

·综述·

本文引用: 蒋 昕, 潘 志, 王颖航. 基于 Th17/Treg 平衡对类风湿关节炎作用机制的研究概况[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(6): 1117-1123.

## 基于 Th17/Treg 平衡对类风湿关节炎作用机制的研究概况

蒋 昕<sup>1</sup>, 潘 志<sup>1</sup>, 王颖航<sup>2\*</sup>

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021

**[摘要]** 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是全身性、持续性、自身免疫性疾病,其病理机制涉及多种免疫细胞,尤其是T淋巴细胞。辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是构成免疫系统的关键元素,在维持免疫稳态方面起着重要的作用。对单味中药及其有效成分、中药复方、中成药基于Th17/Treg平衡治疗RA的研究进展进行概括,为RA的临床治疗提供理论指导,为了解RA的发病机制提供新的思路。

**[关键词]** 类风湿关节炎; 辅助性T细胞17; 调节性T细胞; 单味中药; 中药复方; 中成药

**[中图分类号]** R25

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.06.027

## Review on the mechanism of action of rheumatoid arthritis based on Th17/Treg balance

JIANG Xin<sup>1</sup>, PAN Zhi<sup>1</sup>, WANG Yinghang<sup>2\*</sup>

1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin 130117, China;

2. Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin 130021, China

**[Abstract]** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, persistent, and autoimmune disease, and its pathological mechanism involves a variety of immune cells, especially T lymphocytes. Helper T cells 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) are the key elements to construct immune system and play an important role in maintaining immune homeostasis. This paper summarizes the research progress of single Chinese medicine and its active ingredients, Chinese medicine compounds, and Chinese patent medicine in treating RA based on Th17/Treg balance, providing theoretical guidance for the clinical treatment of RA and new ideas for understanding the pathogenesis of RA.

**[Keywords]** rheumatoid arthritis; helper T cells 17; regulatory T cells; single Chinese medicine; Chinese medicine compound; Chinese patent medicine

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)能引起多关节疼痛和肿胀,主要特征为骨破坏、滑膜炎,最终发展为关节畸形,可累积多器官、多系统病变,如眼部、肺部、肾脏、神经系统、心血管系统、血液系统、皮肤系统等<sup>[1]</sup>。全球RA发病率为0.50%~1.00%,我国RA患病率为0.46%<sup>[2-3]</sup>。在近50年的研究发

现,RA患者的死亡率是普通人群的1.5倍<sup>[4]</sup>。RA的发生涉及多种免疫细胞,尤其是辅助性T细胞17(helper T cell, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)之间的平衡<sup>[5]</sup>。RA根据其临床表现可归属于中医学的“尪痹”“鹤膝风”“历节病”等范畴<sup>[6-7]</sup>。中药在调节RA患者免疫功能方面优势突出,许多

**[收稿日期]** 2024-01-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82074324); 吉林省科技厅项目(20210101235JC)。

**[通信作者]** \* 王颖航,女,博士,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:panzhiwyh@sohu.com。

研究者就单味中药及其有效成分、中药复方、中成药基于 Th17/Treg 平衡对 RA 的作用机制进行了深入探究。

## 1 Th17/Treg 平衡与 RA 的关系

### 1.1 Th17 的生物学特性及功能

Th17 在免疫系统中扮演着至关重要的角色,其作用包括促进炎症反应和对抗某些病原体。Th 在专业抗原提呈细胞和特定细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-23、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 刺激下,激活信号传导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 途径,进一步上调转录因子维甲酸相关孤儿受体(retinoic acid-related orphan receptor, ROR) $\gamma$ t 的表达而分化成 Th17<sup>[8]</sup>。Th17 细胞的增殖过程主要受到 IL-23、IL-1 $\beta$  以及 IL-21 的调控。其中,IL-23 通过结合其特定受体激活 STAT3 途径,从而显著增强 Th17 细胞的生存及增殖能力<sup>[9]</sup>。IL-1 $\beta$  作用于其相应受体后,能进一步激活下游信号通路,促进 Th17 细胞的增殖<sup>[10]</sup>。而 IL-21 则通过自我反馈机制激活 STAT3,进而促进 Th17 细胞的增殖<sup>[11]</sup>。Th17 的分化在 IL-6/JAK 激酶(Janus kinase, JAK)信号转导及 STAT 信号轴介导下,转录因子 ROR $\gamma$ t 和 ROR $\alpha$  上调,Th17 产生标志性细胞因子 IL-17A、IL-17F 和 IL-22,上述细胞因子通过上皮细胞诱导抗微生物肽,还可促进炎症下的趋化因子招募中性粒细胞和巨噬细胞<sup>[12]</sup>。

