

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01135

• 综述 •

TIM-1 与支气管哮喘

强丽霞^{1,2}, 金寿德², 石昭泉^{1*}

1. 第二军医大学长征医院呼吸内科, 上海 200003
2. 哈尔滨医科大学附属第四医院呼吸内科, 哈尔滨 150001

[摘要] 支气管哮喘是一种涉及 Th1/Th2 失衡的慢性气道过敏性疾病。Th2 偏移是哮喘发病的主要原因之一。近年研究发现, T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白区域分子 1 (TIM-1) 在调控哮喘发病过程中的 T 细胞活化及 Th1/Th2 分化中发挥重要作用, 已成为当前研究热点之一。本文就 TIM-1 基因特点及其在支气管哮喘发病中的作用作一综述。

[关键词] T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白区域分子 1; T 淋巴细胞; 细胞分化; 哮喘

[中图分类号] R 562.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)10-1135-04

TIM-1 and bronchial asthma

QIANG Li-xia^{1,2}, JIN Shou-de², SHI Zhao-quan^{1*}

1. Department of Respiratory Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Department of Respiratory Medicine, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China

[Abstract] Bronchial asthma is a chronic airway allergy disease involving the imbalance of Th1/Th2. Th2 shift is one of the primary causes of asthma. Recent studies have found that T cell immunoglobulin and mucin domain molecule 1 (TIM-1) play important roles in T cell activation and Th1/Th2 differentiation in asthma, which has been intensively reported in recent researches. This article reviews the characteristics of TIM-1 gene and its role in the pathogenesis of bronchial asthma.

[Key words] T cell immunoglobulin and mucin domain molecule 1; T-lymphocytes cell differentiation; asthma

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(10):1135-1138]

支气管哮喘(简称哮喘)是常见的慢性气道炎症性疾病, 受遗传和环境综合因素的影响。哮喘发作时存在着 T 细胞分化向 Th2 偏移、Th2 细胞及其细胞因子表达增多、气道嗜酸粒细胞炎症浸润、气道高反应以及黏液高分泌等病理生理改变^[1-2]。全球哮喘患者已达 3 亿, 每年有近 20 万人死于哮喘^[3]。目前哮喘的治疗主要以吸入性 β_2 激动剂和糖皮质激素为最有效的治疗方法, 但需早期使用, 且长期使用会出现一定的不良反应(如骨质疏松)^[4]。因此, 探索哮喘更有效的治疗手段迫在眉睫。针对哮喘易感基因的研究发现, T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白区域分子 1 (T cell immunoglobulin and mucin domain molecule 1, TIM-1) 在调控 T 细胞活化、分化以及介导哮喘等变态性疾病的发病过程中起重要作用, 并被认为是哮喘的易感基因^[5]。TIM-1 主要表达于活化的 CD4⁺ T 细胞, 并优势表达于 Th2 细胞, 促进 Th2 细胞因子生成, 致炎性细胞浸润和黏液分泌增加, 加重哮喘发病。本文就 TIM-1 基因特点及其在支气管哮喘发病中的作用作一综述。

1 TIM-1 基因特点及其多态性

McIntire 等^[5]利用定位克隆技术在 Tapr (T cell and airway phenotype regulator) 位点发现一新的基因家族, 即 TIM 基因家族, 该基因家族与哮喘等变态反应性疾病发病密切相关。TIM 基因编码的蛋白为 I 型跨膜蛋白, 其基本结构包括 IgV 域、黏蛋白域、跨膜区和有磷酸化位点的胞质区; IgV 域包括 4 个保守的半胱氨酸, 均富含苏氨酸、丝氨酸和脯氨酸, 黏蛋白域有多个糖基化位点, 胞质区含 42~77 个氨基酸, 是小鼠和人高度保守的结构域。目前已知的 TIM 基因家族中, 小鼠有 8 个成员 (TIM-1~TIM-8), 位于染色体 11B1.1; 在人类只有 3 个成员 (TIM-1、TIM-3 和 TIM-4), 分别与小鼠的 TIM-1、TIM-3、TIM-4 相对应, 位于染色体 5q33.2, 该区域与哮喘、变态反应和自身免疫反应共连锁。

TIM-1 最初发现于甲型肝炎和肾脏损伤者, 被命名为甲型肝炎病毒细胞受体 1 (hepatitis A virus cellular receptor 1, HAVcr-1)^[6] 和肾损伤因子 1 (kidney injury molecule 1,

[收稿日期] 2012-03-14 **[接受日期]** 2012-05-10

[基金项目] 国家自然科学基金(30670912), 上海市自然科学基金(11ZR1448600). Supported by National Natural Science Foundation of China(30670912) and Natural Science Foundation of Shanghai Municipality(11ZR1448600).

