

麻黄细辛附子汤干预树突状细胞 IL-4/STAT6 的研究

纪雯婷 胡京红 于 雪 范盎然 任 红 张兰兰 刘 敏

(北京中医药大学中医学院, 北京, 100029)

摘要 目的:研究麻黄细辛附子汤干预树突状细胞 24 h 后,树突状细胞 STAT6 磷酸化程度(pSTAT6)及其 STAT6 mRNA、IL-4 mRNA、IFN- γ mRNA 表达的影响。方法:体外培养小鼠骨髓来源的树突状细胞,7 d 后收集细胞,用麻黄细辛附子汤干预 24 h,收集细胞,检测 IL-4、IL-5 和 IL-13 的含量,pSTAT6 的表达,检测 IL-4 mRNA、STAT6 mRNA、GATA-3 mRNA 的表达。结果:麻黄细辛附子汤干预树突状细胞后降低 IL-4($P < 0.05$)、IL-13($P < 0.01$)的含量,对 IL-5 的分泌影响不大,pSTAT6 的表达下降($P < 0.01$);IL-4 mRNA、STAT6 mRNA,以及 GATA-3 mRNA 表达降低($P < 0.01$)。结论:麻黄细辛附子汤能调控 IL-4/STAT6 通路,调节 Th2 调节 Th1/Th2 失衡,减轻了变应性炎症反应的发生,可对过敏性鼻炎发挥治疗作用。

关键词 树突状细胞;麻黄细辛附子汤;STAT6;Th1/Th2

Study on the Interference of Mahuang Xixin Fuzi Decoction on IL-4/STAT6 of Dendritic Cells

Ji Wenting, Hu Jinghong, Yu Xue, Fan Angran, Ren Hong, Zhang Lanlan, Liu Min

(School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To study the effects on phosphorylation (pSTAT6) level of signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) and the expressions of and STAT6 mRNA, IL-4 mRNA, IFN- γ mRNA of dendritic cells (DCs) after the 24 h interference of Mahuang Xixin Fuzi Decoction on DCs. **Methods:** The dendritic cells deriving from mouse bone marrow after 7 days culture in vitro were collected, then the DCs for 24 h were interfered with Mahuang Xixin Fuzi Decoction. The cells were collected and the contents of IL-4, IL-5 and IL-13 and the expressions of pSTAT6, IL-4 mRNA, STAT6 mRNA, GATA-3 mRNA were detected. **Results:** The contents of IL-4 ($P < 0.05$) and IL-13 ($P < 0.01$) was reduced after intervention of Mahuang Xixin Fuzi Decoction. There was no significant difference in content of IL-5 compared with the blank control group. The expressions of pSTAT6 decreased ($P < 0.01$) and the expression of IL-4 mRNA, STAT6 mRNA, GATA-3 mRNA was decreased ($P < 0.01$). **Conclusion:** Mahuang Xixin Fuzi Decoction could control the pathway of IL-4/STAT6 signal transduction and regulate the imbalance of Th1/Th2 and play a vital role in the treatment of allergic rhinitis.

Key Words Dendritic cells; Mahuang Xixin Fuzi Decoction; STAT6; Th1/Th2

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.043

麻黄细辛附子汤出自《伤寒论》,由麻黄、细辛、附子 3 味药组成,临床上常用于过敏性鼻炎、哮喘等疾病,收效显著^[1-3]。过敏性鼻炎为 Th2 优势免疫应答的炎症反应^[4-6],其发生与 Th1/Th2 的偏移密切相关。树突状细胞是重要的抗原提呈细胞,是免疫应答的启动者,对 Th 细胞的分化密切相关。本文通过麻黄细辛附子汤对体外培养的小鼠骨髓来源的树突状细胞的干预研究,探讨麻黄细辛附子汤治疗过敏性鼻炎可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 C57BL/6 雄性小鼠 6 周龄(20 ± 5) g 购于斯贝福(北京)生物技术有限公司,全部小鼠在

