

中医药干预溃疡性结肠炎 Th17/Treg 平衡的研究进展

吴东升¹, 曹晖^{2*}, 张彧¹, 胡启华¹, 邹博¹

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是一种常见的慢性非特异性的肠道炎症,其病程长且难以治愈,发病率逐年上升。辅助性 T 细胞 17(Th17)是免疫促进细胞之一,而调节性 T 细胞(Treg)是一种免疫抑制细胞,Th17 和 Treg 细胞共同维持着机体免疫微环境的平衡。在 UC 进展期间,引起炎症的 Th17 群体通常增加,而抑制 Th17 活性的 Treg 减少。其中,Th17 介导免疫应答反应,Treg 介导免疫抑制,两者协调平衡在溃疡性结肠炎的炎症和免疫过程中起关键作用。UC 的西医治疗虽具有一定的效果,然而,副作用的频率和严重程度,不方便的剂量调节,以及部分价格过高限制了他们的临床应用。中药作为我国的传统医药,具有多靶点、多环节、多途径的治疗特点,在抗溃疡性结肠炎方面具有独特优势和广阔前景。近年来,中医药领域以 Th17/Treg 平衡为切入点,开展了大量中医药干预 UC 中 Th17/Treg 平衡的临床和实验研究,并取得了一定的成果,临床和实验证据明确表明干预 Th17/Treg 是中医药治疗溃疡性结肠炎的重要作用机制。本文主要对前人关于中药单体、组分或有效成分、中药复方对 UC 中 Th17/Treg 平衡的干预作用研究进行了总结与分析,有利于人们更为准确、全面地认识中医药干预 UC 中 Th17/Treg 平衡的作用机制,为临床合理设计抗溃疡性结肠炎治疗方案提供参考。

[关键词] 中医药; 中药复方; 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡; 溃疡性结肠炎

[中图分类号] R2-0;R289;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0213-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20191637

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190505.0956.025.html>

[网络出版时间] 2019-05-06 13:11

Advances in Research on Intervention of Th17/Treg Balance in Ulcerative Colitis by Traditional Chinese Medicine

WU Dong-sheng¹, CAO Hui^{2*}, ZHANG Yu¹, HU Qi-hua¹, ZOU Bo¹

(1. Hunan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Changsha 410007, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is a common chronic non-specific intestinal inflammation, which has a long course and is difficult to cure, and the incidence is increasing year by year. Helper T cells 17 (Th17) are one of immune-promoting cells, while regulatory sputum cells (Treg) are immunosuppressive cells, and Th17 cells and regulatory T cells together maintain the balance of the body's immune microenvironment. During progression of UC, the population of sputum helper cells 17 (Th17 cells) that cause inflammation generally increases, while the number of sputum regulatory T cells that inhibit Th17 cell activity decreases. Among them, Th17 cells mediate immune response, regulatory T cell-mediated immunosuppression, and the balance between the two plays a key role in the inflammation and immune process of ulcerative colitis. Although Western medicine treatment of UC has certain effects, however, The frequency and severity of side effects, inconvenient dose adjustments, and partial price excessions limit their clinical application. As a traditional medicine in China, traditional Chinese medicine

[收稿日期] 20190130(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81603634);湖南省中医药科研计划重点项目(201804);湖南省卫生计生科研计划项目(C20180627);湖南中医药大学第一附属医院“十三五”省级中医重点专科肛肠科建设项目

[第一作者] 吴东升,在读硕士,从事肠道慢性疾病合并肛周病变的中医药治疗研究,E-mail:987909401@qq.com

[通信作者] *曹晖,副教授,硕士生导师,从事肠道慢性疾病合并肛周病变的防治研究,E-mail:caohui001818@sina.com

(TCM) has multi-target, multi-link and multi-channel treatment characteristics, and has unique advantages and broad prospects in anti-ulcerative colitis. In recent years, the TCM field has taken Th17/Treg balance as the entry point, and carried out a large number of clinical and experimental studies on the intervention of TCM in Th17/Treg balance in UC, and achieved certain results. Clinical and experimental evidence clearly indicates intervention in Th17/Treg. It is an important mechanism of action of TCM in the treatment of ulcerative colitis. This paper mainly summarizes and analyzes the intervention effects of TCM monomer, component or active ingredient and TCM compound on Th17/Treg balance in UC, which is helpful for people to understand Chinese medicine intervention in UC more accurately and comprehensively. The mechanism of action of Th17/Treg balance provides a reference for the clinical design of a treatment plan for anti-ulcerative colitis.

