 400038)

关键词:哮喘;白介素;基因多态性

中图分类号:R562.25

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)09-1139-03

支气管哮喘(哮喘)是一种以气道阻塞、气道炎症和气道高反应性为特征的慢性炎症性疾病,具有明显的遗传倾向,呈家族聚集性。哮喘和几个“中间型”表型,如:支气管高反应性(BHR),升高的总血浆 IgE 水平,皮肤划痕试验反应性升高,嗜酸粒细胞数增多,这些亚临床标记被越来越多地用于哮喘的遗传学研究。一般认为控制这些表型的调节基因对于哮喘的发生是必要条件,但并非是充分条件。目前,主要通过 3 种方法确定哮喘基因:基因组扫描法、基因组筛查法、定位克隆和候选基因法。辅助性 T 细胞为 CD4<sup>+</sup> T 细胞,近年来通过研究 CD4<sup>+</sup> T 细胞的克隆,发现按其所产生的细胞因子种类可分为 Th1 和 Th2 细胞。Th1 细胞分泌 IL-1、IL-12、IL-18、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\beta$  等,参与细胞免疫应答;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等,参与体液免疫应答。下面就 IL-4、IL-10、IL-13 的多态性与哮喘的相关性做一介绍。

### 1 IL-4 基因多态性与哮喘

**1.1 IL-4** IL-4 主要由 Th2 细胞产生,其他 T 细胞亚群、双阳性胸腺细胞、激活的肥大细胞及嗜碱粒细胞等也能产生。IL-4 主要的生物学作用为:促进 B 细胞表达 MHC II 类抗原及抗原提呈作用;使静止 B 细胞表达 Fc $\epsilon$ R,并促进活化的 B 细胞分泌 IgE 与 IgG1;促进 IgG 向 IgE 的类型转换以自分泌的方式促进 Th2 细胞分化,但抑制 Th1 增殖及其应答<sup>[1]</sup>。IgE 主要由肥大细胞产生,是哮喘发病过程中的重要抗体,并且 IL-4 和 IgE 在哮喘的发病过程中也有相关性。Kuperman 和 Schleimer<sup>[2]</sup>研究发现在变应原暴露的情况下,IgE 和 IL-4 是加重哮喘症状的主要因素。Abdulmir 等<sup>[3]</sup>对中等和严重哮喘的炎症机制研究发现:在肺泡灌洗液中,中等和严重两个组中 IgE 与 IL-4 水平呈直接相关。所以 IL-4 与哮喘的发病关系密切。

**1.2 IL-4 基因的多态性与哮喘** IL-4 基因位于常染色体 5p31-33 区,是一个多功能基因。Zhang 等<sup>[4]</sup>在对华人、马来人、印度人的白介素 4 $\alpha$  链受体基因的多态性(Ile50Val、Q576R)与哮喘的研究中证实:IL-4 基因存在明显的种族差异,相对于对照组的马来人来说 Ile50Val 杂合子在哮喘组频率较低( $P=0.007$ ),未发现华人、马来人、印度人的其他 IL-4 基因多态性与哮喘相关。然而 Tachdjian<sup>[5]</sup>在小鼠哮喘模型中 IL-4 $\alpha$  链受体基因的多态性 Q576R 显示出强烈的变应原诱导的气道炎症和气道重塑;他们的研究显示 Q576R 基因的多态性可以有选择地增强 IL-4 $\alpha$  链受体信号,直接加重携带 Q576R 基因的哮喘患者的症状。并且 de Faria 等<sup>[6]</sup>在对 202 名健康志愿者和 88 例哮喘患者(27 例轻度、23 例中度、38 例重度)的研

