

## 中医药干预慢性阻塞性肺疾病 Th17/Treg 平衡的研究进展

沈俊希, 刘怀全, 于海洋, 张旭飞, 陈云志, 朱星\*

(贵州中医药大学, 贵阳 550025)

**[摘要]** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种临床常见的慢性呼吸系统疾病,其病程长且难以治愈,并与免疫失衡等因素密切相关。辅助性T细胞17(Th17)作为免疫促进细胞,而调节性T细胞(Treg)起到免疫抑制作用,两者共同发挥维持机体免疫微环境平衡的作用。COPD的病程中Th17细胞比例通常增多,而抑制Th17活性的Treg细胞比例则减少,两者协调平衡在COPD的炎症和免疫过程中起重要作用。目前西医临床上主要以鼻吸入制剂和口服药物治疗为主,虽能发挥一定疗效,但存在药物不良反应及经济负担较重等问题日益凸显。现代研究表明,中医药具有不良反应少、疗效稳定、多靶向调节的治疗特点,在防治COPD方面具有独特优势和广阔前景。近年来,中医药领域以Th17/Treg细胞平衡为切入点,开展了大量中医药干预COPD中Th17/Treg平衡的临床和试验研究,大量研究证据表明干预Th17/Treg平衡是中医药治疗COPD的重要潜在靶点。该文章主要对前人关于单味中药、中药有效成分及中药复方对COPD中Th17/Treg细胞平衡的干预作用研究进行了总结与分析,帮助临床及科研人员更为准确、全面地认识中医药干预COPD中Th17/Treg平衡的潜在靶点,并推动相关研究为临床合理应用中医药防治COPD提供参考。

**[关键词]** 中医药; 辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg); 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)23-0237-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212303

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211015.1246.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-10-18 11:56

### Traditional Chinese Medicine Intervention on Th17/Treg Balance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review

SHEN Jun-xi, LIU Huai-quan, YU Hai-yang, ZHANG Xu-fei, CHEN Yun-zhi, ZHU Xing\*

(Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

**[Abstract]** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a common clinical chronic respiratory disease, has a long course and is intractable. It is closely related to many factors, such as immune imbalance. Helper T cell 17 (Th17), an immune-promoting cell, and regulatory T cell (Treg), an immunosuppressive cell, maintain the balance of the immune microenvironment together. In the course of COPD, the proportion of Th17 cells usually increases, while the proportion of Tregs that inhibit Th17 activity decreases. Their coordination and balance are critical in the inflammatory and immune processes of COPD. At present, COPD is mainly treated with nasal inhalation preparations and oral drugs by western medicine. In spite of a certain therapeutic effect, side effects of drugs and heavy economic burden are becoming increasingly prominent. Modern research shows that traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of few side effects, stable curative effect, and multi-target regulation, and it is advantageous and promising in the prevention and treatment of COPD. In recent years, a large number of TCM clinical and experimental trials on the intervention of Th17/Treg balance in COPD have been launched. Substantial pieces of evidence confirm that the intervention of Th17/Treg balance is an

**[收稿日期]** 20210721(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81960830)

**[第一作者]** 沈俊希,在读硕士,从事中医治法的研究,E-mail:406708738@qq.com

**[通信作者]** \*朱星,博士,教授,硕士生导师,从事中医治法及各家学说的研究,E-mail:11863362@qq.com

important potential target of TCM in the treatment of COPD. This study reviewed the previous research on the intervention effect of single Chinese medicine, effective components of Chinese medicine, and Chinese medicinal compound on Th17/Treg balance in COPD to comprehensively reveal the potential target of Th17/Treg balance in COPD for clinicians and scientific researchers, promote relevant research, and provide references for the rational application of TCM in the prevention and treatment of COPD.

**[Keywords]** traditional Chinese medicine; helper T cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg); chronic obstructive pulmonary disease; research progress

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续气流受限并伴有肺气肿、慢性气管炎等相应的呼吸系统症状和小气道重塑、肺泡异常等主要病理学改变的进行性异质性疾病<sup>[1]</sup>。中国作为最大的发展中国家,随着经济社会发展,人口老龄化加剧、空气污染及长期吸烟史等因素的影响下,COPD的发病率和死亡率显著上升,并有年轻化的趋势,成为我国第三大最常见的慢性疾病<sup>[2]</sup>,COPD的高发病率和相关的致残、致死率,给患者个人和社会都带来了较大的负担,作为可预防、可治疗的疾病,是我国公共卫生工作中亟待优先解决的问题<sup>[3]</sup>。COPD的诱发原因尚未完全阐明,可能与环境因素<sup>[4]</sup>、遗传易感性<sup>[5]</sup>、免疫稳态改变<sup>[6]</sup>、体内微生物群的变化<sup>[7]</sup>等因素相关,其中环境诱发与呼吸道炎症的相互作用是导致COPD发病的主要原因<sup>[8]</sup>。COPD的治疗目前尚无满意的方案,西医治疗主要使用支气管舒张剂、糖皮质激素和抗生素类药物,并包括呼吸支持在内的非药物治疗<sup>[1]</sup>,虽具有一定的疗效,但药物的不良反应及经济负担较重等问题日益凸显<sup>[9]</sup>。因此,寻求其他有效的替代治疗具有重要意义。

