

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.23.043

SUMF2 对炎症的影响 *

刘胜楠¹ 刘 洋² 吴传安¹ 罗裕旋¹ 高菊逸¹ 梁红艳² 刘家仁² 姜晓峰^{2Δ}

(1 深圳市龙华区妇幼保健院 检验科 广东 深圳 518110; 2 哈尔滨医科大学附属第四医院 检验科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 炎症是机体的一种适应性反应, 失调时将会对自身机体造成损伤。研究表明许多疾病的发生发展均与炎症的失调有关。硫酸酯酶作为人体不可或缺的蛋白质家族与炎症之间有着密切关联。发热是炎症最主要的表现形式, 硫酸酯酶修饰因子 2(sulfatase-modifying factor 2, SUMF2) 参与硫酸酯酶的激活且与发热密切相关。脂多糖刺激人体后, SUMF2 的表达明显降低。SUMF2 已被证实与白细胞介素-13(IL-13)之间存在相互作用, 且能在体外水平抑制 IL-13 的分泌, IL-13 可以通过抑制炎症因子的产生发挥抗炎作用。本文将就硫酸酯酶、SUMF2 及其对炎症之间的影响进行综述。

关键词: 硫酸酯酶修饰因子 2; 硫酸酯酶; 炎症

中图分类号: R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)23-4586-03

The Effect of SUMF2 on Inflammation*

LIU Sheng-nan¹, LIU Yang², WU Chuan-an¹, LUO Yu-xuan¹, GAO Ju-yi¹, LIANG Hong-yan², LIU Jia-ren², JIANG Xiao-feng^{2Δ}

(1 Department of Laboratory, The Maternal and Child Health Hospital of Shenzhen Longhua District, Guangdong, Shenzhen, 518110, China;

2 Department of Laboratory, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Habin Medical University, Habin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Inflammation is an adaptive response to the body, which will cause damage to the body. Research shows that the development of many diseases is related to the disorder of inflammation. As an indispensable protein family of the human body, the sulfated enzyme has a close association with inflammation. Sulfatase esterase Modifier 2 (SUMF2) is involved in the activation of sulfate esterase and is closely related to fever. Fever is the most important manifestation of inflammation. After the lipopolysaccharide stimulated the human body, the expression of the SUMF2 was significantly reduced. SUMF2 has been confirmed to interact with interleukin-13 (IL-13) and can inhibit IL-13 secretion in vitro. IL-13 can play an anti-inflammatory role by inhibiting the production of inflammatory factors. This article will review the effect of sulfated esterase, SUMF2 and their effect on inflammation.

Key words: Sulfate-modifying factor 2; Sulfatase; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R446 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)23-4586-03

前言

硫酸酯酶是一类结构功能相似的家族, 他们催化多种底物硫酸酯键水解。当硫酸酯酶缺乏或活性降低时将导致 Hunter 综合征、X-连锁的鱼鳞病等人类遗传学相关疾病^[1]。类固醇硫酸酯(steroid sulfatase, STS)是硫酸酯酶家族第二类中研究最为透彻的, 其与炎症间有密不可分的关联^[2]。硫酸酯酶需通过甲酰甘氨酸生成酶(formylglycine-generating enzyme, FGE)通过将硫酸酯酶催化区域内的一个半胱氨酸修饰为甲酰甘氨酸(formylglycine, FGly)激活, 活化后才能行使生物学功能, FGE 在体内是由硫酸酯酶修饰因子 1(sulfatase-modifying factor, SUMF1)转录生成的^[3]。然而由于 SUMF2 不能使半胱氨酸转化为 FGly, 因此不具备激活硫酸酯酶的功能, 但 SUMF2 通过抑制 SUMF1 的活性对硫酸酯酶家族的活性进行调控^[4]。

