

· 综述 ·

基于 Tfh 细胞探讨中医药治疗炎症性肠病的新策略

王梦雪¹, 康增平¹, 蒋青青¹, 赵海梅², 黄小英³, 刘端勇^{4,5} (1. 江西中医药大学研究生院, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学中医学院, 江西 南昌 330004; 3. 江西中医药大学, 教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 4. 江西中医药大学方证研究中心, 江西 南昌 330004; 5. 江西中医药大学科技学院, 江西 南昌 330004)

摘要: 炎症性肠病是一种涉及环境、遗传、微生物和免疫等多种因素的慢性复发性肠道疾病。目前的西药治疗药物疗效差、副作用大、价格昂贵, 中医药凸显出了其独特的优势。滤泡辅助性 T 细胞(Follicular helper T cells, Tfh 细胞)是当前免疫学领域的研究热点, 其分化与功能异常可导致包括炎症性肠病在内的自身免疫性疾病的发生。大量的证据表明中医药复方及中药有效组分可通过调控 Tfh 细胞的数量水平、Tfh 细胞与滤泡调节性 T 细胞(Follicular regulatory T cells, Tfr 细胞)的平衡、Tfh 细胞功能蛋白分子等途径治疗实验性结肠炎。该文就 Tfh 细胞与炎症性肠病的关系、中医药调控 Tfh 细胞治疗炎症性肠病的机制作一综述, 为从 Tfh 细胞角度探索中医药治疗炎症性肠病奠定了科学的基础。在中医药的干预下, Tfh 细胞数量水平及功能的改善将有望成为中医药治疗炎症性肠病的新策略。

关键词: 炎症性肠病; 滤泡辅助性 T 细胞; 中医药; 治疗策略

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)07-1059-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.07.023

New Strategy of Traditional Chinese Medicine Based on Tfh Cells to Treat IBD

WANG Mengxue¹, KANG Zengping¹, JIANG Qingqing¹, ZHAO Haimei², HUANG Xiaoying³, LIU Duanyong^{4,5} (1. Department of Postgraduate, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 2. College of Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 3. Key Laboratory of the Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 4. The Research Center of Formula and Syndrome, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 5. Science and Technology College, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic and recurrent intestinal disease involving environmental, genetic, microbial, immune and other factors. Currently, western medicine has poor efficacy, large side effects and high price. Chinese medicine has highlighted its unique advantages. Follicular helper T cells (Tfh cells) are the focus of research in the field of immunology. The abnormal differentiation and function of Tfh cells can lead to autoimmune diseases, including inflammatory bowel disease. A great deal of evidence has showed that the compound prescription of Chinese medicine and its effective components can treat experimental colitis by regulating the number of Tfh cells, the balance between Tfh cells and follicular regulatory T cells (Tfr cells), and functional protein molecules of

收稿日期: 2020-12-08

作者简介: 王梦雪, 女, 硕士研究生, 研究方向: 炎症性肠病中医药治疗与作用机制研究。Email: 937657732@qq.com。通信作者: 刘端勇, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 炎症性肠病中医药治疗与作用机制研究。Email: liuduanyong@163.com。黄小英, 女, 副研究员, 研究方向: 芳香中药作用机制与物质基础研究。Email: 8842100@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060838, 82060799); 江西省自然科学基金项目(20202ACBL206028, 20181BAB205082); 江西省教育厅科技项目(GJJ196049); 江西中医药大学 2021 年国家级大学生创新创业训练计划项目(202110412007); 江西中医药大学 2020 年秋季学期校级大学生创新创业训练计划项目(202010412217, 202010412220)。

Tfh cells. This article reviews the relationship between Tfh cells and inflammatory bowel disease and the mechanism of traditional Chinese medicine regulating Tfh cells in the treatment of inflammatory bowel disease. To lay the scientific foundation for exploring the treatment of inflammatory bowel disease with traditional Chinese medicine from the perspective of Tfh cells. With the intervention of traditional Chinese medicine, the improvement of the number and function of Tfh cells will be expected to become a new strategy for the treatment of inflammatory bowel disease.

