

文章编号: 1004-0374(2013)11-1089-05

# SOCS-3在哮喘Th1/Th2免疫失衡中的作用研究进展

邓 伊, 王志强\*

(三峡大学医学院, 宜昌 443002)

**摘要:** 支气管哮喘(简称哮喘)是一种以Th1/Th2免疫失衡、Th2优势应答为特征的慢性气道炎症性疾病。细胞因子信号转导抑制因子3(SOCS-3)是一类与细胞因子JAK/STAT信号转导途径有关的负反馈调节因子,参与细胞固有免疫、获得性免疫和炎症反应。近年来研究发现,在哮喘的发生发展中SOCS-3均表现出分子水平或功能的异常,提示SOCS-3可作为哮喘诊断和治疗的新靶点。就SOCS-3与哮喘的关系研究进展进行综述,讨论其在哮喘Th1/Th2免疫失衡中的作用。

**关键词:** SOCS-3; 细胞因子; Th1/Th2; 哮喘

**中图分类号:** R562.2      **文献标志码:** A

## Research progress of SOCS-3 on the imbalance of Th1/Th2 in asthma

DENG Yi, WANG Zhi-Qiang\*

(Medical Science College of China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract:** Bronchial asthma (asthma) is a kind of chronic airway inflammatory diseases, characterized by immune imbalance of Th1/Th2 cytokine and Th2-skewed immune response. SOCS-3 is a negative feedback regulatory protein related to the cytokine signaling transduction pathways of JAK/STAT, which is mainly involved in innate and adaptive immunity and inflammation. In recent years, researches have found that SOCS-3 has an abnormal molecular level or impaired function during the onset and development of asthma. Therefore, SOCS-3 may serve as a therapeutic and diagnostic target for asthma. In this review, the advances of research on relationship between SOCS-3 and asthma were summarized, and the roles of SOCS-3 in the imbalance of Th1 and Th2 in asthma were discussed.

**Key words:** SOCS-3; cytokine; Th1/Th2; asthma

支气管哮喘是一种由多种炎性细胞和细胞因子相互作用引发的慢性气道炎症性疾病,其发病机制涉及复杂的细胞级联反应,现在仍不完全清楚,但T淋巴细胞中的Th1和Th2亚群功能失衡在哮喘炎症中起核心作用。细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS-3)是近年发现的一类新型细胞因子信号转导抑制分子,为SOCS家族的重要成员之一,主要参与信号转导途径的负反馈调节。

## 1 SOCS生物学特征

### 1.1 SOCS家族概述

Yoshinura等<sup>[1]</sup>于1995年研究细胞因子对易感

基因作用时,发现了一种受细胞因子诱导并对细胞因子信号转导有负调控作用的蛋白,因其含有SH2结构域而命名为CIS(cytokine inducible SH2 containing protein)。两年后,3个实验小组用不同的实验方法都发现SOCS家族的第二位成员SOCS-1蛋白。Starr等<sup>[2]</sup>在研究单核细胞白血病时,发现了一种抑制或阻滞IL-6对M1细胞诱导分化的蛋白,并将其命名为SOCS-1(suppressor of cytokine signaling-1)

收稿日期: 2013-05-31; 修回日期: 2013-06-20

基金项目: 三峡大学研究生科研创新基金项目(2012-CX055)

\*通信作者: E-mail: defly2008@163.com

蛋白,即细胞信号转导抑制因子或抑制蛋白;Naka等<sup>[3]</sup>也在对小鼠的实验中发现了一种能与STAT-3的SH2结构域发生交叉免疫反应的蛋白,将其命名为SSI-1(STAT induced STAT inhibitor-1),即STAT诱导的STAT抑制蛋白1;Endo等<sup>[4]</sup>发现一种新型的JAK(Janus family kinase)调节蛋白,能与JAK2催化域JH1结合,从而将其命名为JAB(JAK-binding protein),即JAK结合蛋白,与前者不同的是JAB是人源的。鼠源SOCS-1基因编码212个氨基酸的蛋白质,人源SOCS-1基因编码211个氨基酸的蛋白质。尽管以上3者的种属来源不尽相同,但同源性高达95%以上。1998年,Hilton等<sup>[5]</sup>和Yoshinura<sup>[6]</sup>发现了SOCS家族的另几位成员。到目前为止,SOCS家族的主要成员有8位,即SOCS1~7及CIS。

