

基于肠“神经—免疫”网络的白术茯苓汤不同配比干预脾气虚型克罗恩病机制研究的探讨*

刘兴隆¹, 贾波^{1**}, 闫华¹, 祝捷¹, 张丰华¹, 彭腾¹, 姜岑¹, 林薇²,
莫书容³, 李晓红¹, 岳美颖¹, 钟强¹

(1. 成都中医药大学基础医学院 成都 610075; 2. 成都中医药大学管理学院 成都 611137;
3. 成都中医药大学药学院 成都 611137)

摘要: 克罗恩病(CD)的发生与环境、遗传、感染和免疫等多种因素相关,因缺乏特异性治疗措施,是现代难治性疾病之一。中医通过辨证论治,可以有效缓解病情、改善生存质量、减轻西药的副作用。白术、茯苓配伍正好契合CD脾虚夹湿的常见病机,是治疗CD的核心配伍结构。前期研究显示白术茯苓汤可降低脾虚模型VIP、下调VIP受体、升高sIgA。为进一步明确神经递质及其与免疫系统的相互关联在CD发病中的作用及该方不同配比的干预机制,本课题观察了该方不同配比对脾气虚型CD的“神经—免疫”网络相关递质及其受体功能、细胞因子分泌及“TLR4-NF- κ B”信号转导的影响,为深入探讨中药复方治疗CD提供相关参考与基础。

关键词: 白术茯苓汤 不同配比 脾气虚 CD “神经—免疫”网络 机制

doi: 10.11842/wst.2014.09.038 中图分类号:R256 文献标识码:A

克罗恩病(Crohn's Disease, CD)是一种病因及发病机制尚未明确的慢性非特异性炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD),病变累及肠黏膜层、黏膜下层和浆膜层。在西方欧美发达国家常见,其发病率在国内虽不及前述地区,但近年上升趋势明显^[1]。由于缺乏特效性治疗措施,CD被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)定为现代难治性疾病。目前认为CD的发病是环境、遗传、感染和免疫等多种因素相互作用导致,且与免疫功能异常密切相关^[2]。临床传统多选用氨基水杨酸类抑制剂、糖皮质激素治疗;新兴生物制剂如英夫利昔(Infliximab)、嵌合型抗人CD40单抗(Ch5D12)等的使用,虽可弥补传统药物治疗的局限性,减少副

作用,但其安全性问题也日益突出,如肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)类药物会增加肺结核感染^[3],出现局部注射反应,并可能会导致非霍奇金淋巴瘤的发生等^[4]。此外,新生物制剂高昂的价格也限制了其在国内的推广。

中医通过辨证论治,可有效缓解病情、改善生存质量、减轻西药的副作用,在CD治疗中发挥了重要作用。根据临床表现,中医学将CD归属于“泄泻”、“腹痛”、“痢疾”、“便血”等范畴,由外感湿热、疫毒之邪,加之内伤饮食、情志不调、劳倦所伤等因素的共同作用损及脾胃与肠,邪积肠腑,与肠中气血相互搏结,大肠传导失司,气血壅滞,脂膜血络受损,重则肉腐成脓而致。其病程较长,久之脾肾亏虚,湿热积滞,气滞血瘀。临床资料显示,脾虚夹湿是本病常见的病机之一^[5]。白术茯苓汤首载于《古

