·综述·

中药单体基于肠道菌群调节Th17/Treg轴对自身免疫性疾病的干预研究现状Δ

黄金雨*,董政委,王永霞#(河南中医药大学第一附属医院心脏中心,郑州 450003)

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2023)20-2550-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.20.19

摘 要 自身免疫性疾病(ADs)是一类机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害的疾病。促炎性的辅助性T细胞17(Th17)和抗炎性的调节性T细胞(Treg)在功能上相互拮抗,两者间的免疫失衡及相关细胞因子失调与多种ADs发生密切相关。大量证据表明,肠道菌群可通过调节细胞因子产生、调控转录因子表达、影响能量代谢等调节Th17/Treg分化,重建自身免疫耐受,延缓ADs进程。本文综述了红景天苷、人参皂苷Rg_1、白芍总苷、熊果酸等中药单体基于肠道菌群调节Th17/Treg分化平衡途径在干预溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、1型糖尿病等ADs中的作用,结果显示其作用机制可能为恢复促炎因子与抗炎因子平衡从而缓解肠黏膜屏障受损、降低滑膜血管新生及改善胰腺β细胞破坏等。这可为ADs的中西医结合防治提供思路。

关键词 中药单体;自身免疫性疾病;肠道菌群;辅助性T细胞17;调节性T细胞

Intervention research status of traditional Chinese medicine monomers on autoimmune diseases by regulating Th17/Treg axis based on gut microbiota

HUANG Jinyu, DONG Zhengwei, WANG Yongxia (Center of Heart, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT Autoimmune diseases (ADs) are diseases in which the body's immune tolerance is impaired, causing damage to its tissues. The pro-inflammatory helper T cell 17 (Th17) and anti-inflammatory regulatory T cell (Treg) are functionally antagonistic to each other, and the immune imbalance between them and the imbalance of related inflammatory factors are closely related to the occurrence of a variety of ADs. Plenty of evidence has shown that gut microbiota can regulate Th17/Treg differentiation, rebuild immune tolerance and delay the ADs process through regulating cytokine production, transcription factor expression and energy metabolism. This paper reviews the intervention effects of traditional Chinese medicine (TCM) monomers on the common ADs by regulating Th17/Treg differentiation balance based on intestinal flora: ulcerative colitis, rheumatoid arthritis and diabetes mellitus type 1. It is found that its mechanism of action may be to restore the balance of pro-inflammatory factors and anti-inflammatory factors to alleviate intestinal mucosal barrier damage, reduce synovial angiogenesis and improve pancreatic β cell destruction, which provides some ideas for the prevention and treatment of ADs with integrated traditional Chinese and western medicine.

KEYWORDS monomers of traditional Chinese medicine; autoimmune diseases; gut microbiota; helper T cell 17; regulatory T cell

自身免疫性疾病(autoimmune diseases,ADs)是一类机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害的疾病,其中以溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)、1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus,T1DM)的发病率较高。据统计,全球7.6%~9.4%的人群患有各种类型的ADs,ADs已成为仅次于心血管疾病和癌症的第三大慢性病,严重影响患者的生活质量[1]。对症治疗(如抗炎和自身免疫抑制)是ADs的主要治疗策略,但其难以实现完全治愈,且有严重的胃肠道不良反应,还可能增加免疫抑制导致的感染[2]。因此,探索更为有效、安全的治疗策略已迫在眉睫。中药具有多靶向性、低毒安全的特色,在ADs防治中具有明显优势,针对中药单体的研究近年来备受关注。肠道微生物群已被证明与免疫细胞有相互作用,其

Δ**基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82074229)

* **第一作者** 博士研究生。研究方向:中西医防治心血管疾病。E-mail:1838158859@qq.com

\# **通信作者** 主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:中西医防治心血管疾病。E-mail:wyxchzhq@163.com

可通过抑制辅助性T细胞17（helper T cell 17，Th17）分化、维持调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）分化及调节免疫耐受从而抑制炎症，在ADs的发病中起重要作用[3]。基于此，本文综述了中药单体基于肠道菌群调节Th17/Treg细胞分化进而干预ADs的研究现状，旨在为ADs的中西医结合防治提供参考。

