

文章编号:1000 - 0615(2005)01 - 0115 - 05

综述 ·

## 鱼类白细胞介素 1 基因的研究概况

邱丽华<sup>1,2</sup>, 郭奕惠<sup>2</sup>, 张汉华<sup>2</sup>

(1. 中国科学院海洋研究所实验海洋生物学开放实验室, 山东 青岛 266071;

2. 中国水产科学研究院南海水产研究所, 广东 广州 510300)

关键词:细胞因子;白细胞介素 1;鱼类

中图分类号:S917

文献标识码:A

### Interleukin-1 gene in fish

QIU Li-hua<sup>1,2</sup>, GUO Yi-hui<sup>1</sup>, ZHANG Han-hua<sup>1</sup>

(1. Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China;

2. The South China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Guangzhou 510300, China)

**Abstract:** Interleukin-1 (IL-1) is one of the most pleiotropic cytokines and a central regulator of the immune and inflammatory responses. Interleukin-1 was initially discovered within mice and humans and over the last 10 years has been characterized within a wide variety of animals. The IL-1 plays a key role in the inflammatory process, enhancing cell-mediated immunity by inducing the growth and proliferation of lymphocytes, connective tissue cells, and by stimulating immune and inflammatory response effector cells. As an immunoregulatory cytokine, IL-1 has the potential to enhance the immune response induced by a vaccine and/or to modulate the immune response leading to different effector mechanisms. It is produced by many cell types, including monocytes, macrophages, T and B lymphocytes, fibroblasts, and endothelial and epithelial cells. Expression is induced by a diverse range of stimuli, including mitogens, cytokines, and microbial products. There have been considerable evidences provided by biological cross reaction that fish produce IL-1 during immune responses, and the bioactivity of IL-1 in fish has been known for over a decade. But only since 1999, IL-1 gene has been cloned from the rainbow trout. And from then on, IL-1 gene has been cloned and expressed in many fish confirming that fish produces IL-1 gene during immune responses. In mammals it is produced as an inactive precursor that is processed by interleukin converting enzyme (ICE) to give a biologically active 'mature' peptide. There is no signal peptide in IL-1 and its mechanism is unknown. This is the special part of the gene structure of the IL-1. And through the program analyzing, we found this special structure in fish IL-1 gene. This paper reviews the functions and structure of gene IL-1 and the studies of the gene IL-1 in fish recently.

**Key words:** cytokine; interleukin 1; fish

由于海洋捕捞强度的日益加重,海洋渔业资源已严重匮乏。海水增养殖已成为弥补海洋资源的重要途径之一。而随着养殖规模及养殖密度的不断扩大,病害问题日趋严重,已成为制约我国海水养殖业健康可持续发展的重要因素之一。任何一种疾病尤其是传染性疾病的发生都要涉及到病原的感染和机体的免疫防御这一相对矛盾因素。传统的防病、抗病方法很容易造成抗生素类等药物的积累,破坏生态平衡,尤其对出口创汇产生严重的负面影响。因

此改变传统思维方式,从机体本身的免疫防御功能入手,筛选并克隆一些与免疫防御密切相关的功能基因,研究这些基因的表达调控规律,为探讨如何提高机体的抗逆能力,增强其抵御病原微生物入侵的能力奠定理论基础。

硬骨鱼类代表着一种最原始的脊椎动物群,但他们却存在着与哺乳类免疫系统相似的天性免疫和获得性免疫<sup>[1]</sup>。天然免疫是抗感染的第一道防线,炎症是一种天然的免疫反应,只有当外层防御被感染介质破坏后,机体内

收稿日期:2003-07-07

资助项目:国家 863 高技术研究发展计划(2001AA628180);广东省科技计划项目(2003C20313);农业部河口与渔业开放基金项目

作者简介:邱丽华(1971-),女,吉林人,副研究员,博士,主要从事实验海洋生物技术研究。

通讯作者:张汉华, Tel:020-84451432, E-mail:zhz502@163.net

就会出现炎症。而在感染及抗感染过程中会伴随着一系列的细胞和介质的参与,而这些相关基因已开始在鱼类中被深入研究并陆续被克隆出来,本文这里主要综述其中的一种重要细胞因子 - 白细胞介素 1 (IL-1) 的功能及在鱼类中的研究概况。

