

·综述·

## 胆汁酸影响乙肝疫苗免疫应答的研究进展

朱俐燕, 胡丹丹

(广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623)

**摘要:** 接种乙型肝炎疫苗(HepB)是预防乙型肝炎病毒(HBV)感染最安全、有效的手段。HepB无应答受多种因素影响,解决接种HepB后的免疫应答不良问题对控制HBV感染具有重要意义。胆汁酸对人体免疫调节发挥重要作用,胆汁酸是否对HepB免疫应答产生影响,目前尚无确切研究。本文就胆汁酸与HepB免疫应答之间相关性进行综述,为进一步明确胆汁酸在疫苗免疫的发病机制及免疫预防提供参考。

**关键词:** 胆汁酸;乙型肝炎疫苗;免疫应答;T淋巴细胞;干扰素;白细胞介素

中图分类号:R392 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)06-0910-05

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0603

### Research Progress on the Influence of Bile Acids on the Immune Response of Hepatitis B Vaccine

ZHU Li-yan, HU Dan-dan

(Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China)

Correspondence to: HU Dan-dan; E-mail: guohdd@126.com

**Abstract:** Hepatitis B vaccine (HepB) vaccination is the safest and most effective means of preventing hepatitis B virus (HBV) infection. HepB non-response is influenced by multiple factors, and solving the problem of poor immune response after HepB vaccination is of great significance for controlling HBV infection. Bile acids play an important role in human immune regulation, and whether bile acids have an effect on the HepB immune response has not been definitively studied. This article reviews the correlation between bile acids and HepB immune response, and provides a reference for further clarifying the pathogenesis and immunoprevention of bile acids in vaccine immunity.

**Key words:** bile acids; hepatitis B vaccine; immune response; T-lymphocyte; interferon; interleukin

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(6): 910-914]

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性公共卫生问题,解决接种乙型肝炎疫苗(hepatitis B vaccine, HepB)后的免疫应答不良问题对控制HBV感染具有重要意义。机体对HepB产生的主动免疫应答受多种因素的影响,如免疫遗传、疫苗种类、接种方式等。研究<sup>[1]</sup>发现胆道闭锁

患儿接种HepB后出现免疫应答不良,可能与血清胆汁酸水平相关。儿童胆汁酸升高类疾病多见于儿童肝病,在全球范围,儿童肝病的发病率、死亡率较高,其中胆道闭锁约占婴儿胆汁淤积性肝病的30%<sup>[2]</sup>,感染会使肝病患者的病情加重,这类儿童更需要疫苗保护。胆汁酸可以通过诱导肝细胞凋亡

收稿日期:2023-07-04

基金项目:广州市重点研发计划项目(202206010060);广州市科技计划项目(202201020648)

作者简介:朱俐燕,第一作者,研究方向:儿童神经系统疾病的临床和基础研究,E-mail: 853256405@qq.com;胡丹丹,通信作者,主任医师,教授,中华医学会儿科学分会神经学组青年委员,广东省预防医学会儿童保健专业委员会主任委员,广东省精准医学应用学会精准疫苗免疫分会副主任委员等,E-mail: guohdd@126.com

或增殖分化,对机体免疫反应发挥重要作用<sup>[3]</sup>,胆汁酸对疫苗应答产生的影响值得深入探讨。有专家共识<sup>[4]</sup>建议:慢性肝病患者存在肝功能异常为轻中度的,无接种禁忌,可正常接种疫苗。但是,关于这类人群接种疫苗后免疫应答情况的相关研究很少。本文就胆汁酸和HepB免疫应答之间相关性进行综述,探索胆汁酸对HepB免疫应答的影响机制,为胆汁酸升高人群HepB预防接种提供指导建议。

## 1 胆汁酸特征

胆汁酸是由胆固醇分解产生的物质<sup>[5]</sup>。胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)被称为初级胆汁酸,初级胆汁酸大多数由胆固醇通过经典途径转化而成,只有少部分CDCA是由旁路途径生成的。初级胆汁酸经过修饰转化为次级胆汁酸,包括脱氧胆酸(cholic acid, DCA)、石胆酸(lithocholic, LCA)和熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)<sup>[6]</sup>。胆汁酸不仅在负责脂类物质代谢等生理作用中发挥重要功能,而且在免疫调节中扮演关键角色<sup>[7]</sup>。各种类型的胆汁酸都可作为信号分子,通过激活存在于大量免疫细胞中的胆汁酸激活受体(bile acid receptors, BAR),在代谢和非代谢组织中为机体免疫反应发挥多效性活性<sup>[8]</sup>。