[作者简介] 强丽霞, 硕士. E-mail: lx.qiang@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885323, E-mail: zshi2005@yahoo.com.cn

KIM-1)^[7]。小鼠 TIM-1 基因位于 Tapr 内约 0.4 cm 的区域,编码含 305 个氨基酸的跨膜蛋白,与大鼠 KIM-1 有 78% 同源,与人类 HAVcr-1 有 42% 同源^[5]。TIM-1 黏蛋白域含丝氨酸/苏氨酸/脯氨酸(T/S/P)的高度重复序列,富含约 60 个糖基化位点,促进 IgV 域发挥功能。研究表明,TIM-1 主要表达于活化的 CD4⁺ T 细胞,优势表达于 Th2 细胞,刺激 T 细胞活化和 Th2 细胞因子生成,介导变态反应性疾病如哮喘的发病过程;TIM-1 还可表达于肥大细胞、B 细胞亚群、NKT (natural killer T) 细胞及肾小管上皮细胞^[8-9]。TIM-3 主要表达于 Th1 细胞和树突状细胞,主要调节 T 细胞凋亡和免疫耐受,在自身免疫性疾病中起关键作用^[10]。目前有关 TIM-4 的研究不多,已知其主要表达于抗原呈递细胞,且作为一种磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PtdSer)受体调节 T 细胞活化和耐受^[11]。

TIM-1 具有高度的多态性特点,其多态性主要位于黏蛋白域^[4]。人、鼠及猴的 TIM-1 具有单核苷酸和插入蛋白/剔除蛋白变异体。TIM-1 序列分析发现,TIM-1 基因外显子 4 具有高度多态性,包括非同义置换、插入或剔除变异体及同义置换^[12]。TIM-1 外显子 4 编码多态性的 6-氨基酸插入蛋白,与过敏性疾病和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的进展密切相关^[13]。相关分析显示,TIM-1 等位变异可促进变应性疾病的进展,在感染甲型肝炎病毒(HAV)个体尤为明显,在 HAV 血清阳性患者,TIM-1 黏蛋白域外显子 4 (157insMTTTVP)的 6-氨基酸插入蛋白与 HAV 结合,可预防过敏性疾病^[14]。流行病学调查也显示,HAV 血清阳性个体较阴性个体过敏性疾病和哮喘发生低^[14]。Kim 等^[15]对 30 例 HAV 诱导急性肝脏衰竭的阿根廷人研究发现,TIM-1 多态性与严重 HAV 感染的易感性密切相关。编码 HAV 受体的 TIM-1/HAVcr-1(157insMTTTVP)基因 6-氨基酸插入蛋白与 HAV 诱导的急性肝病相关,该结构可促进 HAV 感染的进展,但对哮喘等过敏性疾病有预防作用。TIM-1 作为 HAV 细胞受体和 T 细胞共刺激分子,提示 HAV 可能通过 TIM-1 直接影响免疫系统。TIM-1 和 HAV 感染实为遗传(TIM-1 多态性)和环境(HAV 感染)的相互作用。但 TIM-1 的 157insMTTTVP 等变异体可预防哮喘等变态反应性疾病发生率的现象只发现于曾感染 HAV 的个体。在日本,HAV 感染率接近于零,提示日本人的 TIM-1 表达与预防哮喘发生并无相关性^[16]。

2 TIM-1 配体

TIM-1 通过与其配体结合和相互作用,从而调控免疫反应,介导哮喘等过敏性疾病的发病。目前发现 TIM-1 配体主要有 HAV、TIM-4、PtdSer 及 LMIR5 (Leukocyte mono-Ig-like receptor 5)。

