中药通过调节Th17/Treg平衡干预胃癌的研究进展Δ

尹嘉琪[1*]，黎丽群[2]，谢　胜[2#]（1.广西中医药大学研究生学院，南宁　530001；2.广西中医药大学第一附属医院脾胃病科，南宁　530001）

中图分类号　R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）03-0379-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.20

摘　要　胃癌（GC）是一种较为常见的消化道恶性肿瘤。辅助性T细胞17（Th17）和调节性T细胞（Treg）是$CD4^+$T细胞的分化亚群，Th17/Treg的失衡已被证实与GC的发病进程密切相关。中药不仅可改善GC患者的生存预后，而且在GC的术后化疗中起到了增效减毒的效果。本文系统整理了中药通过调节Th17/Treg平衡干预GC的作用规律。结果发现，中药复方可通过发挥健脾益气、健脾温阳、化瘀解毒等功效以调节GC的Th17/Treg平衡；中药及其有效成分通过调节Th17/Treg平衡来干预GC的作用机制主要表现为抑制Th17、Treg的过度分化及其转录因子、细胞因子的过度表达，逆转GC Th17/Treg平衡向Th17或Treg的过度漂移，从而恢复GC Th17/Treg的免疫平衡。

关键词　中药；胃癌；辅助性T细胞17；调节性T细胞；免疫平衡；临床疗效；作用机制

Research progress about traditional Chinese medicine in the intervention of gastric cancer by regulating Th17/Treg balance

YIN Jiaqi[1], LI Liqun[2], XIE Sheng[2] (1. Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

ABSTRACT　Gastric cancer (GC) is a common malignant tumor of the digestive tract. T helper cells 17 (Th17) and T regulatory cells (Treg) are differentiated subsets of $CD4^+$T cells. Th17/Treg imbalance has been shown to be closely related to the progression of GC. Traditional Chinese medicine (TCM) can not only improve the survival prognosis of GC patients, but also play a role in enhancing the efficacy and reducing the toxicity of postoperative chemotherapy for GC. This paper systematically sorted out the action rules of TCM in the intervention of GC by regulating Th17/Treg balance. The results showed that the TCM compound could regulate the balance of GC Th17/Treg by invigorating the spleen and invigorating Qi, warming Yang, removing blood stasis and detoxifying. The mechanism of regulating Th17/Treg balance in the intervention of GC is mainly to inhibit the excessive differentiation of Th17 and Treg and the overexpression of transcription factors and cytokines, reverse the excessive drift of GC Th17/Treg balance to Th17 or Treg, and thus restore the immune balance of GC Th17/Treg.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine; gastric cancer; T helper cell 17; T regulatory cells; immune balance; clinical effect; mechanism of action

胃癌（gastric cancer，GC）是最常见的恶性肿瘤之一，其早期症状的缺乏导致大多数患者被发现于中晚期且预后较差。据统计，2020年中国GC新发病例约48万例，约占全球GC新发病例的44%[1]。虽然针对GC已采用包括手术、放疗、化疗和生物治疗在内的综合疗法，但GC患者的5年生存率仍然很低，约为30.6%[2]。因此，深入探究治疗GC安全有效的策略仍至关重要。辅助性T细胞17（T helper cell 17，Th17）和调节性T细胞（T regulatory cells，Treg）是$CD4^+$T细胞的分化亚群。Th17/Treg的失衡可通过影响GC细胞的清除以助于GC细胞的免疫逃逸，从而影响患者的生存预后[3]。近年来，大量研究发现中药通过调节Th17/Treg平衡改善GC的疗效显著。因此，Th17/Treg可能是中药治疗GC的重要靶点。基于此，笔者对中药通过调节Th17/Treg平衡干预GC的作用规律进行了系统整理，以期为中药防治GC提供依据。

1　Th17/Treg平衡与GC

1.1　Th17/Treg概述

Th17和Treg作为$CD4^+$T细胞的亚群可保持动态平衡以确保适当的免疫应答。转化生长因子β（transforming growth factor β，TGF-β）需与白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）共同诱导幼稚T细胞分化为Th17细胞[4]。TGF-β与IL-6的协同作用可促使转录因子维甲酸相关孤核受体γt（retinoic acid-related orphan receptor γt，RORγt）的水平高速上调，从而促进Th17的分化[5]。

Δ **基金项目**　广西岐黄学者培养项目（No.2022015-003-01）；广西中医药大学B类“桂派中医药传承创新团队”项目（No.2022B001）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：脾胃系病证的防治。E-mail：284713752@qq.com

