

基于 Th17、Treg 及 Th17/Treg 平衡治疗 溃疡性结肠炎研究进展*

袁天媛¹, 王韶轩²

(1. 济宁医学院 临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁市第一人民医院 消化内科, 山东 济宁 272000)

摘要: 溃疡性结肠炎 (UC) 是炎症性肠病 (IBD) 的一种主要类型, 因其发病机制尚不清楚, 目前针对它发病机制的研究屡见不鲜, 由于传统药物的副作用大以及使用的局限性, 开发新的安全有效的药物已经成为一大迫切需求。很多研究表明, 溃疡性结肠炎的发生发展与 Th17/Treg 平衡之间有着密切联系, 在炎症性肠病状态时, 一些病原体突破肠上皮屏障, 随后激活抗原提呈细胞, 由此产生的 CD4⁺ T 细胞容易产生更多的 Th17 细胞, 就会持续积累过多的炎症细胞因子诱导炎症, 这时候这种效应就会远超于 Treg 的免疫耐受, 这种相互抑制保持平衡的现象就会被打破, 结果组织炎症反应增加, 肠膜组织遭到破坏, 因此恢复此平衡对于溃疡性结肠炎的缓解也至关重要。目前很多研究从不同的角度分析了调控 Th17 的表达具体与哪些通路有关, 分析了恢复 Treg 表达的众多途径, 并从微生物调节、针对不同受体的靶向药物、中医药治疗等方面探索了恢复 Th17/Treg 平衡的具体机制, 并取得了较好的进展, 甚至有很多药物已经应用于临床试验, 所以该文将近几年来针对 Th17、Treg、以及 Th17/Treg 平衡治疗的研究进行总结, 为更多的研究者清晰明了地了解到目前的研究成果提供帮助, 以期待找出更多可以适用于临床的治愈率高、毒副作用小的治疗药物。

关键词: 溃疡性结肠炎; Th17; Treg; Th17/Treg 平衡; 信号通路

中图分类号: R574.62

Research progress in treatment of ulcerative colitis based on Th17, Treg and Th17/Treg balance*

YUAN Tianyuan¹, WANG Shaoxuan²

(1. Clinical Medical College, Jining Medical College, Jining, Shandong 272067, China; 2. Department of Gastroenterology, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong 272000, China)

Abstract: Ulcerative colitis is a major type of the inflammatory bowel disease. And because the pathogenesis is still uncertain, there are numerous studies about its pathogenesis at present. Due to the large side effects of the traditional medicines and the limitations of their usage, the development of the new safe and effective drugs has become an urgent need. And many studies have shown that the occurrence and development of the ulcerative colitis has correlated with the Th17/Treg balance closely. In the state of inflammatory bowel disease, some pathogens break through the intestinal epithelial barrier and subsequently activate antigen-presenting cells. The resulting CD4⁺ T cells are prone to produce more Th17 cells, which will continue to accumulate excessive inflammatory cytokines. At this time, this effect will far exceed the immune tolerance of Treg, and this phenomenon of mutual inhibition and maintaining balance will be broken, as a result, tissue inflammation is increased, and intestinal mucosal tissue is destroyed. Therefore, restoring this balance is critical to the relief of ulcerative colitis. At present, many studies have analyzed the pathways related to the regulation of Th17 expression from different perspectives, analyzed many ways to restore Treg expression, and explored the specific mechanism of restoring Th17/Treg balance from microbial regulation, targeted drugs for different receptors, and traditional Chinese medicine treatment. And good progress has been made, many drugs have even been used in clinical trials. Therefore, this article summarizes the therapy research based on Th17, Treg, and Th17/Treg balance in recent years,

收稿日期: 2023-06-30

* 基金项目: 济宁市重点研发计划 (2021YXNS017); 济宁市第一人民医院博士基金 (2019001)

[通信作者] 王韶轩, E-mail: wang632217318@sina.com

and provides help for more researchers to clearly understand the current research results, and looks forward to finding more therapeutic drugs with high cure rate and less toxic and side effects that can be applied to the clinic.

Keywords: ulcerative colitis; Th17; Treg; Th17/Treg balance; signal path

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种主要累及结肠以及直肠的不明原因的炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 目前病因主要来源于以下几个方面, 比如环境因素、遗传因素、肠黏膜免疫失衡等。由于溃疡性结肠炎在发达国家发病率很高以及它在发展中国家发病率显著的增加, 它已经逐渐演变成一种全球性疾病^[1]。并且随其发病率以及患病率的增加, 也意味着应该进行更多研究以明确对溃疡性结肠炎的认识^[2]。其临床症状分为肠道内症状与肠道外症状, 肠道内症状主要是腹痛、腹泻以及黏液脓血便。研究发现一些病人肠道外症状会优先于肠道症状出现^[3]。作为一种难治性以及容易复发类疾病, 研究人员已经基于溃疡性结肠炎内镜下炎症的程度、疾病的炎症程度与预后的不良因素等建立一些治疗方案^[4]。但由于目前溃疡性结肠炎发病机制尚在研究, 故一些新的疗法的实现仍存在挑战。基于目前研究发现细胞信号通路炎症的发生密切相关, 与溃疡性结肠炎密切相关的炎症通路主要有酪氨酸激酶信号转导子与转录激活子信号通路 (JAK-STAT)、有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路、核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路、Notch 信号通路、磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) 与蛋白激酶 (AKT) 信号通路等, 通过调节这些通路及相关炎症因子表达与肠道炎症以及肠黏膜损伤的恢复密切相关^[5]。查阅文献已知 Th17、Treg、Th17/Treg 平衡在溃疡性结肠炎发生发展紧密关联, 并成为近几年来研究一大热点, 但少有基于三者治疗 UC 的相关总结, 故现对此作一综述。

