

中医药干预银屑病 Th17/Treg 平衡的研究进展

曹爽¹, 周妍妍¹, 杨素清², 赵珊珊¹, 闫景东^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 银屑病表现出炎症背景下自身免疫性疾病的特征,角质形成细胞增殖分化缺陷和异常的免疫反应是其发病的主要因素,但某些细胞和分子机制仍未明确。尽管使用了各种药物和物理疗法来控制病情,但由于其短暂的疗效、高昂的成本和严重的不良反应,这些策略仅限于短期使用,使银屑病的治疗难以收获令患者满意的远期疗效。随着网络药理学、分子生物学领域的发展及中医药现代化的推进,中医药的多成分、多靶点作用效果凸显,各医家学者针对中医药领域的研究逐渐深入,但目前尚未有针对中医药干预辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡防治银屑病的详尽机制进行整理。该文通过检索近几年文献数据资料发现,中药单体、中药有效成分和中药复方对银屑病发病机制中Th17/Treg轴有明显调节作用,Th17细胞具有促炎作用,Treg细胞有助于维持外周耐受,他们在效应发挥上相互排斥,维系二者的平衡关系可有效减轻炎症反应、调节免疫稳态。因此,中医药领域基于银屑病Th17/Treg轴开展了一系列临床及实验研究,包括降低Th17细胞百分率,增加Treg细胞百分率,以及调节二者相关细胞因子、转录因子水平,以缓解银屑病炎症病情,重建免疫环境稳态,为银屑病病理机制的进一步阐明提供新切入点,为开发银屑病新治疗手段提供备选方案。

[关键词] 中医药; 银屑病; 辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg); 作用机制

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R758.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0225-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211992

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210809.0925.002.html>

[网络出版日期] 2021-08-09 14:30

Effect of Intervention with Traditional Chinese Medicine on Th17/Treg Balance in Psoriasis: A Review

CAO Shuang¹, ZHOU Yan-yan¹, YANG Su-qing², ZHAO Shan-shan¹, YAN Jing-dong^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin150040, China;

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin150040, China)

[Abstract] Psoriasis is an autoimmune disease presented in the context of inflammation, and it mainly results from proliferation and differentiation defects of keratinocytes and abnormal immune response. However, some cellular and molecular mechanisms remain unclear. Although a variety of drugs and physiotherapies are applicable to this disease, they can only be utilized for a short-term period considering their transient effect, high cost, and serious adverse reactions. It is difficult to achieve satisfactory long-term results in the treatment of psoriasis. With the development of network pharmacology and molecular biology and the modernization of traditional Chinese medicine (TCM), the multi-component and multi-target characteristics of TCM have become prominent, promoting the in-depth research on TCM by doctors and scholars. Nevertheless, there is no detailed summarization on the mechanisms of TCM in interfering with T helper 17 (Th17)/regulatory T (Treg) cell balance to prevent and treat psoriasis. After reviewing the recent literature data, this paper has found that Chinese herbal monomers, active ingredients, and compounds obviously regulate the Th17/Treg axis in psoriasis. Th17

[收稿日期] 20210706(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973846);黑龙江省自然科学基金项目(H201461)

[第一作者] 曹爽,在读硕士,从事中医药防治皮肤病的临床研究, E-mail:2823839231@qq.com

[通信作者] * 闫景东,博士,主任医师,硕士生导师,从事中医药防治皮肤病的临床研究, E-mail:yanjingdong189@163.com

cells have a pro-inflammatory effect, while Treg cells are responsible for maintaining peripheral tolerance. They function in a mutually exclusive manner, and maintaining the Th17/Treg balance helps to effectively reduce inflammatory reaction and regulate immune homeostasis. As revealed by a series of clinical and experimental studies carried out based on the Th17/Treg axis in psoriasis, reducing the percentage of Th17 cells, increasing the percentage of Treg cells, and regulating the levels of related cytokines and transcription factors are conducive to alleviating inflammation and regaining immune homeostasis, which has provided new ideas for further elucidating the pathological mechanism of psoriasis and alternative plans for developing new treatments against psoriasis.

[Keywords] traditional Chinese medicine; psoriasis; T helper 17 (Th17)/regulatory T (Treg); mechanism

银屑病是一种由免疫系统的细胞和分子介导的炎症性皮肤病^[1]。其特征是典型的宏观和微观皮肤改变,银屑病病灶边界明显,呈红色,轻微隆起,有银白色鳞片;银屑病斑块的微观改变包括真皮和表皮的免疫细胞浸润、真皮上部血管扩张和增加,以及伴有非典型角化细胞分化的表皮大量增厚^[2]。在所有年龄段的研究中,银屑病的患病率为0.09%~5.1%^[3]。银屑病的发起和延续与先天和获得性皮肤免疫反应失调相关,在某些患者中,由内源性危险信号和细胞因子驱动的先天气免疫系统的激活与自身炎症持续存在,而在另一些患者中,则与T细胞驱动的自身免疫反应并存,因此,银屑病在炎症背景下表现出自身免疫性疾病的特征,两种机制相互重叠,甚至相互加强^[4]。银屑病除身体上的损失外,还可能会导致心理压力和生活质量下降^[5]。与其他系统性自身免疫性疾病一样,银屑病的影响远远不止于皮肤,通常表现为关节、指甲和其他器官的慢性炎症反应,这种疾病的复杂性和流行率给全球许多地区的财政和医疗资源带来了负担^[5]。银屑病作为皮肤科关注的热点领域,目前还没有已知的治愈银屑病的方法,治疗目标与控制症状和降低发病率有关,常规疗法如糖皮质激素、维生素D衍生物或两者的组合仅足以对抗轻度疾病^[5]。因此,需重新构建银屑病治疗框架。