## 1.2 SOCS结构特征

SOCS家族各成员尽管氨基酸数目有所不同,结构上也有很大的差异,但是大都具有3个共同结构<sup>[7]</sup>:N端可变区、SH2结构域和SOCS盒(socs box)。其中SH2结构域和SOCS盒是SOCS调节信号转导途径所必需的功能区域。SH2结构域与JAK(janus family kinase)结合,介导SOCS与其他信号转导分子间的结合和相互作用<sup>[8]</sup>。与SH2结构域相邻的N端是其发挥功能的重要结构,SOCS-1与SOCS-3在此区域有一段氨基酸序列是高度同源的,称为激酶抑制区(kinase inhibit region, KIR)<sup>[9]</sup>。KIR与JAK活化环(activation loop)有高度亲和性,因此,KIR可以竞争性地与JAK结合,抑制JAK的激酶活性,阻断STAT磷酸化,从而抑制细胞信号转导的级联反应。SOCS盒是C端的一段保守序列,由40个氨基酸残基组成,同源性在80%以上<sup>[10]</sup>。它不仅以防止SOCS蛋白被蛋白酶降解,而且募集延伸蛋白BC(elongin BC)、Cullin5、泛素酶E2等形成泛素化复合物,促使JAK被泛素链标记,最后通过泛素化被降解<sup>[11]</sup>。SOCS家族蛋白的N端的长度是可变的,其范围在50~380个氨基酸不等。SOCS1~3以及CIS的N末端相对较短,有50~75个氨基酸,而SOCS4~7的N末端较长,有数百个氨基酸。

## 1.3 SOCS-3的表达和沉默

SOCS-3作为SOCS家族的重要成员之一,在人体分布广泛,包括胸腺、脑、心脏、骨骼肌、肺、肌肉、前列腺等,不同的组织含量不等。正常情况下,细胞内SOCS-3表达水平很低或是不表达<sup>[12]</sup>,但在

细胞因子(如IL-6、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、EPO、GH、LIF等)和激素的刺激下,可快速诱导SOCS-3的转录和表达,SOCS-3水平迅速升高,而产生的SOCS-3又抑制这种表达机制,形成一个负反馈调节通路。这种诱导效应具有组织细胞特异性,同时也有可能受到其他SOCS蛋白的调控,如瘦素(leptin)、白血病抑制因子(LIF)、睫神经营养因子(CNTF)等可诱导SOCS3 mRNA表达,而不诱导其他SOCS mRNA的表达<sup>[13]</sup>。在许多肿瘤细胞中都有发现基因沉默现象,这是由于启动子区CpG岛的异常高度甲基化导致的。SOCS-3启动子区的CpG岛是转录因子的结合位点,对SOCS-3的转录起始起着重要的作用。在肿瘤的发生过程中存在JAK/STAT信号通路的异常活化,而SOCS-3在肿瘤细胞系中经常发生甲基化而被关闭表达<sup>[14]</sup>,所以,SOCS-3的沉默可能是JAK/STAT信号通路异常活化的重要原因。