1 Th17 与溃疡性结肠炎

辅助性 T 细胞 17 (Th17) 目前已经被证明与银屑病、类风湿性关节炎、炎症性肠病 (IBD) 和多发性硬化症等常见的自身免疫性疾病的发病机制密切相关^[6]。Th17 主要是 Th0 细胞受到刺激分化时而形成的辅助 T 细胞, 主要分泌促炎因子 IL-17 和 IL-23, IL-17 是一种前致炎细胞因子, 主要聚集在炎症部位, 从而加重炎症病情而 IL-23 作为一种造血细胞因子, 能刺激 Th17 细胞的继续分化和

扩增^[7]。下面主要从几个方面叙述 Th17 与溃疡性结肠炎之间的关系。

1.1 细胞通路及靶向研究

目前较多研究基于网络药理学和分子对接方法研究某种药物治疗溃疡性结肠炎的分子机制, 并构建一条“成分-靶标-通路”, 比如有实验研究基于这种方法并经过 KEGG 富集分析发现“IL-23/Th17/IL-17/IL-6 轴”是炎症性肠病的主要炎症通路, Th17 分泌细胞因子 IL-17, TNF- α 影响炎症发展, 同时诱导其他炎症细胞分泌炎症因子从而激活 NF- κ B 和 MAPK 等炎症信号通路, 诱发炎症级联反应, 从而导致肠黏膜损伤^[8]。同样在其他研究中也证实了“IL-23/Th17/IL-17/IL-6 轴”的重要作用, 胡雪莹等^[9]探索 miR-155 在 UC 中的作用机制发现, 高表达 miR-155 的大鼠中与 Th17 相关的炎症因子 IL-17、IL-23、IL-6 的表达均增高, 所以完全有可能通过靶向 miR-155 对 IL-23/Th17/IL-17/IL-6 通路进行干预治疗 UC。还有研究发现产生肠毒的脆弱拟杆菌 (ETBF) 可以通过抑制外泌体包装的 miR-149-3p 促进肠道炎症和肠道肿瘤, 来自 ETBF 处理的细胞的外泌体 miR-149-3p 促进了辅助性 T 细胞 17 型细胞分化的形成, 参与了肠道炎症的进展, 所以通过靶向 miR-149-3p 治疗 UC 也成为了一个有希望的选择^[10]。此外过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) 也被证明与 Th17 细胞有关, 实验发现如果进行 PPAR γ 的敲除, 将会导致更强的 Th17 细胞的表达, 而 PPAR γ 的抑制作用主要是通过抑制谷氨酰胺分解的限速酶 (GLS1) 阻滞谷氨酰胺分解实现的, 并通过 GLS1/2-羟基戊二酸轴调控 IL-17 中的 H3K4 甲基化的活化组蛋白标记, 最终实验结果表明靶向通过 PPAR γ 以及代谢途径也是治疗溃疡性结肠炎的一项选择^[11]。

1.2 细胞分化

以往我们了解到 TGF- β 或者 IL- β +IL-23 是 T 细胞上调 ROR γ t 并产生 Th17 细胞因子所必需的, 但是现在 LEE 等^[12]研究发现急性反应期蛋白家族 (SAAs) 也与肠道炎症有关, 并发现血清淀粉样蛋白 A1 (SAA1) 通过一条独特的 Th17 分化程序也

就是不依赖 TGF- β 的途径促进 Th17 细胞分化, 并且也释放 IL-17 等炎症因子, SAA 提供了先前未被认可的诱导炎症 Th17 细胞的手段。在 Science 首次报道 DHHC 酶三维结构时发现抑制棕榈酰化酶会使癌细胞对 EGFR 信号产生依赖, 从而在 EGFR 驱动的癌症中抑制棕榈酰化, 会使癌细胞生长得更缓慢, 一项新的研究中发现, 当关键的 Th17 细胞分化刺激器 STAT3 在半胱氨酸 108 上受到了可逆的棕榈酰化, 酰基蛋白硫酯酶 2 (APT2, 也称为 LYPLA2) 可以使其去棕榈酰化磷酸化时, 这个棕榈酰化-去棕榈酰化的周期增强了 STAT3 活化, 从而促进 Th17 的分化, 但是无论是棕榈酰化或去棕榈酰化均对 Th17 细胞分化产生影响, 结果发现药理学抑制 APT2 或敲除编码 DHHC7 的 *Zdhc7* 可以缓解 IBD 的症状, 这也进一步证实了 Th17 与溃疡性结肠炎间的联系^[13]。因此基于 Th17 细胞分化, 可以为溃疡性结肠炎的治疗提供新的策略。

