

中医药调控Th17/Treg细胞平衡在类风湿性关节炎中的机制探讨

胡雅琦¹, 朱 英^{2*}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院针灸科, 广西 南宁

收稿日期: 2024年11月10日; 录用日期: 2024年12月6日; 发布日期: 2024年12月23日

摘 要

类风湿性关节炎是临床常见的累及关节及周围软组织的一种慢性自身免疫性疾病, 其发病与自身免疫反应密切相关, 主要依附于辅助性T细胞(Th17)及调节性T细胞(Treg)失衡, 机体免疫稳态失调所致, 因此, 调节Th17/Treg平衡逐渐成为临床防治RA的新靶点。文章旨在探讨近五年来单味中药有效成分、中药复方及中医外治在恢复Th17/Treg细胞平衡的作用机制, 总结其通过调节炎症因子生成、干预信号通路等发挥的治疗作用, 以期为临床采用中医药作为RA替代疗法提供坚实的理论依据。

关键词

类风湿性关节炎, 辅助性T细胞, 调节性T细胞, 中药有效成分, 中药复方, 中医外治

Exploring the Mechanism of Regulation of Th17/Treg Cell Balance by Traditional Chinese Medicine in Rheumatoid Arthritis

Yaqi Hu¹, Ying Zhu^{2*}

¹Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Department of Acupuncture and Moxibustion, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Nov. 10th, 2024; accepted: Dec. 6th, 2024; published: Dec. 23rd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 胡雅琦, 朱英. 中医药调控 Th17/Treg 细胞平衡在类风湿性关节炎中的机制探讨[J]. 中医学, 2024, 13(12): 3488-3495. DOI: 10.12677/tcm.2024.1312522

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic autoimmune disease affecting joints and surrounding soft tissues. Its pathogenesis is closely related to autoimmune response, mainly dependent on the imbalance of helper T cells (Th17) and regulatory T cells (Treg), and the imbalance of immune homeostasis. Therefore, regulating the Th17/Treg balance has gradually become a new target for the clinical prevention and treatment of RA. This article aims to explore the mechanism of single TCM active ingredients, TCM compound, and external treatment in restoring the balance of Th17/Treg cells in the past five years and summarize its therapeutic effects by regulating the production of inflammatory factors and interfering with signaling pathways, so as to provide a solid theoretical basis for clinical application of TCM as an alternative therapy for RA.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Th17, Treg, Active Components of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine Compound Formula, External Treatment of Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 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. 引言

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)作为一种全身免疫系统功能失调所触发的慢性炎症性疾病,其病理特征在于促炎因子在血液循环中异常释放,这一过程主要累及关节及周围软组织,进而诱发持续的自身免疫性炎症反应[1][2]。RA 的临床表现多样,显著特征包括关节区域的肿胀、疼痛以及滑膜炎等症状,若上述症状未得到有效控制,将进一步演变为关节畸形及功能受限,严重时还会波及其他组织和器官,造成广泛性损害,另外,该病复杂的并发症与患者的预后紧密相关,不仅显著提高患者的致残风险,还可导致死亡率不断攀升[3][4],成为不容忽视的公共卫生挑战,因此降低 RA 的活动强度,有效防范全身并发症构成了治疗该疾病的核心策略。流行病学调查结果显示,RA 作为一种全球性疾病,其患者广泛散布于世界各地,约占全球人口总数的 1%,在我国,该病的流行状况尤为显著,发病率介于 3.6%~5.0%区间,且呈现出明显的性别差异,女性罹患此病的比例显著高于男性[5][6]。近年来,RA 患病率逐年增高,进一步凸显了 RA 在公共卫生领域的重要性及其防控策略的紧迫性。