实验前适应性饲养 1 周,饲养于北京中医药大学实验动物中心三级实验室。实验室温度为(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度 $60\% \pm 5\%$,正常光照昼夜节律,维持安静环境。

1.1.2 药物 实验选用的麻黄细辛附子汤出自《伤寒论》,麻黄、细辛、附子均购于北京中医药大学国医堂。

1.1.3 试剂与仪器 CO_2 培养箱(Thermo Fisher scientific 公司),离心机(Eppendorf 公司),FCS、RP-MI1640 培养基为 GBICO 公司产品,GM-CSF、IL-4 来自 R&D 公司,STAT6 抗体购于 Proteintech group 公司,pSTAT6 抗体来自 abcam,Aimplex 流式高通量检测试剂盒(北京旷博生物技术股份有限公司),IL-4

基金项目:国家自然科学基金项目(NO. 81202728)北京中医药大学自主课题(2016-JYB-JSMS-001;2016-JYB-XS011)

作者简介:纪雯婷(1990.10—),女,硕士研究生在读,研究方向:中医临床基础,E-mail:1422407135@qq.com

通信作者:刘敏(1978.04—),女,博士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:经方防治常见病、疑难病研究,E-mail:liumin78@126.com

mRNA、STAT6 mRNA 以及 GATA-3 mRNA 引物由生物工程(上海)股份有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 小鼠骨髓来源树突状细胞的分离培养

C57BL/6J 小鼠分离培养方法参考文献^[7-8]具体过程为:无菌条件下将小鼠股骨与胫骨分离,用 1 mL 注射器吸取 RPMI-1640 培养液从打孔处将骨髓冲入到干燥无菌培养皿中,收集骨髓细胞悬液,用红细胞裂解液去除红细胞后,将细胞重悬于含 GM-CSF、IL-4 的完全培养基中,密度为 2×10^6 个/mL,种于 6 孔板中,37 ℃、5% CO₂ 条件下培养,隔天半换液,第 6 天时收集细胞备用。

1.2.2 药物制备与筛选

1.2.2.1 麻黄细辛附子汤水提液制备

麻黄细辛附子汤,常用量为麻黄 6 g、附子 9 g、细辛 3 g,用超纯水按比例煎煮药物 1 h,使药物终浓度达 1 g/mL。12 000 r/min 高速离心 2 次,10 min/次,收集上清,用 0.22 μm 的微孔滤器过滤除菌并分装,置 -20 ℃ 保存备用。

1.2.2.2 麻黄细辛附子汤干预浓度的筛选

为了筛选适宜浓度的麻黄细辛附子汤干预树突状细胞,收集分选的树突状细胞,调整细胞浓度为 5×10^5 ,吹打均匀,加入 96 孔板,每孔 100 μL,10 倍稀释等比例稀释 1 g/mL 的麻黄附子细辛汤水提液,按顺序加入 96 孔板中,每个浓度的水提液设 6 个复孔,把细胞培养板放置于 37 ℃、含 5% CO₂、饱和湿度培养箱中培养 24 h 后,每孔加入 10 μL CCK8 试剂,酶标仪测试 1 次/0.5 h,并记录数据。调整水提液浓度,重复实验,发现 10 mg/mL 以内的麻黄细辛附子汤对树突状细胞的毒性很小,实验选择麻黄细辛附子汤干预浓度为 2 mg/mL。

1.2.3 分组与给药

本次实验设计空白对照组(C 组)与麻黄细辛附子汤干预组(M 组)。其中,M 组用麻黄细辛附子汤(2 mg/mL)干预 24 h,C 组用完全培养基对照培养 24 h。

1.2.4 检测指标与方法

1.2.4.1 树突状细胞 IL-4、IL-5、IL-13 的检测

培养树突状细胞,按 2×10^5 种于 24 孔板,0.5 mL/孔。各组分别干预 24 h 后,收集各组细胞上清,按照 Aimplex 流式高通量多因子检测技术检测各组树突状细胞上清中 IL-4、IL-13 与 IL-5 的含量。