炎症是多种生理病理过程的基础。尽管炎症大多数病理过程已经研究的很透彻, 然而其生理功能依旧是未知的。研究表明脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激机体后, 机体体温上升, 同时 SUMF2 表达下调^[5]。SUMF2 通过对 SUMF1 的调控间接实现对硫酸酯酶的调控。Liang 等研究人员发现, SUMF2 与 IL-13 之间存在一定的交互作用且抑制 IL-13 的分泌^[6]。同时 IL-13 可以通过抑制 LPS 致炎因子释放达到抗炎作用^[7], 现本文将就硫酸酯酶、SUMF2 的结构功能以及 SUMF2 与炎症之间的关联进行综述。

1 硫酸酯酶的功能及其对炎症的影响

硫酸化分子参与胚胎发生、炎症、信号通路、凝血、药物代谢等正常的细胞生理过程, 同时与细菌致病机制、癌症等病理生理过程相关。负责硫酸化和去硫酸化的酶是硫酸基转移酶和

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81171657)

作者简介: 刘胜楠(1991-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: SUMF2 与炎症的关系, E-mail: LSNFHJD@163.com, 电话: 13384610862

Δ 通讯作者: 姜晓峰(1962-), 男, 博士生导师, 教授, 主要研究方向: 临床检验诊断学,

E-mail: jiangxiaofeng12359@163.com, 电话: 13903606017

(收稿日期: 2019-05-08 接受日期: 2019-05-31)

硫酸酯酶。硫酸酯酶是一类水解如类固醇硫酸酯、糖蛋白、糖酯等硫酸酯类必不可少的蛋白质家族。这些作用底物的转化与激素调节、细胞退化和信号通路传导等重要的细胞功能相关^[8]。硫酸酯酶在进化过程中高度保守,在真核生物中,硫酸酯酶在广泛糖基化后靶向运输至内质网、高尔基体、溶酶体等细胞外基质或亚细胞结构中^[9]。当硫酸酯酶缺乏或其活性降低时会导致人体相关代谢性疾病或遗传学疾病,如粘多糖病 IIIA(MSP-IIA), Hunter 综合征等^[1]。

目前,硫酸酯酶分为两大类:第一类位于溶酶体中,在酸性环境中发挥分解代谢功能;第二类位于亚细胞管腔结构内,在中性环境中具有活性。在第二类中,天然底物和代谢作用研究的比较透彻的是 STS。近来有研究表明 STS 与炎症之间具有密切相关性^[2]。

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是目前应用于临床的较为可靠的炎症标志物^[9]。CRP 通过诱导炎症激活因子 NF- κ B 并使增加白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)来促进炎症的发生发展。研究表明当 CRP 上升时,IL-8 以及 STS 水平升高。STS 与 CRP 和 IL-8 之间高度的相关性强烈提示 STS 与炎症有密不可分的关联^[2]。

慢性肝炎患者雌激素水平会升高,雌激素作为抗炎因子在慢性肝炎患者肝功受损之前可能已经发生了改变^[2]。雌激素正常功能的发挥通过硫酸化和去硫酸化这一可逆过程保持平衡。STS 是唯一可对雌激素进行去硫酸化从而转变为活性状态的酶,并在慢性炎症性肝病患者机体体内存在负反馈调节,其中炎症激活因子 NF- κ B 导致 STS 表达上调。STS 可以催化有活性的雌激素的产生,增加肝脏和血液循环中的活性雌激素水平,从而抑制 NF- κ B 通路所介导的炎症^[2]。序列分析发现 STS 是 NF- κ B 作用的靶基因。NF- κ B 通过与 STS 基因启动子区位点结合激活它的表达。研究发现 STS 有可能通过抑制 I κ B 激活酶(IKK)来达到对炎症反应的抑制作用^[2]。因此 STS 这一上游系统可能是控制炎症发生发展的关键要素^[2]。

