基础研究 文章编号:0253-3626(2010)08-1208-04

白介素 -13(IL-13)和白介素 -18(IL-18)调节支气管哮喘大鼠神经生长因子 mRNA(NGF mRNA)的实验研究

廖翎帆[1],陈 文[1],代继宏[2],周远大[3],何海霞[3]

(1. 重庆市妇幼保健院儿科,重庆 400013; 2. 重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心,重庆 400014; 3. 重庆医科大学第一附属院临床药理研究室,重庆 400016)

【摘 要】目的:初步探讨 IL-13 和 IL-18 对支气管哮喘大鼠神经生长因子 mRNA(NGF mRNA)表达的影响。方法:建立 Wistar 大鼠哮喘模型,分离脾淋巴细胞并培养,通过逆转录 - 聚合酶链反应(RT-PCR)半定量法测定 NGF mRNA 的基础水平,并观察予以 IL-18 和 IL-13 干预后 NGF mRNA 表达的情况。结果:哮喘大鼠脾淋巴细胞在基础状态下具有表达 NGF mRNA 的功能,并在 ConA 刺激下呈时间依赖性增强。空白对照组培养脾淋巴细胞 0、12、24、48 h 时基础 NGF mRNA 表达量随着时间的延长逐渐升高,IL-13 组随着时间的延长基础 NGF mRNA 表达量逐渐升高。随着时间的延长,IL-13 组 NGF mRNA 表达相对值逐渐升高,并且至 12 h 后分别显著高于各时间点的空白对照组($P<0.01$)(表 1)。同时随着 IL-13 干预浓度的依次增高,NGF mRNA 表达相对值逐渐升高,并且分别与前一梯度低浓度处理组相比较有显著差异($P<0.05$);而随着 IL-18 干预浓度的依次增高,NGF mRNA 表达相对值却逐渐降低。结论:在哮喘中 Th2 类细胞因子 IL-13 可上调淋巴细胞 NGF mRNA 表达,Th1 类细胞因子IL-18 可下调淋巴细胞 NGF mRNA 表达,两者均呈时间和浓度依赖性;Th1/ Th2 类细胞因子免疫失衡可能通过调控 NGF mRNA 表达间接促进其诱导神经源性炎症。

【关键词】哮喘;神经生长因子;白细胞介素 -13;白细胞介素 -18

【中国图书分类法分类号】R562.2+5 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-06-02

Interleukin-13 and interleukin-18 on the expression of nerve growth factor mRNA in bronchial asthma model of rats

LIAO Ling-fan, et al

(*Department of Pediatric Chongqing Health Center for Women and Children*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of interleukin-13 and interleukin-18 on the expression of nerve growth factor mRNA in bronchial asthma model of rats. *Methods*: Four Wistar rats were sensitized and challenged with ovalbumin to establish an asthma model, and the rat splenic lymphocytes were isolated and cultured with ConA. The expression of NGF mRNA was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and were

作者介绍:廖翎帆(1976-),女,主治医师,研究方向:小儿呼吸。

通讯作者:陈 文,女,副主任医师,E-mail:llf76312122@163.com.cn。

基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(编号:CSTC2007BB0268)。

ing of the torso on the postmortem brmn, liver and rectal coding ratesin forensic caes[J].Forensic Sci Int, 2002, 125(2-3): 231-236.

[4] Elmas I, Baslo M B, Ertas M, et al.Compound muscle action potential analysis in different death models: Significance for the estimation of early postmortem interval[J].Forensic Sci Int, 2002, 127(1-2): 75-78.

[5] Barus M, Suarez-Penaranda J, Otero X L, et al.Impmved estimation of postmortem interval based on differential behavion of vitreous potassium and hypoxantine in death by hanging[J].Forensic Sci Int, 2002, 125(1): 67-74.

[6] Hsu L F, Koh T H, Lim Y L.Cardiac marker point of care testing: Evaluation of rapid of on site biochemical marker analysis for diagnosis of acute myocardial infarction[J].Ann Acad Med Singapore, 2000, 29(4): 421.

[7] 肖俊辉.死后不同时间大鼠心肌膈肌肌动蛋白 mRNA 的检测[J].中国法医学杂志,2005,20(4):196-198.

