

·论著·

[文章编号]1000-8861(2012)01-0029-06

## IL-19 及其相关因子在大鼠自身免疫性心肌炎各时程的表达特征

常 贺,吴梁安<sup>△</sup>,李 刚,吴韦因,王 焱\*

**[摘要]** 目的 探讨 IL-19 及其相关因子在大鼠实验性自身免疫性心肌炎 (EAM) 急慢性期各时程的表达特征。方法 建立大鼠 EAM 模型;病理学评估 EAM 急慢性期(normal, 3w、3m、6m)心肌损伤程度;应用实时荧光定量 RT-PCR 检测 IL-19 及其两条受体链 IL-20R1/IL-20R2, IL-20 在 EAM 大鼠各脏器(心、肝、脾、肾)以及在大鼠心肌组织各时程(normal, 3w、3m、6m)的 mRNA 表达;进一步应用 ELISA 法检测 IL-19 和 IL-20 在 EAM 各时程心脏组织匀浆中的蛋白表达。结果 在 EAM 大鼠急性期 3 周时 IL-19、IL-20 与 IL-20R2 主要在心脏表达, IL-20R1 主要在肾脏表达;在 EAM 大鼠慢性期 3 个月时 IL-19 主要在脾脏表达, IL-20 主要在肝脏及脾脏表达, IL-20R1 主要在肾脏表达, IL-20R2 主要在心脏表达;IL-19 及其两条受体链 IL-20R1/R2 在 EAM 大鼠心肌组织的表达高峰均出现在急性期 3 周,随后逐渐减少,在慢性期(3m、6m)已基本接近正常水平;而 IL-20 在 EAM 大鼠心肌组织的表达高峰在慢性期 3 个月,IL-19 和 IL-20 心肌组织的蛋白水平与基因表达呈现一致性。结论 IL-19 及其相关因子参与 EAM 的发病进程, IL-19 主要在 EAM 急性期炎症反应的过程中发挥重要作用。

**[关键词]** IL-19; IL-19 相关因子; 自身免疫性心肌炎

**[中图分类号]** R392.11 **[文献标识码]** A

## Time course of IL -19 and related factors expression in rat experimental autoimmune myocarditis

CHANG He, WU Liang'an, LI Gang, WU Weiyin, WANG Yan

Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, China

**[Abstract]** We aim to explore the time course of IL-19 and its related factors expression in rat experimental autoimmune myocarditis (EAM). The EAM model was constructed and the degree of myocardium injury at acute phase and chronic phase of EAM (normal, 3 weeks, 3 months, 6 months) was evaluated by histopathology. The mRNA expressions of IL-19 and related factors in different tissues (heart, liver, spleen, kidney) and different time course of heart tissue (normal, 3 week, 3 months, 6 months) from EAM rats were determined by quantitative real-time RT-PCR. Furthermore, time course of IL-19 and IL-20 protein expression of heart tissue homogenate from EAM were determined by ELISA. The results indicated at acute phase EAM of week 3, the IL-19, IL-20 and IL-20R2 mRNA mainly expressed in heart, while IL-20R1 mainly expressed in kidney. At chronic phase EAM of month 3, IL-19 mainly expressed in spleen, IL-20 expressed in liver and spleen, IL-20R1 expressed in kidney, while IL-20R2 mainly expressed in heart. The time course showed that IL-19 and its receptors complex were mainly expressed at the acute phase EAM of week 3, while IL-20 mainly expressed at the chronic phase EAM of month 3. The expressions of IL-19 and IL-20 protein in heart tissue were corresponded to gene expression. This study might prove that IL-19 and related factors are involvement in the pathological process of EAM, and IL-19 may play an important role in acute phase of EAM rats.

**[Key words]** IL-19; IL-19 related factors; Experimental autoimmune myocarditis

自身免疫性心肌炎(autoimmune myocarditis),是由于机体免疫功能异常,产生致敏性 T 淋巴细胞和

多种自身抗体,引起心肌细胞溶解,坏死、水肿及单核细胞浸润等一系列炎症反应。将提纯、精制后的猪心室肌球蛋白与等体积的完全弗氏佐剂充分混合后,皮下注射动物体内,可成功制成实验性自身免疫性心肌炎动物模型(experimental autoimmune myocarditis, EAM)<sup>[1]</sup>。此模型类似于人类的巨细胞性心肌炎的发展进程,急性期引起重度充血性心力衰竭,慢性期引起扩张型心肌病。自身免疫性心

