

# TH17细胞和Treg细胞在梅毒血清固定发病机制中的作用

牛楚楚<sup>1\*</sup>, 仁波<sup>1\*</sup>, 郭焕<sup>2#</sup>, 卢彬<sup>3</sup>, 任士威<sup>1</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

<sup>3</sup>济宁医学院附属医院皮肤科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年3月2日; 录用日期: 2026年3月25日; 发布日期: 2026年4月2日

## 摘要

人们对梅毒的自然历史了解很多, 但对梅毒血清固定的发病机制的了解不够深入, 由于梅毒在中国的患病率不断上升, 血清固定率也出现了较大的增长, 然而梅毒血清固定的发生机制尚不明确, 而且患者的临床预后往往存在多种不确定因素, 因此血清固定已经成为梅毒的预防和控制, 尤其是临床诊断和治疗所面临的疑难问题。目前有研究表明梅毒血清固定和多种因素有关, 比如梅毒螺旋体的免疫原性, 临床因素, 体液免疫, 细胞免疫和免疫失衡。特别地, 细胞免疫中的Th17细胞的免疫作用以及它与Treg细胞失衡在梅毒血清固定的发病机制中扮演着重要角色。

## 关键词

梅毒血清固定, Th17/Treg细胞, 细胞免疫失衡, 细胞免疫抑制

# The Role of TH17 Cells and Treg Cells in the Pathogenesis of Serofast Syphilis

Chuchu Niu<sup>1\*</sup>, Bo Ren<sup>1\*</sup>, Huan Guo<sup>2#</sup>, Bin Lu<sup>3</sup>, Shiwei Ren<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: March 2, 2026; accepted: March 25, 2026; published: April 2, 2026

\*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 牛楚楚, 仁波, 郭焕, 卢彬, 任士威. TH17 细胞和 Treg 细胞在梅毒血清固定发病机制中的作用[J]. 医学诊断, 2026, 16(2): 197-205. DOI: 10.12677/md.2026.162027

## Abstract

People have a lot of knowledge about the natural history of syphilis, but the understanding of the pathogenesis of syphilis serofast is not deep enough. Due to the rising prevalence of syphilis in China, the serofast rate has also increased greatly. However, the pathogenesis of syphilis serofast is not clear, and there are many uncertain factors in the clinical prognosis of patients. Therefore, serofast has become a difficult problem in the prevention and control of syphilis, especially in clinical diagnosis and treatment. At present, studies have shown that syphilis serofast is related to a variety of factors, such as the immunogenicity of *Treponema pallidum*, clinical factors, humoral immunity, cellular immunity and immune imbalance. In particular, the immune function of Th17 cells in cellular immunity and its imbalance with Treg cells play an important role in the pathogenesis of syphilis seroresistance. This article reviews the role of Th17 cells in the pathogenesis of serofast syphilis.

## Keywords

Syphilis Serofast, TH17/Treg Cells, Cellular Immune Imbalance, Cellular Immunosuppression

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

梅毒是由梅毒螺旋体(Tp)引起的性传播感染(STI), 可累及多系统(如神经系统、心血管系统、消化系统、呼吸系统等) [1]-[3]。1990~2019年, 全球梅毒病例增加 60.83% [4]。而先天性梅毒的增长更为迅猛, 从 2016 年的 70 万例升至 2023 年的 150 万例 [5]。值得注意的是, 低收入和中等收入国家的梅毒发病率尤为突出 [6]。在中国, 梅毒发病率同样呈现上升趋势, 且地区间差异较大, 高发区已从沿海地区向内陆转移 [7] [8]。梅毒患者经过规范驱梅治疗后临床症状消失, 在排除生物学假阳性、再感染及神经梅毒等其他系统感染后, 其外周血 NTT 在规定的随访时间(早期梅毒 2 年, 晚期梅毒 3 年)结束后持续不转阴, 这种现象称为梅毒血清固定 [9]。有研究表明, 一期、二期、三期和潜伏梅毒血清固定的发生率分别为 3.80%~15.20%、11.64%~35.80%、45.02%~45.90% 和 27.41%~40.50%, 其中三期梅毒和潜伏梅毒可能是梅毒血清固定的相关危险因素 [10] [11]。现在有不少研究表明性别、梅毒分期、TRUST 初始滴度、NK 细胞抑制、细胞免疫失衡等都是血清固定的危险因素, 然而梅毒血清固定发病机制尚不明了 [12]-[14]。临床上重复治疗或增加治疗剂量和治疗次数无助于改善梅毒血清固定状态, 这种状态严重影响患者的日常生活, 危害患者的身心健康 [15]-[17]。因此, 研究梅毒血清固定发病机制为治疗与防控提供指导尤为重要。