近年来,作为补充和替代药物的传统中药之一,中草药由古至今的多元化开发利用突出了其治疗银屑病的有效性,推动了中医药发展^[6]。单味中药及有效成分、中药复方均与银屑病具有分子靶点对应关系,因此,中医药途径广、成分多、靶点全的特点彰显了其治疗银屑病的突出优势^[7]。大量临床及实验数据显示,中医药领域以辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)轴为靶点对银屑病进行了深入研究,并取得有效成果。Th17, Treg细胞是新定义的CD4⁺T细胞亚群,他们在效应发挥上相

互排斥。Th17细胞具有促进炎症反应作用,并参与了与树突状细胞和角质形成细胞的完整炎症循环,致使炎性细胞因子、抗菌肽及趋化因子的过度产生,放大了免疫应答;Treg细胞有助于维持外周耐受,并可能导致包括Th17细胞在内的其他免疫细胞的局部抑制,从而限制慢性炎症性疾病和预防自身免疫性疾病^[5]。研究显示,银屑病患者Th17, Treg细胞于外周血中呈高水平存在, Th17/Treg值上调,使Th17和Treg之间拮抗对立效应失衡,激活银屑病的异常免疫反应^[8]。因此,调节Th17/Treg轴以改善银屑病炎症损伤及免疫失衡,促进角质形成细胞正常分化或成为控制银屑病病情的新转折点。基于银屑病Th17/Treg轴相关作用机制,本文对中药单体或中药成分、中药复方调节银屑病的研究进展予以总结,期待为中医药治疗银屑病找寻新转折点。

1 Th17, Treg的特性和功能

产生白细胞介素-17(IL-17)的T淋巴细胞被证明包含一个独特的促炎T辅助细胞谱系,称为Th17细胞,是组织炎症的有效诱导者,是自身免疫性疾病的主要贡献者^[9]。维甲酸相关孤儿核受体 γ t(ROR γ t)是协调这一效应细胞谱系分化的关键转录因子,可驱动IL-23受体的表达和IL-17A, IL-17F及IL-22等细胞因子的产生,这些细胞因子与组织细胞上的受体结合,诱导各种炎症趋化因子、细胞因子和基质金属蛋白酶的产生,导致免疫细胞的激活和招募到损伤或炎症部位,维持和放大促炎反应^[10]。IL-17细胞类型包括IL-17A~IL-17F,其受体包括IL-17RA~IL-17RE^[11]。作为Th17的效应细胞,IL-17细胞是构建和维持银屑病免疫和炎症表型的基础因子^[1],通过结合角质形成细胞、真皮成纤维细胞、树突状细胞和内皮细胞上的受体来促进炎症^[12]。Th17细胞可经3个阶段发育完成,分化阶段转化生长因子- β (TGF- β), IL-1 β 和IL-6的驱动,自分泌

增殖阶段 IL-21 的诱导, 扩增阶段 IL-23 的维持^[13]。IL-6 或 IL-21 在少量 TGF- β 存在下均可强烈诱导 ROR γ t, ROR γ t 的诱导依赖于信号转导及转录激活因子 3 (STAT3), IL-6, IL-21 和 IL-23 优先激活 STAT3, 在调节 T 细胞产生 IL-17 中扮演重要角色^[14]。除分泌 IL-17 外, Th17 细胞还是分泌 IL-12, IL-22 和 IL-9 的关键细胞, 他们都直接或间接地促进角质形成细胞的炎症反应, 使角质形成细胞被激活, 触发大量细胞因子和趋化因子, 包括血管生成因子、环磷酸腺苷 (AMPs) 和趋化因子配体 20 (CCL20), 随后激活 T 细胞, 招募中性粒细胞, 形成持续和放大的炎症环路^[15]。