[8] Yasojima K, McGeer E G, McGeer P L.High stability of mRNA postmortem and protocols for their assessment by RT-PCR[J].Brain Res Protoc, 2001, 8(3): 212-218.

[9] Kuliwaba J S, Fazzalari N L, Findlay D M.Stability of RNA isolated from human trabecular bone at post-modem and surgery[J].Biochim Biophys Acta, 2005, 1740(1): 1-11.

[10] 刘迎春,朱有法,王立新.广泛软组织损伤肾肌红蛋白免疫组化研究[J].法医学杂志,2005,21(4):241-243.

[11] Inoue H, Kimura A, Tuji T.Degradation profile of mRNA in a dead rat body: basic semi-quantification study[J].Forensic Sci Int, 2002, 130(2-3): 127-132.

[12] 李 桢,徐汝昌,姚凤升,等.实验性海洛因依赖所致肌病与肾损害[J].中国药物依赖性杂志,2004,13(4):259-264.

[13] 卞 杰,沈忆文,赵子琴.肌红蛋白降解与人体死亡时间的相关性[J].法医学杂志,2007,23(2):90-91.

[14] 徐英含.最新法医病理学[M].北京:世界图书出版公司,1996.35-37.

(责任编辑:冉明会)

observed after the lymphocytes were exogenously added with IL-18 or IL-13. *Results*: The lymphocytes of the asthma model stimulated by ConA *in vitro* expressed NGF mRNA *in a time-dependent manner*. *After the lymphocytes had been cultured with* IL-13 for 12,24 h and 48 h, IL-13 upregulated the expressions of NGF mRNA in a time-dependent manner and all the NGF mRNA expressions were significantly higher than the basal values at the same time($P<0.05$). After 0, 10, 50 μg/L and 100 μg/L IL-13 had been added for 24 h, IL-13 upregulated the expressions of NGF mRNA in a dose-dependent manner and the NGF mRNA expressions were all significantly higher than the values of the lower dose IL-13 ($P<0.05$). After the lymphocytes had been cultured with 10 μg/L IL-18 for 0, 12, 24 h and 48 h, IL-18 downregulated the expressions of NGF mRNA in a time-dependent manner and all the NGF mRNA expressions were significantly lower than the basal values at the same time($P<0.05$). After 0, 1, 10, and 50 μg/L IL-18 have been added for 24 h, IL-18 downregulated the expressions of NGF mRNA *in a dose-dependent manner and all the NGF mRNA expressions were significantly lower than the values* of the lower IL-18 dose (all $P<0.05$). *Conclusion*: In the asthma model of rats, IL-13, one of the Th2 cytokines, can upregulate the expressions of NGF; IL-18, one of the Thl cytokines, and downregulate the expressions of NGF, both in a time-dependent manner and dose-dependent manner. Th1/Th2 cytokine immune imbalance may indirectly induce the airway neurogenic inflammation by regulating the NGF mRNA expression.

【Key words】 Asthma; Nerve growth factor; Interleukin-13; Interleukin-18

哮喘是严重威胁公众健康的疾病，目前哮喘的病因、发病机制还不十分清楚，相关研究已经证实在哮喘发病过程中，T 细胞亚群(特别是 Th1/Th2)功能失调在哮喘发病中有重要作用。白介素 -13(IL-13)和 IL-18 分别是 Th2 和 Th1 效应细胞的细胞因子，在哮喘发病机制中，两者之间的不平衡是引起免疫球蛋白 -E(IgE)产生异常和哮喘发病的重要因素，即 Th2 细胞占优势的反应导致一系列由 IgE 介导的变应性炎症[1]。然而，在 Th1/Th2 失衡中占主导作用的免疫细胞与其他细胞，尤其是与神经元的相互作用十分复杂，其机制仍未清楚。

神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)是神经营养因子家族中的成员之一，其主要功能是调控神经元的生长与分化[2]。研究表明，NGF 作为神经可塑性调控因子，通过诱导神经源性炎症反应参与哮喘发病[3]。本实验通过建立大鼠哮喘模型探讨大鼠体内 Th1/Th2 免疫失衡和神经源性炎症的之间的关系。