## 2. Th17 细胞和 Treg 细胞

辅助性 T 细胞(Helper T cells, 简称 Th 细胞)是一类在免疫系统中扮演重要角色的细胞。它们通过分泌多种细胞因子来激活和调节其他类型的免疫细胞, 从而在免疫反应中发挥核心作用。Th 细胞可以根据其分泌的细胞因子和功能特性被分为多个亚群, 其中 Th17 细胞是一个独特且重要的分支, 主要分泌白细胞介素-17 (IL-17), 诱导自身免疫组织损伤中起关键作用 [18]。IL-17 能够介导中性粒细胞活化, 并诱导趋化因子和前炎症因子的生成。此外, 它还可以与肿瘤坏死因子(TNF $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 及 IL-1 等其他细

胞因子协同作用, 发挥放大炎症反应[19]。这种协同作用在机体抵抗多种病原体感染(包括细菌、真菌、梅毒螺旋体、结核分枝杆菌、病毒及寄生虫等)中发挥重要作用, 并且与自身免疫性疾病的发生、发展密切相关[20]。调节性 T 细胞(Tregs)是一种特殊的 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞亚群, 具有调节功能, 可抑制过度和不受控制的免疫反应, 抑制适应性和先天免疫细胞, 它不会进一步分化为稳定的亚群[21]。它是一类具有免疫抑制功能的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 可以通过 CTLA-4 抑制共刺激信号、PD-1/PD-L1 抑制效应 T 细胞、直接细胞毒性作用直接杀伤效应 T 细胞或 APCs, 或者分泌 IL-35 直接抑制效应 T 细胞活化及 IL-10 抑制 APC 成熟和促炎细胞因子产生等方式来是维持免疫耐受、防止自身免疫反应并调控炎症平衡[22]-[25]。由此可见 Th17/Treg 细胞的动态平衡对维持机体适应性免疫内环境的稳定起着重要作用。

### 3. Th17/Treg 细胞失衡与梅毒血清固定

近年来, 越来越多的研究发现, Th17/Treg 细胞动态平衡的破坏与梅毒血清固定的形成之间存在着密切的关系。ROR- $\gamma$ t 和叉头盒蛋白 P3 转录因子(Foxp3)是 Th17 细胞和 Treg 细胞表面特有的分子标记, 同时也是他们分化发育过程中关键的转录因子。它们功能水平的变化提示了 Th17/Treg 细胞平衡系统的漂移, 这可以作为梅毒血清固定患者细胞免疫抑制和失衡的重要证据。研究表明梅毒血清固定患者外周血中 Th17 细胞比例、ROR- $\gamma$ t 的表达水平显著低于正常对照组, 而 Treg 细胞的比例和 Foxp3 的表达水平则显著高于正常对照组, 这证明梅毒血清固定患者的外周血中存在 Th17/Treg 细胞平衡异常[26]。在这种状态下, 一方面 Th17 细胞的减少可能导致机体对梅毒螺旋体的清除能力下降, 一部分梅毒螺旋体能够逃过机体免疫监视系统的识别和攻击, 从而未能被彻底清除, 这些残留的梅毒螺旋体在体内持续存在, 不断刺激机体的免疫系统产生抗体; 另一方面, Treg 细胞的过度活化和增殖加剧了免疫抑制状态, 进而导致血清固定现象的形成。

### 4. 梅毒螺旋体与 Th17/Treg 的分化

梅毒螺旋体感染时, 其特异性抗原与宿主的抗原提呈细胞, 特别是与树突状细胞(Dendritic Cell, DC)的相互作用尤为重要, 这可能是启动并决定后续 T 细胞分化方向的关键上游事件。DCs 是连接固有免疫与适应性免疫的桥梁。当梅毒螺旋体感染机体时, 其表面的多种抗原可被 DCs 识别。其中, 梅毒螺旋体重蛋白 K (Treponema pallidum repeat K protein, TprK)作为梅毒螺旋体重要的可变膜蛋白, 不仅参与免疫逃逸, 也能与 DCs 相互作用, TprK 可通过 DCs 表面受体如 Toll 样受体 2 (Toll-like Receptor 2, TLR2)激活下游信号, 诱导 DCs 分泌特定的细胞因子谱(如 IL-6、TNF- $\alpha$  等) [27]。这些由抗原特异的 DCs 所营造的局部细胞因子微环境, 直接决定了被其激活的初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞的分化命运。具体而言, 被 TprK 等抗原刺激的 DCs 若高表达 IL-6、IL-23 并伴随 TGF- $\beta$ , 将强烈驱动初始 T 细胞向促炎的 Th17 细胞分化; 反之, 若 DCs 主要产生 TGF- $\beta$  而缺乏 IL-6 等促炎信号, 则倾向于诱导免疫耐受性的 Treg 细胞生成[28] [29]。因此, 梅毒螺旋体抗原对 DCs 表型和功能的“编程”, 可能是导致梅毒感染后个体间出现不同免疫极化(Th17 优势或 Treg 优势), 并最终影响感染结局(如血清固定)的深层分子机制之一。