1 Th17/Treg轴对ADs的影响

Th17和Treg细胞具有同源性，均由初始$CD4^+$ T细胞分化而成，细胞因子的种类及细胞因子间的平衡在调控初始$CD4^+$ T细胞分化方向中起重要作用。Th17的分化由转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）和白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）启动，二者共同诱导信号传导与转录激活因子3（signal transduction and activator of transcription 3，STAT3）的激活，进而促进转录因子维甲酸相关孤核受体γt（retinoic acid-related orphan nuclear receptor γt，RORγt）表达、激活IL-17转录；随后，IL-6刺激IL-21产生，加速Th17细胞增殖分化，并诱导IL-23受体表达，从而在后期维持Th17细胞的稳定分化[4]。叉头框蛋白p3（Forkhead box protein P3，Foxp3）是Treg的标志性转录因子，参与维持Treg的分化和功能，研究表明，*Foxp3*基因缺陷会导致严重自身免疫病[5]。

Th17/Treg失衡与多种ADs相关：Th17是主要效应因子，可分泌IL-17、IL-21和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子，引起炎症和严重自身免疫[6]；另一方面，Treg可分泌IL-10和TGF-β等抗炎因子，具有免疫抑制功能。二者相互制约，共同维护机体内环境稳定[7]。Bunte等[8]在早期RA患者血清中检测到IL-17浓度升高，发现IL-17能诱导成纤维样滑膜细胞和上皮细胞产生血管内皮生长因子，进而导致血管翳生成，并能减少RA软骨形成。Kurolap等[9]研究表明，UC病变部位的Th17分化增强，进而促进了结肠慢性炎症和UC的进展。此外，在大量ADs患者和动物模型中也观察到Treg细胞数量减少或功能丧失[10]。可见，调节Th17/Treg平衡对治疗ADs具有重要意义。

2 肠道菌群调控宿主Th17/Treg轴在ADs中的作用

肠道菌群是肠道内复杂而庞大的微生态系统，在机体免疫系统的发育中起到了关键作用。ADs的发生与肠道微生态的变化息息相关，其中肠道菌群对T细胞的调控是关键桥梁。目前，相关学者已在多种ADs患者中发现肠道菌群的多样性减低和菌种分布异常[11]。肠道菌群调节Th17/Treg平衡的相关作用机制包括调节细胞因子产生、调控转录因子表达、影响能量代谢等[12]。例如，Lee等[5]研究表明，肠道内分节丝状菌可通过刺激树突状细胞分泌IL-6、IL-23，进而诱导Th17在小肠分化，使ADs发病率明显增加。短链脂肪酸（short-chain fatty acid，SCFA，包括乙酸、丙酸和丁酸等）是肠道菌群的常见代谢物，可通过多途径促进Treg分化。例如，丁酸盐可改变*Foxp3*基因启动子中的组蛋白H3乙酰化来促进Treg产生[13]。可见，基于肠道菌群调控Th17/Treg失衡，诱导重建免疫耐受，可能成为治疗ADs的新方法。

3 中药单体通过肠道菌群调节Th17/Treg轴对不同ADs的干预作用

3.1 UC

UC是一种炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD），肠黏膜屏障受损是其关键病理机制[14]。肠紧密连接（tight junction，TJ）是肠黏膜屏障的主要结构基础，由多种功能各异的蛋白质组成，如跨膜蛋白（闭合蛋白、咬合蛋白）和闭锁小带蛋白（zonula occludens，ZOs）等。病理情况下，肠道微环境紊乱可导致Th17/Treg失衡，引起免疫炎症反应，TJ蛋白受到炎性破坏而致肠壁通透性增加，进而促使UC发生。

Liu等[15]通过16S rRNA基因测序发现，红景天苷可恢复UC小鼠肠道菌群的多样性，提高厚壁菌门等细菌的比例，抑制拟杆菌门等细菌的比例，并可显著增加结肠固有层Treg细胞数，降低IL-6、IL-17A mRNA表达水平，抑制Th17分化，进而使得促炎因子IL-1β生成减少，以缓解肠黏膜炎性损害。该实验进一步构建了伪无菌小鼠模型，结果发现红景天苷对T细胞亚群分化及炎症因子的调节作用丧失，从而佐证了红景天苷治疗UC的作用与肠道菌群相关。