在炎症过程中,Th17 细胞通过上调靶细胞表面的趋化因子及黏附分子的表达,促进炎症介质的局部集聚。IL-17 不仅促进巨噬细胞、成纤维细胞和上皮细胞等效应细胞产生包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、和 IL-6 在内的炎症性细胞因子,而且通过这些介质的作用,进一步放大炎症反应,并招募更多免疫细胞至炎症部位,增强炎症反应的强度和范围<sup>[13]</sup>。IL-23 主要驱动 Th17 的终末分化,维持 Th17 的功能<sup>[14]</sup>。在某些情况下,Th17 细胞产生的 IL-22 在促进炎症的同时也具有促进受损组织修复和再生的能力<sup>[15]</sup>。Th17 细胞过度活化可以导致免疫系统错误地攻击身体自身的组织,引发或加剧自身免疫性疾病。

总体而言,Th17 细胞是免疫系统中的关键参与者,它们在保护宿主免受某些病原体侵袭、调节炎症反应以及参与自身免疫性疾病的发展中发挥着重要作用。然而,Th17 细胞的活性需要被精确调控,以避

免过度的炎症反应和免疫性疾病的产生。

### 1.2 Treg 的生物学特性及功能

Treg 是一种关键的免疫调节细胞,具有保持免疫稳态、防止自身免疫反应和调控炎症反应的生物学功能。Treg 由初始的 Th 在 TGF- $\beta$  刺激下形成。Treg 细胞表面通常高表达 IL-2 受体  $\alpha$  链和 Th 核心受体以及独特的转录因子叉头盒蛋白 P3 (fork head protein P3, Foxp3),能分泌 IL-4、IL-10、IL-35 和 TGF- $\beta$  等细胞因子,在免疫稳态和诱导免疫耐受中发挥核心作用<sup>[16]</sup>。Foxp3 和 STAT5 参与 Treg 活化,Foxp3 对 Treg 的分化和功能的维持至关重要,Foxp3 表达增强可促使 Th 转化为 Treg 细胞进而发挥免疫抑制功能<sup>[17]</sup>。缺乏 Foxp3 的情况下,会产生缺乏调节功能的 Treg 细胞<sup>[18]</sup>。IL-10 和 TGF- $\beta$  是诱导 Treg 产生的关键细胞因子,可通过不同的机制抑制炎症反应<sup>[19]</sup>。Treg 可以通过分泌 IL-10 来执行其免疫抑制功能,抑制炎症细胞的活化和促炎细胞因子的产生;在 Treg 分化过程中,TGF- $\beta$  与 IL-2 共同作用促进 Foxp3 的表达,维持 Treg 的稳定性和免疫抑制功能<sup>[20]</sup>。此外,Treg 细胞还可以通过 IL-10 和 TGF- $\beta$  抑制肥大细胞和嗜酸细胞的活化和脱颗粒<sup>[21]</sup>。Treg 对 IL-2 的依赖性极高,它们依赖 IL-2 进行自身的生存和增殖,并通过消耗环境中的 IL-2 抑制效应 T 细胞的活性,发挥免疫抑制作用<sup>[22]</sup>。IL-2 与其高亲和力受体结合后,启动 JAK/STAT5 信号通路,促进 Foxp3 的表达和稳定<sup>[23]</sup>。此外,IL-2 还有助于维持 Treg 的表型稳定性,防止它们向其他效应 T 细胞亚群转化<sup>[24]</sup>。

Treg 细胞是一种抑制免疫应答的免疫细胞,可以防止过度反应引起的机体伤害,其主要功能是通过调节其他免疫细胞的活动来调节免疫反应,进而减少免疫细胞的攻击,保护健康细胞不受炎症细胞伤害,并维持免疫耐受性。

### 1.3 Th17/Treg 平衡与 RA 的关系

RA 是风湿免疫科常见疾病,其发病机制复杂。在 RA 早期,Th 可塑性改变倾向于发生 Th17 转化<sup>[25]</sup>。分析 RA 患者与健康人血液中的基因对比发现,RA 患者的 Th17 细胞中致病基因高表达,不仅产生典型的细胞因子如 IL-17、IL-23 和 IL-21,还包括与炎症和细胞归巢相关的多种因子<sup>[26]</sup>。在 RA 发展过程中,Th17/Treg 处于失衡状态。Th17 与 Treg 具有相反的功能,Th17 能够分泌促炎因子,引起炎症反应和自身免疫,Treg 可抑制促炎因子释放并维持机体免疫稳态。RA 活动期 Th17 持续活化,分泌的促炎因子显著增加进而刺激滑膜成纤维细胞和上皮细胞分泌

IL-6、IL-8 和前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2), 促进局部炎症反应,调节破骨细胞的生成,影响骨吸收的过程<sup>[27]</sup>。RA 过程中,Treg 分泌的抗炎性细胞因子 IL-10 和 TGF- $\beta$  降低,Th17 分泌促炎性细胞因子 IL-7、IL-17、IL-22、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  增加,表明 Treg/Th17 失衡<sup>[28]</sup>。详见图 1。

Th17 和 Treg 在 RA 的发病机制中发挥关键作用,它们之间的平衡与 RA 的发展紧密相关。因此,调节这两种细胞的活性和功能可能是改善 RA 治疗效果的关键策略。

