

虫草多糖对 OVA 过敏性哮喘鼠气道炎症和气道高反应的影响

王珊琳, 杜奋飞, 汪莉莉, 应旦红(东阳市人民医院儿科, 浙江 东阳 322100)

摘要: 目的 观察虫草多糖是否具有抗过敏性哮喘的作用。方法 建立小鼠哮喘模型, 第 0, 14 天, 分别腹腔注射 OVA 及其佐剂, 自 21 d 时开始雾化吸入 OVA 一次, 连续 14 d, 吸入 OVA 前 0.5 h, 观察组予虫草多糖 100 mg·kg⁻¹ 灌胃, 阳性药物腹腔注射地塞米松。最后一次 OVA 雾化吸入后 12 h 进行气道高反应实验, 之后收集支气管灌洗液进行细胞计数、分类、ELISA 和 RT-PCR 检测, 取左下肺组织做病理及免疫组化, 观察肺组织炎症改变。结果 ①哮喘组气道反应性较正常组显著增高, 虫草多糖治疗组气道反应性显著降低($P<0.05$)。②病理组织分析哮喘组支气管和小血管周围显示明显的嗜酸性粒细胞浸润, 支气管黏液分泌增加; 虫草多糖治疗组支气管和小血管嗜酸性粒细胞浸润程度明显减轻, 支气管黏液分泌减少。③哮喘组 BALF 中出现大量嗜酸性粒细胞, 虫草多糖治疗组较哮喘组嗜酸性粒细胞明显减少($P<0.05$)。④哮喘组支气管灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-13 较正常组显著增加, 虫草多糖治疗组较哮喘组明显降低($P<0.05$)。⑤哮喘组肺组织中 IL-4、IL-5、IL-13 mRNA 表达增加, 虫草多糖治疗组较哮喘组表达降低。结论 虫草多糖治疗可在一定程度上减轻哮喘小鼠的气道嗜酸性粒细胞炎症及粘痰蛋白的分泌。

关键词: 虫草多糖; 哮喘; 气道炎症; 气道高反应

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)12-1090-05

Effects of Cordyceps Polysaccharide on the OVA-induced Airway Inflammation and Hyperresponsiveness in a Murine Asthmatic Model

WANG Shanlin, DU Fenfei, WANG Lili, YING Danhong(Department of Pediatrics, Dong Yang People's Hospital, Dongyang 322100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of Cordyceps polysaccharide on the antigen-induced airway eosinophilic inflammation. **METHODS** Thirty-two female BALB/c mice were randomly divided into four groups: control, asthma model, Cordyceps polysaccharide and Dexamethasone treatment groups. Asthma was induced by OVA administration in the asthma model, Cordyceps polysaccharide and Dexamethasone treatment groups. Cordyceps polysaccharide and Dexamethasone were administered before antigen challenge. After 12 hours of the last challenge, the mice were used to evaluate airway hyperresponsiveness(AHR). After the airway hyperresponsiveness experimentation, mice were killed and Bronchial alveolar lavage fluid (BALF) was collected to count the number of eosinophil and to measure the levels of IL-4, IL-5, IL-13. The lung tissues of inferior lobe of the left lung were obtained for the observation of lung pathological change. **RESULTS** ① Cordyceps polysaccharide significantly suppressed airway hyperresponsiveness in OVA-induced mice. ② Cordyceps polysaccharide attenuated the airway inflammation in the lung of OVA-induced mice. ③ In Cordyceps polysaccharide treatment groups, increase of eosinophil counts challenged by OVA was decreased in BALF of mice. ④ The increased levels of IL-4, IL-5, IL-13 challenged by OVA in BALF of mice were decreased by Cordyceps polysaccharide treatment. ⑤ The increased expressions of IL-4, IL-5, IL-13 mRNA challenged by OVA in lung tissues were also decreased by cordyceps polysaccharide treatment. **CONCLUSION** Cordyceps polysaccharide efficiently inhibited the eosinophil inflammation in lung tissue and may be of therapeutic value as a novel treatment of asthma.