\# **通信作者**　主任医师，博士生导师，硕士。研究方向：脾胃系病证的防治。E-mail：xsh6566@163.com

Th17可分泌特异性细胞因子IL-17。Treg在转录因子叉状头/翅膀状螺旋转录因子3（forkhead/winged helix transcription factor，Foxp3）的诱导下可维持其自身的分化水平，并可分泌IL-10和TGF-β以拮抗Th17[5]。Foxp3还可拮抗RORγt的功能，从而抑制Th17的分化[4]。故Th17和Treg可通过相互牵制维持动态平衡。

1.2 Th17/Treg在GC发生发展中的作用

Th17和Treg均与GC关系密切。Xu等[4]发现，GC患者外周血中Treg及其相关因子（IL-10和Foxp3）和Th17及其相关因子（RORγt、IL-17A和IL-6）的mRNA水平均明显上调，提示GC患者存在Th17和Treg的过度激活。Meng等[6]研究进一步表明，GC组织中IL-6、IL-17、Foxp3和TGF-β_1的mRNA和蛋白水平均显著升高，且其在GC晚期的表达水平均显著高于GC早期，并随TNM分期呈上升趋势，表明IL-6、TGF-β_1、Foxp3、IL-17可单独或共同促进GC进展。Th17、Treg的过度激活促进GC进展的机制可能如下：Th17通过产生促炎细胞因子阻止肿瘤细胞的免疫监督，其分泌的IL-17通过抑制肿瘤细胞凋亡和促进肿瘤血管生成等途径促进肿瘤发生发展[3]。Treg对免疫反应的负向调节有助于肿瘤的免疫逃逸，其在肿瘤上的积累带来了一定的抗肿瘤免疫障碍和免疫治疗障碍[7]。然而，Treg还可通过IL-10依赖性途径抑制Th17介导的炎症反应，抑制炎-癌方向的转化，从而发挥抗肿瘤作用；而Th17消除肿瘤细胞需依赖干扰素γ（interferon-γ，IFN-γ）的存在[3]。因此，Th17和Treg在GC中的促癌作用并非绝对的，其发挥抑制GC生长的作用与特定的免疫微环境有关。

肿瘤微环境可以激活和诱导Th17和Treg，Th17和Treg可随着疾病进展在肿瘤微环境中不断积累，导致GC的Th17/Treg失衡[8]，故Th17/Treg失衡参与GC的进展。研究发现，Th17/Treg比值在GC早期和晚期患者中均较健康人群明显升高，GC淋巴结转移患者的Th17/Treg比值也显著升高[3,9]。但Th17/Treg的高比值在GC晚期也可发生逆转[6]。Zheng等[10]发现，GC切除术可诱导GC患者Th17/Treg平衡向Treg方向漂移，从而可能导致一定程度的免疫抑制状态。因此，GC及其术后均可能出现Th17/Treg的过度激活、Th17/Treg平衡向Th17或Treg过度漂移的变化。

2 中药有效成分及中药复方通过调节Th17/Treg平衡干预GC

2.1 中药有效成分

齐墩果酸是一种存在于广藿香、车前子、木通、茯苓、香加皮和虎杖等多种中药中的五环三萜类化合物，对人胃癌SGC-7901、MGC-803、BGC-823细胞的生长具有抑制作用[11]。齐墩果酸治疗GC的作用机制与调控Th17/Treg平衡密切相关。Xu等[4]发现，齐墩果酸可通过上调miR-98-5p的表达靶向下调IL-6水平，从而下调Treg和Th17细胞的比例、Treg相关因子（IL-10和Foxp3）和Th17相关因子（RORγt、IL-17A和IL-6）mRNA的水平，促进GC患者组织中Th17/Treg平衡的恢复。这为齐墩果酸治疗GC提供了重要的参考依据。

黄芪多糖是中药黄芪内的葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖等单糖缩合而成的大分子化合物，可通过提高免疫水平、抑制增殖、诱导凋亡等途径治疗GC[12]。吕彩霞等[13]发现，未行抗癌治疗的晚期GC患者在给予高剂量黄芪多糖干预后，其外周血中$CD4^+CD25^+$Treg、$CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg的比例以及IL-10、TGF-β_1的水平均显著降低，提示黄芪多糖可通过抑制Treg的过度激活，减少IL-10、TGF-β_1的分泌，进而发挥改善GC患者免疫抑制状态、恢复GC患者免疫功能的作用。另有研究发现，黄芪多糖可调节豚鼠血清中Th17/Treg的平衡[14]，因此尚可探究黄芪多糖对GC Th17分化的作用。