1.2.4.2 树突状细胞 STAT6 磷酸化的表达的检测

培养树突状细胞,按 5×10^6 种于 6 孔板,2 mL/孔。各组分别干预 24 h 后,分别收集各组细胞,检

测 STAT6 与 pSTAT6 蛋白表达水平。

1.2.4.3 树突状细胞表达 IL-4 mRNA、STAT6 mRNA 与 GATA-3 mRNA

制备并分选树突状细胞,按 2×10^5 种于 24 孔板,0.5 mL/孔。各组分别干预 24 h 后,分别收集各组细胞,荧光定量 PCR 法检测各组 IL-4 mRNA、STAT6 mRNA 与 GATA-3 mRNA 表达。见表 1。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,各种计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。多组采用单因素方差分析,SNK 两两比较;2 组比采用独立 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GM-CSF、IL-4 成功诱导单核骨髓细胞成为树突状细胞

小鼠骨髓单核细胞经过细胞因子 GM-CSF、IL-4 的刺激下,成功诱导成为树突状细胞。显微镜下观测可知,诱导的树突状细胞成葡萄串样生长,细胞有毛刺样突起。见图 1。

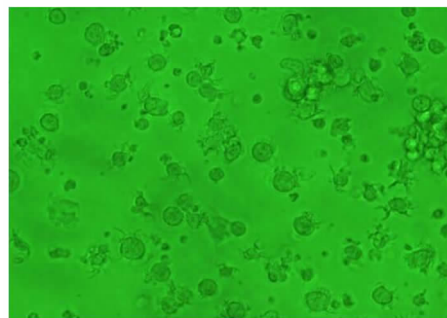


图 1 骨髓单核细胞诱导的树突状细胞
(10 倍镜×20 倍物镜)

2.2 麻黄细辛附子汤干预树突状细胞分泌 IL-4 与 IL-13 减少,而 IL-5 的含量没有明显变化

IL-4、IL-5 以及 IL-13 均是典型的 Th2 型细胞因子。麻黄细辛附子汤干预树突状细胞 24 h 后,树突状细胞分泌 IL-4 的含量减少($P < 0.05$),分泌 IL-13 的含量也显著降低($P < 0.01$),而 IL-5 的含量与空白对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2,图 2。可见,麻黄细辛附子汤可直接选择性降低 Th2 相关的细胞因子,起到抑制过敏性炎症反应的作用。

2.3 麻黄细辛附子汤降低树突状细胞 pSTAT6/STAT6 比值

麻黄细辛附子汤干预树突状细胞 24 h 后,树突状细胞表达 STAT6 水平较空白对照组无差异,而 pSTAT6 的表达明显降低($P < 0.01$),pSTAT6/STAT6 比值降低($P < 0.05$)。见图 3、图 4。可见麻黄细辛附子汤能抑制 STAT6 磷酸化的水平从而阻止了 T 细胞 Th2 方向分化,起到调节 Th1/Th2 的失衡的作用。

表 1 基因引物序列表

目标基因	上游引物	下游引物
IL-4 mRNA	CTCGTCTGTAGGGCTTCCAA	TCTGCAGCTCCATGAGAACA
STAT6 mRNA	GGCTTCAGCATCGAGTAAGG	ACCAGGACCATTGACAGGAG
GATA-3 mRNA	ACCCATGGCGGTGACCATGC	GGTGTCTGGGAAGCTGAGAG
β-actin	GTGGGCCGCTCTAGGCACCA	CGGTTGGCCTTAGGGTTCAGGGGG

表 2 各组树突状细胞 IL-4、IL-5 以及 IL-13 的表达情况

组别	IL-4	IL-5	IL-13
C 组	5 875. 029 ± 573. 392 43	4. 823 199 ± 0. 570 07	1. 273 727 ± 0. 101 71
M 组	4 361. 851 ± 508. 469 75 *	5. 202 337 ± 0. 156 42	0. 786 629 ± 0. 058 13 **