KEY WORDS: Cordyceps polysaccharide; asthma; airway inflammation; airway hyperresponsiveness

过敏性哮喘是一种以嗜酸性粒细胞(EOS)为主的慢性气道炎症性疾病^[1]。大量实验研究表明, 哮喘的多种炎症细胞浸润、炎症介质和细胞因子参与的鼠在吸入变应原后的迟发反应相时, 支气管灌洗液

作者简介: 王珊琳, 女, 主治医师 Tel: (0579)86856171 E-mail: silence741127@sina.com

(BALF)中EOS数量明显增多,活化的EOS可释放多种碱性蛋白和脂质体造成气道上皮损伤、气道反应性增高、黏液分泌增多,以及间歇性气道阻塞;EOS尚能释放多种细胞因子,影响其他细胞功能^[2]。冬虫夏草是一种名贵的药用真菌,具有抗癌症、抗衰老,增强人体免疫功能的作用;在民间冬虫夏草常用于支气管哮喘的治疗。最近有研究报道冬虫夏草及其它虫草属植物粗提物具有抗过敏性哮喘作用^[3-4]。现代天然药物化学表明冬虫夏草中的多糖是由甘露糖、半乳糖、葡萄糖等单糖以一定的糖苷键组成的分子量在23 000~632 000 Da多聚糖^[5]。实验证明,虫草多糖可以调节人体免疫及抗肿瘤作用^[6-8]。考虑到冬虫夏草在治疗呼吸系统方面的独特作用,且文献支持其调节免疫活性部位为多糖,笔者采用天然药物化学方法从冬虫夏草中提取出多糖成分并用于抗过敏性哮喘的研究,在国内外尚属首次,希望能够引起广大药学研究人员对该药的关注,也为中医冬虫夏草治疗哮喘提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料

6周龄SPF级Balb/c纯系小鼠,♀,32只,体重22~25 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物合格证号:SCXK(京)20060009。虫草多糖由浙江大学药学院中药与天然药物研究室提供,采用分光光度法测定虫草多糖的含量为92.6%^[9]。卵白蛋白(OVA):I级(美国Sigma公司);氢氧化铝凝胶(美国Sigma公司);IL-4、IL-5、IL-13酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国R&D公司);氯化乙酰胆碱(Ach,美国Sigma-aldrich公司);超声雾化器(德国Porta-Neb,Boehringer Ingelheim公司);动物肺功能体描箱、呼吸机及AniRes2003分析软件(北京贝兰博科技有限公司);TRIzol试剂(美国Intrigen公司);RT-PCR反应系列试剂(美国Takara公司);小鼠RT-PCR引物序列:IL-4引物序列上游5'-CCT GCT CTT CTT TCT CGA ATG T-3',下游5'-TTT CAG TGA TGT GGA CTT GGA C-3';IL-5上游5'-GGC TTC CTG TCC CTA CTC ATA A-3',下游5'-TTG CCC ACT CTG TAC TCA TCA C-3';IL-13上游5'-GTG TCT CTC CCT CTG ACC CTT A-3',下游5'-GGC TAC TTC GAT TTT GGT ATC G-3';GAPDH引物序列:上游5'-AGT ATG ACT CCA CTC ACG GCA A-3',下游5'-TCT CGC TCC TGG AAG ATG GT-3';PCR引物由上海申能

博彩公司合成,PCR产物图像分析软件为Gel-Pro Analyze。

1.2 方法

1.2.1 小鼠分组与哮喘模型建立 采用随机表法将小鼠随机等分成4组:正常对照组、哮喘组、地塞米松组和虫草多糖组,每组8只。除正常对照组外,各组小鼠腹腔注射0.1 mL致敏液(含OVA 10 μg,氢氧化铝凝胶 50 μg),第14天再次以相同的剂量和方法重复致敏,21 d后以1%OVA溶液超声雾化吸入激发,每日30 min,连续14 d。地塞米松组:雾化吸入前30 min按4 mg·kg⁻¹,腹腔注射地塞米松溶液。虫草多糖组在雾化吸入前30 min予虫草多糖羧甲基纤维素钠溶液灌胃,100 mg·kg⁻¹。正常对照组:小鼠第1,14天腹腔注射生理盐水0.1 mL,第21天后以生理盐水溶液超声雾化,每天30 min,连续14 d。

1.2.2 肺功能检测 以70 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠腹腔注射麻醉小鼠后,切开颈部皮肤,套管针置入、固定。用4号半针穿刺小鼠尾静脉,连接含Ach溶液的注射器备用。将小鼠放入体描箱中,密闭,按说明书操作连接吸气管、呼气管和测压管。设置机械通气参数:呼吸频率90次·min⁻¹、潮气量5~6 mL·kg⁻¹,水封瓶调节呼气末压力为-8 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa),记录跨肺压、流速、潮气容积的变化,待基线平稳每隔5 min分别注射Ach10,30,90,270 μg,并记录每次注射1 min后的最大气道阻力(RL)。