中医药干预COPD具有多途径、多环节、多靶点的治疗特点,在COPD的防治上具有重要地位和广阔前景<sup>[10]</sup>。近年来,中医药领域基于辅助性T细胞(Th)17/调节性T细胞(Treg)轴为切入点,开展了大量中药干预COPD中Th17/Treg轴的临床及试验研究,并积累了丰硕的成果。Th17是一类免疫促进细胞,而Treg作为T细胞活性的负调节剂,两者的协调平衡对COPD的病程进展具有关键作用,当Th17群体增加,而起免疫抑制作用的Treg数目相对减低,表现出呼吸系统免疫失衡和慢性炎症的加剧<sup>[11-12]</sup>。因此,调节Th17/Treg轴以改善COPD患者免疫失衡状态及炎症程度,或可成为中医药治疗COPD的新热点,本文将从调节COPD中Th17/Treg细胞平衡的作用机制出发,以单味中药、中药有效成分、中药复方等角度进行阐述,希望为中医药治

疗COPD的深入研究提供参考。

## 1 Th17, Treg的生物学特性

Th17与Treg细胞的来源相同,是CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞分化的不同方向,在脾或外周血中循环。Th17作为主要的促炎细胞,其分化的初始激活是由白细胞介素(IL)-6和转化生长因子-β(TGF-β)信号转导的协同作用所驱动<sup>[13]</sup>,刺激信号传导及转录激活因子(STAT)3活化,诱导转录因子维甲酸相关孤儿核受体γt(RORγt)的表达,使CD<sub>4</sub><sup>+</sup>幼稚T细胞朝Th17方向分化<sup>[14]</sup>。也有学者认为,在人体中Th17分化活动则由IL-1β和IL-6或IL-23的共同促进完成<sup>[15]</sup>。Th17分泌IL-1,IL-6,IL-17,IL-21,IL-23和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等细胞因子发挥免疫功能,对各类炎症及免疫相关等疾病进展起到重要促进作用<sup>[16-17]</sup>。IL-17的变化代表Th17细胞水平的改变及疾病的发生,它可以促进肺组织、细胞的活化,使IL-8高度表达,从而募集更多中性粒细胞到达肺组织,加重局部组织损伤<sup>[18]</sup>。IL-6是CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞分化方向的关键桥梁,可抑制Treg细胞的分化,激活RORγt的表达来促进Th17细胞增殖<sup>[19]</sup>。IL-21通过信号传导与STAT3相互作用,上调IL-23,RORγt的表达,扩展Th17细胞分化状态<sup>[20]</sup>。IL-23通过STAT3激活介导的IL-23受体信号,促进并维持Th17细胞的分化成熟及生理功能的反馈<sup>[21]</sup>。

Treg细胞参与维持免疫耐受,主要通过诱导抑制性细胞因子分泌、调节抗原提呈细胞(APC)功能、抑制靶细胞活化、中断代谢途径,发挥“负调节”作用<sup>[22]</sup>。分泌抑制性细胞因子如IL-10和TGF-β,与Th17共享TGF-β介导的信号通路,调控多种效应性T细胞的免疫活性,抑制免疫反应并调节免疫失衡<sup>[23]</sup>。高表达的叉头/翼状螺旋转录因子3(FoxP3)对维持Treg细胞分化成熟及抑制抗原特异性免疫起到了关键作用<sup>[24]</sup>。IL-10及其受体的分泌和信号转导不仅能抑制Th17的反应,还可维持Treg抑制活性和FoxP3的表达<sup>[25]</sup>。高浓度TGF-β在没有炎症因子介导的情况下,通过信号转导磷酸化激活转录

因子 Smad2 和 Smad3, 刺激 FoxP3 信号表达, 使幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞趋向 Treg 方向分化<sup>[26]</sup>。

简而言之, Th17 和 Treg 均来自 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 在受到不同因素的影响下, 使其在发育分化过程各自不同, 分别发挥着诱导炎症反应或参与免疫抑制的功能, 这与分化表达阶段接受不同细胞因子诱导有着密切关联。Th17 和 Treg 在机体的免疫反应中既独立又统一, 共同维持着机体免疫微环境的平衡, 一旦这种平衡被打破, 多种与免疫失衡因素相关的疾病如 COPD 可能会随之发生<sup>[27]</sup>。