乌头碱是存在于川乌、草乌、附子中的一种双酯类生物碱，可通过促进凋亡、抑制增殖来抑制人胃癌MGC-803细胞的生长[15]。动物实验表明，高剂量乌头碱可通过抑制前列腺素E_2（prostaglandin E_2，PGE_2）/环氧化酶2（cyclooxygenase-2，COX2）信号通路降低GC小鼠外周血及脾脏中$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg的水平，从而发挥逆转肿瘤免疫逃逸的作用；且能明显延长GC小鼠的生存期，达到延缓GC进展的目的[16]。网络药理学预测乌头有效成分在调节Th17的分化方面具有潜在作用[17]，故后续尚需探究乌头碱对GC Th17分化的干预作用。

羽扇豆醇是一种存在于羽扇豆、鹅不食草、鹿藿等中药中的三萜烯，可抑制GC的增殖、侵袭和转移[18]。常山酮是中药常山的主要活性成分，可抑制Th17及其细胞因子异常升高导致的肿瘤进展[19]，是治疗GC的潜在有效成分[20]。实验证实，羽扇豆醇和常山酮均可显著降低GC小鼠外周血、胸腺、脾脏、癌组织及癌旁组织中Treg的比例和肿瘤质量，以及肿瘤组织中核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）p65、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的mRNA及蛋白水平[21]。由此推测，羽扇豆醇和常山酮可能通过抑制NF-κB信号通路下调Treg、IL-6、IL-10和TNF-α的水平，抑制Treg及其细胞因子的过度分化及其在GC组织的异常聚集，从而抑制Treg对GC免疫应答的负向调节作用，达到抑制GC组织生长的效果。

综上，齐墩果酸可通过调控miR-98-5p抑制GC Th17和Treg的过度激活；乌头碱、羽扇豆醇和常山酮可分别通过抑制PGE_2/COX2、NF-κB信号通路抑制GC Treg的过度分化；黄芪多糖可通过抑制Treg及其转录因子和细胞因子的过度活化改善GC患者的免疫状态。黄芪多糖、乌头碱和常山酮等可调控Th17的分化，后续尚需挖掘出其对GC Th17的干预作用，从而完善其对GC Th17/Treg的调控机制。

2.2 中药复方

2.2.1 健脾益气类复方

四君子汤由茯苓、白术、人参、甘草4味中药组成，具

有益气健脾的功效。吴棠等[22]发现，四君子汤可显著降低GC根治术后患者外周血中异常升高的RORγt、Foxp3水平，由此推测RORγt、Foxp3在表达水平降低后可抑制$CD3^+CD4^+$T细胞向Th17、Treg的过度分化，从而抑制Th17分泌具有促肿瘤生长作用的IL-17，减轻Treg对抗肿瘤免疫应答的干扰，进而改善GC根治术后T细胞的分化以及机体的免疫应答。

六君子汤加减方的组成包括人参、黄芪、白术、山药、茯苓等，具有益气健脾、燥湿化痰之功。章震等[23]发现，六君子汤加减方可显著降低GC术后患者外周血Th17/Treg的比值，同时显著提升免疫球蛋白A（immunoglobulin A，IgA）、IgG和IgM的水平。这提示六君子汤加减方增强GC术后患者免疫功能的作用可能与其抑制Th17、Treg的过度激活以及调控Th17/Treg平衡有关。

八珍汤加减方由黄芪、熟地黄、白花蛇舌草、生牡蛎、麸炒白术等组成，全方共奏益胃健脾、双补气血之效。临床试验表明，经八珍汤加减方干预后，GC新辅助化疗患者的Th17比例及Th17/Treg比值均显著降低，Treg比例及IgM、IgA水平均显著升高[24]。这提示八珍汤加减方可调节Th17和Treg细胞的分化平衡，促进Treg特定的抗肿瘤作用，抑制Th17的促瘤效应，从而维持GC化疗后患者的免疫平衡状态。

参苓白术散化裁方由党参、黄芪、白术、茯苓、当归等组成，诸药共奏健脾益气、渗湿止泻之效。李华等[25]发现，参苓白术散化裁方可显著降低GC术后化疗患者的Th17、Treg水平以及Th17/Treg比值，提示该方可抑制$CD4^+$T细胞向Th17、Treg的过度分化，下调Th17/Treg比值，从而抑制Th17的促肿瘤生长作用，改善GC术后化疗患者的免疫抑制状态。

归芪白术方是《普济方》中的黄芪汤加白术化裁而成，具有健脾益气、化瘀疏肝、润肠通便的功效。研究表明，归芪白术方含药血清可抑制IL-17的mRNA和蛋白表达，并进一步抑制IL-17/NF-κB信号通路分泌IL-6，从而抑制幼稚T细胞在IL-6诱导下分化为Th17细胞，拮抗Th17及IL-17的促肿瘤生长作用，进而抑制胃癌MKN-45细胞的增殖与生长[26]。