1.2.3 支气管肺泡灌洗液EOS计数和IL-4、IL-5、IL-13含量测定 4组小鼠于最后一次OVA雾化吸入后48 h,腹腔注射3%戊巴比妥钠溶液2 mL·kg⁻¹麻醉后,摘除眼球采血,颈部切开皮肤暴露气管,插入5号针头,用1 mL注射器分3次缓慢注入冰的PBS液,每次注入量为0.3 mL,收集灌洗液于离心管中,1 500 r·min⁻¹离心10 min,转移上清于另外EP管并储存于-70℃冰箱保存,然后使用ELISA试剂盒检测小鼠支气管肺泡灌洗液中IL-4、IL-5、IL-13细胞因子浓度。细胞沉淀用100 μL PBS液重悬,取10 μL涂片,Wright-Giemsa染色,至少计数200个细胞中EOS数量。

1.2.4 小鼠肺组织IL-4,IL-5,IL-13 mRNA表达的检测 4组小鼠末次激发后48 h,开胸,取右侧肺组织,置于DEPC处理高压灭菌过的冻存管中,-70℃保存,待提取总RNA进行RT-PCR。肺组织

RNA 提取按 Trizol 说明书进行操作, IL-4, IL-5, IL-13 RT-PCR 条件如下: 50 °C RT 1 h, 94 °C 5 min 终止 RT 反应的同时进行扩增预变性, 94 °C 变性 30 s, 56 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 循环 40 次, 最后 68 °C 延伸 5 min。PCR 产物于 20 g·L⁻¹ 琼脂糖凝胶上, 在 100 V·cm⁻¹ 电压下电泳 30 min, 立即置于紫外线透射检测仪下观察, 扫描输入计算机, 然后使用 Gel-pro analyzer 软件进行光密度测量, IL-4, IL-5 和 IL-13 条带的光密度值分别与 GAPDH 条带的光密度值进行比较, 以其比值表示 IL-4, IL-5 和 IL-13 mRNA 表达的相对强度。

1.2.5 小鼠肺组织病理改变 4 组小鼠支气管灌洗后取下叶肺组织, 4% 中性多聚甲醛固定液固定, 24 h 内送至病理科进行 HE、刚果红和 PAS 染色。组织切片由欧林巴斯 BX-51 显微镜观看分析经 DP50 数码相机抓拍成像。

1.2.6 统计学分析 所有数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验符合正态性, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, SPSS16.0 统计软件分析所有数据, 用析因设计方差分析和单因素方差分析, LSD 检验对各组均数进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 气道高反应实验

哮喘组小鼠 Ach 诱导的气道阻力较正常组增加 ($P < 0.05$)。虫草多糖治疗降低 OVA 致敏鼠 Ach 诱导的气道高反应 ($P < 0.05$), 与地塞米松组气道反应性比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果见图 1。

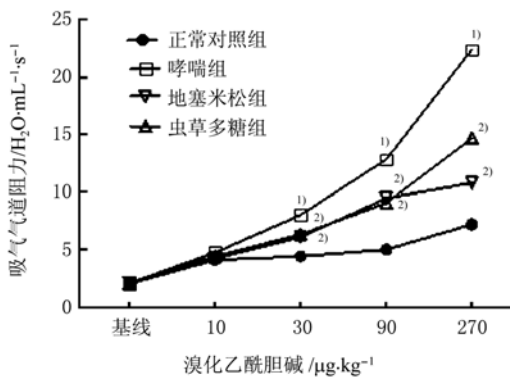


图 1 虫草多糖降低 Ach 诱导的哮喘鼠气道高反应与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与哮喘组比较, ²⁾ $P < 0.05$

Fig 1 Treatment with Cordyceps polysaccharide decreased the development of airway hyperreactivity in OVA-induced mice

Compared with the normal group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the OVA group, ²⁾ $P < 0.05$

