

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.027>

## RELM $\beta$ 与疾病

段旦<sup>1,2</sup> 综述 戴爱国<sup>2,3</sup>, 胡瑞成<sup>2</sup>, 朱黎明<sup>2</sup>, 蒋永亮<sup>2</sup>, 孔春初<sup>2</sup>, 陈云荣<sup>2</sup>, 李洁<sup>2</sup> 审校

(1. 南华大学研究生院, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南省人民医院呼吸内科, 长沙 410016;  
3. 长沙医学院呼吸疾病研究所, 长沙 410219)

**[摘要]** 抵抗素样分子 $\beta$ (resistin-like molecule beta, RELM $\beta$ )是近年来发现的参与多种慢性疾病的炎症因子, 同时又被称为FIZZ2(found in inflammatory zone 2)。由于RELM $\beta$ 在疾病过程中起不可忽视的作用, 国内外对该蛋白的研究越来越多。目前该蛋白在血管生长、平滑肌增殖、气道炎症等方面的作用已有相关研究。本文就RELM $\beta$ 的结构、调控、生物学功能, 重点对RELM $\beta$ 在肺部疾病和消化道疾病中的作用作一综述。

**[关键词]** 抵抗素样分子 $\beta$ ; 肺部疾病; 消化道疾病

## RELM $\beta$ and diseases

DUAN Dan<sup>1,2</sup>, DAI Aiguo<sup>2,3</sup>, HU Ruicheng<sup>2</sup>, ZHU Liming<sup>2</sup>, JIANG Yongliang<sup>2</sup>, KONG Chunchu<sup>2</sup>, CHEN Yunrong<sup>2</sup>, LI Jie<sup>2</sup>

(1. Graduate School, University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Department of Respiratory Medicine, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410016; 3. Institute of Respiratory Diseases, Changsha Medical University, Changsha 410219, China)

**Abstract** Resistin-like molecule beta (RELM $\beta$ ) is an inflammatory factor that has been found in many chronic diseases in recent years and is also known as “found in inflammatory zone 2” (FIZZ2). As the protein plays a crucial role in the diseases, there are more and more articles on the protein family at home and abroad. At present, the effects of this protein on vascular growth, smooth muscle proliferation, airway inflammation have been studied. This review aims to summarize the structure, regulation, biological functions of RELM $\beta$ , as well as focus on the effects of RELM $\beta$  on the lung diseases and digestive disease.

**Keywords** resistin-like molecule  $\beta$ ; pulmonary disease; disease of digestive tract

抵抗素样分子家族(resistin-like molecules, RELMs)是2000年由Holcomb等<sup>[1]</sup>在小鼠哮喘肺泡灌洗液中新发现的富含半胱氨酸的家族。该家族共有4个成员, 分别为RELM $\alpha$ (FIZZ1/HIMF/Retn1a), RELM $\beta$ (FIZZ2/Retn1b), Resistin(FIZZ3/Retn), RELM $\gamma$ (FIZZ4/Retnlg)。

RELM $\beta$ 在肺部疾病和胃肠道疾病中发挥重要作用。只有充分理解RELM $\beta$ 的功能及其在疾病中的作用, 才能确定是否有可能将RELM $\beta$ 和下游通路作为肺部疾病和胃肠道疾病的新疗法。而近年来研究<sup>[2]</sup>发现在血清中可以检测到RELM $\beta$ 蛋白, 表明RELM $\beta$ 具有成为血液生化指标的潜力, 有望成

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-10

通信作者 (Corresponding author): 戴爱国, Email: daiaiguo2003@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81570052)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81570052).

