

## 中药多维调控 FoxP3/Treg 轴维持外周免疫耐受的机制网络与应用前景

张晋久, 赵刘会, 杜 帅, 王译璇, 宋欣如, 杨亚珠, 辛洁萍, 徐新房\*, 李向日\*

北京中医药大学中药学院/国家中医药管理局中药炮制技术传承基地/中药品质评价北京重点实验室, 北京 102488

**摘要:** 叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FoxP3) /调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 轴是维持外周免疫耐受与免疫稳态的关键调控网络, 其功能失衡与自身免疫性疾病、肿瘤及过敏性疾病等免疫相关疾病密切相关。中药凭借多成分、多靶点、多通路的整体作用特征, 在调控 FoxP3/Treg 轴方面展现出独特优势。系统综述了中药及其活性成分调控 FoxP3 表达与 Treg 细胞分化、稳定性及免疫抑制功能的多维机制, 包括直接调控关键信号通路与细胞因子网络、间接影响肠道菌群-免疫轴及介导 FoxP3 表观遗传修饰等, 总结了其在免疫调控中呈现的双向调节、异病同治及同病异治特征。为中药在免疫相关疾病治疗中的精准化与现代化应用提供重要参考。

**关键词:** 外周免疫耐受; 叉头框蛋白 P3; 调节性 T 细胞; 中药; 免疫调控

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)13-5298-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.13.030

## Mechanistic networks and therapeutic prospects of multi-dimensional regulation of FoxP3/Treg axis by traditional Chinese medicine in maintaining peripheral immune tolerance

ZHANG Jinjiu, ZHAO Liuhui, DU Shuai, WANG Yixuan, SONG Xinru, YANG Yazhu, XIN Jieping, XU Xinfang, LI Xiangri

Beijing Key Laboratory for Quality Evaluation of Chinese Materia Medica/Traditional Chinese Medicine Processing Technology Inheritance Base of National Administration of Traditional Chinese Medicine/School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

**Abstract:** The forkhead box protein 3 (FoxP3)/regulatory T cell (Treg) axis is a key regulatory network that maintains peripheral immune tolerance and immune homeostasis, and its functional imbalance is closely associated with immune-related diseases, including autoimmune diseases, cancer, and allergic diseases. Traditional Chinese medicine (TCM), with its characteristics of multi-components, multi-targets, and multi-pathways, shows unique advantages in regulating the FoxP3/Treg axis. This article systematically reviews the multidimensional mechanisms by which TCM and its active components regulate FoxP3 expression and Treg cell differentiation, stability, and immunosuppressive functions. These mechanisms include direct regulation of key signaling pathways and cytokine networks, indirect influence on the gut microbiota-immune axis, and mediation of FoxP3 epigenetic modifications. It also summarizes the characteristics of bidirectional regulation, treating different diseases with the same method and treating the same disease with different methods observed in immune regulation. This provides important reference for the precise and modern application of TCM in treatment of immune-related diseases.

**Key words:** peripheral immune tolerance; FoxP3; regulatory T cells; traditional Chinese medicine; immune regulation

叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FoxP3) /调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 轴作为外周免疫耐受的“核心指挥中枢”, 通过主动抑制自身反应性免疫细胞的活化和功能, 来动态维持免疫稳态,

收稿日期: 2026-02-04

基金项目: “十四五”国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项 (2025YFC3509004); 北京市自然科学基金面上项目 (7242240); 国家中医药管理局项目 (GZY-KJS-2024-014); 北京中医药大学揭榜挂帅项目 (2024-JYB-JBZD-050)

作者简介: 张晋久, 硕士研究生, 从事中药炮制及质量控制研究。E-mail: jjzhang1027@163.com

\*通信作者: 徐新房, 博士, 助理研究员, 从事中药炮制及中药饮片监管科学研究。E-mail: xuxinfang007@163.com

李向日, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制、品质评价及产品开发研究。E-mail: lixiangri@sina.com

是防止自身免疫发生的关键决定性力量。FoxP3 作为 Treg 特异性转录因子, 直接调控 Treg 的分化成熟与免疫抑制功能, 而 Treg 通过细胞接触依赖、抑制性细胞因子分泌等途径维持机体免疫平衡<sup>[1-3]</sup>。当 FoxP3 表达缺陷或 Treg 数量减少、功能异常时, 外周免疫耐受崩溃, 进而诱发自身免疫病、过敏性疾病、移植排斥等一系列病理过程<sup>[4-6]</sup>。这一核心机制的科学价值在 2025 年诺贝尔生理学或医学奖中得到了高度认可, 其核心成果阐明了 FoxP3/Treg 轴的调控机制。该成果的价值不仅在于揭示了人体的“免疫维和部队”, 更在于它提供了一套基于生物原理的精准“调控开关”。未来, 该领域的终极目标是从静态的“免疫平衡”走向更精准的动态“免疫震荡”调控, 以实现个性化的高效治疗。

免疫调节剂是一类用于调节机体免疫反应的药物, 广泛用于自身免疫病、过敏性疾病、器官移植排斥及癌症治疗中。尽管其临床价值显著, 但免疫调节剂仍存在多方面的缺陷和局限性。与之相比, 中药历经数千年临床实践, 在调节免疫平衡方面积累了丰富的经验。其多成分、多靶点的作用特征可温和调控免疫网络, 在抑制异常免疫应答的同时兼顾维持机体免疫稳态。近年来, 大量研究证实中药及其活性成分可通过促进 FoxP3 表达、优化 Treg 比例、增强 Treg 免疫抑制功能等方式, 维持或重建外周免疫耐受<sup>[7-9]</sup>。然而, 现有研究多分散于单一成分的效应验证, 缺乏对中药调控 FoxP3/Treg 轴核心机制网络的系统整合, 且成分复杂性、临床转化滞后等问题严重限制了其临床应用。

本文立足 FoxP3/Treg 轴调控外周免疫耐受的核心生物学基础, 聚焦中药调控的“独特性”与“创新性”, 系统解析中药在直接调控、间接介导及表观遗传修饰层面的核心机制, 整合中药活性成分的研究证据, 为中药在免疫相关疾病治疗中的现代化应用提供理论支撑。

## 1 FoxP3/Treg 调控外周免疫耐受的基础机制

### 1.1 FoxP3 对 Treg 功能的调控网络

FoxP3 作为 Treg 的特异性转录因子, 并非通过单一作用调控 Treg 功能, 而是与 Runt 相关转录因子 1 (Runt-related transcription factor 1, Runx1)、激活 T 细胞核因子、核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和转录激活因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 等转录因子及共调节因子形成复杂转录复合物, 构建多层次转录调