## 2 HepB免疫应答过程

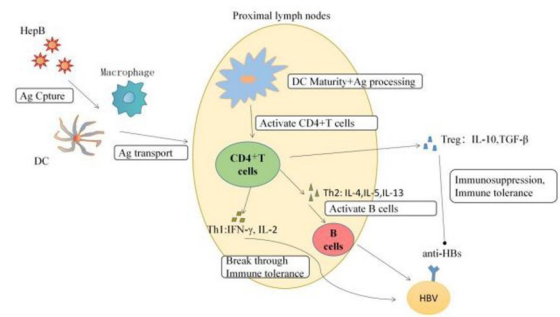
HepB由重组乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、氢氧化铝(明矾)佐剂和病毒样颗粒组成<sup>[9]</sup>。疫苗注射后,树突细胞(dendritic cells, DC)或巨噬细胞在注射部位进行抗原捕获,随后DC迁移到近端淋巴结进行成熟和处理抗原,并激活CD4<sup>+</sup>T细胞使其分化成熟<sup>[10]</sup>(图1)。

### 2.1 辅助性T淋巴细胞1

分化成熟的辅助性T淋巴细胞1(T helper 1, Th1)主要分泌干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(terleukin-2, IL-2)等细胞因子, Th1分泌的细胞因子可突破免疫耐受提高HepB免疫应答能力<sup>[11]</sup>。

### 2.2 辅助性T淋巴细胞2

分化成熟的辅助性T淋巴细胞2(T helper 2,



HepB: hepatitis B vaccine; DC: dendritic cell, Ag: antigen; Th1: T helper 1; Th2: T helper 2; Treg: regulatory T cells; anti-HBs: hepatitis B surface antibody; HBV: hepatitis B virus.

图1 HepB免疫应答过程

Fig. 1 HepB immune response process

Th2)主要分泌IL-4、IL-5、IL-13等细胞因子,它们在体液免疫和保护免受蠕虫感染方面很重要,并且是许多过敏性疾病发病机制的核心<sup>[12]</sup>。Th2可激活B淋巴细胞,促进HBV包膜特异性抗体的产生,从而诱导体液免疫<sup>[9]</sup>。

### 2.3 调节性T细胞

调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是一类免疫抑制性细胞,主要为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T淋巴细胞,占人外周血CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的5%~10%<sup>[13]</sup>。Treg分泌发挥免疫抑制作用的细胞因子,如IL-10和 $\beta$ 转化因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ),在免疫抑制和免疫耐受中发挥核心作用<sup>[14]</sup>。Treg抑制疫苗抗原的早期先天免疫反应,并可降低疫苗保护效力,在质粒DNA疫苗免疫过程中,Treg通过直接抑制自然杀伤(natural killer, NK)细胞功能抑制质粒DNA抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞<sup>[15]</sup>。在另一个研究<sup>[16]</sup>中,Treg的缺失可增加质粒DNA人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗接种效力,从而控制HPV相关病变。

## 3 HepB无应答状态定义及免疫特征

HepB可有效预防HBV感染,一般认为抗体水平达到或超过10 mU/mL可以为接种者提供免疫保护<sup>[17]</sup>。HepB无应答状态是指按照常规HepB接种程序接种3剂疫苗后,乙肝病毒表面抗体(hepatitis B surface antibody, anti-HBs)未检测到或滴度<10 mU/mL<sup>[18]</sup>。多种因素对HepB无应答产生影响,包括疫苗因素<sup>[19]</sup>、疫苗接种方式<sup>[20]</sup>、机体自身条件<sup>[21]</sup>、免疫遗传相关因素<sup>[22]</sup>等。有基础疾病人群对HBV

疫苗接种的无应答率更高<sup>[23]</sup>,因此这类人群对疫苗的保护需求更为迫切。

### 3.1 辅助性T淋巴细胞1

Velu<sup>[24]</sup>描述接种 HepB 后,无应答者的 Th1 和 Th2 分泌的细胞因子水平较低。马越等<sup>[25]</sup>发现接种 HBV 后,疫苗应答不良与 Th1 分泌的细胞因子之间存在相关性,Th1 细胞因子水平越高,HepB 免疫应答水平越显著,Th1 分泌的细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2 在 HepB 免疫应答良好者中水平更高。