2.2.2　健脾温阳类复方

附子理中汤的组成包括炮附子、白术、人参、干姜和炙甘草，具有温阳驱寒、补气健脾之效。附子理中汤加减方由黄芪、半枝莲、党参、白花蛇舌草、白术、陈皮、熟附子、干姜和炙甘草组成，诸药共奏温中健脾、散寒止痛之效[27]。相关研究发现，经附子理中汤及其加减方干预后，GC术后化疗患者的$CD4^+$Th17比例显著降低，Th17/Treg比值以及$CD4^+CD25^+$Treg比例上调，血清肿瘤标志物水平显著降低，患者的近期疗效显著提升[27—28]。这提示附子理中汤及其加减方可逆转GC术后化疗患者Th17/Treg的失衡，降低Th17水平以抑制其促瘤作用，提升Treg水平以促进其抗肿瘤作用，从而达到增效减毒的效果。

加味良附丸由良附丸化裁而成，其组成包括高良姜和香附等中药，具有温胃理气之效。动物实验表明，高、中、低剂量的加味良附丸均可明显降低GC裸鼠血清中IL-17和TGF-β_1的含量，其干预GC的作用机制可能是削弱IL-17通过抑制凋亡途径促进GC细胞增殖的作用，并抑制TGF-β_1对Treg的诱导分化作用，从而抑制Treg负向调节抗肿瘤免疫[29]。这提示加味良附丸可能通过调节IL-17、TGF-β_1的表达水平调控Th17/Treg平衡。

新加良附颗粒由高良姜、香附和穿山龙组成，具有温补脾胃、行气活血之效。临床试验证实，新加良附颗粒联合化疗可显著降低GC患者Treg细胞（$CD4^+CD25^+$ Foxp3）的水平，并升高$CD4^+/CD8^+$T细胞比值，且新加良附颗粒联合化疗者Treg水平的降低程度明显优于仅接受化疗者[30]。这提示新加良附颗粒可有效抑制Treg的过度激活，从而抑制Treg对GC发展的促进作用。

阳和汤由熟地黄、麻黄、肉桂、鹿角胶、白芥子等组成，具有温补和阳、散寒通滞之功。临床研究表明，阳和汤可有效降低晚期GC化疗患者的Treg比例及IL-10、TGF-β_1的水平，从而抑制肿瘤相关巨噬细胞在IL-10和TGF-β_1等的作用下完成由促炎表型M1向免疫抑制表型M2的过渡，逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态，并提高GC患者近期化疗的疗效[31]。

通阳化气汤加减方的组成包括党参、白术、焦山楂、陈皮、砂仁等，具有补气养血、健脾益气之效。临床试验表明，晚期GC患者经通阳化气汤加减方联合化疗干预后，其血清中Th17/Treg比值及肿瘤标志物水平均显著低于仅接受化疗者，其总体有效率、疾病控制率和生存率均显著高于仅接受化疗者[32]。这提示通阳化气汤加减方对GC化疗患者的治疗作用可能是通过降低Th17/Treg比值以促进Th17/Treg平衡轴的恢复，从而增强GC化疗患者对抗肿瘤免疫的应答来实现的。

2.2.3　扶正祛邪类复方

健脾养胃方为临床经验方，其组成包括炙黄芪、党参、炒白术、当归、白芍、陈皮等，具有健脾扶正、祛邪消癥之功。临床试验证实，与仅接受新辅助化疗的患者相比，健脾养胃方联合新辅助化疗可显著降低患者GC组织中具有增强Treg免疫抑制功能的Tim3蛋白水平和Foxp3蛋白水平，同时降低IL-8和IL-10的mRNA水平[33]。这表明健脾养胃方可能通过下调Tim3蛋白的表达来抑制GC组织中Treg的过度激活和IL-8、IL-10等免疫抑制因子的分泌，从而促进机体的抗肿瘤免疫。

平消胶囊由郁金、马钱子粉、仙鹤草、五灵脂、白矾等组成，具有通畅血脉、消散瘀滞、解热镇痛之效。吴琼等[34]发现，平消胶囊可显著降低晚期GC化疗患者的Th17和Treg比例、Th17/Treg比值、肿瘤标志物水平和化疗的毒副反应发生率，且能延长患者的生存期，表明平消胶囊可通过抑制Th17的过度分化及由此引发的Treg反应性升高来维持晚期GC化疗患者的免疫稳态，从而增强患者对化疗的耐受性，改善其生存预后。

