

中医药干预自身免疫性甲状腺疾病 Th17/Treg 平衡的研究进展

张艳¹, 谢敏², 左新河^{1,2}, 赵勇^{1,2}, 华川^{1,2*}

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430061; 2. 湖北省中医院, 武汉 430074)

[摘要] 自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是一种复杂的器官特异性自身免疫性疾病,与遗传易感性、环境因素、免疫系统障碍和肠道微生物群失衡等诸多因素有关,严重影响人们生活质量。目前西医临床上主要以口服药物、碘 131 治疗和手术治疗为主,虽能发挥一定疗效,但存在手术风险和药物副作用。现代研究表明,中医药具有疗效稳定、多靶向调节、副反应少的治疗特点,防治 AITD 方面疗效确切、优势独特。辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)介导炎症引起免疫促进,调节性 T 淋巴细胞(Treg)介导免疫抑制, Th17 和 Treg 协同维持着机体免疫微环境的平衡。在 AITD 进展期间,引起炎症的 Th17 可呈现高水平,而介导免疫抑制 Treg 水平相对减低,恢复两者平衡在 AITD 的炎症和免疫过程中起关键作用。近年来,中医药领域以 Th17/Treg 轴为切入点,开展了大量中医药干预 AITD 中 Th17/Treg 平衡的临床和实验研究,并取得了一定的成果,研究表明干预 Th17/Treg 信号轴是治疗 AITD 的重要作用机制。笔者就前人关于中药单体、中药成分和中药复方对 AITD 中 Th17/Treg 细胞轴干预作用的研究进行总结与分析,主要从干预相关炎症因子分泌、调节甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)等抗体滴度及影响相关基因的表达等方面进行归纳阐述,有利于人们更为准确、全面地认识中医药干预 AITD 中 Th17/Treg 平衡的作用机制,为临床合理应用中医药防治 AITD 提供参考。

[关键词] 自身免疫性甲状腺疾病; 辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg); 中医药; 信号通路

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287; R256; R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)10-0231-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210628

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210121.1522.004.html>

[网络出版日期] 2021-1-21 15:39

Research Progress of Intervention in Autoimmune Thyroid Diseases Based on Th17/ Treg Signal Axis with Traditional Chinese Medicine

ZHANG Yan¹, XIE Min², ZUO Xin-he^{1,2}, ZHAO Yong^{1,2}, HUA Chuan^{1,2*}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074, China)

[Abstract] Autoimmune thyroid disease (AITD) is a complex organ-specific autoimmune disease, associated with many factors such as genetic susceptibility, environmental factors, immune system disorders, and intestinal microbiota imbalance, which seriously affect the quality of life. At present, oral medicine, iodine 131 treatment and surgical treatment are mainly adopted in clinical practice of western medicine. Although they can exert a certain curative effect, they still have surgical risks and side effect. Modern research shows that, traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of stable curative effect, multi-targeted regulation and less side effect. It has definite efficacy and unique advantages in the prevention and treatment of AITD. Helper T lymphocyte cell 17 (Th17) mediate inflammation to induce immune promotion, while regulatory T

[收稿日期] 20201103(014)

[基金项目] 湖北省自然科学基金面上项目(2019CFB800); 国家中医药管理局全国名中医工作室建设项目(国中医药办人教函[2018]119号); 国家中医药管理局全国中医学术流派传承工作室第二轮建设项目(国中医药人教函[2019]62号)

[第一作者] 张艳, 在读硕士, 从事中医药防治内分泌代谢及免疫性疾病的研究, E-mail: 2574542476@qq.com

[通信作者] * 华川, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中医药防治内分泌代谢及免疫性疾病的研究, E-mail: 1132988422@qq.com

lymphocyte cell (Treg) mediate immunosuppression, Th17 and Treg cooperate to maintain the balance of the immune microenvironment. During AITD progress, Inflammatory Th17 can be high, and the levels of mediated immunosuppressive Treg are relatively decreased. The restoration of balance between the two plays a key role in the inflammatory and immune processes of AITD. In recent years, based on Th17/Treg cell axis, a large number of clinical and experimental studies on the intervention of TCM on Th17/Treg balance in AITD have been carried out in the field of TCM, and some results have been achieved. Studies have shown that intervention in the Th17/Treg signaling axis is an important mechanism for the treatment of autoimmune thyroid diseases. This paper summarizes and analyzes the previous studies on the intervention effect of Chinese medicine monomer, Chinese medicine composition and Chinese medicine compound on Th17/Treg cell axis in AITD, mainly from the aspects of intervention related inflammatory factor secretion, regulation of antibody titer and the expression of related genes of related genes. These studies will help people to understand the mechanism of TCM in interfering with the Th17/Treg balance in AITD more accurately and comprehensively, and provide references for the rational application of TCM in the prevention and treatment of autoimmune thyroid diseases in clinical practice.

