中药调控Th17/Treg平衡治疗类风湿关节炎的研究现状Δ

王金凤[1*]，黄海量[2]，刘　杰[1]，王　枫[1]，刘晓庆[1]，马腾茂[1]（1.山东中医药高等专科学校医学系，山东 烟台 264199；2.山东中医药大学康复医学院，济南　250355）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）06-0763-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.23

摘　要　类风湿关节炎（RA）是一种能引起对称性多关节病变的慢性难治性自身免疫性疾病，其发生发展的关键机制是辅助性T细胞17（Th17）/调节性T细胞（Treg）平衡失调，故重构Th17/Treg平衡可能是RA治疗的新策略。中药治疗RA具有整体性和多靶点、多环节、多途径等显著优势。本文就近5年中药调控Th17/Treg平衡治疗RA的基础与临床研究进行总结后发现，黄酮类、生物碱类和萜类等中药有效成分/部位在调控Th17/Treg平衡方面具有独特优势；中药复方可通过发挥祛风、除湿、化瘀、通络、止痛、散寒、扶正等功效来干预Th17/Treg平衡；中药外治效果明显，可作为临床治疗RA的辅助手段；相关作用机制包括调节炎症因子产生、调控转录因子表达和干预信号通路激活等。但现有研究存在机制研究不深入、临床研究少、中药外治研究有限、缺少联合治疗研究的不足，有待后续研究予以完善。

关键词　类风湿关节炎；辅助性T细胞17；调节性T细胞；中药有效成分/部位；中药复方；中药外治

Research status of traditional Chinese medicine regulating Th17/Treg balance in the treatment of rheumatoid arthritis

WANG Jinfeng[1], HUANG Hailiang[2], LIU Jie[1], WANG Feng[1], LIU Xiaoqing[1], MA Tengmao[1] (1. Dept. of Medicine, Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Shandong Yantai 264199, China; 2. College of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

ABSTRACT　Rheumatoid arthritis (RA) is a refractory autoimmune disease that can cause symmetrical polyarticular disease. The key mechanism of its occurrence and development is the dysequilibrium of helper T cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg) balance. Therefore, reconstructing Th17/Treg balance may be a new strategy for the treatment of RA. Traditional Chinese medicine has significant advantages in the treatment of RA such as integrity, multi-target, multi-link and multi-path. This paper summarizes the basic and clinical studies on the regulation of Th17/Treg balance in the treatment of RA by traditional Chinese medicine in the past five years, and finds that the active components/sites of traditional Chinese medicine such as flavonoids, alkaloids and terpenes have unique advantages in the regulation of Th17/Treg balance. The traditional Chinese medicine compound formula interferes with Th17/Treg balance by exerting the effects of dispelling wind, dehumidifying, removing blood stasis, unblocking collaterals, relieving pain, dispersing cold and strengthening health. The effect of external treatment of traditional Chinese medicine is obvious and can be used as a clinical adjuvant therapy for RA; related mechanisms of action include regulating the production of inflammatory factors, regulating the expression of transcription factors and interfering with the activation of signaling pathways. However, the existing research has the shortcomings of insufficient mechanism research, few clinical research, limited external treatment research of traditional Chinese medicine, and lack of combination therapy research, which need to be improved by follow-up research.

KEYWORDS　rheumatoid arthritis; helper T cell 17; regulatory T cell; active components/sites of traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine compound formula; external treatment of traditional Chinese medicine

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种能引起对称性多关节病变的慢性难治性自身免疫性疾病，主要临床表现为关节肿胀、疼痛，严重者可出现关节畸形和功能障碍，且病情反复、致畸致残率高。RA的发病机制尚不清楚，目前学者普遍认为与遗传、环境、免疫、微生物等因素有关[1-3]。现代医学常以抗风湿药、非甾体抗炎药、糖皮质激素等进行对症治疗，虽有一定效果，但副作用大、治疗周期长，给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。

Δ **基金项目**　山东省医药卫生科技发展计划项目（No.202102041014）；山东省名老中医药专家刘昭纯传承工作室建设项目（No.鲁卫中发展字〔2018〕1号）