基金项目:福建省自然科学基金项目(2010J01238)

作者单位:361004,厦门大学附属中山医院 厦门心脏中心(常贺,李刚,王焱);361005,厦门大学医学院临床医学系(吴梁安);350108 福州,福建医科大学协和临床医院(吴韦因)

\* 通信作者:王焱, E-mail: wy@medmail.com.cn

<sup>△</sup>共同第一作者

肌炎(EAM)动物模型已经被证实是 T 细胞介导的自身免疫反应<sup>[2]</sup>,细胞因子在 EAM 发病机制中对于各种炎性细胞活性调节起关键作用<sup>[3]</sup>。IL-10 被认为是很重要的并能有效调节免疫反应的细胞因子。IL-10 的功能包括促进 B 细胞的存活,生长和分化,抑制单核细胞和巨噬细胞炎性细胞因子的合成,以及通过直接或作用于 DC 细胞下调 T 细胞反应<sup>[4]</sup>。IL-19 是近些年发现的 IL-10 家族的新成员<sup>[5]</sup>,其受体是由两条受体单链 IL-20R1/IL-20R2 组成的复合体,并且与 IL-20、IL-24 共享该受体复合物<sup>[6]</sup>。IL-10 在 EAM 中的作用已被大量报道,但 IL-19 作为 IL-10 家族的新成员在 EAM 发病时程的表达特征尚未见报道,参与 EAM 的发病机制还有待进一步阐明。本研究应用大鼠自身免疫性心肌炎模型,通过检测 IL-19 及其相关因子在心肌炎急性慢性期各时程的表达和特征从而进一步阐述心肌炎的发病机制。

表 1 IL-19 及其相关因子的引物序列

Tab 1 Primers for real time RT-PCR of IL-19 and related factors

Gene	Sense primer	Antisense primer
IL-10	5'-gccaaagcctgtcagaatga-3'	5'-tcccagggaattcaaatgat -3'
IL-19	5'-ctgggcatggtgttcgtct -3'	5'-caggtgtgtgtcacgcagca -3'
IL-20	5'-cttaggaagtgcgtgaacac -3'	5'-caaaggcgaagacgaagc -3'
IL-20R1	5'-aagccatctctattgcctga-3'	5'-ccagtgtgtgtgtgatac-3'
IL-20R2	5'-catgtggtttttctacagcatga-3'	5'-tggttgacctacagagaagttt-3'
GAPDH	5'-atcaccatctccagagcgca -3'	5'-agcctctccatggtgtgga -3'

**1.3 抗原制备** 提取猪心室肌球蛋白溶解于 0.3 mol/L KCl 溶液中配制成浓度为 10 mg/ml,加同等体积含结核杆菌 H37Ra 株的完全弗氏佐剂,充分混合制成抗原。

**1.4 动物分组与 EAM 模型制作** 1) 动物模型:将 20 只大鼠随机分为 4 组,即正常对照组(normal),EAM 模型组(3w、3m、6m),每组各 5 只大鼠。2) 模型制作:乙醚吸入麻醉,正常对照组和 EAM 组分别在大鼠的双后足皮下注射生理盐水或以上制备的抗原,0.1 ml/只,免疫当日作为 0 d;各组动物观察至相应时间点后处死,开胸腹取组织(心、肝、脾、肾)。

**1.5 组织病理学检查** 各组动物观察至免疫后 3w、3m、6m 后处死,取出心脏,计算各组心脏重量/体重比值,取各组大鼠心尖部约 5 mm 厚度心肌,经 10% 福尔马林溶液固定,石蜡包埋、切片,H&E 染色检测炎症细胞浸润程度和 Masson 法染色检测反映心肌纤维化程度的胶原纤维沉积。每只大鼠各取一张切片随机选择 5 个 200 倍镜下视野计算整个左心室的间质纤维化率<sup>[7]</sup>,除外冠脉血管和周围血管区域的

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 8 周龄 Lewis 雄性大鼠 20 只,体质量 180~220 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号 SCXK(京)2002-003],饲养于厦门大学医学院实验动物中心。