[Key words] autoimmune thyroid disease; helper T lymphocyte cell 17(Th17)/regulatory T lymphocyte cell (Treg); traditional Chinese medicine; signaling pathway

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)属于常见的内分泌器官免疫紊乱疾病,主要特征为甲状腺实质的淋巴细胞炎症浸润,包括以破坏性炎症过程为特点的桥本甲状腺炎(HT)和由抗体受体相介导的Graves病,其病程反复,迁延难愈,发病率逐年上升^[1]。诱发AITD的机制不明确,可能与遗传易感性、环境因素、免疫系统障碍和肠道微生物群失衡等相关^[2],其中遗传易感性和环境诱发因素间的相互作用是导致AITD发病的关键原因。AITD治疗目前尚未有满意的方案,根据适应症的不同,西医治疗手段包括口服药物、碘131治疗和手术^[3],虽能不同程度发挥疗效,但存在手术副作用和长期服药,以及药品和检查费过高等问题,加重了患者的心理和经济负担^[4],因此,寻求有效的替代治疗AITD具有重要意义。

传统中医药治疗AITD的疗效确切,具有疗效稳定、多靶向调节、副反应少等优势,且治愈后复发率低,远期疗效理想^[5]。近年来,中医药领域基于辅助性T淋巴细胞17(Th17)/调节性T淋巴细胞(Treg)轴为切入点,开展了大量中医药干预AITD中Th17/Treg轴的临床研究和实验研究,并积累丰硕的成果。Th17作为免疫促进细胞,而Treg作为免疫抑制细胞,两者协同维持着机体免疫微环境的平衡。研究显示,AITD患者存在甲状腺实质的淋巴细胞浸润,体内介导炎症免疫应答的Th17细胞群体通常呈现高水平,而引起免疫抑制作用的Treg数目相对减低,Th17不适当的致敏参与了HT和Graves

病的发生,并对抗Treg的免疫抑制作用,致使甲状腺组织早期的炎症破坏,如果Th17出现过度增加或者Tregs减少时,Th17/Treg轴平衡就会被打破,从而导致机体免疫系统失衡,并引起甲状腺滤泡细胞的炎症损伤和相关抗体甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)滴度升高^[6]。因此,调节Th17/Treg轴以改善甲状腺滤泡细胞的炎症浸润状态,恢复TPOAb,TGAb水平或可成为AITD治疗目标的新热点^[7]。本文以调节AITD中Th17/Treg轴的作用机制研究为中心,从单味中药及中药成分,中药复方等方面进行阐述,为中医药治疗AITD的深入研究提供参考。

1 Th17, Treg的生物学特征

由HARRINGTON等^[8]在2005年发现新的CD4⁺T细胞亚群Th17,是一类以分泌白细胞介素(IL)-17为主的促炎细胞。6种结构类似的IL-17A~F及5个受体IL-17RA~IL-17RE组成了IL-17家族^[9]。与传统Th1相比,分泌IL-17的Th17有更高促炎致病性,这使得Th17成为新的研究热点^[10]。Th17的分化受诸多因素影响,视黄酸相关核孤儿受体 γ (ROR γ t)是调控IL-17分化的特征性转录因子^[11],IL-6与相关转化生长因子协作促使ROR γ t表达从而诱导CD4⁺T细胞分化为Th17^[12],而细胞内转录激活因子3(STAT3)是IL-6,IL-21,IL-23的主要细胞转导蛋白,在被IL-23R细胞通路诱导后,参与CD4⁺T细胞极化时ROR γ t基因上调和表达,并且协同ROR γ t诱导IL-17A和IL-17F分化,对IL-17的

产生必不可少^[13]。在不同自身免疫性疾病或多种慢性炎症性疾病的炎症组织中,高表达状态的IL-17可诱导IL-1 β ,IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),粒细胞集落刺激因子(G-CSF),粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)及CXC趋化因子配体(CXCL)8,CXCL2,最终导致组织细胞浸润和破坏^[14]。

GERSHON等^[15]在1970年提出了一种具有广泛免疫抑制和抗炎作用的CD4⁺T细胞亚群,即CD4⁺CD25⁺Treg。Treg从来源上可以划分为胸腺来源的天然型T细胞(nTreg)和外周诱导型T细胞(iTreg)^[16]。nTreg主要负责引起叉状头转录因子p3(Foxp3)表达和完成Treg发育,不受所处微环境的影响;iTreg的发育需要T细胞受体(TCR)刺激,IL-2和转化生长因子- β (TGF- β)的参与^[17],经树突状细胞诱导后成为高表达IL-10为特征的调节性T细胞(Tr1),这类细胞不表达Foxp3,或经TGF- β 诱导后可表达Foxp3,功能类似于nTregs细胞^[18]。IL-10功能强大,可与TGF- β 共同诱导Treg不断分化^[19]。Foxp3是Treg最具特异性的转录因子,当TGF- β 存在时,Foxp3可抑制ROR γ t的转录激活,使中间祖细胞单一向Treg方向分化^[20],还可抑制多种炎症因子在核转录因子- κ B(NF- κ B)途径上转录,阻断炎症因子基因表达^[21]。疾病状态下,Tregs细胞分化受到抑制,触发IL-10,TGF- β 数量减少,继而炎症发生^[22]。由于nTreg和iTreg均表达CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺,且外周血中总Treg数量很少,所以常协同来完成维持机体的免疫耐受^[23],不过iTreg较易获得且功能上与nTreg接近,是目前研究的热点。