＊**第一作者**　副教授，硕士。研究方向：中西医结合临床。E-mail：xycwan750705@163.com

辅助性T细胞17（helper T cell 17，Th17）和调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）是$CD4^+$T细胞的两个亚群，前者介导炎症和自身免疫性疾病的发生，后者参与免疫耐受、产生抑炎因子并发挥负调控作用，两者共同维持机体免疫平衡，但此平衡一旦被打破，则可导致RA、银屑病、炎症性肠病等自身免疫性疾病的发生[4]，故重构Th17/Treg平衡成为治疗RA的新策略[5]。中药治疗RA历史悠久，具有整体性和多靶点、多环节、多途径等显著优势。本文在介绍Th17、Treg特性和功能以及两者平衡与RA关系的基础上，就中药有效成分/部位、中药复方、中药外治3个方面，对中药调控Th17/Treg平衡以治疗RA的基础与临床研究现状进行综述，以期为促进中药治疗RA提供参考。

1　Th17和Treg特性和功能

2005年，Th17首先在小鼠体内被发现，因主要分泌白细胞介素17（interleukin-17，IL-17）而得名[6]。幼稚$CD4^+$T细胞在IL-6协同低浓度转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）的作用下，刺激信号转导及转录激活因子3（signal transduction and activator of transcription 3，STAT3）活化，诱导转录因子维甲酸相关孤核受体γt（retinoid-related orphan nuclear receptor γt，RORγt）表达，使幼稚$CD4^+$T细胞分化为Th17；RORγt是Th17的特异性转录因子，对Th17的分化和IL-17的产生具有重要作用[7]。活化的Th17可分泌IL-21，后者可通过自分泌方式协同TGF-β以激活STAT3，从而上调RORγt的表达，进一步促进Th17增殖；此外，IL-23也能激活STAT3，参与Th17的持续活化和功能维持[8]。成熟Th17可分泌IL-17、IL-21、IL-22等多种细胞因子介导炎症反应、感染性疾病和自身免疫性疾病的发生[7]。Th17的分化过程见图1。

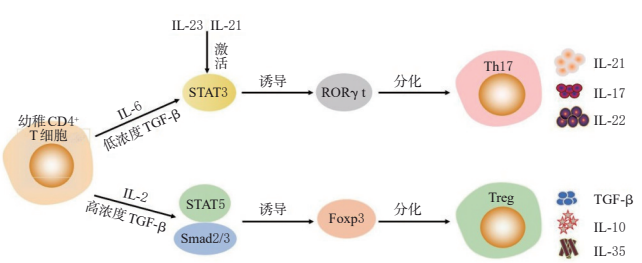


图1　Th17与Treg的分化过程

1995年，Treg首次在小鼠外周血中被发现，其表型为$CD4^+$、$CD25^+$、叉头样转录因子3^+（forkhead box protein 3^+，$Foxp3^+$）[9]。幼稚$CD4^+$T细胞在TGF-β和IL-2作用下，刺激Smad蛋白2/3和STAT5活化，诱导Foxp3表达，使其分化为Treg[4]。Foxp3是Treg的关键转录因子和特异性标志物，对诱导维持Treg谱系特异性分化及抑制功能至关重要[10]。IL-2对Treg的发育、存活和功能维持十分关键，Treg表面高表达的CD25即IL-2受体的α链[11]。成熟Treg可通过多种机制来发挥免疫抑制作用，如产生细胞因子TGF-β、IL-10、IL-35，上调细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4，消耗IL-2等[12]。Treg的分化过程见图1。

综上所述，幼稚$CD4^+$T细胞在不同抗原和细胞因子作用下，朝不同方向分化，形成发挥特定功能的T细胞亚群。Th17和Treg的分化均需TGF-β参与：有炎症发生时，IL-6和低浓度TGF-β诱导幼稚$CD4^+$T细胞分化为Th17，并抑制Treg分化；相反无炎症时，TGF-β和IL-2诱导幼稚$CD4^+$T细胞分化为Treg，并抑制RORγt表达和Th17分化[13]。Th17和Treg在分化上相互抑制，在功能上相互拮抗，在一定条件下可以发生表型转化，两者对立统一，共同维持机体免疫微环境的稳定和平衡。