## 2 Th17/Treg 细胞平衡在 COPD 中的作用

众所周知, COPD 主要是以炎性介质的释放造成免疫功能异常的慢性疾病, 呼吸道的慢性炎症对正常组织进行持续浸润破坏, 造成气道重塑和狭窄、肺实质的破坏, 引起小气道阻塞、肺组织黏液分泌增多等情况<sup>[28-29]</sup>。而通过研究发现, Th17/Treg 细胞平衡对 COPD 的炎症及免疫具有关键作用, Th17 细胞是主要效应因子<sup>[30]</sup>。在 COPD 患者肺组织悬液中检测到 IL-17A 表达增多, 肺组织小气道阻塞程度明显, 肺泡黏膜上皮破坏严重; 直接作用于白细胞以抑制变态性炎症的 FoxP3 表达减少, Treg 细胞的功能缺陷抑或数量减少可能与 COPD 中持续的炎症反应相关<sup>[31]</sup>。有研究发现 COPD 患者外周血中 IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-6 和 IL-23 浓度远高于健康者, 这些炎性因子可能与 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 相结合, 驱动记忆 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T 细胞在功能上促使幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 方向转化, 并且限制了 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 免疫抑制功能的发挥, 使得 COPD 的慢性炎症持续存在<sup>[32]</sup>。CERVILHA 等<sup>[33]</sup>采用气管滴注脂多糖(LPS)联合香烟烟雾建立大鼠 COPD 模型, 发现肺组织中 Th17 数量明显增加, Treg 数量明显下降, 支气管周围的肺泡增大, 上皮组织增厚, 支气管肺泡灌洗液(BALF)中巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞显著增加, 表明 COPD 大鼠中 Treg/Th17 失衡与肺组织炎症反应呈正相关。

COPD 中存在明显 Th17/Treg 细胞的比例失衡, 可能是导致其发病的重要原因之一。在 COPD 进展期间, 引起炎症的 Th17 细胞通常增加, 而抑制其活性的 Treg 细胞减少。不过并不是单纯指 Th17 数量增多或 Treg 数量减少而影响 COPD 的发病, 可能会因病程中急性期、稳定期等阶段而动态改变, 所以 Treg/Th17 之间的变化对病情的预测和判断也具有重要价值。因此, 调节 Th17/Treg 细胞平衡以增强 Treg 细胞介导免疫耐受和抑制 Th17 细胞介导免疫

应答反应, 可能成为 COPD 治疗目标的新热点。

## 3 中医药对 COPD Th17/Treg 平衡的干预

### 3.1 单味中药、中药有效成分对 COPD 中 Th17/Treg 轴干预作用

人参是中医临床常用的补益佳品, 具有大补元气、益肺生津的功效; 人参及其有效成分对免疫系统具有免疫促进作用, 可以抑制因免疫过度应答引发的自身免疫性疾病<sup>[34]</sup>。人参皂苷作为其有效成分之一, 通过下调 TNF- $\alpha$ , IL-17 和 IL-6, 上调 Treg 细胞的关键转录因子 FoxP3, 增加 Treg 表达的同时降低 Th17 细胞表达, 以抑制 COPD 的炎症, 改善肺功能, 稳定患者的临床症状<sup>[35-36]</sup>。

黄芩中含有多种活性成分, 如黄芩苷、黄芩素、黄芩黄酮等; 具有解毒、抗炎、抗氧化、保肝等多重功效, 能够通过抑制自噬, 调节 Treg/Th17 细胞的分化, 达到免疫平衡<sup>[37]</sup>。COPD 大鼠通过黄芩的干预, 随着剂量的增加而降低血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平, IL-10 水平随之增加; 减少炎性细胞因子浸润到肺部, 改善病理损伤及气道状态<sup>[38]</sup>。

葶苈子含有黄酮类、硫苷、内酯等化合物; 通过增加呼吸道腺体组织分泌, 使痰液黏度下降而达到止咳祛痰效果, 常用于治疗咳嗽气急、痰涎壅滞<sup>[39]</sup>。槲皮素-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖基-7-O- $\beta$ -D-龙胆双糖(QGG)是南葶苈子中的指标成分, QGG 通过调控 Treg/Th17 轴特异性转录因子 ROR $\gamma$ t 和 FoxP3 的基因表达, 激活核因子- $\kappa$ B p65(NF- $\kappa$ B p65)信号通路, 从而影响下游蛋白的表达, 平衡外周血中 Treg/Th17 细胞比例, 参与平衡气道、血管结构重建细胞的增殖与凋亡<sup>[40]</sup>。

