DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20200930.003
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20200930.1551.006.html

Th17/Treg免疫轴调控溃疡性结肠炎肠道菌群的机制研究

张娇娇,余星星,王小刚,张 帆,李 毅✉
(陕西中医药大学,陕西 西安 712046)

[摘要] 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一类慢性炎症复发性疾病,目前病因和发病机制仍不明晰,其中免疫因素通常被认为是UC发病的最终环节。由于本病的发病率日益增加、病程较长、缠绵难愈,相关研究也逐渐深入,肠道菌群、免疫、遗传学等相关研究成为热点。大量证据表明UC患者的调节性T细胞(Treg)、辅助性T细胞17(Th17)、Th17/Treg免疫轴及肠道微生物群在调节疾病发生发展过程中起着重要作用,近年来逐渐发现肠道菌群与Th17/Treg免疫轴之间也存在一定的相关性,故本文通过查阅大量近年来国内外相关资料,对UC患者的Th17/Treg细胞、肠道微生物群以及二者之间存在的相关性等问题做一简要论述归纳,以期为临床靶向治疗提供更多切实依据。

[关键词] 溃疡性结肠炎;Th17/Treg;肠道菌群
[中图分类号] R574.62 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2021)07-0555-06

Mechanism of Th17/Treg immune axis regulating the intestinal microflora of ulcerative colitis

ZHANG Jiao-jiao, YU Xing-xing, WANG Xiao-gang, ZHANG Fan, LI Yi✉
(*Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, 712046, China*)

[*Foundation Project*]: *This study is supported by the National Natural Science Foundation of China* (*No.* 81803951)
[*Author*]:*ZHANG Jiao-jiao, Female, Candidate M.M., Tel.*: 15709104598, *E-mail*: 253197724@*qq.com.*
[*Correspondence to*]:*LI Yi* (1978-), *Male, Chongqing, Professor, Chief Physician, M.D., Tel*:15091009058, *E-mail*: 184697086@*qq.com.*
Received: 2020-08-31 *Revised*: 2020-09-28 *JHMU*, 2021;27(7):555-560

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Ulcerative colitis (UC) is a type of chronic inflammatory recurrent disease. The etiology and pathogenesis are still unclear by now. Among them, immune factors are usually considered to be the final link in the pathogenesis of UC. Due to the increasing incidence, long course of the disease, and difficult recovery, the relevant research is gradually deepened, and related research on intestinal flora, immunity, genetics, *etc*. has become a hot spot. A large amount of evidence indicates that regulatory T cells (Treg), helper T cells 17 (Th17), Th17/Treg immune axis and intestinal microbiota in UC patients play an important role in regulating the development of diseases. There is also a certain correlation between the bacterial flora and the Th17/Treg immune axis. Therefore, this article examines Th17/Treg cells, intestinal microbiota and the relationship between them by consulting a large number of relevant data at home and abroad in recent years. The formation of the immune axis and other issues are briefly summarized, with a view to providing more practical basis for clinical targeted therapy.

[KEYWORDS] Ulcerative colitis; Th17/Treg; Intestinal flora

UC是一种主要涉及结直肠的慢性炎症复发性疾病,病变部位主要集中于结肠黏膜及黏膜下层,临床以黏液性血便、腹部疼痛、腹泻为特点,并可伴随眼部、关节、皮肤、肝胆等肠外部位的损害,发展至后期甚至有癌变可能。西方国家的调查显示UC好发于30~40岁人群,但据我国现有资料显示其好发于20~49岁,且无明显性别差异[1]。在过去的20年中,亚洲国家UC的发病率迅速上升,其中以中国

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803951)
[作者简介] 张娇娇(1995-),女,陕西榆林人,硕士在读,电话:15709104598,E-mail:253197724@qq.com。
[通讯作者] 李毅(1978-),男,重庆云阳人,教授,主任医师,医学博士,电话:15091009058,E-mail: 184697086@qq.com。
[收稿日期] 2020-08-31 [修回日期] 2020-09-28 网络出版时间:2020-09-30 17:20:52

的发病率为最高(3.44/100 000)[2]。

UC病因较为复杂,目前尚不明确,临床报道其发病与免疫、遗传、饮食等因素相关。UC患者肠道菌群失衡,其优势菌群受到抑制,而条件致病菌和瞬时致病菌的繁殖显著增强。大量证据强调UC患者存在明显的Th17/Treg比例失衡,血清中Th17相关促炎因子浓度增加,而Treg相关抗炎因子则相应减少。另外,也有学者发现肠道菌群与Th17/Treg免疫轴在疾病发生发展过程中存在微妙的调节关系。本文将从UC患者的肠道微生物群、Th17/Treg细胞以及二者之间存在的相关性等问题做一简要论述,现综述如下。