注:与 C 组比较, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$

表 3 各组树突状细胞 IL-4mRNA、STAT6 mRNA 与 GATA-3 mRNA 的表达情况

组别	IL-4mRNA	STAT6 mRNA	GATA-3 mRNA
C 组	1. 180 437 ± 0. 292 73	1. 229 781 ± 0. 188 41	1. 156 809 ± 0. 033 74
M 组	0. 363 963 ± 0. 028 29 **	0. 575 171 ± 0. 047 73 **	0. 813 723 ± 0. 042 10 **

注:与 C 组比较, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$

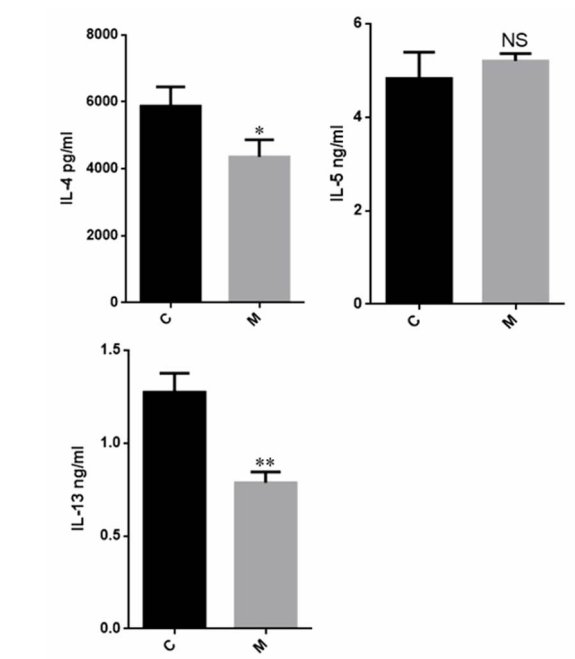


图 2 各组树突状细胞 IL-4、IL-5 以及 IL-13 的表达情况

注:与 C 组比较, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$

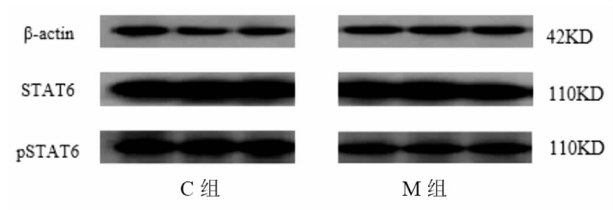


图 3 各组树突状细胞 STAT6 与 pSTAT6 的 Western-blot 条带比较,每组 3 个复孔

2. 4 麻黄细辛附子汤降低树突状细胞 IL-4mRNA、STAT6 mRNA 与 GATA-3 mRNA 的表达 IL-4/STAT6 通路是经典的 Th2 激活通路,通过细胞因子

以及蛋白表达结果可知,麻黄细辛附子汤可降低 IL-4 水平,减少 STAT6 的磷酸化表达,我们进一步通过 mRNA 水平验证麻黄细辛附子汤在树突状细胞上的抗炎机制。麻黄细辛附子汤干预树突状细胞 24 h 后,树突状细胞 IL-4 mRNA、STAT6 mRNA 以及 GATA-3 mRNA 的表达均较空白对照组明显降低($P < 0. 01$)。见表 3,图 5。可见,麻黄细辛附子汤可通过调控 IL-4 mRNA、STAT6 mRNA 以及 GATA-3mRNA 发挥抗过敏的作用。