2.1 HAV TIM-1 即早先发现的 HAVcr-1,HAV 为 TIM-1 的外源配体。Silberstein 等^[17]研究发现,TIM-1 分子 N 末端富含半胱氨酸的结构域和黏蛋白域是 TIM-1 与 HAV 结合的特异识别位点。TIM-1 与 HAV 结合后,通过阻断 TIM-1 与内源配体结合或交联而直接抑制 Th2 细胞分化,减少 Th2 细胞因子生成,从而预防哮喘的发生发展,由此解释了

HAV 感染与哮喘等过敏性疾病的发生呈负相关性^[16]。

2.2 TIM-4 TIM-4 是 TIM-1 的天然配体,可与 TIM-1 结合。TIM-1 与 TIM-4 的相互作用可调节 T 细胞增殖^[18]。TIM-4 仅表达于抗原呈递细胞表面,尤其是淋巴结的树突细胞,而不表达于 Th1 或 Th2 细胞。在体外,TIM-4-Ig 融合蛋白可以共刺激介导 CD3 和 CD28 的 T 细胞增殖。这些研究表明 TIM-1 和 TIM-4 相互作用传递的信号对 T 细胞增殖至关重要。

2.3 PtdSer 在正常细胞中,PtdSer 以 ATP 依赖的方式位于细胞内部,但在细胞凋亡过程中,PtdSer 转移暴露于膜表面。相关研究显示,TIM-1 是 PtdSer 受体,而凋亡细胞表达 PtdSer,NKT 细胞持续表达 TIM-1^[9]。在哮喘气道上皮,凋亡细胞以 NKT 细胞和 TIM-1 依赖的方式通过 TIM-1 而识别凋亡细胞表面的 PtdSer,诱导肺 NKT 细胞激活、增殖及细胞因子生成,导致气道高反应^[9]。

2.4 LMIR5 LMIR5 即为早先的 CD300b,是新发现的 TIM-1 候选配体。LMIR5 既不表达于 PtdSer,也不表达在碳水化合物结合位点,而是表达于树突状细胞。Yamanishi 等^[19]利用 LMIR5-Fc 和高表达 TIM-1 蛋白的 B 细胞系 A20 细胞克隆表达,发现 TIM-1 与 LMIR5 结合,而二者的相互作用可被抗 TIM-1 抗体或 F/G 与 C/C' 环组成的裂缝残基特异突变体阻滞。

3 TIM-1 与哮喘

哮喘是一种 Th2 细胞介导的免疫性疾病,以气道黏液高分泌、炎性细胞浸润及气道高反应等为主要特征。TIM-1 具有特征性的表达模式。TIM-1 表达于 CD4⁺ T 细胞,而 CD4⁺ T 细胞在哮喘的气道高反应和发病机制中起关键作用;TIM-1 转录发生在抗原刺激初期,这一时期是影响 T 细胞分化和促进 Th2 细胞因子生成和气道高反应的关键时期。这一表达模式明显不同于其他哮喘易感基因。因此,TIM-1 与哮喘的发生关系密切,为哮喘重要的易感基因。

3.1 TIM-1 抗体 单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)是生物学研究领域的有效工具。大多源于小鼠或人的 TIM-1 单克隆抗体在体内或体外均无明显蛋白活性,但在免疫反应和疾病模型中有着显著的作用。特异的单克隆抗体可调节 TIM-1 活性,但在不同的免疫反应中的作用不同。目前国内外关于 TIM-1 与哮喘等变态反应性研究主要通过 TIM-1 抗体调节 TIM-1 表达,观察相应的病理生理改变。大多数研究者将 TIM-1 抗体集中在对 TIM-1 起不同效应的激动剂和拮抗剂。

TIM-1 单克隆抗体拮抗剂可明显抑制免疫反应。Sonar 等^[20]研究发现,在卵清蛋白(ovalbumin,OVA)诱导的小鼠变应性哮喘模型中,小鼠 TIM-1 单克隆抗体 4A2.2 能抑制疾病的进展,包括单核细胞浸润、黏液的产生及 Th2 细胞因子生成,其作用机制主要是 4A2.2 与 TIM-1 胞外 IgV 区 4 个保守半胱氨酸形成 2 个二硫键构成的 F/G-C/C' 裂隙结构域相连,干扰 TIM-1 与配体的相互作用,也说明在该模型中 TIM-1 mRNA 表达呈正向调节;在尘螨诱导的人源化哮喘小鼠模型中,小鼠抗人的 TIM-1 单克隆抗体 A6G2 可减少肺部炎症