1.3 治疗层面

LECHNER 等^[14]通过临床实验研究了溃疡性结肠炎中的 TEC 激酶 ITK 活性以及环孢素 A 的功能作用, 结果发现表达 PITK 的黏膜 CD4⁺ T 细胞在溃疡性结肠炎患者中扩增, 通过实验分析发现, 用药物性 ITK 阻断剂治疗使已建立起来的 UC 模型得到抑制, 环孢素 A 就是通过抑制 ITK 的活性抑制 UC 的炎症, 此外了解到 ITK 可以通过 NFATc2 信号通路激活黏膜 Th2 和 Th17 淋巴细胞, 从而诱导炎症反应, 因此选择性的定位 ITK 也是一种有潜力的治疗方法。此外, 吕雪明等^[15]在研究吡啶胺 2, 3-双加氧酶 (IDO) 的研究与应用中指出在溃疡性结肠炎患者发炎黏膜内溃疡两侧或隐窝脓肿边缘的上皮细胞内发现了 IDO 的高表达, 而 IDO 的高表达可以抑制 CD4⁺ 的表达进而减弱肠道耐受, 激活 Th 分泌炎症介质 IL-17 而诱导炎症的发展, 所以有望在临床试验中根据抑制 IDO 的表达来干预 UC 的进展。近几年, 中药以及中医疗法在 UC 的缓解中也至关重要, 比如黄芩汤和中药复方等也被发现治疗机制与 Th17 有关^[16-17], 并且通过研究发现壮医药线灸对溃疡性结肠炎的作用机制主要是通过抑制 ROR γ t 然后下调 Th17 的表达继而减少炎症因子 IL-17F 的表达, 减轻炎症损伤^[18]。另有研究表明与来自健康供体的微生物相比, 炎症性肠病的微生物转移到无菌小鼠的肠 Th17 细胞和 Th2 细胞数量增加, Treg 细胞数量减少^[19]。这

也进一步证实了 UC 的发病是与 Th17/IL-17F 相关。

2 Treg 与溃疡性结肠炎

Treg 细胞和 Th17 细胞作为 CD4⁺ T 细胞亚群的两种重要细胞, 两者共享 TGF- β 所介导的信号通路, 在细胞活化中促炎症细胞决定着两种细胞的命运, 在 IL-21、IL-6 连同 TGF- β 存在时, CD4⁺ T 细胞会分化为 Th17 细胞, 就会产生 IL-22、IL-23、IL-17 等炎症细胞因子, 募集中性粒细胞参与炎症的发生发展, 而当没有促炎细胞因子的情况下, TGF- β 驱动分化进入 Treg 细胞, 它会产生抗炎的细胞因子 IL-10、TGF- β , 抑制免疫细胞的活性^[20]。因此两者在炎症方面的表现不同, Th17 细胞表现前炎症细胞亚类特征, 而 Treg 可以对 Th17 细胞起到对抗作用, 两者相互制约, 相互抑制来保持肠道黏膜免疫的平衡^[21]。那么我将从以下方面说明基于 Treg 治疗 UC 的机制。

2.1 Treg 功能

由于 Foxp3 在 Treg 分化中关键作用, 有研究在揭示 Treg 在炎症反应中的动态以及功能时, 通过插入一段转录终止序列在 Foxp3 编码序列中构建了一个可逆的 Foxp3 敲除小鼠模型, 因此缺乏了 Foxp3 的小鼠陷入了自体免疫炎症当中, 当终止序列被移除之后, 发现 Foxp3 的表达恢复, 并且发现 Treg 能迅速发挥免疫抑制的功能并且逆转炎症, 并且它可以在体内长期存活, 维持免疫稳态的作用^[22]。此外, VOSKENS 等^[23]基于证据表明的体外扩增调节性 T 细胞的过继转移可以克服炎症性肠病患者中的结肠生成性免疫反应, 他们在进行实验去研究给 UC 病人注射体外扩增的调节性 T 细胞的安全性及耐受性时强调了 Treg 在 UC 基于细胞的治疗中的潜在用途。综上所述, 都更加证实了 Treg 在维持肠道免疫的关键作用。

2.2 分化机制及靶向研究

有研究者发现 ICL3s 也就是一种表达 ROR γ t 的免疫细胞可以充分且有效的筛选和促进肠道微生物特异性调节 T 细胞的分化, 对于建立肠道微生物免疫耐受起了关键作用, 并发现 ICL3s 可以主要通过 MHCII 类递呈微生物抗原, 筛选抑制 Th17 表达从而维持肠道稳态, 并发现如果在小鼠中特异性敲除 MHCII, 除了会诱发小鼠炎症之外, ROR γ t+Tregs 的表达也会下降, 由此说明 ROR γ t+Tregs 的表达与 ICL3s 呈现正相关关系, 除此之外也发现了 ICL3s 中高表达整合素 α v (ITGAV), 敲

除它也会对 ROR γ t+Tregs 的表达产生影响, 总结来说 ICL3s 可以通过 MHCII 和 ITGAV 来调控 ROR γ t+Tregs, 这为 IBD 的治疗提供了重要的理论参考以及新的角度^[24]。此外, 由于宿主和微生物的相互干扰对宿主健康也产生了影响, 现发现肠道驻留细菌产生的代谢产物比如多胺, 多胺腐胺、精胺、亚精胺在肠黏膜中含量丰富, 可以提高肠道的免疫力, CARRICHE 等^[25] 通过从野生型小鼠, 或者健康的小鼠中分离出幼稚的 T 细胞, 给予极化细胞因子或者亚精胺处理, 观察 CD4⁺ T 细胞的体外分化能力, 除此之外, 小鼠口服亚精胺或者前体 L-精氨酸, 观察体内的 Treg 细胞的总数, 结果发现亚精胺或者 L-精氨酸可以促进肠道的 Treg 稳态分化, 从而维持肠道免疫。再进一步, TERATANI 等^[26] 在探索中枢神经系统和肠道微生物间的关系时报告了一个肝脑肠神经弧, 并且发现在结肠炎的小鼠模型中, 从肝脏到脑干的左迷走神经感觉传入的破坏会减少结肠 pTreg 细胞库, 导致对结肠炎的易感性增加, 结果表明新的迷走神经-迷走神经肝-脑-肠反射弧可以控制肠道中 pTreg 的变化, 那么这种自主反馈前反馈系统的干预有可能成为肠道炎症性疾病的一种重要治疗策略。