### 5. Th17/Treg 失衡与免疫病理损伤

除了参与血清固定的形成, Th17 与 Treg 细胞的失衡还直接关系到梅毒的免疫病理损伤进程。Th17 细胞通过分泌 IL-17 等促炎因子, 在清除病原体的同时, 也可能导致过度的炎症反应, 进而引发组织损伤。例如在神经梅毒中, 研究已明确证实 Th17 细胞介导的免疫应答过强与中枢神经系统炎症损伤密切相关[30] [31]。而 Treg 细胞的过度活化则可能抑制免疫应答的强度与效率, 导致机体无法彻底清除梅毒螺旋体, 使感染迁延不愈[32]。因此, 在探讨 Th17/Treg 平衡与梅毒血清固定的关系时, 应着眼于寻找一个“免疫平衡点”, 而非单纯追求提高 Th17 或降低 Treg 的数量或活性。理想的免疫状态应既能有效清除

病原体, 又能避免过度炎症所致的组织损伤。未来研究应致力于阐明在梅毒感染的不同阶段(如早期清除期、潜伏期、晚期损伤期) Th17/Treg 平衡的动态变化特征, 并探索如何在治疗中通过免疫调节手段(如靶向细胞因子、调控转录因子或使用免疫调节剂)实现这一平衡的恢复, 从而在控制感染的同时, 最大限度减少免疫病理损伤, 改善患者的预后。

## 6. 影响 Th17 细胞分化的因素

Th17 细胞的分化是一个复杂且高度调控的过程, 受到多种细胞因子、转录因子和环境因素的共同作用。除了熟知的 IL-21、TGF- $\beta$ 、IL-23 [20] [33]等细胞因子能够促进 Th17 细胞分化外, 转录因子 ROR $\alpha$ 、ROR $\gamma$ t 也在其中发挥重要作用。ROR $\gamma$ t 作为 Th17 细胞的关键转录因子, 其促进 Th17 细胞分化的能力较强[20] [34]。研究表明, IRF4 能够激活 ROR $\gamma$ t 及 IL-1 信号通路, 并可通过结合 IL-17 基因启动子, 有效调节 Th17 细胞的分化[35]。而 IRF8 与 IRF4 竞争其靶位点, IRF8 和 FOXP3 都可以直接结合 ROR $\gamma$ t 抑制其转录活性从而负向调控 Th17 的分化[28] [36]。STAT3 是 Th17 细胞分化和发挥功能的关键因子, 其酪氨酸 705(Y705)的磷酸化激活能够促进 Th17 细胞的分化[37]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 通过协同调节 STAT3 磷酸化、ROR $\gamma$ t 核易位以及 HIF-1 $\alpha$  的表达进而正向调节 Th17 细胞分化[38]。STAT3 信号通路也可以通过调节细胞因子信号转导抑制蛋白 3 (Suppressor Of Cytokine Signaling, SOCS3)和蛋白酪氨酸磷酸酶(Src Homology-2domain-containing protein tyrosine Phosphatase, SHP)的表达, 抑制 JAK/STAT 信号通路的活性, 进而限制 Th17 细胞分化[39]。这种自我调节机制有助于防止 Th17 细胞过度活化, 避免引发过度的炎症反应。也有许多研究阐明微生物可以影响 Th17 细胞的分化, 例如节段丝状细菌(SFB)在自身免疫性炎症期间诱导小肠和其他组织中的 Th17 细胞分化。幽门螺杆菌的 HP-NAP 和伯氏疏螺旋体的 NapA 等微生物脂肽也能诱导 Th17 分化和 IL-17 的产生[40]-[42]。这些研究结果表明, Th17 细胞的分化受到多种因素的精细调控, 这些因素在维持免疫平衡和应对病原体感染中发挥着重要作用。

## 7. 影响 Treg 细胞分化的因素

调节性 T 细胞(Treg)是维持免疫稳态的关键细胞亚群, 其分化过程受到转录因子、细胞因子、微生物群等多层次因素的精密调控。Foxp3 是 Treg 分化的核心转录因子, 其表达水平直接决定 Treg 细胞的分化。在细胞因子调控层面, 多种细胞因子通过不同信号通路共同塑造 Treg 的分化命运。转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )是诱导初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为诱导性 Treg 的关键因子, 它通过激活 SMAD 信号通路促进转录因子 Foxp3 的表达[43]。IL-2 则通过 JAK-STAT5 信号通路不仅增强 Foxp3 的表达, 还能维持 Treg 的长期稳定性[44]。相反, 促炎性细胞因子如 IFN- $\gamma$  会通过 STAT1 信号通路下调 Foxp3 的表达, 从而抑制 Treg 功能[45]。这些细胞因子之间的动态平衡决定了 Treg 的分化状态和功能表现。在表观遗传层面, 靶向组蛋白乙酰化酶 p300 尤为重要, 因其通过乙酰化 Foxp3 蛋白(如 Lys31 位点)和 Foxp3 启动子区组蛋白 H3 可以稳定 Treg 功能[46]。此外, 特定的激素水平也会影响 Treg 细胞的分化, 比如胰岛素抵抗和瘦素水平升高抑制 Treg 扩增[47] [48]。微生物对 Treg 的调控近年来受到广泛关注。微生物衍生的丁酸盐和丙酸盐可以促进 Treg 细胞分化[49] [50]。