目前 RA 的发病机制尚未完全明晰,部分学者倾向于将其复杂的成因归咎于环境暴露、遗传因素及免疫系统功能异常等,RA 的病理过程往往伴随着免疫细胞浸润现象,这一特征成为了理解 RA 发病机制的关键[7]。机体的免疫稳态主要依附于调节性 T 细胞(Regulatory T Cell, Treg)和辅助性 T 细胞 17 (Helper T Cell 17, Th17)的细胞平衡作用,在 RA 的病理进展与发病机制中,CD4⁺T 细胞亚群中的 Th17 与 Treg 作为一对功能相互拮抗的关键亚群,扮演着举足轻重的角色,这两类细胞亚群的异常分化状态或功能性缺陷均可诱发并加剧炎症反应的产生,因此理解并调控两者的细胞平衡状态对于探索 RA 的有效治疗策略具有重要意义[8]。在炎症反应的起始与持续进程中,微小核糖核酸(micro RNA, mi RNA)作为一类短链的非编码 RNA 分子,通过与信使 RNA 的特异性结合,进而介导对目标基因转录过程的精细调控,实现其表达的抑制或降解,从而在炎症过程中发挥着重要的调节作用。在 RA 的疾病演变过程中,mi RNA 扮演着多重关键角色,不仅展现出对 Th17/Treg 细胞失衡的调节潜力,其水平波动还成为辅助 RA 早期诊断、

鉴别诊断及作为预测个体对特定 RA 治疗药物反应敏感性的生物标志物, 为个性化医疗策略的制定提供了科学依据[9]。机体的免疫稳态一旦打破, 则会诱发 RA、炎症性肠病、牛皮癣等自身免疫性疾病。目前, 临床上运用中医药干预疗法治疗 RA 已被广泛实践, 中医药具有多靶点治疗的特点, 且中药有效成分、中药复方及中医外治等均对 Th17、Treg 细胞的分化及两者平衡具有调节作用, 鉴于此, 本文聚焦于 Th17/Treg 细胞间免疫平衡的调控机制, 深度剖析中医药在 RA 治疗中的干预策略及潜在的作用机理, 系统评估其实际临床疗效, 以此进行综述, 以期 RA 治疗的研究提供一定理论依据。

2. Th17 和 Treg 生物学特性

Th17 细胞于 2005 年在小鼠自身免疫疾病模型中首次报道发现, 标志着对免疫应答复杂性的新认识, 是白细胞介素 17 (Interleukin-17, IL-17) 的主要生产者, 且被广泛视为一种高度同源的促炎性细胞群体[10]。初始 CD4⁺T 细胞在抗原呈递细胞(Antigen-Presenting Cell, APCs)和特定细胞因子 IL-6、低浓度转化生长因子 β (Trans-Forming Growth Factor- β , TGF- β) 的共同协同作用下产生 Th17 细胞, 可诱导分泌多种细胞因子, 如 IL-6、IL-17、IL-22 等。在免疫调节网络中, IL-6 与 TGF- β 发挥协同作用, 激活信号转导与转录激活因子 3 (Signal Transduction and Activator of Transcription3, STAT3), 这一过程通过 IL-6-JAK-STAT3 轴进而实现, 该轴可上调转录因子维甲酸相关孤核受体 γ t (Retinoid-Related Orphan Nuclear Receptor γ t, ROR γ t) 的表达水平以实现 Th17 细胞群的扩增, 从而刺激更多细胞因子产生, 进一步诱导趋化因子招募中性粒细胞以加重局部炎症反应。此外, 在 IL-6 的参与下, 信号分子与 STAT3 的特定结合位点发生高效互作, 进而触发 mi R-183-96-182 簇的活性增强, 以上调 IL-1R 及 IL-23R 的表达水平, 随后 Th17 的分化进程得以被正向调控, 其分化状态逐渐稳固, 最终减缓了炎症介质的释放速率[11] [12]。