人参皂苷Rg_1是人参提取物，Zhang等[16]研究发现，人参皂苷Rg_1可调节肠道菌群的多种代谢途径（如抑制乙醛酸循环、柠檬酸循环、L-精氨酸通路），抑制Th17表达，促进Treg分化，下调Toll样受体4/髓样分化因子88信号通路而降低血清中促炎因子IL-1β、TNF-α和IL-17A水平，并上调抗炎因子IL-10水平，从而修复肠壁的炎性破坏。

先天淋巴细胞（innate lymphoid cell，ILC）多为组织驻留淋巴细胞，可分泌相关细胞因子协调T细胞分化[17]。Dong等[18]发现，小檗碱可调节葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium，DSS）诱导的UC小鼠肠道菌群丰度和组成，减少结肠组织ILC1而增加ILC3，发挥抑制RORγt表达和Th17分化作用，能减少促炎因子IL-17、TNF-α的分泌，有效保护肠杯状细胞和TJ蛋白，修复肠黏膜屏障。甘金刚等[19]亦发现，小檗碱能够改善UC患者肠道菌群和肠道免疫状态，抗炎功效显著。

Xiao等[20]发现，姜黄素在门、纲、目、科和属水平上可调控UC合并糖尿病小鼠肠道微生物菌群的多样性和相对丰度，抑制RORγt而激活Foxp3，恢复Th17/Treg平衡，降低促炎因子IL-17A水平，减少炎症细胞浸润，不仅能改善胰岛素抵抗和血糖水平，还可有效逆转结肠黏膜破坏。

Wang等[21]发现，流苏石斛多糖可改善UC小鼠肠道菌群代谢，提高SCFA浓度，抑制细胞因子IL-6、IL-17、IL-21、IL-23而恢复Th17/Treg细胞平衡，还能抑制核因子-κB炎症信号通路和促炎因子IL-1β、IL-17、IL-21的表达，上调UC小鼠咬合蛋白和ZO-1的表达。

Wen等[22]研究发现，豆甾醇可改善IBD小鼠的肠道菌群多样性和菌群结构失调，进而增加肠道微生物来源的SCFA，特别是丁酸盐；并发现丁酸盐可通过介导过氧化物酶增殖物激活受体γ的激活，改善能量代谢，从而促进初始$CD4^+$ T细胞分化为Treg，恢复Th17/Treg平衡，显著下调DSS诱导的炎症因子IL-6、IL-1β和TNF-α表达，缓解结肠炎性损害。

Hua等[23]首次发现，胡桃醌可能通过调节肠道菌群显著抑制STAT3和RORγt蛋白表达，上调Foxp3蛋白表达，重建Th17/Treg平衡并降低结肠组织中IL-6、TNF-α和IL-1β蛋白表达水平和UC小鼠疾病活性指数，增加IL-10蛋白表达，且其疗效与剂量呈正相关。

Wu等[24]发现，大黄酸可显著增加DSS诱导的IBD小鼠肠道乳酸菌属的丰度，抑制Th17分化，恢复Th17/Treg平衡，减少炎症因子IL-17的合成而发挥良好的抗炎作用，从而减轻模型小鼠的结肠炎症和组织损伤。

Liu等[25]证实，小白菊内酯可显著增加肠道菌群的生物多样性，提高有益菌的相对丰度和SCFA水平，降低细胞因子IL-6和IL-17A水平，以恢复Th17/Treg免疫平衡，进而降低促炎因子IL-1β、TNF-α水平并提高抗炎因子IL-10水平，从而缓解结肠炎性浸润及渗出。该研究进一步用抗生素鸡尾酒法建立伪无菌小鼠模型，结果发现小白菊内酯的上述抗炎作用消失。

Zhu等[26]发现，黄芩苷可改善肠道菌群的多样性及分布，显著提高产丁酸菌的丰度和丁酸的含量，上调Foxp3 mRNA转录而下调RORγt mRNA转录，恢复Th17/Treg平衡，上调抗炎因子IL-10而下调促炎因子IL-17，并能降低结肠组织活性氧的活性，增加UC大鼠结肠ZO-1和咬合蛋白的表达，恢复结肠黏膜的完整性。

