



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.012

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.012>

· 临床研究 ·

# 肠神经胶质细胞源性神经营养因子对肠 T 淋巴细胞的影响及其在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎中的作用

罗桢弋 曾启山 罗旭娟 甘华田

**【摘要】 目的** 探讨肠神经胶质细胞(EGCs)源性神经营养因子(GDNF)对肠 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)的影响及其在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎中的作用。**方法** 取 4 只 C57BL/6 小鼠提取脾脏原代 T 细胞,将其与 EGCs 随机分为 T 细胞 1 组、T + EGCs 组及 T + EGCs + anti-GDNF 组,行 Transwell 共培养。采用蛋白质印迹法(Western Blot)及免疫荧光检测 GDNF 受体(GFR- $\alpha$ 1/RET),酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-10 的表达,流式细胞术检测 Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞(Foxp3<sup>+</sup> Treg)比例。再取脾脏 T 细胞及 EGCs 并将其随机分为 T 细胞 2 组与 T + GDNF 组,检测 IL-10 的表达及 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例。另取 18 只 C57BL/6 雄性小鼠随机分为对照组、DSS 组及 DSS + GDNF 组,每组 6 只。对照组连续 7 日饮用无菌水,其余两组连续 7 日饮用 2.5% DSS, DSS + GDNF 组再连续 7 日腹腔注射 GDNF 5  $\mu$ g/kg。对所有小鼠进行疾病活动指数(DAI)评分及 HE 染色后组织学评分,采用流式细胞术检测小鼠肠系膜淋巴结 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例,ELISA 检测结肠组织中 IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  的表达。**结果** C57BL/6 小鼠脾脏原代 T 细胞中存在 GFR- $\alpha$ 1/RET。T + EGCs 组 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例及 IL-10 水平均高于其余两组( $P < 0.05$ )。T + GDNF 组 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例及 IL-10 水平均高于 T 细胞 2 组( $P < 0.05$ )。DSS 组小鼠 DAI、组织学评分及 TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,IL-10 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。DSS + GDNF 组小鼠 DAI、组织学评分及 TNF- $\alpha$  水平均低于 DSS 组,IL-10 水平及 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例均高于 DSS 组( $P < 0.05$ )。DSS + GDNF 组的 IL-10、TNF- $\alpha$  水平及 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例均高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** GDNF 可通过诱导 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup> Treg 分化来间接调节肠道免疫反应、减轻肠道炎症。

**【关键词】** 肠神经胶质细胞; 胶质细胞源性神经营养因子; 调节性 T 细胞; 炎症性肠病; 葡聚糖硫酸钠结肠炎

[中图分类号] R574;R572

[文献标识码] A

**Effect of enteric glial cell line derived neurotrophic factor on intestinal T lymphocytes and its role in dextran sodium induced colitis in mice** Luo Zhenyi, Zeng Qishan, Luo Xujuan, Gan Huatian. Geriatrics Center, Inflammatory Bowel Disease Center, West China Hospital, Sichuan University, 610044 Chengdu, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of enteric glial cell (EGCs) derived neurotrophic factor (GDNF) on intestinal T lymphocytes and its role in dextran sulfate sodium (DSS) induced colitis in mice. **Methods** Four C57BL/6 mice were randomly divided into T cell group 1, T + EGCs group, T + EGCs + anti-GDNF group. Western Blotting and immunofluorescence were used to detect GDNF receptor (GFR- $\alpha$ 1/RET), ELISA was used to detect IL-10 levels, and flow cytometry was used to detect Foxp3<sup>+</sup> Treg ratio. Spleen T cells and EGCs were randomly divided into T cell group 2 and T + GDNF group. IL-10 levels and Foxp3<sup>+</sup> Treg ratio were detected. Eighteen C57BL/6 mice were randomly divided into Control group, DSS group and DSS + GDNF group, with 6 mice in each group. Control group drank sterile water for 7 consecutive days, other two groups drank 2.5% DSS for 7 consecutive days, and DSS + GDNF group received intraperitoneal injection of GDNF 55  $\mu$ g/kg for 7 consecutive days. DAI score and histological