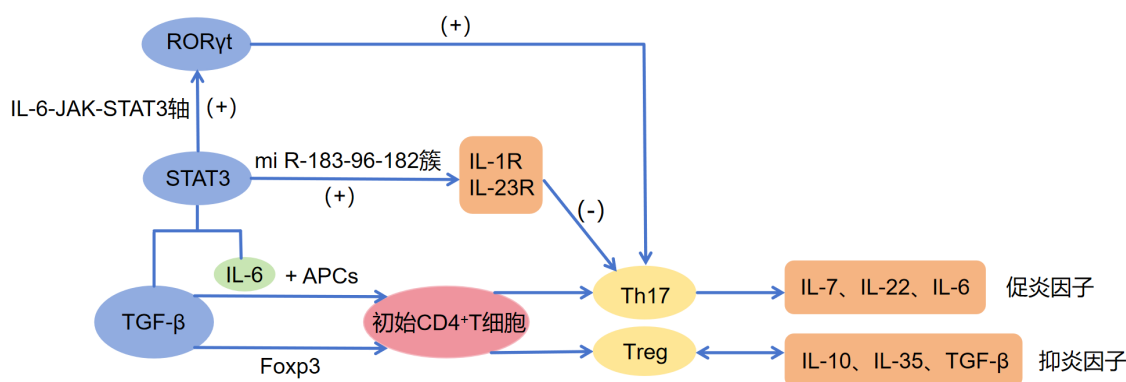


Figure 1. Differentiation mechanism of Th17/Treg cells

图 1. Th17/Treg 细胞的分化机制

Treg 其核心功能在于负向调控免疫反应, 有效预防免疫病理状态的发生, 这一细胞亚群主要响应于 TGF- β 及转录因子叉头状蛋白 p3 (Forkhead Box p3, Foxp3) 的诱导作用, 进而分泌一系列抗炎细胞因子, 如 IL-10、IL-35 及 TGF- β 本身, 共同参与多种免疫性疾病的发生, 展现了 Treg 细胞维持免疫稳态中的核心地位[13]。Treg 所分泌的抗炎细胞因子对其又具有反向调节作用, 可介导其发育及调节免疫功能等。IL-10 作为关键性抑制性细胞因子, 具有间接抑制免疫活性的效能, 当 IL-10 在血清及滑膜液中的浓度显著升高时, 可有效遏制中性粒细胞向滑膜组织的侵袭和活化, 通过占据 T 细胞表面共刺激受体的结合位点, 形成了一种有效的竞争机制, 从而抑制关键性促炎细胞因子的表达与释放, 因此 Treg 细胞可通过多途径来调控 CD4⁺T 细胞的活化与表达, 确保机体免疫稳态的维持[14]。另外, 在 Treg 细胞的发育及功能特性表达中, Foxp3 也发挥着不可或缺的关键作用, 作为 Treg 的标志性分子, 不仅确保其正常分化, 还

影响其功能的有效执行[15]。研究表明, 在 Treg 细胞的特异性鉴定中, Foxp3 扮演着标志性角色, 当血清内 Foxp3 浓度下调时, 阻碍 T 细胞向 Treg 方向分化, 进而引发 Treg 细胞缺陷状态, 其免疫应答的抑制作用也随之降低, 这一变化最终可使机体炎症反应进一步加深[16]。

Th17/Treg 在自身免疫应答与炎症反应过程中, Th17 作为促炎细胞群, 主要发挥过度免疫激活的作用, 而 Treg 分泌抗炎细胞因子, 主要发挥抑制免疫应答, 控制炎症反应的作用, 两者作用机制相反, 共同维持机体的免疫稳态, 一旦细胞失衡则会诱发自身免疫性疾病、炎症性疾病等。Th17/Treg 的分化过程见图 1。