## 8. 影响 Th17/Treg 细胞平衡的因素

Th17 细胞和 Treg 细胞之间的平衡是维持免疫稳态的关键。多种细胞因子和转录因子通过复杂的调控网络影响这一平衡。在自身免疫中, Th17 细胞和 Treg 细胞之间的相互关系不仅体现在功能上的拮抗, 还体现在他们的分化过程中的相互调节[51]。Th17 细胞和外周来源的 Treg 细胞(pTreg)具有共同的前体细胞, 即幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞(naïve CD4 T 细胞) [52]。Th17 细胞分化与 Treg 细胞的分化密切相关, 两者之间存在动态平衡。这一过程与 Foxp3 的下调和 ROR $\gamma$ t 的上调密切相关。研究表明, IL-6 能够通过上调 ROR $\gamma$ t

和抑制 Foxp3 的表达, 改变由 TGF- $\beta$  启动的转录程序, 从而促进 Th17 细胞的分化。相反, 在缺乏 IL-6 的情况下, TGF- $\beta$  通过诱导转录因子 Foxp3 的表达和抑制 ROR $\gamma$ t 的表达, 促使幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Treg 细胞分化[28]。除了细胞因子, 其他多种因素也会影响 Th17/Treg 细胞的平衡, 例如 STAT3 在维持 Th17/Treg 细胞平衡中发挥着重要作用。它不仅能够促进 Th17 细胞分化, 还可以通过下调 TGF- $\beta$  诱导的 Foxp3 表达进而抑制 Treg 细胞分化[29][53][54]。而 IL-6 在这一过程中也起到重要的促进作用[55]。最新研究还表明, TGF- $\beta$  的分泌水平显著影响 Treg 细胞和 Th17 细胞的分化发育方向。低浓度的 TGF- $\beta$  和 IL-6 协同作用, 通过诱导 ROR $\gamma$ t 使初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞分化; 而高浓度的 TGF- $\beta$  则通过上调 Foxp3 的表达, 促进细胞向 Treg 细胞分化, 进而导致 Th17 细胞的反馈性减少, 进一步加剧 Th17/Treg 细胞的失衡[14][56]。除此之外, IL-2 不仅可以通过诱导信号转导和转录激活因子 5 (Signal Transducer and Activator of Transcription 5, STAT5) 磷酸化抑制 Th17 细胞分化的同时还可以促进 Treg 细胞的发育[44][57]。增加 NaCl 浓度可以诱导 T 细胞的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Serum and Glucocorticoid-Regulated Kinase 1, SGK1) 的表达, 进而促进 IL-23R 表达, 增强 Th17 细胞的分化, 同时高盐暴露可损害 Treg 的代谢和抑制功能[58][59]。缺氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  可以激活 ROR $\gamma$ t 转录, 并与 ROR $\gamma$ t 和 p300 协同激活 IL-17A 基因促进 TH17 发育过程, 也可通过促进 Foxp3 蛋白的泛素化降解来抑制 Treg 发育[60]。

## 9. 与 Th17 细胞和 Treg 细胞相关的治疗策略

关于梅毒的治疗, 青霉素依然是毋庸置疑的一线选择。然而, 对于部分出现血清固定或疑似免疫应答不足的患者, 在确保规范抗生素治疗的前提下, 探索能够正向调节宿主抗螺旋体免疫的辅助策略, 具有重要的临床意义。其核心目标并非直接抑制或清除免疫细胞, 而是旨在协同抗生素, 帮助恢复有效的免疫清除能力, 同时尽可能避免破坏整体免疫稳态。在梅毒感染中, 适当的 Th17 应答可能与有效清除病原体相关。因此, 在抗生素治疗的同时, 采用安全的免疫增强手段适度促进 Th17 分化或功能, 可能是一种辅助方向。一种较为安全的思路是通过激活天然免疫受体, 间接营造有利于 Th17 分化的细胞因子环境。例如, TLR2 已被证实能够在体外和动物模型中促进初始 T 细胞向 Th17 分化[61]。另一个是针对 STAT3 通路的安全激活策略, STAT3 是 Th17 细胞分化的关键转录因子。不同于肿瘤治疗中直接使用激酶抑制剂, 在感染免疫辅助治疗中, 考虑的是如何安全地支持 STAT3 的正常功能。某些营养素和代谢物可影响 STAT3 通路。例如, 维生素 C (抗坏血酸) 作为多种  $\alpha$ -酮戊二酸依赖性双加氧酶的辅助因子, 能够调节表观遗传状态和细胞信号[62]。最后应用免疫增强剂, 例如匹多莫德, 它是一种合成的二肽分子, 具有免疫刺激作用[63]。对于某些免疫应答迟缓的梅毒血清固定患者, 此类药物也许可以作为潜在的免疫辅助治疗探索方向。然而, 尽管这些理论推断具有一定的合理性, 但是目前还缺乏充分的实验数据和临床研究来支持这一假设。因此, 我们需要进一步的科学研究来验证它们在调节 Th17 和 Treg 细胞平衡中的具体作用, 以及它们在梅毒治疗中的潜在应用价值。这将为开发新的免疫治疗策略提供重要的理论和实验基础。