1 肠道菌群与UC

1.1 生理状态下的肠道菌群

肠道微生物群被认为是人体的重要器官,与肠道疾病密切相关,其数量约为人体组织细胞的10倍[3],主要营养来源为宿主的饮食碳水化合物及肠腔中脱落的上皮细胞,代谢广泛,发挥稳定宿主肠道微生态作用。肠道微生物群包括细菌、原生生物、真菌、病毒等,其中细菌占比最高(>99%),具有营养代谢、免疫和保护功能,故通常用肠道菌群(GM)代指肠道微生物群。肠道微生物群主要由4个细菌分支组成:类杆菌门、硬壁菌门、放线菌门和变形菌门,此外还有疣微球菌门、梭杆菌门等。硬壁菌是一种革兰氏阳性菌群,可分为梭状芽孢杆菌和杆菌。肠道菌群也可分为优势菌、条件致病菌和瞬时致病菌,其中优势菌占总体99%以上,包括双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌等,主要集中于小肠末端及结肠;剩余为条件致病菌和瞬时致病菌,如变形杆菌、肠球菌、大肠杆菌等,其繁殖受优势菌群抑制[4]。十二指肠、空肠中以革兰氏阳性菌为主,回肠中以大肠菌为主,回盲瓣则主要是类杆菌、双歧杆菌、梭菌和乳酸杆菌等厌氧菌。

正常宿主中,优势菌与致病菌保持动态平衡,其通过上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞激活一个连续的稳态反应程序,允许机体与微生物及其产物共存。而一旦宿主受某些病理条件的影响导致菌群平衡被打破,位于相邻上皮细胞间的紧密连接蛋白被破坏,允许腔内容物随意通过,肠道中的致病菌便会定植入侵,持续刺激宿主免疫系统而诱发炎症[5]。

1.2 病理状态下的肠道菌群

当抗生素、激素、免疫制剂等外界因素作用于肠道,导致肠道稳态失衡,肠道菌群通过菌种、定植入侵及代谢产物的变化,破坏肠道黏膜,持续刺激免疫系统,Th17等相关炎症细胞因子产生,并通过诱导其他促炎细胞因子和趋化因子促进组织炎症。GM紊乱时,其菌种、丰度及均度下降,但数量增多。另外,UC患者肠道微生物中缺失最显著的细菌类群包括特定的类杆菌和乳杆菌以及一些未分类的疣微菌科和毛螺菌科的成员。活动期UC患者优势菌群数量明显降低,如乳酸杆菌[6]、双歧杆菌[7];条件致病菌和瞬时致病菌则显著增强,如大肠杆菌[8]、肠球菌[9]。一项研究发现大肠杆菌可通过分泌α-溶血素破坏UC患者细胞间的紧密连接来参与炎症反应[10]。另外,据报道,UC活动期患者肠道内的梭状芽胞杆菌亚群(XIVa)细菌[11]、丁酸球菌属(Butyricicoccus)[12]均显著降低。

免疫代谢领域的数据表明,微生物衍生代谢物在控制免疫细胞表型方面同样有效。肠道菌群的代谢产物之一短链脂肪酸(SCFAs),包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,可通过调节Th17/Treg平衡而发挥抗炎作用[13]。普氏粪杆菌[*Faecalibacterium (F.) prausnitzii*]是人肠中最丰富的厌氧细菌之一,大量存在于正常人体内,是SCFAs中丁酸的主要生产者之一。Machiels等[14]通过对代谢产物采用气相色谱-质谱法定量检测,结果发现UC患者肠道硬壁菌门中著名的丁酸产生菌*Roseburia hominis*和*F. prausnitzii*丰度降低,且与疾病活动呈负相关。除了已确定的微生物代谢产物短链脂肪酸或硫酸甲酚的直接免疫调节活性外,最近的研究还表明,肠道微生物群相关代谢物组胺、精胺和牛磺酸通过共同调节下游抗微生物肽谱、上皮IL-18分泌和NLRP6炎症细胞信号来形成宿主肠道微环境[15]。另外,胆汁酸也是具有多效功能的细菌代谢产物,其通过与微生物和宿主受体的相互作用来调节代谢和炎症[16]。

2 Th17/Treg与UC

目前普遍认为免疫因素参与UC的发病及预后,是UC发病的最终环节。当肠道发生过度免疫活动时,会损害消化道,并产生免疫损伤效应,导致疾病发生。其中UC患者外周血中Th17、Treg细胞以及Th17/Treg的比例变化对UC的发病和演变具有重要意义。

2.1 Th17及其相关因子与UC

近年来,逐渐发现Th17是区别于Th1和Th2的独立T细胞谱系,是一种新亚型效应T细胞,在白细胞介素10(IL-10)存在的情况下,转录因子孤儿受体γt(RORγt)被诱导而抑制Treg产生,促使Th17在转化生长因子β(TGF-β)和白介素6(IL-6)