Keywords: Inflammatory bowel disease; follicular helper T cells; traditional Chinese medicine; treatment strategy

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性复发性肠道炎症性疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)^[1]。IBD的临床症状以腹泻、腹痛、便血、体质量减轻为主要症状,严重的甚至会发生癌变,严重影响人的健康。目前,IBD的病因及发病机制尚不明确,但一致认为环境因素、遗传易感性、免疫失调和肠道微生物可能与IBD的发生有关^[2],其中,免疫功能异常被公认是导致IBD的重要因素之一^[3]。长期体液免疫的建立和感染后病原体的清除依赖于高亲和力的抗体类别转换的产生^[4]。滤泡辅助性T细胞(Follicular helper T cells, Tfh细胞)是辅助B细胞产生高亲和力抗体的新型CD4⁺T细胞亚群,其分化与功能异常可导致包括IBD在内的自身免疫性疾病的发生。近年来,中医药对Tfh细胞的调控作用也日益得到大家的重视,并开展了广泛的研究。研究发现中医药可有效治疗IBD,毒副作用小,患者耐受性良好、复发率低^[5]。本文对Tfh细胞分化与功能、在IBD发病中的作用以及中医药干预作用进行了全面的阐述,从Tfh细胞角度探讨中医药治疗炎症性肠病的新策略。

1 Tfh细胞

1.1 Tfh细胞的分化 Tfh细胞由CD4⁺T细胞在特异性转录因子Bcl-6的调控下分化而成。典型的Tfh细胞分化过程从树突状细胞激活初始CD4⁺T细胞开始^[6]。Tfh细胞分化的第一个阶段发生在T细胞区,在树突状细胞激活T细胞后,形成了pre-Tfh细胞,并逐渐迁移至B细胞滤泡内^[7]。当Tfh细胞克服负调控障碍时,Tfh细胞分化就进入到了第二个阶段,该阶段发生在T-B细胞交界区。当Tfh表达的诱导性协同刺激分子(Inducible costimulatory molecules, ICOS)与来源于B细胞的ICOSL共同结合后,CD4⁺T细胞就开始向B细胞滤泡发生定向迁移^[8]。而生发中

心(germinal center, GC)则是分化的最后阶段所在地,Tfh细胞将在GC最终分化为GC Tfh细胞。

1.2 Tfh细胞的功能 Tfh细胞提供辅助信号帮助自身反应性B细胞存活、分化及产生抗体,亲和力较低的B细胞将会被Tfh细胞限制进入GC,而亲和力较高的B细胞将更容易进入GC^[9]。因此,促进GC的形成和发育是Tfh细胞最主要的功能。GC形成后Tfh细胞通过产生和选择具有高亲和力的B细胞来增强免疫,抵御病原体的入侵^[10]。事实上,如果缺乏Tfh细胞,GC就不会形成和发育,长寿浆细胞的生成受到抑制,长期抗体反应也会失衡^[11]。

1.3 Tfh细胞的主要蛋白分子 Tfh细胞的主要蛋白分子包括趋化因子受体5(C-X-C chemokine receptor 5, CXCR5)、ICOS、程序性死亡分子-1(programmed death 1, PD-1)、白细胞介素21(IL-21)、CD40L等,这些分子在Tfh细胞的归巢、功能发挥以及细胞分化过程发挥了重要作用^[12]。研究发现CXCR5的表达影响着Tfh细胞的归巢和功能,使得Tfh细胞能够趋化并停留在滤泡中,促进GC的形成^[13]。ICOS影响GC的形成和B细胞的发育,以及免疫球蛋白类型的转换,同时,ICOS也能刺激IL-21的生成^[14]。PD-1信号则可以调节浆细胞的形成^[15]。无论是在维持GC反应、产生记忆B细胞,还是在形成高亲和力浆细胞的过程中,CD40L都是必不可少的。GC Tfh细胞产生的CD40L和IL-21是维持GC B细胞存活和诱导其增殖的主要分子^[16]。