## 10. 结论与展望

随着梅毒患者的增多, 梅毒血清固定现象在临床上也愈发常见, 这已成为梅毒治疗和管理中的一个重要问题。然而, 目前关于梅毒血清固定的发生机制仍不明确, 许多研究表明, 这一现象可能是多种因素共同作用的结果, 其免疫学变化也十分复杂。目前, 对梅毒血清固定发病机制的研究主要集中于免疫学方面。越来越多的证据表明, 血清固定患者普遍存在细胞免疫失衡和免疫抑制现象。在这一过程中, Th17 细胞和 Treg 细胞扮演着重要角色。然而, 现有研究发现, 梅毒血清固定患者的 Th17 细胞水平显著下降, 而 Treg 细胞水平增高, 这表明集体的免疫功能受到了抑制, 这种抑制作用可能导致免疫应答的整

体失衡, 进而影响机体对病原体的清除能力。总的来说, 尽管 Th17 细胞和 Treg 细胞在梅毒血清固定中的确切作用机制尚未完全阐明, 但是它们可能通过影响免疫应答的平衡和调节炎症反应来参与梅毒血清固定的发病过程。因此, 进一步深入研究 Th17 细胞和 Treg 细胞在梅毒血清固定机制中的作用, 不仅有助于更好地理解这一现象的免疫学基础, 还可能为开发梅毒的新型治疗策略和预防措施提供重要的理论依据。例如, 未来的研究可以探索通过调节 Th17 细胞和 Treg 细胞活性或其分泌的细胞因子来恢复免疫平衡, 从而改善梅毒血清固定患者的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Chen, Q., Wu, W., Wang, L., Huang, H. and Wang, L. (2025) Symptomatic Neurosyphilis in HIV-Negative Patients: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Public Health*, **13**, Article 1505818. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1505818>
- [2] Bathobakae, L., Russo, J., Bashir, R., Vidreiro, A., Phuu, P., Wilkinson, T., et al. (2024) Novelty in the Gut: A Review of the Gastrointestinal Manifestations of Syphilis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **59**, 1306-1313. <https://doi.org/10.1080/00365521.2024.2429676>
- [3] Arisawa, Y., Sugawara, K., Morioka, H. and Takada, K. (2024) Syphilis Showing Multiple Pulmonary Nodules without Respiratory Symptoms. *Internal Medicine*, **63**, 885-886. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1754-23>
- [4] Chen, T., Wan, B., Wang, M., Lin, S., Wu, Y. and Huang, J. (2023) Evaluating the Global, Regional, and National Impact of Syphilis: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 11386. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38294-4>
- [5] Sankaran, D., Partridge, E. and Lakshminrusimha, S. (2023) Congenital Syphilis—An Illustrative Review. *Children*, **10**, Article 1310. <https://doi.org/10.3390/children10081310>
- [6] Peeling, R.W., Mabey, D., Chen, X. and Garcia, P.J. (2023) Syphilis. *The Lancet*, **402**, 336-346. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02348-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02348-0)
- [7] Tao, Y., Chen, M.Y., Tucker, J.D., Ong, J.J., Tang, W., Wong, N.S., et al. (2019) A Nationwide Spatiotemporal Analysis of Syphilis over 21 Years and Implications for Prevention and Control in China. *Clinical Infectious Diseases*, **70**, 136-139. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz331>
- [8] Li, J., Yang, Y., Huang, B. and Zeng, J. (2024) Epidemiological Characteristics of Syphilis in Mainland China, 2004 to 2019. *Journal of International Medical Research*, **52**. <https://doi.org/10.1177/03000605241258465>
- [9] 周平玉. 梅毒血清固定再认识[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(5): 379-381.
- [10] Tong, M., Lin, L., Liu, G., Zhang, H., Zeng, Y., Zheng, W., et al. (2013) Factors Associated with Serological Cure and the Serofast State of HIV-Negative Patients with Primary, Secondary, Latent, and Tertiary Syphilis. *PLOS ONE*, **8**, e70102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070102>
- [11] Lin, L., Zheng, W., Tong, M., Fu, Z., Liu, G., Fu, J., et al. (2011) Further Evaluation of the Characteristics of *Treponema pallidum*-Specific IgM Antibody in Syphilis Serofast Reaction Patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **71**, 201-207. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.07.005>
- [12] 闫薇臣, 吴捷, 林昌炎, 等. 免疫功能与梅毒血清固定的相关性研究[J]. 医学信息, 2024, 37(13): 106-109.
- [13] Cheng, W., Lu, Y., Chen, R., Ren, H. and Hu, W. (2021) Decreased Blood Natural Killer Cells in Serofast Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Central European Journal of Immunology*, **46**, 509-515. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.111540>
- [14] 温晶, 李珍, 赵伟, 等. 梅毒血清固定患者外周血 Th1, Th2, Treg 和 Th17 相关细胞因子检测[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(6): 356-359.
- [15] Sena, A.C., Wolff, M., Behets, F., Van Damme, K., Martin, D.H., Leone, P., et al. (2012) Response to Therapy Following Retreatment of Serofast Early Syphilis Patients with Benzathine Penicillin. *Clinical Infectious Diseases*, **56**, 420-422. <https://doi.org/10.1093/cid/cis918>
- [16] Ren, R., Wang, L., Zheng, H. and Li, J. (2015) No Improvement in Serological Response among Serofast Latent Patients Retreated with Benzathine Penicillin. *International Journal of STD & AIDS*, **27**, 58-62. <https://doi.org/10.1177/0956462415573677>
- [17] 林小记, 朱青玉. 综合性心理干预对梅毒血清固定患者焦虑、抑郁情绪及生活质量的影响[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(4): 513-514.
- [18] Mills, K.H.G. (2022) IL-17 and IL-17-Producing Cells in Protection versus Pathology. *Nature Reviews Immunology*, **23**,