**1.2 主要试剂及仪器** 弗氏完全佐剂 (Sigma 美国);H37Ra 株热灭活结核杆菌 (Difco USA);Trizol (Invitrogen USA);逆转录试剂盒 RevertAid First Strand cDNA kit (Fermentas USA);RT-PCR 酶 Dream Taq Green PCR master mix (Fermentas USA);SYBR Premix Ex Taq(大连宝生物工程);引物设计合成(表 1,大连宝生物工程);human IL-19, human IL-20 ELISA 试剂盒 (R&D,USA);C1000 双模块梯度 PCR 仪(BIO-RAD,USA);7500 型实时荧光定量 PCR 仪(ABI,USA);iMARK 酶标仪(BIO-RAD,USA)。

纤维,使用 Image Pro Plus image 分析软件(Media Cybernetics Inc, Silver Spring, MD, USA)。

**1.6 实时荧光定量 RT-PCR 检测 IL-19 及其相关因子的 mRNA 表达** 取 EAM 大鼠 3w、3m 的心脏、肝脏、脾脏、肾脏,取 EAM 大鼠各时程 normal、3w、3m、6m 的心脏,Trizol 法提取各组织 RNA,逆转录试剂盒 Revert Aid First Strand cDNA kit 法合成 cDNA(2 μg/20 μl),应用实时荧光定量 RT-PCR 进行扩增反应。IL-19 是最近发现的 IL-10 家族成员之一,我们首先检测了 IL-10 在 EAM 各脏器的 mRNA 表达以及在心肌组织各时程的 mRNA 表达,接下来检测了 IL-19 及其相关因子在 EAM 各脏器的 mRNA 表达以及在心肌组织各时程的 mRNA 表达。

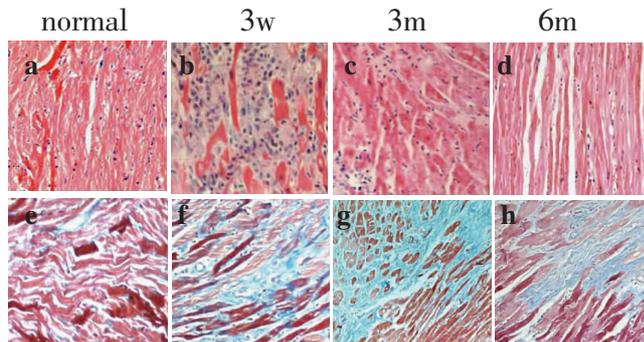
**1.7 ELISA 检测心肌组织匀浆 IL-19 和 IL-20 蛋白的含量** 各组 EAM 大鼠(normal、3w、3m、6m)处死后心肌组织约 100 mg 剪碎,放入 1 ml RIPA 组织裂解液(含 1 mmol/L PMSF)中机械匀浆,超声细胞破碎仪破碎细胞,冰上孵育 30 min,4℃低温 16 000 r/min

离心 15 min 取上清, 采用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒检测组织匀浆总蛋白质浓度; 应用 ELISA 试剂盒检测单位总蛋白中 IL-19、IL-20 的蛋白浓度 (标准蛋白标准曲线相关系数大于 0.99)。

**1.8 统计学分析** 实验数据均以均数±标准差表示, 均数比较采用 Graph Pad Prism 5 软件的方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 EAM 大鼠各时程心肌组织病理学改变** H&E (图 1 a~d) 和 Masson 染色(图 1 e~h)可见, EAM 大鼠免疫 3w 时心肌组织可见广泛多量炎症细胞浸润和组织坏死, 并可见少量的心肌纤维化; 3m 时炎症细胞明显减少, 可见大量的胶原纤维沉积; 6m 时炎症细胞几乎消失, 代之以大量的心肌纤维化。与心肌组织病理学改变一致的是, EAM 大鼠免疫 3w 后心脏质量/体质量比值 (mg/g) 达峰值 [3w (6.284±0.4288) 比 normal group (2.890±0.08821),  $P < 0.001, n = 5$ ], 3m 及 6m 几乎接近于正常 [3m (3.727±0.1665); 6m (3.117±0.09178) 比 normal group (2.890±0.08821),  $n = 5$ ]。EAM 大鼠的胶原纤维沉积率显示, 3w 时胶原纤维沉积逐渐增多 [3w (12.93±1.293)% 比 normal group (3.604±0.5085)%,  $P < 0.001, n = 5$ ]; 3m 时达峰值 [3m (38.12±1.391)% 比 normal group,  $P < 0.001, n = 5$ ]; 6m 时无进一步进展表现 [6m (34.85±1.476)% 比 normal group,  $P < 0.001, n = 5$ ]。见图 2。