综上,Th17和Treg均来自CD4⁺T细胞,却因发育过程受不同因素影响而分别诱导炎症和参与免疫抑制,在分化表达阶段因各种细胞因子诱导而密切相联。两者免疫反应的独立或统一,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AITD可能会随之发生。

2 Th17/Treg轴与AITD关系

AITD特征性表现可以是破坏性炎症过程,也可表现为由抗体受体相介导的疾病,两者共有的特征为甲状腺实质的淋巴细胞浸润^[24],主要有HT和Graves病。AITD的发病机制复杂,涉及到多个影响因素和多个分析层次。

Th17/Treg轴平衡可能在AITD的炎症及免疫过程中起关键作用。尚恒等^[25]研究发现Graves病患者CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg分泌的细胞因子TGF- β 的水平明显下降,而Th17及分泌的细胞因子IL-17

的水平明显升高,即Treg功能缺陷,Th17不适当的致敏参与了Graves病的发生。李丽娟等^[26]研究发现Graves病病程进展中,IL-17参与了对甲状腺组织早期的炎症破坏,Treg介导的免疫抑制功能明显降低,推测Th17/Treg平衡与Graves病的发生密切相关。金鑫等^[27]通过检测HT患者TPOAb,TGAb等抗体及TGF- β ,IL-17A指标水平发现,Th17会对抗Treg的免疫功能抑制作用,而ROR γ t表达也有明显的异常,最终导致HT患者Th17/Treg细胞亚群的功能性失衡。相关研究提示Treg/Th17轴参与调控HT的发病过程,在病程进展中呈现动态改变并与甲状腺自身抗体滴度呈正相关^[28],这说明Th17/Treg细胞亚群的失衡参与了HT的自身免疫损伤。陈玉敏等^[29]并没有发现HT患者外周血Treg,Th17含量在疾病的不同阶段呈现进行性变化,但其功能及相关调控因子水平发生变化并导致了免疫炎症反应,提出Treg/Th17变化对HT病情的预测和判断更具有意义。

所以,AITD患者存在明显Th17/Treg轴失衡,引起炎症的Th17群体会呈现出高水平,而抑制Th17活性的Treg数量减低。不过影响AITD发病的因素并不是单纯指Treg数量减少或Th17数量增多,可能会因疾病的不同阶段而呈现动态改变,而且Treg/Th17变化对病情的预测和判断也具有重要价值。故基于Th17/Treg轴来改善Th17免疫应答及调控Treg免疫抑制对AITD具有重要意义,恢复Th17/Treg平衡或可能成为AITD治疗目标的新热点。

3 中医药对AITD中Th17/Treg轴的干预

3.1 单味中药、中药成分对Th17/Treg轴干预作用

大量临床和实验证据表明,多种中药及有效成分对AITD中Th17/Treg轴的平衡具有干预作用,其中主要包括苷类、多糖、挥发油类、生物碱、黄酮类等多种类型化合物及中药的提取剂,这些成分通过干预Th17/Treg轴,抑制IL-17和IL-23等炎症因子的分泌、表达,减轻甲状腺滤泡细胞的浸润,促进Treg相关子集细胞的产生与分化,增加抗炎细胞的分泌,并调控AITD关键性抗体TPOAb,TGAb水平等不同机制发挥对AITD的治疗作用。

3.1.1 干预IL-6,IL-8,IL-10,IL-17及TNF- α 等细胞因子 雷公藤多苷的主要活性成分为二萜内酯类化合物,具有抗炎及免疫抑制活性的功效^[30]。雷公藤多苷通过上调IL-10水平,下调IL-1,IL-6,IL-8及TNF- α 水平,抑制NF- κ B表达与激活,提高甲状腺

组织中 Treg 的数量,通过调节甲状腺组织中 T 细胞亚群的分布,抑制 Th 细胞正向调节,减少甲状腺自身抗体产生和降低甲状腺淋巴细胞浸润程度^[31]。

夏枯草具有降血糖、抗炎、抗过敏、抗肿瘤和免疫调节作用,对特异性及非特异性免疫炎症均有抑制作用^[32]。研究发现夏枯草能降低 AITD 大鼠甲状腺激素、自身抗体及 Th 相关细胞因子的表达^[33]。对于 Th1 相关的细胞因子 γ -干扰素 (IFN- γ), TNF- α , Th2 相关的细胞因子 IL-4, Th17 相关的细胞因子 IL-17 均有不同程度的抑制作用。即通过抑制 Th 细胞相关的免疫应答作用,有效降低 IFN- γ , IL-4, IL-17 水平,改善 AITD 淋巴细胞的损伤。