- 38-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
- [19] Alexander, M.D., Meyers, P.M., English, J.D., Stradford, T.R., Sung, S., Smith, W.S., *et al.* (2014) Symptom Differences and Pretreatment Asymptomatic Interval Affect Outcomes of Stenting for Intracranial Atherosclerotic Disease. *American Journal of Neuroradiology*, **35**, 1157-1162. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3836>
- [20] Bedoya, S.K., Lam, B., Lau, K. and Larkin, J. (2013) Th17 Cells in Immunity and Autoimmunity. *Clinical and Developmental Immunology*, **2013**, Article ID: 986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>
- [21] Yu, F., Sharma, S., Edwards, J., Feigenbaum, L. and Zhu, J. (2014) Dynamic Expression of Transcription Factors T-Bet and GATA-3 by Regulatory T Cells Maintains Immunotolerance. *Nature Immunology*, **16**, 197-206. <https://doi.org/10.1038/ni.3053>
- [22] Ovcinnikovs, V., Ross, E.M., Peterson, L., Edner, N.M., Heuts, F., Ntavli, E., *et al.* (2019) CTLA-4-Mediated Transendocytosis of Costimulatory Molecules Primarily Targets Migratory Dendritic Cells. *Science Immunology*, **4**, eaaw0902. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaw0902>
- [23] Sawant, D.V., Yano, H., Chikina, M., Zhang, Q., Liao, M., Liu, C., *et al.* (2019) Adaptive Plasticity of IL-10<sup>+</sup> and IL-35<sup>+</sup>Treg Cells Cooperatively Promotes Tumor T Cell Exhaustion. *Nature Immunology*, **20**, 724-735. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0346-9>
- [24] Cao, X., Cai, S.F., Fehniger, T.A., Song, J., Collins, L.I., Piwnica-Worms, D.R., *et al.* (2007) Granzyme B and Perforin Are Important for Regulatory T Cell-Mediated Suppression of Tumor Clearance. *Immunity*, **27**, 635-646. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.08.014>
- [25] Keir, M.E., Butte, M.J., Freeman, G.J. and Sharpe, A.H. (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
- [26] 陈丹, 李智铭, 林建新, 等. 梅毒血清固定患者外周血中 Th17/Treg 细胞、Foxp3 和 ROR- $\gamma$ t 的表达水平及相关性研究[J]. 北京医学, 2017, 39(11): 1146-1149.
- [27] Meng, Q., Li, Z., Huang, Z., Chen, N., Lin, W., Zhong, Y., *et al.* (2025) Recombinant Protein TprK Promotes M1 Macrophage Polarization and Phagocytosis by Inducing Indoleamine 2,3-Dioxygenase Protein Production. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1872**, Article ID: 120005. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2025.120005>
- [28] Zhou, L., Lopes, J.E., Chong, M.M.W., Ivanov, I.I., Min, R., Victora, G.D., *et al.* (2008) TGF- $\beta$ -Induced Foxp3 Inhibits TH17 Cell Differentiation by Antagonizing ROR $\gamma$ t Function. *Nature*, **453**, 236-240. <https://doi.org/10.1038/nature06878>
- [29] Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, T.B., Oukka, M., *et al.* (2006) Reciprocal Developmental Pathways for the Generation of Pathogenic Effector TH17 and Regulatory T Cells. *Nature*, **441**, 235-238. <https://doi.org/10.1038/nature04753>
- [30] Wang, C., Zhu, L., Gao, Z., Guan, Z., Lu, H., Shi, M., *et al.* (2014) Increased Interleukin-17 in Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid of Neurosyphilis Patients. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, **8**, e3004. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003004>
- [31] Zhao, W. and Luo, H. (2023) Investigation of the Role of Interleukin 27 in the Immune Regulation of Treg and Th17 Cells in Neurosyphilis Patients. *Folia Neuropathologica*, **61**, 387-395. <https://doi.org/10.5114/fn.2023.132099>
- [32] 关杨, 吴肖冰, 郑锦芬, 等. 梅毒血清固定患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>叉状头螺旋转录因子<sup>+</sup>调节性 T 细胞及其相关因子的表达[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(6): 326-330.
- [33] Yang, L., Anderson, D.E., Baecher-Allan, C., Hastings, W.D., Bettelli, E., Oukka, M., *et al.* (2008) IL-21 and TGF- $\beta$  Are Required for Differentiation of Human TH17 Cells. *Nature*, **454**, 350-352. <https://doi.org/10.1038/nature07021>
- [34] Huang, G., Wang, Y. and Chi, H. (2012) Regulation of TH17 Cell Differentiation by Innate Immune Signals. *Cellular & Molecular Immunology*, **9**, 287-295. <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.10>
- [35] Huang, X.K., Yang, Q.T., Chen, Y.L. and Zhang, G.H. (2014) Correlation of  $\gamma\delta$ -T-Cells, Th17 Cells and IL-17 in Peripheral Blood of Patients with Allergic Rhinitis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, **32**, 235-239.
- [36] Ouyang, X., Zhang, R., Yang, J., Li, Q., Qin, L., Zhu, C., *et al.* (2011) Transcription Factor IRF8 Directs a Silencing Programme for TH17 Cell Differentiation. *Nature Communications*, **2**, Article No. 314. <https://doi.org/10.1038/ncomms1311>
- [37] Lee, S., Moon, J., Lee, A.R., Moon, Y., Choi, J.W., Lee, C.R., *et al.* (2025) mtSTAT3 Suppresses Rheumatoid Arthritis by Regulating Th17 and Synovial Fibroblast Inflammatory Cell Death with Il-17-Mediated Autophagy Dysfunction. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 221-234. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01376-y>
- [38] Kurebayashi, Y., Nagai, S., Ikejiri, A. and Koyasu, S. (2013) Recent Advances in Understanding the Molecular Mechanisms of the Development and Function of th17 Cells. *Genes to Cells*, **18**, 247-265. <https://doi.org/10.1111/gtc.12039>