## 1 白细胞介素 1

### 1.1 细胞因子

目前随着分子生物学技术和基因克隆技术的发展,人们对非哺乳类脊椎动物的免疫系统的研究越来越深入、系统,尤其是在鱼类增殖抗病中具有一定的应用价值的细胞因子。

细胞因子 (cytokine) 在免疫系统的调节反应中起着关键的作用,它主要形成了一种异源调控蛋白网络来参与免疫调节,它的功能可能会被许多其他非免疫细胞所覆盖,使人们无法直接检测<sup>[2]</sup>。经过多年的研究人们发现这些分子在进化过程中具有高度的保守性<sup>[3]</sup>。近年来在克隆鱼类细胞因子方面的研究工作取得了显著的进步,尤其在 2000 年以来,如:肿瘤坏死因子 (TNF), IL-1, 干扰素和趋化因子等功能基因已经在鱼类中被相继克隆出来<sup>[1]</sup>。目前与鱼类细胞因子相关的受体基因已在深入的研究中。

在炎症所引起的细胞因子级联反应中最先释放的是 TNF,其后即为 IL-1。IL-1 的功能大多与 TNF 的功能相交错呼应并且协同工作<sup>[1]</sup>。

### 1.2 IL-1 的生物学功能

IL-1 家族是一个庞大的促炎细胞因子家族。IL-1 是重要的炎症和一般起始反应的介质,在级联反应中可调控

其他细胞因子的表达。IL-1 家族主要由 4 个重要的成员组成:IL-1, IL-1, IL-1 受体拮抗物和 IL-18,另外还包括一些其他的近来新发现的与此家族具有较高同源性的分子<sup>[3,4]</sup>。许多实验研究中发现 IL-1 与 IL-1 具有许多相同的生物学活性,并且在靶细胞上使用同一受体。有一点不同的是 IL-1 基因本身不具生物学活性,而是通过与 caspase-1 亲和后,被加工成为成熟肽后才具活性并参与免疫调节反应,而 IL-1 则不必亲和就可具有生物学活性,直接参加免疫学反应<sup>[2]</sup>。近来的研究表明,IL-1 与 IL-1 的内源作用是不同的。在人体免疫反应中作为潜在活性因子的是 IL-1 而不是 IL-1<sup>[5]</sup>,而在鱼类中目前还未见报道。IL-18 与 IL-1 虽然在靶特性与受体系统方面完全不同,但起源于同一祖先。同时也报道了 IL-1 受体相关蛋白是 IL-18 受体的功能部分<sup>[6]</sup>。在鱼类中目前还没有相关的报道。

IL-1 最早是在研究老鼠和人类的免疫系统反应时发现的,在近 10 年的研究中,已在大量的哺乳类动物和部分鱼类中发现并克隆出了 IL-1 基因(表 1)。IL-1 是一种多效的促炎细胞因子,具有一系列引发炎症、调节代谢作用、造血和免疫学活性<sup>[7]</sup>。IL-1 由不同的细胞产生的,包括单核细胞,巨噬细胞,朗氏细胞,树状细胞,内胚层和外胚层细胞,成纤维细胞,甚至精液等,包括有丝分裂原、细胞因子和微生物产物在内的很多刺激都会引起 IL-1 基因的大量表达<sup>[8]</sup>。IL-1 在炎症过程中起着重要的作用,可以通过诱导淋巴细胞,相关组织细胞,血管内皮细胞和炎症反应效用细胞的生长和发育,促进细胞调控免疫。IL-1 作为免疫调控细胞因子具有增强免疫反应的潜力,但作为