2.2 肺组织病理变化

HE 染色正常对照组小鼠气道上皮平整, 黏膜下未见炎细胞浸润, 肺泡腔内未见炎性渗出, 气管平滑肌无增厚。哮喘组小鼠气道上皮不完整, 纤毛脱落, 黏膜下有大量炎性细胞浸润, 虫草多糖和地塞米松组上皮损伤, 炎性细胞浸润较轻。刚果红染色哮喘组小鼠有明显的嗜酸性粒细胞浸润, 虫草多糖和地塞米松组较少。PAS 染色哮喘小鼠气道腔存在大量的黏性蛋白和杯状细胞增生, 虫草多糖和地塞米松组较少见。组织切片见图 2。

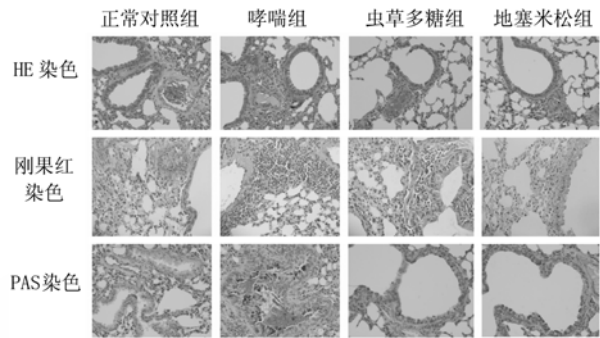


图 2 虫草多糖抑制 OVA 诱导的肺组织炎症 (400×)

Fig 2 Inhibition of Cordyceps polysaccharide on the lung inflammation OVA-induced. Lung paraffin sections stained with HE, Congo red and PAS staining (400×)

2.3 BALF 中 EOS 计数

OVA 诱导的哮喘组 BALB/c 小鼠 BALF 中 EOS 数量较正常组显著增加 ($P < 0.05$), 虫草多糖组显著抑制 BALF 中的嗜酸性粒细胞数量 ($P < 0.05$), 结果见表 1。

表 1 虫草多糖抑制 OVA 诱导的哮喘鼠支气管灌洗液中炎症细胞募集 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Inhibition of Cordyceps polysaccharide on inflammatory cell recruitment into BALF of mice induced by OVA ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	支气管灌洗液 EOS 计数
正常对照组	0
哮喘组	111.17±13.42 ¹⁾
虫草多糖组	53.29±7.81 ²⁾
地塞米松组	49.54±4.95 ²⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与哮喘组比较, ²⁾ $P < 0.05$

Note: Compared with the normal group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the OVA group, ²⁾ $P < 0.05$

2.4 IL-4、IL-5、IL-13 水平测定结果

OVA 诱导的哮喘鼠 BALF 中 IL-4、IL-5、IL-13 水平较正常组显著增加 ($P < 0.05$), 虫草多糖组和地塞米松组 IL-4、IL-5、IL-13 较哮喘组显著减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表2 虫草多糖抑制OVA诱导的哮喘鼠支气管灌洗液中炎症因子IL-4, IL-5 和 IL-13 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Treatment with Cordyceps polysaccharide decreased the IL-4, IL-5, IL-13 levels in BALF of mice induced by OVA($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	支气管灌洗液/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$		
	IL-4	IL-5	IL-13
正常对照组	16.85 $\pm$ 2.78	17.58 $\pm$ 2.65	24.40 $\pm$ 2.72
哮喘组	58.93 $\pm$ 4.54 ¹⁾	52.94 $\pm$ 9.18 ¹⁾	156.66 $\pm$ 5.78 ¹⁾
虫草多糖组	35.44 $\pm$ 3.31 ²⁾	37.31 $\pm$ 4.38 ²⁾	58.15 $\pm$ 5.98 ²⁾
地塞米松组	31.64 $\pm$ 2.54 ²⁾	34.14 $\pm$ 5.51 ²⁾	50.47 $\pm$ 6.96 ²⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与哮喘组比较, ²⁾ $P<0.05$

Note: Compared with the normal group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the OVA group, ²⁾ $P<0.05$

2.4 肺组织 IL-4, IL-5, IL-13 mRNA 的表达

哮喘组小鼠肺组织 IL-4, IL-5, IL-13 mRNA 表达较正常组增强, 虫草多糖组 IL-4, IL-5, IL-13 mRNA 的表达较哮喘组降低($P<0.05$), 但仍高于正常对照组。地塞米松组 IL-4, IL-5, IL-13 mRNA 的表达较哮喘组减弱($P<0.05$), 但较正常对照组仍增强。结果见图 3。