[Key words] traditional Chinese medicine (TCM); TCM compound; helper T cells 17/regulatory T cells balance; ulcerative colitis

溃疡性结肠炎(UC)是一种常见的慢性非特异性的肠道炎症,其病程长且难以治愈,发病率逐年上升^[1]。UC的发病机制尚未完全阐明,环境变化、基因变异、免疫系统障碍和肠道微生物群等与UC的发生密切相关^[2],其中肠道炎症和破坏的肠上皮屏障是引发UC的2种主要病因。UC的治疗目前尚没有满意的方案^[3],其西医治疗包括氨基水杨酸盐、皮质类固醇和免疫抑制剂等,虽具有一定的效果,然而,副作用的频率和严重程度,不方便的剂量调节,以及部分价格过高限制了其临床应用^[4-5],因此,寻求有效的替代治疗UC具有重要意义。中药作为我国的传统医药,具有多靶点、多环节、多途径的治疗特点,在抗溃疡性结肠炎方面具有独特优势和广阔前景^[6]。在UC进展期间,引起炎症的辅助性T细胞(Th)17群体通常增加,而抑制Th17活性的T调节细胞(Treg)减少。其中,Th17介导免疫应答反应,Treg介导免疫抑制,两者协调平衡是维持肠道免疫功能的必要环节^[7]。当出现Th17过度增加或Tregs减少时,Th17/Treg平衡就会被破坏,从而引起肠黏膜免疫系统失衡和肠黏膜屏障损伤^[8]。因此,调节Th17/Treg细胞平衡在UC肠黏膜屏障保护中极为重要,亦是UC机制研究中的热点。近年来,中医药领域以Th17/Treg平衡为切入点,开展了大量中医药干预UC中Th17/Treg平衡的临床研究和实验研究,并取得了一定的成果^[9-10]。本文着重就中药单体、组分或有效成分、中药复方调节UC中Th17/Treg平衡的研究进展进行阐述,希望为中医药治疗UC的深入研究提供参考。

1 Th17/Treg 的特点及作用

Th17和Treg细胞均来自CD4⁺T细胞,在外周血或脾中循环。Th17细胞作为重要的促炎细胞,促进炎症随着白细胞介素(IL)-17的特异性分泌而

促进^[11]。在IL-6或IL-21与转化生长因子- β (TGF- β)一起存在的情况下,幼稚CD4⁺T细胞分化成Th17细胞,Th17细胞产生IL-17,IL-22和IL-23,汇集中性粒细胞,并在感染部位促进炎症发生^[12]。Th17细胞是UC等自身免疫性疾病的主要参与者,TCR(细胞抗原受体)/共刺激信号刺激TGF- β 和IL-6激活信号传导及转录激活因子3(STAT3),激活后的STAT3诱导转录因子维甲酸相关孤核受体 γ t(ROR γ t)的表达,导致细胞向Th17子集分化^[13],Th17细胞表达特定的转录因子ROR γ t,这是一种主要的致病细胞,协调持续炎症和疾病进展的复杂网络。Tregs对于免疫稳态必不可少,他们抑制自身免疫和防御组织损伤,和叉状头/翅膀状螺旋转录因子3(Foxp3)被认为是有效的调节性T细胞的标记^[14]。CD4⁺CD25⁺Treg细胞表达Foxp3,其在维持免疫自身耐受和体内平衡中起重要作用。Foxp3⁺Treg细胞可以迁移到炎症部位并抑制各种效应淋巴细胞,包括Th1,Th2和Th17^[15]。Treg细胞作为具有独特调节作用的免疫抑制细胞,主要分泌一些细胞因子如TGF- β ^[16]。相反,在不存在促炎细胞因子的情况下,TGF- β 诱导CD4⁺T细胞分化成Treg细胞,Treg细胞产生抗炎细胞因子IL-10和TGF- β ,抑制多种免疫细胞的活性,从而抑制免疫应答^[17]。TGF- β 刺激幼稚CD4⁺T细胞可诱导SMAD2和SMAD3表达,后者又激活Foxp3,使幼稚CD4⁺T细胞趋向pTreg谱系分化,IL-2可诱导信号传导及转录激活因子5(STAT5)激活Foxp3^[18]。

简而言之,Th17是免疫促进细胞之一,而Treg是一种免疫抑制细胞,Th17和Treg在分化和转化过程中密切相关,他们在身体的免疫反应中独立或统一,共同维持着机体免疫微环境的平衡,一旦这种平衡被打破,多种自身免疫性疾病如UC就会随之发

生^[19]。Th17 和 Treg 细胞保持适当的平衡可以确保有效免疫,同时避免炎症和肿瘤的免疫监视。累积的证据表明 Th17 和 Tregs 之间存在定量或功能失衡,这些亚群的表达与炎症和肿瘤的发生及预后密切相关^[20]。