收稿日期: 2013-10-10

修回日期: 2014-09-16

* 国家自然科学基金面上项目(81072746):脾虚型克罗恩病大鼠血管活性肠肽—免疫信号转导途径的变化及白术茯苓汤干预机制,负责人:贾波。

** 通讯作者:贾波,教授,博士生导师,主要研究方向:方剂配伍规律的理论及应用研究。

今医统大全》,主治湿泻。白术为脾所喜,既能够补虚,又能够祛除湿邪,是补益脾气的第一要药,其苦温燥湿,适用于脾气虚兼有湿浊内停的泄泻;茯苓甘淡、利水渗湿兼健脾,两药一燥一渗,健脾祛湿,兼顾本病脾虚夹湿的病机特点。白术、茯苓是治疗脾胃气虚证、脾虚湿滞等证的经典小方和常用药对^[6]。其配伍正好契合 CD 的常见病机,因此,在治疗 CD 的复方中被广泛使用,是其核心配伍结构。本课题组前期研究发现,白术茯苓汤可降低脾虚动物模型异常升高的血管活性肠肽(Vasoactive Intestinal Peptide, VIP),下调 VIP 受体、降低 VIP 与其受体的亲和力,且可升高模型动物的分泌型 IgA (Secretory IgA, sIgA)^[7-9]。因为 VIP 有扩张血管、抑制免疫细胞增殖的作用,提示该方一方面可以减轻肠道黏膜血管扩张导致的黏膜充血或水肿,缓解炎症;另一方面可以通过抑制 VIP 的活性而促进免疫功能,说明 VIP 这类神经和免疫系统中具有多功能的神经递质在脾虚证肠道病理改变及免疫功能失调中扮演了重要角色。

目前,已经发现肠道中存在多种神经肽,可以从多方面影响免疫细胞,参与局部黏膜的免疫调节,参与炎症过程,随着“神经—免疫—内分泌”网络研究的深入,神经递质及其与免疫系统的相互关联在 CD 发病中的作用日益受到重视^[10]。基于此,结合上述研究成果,我们认为白术茯苓汤可以通过影响诸如 VIP 之类的可被机体神经、免疫系统共同识别的神经递质,调节“神经—免疫”网络中的相关信号途径,从而发挥综合治疗 CD 的作用。2011 年—2013 年,受国家自然科学基金资助,本课题组根据《中国药典》(2010 版)记载的白术、茯苓最大剂量,运用“基线等比增减设计法”对白术、茯苓剂量配比进行设计^[11],将白术茯苓汤给药组分为白术:茯苓=0:27、3:24、6:21、9:18、12:15、15:12、18:9、21:6、24:3、27:0 共 10 组(以下简称 B1-B10 组),对该方不同配比干预脾虚型 CD “神经—免疫”网络相关递质及其受体功能、细胞因子分泌及“TLR4-NF- κ B”信号转导途径的机制进行了研究,为深入探讨中药复方治疗 CD 提供参考。现将其可能机制总结如下。

1 减少异常增高的胃肠神经肽分泌,下调其受体,调节突触后下游效应

肠神经系统(Enteric Nervous System, ENS)是

胃肠壁内的自主神经系统,具有独立于大脑而行使其功能的完整结构。胃肠神经肽主要由胃肠道壁内肽能神经原、内分泌细胞或免疫细胞分泌,对胃肠道的运动、分泌、营养生长等具有重要的调控作用。此外,胃肠神经肽也是神经系统、免疫系统、内分泌系统之间进行信息沟通、能被 3 大系统共同识别的介质,其被免疫或内分泌系统的相应效应细胞受体识别而发挥促进或抑制细胞分泌、增强或减弱免疫功能的作用,而这些信号又会反馈回神经系统从而调节相应功能。

VIP 和 P 物质(Substance P, SP)是存在于肠神经系统的重要胃肠神经肽和神经递质,在胃肠道运动和肠道免疫中发挥了重要的生理效应。本研究运用免疫组化方法,对结肠组织 VIP、VIP 受体 1(VIPR1)与 SP、神经激肽 1 受体(Neurokinin-1 Receptor, NK-1R)进行了观察^[12,13]。结果发现,模型大鼠结肠组织肌间丛与黏膜下丛可见 VIP、VIPR1、SP 与 NK-1R 阳性神经元,神经纤维明显增多,互相交织成网状,染色普遍较深,呈阳性或呈强阳性反应,与正常组比较,其表达异常升高。经白术茯苓汤不同配比组干预后, B5、B6、B7 组结肠 VIP、VIPR1、SP 与 NK-1R 表达减弱,染色较模型组淡,数量较少,成弱阳性反应。提示白术茯苓汤可减少 VIP 与 SP 的分泌,下调 VIPR1 与 NK-1R,减弱突触后的下游信号转导,其一,可减弱对胃肠平滑肌的松弛作用,减轻因血管扩张导致的黏膜充血和水肿,减轻局部炎症;其二,作用于离神经纤维突触板 20—200 nm,甚至更近处的免疫细胞,影响其功能或细胞因子的分泌。