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070560);四川大学华西医院学科卓越发展135工程项目(ZYGD18023)

作者单位:610044 成都,四川大学华西医院老年医学中心(罗桢弋、甘华田),炎症性肠病中心(罗桢弋、曾启山、罗旭娟、甘华田)

通讯作者:甘华田, E-mail: ganhuatianhx@163.com

score after HE staining were performed on all mice. The Foxp3<sup>+</sup>Treg ratio of mesenteric lymph nodes in mice was detected by flow cytometry, and the expression of IL-10 and TNF- $\alpha$  in colon tissue was detected by ELISA. **Results** There were GFR- $\alpha$ 1/RET in primary splenic T cells of C57BL/6 mice. Foxp3<sup>+</sup>Treg ratio and IL-10 level in T + EGCs group were higher than those in the other two groups ( $P < 0.05$ ). Foxp3<sup>+</sup>Treg ratio and IL-10 level in T + GDNF group were higher than those in T cell 2 group ( $P < 0.05$ ). The DAI and histological scores and TNF- $\alpha$  level in DSS group were higher than those in control group, and IL-10 level in DSS group was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). The DAI and histological scores and TNF- $\alpha$  level in the DSS + GDNF group were lower than those in the DSS group, while IL-10 level and the proportion of Foxp3<sup>+</sup>Treg in DSS + GDNF group were higher than those in DSS group ( $P < 0.05$ ). IL-10 and TNF- $\alpha$  level and the percentage of Foxp3<sup>+</sup>Treg cells in DSS + GDNF group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** GDNF can indirectly regulate the intestinal immune response by inducing T cells to differentiate into Foxp3<sup>+</sup>Treg to alleviate intestinal inflammation.

**[Key words]** Enteric glial cells; Glial-derived neurotrophic factor; Regulatory T cell; Inflammatory bowel disease; Dextran sulfate sodium-induced colitis

炎症性肠病( IBD)是一种病因未明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,其发病机制尚未阐明,治疗上缺乏特异有效药物<sup>[1-2]</sup>。大量研究结果已证实肠道神经系统与肠道免疫系统形成的肠道神经免疫网络在 IBD 发生发展中的作用。神经胶质细胞(EGCs)作为肠道神经系统的重要组成部分,近期研究发现,除具有营养支持神经元的作用外,还广泛参与 IBD 的发生发展过程<sup>[3]</sup>;T 淋巴细胞(简称 T 细胞)是肠道免疫系统中最重要效应细胞之一,其在 IBD 发病机制中的重要免疫作用也已得到公认<sup>[4]</sup>。其中 Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 淋巴细胞( Foxp3<sup>+</sup>Treg)为主要的免疫抑制细胞, Foxp3<sup>+</sup>为其特异性标志物<sup>[5]</sup>。因此,研究 EGCs 与 T 细胞之间的关系对于揭示 IBD 的发病本质意义重大。本研究将探讨肠 EGCs 分泌的胶质细胞源性神经营养因子( GDNF)对 T 细胞的影响及其在葡聚糖硫酸钠( DSS)诱导的结肠炎中的作用。

## 材料与方法

1. 材料:SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠购自成都达硕生物科技有限公司, CD<sub>4</sub> 磁珠购自 Miltenyi Biotec 公司, EGCs 及人脐静脉内皮细胞( HUVECs)均购自 iCell bioscience 公司, Transwell 小室购自 Corning 公司, GDNF 购自 PeproTech 公司, anti-GDNF、GFR- $\alpha$ 1、RET、DAPI 抗体均购自 Abcam 公司, anti-GAPDH、CD4 抗体、Foxp3 抗体均购自 BD Pharmingen 公司, DSS 购自 JK Scientific 公司, 苏木素-伊红( HE)染色试剂盒、488 荧光素、肿瘤坏死因子( TNF)- $\alpha$ 、IL-10 ELISA kit 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 2. 方法:

(1)小鼠脾脏原代 T 细胞提取:取 4 只 6~8 周龄 C57BL/6 雄性小鼠,全麻后取小鼠脾脏制成单细胞悬液,按照磁珠分选说明书进行 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞分选,用流式分析仪检测 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞纯度,用于后续细胞实验。