究中显示,Val/Val 基因型(IL-4R)与轻度哮喘显著相关。Wenzel<sup>[7]</sup>用 500 例典型重症哮喘作为对象,研究显示,IL-4 $\alpha$  链受体基因的 5 种多态性(E375A, S478P, Q551R, Ile50Val, S411L)普遍存在与非洲裔美国人,其与加重哮喘症状、肺功能低下、增加肥大细胞引起的相关炎症有关。进一步对非洲裔美国人这些多态性的研究显示与 IL-4 受体的功能有明确联系。Wang 等<sup>[8]</sup>研究的中国山东省汉族 150 例哮喘患者组与 160 例正常对照组显示,在 IL-4 基因启动子区的 +33C/T 基因型频率 CC、CT、TT 在对照组分别是 43% (68/160), 35% (56/160), 22% (36/160), 相应的在哮喘组的频率是 18% (27/150), 36% (54/150), 46% (69/150), 基因型的频率分布有显著差异;哮喘组血浆总 IgE 显著高于对照组;携带有 CT、TT 基因型比携带 CC 基因型哮喘的总 IgE 要高。Smith 等<sup>[9]</sup>在对 758 例平均年龄为(13.4 $\pm$ 2.2)个月的婴幼儿回顾性研究发现,具有 IL-4 基因启动子区的 C-589T 和暴露在二手烟环境的相互作用与非洲裔的美国婴幼儿的肺部喘鸣有显著关系。具有 IL-4 C-589T 非洲裔的美国婴幼儿暴露在一个有烟草过敏原的环境中,其比非感冒引起的肺部喘鸣高出 10 倍的危险性。而 Mak 等<sup>[10]</sup>对中国香港 292 例哮喘组和 292 例健康对照组的 IL-4 (C-589T)、IL-4R $\alpha$  (Gln576Arg) 多态性研究显示:在两组中其多态性没有显著差异。Hosseini-Farahabadi 等<sup>[11]</sup>对伊朗 30 例哮喘组和 50 例正常对照组中的研究显示:IL-4 -589 C/T 的多态性与哮喘有关。Kamali-Sarvestani 等<sup>[12]</sup>在对伊朗南部人的研究也证实了 IL-4 -589 C/T 的多态性与哮喘有关。Li 等<sup>[13]</sup> Meta 分析则显示在 IL-4 C-589T(C-590T) 多态性对哮喘致病性的起到重要的影响,确切的结论有待于大规模的研究以及进一步的 Meta 分析。对 IL-4 基因多态性与哮喘的研究结果不尽相同,主要原因可能与环境、种族和基因间的相互作用有关。这也正说明了遗传背景对哮喘的影响。

### 2 IL-10 基因多态性与变应性哮喘

**2.1 IL-10** 主要由 Th2 细胞产生,还可来源于 Th0 细胞、某些 Th1 细胞、单核-吞噬细胞、B 细胞淋巴瘤、肥大细胞及角质细胞等。主要的生物学作用为:抑制巨噬细胞的抗原提呈功能;抑制多种促炎细胞因子产生;抑制丝裂原和抗 CD3 抗体诱导的 T 细胞增殖;促进 B 细胞增殖分化及抗体产生;抑制 Th1 细胞应答;与 IL-3 或 IL-4 协同促进肥大细胞增殖;作为 IL-2、IL-4 和 IL-7 的共刺激因子,促进未成熟和成熟胸腺细胞生长;特异性趋化 CD8<sup>+</sup> T 细胞,但抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞趋化作用;间接抑制 NK 细胞活性<sup>[14]</sup>。Flohr 等<sup>[14]</sup>指出蠕虫感染诱导调节全身的免疫调节网络产生调节性 T 细胞和抗炎因子 IL-10,它们

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30600686);重庆市自然科学基金资助项目(CSTC,2007BB5062)。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: he-nianhai@vip. sina. com.

在保护过敏性疾病中起到重要作用。Liu<sup>[15]</sup>在对中国北方汉族 108 例哮喘患者和 88 位健康成人作对照研究中发现:哮喘组患者血浆中 IL-10、IL-12 水平明显低于健康组,而 IgE 水平却显著高于健康对照组。Qiao<sup>[16]</sup>、Shin 等<sup>[17]</sup>也表示血浆 IL-10 水平与 IgE 水平呈负相关。Lloyd 和 Hawrylowicz<sup>[18]</sup>在综述中也指出抗炎因子 IL-10 在哮喘的发病过程中起到重要的作用。