表 1 鱼类中已知的 IL-1 基因序列  
Tab.1 The known sequences of gene IL-1 in fish

鱼类名称 fish	基因名称 gene	GenBank 注册号 GenBank accession number
欧洲鲈 ( <i>Dicentrarchus labrax</i> )	IL-1 mRNA 全序列 complete sequence	AJ269472
	IL-1 基因序列 gene sequence	AJ311925
虹鳟 ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	IL-1 1mRNA 全序列 complete sequence	AJ223954
	IL-1 1 基因序列 gene sequence	AJ004821
	IL-1 2mRNA 全序列 complete sequence	AJ245925
	IL-1 2 基因序列 gene sequence	AJ245925
金头鲷 ( <i>Sparus aurata</i> )	IL-1 mRNA 全序列 complete sequence	AJ277166
	IL-1 基因序列 gene sequence	AJ419178
金鱼 ( <i>Carrassius auratus</i> )	IL-1 1mRNA 全序列 complete sequence	AJ249136
	IL-1 1 基因序列 gene sequence	AJ419848
	IL-1 2mRNA 全序列 complete sequence	AJ249137
	IL-1 2 基因序列 gene sequence	AJ419849
鲤 ( <i>Cyprinus carpio</i> )	IL-1 1mRNA 全序列 complete sequence	AB010701
	IL-1 1 基因序列 gene sequence	AJ245635
	IL-1 2-1mRNA 全序列 complete sequence	AJ401030
	IL-1 2-2mRNA 全序列 complete sequence	AJ401031
鲮 ( <i>Pleuroctes platessa</i> )	IL-1 mRNA 部分序列 partial sequence	AJ010640
斑马鱼 ( <i>Danio rerio</i> )	IL-1 mRNA 部分序列 partial sequence	330756
小斑点鲨 ( <i>Scyliorhinus canicula</i> )	IL-1 mRNA 全序列 complete sequence	AJ251201
	IL-1 基因序列 gene sequence	AJ295947

一种促炎介质,IL-1 对组织或许会有不同程度的伤害,并导致几种炎症和自身免疫反应的发生。IL-1 分泌量过大也会引起胃癌的危险(对人类而言,对鱼类还未见报道)。可见适量的 IL-1 基因的表达对于控制和避免自身免疫疾病的发生是很关键的<sup>[9]</sup>。

目前启动子杂交、抗血清和生物活性的交叉反应等大量证据可以说明鱼类可以通过免疫系统产生 IL-1 基因<sup>[10]</sup>。IL-1 基因已在大量的非哺乳类生物中逐渐被克隆测序(表 1),尤其是软骨鱼类中也证实具有 IL-1 基因,如狗鱼等。

据报道,人类 IL-1 启动子和一种原索动物的大脑神经节已成功进行了杂交实验,可见 IL-1 基因在生物进化上是比较保守的。

## 2 鱼类 IL-1 研究近况

### 2.1 IL-1 基因的克隆

在近十几年的研究中,IL-1 的生物学活性仍鲜为人知,直到 1999 年才克隆到硬骨鱼类的 IL-1 基因,同时也验证了前期的发现。大多数 IL-1 基因的分析研究是在虹鳟<sup>[11-13]</sup>和鲤中进行的<sup>[14,15]</sup>。鲤和虹鳟之间具有 36% 的同源性,比与哺乳类的同源性高,他们各自与哺乳类的同源性结果为 29% 及 28%。在基因组成结构中可见虹鳟具有 6 个外显子,5 个内含子,而鲤含有 7 个外显子,6 个内含子。两个序列在 cDNA 5 末端差异很大,虹鳟存在缺失现象。缺失的部分大约在鲤的第 2 或第 3 个外显子的位置上。近来又克隆到欧洲鲈<sup>[16,17]</sup>、金头鲷<sup>[18]</sup>、狗鱼<sup>[19,20]</sup>和鲨鱼<sup>[21]</sup>的 IL-1 基因(表 1)。鲨鱼 IL-1 基因含有 5 个内含子,且内含子相对较长。而欧洲鲈却具有不同的基因组成,它包括 4 个内含子和 5 个外显子,和虹鳟一样好象存在缺失现象。