控网络, 进而精准调控 Treg 的分化、功能成熟与稳态维持<sup>[3,10]</sup>。此外, FoxP3 的乙酰化、磷酸化等翻译后修饰直接影响其活性, 进而调控 Treg 的免疫抑制功能<sup>[11]</sup>。一旦 FoxP3 表达缺陷或功能异常, 将导致 Treg 分化受阻、免疫抑制功能丧失等, 最终引发免疫耐受崩溃, 诱发多种免疫相关疾病。

### 1.2 Treg 维持外周免疫耐受的关键途径

Treg 通过多种机制协同维持外周免疫耐受, 形成立体调控网络。既可以通过表达细胞毒性 T 细胞活化抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 与树突状细胞表面 CD80/CD86 结合, 下调其表达以削弱抗原呈递能力<sup>[12]</sup>, 也能分泌白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等抗炎因子, 直接抑制效应 T 细胞增殖活化并调节其他免疫细胞功能<sup>[13]</sup>, 还可以通过组成性表达白细胞分化抗原 25 竞争性结合微环境中的 IL-2, 导致效应 T 细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

### 1.3 外周免疫耐受失衡与 FoxP3/Treg 的病理关联

FoxP3/Treg 轴的功能异常与多种免疫相关疾病的发生发展密切相关。在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎等自身免疫性疾病, 自身反应性 T 细胞过度活化与 Treg 数量减少、FoxP3 表达不稳定及抑制功能受损有关<sup>[15-16]</sup>。SLE 中尤以 IL-2 信号缺陷、FoxP3 基因表观遗传不稳定及 Treg 向辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 样表型转化的可塑性改变为特征<sup>[17-19]</sup>; 而 RA 则更突出表现为肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6 等炎性因子驱动的 Treg 功能抑制及 Th17/Treg 失衡, 导致滑膜慢性炎症和骨破坏<sup>[20-22]</sup>。过敏性疾病中, Treg 数量下降及 IL-10、TGF- $\beta$  分泌不足, 使机体对无害环境抗原的外周耐受建立失败, 促发 Th2 型免疫反应持续增强<sup>[23-24]</sup>。移植排斥反应同样体现为免疫耐受破坏的共性过程。正常情况下 Treg 通过 CTLA-4 相关性抑制抗原呈递细胞、竞争性消耗 IL-2 及分泌免疫抑制性细胞因子维持对移植物的耐受, 当其数量或功能不足时会引发排斥反应<sup>[25]</sup>。与上述疾病中“Treg 不足或功能缺陷”的模式相反, 肿瘤微环境中 Treg 常呈异常富集并功能增强状态, 其通过高表达 FoxP3、CTLA-4 及分泌 IL-10、TGF- $\beta$  等形成强免疫抑制网络, 抑制 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞的抗肿瘤效应, 促进肿瘤免疫逃逸<sup>[26]</sup> (图 1)。

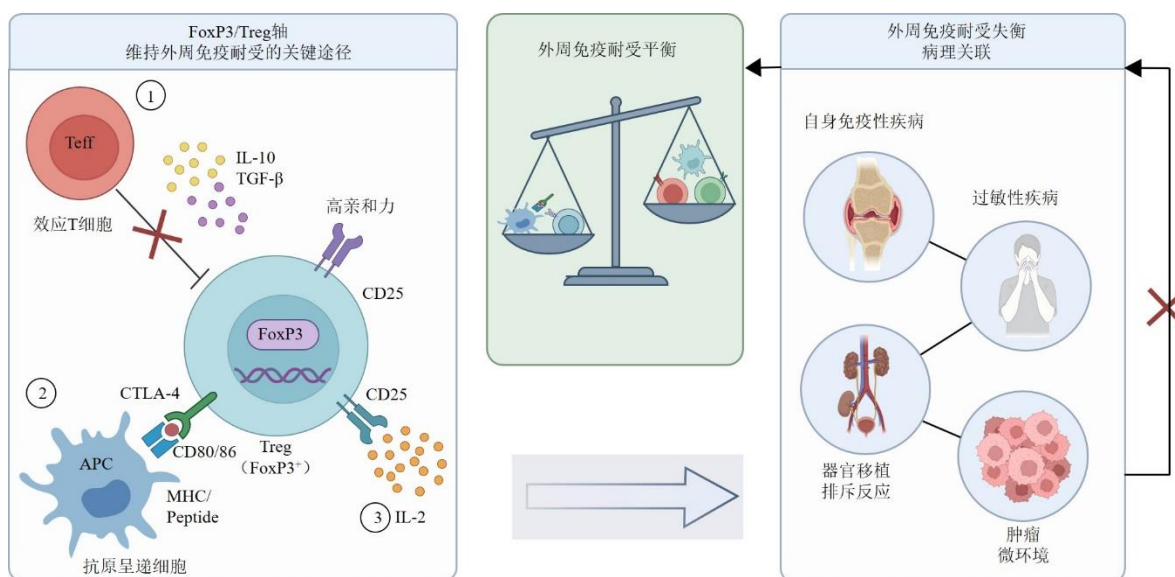


图 1 FoxP3/Treg 调控外周免疫耐受的基础机制

Fig. 1 Basic mechanisms of FoxP3/Treg-mediated regulation of peripheral immune tolerance

## 2 中药调控 FoxP3/Treg 的核心机制网络

中药对 FoxP3/Treg 轴的调控并非单一途径,而是形成了“直接调控-间接介导-表观遗传修饰”的多维度机制网络,其核心特征体现为“精准适配病理场景、多靶点协同作用”在免疫失衡性疾病中恢复 FoxP3/Treg 的稳态与功能。

### 2.1 调节细胞因子与关键信号通路

中药及其活性成分可直接作用于 T 细胞分化相关的关键信号通路及细胞因子网络,进而调控 FoxP3 的表达与 Treg 的功能。细胞因子作为免疫应答过程中关键的信号分子,通过自分泌、旁分泌或内分泌方式调控免疫平衡<sup>[27]</sup>。细胞因子分为促炎和抗炎 2 大类<sup>[28]</sup>。促炎因子 (IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17) 可激活免疫反应,抗炎因子 (IL-10、TGF- $\beta$ 、IL-4) 可抑制过度免疫反应、促进免疫耐受<sup>[29]</sup>。