2 Tfh细胞在IBD发病中的作用

目前的研究发现表明,Tfh细胞过度活化,Tfh细胞亚群功能调节失常,Tfh、Tfr细胞分化异常及Tfh/Tfr细胞比例失衡,这些因素可单独或共同诱导IBD的发生发展。

Tfh细胞可以单独作为一种致病因素参与肠道炎症反应。Wang等^[17]报道在CD患者中,Tfh细胞数量

显著高于健康对照组,表明 Tfh 参与了 CD 的发病过程。Zhang 等^[18]研究发现 CD 患者肠道组织中 Tfh 相关基因产物 IL-21、CXCR5、ICOS、PD-1 和 Bcl-6 的表达显著上调。此外,李世权等^[19]研究发现与正常小鼠相比,UC 小鼠的外周血和结肠组织中 Tfh 细胞比例和 PD-1 蛋白表达升高。这些研究表明 Tfh 细胞水平异常是 IBD 发病的主要重要特征之一。

Tfh 细胞功能蛋白分子的异常表达也参与 IBD 的发病,如促进 Tfh 细胞生成和分化 Bcl-6、ICOS,二者表达水平升高则诱导 IBD 的发生;而通过抑制 Bcl-6、ICOS 的表达可阻止实验性结肠炎进一步发展^[20]。在 IBD 患者中,肠黏膜中 CD40 的细胞数量明显高于对照组^[21],CD40、CD40L 在结肠部位的高表达证实了 CD40/CD40L 途径也参与了 IBD 的发病过程^[22]。PD-1 的缺乏改变了肠道微生物多样性结构,直接抑制了炎症细胞因子的产生从而阻断实验性结肠炎的发展^[23]。IL-21 是 Tfh 细胞分泌的主要细胞因子,在炎症反应中具有双向调节作用^[24]。一方面 IL-21 能够促进 Tfh 细胞的分化和成熟;另一方面,IL-21 也可以触发炎症反应,导致自身免疫性疾病的发生^[25]。研究表明在 UC 患者和小鼠中,Tfh 细胞和 IL-21 表达升高,促进了 UC 的发生发展^[26-27]。杨有光^[28]发现 Bcl-6/IL-21 可以调控 IBD 患者中 Tfh/Tfr 的变化并促进 IBD 的发生发展。因此,干预 Tfh 细胞可能成为今后研究 IBD 发病机理和新药研发的方向之一,这为靶向治疗 IBD 提供了新思路。

3 中医药调控 Tfh 水平治疗 IBD

3.1 中医药复方调控 Tfh 水平治疗 IBD IBD 作为一种慢性复发性肠道疾病,属于中医学的“痢疾”“肠风”“泄泻”“五更泻”等范畴。在中医辨证论治和整体观念的指导下,中医药复方可通过调理阴阳、脏腑而有效地治疗 IBD。同时研究表明中医药复方治疗 IBD 的方式机制可能与调节 Tfh 细胞水平或功能有关^[29]。目前,中医临床常运用四神丸、左金丸、芍药汤等复方治疗 IBD,取得较好疗效。四神丸具有温脾补肾、固肠止泻之功,大量的研究证实了四神丸在治疗 UC、肠易激综合征等肠道疾病方面效果显著。而从药理方面探讨四神丸的作用机制,为四神丸治疗 IBD 提供了理论依据,如 Liu 等^[29]实验证明四神丸可明显降低慢性结肠炎小鼠结肠质量指数,恢复结肠长度,降低结肠病理损伤评分,缓解镜