复方斑蝥胶囊主要含斑蝥、刺五加、半枝莲、黄芪、人参等中药，具有益气活血、化瘀通络之效。刘霞等[35]发现，复方斑蝥胶囊可显著降低GC化疗患者的Th17和Treg比例、Th17/Treg比值、消化道症状发生率及肿瘤标志物水平，显著增加总体生命质量评分。这表明复方斑蝥胶囊可通过抑制Th17、Treg的过度分化，逆转Th17/Treg的过度激活与失衡，从而达到治疗GC的目的。

益气清热解毒方的组成包括太子参、白术、茯苓、白花蛇舌草、半枝莲等，具有健脾益气、清瘀热、除湿毒之效。马东玉等[36]发现，晚期GC患者经益气清热解毒方联合化疗干预后，其Th17和Treg比例、Th17/Treg比值、IL-17和IL-10水平以及不良反应发生率均显著降低，且均显著低于仅接受化疗者，并且生存质量评分显著升高。这表明益气清热解毒方可抑制Th17和Treg的过度活化，减少IL-17和IL-10的分泌，从而发挥促进抗肿瘤免疫应答和抑制GC发展的作用。

胃积消是一种治疗GC的经验方，由太子参、薏苡仁、白术、白花蛇舌草等组成，具有祛瘀血、化浊毒、健脾益气之效。钟祥寿等[37]发现，晚期GC患者经胃积消联合化疗干预后，其髓源性抑制细胞、Treg及其分泌的IL-10和TGF-β_1水平，白细胞减少发生率和中重度胃肠道反应发生率均显著降低，且低于仅接受化疗者，同时客观缓解率高于仅接受化疗者，推测胃积消可能通过髓源性抑制细胞途径抑制Treg分泌具有促肿瘤生长作用的IL-10和TGF-β_1，进而改善GC化疗患者的免疫状态并优化化疗效果。

综上，中药复方可逆转GC及术后化疗中Th17/Treg的失衡，促进GC的抗肿瘤免疫应答，在GC术后化疗中起到增效减毒的作用，并能改善患者的生存预后，其功效主要包括健脾益气、健脾温阳和化瘀解毒。

此外，中药复方还可纠正GC癌前病变中Th17/Treg的失衡。益气养阴解毒方的组成包括黄芪、党参、熟地、山药、山茱萸等。汤小芳等[38]发现，益气养阴解毒方可下调GC癌前病变大鼠RORγt mRNA的表达，降低RORγt/Foxp3比值以及IL-6、IL-17A和TGF-β水平，且GC癌前病变大鼠的胃黏膜异型增生在给药后得以改善或逆转，表明益气养阴解毒方可通过调控转录因子和细胞因子修复Th17/Treg的失衡，从而抑制GC癌前病变的进一步发展。

3　总结与展望

GC是较为常见的消化道恶性肿瘤，Th17/Treg的失衡参与了GC的发生发展。GC的手术治疗以及化疗对Th17/Treg的平衡也可能产生一定的影响。中药及其复方可通过发挥健脾益气、健脾温阳以及化瘀解毒的功效来有效修复GC癌前病变、GC以及GC术后化疗Th17/Treg的失衡。中药调节Th17/Treg平衡干预GC的机制如下：(1)抑制转录因子RORγt的表达，从而抑制Th17的分化及其细胞因子IL-17的分泌，进而抑制GC发展。(2)下调Treg的转录因子Foxp3的表达水平，抑制Treg及其细胞因子IL-10和TGF-β的分泌，逆转Treg对免疫功能的负向调节，从而促进GC的抗肿瘤免疫应答；但Treg可通过IL-10依赖性途径抑制Th17介导的炎症反应，通过逆转炎-癌转化发挥出抗肿瘤作用[3]，故在少部分研究中可表现为促进Treg的表达，因此尚需探究Treg在GC不同免疫微环境或不同肿瘤分期中的作用。(3)下调Th17/Treg的异常高比例并抑制Th17和Treg的过度分化；少部分研究表现为上调Th17/Treg的比例，其原因可能是肿瘤分期、手术、化疗等多种因素对GC Th17/Treg平衡可产生不同程度的影响，因此中药对此具有不同的回调作用。由上可见，中药回调GC Th17/Treg平衡具有多靶点、多途径的特点。