细胞和 Th2 细胞因子产生,降低对乙酰甲胆碱的气道高反应;而分离哮喘患者外周血单个核细胞(PBMC),单克隆抗体 A6G2 可抑制 T 细胞与抗原的相互作用。

TIM-1 单克隆抗体激动剂可明显增强免疫反应。Xiao 等^[21]研究发现,在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中,单克隆抗体 RMT1-10 不减少整体细胞因子量而诱导 Th2 细胞因子表达。另一种小鼠 TIM-1 单克隆抗体 1H8 则可加剧肺部病变,增加 Th1 和 Th2 细胞因子的量^[22]。也有类似研究发现,在 OVA 诱导的小鼠模型,小鼠 TIM-1 单克隆抗体 3B3 可提高 T 细胞对 OVA 的免疫反应,诱导 T 细胞增殖,诱导 Th1 细胞因子 IFN γ 和 Th17 细胞因子 IL-17 表达,而不影响 IL-4 表达^[23]。

3.2 共刺激作用 在 T 细胞中, TIM-1 只表达于活化的 CD4⁺ T 细胞,不表达于幼稚的 CD4⁺ T 细胞。TIM-1 与其单克隆抗体交联为活化的 CD4⁺ T 细胞提供有效的共刺激信号,促进幼稚 T 细胞增殖,并促使其向 Th2 细胞分化,促进细胞因子的生成^[8]。

在体内,TIM-1 也发挥主要共刺激作用。TIM-1 单克隆抗体激动剂 3B3 与抗原作用,增强特异性抗原 T 细胞反应^[23]。在注射流感疫苗过程中,TIM-1 单克隆抗体发挥重要佐剂效应,增强特异病毒免疫反应^[24]。

3.3 介导炎症反应及黏液分泌 TIM-1 多态性与 Th1/Th2 细胞分化和气道高反应密切相关。利用 TIM-1 单克隆抗体阻断 TIM-1,可缓解过敏原诱导的气道炎症^[9]。研究发现,哮喘小鼠模型 TIM-1 表达升高^[24],与 Th2 转录因子 GATA-3(GATA binding protein 3)表达呈正相关^[25],而经腹腔注射 TIM-1Ab 后肺泡灌洗液炎症细胞和淋巴结 Th2 细胞因子 IL-13 及 IL-10 表达量降低,Th1 细胞因子 IFN γ 未受影响;同时肺组织黏液细胞增殖和黏液量也减少^[26]。有趣的是,TIM-1 单克隆抗体可识别 TIM-1 不同表位,对 Th1/Th2 细胞因子量和气道炎症产生不同的作用。

3.4 介导感染 如前所述,TIM-1 即 HAVcr-1,通过与 HAV 结合并相互作用介导 HAV 感染的发生和发展。TIM 又为哮喘的易感基因,当其与 HAV 结合后,CD4⁺ T 细胞表达的 TIM-1 游离数量减少,CD4⁺ T 细胞向 Th2 分化趋势减弱,调控哮喘的发生发展。TIM-1 调控哮喘机制复杂。TIM-1 黏蛋白域和 IgV 域均可促进 HAV 病毒脱核壳。而研究显示,儿科患儿 HAV 的严重性与 TIM-1 多态性密切相关,黏蛋白域插入蛋白能更有效地与 HAV 连接^[27]。这与最初的在 HAV 阳性血清哮喘患者中 TIM-1 多态性与预防哮喘发生相关^[6]的结论相同。最新研究发现 TIM-1 又是埃勃拉病毒和马尔堡病毒的受体,介导丝状病毒进入体内^[28]。但 TIM-1 黏蛋白多态性如何影响 HAV 等病毒感染细胞的机制目前尚不完全清楚。

4 展望

哮喘严重威胁人类健康,TIM-1 基因与哮喘发病密切相关。实验证明,通过 TIM-1 单克隆抗体阻断 TIM-1 表达,进而可明显缓解气道炎症细胞浸润、减少 Th2 细胞因子量以及气道黏液细胞黏液的产生。以往的治疗方法大多集中在针