### 3.2 辅助性T淋巴细胞2

Doedée 等<sup>[26]</sup>发现,HBsAg 特异性 Th2 的差异影响了接种 HepB 后,低应答者和高应答者之间的 anti-HBs 水平和记忆 B 细胞数目。王维伟<sup>[27]</sup>分别在 HepB 接种前、后比较 CD4<sup>+</sup> 细胞中 Th2 的占比,结果 Th2 在接种后显著增加,anti-HBs 浓度也随之增加,说明接种 HepB 后 anti-HBs 的升高需要 Th2 辅助。

### 3.3 调节性T细胞

Yang 等<sup>[28]</sup>发现在 HepB 无应答者体内存在 Treg 过度表达。Garner-Spitzer 等<sup>[29]</sup>发现,与应答者相比,HepB 无应答者显示 Treg 分泌的 IL-10 表达水平更高,提示 HepB 免疫应答水平与 Treg 表达水平有关。

## 4 胆汁酸与 HepB 免疫应答的相关性

### 4.1 胆汁酸通过抑制 Th1 激活而影响 HepB 免疫应答

4.1.1 IFN- $\gamma$ 、IL-2 胆汁酸可以通过特异性抑制与 Th1 分化相关的基因,从而抑制 Th1 激活来控制适应性免疫。Pols<sup>[30]</sup>发现在 Jurkat T 细胞和人/小鼠的 CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 细胞中,LCA 通过维生素 D 受体(VDR)抑制 Th1 的激活,LCA 在生理浓度下可削弱 Th1 活化。用增加浓度的 LCA 处理 Jurkat T 细胞,只需要最低浓度的 LCA 就可以抑制 Jurkat T 细胞中 IFN- $\gamma$ mRNA 的表达。经过 LCA 处理后,IL-2 mRNA 的表达也呈剂量依赖性降低。LCA 还以剂量依赖的方式诱导单核细胞向低水平 IL-12 的免疫抑制型 DC 分化,抑制初始 T 细胞分化为 Th1,从而抑制 Th1 免疫应答<sup>[31]</sup>。

4.1.2 IL-18 IL-18 已被证明可促进 IFN- $\gamma$  的分泌,并决定 IFN- $\gamma$  的活性,促进 Th1 免疫应答<sup>[32]</sup>。IL-1 $\beta$  是一种单核因子,由 IL-1B 基因编码,在免疫应答中起关键作用<sup>[33]</sup>。李嘉玲<sup>[34]</sup>研究发现 HepB 初

次免疫低应答中 IL-1B 基因位点的 A 等位基因可能是其保护因素。Guo 等<sup>[35]</sup>发现,LCA 可以剂量依赖的方式阻断胱天蛋白酶-1 的成熟和 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的分泌,CA 和 CDCA 对胱天蛋白酶-1 激活和 IL-1 $\beta$  成熟也具有剂量依赖性抑制作用。提示胆汁酸可能通过抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的分泌,引起 Th1 细胞因子水平下降从而影响 HepB 免疫应答。

### 4.2 胆汁酸通过抑制 Th2 激活而影响 HepB 免疫应答

IL-6 是一种多效性细胞因子,在维持 Th1、Th2 细胞的增殖和存活起重要作用<sup>[36]</sup>。Pols<sup>[30]</sup>发现,LCA 抑制 IL-6mRNA 表达。说明胆汁酸可以通过抑制 IL-6 分化相关基因来抑制 Th1、Th2 激活,从而影响适应性免疫。

### 4.3 胆汁酸通过增强 Treg 分化影响 HepB 免疫应答

胆汁酸代谢产物通过直接调节辅助性 T 细胞 17(helper T cells 17, Th17)和 Treg 平衡来控制宿主免疫反应,胆汁酸通过上调 Treg 分化相关基因的表达来促进 Treg 分化,导致 FoxP3 表达增加<sup>[37]</sup>。

IL-10 抑制 Th1 和 Th2 细胞合成 IL-2 等细胞因子<sup>[15]</sup>。IL-2 可抑制滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh)的分化从而损害生发中心(terminal cent, GC)反应,IL-2 升高可严重降低 Tfh 对流感病毒的反应<sup>[38]</sup>。Treg 是否通过 IL-10 抑制 IL-2 合成,从而影响 HepB 免疫应答也需进一步探索。