能够抑制免疫反应的 T 细胞, 即 CD4⁺CD25⁺Treg, 在 20 世纪 70 年代初首次被描述^[16]。从发育的角度来看, Treg 细胞可以被认为存在于两大类中: 自然产生的亚群和诱导的亚群^[17]。第一种群体类型是天然 Treg 细胞 (nTreg), 出现在人类胎儿发育早期 (妊娠 14 周) 的胸腺中; 第二类是由环境抗原和胸腺外信号诱导的另一种细胞, 他们可以上调常规 T 细胞中的叉头/翼状螺旋转录因子 3 (Foxp3), 将其转化为诱导的 Treg 细胞 (iTreg)^[18]。Foxp3 是 Treg 细胞发育和功能的主要调节者, 增进 Treg 细胞免疫抑制张力性, 促进其分化。胸腺内从 CD4⁺Foxp3 前体分化 nTreg 的必要条件包括胸腺自身抗原的高强度细胞抗原受体 (TCR) 刺激, 抗原呈递细胞 (APC) 上表达的 CD80 和 CD86 配体对 CD28 的共刺激, 以及白细胞介素-2 受体 (IL-2R) 信号, 所有这些都助于 Foxp3 的表达; 相比之下, 虽然 Foxp3 的表达也是 iTreg 发育程序的终点, 但他们的产生发生在外周, 需要次级 TCR 刺激, 以及 IL-2 和 TGF- β 的存在^[19]。iTreg 和 nTreg 细胞具有相似的表现型, 且二者均表达 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, 因此在抑制炎症 T 细胞反应方面有协同作用^[20]。抑制性细胞因子, 如 IL-10 和 TGF- β , 介导 Treg 细胞的抑制机制, 一直是人们关注的焦点, 二者可诱导 Treg 细胞分化, 抑制效应 T 细胞反应并阻止其潜在的致病效应^[21]。Treg 是一组维持抗原特异性自我耐受的异质细胞, 是免疫系统中防止炎症引起的组织损伤的一种机制^[1]。明确 Treg 细胞功能运转是至关重要的, 这不仅提供了对外周耐受控制程序的洞察力, 而且可能提供了潜藏的靶向调节位点^[21]。

Th17, Treg 细胞均属于 CD4⁺T 细胞亚群, 在宿主防御过程中引导适当的免疫反应以及炎症性疾病的发病机制中起着至关重要的作用^[22]。Th17

驱动的炎症反应和 Treg 主导的免疫抑制在功能上互为拮抗、数量上互为消长, 以保持 Th17/Treg 的动态平衡, 维持内环境稳态, 一旦破坏了这层平衡关系, 就可能会诱发或加重某些自身免疫性疾病。

2 Th17/Treg 与银屑病的关系

银屑病的发生受到多种因素的影响, T 细胞失调介导的免疫炎症刺激了银屑病的发病。Treg 细胞的数量减少, 产生抑炎因子 (包括 IL-2, IL-10, TGF- β) 的能力降低, 或者 T 效应细胞对 Treg 细胞的抑制存在“抵抗力”; Th17 细胞分化致炎因子 (包括 IL-17A, IL-17F, IL-22) 的能力提高, 刺激中性粒细胞和巨噬细胞浸润, 促进银屑病的进一步发展。因此, 抑制 Th17 细胞的免疫驱动, 提高 Treg 细胞的免疫抑制, 促进 Th17/Treg 比例平衡对维持皮肤免疫动态平衡具有重要意义。

SHI 等^[23]研究发现 Th17 细胞通过分泌某些炎症性细胞因子, 包括 IL-17A 和 IL-22, 促进银屑病皮损的形成, Treg 细胞的关键转录因子 Foxp3 的表达下调, 导致 Treg 细胞功能受损, 外周血中 Th17 细胞比例升高, 而 Treg 细胞比例下降, 表明银屑病中存在 Th17/Treg 比例失衡, 且 Th17/Treg 失衡与皮肤炎症呈正相关。MA 等^[24]检测结果发现, 银屑病患者 Th17 细胞比率, ROR γ t 及 IL-17 释放量明显上调, 反之 Treg 细胞比率, Foxp3 及 IL-10 释放量明显下调, 造成 Th17/Treg 和 ROR γ t/Foxp3 比例失衡, 从而证实了 Th17/Treg 免疫失衡的存在, 为银屑病的发病与 Th17/Treg 免疫失衡之间的相关性提供了直接证据。廖晓容等^[25]通过检测银屑病患者 Treg 细胞, TGF- β , IL-10, Foxp3 及 Th17 细胞水平, 发现 Th17 反应增强, Treg 免疫功能缺失, 提示 Th17/Treg 轴是影响银屑病病情发展的重要因素。陶建兆等^[26]研究发现银屑病角质形成细胞增殖及趋化能力的亢进与 Th17 细胞聚集, Treg 细胞减少以及 Treg/Th17 比值下调密切相关, 说明 Treg/Th17 比例失衡可加重银屑病皮损程度和表皮增生。

综上所述, 银屑病患者存在显著的 Th17/Treg 比例失衡, 促炎的 Th17 大量浸润, 拮抗 Th17 的 Treg 免疫抑制活力减弱, 二者平衡的打破造成银屑病免疫和炎症病理机制的紊乱。因此, Th17/Treg 协调平衡或成为银屑病治疗目标的新靶点。

3 中医药对银屑病中 Th17/Treg 平衡的干预

3.1 中药单体、中药成分对银屑病中 Th17/Treg 平衡的干预

基于对中药化学成分和药理活性的研究, 大量临床数据和实验结果表明, 多种中药单体

或有效成分对银屑病中Th17/Treg平衡有明显干预作用,包括苷类、黄酮类、生物碱类、挥发油类等化合物及中药提取物制剂,这些药物成分通过平衡Th17/Treg轴而纠正银屑病免疫系统紊乱,减轻炎症反应,控制病情。