3. Th17/Treg 细胞失衡与 RA 的关系

RA 显著特征在于免疫细胞的持续性关节浸润, 这一过程触发了持续的滑膜炎现象, 进而引发关节结构的渐进性损害与功能衰退, 炎症贯穿疾病的整个演变过程, 且核心机制主要由 T 细胞介导的免疫反应所驱动[17]。Th17 在 STAT3 和 ROR γ t 共同作用下分泌促炎细胞因子, 如 IL-6、IL-17、IL-22 等。在外周血中, IL-17 的升高与 RA 的发生发展密切相关, IL-17 可启动 IL-17A 及 IL-7R 的表达, 前者激活单核细胞、上皮细胞、内皮细胞等分泌趋化因子, 募集中性粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞等, 触发成纤维细胞样滑膜细胞激活, 从而产生持续的炎症反应, 导致软骨和骨损伤, 后者在血清及滑膜液中高水平表达可加剧关节炎和糜烂程度, IL-17 已被证实具有增强促炎信号的作用[12]。Treg 主要通过其分泌的效应细胞因子 IL-10 及 TGF- β 来抑制炎症的级联和放大反应, 从而抑制自身免疫性疾病, 控制炎症的进展程度[18]。TGF- β 通过增加相应细胞的免疫耐受, 进一步促进 Treg 细胞分化, 外周血中 Treg 数目增多时, 则会抑制保护性 Treg 细胞反应, 抑制免疫应答, 改善患者的临床症状[19]。因此, Th17 反应增强或 Treg 缺陷驱动, RA 患者自身免疫扩大, 引起细胞平衡紊乱, 可介导免疫性疾病的发生。

Wajda 等[20]研究发现, RA 患者外周血样本中, 促炎性 Th17 细胞占比相较于对照组呈上升趋势, 而 Treg 细胞百分比则明显下降, 显著低于对照组水平, RA 患者血清内 IL-2、IL-17 及 IL-22 等细胞因子浓度均高于对照组, 这一发现指明 RA 疾病状态下 Th17 细胞与 Treg 细胞之间平衡状态被破坏, 其程度与外周血循环中 Th17 和 Treg 的数量紧密相关, 且该比例的增加趋势与体内炎症反应的发展呈正相关。Hu 等[21]的研究结果相类似, Smad7 作为 TGF- β 信号通路中的重要抑制分子, 在 RA 的发生过程中起到保护作用, Smad7 缺失或数量减少, 可导致通路激活, 进而诱导滑膜炎炎症反应, RA 疾病的活动度也就越高[22], 而 Smad7 缺失与 Th17/Treg 细胞失调相关, 机体发生炎症反应时, Th17 在 Treg 群体上移位, 细胞因子表达失常, 血清中 IL-6、IL-17 水平增高, 局部关节肿胀和压痛程度进一步加重。综上所述, 靶向调节 Th17/Treg 细胞平衡是预防和治疗 RA 的重要治疗策略。

4. 中医药对 RA 中 Th17/Treg 失衡的调控

4.1. 单味中药有效成分对 Th17/Treg 失衡的调控

益母草生物碱具有多种生物活性, 包括细胞凋亡及抗炎特性, Du 等[23]研究发现益母草碱治疗 RA 对受损的 Th17/Treg 细胞平衡有直接恢复作用, 其抑制具有 pdz 结合基序的转录共激活子(TAZ)过度表达, 在调控免疫微环境的过程中, 旨在通过降低促炎细胞因子如 IL-17、IL-1 β 及 TNF- α 的表达丰度, 同步提升抗炎性细胞因子 IL-10 的浓度, 以此促进 Th17/Treg 恢复平衡状态, 此平衡的重塑对缓解局部及全身的炎症环境具有至关重要的意义。源自肉桂的特定多酚成分——肉桂单宁 D1 (*Cinnamomum tamala*, CTD-1) 具有良好的免疫调节潜能。该化合物通过调控实验小鼠体内免疫因子的平衡, 主要表现为降低血清中促炎细胞因子 IL-17、IL-6、IL-1 β 水平, 促进抗炎细胞因子 TGF- β 、IL-10 释放, 进一步导致 Th17 亚群比例下降, Treg 亚群比例上升, 最终实现 Th17/Treg 比值降低, 表明 CTD-1 可纠正 Th17/Treg 失衡, 调控

炎症因子表达, 抑制过度免疫反应[24]。田锋祥等[25]研究发现三七的主要活性成分三七总皂苷可显著降低 Treg 再分化体系中 CD4 + IL-17 + Th17 细胞的比例和 IL-17A 的分泌水平, 抑制 ROR γ t 和 IL-17 的表达, 表明一定浓度的三七总皂苷可抑制 Treg 再分化为 Th17, 调控 Treg/Th17 平衡, 进而防治 RA 的发生和发展。综上, 目前已有大量研究表明单味中药有效成分对于 RA 疾病的 Th17/Treg 细胞平衡具有明显的干预调控作用, 主要以苷类、生物碱、植物提取物等成分居多, 其作用机制主要包括调节炎症因子表达、调节免疫等来重构 Th17/Treg 细胞平衡, 促进疾病的治疗。