2 Th17/Treg 在溃疡性结肠炎中的作用

众所周知,UC 的发病机制涉及许多因素。其中一个主要原因被认为是对一些未知刺激的失调的免疫反应的参与^[21]。Th17/Treg 平衡可能在 UC 的这种炎症和免疫过程中起关键作用,由于 Th17 和 Treg 的不平衡,Th17 相关细胞因子(IL-6, IL-17A 和 IL-17F)的血清浓度将增加,Treg 相关细胞因子(IL-10, IL-2, TGF- β)将相应减少^[22]。此外,细胞因子可以在刺激结肠上皮细胞损伤中发挥协同作用,这将有助于局部组织炎症的形成。恢复 Th17/Treg 免疫平衡可能意味着 UC 管理中的新治疗目标^[23]。

GONG 等^[24]研究发现在 UC 患者中,Th17 细胞的增加导致血清 IL-17 升高,而低 Treg 导致 TGF- β 降低,结果自身反应性 T 细胞被激活并且免疫抑制因子减少,从而加重结肠黏膜的炎症,表明 UC 患者存在明显 Th17/Treg 失衡,Th17/Treg 免疫失衡可能在 UC 的发展中起关键作用。马海芹等^[25]通过检测 UC 患者血清炎性活动指标 Th17 和调节性 Treg 比例及相关细胞因子(IL-17, IL-10, TGF- β)的变化,探讨其与 UC 疾病活动度及炎症程度的关系,发现 UC 患者存在 Th17/Treg 细胞比例失衡,Treg 细胞比例降低与血清炎性活动指标相关,提示 Th17/Treg 细胞失衡与 UC 疾病活动度及炎症程度有关。WANG 等^[26]采用 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)/乙醇混合溶液建立 UC 大鼠模型,发现 UC 大鼠血清及结肠组织中 Treg 数量明显下降,Th17 数量明显增加,表明 UC 大鼠存在明显的 Treg/Th17 细胞失衡,且 Treg/Th17 失衡与肠道炎症反应呈正相关。当然,影响 UC 发病的因素不是单纯的 Treg 细胞数量减少或 Th17 细胞数量的增多,而是 Treg 与 Th17 细胞之间的相互作用导致免疫失衡^[27]。

UC 中存在明显 Th17/Treg 细胞的比例失衡,这可能是 UC 重要发病原因之一。在 UC 进展期间,引起炎症的 Th17 群体通常增加,而抑制 Th17 活性的 Treg 减少。其中,Th17 介导免疫应答反应,Treg 介导免疫抑制,两者协调平衡在 UC 的炎症和免疫过程中起关键作用。因此,调节 Th17/Treg 细胞平衡以增强 Treg 细胞和抑制 Th17 细胞可能在 UC 肠黏

膜保护中具有重要的作用。

3 中医药对 UC 中 Th17/Treg 平衡的干预

3.1 中药单体、组分或有效成分对 UC 中 Th17/Treg 平衡的干预作用

大量化学成分分析及药理研究发现,许多中药的单体、组分或有效成分对 UC 中 Th17/Treg 平衡的具有干预作用,其中包括苷类、多糖、挥发油、生物碱、黄酮、多糖等多种类型化合物及中药的提取物,如表 1 所示。

白芍总苷(TGP)是从白芍中提取的一组糖苷类物质的总称,属于具有抗炎、止痛、保肝等作用^[28-29]。LIN 等^[30]发现白芍总苷能显著降低 UC 大鼠的 Th17 相关细胞因子 IL-17 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,增加 Treg 相关细胞因子 TNF- β , IL-10 等的水平,表明白芍总苷可通过调节细胞因子的产生,抑制 Th17 细胞的效应表型和促进 Treg 反应来改善 UC 肠黏膜损伤。

黄芪多糖(APS)是黄芪中的重要活性成分,具有抗氧化、免疫调节、抗病毒和心血管保护等作用^[31]。ZHAO 等^[32]发现黄芪多糖能够降低结肠中的 IL-2, IL-6, IL-17, IL-23 和 ROR- γ t,升高脾脏组织中的 Treg 细胞和结肠组织中 TGF- β , STAT5a 中的表达,表明黄芪多糖可有效治疗 UC,其可能与恢复 Treg 细胞数量、抑制 Th17 水平有关。