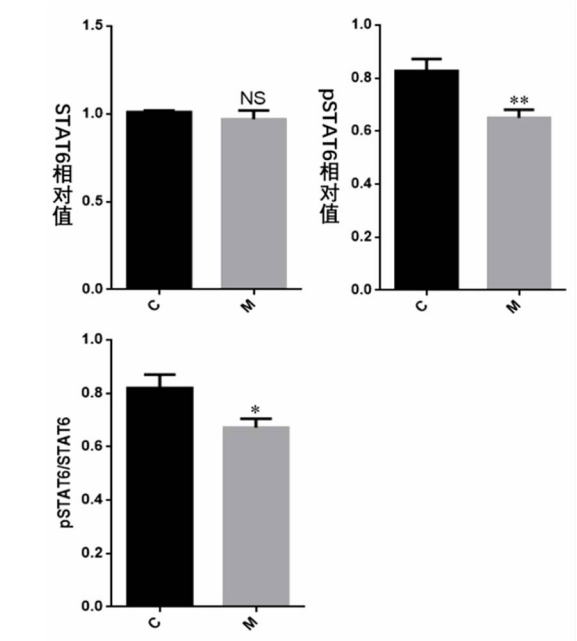


图 4 各组树突状细胞 STAT6 与 pSTAT6 蛋白表达情况

注:与 C 组比较, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$

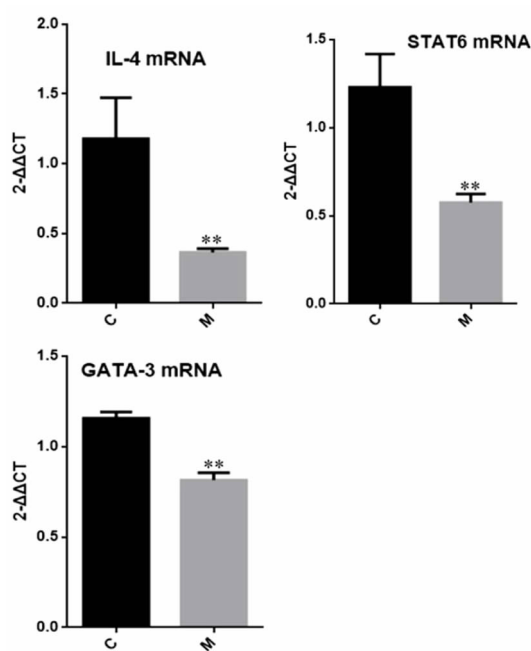


图5 各组树突状细胞 IL-4mRNA、STAT6 mRNA 与 GATA-3 mRNA 表达比较

注:与 C 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

过敏性鼻炎作为 TH2 优势免疫应答的炎性反应,其临床特点为鼻痒、喷嚏、流涕、多遇寒而犯、迁延时长、反复发作,过敏性鼻炎貌似“外感”,实为“内伤”,通过传统中医思维的辨证分析,可以看出气虚阳衰而外感寒邪是过敏性鼻炎关键病机^[9-10]。麻黄细辛附子汤配伍严谨,将扶阳,散阳,通阳 3 个方面结合在一起,能扶正祛表,表里兼治,具有治疗过敏性鼻炎的理论基础^[11-12]。

树突状细胞是抗原提呈细胞中摄取提呈抗原能力最强的成员,处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。树突状细胞能活化 T 细胞,分泌各种细胞因子,诱导并促进活化的 T 细胞分化,对 Th 分化起着重要的调控作用^[13-14]。其中,树突状细胞分泌 Th1 型细胞因子如 IL-12 及 IFN- γ 等,诱导 T 细胞向 T 细胞向 Th1 方向分化^[15]。同时,树突状细胞也可 IL-4 及 IL-13 等 Th2 型细胞因子,诱导 T 细胞向 Th2 方向偏移,造成过敏性疾病的发生^[16]。麻黄细辛附子汤干预树突状细胞之后,引起 IL-4 与 IL-13 的分泌的减少,可起到调节 Th2 分化,改善过敏性疾病的潜质。但麻黄细辛附子汤对 IL-5 的含量影响不大,说明麻黄细辛附子汤可选择性的影响 Th2 型细胞因子,对细胞因子上游具有特殊的调节作用。

信号传导及转录激活因子 (Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT) 是一类具有信

号传导和转录活化的胞质蛋白家族,其家庭成员包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5、STAT6^[17-18]。STAT6 可被 IL-4、IL-13 激活,活化后的 STAT6 进一步诱导 IL-4、IL-13 等转录因子表达,促进 IL-4、IL-13 等 TH2 型细胞因子的分泌,加重了 TH2 型炎性反应的发生^[15-16,19-22]。因此,STAT6 作为诱导 Th2 型变应性炎性反应关键转录因子,增加了变应性炎性反应的易感性,在许多过敏性疾病中都引起了研究者们重视。麻黄细辛附子汤干预树突状细胞后,STAT6 磷酸化水平减少,从而阻止了 T 细胞 Th2 方向偏移,调节 Th1/Th2 的失衡,起到治疗过敏性鼻炎的作用。