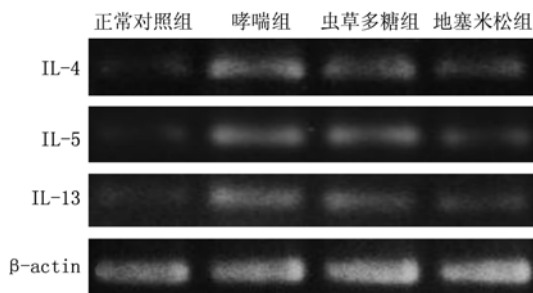


图3 虫草多糖抑制哮喘鼠肺组织中 IL-4, IL-5, IL-13 mRNA 的表达

Fig 3 Inhibition of Cordyceps polysaccharide on OVA-induced IL-4, IL-5, IL-13 mRNA expressions in the lung tissues

3 讨论

支气管哮喘是临床常见病、多发病。近年随着全球气候的改变, 特别是在发达国家发病率仍旧逐年上升。全世界目前有哮喘患者约 1.5 亿以上, 全球每年因哮喘死亡者多达 18 万。而我国哮喘病患者约 2 500 万, 总发病率约为 2%, 成为我国第二大呼吸道疾病。目前, 糖皮质激素是治疗哮喘最有效的药物, 具有减轻 EOS 浸润, 减轻气道高分泌、高反应作用。但长期大剂量使用糖皮质激素可产生高血压、高血糖、骨质疏松等严重不良反应^[10]。所以开发不良反应小、疗效好的抗哮喘天然药物仍然具有现实意义。

冬虫夏草属于子囊菌纲, 肉座菌目, 麦角菌科 (Clavicipitaceae), 虫草属 (Cordyceps)^[11]。冬虫夏草

是虫草属真菌寄生在蝙蝠蛾上的结合体。蝙蝠蛾幼虫经虫草菌感染在冬天钻入地下致病死亡, 菌核就在病虫尸体上形成, 外表仍保持原来虫形, 到翌年夏季温暖潮湿适于菌体生长时, 从虫体头部生出一根有柄呈棕色、紫褐色、咖啡色至深褐色的棒状子实体, 长 4~11 cm, 粗约 3 mm, 形似 1 株野草, 故名“冬虫夏草”^[12]。据药理学及临床研究表明, 冬虫夏草具有抗呼吸道炎、抗肿瘤及降血糖等多种生物活性, 是天然药物化学和药理学研究中的热点^[13-14]。通过本次研究表明虫草多糖能显著改善哮喘小鼠气道炎症, 减少促炎因子的生成, 发挥抗哮喘作用。

支气管周围和小血管周围嗜酸性粒细胞浸润是过敏性哮喘的显著特征。浸润的嗜酸性粒细胞活化后通过脱颗粒方式释放碱性蛋白、阳离子蛋白、白三稀等有害物质直接损伤内皮^[15], 造成气道对外界抗原刺激反应增高、气道收缩、分泌物增加; 活化的嗜酸性粒细胞尚通过释放促炎因子方式与其它炎症细胞产生作用, 调节整个免疫过程。本次实验肺组织 HE 染色显示未治疗组支气管周围和小血管周围炎症细胞浸润, 而刚果红染色显示浸润的炎症细胞 60% 为嗜酸性粒细胞, 是特征性过敏性气道炎症的表现。而虫草多糖组细支气管和小血管周围嗜酸性粒细胞浸润被大量抑制, 与地塞米松组相仿, 说明虫草多糖能够有效地抑制 EOS 向气道和肺血管周围募集。同时虫草多糖治疗后的气道上皮损伤、水肿、杯状细胞和粘痰蛋白亦较未治疗组亦有明显的减少, 对 Ach 诱导的气道高反应降低, 说明虫草多糖可减轻哮喘患者的症状和改善通气。Th2 优势在哮喘的发病机制中起到关键作用^[16], Th2 细胞通过分泌 IL-4、IL-5 等主要因子诱导 EOS 早期分化、活化及向炎症区域的募集, 并最终导致 EOS 的脱颗粒^[17-18]。IL-13 在哮喘气道炎症同样起到中心调节作用, 诱导气道高反应性和黏液高分泌。虫草多糖显著下调支气管灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-13 等炎症因子, 同时使肺组织 IL-4、IL-5、IL-13mRNA 表达减少, 说明虫草多糖具有抑制哮喘患者 Th2 优势, 起到免疫调节的作用, 这与以前的文献报道相一致。另外, 虫草多糖的急性毒性实验显示 LD₅₀ 在 5.0 g·kg⁻¹ 以上, 属于无毒级药物。