2　Th17/Treg平衡与RA关系

RA早期表现为以大量$CD4^+$T细胞浸润为主的慢性滑膜炎症，后期表现为关节软骨破坏和骨侵蚀。相关证据表明，Th17及其效应因子在RA发病中起核心作用，在IL-1β、IL-6、IL-21和IL-23等多种细胞因子作用下，幼稚$CD4^+$T细胞分化为Th17并被趋化因子募集到患者滑膜组织和滑液中，故在未接受治疗和活动性RA患者的外周血中Th17数量增加[14]。IL-17是Th17产生的主要效应分子，可诱导机体产生肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-1β、IL-6、IL-8、前列腺素F_2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）以介导炎症反应；此外，IL-17可通过促进破骨细胞分化、抑制成骨细胞生成、降解骨细胞外基质等途径而造成骨破坏[15]。Treg数量和功能异常是破坏免疫耐受导致RA发生发展的机制之一[16]。近期研究认为，患者外周血中效应Treg比例和Treg中CD25表达总体降低[17]；相关实验结果显示，外源性Treg可通过增加内源性Treg和诱导RA滑膜成纤维细胞凋亡而对RA和胶原诱导性关节炎（collagen-induced arthritis，CIA）产生治疗作用，提示Treg细胞移植可作为一种不会引起排斥反应的RA治疗手段[18]。

Gaafar等[19]研究发现，与健康受试者相比，活动期RA患者外周血Th17比例及IL-17A、IL-23水平明显升高，而Treg比例显著降低，Th17/Treg比率与IL-17A、IL-23、28个关节疾病活动度（disease activity score in 28 joints，DAS28）评分显著相关，表明RA患者体内存在Th17/Treg失衡。Aly Taha等[20]的研究显示了相似结果，与非活动性RA患者和健康者相比，活动性RA患者的Th17比例显著增加，Treg比例明显降低，Th17/Treg比率增加，且该比率与DAS28评分和C反应蛋白、抗环瓜氨

酸抗体、抗核抗体的表达呈正相关，但非活动性RA患者与健康者之间无显著差异，提示Th17/Treg失衡与RA疾病活动度有关。综上，Th17/Treg平衡对RA发生发展、治疗和预后至关重要[21]；Th17/Treg失衡是RA的重要病因，逆转此种失衡是RA的治疗目标之一[22]。

3 中药调控Th17/Treg平衡治疗RA的相关研究

3.1 中药有效成分/部位

3.1.1 基础研究 吴茱萸碱是天然吲哚类生物碱，能恢复佐剂性关节炎（adjuvant arthritis，AA）模型大鼠Th17/Treg平衡并显著改善其关节炎症状，是一种开发前景广阔的抗类风湿活性成分[23]。氧化苦参碱是从苦参中提取的单体生物碱，可调节Treg/Th17失衡，对CIA模型大鼠具有较好的改善作用[24]。雷公藤红素是从雷公藤根中分离到的五环三萜类化合物，黄芪糖蛋白是从黄芪中提纯的天然植物糖蛋白，两者均能降低Th17比例，增加Treg比例，从而发挥对CIA模型小鼠的改善作用[25—26]。作为黄酮类化合物的柚皮苷和黄芩苷，可逆转Th17/Treg失衡，抑制CIA模型大鼠的关节炎症状[27—28]。另有研究显示，栀子苷[29]、槐米提取物[30]、蜂毒肽[31]、小檗碱[32]、牛膝总皂苷[33]、飞龙掌血提取物[34]都可通过调节Th17/Treg平衡来改善RA。中药有效成分/部位对RA中Th17/Treg平衡调控作用的基础研究见表1。