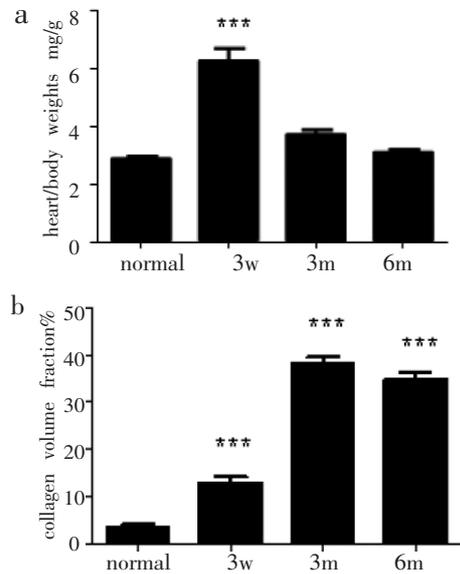


**a-d)** H&E staining; **e-h)** Masson staining. Ten percent formalin-fixed and paraffin-embedded hearts were cut into three 4- $\mu$ m-thick transverse sections for HE and Masson stain. Blue reflects the intensity of fibrosis in the cardiac tissue. Increased fibrosis was observed in the EAM of month 3 and month 6 rats.

图 1 EAM 大鼠各时程心肌组织病理学改变(10×10)  
Fig 1 Histopathological demonstration in heart of EAM rats(10×10)

**2.2 IL-10 在 EAM 大鼠急慢性期时各脏器中的表达及各时程的表达** 实时荧光定量 RT-PCR 结果显示, 在 EAM 大鼠急性期 3w 时 IL-10 主要在心脏表达; 在 EAM 大鼠慢性期 3m 时 IL-10 主要在脾脏表达。IL-10 在 EAM 大鼠心肌组织的表达高峰出现在

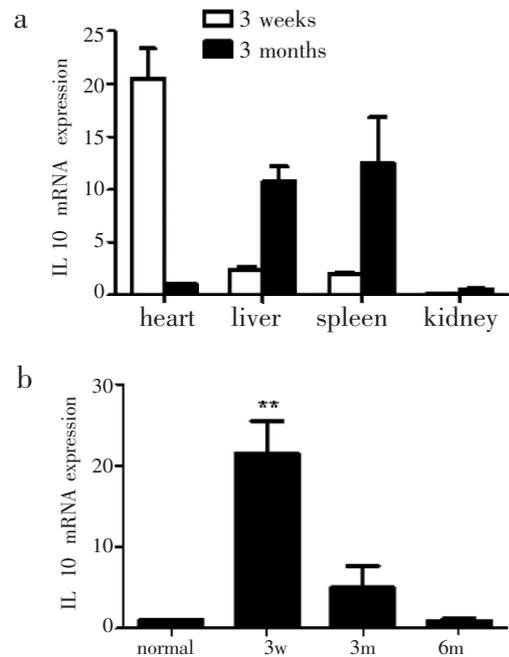
急性期 3w (24.13 ± 6.118, vs normal group,  $P < 0.01$ ), 随后逐渐减少, 在慢性期 (3m, 6m) 已基本接近正常水平(图 3)。



**a)** EAM rats heart/body weights. **b)** EAM rats collagen volume fraction. Rats were killed on EAM of week 3, month 3, and month 6. The heart weight without atria and the body weight were measured, and the ratio of heart weight to body weight (mg/g) was calculated.  $n = 5$ . \*\*\* $P < 0.001$ , vs normal group.