通过靶向机制调节 Treg 的研究汇总如下, LV 等^[27] 发现去甲异博尔定 (NOR) 可以减轻小鼠的结肠炎, 并且伴有 Treg 细胞比例的增加, 并发现上述结论在低氧情况下更加明显, 而且是 NOR 作为一种 AhR 激活剂激活 AhR 受体和低氧环境中糖酵解受到抑制所实现的, 也同时指出 NOR 调节 Treg 分化的一个新的通路也就是 NAD⁺/SIRT1/SUV39H1/H3K9me3, 也就是从表观遗传学的角度去描述这个调节机制。此外一项研究表明巨噬细胞外泌体也和 UC 发病有关, 研究者通过实验发现 M2b 亚型巨噬细胞外泌体显著减轻小鼠结肠炎, 并显著增加 Treg 的表达这主要是由 CC 趋化因子 (CCL1) /CCR8 轴介导^[28]。作为 TGF- β 的一种负调节因子, Smad7 主要通过限制树突状细胞和 CD4⁺T 细胞中的 PDL2/1-PD1 轴来发挥作用, 如果 Smad7 缺陷将会促进树突状细胞以及 PDL2/1 的表达, 从而影响 PD1, 最终促进 Treg 的表达, 改善肠道炎症反应^[29]。近期发现胆汁酸受体所介导的信号通路在调控宿主免疫中也至关重要, SONG 等^[30] 在饲喂半化学调配食物的饮食中加入了不同类别的胆汁酸盐, 发现特定的去结和初级胆汁酸

混合物以及特定的次级胆汁酸混合物均可以上调 ROR γ t+Tregs 的表达, 作者又分析了各类胆汁酸受体敲除小鼠中的 ROR γ t+Tregs 发现, 核受体 VDR 是介导胆汁酸对 ROR γ t+Tregs 的维持是必须的。此外, 还有研究发现植物乳杆菌 22A-3 (LP22A3) LP22A3 可能通过 toll 样受体 2 (TLR2) 诱导小肠肠上皮细胞 (IECs) 的 TGF- β 分泌, 导致 CD103⁺ DC 和 Foxp3⁺Treg 群体的增加, 这两种都有利于肠道的保护作用^[31]。综上所述, 靶向相关靶点对抑制肠道炎症反应至关重要。

2.3 治疗层面

有研究发现 IBD 患者与正常人相比或者是 GMrepo 数据库中的正常人相比青春期双歧杆菌的粪便水平降低, 为了研究其在 IBD 中的作用, 用其对 DSS 诱导的 UC 小鼠进行灌胃治疗, 结果发现小鼠黏蛋白水平以及紧密连接蛋白水平有所增加, 并且这组的结肠固有层有更多的 Treg 细胞和 Th2 细胞, 这抑制了炎症的发展, 那么借此也说明 Treg 与肠道微生物有关^[32]。由于低剂量白细胞介素 2 (ld-IL2) 的扩增和激活 Treg, ROSENZWAJG 等^[33] 用其治疗自身免疫病的患者, 并观察病人耐受性及治疗效果, 结果发现病人耐受性较好, 并且所有患者特异性 Treg 扩增和激活, 上述结论得到验证。

综上所述, 针对于 Treg 在肠道中的抑制炎症作用来治疗溃疡性结肠炎的研究也是一个热点话题, 但付诸于临床试验中还需要大量的实验研究进行验证加以证明, 上述研究提供了新的理论参考, 具有重要的临床意义。

3 Th17/Treg 与溃疡性结肠炎

目前已经发现 Th17/Treg 的失衡与多种疾病的发生与发展相关, 例如代谢性疾病像 2 型糖尿病以及代谢相关的脂肪肝等, 或者是自身免疫性疾病等等^[34-35]。因为维持 Th17/Treg 平衡在维持肠道免疫平衡中的作用已经得到证实, 因此近年来靶向 Th17/Treg 平衡改善炎症性肠病的研究也成为热门。在炎症性肠病的状态时, 一些病原体突破肠上皮屏障, 随后激活抗原提呈细胞, 由此产生的 CD4⁺T 细胞容易产生更多的 Th17 细胞, 就会持续积累过多的炎症细胞因子诱导炎症, 这时候这种效应就会远超于 Treg 的免疫耐受, 这种相互抑制保持平衡的现象就会被打破^[36]。目前发现有很多调节因素在正确调节 Th17/Treg 平衡中也至关

重要,比如 TCR 信号、共刺激信号、细胞因子信号、胆汁酸代谢物和肠道微生物丛^[37]。

3.1 芳香烃受体 (AhR)

上文所述的 LV 等^[38]在另一项研究中发现 Alpentin 可以显著减轻小鼠结肠炎的症状,并且伴有 Th17/Treg 平衡的恢复,并通过 Th17 以及 Treg 细胞的分化模型实验发现 Alpentin 可以促进 Treg 的分化,但是对 Th17 的影响甚微,并发现此项结果的原因是因为 Alpentin 可能促进了 AhR 的表达,并促进了一种很关键的 RNA 分子 miR-302 的上调,抑制了 DNMT-1 的表达,降低了 Foxp3 启动子区的甲基化水平从而促进了 Foxp3 的表达,恢复了 Th17/Treg 的平衡。同样有人在研究黄芩素治疗 UC 的机制时也发现 Th17/Treg 平衡的恢复并恢复促炎细胞因子与抗炎细胞因子平衡以及 UC 小鼠中的上皮保护性细胞因子 IL-22 等这些均与 AhR 有关^[39]。此外, CUI 等^[40]也发现 AhR 的激活可以促进耐受性树突状细胞 (tolDC) 的表达,进而减轻肠道炎症。上述情况说明 AhR 是一个非常可行的治疗 UC 的靶点。