有趣的是,在所有已确定的 IL-1 基因外显子组成的鱼类中,序列次末端的外显子的大小几乎都为 137 个碱基,相当于哺乳类的 131 个碱基。可见 IL-1 基因还是相对保守的。

2000 年克隆出第 2 个虹鳟 IL-1 基因,并提纯<sup>[10]</sup>。经克隆测序发现,第 2 个虹鳟 IL-1 基因由 6 个外显子和 5 个内含子组成,并且虹鳟鱼的这两个基因,只在内含子和外显子的碱基数上存在很小的差异,第 3 个内含子除外,因为此内含子在 IL-1 2 中很小,只有 334 个碱基<sup>[10]</sup>。IL-1 2 基因的原始蛋白序列在 254 个氨基酸的位置上短了 6 个氨基酸,并与 IL-1 具有 82% 的氨基酸相似。为何会存在两种相近但又以不同形式存在的基因,一种解释为在物种进化过程中可能存在 4 倍体现象<sup>[3]</sup>。同年 Engelsma 等也报道在鲤和金鱼中存在有两个 IL-1 基因<sup>[15]</sup>。

看来在内含子数量上和它们位于 IL-1 基因中的位置上存在很多变化,尤其在目前所研究的每一种的硬骨鱼类中都可看到一种不同的组成形式。原因可能与内含子的

得失有关。是否通过外显子之间的合并来改变内含子的数量,从而加速基因的进化,这只是一种猜测而已。内含子的序列及其长短在指导基因分子组成中应该起着重要的进化作用<sup>[22]</sup>。

### 2.2 IL-1 基因的表达

IL-1 基因在鱼类免疫反应中的作用是通过表达方面的研究来揭示的。目前集中在转录水平的 RT-PCR 检测方面的研究。

2000 年 Zou 等<sup>[23]</sup>在对 IL-1 基因的表达进行研究时发现低温和压力会影响此基因的表达,那么体外培养白细胞时的温度就会直接影响从此细胞中所克隆的 IL-1 基因的表达,在 22 下脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激后 IL-1 基因的转录水平较 4 下的表达量增加了 8 倍。

在鲤方面,将 LPS 加入到从头肾中分离的白细胞中,2 h 后可以诱导细胞中 IL-1 的表达<sup>[14]</sup>。在虹鳟方面,头肾白细胞和分离的巨噬细胞经过 LPS 刺激 4 h 后可以表达 IL-1<sup>[15]</sup>。浓度为  $5 \mu\text{g mL}^{-1}$  的 LPS 就可以引起 IL-1 基因的大量表达,在 1-2 h 后可以观察到基因的表达,在刺激 4 h 时表达达到最大量。用 IL-1 1 和 IL-1 2 基因特异性引物进行的 RT-PCR 研究证实,两个基因都可以在 LPS 刺激过的头肾白细胞中表达。这一点有报道认为 IL-1 2 基因在鳟的免疫反应中应发挥着一定的作用<sup>[19]</sup>。在鲈方面,用 LPS 体外刺激鳃和头肾细胞时,4 h 后通过 RT-PCR 和 Northern 杂交方法,可观察到 IL-1 表达量的增加<sup>[9]</sup>。通过 RT-PCR 实验,在小斑点鲈的脾脏中可清晰的观察到 IL-1 的表达,Northern 杂交分析证实了用 LPS 诱导 5 h 后,基因在转录水平上可增加 7 倍<sup>[14]</sup>。

在鲈、虹鳟和鲤的研究中已经看到了 IL-1 基因是不完全剪接变种后基因的表达。可以想象这些细胞因子的不完全剪接形式或许存在于成熟肽转录调控过程中,这方面国际上正在进行更深入的研究。同时 IL-1 2 相对于 IL-1 1 基因所起的作用,以及 IL-1 2 基因的表达是否属于组织特异性的及是否和疾病状态有关等等这些问题都有待于深入研究。