瑞香素别名“祖师麻甲素”，Ji等[27]发现，瑞香素可提高肠道中产SCFA菌的丰度并降低IL-6、IL-21和IL-23的水平，逆转IBD小鼠Th17/Treg失衡，抑制促炎因子IL-1β，从而缓解结肠免疫炎症。胡红锋等[28]在UC患者中发现，瑞香素能通过调节患者肠道菌群的组成和Th17/Treg平衡，促进患者肠黏膜愈合，有效改善患者病情，且安全可靠。

Alrafas等[29]发现，白藜芦醇可显著逆转IBD小鼠肠道菌群失调并提高SCFA水平，促进Treg分化，抑制Th17分化，降低IBD小鼠肠道中的炎症生物标志物髓过氧化物酶的水平，从而显著减轻结肠炎性损伤，且该结论在粪便菌群移植实验中得到了验证。

Jing等[30]发现，党参多糖具有良好的益生元特性，可刺激有益菌的生长并抑制致病菌的生长。该研究通过气相色谱法测定了DSS诱导的IBD小鼠粪便中SCFA的含量，结果发现党参多糖显著提高了小鼠粪便中乙酸、丙酸和丁酸水平，下调了细胞因子IL-6、IL-17的表达，恢复了Th17/Treg免疫平衡，使得促炎因子IL-17、TNF-α相应减少而抗炎因子TGF-β、IL-10生成增多，有效缓解了小鼠肠黏膜炎性浸润和肠黏膜屏障破坏。

杨阳[31]研究发现，马齿苋多糖可恢复UC模型小鼠肠道菌群结构，降低细胞因子IL-6和IL-17含量，恢复Th17/Treg平衡，抑制核因子-κB信号通路激活和促炎因子IL-17、TNF-α生成，促进抗炎因子IL-10生成，有效减轻DSS诱导的肠道炎症反应。

3.2 RA

RA是一种以血管炎和滑膜炎为特征的最终引起关节软骨及骨破坏的慢性ADs。TNF-α和IL-6等是RA发病中激起炎症反应的初始因素以及RA炎症和关节损伤的重要介质[32]。

Peng等[33]通过建立胶原诱导型关节炎（collagen-induced arthritis，CIA）大鼠模型发现，白芍总苷可提高大鼠肠道有益共生菌的相对丰度，下调Th17分化、促进Treg分化，降低肠道细胞因子γ-干扰素水平，减轻踝关节炎性细胞浸润，降低关节滑膜血管内皮生长因子含量，有效抑制血管生成和滑膜细胞增殖。

姜冀等[34]发现，白藜芦醇可提高CIA小鼠肠道中拟杆菌、乳杆菌和双歧杆菌的丰度，降低血清中促炎细胞因子IL-6、TNF-α水平；流式细胞术分析显示小鼠脾脏中Th17细胞数下调而Treg细胞数上调，提示白藜芦醇有效改善了CIA小鼠的系统炎症，缓解了骨破坏及滑膜细胞增生。

陶伟莉[35]研究发现，老鹳草多糖可调节CIA小鼠肠道菌群丰度，增加SCFA（如乙酸、丙酸、正丁酸等）的含量，使Th17/Treg细胞比例趋向平衡，进而恢复抗炎因子与促炎因子的平衡，使得CIA小鼠后足肿胀得以消退，脾脏明显减小。

3.3 T1DM

T1DM是青少年和儿童最常见的代谢性疾病之一，以自身免疫系统逐渐破坏胰腺β细胞从而导致胰岛素缺乏和高血糖为特征。除遗传是T1DM易感性的重要因素外，肠道菌群紊乱以及Th17/Treg免疫失衡也已被证明在T1DM的发病机制中发挥关键作用[36]。

Chen等[37]发现，熊果酸可改善T1DM大鼠肠道菌群多样性及菌群结构，抑制转录因子RORγt表达，促进Foxp3表达，恢复Th17/Treg平衡，下调促炎因子IL-17A、TNF-α水平而上调抗炎因子IL-10水平，发挥延缓胰岛β细胞破坏、降低空腹血糖的作用。