对一些细胞因子、趋化因子或其受体的拮抗剂。例如,抗 IL-5 拮抗剂可抑制哮喘患者痰中嗜酸粒细胞的凋亡,人源化抗 IL-5 单克隆抗体能减轻嗜酸粒细胞对趋化因子的反应;但是抗 IL-5 只能减少已产生的 IL-5 的含量,而不能从根本上抑制或是阻断 IL-5 的合成,治疗哮喘效果欠佳^[29]。IL-13 能够诱导气道高反应性和黏液高分泌,动物实验显示,抗 IL-13 治疗可减少肺部炎症,提示抗 IL-13 治疗可能是治疗哮喘的有效策略^[30];气道内转染 IFN γ 质粒可改善哮喘小鼠气道细胞因子 IL-4、IL-5 和 IFN γ 异常^[31]。但上述治疗靶点均处于哮喘发病的下游节点,且大多仍处于实验阶段。针对 IgE 的抗 IgE 抗体治疗(IgE 人源性重组单克隆抗体奥马珠单抗)可作为严重哮喘的治疗。研究显示,奥马珠单抗能降低血中 IgE 水平,减少哮喘患者气道中的 IgE、IgE 受体和嗜酸粒细胞,能改善控制欠佳的重症持续性哮喘患者的症状,减少哮喘患者激素的使用量,提高哮喘患者吸入沙美特罗与氟替卡松的治疗效果,治疗较安全,患者耐受良好^[32],但治疗费用高昂,目前仍不能普及。TIM-1 独特的表达模式,介导活化 CD4⁺ T 细胞向 Th2 细胞分化,调节 Th2 细胞因子等介质产生,影响哮喘发生发展。因此,从 TIM-1 出发可探寻更有效治疗哮喘的新方法。但目前对 TIM-1 的研究仍处于动物模型阶段,且 TIM-1 对哮喘影响相关机制尚不十分清楚,如介导气道黏液细胞化生的机制,有待进一步探索和研究。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Mazzarella G, Brianco A, Catena E, DePalma R, Abbate G F. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma[J]. *Allergy*, 2000, 55:6-9.
- [2] Holt P G. Key factors in the development of asthma: atopy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161:5172-5175.
- [3] Gaga M, Zervas E, Grivas S, Castro M, Chanaz P. Evaluation and management of severe asthma[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14:1049-1059.
- [4] Selroos O, Löfroos A B, Pietinalho A, Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study[J]. *Respir Med*, 2004, 98:254-262.
- [5] McIntire J J, Umetsu S E, Akbari O, Potter M, Kuchroo V K, Barsh G S, et al. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2:1109-1116.
- [6] Feigelstock D, Thompson P, Mattoo P, Zhang Y, Kaplan G G. The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor[J]. *J Virol*, 1998, 72:6621-6628.
- [7] Ichimura T, Bonventre J V, Bailly V, Wei H, Hession C A, Cate R L, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273:4135-4142.
- [8] Rodriguez-Manzanet R, DeKruyff R, Kuchroo V K, Umetsu D