免疫应答中,细胞内信号通路充当外界刺激与效应反应间的桥梁,多条信号通路通过精细调控 FoxP3 转录与 Treg 分化,在维持免疫耐受中起核心作用。Notch1 信号通路作为进化保守的信号通路,其激活依赖一系列蛋白水解过程,配体与受体结合后,经金属蛋白酶与  $\gamma$  分泌酶顺序切割,形成胞内域,胞内域入核后与转录因子 CSL 结合,启动靶基因转录<sup>[30]</sup>。该通路可与 TGF- $\beta$  协同作用于 FoxP3 启动子区域,促进 FoxP3 表达<sup>[31]</sup>;  $\gamma$ -分泌酶抑制剂可阻断 Notch1 信号传导, FoxP3 表达显著下调<sup>[32]</sup>。Notch 配体 Jagged2 的过表达可增强 Treg 功能<sup>[30]</sup>。在 TGF- $\beta$  诱导的诱导性 Treg 分化过程中,细胞外

调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 1/2 磷酸化被短暂抑制,进而下调 DNA 甲基转移酶,通过表观遗传修饰促进 FoxP3 表达, ERK 通路抑制剂 UO126 可在无 TGF- $\beta$  的情况下诱导 FoxP3<sup>+</sup>Treg 生成<sup>[33]</sup>。在类风湿关节炎模型中, Treg 上  $\beta$ 2-肾上腺素能受体可通过  $\beta$ -抑制蛋白 2-ERK1/2 信号通路增强其抗炎功能,促进 TGF- $\beta$ 、IL-10 分泌<sup>[34]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路亚基 c-Rel 在 T 细胞受体刺激下直接结合 FoxP3 基因增强子区域,驱动胸腺内自然 Treg 分化<sup>[35]</sup>。FoxP3 亦可与 p50 亚基协同作用于 Gitr/Ox40 基因座的增强子区域,驱动 Gitr 等标志分子的高表达,进而增强 Treg 的免疫抑制功能<sup>[36]</sup>。IL-2/Janus 激酶 3 (Janus kinase 3, JAK3)/STAT5 信号通路通过持续驱动 FoxP3 转录,抑制该通路降低 FoxP3 表达<sup>[37]</sup>。在骨骨折修复过程中, STAT3 的激活可促进 FoxP3 的表达与 Treg 功能<sup>[38]</sup>。而在肿瘤微环境中 STAT3 抑制剂可削弱 Treg 功能<sup>[39]</sup>。上述通路与细胞因子并非孤立运作,而是通过转录因子互作、表观修饰及微环境整合,共同决定 Treg 的生成与功能。

多项研究证实中药可通过该网络直接调节 FoxP3/Treg。黄芪作用于哮喘患者外周血单核细胞,显著上调 FoxP3 与 TGF- $\beta$  表达水平,提高 Treg 比例,进而缓解气道炎症<sup>[7]</sup>。胡椒提取物在食物过敏小鼠模型中可呈剂量相关性上调肠道 FoxP3 及 Treg 比例,同时下调 Th17 转录因子维甲酸相关孤儿受体  $\gamma$ t (retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t),

减少血清免疫球蛋白 E 与小鼠肥大细胞蛋白酶-1, 缓解肠道免疫紊乱<sup>[40]</sup>。在信号通路调控层面, 美洲大蠊提取物<sup>[41]</sup>、远志寡糖酯 A<sup>[42]</sup>、苦参总黄酮<sup>[43]</sup>及黄芪总黄酮<sup>[44]</sup>等可靶向 Notch1、ERK1/2/脑源性神经营养因子、NF-κB、JAK/STAT 等通路, 抑制促炎通路激活或解除对 FoxP3 的负调控, 促进 Treg 增殖与功能增强, 维持外周免疫耐受。

## 2.2 肠道菌群-免疫轴调控

肠道菌群通过代谢产物与免疫细胞互作, 构成影响 Treg 分化与功能的关键跨界网络。特定有益菌及其代谢产物能直接或间接促进 FoxP3 表达, 维持肠道及全身免疫耐受。乳杆菌属副干酪乳杆菌 NTU101 能直接增强 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T 细胞中 FoxP3 的表达<sup>[45]</sup>。菌群发酵膳食纤维产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 主要包含乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐<sup>[46]</sup>, 可通过丁酸盐处理初始 T 细胞会增强 FoxP3 基因座的启动子和保守非编码序列区域中组蛋白 H3 的乙酰化<sup>[47]</sup>。SCFAs 依赖游离脂肪酸受体 2 上调结肠 Treg 中 FoxP3 和 IL-10 的表达<sup>[48]</sup>。

中药可通过重塑肠道菌群结构、促进 SCFAs 生成等方式, 间接调控 FoxP3/Treg 轴。如虫草素<sup>[49]</sup>、岩藻多糖<sup>[50]</sup>、茯苓多糖<sup>[51]</sup>、小白菊内酯<sup>[52]</sup>及飞龙掌血提取物<sup>[53]</sup>等可通过重塑肠道菌群结构 (如富集乳杆菌属、狄氏副拟杆菌等有益菌) 或促进短链脂肪酸生成, 进而上调 FoxP3 表达及 IL-10、TGF-β 等抗炎因子分泌, 改善免疫紊乱。

## 2.3 表观遗传修饰, 维持 Treg 功能稳定性

Treg 功能稳定性的核心依赖 FoxP3 的持续表达与动态调节, 而表观遗传修饰在此过程中起关键作用。中药可通过影响 FoxP3 的转录后修饰, 稳固其蛋白水平与功能。FoxP3 受到磷酸化、乙酰化、泛素化等动态修饰的调控<sup>[11]</sup>。细胞周期蛋白依赖性激酶 2 和 Pim 激酶介导的磷酸化会削弱其稳定性和转录活性, 而 Nemo 样激酶介导的磷酸化则能增强其稳定性。组蛋白乙酰转移酶 (如 p300 和 TIP60) 促进 FoxP3 乙酰化, 能显著增强其蛋白稳定性, 而去乙酰化酶 [如沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 和组蛋白去乙酰化酶 9 (histone deacetylase 9, HDAC9)] 则起拮抗作用。E3 泛素连接酶 Stub1 介导的泛素化修饰可靶向 FoxP3 使其被蛋白酶体降解, 泛素特异性肽酶 7 (ubiquitin specific peptidase 7, USP7) 则能逆转这一过程, 从而稳定 FoxP3<sup>[11]</sup>。这些修饰相互关联, 形成响应细胞内外信号的动态网络, 确保 Treg 在炎症环境中仍能维持其抑制表型。研究显示, 黄芩苷通过抑制 HDAC9/6, 促进 FoxP3 乙酰化, 增强其蛋白稳定性, 同时在转录及翻译后水平上调 FoxP3 表达, 进而促进 Treg 分化与功能<sup>[54]</sup>。