2 SUMF2 的结构与功能

SUMF2 是调节硫酸酯酶活性重要的修饰因子。SUMF2 位于人类染色体(7P11.2),其 cDNA 序列全长为 857bp。SUMF2 与 SUMF1 是同源基因共同定位于内质网中,二者结构相似,均包含 3 个亚基,二者所编码蛋白一致性极高,可形成同源二聚体或异源二聚体,并且可以共同被转录调节。不同于 SUMF1 有 11 个半胱氨酸, SUMF2 只有 2 个半胱氨酸,这一结构对其组成四具体的稳定性有重要作用^[10]。但由于 SUMF2 缺乏使硫酸酯酶中半胱氨酸转为 FGly 结构域,因此不具备活化硫酸酯酶的生物作用^[3]。当 SUMF2 过表达时会影响 SUMF1 生成乙酰甘氨酸。SUMF2 通过与 SUMF1 形成异源二聚体抑制 SUMF1 的活性来调控硫酸酯酶活性^[4]。

SUMF2 的缺失会降低硫酸酯酶的活性,可能导致细胞增殖能力降低而底物贮积于细胞内。SUMF1 与 SUMF2 共定位在内质网中, SUMF2 可以独立于 SUMF1 与硫酸酯酶相结合,并抑制 SUMF1 催化硫酸酯酶的效应^[3]。

3 炎症与发热

3.1 炎症

由于各种理化因素、抗原刺激、细菌病毒入侵的发生,机体会迅速产生免疫反应用以进行防御,这一过程被称为炎症。它是一种以循环系统中白细胞剧增为特点的免疫反应,经常于组织损伤或细菌病毒感染时发生^[11]。人们普遍认为炎症是对机体有益的,然而当炎症反应失调时,会对机体造成极大损伤,如感染性休克。大多数疾病如糖尿病、心血管疾病等的发病也与炎症反应失调有着密不可分的关系^[12-14]。近来有研究表明,由于肿瘤微环境中多种白细胞存在,肿瘤的发生也可能与炎症反应失调有关^[15]。已有研究人员证实利用白细胞的靶向定位能力可以将纳米治疗药物直接运输至病灶,达到对炎症或肿瘤的治疗作用^[16]。

炎症通过刺激和防御过程的不同分为急性炎症和慢性炎症两种。急性炎症与创伤、毒性化合物、微生物入侵有关。急性炎症以大量中性粒细胞浸润为主要特征,随后中性粒迅速被巨噬细胞所吞噬,进入清除修复阶段^[17]。炎症病灶内通过如组胺、5-羟色胺、等小免疫调节分子导致血管扩张,渗透性加大,血管通透性增强^[11]。这一效应激活免疫细胞,如中性粒细胞,穿过毛细血管壁向感染组织迁移并扩大免疫效应^[18]。

慢性炎症可能由急性炎症迁延不愈导致,也可能由某些病毒持续感染或超敏反应所致。长期暴露于促炎介质环境中,攻击健康细胞或组织导致慢性炎症产生^[11]。在关节炎、动脉粥样硬化,炎性肠病、帕金森病、皮肤病等炎性疾病中炎症失调是中心组成部位。

3.2 发热

发热是炎症的重要表现形式之一,也是机体重要防御系统的关键组成部分。体温在机体严格调控下保持着动态的平衡,它的调控其中部分由炎性前列腺素(PGE2)信号传导。发热可以通过 PGE2 及其在大脑中诱导产生的信号因子诱发^[16,19]。大多数组织器官通过外周感受器向大脑传递信息改变大脑体温调定点,在由大脑向交感神经支配效应器官(肌肉、棕色脂肪组织、血管、皮肤)产热或散热来维持体温平衡^[20]。体温过高或过低都不利于创伤、脓毒血症等急性炎症的临床转归^[20,21]。体温升高后可以延缓细菌和病毒的生长繁殖,并且启动热休克反应,保护机体免受病原体侵犯^[22],但体温失调后将会对机体造成损伤。

研究发现在罕见家族性发热症中有发热相关基因突变^[16],然而在普通发热患者中并没有这种变异。因此新型发热相关基因突变的发现可能开启脓毒血症、创伤甚至于炎症生物学进程新的篇章。