表1 中药有效成分/部位对RA中Th17/Treg平衡调控作用的基础研究

中药有效成分/部位	实验对象	作用机制	文献
吴茱萸碱	AA模型大鼠	抑制STAT3磷酸化并诱导STAT5磷酸化，恢复Th17/Treg平衡，降低TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17水平，升高IL-10水平	[23]
氧化苦参碱	CIA模型大鼠	上调Foxp3 mRNA转录及蛋白表达，下调RORγt mRNA转录及蛋白表达，促进Treg分化，抑制Th17分化	[24]
雷公藤红素	CIA模型小鼠	下调IL-6水平，降低Th17比例而增加Treg比例	[25]
黄芪糖蛋白	CIA模型小鼠	抑制JAK-STAT3通路激活，下调RORγt蛋白表达，诱导JAK-STAT5通路活化，上调Foxp3蛋白表达	[26]
柚皮苷	CIA模型大鼠	上调微RNA-21（micro RNA-21，miR-21），降低关节液中IL-17水平，升高IL-10水平，上调血液Foxp3 mRNA表达，下调RORγt mRNA表达	[27]
黄芩苷	CIA模型大鼠	抑制JAK-STAT3信号激活，修正Th17/Treg免疫平衡向Treg偏移，降低血清TNF-α、IL-6、IL-17水平，升高TGF-β水平	[28]
栀子苷	CIA模型大鼠	上调IL-10、Foxp3表达，下调IL-17、RORγt表达，诱导Treg生成并同时抑制Th17分化	[29]
槐米提取物	CIA模型大鼠	降低血清TNF-α、IL-6、IL-17、IL-21、IL-23水平，升高IL-10、IL-27水平，诱导Treg生成的同时干预Th17细胞分化	[30]
蜂毒肽	CIA模型大鼠	降低血清TNF-α、IL-17A水平，升高IL-10水平，下调Th17比例，上调Treg比例	[31]
小檗碱	AA成纤维样滑膜细胞	抑制IL-21及其受体，下调RORγt抑制Th17增殖，通过芳香烃受体诱导Foxp3激活和上调细胞色素P450酶1A1，促进Treg分化	[32]
牛膝总皂苷	CIA模型大鼠	下调外周血Th17，上调Treg，降低滑膜组织IL-2、IL-6和TNF-α水平	[33]
飞龙掌血提取物	AA模型大鼠	降低IL-6、IL-17水平，升高IL-10、TGF-β水平	[34]

3.1.2 临床研究 马衍慧等[35]用雷公藤多苷片治疗60例RA患者，结果显示，雷公藤多苷片可通过下调miR-146a表达、减少Th17比例、增加Treg比例来缓解RA患者的病情。

综上所述，中药有效成分/部位对RA的Th17/Treg平衡有调控作用，相关基础研究以黄酮类、生物碱、萜类成分居多，可能与这类成分的抗炎、调节免疫作用有关，其常通过调控炎症因子产生、转录因子表达和信号通路激活来重构Th17/Treg平衡，从而发挥抗RA作用。

3.2 中药复方

3.2.1 基础研究 二藤通痹汤由南蛇藤和鸡血藤组成，二药配伍共奏舒筋活血、温经散寒、祛风燥湿、消肿止痛之功；搜风散结方由蜈蚣、全蝎、黄芪和黑豆种皮组成，具有息风散结、通络止痛、益气补虚的功效；两方均可逆转CIA模型小鼠Th17/Treg失衡，发挥抗RA作用[36—37]。二妙散由等量白术和黄柏组成，具有清热化湿、祛风宣痹之效，可通过下调Th17、上调Treg来改善AA模型大鼠相关症状[38]。滋肾通络方的组方药材包括青风藤、雷公藤、生地黄、炙僵蚕和三七，诸药合用共奏养阴清热、活血化瘀、祛风除湿之效，该方可改善CIA模型小鼠的关节炎症状，恢复Th17/Treg平衡[39]。此外，祛风消炎汤[40]、清热活血方[41]、云南白药[42]等也可调控Th17/Treg平衡。中药复方对RA中Th17/Treg平衡调控作用的基础研究见表2。