姜黄素是一种多酚类化合物, 从多种姜科和天南星科植物的根茎中提取, 具有抗炎、抗氧化应激、调节 Th17/Treg 免疫平衡的作用<sup>[41]</sup>。COPD 大鼠经姜黄素干预后 IL-10 水平升高, IL-17 水平有不同程度的降低, Treg/Th17 细胞平衡得到恢复后, CD4, CD25, FoxP3 调节性 T 细胞水平也随之降低, 使 COPD 大鼠肺组织得到保护和治疗<sup>[42]</sup>。

阿胶以胶原蛋白及其低分子肽、无机盐、多糖、等为主要化学成分, 具有免疫调控、抗氧化、抗肿瘤、升高红细胞和白细胞数量的药理作用<sup>[43]</sup>。阿胶通过精氨酸代谢途径及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>亚群的调节, 修复细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)诱导的大鼠肺组织损伤<sup>[44]</sup>; 上调抗炎因子 IL-10; 下调 IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-6 炎性因子; 通过对转录因子 ROR $\gamma$ t 和 FoxP3 的调节, 降低 Th17 细胞对 COPD 大鼠肺组织的炎症浸润<sup>[45]</sup>。

除此之外, 另有研究表明甘草多糖<sup>[46]</sup>、维药神

香草<sup>[47]</sup>、金银花提取物<sup>[48]</sup>等中药同样具有调节 COPD 中 Th17/Treg 平衡的作用,具体见表 1。以上证据表明,部分中药及其活性成分对于 COPD 中 Th17/Treg 轴的干预具有独特调节优势,这可能与中

药效成分及中药提取物具有抗炎、免疫调节等作用有关,其可能通过调节炎症因子及转录因子的表达,进而调节炎症相关的 Th17/Treg 平衡的稳定及发挥对 COPD 的治疗作用。

表 1 单味中药或其有效成分对 COPD 中 Th17/Treg 细胞平衡的干预作用

Table 1 Intervention of single traditional Chinese medicine or its active components on Th17/Treg cells balance in COPD

中药或有效成分	作用机制	参考文献
人参	下调 TNF- $\alpha$ , IL-17 和 IL-6; 上调 Treg 转录因子 FoxP3	[35-36]
黄芩	调节 Treg/Th17 细胞的分化; 降低 IL-6 和 TNF- $\alpha$ 水平; 升高 IL-10 水平	[37-38]
南葶苈子 QGG	调控转录因子 ROR $\gamma$ t 和 FoxP3 mRNA 表达; 激活 NF- $\kappa$ Bp65 信号; 平衡 Treg/Th17 水平	[40]
姜黄素	升高 IL-10 水平; 降低 IL-17 水平; 恢复 CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup> , FoxP3 调节性 T 细胞水平	[41-42]
阿胶	降低 IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-6 水平; 升高 IL-10 水平; 调节转录因子 ROR $\gamma$ t 和 FoxP3	[45]
甘草多糖	下调 IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$ ; 显著 IL-10 水平; 调节抗氧化因子	[46]
维药神香草	纠正 IL-17/IL-10 细胞数量; 恢复 Treg/Th17 细胞平衡	[47]
金银花提取物	提高肺组织中 IL-10 表达; 抑制 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6; 降低 NF- $\kappa$ B 结合活性	[48]

### 3.2 中药复方对 COPD 中 Th17/Treg 轴的干预作用

萎芩止嗽汤由瓜蒌皮、黄芩、连翘、漏芦、浙贝母、半夏、前胡、桔梗组成;是武维屏教授数十年临床经验的总结,具有清热、化痰、止咳的功效<sup>[49]</sup>。该方对 COPD 大鼠 BALF 中 IL-6, IL-17 等促炎细胞因子的产生具有抑制作用,提升 IL-10 细胞数量,调节转录因子 ROR $\gamma$ t 和 FoxP3 水平,纠正 Treg/Th17 细胞分化失衡状态<sup>[50]</sup>。

补肺益肾方药物组成为人参、黄芪、枸杞、山茱萸、五味子、浙贝母、陈皮等 12 味药物,是李建生教授所研制治疗 COPD 肺肾气虚证的专利复方<sup>[51]</sup>。动物实验证实补肺益肾方降低了 COPD 大鼠 BALF 中和 Th17 相关的 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A 和 ROR $\gamma$ t 细胞比例,并促进 Treg 相关的 IL-10, FoxP3 显著升高;调节脾和肺组织中 STAT3 和 STAT5 的磷酸化,并通过激活腺苷 A2A 受体 (A2AR),调节 Th17/Treg 平衡,减轻肺组织损伤程度<sup>[52-53]</sup>。