- [39] 王江, 赵雪妍, 方伟蓉. STAT3/Th17 细胞与干燥综合征的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(3): 420-428.
- [40] Wu, H., Ivanov, I.I., Darce, J., Hattori, K., Shima, T., Umesaki, Y., *et al.* (2010) Gut-Residing Segmented Filamentous Bacteria Drive Autoimmune Arthritis via T Helper 17 Cells. *Immunity*, **32**, 815-827. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.06.001>
- [41] Zhuang, Y., Shi, Y., Liu, X., Zhang, J., Liu, T., Fan, X., *et al.* (2011) *Helicobacter pylori*-Infected Macrophages Induce Th17 Cell Differentiation. *Immunobiology*, **216**, 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.05.005>
- [42] Codolo, G., Amedei, A., Steere, A.C., Papinutto, E., Cappon, A., Polenghi, A., *et al.* (2008) *Borrelia burgdorferi* Napa-Driven Th17 Cell Inflammation in Lyme Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **58**, 3609-3617. <https://doi.org/10.1002/art.23972>
- [43] Ma, X., Gao, Y., Chen, Y., Liu, J., Yang, C., Bao, C., *et al.* (2021) M2-Type Macrophages Induce Tregs Generation by Activating the TGF- $\beta$ /SMAD Signalling Pathway to Promote Colorectal Cancer Development. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 5391-5402. <https://doi.org/10.2147/ott.s336548>
- [44] Sun, H., Lee, H., Kim, S.H., Fernandes de Lima, M., Gingras, A.R., Du, Q., *et al.* (2023) IL-2 Can Signal via Chemokine Receptors to Promote Regulatory T Cells' Suppressive Function. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 112996. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112996>
- [45] Liu, X., Zhang, W., Han, Y., Cheng, H., Liu, Q., Ke, S., *et al.* (2024) FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T Cell Perturbation Mediated by the IFN $\gamma$ -STAT1-IFITM3 Feedback Loop Is Essential for Anti-Tumor Immunity. *Nature Communications*, **15**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44391-9>
- [46] Liu, Y., Wang, L., Predina, J., Han, R., Beier, U.H., Wang, L.S., *et al.* (2013) Inhibition of p300 Impairs Foxp3<sup>+</sup> T Regulatory Cell Function and Promotes Antitumor Immunity. *Nature Medicine*, **19**, 1173-1177. <https://doi.org/10.1038/nm.3286>
- [47] Li, Y., Lu, Y., Lin, S., Li, N., Han, Y., Huang, Q., *et al.* (2021) Insulin Signaling Establishes a Developmental Trajectory of Adipose Regulatory T Cells. *Nature Immunology*, **22**, 1175-1185. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01010-3>
- [48] Arroyo-Jousse, V., Borzutzky, A., Bono, M.R. and Casanello, P. (2023) Maternal Obesity Is Associated with a Higher Number of Regulatory-T-Cells in Newborns without Affecting Suppression. *American Journal of Reproductive Immunology*, **89**, e13687. <https://doi.org/10.1111/aji.13687>
- [49] Takahashi, D., Hoshina, N., Kabumoto, Y., Maeda, Y., Suzuki, A., Tanabe, H., *et al.* (2020) Microbiota-Derived Butyrate Limits the Autoimmune Response by Promoting the Differentiation of Follicular Regulatory T Cells. *eBioMedicine*, **58**, Article ID: 102913. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102913>
- [50] Du, H., Yue, S., Niu, D., Liu, C., Zhang, L., Chen, J., *et al.* (2022) Gut Microflora Modulates Th17/Treg Cell Differentiation in Experimental Autoimmune Prostatitis via the Short-Chain Fatty Acid Propionate. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 915218. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.915218>
- [51] Yang, X.O., Nurieva, R., Martinez, G.J., Kang, H.S., Chung, Y., Pappu, B.P., *et al.* (2008) Molecular Antagonism and Plasticity of Regulatory and Inflammatory T Cell Programs. *Immunity*, **29**, 44-56. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.05.007>
- [52] Lee, G.R. (2018) The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 730. <https://doi.org/10.3390/ijms19030730>
- [53] Zhang, X., Zhang, X., Qiu, C., Shen, H., Zhang, H., He, Z., *et al.* (2021) The Imbalance of Th17/Treg via STAT3 Activation Modulates Cognitive Impairment in *P. gingivalis* LPS-Induced Periodontitis Mice. *Journal of Leukocyte Biology*, **110**, 511-524. <https://doi.org/10.1002/jlb.3ma0521-742rrr>
- [54] Hajimoradi, M., Rezalotfi, A., Esmailnejad-Ahranjani, P., Mohammad Hassan, Z. and Ebrahimi, M. (2022) STAT3 Inactivation Suppresses Stemness Properties in Gastric Cancer Stem Cells and Promotes Th17 in Treg/Th17 Balance. *International Immunopharmacology*, **111**, Article ID: 109048. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109048>
- [55] Korn, T., Mitsdoerffer, M., Croxford, A.L., Awasthi, A., Dardalhon, V.A., Galileos, G., *et al.* (2008) IL-6 Controls Th17 Immunity *In Vivo* by Inhibiting the Conversion of Conventional T Cells into Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 18460-18465. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809850105>
- [56] 闫虎儿, 雒靖莎, 闫欢欢. Th17 与 Treg 平衡的研究进展[J]. 新疆医学, 2024, 54(7): 847-852.
- [57] Mu, P., Huo, J., Li, X., Li, W., Li, X., Ao, J., *et al.* (2022) IL-2 Signaling Couples the MAPK and mTORC1 Axes to Promote T Cell Proliferation and Differentiation in Teleosts. *The Journal of Immunology*, **208**, 1616-1631. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100764>
- [58] Wu, C., Yosef, N., Thalhamer, T., Zhu, C., Xiao, S., Kishi, Y., *et al.* (2013) Induction of Pathogenic Th17 Cells by Inducible Salt-Sensing Kinase SGK1. *Nature*, **496**, 513-517. <https://doi.org/10.1038/nature11984>
- [59] Côte-Real, B.F., Hamad, I., Arroyo Hornero, R., Geisberger, S., Roels, J., Van Zeebroeck, L., *et al.* (2023) Sodium