表2 中药复方对RA中Th17/Treg平衡调控作用的基础研究

中药复方	实验对象	作用机制	文献
二藤通痹汤	CIA模型小鼠	抑制IL-6、TNF-α、IL-17A产生，促进IL-10表达	[36]
搜风散结方	CIA模型小鼠	降低TNF-α、IL-6和IL-17A水平，升高IL-10水平，下调脾脏中RORγt、磷酸化STAT3表达，抑制Th17分化	[37]
二妙散	AA模型大鼠	降低Th17比例和IL-17A、TNF-α、IL-6水平，升高Treg比例和IL-10、TGF-β_1水平	[38]
滋肾通络方	CIA模型小鼠	降低TNF-α、γ干扰素、免疫球蛋白G、GM-CSF、IL-6、IL-17、IL-21、IL-23水平，升高IL-10、IL-2、TGF-β水平，上调Foxp3 mRNA表达，下调RORγt mRNA表达	[39]
祛风消炎汤	CIA模型大鼠	降低RORγt mRNA水平，升高Foxp3 mRNA水平，纠正Th17/Treg失衡	[40]
清热活血方	CIA模型大鼠	下调Th17，上调Treg	[41]
云南白药	CIA模型大鼠	降低IL-17水平，升高IL-10水平，减少脾脏Th17数量，增加Treg数量	[42]

3.2.2 临床研究 独活寄生汤由独活、桑寄生、秦艽、防风、细辛、生地黄、当归、川芎、白芍、怀牛膝等15味中药组成，具有祛风湿、止痹痛、补肝肾之功效，临床研究显示，该方联合化学药可改善肝肾不足寒湿痹阻型RA患者的临床症状，其作用机制为升高IL-17水平，降低IL-10、TGF-β水平，上调Foxp3、磷酸化Foxp3蛋白表达，抑制Th17分化，增强Treg活性，从而调节Th17/Treg平衡[43]。新风胶囊由黄芪、薏苡仁、雷公藤、蜈蚣4味中药组成，具有健脾、益气、通络作用，用于临床治疗RA的效果明显，其作用机制与调节细胞因子信号转导抑制因子、STAT3、miR-326表达，上调Foxp3 mRNA表达，下调IL-17 mRNA表达有关[44]。

综上所述，调节Th17/Treg平衡中药复方的功效以祛风、除湿、化瘀、通络、止痛、散寒、扶正等为主，与RA“风、湿、瘀、寒、虚”的发病机制相符。整体调节是中药复方特色之一，通过合理配伍，可增效减毒，更具多靶点、多环节之特点，在干预RA中Th17/Treg平衡方面的优势显著。

3.3 中药外治

3.3.1 基础研究 有研究者将刺山柑果实打粉粗提，与45度白酒和蛋清混合后外敷于AA模型大鼠的左后足踝，每天1 h，共敷药18 d，结果显示，该法可改善大鼠Th17/Treg的失衡状态[45]。五藤膏由黑骨藤、大血藤、小花青风藤、香血藤、络石藤组成，是外用治疗风湿病的苗族经验方。该方具有祛风透毒、通筋散血之效，外敷（每天1次，连续4周）可促进CIA模型大鼠Th17/Treg失衡的恢复，减轻其关节炎症和骨破坏[46]。有研究者给予AA模型大鼠足三里穴位注射纳米复合水凝胶，共同递送雷公藤甲素和2-氯-*N*(6)-环戊基腺苷，每3 d干预1次，共干预5次，结果显示，此法不仅可长效镇痛、改善关节炎症、减轻雷公藤甲素副作用，还能重建Th17/Treg平衡[47]。中药外治对RA中Th17/Treg平衡调控作用的基础研究见表3。

表3 中药外治对RA中Th17/Treg平衡调控作用的基础研究

中药外治	实验对象	作用机制	文献
刺山柑关节外敷	AA模型大鼠	降低IL-17、IL-6水平，升高IL-10水平	[45]
五藤膏关节外敷	CIA模型大鼠	降低TNF-α、IL-1、IL-6、IL-17水平，升高IL-10、TGF-β水平，上调Foxp3表达，下调RORγt表达	[46]
雷公藤甲素穴位注射	AA模型大鼠	降低TNF-α、IL-6、IL-1β和IL-17A水平，升高TGF-β，和IL-10水平，Treg增多，Th17减少	[47]