中药调节Th17/Treg平衡干预GC的研究尚存在不足：(1)基础研究相对较少，故后续尚需开展大量基础研究以完善相关作用机制；临床研究尚需扩大样本量，例如开展多中心的临床研究。(2)目前单味中药及其有效成分通过调节Th17/Treg平衡来改善GC的研究较少，这可能是因为GC的病理机制相对复杂，单一中药可能较难发挥出治疗GC的最佳效果，而中药复方具有针对GC复杂病机进行组方配伍的优势，故针对中药复方的研究较多。后续尚需开展更多针对单味中药及其有效成分的研究。(3)部分研究仅局限于中药及其复方对GC Treg或Th17的调控，后续研究应充分探究中药对GC Treg和Th17的共同调控作用。(4)目前初步发现中药调节GC Th17、Treg的分化作用可能与抑制NF-κB信号通路密切相关，后续尚需挖掘出更多信号通路在其中的作用，为中药防治GC的机制研究提供依据。

参考文献

[1] LI K X, ZHANG A, LI X Y, et al. Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(2): 188615.

[2] FENG X, MA D, ZHAO J B, et al. UHMK1 promotes gastric cancer progression through reprogramming nucleotide metabolism[J]. EMBO J, 2020, 39(5): e102541.

[3] YIN Q M, SU Z H, WANG G, et al. Recent advances in the role of Th17/Treg cells in tumor immunity and tumor therapy[J]. Immunol Res, 2021, 69(5): 398-414.

[4] XU Q F, PENG H P, LU X R, et al. Oleanolic acid regulates the Treg/Th17 imbalance in gastric cancer by targeting IL-6 with miR-98-5p[J]. Cytokine, 2021, 148: 155656.

[5] CHEN J Y, YANG Y J, MA X Q, et al. Neobaicalein inhibits Th17 cell differentiation resulting in recovery of Th17/Treg ratio through blocking STAT3 signaling activation[J]. Molecules, 2022, 28(1): 18.

[6] MENG X Y, ZHU S T, DONG Q J, et al. Expression of Th17/Treg related molecules in gastric cancer tissues[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(1): 45-51.

[7] SU X H, SUN T, LI M, et al. Lkb1 aggravates diffuse large B-cell lymphoma by promoting the function of Treg cells and immune escape[J]. J Transl Med, 2022, 20