2 调节“TLR4-NF- κ B”信号转导

Toll 样受体(Toll-Like Receptor, TLR)4 是近年来发现的模式识别受体之一,是天然免疫和介导获得性免疫的重要分子。肠道内微生物与机体内环境的稳定密切相关,有关实验证实,肠黏膜上皮(Intestinal Epithelial Cell, IEC)针对肠腔细菌呈“耐受”或“非耐受”状态,主要依赖于 TLRs 介导的信号转导通路^[14]。TLRs 依靠广泛而保守的模式识别受体识别“自己”与“非己”。IEC 对肠腔内的共生菌及其产物持免疫低反应状态,而对致病菌持防御状态。这种耐受机制对于黏膜防御至关重要,其机制与 TLRs 和其表面共受体表达的下降相关。Carro E

等^[15]通过体内实验证明,正常 IEC 仅少量表达 TLR2 和 TLR4,因此健康的肠道可弱化对肠腔细菌的识别。Franchimont D 等^[16]研究表明,肠黏膜细胞 TLR4 异常表达与 CD 有密切的关系。在某些因素作用下,肠道黏膜屏障发生障碍时,肠道内微生物以多种方式入侵,导致肠道疾病的发生。肠内 G⁻ 细菌的内毒素(Lipopolysaccharide, LPS)是造成诸多肠道疾病的重要分子,而 TLR4 是 LPS 在 IEC 的特异性受体, LPS 与 TLR4 结合后,启动胞内信号转导,最终导致核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa B, NF- κ B)、活化蛋白 -1 (Activated Protein-1, AP-1) 等核转录因子的活化,诱导炎症细胞因子包括 TNF- α 、干扰素 γ (Interferon, IFN- γ)、白细胞介素 -1 (Interleukin, IL-1)、白细胞介素 -6 (IL-6) 等的大量表达,从而导致肠黏膜过度炎症反应。

本研究采用逆转录—聚合酶链反应(Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)方法对结肠组织的 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 进行定量检测^[13,17],结果发现,空白组大鼠结肠组织 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 仅有少量的表达;脾气虚 CD 大鼠结肠组织 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 表达显著升高;经白术茯苓汤不同配比组的治疗, B5、B6 组均能有效抑制 TLR4、NF- κ B 基因的激活,提示该方可减少 CD 结肠 TLR4 的表达,弱化 IEC 对肠道内致病菌的反应,减弱 TLR4-LPS 的信号转导,减低 NF- κ B 转录量,从而减少下游细胞因子和炎症介质释放,减轻结肠过度的炎症反应。

3 多环节、多途径调节 Th1/Th2 细胞因子失衡

细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞(如血管内皮细胞等)经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。其作为细胞间信号传递分子,主要功能为调节免疫应答、参与免疫细胞分化发育、介导等。几乎所有的细胞因子都不同程度地参与不同种类免疫活性细胞的生长、分化、活化及发挥效应等过程。作为体内重要的免疫效应细胞,淋巴细胞充分而完全的激活,除抗原刺激外,还需要细胞因子的调节。T 淋巴细胞的功能主要是由其分泌的细胞因子介导的。细胞因子的种类是影响辅助性 T 细胞(Helper T cells, Th)分化的关键因素。一般认为, Th 细胞前体(Th Cell Precursor)在抗原的刺激下,分化为中间阶段的 Th0 细胞,进而在不