为精准治疗的靶点。

## 1 RELM $\beta$ 的结构、调控与功能

### 1.1 RELM $\beta$ 的结构

RELMs基因编码了105~114个氨基酸,由3个主要的域组成:氨基(N)端信号序列,可变的中间部分,和保守的羧基(C)端。C端由一个被所有RELM家族成员共有的富含半胱氨酸特征序列组成(C-X11-C-X8-C-X-C-X3-C-X10-C-X-C-X-C-X9-CC-X3-6-END),该序列被认为对二硫键形成和蛋白质折叠至关重要<sup>[3-5]</sup>。这种保守的羧基端与信号分子特征性的“EGF重复”明显不同,提示该家族蛋白可能存在其他特异性受体。RELM $\beta$ 分子量约为9.003 kD,位于人染色体3q13.1,由72个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)基因、3个外显子和长度约为1 kb的5'和3'的非编码区构成<sup>[4,6]</sup>。RELM $\beta$ 的晶体结构已被证明通过二硫键形成了三聚体,连接在一起形成了六聚体组装体<sup>[7]</sup>。RELM $\beta$ 的二聚化依赖于N端上的半胱氨酸,而这个半胱氨酸在RELM $\alpha$ 和RELM $\gamma$ 中是缺失的,表明它们可能以单体的形式存在<sup>[8-9]</sup>。更好地理解RELM $\beta$ 蛋白质结构可以为受体的研究提供重要信息。

### 1.2 RELM $\beta$ 的调控

在RELM $\beta$ 基因组序列中存在多个转录因子结合位点。研究<sup>[8,10-12]</sup>显示:RELM $\beta$ 的启动子含有转录激活因子6(STAT6)的结合位点,在肺和肠道内可以被Th2细胞因子诱导表达,具体机制是IL-4, IL-13与相应受体结合后可以引起STAT6的磷酸化并形成二聚体,转位到细胞核中与相应的启动结合位点结合,从而上调RELM $\beta$ 的表达。RELM $\beta$ 的启动子还包含了肝细胞核因子4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ )的功能结合位点,该转录因子在肝、肾和肠道中表达<sup>[13]</sup>。

除结合位点外,细胞因子也参与其中。RELM $\beta$ 不仅受Th2细胞因子调控,还可被Th1/Th17细胞因子激活<sup>[14-16]</sup>。研究<sup>[8,17-18]</sup>显示细菌定植和脂多糖可以通过尾型同源盒基因2(caudal-related homeobox gene, CDX-2)来诱导RELM $\beta$ 的表达。

### 1.3 RELM $\beta$ 的生物学功能

大量研究<sup>[1,4,6,10-11,19]</sup>证明:RELM $\beta$ 在血管生长、平滑肌增殖、气道炎症、胃肠道免疫等方面

扮演重要角色。近年研究<sup>[19]</sup>表明:RELM $\beta$ 为杀菌蛋白,可以促进微生物群和结肠上皮细胞的空间分离,提示其与结肠炎症和结肠免疫息息相关。文献<sup>[20-23]</sup>甚至提到:RELM $\beta$ 与腹主动脉瘤的形成、巴西寄生虫相关免疫、牙骨质沉积、糖尿病有关。

## 2 RELM $\beta$ 在疾病中的作用

### 2.1 RELM $\beta$ 在肺部疾病中的作用

#### 2.1.1 RELM $\beta$ 与肺动脉高压

虽然肺动脉高压的病因尚未完全阐述清楚,但它们具有共同的病理基础,即肺动脉平滑肌细胞增殖和血管重塑。研究<sup>[24-26]</sup>显示RELM $\beta$ 在其中发挥作用。早在2006年,就有学者<sup>[24]</sup>分离人肺组织RELM $\beta$ 的cDNA,通过质粒转染到人原代培养的肺动脉平滑肌细胞,发现在缺氧条件下,细胞增殖活性明显增加。刘蕾等<sup>[25]</sup>的离体实验表明:低氧可以上调人肺动脉平滑肌细胞中RELM $\beta$ 的表达,促进肺动脉平滑肌细胞的增殖,进而导致肺动脉高压,而RELM $\beta$ 是通过Ca<sup>2+</sup>/PI3K/Akt/mTOR途径发挥上述作用的。Angelini等<sup>[26]</sup>发现:RELM $\beta$ 在硬皮病相关性肺动脉高压患者的肺动脉平滑肌上大量表达,并与正常对照组比较明显增加,进一步重组RELM $\beta$ 能够通过刺激ERK1/2磷酸化来促进肺动脉平滑肌细胞增殖,导致肺血管重塑。以上研究提示RELM $\beta$ 可导致肺动脉高压。