下病理形态学损伤。进一步研究发现四神丸能明显升高 CD4⁺CXCR5⁺IL-10⁺(Tfh10)、CD4⁺CXCR5⁺Foxp3⁺(Tfr)水平,降低 CD4⁺CXCR5⁺IL-17⁺(Tfh17)细胞和 CD4⁺CXCR5⁺(Tfh)细胞表面 Bcl-6、ICOS、PD-1、PD-L1 表达水平,升高 Blimp-1 表达;且结肠组织中 Bcl-6、STAT3、p-STAT3、SAP 表达显著降低,而 Blimp-1 则明显升高,提示四神丸可通过抑制 Bcl-6/Blimp-1 通路调节 Tfh10、Tfh17 和 Tfr 细胞平衡,从而有效治疗慢性结肠炎。左金丸由黄连和吴茱萸配伍而成,可清肝火,降胃气,临床常运用其加减方治疗 IBD,并取得不错的疗效。在实验性结肠炎中,左金丸也发挥了治疗作用,金晶等^[30]发现左金丸显著升高结肠炎小鼠外周血中 Tfh1、Tfh10、Tfh21 数量,显著下降 Tfh17 数量;刘素萍等^[31]也发现左金丸给药后 CD4⁺CD44⁺CXCR5⁺细胞(Tfh)水平明显下降,而 CD4⁺CXCR5⁺Foxp3⁺(Tfr)及 CD4⁺CXCR5⁺Blimp-1⁺细胞水平均明显升高,同时小鼠结肠组织 Blimp-1、SAP 蛋白表达量及 Bcl-2/Bax 比值显著上调,Caspase-3、Bax、STAT5 表达显著下调,提示左金丸可能通过多种途径调节 Tfh/Tfr 细胞平衡而有效治疗 IBD。尽管四神丸和左金丸均可通过干预 Tfh 细胞亚群平衡而有效治疗实验性结肠炎,但其调控 Tfh 细胞的途径和作用靶点并不明确。

当前中医药直接干预 Tfh 细胞的证据还不够充分,但大量的研究表明中医药可间接通过调控 Tfh 细胞分化途径相关蛋白的表达治疗结肠炎。研究发现芍药汤可以通过降低活动期 UC 患者 TNF- α 、IL-17、IL-21 水平起到治疗 UC 的效果^[32]。健脾益肠散^[33]、清肠化湿方^[34]、化浊解毒愈疡煎^[35]和四神丸^[36]均可通过降低 CD40 及其 mRNA 的表达,升高 CD40L 表达而有效治疗小鼠 UC 症状。白术水煎液也证实对 UC 大鼠辅助性 T 细胞相关因子 IL-6、IL-17 和 IL-2 有调节作用^[37]。以上研究均表明,除了直接干预 Tfh 细胞的方式外,中医药也可以通过调控 Tfh 相关活化途径来达到治疗 IBD 的目的。

3.2 中药有效组分调控 Tfh 水平治疗 IBD 尽管中医药复方通过调控 Tfh 细胞治疗炎症性肠病的作用靶点复杂而不明,但多种中药有效组分,如姜黄素、小檗碱、苦参素等中药有效组分,不但可以调节 Tfh 细胞水平和功能,还可有效地治疗实验性结肠炎。如被广泛地运用于临床和实验性结肠炎的姜黄素,李世权等^[38]报道经姜黄素给药治疗后,结肠炎小鼠疾病

活动指数、结肠粘膜病理学损伤评分明显降低, CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺Tfh 细胞比例、IL-21 表达降低, CD4⁺CXCR5⁺Foxp3⁺Tfr 细胞比例升高, 且 Tfh 细胞相关蛋白 Bcl-6、ICOS、PD-1 表达均降低, 提示姜黄素通过抑制结肠炎小鼠体内的 IL-21 水平, 调节 Tfh/Tfr 细胞比例平衡, 达到治疗 UC 的目的。小檗碱是中药黄连的主要成分之一, 也是治疗 IBD 的常用药物。李呈贞等^[39]发现小檗碱治疗后, IBD 小鼠病理损伤和结肠大体损伤评分下降, 脾脏中 Tfh 细胞亚群的比例降低, Tfh 细胞相关转录因子水平下降。苦参具有清热燥湿之功, 可以用于治疗热痢, 也是治疗 IBD 的主要药物, 其主要成分是氧化苦参碱。王刚等^[40]报道与对照组相比, 氧化苦参碱可减少 CD4⁺ICOS⁺CXCR5⁺Tfh 细胞比例, 抑制 Bcl-6 mRNA 转录水平和 IL-21 的表达, 表明氧化苦参碱可能通过调节 Tfh 细胞的功能治疗免疫性疾病。以上研究表明, 中药有效组分可直接通过调控 Tfh 细胞水平有效治疗 IBD。