4.2. 中药复方对 Th17/Treg 失衡的调控

《金匱要略》中首次记载的治疗 RA 的中医经验方剂桂枝芍药知母汤, 具有温经散寒、祛湿通络等功效, 该方由桂枝、知母、芍药、麻黄、生姜、白术、防风、附子等药物组成, 李楠等[26]研究发现其治疗 RA 的疗效确切, 主要通过 JAK2/STAT3 信号通路调控 Th17 细胞比例的下降及其标志性炎症细胞因子 IL-17、IL-22 的释放减少, 同步强化 Treg 细胞的分化潜能, 提升抗炎性细胞因子 TGF- β 与 IL-10 的表达水平, 旨在全方位调节 Th17 与 Treg 细胞群体之间的动态平衡, 从而有效纠正机体内免疫系统的功能紊乱状态, 实现针对 RA 的治疗作用。周仲瑛教授的自拟临床验方滋肾通络方由雷公藤、生地、僵蚕、青风藤、三七五味药相配伍, 共奏滋肾养阴、祛风除湿、化痰祛瘀的功效。动物试验研究显示, 此方具有双重抑制效应, 即在维持 CD4⁺T 细胞活性不受干扰的前提下, 有效遏制 ROR γ t 及 IL-17 的表达, 以减少促炎因子 IL-17 的释放。同时, 它直接作用于体外培养的 Th17 细胞, 抑制其分化进程及分泌功能, 促使 Th17/Treg 细胞间平衡得以重新确立[27]。甘草附子汤主要由甘草、制附子、白术和桂枝组成, 具有温阳散寒、祛风除湿之功效, 其应用范围广泛, 尤擅治疗寒湿痹阻型 RA 患者, 经上方干预治疗后, 于小鼠外周血样本中观测到 IL-10 的浓度显著攀升, IL-6、IL-17 及 TNF- α 的释放则出现明显的下降趋势, 这一发现表明甘草附子汤可有效调控关键细胞因子的平衡状态, 促进 Th17/Treg 细胞亚群间的稳态恢复, 达到减轻体内炎症反应的目的[28]。综上所述, 针对 RA 的治疗而言, 中药复方制剂展现了良好的治疗效果, 其疗效不仅在临床实践中得以验证, 更在科研领域引起了广泛的关注与深入研究, 其通过独特的药理机制, 干预炎症性细胞因子的分泌, 有效调控细胞通路传导等, 来改善促炎因子或抑炎因子的表达, 调控 Th17/Treg 细胞平衡, 实现对 RA 症状的缓解及控制, 也为 RA 患者提供了更为多样化和个性化的治疗选择。

4.3. 中医外治对 Th17/Treg 失衡的调控

中医外治疗法是治疗 RA 的一种补充和替代疗法, 目前常见的包括针刺、灸法、穴位贴敷等, 均可在不同程度上改善患者的不适症状。研究表明, 针刺可以同时调节多种细胞因子和趋化因子的水平, 针刺足三里穴可以触发并激活机体内在自我调节机制, 可有效对抗 RA 所引发的炎症反应, 具体而言, 该疗法显著降低了胶原诱导性关节炎(CIA)模型大鼠关节区域炎性细胞的浸润程度, 降低 TNF- α , IL-1 β 水平, 提高抑炎因子 IL-10 水平, Treg 细胞占比上升, Th17/Treg 比值下降[29]。刘梨等[30]研究发现电针疗法可实现对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性抑制, 提升机体的自噬能力, 这一过程伴随着血清中 IL-2 含量降低, 有效逆转了 Th17 与 Treg 细胞失衡, 上述效应的协同作用不仅纠正了关节的炎性反应, 还抑制了关节炎的临床症状, 为治疗 RA 提供了新视角及策略。艾灸具有温经止痛, 扶阳固本之功效。高秀花等[31]研究发现在 RA 的中医外治疗法中, 艾灸对家兔模型的滑膜液内细胞因子 IL-10 与 IL-17 的含量具有显著的调控能力, 影响了滑膜组织中转录因子 Foxp3 及 ROR γ t 的表达模式, 这一干预作用有效平衡了 Th17/Treg 细胞转录因子平衡, 进而实现了其具有明显的消肿、抗炎作用。李明哲等[32]采用温针灸联合中药疗法治疗 RA, 患者体内 IL-17、RF 水平降低, IL-10 水平升高, 修正 Th17/Treg 免疫平衡向 Treg 偏