(2)蛋白印迹法( Western Blot)及细胞免疫荧光检测:以甘油醛-3-磷酸脱氢酶( GAPDH, 1:5 000)作为内参, HUVECs 为阳性对照,二抗稀释倍数为 1:10 000。提取(1)中小鼠脾脏原代 T 细胞蛋白,检测 GFR- $\alpha$ 1、RET 的表达水平。取 T 细胞进行 488 荧光免疫染色标记,观察 RET 表达情况。

(3)细胞实验:将(1)中提取的小鼠脾脏原代 T 细胞及 EGCs 采用随机数字表法分为 T 细胞 1 组、T + EGCs 组及 T + EGC + anti-GDNF 组。取  $5 \times 10^5$  个 T 细胞,种于 Transwell 上室,下室种  $5 \times 10^5$  个 EGCs,参照说明书在下室加入 20  $\mu$ g/ml 的 anti-GDNF 抗体。培养 72 h 后,取各组中 T 细胞,孵育 CD<sub>4</sub> 流式抗体及 Foxp3<sup>+</sup>Treg 特异性抗体 Foxp3,采用流式分析仪分析 Foxp3<sup>+</sup>Treg 比例;收集各组细胞的上清液,根据 ELISA 试剂盒说明书检测各组细胞上清液中的 IL-10 水平。然后采用 100 ng/ml 的 GDNF 蛋白直接干预 T 细胞,剂量参考预实验结果及既往文献<sup>[6]</sup>,再将其随机分为 T 细胞 2 组和 T + GDNF 组,检测 Foxp3<sup>+</sup>Treg 比例及 IL-10 水平。

(4)动物实验:将 18 只 C57BL/6 雄性小鼠采用随机数字表法分为对照组、DSS 组、DSS + GDNF 组,每组各 6 只。对照组连续 7 日饮用实验室提供的无菌饮用水,同时 DSS 组与 DSS + GDNF 组连续 7 日饮用 2.5% DSS,之后 DSS + GDNF 组再连续 7 日腹腔注射 GDNF 5  $\mu$ g/kg<sup>[6]</sup>。从造模第 1 日开始记录 3 组小鼠体重、大便性状、便血情况进行疾病活动指数( DAI)评分,取小鼠结肠组织进行 HE 染色,在电镜下观察肠道炎症反应(包括肠道组织上皮坏死、脱落,腺体变形,黏膜水肿等情况)<sup>[6]</sup>。采用流式分析仪检测小鼠肠系膜淋巴结中 Foxp3<sup>+</sup>Treg 比例,采用 ELISA 检测小鼠结肠组织中 IL-10、TNF- $\alpha$  水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采

用 *t* 检验, 多组间比较采用 ANOVA 分析。计数资料以例和百分比表示。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 小鼠脾脏原代 T 细胞磁珠分选结果: 经磁珠分选纯化后, 小鼠脾脏原代 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞纯度 > 95%, 满足后续实验要求。

2. 小鼠脾脏原代 T 细胞 GDNF 受体 (GFR-α1/RET) 表达情况: Western Blot 结果提示小鼠脾脏原代 T 细胞存在 GDNF 受体 (GFR-α1/RET) 表达。见图 1。免疫荧光染色结果显示 RET 受体在 T 细胞胞膜与胞浆中均有表达。见图 2。

3. 3 组 T 细胞中 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例及 IL-10 水平比较: T + EGCs 组中 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例及 IL-10 水平均显著高于 T 细胞 1 组和 T + EGCs + anti-GDNF 组 (*P* < 0.05)。见表 1。

4. T 细胞 2 组与 T + GDNF 组 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例及 IL-10 水平比较: T + GDNF 组中 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例及 IL-10 水平均明显高于 T 细胞 2 组 [(16.28 ± 3.58)% 比 (4.13 ± 3.29)%, (129.12 ± 23.65) pg/ml 比 (80.93 ± 20.39) pg/ml, *P* < 0.05)。