3.3.2 临床研究 阮玲娟等[48]选择寒湿痹阻型RA患者52例，在常规治疗基础上，以散寒除湿中药（制川乌、制草乌、姜黄、桂枝、细辛、乳香、没药等）贴敷于大椎、命门、双侧肺俞、腰阳关、双侧足三里等处，6～8 h内揭去，隔天1次，治疗2个月，结果显示，基于散寒除湿穴位贴敷的治疗方案能显著改善RA患者的临床症状及体征，其作用机制为下调外周血Th17比例和IL-17水平，上调Treg比例和IL-10水平，纠正Th17/Treg失衡。

综上所述，中药外治以外敷和穴位注射较为常见，常通过干预炎症因子和转录因子的表达来调节RA的Th17/Treg平衡，效果明显，可作为临床治疗RA的辅助手段。

4 讨论

RA属中医“痹证”“尪痹”范畴，是中医药优势病种之一，其病机之纲为本虚标实、虚实夹杂[49]。现代医学研究认为，Th17/Treg失衡是RA发生发展的重要机制，调节二者平衡成为治疗RA的新策略[5]。笔者通过对近5年国内外中药调控Th17/Treg平衡治疗RA的基础和临床研究进行总结后发现：

4.1 中药调控Th17/Treg平衡治疗RA的作用特点

中药黄酮类、生物碱类和萜类等有效成分/部位在调控Th17/Treg平衡方面具有独特优势；中药复方可通过发挥祛风、除湿、化瘀、通络、止痛、散寒、扶正等功效来干预Th17/Treg平衡；中药外治效果明显，可作为RA的临床辅助疗法。

4.2 中药调控Th17/Treg平衡的作用机制

4.2.1 调节炎症因子产生 包括促炎因子IL-17A、TNF-α、IL-6等和抑炎因子IL-10、TGF-β等。一方面，IL-6、TGF-β可启动信号转导通路以促进T细胞分化；另一方面，IL-17A、TNF-α、IL-6、IL-10、TGF-β为Th17和Treg活化后所产生的细胞因子，可介导炎症反应。

4.2.2 调控转录因子表达 相关研究集中于RORγt和Foxp3，二者分别是Th17、Treg细胞的特异性转录因子，直接决定Th17和Treg分化。

4.2.3 干预信号通路激活 Th17和Treg分化依靠多种信号转导通路，但目前研究仅涉及JAK-STAT3/5通路。

4.3 中药调控Th17/Treg平衡治疗RA研究存在的不足

4.3.1 机制研究不够深入 现有研究多局限于某个靶点或单一通路，缺乏对整体网络信号的挖掘；部分研究虽已初步证实中药具有调控Th17/Treg平衡的作用，但具体机制尚不明确。此外，中药复方所含药味多，化学成分复杂，缺乏有效成分调控炎症因子、转录因子和信号通路的潜在关系研究。

4.3.2 临床研究少 近5年临床研究仅有4项，且样本量小，缺少大数据分析，临床疗效无法得到有效评估，提示中药干预研究正处于基础阶段，尚未进行临床应用转化。笔者认为，基础研究缺少病证结合RA模型以及中药有效成分/部位、经验方应用范围有限等均是阻遏临床转化的重要原因。

4.3.3 中药外治研究有限 笔者检索文献发现，探讨中药外敷和穴位注射疗效的研究较少，且机制研究不够深入。随着纳米技术、凝胶技术等新型技术的快速发展，开发中药新剂型，实现针药结合、药穴一体，将在中药外治RA方面具有广阔的发展空间和应用前景。

4.3.4 缺少联合治疗研究 RA属难治性自身免疫性疾病，单一治疗难以控制病情，与现代医学和其他中医学方法联合治疗可增效减毒，是治疗RA的重要原则[50]。笔者建议，后续研究应增加联合治疗组进行随机对照试验，以探寻有效的联合治疗方案。

综上，中药调控Th17/Treg平衡治疗RA的研究有待更深入地探索，今后应加强对中药调控作用的分子机制

研究，利用现代技术研发中药新剂型，积极探索中西医结合、针药结合等联合治疗方案，并开展高质量临床随机对照试验，为RA综合治疗方案的优化提供新思路。

参考文献

[1] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): E880.