3.2 微生物调节

研究发现,导致肠道慢性炎症的微生物也在正常人体内存在,那么正常人是怎样调节来抑制致病微生物的作用,针对此问题 XU 等^[41]发现,机体主要是通过选择性抑制促炎性细胞 Th17 并诱导 Treg 的表达,并且这个过程是依靠转录因子 c-MAF 的作用,结果发现病原体依赖性炎症性肠病是由逃避 c-MAF 依赖机制的 Th17/Treg 体内平衡的微生物群反应性 T 细胞驱动的。此外,在另一项实验中,研究者分别用致病菌和益生菌去探索 Th17/Treg 的变化,结果发现他们所用的致病菌 (普氏菌) 可以诱导 CD4⁺ T 细胞的凋亡,上调了 Th17 相关转录因子 RoRyt 的表达,但通过 TLR4 途径下调了 Treg 的表达,然而益生菌 (鼠李糖乳杆菌) 通过 TLR2 途径增加了 CD25+Foxp3+Treg 比例,结果得出致病菌与益生菌通过不同的 toll 样受体发挥作用调节 Th17/Treg 的平衡^[42]。近来,有研究通过胡桃醌对用葡聚糖硫酸钠 (DSS) 建立好的 UC 大鼠模型进行干预发现其改变了肠道微生物的组成,并下调了 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达,上调了 Foxp3 的表达,从而恢复了 Th17/Treg 的平衡,显著改善了溃疡性结肠炎的症状^[43]。同样,有人发现了大黄芍药汤显著增加了厚壁菌门,减少了变形菌门,并且显著增加了丁酸菌的数量,

并且改善了 Th17/Treg 的平衡^[44]。除此之外 HUANG 等^[45]发现粪便微生物群移植有助于 UC 的缓解也是与 Th17/Treg 平衡的恢复有关。综上所述,微生物的调节与 Th17/Treg 平衡的恢复也密切相关。

3.3 中药与 Th17/Treg

经过查阅文献发现许多从天然植物中提取的成分均可对 UC 肠黏膜损伤有缓解作用,且缓解机制都与恢复 Th17/Treg 的平衡有关,比如 6-姜酚、白头翁汤、白桦茸多糖、DW2007 (知母、黄连的根茎混合物)、白芍总苷、黄芪甲苷 IV (AS-IV) 等^[46-51]。并且有部分研究发现中药调节 Th17/Treg 平衡与某些信号通路相关,比如有研究在探索葛根芩连汤治疗 UC 的抗炎机制时,发现葛根芩连汤是通过抑制 IL-6/JAK2/STAT3 通路的相关蛋白炎症通路而恢复 Th17/Treg 平衡^[52]。同样,一种黄酮类化合物金丝桃苷 (HYP) 在干预 UC 中抑制了体内的 E3 泛素连接酶的表达即 MKRN1 的表达,又反过来促进了过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR γ) 的信号传导,从而促进了 Treg 的分化,抑制了 Th17 的发育,得出结果 HYP 通过 MKRN1/PPAR γ 轴起作用来调节 Th17/Treg 轴^[53],进而改善了肠道炎症。另有研究发现肉桂单宁 D1 有良好的免疫抑制活性,治疗 UC 时它主要与 AMPK/mTOR 通路有关^[54]。此外,有研究者还发现三叶草酸可以通过抑制 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) - 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 途径,抑制了 NLRP3 炎症体的活化,调节了 Th17/Treg 的平衡^[55]。而孙中美等^[56]发现清肠温中方是通过另一条通路来调节 Th17/Treg 平衡,它主要通过降低 miR-675-5P 的表达靶向调控 VDR 信号通路减轻 UC 症状。除此之外,已有研究表明 HIF-1 α 与 Th17/Treg 免疫失衡密切相关, HIF-1 α 通过直接激活 ROR γ t 促进 Th17 的表达,并且通过直接结合 FoxP3 抑制 Treg 的发展,吴东升等^[57]通过研究发现芍药汤对于 UC 大鼠中 HIF-1 α 的激活有抑制作用,结果得出芍药汤可以抑制 HIF-1 α 蛋白表达并且可以逆转 Th17/Treg 平衡。所以上述所述研究为我们通过靶向通路研究治疗 UC 提供了理论参考,具有重要临床意义。