GATA-3 mRNA 是 Th2 的特异性转录因子^[23],作为 STAT6 的上游^[24],激活后指导 T 细胞向 Th2 方向分化。麻黄细辛附子汤干预后树突状细胞 IL-4 mRNA、STAT6 mRNA 以及 GATA-3 mRNA 的表达均下降,说明麻黄细辛附子汤对 Th2 经典通路 IL-4/STAT6 具有调控作用,可发挥调节过敏性鼻炎的作用。

总之,麻黄细辛附子汤减少 IL-4、IL-13 分泌,降低 pSTAT6 水平,降低 IL-4 mRNA、STAT6 mRNA 及 GATA-3 mRNA 含量,负反馈树突状细胞 IL-4/STAT6 通路,使树突状细胞抑制 T 细胞 Th2 方向分化,调节 Th1/Th2 失衡,从而发挥治疗过敏性鼻炎的作用。

参考文献

- [1] 蔡芳燕,温晓梨,罗静. 麻黄附子细辛汤抗过敏性鼻炎的研究进展[J]. 江西中医药,2016,47(2):75-77.
- [2] 王淑英. 麻黄附子细辛汤加味治疗过敏性鼻炎临床观察[J]. 陕西中医,2015,36(2):188-189.
- [3] 黄燕. 麻黄附子细辛汤临床应用及药理研究近况[J]. 浙江中医杂志,2007,42(7):426-428.
- [4] Greiner A. Allergic rhinitis [J]. Lancet, 2011, 378 (9809): 2112-2122.
- [5] Kakli H A, Riley T D. Allergic Rhinitis. [J]. Primary Care, 2016, 43 (3): 465-475.
- [6] Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2014, 14(5):435.
- [7] Inaba K, Inaba M, Romani N, et al. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor [J]. J Exp Med, 1992, 176(6):1693-1702.
- [8] 田晋生,邓勇志. IL-4 对小鼠骨髓树突状细胞表面分子 CD11c、CD80、CD86 表达的影响及其意义[J]. 中华临床医师杂志(连续型电子期刊), 2014, 8(5):74-76.
- [9] 章文华,孟宪军. 过敏性鼻炎的中医辨证论治[J]. 光明中医, 2009, 24(4):780-781.

(下接第 2280 页)

- (22):2071-2082.
- [2] 赵俊云, 杨向竹, 季新燕, 等. 黄芪糖蛋白对佐剂性关节炎大鼠脾细胞增殖与凋亡的影响研究[J]. 中医药学报, 2014, 42(1): 61-64.
- [3] 栾智华, 魏砚明, 刘必旺, 等. 鼻腔滴注博来霉素诱导 ICR 小鼠肺纤维化模型的建立[J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(2): 18-21.
- [4] Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3): 795-806.
- [5] 杨向竹, 赵俊云, 崔向青, 等. 黄芪糖蛋白、雷公藤甲素、雷帕霉素和氢化考的松体外免疫抑制作用的比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2411-2414.
- [6] 赵俊云, 刘亚明, 冯前进, 等. 黄芪糖蛋白对佐剂性关节炎大鼠外周血细胞因子及关节滑膜组织形态学的影响[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(5): 78-80.
- [7] 赵俊云, 杨向竹, 季新燕, 等. 黄芪糖蛋白诱导佐剂性关节炎大鼠体内细胞凋亡的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1204-1207.
- [8] 章培军, 郭敏芳, 张丽红, 等. 黄芪糖蛋白抑制小鼠 EAE 的作用研究[J]. 山西大同大学学报: 自然科学版, 2012, 28(5): 42-44.
- [9] 章培军, 郭敏芳, 邢雁霞, 等. 黄芪糖蛋白对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的免疫调节作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(1): 54-58.
- [10] 张娜, 赵俊云, 薛慧清, 等. 黄芪糖蛋白对胶原诱导性关节炎小鼠脾组织 T-bet 及 GATA-3 表达的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1109-1113.
- [11] 陈静, 赵文娟, 李玉卿, 等. TGF- β_1 、MMP-9 在哮喘大鼠气道重建模型中的表达及丹参的干预作用[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 479-482.
- [12] Lee AS, Mira-Avendano I, Ryu JH, et al. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: an unmet public health need[J]. Respir Med, 2014, 108(7): 955-967.
- [13] 郑金旭, 卢坤琴, 夏德刚, 等. 柴胡皂甙 d 对博来霉素诱导肺纤维化小鼠的治疗作用及机制研究[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(12): 808-812.
- [14] Pirinccioglu AG, Gokalp D, Pirinccioglu M, et al. Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PCO) levels as biomarkers of oxidative stress in subjects with familial hypercholesterolemia[J]. Clin Biochem, 2010, 43(15): 1220-1224.