[2] SCHERER H U, HÄUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102400.

[3] FIRESTEIN G S, MCINNES I B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Immunity, 2017, 46(2): 183-196.

[4] LEE G R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 730.

[5] SUN J X, LI L, LI L Y, et al. Metallothionein-1 suppresses rheumatoid arthritis pathogenesis by shifting the Th17/Treg balance[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(9): 1550-1562.

[6] HARRINGTON L E, HATTON R D, MANGAN P R, et al. Interleukin 17-producing $CD4^+$ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1123-1132.

[7] YANG P, QIAN F Y, ZHANG M F, et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(6): 1233-1240.

[8] ZHANG S. The role of transforming growth factor β in T helper 17 differentiation[J]. Immunology, 2018, 155(1): 24-35.

[9] SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164.

[10] ATTIAS M, AL-AUBODAH T, PICCIRILLO C A. Mechanisms of human $Foxp3^+$ Treg cell development and function in health and disease[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 197(1): 36-51.

[11] GRAßHOFF H, COMDÜHR S, MONNE L R, et al. Low-dose IL-2 therapy in autoimmune and rheumatic diseases [J]. Front Immunol, 2021, 12: 648408.

[12] KONDO Y, YOKOSAWA M, KANEKO S, et al. Review: transcriptional regulation of $CD4^+$ T cell differentiation in experimentally induced arthritis and rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(5): 653-661.

[13] LE MENN G, JABŁOŃSKA A, CHEN Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(6): 119223.

[14] VAN HAMBURG J P, TAS S W. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2018, 87: 69-81.

[15] 李鑫，蔡雄，刘良. Th17细胞在类风湿关节炎发病机制中的作用研究进展[J]. 中国药理学通报，2020，36(3)：309-312.

[16] JIANG Q, YANG G C, LIU Q, et al. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 626193.

[17] GO E, YOO S J, CHOI S, et al. Peripheral blood from rheumatoid arthritis patients shows decreased Treg CD25 expression and reduced frequency of effector Treg subpopulation[J]. Cells, 2021, 10(4): 801.

[18] LI S T, WANG H X, WU H, et al. Therapeutic effect of exogenous regulatory T cells on collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis[J]. Cell Transplant, 2020, 29: 963689720954134.

[19] GAAFAR T, FARID R. The Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis and relation to disease activity[J]. J Clin Cell Immunol, 2015, 6(6): 1000381.

[20] ALY TAHA H, HOZAYEN W G, OKASHA A M, et al. Investigating the balance between Th17/Treg cells in rheumatoid arthritis and its association with disease activity[J]. J Child Sci, 2019, 9(1): e75-e83.

[21] RIYADH MOHSEN E, ALI N H, ALDAOSERI H A. Immunologic parameters for disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Arch Razi Inst, 2021, 76(4): 1095-1105.

[22] MIN H K, KIM S, LEE J Y, et al. IL-18 binding protein suppresses IL-17-induced osteoclastogenesis and rectifies type 17 helper T cell/regulatory T cell imbalance in rheumatoid arthritis[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 392.

[23] ZHANG H, YIN L, LU M, et al. Evodiamine attenuates adjuvant-induced arthritis in rats by inhibiting synovial inflammation and restoring the Th17/Treg balance[J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(6): 798-806.

[24] 曹干，王秋艳，张艳丽. 氧化苦参碱对CIA大鼠Treg和Th17细胞的作用[J]. 时珍国医国药，2019，30(4)：779-781.

[25] 卢嘉微，陈都，张淑芳，等. 雷公藤红素对胶原诱导性关节炎小鼠的免疫作用研究[J]. 南京中医药大学学报，2018，34(5)：491-494.