## 2 中药基于 Th17/Treg 平衡对 RA 的作用

### 2.1 单味中药及其有效成分

治疗 RA 的中药功效多以通经活血、清热解毒、通络止痛为主。姜黄性温,味辛、苦,归肝、脾经,具有活血理气、通经止痛等功效。刘志勇<sup>[29]</sup>对姜黄中的姜黄素进行研究,结果表明姜黄素可抑制 RA 患者的 Th17/Treg 失衡,进一步探究其机制发现,Th 细胞上清液中 IL-17 水平降低,TGF- $\beta$ 1 水平升高。苦参性寒,味苦,归心、肝、胃、大肠、膀胱经,具有清热燥湿、杀虫止痒、利尿通淋的功效。詹静慧等<sup>[30]</sup>对苦参的主要成分苦参碱进行研究发现,苦参碱能够抑制 RA 小鼠脾脏中 B 淋巴细胞 Toll 样受体 9(Toll-like receptors 9,TLR9)、IL-21、STAT3、p-STAT3 的蛋白和 mRNA 表达,得出结论苦参碱可能通过调节 B 淋巴细胞中 TLR9/STAT3 通路进而调控 Th17/Treg 平衡,发挥缓解 RA 症状的作用。另有研究表明,苦参碱调节 Th17/Treg 平衡与调节肠道菌群相关<sup>[31]</sup>。龙胆性凉,微苦,入肺、肝、胃经,具有清热燥湿、疏肝利胆、利尿通淋之效。在体内外实验中证实,龙胆主要成分龙胆苦苷可通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (bprotein

kinase B, Akt)通路进而调节 Th17/Treg 平衡延缓 RA<sup>[32]</sup>。白藜芦醇是多酚类化合物,在中药虎杖中含量较高,具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用<sup>[33]</sup>。白藜芦醇可通过重塑肠道菌群调节 Treg 的免疫功能,发挥缓解 RA 症状的作用,经白藜芦醇治疗的 RA 小鼠脾脏中 Treg 的比例升高,RA 小鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  降低,并与肠道 3 种杆菌(乳酸杆菌、拟杆菌和双歧杆菌)呈正相关<sup>[34]</sup>。豨莶草性寒,味苦,归肝、肾经,具有祛风除湿、通利关节、清热解毒等功效。现代研究表明,豨莶草可降低 RA 大鼠血清和滑膜中 IL-23、IL-22、IL-17、IL-6、IL-21 水平,进而抑制 IL-23/Th17 炎症轴,降低炎症水平,缓解症状<sup>[35]</sup>。另有研究显示,雷公藤<sup>[36]</sup>、益母草<sup>[37]</sup>、牛膝<sup>[38]</sup>、栀子<sup>[39]</sup>、黄连<sup>[40]</sup>、大蒜<sup>[41]</sup>、飞龙掌血<sup>[42]</sup>、积雪草<sup>[43]</sup>、伸筋草<sup>[44]</sup>都具有调节 Th17/Treg 平衡的作用,从而改善 RA 相关症状。详见表 1。

### 2.2 中药复方

经文献查阅,应用经方、验方治疗 RA 的医家很多。本文通过对文献的整理,总结出中药复方清络通痹方、羌活地黄汤、独活寄生汤、甘草附子汤等通过养阴、清热、祛风、散寒、化痰、解毒、涤痰、祛湿、舒筋、活血、宣痹、通络等功效对 RA 中 Th17/Treg 平衡具有调控作用。周学平教授传承国医大师周仲英教授的学术思想,提出治疗 RA 以养阴清热、宣痹通络之法,创立清络通痹方<sup>[45]</sup>。清络通痹方由生地黄、青风藤等药物组成。清络通痹方通过调节 RA 患者 Th17/Treg 平衡,抑制促炎因子 IL-17、IL-6、IL-23 的释放和外周血 ROR $\gamma$ t mRNA 表达;提高抑炎因子 IL-10、IL-35、TGF- $\beta$  释放和 Foxp3 mRNA 表达,从而缓解 RA 患者的病情<sup>[45]</sup>。羌活地黄汤为我国名医沈不安教授的经验方<sup>[46]</sup>。羌活地黄汤由羌活、生地黄等 8 种中药组成。研究表明,羌活地黄汤可通过