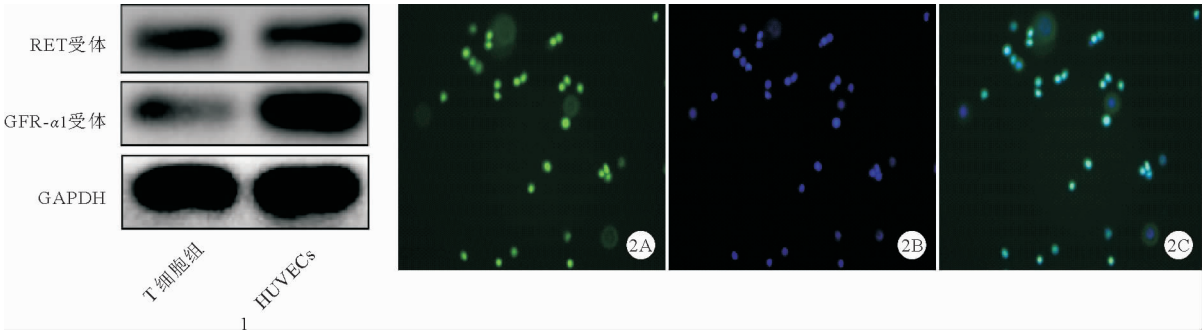


图1 Western Blot 验证 T 细胞表达 GDNF 受体 图2 免疫荧光染色结果显示 T 细胞胞膜及胞浆均有 RET 受体表达 (A: RET 受体; B: 细胞核 DAPI; C: Merge, 为两者重合; ×20)

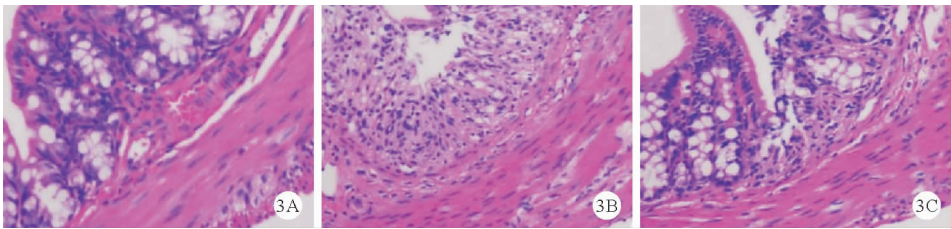


图3 3 组小鼠结肠组织 HE 染色结果 (A: 对照组; B: DSS 组; C: DSS + GDNF 组; ×20)

表2 3 组小鼠 DAI 及组织学评分、IL-10 及 TNF-α 水平、Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	DAI 评分 (分)	组织学评分 (分)	IL-10 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	Foxp3 <sup>+</sup> Treg (%)
对照组	0.56 ± 0.40	0.67 ± 0.52	214.94 ± 62.18	894.43 ± 325.61	9.67 ± 3.36
DSS 组	2.44 ± 1.31 <sup>a</sup>	2.33 ± 0.82 <sup>a</sup>	100.40 ± 28.70 <sup>a</sup>	1 611.67 ± 313.79 <sup>a</sup>	14.12 ± 3.71
DSS + GDNF 组	0.78 ± 0.69 <sup>b</sup>	1.00 ± 0.89 <sup>b</sup>	335.46 ± 71.00 <sup>ab</sup>	1 269.39 ± 162.15 <sup>ab</sup>	21.38 ± 5.54 <sup>ab</sup>

注: 与对照组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与 DSS 组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05

表1 3 组 T 细胞中 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例及 IL-10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

组别	Foxp3 <sup>+</sup> Treg (%)	IL-10 (pg/ml)
T 细胞 1 组	3.12 ± 1.41	79.36 ± 16.74
T + EGCs 组	7.61 ± 2.74 <sup>a</sup>	111.94 ± 9.81 <sup>a</sup>
T + EGCs + anti-GDNF 组	4.03 ± 2.27 <sup>b</sup>	72.16 ± 9.91 <sup>b</sup>

注: 与 T 细胞 1 组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与 T + EGCs 组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05