3.4 新型研究

首先,从表观遗传机制的角度去论述 Th17/Treg 平衡与 UC 之间的关系,有研究实验表明赖氨酸特异性去甲基化酶 (JMJD3) /H3K27me3 组蛋白

可能作用于染色质中的一些基因位点,并通过组蛋白去甲基化直接干扰基因表达以调节炎症相关免疫细胞的分化并改善 UC 的进展。并通过一系列的对照实验表明 JMJD3 抑制剂 (GSK-J1) 能有效抑制 JMJD3 蛋白的表达,抑制 H3K27me3 的去甲基化,调节 Th17 细胞和 Treg 细胞中特异性转录因子的表达,调节 Th17/Treg 细胞的分化,从而对葡聚糖硫酸钠诱导的 UC 模型产生影响^[58]。同样,有研究发现盘状结构域受体 1a (DDR1a) 的敲低也会对 UC 有所缓解,其主要机制就是恢复了 Th17/Treg 的平衡^[59],由此说明,从此方向切入治疗 UC 也会取得有希望的效果。其次,从靶向药物方面进行说明,有研究想要探讨聚-ADP-核糖聚合酶-1 (PARP-1) 在炎症反应中的作用以及 PARP-1 抑制剂 5-氨基异喹啉酮 (5-AIQ) 明确的药理作用,结果发现 PARP-1/NF- κ B 以及 STAT3 信号转导途径均被 5-AIQ 抑制,并且 Treg 表达有所增加, Th17 表达被抑制^[60]。同样,在一项国外研究中 SZANDRUK-BENDER 等^[61] 研究了一种新的化合物吡咯 [3,4-d] 哒嗪酮衍生物化合物 7b, 10b 或 13b 对于 UC 的影响,结果发现化合物 7b 和 13b 预处理减轻了结肠炎的严重程度,同时抵消了 ROR γ t, STAT3, CCR6, IL-6, IL-17, IL-23, TNF- α 和 PGE2 水平的增加,并认为其中机制是因为下调了 Th17 以及相关的炎症因子表达,恢复了平衡有关。还有研究通过结构的虚拟筛选发现了 2',4'-二羟基-2,3-二甲氧基查尔酮 (DDC),它可以靶向抑制 ROR γ t 活性,并且呈剂量依赖性的抑制小鼠 Th17 分化,促进 Treg 分化^[62]。此外有一项靶向药物现已运用到治疗 UC 的临床 3 期试验中,即 TLR9 激动剂 cobitolimod (DIMS0150), SCHMITT 等^[63] 通过实验研究抗炎机制发现它可以抑制 Th17 细胞并减少 IL-17A、IL-17F 的表达并且使创伤愈合巨噬细胞产生 IL10 增加,以及 FoxP3 表达也有所增加,从而恢复 Th17/Treg 平衡。最后,现在对间充质干细胞 (MSC) 及由它衍生的小细胞外囊泡 (sEV) 也就是外泌体的研究成为一大热门, HEIDARI 等^[64] 通过研究这种外泌体对于 UC 的影响结果发现 Th17/Treg 的平衡得到恢复。同样,脂肪源性干细胞也被发现可以恢复 Th17/Treg 平衡^[65]。此外,有研究发现幽门螺杆菌 (HP) 持续感染的 UC 小鼠要比单纯用 DSS 诱导的小鼠和 Hp 彻底根除的 UC 小鼠结肠组织 Foxp3 表达显著升高,并且 RoR γ T 表达明显下降,由此可以推测

HP 感染可以对 DSS 诱导的结肠炎具有保护作用^[66]。随后在临床工作可以详细观察验证这种相关性。

综上所述,现在针对 Th17/Treg 平衡的研究是一大热门,主要可以分为这样几个方面,激活芳香烃受体 AhR 受体、通过微生物进行调节、从中药治疗方面开始切入、表观遗传学角度进行调控,靶向药物以及间充质干细胞外泌体的免疫抑制特性等,从各个角度去恢复 Th17/Treg 的平衡,为后续研究提供了重要的理论参考,有十分重要的临床意义。

4 结论与展望

Th17/Treg 平衡的恢复作为维持肠道免疫的一个重要途径,上述证据已表明 Th17、Treg、Th17/Treg 平衡与溃疡性结肠炎发生发展的密切联系。本文主要就目前基于 Th17、Treg、Th17/Treg 平衡治疗 UC 的研究作一总结,并将每个部分分割成小的层面以更加清晰地角度去阐明研究进展,以期待找出更多可以适用于临床的治愈率高、毒副作用小的治疗药物。

虽然研究有一个比较大的进展,但是对于目前来说针对 Th17/Treg 平衡研究还存在一些机遇与挑战,主要集中在以下几点:①目前上述的许多研究是基于动物模型进行实验观察,临床试验观察较少,未来应该在符合伦理的基础上进行科学的、准确的、规范的临床研究,为临床病人治疗 UC 提供新的可靠的治疗手段和理论参考。②虽然说上述很多药物、成分主要是通过 Th17/Treg 平衡发挥作用,但是有很多其中所涉及的细胞因子或者通路尚不清楚,所以在之后的研究中还需仔细探索机制间的内在联系。相信随着医疗技术的进步以及发展,基于此平衡的研究将会更加明确,有望探索出更多有效的治疗策略。

参考文献

- [1] ADAMS SM, BORNEMANN PH. Ulcerative colitis[J]. Am Fam Physician, 2013, 87(10): 699-705.
- [2] DU L, HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4): 643-654.
- [3] FEUERSTEIN JD, MOSS AC, FARRAYE FA. Ulcerative colitis [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(7): 1357-1373.
- [4] BURRI E, MAILLARD MH, SCHOEPPFER AM, et al. Treatment algorithm for mild and moderate-to-severe ulcerative colitis: an update[J]. Digestion, 2020, 101(Suppl 1): 2-15.
- [5] 陈双兰,刘青松,张怡,等. 基于细胞信号通路探讨中药复方治