## 1.4 SOCS-3抑制信号转导的作用机制

细胞因子与特异性细胞因子受体结合后,激活JAK/STAT(janus kinase/signal transducer and activator of transcription)信号通路,导致STAT磷酸化形成二聚体,信号转导入细胞核,刺激核内SOCS-3基因发生转录<sup>[15]</sup>,而表达产物SOCS-3蛋白又反馈性抑制JAK/STAT信号蛋白转导的作用,从而阻碍了JAK/STAT信号通路转导。SOCS-3的负反馈调节主要通过以下3种途径<sup>[16]</sup>。(1)通过与SH2结构域相邻的激酶抑制区(KIR)作为假底物,竞争性地与JAK底物结合,抑制JAK激酶的活性,阻断STAT蛋白磷酸化,从而抑制细胞信号转导的级联反应。(2)利用SH2结构域与STAT结构具有相似性,SOCS与STAT竞争靶蛋白结合位点,抑制STAT的活性,使其不能磷酸化而阻断信号转导;SOCS-3基因的启动子含有STAT1/STAT3的结合位点,能调节相关基因的表达。(3)SOCS盒募集延伸蛋白BC、Cullin5、Rbx2、泛素结合酶E2形成复合体,使结合于巯基结构域上的JAK受体被泛素链标记,进而通过泛素化使其降解,最终抑制JAK/STAT信号转导。前两种机制都是抑制了JAK/STAT的催化活性,而保留了细胞因子受体,后一种机制却使JAK和细胞因子受体都被降解。

## 2 SOCS-3与哮喘

### 2.1 哮喘发病免疫机制

支气管哮喘是由多种细胞参与的气道慢性炎症性疾病,包括气道炎性细胞(如嗜酸粒细胞、肥大

细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞)和结构细胞(如平滑肌细胞、气道上皮细胞)等。目前哮喘发病机制仍不完全清楚,主要与变态反应、气道炎症反应、气道高反应性、神经因素等相互作用有关。但近年来较多的研究显示,辅助性T淋巴细胞中的Th1和Th2亚群免疫应答失衡和Th2优势应答是哮喘发病的关键机制。

## 2.2 SOCS-3影响Th1/Th2免疫平衡

CD4<sup>+</sup>T细胞选择性地分化为Th1、Th2、Th17及Treg。微环境中的细胞因子种类是影响Th细胞分化的关键因素,是T细胞成熟的重要调节器。已有研究显示,IFN- $\gamma$ /STAT1途径和IL-12/STAT4途径促进CD4<sup>+</sup>T细胞向Th1分化,而IL-4/STAT6途径则有利于Th2分化<sup>[17]</sup>。SOCS调节细胞因子信号途径调节CD4<sup>+</sup>T细胞的分化,其中SOCS-1和SOCS-3发挥着主要作用<sup>[18]</sup>。SOCS-1通过抑制STAT6的活化,抑制IL-4诱导的Th2细胞分化;SOCS-3过度表达抑制IL-12依赖的STAT4活化,抑制Th1分化,进而增强Th2分化。另外,SOCS-3通过抑制STAT3途径,抑制IL-6、IL-21、IL-23的表达。因此,在不同免疫状态下,SOCS-3可能表现为促进或抑制炎症反应。在T细胞中,条件性地去除SOCS-3基因,既可表现为抑制Th1型免疫反应,又可表现为抑制Th2型免疫反应。这种抑制效应可能是由于增强了免疫抑制细胞TGF- $\beta$ 和IL-10的水平,而不是直接作用于Th1和Th2细胞的分化。研究显示,Th1优势表达时,SOCS-1在Th1中的表达是在Th2中的5倍;而Th0向Th2分化时,SOCS-3的表达量则是Th1中的23倍<sup>[19]</sup>。对临床上支气管哮喘和异位性皮炎患者的外周血细胞进行测定,发现SOCS-3 mRNA表达与病情严重程度呈正相关。动物实验进一步发现,SOCS-3转基因小鼠在哮喘发作时,Th2型免疫应答和气道高反应性等病理特征更为显著,而Th1型细胞因子TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 表达则明显减少。显性负突变SOCS-3转基因小鼠与SOCS-3基因敲除小鼠则表现为Th2型免疫应答减弱,说明SOCS-3的高表达打破了Th1/Th2免疫平衡,使T细胞向着有利于过敏反应发生的Th2型细胞免疫方向分化发展<sup>[20]</sup>。因此,在Th2介导的过敏性免疫疾病中,SOCS-3起到了调节和维持的作用,提示SOCS-3可以作为抗过敏药物研制的新靶点。