Luo等[38]发现，芍药苷可提高萨特氏菌属丰度，抑制细胞因子IL-6生成和Th17分化而促进Treg分化，抑制促炎因子IL-1β分泌，进而有效缓解胰岛炎症浸润和胰腺β细胞损伤。

3.4 其他

中药单体在治疗自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性葡萄膜炎、银屑病等ADs中亦发挥了显著作用。例如，松香酸可改善咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠肠道菌群，抑制TNF-α、IL-17A、IL-23分泌，恢复Th17/Treg平衡，减轻皮肤损伤[39]。人参皂苷Rd可调控实验性自身免疫性脑脊髓炎（experimental autoimmune encephalomyelitis，EAE）小鼠肠道菌群并抑制RORγt、STAT3表达，促进Foxp3表达，降低IL-6和IL-17水平而提高TGF-β、IL-10水平，从而调节Th17/Treg失衡，减轻中枢神经系统脱髓鞘和炎症细胞浸润[40]。Du等[41]在实验性自身免疫性葡萄膜炎（experimental autoimmune uveitis，EAU）小鼠中观察到，小檗碱可增加肠道中具有免疫调节能力的细菌数，抑制Th17分化而促进Treg分化，减轻免疫炎症反应，从而缓解血-视网膜屏障破坏。

上述研究中药单体在干预ADs中调节的肠道菌群见表1。

4 结语

随着二代测序技术的快速发展，肠道、皮肤、口腔和泌尿道的微生物群得到了广泛研究。肠道菌群失衡以多种方式影响Th17/Treg分化平衡，参与自身免疫耐受破坏和过度炎症反应，在ADs发病中起到至关重要的作用。中药防治ADs的历史悠久，相较于化学药，其不良反应少且疗效确切。然而，中药及中药复方的成分较为复杂，这使其科学性和安全性饱受诟病。本文系统综述了基于肠道菌群调节Th17/Treg轴干预ADs的中药单体，发现中药单体对ADs的治疗依赖于其对肠道菌群的调节，并通过调节细胞因子产生、调控转录因子表达、影响能量代谢等多途径调节Th17/Treg平衡，改善免疫炎症反应。

然而，由于当前研究多停留在现象观察方面，对于中药单体影响肠道菌群和免疫平衡的具体作用途径仍需进一步探索，且适应性免疫反应在ADs中的作用仍有许多问题尚未解决。为开发新的有效治疗策略，不同T细胞亚群在ADs病变中的具体作用仍需充分阐明。此