千金苇茎汤由苇茎、瓜瓣、薏苡仁、桃仁所组成,临床具有清金化痰、排脓逐瘀的功效<sup>[54]</sup>。最新研究发现造模后的大鼠肺组织中 ROR $\gamma$ t mRNA 表达明显上升,说明肺中受 Th17 相关炎症因子影响较大;经不同浓度的千金苇茎汤干预后肺组织 IL-1, IL-6 与 IL-10 表达均下调,降低 Th17 (CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup>) 比例,提示千金苇茎汤有可能通过恢复 Treg/Th17 平衡状态干预 COPD<sup>[55]</sup>。

六味补气胶囊具体成分包括生晒参、黄芪、益智仁、玉竹、肉桂、陈皮;具有益气滋阴、温肺化痰的功效;COPD 急性加重患者使用后,调控 Th1, Th2,

Treg 细胞比例,降低了 Th17 型细胞的促炎效应,改善急性期症状<sup>[56]</sup>。稳定期患者给药后,降低炎症 Th17 细胞, IL-17 细胞因子水平,增加 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> Treg 调控因子水平,增强机体免疫耐受;避免了 Treg 抑制炎症因子 IL-17 的作用减弱,而出现免疫应答持续处于过高的状态,提升呼吸功能质量,不使稳定期患者加重病情<sup>[57]</sup>。

中药复方的药味较多,作用角度不一,是基于中医理法方药的基础上拟定的处方,对 COPD 具有多途径、多靶点的治疗特点<sup>[58]</sup>,特别是通过对 Th17/Treg 细胞平衡的干预具有明显优势<sup>[59]</sup>。另外还有,黄连解毒汤<sup>[60]</sup>、金匱肾气丸<sup>[61]</sup>、加味补中益气汤<sup>[62]</sup>等中医经典复方也可以通过干预细胞信号通路传导、调节炎症因子的分泌等方式,改善 Th17 和 Treg 的表达,发挥对 COPD 的治疗作用,见表 2。通过研究文献发现,干预 COPD 中 Th17/Treg 轴平衡的中药复方,其功效主要以清肺、益气、健脾、滋肾、化痰、止咳等功效为主,这也正好与 COPD 痰、瘀、虚的基本发病机制相一致。

### 4 总结与展望

COPD 属于祖国医学中“肺胀”“喘证”或“喘病”等范畴,肺胀最早见于《黄帝内经》“肺胀者,虚满而喘咳”;地域环境、患者体质、季节气候等因素决定了 COPD 证候的复杂性,虚、痰、瘀等基本病理因素随之产生<sup>[63]</sup>。受多途径免疫调节机制干预的 Th17/Treg 对维持机体免疫稳态至关重要<sup>[64]</sup>,临床和实验证据都表明 Th17/Treg 细胞失衡是导致 COPD 发病的关键因素<sup>[65]</sup>。本文就近年文献中关于单味中药、

表2 中药复方对COPD中Th17/Treg细胞平衡干预作用

Table 2 Intervention of traditional Chinese medicine on Th17/Treg cells balance in COPD

中药复方	组成	功效	作用机制	参考文献
菱苈止咳汤	瓜蒌皮、黄芩、连翘、漏芦、浙贝母、半夏、前胡、桔梗	清热、化痰、止咳	抑制IL-6、IL-17产生;提升IL-10数量;调节转录因子ROR $\gamma$ t和FoxP3水平	[50]
补肺益肾方	人参、黄芪、枸杞、山茱萸、五味子、浙贝母、陈皮等12味中药	补肺益肾、止咳平喘	降低了BALF中和IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A ROR $\gamma$ t细胞比例;促进IL-10、FoxP3显著升高;调节Th17/Treg平衡	[52-53]
千金苇茎汤	苇茎、瓜瓣、薏苡仁、桃仁	清金化痰、排脓逐瘀	下调肺组织IL-1、IL-6与IL-10表达;降低Th17(CD4 <sup>+</sup> IL-17 <sup>+</sup> )比例	[55]
六味补气胶囊	生晒参、黄芪、益智仁、玉竹、肉桂、陈皮	益气滋阴、温肺化痰	降低IL-17细胞因子水平;增加CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> Treg调控因子水平	[56-57]
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	泻火解毒	降低IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平;调控NF- $\kappa$ B的表达	[60]
金匱肾气丸	地黄、山药、酒茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝、制附子、牛膝、盐车前子	温补肾阳,化气行水	下调CD4 <sup>+</sup> IL-17A <sup>+</sup> 细胞比例;上调CD25 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> 细胞比例;抑制Th17的表达;促进Treg的表达	[61]
加味补中益气汤	补中益气汤加山萸肉、补骨脂、地龙、桃仁、西红花、炙甘草	益气健脾,补肾活血	减少IL-8、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 细胞因子;调节慢性炎症标记物胱抑素C(Cys-C)的水平	[62]