(2017-07-02 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2275 页)

- [10] 刘敏, 闫军堂, 郭少英. 王庆国运用麻黄细辛附子汤经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(9): 790-791.
- [11] 刘春红, 裴云芳, 侯媛媛. 麻黄附子细辛汤研究进展[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(3): 270-272.
- [12] 蔡芳燕, 温晓梨, 罗静. 麻黄附子细辛汤抗过敏性鼻炎的研究进展[J]. 江西中医药, 2016, 47(2): 75-77.
- [13] Webb DC, Cai Y, Matthaie KI, et al. Comparative roles of IL-4, IL-13, and IL-4R α in dendritic cell maturation and CD4⁺ Th2 cell function[J]. J Immunol, 2007, 178(1): 219-227.
- [14] Hupfer T, Schick J, Jozefowski K, et al. Stat6-Dependent Inhibition of Mincle Expression in Mouse and Human Antigen-Presenting Cells by the Th2 Cytokine IL-4[J]. Front Immunol, 2016, 7: 423.
- [15] Papadaki G, Kambas K, Choulaki C, et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate Th1-mediated autoimmune responses in rheumatoid arthritis by promoting DC maturation[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(11): 2542-2554.
- [16] Swain SL, Weinberg AD, English M, et al. IL-4 directs the development of Th2-like helper effectors[J]. J Immunol, 1990, 145(11): 3796-806.
- [17] Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, et al. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease[J]. J Immunol, 2015, 194(1): 21-27.
- [18] O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. Annu Rev Med, 2015, 66(1): 311-328.
- [19] Takeda K, Tanaka T, Shi W, et al. Essential role of Stat6 in IL-4 signalling[J]. Nature, 1996, 380(6575): 627-630.
- [20] Vento-Tormo R, Company C, Rodríguez-Ubreva J, et al. IL-4 orchestrates STAT6-mediated DNA demethylation leading to dendritic cell differentiation[J]. Genome Biol, 2016, 17: 4.
- [21] Krishnamurthy P, Kaplan MH. STAT6 and PARP Family Members in the Development of T Cell-dependent Allergic Inflammation[J]. Immune Netw, 2016, 16(4): 201-210.
- [22] 孙洋, 闵冬雨. 补肺平喘汤对支气管哮喘大鼠 Th1/Th2 失衡及 JAK/STAT 信号通路影响[J]. 吉林中医药, 2016, 36(10): 1039-1041.
- [23] Zheng WP, Flavell RA. Pillars Article: The Transcription Factor GATA-3 Is Necessary and Sufficient for Th2 Cytokine Gene Expression in CD4 T Cells[J]. J Immunol, 2016, 196(11): 4426-4435.
- [24] Liu Z, Liu X, Sang L, et al. Boswellic acid attenuates asthma phenotypes by downregulation of GATA3 via pSTAT6 inhibition in a murine model of asthma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 236-243.

(2017-07-03 收稿 责任编辑: 王明)