1 材料与方法

1.1 动物

4 只雄性 Wistar 大鼠由重庆医科大学实验动物中心提供，周龄 4 ~ 6 周，质量 120 ~ 200 g，饲养 1 周后建立大鼠哮喘模型。

1.2 试剂及仪器

大鼠 IL-13 和 IL-18 (上海生工生物工程技术服务有限公司合成)；Ficoll-Hypaque 分层液及刀豆素(ConA)购于美国 Sigma 公司；总 RNA 抽提试剂盒(华美生物工程有限公司)；逆转录试剂盒(Promega 公司)；Taq 酶(TaKaRa 公司)；Trizol 试剂购于美国 Molecular Research Center；NGF 的 ELISA 试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。PE4500 PCR 热循环仪系美国 Sigma 公司出品；Avant 30 低温高速离心机和 Du-70 全自动紫外分光光度计系美国 Beckman 公司出品。

1.3 哮喘模型的建立

每只大鼠腹腔内注射抗原液 1 ml(其中含鸡卵蛋白 100 mg，灭活百日咳杆菌疫菌 5×10^9 个和氢氧化铝干粉 100 mg)致敏，2周后开始用超声雾化器每日给予 1% 鸡卵蛋白雾化吸入 60 min 激发哮喘，观察症状，连续 2 周，建立哮喘模型[4]。取肺组织行病理检测。

1.4 细胞分离、培养及干预

1.4.1 脾淋巴细胞分离 以颈锥脱臼法处死大鼠，放入盛 75% 乙醇的烧杯中浸泡 2 ~ 3 min 后置超净工作台上，用无菌眼科剪和眼科组织弯钳取脾，并置于盛有冷 D-Hanks 液(10 ml)培养皿中的筛网上，剪成 2 ~ 3 段，用 2 ml 注射针芯捻碎。将细胞悬液移入 10 ml 离心管中，离心(1 500 r/min × 5 min)，弃上清后加入 6 ml Tris-NH_4Cl 破坏红细胞，用吸管吹打混匀后室温下放置 5 min，离心(1 500 r/min × 5 min)，弃上清，D-Hanks 液重悬细胞；取 5 ml Ficoll-Hypaque 分层液(比重为 1.087)于另一离心管底部，将细胞悬液轻铺分层液表面，400 r/min × 20 min，吸取单核细胞层；D-Hanks 液洗涤细胞 3 次，加 RPMI1640 培养液 10 ml 悬浮细胞，将脾单核细胞悬液移入培养皿中，置 37℃培养箱中贴壁 1 h，使单核/巨噬细胞黏附于玻璃壁上，用毛细吸管吸出未贴壁的淋巴细胞悬液。取 100 g 脾淋巴细胞悬液稀释后用 0.4% 的台盼蓝染色，计数并观察细胞活力；调整脾细胞浓度为 5×10^7 个/ml。

1.4.2 脾淋巴细胞培养孵育及干预 脾淋巴细胞以终浓度 5×10^6 个 /ml 的密度接种于 24 孔培养板中，培养在含有10% 小牛血清、青霉素、链霉素各 100 U/ml、ConA 为 10 μg/ml 的 RPMI1640 细胞培养基中，每孔细胞总体系均为 1 ml，置于 37℃，5% CO_2 的培养箱中培养。不同时间干预实验：分为 IL-13 组(含 IL-13 终浓度为 50 μg/L)、IL-18 组(IL-18 终浓度为10 μg/L)、空白对照组(仅含上述培基)，每组 20 个复孔。分别于细胞培养 0、12、24、36、48 h 时各留取 4 孔标本检测。不同浓度干预实验：IL-13 干预组浓度分别为 10 μg/L(低浓度亚组)，50 μg/L(中浓度亚组)，100 μg/L(高浓度亚组)[5]；IL-18 干预组浓度分别为 1 μg/L (低浓度亚组)，10 μg/L (中浓度亚组)，50 μg/L(高浓度亚组)[6]；两组采用同一空白对照组，即 IL-13 和 IFN-γ 浓度均为 0 μg/L，每组设 4 个复孔，7 组共 28 孔，刺激 24 h 留取标本。标本离心后细胞沉淀用于半定量检测 NGF