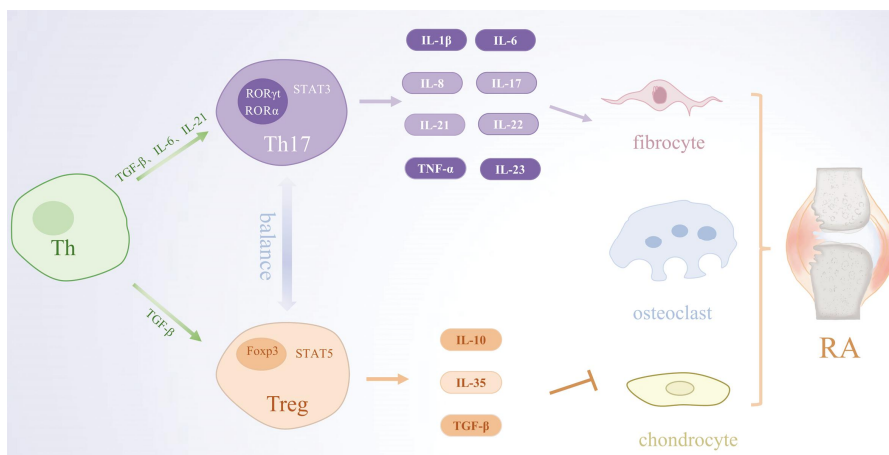


图 1 RA 中 Th17/Treg 平衡调控机制图

表 1 单味中药及其有效成分基于 Th17/Treg 治疗 RA 的作用靶点

单味中药	有效成分	作用靶点	参考文献
姜黄	姜黄素	下调 IL-17, 上调 TGF- $\beta$ 1	[29]
苦参	苦参碱	调节 TLR9/STAT3 通路, 下调 TLR9、IL-21、STAT3、p-STAT3	[30-31]
龙胆	龙胆苦苷	调节 PI3k/Akt 通路, 下调 ROR $\gamma$ t、上调 Foxp3	[32]
虎杖	白藜芦醇	下调 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6	[33-34]
豨莶草	豨莶草总黄酮	下调 IL-23、IL-22、IL-17、IL-6、IL-21	[35]
雷公藤	雷公藤多苷	下调 miR-146a 表达, 增加 Treg 构成比、减少 Th17 构成比	[36]
益母草	益母草碱	下调 IL-1 $\beta$ 、IL-17、TNF- $\alpha$ , 上调 IL-10	[37]
牛膝	牛膝总苷	下调 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$	[38]
栀子	栀子苷	下调 TNF- $\alpha$ 、IL-17, 上调 IL-10	[39]
黄连	黄连素	减轻 IL-21/IL-21R 介导的自噬, 下调 ROR $\gamma$ t、上调 Foxp3	[40]
大蒜	大蒜素	调节 MAPK 通路, 下调 ROR $\gamma$ t、IL-17A, 上调 Foxp3	[41]
飞龙掌血	飞龙掌血香豆素	下调 IL-17A、RORC、IL-1 $\beta$ 、IL-6, 上调 IL-10、Foxp3	[42]
积雪草	积雪草苷	下调 IL-17、上调 Foxp3	[43]
伸筋草	伸筋草总生物碱	下调 IL-17A、上调 TGF- $\beta$	[44]

表 2 中药复方基于 Th17/Treg 平衡治疗 RA 的作用靶点

中药复方	作用靶点	参考文献
清络通痹方	下调 IL-17、IL-6、IL-23、ROR $\gamma$ t, 上调 IL-10、IL-35、TGF- $\beta$ 、Foxp3	[45]
羌活地黄汤	下调 MMP-3、MMP-13、VEGF、RANKL	[46-47]
独活寄生汤	调节 TLR2/p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路, 下调 IL-17、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17A、IFN- $\gamma$ , 上调 IL-10、TGF- $\beta$ 、Foxp3、p-Foxp3	[48-49]
甘草附子汤	下调 IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$ 、ROR $\gamma$ t, 上调 IL-10、Foxp3	[50-51]
桂枝芍药知母汤	调节 JAK2/STAT3 通路, 下调 IL-22、IL-21、IL-17, 上调 TGF- $\beta$ 、IL-10	[52]
二妙散	下调 IL-17, 上调 Foxp3	[53]
小乌桂汤	下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17、IL-1 $\beta$	[54]
滋肾通络汤	下调 IL-17、ROR- $\gamma$ t	[55]
断藤益母汤	下调 IL-17 $\beta$ 、IL-10、TNF- $\alpha$ 、ROR $\gamma$ t, 上调 IL-6、Foxp3	[56]
二藤通痹汤	下调 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-17A, 上调 IL-10	[57]
龙藤汤	下调 IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$	[58]

调控 RA 小鼠中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3、MMP-13 以及血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配基(Receptor Activator for Nuclear Factor- $\kappa$  B Ligand, RANKL)mRNA 表达, 恢复 Th17/Treg 平衡从而防治 RA<sup>[47]</sup>。独活寄生汤是记载于《备急千金要方》的祛湿剂。独活寄生汤可降低 RA 患者 IL-17 水平, 提高 IL-10、TGF- $\beta$  水平, 并提高 Foxp3、p-Foxp3 的蛋白表达, 进而调节 Th17/Treg 平衡<sup>[48]</sup>。体内实验研究发现, 独活寄生汤可降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17A、 $\gamma$  干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )- $\gamma$  水平, 抑制 TLR2/p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogenactivated protein kinase, p38 MAPK)/核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路的激活<sup>[49]</sup>。甘草附子汤出自《金匮要略·痉湿喝病脉证治第二》, 具有温阳散寒、祛风除痹的功效。甘草附子汤能降