3.1.2 调节 TGAb, TPOAb 等抗体滴度 穿山龙主要含甾体皂苷类、黄酮类、甾醇等有效成分,有祛风除湿、通络活血等功效^[34]。研究证明穿山龙能提高 HT 患者外周血 Treg,降低 Th17 及 IL-6 炎症因子的表达量,证实穿山龙可以改善 Th17/Treg 失衡状态,改善 TPOAb, TGAb 的水平滴度,以达到保护甲状腺细胞的作用^[35]。

白芍总苷具有双向免疫调节、抗应激和抗炎镇

痛等作用,通过调节自身免疫性疾病的细胞免疫和体液免疫,来抑制自身免疫反应^[36]。有研究发现白芍总苷通过调节 Treg/Th17 免疫平衡,显著增高 Treg/Th17,降低 Th17 比例,从而降低 TGAb 的滴度水平,有利于 AITD 疾病的转归^[37]。

淫羊藿苷具有心脑血管保护、免疫调节、抗炎和抗氧化等药理活性^[38]。从细胞因子层次探讨淫羊藿苷对 AITD 大鼠 Th17 的影响,在适当剂量下,淫羊藿苷不仅能显著减少甲状腺抗体 TPOAb, TGAb 的滴度和甲状腺滤泡细胞的破坏,还能够降低 IL-17 水平,从不同途径抑制免疫性反应的发生发展^[39]。

3.1.3 其他 另有证据表明当归能抑制 ROR γ t 表达,调节 Th1/Th2 及 Th17/Treg 轴的功能平衡,改善炎症状态^[40];黄芪多糖能上调 CD4⁺CD25⁺Treg 数的比例及抑制 Th17 活化^[41];牛膝总皂苷可以逆转 Th17/Treg 轴的失衡,降低组织中 IL-2, IL-6, TNF- α 等因子水平^[42]。以上结果均表明,这些中药可以通过调节机体免疫系统来降低炎症因子的表达,进而调节炎症相关的 Th17/Treg 轴平衡,从而发挥对 AITD 的治疗作用。中药及有效成分对 AITD 中 Th17/Treg 轴平衡干预作用见表 1。

表 1 中药及有效成分对 AITD 中 Th17/Treg 轴平衡干预作用

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

单味中药或成分	作用机制	文献
雷公藤多苷	上调 IL-10, 下调 IL-1, IL-6, IL-8 及 TNF- α , 抑制 NF- κ B 表达与激活	[31]
夏枯草	有效降低 IFN- γ , IL-4, IL-17 水平, 改善甲状腺淋巴细胞的损伤	[33]
穿山龙	提高 Treg, 降低 Th17 及 IL-6 表达, 改善 TPOAb, TGAb 水平滴度	[35]
白芍总苷	显著增高 Treg/Th17, 降低 Th17 水平, 从而降低 TGAb 的滴度水平	[37]
淫羊藿苷	显著减少甲状腺抗体 TPOAb, TGAb 的滴度和甲状腺滤泡细胞的破坏, 并降低 IL-17 水平	[39]
当归	抑制 ROR γ t 表达, 调节 Th1/Th2 及 Th17/Treg 平衡, 改善炎症状态	[40]
黄芪多糖	上调 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg 细胞数的比例及抑制 Th17 活化	[41]
牛膝总皂苷	逆转 Th17/Treg 失衡, 降低组织中 IL-2, IL-6, TNF- α 等水平	[42]

3.2 中药复方通过 Th17/Treg 轴对 AITD 的干预作用

3.2.1 干预 IL-6, IL-17, IL-23 等细胞因子 软坚消瘿颗粒由《太平惠民和剂局方》中逍遥散为基础化裁,基本组成为柴胡、当归、茯苓、白术、白芍、海藻、昆布,具有疏肝健脾、消瘿软坚的功效^[43]。软坚消瘿颗粒可以干预并且纠正 Treg/Th17 轴的失衡,使 IL-10 的分泌量上升,使 Treg 数量恢复并抑制 Th17 的过度活化和增殖,从而减少 IL-17, IL-23 的分泌,发挥治疗 AITD 的抗炎作用^[44]。

甲炎康泰颗粒具体成分包括柴胡、郁金、夏枯

草、穿山龙等,可以明显降低甲状腺自身抗体水平,减轻淋巴细胞的浸润程度,这提示甲炎康泰颗粒对 AITD 大鼠的保护作用,是通过调节 Th17/Treg 轴平衡,使 Th17 降低, Treg 提高,从而使 Th17/Treg 降低^[45]。

芪玄抑甲宁药物组成为黄芪、牡蛎、玄参、夏枯草、浙贝母,临床上具有养阴益气、清肝散结的功效。研究发现芪玄抑甲宁能调控 Th17 及其相关因子,显著降低 IL-17, IL-6 等炎性因子的水平,并回调 IL-17, IL-17R 蛋白的表达趋势^[46]。