#### 2.1.2 RELM $\beta$ 与哮喘

哮喘是气道的一种慢性变态反应炎症性疾病,在哮喘的发病过程中有多种炎症细胞及炎症介质参与,最终导致气道重塑。2007年, Mishra等<sup>[10]</sup>研究RELM $\beta$ 在哮喘中的作用,结果显示:RELM $\beta$ 的mRNA在哮喘小鼠肺组织中明显增加,将RELM $\beta$ 蛋白滴入小鼠气道内可见气道周围胶原沉积,而在IL-4, IL-3受体缺陷以及STAT6基因敲除小鼠哮喘肺组织中,发现RELM $\beta$  mRNA表达减少,气道反应性降低。说明RELM $\beta$ 可能通过Th2型细胞因子诱导产生,影响哮喘的发生发展。Fang等<sup>[27]</sup>发现哮喘患者支气管肺泡灌洗液RELM $\beta$ 的浓度显著上调,且RELM $\beta$ 通过ERK/MAPK-PI3K/Akt信号转导途径作用于上皮细胞,可能导致气道重塑。2015年, Fang等<sup>[28]</sup>观察到:人哮喘支气管黏膜下层成纤维细胞中RELM $\beta$ 的表达增加,从而诱导肺部成纤维细胞增殖和胶原蛋白、纤维蛋白及 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达,同时发现巨噬细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞均表达RELM $\beta$ 。表明

RELM $\beta$ 作为一种肺组织特异性表达的炎症介质, 在炎症细胞中上调、促进纤维细胞增殖和分化与细胞外基质蛋白的沉积, 导致哮喘的发生发展。该学者<sup>[27]</sup>还通过暴露于烟曲霉的小鼠模型, 证明RELM $\beta$ 表达增高与哮喘有关。

### 2.1.3 RELM $\beta$ 与COPD

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以气道、肺实质、肺血管的慢性炎症造成气道重塑为病理特征的疾病。国内曾有学者<sup>[29]</sup>做过相关的临床实验, 结果显示COPD组与肺功能正常对照组比较, RELM $\beta$ 表达量明显增加。王素梅<sup>[30]</sup>发现: RELM $\beta$ 在COPD大鼠肺组织中的表达增高, 且与IL-8, TNF- $\alpha$ 呈正相关, 与IL-10呈负相关, 提示RELM $\beta$ 作为一种炎症介质, 参与COPD慢性炎症及气道重塑过程。张茜茜等<sup>[29]</sup>将因肺癌行肺叶切除术的肺组织分为COPD组和对照组, 检测RELM $\beta$ 蛋白的表达情况, 结果显示: COPD组肺组织中RELM $\beta$ 的表达明显高于对照组, 且COPD组RELM $\beta$ 蛋白的表达主要位于肺泡上皮细胞、细支气管上皮细胞、血管内皮细胞及散在的炎症细胞的胞质中, 尤其是肺泡上皮细胞。上述多项研究证明RELM $\beta$ 在COPD发病过程中发挥重要作用。