- 疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 107-111.
- [6] YANG JF, SUNDRUD MS, SKEPNER J, et al. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(10): 493-500.
- [7] 霍瑞静, 张翠丽, 李静, 等. NF- κ B 信号通路对慢性乙型肝炎患者 Th17/Treg 相关细胞因子水平变化的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(17): 2570-2573.
- [8] 白珊泽, 姚万玲, 纪鹏, 等. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎"成分-靶标-通路"网络分析及效应机制预测[J]. 动物医学进展, 2022, 43(6): 69-78.
- [9] 胡雪莹. 基于 IL-23/Th17/IL-17/IL-6 通路探讨 miR-155 在 UC 小鼠中的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [10] CAO YY, WANG ZH, YAN YQ, et al. Enterotoxigenic bacteroides fragilis promotes intestinal inflammation and malignancy by inhibiting exosome-packaged miR-149-3p[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1552-1566. e12.
- [11] MIAO YM, ZHENG Y, GENG YZ, et al. The role of GLS1-mediated glutaminolysis/2-HG/H3K4me3 and GSH/ROS signals in Th17 responses counteracted by PPAR γ agonists[J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4531-4548.
- [12] LEE JY, HALL JA, KROEHLING L, et al. Serum amyloid A proteins induce pathogenic Th17 cells and promote inflammatory disease[J]. Cell, 2020, 183(7): 2036-2039.
- [13] ZHANG MM, ZHOU LX, XU YJ, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes T_H17 differentiation and colitis[J]. Nature, 2020, 586(7829): 434-439.
- [14] LECHNER K, MOTT S, AL-SAIFI R, et al. Targeting of the tek kinase ITK drives resolution of T cell-mediated colitis and emerges as potential therapeutic option in ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1270-1287. e19.
- [15] 吕雪明, 王琳, 丁秋莲, 等. 吡啶胺 2, 3-双加氧酶的研究及应用[J]. 山西化工, 2022, 42(3): 153-154.
- [16] 顾立梅, 刘培钊, 孔维乾, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨经方黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 25(10): 84-89.
- [17] 芦易, 刘起立, 张道平, 等. 基于数据挖掘及网络药理学探究中药复方治疗溃疡性结肠炎的用药规律及机制[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(2): 25-29, 146-149.
- [18] 张磊昌, 胡丽霞, 肖爱娇, 等. 壮医药线灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 Th17 细胞及 IL-17F 的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(3): 188-193.
- [19] BRITTON GJ, CONTIJOCH EJ, MOGNO I, et al. Microbiotas from humans with inflammatory bowel disease alter the balance of gut Th17 and ROR γ ⁺ regulatory T cells and exacerbate colitis in mice[J]. Immunity, 2019, 50(1): 212-224. e4.
- [20] LEE GR. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 730.
- [21] 杨晓宇, 王晔珏, 苏丽娅, 等. 生物活性肽对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及 Treg/Th17 平衡的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(3): 225-228.
- [22] HU W, WANG ZM, FENG YQ, et al. Regulatory T cells function in established systemic inflammation and reverse fatal autoimmunity[J]. Nat Immunol, 2021, 22(9): 1163-1174.
- [23] VOSKENS CJ, STOICA D, ROESSNER S, et al. Safety and tolerability of a single infusion of autologous *ex vivo* expanded regulatory T cells in adults with ulcerative colitis (ER-TREG 01): protocol of a phase 1, open-label, fast-track dose-escalation clinical trial[J]. BMJ Open, 2021, 11(12): e049208.
- [24] LYU MZ, SUZUKI H, KANG L, et al. ILC3s select microbiota-specific regulatory T cells to establish tolerance in the gut[J]. Nature, 2022, 610(7933): 744-751.
- [25] CARRICHE GM, ALMEIDA L, STÜVE P, et al. Regulating T-cell differentiation through the polyamine spermidine[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 335-348. e11.
- [26] TERATANI T, MIKAMI Y, NAKAMOTO N, et al. The liver-brain-gut neural arc maintains the T_{reg} cell niche in the gut[J]. Nature, 2020, 585(7826): 591-596.
- [27] LV Q, WANG K, QIAO SM, et al. Norisoboldine, a natural AhR agonist, promotes Treg differentiation and attenuates colitis via targeting glycolysis and subsequent NAD⁺/SIRT1/SUV39H1/H3K9me3 signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 258.
- [28] YANG RB, LIAO Y, WANG LF, et al. Exosomes derived from M2b macrophages attenuate DSS-induced colitis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2346.
- [29] GARO LP, AJAY AK, FUJIWARA M, et al. Smad7 controls immunoregulatory PDL2/1-PD1 signaling in intestinal inflammation and autoimmunity[J]. Cell Rep, 2019, 28(13): 3353-3366. e5.
- [30] SONG XY, SUN XM, OH SF, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ ⁺ regulatory T cell homeostasis[J]. Nature, 2020, 577(7790): 410-415.
- [31] LAMUBOL J, OHTO N, KUWAHARA H, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* 22A-3-induced TGF- β 1 secretion from intestinal epithelial cells stimulated CD103⁺ DC and Foxp3⁺ Treg differentiation and amelioration of colitis in mice[J]. Food Funct, 2021, 12(17): 8044-8055.
- [32] FAN LN, QI YD, QU SW, et al. *B. adolescentis* ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-17.
- [33] ROSENZWAJG M, LORENZON R, CACOUB P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(2): 209-217.
- [34] FASCHING P, STRADNER M, GRANINGER W, et al. Therapeutic potential of targeting the Th17/treg axis in autoimmune disorders[J]. Molecules, 2017, 22(1): 134.
- [35] ZHANG SW, GANG XK, YANG S, et al. The alterations in and the role of the Th17/treg balance in metabolic diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 678355.
- [36] CHANG YY, ZHAI LX, PENG J, et al. Phytochemicals as regulators of Th17/Treg balance in inflammatory bowel diseases[J]. Biomedicine Pharmacother, 2021, 141: 111931.
- [37] YAN JB, LUO MM, CHEN ZY, et al. The function and role of the Th17/treg cell balance in inflammatory bowel disease[J]. J