## 2.3 抑制SOCS-3表达在哮喘治疗的价值

SOCS-3是机体免疫反应重要的负反馈调节因

子,与哮喘的发生发展有着密切的关系。SOCS-3主要在Th2细胞中表达,促进Th2分泌IL-4、IL-5、IL-10等细胞因子和Th2介导的体液免疫和超敏反应。同时,SOCS-3可以抑制STAT3信号的激活,抑制Th1型保护性免疫反应,抑制Th1分泌IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\beta$ 等细胞因子,减弱巨噬细胞活化等免疫应答<sup>[21]</sup>。另外,Th1型细胞和Th2型细胞相互制约失衡后,Th2型细胞因子可以进一步抑制Th1细胞分泌细胞因子,促进Th2优势的免疫应答。因此,抑制或阻断SOCS-3的表达在哮喘的治疗中十分有价值。

Th1和Th2两个亚群的分化平衡,在很大程度上是由Th1型和Th2型细胞因子的相互作用所介导,并且Th1和Th2分化程度和分化后的稳定性与Th起始致敏时的条件有关。有研究显示,Th2型细胞因子IL-4和IL-10对Th1型细胞因子IFN- $\gamma$ 的分泌有明显抑制作用,如在Th0向Th1分化早期加入IL-4,则表现为持久性Th1抑制作用,导致Th1分化持续受阻<sup>[22-23]</sup>。在SOCS-3转基因T细胞的培养中,IL-12介导的Th1细胞分化被选择性抑制,而IL-4介导的Th2细胞分化仍保持稳定,促进Th2优势表达,这可能与阻滞IL-12受体信号转导链有关,最终致使Th1/Th2免疫失衡。Sun等<sup>[24]</sup>采用siRNA干预沉默STAT4或SOCS-3,后与淋巴细胞共培养检测T细胞表达情况,结果显示STAT4具有调控IL-12诱导T细胞向Th1分化的作用,并且抑制Th2的分化。在STAT4缺乏时,Th1细胞分化减少,而Th2细胞分化加强,说明抑制SOCS-3的表达对IL-12或IL-4调节T细胞分化有一定的影响。同样地,Moriwaki等<sup>[25]</sup>的一系列研究发现,采用电穿孔技术把SOCS-3的siRNA导入CD4<sup>+</sup>T细胞中使SOCS-3沉默后,与对照组相比,SOCS-3表达减少40%,Th2分化受到抑制,IL-17表达增强;他们后又通过SOCS3<sup>fllox/fllox</sup>小鼠与CD4-Cre转基因小鼠杂交灭活T细胞中的SOCS-3,与卵清蛋白诱导的哮喘小鼠相比,杂交小鼠的肺泡灌洗液中存在较少的IL-4和嗜酸性粒细胞。这些研究显示,有效抑制SOCS-3在CD4<sup>+</sup>T细胞中的表达,可以在过敏性哮喘的发生发展过程中发挥治疗作用。另外,López等<sup>[26]</sup>采用质粒编码半乳糖凝集素-3(Gal-3)对慢性哮喘小鼠进行基因治疗,并运用微阵列数据分析法定量分析结果,相对于哮喘模型组,治疗组小鼠细胞中SOCS-3表达减低,说明Gal-3对SOCS-3负调控改善了Th2型过敏性炎症,是一个有价值的治

疗途径。

#### 2.4 SOCS-3与哮喘发生中的炎症反应

哮喘是一种以 Th2 细胞优势表达和嗜酸性细胞增多等为特征的炎症反应疾病。在炎症反应中,巨噬细胞受到微环境的影响而被极化为不同的表型,表现出明显的功能差异。M1 型和 M2 型巨噬细胞分别通过参与增强炎症反应或下调免疫应答两个截然不同的过程来调节炎症反应。Spence 等<sup>[27]</sup>研究发现, M2 型巨噬细胞在 SOCS-3 缺陷小鼠体内大量表达, 而 M1 型巨噬细胞则在 SOCS-2 缺陷小鼠体内表达升高, 这证明 SOCS 是巨噬细胞极化的重要调节蛋白, 间接通过巨噬细胞调节免疫应答。Qin 等<sup>[28]</sup>研究 SOCS-3 对巨噬细胞极化和功能的影响, 发现与 SOCS-3 转基因小鼠相比, 从 SOCS-3 基因缺陷小鼠体内提取的巨噬细胞显示出具有增强和延长 JAK/STAT 信号通路的作用, 并且具有更强的诱导 Th1 和 Th17 细胞分化的能力。这显示 SOCS-3 与抑制 M1 型促炎症反应巨噬细胞有关, 人们可以通过抑制 SOCS-3 基因的表达来减轻炎症反应, 进而达到治疗炎症疾病的目的。因此, 在哮喘的发生过程中, M1 型巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子、趋化因子(如 IL-12、IL-6、TNF 等), 促进 IL-12 介导的 Th1 的反应; 而 M2 型巨噬细胞有支持 Th2 相关效应的的作用, 分泌抗炎细胞因子、生长因子(如 IL-10、TGF- $\beta$  等)参与气道重塑。