3.2.2 调节 TGAb, TPOAb 等抗体滴度 阳和汤出

自《外科证治》，方药组成有熟地黄、鹿角胶、肉桂、麻黄、白芥子、姜炭、甘草，具有温阳散寒、通络散结、活血化痰等功效^[47]。阳和汤可以用于治疗多种自身免疫性疾病，如降低HT患者甲状腺自身抗体的滴度水平并改善患者的临床症状^[48]。研究发现阳和汤明显降低AITD大鼠TPOAb和TGAb的血清滴度，推测阳和汤减轻AITD炎症反应的主要作用机制为降低Th1/Th2, Th17/Treg炎症细胞，以降低Th17最为显著^[49]。

夏枯草胶囊是由夏枯草加红糖熬制成的中药成剂^[50]，具有清肝泻火、散结消肿作用，常用于甲状腺相关性眼病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎等甲状腺疾病^[51]。夏枯草胶囊能降低HT患者Th17水平及血清自身免疫性抗体TPOAb, TGAb的滴度，改善甲状腺功能，调节体内免疫状态，通过作用于Th17及其他效应T和B细胞，抑制其分泌炎症因子及趋化因子，从而减轻甲状腺滤泡细胞的破坏及TPOAb, TGAb的生成^[52]。

3.2.3 影响Foxp3和ROR γ t基因表达 补中益气颗粒中药组成为黄芪、党参、甘草、升麻、柴胡、当归、白术、陈皮等，具有健脾益气、理气化痰等功效^[53]。研究发现补中益气颗粒能改善AITD甲状腺功能和抗体滴度，主要是对其特异性标志物Foxp3和ROR γ t产生不同的调节作用。通过调控ROR γ t基因的表达并作用于Treg/Th17轴，促使Treg/Th17平衡恢复，临床疗效显著^[54]。

消瘦合剂中药组成为夏枯草、白芥子、白芍、玄参、浙贝母、海浮石、制香附、北沙参等^[55]，具有养阴益气、消痰攻毒的功效。研究表明在经过消瘦合剂的干预后，Foxp3 mRNA的表达上升而IL-17 mRNA的表达下降，同时伴随Treg比例升高和Th17比例降低，表明消瘦合剂是通过纠正Treg/Th17轴失衡，从而达到治疗AITD的目的^[56]。

芪蛭消瘦汤组成为黄芪、生牡蛎、莪术、法半夏、当归、鳖甲等^[57]，临床具有益气消瘦、化痰活血的功效。有研究发现芪蛭消瘦汤可以通过调控Foxp3的表达，影响Th17/Treg细胞亚群，明显上调IFN- γ , IL-4, Foxp3的表达，从而增强对Th17的分化的抑制，减少IL-17的产生^[58]。

3.2.4 其他 除了中医经典方剂如软坚消瘦颗粒、阳和汤、补中益气颗粒等，另有研究显示清肝泻火方^[59]、益气化痰活血方^[60]、扶正清瘦方^[61]等临床经验复方，见表2，也可以通过干预炎症因子的分泌、调控细胞通路传导等方式，改善Th17的促炎因子或

Treg的抑炎因子表达，发挥对AITD的治疗作用。综合研究资料发现，干预AITD中Th17/Treg轴平衡的中药复方，其功效主要以疏肝、健脾、养阴、软坚、消瘦、活血、化痰等为主，这也正好与AITD气滞、痰凝、血瘀的发病机制相统一。

4 总结与展望

根据AITD临床表现，可将其归属于中医学“瘰疬”范畴，认为瘰疬的发生主要是由于体质差异、饮食失宜、情志不畅、生活环境等因素导致了气滞、血瘀、痰凝等病理因素的产生，如《济生方·瘰疬论治》所言：“多由喜怒不节，忧思过度，而成斯疾焉”“大抵人之气血……调摄失宜，气凝血滞，为瘰为瘤”^[62]。具有不同免疫调节机制的Th17和Treg对维持机体免疫稳态至关重要，目前，越来越多的证据表明Th17/Treg轴失衡是AITD致病的一个关键因素^[26,63]。本文就前人关于中药单体、有效成分和中药复方对AITD中Th17/Treg轴平衡干预作用的研究进行总结和分析后发现，中药单体及中药中的多种类型化合物如苷类、多糖、生物碱、黄酮等，对调节AITD中Th17/Treg轴平衡有显著优势；而中药复方干预AITD中Th17/Treg平衡的功效则多以疏肝、健脾、养阴、软坚、消瘦、活血、化痰等为主，这正好与AITD气滞、痰凝、血瘀的发病机制相统一^[64]。从中医药辨证论治和整体观的思想角度，立足关键病机，有利于更为准确、全面地认识中医药干预AITD中Th17/Treg平衡的作用机制。