中药调控 FoxP3/Treg 的核心机制网络见图 2。

## 3 中药活性成分对 FoxP3/Treg 轴的调控作用

中药活性成分可通过多靶点、多通路、多机制对 FoxP3/Treg 轴进行精准而复杂的调控。多糖类、

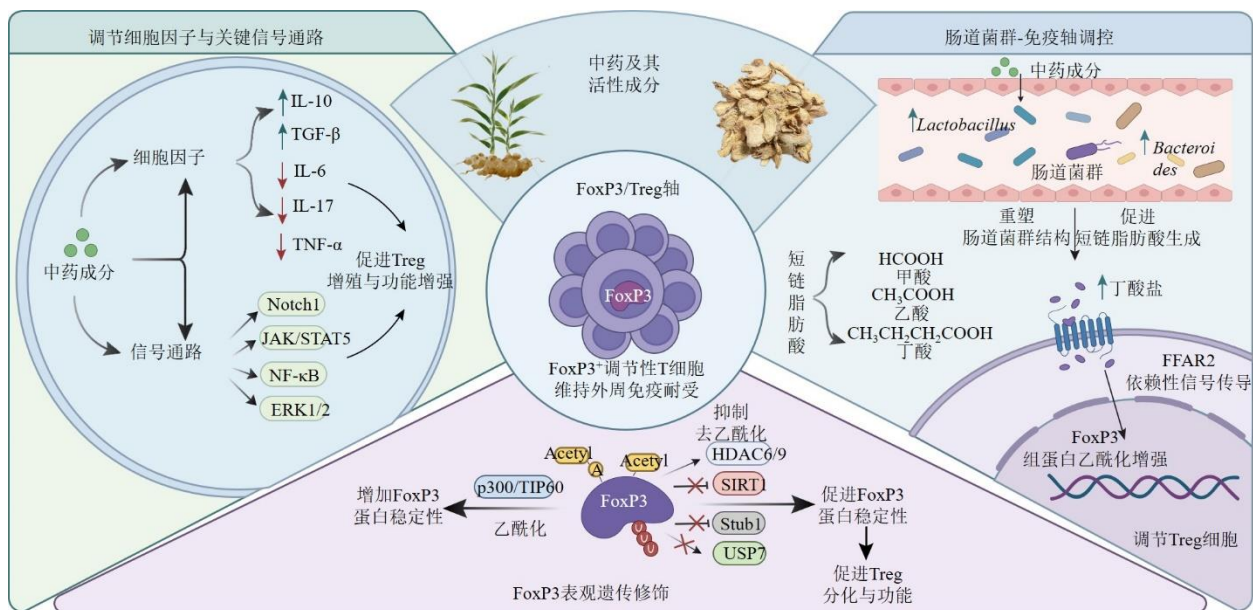


图 2 中药调控 FoxP3/Treg 的核心机制网络

Fig. 2 Core mechanistic network of traditional Chinese medicine-mediated regulation of FoxP3/Treg axis

黄酮类、萜类及酚类等不同结构类型的中药活性成分依托不同的病理场景,实现对 FoxP3/Treg 轴的精准调控。中药活性成分在调控 FoxP3/Treg 轴过程中,表现出双向调节、同病异治及异病同治的特征,体现了中医药整体观念与辨证论治理论,为免疫失衡相关疾病的干预提供了多维度的作用依据。

### 3.1 免疫微环境依赖的双向调控

中药活性成分可根据机体免疫微环境的差异,实现对 FoxP3/Treg 轴的差异化调控。在自身免疫性疾病、过敏反应等免疫过度激活或 Treg 比例减少的病理状态下,这些成分可上调 FoxP3 表达及 Treg 分化,增强其免疫抑制功能;而在肿瘤微环境中,当 Treg 过度富集并形成免疫抑制屏障时,则可抑制 FoxP3 转录或诱导 Treg 功能低下,实现免疫活性恢复。该差异化效应可能与多重机制相关。(1) 剂量相关性作用,不同浓度可分别偏向免疫增强或免疫抑制通路;(2) 免疫微环境差异,炎症环境中富含 IL-6、IL-1 $\beta$  等,而肿瘤微环境中高表达 TGF- $\beta$ 、IL-10 及 FoxP3 等。如黄芪多糖在 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS) 诱导的实验性结肠炎大鼠模型中,针对 Th17 过度活化和 Treg 功能缺陷所致的免疫失衡,降低 IL-17、IL-6 和 IL-23 等促炎因子水平,提高 TGF- $\beta$  表达,并通过调控 ROR $\gamma$ t 和 STAT5 恢复肠道 Treg 比例及免疫抑制功能,从而减轻肠道炎症损伤<sup>[8]</sup>;在以 Treg 异常富集为特征的结肠癌微环境中,可下调 CD4、CD25 及 FoxP3 表达,抑制 IL-10 和 TGF- $\beta$  等免疫抑制性细胞因子的分泌,诱导 Treg 向“免疫无能性”表型转化,进而削弱其免疫抑制作用,增强抗肿瘤免疫应答<sup>[55]</sup>。姜黄素在 SLE 中可通过提高 Treg 比例、下调 IL-17A 并上调 TGF- $\beta$ 1,恢复 Th17/Treg 平衡和免疫耐受<sup>[56]</sup>,而在非小细胞肺癌中降低外周血 Treg 比例,抑制 FoxP3 基因转录及启动子活性,下调 FoxP3 和 TGF- $\beta$  表达,同时上调 T-bet 和  $\gamma$  干扰素水平,解除 FoxP3 对 T-bet 的抑制作用,增加 Th1 比例和抗肿瘤免疫反应的激活<sup>[57]</sup>。红景天苷在脑缺血再灌注损伤大鼠中,其可抑制 STAT3 通路下调 ROR $\gamma$ t、上调 FoxP3,升高 Treg 比例<sup>[58]</sup>;非小细胞肺癌小鼠模型内,可激活 HSP70/Stub1 通路促进 FoxP3 泛素降解,抑制 Treg 功能、逆转肿瘤免疫抑制微环境<sup>[59]</sup>。