土大黄为蓼科酸模属植物,具有燥湿、除癣、消炎、退肿之效,其药理作用的发挥依靠蒽醌类、黄酮类化合物活性成分的释放^[27]。研究发现咪喹莫特(IMQ)诱导的银屑病实验小鼠经土大黄提取物干预后,Treg细胞启动主动免疫抑制,抑制效应性T细胞增殖活性,这一效应可能靠提高皮肤TGF- β_1 ,神经纤维蛋白-1(NRP-1)的表达而实现,表明土大黄能纠正Th17/Treg细胞失衡,抑制T淋巴细胞免疫功能紊乱引起的免疫反应,调节IL-23/IL-17细胞轴,恢复银屑病表皮免疫常态,促进疾病向愈^[28]。

洋金花为茄科植物白花曼陀罗的干燥花,主要化学成分为醉茄内酯类、黄酮类、生物碱类化合物,具有细胞保护、抗炎、抗瘙痒等药理作用^[29]。研究表明洋金花醉茄内酯类化合物可抑制银屑病小鼠肠道Th17细胞因子IL-17,IL-23,IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的扩增,促进Treg细胞抑制成分IL-10的释放,以阻止Th17/Treg细胞失衡,同时对小鼠肠系膜淋巴结CD4⁺IL-17⁺T,CD4⁺IL-10⁺T细胞表达阳性率有不同程度的调控,表明洋金花醉茄内酯类化合物可改善Th17/Treg轴的正、负向免疫调节失衡,减轻基于肠-免疫-皮肤轴的银屑病皮肤病理损害^[30]。该团队的另一组实验数据表明,洋金花单体化合物G4可降低Th17转录因子ROR γ t的表达及IL-17的mRNA表达,提高Treg转录因子Foxp3的表达及IL-10的mRNA表达,减少Th17/Treg细胞比例,同时对小鼠脾细胞存在较高毒性浓度值,表明洋金花单体化合物G4通过影响CD4⁺T细胞的增殖和分化,调节Th17/Treg细胞比例,从而在较大安全范围内抑制银屑病的发病^[31]。

雷公藤多苷是一种脂溶性混合物,主要含二萜内酯、三萜内酯生物碱等有效成分,具有免疫调节、抗炎、抗肿瘤的功效,号称“中草药激素”^[32-33]。研究证明雷公藤多苷可降低Th17分化相应因子IL-17和IL-23的含量,调高Treg分化相应因子IL-10的分泌量,表明雷公藤多苷可通过调节细胞因子的分泌,使Th17的促炎效应和Treg的免疫耐受对立拮抗,控制Th17/Treg轴平衡,从而维持寻常型银屑病患者机体免疫平衡状态^[34]。

木樨草素是一种天然的黄酮类化合物,具有

抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、抗菌等药理活性^[35]。一项动物实验研究结果表明木樨草素能抑制银屑病模型小鼠皮肤组织中热休克蛋白90(HSP90)的表达及血浆HSP90的外泌体分泌,降低外周血中Th1/Th2和Th17/Treg的比例,抑制Th1细胞和Th17细胞的生长,促进Th2细胞和Treg细胞的生长,表明木樨草素可通过抑制HSP90和外泌体的表达分泌,调控免疫细胞比例,逆转银屑病炎症方向的分化^[36]。

苦豆碱是从苦豆子中提取出的一种生物碱,具有抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等功用^[37]。研究显示苦豆碱可减少银屑病小鼠皮肤斑块处Th17细胞浸润及炎症细胞因子IL-6,IL-17A,IL-23的表达量,增加Treg细胞数量及抑制性细胞因子IL-10的表达量,提高Foxp3在皮肤斑块中的表达,抑制磷酸化STAT3(p-STAT3)和ROR γ t的释放,表明苦豆碱通过增进Treg细胞稳定性及抑制Th17细胞分化来改善银屑病病变处炎症环境^[38]。

另有数据表明白芍总苷对Th17/Treg相关细胞因子水平(IL-17,IL-22,IL-23低表达;IL-35高表达)影响明显^[39];松香酸可调节Th17/Treg细胞平衡,下调血清TNF- α ,IL-17A,TGF- β ,IL-23水平^[40];落新妇苷能抑制Th17细胞分化,减少IL-17释放,削弱Th17细胞的Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)/STAT3信号转导^[41];紫草素可增加iTreg细胞的数量及其分泌,提高Foxp3 mRNA水平,抑制蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,促进iTreg细胞的分化^[42]。以上资料表明,这些中药单体或中药成分可通过干预细胞因子的分泌释放、转录因子的表达及信号通路的传导等途径而调控Th17参与的促炎机制或Treg干预的抑炎过程,促进Th17/Treg趋向平衡,调节机体免疫炎症反应,维持免疫稳态,改善银屑病样皮肤损伤。中药有效成分对银屑病中Th17/Treg平衡的干预作用见表1。

3.2 中药复方对银屑病中Th17/Treg平衡的干预

体内外实验及临床观察得到的结论表明,清热凉血方、健脾养血解毒汤、清热凉血消疮汤等对银屑病中Th17/Treg平衡具有明显的调控作用,其功效主要包括清热、解毒、凉血、活血、养血、疏风等。