移, 此研究证实了温针灸可提高机体的抗炎能力, 增强免疫调节作用。穴位贴敷疗法, 作为中医领域中独特的内病外治手段, 巧妙地融合了穴位的独特效应与药物的治疗效力, 两者相辅相成, 旨在通过给予体表特定穴位贴敷给药, 从而实现预防、治疗疾病的双重目标。张炜烨等[33]应用川芎凝胶贴膏对足三里穴经皮给药治疗, 研究发现川芎凝胶贴膏对免疫指标 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的抑制效应显著, 使血清中 Th17 水平降低, 妨碍 Th17 所诱发的免疫应答及炎症反应。王锐等[34]将独活凝胶贴膏置于家兔阳陵泉穴处治疗 RA, 发现穴位给药可与血液中 IL-1 β 、TNF- α 及 IL-6 建立不同的 PK-PD 模型, 进而影响促炎因子的释放, 抑炎因子浓度相对升高, Th17/Treg 细胞趋于平衡。

综上, 中医外治疗法在调控 Th17/Treg 平衡以防治 RA 方面, 展现出多靶点干预、副作用轻微及疗效显著等多重优势, 其作用机理的核心在于通过减少 Th17 细胞占比, 减轻过度免疫应答, 促进 Treg 细胞的生成与分化进程, 提升抗炎细胞群体比例, 以此引导并优化免疫系统的应答模式, 确保治疗过程的安全性及有效性。

5. 小结与展望

RA 作为长期迁延的自身免疫性病理状态的一种疾病, 根据其复杂多变的临床表现, 在中医理论中可将其纳入“痹证”范畴, 中医将其诊断为“尪痹”, 其病机主要归结于风、寒、湿、热之邪闭阻于经脉, 流注关节, 日久所致痰浊、瘀血病理产物堆积于局部所致不通则痛, 或气血不足, 肝肾失养所致不荣则痛[35] [36]。目前已有大量的研究均证实了 Th17/Treg 轴失衡是 RA 发病的关键因素。笔者通过分析近五年国内外学者对中医药调节 Th17/Treg 细胞平衡以治疗 RA 的潜在机制后, 认为单味中药成分如苷类、生物碱及植物精粹, 连同中药有效成分及中药复方, 均从不同角度呈现出对调控 RA 中 Th17/Treg 平衡轴系的显著优势与潜力, 中药复方多以温经、散寒、祛湿、通络、滋肾、养阴、化痰、祛瘀等为主, 正与 RA 寒湿阻络、肝肾亏虚、痰瘀互结的病机相对应。中医调控 Th17/Treg 平衡主要通过调控 ROR γ t 和 Foxp3 表达, 降低 Th17 比值, 抑制促炎因子 IL-17、IL-6、IL-22 的分泌与表达, 减少炎性细胞聚集, 增强 Treg 细胞分化, 上调抗炎细胞因子 IL-10、IL-35、TGF- β 水平, 减少相关抗体, 降低免疫损伤, 恢复 Th17/Treg 细胞平衡来干预治疗 RA 的功效。