### 2.3 IL-1 基因的调控

2002 年 Wang 等<sup>[9]</sup>对虹鳟和鲨鱼(GenBank 注册号: AJ295947)的启动子进行了克隆并对其功能进行了初步的研究。在研究中发现,在翻译起始位置的上游 24~27 个碱基处出现了 1 个 TATA 框,并已对 NF- $\kappa$ B 元素进行了认证(表 2)。虹鳟的 NF- $\kappa$ B 区域位于 TATA 框上游 19~21 个碱基处,而鲨鱼则位于上游 91 个碱基处。利用虹鳟 IL-1 启动子所进行的最主要的研究是已经证实了虹鳟表达所需要的 NF- $\kappa$ B 翻译因子所在的位置。

### 2.4 IL-1 基因的修饰加工

在研究的鱼类中,所有已克隆到 IL-1 基因中,没有显示出明显的白介素转换酶的消化位点。在非哺乳类脊椎动物中存在一种 ICE(interleukin caspase)同源物,并且 IL-1

表 2 部分哺乳类和鱼类 IL-1 基因启动子的比较

Tab. 2 Comparison of mammalian and fish IL-1 promoters

	NFκB 相似序列 NFκB like sequence	位置(bp) space	TATA 框 TATAbox	位置(bp) space	转录起始区域 transcription start site
猫鲨 catshark	GGGACTGCC	90	TATAAA	24	ATA
虹鳟 IL-1 1 rainbow trout	GGGAAATTCC	18	TATATA	26	AGA
虹鳟 IL-1 2 rainbow trout	GGGGAAATTC	20	TATATA	26	AGA
牛 cow	GGGGAAATCT	29	CATAAA	23	AGT
鼠 mouse	GGGAAAATTT	26	TATAAA	25	AAC
人 human	GAGAAATTC	29	TATAAA	25	ACC

是否一定要被酶消化后才能变成具有生物学活性的基因,这一点还有待于进一步研究。有报道认为 ICE 酶经常出现在低等脊椎动物中,与鱼类中经常存在细胞凋亡有关<sup>[1]</sup>。在虹鳟和鲤的研究中发现成熟肽的切点<sup>[24,25]</sup>。在虹鳟中 IL-1 1 和 IL-1 2 各自为 166 和 165 个氨基酸的成熟肽。虹鳟 IL-1 1 基因的重组蛋白已在大肠杆菌表达系统中表达并已鉴定其活性。重组蛋白具生物学活性,而且能促进 IL-1 自身的表达及一些细胞功能。通过分析那些和 IL-1 受体相联系的潜在的残基,并对这两个成熟肽进行生物学活性检验后,发现其中一种对吞噬细胞具有刺激作用<sup>[13]</sup>。

非哺乳类脊椎动物的 IL-1 基因或许是通过被 ICE 同源性较远的酶切割后具有了活性。确切的切割位点,初始如何被加工及在非哺乳类脊椎动物中包含何种蛋白酶目前还未见报道。

### 2.5 IL-1 受体基因的研究

IL-1 是通过与 I 型受体结合后而发挥功效的<sup>[26]</sup>。信号产生后,IL-1 受体辅助蛋白加入到 IL-1 和受体复合物中。当受体被抗体阻挠后,IL-1 的活性也会降低,受体同时还能够将信号传递到靶细胞中。I 型受体作为“decoy”受体存在,因其缺少胞内信号区域,因此被认为是反应反面调控 IL-1 活性的一种方式,II 型受体不能传递生物信号。I 型和 II 型受体可以以游离形式被释放,从而来调控 IL-1 的生物活性。结合到游离态的受体上可以延长 IL-1 分子的寿命,使他们能远距离的作用在外周靶细胞中<sup>[27]</sup>。