清热凉血方是以“犀角地黄汤”为基础化裁而成,药物组成为蛇莓、紫草、生地黄、土茯苓、牡丹皮、白英、白花蛇舌草、赤芍等,发挥凉血清热,解毒活血之效^[43]。实验结果表明,经过清热凉血方干预后,IL-17A mRNA及蛋白含量在银屑病小鼠皮损、脾脏

表1 中药有效成分对银屑病中Th17/Treg平衡的干预作用

Table 1 Intervention of active components of traditional Chinese medicine (TCM) on Th17/Treg balance in psoriasis

中药单体或中药成分	作用机制	参考文献
土大黄提取物	提高 TGF- β_1 , NRP-1 表达, 调节 IL-23/IL-17 轴	[28]
洋金花醉茄内酯类化合物	抑制 IL-17, IL-23, IL-6, TNF- α 的扩增, 促进 IL-10 的释放	[30]
洋金花单体化合物 G4	降低 ROR γ t 的表达及 IL-17 的 mRNA 释放, 提高 Foxp3 的表达及 IL-10 的 mRNA 释放, 减少 Th17/Treg 细胞比例	[31]
雷公藤多苷	降低 IL-17 和 IL-23 的含量, 提高 IL-10 的分泌量	[34]
木樨草素	抑制 HSP90 的表达及外泌体的分泌, 降低 Th1/Th2 和 Th17/Treg 的比例, 抑制 Th1 细胞和 Th17 细胞的升高, 促进 Th2 细胞和 Treg 细胞的升高	[36]
苦豆碱	减少 Th17 细胞浸润及 IL-6, IL-17A, IL-23 的表达量, 增加 Treg 细胞数量及 IL-10 的表达量, 提高 Foxp3 表达, 抑制 p-STAT3 和 ROR γ t 的释放	[38]
白芍总苷	IL-17, IL-22, IL-23 低表达, IL-35 高表达	[39]
松香酸	下调 TNF- α , IL-17A, TGF- β , IL-23 水平	[40]
落新妇苷	抑制 Th17 细胞分化, 减少 IL-17 释放, 削弱 JAK/STAT3 信号转导	[41]
紫草素	增加 iTreg 分泌, 提高 Foxp3 mRNA 水平, 抑制 Akt/mTOR 信号通路	[42]

及外周血中显著下降, IL-10 mRNA 水平及蛋白含量明显增加^[44];另外该项目组前期的实验成果表明,清热凉血方可调节转录因子水平,使 ROR γ t 低表达, Foxp3 高表达,说明清热凉血方通过对 Th17, Treg 细胞分化相关转录因子及细胞分子释放能力的调节,平衡 Th17/Treg 细胞,恢复银屑病正常皮肤功能^[45]。

健脾养血解毒方具体成分有白花蛇舌草、鸡血藤、生地黄、当归、白术、玄参、土茯苓、丹参、麦冬、柴胡、陈皮、白芍、茯苓等,具有祛湿健脾,养血解毒的功效。研究发现健脾养血解毒方可减少 Th17 类基因 ROR γ t, γ 干扰素 (IFN- γ), IL-23 及 IL-17A 等的分泌量,增加 Treg 细胞功能基因 Foxp3 的表达量,降低 p-STAT3 蛋白比例,提高过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 蛋白含量,表明健脾养血解毒方改善银屑病样皮损是通过干预 PPAR γ /p-STAT3 信号通路、减少炎症因子破坏从而恢复 Th17/Treg 细胞比例平衡而实现的^[46]。

银屑病优化方 2 号方 (PSORI-CM02) 是由银屑病灵精简而成的中药经验方,由土茯苓、醋莪术、肿节风、乌梅、赤芍等药物构成,表达解毒清热,活血凉血的功效^[47]。实验证明 PSORI-CM02 能抑制促炎信号分子 IL-17, TNF- α 和 IL-6 mRNA 的表达,上调淋巴结和脾脏 CD4⁺ Foxp3⁺ Treg 比例,促进 CD4⁺ CD25⁺ Treg 体外增殖,降低银屑病患者皮肤组织中核转录因子- κ B (NF- κ B) 的表达,表明 PSORI-CM02 通过打破 Th17 应答和 CD4⁺ Foxp3⁺ Treg 生成之间的平衡,抑制炎症信号分子表达和 NF- κ B 信号

转导,从而减轻小鼠全身炎症和银屑病^[48]。

润燥止痒胶囊方药组成为生地黄、苦参、桑叶、生何首乌、红活麻、制何首乌等,具有疏风止痒,滋阴养血,润肠通便之效。研究发现润燥止痒胶囊可调低银屑病大鼠 IL-6, TNF- α 及 IL-17 于血清中的含量,并增加 IL-10 释放浓度,表明润燥止痒胶囊改善宿主免疫炎症状态,缓解银屑病皮肤炎症,与回调 Th17/Treg 平衡作用有关^[49]。

中药 2 号方联合健脾解毒汤为治疗银屑病的内外兼治方,中药 2 号方组成药物为黄柏、白术、连翘、土茯苓、马齿苋、茯苓等,健脾解毒汤药物构成包括土茯苓、当归、萹蓄、连翘、白花蛇舌草、黄柏、茯苓、丹参、薏苡仁、苦参、炒白术、甘草等,发挥清热消风止痒,健脾祛湿解毒之功用。临床结果显示中药 2 号方联合健脾解毒汤能升高 Treg, CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺, 下调 Th17, Th17/Treg, 降低炎症指标 (IL-6, IL-17, IL-23, TNF- α), 促进 Th17/Treg 介导的细胞免疫恢复平衡,控制银屑病病情^[50]。