同的微环境中,如细胞因子浓度、免疫活性激素、抗原的类型和浓度、抗原呈递细胞的类型及细胞受体与主要组织相容性复合体(Major Histocompatibility Complex, MHC)亲和力的强弱等不同因素作用下, Th0 细胞选择性分化为 Th1 或 Th2 细胞,其中细胞因子对其分化的诱导尤为重要^[18]。正常机体中, Th1 和 Th2 细胞功能处于动态平衡状态,维持机体正常的细胞免疫和体液免疫功能,当机体受到抗原攻击时, Th1 和 Th2 细胞中某一亚群功能升高,另一亚群功能降低,称为 Th1/Th2 漂移。

CD 与 Th1/Th2 免疫失衡密切相关,有学者认为其是 CD 的重要发病机制之一^[19,20]。实验和临床研究显示, CD 中 Th1/Th2 失衡主要表现为以 Th1 的优势分化为主,从而产生促炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12 等,而相应的 Th2 型抗炎细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等则分泌相对减少^[21,22]。临床研究发现, IL-6 与 CD 的活动度密切相关^[23]。另有报道显示, TNF- α 、IL-1、IL-6 等诱发的肠道炎症反应在很大程度上是通过诱导产生以 IL-8 为代表的趋化因子所介导的^[24]。为明确脾虚证 CD 动物模型中 Th1/Th2 类细胞因子的变化以及白术茯苓汤不同剂量配比的干预机制,本研究采用酶联免疫吸附测定法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)检测模型血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等致炎因子及 IL-4、IL-10 等抗炎因子的含量。结果发现,模型组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等致炎因子水平明显增高, IL-4、IL-10 等抗炎因子水平明显降低;经药物干预后, B5、B6、B7 组 TNF- α 、IL-6 水平明显降低,而 IL-4 水平明显升高; B6、B7 组 IL-1 β 、IL-8 水平明显降低; B6 组 IL-10 水平明显升高^[12,13,17,25]。提示白术茯苓汤不同配比可以不同程度减少不同的 Th1 型细胞因子的分泌,升高部分 Th2 型细胞因子的分泌,从而纠正模型 Th1/Th2 的失衡,减轻局部过高的炎症反应。细胞因子的调控是一个非常复杂的网络,本方可能是通过以下环节、途径而发挥作用: ①通过降低 SP 及其受体的活性,降低其刺激巨噬细胞释放 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等致炎因子的水平,而此类细胞因子水平的降低,也会减少 Th0 过多地向 Th1 的分化; ②减少 VIP 分泌及其受体活性,可降低 VIP 对 T 细胞分泌 IL-4 的抑制作用,据报道 IL-4 可以抑制 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 的分泌^[26],通过

增高 IL-4 的量,从而促进 Th0 向 Th2 分化;③减弱 TLR4-LPS 的信号转导,减少 NF- κ B 转录,继而减少后续致炎因子的生成如 TNF- α 、IFN- γ 等,进而使 Th0 分化趋于平衡。

4 小结

综上,CD 的发病机制尚未完全阐明,但研究显示,环境、遗传、免疫等多种因素的综合作用参与该病的发生、发展,其中免疫因素尤为重要^[1,2]。感染、毒素、药物或肠道菌群失调等可作为始动因素导致肠道上皮黏膜屏障损坏,改变肠上皮对肠内抗原物质的耐受性,从而诱发遗传易感宿主的肠道免疫系统过度反应或错误识别。在一系列的信号转导之后,引起巨噬细胞和淋巴细胞的激活,释放一系列细胞因子和炎症介质,激活机体过度的免疫应答,使炎症过程逐级放大并持久化,最终导致肠组织损伤。ENS、肠组织周围内分泌细胞及肠黏膜免疫参与了 CD 的整个发病,肠神经肽影响细胞因子的分泌,细胞因子反过来又作用于肽能神经元,通过相互联系和相互影响,在 CD 的发生、发展和转归中起到了关键作用。而健脾祛湿的代表方一白术茯苓汤针对 CD 的基础病机脾虚湿盛,可通过调节 TLR4-NF- κ B 的信号转导,降低后续致炎因子的生成,调节神经肽的分泌及其与受体的活性,影响其突触后的信号传导,进而影响免疫细胞—T 细胞的分化和其细胞因子的分泌,恢复 Th1/Th2 的失衡。