IL-1 受体已在一些鱼类中被克隆出来。虹鳟中克隆到一种和哺乳类 I 型受体同源的基因,被认为是“decoy”受体。在鲑中已经克隆到 I 型和 II 型受体<sup>[28]</sup>。将来鱼类受体功能方面还需进一步的研究,尤其是 I 型受体。

## 3 结论

IL-1 在硬骨鱼类和软骨鱼类中的发现,对于研究低等脊椎动物免疫系统具有重要的意义。IL-1 基因无论在低等脊椎动物中还是在哺乳类中都是一个重要的免疫反应调控因子。低等脊椎动物 IL-1 基因的克隆认证只是个开始,关于这些基因编码蛋白功能特性的研究是将来很有必要研究的一个重要方面。所有鱼类的重组蛋白

将会对生物活性的确定方面有所帮助,并且在生产中可以作为免疫佐剂来提高生物体自身的抗病能力。

随着软骨鱼类 IL-1 基因的发现以及一个具有效用的天然免疫和适应性的免疫系统所需要的成分在这些脊椎动物中的出现,使人们有充足的理由来预测在脊椎动物遗传进化中会有其他细胞因子的出现。另外除了分析 IL-1 配体和他们的活性外,也应该着眼于抑制剂的研究。同时关于鱼类信号动力学方面的研究也不容忽视。

从一系列脊椎动物中克隆及分离细胞因子的研究已经证实同源克隆这种方法是相当有效的工具。近来利用此技术在鱼类细胞因子和受体基因的克隆方面取得了巨大的进步。未来将是更多的生物中发现基因的重要时期,基因功能研究将不再象雾区一样扑朔迷离,而鱼类免疫系统学研究也将会从抗病功能动力学的研究中获益<sup>[1]</sup>。通过基因的克隆与测序,我们或许可以从微观上进一步了解鱼类的进化过程。

## 参考文献:

- [1] Secombes C J, Wang T, Hong S, *et al.* Cytokines and innate immunity of fish [J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2001, 25:713 - 723.
- [2] Marc Y, Engelsma M O, Willem B. Neuroendocrine-immune interactions in fish: a role for interleukin-1 [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2002, 87:467 - 479.
- [3] Thomson A. The cytokine handbook [M]. London: Academic Press, 1998. 1 - 20.
- [4] Dinarello C. Interleukin-18 [J]. *Methods*, 1999, 19:121 - 132.
- [5] Dunn E, Sims J E, Nicklin M J H. Annotating genes with potential roles in the immune system [J]. *Trends Immunol*, 2001, 22:533 - 536.
- [6] Smith D, Renshaw B, Ketchum R, *et al.* Four new members expand the interleukin-1 superfamily [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275:1169 - 1175.
- [7] Torgoe K, Ushio S, Okura T, *et al.* Purification and characterization of the human interleukin-18 receptor [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272:25737 - 25742.
- [8] Nakae S, Asano M, Horai R, *et al.* Interleukin-1 beta, but not interleukin-1 alpha, is required for T-cell dependent antibody production [J]. *Immunology*, 2001, 104:402 - 409.
- [9] Wang T, Zou J, Cunningham C, *et al.* Cloning and functional characterisation of the interleukin-1 1 promoter of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2002, 1575:108 - 116.
- [10] Olga P, Zou J, Cunningham C, *et al.* Cloning, sequencing and analysis of expression of a second IL-1 gene in rainbow trout