清热凉血消疮汤中药组成为生地黄、金银花、桃仁、蒲公英、连翘、紫花地丁、黄芩、法半夏、红花、蜂房、水蛭、乌梢蛇、甘草等,具有清热凉血解毒的功效。研究表明清热凉血消疮汤可以降低外周血 Th17 细胞及血清促炎指标 IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-8, IL-17, IL-22 的分泌,调低 Th17/Treg 比例;增加外周血 Treg 细胞比例及血清抑炎指标 TGF- β , IL-10 的分泌,表明清热凉血消疮汤通过控制 Th17/Treg 稳态及炎症指标分泌来削弱炎症反应,增强免疫应答,缓解银屑病血热证病情^[51]。

另有资料表明菝葜槐花凉血汤^[52]、加味凉血消风散^[53]、菝葜化斑汤^[54]等中药复方制剂在治疗银屑病时也具备显著疗效。这些中药复方干预银屑病中Th17/Treg平衡以发挥清热凉血、养血润燥、活血化瘀、疏风解毒等功效,这正好与银屑病外感、血热、毒蕴的病因病机相统一^[55]。根据上述资料推

测中药复方对银屑病Th17/Treg平衡的干预机制,可能通过削弱Th17细胞的过度活化及IL-17,IL-23等致炎分子的扩增,提高Treg细胞免疫抑制活力及IL-10,TGF-β等抑炎分子的扩增,从而抑制银屑病相对亢进的炎症反应。中药复方对银屑病中Th17/Treg平衡的干预见表2。

表2 中药复方对银屑病中Th17/Treg平衡的干预作用

Table 2 Intervention of TCM compound on Th17/Treg balance in psoriasis

中药复方	功效	作用机制	参考文献
清热凉血方	凉血清热,解毒活血	降低IL-17A基因及蛋白含量,增加IL-10基因及蛋白含量,低表达RORγt,高表达Foxp3	[45]
健脾养血解毒方	祛湿健脾,养血解毒	减少RORγt,IFN-γ,IL-23及IL-17A等的表达量,增加Foxp3的表达量,降低pSTAT3蛋白表达,提高PPAR-γ蛋白表达	[46]
银屑病优化方2号方	解毒清热,活血凉血	抑制IL-17,TNF-α,IL-6表达,上调CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg比例,促进CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg体外增殖,降低NF-κB信号表达	[48]
润燥止痒胶囊	疏风止痒,滋阴养血,润肠通便	调低IL-6,TNF-α,IL-17的含量,增加IL-10释放	[49]
中药2号方联合健脾解毒汤	清热消风止痒,健脾祛湿解毒	升高Treg,CD4 ⁺ 及CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ,下调Th17,Th17/Treg,降低炎症指标IL-6,IL-17,IL-23,TNF-α	[50]
清热凉血消疮汤	清热凉血解毒	降低Th17细胞及促炎指标IFN-γ,IL-2,IL-4,IL-8,IL-17,IL-22的分泌,调低Th17/Treg比例,增加Treg细胞比例及抑炎指标TGF-β,IL-10的分泌	[51]
菝葜槐花凉血汤	清热解毒,凉血活血,疏通经络	降低Th17及Th17/Treg值,提高Treg值,降低细胞因子IL-17,IL-22及IL-23水平	[52]
加味凉血消风散	清热凉血解毒,滋阴息风止痒	下调促炎细胞Th17,上调抑炎细胞Treg	[53]
菝葜化斑汤	活血解毒	降低IFN-γ,IL-17A,IL-22水平,提高IL-4水平,降低IFN-γ/IL-4,IL-17A/IL-10值,调节Th1/Th2,Th17/Treg平衡	[54]

4 总结与展望

银屑病中医谓之“白疔”,朱仁康先生考虑本病因时主张“血分有热”,认为“血热”伴随疾病始终,素体血热,又与风热毒邪并,或嗜食腥膻动风之品,或内因七情,五志过极,郁滞化火,致两阳合病,内失疏泄,外不透达,潘熬血液,盈蓄内外,发于皮肤,而致白疔^[56]。诸多证据表明,Th17,Treg细胞可发挥不同效应以稳定机体炎症-免疫微环境,是许多自身免疫性疾病的新治疗靶点,特别是Th17/Treg轴可成为银屑病的重要调节位点^[8,57]。现总结分析国内外实验数据发现,中药单体及中药有效成分,包括苷类、黄酮类、生物碱类等,在调节银屑病Th17/Treg轴免疫平衡方面有明显治疗优势;中药复方也可通过发挥清热凉血、养血润燥、活血化瘀、疏风解毒等功效促进Th17/Treg平衡,符合银屑病外感、血热、毒蕴的病因病机。因此,通过靶点分析以调节Th17/Treg平衡,可为制订银屑病中医精准治疗方案提供理论积累。