随着对Th17, Treg研究的不断深入，以Th17, Treg及其相关的炎症因子和细胞通路为靶标的药物，以及对这两类细胞不同调节因子的干预，将为AITD提供新的临床治疗方法。研究发现，中医药影响AITD Th17/Treg轴的表达主要有以下影响因素，一是降低Th17的比值，从而抑制IL-17和IL-23的分泌、表达，减轻甲状腺滤泡细胞的浸润，降低免疫反应损伤；二是促进Treg相关子集细胞的产生与分化，增加抗炎细胞数量来分泌抗炎因子，推动免疫应答反应；三是改善Th17免疫应答及调控Treg免疫抑制，调控Foxp3和ROR γ t表达并作用于Treg/Th17轴，减轻炎症反应、恢复正常的免疫应答，逆转Th17/Treg轴的失衡，调控AITD关键性抗体TPOAb, TGAb滴度水平，从而有效干预AITD的发生发展。由于中药及中药复方的成分庞杂、作用靶点较多，目前尚未能有对于中医药干预Th17/Treg轴平衡治疗AITD具体作用机制的明确解释，所以本研究就目前的中医药成果进行总结为进一步研

表2 中药复方对AITD中Th17/Treg细胞轴平衡干预作用

Table 2 Intervention of traditional Chinese medicine compounds on Th17/Treg cell axis balance in AITD

复方	组成	功效	作用机制	文献
软坚消瘿颗粒	柴胡、白芍、茯苓、白术、当归、海藻、昆布	疏肝健脾、消瘿软坚	使IL-10分泌量上升,使Treg数量恢复并抑制Th17的过度活化和增殖,并减少IL-17,IL-23的分泌	[44]
甲炎康泰颗粒	柴胡、郁金、夏枯草、穿山龙等	疏肝散结、化痰消瘿	使Th17水平降低,Treg水平提高	[45]
芪玄抑甲宁	黄芪、玄参、牡蛎、浙贝母、夏枯草	养阴益气、清肝散结	显著降低IL-17,IL-6等水平,并回调IL-17,IL-17R蛋白的表达趋势	[46]
阳和汤	熟地黄、肉桂、麻黄、鹿角片、白芥子、姜炭、甘草	通络散结、活血化痰	降低Th1/Th2,Th17/Treg,以降低Th17水平最为显著	[49]
夏枯草胶囊	夏枯草、红糖	清肝泻火、散结消肿	作用于Th17细胞及其他效应T和B细胞,抑制其分泌炎症因子及趋化因子	[52]
补中益气颗粒	人参、黄芪、焦白术、当归、升麻、柴胡、夏枯草、半夏、海藻、白芍、干姜、枸杞子、浙贝母、炙甘草	健脾益气、理气化痰	调控ROR γ t并作用于Treg/Th17,促使Treg/Th17平衡恢复	[54]
消瘿合剂	夏枯草、白芥子、白芍、玄参、浙贝母、海浮石、制香附、北沙参	养阴益气、消痰攻毒	使Foxp3 mRNA的表达上升IL-17 mRNA的表达下降,同时伴随Treg比例升高和Th17比例降低	[56]
芪蛎消瘿汤	黄芪、生牡蛎、莪术、法半夏、当归、鳖甲等	益气消瘿、化痰活血	调控Foxp3的表达,影响Th17/Treg细胞亚群,明显上调IFN- γ ,IL-4,Foxp3	[58]
清肝泻火方	夏枯草、黄芩、栀子、黄连、生地黄	清肝泻火	可降低血清中FT3,FT4,TSH及IL-17,IL-21的表达水平	[59]
益气化痰活血方	红参、黄芪、当归、莪术、法半夏、浙贝母、生牡蛎、鳖甲	健脾益气、化痰活血	上调Ets-1基因表达水平,进而使IL-17炎症水平下降	[60]
扶正清瘿方	黄芪、板蓝根、黄芩、红枣、生甘草	扶正清瘿	提高CD4 ⁺ 和CD4 ⁺ T淋巴细胞Foxp3 ⁺ Treg淋巴细胞的比值	[61]

究提供参考。然而,纵观当前研究,中医药防治AITD的研究仍存在一定局限,例如AITD中医诊疗规范还不统一,专家经验方或院内制剂不能临床大规模推广应用,同时研究过程缺乏中药复方与相关的炎症因子和细胞通路之间潜在关系的探讨,不利于基础科研成果向临床转化的进程。因此,中医药干预AITDTh17/Treg的平衡机制需要从分子水平上进行更深入的研究,并积极探索方剂配伍组成与相关炎症因子及信号通路之间的潜在关联,促使基础科研成果应用于临床实践,才可能推动中医药在AITD等难治性免疫系统疾病中发挥重要作用。

[参考文献]

[1] JOHANNES O, MORITZ M, ANDRES S, et al. The incidence of lymphocytic thyroid infiltration and Hashimoto's thyroiditis increased in patients operated for benign goiter over a 31-year period[J]. Virchows Arch, 2011, 459(3):277-281.
 [2] BAN Y, TOMER Y. Genetic susceptibility in thyroid autoimmunity[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2005, 3(1): 20-32.
 [3] 高丽红,周翔海. 桥本甲状腺炎诊治研究进展[J]. 中