有效成分和中药复方对COPD中Th17/Treg细胞平衡干预作用的研究进行总结后发现,单味中药及有效成分如苷类、多糖类、黄酮等化合物,对于干预COPD中Th17/Treg细胞平衡有显著优势;而中药复方干预COPD中Th17/Treg平衡的功效则多以清肺、益气、健脾、滋肾、化痰、止咳等为主,与COPD痰、瘀、虚的基本发病机制相契合。从中医理论体系的思想角度,抓住关键病机,才能更为准确、全面地认识中医药干预COPD中Th17/Treg平衡的作用机制。

目前,中医药对COPD中Th17/Treg平衡干预的作用主要通过以下几个方面,一是降低Th17细胞比例,抑制IL-17等Th17相关炎症分子的分泌,以减轻对肺组织的浸润,降低过度炎症损伤;二是提高Treg细胞比例,扩增相关因子分化,推动呼吸系统免疫应答反应;三是改善Th17免疫应答的同时调控Treg免疫抑制,干预转录因子FoxP3和ROR $\gamma$ t表达并作用于Treg/Th17轴,恢复正常的免疫稳态,逆转其失衡状态。基于以上三点,有效控制COPD的发生发展。由于中药及复方的成分冗杂、作用途径和靶点较多,目前尚缺乏能对相关具体作用机制的明确解释,因此今后需要更多科研人员从分子水平上对中药与相关细胞因子及信号通路之间的潜在关联进行更深入的研究,以便推动中医药基础研究应用于临床治疗COPD等慢性难治性疾病。

[参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.

[2] FANG L, GAO P, BAO H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(6):421-430.

[3] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391(10131):1706-1717.

[4] LIU S, LIM YH, PEDERSEN M, et al. Long-term air pollution and road traffic noise exposure and COPD: the Danish Nurse Cohort[J]. Eur Respir J, 2021, doi: 10.1183/13993003.04594-2020.

[5] ZHANG J, PENG S, CHENG H, et al. Genetic pleiotropy between nicotine dependence and respiratory outcomes[J]. Sci Rep, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-16964-4.

[6] RAO Y, LE Y, XIONG J, et al. NK cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Front Immunol, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.666045.

[7] BOWERMAN K L, REHMAN S F, VAUGHAN A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Nat Commun, 2020, doi:10.1038/s41467-020-19701-0.

[8] CHEN X, QUE C, YAO Y, et al. Susceptibility of individuals with lung dysfunction to systemic inflammation associated with ambient fine particle exposure: a panel study in Beijing [J]. Sci Total Environ, 2021, doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.147760.