mRNA。

1.4.3 RT-PCR 方法检测脾淋巴细胞 NGF mRNA 表达 按照 GenBank 序列设计引物[7]:NGF 上游引物,5'-TCCAGGTG CATAGCGTAATG-3', 下游引物,5'-CTCCGGTGAGTCCTG TTGAA-3', 扩增片段为 376 bp;β-actin 上游引物,5'-ACC CACACTGTGCCCATCTAT-3';下游引物,5'-GGACTCATCG TACTCCTGCTTG-3',扩增片段为 618 bp。使用 Trizol 试剂从脾淋巴细胞中抽提总 RNA。2 μg RNA 经 Oligo(dT)引物和 AMV 逆转录酶合成 cDNA。2 μl cDNA 样品加入 10×PCR 标准缓冲液 2.5 μl,10 mmol/l 的 dNTPs 0.5 L,10 μmol/L 上下游引物各 1 μl,25 mmol/L 氯化镁 ($MgCl_2$)2 μl,1 U/μl TaqDNA 聚合酶 1 μl,加 DEPC 至总反应体系 25 μl。PCR 反应条件:94℃ 5 min,94℃ 30 s,52℃45 s,72℃ 1 min,共 35 个循环,72℃延伸 10 min。扩增产物在 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳后,将凝胶在 Eagle Eye Ⅱ图像处理系统上分析出每个 PCR 扩增产物 DNA 带的吸光度(A)值,以 β-actin PCR 产物的 A 值为内对照,NGF 产物与 β-actin 的 A 值的比值百分比(%)对 NGF mRNA 的含量行半定量分析。

1.5 统计学处理

所有数据用 SPSS11.5 统计软件处理。结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较采用方差分析,多样本均数间两两比较采用 q 检验,t 检验,检验水准 P=0.05。

2 结 果

2.1 哮喘大鼠模型建立

大鼠在抗原激发 30~60 min 后则可出现呼吸急促、腹肌收缩、轻度发绀、行动迟缓及反应迟钝等;肺组织病理示大鼠支气管管壁周围有较多淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润,还可见支气管气道上皮脱落,杯状细胞增生,黏液栓增多等改变。

2.2 IL-13 和 IL-18 对哮喘大鼠脾淋巴细胞 NGF mRNA 表达的影响

空白对照组培养脾淋巴细胞基础 NGF mRNA 表达量随着时间的延长逐渐升高;IL-13 组随着时间的延长基础 NGF mRNA 表达量逐渐升高,并且至 12 h 后分别显著高于各时间点的空白对照组(均 P<0.01);IL-18 组随着时间的延长基础 NGF mRNA 表达量逐渐升高至 24 h 达峰值,后有下降趋势,具体见表 1。

同时随着 IL-13 干预浓度的依次增高,NGF mRNA 表达相对值逐渐升高,并且分别与前一梯度低浓度处理组相比较有显著差异(均 P<0.05);而随着 IL-18 干预浓度的依次增高,NGF mRNA 表达相对值却逐渐降低,具体见表 2。

表 1 不同时间 IL-13 组和 IL-18 组 NGF mRNA 表达相对值比较($\bar{x} \pm s$,%)

干预时间(h)	空白对照组	IL-13 组	IL-18 组
0	10.2 ± 0.7	9.8 ± 1.3	11.1 ± 0.8
12	25.3 ± 2.2[b]	32.3 ± 1.7[a]	17.0 ± 3.6[a]
24	35.7 ± 2.7[b]	46.8 ± 5.6[a]	28.5 ± 2.1[a]
48	38.7 ± 1.8	60.2 ± 4.3[a]	25.8 ± 3.2[a]

与空白对照组同时间点比较,[a]P<0.01;与空白对照组前一时间点比较,[b]P<0.05

表 2 不同浓度 IL-13 和 IL-18 干预组 NGF mRNA 表达相对值变化($\bar{x} \pm s$,%)

不同浓度组	IL-13 组	IL-18 组
空白对照组	39.5 ± 1.3	39.5 ± 1.3
低浓度	44.8 ± 0.8[ab]	33.2 ± 0.7[ab]
中浓度	53.3 ± 2.4[a]	27.1 ± 1.3[a]
高浓度	67.5 ± 4.2[a]	19.1 ± 0.5[a]