**2.2 IL-10 基因多态性与哮喘** 人的 IL-10 的基因位于 1 号染色体,IL-10 启动子区的-1082A/G、-819T/C 和-592A/C 多态性不仅影响 IL-10 自身的产生,而且与哮喘有关。Kim<sup>[19]</sup>在对朝鲜 498 名阿司匹林过敏性哮喘和 448 名对照组的研究中发现:在所有的哮喘患者中-1082A/G 多肽位点 A/A( $P=0.007$ , $P_c=0.021$ )与阿司匹林过敏性哮喘有显著关系;并且 TGF-1 $\beta$ -509C/T 和 IL-10 -1082A/G 多肽位点 A/A 具有协同作用;IL-10 启动子的多态性可促进阿司匹林诱发哮喘的产生。Zedan<sup>[20]</sup>在对 69 位哮喘患者研究中发现:埃及儿童哮喘患者 IL-10(-1082) G/G 基因频率显著增高,而 IL-10(-1082) G/A 基因频率却显著降低;在埃及儿童哮喘中 IL-10(-1082(G/A)) G/G 和 TNF(-308(G/A)) G/G 基因多态性是其发病的促成因素。但是 Trajkov 等<sup>[21]</sup>在对 74 例哮喘组和 301 例对照组的马其顿人研究发现:有 7 种细胞因子多态性对哮喘有保护作用,分别是 IL-4 -1098/G;T、TNF- $\alpha$ -238/G;G、IL-2-330/G;T、IL-4 -590/C;T、IFN $\gamma$ 5644/A;T、IL-1 $\beta$ +3962/C;T、IL-10-1082/A;G。Alberto 等<sup>[22]</sup>在对 110 例食物过敏症和 115 例特异性非食物过敏症日本儿童的研究中发现,IL-10 A-1082G 基因多态性与日本儿童食物过敏有相关性。然而张嘉琳等<sup>[23]</sup>对哮喘儿童研究发现-819T 可能会削弱对 IL-10 表达的上调作用来影响血清总 IgE 的水平。李志方等<sup>[24]</sup>研究小儿哮喘也显示 IL-10 启动子区的-1082G/A、-819C/T 和-592C/A 的多态性差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示 IL-10 基因启动子这 3 个位点的多态性与小儿哮喘易感性无关,与国内的报道一致<sup>[23]</sup>。多个研究报道结果的不同,可能与各研究表型确立不同有关,哮喘表型受种族、年龄、性别、环境因素差异的影响。

### 3 IL-13 基因多态性与哮喘

**3.1 人的 IL-13 主要由活化的 T 细胞产生,小鼠则仅由 Th2 型细胞产生。IL-13R 由  $\alpha$  链和 IL-2R 的公有  $\gamma$  链组成。抗 IL-4R 抗体可以阻断 IL-13 的活性,因为二者共用同一分子信号 IL-4 STAT(即 STAT6)。IL-13 的生物学作用:诱导单核细胞分化,但抑制促炎细胞因子、趋化性细胞因子和 NO 产生;减弱 IL-1 和 TNF- $\alpha$  的致热源作用;诱导 B 细胞增殖、分化和抗体类型转换,促进 IgG、IgM、IgG4 和 IgE 的产生;促进 B 细胞表达 CD23、CD72、MHC II 类分子;增强 NK 细胞杀伤活性;协同 G-CSF 和 GM-CSF 细胞集落形成效应<sup>[1]</sup>。**

**3.2 IL-13 基因多态性与变应性哮喘** IL-13 位于人染色体 5p23-31,此区也是 IgE 的易感区。Wang<sup>[8]</sup>的研究也显示,中国山东 IL-13+1923C/T 区基因多态性 CC、CT 和 TT 在正常人是 41% (66/160)、43% (68/160)、16% (26/160),而在哮喘患者为 21% (31/150)、38% (57/150)、41% (61/150),有显著差别;哮喘组血浆总 IgE 显著高于对照组;携带有 CT、TT 基因型比携带 CC 基因型哮喘的总 IgE 要高。Park 等<sup>[25]</sup>对朝鲜 1 900 位 10~18 岁青少年做肺功能研究发现: IL13+2044G/A 与朝鲜儿童肺功能下降显著相关。肥大细胞是哮喘发病的一个主要的炎性细胞,最近 Nedoszytko 等<sup>[26]</sup>在对 IL-