知母皂苷 A III 是知母中分离出来的单体,具有解热、抗炎、抗糖尿病等作用^[33]。Lim 等^[34]发现知母皂苷 A III 能抑制核转录因子- κ B(NF- κ B), IL-1 受体相关激酶 1(IRAK1),转化生长因子激酶(TAK1)和 I κ B 激酶- α (I κ B α)磷酸化活化,降低 IL-1 β , TNF- α 和 IL-6 水平,增加 IL-10。此外,知母皂苷 A III 能抑制结肠固有层中的 Th17 细胞分化,并诱导 Treg 分化,表明知母皂苷 A III 可通过抑制 TLR4-NF- κ B/MAPK 和恢复 Th17/Treg 细胞平衡改善溃疡性结肠炎。

黄芩苷是黄芩根中提取出的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化等生物活性^[35]。ZOU 等^[36]发现黄芩苷可以降低 TNF- α , IL-1 β , IL-12 和 γ -干扰素(IFN- γ)等水平,降低 Th17 细胞数量,Th17 相关细胞因子(IL-17, IL-6)和 ROR γ t,升高 Treg 细胞数量以及 Treg 相关细胞因子 TGF- β , IL-10 和 Foxp3,表明黄芩苷能通过调节 Th17/Treg 平衡治疗 TNBS 诱导的 UC。

小檗碱是从黄连和黄柏中提取出的一种异喹啉类生物碱,具有抗炎、心脏保护、和免疫抑制等作用^[37]。YU 等^[5]发现小檗碱能显著降低 TNF- α ,

IFN- γ , IL-6, IL-1 β , IL-4 和 IL-10 浓度,增加 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2), 闭锁连接蛋白-1 (ZO-1), 闭锁连接蛋白-2 (ZO-2), 密封蛋白-1 (claudin-1) 和闭合蛋白 (Occludin) 表达,降低 Bax 蛋白表达,表明小檗碱通过改善促炎细胞因子的产生,调节 Th17/Treg 平衡和结肠组织中 TJ 蛋白、黏蛋白基因凋亡相关蛋白表达,发挥对溃疡性结肠炎的保护作用。

此外,另有证据表明金银花提取物^[38]、银杏叶提取物^[39]、羟基积雪草^[40]、人参皂苷^[41]、紫苏提取

物^[42]等中药亦具有调节 UC 中 Th17/Treg 平衡的作用见表 1。以上资料表明,中药中的苷类、多糖、挥发油、生物碱、黄酮、多糖等多种类型化合物及部分中药提取物对 UC 中 Th17/Treg 有独特调节优势,这可能与中药单体、组分或有效成分及中药提取物具有抗炎、免疫抑制等作用有关,其可能通过调节机体免疫系统,降低炎症因子的表达,进而调节炎症相关的 Th17/Treg 平衡的稳定及发挥对 UC 的治疗作用。

表 1 中药有效成分对 UC 中 Th17/Treg 平衡的干预作用

Table 1 Intervention of active constituents of traditional Chinese medicine on Th17/Treg cell balance in UC

中药单体、组分或有效成分	作用机制	参考文献
白芍总苷	降低 IL-17 和 TNF- α 水平,增加 TNF- β 和 IL-10 水平	[30]
黄芪多糖	降低结肠中的 IL-2, IL-6, IL-17, IL-23 和 ROR γ t 水平,升高脾脏组织中的 Treg 细胞和结肠组织中 TGF- β , STAT5a 的表达	[32]
知母皂苷 A III	降低 NF- κ B, IL-1 β , TNF- α 和 IL-6 水平,增加 IL-10 水平,抑制 Th17 细胞分化,诱导 Treg 细胞分化	[34]
黄芩苷	降低 TNF- α , IL-1 β , IL-12, IFN- γ 水平及 Th17 细胞数量,IL-17, IL-6 和 ROR γ t 的水平,升高 Treg 细胞数量和 TGF- β , IL-10, Foxp3 水平	[36]
小檗碱	降低 TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-1 β , IL-4 和 IL-10 水平,增加 Bel-2, ZO-1, ZO-2, claudin-1 和 Occludin 蛋白表达,降低 Bax 蛋白表达	[5]
金银花提取物	降低 IL-1 β , TNF- α 水平,干扰素- γ , IL-6, IL-12 和 IL-17 水平	[38]
银杏叶提取物	降低 p-STAT3, gp130, ROR- γ t, IL-6, IL-17 和 IL-23 水平	[39]
羟基积雪草	降低 Th17 细胞数量及 ROR γ t, IL-17A, IL-17F, IL-21 和 IL-22 水平,增加 Treg 细胞百分比和 Foxp3, IL-10 水平	[40]
人参皂苷	降低 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B, MAPK, ROR γ t, IL-17 和 IL-23 水平,升高 Treg 细胞分化和 Foxp3, IL-10 水平	[41]
紫苏提取物	降低 TNF- α , IL-1 β , IL-6 和 IL-17, 增加 IL-10 和 Treg 的水平	[42]