与前一低浓度处理组比较,[a]P<0.05;与空白对照组比较,[b]P<0.01

3 讨 论

支气管哮喘(下称哮喘)是世界范围内严重威胁公众健康的一种主要慢性呼吸道炎症性疾病,全世界大约有 1.5 亿人患哮喘。现代哮喘理论认为,体内 Th1/Th2 比例失调是导致哮喘发病的重要原因[8]。而 Th1/Th2 免疫失衡参与哮喘的发生发展需要 Th1/Th2 细胞因子的功能活性来实现的[6]。

细胞因子白细胞介素 13(IL-13)是由多种炎症细胞产生,调节 T 淋巴细胞的增殖和分化,肺内 IL-13 被认为是关键的细胞因子调节哮喘发病时异常的免疫过程[9]。越来越多的研究表明 IL-13 在哮喘的发生发展中起重要作用。邢爱萍等[10]通过对正常志愿者、哮喘急性发作期和哮喘缓解期患者抽取外周静脉血,用 ELISA 方法测定血清中 IL-13 的水平,结果急性发作期显著高于缓解期,且两组均显著高于正常对照组,结论认为 IL-13 参与了哮喘慢性炎症的形成。动物实验[11,12]结果表明哮喘组较对照组气道上皮杯状细胞明显增多,黏液生成增多,血清及肺泡灌洗液中 IL-13 表达水平显著增高。本试验结果表明 IL-13 组随着时间的延长基础 NGF mRNA 表达量逐渐升高,并且至 12 h 后分别显著高于各时间点的空白对照组;同时随着 IL-13 浓度的升高,NGF mRNA 表达相对值逐渐升高,并且分别与前一梯度低浓度处理组相比较有显著差异。这表明 IL-13 可能上调 NGF mRNA 的表达。

IL-18 是 1995 年 Okamura 等[13]首次从痊疮丙酸杆菌脂多糖诱发的中毒性休克小鼠肝脏组织提取液中分离的一种

前炎症因子,具有强大的 IFN-γ 诱生能力,1996 年 Ushio[14]将其重新命名为 IL-18。既往研究发现,IL-18 促进 Th0 细胞向 Th1 分化,产生 IFN-γ、肿瘤坏死因子、粒-巨噬细胞集落刺激因子,是 Th1 分化的重要因子,IL-18 是宿主抵抗严重感染所必需的因素,参与了有效的细胞免疫,主要表现在参与宿主的抗感染反应[15]。Ho 等[16]通过比较哮喘患者、肺结节病患者和健康人的支气管肺泡灌洗液中 IL-18 水平,结果发现哮喘患者 IL-18 水平显著地低于其他两组,因此推测机体固有的 IL-18 水平低下可能是哮喘气道炎症发生机制。Hofstra[17]用吸入卵白蛋白致敏小鼠建立哮喘模型,然后将小鼠分为 IL-18 治疗组、IL-12 治疗组和 IL-18 联合 IL-12 治疗组,连续治疗 3 周,结果单用 IL-18 和 IL-12 对小鼠的血清 IgE、气道高反应性和气道嗜酸性粒细胞浸润等过敏表现无显著影响,联合治疗则对上述过敏表现产生明显抑制作用,尤其是血 IgE 水平完全恢复到正常对照组水平。这表明 IL-12,IL-18 在体内协同作用阻止 Th2 细胞分化,从而抑制变应性哮喘的发生。有研究表明[18],在鼠的哮喘模型中 IL-18 能抑制哮喘的气道炎症,其机制归于 IL-18 阻止了 NF-κB 活性。本试验中 IL-18 组随着时间的延长 NGF mRNA 表达量逐渐升高至 24 h 达峰值,而随着 IL-18 干预浓度的依次增高,NGF mRNA 表达相对值却逐渐降低。这表明 IL-18 可能下调 NGF mRNA 的表达。