4 SUMF2 与炎症的关系

4.1 SUMF2 与发热

通过全基因组关联分析对内毒素诱发的炎症反应实验进行研究发现:人类染色体(7P11.2)内一基因座与发热有关^[5]。这一位点与基础体温没有关联性,并且这一特性已推荐用于炎症病理学研究^[3,5]。健康受试者的 LPS 实验表明,chr7p11.2 与发热有关且温度随时间变化而变化^[5]。体内实验证明 SUMF2 可由 LPS 调控,经内毒素刺激后,在全血及外周血单个核细胞中的 SUMF2 表达水平均下调;动物模型低温实验表明, SUMF2 在棕色脂肪组织中上升最明显^[5],这也说明了 SUMF2 与发热密切相关。

4.2 SUMF2 与 IL-13

支气管哮喘是一种以反复发作的可逆性气道梗阻,气道高反应性及气道炎症为主要特点的慢性炎症^[22,23]。目前,每年大约有 250,000 人死于哮喘^[24],且患病率在逐年增加,至 2020 年全球哮喘患病总数将会超过 4 亿^[25]。哮喘的发病机制极其复杂,患者体内白细胞介素 -4、白细胞介素 -5、白细胞介素 -13 的水平会特异性增高。

IL-13 是一种大多由活化 T 细胞产生的细胞因子,可以通过持续性诱导免疫反应促进炎症的发生^[26]。目前,IL-13 引起炎症的机制尚未明确,但已知 IL-13 可以通过抑制脂多糖、诱导的单核细胞释放炎症因子达到抗炎作用^[7]。IL-13 通过对气道重构及促进炎症发生在哮喘发作中起到重要作用^[27]。Liang 等研究人员发现 SUMF2 可以抑制 IL-13 在细胞水平的分泌:当支气管平滑肌细胞分泌高水平 SUMF2 时,胞内 IL-13 表达水平升高然而支气管平滑肌细胞分泌的 IL-13 水平降低;当淋巴细胞中 SUMF2 处于低水平时,胞内 IL-13 表达下降,但是 12 kDa IL-13 分泌明显上升^[28]。研究人员通过哮喘大鼠模型证实:当 IL-13 表达增加时,SUMF2 表达受抑制^[29]。因此 SUMF2 有可能在哮喘中起到一定的作用,而哮喘本身作为一种炎症性疾病也进一步说明了 SUMF2 可能与炎症相关。

5 SUMF2 与其他疾病

SUMF2 属于内质网膜蛋白,其信使 RNA 大量存在于肝、肾以及胎盘组织中。有研究表明 SUMF2 可能与肝癌有关,在肝癌细胞 H22 内 SUMF2 表达明显上调^[30]。有文献证实克罗恩病与锌指蛋白 365(ZNF365)D 亚型变异有关。全基因组芯片分析发现 ZNF365 D 亚型内的 rs9076156 (Ala62Thr) 的变异与 SUMF2 相关。ZNF365 有可能作为转录因子,其内含子 SNP 或单个氨基酸变异都会导致 SUMF2 表达的改变^[31]。

6 小结与展望

STS 与炎症之间有强烈的相关性,SUMF2 通过抑制 SUMF1 调控硫酸酯酶的活性,我们由此可以推测 SUMF2 与炎症之间有一定相关性。且 SUMF2、IL-13、LPS 之间有着一定的关联。LPS 进入机体后刺激单核细胞产生内源性致热源引发机体发热,SUMF2 表达下调^[9];与此同时,单核细胞产生并释放炎症因子引发炎症反应,机体分泌 IL-13 抑制这一通路从而产生抗炎作用^[7]。且研究已经证实当 SUMF2 表达下调时,IL-13 表达明显上调^[9]。因此 LPS、SUMF2、IL-13 三者可能围绕炎症存在着某种循环效应。

随着人们对炎症认识的逐渐深入,越来越多的人开始关注到多种疾病的不良预后皆与炎症失调有关。治疗失调的炎症很有可能提高患者生存率,甚至达到治愈原有基础疾病。在炎症反应当中,硫酸酯酶家族、SUMF2 具体扮演了一个什么角色尚未可知,但其极有可能在炎症的发生发展中起到重要作用。当这一难题得以解决时,将会开启炎症治疗新的征程。