总之, 虫草多糖能有效地抑制 OVA 诱导的哮喘鼠气道嗜酸性粒细胞增多症, 对哮喘起到一定的治疗效果, 具有很好的研究和开发价值。

REFERENCES

- [1] KAY A B. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma [J]. Trends Mol Med, 2005, 11(4): 148-152.
- [2] KULKARNI N S, HOLLINS F, SUTCLIFFE A, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: A novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma [J]. J Allergy Clin Immun, 2010, 126(1): 61-69.
- [3] HSU C H, SUN H L, SHEU J N. Effects of the immunomodulatory agent cordyceps militaris on airway inflammation in a mouse asthma model [J]. Pediatr Neonatol, 2008, 49(5): 171-178.
- [4] LIN X X, XIE Q M, SHEN W H, et al. Effects of fermented Cordyceps powder on pulmonary function in sensitized guinea pigs and airway inflammation in sensitized rats [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2001, 26(9): 622-625.
- [5] WANG P, ZHENG M, HE J Y, et al. Research progress in chemical structure and pharmaceutical activities of Cordyceps polysaccharide [J]. J Zhejiang Univ Technol(浙江工业大学学报), 2010, 38(2): 129-133.
- [6] REN J, ZHANG Q L, ZHENG L I. Effects of polysaccharides from cultured *Cordyceps sinensis* on immune function of immunosuppressed mice [J]. J Fourth Mil Med Univ(第四军医大学学报), 2007, 28(21): 1967-1969.
- [7] ZHONG M, WANG L H, MA H. Effect of selenium-protein polysaccharide extracted from Se-rich Cordyceps militaris on tumor-bearing mice [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 133(18): 2120-2123.
- [8] SHAO P, LI K J, ZHAO N J. A polysaccharide isolated from *Cordyceps sinensis*, a traditional Chinese medicine, protects PC12 cells against hydrogen peroxide- induced injury [J]. Life Sci, 2003, 73(19): 2503-2513.
- [9] LAI Y B, WANG Q, SUN Y. Determination and analysis of *Cordyceps Militaris*(Fr) Link's amylose content [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2001, 23 (7): 517-518.
- [10] BARNES P J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation [J]. J Steroid Biochem, 2010, 120(3): 76-85.
- [11] WANG Z S, GU Y X, ZHOU L. Chemical constituents of *Cordyceps sinensis* mycelial fermentation preparations in solid media [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2005, 17(3): 331- 336.
- [12] MIYAZAKI T, OIKAWA N, YAMADA H. Studies on fungal polysaccharides, Galatomannan of *Cordyceps sinensis* [J]. Biol pharm Bull, 1977, 25(12): 3324- 3328.
- [13] KIM H S, KIM J Y, KANG J S. Cordlan polysaccharide isolated from mushroom *Cordyceps militaris* induces dendritic cell maturation through toll-like receptor 4 signalings [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(7): 1926-1933.
- [14] CHEN W X, ZHANG W Y, SHEN W B. Effects of the acid polysaccharide fraction isolated from a cultivated *Cordyceps sinensis* on macrophages *in vitro* [J]. Cellular Immunol, 2010, 262(1): 69-74.
- [15] WARDLAW A J. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm [J]. J Allergy Clin Immun, 1999, 104(5): 917-926.
- [16] HAZLEWOOD L C, WOOD L G, HANSBRO P M, et al. Dietary lycopene supplementation suppresses Th2 responses and lung eosinophilia in a mouse model of allergic asthma [J]. J Nutr Biochem, 2011, 22(1): 95-100.
- [17] BLANCHARD C, DURUAL S, ESTIENNE M, et al. Eotaxin-3/CCL26 gene expression in intestinal epithelial cells is up-regulated by interleukin-4 and interleukin-13 via the signal transducer and activator of transcription 6 [J]. Int J Biochem Cell B, 2005, 37(15): 2559 - 2573.
- [18] EPSTEIN M M. Targeting memory cells for the treatment of allergic asthma [J]. Pharmacol Therapeut, 2006, 109(2): 107-136.