低 RA 小鼠中促炎因子 IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$ 、ROR $\gamma$ t mRNA 表达, 提高 IL-10 和 Foxp3 的 mRNA 表达, 恢复 Th17/Treg 平衡<sup>[50-51]</sup>。桂枝芍药知母汤是记载于《金匮要略·中风历节病脉证并治第五》的祛湿方, 具有祛风逐湿、通阳行痹的功效。桂枝芍药知母汤可通过降低 IL-22、IL-21、IL-17 mRNA 表达水平, 提高 TGF- $\beta$ 、IL-10 mRNA 表达水平, 进而调节 Th17/Treg 平衡, 其作用机制可能与抑制 JAK2/STAT3 信号通路相关<sup>[52]</sup>。另有研究显示, 二妙散<sup>[53]</sup>、小乌桂汤<sup>[54]</sup>、滋肾通络方<sup>[55]</sup>、断藤益母汤<sup>[56]</sup>、二藤通痹汤<sup>[57]</sup>、龙藤汤<sup>[58]</sup> 都可通过调节 Th17/Treg 平衡来防治 RA。详见表 2。

### 2.3 中成药

中成药是在中医药理论指导下, 以中药为原材料, 为了预防及治疗疾病, 按规定的处方和制剂工艺将其加工制成一定剂型的中药制品。RA 患者往往需要长时间服药, 而中成药具有易于携带、不易变

质、治疗效果良好等优点。仙方颗粒、秦息痛片、雪莲注射液、金藤清痹颗粒等中成药主要以祛风散寒、通络止痛、清热解毒、活血消肿为主,发挥抗炎、抗氧化、抗病毒等作用。

仙方颗粒具有祛风散寒、通络止痛之效。仙方颗粒主要由威灵仙、细辛等中药组成。研究证实,仙方颗粒可降低 RA 大鼠中 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-17、ROR $\gamma$ t 水平,提高大鼠滑膜组织 Foxp3 mRNA 表达,进而调节 Th17/Treg 平衡,发挥抗炎作用<sup>[59]</sup>。秦息痛片主要成分为青风藤,具有祛风通络、通利小便的功效。临床研究表明,秦息痛片可通过降低 RA 患者 IL-37、IL-17、IL-6 水平,调节 Th17/Treg 平衡,减轻患者炎症症状<sup>[60]</sup>。雪莲注射液主要成分为天山雪莲,具有补肾助阳、祛风除湿、活血通经等功效。李潭等<sup>[61]</sup>研究表明,雪莲注射液可以降低 RA 小鼠血清及滑膜组织中 IL-2、IL-6、IL-21 的分泌,调节 Th17 的分化,进而防治 RA。金藤清痹颗粒由金银花、青风藤等中药组成,具有清热解毒、活血通络、消肿止痛、通痹除湿之效。现代药理研究发现,金藤清痹颗粒具有抗炎、抗氧化、抗病毒、增强免疫的作用,可明显缓解 RA 患者的症状,提高疗效<sup>[62]</sup>。研究发现,金藤清痹颗粒可通过调节 RA 大鼠模型 Th17/Treg 平衡,抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路转导,发挥抗 RA 作用<sup>[63]</sup>。尪痹舒胶囊由马钱子和白芥子等中药组成,具有活血通络、益气补血、滋补肝肾、祛风止痛等功效。尪痹舒胶囊可降低 RA 大鼠 IL-17 水平、ROR $\gamma$ t 蛋白表达,提高 IL-10、TGF- $\beta$ 1 水平及 Foxp3 蛋白表达,使病变部位的 Th17/Treg 恢复平衡<sup>[64]</sup>。另有研究证实,云南白药<sup>[65]</sup>、五藤膏<sup>[66]</sup>、蠲痹颗粒<sup>[67]</sup>、脊蛇祛湿胶囊<sup>[68]</sup>都可通过调节 Th17/Treg 平衡来防治 RA。详见表 3。

### 3 总结与展望

综上,中药可以调节 RA 的 Th17/Treg 平衡,减轻炎症反应,维持机体的免疫反应。临床研究、体内

外实验均证明中药可以多成分、多靶点防治 RA。相比于现代西医疗,中医药因其天然成分和整体调理的特性,通常具有较低的副作用和较好的耐受性。然而,中药防治 RA 仍有不足之处,目前的中药研究多为祛风通络、活血通经、清热解毒类,多用以治疗 RA 初、中期风寒痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证。对于 RA 后期,气血亏虚证、肝肾不足证目前研究较少;临床研究采集的样本数量不足,样本来源单一,无法排除区域差异性;专家经验用方缺乏大数据分析,导致临床的推广有限;目前中药基于有效成分的研究较少且多作用于某单一成分,有待挖掘多成分的相互作用;中药防治 RA 多以内治法为主,有待探索外治法及内外治法联合应用;动物实验中,动物模型多为西医模型,中医不同证型动物模型研究较少。中药防治 RA 作用机制尚未完全挖掘,具有很大的挖掘前景。因此,单味中药及其有效成分、中药复方、中成药干预 RA 中 Th17/Treg 平衡具有很大的发展前景,仍需深入探究 RA 的作用机制,为中药防治 RA 提供科学完备的理论基础。