[26] WANG Z H, QIN C, RAN T, et al. Effects of *Astragalus* glycoprotein on Th17/Treg cells in mice with collagen-induced arthritis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018,

32(4):951-957.
[27] 何冶,洪明志,胡盼鑫. 柚皮苷上调miR-21对改善类风湿关节炎大鼠Treg/Th17失衡的研究[J]. 新中医,2020,52(15):11-15.
[28] 吴峰淼,叶凯丽,刘曦. 黄芩苷对大鼠胶原诱导性关节炎JAK/STAT3信号通路及Th17/Treg免疫平衡的影响[J]. 中国药师,2020,23(2):246-251.
[29] 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.
[30] 栾仲秋,向月,李秋红,等. 槐米提取物对类风湿关节炎大鼠Th17/Treg细胞平衡的调节作用[J]. 中国医药导报,2019,16(20):25-28.
[31] 谭宁,贺守第,关丽,等. 蜂毒肽对胶原诱导关节炎大鼠模型Th17/Treg平衡及炎症的影响[J]. 中国比较医学杂志,2019,29(2):1-6.
[32] 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.
[33] 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-α的影响[J]. 中医研究,2020,33(3):70-73.
[34] 刘明,刘杨,邓颖,等. 飞龙掌血提取物对风寒湿佐剂性关节炎大鼠Th17/Treg平衡的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(3):108-111.
[35] 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.
[36] 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]. J Ethnopharmacol,2022,286:114928.
[37] HUA D, YANG J, MENG Q H, et al. Soufeng sanjie formula alleviates collagen-induced arthritis in mice by inhibiting Th17 cell differentiation[J]. Chin Med, 2021, 16(1):39.
[38] DAI X, YANG D P, BAO J P, et al. Er Miao San, a traditional Chinese herbal formula, attenuates complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats by regulating Th17/Treg cells[J]. Pharm Biol,2020,58(1):157-164.
[39] YANG P, QIAN F Y, ZHANG M F, et al. Zishen tongluo formula ameliorates collagen-induced arthritis in mice by modulation of Th17/Treg balance[J]. J Ethnopharmacol, 2020,250:112428.
[40] 陈双双,孙建,朱科达,等. 祛风消炎汤对类风湿关节炎大鼠滑膜组织Th17/Treg细胞转录因子RORγt和Foxp3表达影响的研究[J]. 四川中医,2020,38(3):85-88.
[41] 武子英,曹炜,祁鑫,等. 清热活血方对胶原诱导性关节炎大鼠肠道微生态及Th17/Treg平衡的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(6):681-686.
[42] 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]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:3764444.
[43] 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.
[44] 董文哲,刘健,端淑杰. 新风胶囊通过调节SOCS1/STAT3/miR326改善类风湿关节炎患者Th17/Treg失衡状态[J]. 免疫学杂志,2018,34(6):499-506.
[45] 霍新慧,徐海燕,樊思恩,等. 刺山柑对佐剂型关节炎大鼠Th17/Treg免疫失衡的影响[J]. 西部中医药,2021,34(3):46-49.
[46] YAO X M, WANG Q Y, CHEN C M, et al. Wu-Teng-Gao external treatment improves Th17/Treg balance in rheumatoid arthritis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022,2022:5105545.
[47] REN S J, LIU H, WANG X T, et al. Acupoint nanocomposite hydrogel for simulation of acupuncture and targeted delivery of triptolide against rheumatoid arthritis[J]. J Nanobiotechnology,2021,19(1):409.
[48] 阮玲娟,陈春燕,莫娟芬. 散寒除湿法对寒湿痹阻型类风湿关节炎患者Th17/Treg细胞平衡的影响[J]. 新中医,2021,53(11):80-84.
[49] 崔启东,王丽娟. 周平安教授诊治类风湿关节炎经验探析[J]. 光明中医,2022,37(12):2129-2131.
[50] 刘蔚翔,姜泉. 中西医治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2022,37(12):7251-7257.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-02-19)
(编辑:邹丽娟)