表1 中药单体在干预ADs中调节的肠道菌群

疾病分类	单体名称	剂量	研究对象	肠道菌群
UC	红景天苷[15]	10 mg/kg	DSS诱导的UC模型小鼠♂	厚壁菌门、毛螺菌科、瘤胃菌科↑；拟杆菌门↓
UC	人参皂苷Rg_1[16]	20 mg/kg	DSS诱导的UC模型小鼠♂	理研菌科RC9菌属、瘤胃球菌科UCG-013属↑；丹毒杆菌属、大肠杆菌志贺菌属↓
UC	小檗碱[18-19]	40 mg/kg	DSS诱导的UC模型小鼠♂、Caco-2细胞、UC患者	乳杆菌属/乳球菌属↑；拟杆菌属、肠杆菌科、分段丝状细菌↓
UC合并2型糖尿病	姜黄素[20]	100 mg/kg	DSS诱导的C57BLKS/$J^{+/-}$小鼠UC模型♂	假丝酵母菌、嗜木聚糖真杆菌↑
UC	流苏石斛多糖[21]	50、100、200 mg/kg	DSS诱导的C57BL/6小鼠UC模型♂	罗姆布茨菌属、乳杆菌属、臭气杆菌属↑；螺杆菌↓
IBD	豆甾醇[22]	400 mg/kg	DSS诱导的C57BL/6小鼠IBD模型♂	瘤胃球菌属、普雷沃氏菌属↑；链球菌属、埃希菌属、肠球菌属、异杆菌属↓
UC	胡桃醌[23]	0.5、1 mg/kg	DSS诱导的ICR小鼠UC模型♂	厚壁菌门/拟杆菌门、放线菌门↑；疣微菌门↓
IBD	大黄酸[24]	50、100 mg/kg	DSS诱导的C57BL/6JNju小鼠IBD模型♂	乳酸菌属↑
IBD	小白菊内酯[25]	10 mg/kg	DSS诱导的C57BL/6小鼠IBD模型♂	拟普雷沃菌属、理研菌属↑；拟杆菌属↓
UC	黄芩苷[26]	25、50、100 mg/kg	TNBS诱导的UC模型大鼠	厚壁菌门、丁酸单胞菌属、罗氏菌属、罕见小球菌属↑；变形菌门、放线菌门↓
IBD	瑞香素[27-28]	4、8、16 mg/kg	DSS诱导的BALB/c小鼠IBD模型♀、UC患者	厚壁菌门、布劳特氏菌属、梭菌属、毛螺菌属↑；拟杆菌门↓
IBD	白藜芦醇[29]	100 mg/kg	TNBS诱导的BALB/c小鼠IBD模型♀	瘤胃球菌、嗜黏蛋白阿克曼菌↑；产酸拟杆菌↓
IBD	党参多糖[30]	300 mg/kg	DSS诱导的C57BL/6小鼠IBD模型♀	双歧杆菌属、乳杆菌属、阿克曼菌属↑；脱硫弧菌属、别样杆菌属、螺杆菌属↓
UC	马齿苋多糖[31]	0.4、0.8、1.2 g/kg	DSS诱导的UC模型小鼠♂	拟杆菌门、耳蜗形梭菌↑；变形菌门、大肠埃希菌-志贺菌属、不动杆菌属、真杆菌属↓
RA	白芍总苷[33]	158、474、948 mg/kg	牛Ⅱ型胶原-完全弗氏佐剂诱导的CIA模型大鼠♂	瘤胃球菌科UCG-014、副拟杆菌属、颤杆菌克属↑
RA	白藜芦醇[34]	0.5、2 g/kg	Ⅱ型胶原-弗氏不完全佐剂诱导的DBA/1小鼠CIA模型♂	拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌↑；放线菌↓
RA	老鹳草多糖[35]	100 mg/kg	牛Ⅱ型胶原-完全弗氏佐剂诱导的DBA/1小鼠CIA模型♂	拟杆菌门、变形菌门、紫单胞菌科、棒状杆菌科、普雷沃氏菌科↑；厚壁菌门、放线菌门、放线菌纲、芽孢杆菌纲、毛螺菌科、乳酸杆菌科、脱硫弧菌科、韦荣球菌科、红蟒菌科、梭菌属↓
T1DM	熊果酸[37]	25、50、100 mg/kg	STZ诱导的Wistar大鼠T1DM模型♂	厚壁菌门↑；拟杆菌门、放线菌门、疣微菌门、变形菌门↓
T1DM	芍药苷[38]	100 mg/kg	NOD小鼠	萨特氏菌属↑
银屑病	松香酸[39]	40 mg/kg	咪喹莫特诱导的BALB/c小鼠银屑病样皮炎模型♂	库特氏菌属、柠檬酸杆菌属、克雷伯氏菌属↑；厌氧菌属、克里斯滕森氏菌属↓
EAE	人参皂苷Rd[40]	40 mg/kg	MOG诱导的C57BL/6小鼠EAE模型	类杆菌、乳杆菌属↑；链球菌↓
EAU	小檗碱[41]	100 mg/kg	IRBP160-180、完全弗氏佐剂诱导的B10RIII小鼠EAU模型	阿克曼菌属、颤螺菌属↑；乳杆菌属↓

♂：雄性；♀：雌性；↑：上调；↓：下调；MOG：髓鞘少突胶质细胞糖蛋白；IRBP：光感受器间维生素A类结合蛋白。

外，免疫学和遗传学的最新进展阐明了固有免疫在ADs发病中的重要性。研究固有免疫和适应性免疫间的相互作用，特别是它们与肠道微生物群的关系，将有望为ADs的防治提供新的视野。

参考文献

[1] COOPER G S，BYNUM M L K，SOMERS E C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases：improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases[J]. J Autoimmun，2009，33(3/4)：197-207.