## 5 小结

虽然尚未有确切的研究探讨胆汁酸对 HepB 免疫应答的直接影响,但一些间接证据表明胆汁酸可能在其中发挥重要作用。接种 HepB 是预防 HBV 感染最安全、有效的手段,也是控制和消灭 HBV 的根本途径。解决接种 HepB 后的免疫应答不良问题对控制 HBV 感染具有重要意义,也有助于乙肝病毒母婴传播的阻断。有研究<sup>[1]</sup>将胆道闭锁患儿血清总胆汁酸以 200  $\mu$ mol/L 为阈值,分为低水平、高水平两组,该研究表明高水平血清胆汁酸与胆道闭锁儿童的 HepB 应答不良相关,而对于胆汁酸诱导 HepB 应答不良的确切阈值,目前尚未开展相关动物实验及大规模临床研究。对于可能存在因胆汁酸升高诱导免疫应答不良的这类肝病患儿,需要临床医生早期识别(对胆汁酸水平进行监测)、早期干

预(使用利胆药物降低胆汁酸水平),从而提高免疫接种效果。这类患儿可在常规接种HepB 3剂次2周后,检测anti-HBs滴度,如滴度<10 mU/mL,需重新接种HepB 3剂次,直至抗体产生,以保证免疫效果。胆汁酸对机体的免疫作用以及影响HepB免疫应答的机制复杂,目前尚处于探索阶段,今后可构

建高胆汁酸血症动物模型进行胆汁酸影响HepB免疫应答相关机制研究;以及在临床方面对这类肝病患者进行多中心大样本量队列研究,探索影响HepB免疫应答的胆汁酸阈值,为这类患儿提供针对性免疫干预,助力我国达到WHO 2030年消除乙肝的目标。

### 参考文献

- [1] Liu J, Fei Y, Zhou T, et al. Bile acids impair vaccine response in children with biliary atresia[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 642546.
- [2] Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(1): 154-168.
- [3] Johnston A, Ponzetti K, Anwer MS, et al. cAMP-guanine exchange factor protection from bile acid-induced hepatocyte apoptosis involves glycogen synthase kinase regulation of c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(2): G385-G400.
- [4] 谢新宝. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十二——儿童肝病与预防接种[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(7): 537-538.  
Xie XB. Expert consensus No. 22 on vaccination for children with special health status - Liver disease and vaccination in children[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2019, 34(7): 537-538.
- [5] 刘一锋, 凡小丽, 沈怡, 等. 原发性胆汁性胆管炎治疗应答的影响因素及预后预测作用研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(5): 930-936.  
Liu YF, Fan XL, Shen Y, et al. Response to primary biliary cholangitis treatment: influencing factors and the role in prognosis prediction[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(5): 930-936.
- [6] Yang Y, Zhang J. Bile acid metabolism and circadian rhythms[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(5): G549-G563.
- [7] Fiorucci S, Carino A, Baldoni M, et al. Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases[J/OL]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(3): 674-693.
- [8] Chiang JYL. Bile acids: regulation of synthesis[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(10): 1955-1966.
- [9] Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: possible mechanisms and solutions[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(3): 320-327.
- [10] Romano' L, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination: a historical overview with a focus on the Italian achievements[J]. *Virus-es*, 2022, 14(7): 1515.
- [11] Zhang L, Jiang T, Yang Y, et al. ostepartum hepatitis and host immunity in pregnant women with chronic HBV infection[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1112234.
- [12] Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, et al. Th2 cells in health and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 53-84.
- [13] 许长涛, 郑方, 王瑞官, 等. 胆管结石性黄疸患者围术期内调节性T细胞免疫功能变化临床研究[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(8): 865-868.  
Xu CT, Zheng F, Wang RG, et al. Immunological changes of regulatory T cells during perioperative period in patients with cholangiolitic jaundice[J]. *Clin J Med Off*, 2018, 46(8): 865-868.
- [14] Damo M, Joshi NS. Treg cell IL-10 and IL-35 exhaust CD8<sup>+</sup>T cells in tumors[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(6): 674-675.
- [15] Frimpong-Boateng K, van Rooijen N, Geiben-Lynn R. Regulatory T cells suppress natural killer cells during plasmid DNA vaccination in mice, blunting the CD8<sup>+</sup>T cell immune response by the cytokine TGFβ<sub>2</sub>[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12281.
- [16] Chuang CM, Hoory T, Monie A, et al. Enhancing therapeutic HPV DNA vaccine potency through depletion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T regulatory cells[J]. *Vaccine*, 2009, 27(5): 684-689.
- [17] Jack AD, Hall AJ, Maine N, et al. What level of hepatitis B antibody is protective[J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(2): 489-492.
- [18] Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, et al. Hepatitis B vaccines[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2): S343-S351.
- [19] Beulens C, Raven SFH, van Jaarsveld CHM, et al. Evaluation of a personalized, dose-sparing revaccination strategy in hepatitis B vaccine non-responders[J]. *Vaccine*, 2022, 40(23): 3210-3215.
- [20] Filippelli M, Lionetti E, Gennaro A, et al. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: an update[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10383-10394.
- [21] Fonzo M, Nicolli A, Maso S, et al. Body mass index and anti-