3.2 中药复方对 UC 中 Th17/Treg 平衡的干预作用

临床试验及实验研究表明,芍药汤、白头翁汤、槐花汤等具有干预 UC 中 Th17/Treg 平衡的显著作用,其功效主要包括清热燥湿、调气活血、活血化瘀等,见表 2。

芍药汤由芍药、大黄、黄连、木香、黄芩、槟榔、肉桂、当归、甘草等药物组成,具有清热燥湿,调气和血等功效^[43]。罗敏等^[44]发现芍药汤可以明显降低胃肠热型 UC 大鼠血清中 IL-17 水平,升高其血清中 IFN- γ , IL-27 的浓度,表明芍药汤治疗胃肠湿热型 UC 可能是通过降低血清 IL-17 的水平及提高 IL-27, IFN- γ 浓度实现的。

白头翁汤由白头翁、秦皮、黄连、黄柏等组成,具有清热利湿、清热解毒之功效^[45]。谭朝晖等^[46]通过观察 UC 患者治疗前后外周血 Th17, Treg 细胞及结肠组织 ROR γ t, Foxp3 表达的变化,发现

白头翁汤对 UC 患者有明显的治疗作用,其作用机制可能与提高患者 Treg 细胞比例、降低 Th17 细胞比例,恢复机体 Th17/Treg 平衡、抑制肠道炎症有关。

清肠温中汤由黄连、炮姜、青黛、苦参、三七、木香、地榆炭等组成,具有清热燥湿、化瘀止血的作用^[47]。孙中美等^[48]发现清肠温中方通过降低 mi R-675-5p 的表达,靶向调控 VDR 信号通路,从而调控 UC 中 Th17/Treg 平衡、修复肠黏膜屏障损伤,达到治疗 UC 的目的。

解毒化瘀汤由白头翁、黄连、黄芩、黄柏、半枝莲、马齿苋、丹参、赤芍、三七等组成,具有清热解毒、活血化瘀的作用。李丹丹等^[49]发现解毒化瘀汤能显著降低 IL-17, 增加 IL-10, TGF- β , 调控 ROR γ t, Foxp3 mRNA 的表达,促进 Th17/Treg 细胞平衡恢复,减少复发率,且疗效显著。

表 2 中药复方对 UC 中 Th17/Treg 平衡的干预作用

Table 2 Intervention of traditional Chinese medicine compound on Th17/Treg balance in UC

中药复方	功效	作用机制	参考文献
芍药汤	清热燥湿、调气和血	降低 IL-17, 升高 IFN- γ , IL-27	[44]
白头翁汤	清热利湿、清热解毒	提高 Treg 比例, 降低 Th17 比例	[46]
清肠温中汤	清热燥湿、化痰止血	降低 miR-675-5p 表达, 靶向调控 VDR 信号通路	[48]
解毒化痰汤	清热解毒、活血化痰	降低 IL-17, 增加 IL-10, TGF- β , 调控 ROR γ t, Foxp3 mRNA 的表达	[49]
复方槐花汤	清热祛湿、凉血活血	降低 IL-1 β , TNF- α 和 NF- κ B p65 的水平, 降低 Th17 细胞的比例和 ROR- γ t, IL-17A, STAT3 和 IL-6 的表达, 升高 Treg 细胞的比例和 FOXP3, TGF- β ₁ , IL-10 的表达	[50]
大黄牡丹汤	泻热破结、散结消肿	降低 L-6, TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, 剂量依赖性增加 TGF- β	[51]
溃结灵	清热健脾、活血化痰	增加 TGF- β ₁ , IL-2, IL-10, Foxp3, STAT5 和 IL-2, 降低 IL-6, IL-23, IL-17, IL-21, ROR γ t, STAT3, IL-23, IL-17 和 IL-21	[52]
溃结宁膏	温肾暖脾、活血化痰	上调 Foxp3, 下调 IL-17	[53]
清肠化湿方	清热燥湿、化痰止血	下调 ROR γ t, 抑制 Th17 细胞分化和 IL-17 产生, 上调 Foxp3 表达和促进 Treg 细胞形成	[54]

复方槐花汤是由苦参、地榆、青黛、白及、甘草片、三七粉等组成的中药配方, 具有清热祛湿、凉血活血等作用。XU 等^[50]研究发现复方槐花汤可降低 UC 中 IL-1 β , TNF- α 和 NF- κ B p65 的水平, 降低脾脏和肠系膜淋巴结中 Th17 细胞的比例以及结肠组织中 ROR γ t, IL-17A, STAT3 和 IL-6 的表达, 而脾脏和肠系膜淋巴结中 Treg 细胞的比例和结肠组织中 Foxp3, TGF- β ₁ 和 IL-10 升高, 表明复方槐花汤通过调节 UC 小鼠的 Th17/Treg 平衡来影响免疫功能。