本文就中医药调节 Th17/Treg 细胞平衡治疗 RA 的成果进行总结, 以期为进一步研究提供参考, 根据目前国内外研究状况而言, 中医药防治 RA 仍存在一定局限: 一是中药成分繁多, 且临床大多选取动物试验为主, 缺乏临床研究; 二是在研究过程中缺乏对有效成分及中药复方与相关细胞通路间的机制探讨, 缺乏基础研究转向临床研究的基本要素; 三是对于 RA 的中医诊疗标准尚欠规范化, 大多教授自拟经验方难以大规模推广应用。因此, 针对中医药在调节 Th17/Treg 细胞平衡以实现其防治效能的研究领域仍需持续深化探索, 今后应聚焦于分子机制的深度剖析, 推动实施高质量临床试验设计, 旨在为中医药应用治疗 RA 策略的构建提供坚实可靠的循证医学基础, 确保研究结论的科学性与说服力。

参考文献

- [1] Di Matteo, A., Bathon, J.M. and Emery, P. (2023) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, **402**, 2019-2033. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01525-8)
- [2] Radu, A. and Bungau, S.G. (2021) Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, **10**, Article 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- [3] 曾仙月, 王东军, 孙璇, 等. 国内类风湿关节炎临床诊疗指南与专家共识方法学质量系统评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(4): 1425-1433.
- [4] Jiang, N., Li, Q., Li, H., Fang, Y., Wu, L., Duan, X., et al. (2022) Chinese Registry of Rheumatoid Arthritis (CREDIT) V: Sex Impacts Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients. *Chinese Medical Journal*, **135**, 2210-2217. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002110>

- [5] 贺叶彬, 胡鲲, 苏军, 等. 贵州省黔南州农村少数民族 20-79 岁居民类风湿关节炎流行病学调查[J]. 现代预防医学, 2020, 47(2): 219-222.
- [6] 崔家康, 姜泉, 唐晓颇, 等. 类风湿关节炎 1602 例患者发病季节及地域因素分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4808-4811.
- [7] van Delft, M.A.M. and Huizinga, T.W.J. (2020) An Overview of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Autoimmunity*, **110**, Article 102392. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102392>
- [8] 张玉红, 单新洁, 周俊. miR-155 通过 SOCS1/STAT3 途径调控类风湿性关节炎中炎症反应和 Th17/Treg 失衡[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(13): 1791-1796.
- [9] Evangelatos, G., Fragoulis, G.E., Koulouri, V. and Lambrou, G.I. (2019) Micrnas in Rheumatoid Arthritis: From Pathogenesis to Clinical Impact. *Autoimmunity Reviews*, **18**, Article 102391. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102391>
- [10] Hu, D., Tjon, E.C., Andersson, K.M., Molica, G.M., Pham, M.C., Healy, B., et al. (2020) Aberrant Expression of USF2 in Refractory Rheumatoid Arthritis and Its Regulation of Proinflammatory Cytokines in Th17 Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 30639-30648. <https://doi.org/10.1073/pnas.2007935117>
- [11] Yasuda, K., Takeuchi, Y. and Hirota, K. (2019) The Pathogenicity of Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Seminars in Immunopathology*, **41**, 283-297. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00733-8>
- [12] Meyer, A., Parmar, P.J. and Shahrara, S. (2022) Significance of IL-7 and IL-7R in RA and Autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article 103120. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103120>
- [13] Ohkura, N. and Sakaguchi, S. (2020) Transcriptional and Epigenetic Basis of Treg Cell Development and Function: Its Genetic Anomalies or Variations in Autoimmune Diseases. *Cell Research*, **30**, 465-474. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0324-7>
- [14] Chen, Z., Bozec, A., Ramming, A. and Schett, G. (2018) Anti-Inflammatory and Immune-Regulatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 9-17. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0109-2>
- [15] 熊莺, 李运曼. 上调 Foxp3⁺调节性 T 细胞在治疗类风湿性关节炎策略中的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(9): 1270-1275.
- [16] Sumida, T.S., Cheru, N.T. and Hafler, D.A. (2024) The Regulation and Differentiation of Regulatory T Cells and Their Dysfunction in Autoimmune Diseases. *Nature Reviews Immunology*, **24**, 503-517. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-00994-x>
- [17] 钱治, 仲泽远, 崔元斌, 等. T 细胞与骨代谢[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(11): 1404-1410.
- [18] 张昱佳, 钱友坤, 朱一成, 等. FOXP3⁺调节性 T 细胞与非感染性炎症疾病[J]. 生命科学, 2020, 32(9): 879-889.
- [19] 杜文静, 罗莉, 孟岩, 等. 类风湿关节炎小鼠模型中 Bregs 细胞、IL-10 和 TGF- β 的变化及其内在关系[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(21): 2566-2569.
- [20] Paradowska-Gorycka, A., Wajda, A., Romanowska-Próchnicka, K., Walczuk, E., Kuca-Warnawin, E., Kmiolek, T., et al. (2020) Th17/Treg-Related Transcriptional Factor Expression and Cytokine Profile in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 572858. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572858>
- [21] Hu, Y., Xu, B., He, J., Shan, H., Zhou, G., Wang, D., et al. (2023) Hypermethylation of Smad7 in CD4⁺ T Cells Is Associated with the Disease Activity of Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1104881. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1104881>
- [22] 付蓓蓓, 陆雨琳, 陈萌檬, 等. TGF- β /Smad 信号通路在类风湿性关节炎相关的间质性肺纤维化小鼠中的作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(3): 483-488.
- [23] Du, Y., Chen, Z., Liu, M., Liu, Q., Lin, C., Chu, C., et al. (2020) Leonurine Regulates Treg/Th17 Balance to Attenuate Rheumatoid Arthritis through Inhibition of TAZ Expression. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 556526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.556526>
- [24] Shi, C., Zhang, H., Wang, X., Jin, B., Jia, Q., Li, Y., et al. (2020) Cinnamtannin D1 Attenuates Autoimmune Arthritis by Regulating the Balance of Th17 and Treg Cells through Inhibition of Aryl Hydrocarbon Receptor Expression. *Pharmacological Research*, **151**, Article 104513. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104513>
- [25] 田锋祥, 张明菲, 申美玉, 等. 三七总皂苷对调节性 T 细胞再分化为辅助性 T 细胞的影响[J]. 华西药理学杂志, 2024, 39(1): 33-36.
- [26] 李楠, 杨海芯, 曾珊, 等. 桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎 Th17/Treg 细胞失衡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2567-2571.
- [27] 杨培, 范瑶婕, 张明菲, 等. 滋肾通络方干预小鼠 Th17 细胞分化和活性的作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(8): 967-971.