复方中药物的剂量配比与其作用密切相关,本研究显示,白术茯苓汤以 B6 配比组(白术:茯苓=15:12)的治疗作用较为全面。究其原理,脾主运化,喜燥而恶湿,脾气虚弱和水湿停滞是脾气虚 CD 的主要病理变化。白术功善健脾益气,兼能燥湿利水,茯苓功善利水渗湿,兼能健脾和胃,二药配伍,益气健脾以助运化,燥渗相合以祛水湿,相得益彰。白术茯苓 15:12 的配伍比例,白术量略大于茯苓,体现了益气健脾以治本,燥湿渗湿以治标,标本同治,治本为主的治疗思想。

中医辨证论治,通过复方的整体调节,在 CD 的治疗中发挥了独到的优势。探讨小复方配伍及其对比对 CD 多环节、多途径、多靶点的治疗机制,有助于指导临床遣药组方,也可为开发相应的中药新药提供参考与基础。

参考文献

- 1 Hu R W, Ouyang Q, Shen R X, *et al.* Analysis of the articles of inflammatory bowel disease in the literature of China in recent fifteen years. *Chin J Gastroenterol*, 2007, 12(2):74-77.
- 2 MacDonald T T, Monteleone G, Pender S L. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol*, 2000, 51(1):2-9.
- 3 Keane J, Gershon S, Wise R P, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001, 345(15):1098-1104.
- 4 D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2007, 56(5):725-732.
- 5 王常松.从西医治疗溃疡性结肠炎的难点看中医治疗优势.陕西中医学院学报,2008,31(4):3-5.
- 6 贾波,李晓红,梁煜,等.白术茯苓汤对脾虚大鼠胃肠激素的影响.成都中医药大学学报,2001,24(4):47-48.
- 7 张楠,贾波,祝捷,等.白术茯苓汤提取分离组分对脾气虚大鼠血浆胃肠激素及肠道局部免疫功能的影响.中国医药导报,2009,6(29):17-19.
- 8 罗云波,贾波,祝捷,等.白术茯苓汤及水煎液提取分离组分对脾气虚大鼠 VIP 受体的影响.时珍国医国药,2010,21(5):1045-1046.
- 9 谢磊,贾波,罗云波,等.白术茯苓汤及水煎液提取分离组分对脾气虚大鼠血管活性肠肽受体亲和力的影响.中华中医药杂志,2012,27(8):2186-2188.
- 10 Cornet A, Savidge T C, Cabarocas J, *et al.* Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001,98(23):13306-13311.
- 11 商洪才,张伯礼,王永炎,等.一种适用于中药小复方配比优选设计方法的建立.中国实验方剂学杂志,2003,9(3):1-3.
- 12 岳美颖.白术茯苓汤不同对比对脾气虚克罗恩病大鼠神经-免疫介质 SP 及炎症因子的影响.成都:成都中医药大学硕士学位论文,2013:31,34,53.
- 13 李晓红.白术茯苓汤不同对比对脾气虚克罗恩病大鼠的干预机制研究.成都:成都中医药大学博士学位论文,2013:25,30,39,59-61.
- 14 Neutra M R. Current concepts in mucosal immunity. V Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *Am J physiol*, 1998, 274(1):G785-G791.
- 15 Cario E, Brown D, McKee M, *et al.* Commensal-associated molecular patterns induce selective toll-like receptor-trafficking from apical membrane to cytoplasmic compartments in polarized intestinal epithelium. *Am J Pathol*, 2002, 160(1):165-173.
- 16 Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, *et al.* Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*, 2004, 53(7):987-992.
- 17 李晓红,岳美颖,钟强,等.白术茯苓汤不同对比对脾虚型克罗恩病大鼠核因子- κ B mRNA 的表达以及细胞因子的影响.中华中医药