另有研究资料表明大黄牡丹汤^[51]、溃结灵^[52]、溃结宁膏^[53]、清肠化湿方^[54]等中药复方在 UC 的治疗上也同样具有良好疗效, 见表 2。对比上述研究资料发现, 干预 UC 中 Th17/Treg 平衡的中药复方的功效以清热、祛湿、行气、活血、化痰、止血等为主, 这正好与 UC 湿热蕴肠、气滞络淤的基本发病病机相统一。从上述研究推测中药复方干预 UC 中 Th17/Treg 平衡的作用机制, 可能是通过干预炎症因子的分泌、调控信号通路传导等方式进而调控 Th17 促炎因子及 Treg 抑炎因子的表达。

4 总结与展望

UC 是一种慢性炎症性肠病, 其发病因素多样。目前越来越多的证据表明 Th17/Treg 平衡是 UC 的另一个关键因素^[55]。Th17/Treg 作为免疫反应密切相关的两方面, 在维持机体免疫稳态中至关重要^[56-57]。大量的临床和实验证据明确表明干预 Th17/Treg 是中医药治疗溃疡性结肠炎的重要作用机制^[9-10]。本文主要对前人关于中药单体、组分或有效成分、中药复方对 UC 中 Th17/Treg 平衡的干预作用研究进行了总结与分析, 有利于人们更为准确、全面地认识中医药干预 UC 中 Th17/Treg 平衡的作用机制, 为临床合理设计抗溃疡性结肠炎治疗方案

提供参考。本文研究发现, 中药中的苷类、多糖、挥发油、生物碱、黄酮、多糖等多种类型化合物及部分中药提取物对 UC 中 Th17/Treg 有独特的调节优势; 而干预 UC 中 Th17/Treg 平衡的中药复方, 其功效多以清热、祛湿、行气、活血、化痰、止血等为主, 这正好与 UC 湿热蕴肠、气滞络淤的基本发病病机相统一。

目前, 中医药对溃疡性结肠炎 Th17/Treg 的影响主要表现在以下几点, 一是通过降低 Th17 细胞比例, 抑制促炎因子及炎症因子的分泌、表达, 减轻肠道炎症反应并修复肠黏膜; 二是通过促进 Treg 及其子集细胞的产生和分化, 提高抗炎细胞数量与抗炎因子的分泌, 推动肠道免疫应答反应; 三是在降低 Th17 促炎因子数量时, 同步地提高 Treg 抑炎因子数量, 使失衡的 Th17/Treg 重新趋向平衡, 通过减轻免疫耐受、恢复机体正常的免疫应答反应等途径, 发挥保护肠黏膜的作用。中医药因具有多靶点、多效性、双向性以及毒副作用小等特点, 蕴含着巨大的研究开发和利用价值。但中药及中药复方成分复杂、作用机制不够明确, 目前尚不能明确地解释 Th17/Treg 平衡与 UC 的关系及中医药干预治疗的机制^[58]。因此, 对中医药干预溃疡性结肠炎 Th17/Treg 平衡的机制尚需更深入的研究, 以便更好地推动中医药在 UC 等难治性疾病中推广及应用。

[参考文献]

[1] Matsunaga T, Hashimoto S, Yamamoto N, et al. Protective effect of daikenchuto on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, doi:10.1155/2017/1298263.

[2] Yodoshi T, Hurt T L. Fecal microbiota transplantation to patients with refractory very early onset ulcerative colitis [J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2018, 21(4):