5. 3 组小鼠结肠组织 HE 染色结果: 对照组小鼠的结肠上皮完整, 腺体排列整齐, 未见炎性细胞浸润; DSS 组小鼠的结肠上皮坏死、脱落, 腺体变形, 黏膜下层明显水肿, 黏膜层及黏膜下层可见炎性细胞浸润; DSS + GDNF 组小鼠结肠上皮坏死、脱落好转, 黏膜下层炎性细胞浸润减少。见图 3。

6. 3 组小鼠 DAI、组织学评分、IL-10、TNF-α 水平及 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例比较: DSS 组小鼠 DAI、组织学评分及 TNF-α 水平均高于对照组, IL-10 水平低于对照组 (*P* < 0.05)。DSS + GDNF 组小鼠 DAI、组织学评分及 TNF-α 水平均低于 DSS 组, IL-10 水平及 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例均高于 DSS 组 (*P* < 0.05)。DSS + GDNF 组小鼠 IL-10、TNF-α 水平及 Foxp3<sup>+</sup> Treg 比例均高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

## 讨 论

目前,大量探讨 T 细胞在 IBD 发生发展中作用的研究大多是孤立地研究 T 细胞的作用,而忽略肠道神经系统对 T 细胞的影响。本研究将肠道神经系统中重要成员 EGCs 与 T 细胞联系起来,探讨 EGCs 对 T 细胞的影响及其在 IBD 发生发展中的作用,结果发现,EGCs 及其分泌的 GDNF 可诱导 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 分化并增加 IL-10 分泌,缓解 DSS 导致的结肠炎炎症。众所周知,Foxp3<sup>+</sup>Treg 是由 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化而来的具有免疫抑制功能的淋巴细胞,分为自然调节性 T 细胞(nTreg)和诱导性调节性 T 细胞(iTreg)。Foxp3 是目前公认的 Foxp3<sup>+</sup>Treg 的特异性标志,后者主要通过分泌免疫抑制性细胞因子[如转化生长因子(TGF)- $\beta$ 和 IL-10]以介导免疫调节和免疫耐受<sup>[7]</sup>。Foxp3<sup>+</sup>Treg 的免疫抑制功能在 IBD 发生发展中的作用也受到了广泛关注,Zhou 等<sup>[8]</sup>发现使用肠双歧杆菌可诱导 Foxp3<sup>+</sup>Treg 的产生,从而减轻 IBD 小鼠模型的肠上皮损伤。这些研究结果均表明,Foxp3<sup>+</sup>Treg 具有负性免疫调节作用,可上调 Foxp3<sup>+</sup>Treg 数量和比例从而起到抑制免疫反应、减轻炎症的作用。本研究结果发现,GDNF 可诱导 T 细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup>Treg,提高 Foxp3<sup>+</sup>Treg 比例,增加 IL-10 分泌,进而缓解 DSS 诱导的结肠炎小鼠的肠道炎症,推测这一抗炎作用的产生与 Foxp3<sup>+</sup>Treg 使 IL-10 水平升高有关。IL-10 可抑制黏附分子及促炎症因子的释放,抑制巨噬细胞的免疫功能,在人体的免疫介导中发挥重要作用。Schreiber 等<sup>[9]</sup>研究发现,给予克罗恩病患者 8  $\mu$ g/kg IL-10,可明显缓解其肠道炎症,还能缓解 IBD 患者肠道炎症并改善其预后。

GDNF 主要作用于 T 细胞,但前提条件是 T 细胞上存在 GDNF 受体。本研究发现 T 细胞存在 GDNF 受体(GFR- $\alpha$ 1/RET)。GDNF 受体是由 GFR- $\alpha$ 1 和 RET 两个受体亚基构成的复合物,其中 GFR- $\alpha$ 1 为膜受体,在细胞膜上表达,RET 为跨膜受体,在细胞膜与细胞浆中均有表达<sup>[10]</sup>。