参考文献(References)

[1] Fraldi A, Hemsley K, Crawley A, et al. Functional correction of CNS lesions in an MPS-IIIa mouse model by intracerebral AAV-mediated delivery of sulfamidase and SUMF1 genes[J]. Hum Mol Genet, 2007,

16(22): 2693-702

- [2] Jiang M, Klein M, Zanger U M, et al. Inflammatory Regulation of Steroid Sulfatase, A Novel Mechanism to Control Estrogen Homeostasis and Inflammation in Chronic Liver Disease[J]. Journal of Hepatology, 2015, 64(1): 44-52
- [3] Zito E, Fraldi A, Pepe S, et al. Sulfatase activities are regulated by the interaction of the sulfatase-modifying factor 1 with SUMF2[J]. EMBO Rep, 2016, 17(12): 1901
- [4] Cosma MP, Pepe S, Annunziata, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases[J]. Cell, 2003, 113(4): 445-56
- [5] Ferguson JF, Meyer NJ, Qu L, et al. Integrative genomics identifies 7p11.2 as a novel locus for fever and clinical stress response in humans[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(6): 1801-1812
- [6] Liang H, Li Z, Xue L, et al. SUMF2 interacts with interleukin-13 and inhibits interleukin-13 secretion in bronchial smooth muscle cells[J]. J Cell Biochem, 2009, 108(5): 1076-1083
- [7] McKenzie AN, Culpepper JA, de Waal, et al. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(8): 3735-3739
- [8] Chapman E, Best MD, Hanson SR, et al. Sulfotransferases: structure, mechanism, biological activity, inhibition, and synthetic utility [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2004, 43(27): 3526-3548
- [9] Cervoni JP, Thevenot T, Weil D, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis [J]. J Hepatol, 2012, 56(6): 1299-1304
- [10] Dickmanns A, Schmidt B, Rudolph MG, et al. Crystal structure of human pFGE, the paralog of the Calpha-formylglycine-generating enzyme[J]. J Biol Chem, 2005, 280(15): 15180-15187
- [11] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 428-435
- [12] Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease[J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2111-2117
- [13] Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2015, 16(6): 358-372
- [14] Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(6): 465-476
- [15] Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment[J]. Nature Reviews Immunology, 2015, 15(11): 669-682
- [16] Connot J, Silva JM, Fernandes JG, et al. Cancer immunotherapy: nanodelivery approaches for immune cell targeting and tracking[J]. Front Chem, 2014, 2(2): 105
- [17] Chu DM, Aagaard KM. Microbiome: Eating for trillions [J]. Nature, 2016, 532(7599): 316-317
- [18] Da SE, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell[J]. J Histochem Cytochem, 2014, 62(10): 698-738
- [19] Fang C, Li X, Liang H, et al. Downregulation of SUMF2 gene in ovalbumin-induced rat model of allergic inflammation [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12053-12063
- [20] Mizushima Y, Ueno M, Idoguchi K, et al. Fever in trauma patients: friend or foe?[J]. J Trauma, 2009, 67(5): 1062-1065 (下转第 4581 页)