[9] FENS T, ZHOU G, POSTMA M J, et al. Economic

- evaluations of chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: how well are the real-world issues of medication adherence, comorbidities and adverse drug-reactions addressed [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(7):923-935.
- [10] YANG C C, YANG C M. Chinese herbs and repurposing old drugs as therapeutic agents in the regulation of oxidative stress and inflammation in pulmonary diseases [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 657-687.
- [11] ZHANG H, QIU S L, TANG Q Y, et al. Erythromycin suppresses neutrophil extracellular traps in smoking-related chronic pulmonary inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, doi: 10. 1038/s41419-019-1909-2.
- [12] TAN D B, FERNANDEZ S, PRICE P, et al. Impaired function of regulatory T-cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Immunobiology*, 2014, 219(12):975-979.
- [13] HUANG J, XU X, YANG J. miRNAs alter T helper 17 cell fate in the pathogenesis of autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10. 3389/fimmu. 2021. 593473.
- [14] PARIGI S M, DAS S, FREDE A, et al. Liver X receptor regulates Th17 and ROR $\gamma$ <sup>+</sup> Treg cells by distinct mechanisms [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(2):411-419.
- [15] FU B, TIAN Z, WEI H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia [J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11(6):564-570.
- [16] MOON J, LEE S Y, CHOI J W, et al. Metformin ameliorates scleroderma via inhibiting Th17 cells and reducing mTOR-STAT3 signaling in skin fibroblasts [J]. *J Transl Med*, 2021, doi: 10. 1186/s12967-021-02860-z.
- [17] ZAKE T, KALERE I, UPMALE-ENGELA S, et al. Plasma levels of Th17-associated cytokines and selenium status in autoimmune thyroid diseases [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(3):792-803.
- [18] SARMIENTO-MONROY J C, PARRA-MEDINA R, GARAVITO E, et al. T Helper 17 response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a type of immune response with possible therapeutic implications [J]. *Viral Immunol*, 2021, 34(3): 190-200.
- [19] SAINI C, SRIVASTAVA R K, TARIQUE M, et al. Elevated IL-6R on CD4<sup>+</sup> T cells promotes IL-6 driven Th17 cell responses in patients with T1R leprosy reactions [J]. *Sci Rep*, 2020, doi: 10. 1038/s41598-020-72148-7.
- [20] GUO K, ZHANG X. Cytokines that modulate the differentiation of Th17 cells in autoimmune uveitis [J]. *J Immunol Res*, 2021, doi: 10. 1155/2021/6693542.
- [21] YAN J B, LUO M M, CHEN Z Y, et al. The function and role of the Th17/Treg cell balance in inflammatory bowel disease [J]. *J Immunol Res*, 2020, doi: 10. 1155/2020/8813558.
- [22] ZHANG Y, GUO J, JIA R. Treg: a promising immunotherapeutic target in oral diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10. 3389/fimmu. 2021. 667862.
- [23] LEE G R. The Balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730.
- [24] KONO M, YOSHIDA N, TSOKOS G C. Metabolic control of T cells in autoimmunity [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(2):192-199.
- [25] SOUKOU S, BROCKMANN L, BEDKE T, et al. Role of IL-10 receptor signaling in the function of CD4<sup>+</sup> T-regulatory type 1 cells: T-cell therapy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Crit Rev Immunol*, 2018, 38(5):415-431.
- [26] JANG S W, HWANG S S, KIM H S, et al. Homeobox protein Hhex negatively regulates Treg cells by inhibiting Foxp3 expression and function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(51):25790-25799.
- [27] XIE C, WEN Y, ZHAO Y, et al. Clinical features of patients with bronchiectasis with comorbid chronic obstructive pulmonary disease in China [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:6805-6811.
- [28] LEE J W, CHUN W, LEE H J, et al. The role of macrophages in the development of acute and chronic inflammatory lung diseases [J]. *Cells*, 2021, doi: 10. 3390/cells10040897.
- [29] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1):16-27.
- [30] VELIKOVA T, LAZOVA S, PERENOVSKA P, et al. Th17 cells in Bulgarian children with chronic obstructive lung diseases [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47(3):227-233.
- [31] 张兰英, 陈杰, 张奕, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中树突状细胞、辅助性T细胞17/调节性T细胞的表达及其意义 [J]. *中华内科杂志*, 2019(2):125-132.
- [32] WU J H, ZHOU M, JIN Y, et al. Generation and immune regulation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Immunol*, 2019, doi: 10. 3389/fimmu. 2019. 00220.
- [33] CERVILHA D A B, ITO J T, LOURENÇO J D, et al.