图 2 EAM 大鼠各时程心脏重量/体质量比及心肌组织胶原容积分数

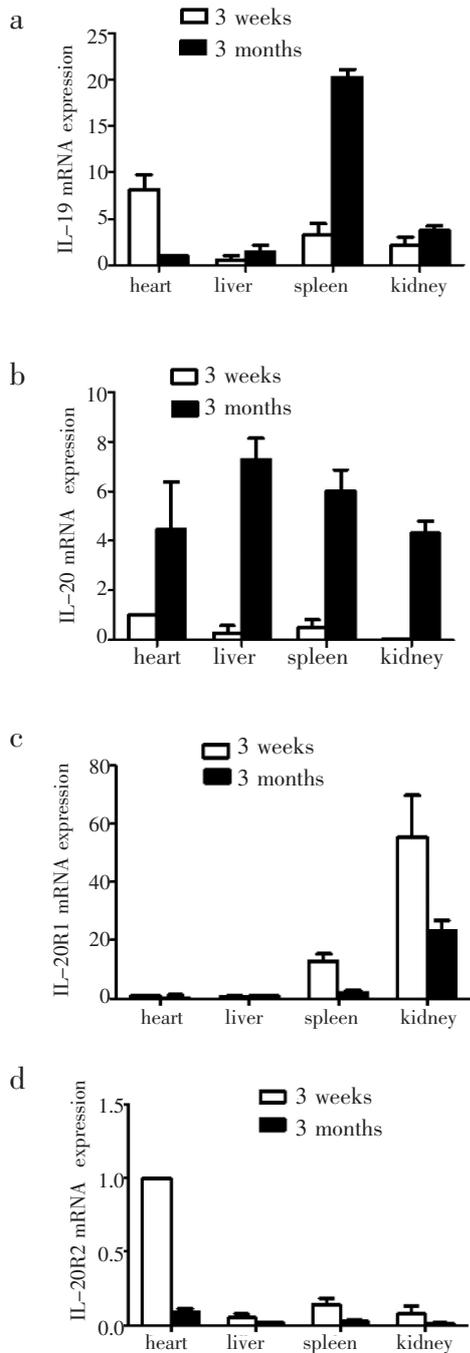
Fig 2 Evaluation of histopathology in heart of EAM rats



\*\* $P < 0.01$ , vs normal group.

图 3 IL-10 在 EAM 3w 和 3m 时各组织(心、肝、脾、肾)的 mRNA 表达(a)以及在 EAM 各时程的 mRNA 表达(b)  
Fig 3 Expression of IL-10 in different tissues (heart, liver, spleen, and kidney) (a) and in heart of EAM rats at different time courses (b)

**2.3 IL-19 及其相关因子在 EAM 大鼠 3w、3m 时各脏器中的表达** 实时荧光定量 RT-PCR 结果显示, EAM 大鼠急性期 3w 时 IL-19、IL-20 与 IL-20R2 主要在心脏表达, IL-20R1 主要在肾脏表达; EAM 大鼠慢性期 3m 时 IL-19 主要在脾脏表达, IL-20 主要在肝脏及脾脏表达, IL-20R1 主要在肾脏表达, IL-20R2 主要在心脏表达(图 4)。

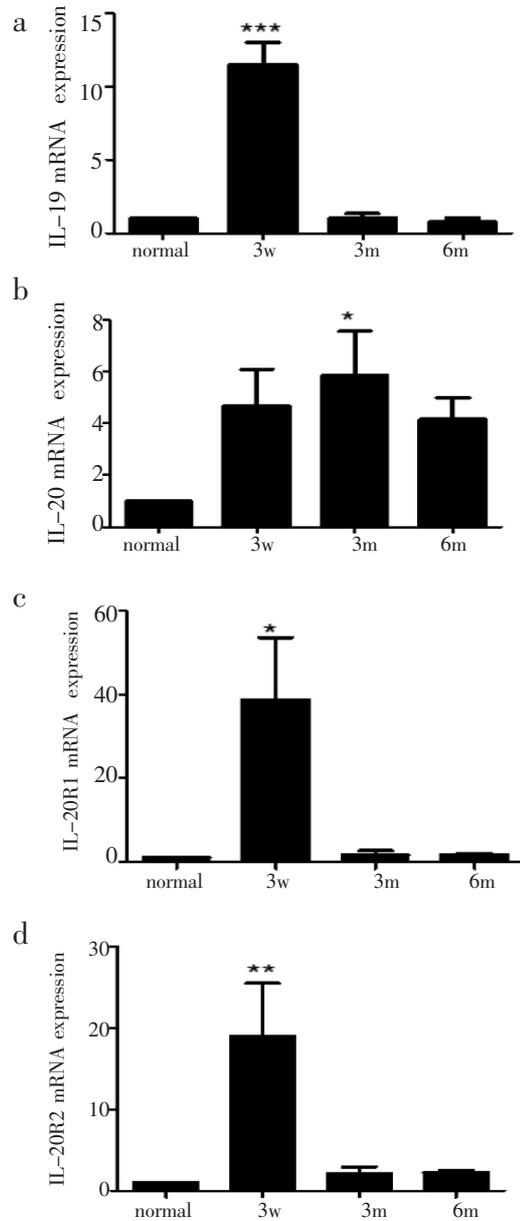


a) IL-19; b) IL-20; c) IL-20R1; d) IL-20R2.