### 3.2 同一疾病的差异化干预

针对相同疾病,不同病理环节或病机特征需采

用不同调控策略。以实验性结肠炎为例, TNBS 模型以 Th17 活化、Treg 比例减少导致 Th17/Treg 免疫失衡为特征,黄芩苷可通过下调 IL-17、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-12 及 ROR $\gamma$ t 表达,上调 IL-10、TGF- $\beta$  和 FoxP3 水平,促进 Treg 分化并抑制 Th17 扩增,从而恢复 Th17/Treg 平衡,减轻结肠炎损伤<sup>[60]</sup>;葡聚糖硫酸钠诱导常伴随肠道菌群紊乱,苦参酮可抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化,下调 JAK2、STAT3 磷酸化水平及 ROR $\gamma$ t 表达,同时降低 IL-17A、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子水平,提高 IL-10 表达,并靶向调控结肠组织 FoxP3 和 ROR $\gamma$ t 基因转录。进一步研究表明,其能够剂量相关性增加脾脏和肠系膜淋巴结中 Treg 细胞比例,抑制 Th17 细胞浸润,恢复 Treg/Th17 免疫平衡<sup>[43]</sup>;茯苓多糖则通过调节特定肠道菌群(选择性富集狄氏副拟杆菌),协同增强 Treg 功能<sup>[51]</sup>。三叶豆紫檀苷、芹糖甘草苷分别通过 AMPK 信号或肠道菌群代谢物轴恢复 Treg/Th17 平衡<sup>[61-62]</sup>。此外,金丝桃苷<sup>[63]</sup>、胡桃醌<sup>[64]</sup>、羽扇豆醇<sup>[65]</sup>、黄芪甲苷<sup>[66]</sup>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub><sup>[67]</sup>、人参皂苷 Rk<sub>2</sub><sup>[68]</sup>、人参皂苷衍生物 AD-1<sup>[69]</sup>、白藜芦醇<sup>[70]</sup>、豆甾醇<sup>[71]</sup>、白芍总苷<sup>[72-73]</sup>、雷公藤多苷<sup>[74]</sup>等中药活性成分可通过调控 IL-10、IL-4 等细胞因子、干预 STAT3、Toll 样受体 4-髓样分化因子 88、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/NF- $\kappa$ B 等信号通路及重塑肠道菌群结构多途径调节 Th17/Treg 平衡,进而减轻结肠炎损伤。

### 3.3 共同病机下的跨疾病一致性调控

不同疾病若存在相同核心病机,可采用相似调控策略。FoxP3/Treg 功能异常及 Th17/Treg 失衡是自身免疫性肝炎、类风湿关节炎、过敏性哮喘及动脉粥样硬化等多种疾病的共同病理基础。黄芩苷在实验性结肠炎、过敏性哮喘、鼻窦炎、脓毒症相关胰腺损伤及动脉粥样硬化等疾病中,其通过调节 STAT3/FoxP3、Smad3/FoxP3、RhoA-ROCK/STAT 等信号通路,促进 FoxP3 表达和 Treg 分化,抑制 Th17,恢复免疫稳态并减轻炎症损伤<sup>[54,60,75-77]</sup>;小檗碱通过重塑肠道菌群结构、促进 FoxP3 表达和 Treg 分化、抑制 Th1/Th17 相关炎症反应,恢复 Th17/Treg 免疫平衡,实现对结肠炎及自身免疫性葡萄膜炎的干预<sup>[78-79]</sup>。此外,雷公藤甲素<sup>[80-81]</sup>、熊果酸<sup>[82-83]</sup>、黄芪甲苷<sup>[84-85]</sup>、芍药苷<sup>[86-88]</sup>、栀子苷<sup>[89-92]</sup>、姜黄素<sup>[93-94]</sup>、丹皮酚<sup>[95-96]</sup>、白芍总苷<sup>[97-98]</sup>、红景天苷<sup>[58,99]</sup>等中药活性成分也能通过调控 FoxP3/Treg 及 Th17/Treg,从而在自身免疫性甲状腺炎、类风湿关节炎、慢性

阻塞性肺疾病等疾病中发挥作用。

#### 4 结语与展望

尽管中药调控 FoxP3/Treg 轴的研究已取得阶段性进展,但从基础研究到临床应用仍面临多重瓶颈。当前研究多聚焦于中药单体活性成分,而临床中药应用多以饮片形式存在,其“多成分、多靶点、多通路”的作用特性导致作用机制难以明确阐释。部分中药活性成分的双向调节效应,其作用方向受剂量、免疫病理状态影响显著,进一步增加了机制阐释的不确定性。临床转化不足,大多数研究仍停留在体外实验或动物模型阶段,不同物种间免疫系统结构与功能差异明显,动物模型对人类免疫疾病的外推存在局限,尤其难以反映慢性疾病中长期免疫重塑过程。Treg 细胞本身的生物学复杂性亦对研究提出更高要求。Treg 并非均一群体,而是由胸腺来源的天然 Treg 与诱导型 Treg 等亚群组成,不同亚群在稳定性、迁移能力及免疫抑制机制上存在显著差异<sup>[26]</sup>。

结合当前研究现状,未来中药调控 FoxP3/Treg 轴的研究可以聚焦以下几个方面:(1) 强化对多组分及中药饮片的系统研究。借助多组学(转录组、蛋白组、代谢组)与网络药理学、系统生物学等方法,解析“多成分-多靶点-多通路”的协同调控网络,突破单一活性成分的局限。此外,结合单细胞测序等现代技术,可从细胞水平精细解析各组分对 FoxP3 表达、Treg 分化及免疫抑制功能的调控机制,为中药的精准免疫干预提供理论支撑。(2) 明确剂量-效应-免疫状态依赖关系。针对部分活性成分存在的双向调节特性,应系统研究不同剂量范围、给药时程及不同免疫病理背景下的作用方向,建立标准化的剂量-效应曲线和情境依赖模型,以阐明其免疫调控的“精准窗口”。值得注意的是,中药免疫干预亦可能存在潜在风险。如过度增强 Treg 活性可能增加感染或肿瘤进展风险,而抑制 Treg 功能则可能诱发或加重自身免疫反应。因此,在推进临床应用时需建立安全性评估体系,明确适宜剂量范围、给药时机及人群特征。(3) 加强临床转化研究。推动从体外实验和动物模型向临床研究过渡,开展高质量随机对照试验及队列研究,验证其对人类免疫疾病中 Treg 功能调控的长期疗效与安全性。(4) 深入解析 Treg 亚群特异性调控机制。区分天然 Treg 与诱导型 Treg 等不同亚群,系统评估中药对其分化、稳定性、迁移及免疫抑制功能的差异性影响。