13 基因多态性与肥大细胞增多症的研究中显示:IL-13 启动子区的-1112C/T 多态性有可能促进肥大细胞的增生。Smith 等<sup>[9]</sup>的研究还显示 IL-13 C-1112T 的多态性增加非洲裔美国婴幼儿出现肺部喘鸣的风险。Black 等<sup>[27]</sup>在对英国同一经度出生的 2 918 位成人研究发现 IL-13 rs20541 (R110Q) 和 rs1800925 (-1024C/T) 与哮喘和过敏症有显著的相关性。Kim 等<sup>[28]</sup>在对朝鲜的哮喘儿童研究中发现:TNF- $\alpha$ -308G/A 和 IL-13+2044G/A 在引起气道高反应性哮喘中有协同作用。Battle 等<sup>[29]</sup>在种族特异性 IL-13 基因与 IL-4R  $\alpha$  基因之间多态性的研究中显示:IL-13 基因 (A-646G,rs2069743) 和 IL-4R 基因 (A+4679G,rs1805010 和 C+22656T,rs1805015) 的相互作用在非洲裔美国人的哮喘发病中起到主要作用。侍杏华和周建平<sup>[30]</sup>对中国人的研究显示:IL-13+1923 非 CC 型和  $\beta$ -2 AR 基因多态性与哮喘的发生有密切关系,并起协同作用。

## 4 结 语

综上所述,白介素基因多态性与变应性哮喘有一定的关系。但是迄今为止可能没有一个基因是所谓的“哮喘”基因,这是基因-基因、基因-环境之间相互作用的结果。通过这些研究可以揭示,白介素基因影响哮喘发病的具体途径和环节;确定哮喘易感个体,尽早进行预防和干预;确定遗传因素对药物作用的影响和不同个体对药物反应的差异。其可为临床合理用药、基因治疗提供理论依据。

## 参考文献:

- [1] 龚非力,医学免疫学[M].2版.北京:科学出版社,2005.
- [2] Kuperman DA, Schleimer RP. Interleukin-4, interleukin-13, signal transducer and activator of transcription factor 6, and allergic asthma[J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(5): 384.
- [3] Abdulmir AS, Hafidh RR, Abubakar F. Different inflammatory mechanisms in lungs of severe and mild asthma: crosstalk of NF-kappa-B, TGF beta 1, Bax, Bcl-2, IL-4 and IgE[J]. *Scand J Clin Lab Investigat*, 2009, 69(4): 487.
- [4] Zhang WD, Zhang XZ, Qiu DW. IL-4 receptor genetic polymorphisms and asthma in Asian populations[J]. *Respir Med*, 2007, 101(1): 186.
- [5] Tachdjian R, Mathias C, Alkhatib S. Pathogenicity of a disease-associated human IL-4 receptor allele in experimental asthma[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(10): 2191.
- [6] de Faria ICJ, de Farja EJ, Toro A. Association of TGF-beta(1), CD14, IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphisms with asthma severity in children and adolescents [J]. *J Pediatr*, 2008, 84(3): 203.
- [7] Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(6): 570.
- [8] Wang XH, Zhao W, Liu SG. Correlation of IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma and total serum IgE levels[J]. *Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi*, 2009, 32(3): 161.
- [9] Smith AM, Bernstein DI, Lemasters GK. Environmental tobacco smoke and interleukin 4 polymorphism (C-589T) gene: environment interaction increases risk of wheezing