### 2.1.4 RELM $\beta$ 与肺纤维化

肺纤维化是一种以弥漫性肺泡炎和肺结构破坏、成纤维细胞及细胞外基质增生为主要病理改变, 最终导致肺间质纤维化的疾病。2011年, Liu等<sup>[31]</sup>发现在人肺纤维化患者的肺组织中, RELM $\beta$ 表达明显上调, 而RELM $\beta$ 的缺失可导致一些与肺纤维化有关的蛋白表达减少, 显著抑制肺纤维化的形成; 向成纤维细胞中加入重组RELM $\beta$ , 结果发现与肺纤维化有关蛋白如I型胶原纤维、 $\alpha$ -SMA的表达均增加。提示RELM $\beta$ 通过增加肺纤维化的蛋白, 引起肺纤维化。内皮细胞间质转化(endothelium-mesenchymal transition, EndMT), 其特征是增加增殖、迁移和侵入内皮细胞, 增加间叶细胞标志的表达, 减少内皮标志的表达。研究<sup>[21]</sup>表明: TGF- $\beta$ 1诱导的SMAD2/3/4激活促进RELM $\beta$ 的转录, 从而调节内皮-间质细胞转化, 导致肺纤维化。

## 2.2 RELM $\beta$ 在消化道疾病中的作用

### 2.2.1 RELM $\beta$ 与胃癌

胃癌是世界上第二大普遍的癌症。Jiang等<sup>[32]</sup>为探讨RELM $\beta$ 与胃癌的关系, 用RELM $\beta$ 低表达的胃癌细胞AGS和RELM $\beta$ 不表达的正常黏膜细胞

GES1两组作为体外实验模型, Transwell法计数侵袭和转移的细胞, 结果显示: RELM $\beta$ 的转染可明显增强AGS细胞的侵袭和转移能力, 与未被转染的AGS或GES1细胞相比, RELM $\beta$ 蛋白质水平明显升高。RELM $\beta$ 转染AGS细胞, 被观察到与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)相关的蛋白质, 如N-钙黏蛋白、蜗牛和波形蛋白水平表达增加, 但是E-钙黏蛋白的表达减少。这项实验说明RELM $\beta$ 作为EMT的重要诱导因子之一, 促进胃癌的侵袭和转移。

### 2.2.2 RELM $\beta$ 与非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝是一种无过量饮酒史的肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。为探究RELM $\beta$ 与非酒精性脂肪肝(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的关系, 有研究者<sup>[33]</sup>使用蛋氨酸和胆碱(methionine-choline deficient, MCD)缺乏饮食诱导NASH的小鼠模型和RELM $\beta$ 基因敲除(gene knockout, KO)模型进行动物实验, 最终发现RELM $\beta$  KO小鼠发生NASH的概率较对照组减少, 且与NASH的相关基因表达减少, 同时MCD饮食诱导的血清LPS集中被抑制, 这充分说明RELM $\beta$ 与MCD饮食诱导的NASH相关。

### 2.2.3 RELM $\beta$ 与结肠炎

炎症性肠病是一组病因不明的慢性炎症, 其病因与免疫有关, 目前已知肠道杯状细胞是RELM $\beta$ 的主要分泌细胞。Wang等<sup>[8]</sup>发现: 相对于无菌环境饲养的小鼠, 常规环境饲养的小鼠可以让杯状细胞大量分泌RELM $\beta$ 蛋白。由此可以大胆假设RELM $\beta$ 可能是肠道炎症性疾病的发病机制中的发病因子。而McVay等<sup>[34]</sup>利用小鼠结肠炎模型, 发现小鼠回肠末端RELM $\beta$ 的表达较对照组明显增强, 而RELM $\beta$ 基因敲除的小鼠并不发生结肠炎。研究<sup>[35]</sup>显示杯状细胞分泌的RELM $\beta$ 通过破坏肠道微生物平衡导致自发性结肠炎。杯状细胞源性的RELM $\beta$ 募集CD4<sup>+</sup>T细胞, 促进肠道细胞增殖<sup>[36]</sup>。上述研究提示RELM $\beta$ 促进结肠炎的发生。

## 3 结语

综上所述, RELM $\beta$ 在多种呼吸系统疾病和胃肠道疾病中起重要作用, 但根据RELM $\beta$ 的生理特性对相关疾病做针对性的深入研究, 指导其在人类疾病中的应用仍需进一步研究。再者, RELM $\beta$ 蛋白发挥作用的具体机制还没有相关研究报道, 有待于人们深入探索。