华全科医师杂志, 2018, 17(3):235-238.
 [4] 周芳宇,王欣,谭贵琴,等. Graves病细胞免疫学机制的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3):98-102, 128.
 [5] 陆瑶瑶,周国威,陈德轩,等. 基于数据挖掘探讨许芝银教授辨治非甲亢期桥本氏甲状腺炎用药规律[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10):1809-1813.
 [6] GONZALEZ A R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity[J]. Endocrine, 2016, 52(1):30-38.
 [7] GAP R L. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3):730.
 [8] HARRINGTON L, HATTON R, MANGAN P, 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.
 [9] SCHMINKE B, TRAUTMANN S, MAI B, et al. Interleukin 17 inhibits progenitor cells in rheumatoid arthritis cartilage[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(2): 440-445.
 [10] EDWIN H, JEREMY A, JORDAN N, et al. The contrasting roles of Th17 immunity in human health

- and disease [J]. *Microbiol Immunol*, 2017, 61 (2) : 49-56.
- [11] SARAH L G, RENU J, ABHISHEK V, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing[J]. *Nat rev Immunol*, 2014, 14(9) : 585-600.
- [12] PENG L, ROSANNE S, WEI L, et al. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells[J]. *Immunol Rev*, 2014, 261(1):141-156.
- [13] XIAO-J T, HAI-J, L Y, et al. Infiltration of IL-17-producing T cells and treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema [J]. *Inflammation*, 2016, 39(4):1334-1344.
- [14] CAMILLE Z, GEORGE H. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation [J]. *Periodontology*, 2015, 69(1):142-159.
- [15] GERSHON R K, KONDO K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes [J]. *Immunology*, 1970, 18(5):723-737.
- [16] 陈军浩,张葵. 天然调节T细胞与诱导调节T细胞的生物学特性[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(2) : 389-392.
- [17] MAO C, WANG S, XIAO Y, et al. Impairment of regulatory capacity of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells mediated by dendritic cell polarization and hyperthyroidism in Graves' disease [J]. *J Immunol*, 2011, 186(8):4734-4743.
- [18] MARC A G, JEFFREY P R, JASON D F, et al. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation[J]. *Nature*, 2007, 445(7129) :771-775.
- [19] SYLVAIN L, FRANCOIS M, FRANCOIS G. Prognostic role of FOXP3⁺ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(7):909-918.
- [20] ZHOU L, LOPES J, CHONG M, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits Th17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function[J]. *Nature*, 2008, 453(7192):236-240.
- [21] BETTELLI E, DASTRANGE M, OUKKA M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF-kappaB to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(14):5138-5143.
- [22] VERNAL R, GARCIA-S J. Th17 and Treg cells, two new lymphocyte subpopulations with a key role in the immune response against infection [J]. *Inft Dis Drug Targ*, 2008, 8(4):207-20.
- [23] TIEMESSEN M, JAGGER A, EVANS H, et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(49) : 19446-19451.
- [24] HANNA J L, CHEUK W L, SARA S H, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review[J]. *J Aut*, 2015, 64(11) :82-90.
- [25] 尚恒,马金刚,魏红丽,等. 甲硫咪唑治疗 Graves病诱发白细胞减少患者 Th17/Treg 细胞及相关因子的变化及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14) : 65-69.
- [26] 李丽娟,张少然,郝慧琴,等. 格雷夫斯病¹³¹碘治疗后 Th1 Th2 Th17 及调节性 T 细胞的变化[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(3) :326-328.
- [27] 金鑫,尚雪梅,陈海波,等. 桥本甲状腺炎患者外周血调节性 T 细胞与 Th17 细胞的动态变化及其意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(19) :2092-2094.
- [28] 盛建国,王斌,曹昆昆,等. 桥本氏甲状腺炎患者甲状腺超声弹性对比指数与血清自身抗体、Th1/Th2 型细胞因子含量的关系[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(19) :2357-2360.
- [29] 陈玉敏,胡枫湫,黄慧,等. Treg 与 Th17 细胞在桥本氏甲状腺炎发病机制中的作用[J]. *西部医学*, 2018, 30(10) :1438-1442.
- [30] JING L, WEI-J S, YUAN X, et al. Benefits and safety of tripterygium glycosides and total glucosides of paeony for rheumatoid arthritis: an overview of systematic reviews [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(9) :696-703.
- [31] 牛瑞芳,张春玲,翟亚萍,等. 雷公藤多苷短程治疗对桥本病甲状腺组织 T 细胞亚群的影响[J]. *山东大学学报:医学版*, 2014, 52(3) :86-89, 91.
- [32] 汪晓河,马明华,张婧婷,等. 中药夏枯草药用概况 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(5) :625-632.
- [33] 余欣然. 夏枯草胶囊对自身免疫性甲状腺炎大鼠 Treg 细胞的影响及免疫调节机制研究 [D]. 武汉:湖北中医药大学, 2018.
- [34] 刘树民,张宁,周琦,等. 药理效应法测定穿山龙总皂苷的药学参数[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(16) :75-79.
- [35] 曹拥军,徐作俊,陈亚琴,等. 穿山龙对桥本甲状腺炎患者 Th17/Treg 型细胞因子表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8) :3294-3297.
- [36] 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]. *中医学报*, 2019, 47(1) : 127-130.