随着对哮喘发病机制的深入探索, 发现血清 IgE 水平与 SOCS-3 密切相关, 而 IgE 抗体水平升高是哮喘发病中最关键的因素之一。研究发现, SOCS-3 表达可致外周 Th2 细胞累积增加<sup>[29]</sup>, Th2 通过分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 促进 B 细胞分泌 IgE, IgE 与肥大细胞结合后再与嗜碱性粒细胞上的高亲和力 IgE 受体 Fc $\epsilon$ R I 结合, 当变应原再次进入机体结合 IgE 后, 诱发多种生物活性物质的合成和释放, 导致速发超敏反应(I 型超敏反应)<sup>[30]</sup>。因此, 临床上通过抑制 SOCS-3 治疗 IgE 类过敏性哮喘是新的研究方向。

### 3 结语

SOCS-3 影响 Th1/Th2 免疫平衡, 对哮喘的发生发展有着重要的作用, 因此, 通过抑制其表达来治疗哮喘是目前研究的一个重要方向。近年来, 以 SOCS-3 为分子靶标、SOCS-3 基因为靶基因, 对支气管哮喘等疾病的研究还在起步阶段。随着对 SOCS 蛋白表达研究的深入, 与 SOCS-3 相关的小

分子化学物质会相继出现, 针对 SOCS-3 的有效药物将会开拓哮喘治疗药物的新市场。

目前研究已经证实, SOCS 家族中 SOCS-1、SOCS-3 和 SOCS-5 可以调节 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化, 但其他家族成员是否有同样的作用则不十分清楚。SOCS 家族成员间的相互作用以及表达差异又会如何影响机体免疫应答还有待于研究。此外, 树突状细胞或巨噬细胞的表达情况与 SOCS 家族成员是否具有关联性, 也是需要研究的。

#### [参 考 文 献]

- [1] Yoshimura A, Ohkubo T, Kiguchi T, et al. A novel cytokine-inducible gene CIS encodes an SH2-containing protein that binds to tyrosine-phosphorylated interleukin 3 and erythropoietin receptors. *EMBO J*, 1995, 14(12): 2816-26
- [2] Starr R, Willson TA, Viney EM, et al. A family of cytokine-inducible inhibitors of signaling. *Nature*, 1997, 387(6636): 917-21
- [3] Naka T, Narazaki M, Hirata M, et al. Structure and function of a new STAT-induced STAT inhibitor. *Nature*, 1997, 387(6636): 924-9
- [4] Endo TA, Masuhara M, Yokouchi M, et al. A new protein containing an SH2 domain that inhibits JAK kinases. *Nature*, 1997, 387(6636): 921-4
- [5] Hilton DJ, Richardson RT, Alexander WS, et al. Twenty proteins containing a C-terminal SOCS box form five structural classes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(1): 114-9
- [6] Yoshimura A. The CIS/JAB family: novel negative regulators of JAK signaling pathways. *Leukemia*, 1998, 12(12): 1851-7
- [7] Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling by the SOCS and spread family proteins. *Keio J Med*, 2009, 58(2): 73-83
- [8] Babon JJ, Kershaw NJ, Murphy JM, et al. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity. *Immunity*, 2012, 36(2): 239-50
- [9] Akhtar LN, Benveniste EN. Viral exploitation of host SOCS protein functions. *J Virol*, 2011, 85(5): 1912-21
- [10] Babon JJ, Sabo JK, Soetopo A, et al. The SOCS box domain of SOCS3: structure and interaction with the elonginBC-cullin5 ubiquitin ligase. *J Mol Biol*, 2008, 381(4): 928-40
- [11] Babon JJ, Sabo JK, Zhang JG, et al. The SOCS box encodes a hierarchy of affinities for Cullin5: implications for ubiquitin ligase formation and cytokine signalling suppression. *J Mol Biol*, 2009, 387(1): 162-74
- [12] Kolesnik TB, Nicholson SE. Analysis of suppressor of cytokine signalling (SOCS) gene expression by real-time quantitative PCR. *Methods Mol Biol*, 2013, 967: 235-48
- [13] Babon JJ, Nicola NA. The biology and mechanism of action of suppressor of cytokine signaling 3. *Growth Fac-*