- [28] 易延遼, 朱怡萍, 许传明, 等. 甘草附子汤对胶原诱导性关节炎小鼠 Th17 和 Treg 细胞的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 85-88.
- [29] Zhang, Y., Wang, H., Gong, Y., Yang, F., Wang, S., Liu, Y., *et al.* (2023) Pathological Pathway Analysis in an Experimental Rheumatoid Arthritis Model and the Tissue Repair Effect of Acupuncture at St36. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1164157. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1164157>
- [30] 刘梨, 龚志贤, 李鑫, 等. 电针对类风湿性关节炎大鼠足趾滑膜组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 995-998.
- [31] 高秀花, 刘旭光, 晋松, 等. 艾灸对实验性 RA 家兔 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1404-1406.
- [32] 李明哲, 陶江涛, 梁振新. 温针灸联合健脾通络方治疗对类风湿性关节炎患者炎症因子和骨代谢的影响[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(10): 1305-1310.
- [33] 张炜烨, 卓雪群, 文武龙, 等. 基于川芎凝胶贴膏治疗类风湿性关节炎的 PK/PD 模型研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6371-6377.
- [34] 王锐, 于春峰, 卓雪群, 等. 基于 PK-PD 模型的独活凝胶贴膏经阳陵泉穴位给药治疗类风湿性关节炎研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3441-3444.
- [35] 陈文佳, 巩勋, 刘蔚翔, 等. 从“病-证-症”关联网络探索类风湿关节炎中医证候的生物内涵[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 796-806.
- [36] 中成药治疗优势病种临床应用指南标准化项目组. 中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南(2022 年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(3): 261-273.