更为关键的是,应基于不同疾病状态下免疫微环境的异质性,实施精准化的 Treg 调控策略。在自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、SLE)中,中药干预应侧重于上调 Treg 的分化、扩增与抑制功能,恢复 Th17/Treg 等关键免疫细胞亚群的平衡,从而重建免疫稳态。在实体器官移植领域,目标在于促进抗原特异性 Treg 在移植物局部富集并维持其功能稳定性,形成免疫豁免微环境,有效抑制 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞和 Th1 介导的排斥反应,实现长期“操作性耐受”。过敏性疾病则以 Th2 型免疫反应过度为主要特征<sup>[23]</sup>,选择合适的中药增强 Treg 对 Th2 通路的负调控能力,缓解过敏炎症。然而,在肿瘤微环境中,应在特定治疗阶段适度抑制 Treg 浸润或削弱其免疫抑制功能,以增强程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 阻断疗法的疗效<sup>[100]</sup>。

FoxP3/Treg 轴是维持外周免疫耐受与免疫稳态的核心调控网络,其功能失衡贯穿自身免疫病、肿瘤及过敏性疾病等多种免疫相关疾病的发生发展过程,因而成为免疫干预的重要治疗靶点。中药以“多成分-多靶点-多通路”的整体调控特征,在调节 FoxP3/Treg 轴、重建免疫稳态方面展现出独特优势。本文系统总结了中药及其活性成分调控 FoxP3 表达与 Treg 细胞分化、稳定性及免疫抑制功能的多维机制,包括直接调控关键信号通路及细胞因子网络、间接影响肠道菌群-免疫轴及介导 FoxP3 表观遗传修饰等,并说明了其在免疫调控中呈现的双向调节、异病同治及同病异治特征。然而,中药成分复杂,其关键效应物质与协同机制尚不明确,多数研究仍局限于体外或动物实验。系统解析中药多成分协同调控 FoxP3/Treg 轴的分子基础,并结合剂量与疾病免疫微环境特征开展精准干预,深入阐明 Treg 亚群特异性调控机制,加强临床验证。随着相关研究的深入,中药调控 FoxP3/Treg 轴在免疫相关疾病防治中的理论价值与临床潜力有望得到进一步提升。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 陈亮,吕翼. 外周免疫耐受机制的研究进展及其应用[J]. 生物学教学, 2023, 48(6): 4-7.
- [2] Wang L L, Liang Y, Zhao C X, *et al.* Regulatory T cells in homeostasis and disease: Molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 345.

- [3] Hu W, Dolsten G A, Wang E Y, *et al.* Temporal and context-dependent requirements for the transcription factor FoxP3 expression in regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(11): 2059-2073.
- [4] Benamar M, Chen Q, Wang M Y, *et al.* CPHEN-016: Comprehensive phenotyping of human regulatory T cells [J]. *Cytometry A*, 2022, 101(12): 1006-1011.
- [5] Holcar M, Goropevšek A, Avčin T. Altered homeostasis of regulatory T lymphocytes and differential regulation of STAT1/STAT5 in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(4): 557-566.
- [6] Cassano A, Chong A S, Alegre M L. Tregs in transplantation tolerance: Role and therapeutic potential [J]. *Front Transplant*, 2023, 2: 1217065.
- [7] Wang W, Liu Q B, Jing W. *Astragalus membranaceus* improves therapeutic efficacy of asthmatic children by regulating the balance of Treg/Th17 cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(4): 252-263.
- [8] Zhao H M, Wang Y, Huang X Y, *et al.* *Astragalus polysaccharide* attenuates rat experimental colitis by inducing regulatory T cells in intestinal Peyer's patches [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(11): 3175.
- [9] Peng J N, 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.
- [10] Ono M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and FoxP3 transcription factor complexes [J]. *Immunology*, 2020, 160(1): 24-37.
- [11] Deng G P, Song X M, Fujimoto S, *et al.* FoxP3 post-translational modifications and Treg suppressive activity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2486.
- [12] Al Dulaijan B S, Mansouri A, Karnyski J, *et al.* Regulatory T cells: From the bench to the clinic and back [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2018, 23(1): 1-7.
- [13] Plitas G, Rudensky A Y. Regulatory T cells: Differentiation and function [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(9): 721-725.
- [14] Höfer T, Krichevsky O, Altan-Bonnet G. Competition for IL-2 between regulatory and effector T cells to chisel immune responses [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 268.
- [15] Shan J, Jin H, Xu Y. T cell metabolism: A new perspective on Th17/treg cell imbalance in systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1027.
- [16] Zafari P, Yari K, Mostafaei S, *et al.* Analysis of Helios gene expression and FoxP3 TSDR methylation in the newly diagnosed rheumatoid arthritis patients [J]. *Immunol Investig*, 2018, 47(6): 632-642.
- [17] von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, *et al.* Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(7): 1407-1415.
- [18] Jiang C, Wang H Z, Xue M H, *et al.* Reprogramming of peripheral FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cell towards Th17-like cell in patients with active systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Immunol*, 2019, 209: 108267.
- [19] Bilodeau P, Tselios K. Immune dysregulation and lipid interactions in systemic lupus erythematosus-associated atherosclerosis: Mechanisms and pathogenesis [J]. *Front Lupus*, 2025, 3: 1607792.
- [20] Kuai J J, Chen Z, He J, *et al.* Promising TNF- $\alpha$  inhibitors: Targeting pathogenic TNF- $\alpha$ /TNFR signaling to restore Th17/Treg balance in rheumatoid arthritis [J]. *J Pharm Anal*, 2026, 16(3): 101382.
- [21] Cozzi E, Colpo A, De Silvestro G. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(4): 498-505.
- [22] Schinnerling K, Aguillón J C, Catalán D, *et al.* The role of interleukin-6 signalling and its therapeutic blockage in skewing the T cell balance in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(1): 12-20.
- [23] Boonpiyathad T, Sözener Z C, Akdis M, *et al.* The role of Treg cell subsets in allergic disease [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020, 38(3): 139-149.
- [24] Hu Y, Chen Z Q, Zeng J, *et al.* Th17/Treg imbalance is associated with reduced indoleamine 2,3 dioxygenase activity in childhood allergic asthma [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16(1): 61.
- [25] Li Q W, Li G R, Feng J T, *et al.* Regulatory T cell therapy in lung transplantation: Bridging the gap from bench to bedside [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1654561.
- [26] Li C X, Jiang P, Wei S H, *et al.* Regulatory T cells in tumor microenvironment: New mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 116.
- [27] Slominski A T, Slominski R M, Raman C, *et al.* Neuroendocrine signaling in the skin with a special focus on the epidermal neuropeptides [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(6): C1757-C1776.
- [28] Üçeyler N, Sommer C. Status of immune mediators in painful neuropathies [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2008, 12(3): 159-164.
- [29] Liu S Y, Deng Z H, Chen K, *et al.* Cartilage tissue

- engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(3): 99.
- [30] 孙菁, 管俊昌. Notch 信号通路对 T 细胞发育分化及功能调控的研究进展 [J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(5): 696-698.
- [31] Samon J B, Champhekar A, Minter L M, *et al.* Notch1 and TGF $\beta$ 1 cooperatively regulate FoxP3 expression and the maintenance of peripheral regulatory T cells [J]. *Blood*, 2008, 112(5): 1813-1821.
- [32] Luo X D, Tan H, Zhou Y Q, *et al.* Notch1 signaling is involved in regulating FoxP3 expression in T-ALL [J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 34.
- [33] Luo X R, Zhang Q, Liu V, *et al.* Cutting edge: TGF- $\beta$ -induced expression of FoxP3 in T cells is mediated through inactivation of ERK [J]. *J Immunol*, 2008, 180(5): 2757-2761.
- [34] Liu Y, Wang X Q, Lu J H, *et al.* Treg cells mitigate inflammatory responses and symptoms via  $\beta$ 2-AR/ $\beta$ -Arr2/ERK signaling in an experimental rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2025, 27(1): 194.
- [35] Long M X, Park S G, Strickland I, *et al.* Nuclear factor- $\kappa$ B modulates regulatory T cell development by directly regulating expression of FoxP3 transcription factor [J]. *Immunity*, 2009, 31(6): 921-931.
- [36] Tone Y, Kidani Y, Ogawa C, *et al.* Gene expression in the *Gitr* locus is regulated by NF- $\kappa$ B and FoxP3 through an enhancer [J]. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3915-3924.
- [37] Goldstein J D, Burlion A, Zaragoza B, *et al.* Inhibition of the JAK/STAT signaling pathway in regulatory T cells reveals a very dynamic regulation of FoxP3 expression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153682.
- [38] Sun G J, Wang Z, Ti Y F, *et al.* STAT3 promotes bone fracture healing by enhancing the FoxP3 expression and the suppressive function of regulatory T cells [J]. *APMIS*, 2017, 125(8): 752-760.
- [39] García-Díaz N, Solli E, Hajjar E, *et al.* MAPK and STAT3 inhibitors modulate FoxP3 expression and regulatory T cell function [J]. *Eur J Immunol*, 2025, 55(2): e202451225.
- [40] Wang L, Jia X X, Yu Q, *et al.* *Piper nigrum* extract attenuates food allergy by decreasing Th2 cell response and regulating the Th17/Treg balance [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(6): 3214-3225.
- [41] Zheng Y Q, Li H B, Qi S Y, *et al.* *Periplanta Americana* extract regulates the Th17/Treg cell balance via Notch1 in ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1534772.
- [42] 朱长巍, 王佩佩, 葛海艳. 远志寡糖酯 A 通过调节 Treg/Th17 平衡和 ERK1/2/BDNF 信号通路减轻产后抑郁大鼠的抑郁症状 [J]. 现代免疫学, 2025, 45(2): 172-178.
- [43] Li Z C, Lin M L, Li Y D, *et al.* Total flavonoids of *Sophora flavescens* and kurarinone ameliorated ulcerative colitis by regulating Th17/Treg cell homeostasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297: 115500.
- [44] Han X Y, Xu N, Yuan J F, *et al.* Total flavonoids of *Astragalus* inhibit activated CD4<sup>+</sup> T cells and regulate differentiation of Th17/Th1/Treg cells in experimental autoimmune encephalomyelitis mice by JAK/STAT and NF $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(5): 1233-1248.
- [45] Liu C F, Chao W Y, Shih T W, *et al.* The enhancement of regulatory T cell maturation and Th1/Th2 balance through FoxP3 expression by *Lactobacillus paracasei* in an ovalbumin-induced allergic skin animal model [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(10): 10714-10730.
- [46] Xiong R G, Zhou D D, Wu S X, *et al.* Health benefits and side effects of short-chain fatty acids [J]. *Foods*, 2022, 11(18): 2863.
- [47] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450.
- [48] Smith P M, Howitt M R, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [49] Liu Z L, Wu S X, Zhang W T, *et al.* Cordycepin mitigates dextran sulfate sodium-induced colitis through improving gut microbiota composition and modulating Th1/Th2 and Th17/Treg balance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117394.
- [50] 裴忠仟. 岩藻多糖对 NOD 小鼠肠道微生态的改善作用及机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [51] 房悦. 茯苓多糖通过调节狄氏副拟杆菌恢复 Th17/Treg 免疫平衡改善溃疡性结肠炎的作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2025.
- [52] 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.
- [53] Qin H G, Fu Y L, Zhou K, *et al.* *Toddalia asiatica* extract attenuates adjuvant-induced arthritis by modulating colon Th17/Treg balance and colony homeostasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116542.
- [54] 廖萍萍. 黄芩苷对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠体内动脉粥样硬化的干预作用及潜在机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.