## 参考文献

- Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family[J]. *EMBO J*, 2000, 19(15): 4046-4055.
- Neilson AP, Djuric Z, Land S, et al. Plasma levels of resistin-like molecule beta (RELM $\beta$ ) in humans[J]. *Cancer Epidemiol*, 2011, 35(5): 485.
- Gerstmayr B, Küsters D, Gebel S, et al. Identification of RELM $\gamma$ , a novel resistin-like molecule with a distinct expression pattern[J]. *Genomics*, 2003, 81(6): 588-595.
- Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 502-506.
- Schinke T, Haberland M, Jamshidi A, et al. Cloning and functional characterization of resistin-like molecule gamma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2): 356-362.
- Chumakov AM, Kubota T, Walter S, et al. Identification of murine and human XCP1 genes as C/EBP-epsilon-dependent members of FIZZ/Resistin gene family[J]. *Oncogene*, 2004, 23(19): 3414-3425.
- Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones[J]. *Science*, 2004, 304(5674): 1154-1158.
- He W, Wang ML, Jiang HQ, et al. Bacterial colonization leads to the colonic secretion of RELMbeta/FIZZ2, a novel goblet cell-specific protein[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(5): 1388-1397.
- Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(28): 25970-25973.
- Mishra A, Wang M, Schlotman J, et al. Resistin-like molecule-beta is an allergen-induced cytokine with inflammatory and remodeling activity in the murine lung[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(2): L305-313.
- Grainge C, Dulay V, Ward J, et al. Resistin-like molecule-beta is induced following bronchoconstriction of asthmatic airways[J]. *Respirology*, 2012, 17(7): 1094-1100.
- Wernstedt Asterholm I, Kim-Muller JY, Rutkowski JM, et al. Pathological type-2 immune response, enhanced tumor growth, and glucose intolerance in Retnl $\beta$  (RELM $\beta$ ) null mice: a model of intestinal immune system dysfunction in disease susceptibility[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(9): 2404-2416.
- Chellappa K, Deol P, Evans JR, et al. Opposing roles of nuclear receptor HNF4 $\alpha$  isoforms in colitis and colitis-associated colon cancer[J]. *eLife*, 2016, 5: e10903.
- Barnes SL, Vidrich A, Wang ML, et al. Resistin-like molecule  $\beta$  (RELM $\beta$ /FIZZ2) is highly expressed in the ileum of SAMP1/YitFc mice and is associated with initiation of ileitis[J]. *J Immunol*, 2007, 179(10): 7012.
- Osborne LC, Joyce KL, Alenghat T, et al. Resistin-like molecule  $\alpha$  promotes pathogenic Th17 cell responses and bacterial-induced intestinal inflammation[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2292.
- Nair MG, Guild KJ, Du Y, et al. A dual function for RELM $\beta$  in promoting TH1 immune responses and infection-induced intestinal inflammation[J]. *FASEB J*, 2008, 22(Suppl 1).
- Wang ML, Shin ME, Knight PA, et al. Regulation of RELM/FIZZ isoform expression by Cdx2 in response to innate and adaptive immune stimulation in the intestine[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(5): G1074.
- 郑丽端, 童强松, 杨渝珍, 等. 人类RELM-beta基因启动子的结构与功能分析[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2007, 23(7): 548-553.  
ZHENG Liduan, TONG Qiangsong, YANG Yuzhen, et al. Structural and functional analysis of human RELM- $\beta$  gene promoter[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2007, 23(7): 548-553.
- Propheter DC, Chara AL, Harris TA, et al. Resistin-like molecule  $\beta$  is a bactericidal protein that promotes spatial segregation of the microbiota and the colonic epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(42): 11027-11033.
- Meng X, Zhang K, Kong J, et al. Deletion of resistin-like molecule-beta attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 104171-104181.
- Horsnell WGC, Dewals BG. RELMs in the realm of helminths[J]. *Trends Parasitol*, 2016, 32(7): 512-514.
- Hosoya A, Takahama A, Nakamura H. Localization of RELM- $\beta$ /FIZZ2 is associated with cementum formation[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2017, 300(10): 1865-1874.
- Al Hannan F, Culligan KG. Human resistin and the RELM of Inflammation in diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 54.
- Renigunta A, Hild C, Rose F, et al. Human RELMbeta is a mitogenic factor in lung cells and induced in hypoxia[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(3): 900-903.
- 刘蕾, 戴爱国. RELM- $\beta$ 调节Ca<sup>2+</sup>/PI3K/Akt/mTOR信号通路介导低氧诱导的人肺动脉平滑肌细胞的增殖[D]. 衡阳: 南华大学, 2014.  
LIU Lei, DAI Aiguo. RELM- $\beta$  regulates Ca<sup>2+</sup>/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in hypoxia-induced proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells[D]. Hengyang: University of South China, 2014.
- Angelini DJ, Su Q, Yamaji-Kegan K, et al. Resistin-like molecule-beta in scleroderma-associated pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(5): 553-561.
- Fang C, Meng Q, Wu H, et al. Resistin-like molecule- $\beta$  is a human