- body persistence after measles, mumps, rubella and hepatitis B vaccinations[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(7): 1152.
- [22] Sausen DG, Shechter O, Bietsch W, et al. Hepatitis B and hepatitis D viruses: a comprehensive update with an immunological focus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15973.
- [23] Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination[J]. *Am J Med*, 2005, 118 Suppl 10A: 34S-39S.
- [24] Velu V, Saravanan S, Nandakumar S, et al. Relationship between T-lymphocyte cytokine levels and sero-response to hepatitis B vaccines[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(22): 3534-3540.
- [25] 马越, 许立新, 汪健, 等. Th1/Th2细胞相关因子对乙肝疫苗免疫效果的影响[J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2019, 42(6): 437-439.
- Ma Y, Xu LX, Wang J, et al. Effects of Th1/Th2 related cytokines on hepatitis B immunization[J]. *Chin J Front Health Quar*, 2019, 42(6): 437-439.
- [26] Doedée AM, Kanngieter N, Öztürk K, et al. Higher numbers of memory B-cells and Th2-cytokine skewing in high responders to hepatitis B vaccination[J]. *Vaccine*, 2016, 34(19): 2281-2289.
- [27] 王维伟, 王麟, 朱雄伟, 等. 乙型肝炎疫苗不同接种方案对肝移植受者接种成功率及Th2细胞变化的影响[J]. *中国疫苗和免疫*, 2017, 23(2): 144-147.
- Wang WW, Wang L, Zhu XW, et al. Impact of different hepatitis B vaccine immunization schedules on immune seroconversion and Th2 cell changes among liver transplantation recipients[J]. *Chin J Vacc Immun*, 2017, 23(2): 144-147.
- [28] Yang Z, Wang L, Niu W, et al. Increased CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the blood of nonresponders after standard hepatitis B surface antigen vaccine immunization[J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(2): 265-266.
- [29] Garner-Spitzer E, Wagner A, Paulke-Korinek M, et al. Tick-borne encephalitis (TBE) and hepatitis B nonresponders feature different immunologic mechanisms in response to TBE and influenza vaccination with involvement of regulatory T and B cells and IL-10[J]. *J Immunol*, 2013, 191(5): 2426-2436.
- [30] Pols TWH, Puchner T, Korkmaz HI, et al. Lithocholic acid controls adaptive immune responses by inhibition of Th1 activation through the Vitamin D receptor[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176715.
- [31] Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway[J]. *Immunology*, 2012, 136(2): 153-162.
- [32] Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(2): 163-189.
- [33] Hettwer J, Hinterdobler J, Miritsch B, et al. Interleukin-1 $\beta$  suppression dampens inflammatory leucocyte production and uptake in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2778-2791.
- [34] 李嘉铃, 姜露, 杨庆利, 等. Th1和Th2细胞因子的基因多态性与新生儿乙型肝炎疫苗低免疫应答的关联性研究[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(3): 253-260.
- Li JL, Jiang L, Yang QL, et al. Association of Th1 and Th2 cytokine gene polymorphisms with low immune response to hepatitis B vaccine in newborns[J]. *Chin J Vacc Immun*, 2020, 26(3): 253-260.
- [35] Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 802-816.
- [36] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457.
- [37] Lv L, Chen Z, Bai W, et al. Taurohyodeoxycholic acid alleviates trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis via regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cells balance[J]. *Life Sci*, 2023, 318: 121501.
- [38] Read KA, Jones DM, Pokhrel S, et al. Aiolos represses CD4<sup>+</sup>T cell cytotoxic programming via reciprocal regulation of Tfh transcription factors and IL-2 sensitivity[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1652.

(编辑 余菁)