4 讨论

Tfh 细胞在 IBD 中的致病作用已被证实, 目前中医药复方和中药有效组分能直接调控 Tfh 细胞水平或间接通过调控 Tfh 细胞分化途径相关蛋白来有效治疗 IBD。但 Tfh 细胞在 IBD 发病的具体机制及中医药如何调控 Tfh 细胞机制仍不明确, 有待进一步深入研究。当前的研究存在以下几点问题: ①大多数研究仅局限于对 Tfh 细胞数量及功能的整体评判, 对于特定亚群的研究少之又少, 某类亚群的功能及作用更是无从知晓。②Tfh 细胞本身就是一个庞杂的细胞群, 涉及的蛋白及信号通路多样, 关于相关蛋白及信号通路的机制研究仍不够充分, 如何调控 Tfh 细胞分化还不得而知。③目前的研究多使用在体实验, 基于 Tfh 细胞的离体实验少, 因此中医药对 Tfh 细胞特有的效果并不清楚。未来的研究可以采用离体实验和基因敲除小鼠, 深入探究中医药干预 Tfh 细胞及其亚群的分子机制。随着我国 IBD 发病率不断增加, 中医药治疗需求逐渐加大, 鉴于 Tfh 细胞在 IBD 发病中的价值, Tfh 细胞将可能成为中医药靶向治疗 IBD 的新策略。

参考文献:

[1] KAPLAN G G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 720-727.

[2] ANANTHAKRISHNAN A N. Epidemiology and risk factors for IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 205-217.

[3] ZHANG Y Z, LI Y Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(1): 91-99.

[4] KING C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(11): 757-766.

[5] 苏晓兰, 国嵩, 张涛, 等. 炎症性肠病诊治现状及中医药治疗特色与优势[J]. *北京中医药*, 2020, 39(3): 211-215.

[6] CROTTY S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease[J]. *Immunity*, 2014, 41(4): 529-542.

[7] HAYNES N M, ALLEN C D, LESLEY R, et al. Role of CXCR5 and CCR7 in follicular Th cell positioning and appearance of a programmed cell death gene-1high germinal center-associated subpopulation[J]. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5099-5108.

[8] XU H, LI X, LIU D, et al. Follicular T-helper cell recruitment governed by bystander B cells and ICOS-driven motility[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 523-527.

[9] VICTORA G D, SCHWICKERT T A, FOOKSMAN D R, et al. Germinal center dynamics revealed by multiphoton microscopy with a photoactivatable fluorescent reporter[J]. *Cell*, 2010, 143(4): 592-605.

[10] VICTORA G D, NUSSENZWEIG M C. Germinal centers[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 429-457.

[11] BALLESTEROS-TATO A, RANDALL T D. Priming of T follicular helper cells by dendritic cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(1): 22-27.

[12] 丁艳, 徐浩, 冯春燕, 等. 滤泡辅助性T细胞的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2017, 14(33): 133-138.

[13] VINUESA C G, LINTERMAN M A, YU D, et al. Follicular helper T cells[J]. *Annual Review of Immunology*, 2016, 34(1): 335-368.

[14] MORITA R, SCHMITT N, BENTEBIBEL S E, et al. Human blood CXCR5(+)CD4(+)T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion[J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 108-121.

[15] GOOD-JACOBSON K L, SZUMILAS C G, CHEN L, et al. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(6): 535-542.

[16] CROTTY S. Follicular helper CD4 T cells (TFH) [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 621-663.

[17] WANG Z, WANG Z, DIAO Y, et al. Circulating follicular helper T cells in Crohn's disease (CD) and CD-associated colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9): 9355-9359.