本研究的另一个重要发现是 EGCs 对 T 细胞的影响通过其分泌的神经营养因子 GDNF 来实现。GDNF 是 EGCs 分泌的重要的神经营养因子,近年来研究发现,GDNF 除具有营养肠神经元的作用外,还参与调节肠道免疫反应<sup>[11]</sup>。鉴于小鼠脾脏原代 T 细胞,提纯后细胞纯度及活性均高于肠道淋巴细胞,更符合细胞实验要求,故本研究采用脾脏 T 细胞进行细胞实验,采用肠道淋巴 T 细胞进行动物实验。同时本研究发现 EGCs 与 T 细胞共同培养时,EGCs 可诱导 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 分化,显著提高其在 T 细胞中的比例。当

用 anti-GDNF 阻断 GDNF 的作用后,EGCs 促进 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 分化的作用明显减弱,提示 GDNF 可能是 EGCs 诱导 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 分化的关键因子。GDNF 在 EGCs 促进 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 分化中起到重要作用,证实 GDNF 是 EGCs 诱导 T 细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup>Treg 的关键中间神经递质。

本研究还发现 GDNF 可抑制小鼠肠道 TNF- $\alpha$  分泌。TNF- $\alpha$  是一种主要由巨噬细胞及单核细胞所分泌的促炎性细胞因子,通过促进血小板活化因子释放生成氧自由基、诱导合成一氧化氮(NO)造成肠黏膜屏障的损伤、诱导肠黏膜小血管形成微血栓、破坏肠道微循环等加重肠道损伤和炎症,目前以 TNF- $\alpha$  为靶点治疗 IBD 的药物(如类克)已进入临床并取得良好疗效<sup>[12]</sup>。本研究结果也发现,使用 GDNF 后,小鼠肠道 TNF- $\alpha$  表达明显降低,DSS 小鼠结肠炎症明显缓解,我们认为这可能与 GDNF 诱导产生 Foxp3<sup>+</sup>Treg,进而分泌大量 IL-10,又进一步通过抑制相关 mRNA 的表达从而抑制巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  有关。

GDNF 作为 EGCs 分泌的重要神经营养因子,可通过诱导 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 分化来间接调节肠道免疫反应以减轻肠道炎症。GDNF 可能是肠道 EGCs 与 T 细胞交叉对话的中介因子,有临床开发的价值。

## 参 考 文 献

- [1] 柳慧,张玉洁,吴开春.炎症性肠病临床研究现状及进展[J].临床内科杂志,2021,38(2):90-93.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组病理分组,叶子茵,肖书渊,等.中国炎症性肠病病理诊断专家指导意见[J].中华炎症肠病杂志,2021,5(1):5-20.
- [3] 欧阳钦.炎症性肠病的病因和发病机理[J].临床内科杂志,1998(2):59-60.
- [4] Geremia A, Paolo B, Philip A, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(1):3-10.
- [5] Karlsson F, Martinez NE, Gray L, et al. Therapeutic evaluation of ex vivo-generated versus natural regulatory T-cells in a mouse model of chronic gut inflammation[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(11):2282-2294.
- [6] Meir M, Burkard N, Hanna U, et al. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease[J]. Clin Invest, 2019, 129(7):2824-2840.
- [7] 傅磊,李亮,卞建军,等.调节性 T 细胞及调节性 B 细胞在成人原发性免疫性血小板减少症中的表达研究[J].临床内科杂志,2022,39(11):758-760.
- [8] Zhou L, Liu DY, Xie Y, et al. Bifidobacterium infantis Induces Protective Colonic PD-L1 and Foxp3 Regulatory T Cells in an Acute Murine Experimental Model of Inflammatory Bowel Disease[J]. Gut Liver, 2019, 13(4):430-439.
- [9] Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease IL-10 Cooperative Study Group[J]. Gastroenterology, 2000, 119(6):1461-1472.
- [10] Li Q, Qing SL, Cao ZJ, et al. The Emerging Portrait of Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor Family Receptor Alpha (GFR $\alpha$ ) in Cancers[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(4):659-668.
- [11] Li H, Chen F, Lu HM, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(3):447-461.
- [12] Iwańczak BM, Józef R, Piotr J, et al. Evaluation of the infliximab therapy of severe form of pediatric Crohn's disease in Poland: Retrospective, multicenter studies[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(1):51-56.

(收稿日期:2022-10-26)

(本文编辑:高婷)