[2] ABDEL-WAHAB N，SHAH M，LOPEZ-OLIVO M A，et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease：a systematic review[J]. Ann Intern Med，2018，168(2)：121-130.

[3] MICHAUDEL C，SOKOL H. The gut microbiota at the service of immunometabolism[J]. Cell Metab，2020，32(4)：514-523.

[4] TORCHINSKY M B，BLANDER J M. T helper 17 cells：discovery，function，and physiological trigger[J]. Cell Mol Life Sci，2010，67(9)：1407-1421.

[5] LEE G R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci，2018，19(3)：730.

[6] OUYANG W J，KOLLS J K，ZHENG Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation[J]. Immunity，2008，28(4)：454-467.

[7] OMENETTI S，PIZARRO T T. The Treg/Th17 axis：a dynamic balance regulated by the gut microbiome[J]. Front Immunol，2015，6：639.

[8] BUNTE K，BEIKLER T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci，2019，20(14)：3394.

[9] KUROLAP A，ESHACH ADIV O，KONNIKOVA L，et al. A unique presentation of infantile-onset colitis and eosinophilic disease without recurrent infections resulting from a novel homozygous CARMIL2 variant[J]. J Clin Immunol，2019，39(4)：430-439.

[10] 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.

[11] KAMADA N，SEO S U，CHEN G Y，et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. Nat Rev Immunol，2013，13(5)：321-335.

[12] 李思慧，吴巧凤. 肠道菌群对Th17/Treg免疫平衡和炎症性肠病影响的研究进展[J]. 免疫学杂志，2019，35(8)：722-726.
LI S H，WU Q F. The progress of the roles of gut flora in Th17/Treg axis balance and inflammatory bowel diseases[J]. Immunol J，2019，35(8)：722-726.

[13] LÜHRS H，GERKE T，MÜLLER J G，et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis[J]. Scand J Gastroenterol，2002，37(4)：458-466.

[14] BOPANNA S，ANANTHAKRISHNAN A N，KEDIA S，et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis：a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2017，2(4)：269-276.

[15] LIU X M，ZHOU M X，DAI Z Z，et al. Salidroside alleviates ulcerative colitis via inhibiting macrophage pyroptosis and repairing the dysbacteriosis-associated Th17/Treg imbalance[J]. Phytother Res，2023，37(2)：367-382.

[16] ZHANG R，ZHANG Q Q，CHEN Y N，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.

[17] 张彩，田志刚. ILC细胞与自身炎症性疾病[J]. 中国免疫学杂志，2019，35(6)：641-647.
ZHANG C，TIAN Z G. Innate lymphoid cells and inflammatory diseases[J]. Chin J Immunol，2019，35(6)：641-647.

[18] DONG Y L，FAN H，ZHANG Z，et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/β-catenin pathway[J]. Int J Biol Sci，2022，18(4)：1381-1397.

[19] 甘金刚，樊海南，张志强. 盐酸小檗碱对溃疡性结肠炎患者肠道菌群及免疫状态的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志，2020，28(12)：949-953.
GAN J G，FAN H N，ZHANG Z Q. Effects of chlorhexidine hydrochloride on intestinal flora and immune status in patients with ulcerative colitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig，2020，28(12)：949-953.

[20] XIAO Q P，ZHONG Y B，KANG Z P，et al. Curcumin regulates the homeostasis of Th17/Treg and improves the composition of gut microbiota in type 2 diabetic mice with colitis[J]. Phytother Res，2022，36(4)：1708-1723.

[21] WANG Y J，LI Q M，ZHA X Q，et al. *Dendrobium fimbriatum* Hook polysaccharide ameliorates dextran-sodium-sulfate-induced colitis in mice via improving intestinal barrier function，modulating intestinal microbiota，and reducing oxidative stress and inflammatory responses[J]. Food Funct，2022，13(1)：143-160.

[22] WEN S T，HE L，ZHONG Z T，et al. Stigmasterol restores

the balance of Treg/Th17 cells by activating the butyrate-PPARγ axis in colitis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 741934.