图 4 IL-19 及其相关因子在 EAM 3w 和 3m 时各组织(心、肝、脾、肾)的 mRNA 表达

Fig 4 The expressions of IL-19 and related factors in different tissues (heart liver, spleen, and kidney) of EAM rats

**2.4 IL-19 及其相关因子在心肌组织的各时程表达** 实时荧光定量 RT-PCR 的结果显示, IL-19 及其两条受体链 IL-20R1/R2 在 EAM 大鼠心肌组织的表达高峰均出现在急性期 3w (IL-19:  $11.53 \pm 2.238$ , vs normal group,  $P < 0.001$ ; IL-20R1:  $38.79 \pm 14.89$ , vs normal group,  $P < 0.05$ ; IL-20R2:  $18.99 \pm 6.556$ , vs normal group,  $P < 0.01$ ,  $n = 5$ ), 随后逐渐减少, 在慢性期(3m, 6m)已基本接近正常水平, 而 IL-20 在 EAM 大鼠心肌组织的表达 3w 时逐渐升高, 在慢性期 3m 时达高峰 ( $5.860 \pm 1.702$ , vs normal group,  $P < 0.05$ ,  $n = 5$ ), 在 6m 又逐渐下降(图 5)。

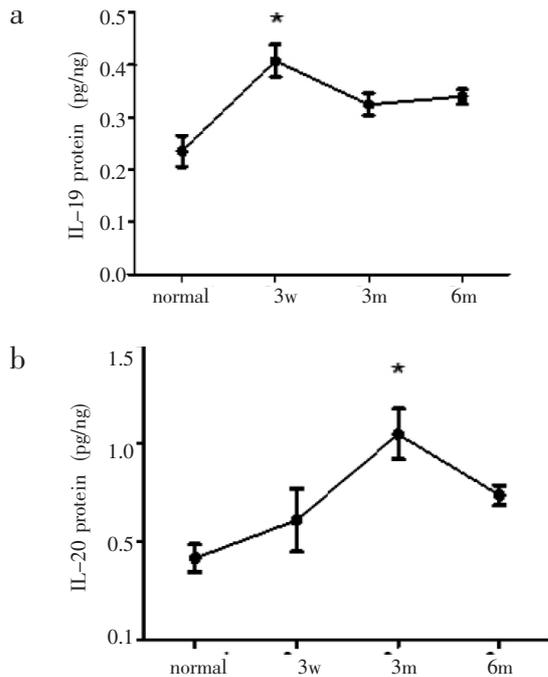


a) IL-19; b) IL-20; c) IL-20R1; d) IL-20R2.  $n = 5$ . \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , vs normal group.

图 5 IL-19 及其相关因子在 EAM 大鼠心肌组织各时程的基因表达

Fig 5 Time course of IL-19 and related cytokines expression in EAM rats

**2.5 IL-19, IL-20 在 EAM 大鼠心肌组织蛋白匀浆中各时程表达** 与基因表达一致的是, IL-19 的蛋白含量在 EAM 3w 时达峰值  $[(0.4077 \pm 0.03064) \text{ pg/ng vs normal group, } P < 0.05, n = 5]$ , 随着心肌炎的时程进展到 EAM 慢性期 3m, 6m 时, IL-19 蛋白含量接近正常水平。而 IL-20 在 EAM 3w 时逐渐升高, 3m 时达峰值  $[(1.047 \pm 0.1284) \text{ pg/ng vs normal group, } P < 0.05, n = 5]$ , 6m 时逐渐下降(图 6)。



a) The expression of IL-19 protein in heart tissue homogenate significantly elevated at EAM of week 3. b) The expression of IL-20 protein in heart tissue homogenate significantly elevated at EAM month 3.  $n = 5, *P < 0.05, \text{ vs normal group.}$