(1):378.
[8] REZALOTFI A, SOLGI G, EBRAHIMI M. Gastrospheres as a model of gastric cancer stem cells skew Th17/Treg balance toward antitumor Th17 cells[J]. J Immunol Res,2020,2020:6261814.
[9] REZALOTFI A, AHMADIAN E, AAZAMI H, et al. Gastric cancer stem cells effect on Th17/Treg balance; A bench to beside perspective[J]. Front Oncol,2019,9:226.
[10] ZHENG X Y, DONG L L, WANG K, et al. MiR-21 participates in the PD-1/PD-L1 pathway-mediated imbalance of Th17/Treg cells in patients after gastric cancer resection [J]. Ann Surg Oncol,2019,26(3):884-893.
[11] NIE H, WANG Y, QIN Y, et al. Oleanolic acid induces autophagic death in human gastric cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Cell Biol Int,2016,40(7):770-778.
[12] 彭剑岚,朱永苹,林寿宁,等. 黄芪及其活性成分治疗胃癌的作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(4):196-201.
PENG J L, ZHU Y P, LIN S N, et al. Research progress on mechanism of Huangqi(Astragali Radix) and its active ingredients treating gastric cancer[J]. Chin Arch Tradit Chin Med,2023,41(4):196-201.
[13] 吕彩霞,苑晓烨,邵伟华,等. 黄芪多糖对老年晚期胃癌病人外周血中调节性T细胞的影响[J]. 实用老年医学,2021,35(6):564-567.
LYU C X, YUAN X Y, SHAO W H, et al. Effects of astragalus polysaccharide on expression and function of regulatory T cells in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. Pract Geriatr,2021,35(6):564-567.
[14] HE X, LIU L, LUO X Q, et al. *Astragalus* polysaccharide relieves inflammatory responses in guinea pigs with allergic rhinitis via ameliorating NF-κB-mediated Treg/Th17 imbalance[J]. Am J Rhinol Allergy,2022,36(5):638-648.
[15] 耿晨蕾,王玉玉,刘思佳,等. 3种抗肿瘤有毒蒙药的研究进展[J]. 中草药,2023,54(10):3329-3336.
GENG C L, WANG Y Y, LIU S J, et al. Research progress on three toxic anti-tumor Mongolian medicine[J]. Chin Tradit Herb Drugs,2023,54(10):3329-3336.
[16] 程诚. 乌头碱调节PGE_2/COX2通路对荷胃癌小鼠Treg的干预作用[D]. 合肥:安徽中医药大学,2019.
CHENG C. Intervention of aconitine on Treg in gastric cancer-bearing mice by regulating PGE_2/COX2 pathway [D].Hefei:Anhui University of Chinese Medicine,2019.
[17] 张懿丹,麦婷婷,方晶晶,等. 基于网络药理学预测乌头治疗原发性肝癌的作用机制[J]. 山东医药,2022,62(17):7-11.
ZHANG Y D, MAI T T, FANG J J, et al. Prediction of mechanisms of Wutou(*Aconitum carmichaelii*)in the treatment of primary liver cancer based on network pharmacology[J]. Shandong Med J,2022,62(17):7-11.
[18] 吴元元,费素娟,苗蓓,等. 羽扇豆醇介导MDM2-p53通路对胃癌细胞生物学行为的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(1):46-49,57.
WU Y Y, FEI S J, MIAO B, et al. Lupeol-mediated MDM2-p53 pathway affects on the biological behavior of gastric cancer cells and related mechanisms[J]. Prog Mod Biomed,2021,21(1):46-49,57.
[19] 车玉梅,何小鹃,徐洁,等. 常山酮抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中草药,2014,45(5):745-748.
CHE Y M, HE X J, XU J, et al. Research progress on anticancer mechanisms of halofuginone[J]. Chin Tradit Herb Drugs,2014,45(5):745-748.
[20] METIN C U, OZCAN G. Comprehensive bioinformatic analysis reveals a cancer-associated fibroblast gene signature as a poor prognostic factor and potential therapeutic target in gastric cancer[J]. BMC Cancer,2022,22(1):692.
[21] 姜瑞,陈佳,侯向红. 羽扇豆醇通过NF-κB信号通路调控胃癌小鼠免疫微环境[J]. 中国老年学杂志,2021,41(17):3786-3791.
JIANG R, CHEN J, HOU X H. Lupeol regulates the immune microenvironment of gastric cancer mice through NF-κB signaling pathway[J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(17):3786-3791.
[22] 吴棠,杨露. 胃癌术后四君子汤联合营养支持对应激炎症反应、免疫应答反应的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(6):696-699.
WU T, YANG L. Effect of Sijunzi decoction combined with nutritional support after gastric cancer surgery on the stress inflammatory response and immune response[J]. J Hainan Med Univ,2018,24(6):696-699.
[23] 章震,黄开红,朱林. 六君子汤加减联合肠内营养对老年胃癌术后气血两虚证早期营养状态与免疫功能的影响[J]. 吉林中医药,2022,42(9):1052-1055.
ZHANG Z, HUANG K H, ZHU L. Effects of modified Liujunzi decoction combined with enteral nutrition on the early nutritional status and immune function of the elderly patients with the syndrome of deficiency of both Qi and blood after a gastric cancer surgery[J]. Jilin J Chin Med, 2022,42(9):1052-1055.
[24] 白璐,苏锐,权兴苗,等. 八珍汤加减对胃癌新辅助化疗患者营养状况和免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(11):117-122.
BAI L, SU R, QUAN X M, et al. Effect of modified Bazhentang on nutritional status and immune function of gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2021,27(11):117-122.
[25] 李华,郭丽,憨镔,等. 参苓白术散化裁对胃癌术后化疗患者肠道菌群、肠屏障和免疫功能的调节作用分析[J]. 肿瘤药学,2020,10(4):477-482.
LI H, GUO L, HAN B, et al. Regulation of Shenling baizhu powder on intestinal microflora, intestinal barrier and immune function in gastric cancer patients with chemo-

therapy after operation[J]. Anti Tumor Pharm, 2020, 10(4):477-482.

[26] 苏韫,李春波,龚红霞,等. 归芪白术方含药血清对胃癌MKN-45细胞增殖和IL-17、NF-κB表达的影响[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(15):1824-1829.
SU Y, LI C B, GONG H X, et al. Effects of Guiqibaizhu-fang serum on proliferation and IL-17, NF-κB expression of gastric cancer MKN-45 cells[J]. Chin J Immunol, 2021, 37(15):1824-1829.

[27] 张至惠,李沐. 附子理中汤加减对脾肾阳虚型胃癌术后化疗患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 陕西中医,2019,40(2):171-173,177.
ZHANG Z H, LI M. Fuzi lizhong decoction on serum tumor markers in patients with gastric cancer undergoing postoperative chemotherapy[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2019, 40(2):171-173,177.

[28] 张书俊,王耿泽. 附子理中汤对胃癌术后患者血清Pentraxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4水平的影响[J]. 中药材,2016,39(4):914-917.
ZHANG S J, WANG G Z. Effect of Fuzi lizhong decoction on serum Pentraxin-3, CYFRA21-1, TTF-1 and HE4 levels in patients with gastric cancer after operation[J]. J Chin Med Mater, 2016, 39(4):914-917.