- 
- Perturbs Mitochondrial Respiration and Induces Dysfunctional Tregs. *Cell Metabolism*, **35**, 299-315.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.01.009>
- [60] Hsu, T. and Lai, M. (2018) Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  Plays a Predominantly Negative Role in Regulatory T Cell Functions. *Journal of Leukocyte Biology*, **104**, 911-918. <https://doi.org/10.1002/jlb.mr1217-481r>
- [61] Wilson, A.S., Randall, K.L., Pettitt, J.A., Ellyard, J.I., Blumenthal, A., Enders, A., *et al.* (2022) Neutrophil Extracellular Traps and Their Histones Promote Th17 Cell Differentiation Directly via TLR2. *Nature Communications*, **13**, Article No. 528. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28172-4>
- [62] Huijskens, M.J.A.J., Walczak, M., Sarkar, S., Atrafi, F., Senden-Gijsbers, B.L.M.G., Tilanus, M.G.J., *et al.* (2015) Ascorbic Acid Promotes Proliferation of Natural Killer Cell Populations in Culture Systems Applicable for Natural Killer Cell Therapy. *Cytotherapy*, **17**, 613-620. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.01.004>
- [63] Zhao, N., Liu, C., Zhu, C., Dong, X. and Liu, X. (2019) Pidotimod: A Review of Its Pharmacological Features and Clinical Effectiveness in Respiratory Tract Infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **17**, 803-818. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1679118>