- The Th17/Treg cytokine imbalance in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in an animal model of cigarette smoke exposure and lipopolysaccharide challenge association[J]. *Sci Rep*, 2019, doi:10.1038/s41598-019-38600-z.
- [34] 王超楠,赵大庆,王隶书,等. 人参及复方人参制剂免疫双向调节机制及应用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(1):177-180.
- [35] XU Y Q, LV W, WU H J, et al. Ginsenoside regulates Treg/Th17 cell ratio and inhibits inflammation to treat COPD[J]. *Pharmazie*, 2020, 75(11):590-594.
- [36] GUAN S, YU P, CAO J, et al. Ginsenoside Rg1 protects against cigarette smoke-induced airway remodeling by suppressing the TGF- $\beta_1$ /Smad3 signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2):493-506.
- [37] 杨献光,孙阁阁,丁翠红,等. 黄芩苷的生物学功能及作用机理[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(4):850-855.
- [38] XU F, LIN J, CUI W, et al. *Scutellaria baicalensis* attenuates airway remodeling via PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway in cigarette smoke mediated-COPD rats model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi:10.1155/2018/1281420.
- [39] 周喜丹,唐力英,周国洪,等. 南北葶苈子的最新研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(24):4699-4708.
- [40] 王文平,吴慧敏,刘曼婷,等. 南葶苈子中槲皮素-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖-7-O- $\beta$ -D-龙胆双糖苷的稳定性考察[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11):5739-5742.
- [41] 秦柯,郭雪君. 姜黄素治疗慢性阻塞性肺疾病的相关机制研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(2):193-197.
- [42] 林先刚,谭丽,黄威,等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠辅助性T细胞17与调节性T细胞的调节作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(1):31-35.
- [43] 张国伟,马俊华,梁玉景,等. 阿胶化学成分及保健作用研究进展[J]. *食品科技*, 2021, 46(3):39-43.
- [44] LIU T, ZHANG P, LING Y, et al. Protective Effect of *Colla corii asini* against lung injuries induced by intratracheal instillation of artificial fine particles in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi:10.3390/ijms20010055.
- [45] 张喆,胡晶红,姚成芳,等. 阿胶、黄明胶对被动吸烟小鼠肺脏Th17/Treg细胞亚群分化及相关细胞因子表达的影响差异[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(1):35-40.
- [46] 武晓英,刘地,李娜,等. 甘草多糖对小鼠肺组织炎症及氧化损伤的修复机制[J]. *甘肃农业大学学报*, 2020, 55(5):8-14, 30.
- [47] 姜敏,田戈,王晶,等. 维药神香草对COPD小鼠Th1/Th2和Th17/Treg平衡的影响[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2013, 15(3):591-594.
- [48] KAO S T, LIU C J, YEH C C. Protective and immunomodulatory effect of flos *Lonicerae japonicae* by augmenting IL-10 expression in a murine model of acute lung inflammation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 168:108-115.
- [49] 李杰,张立山,于维霞,等. 萎芩止嗽煎对青霉素在慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热证大鼠模型肺组织转运能力的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1):254-259.
- [50] FENG F, DU J, MENG Y, et al. Louqin Zhisou decoction inhibits mucus hypersecretion for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease rats by suppressing EGFR-PI3K-Akt signaling pathway and restoring Th17/Treg balance [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, doi:10.1155/2019/6471815.
- [51] 张蓝熙,田燕歌,朱丽华,等. 补肺益肾方通过调控Nrf2通路抗氧化应激治疗慢性阻塞性肺疾病机制[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5):2374-2379.
- [52] ZHAO P, LI J, TIAN Y, et al. Restoring Th17/Treg balance via modulation of STAT3 and STAT5 activation contributes to the amelioration of chronic obstructive pulmonary disease by Bufeishen formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 217:152-162.
- [53] ZHAO P, LIU X, DONG H, et al. Bufeishen formula restores Th17/Treg balance and attenuates chronic obstructive pulmonary disease via activation of the adenosine 2a receptor[J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi:10.3389/fphar.2020.01212.
- [54] 刘怀全,秦忠,朱星,等. 基于肠道菌群理论探讨千金苇茎汤治疗呼吸系统疾病的潜在靶点[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(2):41-43.
- [55] 王庆学,欧阳宇晨,卞尧尧,等. 千金苇茎汤对香烟烟雾暴露模型大鼠肺组织Th17/Treg分化及其相关细胞因子表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(21):28-33.
- [56] 王成阳,刘向国,彭青和,等. 六味补气胶囊对COPD急性加重患者Treg及Th1、Th2、Th17型细胞的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(6):1978-1981.
- [57] WANG C Y, DING H Z, TANG X, et al. Effect of Liuweibuqi capsules on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells, helper T cells and lung function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease complicated with lung Qi deficiency[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(5):2700-2711.
- [58] 吕明圣,张沂,张迪,等. 中医药多靶点干预慢性阻塞

- 性肺疾病机制研究概述[J]. 中医杂志, 2019, 60(19):1697-1700.
- [59] YU Y, ZHAO L, XIE Y, et al. Th1/Th17 cytokine profiles are associated with disease severity and exacerbation frequency in COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15:1287-1299.
- [60] SHIN N R, KO J W, PARK S H, et al. Protective effect of HwangRyunHaeDok-Tang water extract against chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide in a mouse model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 200:60-65.
- [61] 肖钦文,李海梅,曾珠,等. Th17、Treg细胞失衡与哮喘-慢阻肺重叠综合征的相关性及金匱肾气丸干预后的影响研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(2):5-9.
- [62] 黄明儒,许忠波,何帆,等. 补中益气汤加味联合缩唇呼吸疗法对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , Cys-C 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(22):60-65.
- [63] 罗伟贤,李伟珂,王至婉. 慢性阻塞性肺疾病证候诊断的内涵与外延[J]. *中医学报*, 2021, 36(4):687-690.
- [64] SILVA L E F, LOURENÇO J D, SILVA K R, et al. Th17/Treg imbalance in COPD development: suppressors of cytokine signaling and signal transducers and activators of transcription proteins[J]. *Sci Rep*, 2020, doi:10.1038/s41598-020-72305-y.
- [65] 王肖艳,宋倩红,牛贺,等. 中医药防治慢性阻塞性肺疾病免疫反应的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3):205-212.
- [责任编辑 周冰冰]

#### 更正

本刊2021年第27卷21期发表的论文“逍遥二仙汤加减治疗围绝经期综合征情绪障碍的临床疗效”,作者周雨禾<sup>1,2</sup>,刘婷<sup>3</sup>,马宏博<sup>2\*</sup>,单位更正为(1.山东中医药大学,济南250355;2.山东第一医科大学附属省立医院,济南250021;3.山东中医药大学第二附属医院,济南250001),英文单位(1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China*; 2. *Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China*; 3. *Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China*)。