### 参考文献

- [1] 耿研,谢希,王昱,等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 51-59.
- [2] 张婷婷,王静,张茂全,等. 老年类风湿关节炎患者免疫球蛋白、类风湿因子、MBL、LncRNA MEG3 水平及意义[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(21): 5226-5230.
- [3] BECHMAN K, OKE A, YATES M, et al. Is background methotrexate advantageous in extending TNF inhibitor drug survival in elderly patients with rheumatoid arthritis? An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register[J]. Rheumatology, 2020, 59(9): 2563-2571.
- [4] OTÓN T, CARMONA L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis[J]. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2019, 33(5): 101477.
- [5] SU R, LI B C, WU R H, et al. Stratified distribution of Th17

表 3 中成药基于 Th17/Treg 平衡防治 RA 的作用靶点

中成药	作用靶点	参考文献
仙方颗粒	下调 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-17、ROR $\gamma$ t, 上调 Foxp3	[59]
秦息痛片	下调 IL-17、IL-6、IL-37	[60]
雪莲注射液	下调 IL-2、IL-6、IL-21	[61]
金藤清痹颗粒	调节 Th17/Treg 比例, 抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路转导	[62-63]
尪痹舒胶囊	下调 IL-17、ROR $\gamma$ t, 上调 IL-10、TGF- $\beta$ 1、Foxp3	[64]
云南白药	下调 IL-17、上调 IL-10	[65]
五藤膏	下调 IL-17、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6	[66]
蠲痹颗粒	下调 IFN- $\gamma$ 、IL-17A、IL-23p19、IL-21、IL-17A、ROR $\gamma$ t	[67]
脊蛇祛湿胶囊	下调 IL-17、IL-5、TNF- $\alpha$	[68]