- 355-360.
- [3] XU X, WANG Y, WEI Z, et al. Madecassic acid, the contributor to the anti-colitis effect of madecassoside, enhances the shift of Th17 toward Treg cells via the PPAR γ /AMPK/ACC1 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3) :e2723.
- [4] 吴东升, 张彧, 陈大光, 等. 自噬在炎症性肠病肠黏膜屏障损伤中的作用 [J]. *胃肠病学*, 2018, 23(12) : 755-758.
- [5] YU X T, XU Y F, HUANG Y F, et al. Berberubine attenuates mucosal lesions and inflammation in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3) :e0194069.
- [6] 宁丽琴, 叶柏, 沈洪, 等. 国医大师徐景藩治疗溃疡性结肠炎的用药规律分析和分子靶点预测 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5) :1042-1048.
- [7] ZHANG H L, ZHENG Y J, PANY D, et al. Regulatory T-cell depletion in the gut caused by integrin β 7 deficiency exacerbates DSS colitis by evoking aberrant innate immunity [J]. *Nat Rev Immuno*, 2016, 9(2) :391-400.
- [8] HUANG Y, CHEN Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(6) :2490-2497.
- [9] HUANG Y F, ZHOU J T, QU C, et al. Anti-inflammatory effects of Brucea javanica oil emulsion by suppressing NF- κ B activation on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198(23) :389-398.
- [10] ZHENG L, ZHANG Y L, DAI Y C, et al. Jianpi Qingchang decoction alleviates ulcerative colitis by inhibiting nuclear factor- κ B activation [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7) :1180-1188.
- [11] JIANG W, SU J, ZHANG X, et al. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(11) :943-950.
- [12] Ivanova E A, Orekhov A N. T helper lymphocyte subsets and plasticity in autoimmunity and cancer: an overview [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015 :327470.
- [13] Lee G R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3) :730.
- [14] 王程玉林, 曾琳岚, 耿煜, 等. 电针对溃疡性结肠炎小鼠脾脏淋巴细胞 Treg/Th17 免疫平衡的影响 [J]. *针刺研究*, 2016, 41(1) :55-59.
- [15] Haque M, Fino K, LEI F, et al. Utilizing regulatory T cells against rheumatoid arthritis [J]. *Front Oncol*, 2014, 4 :209.
- [16] 李承琴, 杨红, 饶悬, 等. Th17 细胞与 Treg 细胞调控肿瘤免疫的研究进展 [J]. *药物生物技术*, 2017, 24(5) :426-430.
- [17] 李佩容, 危蓉, 吴志平, 等. Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子在溃疡性结肠炎发病中的作用及其研究进展 [J]. *世界科技研究与发展*, 2017, 39(2) :194-197.
- [18] Omenetti S, Pizarro T T. The Treg/Th17 axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome [J]. *Front Immunol*, 2015, doi:10.3389/fimmu.2015.00639.
- [19] Lee S Y, Lee S H, YANG E J, et al. Metformin ameliorates inflammatory bowel disease by suppression of the STAT3 signaling pathway and regulation of the between Th17/Treg balance [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9) :e0135858.
- [20] GAO L, ZHAO Y, WANG P, et al. Detection of Th17/Treg cells and related factors in gingival tissues and peripheral blood of rats with experimental periodontitis [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(3) :294-300.
- [21] 卓玛, 邱思远, 王玉芳, 等. 难治性溃疡性结肠炎治疗进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9) :829-834.
- [22] 王兵, 关江锋, 颜琳琳, 等. 消水方联合顺铂对肺癌移植瘤胸腔积液小鼠模型 Th17/Treg 免疫平衡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(21) :131-137.
- [23] SUN J, ZHANG H, WANG C, et al. Regulating the balance of Th17/Treg via electroacupuncture and moxibustion: an ulcerative colitis mice model based study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, doi:10.1155/2017/7296353.
- [24] GONG Y, LIN Y, ZHAO N, et al. The Th17/Treg immune imbalance in ulcerative colitis disease in a Chinese Han population [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016 :7089137.
- [25] 马海芹, 赵小静, 张红杰. 血清炎性活动指标、Th17/Treg 细胞在溃疡性结肠炎患者中的改变及其临床意义 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(8) :885-890.
- [26] 王坤, 宣秀敏, 王莲, 等. Treg/Th17 细胞、钙卫蛋白在溃疡性结肠炎模型大鼠血清及肠组织中的表达变化 [J]. *四川大学学报:医学版*, 2014, 45(6) :946-949.
- [27] 王程玉林, 孙军刚, 耿煜, 等. Treg/Th17 平衡轴在溃疡性结肠炎发病中的意义及流式细胞术检测进展 [J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(6) :541-544.
- [28] 余欣然, 曹峰, 陈云志. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的运用进展 [J]. *中医药学报*, 2019, 47(1) :127-130.
- [29] 王萍, 叶登美, 窦德宇, 等. 白芍总苷对 EAT 小鼠 Th1/Th2 型细胞因子表达的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(8) :894-898.
- [30] LIN H H, ZHANG W Y, JIANG X P, et al. Total glucosides of paeony ameliorates TNBS-induced colitis by modulating differentiation of Th17/Treg cells and the secretion of cytokines [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6) :8265-8276.
- [31] 李钦, 胡继宏, 高博, 等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23