- (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Immunogenetics, 2000, 51:1002 - 1011.
- [11] Amaia Sangrador-Vegas, Samuel Martin A M, Terry Smith J. Cloning and characterization of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) type interleukin-1 receptor C<sub>dn</sub>a [J]. Eur J Biochem, 2000, 267:7031 - 7037.
- [12] Zou J, Grabowski P S, Cunningham C, et al. Molecular cloning of interleukin 1 from rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* reveals no evidence of an ICE cut site [J]. Cytokine, 1999, 11:552 - 560.
- [13] Zou J, Cunningham C, Secombes C J. The rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* interleukin-1 gene has a different organization to mammals and undergoes incomplete splicing [J]. Eur J Biochem, 1999, 259:901 - 908.
- [14] Fujiki K, Shin D, Nakao M, et al. Molecular cloning and expression analysis of carp (*Cyprinus carpio*) interleukin-1, high affinity immunoglobulin E Fc receptor subunit and serum amyloid A [J]. Fish Shellfish Immunol, 2000, 10:229 - 242.
- [15] Engelsma M, Stet R, Schipper H, et al. Regulation of interleukin-1 beta RNA expression in the common carp, *Cyprinus carpio* [J]. Dev Comp Immunol, 2001, 25:195 - 203.
- [16] Scapigliati G, Buonocore F, Bird S, et al. Phylogeny of cytokines: molecular cloning and expression analysis of seabass *Dicentrarchus labrax* interleukin-1 beta [J]. Fish Shellfish Immunol, 2001, 11:711 - 726.
- [17] Buonocore F, Prugnoli D, Falasca C, et al. Phylogeny of cytokines: gene organization and protein structure of IL-1 in sea bass, *Dicentrarchus labrax* L [J], in press, 2002.
- [18] Pelegrin P, Garcia-Castillo J, Mulero V, et al. Interleukin-1 isolated from a marine fish reveals up regulated expression in macrophages following activation with lipopolysaccharide and lymphokines [J]. Cytokine, 2001, 16:67 - 72.
- [19] Bird S, Zou J, Wang T, et al. Evolution of interleukin-1 [J]. Cytokine Growth Factor Reviews, 2002, 13:483 - 502.
- [20] Bird S, Zou J, Secombes C J. Evolution of interleukin-1 in vertebrates (*Scyliorhinus caniculus*) [J]. EMBL accession No. AJ251201:1999a.
- [21] Bird S, Wang T, Zou J, et al. The first cytokine sequence within cartilaginous fish: interleukin-1 in the small spotted catshark (*Scyliorhinus canicula*) [J]. J Immunol, 2000, 168(7): 3329 - 3340.
- [22] Bird S. Molecular evolution of IL-1 within vertebrates [D]. Ph. D. Thesis, University of Aberdeen, Scotland, UK, 2002.
- [23] Zou J, Holland J, Pleguezuelos O, et al. Factors influencing the expression of interleukin-1 in cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) leucocytes [J]. Dev Comp Immunol, 2000, 24:575 - 582.
- [24] Yin Z, Wang J. Carp interleukin-1 in the role of an immunoadjuvant [J]. Fish Shellfish Immunol, 2000, 10:375 - 378.
- [25] Hong S, Zou J, Crampe M, et al. The production and bioactivity of rainbow trout recombinant IL-1 beta [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2001, 81:1 - 14.
- [26] Brad G, Magor, Kathy E M. Evolution of effectors and receptors of innate immunity [J]. Developmental and Comparative Immunology, 2001, 25:651 - 682.
- [27] Rose-John S, Heinrich P C. Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function [J]. J Biochem, 1994, 300:281 - 290.
- [28] Subramaniam S, Stansberg C, Olsen L, et al. Cloning of a *Salmo salar* interleukin-1 receptor-like cDNA [J]. Dev Comp Immunol, 2002, 26(5):415 - 431.

## 期 刊 动 态

据中国科技信息研究所信息分析中心 2004 年 12 月最新提供的《中国科技期刊引证报告》的结果,《水产学报》的总被引频次为 703,影响因子为 0.688,指标综合加权评分 98.25。至 2004 年已连续三届获得中国“百种杰出科技期刊”称号。

据中国学术期刊(光盘版)电子杂志社和中国科学文献计量评价研究中心 2004 年 12 月共同发布的《中国学术期刊综合引证报告》的结果,《水产学报》的总被引频次为 983,影响因子为 0.6697。Web 下载总频次 9555,Web 影响因子 13.6616。

在中国高校图书馆期刊工作研究会和北京大学图书馆共同研究并出版的《中国核心期刊要目总览》中,本刊已连续 3 次位居水产类核心期刊首位。