- [55] 左博靖. 基于诱导调节性 T 细胞分化的黄芪、甘草多糖对 HCT-116 的作用机制 [D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2019.
- [56] Handono K, Pratama M Z, Endharti A T, *et al.* Treatment of low doses curcumin could modulate Th17/Treg balance specifically on CD4<sup>+</sup> T cell cultures of systemic lupus erythematosus patients [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(4): 461-469.
- [57] Zou J Y, Su C H, Luo H H, *et al.* Curcumin converts FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells to T helper 1 cells in patients with lung cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1420-1428.
- [58] Yin L L, Ouyang D Y, Lin L H, *et al.* Salidroside regulates imbalance of Th17/Treg and promotes ischemic tolerance by targeting STAT-3 in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 17(2): 523-534.
- [59] Wen Z X, Liu T, Zhang Y L, *et al.* Salidroside regulates tumor microenvironment of non-small cell lung cancer via HSP70/Stub1/FoxP3 pathway in Tregs [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 717.
- [60] Zou Y, Dai S X, Chi H G, *et al.* Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2015, 38(10): 1873-1887.
- [61] Xia X C, Zhang Y Y, Zhu L Q, *et al.* Liquiritin apioside alleviates colonic inflammation and accompanying depression-like symptoms in colitis by gut metabolites and the balance of Th17/Treg [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155039.
- [62] Zhang Q, Wang S F, Ji S Y. 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.
- [63] Cheng C, Zhang W, Zhang C, *et al.* Hyperoside ameliorates DSS-induced colitis through MKRN1-mediated regulation of PPAR $\gamma$  signaling and Th17/Treg balance [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(50): 15240-15251.
- [64] 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.
- [65] 鲁慧东, 李艳梅. 羽扇豆醇调节 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠 Th17/Treg 免疫平衡的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(5): 1060-1065.
- [66] Zhong Y B, Liu W J, Xiong Y X, *et al.* Astragaloside IV alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Th17/Treg cells [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154287.
- [67] Zhang R, Zhang Q Q, Chen Y N, *et al.* Combined treatment with Rg<sub>1</sub> and adipose-derived stem cells alleviates DSS-induced colitis in a mouse model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 272.
- [68] Tan L Y, Li Z Q, Wu J Z, *et al.* Ginsenoside Rk2 provides multidimensional relief for ulcerative colitis by improving intestinal barrier function, reshaping gut microbiota, and regulating Th17/Treg balance [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(40): 25340-25357.
- [69] 薄琳, 李芳芳, 陈一方, 等. 人参皂苷衍生物 AD-1 对 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群的调控及对 DSS 诱导的实验性结肠炎小鼠的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(14): 1696-1701.
- [70] 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.
- [71] Wen S T, He L, Zhong Z T, *et al.* Stigmasterol restores the balance of Treg/Th17 cells by activating the butyrate-PPAR $\gamma$  axis in colitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741934.
- [72] Lin H H, Zhang W Y, Jiang X P, *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.
- [73] Li Q L, Shan Q Y, Sang X N, *et al.* Total glycosides of peony protects against inflammatory bowel disease by regulating IL-23/IL-17 axis and Th17/Treg balance [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 177-201.
- [74] Zhang C, Ju J Y, Wu X H, *et al.* Tripterygium wilfordii polyglycoside ameliorated TNBS-induced colitis in rats via regulating Th17/Treg balance in intestinal mucosa [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1243-1255.
- [75] Xu L, Li J X, Zhang Y, *et al.* Regulatory effect of baicalin on the imbalance of Th17/Treg responses in mice with allergic asthma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 199-206.
- [76] Liu P P, Xiao Z H, Yan H P, *et al.* Baicalin suppresses Th1 and Th17 responses and promotes Treg response to ameliorate sepsis-associated pancreatic injury via the RhoA-ROCK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106685.
- [77] Yang M, Zhu X Y, Fu F D, *et al.* Baicalin ameliorates inflammatory response in a mouse model of rhinosinusitis via regulating the Treg/Th17 balance [J]. *Ear Nose Throat J*, 2022, 101(2\_suppl): 8S-16S.
- [78] Cui H T, Cai Y Z, Wang L, *et al.* Berberine regulates

- Treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 571.
- [79] 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.
- [80] 徐慧慧. 雷公藤甲素对 Tregs-OC 共培养体系中 OC 分化及骨吸收功能的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [81] 范文强, 吕书龙, 马玲, 等. 雷公藤甲素治疗类风湿关节炎的作用机制及安全性分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(16): 3866-3871.
- [82] Mou L P, Huang B L, Xie W R, *et al.* Ursolic acid suppresses ferroptosis by modulating Th17/Treg balance and gut dysbiosis in experimental autoimmune thyroiditis rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 155: 114569.
- [83] 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.
- [84] Zhang X L, Li X L, Ma W, *et al.* Astragaloside IV restores Th17/Treg balance via inhibiting CXCR4 to improve chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(6): 682-691.
- [85] 张小敏. 黄芪甲苷通过调节 mTORC1 信号通路逆转免疫介导的骨髓衰竭小鼠 Th17/Treg 失衡的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- [86] Zheng K, Jia J, Yan S H, *et al.* Paeoniflorin ameliorates ulcerative colitis by modulating the dendritic cell-mediated Th17/Treg balance [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1705-1716.
- [87] 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.
- [88] 庞彬彬, 陈震, 邢怡桥. 芍药苷调节 RhoA/ROCK 信号通路对实验性自身免疫性葡萄膜炎小鼠 Th17/Treg 免疫平衡的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(4): 506-512.
- [89] 俞云, 时乐, 喻斌, 等. 栀子苷对类风湿性关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡和局部炎症因子的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(5): 499-503.
- [90] 卞勇, 章雯, 时乐, 等. 栀子苷对 Treg 细胞分化和功能的影响及其机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(6): 676-681.
- [91] 吴佳, 吴进, 肖凯, 等. 栀子苷调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在动脉粥样硬化形成过程中对 Th17/Treg 功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(5): 817-822.
- [92] Bibi A. 栀子苷通过 S100B/RAGE 调控 CD4<sup>+</sup> T 细胞改善多发性硬化症机制研究 [D]. 济南: 山东师范大学, 2025.
- [93] 王杉. 姜黄素对实验性自身免疫性重症肌无力的治疗研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [94] 李知, 陈素红, 缪飞, 等. 姜黄素调节 JAK2/STAT3 信号通路对痤疮小鼠 Th17/Treg 细胞免疫平衡的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(6): 1371-1375.
- [95] Shi X Y, Huang H W, Zhou M, *et al.* Paeonol attenuated vascular fibrosis through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 765482.
- [96] 张娜, 易茂林, 彭先冰. 丹皮酚调节 HMGB1/RAGE 信号轴对自身免疫性甲状腺炎大鼠 Th17/Treg 细胞平衡的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(1): 50-56.
- [97] 童芳, 刘辉, 董群, 等. 白芍总苷对 EAT 小鼠 Treg/Th17 免疫平衡的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(8): 1157-1162.
- [98] 余欣然, 陈云志, 张璐, 等. 白芍总苷调控 miR-155 表达对自身免疫性甲状腺炎 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(7): 1253-1259.
- [99] Liu Z H, Chen L X, Xiong D F, *et al.* Salidroside affects the Th17/Treg cell balance in aplastic anemia via the STAT3/HIF-1 $\alpha$ /ROR $\gamma$ t pathway [J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1): 2225868.
- [100] Ren Z, Yang K Q, Zhu L, *et al.* Regulatory T cells as crucial trigger and potential target for hyperprogressive disease subsequent to PD-1/PD-L1 blockade for cancer treatment [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111934.

[责任编辑 赵慧亮]