IL-18 和 IL-13 分别作为 Th1 和 Th2 细胞的特征性细胞因子,分别干预致敏哮喘大鼠的脾淋巴细胞,通过检测细胞的 NGF mRNA 表达的变化来间接反映 Th1/Th2 的免疫应答失衡对 NGF 的影响。结果发现,Th2 细胞因子 IL-13 可显著促进哮喘大鼠脾淋巴细胞 NGF 的表达并呈浓度和时间依赖性;而 Th1 细胞因子 IL-18 明显下调 NGF 的表达也呈浓度和时间依赖性。这似乎表明在哮喘中 Th2 免疫活性增强,产量增多和功能增强的 IL-13 促进淋巴细胞自身 NGF mRNA 表达的效应也可能增强;相反,Th1 免疫活性减弱,IL-18 下调 NGF 的表达也可能被阻抑,Th1/Th2 免疫失衡最终会导致淋巴细胞中 NGF 的表达增强。因此,通过增强 NGF 的表达,Th1/Th2 类细胞因子免疫失衡可能间接放大由 NGF 诱导的哮喘另一发病机制:气道神经源性炎症。

NGF 可通过以上正反馈的模式促进和放大哮喘的 Th1/Th2 免疫失衡,Th1/Th2 类细胞因子免疫失衡也以正反馈的模式调控 NGF 的表达,进而可促进 NGF 介导的神经源性炎症。故 Th1/Th2 免疫失衡和神经源性炎症作为哮喘两个重要的发病机制,在哮喘发生发展中,相辅相存表现为相互作用的过程。

参 考 文 献

[1] Ngoc P L, Gold D R, Tzianabes A O, et al. Cytokines, allergy, and asthma[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005, 5(2): 161-166.

[2] Lewin G R, Barde Y A. Physiology of the neurotrophins[J]. Annu Rev Neurosci, 1996, 19: 289-317.

[3] Braun A, Lommatzsch M, Renz H. The role of neumtrophins in allergic bronchial asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2000, 30(2): 178-186.

[4] 林敏娟,胡成平,吴鄂生,等.支气管哮喘大鼠肺组织中白血病抑制因子的表达变化[J].中华结核和呼吸杂志,2003,26(11):727-728.

[5] 司徒镇强,吴军正.细胞培养[M].西安:世界图书出版西安公司,2004.21.

[6] Lugo-Villarino G, Maldonado-Lopez R, Possemato R, et al. T-bet is required for optimal production of IFN-gamma and antigenspecific T cell activation by dendritic cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(13): 7749-7754.

[7] El-Banna S M, Mahdi W K, Ali B A, et al. Role of nerve growth factor in allergic and inflammatory lung diseases[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2006, 39(6): 444-451.

[8] 刘力戈,侯安存,方惠秋,等.支气管哮喘患儿血 T 辅助淋巴细胞的变化[J].实用儿科临床杂志,2006,21(4):217-218.

[9] Wood N, Whitters M J, Jacobson B A, et al. Enhanced interleukin (IL)-13 responses in mice lacking IL-13 receptor alpha[J]. J Exp Med, 2003, 197(6): 703-709.

[10] 邢爱萍,张 奇,李 红.白细胞介素 13 在哮喘、COPD 中的变化研究[J].临床肺科杂志,2008,13(7):866-867.

[11] 李鸿佳,王淑娟,李艳丽,等.不同剂量脂多糖预处理对哮喘小鼠肺部炎症的影响的研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2008,24(10):1008-1010.

[12] 黄 静,冯玉麟,沈 庆,等.银杏叶提取物通过调节 IL-13 表达水平抑制哮喘大鼠气道黏液高分泌[J].中药药理与临床,2008,24(2):39-40.

[13] Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells[J]. Nature, 1995, 378(6552): 88-91.

[14] Ushio S, Namba M, Okura T, et al. Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor, expression in Escherichia coli, and studies on the biologic activities of the protein[J]. J Immunol, 1996, 156(11): 4274-4279.

[15] Wild J S, Sigounas A, Sur N, et al. IFN-gamma-inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma[J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2701-2710.

[16] Ho L P, Davis M, Denison A, et al. Reduced interleukin-18 levels in BAL specimens from patients with asthma compared to patients with sarcoidosis and healthy control subjects[J]. Chest, 2002, 121(5): 1421-1426.

[17] Hofstra C L, Van Ark I, Hofman G, et al. Prevention of Th2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels[J]. J Immunol, 1998, 161(9): 5054-5060.

[18] Zhang H, Zhang Z, Xu Y. Effects of interleukin-18 on asthmatic airway inflammation and nuclear factor kappa-B in murine models [J]. Chin Med J, 2003, 116(3): 323-327.

(责任编辑:关蕴良)