银屑病的免疫功能障碍涉及免疫细胞同细胞因子之间的串扰^[5]。随着对Th17,Treg细胞的深入

了解,围绕Th17,Treg细胞及其相关细胞因子、转录因子等分子靶点,进一步完善中医药调治银屑病的理论机制。本文整理总结前人相关研究成果发现,中医药干预银屑病Th17/Treg轴平衡主要通过以下机制,一是减少Th17细胞比例,抑制致炎标志物IL-17,IL-23释放、分泌,减轻银屑病炎症损伤;二是增加Treg细胞数量,使其分泌抗炎介质IL-10的能力提高,推动银屑病免疫应答;三是RORγt,Foxp3作为Th17,Treg分化相关转录因子,在某些细胞因子的参与下可调节Th17,Treg分化,平衡Th17/Treg轴,从而减轻炎症浸润,恢复正常免疫调节机制,减轻银屑病病理损伤。中医药凭借靶点全、成分广、不良反应小的独特优势在银屑病防治方面占据重要地位,使中医药治疗银屑病更具说服力。然而,中医药防治银屑病仍存在不足之处,如总体研究不足,细胞间具体作用机制缺乏详尽阐明;临床研究采集的样本量少;缺少统一的中医诊疗标准,某些专家经验方及院内制剂缺乏大数据分析,阻碍向临床应用的转化。因此,中医药干预银屑病Th17/Treg平衡仍需深入探索研究,为中医药防治银屑病这种

复杂性疾病提供科学完备的理论基础。

[参考文献]

- [1] LOWES M A, SUÁREZ-FARIÑAS M, KRUEGER J G. Immunology of psoriasis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32:227-255.
- [2] SABAT R, PHILIPP S, HÖFLICH C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis[J]. *Exp Dermatol*, 2007, 16(10):779-798.
- [3] MICHALEK I M, LORING B, JOHN S M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2):205-212.
- [4] RENDON A, SCHÄKEL K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1475.
- [5] DENG Y, CHANG C, LU Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(3):377-389.
- [6] 吕邵娃,高健,尚尔雨,等. 银屑病的现代中医治疗方法[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(3):19-24.
- [7] 王宁丽,李建伟,王刚. 基于网络药理学与分子对接探讨紫草治疗银屑病的作用机制[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(4):658-664, 672.
- [8] 丁小洁,王亚琴,刘艳. 银屑病患者外周血 Th17/Treg 细胞检测及临床意义[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(3):341-343.
- [9] 王英杰,刘杰,罗瑞静,等. Th17细胞及其相关因子在银屑病中西医结合治疗中的研究现状[J]. *陕西中医*, 2016, 37(2):251-253.
- [10] XUE X, DE LEON-TABALDO A, LUNA-ROMAN R, et al. Preclinical and clinical characterization of the ROR γ t inhibitor JNJ-61803534[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):11066.
- [11] 王英,王丽丽,韩朔,等. CD4⁺T淋巴细胞亚群与银屑病关系的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(6):834-836.
- [12] LYNDE C W, POULIN Y, VENDER R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis[J]. *Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1):141-150.
- [13] MURDACA G, COLOMBO B M, PUPPO F. The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases[J]. *Intern Emerg Med*, 2011, 6(6):487-495.
- [14] KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, et al. IL-17 and Th17 Cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:485-517.
- [15] MARTIN D A, TOWNE J E, KRICORIAN G, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(1):17-26.
- [16] GERSHON R K, KONDO K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes [J]. *Immunology*, 1970, 18(5):723-737.
- [17] TODA A, PICCIRILLO C A. Development and function of naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(3):458-470.
- [18] MATTOZZI C, SALVI M, D'EPIRO S, et al. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature [J]. *Dermatology*, 2013, 227(2):134-145.
- [19] ULIVIERI C, BALDARI C T. T-cell-based immunotherapy of autoimmune diseases [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2013, 12(3):297-310.
- [20] PICCIRILLO C A, SHEVACH E M. Naturally-occurring CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells: central players in the arena of peripheral tolerance[J]. *Semin Immunol*, 2004, 16(3):81-88.
- [21] VIGNALI D A, COLLISON L W, WORKMAN C J. How regulatory T cells work [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7):523-532.
- [22] HIRAHARA K, NAKAYAMA T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. *Int Immunol*, 2016, 28(4):163-171.
- [23] SHI Y, CHEN Z, ZHAO Z, et al. IL-21 Induces an imbalance of Th17/Treg cells in moderate-to-severe plaque psoriasis patients[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1865.
- [24] MA L, XUE H, GAO T, et al. Notch1 signaling regulates the Th17/Treg immune imbalance in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, doi: 10.1155/2018/3069521.
- [25] 廖晓容,黄慧. 寻常型银屑病患者中 Th17 细胞、CD4⁺、CD25⁺调节性 T 细胞表达水平及意义[J]. *河北医药*, 2020, 42(1):54-57.
- [26] 陶建兆,韩秋月,曾令斌,等. 银屑病中 NLRP3 炎症小体通过调控 Treg/Th17 失衡对角质形成细胞增殖及趋化能力的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(11):1238-1248.
- [27] 张红阳,李波,钟国跃,等. 土大黄提取物及其有效成分药理活性研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(2):240-246.
- [28] 热比姑丽·伊斯拉木,艾西木江·热甫卡提,阿布都吉力力·阿布都艾尼,等. 土大黄对银屑病小鼠皮肤组织转化生长因子- β_1 及神经纤维蛋白-1 表达的影响[J]. *中国药业*, 2020, 29(3):20-24.