[18] ZHANG R, QI C F, HU Y, et al. T follicular helper cells restricted by IRF8 contribute to T cell-mediated inflammation[J]. *J Autoimmun*, 2019, 96: 113-122.

[19] 李世权, 吕晓丹, 谢彦飞, 等. 溃疡性结肠炎小鼠外周血和结肠组织中Tfh、Tfr细胞水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(9):

- 9-12.
- [20] 谢彦飞. BCL6、ICOS调控TNBS诱导的结肠炎小鼠中Tfh/Tfr的分泌[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [21] KAMINSKA B, ROSZKO-KIRPSZA I, LANDOWSKI P, et al. Evaluation of CD40 and CD80 receptors in the colonic mucosal membrane of children with inflammatory bowel disease[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2015, 22(4): 695-699.
- [22] 周毅, 王赫, 陈艳, 等. CD40和CD40L在大鼠炎症性肠炎外周血和结肠组织单-核细胞中的表达[J]. *陕西医学杂志*, 2007, 36(3): 269-271.
- [23] PARK S J, KIM J H, SONG M Y, et al. PD-1 deficiency protects experimental colitis via alteration of gut microbiota[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(11): 578-583.
- [24] STOLFI C, PALLONE F, MACDONALD T T, et al. Interleukin-21 in cancer immunotherapy: Friend or foe?[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(3): 351-354.
- [25] LONG D, CHEN Y, WU H, et al. Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2019, 99: 1-14.
- [26] YU J, HE S, LIU P, et al. Interleukin21 promotes the development of ulcerative colitis and regulates the proliferation and secretion of follicular T helper cells in the colitides microenvironment [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1049-1056.
- [27] 俞敬. 滤泡辅助性T细胞和白细胞介素-21对小鼠溃疡性结肠炎的影响研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [28] 杨有光. IL-21/Bcl-6调控炎症性肠病肠道生发中心Tfh/Tfr的分泌和增殖[D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [29] LIU X K, ZHAO H M, WANG H Y, et al. Regulatory effect of Sishen Pill on Tfh cells in mice with experimental colitis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1-10.
- [30] 金晶, 蒋青青, 刘馥春, 等. 左金丸对溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助型T细胞的调控作用[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 53-57.
- [31] 刘素萍, 王海燕, 赵海梅, 等. 左金丸对DSS诱导溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助性T细胞的调控作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(3): 301-306.
- [32] 李晨, 范尧夫, 刘皓, 等. 芍药汤治疗活动期溃疡性结肠炎疗效及其对TNF- α 、IL-17及IL-21水平的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(32): 3580-3584.
- [33] 刘杰民, 张瑜, 古娟, 等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠CD40表达的影响[J]. *中医药信息*, 2018, 35(5): 5-8.
- [34] 谷静, 沈洪, 刘军楼, 等. 清肠化湿方对小鼠骨髓来源树突状细胞生物学特性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(13): 200-204.
- [35] 张婉莹. 化浊解毒愈疡煎对溃疡性结肠炎大鼠iNOS及CD40的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [36] 黄小英, 赵海梅, 管咏梅, 等. 四神丸对溃疡性结肠炎小鼠外周血CD40, CD40L的调节作用[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(11): 2625-2627.
- [37] 朱杭溢, 裘生梁, 陈武, 等. 白术水煎液对溃疡性结肠炎大鼠Th细胞相关因子的影响[J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(2): 151-153.
- [38] 李世权. 姜黄素抑制IL-21调控滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞缓解小鼠实验性结肠炎的机制研究[D]. 广西: 广西医科大学, 2018.
- [39] 李呈贞, 钮晓音, 赵晴, 等. 小檗碱对TNBS诱导结肠炎治疗作用的研究[J]. *现代免疫学*, 2013, 33(2): 150-156.
- [40] 王刚, 杨勇娅, 姜昊, 等. 氧化苦参碱对小鼠滤泡辅助性T细胞免疫功能的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(1): 33-36.

(编辑: 沈崇坤)