- [12] Aldahan Z T, Bachache N K, Bachache L N. Design and Implementation of Fall Detection System Using MPU6050 Arduino [C]. International Conference on Smart Homes & Health Telematics, 2016
- [14] Zhang C, Tieying L I, Wang Y. Design of Quad-Rotor Aircraft Flight Control System Based on MPU6050 and Adaptive Complementary Filter[J]. Chinese Journal of Sensors & Actuators, 2016
- [15] 朱豪坤. 基于姿态传感器 MPU6050 的卡尔曼滤波应用[J]. 中国科技纵横, 2016, (19)
- [16] 韩萍, 桑威林, 石庆研. 一种新型非线性卡尔曼滤波方法[J]. 仪器仪表学报, 2015, 36(3): 632-638
- [17] 高嵩, 潘泉, 肖秦琨. 多传感器自适应滤波融合算法[J]. 电子与信息学报, 2008, 30(8): 1901-1904
- [18] 霍元正. MEMS 陀螺仪随机漂移误差补偿技术的研究[D]. 2015
- [19] Perez-Diaz-De-Cerio D, Hernández-Solana Á, Valdovinos A, et al. A Low-Cost Tracking System for Running Race Applications Based on Bluetooth Low Energy Technology [J]. Sensors, 2018, 18 (3): 1700195
- [20] Nasrollahpour M, Sreekumar R, Hajilou F, et al. Low-Power Bluetooth Receiver Front End Design with Oscillator Leakage Reduction Technique [J]. Journal of Low Power Electronics, 2018, 14 (1): 179-184
- [21] 韩文娟. 特殊儿童运动能力评估量表论析[J]. 现代特殊教育, 2017 (4): 20-25
- [22] 杨健, 矫玮, 张喆安, 等. 蹦床运动员的体能训练[J]. 当代体育科技, 2017, 7(7): 25
- [23] 代勇, 王磊. 学龄前儿童平衡能力培养方法的研究 [J]. 武术研究, 2014, 11(10): 110-112
- [24] 刘阳. 人体平衡能力测试方法及平衡能力训练的研究进展 [J]. 沈阳体育学院学报, 2007, 26(4)
- [25] Suzuki Y, Yato S, Suzuki H, et al. Age-dependent changes in dynamic standing-balance ability evaluated quantitatively using a stabilometer[J]. Journal of Physical Therapy Science, 2018, 30(1): 86-91
- [26] Bowen M E, Crenshaw J, Stanhope S J. Balance Ability and Cognitive Impairment Influence Sustained Walking in an Assisted Living Facility[J]. Archives of Gerontology & Geriatrics, 2018, 77: 133-141
- [27] 钱韶君. 少年儿童力量素质的发展特点及训练方法 [J]. 当代体育科技, 2013, 3(12): 34-34
- [28] Despina T, George D, George T, et al. Short-term effect of whole-body vibration training on balance, flexibility and lower limb explosive strength in elite rhythmic gymnasts. [J]. Human Movement Science, 2014, 33(2): 149-158
- [29] Lee D K, Kim G M, Ha S M, et al. Correlation of the Y-Balance Test with Lower-limb Strength of Adult Women [J]. Journal of Physical Therapy Science, 2014, 26(5): 641-643
- [30] 王廷丽, 赵艳成, 姜宝华, 等. 蹦床运动员下肢肌肉力量与网上跳跃高度之间的关系研究 [J]. 北京体育大学学报, 2005, 28(2): 197-199
- [31] 盛亮, 禹东川, 陈鸿雁, 等. 便携式上肢运动协调性检测系统设计与实现[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16): 132-3135, 3157

(上接第 4588 页)

- [21] Schortgen F. Fever in sepsis [J]. Minerva Anestesiologica, 2012, 78(11): 1254-1264
- [22] Chen R, Mias GI, Lipookthan J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes [J]. Cell, 2012, 148 (6): 1293-1307
- [23] Franco LM, Bucacas KL, Wells JM, et al. Correction: Integrative genomic analysis of the human immune response to influenza vaccination[J]. Elife, 2016, 5
- [24] Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 57-65
- [25] Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 673-683
- [26] Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 795: 17-29
- [27] Chanez P, Humbert M. Asthma: still a promising future? [J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(134): 405-407
- [28] Chapman AM, Malkin DJ, Camacho J, et al. IL-13 overexpression in mouse lungs triggers systemic genotoxicity in peripheral blood [J]. Mutat Res, 2014, 769: 100-107
- [29] 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
- [30] 周涛, 张洪信, 朱后保, 等. Sumf2 与 Sumf1 可能存在代偿性的相互作用以维持硫酸酯酶的活性不变 [J]. 实验动物与比较医学, 2014, 34(5): 353-359
- [31] Haritunians T, Jones MR, McGovern DPB, et al. Variants in ZNF365 isoform D are associated with Crohn's disease [J]. Gut, 2011, 60(8): 1060