- Immunol Res, 2020, 2020: 8813558.
- [38] LV Q, SHI C, QIAO SM, et al. Alpinetin exerts anti-colitis efficacy by activating AhR, regulating miR-302/DNMT-1/CREB signals, and therefore promoting Treg differentiation[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(9): 890.
- [39] LIU C, LI YY, CHEN YP, et al. Baicalein restores the balance of Th17/treg cells via aryl hydrocarbon receptor to attenuate colitis [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 5918587.
- [40] CUI XF, YE ZP, WANG D, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation ameliorates experimental colitis by modulating the tolerogenic dendritic and regulatory T cell formation[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 46.
- [41] XU M, POKROVSKII M, DING Y, et al. C-MAF-dependent regulatory T cells mediate immunological tolerance to a gut pathobiont[J]. Nature, 2018, 554(7692): 373-377.
- [42] JIA L, WU RQ, HAN NN, et al. *Porphyromonas gingivalis* and *Lactobacillus rhamnosus* GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2[J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9(11): e1213.
- [43] HUA YZ, LIU RQ, LU M, et al. Juglone regulates gut microbiota and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 97: 107683.
- [44] LUO S, WEN RY, 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.
- [45] HUANG CL, MEI QX, LOU LH, et al. Ulcerative colitis in response to fecal microbiota transplantation via modulation of gut microbiota and Th17/treg cell balance[J]. Cells, 2022, 11(11): 1851.
- [46] LIN HH, ZHANG WY, JIANG XP, 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.
- [47] SHENG YY, WU TL, DAI YY, et al. The effect of 6-gingerol on inflammatory response and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis mice[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(7): 442.
- [48] CHEN YF, ZHENG JJ, QU C, et al. *Inonotus obliquus* polysaccharide ameliorates dextran sulphate sodium induced colitis involving modulation of Th1/Th2 and Th17/Treg balance[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 757-766.
- [49] LIM SM, LEE SY, JEONG JJ, et al. DW2007 ameliorates colitis and rheumatoid arthritis in mice by correcting Th17/treg imbalance and inhibiting NF-κB activation[J]. Biomol Ther, 2016, 24(6): 638-649.
- [50] MIAO ZW, CHEN LP, FENG H, et al. Baitouweng decoction ameliorates ulcerative colitis in mice partially attributed to regulating Th17/treg balance and restoring intestinal epithelial barrier[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 531117.
- [51] ZHONG YB, LIU WJ, XIONG YX, et al. Astragaloside IV alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Th17/Treg cells[J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154287.
- [52] ZHAO YX, LUAN HF, JIANG H, et al. Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153519.
- [53] CHENG C, ZHANG W, ZHANG C, et al. Hyperoside ameliorates DSS-induced colitis through MKRN1-mediated regulation of PPARγ signaling and Th17/treg balance[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(50): 15240-15251.
- [54] YANG YX, YUAN Y, XIA BN. Cinnamtannin D1 ameliorates DSS-induced colitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/mTOR pathway[J]. Allergol Immunopathol, 2022, 50(5): 153-161.
- [55] ZHANG Q, WANG SF, JI SY. Trifolirhizin regulates the balance of Th17/Treg cells and inflammation in the ulcerative colitis mice through inhibiting the TXNIP-mediated activation of NLRP3 inflammasome[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2022, 49(8): 787-796.
- [56] 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, 28(1): 94-97, 108.
- [57] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 芍药汤通过抑制 HIF-1α 调节 Th17/Treg 平衡治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 9-15.
- [58] LENG XY, YANG J, FAN H, et al. JMJD3/H3K27me3 epigenetic modification regulates Th17/Treg cell differentiation in ulcerative colitis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 109000.
- [59] 程龙. DDR1a 对实验性结肠炎小鼠 Th17/Treg 平衡影响的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [60] PENG S, SHEN L, TIAN MX, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by regulating the balance of Th17/Treg cells and inhibiting the NF-κB signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 134.
- [61] SZANDRUK-BENDER M, WIATRAC B, DZIMIRA S, et al. Targeting lineage-specific transcription factors and cytokines of the Th17/treg axis by novel 1, 3, 4-oxadiazole derivatives of pyrrolo[3, 4-d]pyridazinone attenuates TNBS-induced experimental colitis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9897.
- [62] QI WH, ZHANG YY, XING K, et al. 2', 4'-Dihydroxy-2, 3-dimethoxychalcone: a pharmacological inverse agonist of RORγt ameliorating Th17-driven inflammatory diseases by regulating Th17/Treg[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108769.
- [63] SCHMITT H, ULMSCHNEIDER J, BILLMEIER U, et al. The TLR9 agonist cobitolimod induces IL10-producing wound healing macrophages and regulatory T cells in ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(4): 508-524.
- [64] HEIDARI N, ABBASI-KENARSARI H, NAMAKI S, et al. Regulation of the Th17/Treg balance by human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes protects against acute experimental colitis[J]. Exp Cell Res, 2022, 419(1): 113296.
- [65] ZHANG R, ZHANG QQ, CHEN YN, et al. Combined treatment with Rg1 and adipose-derived stem cells alleviates DSS-induced colitis in a mouse model[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 272.
- [66] 张琳琳, 刘益娟, 王承党. 幽门螺杆菌感染对 DSS 结肠炎小鼠 Th17/Treg 细胞亚群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(4): 388-393.

(张咏 编辑)