

享 II 型受体。IL-4R 途径与 STAT6 活化有关。磷酸化的 STAT6 二聚体向核迁移并与 IL-4 和 IL-13 启动子结合,由此影响 Th2 细胞分化,气道高反应和气道黏液高分泌<sup>[10]</sup>。Douglas 等<sup>[11]</sup>研究表明,变应原诱导的气道黏液高分泌与 Clara 细胞中的 IL-4R $\alpha$  信号途径密切相关。当 Clara 细胞缺失 IL-4R $\alpha$  时,小鼠黏液基因的表达和上皮细胞中黏液的含量都显著减少。关于 IL-13,或其相似因子如 IL-4 等介导的气道黏液高分泌的研究报道很多,但结果都不尽相同。有的研究报道它们对黏液产生没有影响;有的报道这些细胞因子会减少黏液产生和黏蛋白表达<sup>[12]</sup>。Atherton 等<sup>[13]</sup>研究报道只有在低浓度(1 ng/mL),而不是高浓度(10 ng/mL)时,细胞因子才能增加黏液产生。本研究采用浓度为 1 ng/mL 的重组人 IL-4 和 IL-13 细胞因子,分别刺激转染了人 MUC5AC 启动子荧光报告基因的 16HBE 细胞,用双荧光报告基因检测法进行检测,结果显示 IL-4 和 IL-13 刺激组的相对荧光素酶活性要高于对照组的相对荧光素酶活性,证明人 MUC5AC 启动子荧光报告基因构建成功,且表明 IL-4 和 IL-13 在 MUC5AC 启动子区域有作用位点,具体作用机理还有待进一步研究。

本研究通过基因重组技术成功构建了人 MUC5AC 启动子荧光素酶报告基因,并用细胞因子 IL-4 和 IL-13 对其进行活性分析,为以后在 MUC5AC 启动子区域内研究哮喘相关转录因子奠定基础,对阐明哮喘气道高分泌作用机理具有重要作用。

#### 参考文献

- [1] Thai P, Loukoianov A, Wachi S, et al. Regulation of airway mucin gene expression [J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70: 405-429.
- [2] Reid CJ, Gould S, Harris A. Developmental expression of mucin genes in the human respiratory tract [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17(5): 592-598.
- [3] Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting

the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma [J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(115): 46-54.

- [4] Liu Z, Tian F, Feng X, et al. LPS increases MUC5AC by TACE/TGF- $\alpha$ /EGFR pathway in human intrahepatic biliary epithelial cell [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 165715.
- [5] Jonckheere N, Van Der Sluis M, Velqhe A, et al. Transcriptional activation of the murine Muc5ac mucin gene in epithelial cancer cells by TGF- $\beta$ /Smad4 signalling pathway is potentiated by Sp1 [J]. *Biochem J*, 2004, 377(Pt 3): 797-808.
- [6] Hewson CA, Haas JJ, Bartlett NW, et al. Rhinovirus induces MUC5AC in a human infection model and *in vitro* via NF- $\kappa$ B and EGFR pathways [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(6): 1425-1435.
- [7] Kadam S, Emerson BM. Mechanisms of chromatin assembly and transcription [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(3): 262-268.
- [8] Hewson CA, Edbrooke MR, Johnston SL. PMA induces the MUC5AC respiratory mucin in human bronchial epithelial cells, via PKC, EGF/TGF- $\alpha$ , Ras/Raf, MEK, ERK and Sp1-dependent mechanisms [J]. *J Mol Biol*, 2004, 344(3): 683-695.
- [9] 李升锦,周向东. 人 MUC5AC 基因启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其转录活性分析[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2010, 35(8): 792-799.
- [10] Dasgupta P, Chapoval SP, Smith EP, et al. Transfer of *in vivo* primed transgenic T cells supports allergic lung inflammation and FIZZ1 and Ym1 production in an IL-4R $\alpha$  and STAT6 dependent manner [J]. *BMC Immunol*, 2011, 12(2): 429-436.
- [11] Kuperman DA, Huang X, Nguyenvu L, et al. IL-4 receptor signaling in Clara cells is required for allergen-induced mucus production [J]. *J Immunol*, 2005, 175(6): 3746-3752.
- [12] Jayawickreme SP, Gray T, Nettekheim P, et al. Regulation of 15-lipoxygenase expression and mucus secretion by IL-4 in human bronchial epithelial cells [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(4 Pt 1): 596-603.
- [13] Atherton HC, Jones G, Danahay H. IL-13-induced changes in the goblet cell density of human bronchial epithelial cell cultures: MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase regulation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285(3): 730-739.

(收稿日期:2016-03-11)