- T. The costimulatory role of TIM molecules[J]. *Immunol Rev*, 2009, 229: 259-270.
- [9] Lee H H, Meyer E H, Goya S, Pichavant M, Kim H Y, Bu X, et al. Apoptotic cells activate NKT cells through T cell Ig-like mucin-like-1 resulting in airway hyperreactivity[J]. *J Immunol*, 2010, 185: 5225-5235.
- [10] Monney L, Sabatos C A, Gaglia J L, Ryu A, Waldner H, Chernova T, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease [J]. *Nature*, 2002, 415: 536-541.
- [11] Freeman G J, Casanovas J M, Umetsu D T, DeKruyff R H. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 235: 172-189.
- [12] Nakajima T, Wooding S, Satta Y, Jinnai N, Goto S, Hayasaka I, et al. Evidence for natural selection in the HAVCR1 gene: high degree of amino-acid variability in the mucin domain of human HAVCR1 protein[J]. *Genes Immun*, 2005, 6: 398-406.
- [13] Wichukchinda N, Nakajima T, Saipradit N, Nakayama E E, Ohtani H, Rojanawiwat A, et al. TIM1 haplotype may control the disease progression to AIDS in a HIV-1-infected female cohort in Thailand[J]. *AIDS*, 2010, 24: 1625-1631.
- [14] McIntire J J, Umetsu S E, Macaubas C, Hoyte E G, Cinnioglu C, Cavalli-Sforza L L, et al. Immunology: hepatitis A virus link to atopic disease[J]. *Nature*, 2003, 425: 576.
- [15] Kim H Y, Eyheramonho M B, Pichavant M, Gonzalez Cambaceres C, Matangkasombut P, Cervio G, et al. A polymorphism in TIM1 is associated with susceptibility to severe hepatitis A virus infection in humans [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 1111-1118.
- [16] Noguchi E, Nakayama J, Kamioka M, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T. Insertion/deletion coding polymorphisms in hHAVcr-1 are not associated with atopic asthma in the Japanese population[J]. *Genes Immun*, 2003, 4: 170-173.
- [17] Silberstein E, Dveksler G, Kaplan G G. Neutralization of hepatitis A virus (HAV) by an immunoadhesin containing the cysteine-rich region of HAV cellular receptor-1 [J]. *J Virol*, 2001, 75: 717-725.
- [18] Meyers J H, Chakravarti S, Schlesinger D, Illes Z, Waldner H, Umetsu S E, et al. TIM-4 is the ligand for TIM-1, and the TIM-1-TIM-4 interaction regulates T cell proliferation[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6: 455-464.
- [19] Yamanishi Y, Kitaura J, Izawa K, Kaitani A, Komeno Y, Nakamura M, et al. TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b; LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury[J]. *J Exp Med*, 2010, 207: 1501-1511.
- [20] Sonar S S, Hsu Y M, Conrad M L, Majeau G R, Kilic A, Garber E, et al. Antagonism of TIM-1 blocks the development of disease in a humanized mouse model of allergic asthma[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2767-2781.
- [21] Xiao S, Najafian N, Reddy J, Albin M, Zhu C, Jensen E, et al. Differential engagement of Tim-1 during activation can positively or negatively costimulate T cell expansion and effector function[J]. *J Exp Med*, 2007, 204: 1691-1702.
- [22] Sizing I D, Bailly V, McCoon P, Chang W, Rao S, Pablo L, et al. Epitope-dependent effect of anti-murine TIM-1 monoclonal antibodies on T cell activity and lung immune responses[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 2249-2261.
- [23] Umetsu S E, Lee W L, McIntire J J, Downey L, Sanjanwala B, Akbari O, et al. TIM-1 induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6: 447-454.
- [24] Soo Hoo W, Jensen E R, Saadat A, Nieto D, Moss R B, Carlo D J, et al. Vaccination with cell immunoglobulin mucin-1 antibodies and inactivated influenza enhances vaccine-specific lymphocyte proliferation, interferon-gamma production and cross-strain reactivity[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 145: 123-129.
- [25] Xu G, Cheng L, Lu L, Zhu Y, Xu R, Yao X, et al. Expression of T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-1 (TIM-1) is increased in a mouse model of asthma and relationship to GATA-3[J]. *Life Sci*, 2008, 82(11-12): 663-669.
- [26] Encinas J A, Janssen E M, Weiner D B, Calarota S A, Nieto D, Moll T, et al. Anti-T-cell Ig and mucin domain-containing protein 1 antibody decreases TH2 airway inflammation in a mouse model of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116: 1343-1349.
- [27] Silberstein E, Xing L, van de Beek W, Lu J, Cheng H, Kaplan G G. Alteration of hepatitis A virus (HAV) particles by a soluble form of HAV cellular receptor 1 containing the immunoglobulin- and mucin-like regions[J]. *J Virol*, 2003, 77: 8765-8774.
- [28] Kondratowicz A S, Lennemann N J, Sinn P L, Davey R A, Hunt C L, Moller-Tank S, et al. T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (TIM-1) is a receptor for *Zaire Ebolavirus* and *Lake Victoria Marburgvirus* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 8426-8431.
- [29] Rosenwasser L J, Rothenberg M E. IL-5 pathway inhibition in the treatment of asthma and Churg-Strauss syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: 1245-1246.
- [30] Kasaian M T, Miller D K. IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76: 147-155.
- [31] 李建国, 胡晓文, 檀卫平, 陈瑞, 李依群, 喻永鸿. γ 干扰素质粒基因转染对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 8: 530-533.
- [32] Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma[J]. *Allergy*, 2008, 63: 592-596.