- (2):199-206.
- [32] ZHAO H M, WANG Y, HUANG X Y, et al. Astragalus polysaccharide attenuates rat experimental colitis by inducing regulatory T cells in intestinal Peyer's patches [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(11):3175-3185.
- [33] 高志强,程会云,李同源,等. 知母皂苷 A III 对白血病细胞 HL-60 增殖、凋亡和细胞周期的影响及机制探讨[J]. *中成药*, 2017, 39(7):1487-1490.
- [34] Lim S M, Jeong J J, KANG G D, et al. Timosaponin A III and its metabolite sarsasapogenin ameliorate colitis in mice by inhibiting NF- κ B and MAPK activation and restoring Th17/Treg cell balance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2):493-503.
- [35] 崔晓燕,张敏,施麟. 黄芩苷对过氧化氢引起新生大鼠原代海马神经细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(22):2081-2084.
- [36] ZOU Y, DAI S X, CHI H G, et al. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 28(10):1873-1887.
- [37] 邢宇,刘鑫,林园,等. 小檗碱药理作用及其临床应用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(6):491-502.
- [38] Park J W, Bae H, Lee G, et al. Prophylactic effects of *Lonicera japonica* extract on dextran sulphate sodium-induced colitis in a mouse model by the inhibition of the Th1/Th17 response [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(2):283-292.
- [39] SUN Y, LIN L J, LIN Y, et al. *Ginkgo biloba* extract (Ginaton) ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute experimental colitis in mice via reducing IL-6/STAT3 and IL-23/IL-17 [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10):17235-17247.
- [40] XU X, WANG Y, WEI Z, et al. Madecassic acid, the contributor to the anti-colitis effect of madecassoside, enhances the shift of Th17 toward Treg cells via the PPAR γ /AMPK/ACC1 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3):e2723.
- [41] Lee S Y, Jeong J J, Le T H, et al. Ocotillo, a majonoside R2 metabolite, ameliorates 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in mice by restoring the balance of Th17/Treg cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(31):7024-7031.
- [42] Urushima H, Nishimura J, Mizushima T, et al. *Perilla frutescens* extract ameliorates DSS-induced colitis by suppressing proinflammatory cytokines and inducing anti-inflammatory cytokines [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(1):G32-G41.
- [43] 吴东升,曹晖,张曦,等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(9):6-11.
- [44] 罗敏,吴强,朱蓉,等. 芍药汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠 Th17 相关细胞因子的影响[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(13):8-11.
- [45] 杨昌文. 白头翁汤及拆方对模型小鼠抗炎作用的实验研究[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(9):1737-1739.
- [46] 谭朝晖,张斯汉,刘荣火,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎患者 Th17/Treg 细胞失衡调节作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7):191-194.
- [47] 王志斌,陈晨,郭一,等. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(1):15-19.
- [48] 孙中美,丁庞华,王文婷,等. 清肠温中方通过 miR-675-5p/VDR 信号通路调控溃疡性结肠炎 Th17/Treg 免疫平衡及肠黏膜屏障的机制研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 1(1):94-97,108.
- [49] 李丹丹,袁星星,杨磊,等. 解毒化瘀汤对活动期溃疡性结肠炎 Th17/Treg 细胞及其细胞因子的影响[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(1):16-19.
- [50] XU M, DUAN X Y, CHEN Q Y. Effect of compound sophorae decoction on dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis in mice by regulating Th17/Treg cell balance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:2396-2408.
- [51] LUO S, WEN R Y, WANG Q, et al. Rhubarb Peony Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231:39-49.
- [52] LONG Y, LI S X, QIN J C, et al. Kuijieling regulates the differentiation of Treg and Th17 cells to ameliorate experimental colitis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 9(105):781-788.
- [53] 王焱霏,朱莹,高昂. 溃结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎(脾肾阳虚证)大鼠 Th17/Treg 平衡的影响[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(9):1527-1530,1534.
- [54] 陆玥琳,沈洪,姚宏凤,等. 清肠化湿方对小鼠溃疡性结肠炎 Th17/Treg 平衡的调节作用[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(2):130-133.
- [55] 王一帆,范恒. 氧化苦参碱调控 RhoA/ROCK 信号通路介导溃疡性结肠炎 E-cadherin 及 TGF- β 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6):73-80.
- [56] 袁琴,刘朝奇,袁丁. Th17 细胞和调节性 T 细胞在炎症性疾病中的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(4):564-567.
- [57] 马婷婷,冯兴中,王学艳. 当归对阴虚哮喘 Balb/c 小鼠 Th1/Th2 及 Th17/Treg 的影响及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(4):758-762.
- [58] 苑伟,杨慧,傅颖珺. 中药对调节性 T 细胞免疫调节功能的研究进展[J]. *中成药*, 2014, 36(5):1041-1044.

[责任编辑 孙丛丛]