- in African-American infants[J]. *J Pediatr*, 2008, 152(5): 709.
- [10] Mak JCW, Ko FWS, Chu CM. Polymorphisms in the IL-4, IL-4 receptor alpha chain, TNF-alpha, and lymphotoxin-alpha genes and risk of asthma in Hong Kong Chinese adults[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 144(2): 114.
- [11] Hosseini-Farahabadi S, Tavakkol-Astshari J, Rafatpanaly H. Association between the polymorphisms of IL-4 gene promoter (-590C > T), IL-13 coding region (R130Q) and IL-16 gene promoter (-295T > C) and allergic asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2007, 6(1): 9.
- [12] Kamali-Sarvestani E, Ghayomi MA, Nekoe A. Association of TNF-alpha-308 G/A and IL-4-589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the south of Iran[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17(6): 361.
- [13] Li YF, Guo BT, Zhang L, et al. Association between C-589T polymorphisms of interleukin-4 gene promoter and asthma: A meta-analysis[J]. *Respir Med*, 2008, 102(7): 984.
- [14] Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(1): 20.
- [15] Liu XM, Cao FL, Huo JM. Correlation between genetic polymorphism of cytokine genes, plasma protein levels and bronchial asthma in the Han people in northern China[J]. *J Asthma*, 2008, 45(7): 583.
- [16] Qiao HL, Wen Q, Cao N. Association of IL-10 level and IL-10 promoter SNPs with specific antibodies in penicillin-allergic patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(3): 263.
- [17] Shin HD, Park BL, Kim LH. Interleukin-10 haplotype associated with total serum IgE in atopic dermatitis patients[J]. *Allergy*, 2005, 60(9): 1146.
- [18] Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in asthma[J]. *Immunity*, 2009, 31(3): 438.
- [19] Kim SH, Yang EM, Lee HH. Combined effect of IL-10 and TGF-beta 1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1221.
- [20] Zedan M, Settin A, Farag MK. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha (-308) and interleukin-10 (-1082) among asthmatic Egyptian children[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(3): 268.
- [21] Trajkov D, Mirkovska-stojkovic J, Arsov T. Association of cytokine gene polymorphisms with bronchial asthma in macedonians[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2008, 7(3): 143.
- [22] Alberto EJC, Shimojo N, Suzuki Y. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta 1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(8): 716.
- [23] 张嘉琳, 陈虹, 胡良平. 白细胞介素 4 和 10 基因多态性与儿童哮喘的相关性及对细胞因子表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(2): 114.
- [24] 李志方, 卢健红, 李景柔. IL-10 基因启动子多态性与小儿哮喘的相关性[J]. *中原医刊*, 2007, 34(14): 4.
- [25] Park HW, Lee JE, Kim SH. Genetic variation of IL13 as a risk factor of reduced lung function in children and adolescents: A cross-sectional population-based study in Korea[J]. *Respir Med*, 2009, 103(2): 284.
- [26] Nedoszytko B, Niedoszytko M, Lange M. Interleukin-13 promoter gene polymorphism-1112C/T is associated with the systemic form of mastocytosis[J]. *Allergy*, 2009, 64(2): 287.
- [27] Black S, Teixeira AS, Loh AXW. Contribution of functional variation in the IL13 gene to allergy, hay fever and asthma in the NSHD longitudinal 1946 birth cohort[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1172.
- [28] Kim HB, Kang MJ, Lee SY. Combined effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(5): 774.
- [29] Battle NC, Choudhry S, Tsai HJ. Ethnicity-specific gene-gene interaction between IL-13 and IL-4R alpha among African American with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(9): 881.
- [30] 侍杏华, 周建平. IL-13 基因和 beta-2AR 基因多态性与哮喘的关系[J]. *山东医药*, 2008, 48(32): 119.

(收稿日期: 2009-10-26 修回日期: 2009-10-28)

· 综 述 ·

## 肿瘤微环境在肿瘤淋巴转移中的作用研究进展

蒋建国 综述, 胡国华 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 400016)

关键词: 肿瘤; 微环境; 淋巴转移

中图分类号: R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)09-1141-04

肿瘤细胞在机体内所处的微环境为肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等提供了必要的物质基础<sup>[1]</sup>。淋巴转移是肿瘤的主要转移方式之一, 而肿瘤微环境中的一些特殊因素可促使肿瘤

更容易、更早地发生淋巴转移。目前国内对外对肿瘤微环境及肿瘤淋巴转移的研究颇多, 本文就肿瘤微环境在肿瘤淋巴转移中的作用做一简要评述。