- airway remodelling mediator[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(2): 458-466.
28. Fang CL, Yin LJ, Sharma S, et al. Resistin-like molecule- $\beta$  (RELM- $\beta$ ) targets airways fibroblasts to effect remodelling in asthma: from mouse to man[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(5): 940-952.
29. 张茜茜, 李红, 陈丽, 等. RELM $\beta$ 在慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中的表达[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2013, 34(2): 198-201.
- ZHANG Qianqian, LI Hong, CHEN Li, et al. The expression of RELM $\beta$  in lungs from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Jinan University. Natural Science & Medicine Edition*, 2013, 34(2): 198-201.
30. 王素梅. RELM- $\beta$ 在大鼠COPD模型肺组织的表达及与IL-8、IL-10和TNF- $\alpha$ 的相关性[D]. 广州: 暨南大学, 2014.
- WANG Sumei. The expression of RELM- $\beta$  in rat lung tissue COPD model and its correlation with IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$ [D]. Guangzhou: Ji'nan University, 2014.
31. Liu T, Baek HA, Yu H, et al. FIZZ2/RELM- $\beta$  induction and role in pulmonary fibrosis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 450-461.
32. Jiang R, Zhao C, Wang X, et al. Resistin-like molecule- $\beta$  promotes invasion and migration of gastric carcinoma cells[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 937-942.
33. Okubo H, Kushiyama A, Sakoda H, et al. Involvement of resistin-like molecule  $\beta$  in the development of methionine-choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20157.
34. McVay LD, Keilbaugh SA, Wong TM, et al. Absence of bacterially induced RELM $\beta$  reduces injury in the dextran sodium sulfate model of colitis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 2914-2923.
35. Morampudi V, Dalwadi U, Bhinder G, et al. The goblet cell-derived mediator RELM- $\beta$  drives spontaneous colitis in Muc2-deficient mice by promoting commensal microbial dysbiosis[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(5): 1218-1233.
36. Bergstrom KS, Morampudi V, Chan JM, et al. Goblet cell derived RELM- $\beta$  recruits CD4 $^{+}$  T cells during infectious colitis to promote protective intestinal epithelial cell proliferation[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(8): e1005108.

本文引用: 段旦, 戴爱国, 胡瑞成, 朱黎明, 蒋永亮, 孔春初, 陈云荣, 李洁. RELM $\beta$ 与疾病[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 395-399. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.027

**Cite this article as:** DUAN Dan, DAI Aiguo, HU Ruicheng, ZHU Liming, JIANG Yongliang, KONG Chunchu, CHEN Yunrong, LI Jie. RELM $\beta$  and diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 395-399. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.027