- and Treg cells in patients with multi-stage rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2023, 25(1): 55.
- [6] 李满意, 刘红艳, 陈传榜, 等. 鹤膝风的证治[J]. *风湿病与关节炎*, 2023, 12(11): 36–39, 56.
- [7] 詹静怡, 陈思婷, 林昌松. 从《金匮要略》湿痹病传历节论治类风湿性关节炎[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(3): 601–604, 614.
- [8] SAMUELS J S, HOLLAND L, LÓPEZ M, et al. Prostaglandin E2 and IL-23 interconnects STAT3 and RoR $\gamma$  pathways to initiate Th17 CD4<sup>+</sup> T-cell development during rheumatoid arthritis[J]. *Inflammation Research*, 2018, 67(7): 589–596.
- [9] HOU Y Z, ZHU L N, TIAN H L, et al. IL-23-induced macrophage polarization and its pathological roles in mice with imiquimod-induced psoriasis[J]. *Protein & Cell*, 2018, 9(12): 1027–1038.
- [10] LEE J J, KIM M Y, KIM H J, et al. Impaired autophagy in myeloid cells aggravates psoriasis-like skin inflammation through the IL-1 $\beta$ /CXCL2/neutrophil axis[J]. *Cell & Bioscience*, 2024, 14(1): 57.
- [11] PARADOWSKA-GORYCKA A, WAJDA A, ROMANOWSKA-PRÓCHNICKA K, et al. Th17/Treg-related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 572858.
- [12] WANG F P, YANG Y H, LI Z X, et al. Mannan-binding lectin regulates the Th17/Treg axis through JAK/STAT and TGF- $\beta$ /SMAD signaling against *Candida albicans* infection[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2022, 15: 1797–1810.
- [13] MIRZAEI Y, SAVARI Z, YAZDANI-NAFCHI F, et al. The expression analysis of IL-6, IL-18, IL-21, IL-23, and TGF- $\beta$  mRNA in the nasal mucosa of patients with Allergic rhinitis[J]. *African Health Sciences*, 2022, 22(1): 630–640.
- [14] LEE K M, LUPANCU T, CHANG L, et al. IL-23 regulation of myeloid cell biology during inflammation[J]. *Cytokine*, 2024, 179: 156619.
- [15] LINDAHL H, OLSSON T. Interleukin-22 influences the Th1/Th17 axis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 618110.
- [16] WANG J Y, ZHAO X Q, WAN Y Y. Intricacies of TGF- $\beta$  signaling in Treg and Th17 cell biology[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2023, 20: 1002–1022.
- [17] LIU G M, GU K, LIU X L, et al. Dietary glutamate enhances intestinal immunity by modulating microbiota and Th17/Treg balance-related immune signaling in piglets after lipopolysaccharide challenge[J]. *Food Research International*, 2023, 166: 112597.
- [18] GEORGIEV P, CHARBONNIER L M, CHATILA T A. Regulatory T cells: The many faces of Foxp3[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2019, 39(7): 623–640.
- [19] WU Y H, ZHANG Q L, MAI S Y, et al. Strictosamide alleviates acute lung injury via regulating T helper 17 cells, regulatory T cells, and gut microbiota[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155490.
- [20] LE MENN G, JABŁOŃSKA A, CHEN Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation[J]. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research*, 2022, 1869(6): 119223.
- [21] ZHOU J Y, GLENDENNING L M, CAVANAUGH J M, et al. Intestinal Tr1 cells confer protection against colitis in the absence of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell-derived IL-10[J]. *Immuno-Horizons*, 2023, 7(6): 456–466.
- [22] JIANG Q, YANG G C, LIU Q, et al. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 626193.
- [23] MU P F, TENG Y, WU H Y, et al. Large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) IL-2 modulates humoral immunity via the conserved JAK-STAT5 signal pathway[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2023, 133: 108519.
- [24] YANG R L, QU C Y, ZHOU Y, et al. Hydrogen sulfide promotes Tet1- and Tet2-mediated Foxp3 demethylation to drive regulatory T cell differentiation and maintain immune homeostasis[J]. *Immunity*, 2015, 43(2): 251–263.
- [25] LEIPE J, PIRRONELLO F, SCHULZE-KOOPS H, et al. Altered T cell plasticity favours Th17 cells in early arthritis[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(10): 2754–2763.
- [26] ANDERSSON K M, CAVALLINI N F, HU D, et al. Pathogenic transdifferentiation of Th17 cells contribute to perpetuation of rheumatoid arthritis during anti-TNF treatment[J]. *Molecular Medicine*, 2015, 21(1): 536–543.
- [27] YAN L, LIANG M G, YANG T, et al. The immunoregulatory role of myeloid-derived suppressor cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 568362.
- [28] DING Y J, WANG L F, WU H Q, et al. Exosomes derived from synovial fibroblasts under hypoxia aggravate rheumatoid arthritis by regulating Treg/Th17 balance[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2020, 245(14): 1177–1186.
- [29] 刘志勇, 褚爱春. 姜黄素对类风湿关节炎患者 Th17/Treg 细胞平衡的调节作用[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(6): 917–920.
- [30] 詹静慧, 王佩佩, 崔振华, 等. 氧化苦参碱治疗小鼠胶原诱导性关节炎的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22): 5895–5901.
- [31] CAO G, LI J, MAO Z H, et al. Oxymatrine alleviates collagen-induced arthritis in mice by regulating the immune balance of T cells[J]. *Molecules*, 2023, 28(15): 5879.
- [32] 吕倩. 龙胆苦苷对 CIA 小鼠中 Th17/Treg 平衡的影响及机制研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2022.
- [33] 王坦, 张艳群, 曾永联, 等. 白藜芦醇抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖并降低 mTOR 蛋白磷酸化水平[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(9): 1309–1314.
- [34] 姜冀, 方海川, 金晓畅, 等. 白藜芦醇通过重塑肠道菌群改善类风湿性关节炎的作用机制研究[J]. *新中医*, 2022, 54(1): 8–14.
- [35] 贾永利, 杨新明, 张培楠, 等. 豨莶草对胶原诱导性大鼠关节炎的治疗作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(2): 199–204, 209.
- [36] 马衍慧, 章建峰, 刘丽敏. 雷公藤多苷下调 miR-146a 表达以改善类风湿性关节炎患者 Th17 和 Treg 细胞数目失衡的机制研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19(8): 684–687.
- [37] DU Y Y, CHEN Z X, LIU M Y, et al. Leonurine regulates Treg/Th17 balance to attenuate rheumatoid arthritis through inhibition