- [37] 童芳,刘辉,董群,等.白芍总苷对EAT小鼠Treg/Th17免疫平衡的影响[J].基础医学与临床,2019,39(8):1157-1162.
- [38] FU L, BAO W D, LU D F, et al. Flavonoid glycosides isolated from *Epimedium brevicornum* and their estrogen biosynthesis-promoting effects [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):905-931.
- [39] 明华丽.淫羊藿苷对实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠Th17淋巴细胞影响的研究[D].杭州:浙江中医药大学,2014.
- [40] 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.
- [41] 王雪梅,贾天玉,管彬,等.黄芪多糖对免疫抑制模型小鼠Treg细胞及Th17细胞亚群的影响[J].天然产物研究与开发,2015,27(1):153-157.
- [42] 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.
- [43] 王家红,张兰.软坚消癭颗粒对AIT大鼠细胞因子Th1/Th2及凋亡蛋白Fas/FasL、Bcl-2/Bax的影响[J].辽宁医学院学报,2015,36(2):9-12.
- [44] 李叙颖,张兰,王琳,等.软坚消癭颗粒对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎模型大鼠Treg和Th17细胞因子表达的影响[J].吉林大学学报:医学版,2019,45(3):558-565.
- [45] HOU Y, GUO X, ZHANG C, et al. Protective effects of Jiayan Kangtai granules on autoimmune thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(3):380-390.
- [46] 刘树民,甄喆,李健英,等.芪玄抑甲宁对甲亢大鼠的Th17细胞相关因子的调控影响[J].中药药理与临床,2017,33(1):144-148.
- [47] 王丹,邹国明,湛莉媚,等.喻文球临床新用阳和汤医案5则[J].江西中医药大学学报,2016,28(5):29-32.
- [48] 费宗奇,马朝群,陈德轩.阳和汤加减联合左甲状腺素钠治疗桥本甲减40例临床研究[J].江苏中医药,2018,50(7):36-39.
- [49] 董笑克,吴悠,郭翔宇,等.阳和汤对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠辅助性T细胞亚群的影响[J].中医杂志,2018,59(11):968-972.
- [50] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [51] 金志斌,何杰,胡洋,等.夏枯草制剂的临床应用进展[J].中国药房,2016,27(35):5034-5037.
- [52] 刘婧茹,王清.夏枯草胶囊对桥本甲状腺炎患者自身抗体及Th17细胞的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(24):5413-5415.
- [53] 周桂荣,徐萍芝,崔鹏,等.补中益气汤加味治疗桥本甲状腺炎60例[J].实用中医内科杂志,2007,4(2):66-67.
- [54] 刘守尧,关青青,韩静,等.补中益气颗粒对EAT大鼠Treg/Th17细胞因子表达的影响[J].北京中医药大学学报,2019,42(5):404-408,415.
- [55] 周绍荣,薛慈民.“消癭扶正方”治疗桥本甲状腺炎30例临床观察[J].江苏中医药,2013,45(9):38-39.
- [56] 关溪,赵亮,刘力,等.消癭合剂对自身免疫性甲状腺炎大鼠调节性T细胞/Th17细胞轴的影响[J].医药导报,2017,36(2):136-140.
- [57] 王英娜,高天舒.从脾虚痰瘀论治桥本甲状腺炎30例疗效观察[J].新中医,2008,40(12):52-53.
- [58] 杨潇,高天舒,周喜玉,等.芪蛭消癭汤对NOD.H-2^b小鼠甲状腺CD4⁺T细胞亚群影响的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(6):149-153.
- [59] 郭逸.清肝泻火方对Graves病模型小鼠Th17细胞转录因子表达的影响[J].山东中医杂志,2017,36(9):795-797,803.
- [60] 侯敏,杨潇,宋囡,等.益气化痰活血方对AIT小鼠甲状腺Ets-1、IL-17基因表达的影响[J].中医学报,2020,48(4):14-17.
- [61] 刘晓鹤,唐汉钧,黄铮,等.扶正清癭中药对自身免疫性甲状腺炎大鼠T细胞的影响[J].上海中医药大学学报,2008,11(6):57-59.
- [62] 周国威,马丙娥,夏天卫,等.温阳法治疗桥本甲状腺炎伴甲减的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(8):1223-1226.
- [63] CUI L, JIANGHONG Y, YUANFENG Z, et al. Imbalance of Th17/Treg in different subtypes of autoimmune thyroid diseases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1-2):245-252.
- [64] 韩静,刘守尧.桥本氏甲状腺炎中西医治疗研究进展[J].中华中医药杂志,2019,34(11):5327-5330.

[责任编辑 张丰丰]