[29] 赵林涛,宋延平,侯丽,等. 加味良附丸联合5-FU对荷人胃癌裸鼠血清TGF-β_1、IL-17水平的影响[J]. 世界中医药,2016,11(7):1305-1307,1310.
ZHAO L T, SONG Y P, HOU L, et al. Effects of modified Liangfu pill combined with 5-FU on TGF-β_1 and IL-17 levels in serum of tumor-bearing nude mice with gastric cancer[J]. World Chin Med, 2016, 11(7): 1305-1307, 1310.

[30] 吕鹏,赵欢,王寅,等. 新加良附颗粒联合化疗对晚期胃癌患者生命质量及免疫功能的影响[J]. 北京中医药,2019,38(7):676-678.
LYU P, ZHAO H, WANG Y, et al. Effect of Xinjia liangfu granules combined with chemotherapy on quality of life and immune function of patients with advanced gastric cancer[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2019, 38(7):676-678.

[31] 田同德,杨峰,岳立云,等. 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子、Treg、MDSCs水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(22):160-164.
TIAN T D, YANG F, YUE L Y, et al. Effect of Yanghe-tang in chemotherapeutic enhancement response among patients of advanced gastric cancer with syndrome of Yang deficiency and cancer inflammatory factors Treg and MDSCs[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2016, 22(22):160-164.

[32] 庄晓丹,刘浩恩,陈益超,等. 通阳化气汤加减联合化疗对胃癌患者疾病控制率和CEA、VEGF、Th17/Treg水平的影响[J]. 四川中医,2022,40(8):94-98.
ZHUANG X D, LIU H E, CHEN Y C. Effect of Tongyang huaqi decoction combined with chemotherapy on disease control rate and levels of CEA, VEGF and Th17/Treg for patients with gastric cancer[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2022, 40(8):94-98.

[33] 谢晓东,强永虎,刘沈林,等. 健脾养胃方联合新辅助化疗对胃癌患者临床疗效的影响及机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(2):198-204.
XIE X D, QIANG Y H, LIU S L, et al. Study on clinical efficacy and mechanism of Jianpi yangwei formula combined with neoadjuvant chemotherapy for patients with gastric cancer[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(2):198-204.

[34] 吴琼,薛倩,吴茂永,等. 平消胶囊联合SOX方案治疗晚期胃癌的疗效及其对外周血TGF-α、ARK5水平的影响[J]. 药物评价研究,2021,44(7):1495-1501.
WU Q, XUE Q, WU M Y, et al. Efficacy of Pingxiao capsules combined with SOX regimen in treatment of advanced gastric cancer and its effect on TGF-α and ARK5 levels in peripheral blood[J]. Drug Eval Res, 2021, 44(7): 1495-1501.

[35] 刘霞,宋立业,宋琪. 复方斑蝥胶囊对胃癌Th17/Treg细胞失衡及生命质量的影响[J]. 世界中医药,2018,13(8):1891-1894,1898.
LIU X, SONG L Y, SONG Q. Effects of Fufang banmao capsule on Th17/Treg cell imbalance in gastric cancer and quality of life[J]. World Chin Med, 2018, 13(8): 1891-1894, 1898.

[36] 马东玉,刘明. 益气清热解毒方联合化疗对晚期胃癌患者外周血Th17/Treg细胞平衡和生存质量的影响[J]. 四川中医,2018,36(8):83-87.
MA D Y, LIU M. Effect of Yiqi qingre jiedu recipe combined with chemotherapy on balance and quality of peripheral blood Th17/Treg cells for patients with advanced gastric cancer[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2018, 36(8): 83-87.

[37] 钟祥寿,沈贵洲,秦惠河,等. 胃积消联合化疗治疗晚期胃癌疗效及对MDSCs、Treg细胞和免疫因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(9):974-978.
ZHONG X S, SHEN G Z, QIN H H, et al. Effect of Weijixiao combined with chemotherapy on advanced gastric cancer and its influence on MDSCs, Treg cells and immune factors[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(9):974-978.

[38] 汤小芳,杨晴柔,陈芝芸,等. 益气养阴解毒方对胃癌前病变大鼠Th17/Treg平衡的影响[J]. 浙江中医杂志,2020,55(12):889-891.
TANG X F, YANG Q R, CHEN Z Y, et al. Effect of Yiqi yangyin jiedu recipe on Th17/Treg balance in rats with gastric precancerous lesions[J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2020, 55(12):889-891.

(收稿日期:2023-07-03 修回日期:2023-12-15)
(编辑:胡晓霖)