- of TAZ expression[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 556526.
- [38] 宋献美, 许波, 张欢欢, 等. 牛膝总皂苷对类风湿关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡和滑膜组织中 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. *中医研究*, 2020, 33(3): 70-73.
- [39] 俞云, 时乐, 喻斌, 等. 栀子苷对类风湿性关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡和局部炎症因子的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(5): 499-503.
- [40] DINESH P, RASOOL M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(7/8): 644-661.
- [41] ZHANG Y L, GONG Y F. Allicin regulates Treg/Th17 balance in mice with collagen-induced arthritis by increasing the expression of MEK2 protein[J]. *Food Science & Nutrition*, 2021, 9(5): 2364-2371.
- [42] QIN H G, FU Y L, ZHOU K, et al. Toddalia asiatica extract attenuates adjuvant-induced arthritis by modulating colon Th17/Treg balance and colony homeostasis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 313: 116542.
- [43] 栾慧杰, 何莲花, 何娟, 等. 积雪草苷对 DBA/1 小鼠胶原诱导型关节炎中 Th17/Treg 细胞表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(4): 76-83.
- [44] 张妍妍, 毕悦, 姜海. 伸筋草总生物碱对类风湿关节炎大鼠脾脏淋巴细胞增殖及 IL-17A、TGF- $\beta$  水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(31): 3426-3430.
- [45] 李慧敏. 清络通痹方治疗类风湿关节炎疗效观察及其对 Th17/Treg 细胞失衡的影响[D]. *南京中医药大学*, 2022.
- [46] 赵镇玺, 沈不安, 陈薇薇. 7+1 理论合沈氏羌活地黄汤辨治类风湿关节炎[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(11): 39-43.
- [47] 唐华燕, 徐星宇, 张娜, 等. 羌活地黄汤对佐剂性类风湿关节炎大鼠作用机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(10): 1806-1810.
- [48] 赵海燕, 张鸿婷, 郭丹丹, 等. 独活寄生汤对肝肾不足寒湿痹阻型类风湿性关节炎 Th17/Treg 平衡的影响[J]. *西部中医药*, 2021, 34(6): 8-12.
- [49] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 基于 TLR2/p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨独活寄生汤对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11): 43-52.
- [50] 易延逢, 朱怡萍, 许传明, 等. 甘草附子汤对胶原诱导性关节炎小鼠 Th17 和 Treg 细胞的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(9): 85-88, 273-274.
- [51] ZHAO X S, YI Y K, JIANG C P, et al. Gancao Fuzi Decoction regulates the Th17/Treg cell imbalance in rheumatoid arthritis by targeting Foxp3 via miR-34a[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 301: 115837.
- [52] 李楠, 杨海芯, 曾珊, 等. 桂枝芍药知母汤对类风湿性关节炎 Th17/Treg 细胞失衡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(6): 2567-2571.
- [53] 何莲花, 栾慧杰, 何娟, 等. 二妙散对 DBA/1 小鼠胶原诱导型关节炎中 Th17/Treg 细胞分化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(2): 66-72.
- [54] 单文君, 李长征, 齐杰莹, 等. 小乌桂汤对胶原诱导性关节炎模型小鼠脾脏 Th17/Treg 平衡及血浆炎症因子的影响[J]. *中医杂志*, 2021, 62(12): 1065-1072.
- [55] 杨培, 范瑶婕, 张明菲, 等. 滋肾通络方干预小鼠 Th17 细胞分化和活性的作用研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(8): 967-971.
- [56] FENG W, WAN X, FAN S R, et al. Mechanism underlying the action of Duanteng-Yimu Tang in regulating Treg/Th17 imbalance and anti-rheumatoid arthritis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e15867.
- [57] WEI M, SU J Y, MA Q, et al. Erteng Tongbi Decoction ameliorates collagen-induced arthritis in mice via modulating T cell differentiation and cytokines balance[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 286: 114928.
- [58] 周欢欢, 李世超, 陈琪, 等. 龙藤汤加减方治疗类风湿关节炎活动期超声下关节病理改变及对血清 IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(6): 641-645, 659.
- [59] 张文信, 秦亚梅. 仙龙颗粒联合骨髓间充质干细胞治疗类风湿性关节炎大鼠的疗效及对辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(11): 2023-2026, 2064.
- [60] 刘丹, 刘佳钰, 冯正平, 等. 秦息痛片联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者外周血 Th17/Treg 细胞及 IL-37 表达的影响[J]. *中国处方药*, 2018, 16(5): 1-2.
- [61] 李潭, 王怡杨, 丛珊, 等. 雪莲注射液对胶原诱导性关节炎大鼠 Th1/Th2 平衡及 Th17 细胞的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5661-5664.
- [62] 翟弋焱, 陈美琳, 时锐, 等. 基于网络药理学的金藤清痹颗粒治疗类风湿性关节炎的作用机制研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(4): 385-392.
- [63] 唐今扬, 周彩云, 王鑫, 等. 金藤清痹颗粒通过调节免疫微环境对类风湿性关节炎大鼠的干预作用[J]. *中成药*, 2022, 44(11): 3459-3468.
- [64] 万彬彬, 胡惠琴. 祛痹舒通过调控 Th17/Tregs 平衡缓解类风湿性关节炎进展[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(10): 2481-2484.
- [65] REN X B, ZHANG M Z, ZHANG W L, et al. Yunnan Baiyao ameliorates rheumatoid arthritis in rats by shifting the Th17/treg cell balance and preventing osteoclast differentiation[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 3764444.
- [66] YAO X M, WANG Q Y, CHEN C M, et al. Wu-Teng-Gao external treatment improves Th17/Treg balance in rheumatoid arthritis[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 5105545.
- [67] 吴招, 邹楠婷, 顾茜兰, 等. 薏痹颗粒醇提物抑制 Th17 细胞表达治疗类风湿性关节炎作用机制研究[J]. *新中医*, 2023, 55(9): 7-11.
- [68] LI Y J, ZHANG N N, PENG X, et al. Network pharmacology analysis and clinical verification of Jishe Qushi capsules in rheumatoid arthritis treatment[J]. *Medicine*, 2023, 102(34): e34883.