- 杂志, 2013, 28(5):1462–1465.
- 18 邢同京, 章廉. Th 类细胞极化群体的基础与临床(第 1 版). 北京: 军事医学科学院出版社, 2002:108–183.
 - 19 Van Damme N, De Keyser F, Demetter P, *et al.* The proportion of Th1 cells, which prevail in gut mucosa, is decreased in inflammatory bowel syndrome. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(3):383–390.
 - 20 MacDonald T T, Monteleone G, Pender S L. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol*, 2000, 51(1):2–9.
 - 21 Neurath M F, Finotto S, Fuss I, *et al.* Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol*, 2001, 22(1):21–26.
 - 22 Stevens C, Walz G, Singaram C, *et al.* Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 beta, and interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 1992, 37(6):818–826.
 - 23 Mahida Y R, Kurlac L, Gallagher A, *et al.* High circulating concentrations of interleukin-6 in active Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gut*, 1991, 32(12):1531–1534.
 - 24 Reddy K P, Markowitz J E, Ruchelli E D, *et al.* Lamina propria and circulating interleukin-8 in newly and previously diagnosed pediatric inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(2):365–372.
 - 25 李晓红, 岳美颖, 贾波, 等. 白术茯苓汤不同配比对脾虚型克罗恩病大鼠血清 TNF- α 和 IL-10 水平的影响. 成都中医药大学学报, 2013, 36(1):46–49.
 - 26 Iijima H, Takahashi I, Kishi D, *et al.* Alteration of interleukin 4 production results in the inhibition of T helper type 2 cell-dominated inflammatory bowel disease in T cell receptor alpha chain-deficient mice. *J Exp Med*, 1999, 190(5):607–615.

Exploration and Discussion on Mechanisms of Different Proportional Compatibility of *Bai-Zhu Fu-Ling* Decoction Interfering Spleen-*Qi* Deficiency Crohn's Disease by Intestinal Nerve-immune Network

Liu Xinglong¹, Jia Bo¹, Yan Hua¹, Zhu Jie¹, Zhang Fenghua¹, Peng Teng¹, Jiang Cen¹, Lin Wei², Mo Shurong³,
Li Xiaohong¹, Yue Meiyong¹, Zhong Qiang¹

(1. School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. School of Management, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

3. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstracts: The onset of Crohn's disease (CD) is the interaction of environment, heredity, infection, immune and other factors. It is also closely related to abnormal immune functions. Without special treatment, CD is identified as a modern refractory disease. By syndrome differentiation and treatment, traditional Chinese medicine (TCM) can effectively relieve disease conditions, improve the quality of life and reduce side effects of modern medication. The core compatibility of *Bai-Zhu* and *Fu-Ling* can reinforce spleen-*qi* and dispel dampness, which met the common pathogenesis of CD. Therefore, the combination is comprehensively used in the compound prescription. Our previous study found that *Bai-Zhu Fu-Ling* decoction can reduce the vasoactive intestinal peptide (VIP) of animal model of spleen-*qi* deficiency, downregulate VIP receptors, decrease the affinity of VIP receptors and improve animal model's sIgA. To further clarify the effects about neurotransmitters and their correlation with the immune system in the pathogenesis of CD and the intervention mechanism treated by different proportional compatibility of *Bai-Zhu Fu-Ling* decoction, we studied influences of the decoction on related transmitters of nerve-immune network and functions of receptors, as well as cytokine secretion and signal transduction of TLR4-NF- κ B. Our studies can provide references and foundations to further explore TCM treatment of CD.

Keywords: *Bai-Zhu Fu-Ling* decoction, different proportional compatibility, spleen-*qi* deficiency Crohn's disease, nerve-immune network, mechanism

(责任编辑:曹新伟 张志华, 责任译审:王 晶)