- [29] 井佳楠,吕邵娃,王秋红,等. 洋金花化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(19):3513-3521.
- [30] 苏阳,任文晨,李珊珊,等. 基于肠-免疫-皮肤轴探讨洋金花对银屑病小鼠肠道 Th17/Treg 轴的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(5):27-30.
- [31] 苏阳,张雪婷,杨炳友,等. 洋金花单体化合物对 CD4⁺T 细胞亚群的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(3):25-28.
- [32] 姚骥如,孙莹,罗顺葵,等. 雷公藤多苷的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3):179-182.
- [33] 姜森,张海波,丁樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3):59-63.
- [34] TUEKAM E G, 江从军. 雷公藤多苷对寻常型银屑病患者外周血 Th17/Treg 相关细胞因子的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(8):1272-1274.
- [35] 祝德秋,刘皋林. 木樨草素的药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(19):1807-1810.
- [36] LV J, ZHOU D, WANG Y, et al. Effects of luteolin on treatment of psoriasis by repressing HSP90 [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79:106070.
- [37] 金少举,金道欣,王文宝,等. 苦豆碱药理学研究进展[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3):214-217.
- [38] 周海锋. 苦豆碱通过调控 IL-23/Th17 轴和促进 Treg 稳定性缓解 IMQ 诱导的小鼠银屑病样皮炎[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [39] 陈星宇,王小艳,张洪英,等. 白芍总苷治疗寻常型银屑病疗效评价及对 Th17/Treg 相关细胞因子的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(10):583-585.
- [40] 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.
- [41] DI T T, RUAN Z T, ZHAO J X, et al. Astilbin inhibits Th17 cell differentiation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice via Jak3/Stat3 signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 32:32-38.
- [42] ZHANG X, LI J, YU Y, et al. Shikonin controls the differentiation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by inhibiting Akt/mTOR pathway [J]. Inflammation, 2019, 42(4):1215-1227.
- [43] 齐潇丽,李莹,蒋俊青,等. 清热凉血方对咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型 JAKs/STATs 通路表达影响的研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(2):162-166.
- [44] 李锴,押丽静,王磊,等. 清热凉血方对 IMQ 诱导银屑病小鼠模型 IL-17A、IL-10 的影响及 miR-210 激动剂的干预作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(8):885-889.
- [45] 李锴,押丽静,王磊,等. 清热凉血方对咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型 Th17/Treg 细胞失衡的影响及 miR-210 激动剂的干预作用[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(11):910-917.
- [46] 翟春艳,底婷婷,王燕,等. 健脾养血解毒方通过调节 Treg/Th17 免疫平衡改善脾虚-银屑病复合模型小鼠银屑病样皮损[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12):2888-2893, 3103-3106.
- [47] 刘丽娟,赵瑞芝,卢传坚. 基于“药效-成分分析”的银屑病灵优化方 2 号方抗银屑病配伍规律探讨[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8):4171-4174.
- [48] CHEN H, LIU H, LU C, et al. PSORI-CM02 formula increases CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T Cell frequency and ameliorates imiquimod-induced psoriasis in mice [J]. Front Immunol, 2017, 8:1767.
- [49] 胡辉莹,胡银霞,刘昌顺,等. 润燥止痒胶囊对银屑病样皮损大鼠肠道菌群和炎症反应的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(5):574-577.
- [50] 李鹏英,丰靓,刘红霞. 中药 2 号方联合健脾解毒汤治疗寻常型银屑病脾虚湿盛证的疗效观察及对外周血 T 淋巴细胞的表达影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11):2609-2613.
- [51] 吴然,唐挺,贺爱娟,等. 清热凉血消疮汤对寻常型银屑病(血热证)患者调节性 T 细胞及其细胞因子的影响研究[J]. 中药材, 2017, 40(12):2974-2977.
- [52] 魏中平,林明和. 菝葜槐花凉血汤对老年银屑病患者外周血辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞平衡及其相关细胞因子表达的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(11):1314-1317.
- [53] 胡霞. 基于“伏邪”理论之加味凉血消风散调控复发型银屑病进行期(血热证)Th17/Treg 轴的免疫机理研究[D]. 四川:成都中医药大学, 2020.
- [54] 张益生. 菝葜化斑汤对斑块型银屑病(血瘀证)患者 Th1/Th2、Th17/Treg、Th22 影响研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [55] 李皓月,李超然,王远红,等. 银屑病中医文献综述[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(9):1331-1334.
- [56] 宋坪,李博鉴. 从血论治 诸法合用——朱仁康研究员治疗银屑病经验(一)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2004, 3(1):1-2.
- [57] 高丽萍,毛小荣. Th17 和 Treg 细胞可成为自身免疫性疾病治疗的新靶点[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(3):341-344.

[责任编辑 王鑫]