图 6 IL-19、IL-20 在 EAM 大鼠心肌组织蛋白匀浆中各时程表达

Fig 6 The expressions of IL-19 and IL-20 protein in heart tissue homogenate

### 3 讨论

本研究通过检测 IL-19 及其相关因子在大鼠自身免疫性心肌炎(EAM)各时程的表达特征,阐述了 IL-19 参与了 EAM 的发病进程并发挥重要作用。我们的结果显示 EAM 大鼠急性期 3w 和慢性期 3m 时心脏组织都存在 IL-19 的高表达,并且 IL-19 表达的高峰期在 EAM 3w 时,随病程的进展 IL-19 的表达水平逐渐降低,在慢性期(3m, 6m)已降至正常或接近正常水平,这说明了 IL-19 参与了自身免疫性心肌炎的发病进程,在 EAM 的急性期炎症反应中起重要作用。

另外, IL-19 通过 IL-20R1 和 IL-20R2 两条单链形成的受体复合物发挥作用,我们的结果显示 IL-19 的受体复合物 IL-20R1 和 IL-20R2 都在 EAM 3w 时表达明显增加。在慢性期 3m 和 6m 逐渐恢复到正常或接近正常水平。IL-19 主要是通过 IL-20R1/R2 这一对受体复合物传导生物信号而起生物学作用。这一结果证明在 EAM 急性期时心脏组织存在 IL-19 作用的靶细胞,进一步表明 IL-19 参与了 EAM 的发病过程,在 EAM 复杂的炎症与抗炎网络中发挥重要作用。

我们的结果显示在 EAM 大鼠急性期 3w 时 IL-19、IL-20 及 IL-20R2 主要在心脏表达,这说明了在 EAM 急性期时 IL-19 作用的靶器官为心脏。而在 EAM 慢性期 3m 时 IL-19 主要在脾脏表达,IL-20 主要在肝脏及脾脏表达,IL-20R1 主要在肾脏表达,IL-20R2 主要在心脏表达。IL-19 及其相关因子在 EAM 慢性期各器官的不同表达与 IL-19 的多效性表达细胞有关,IL-19 是 IL-10 家族的细胞因子之一,主要在人类的单核细胞, B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞中大量表达,前期的研究报道 IL-19 主要表达于免疫细胞,而这些脏器中含有较大量的免疫细胞,这也说明了 IL-19 在多种免疫细胞中发挥着重要的免疫调节作用。近期的研究报道 IL-19 也在炎症细胞中表达,这和我们的实验结果是一致的。

目前关于 IL-19 在免疫调节方面的生物学作用还知之甚少,近年研究报道 IL-19 与一些免疫性疾病有关,可以促进 Th1/Th2 细胞反应性疾病包括银屑病,哮喘,类风湿性关节炎等。我们所应用的自身免疫性心肌炎(EAM)动物模型已经被证实是 T 细胞介导的自身免疫性心肌炎反应, Th1/Th2 细胞因子在 EAM 发病进程中起重要作用。本实验探讨了 IL-19 在 EAM 疾病中发挥的重要作用,也间接证明了 IL-19 在自身免疫性疾病中的特异性表达。

IL-10 是能有效调节免疫反应的一个重要的细胞因子<sup>[8]</sup>。IL-10 在控制细胞介导和炎症反应包括 EAM 中扮演重要的作用; IL-10 在心肌细胞也通过减少 TNF- $\alpha$  刺激的 MCP-1 的释放抑制炎症反应。研究认为 IL-19 可能和 IL-10 一样具有抗炎效应,并且可能存在诱导淋巴细胞从 Th1 向 Th2 转变的表型<sup>[9]</sup>。有研究表明在炎症性肠病,内源性 IL-19 呈现出保护作用。Azuma 等<sup>[10]</sup>建立了在 IL-19-/-小鼠 DSS 大肠炎模型,并且表明这些小鼠相比于那些免疫完整的小鼠更易感大肠炎。此外,腺病毒介导的 IL-19 融合基因转入大鼠后能有效地减少损伤,并且激活