- tors, 2012, 30(4): 207-19
- [14] Wilop S, van Gemmeren TB, Lentjes MH, et al. Methylation-associated dysregulation of the suppressor of cytokine signaling-3 gene in multiple myeloma. *Epigenetics*, 2011, 6(8): 1047-52
- [15] Palmer DC, Restifo NP. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in T cell differentiation, maturation, and function. *Trends Immunol*, 2009, 30(12): 592-602
- [16] Linossi EM, Babon JJ, Hilton DJ, et al. Suppression of cytokine signaling: The SOCS perspective. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(3): 241-8
- [17] Tamiya T, Kashiwagi I, Takahashi R, et al. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 980-5
- [18] Böttcher I, Bellinghausen I, König B, et al. Different regulation of T helper 1- and T helper 2-promoting cytokine signalling factors in human dendritic cells after exposure to protein versus contact allergens. *Immunology*, 2008, 123(1): 139-44
- [19] Cooper JC, Shi M, Chueh FY, et al. Enforced SOCS1 and SOCS3 expression attenuates Lck-mediated cellular transformation. *Int J Oncol*, 2010, 36(5): 1201-08
- [20] Zhang JG, Nicholson SE. Detection of endogenous SOCS1 and SOCS3 proteins by immunoprecipitation and western blot analysis. *Methods Mol Biol*, 2013, 967: 249-59
- [21] Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, et al. SOCS, inflammation, and autoimmunity. *Front Immunol*, 2012, 3: 20
- [22] Nakaya M, Hamano S, Kawasumi M, et al. Aberrant IL-4 production by SOCS3-over-expressing T cells during infection with *Leishmania major* exacerbates disease manifestations. *Int Immunol*, 2011, 23(3): 195-202
- [23] Tang JF, Guan SH, Wang ZG. Roles of interleukin-10 differentiated dendritic cell of allergic asthma patients in T-lymphocyte proliferation *in vitro*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(40): 2851-4
- [24] Sun L, Wei XL, Wang QS, et al. Experimental investigation of roles of STAT4 and SOCS3 in differentiation and cytokine secretion of T helper cells by RNA interference. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(17): 1197-202
- [25] Moriwaki A, Inoue H, Nakano T, et al. T cell treatment with small interfering RNA for suppressor of cytokine signaling 3 modulates allergic airway responses in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(4): 448-55
- [26] López E, Zafra MP, Sastre B, et al. Gene expression profiling in lungs of chronic asthmatic mice treated with galectin-3: down regulation of inflammatory and regulatory genes. *Mediators Inflamm*, 2011, 2011: 823279
- [27] Spence S, Fitzsimons A, Boyd CR, et al. Suppressors of cytokine signaling 2 and 3 diametrically control macrophage polarization. *Immunity*, 2013, 38(1): 66-78
- [28] Qin H, Holdbrooks AT, Liu Y, et al. SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation. *J Immunol*, 2012, 189(7): 3439-48
- [29] Hui Y, Xie JJ, Li L, et al. Association between suppressors of cytokine signaling mRNA expression and Th1/Th2 balance in children with asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2012, 14(10): 755-8
- [30] Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, et al. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India*, 2010, 27(2): 66-71