[23] HUA Y Z, LIU R Q, LU M, et al. Juglone regulates gut microbiota and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 97: 107683.

[24] WU J W, WEI Z H, CHENG P, et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis[J]. Theranostics, 2020, 10(23): 10665-10679.

[25] LIU Y J, TANG B, WANG F C, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner[J]. Theranostics, 2020, 10(12): 5225-5241.

[26] ZHU L, XU L Z, ZHAO S, et al. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(12): 5449-5460.

[27] JI J J, GE X Y, CHEN Y G, et al. Daphnetin ameliorates experimental colitis by modulating microbiota composition and Treg/Th17 balance[J]. FASEB J, 2019, 33(8): 9308-9322.

[28] 胡红锋,詹雅珍,丁金囡,等. 瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(5): 223-230.
HU H F, ZHAN Y Z, DING J N, et al. Clinical observation and preliminary study of mechanism of daphnetin in improving therapeutic effects for colitis[J]. World Chin J Dig, 2021, 29(5): 223-230.

[29] ALRAFAS H R, BUSBEE P B, NAGARKATTI M, et al. Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through induction of Tregs and suppression of Th17 cells[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 467-480.

[30] JING Y P, LI A P, LIU Z R, et al. Absorption of *Codonopsis pilosula* saponins by coexisting polysaccharides alleviates gut microbial dysbiosis with dextran sulfate sodium-induced colitis in model mice[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1781036.

[31] 杨阳. 马齿苋多糖改善溃疡性结肠炎小鼠的作用及相关机制研究[D]. 大庆:黑龙江八一农垦大学, 2022.
YANG Y. Studys of *Portulaca oleracea* L. polysaccharide on the effect and mechanism in ulcerative colitis mice[D]. Daqing: Heilongjiang Bayi Agricultural University, 2022.

[32] YOKOTA K. Osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis[J]. Immunol Med, 2023: 1-6.

[33] PENG J E, LU X R, XIE K L, et al. Dynamic alterations in the gut microbiota of collagen-induced arthritis rats following the prolonged administration of total glucosides of paeony[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 204.

[34] 姜冀,方海川,金晓畅,等. 白藜芦醇通过重塑肠道菌群改善类风湿性关节炎的作用机制研究[J]. 新中医, 2022, 54(1): 8-14.
JIANG J, FANG H C, JIN X C, et al. Mechanism of resveratrol improving rheumatoid arthritis by remodeling intestinal flora[J]. N Chin Med, 2022, 54(1): 8-14.

[35] 陶伟莉. 老鹳草多糖提取工艺的优化及治疗类风湿性关节炎的药效学研究[D]. 汕头:汕头大学, 2022.
TAO W L. Efficient extraction and pharmacodynamic study on rheumatoid arthritis treatment of polysaccharide from *Geranium wilfordii* maxim[D]. Shantou: Shantou University, 2022.

[36] EMAMAULLEE J A, DAVIS J, MERANI S, et al. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice[J]. Diabetes, 2009, 58(6): 1302-1311.

[37] CHEN W W, YU Y Y, LIU Y, et al. Ursolic acid regulates gut microbiota and corrects the imbalance of Th17/Treg cells in T1DM rats[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0277061.

[38] LUO C, YANG D Y, HOU C, et al. Paeoniflorin protects NOD mice from T1D through regulating gut microbiota and TLR4 mediated myD88/TRIF pathway[J]. Exp Cell Res, 2023, 422(1): 113429.

[39] LI X Q, CHEN Y, DAI G C, et al. Abietic acid ameliorates psoriasis-like inflammation and modulates gut microbiota in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 272: 113934.

[40] JIN B, ZHANG C X, GENG Y, et al. Therapeutic effect of ginsenoside Rd on experimental autoimmune encephalomyelitis model mice: regulation of inflammation and Treg/Th17 cell balance[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 8827527.

[41] DU Z Y, WANG Q F, HUANG X Y, et al. Effect of berberine on spleen transcriptome and gut microbiota composition in experimental autoimmune uveitis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106270.

（收稿日期:2023-05-11　修回日期:2023-10-08）
（编辑:邹丽娟）