MAPK; 进一步研究发现在这些细胞炎性因子能诱导 IL-19 的产生, 而 IL-19 能通过减低编码炎症性蛋白的 mRNA 种属的稳定性从而减少血管平滑肌的炎症反应。IL-19 由活化的单核细胞产生, 进一步来说是 B 细胞<sup>[11]</sup>。LPS 和 GM-CSF 刺激后的单核细胞, B 细胞上调 IL-19 的表达。体外实验表明 IL-19 能诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生 Th2 细胞因子<sup>[12]</sup>, 在周围血单核细胞 IL-19 增加 IL-10 的产生<sup>[13]</sup>, 长时间暴露于 IL-19 的 T 细胞会下调 IFN- $\gamma$ , 上调 IL-4 和 IL-13。但是, 也存在一些有争议的研究, Liao 等发现在单核细胞 IL-19 上调 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的产生。在银屑病患者皮肤发现 IL-19 及其两条受体链 IL-20R1/IL-20R2 的表达, 包括 mRNA 和蛋白水平<sup>[14]</sup>; 而且 IL-19 的表达是非常高的, 进一步研究发现减少 IL-19 水平的治疗是有效的<sup>[15]</sup>。先前的研究关于 IL-19 的生物学功能仍存在矛盾和争议, 可能是 IL-19 在不同的疾病和细胞表现出不同的效应。IL-20 也是最近发现的 IL-10 家族的细胞因子, 与 IL-19 共享受体复合物 IL-20R1/IL-20R2, 我们的结果显示与 IL-19 不同的是, IL-20 主要表达在 EAM 大鼠的慢性期而不是急性期, 这说明 IL-19 主要在 EAM 急性期炎症反应的过程中发挥作用, 而 IL-20 主要在 EAM 慢性期病理恢复过程中发挥作用, 进一步的研究我们还会关注。

综上所述, IL-19 及其受体参与了 EAM 的发病进程, 在 EAM 急性期炎症反应的过程中发挥重要作用。这将为进一步探索自身免疫性心肌炎或其他自身免疫性疾病的发病机制提供了一个新的实验和理论依据, 关于 IL-19 在心肌炎中的深入研究我们还会继续探索。

#### 【参考文献】

[1] Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M, et al. A novel experimental model of giant cell myocarditis induced in rats by immunization with cardiac myosin fraction [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1990, 57(2):250-262.

[2] Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M, et al. In vivo lymphocyte-mediated myocardial injuries demonstrated by adoptive transfer of experimental autoimmune myocarditis [J]. Circulation, 1992, 85(5): 1918-1926.

[3] 常贺, 李刚, 张乐, 等. IL-18、IL-12 及相关因子在大鼠实验性自身免疫性心肌炎心肌中的表达时程和特

征[J]. 免疫学杂志, 2010, 26(6): 502-505.

- [4] 李罗清, 孙圣刚, 曹学兵, 等. 未成熟树突状细胞对 T 细胞功能及其 IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(2):122-125.
- [5] Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J, et al. Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10) [J]. Genes, Immunol, 2000, 1(7): 442-450.
- [6] Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D, et al. Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types [J]. J Immunol, 2001, 167(7):3545-3549.
- [7] Liu W, Feng W, Wang F, et al. Adenovirus-mediated ICOSlg gene transfer alleviates cardiac remodeling in experimental autoimmune myocarditis [J]. Immunol Cell Biol, 2008, 86(8): 659-665.
- [8] 井申荣, 邹全明. 白细胞介素 10 的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2006, 22(S):S26-S28, S32.
- [9] Oral HB, Kotenko SV, Yilmaz M, et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26 [J]. Eur J Immunol, 2006, 36(2):380-388.
- [10] Azuma YT, Matsuo Y, Kuwamura M, et al. Interleukin-19 protects mice from innate-mediated colonic inflammation [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(6):1017-1028.
- [11] Wolk K, Kunz S, Asadullah K, et al. Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members [J]. J Immunol, 2002, 168(11):5397-5402.
- [12] Liao SC, Cheng YC, Wang YC, et al. IL-19 induced Th2 cytokines and was up-regulated in asthma patients [J]. J Immunol, 2004, 173(11): 6712-6718.
- [13] Jordan WJ, Eskdale J, Boniotto M, et al. Human IL-19 regulates immunity through auto-induction of IL-19 and production of IL-10 [J]. Eur J Immunol, 2005, 35(8):1576-1582.
- [14] Wang F, Lee E, Lowes MA, et al. Prominent production of IL-20 by CD68<sup>+</sup>/CD11c<sup>+</sup> myeloid-derived cells in psoriasis: gene regulation and cellular effects [J]. J Invest Dermatol, 2006, 126(7):1590-1599.
- [15] Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease [J]. Nat Med, 2003, 9(1):40-46.

(收稿日期:2011-08-31;修回日期:2011-11-23)

(编辑 侯瑞)