的共同作用下从初始CD4$^+$T细胞中分化而来。Th17细胞的特征是产生标志性细胞因子,包括白细胞介素(IL)-17、IL-21、IL-22、IL-23和IL-25,它们通过诱导其他促炎细胞因子和趋化因子促进组织炎症[17]。通常Th17细胞存在于健康肠道以保护机体不被感染,但在炎症期间,外周血中Th17比例上调,并产生高水平的IL-17(IL-17A)等促炎因子,参与UC的发生发展[18]。IL-17家族是诱导机体内炎性反应的关键细胞因子,包含6种蛋白质:IL-17A至IL-17F,并由T细胞及几种17型免疫细胞表达,如γδT细胞、ILC3s、不变NKT细胞和NK细胞,参与炎症形成并引起组织浸润,驱动疾病发生发展[19]。有研究进一步证实,细胞因子IL-17水平在活动期UC中高表达,其与C反应蛋白(CRP)水平相关,且与炎性反应呈正相关[20]。RORγt是Th17细胞表达的特定转录因子,可通过调控炎症及UC发展,促进Th17细胞分化发挥致病机理。最近的一项研究进一步揭示RORγt可通过抑制IL-10的产生以驱动和维持Th17细胞的致病性,诱导肠道炎症[21]。有学者发现Th17/IL-17免疫反应除通过促炎作用来参与UC,促纤维化也可能是其作用机制,并从反面论证抗IL-17抗体可通过下调胶原蛋白3和几种促纤维化细胞因子的表达来显著减轻2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠结肠直肠纤维化[22]。除具有致炎作用外,李佩容等[23]总结其还可维持肠道局部黏膜免疫微环境的平衡。

2.2 Treg及其相关因子与UC

Treg是由主转录因子叉状头/翅膀状螺旋转录因子3(Foxp3)控制的T细胞的一个子集,由初始CD4$^+$T细胞在单一TGF-β诱导下分化而来,可介导免疫耐受,具有广泛的免疫抑制和抗炎作用。Foxp3是Treg细胞发育和功能的主要调节剂,诱导和维持Treg细胞免疫抑制特性[24]。根据起源不同,Tregs分为天然型Tregs(nTregs)和诱导型Tregs(iTregs),二者分化均受Foxp3调节,可分泌抑炎因子(TGF-β、IL-10和IL-35),从而抑制适应性与先天性免疫反应。疾病状态下,Tregs的分化受到抑制,触发IL-10、TGF-β在内的抑炎细胞因子的减少,从而促进炎症[25]。

Treg细胞发挥免疫抑制功能是通过细胞接触依赖机制以及产生IL-10、TGF-β、IL-35等免疫抑制性细胞因子和分泌可溶性CD25(sCD25)而实现的[26]。IL-10的免疫调节作用始于与IL-10受体(IL-10R)的结合,二者结合后激活Janus激酶1(JAK1)和酪氨酸激酶2(Tyk2),从而导致信号转导子和转录激活子3(STAT-3)磷酸化,促进下游靶基因的激活,最终表达抗炎效应[27]。IL-10对维持FoxP3表达至关重要,主要通过直接抑制效应T细胞增殖和促炎性细胞因子合成发挥免疫抑制功能[28]。TGF-β可作为UC的疾病严重程度标志物[29],是由多种细胞类型(包括免疫细胞和非造血细胞)产生的多效细胞因子,可调节多种免疫细胞(如Treg和Th17)、上皮细胞和腔内微生物群,从而抑制免疫反应[30]。Xu等[31]通过对72例UC患者使用溃结冲剂治疗后取得满意疗效,考虑其作用机制与减少TGF-β的表达相关。IL-35对促进小鼠Treg细胞在体内外的抑制功能必不可少,其调节肠道免疫反应主要通过控制肠道T细胞的活化。在IBD动物模型中,IL-35表达的Treg细胞的过继转移和IL-35基因治疗已被证明可治疗结肠炎症状。Lord[32]发现Treg细胞除通过接触依赖性免疫调节机制外,还可通过可溶性因子、细胞因子控制炎症。另外,有学者指出microRNA(miRNA)也参与自身免疫性疾病,尤其是在调节Treg的生物学功能中发挥关键作用。miRNAs是一类小的非编码RNA,通过直接与3′-utr结合并靶向降解来控制基因转录后的表达,对Treg谱系的稳定性和免疫功能具有重要意义。miRNAs在Treg细胞谱系中的表达紊乱导致Treg的功能严重改变,从而导致自身免疫性疾病。Mohammadnia-Afrouzi等[26]观察发现,在UC患者的Treg培养物中观察到IL-10、IL-35的水平显著降低,miR-21、miR-146a、miR-155水平下调,而miR-31水平上调,表明miRNA可能在UC Treg细胞的功能和同位性中起新型调节剂的作用,在UC的病理生理中发挥关键作用。在几种实验模型和人类自身免疫疾病中,发现Treg细胞的数量和功能的缺陷与自身免疫疾病的发展也密切相关。除抗炎和免疫抑制作用外,Treg在维持肠道动态平衡中的作用也得到了证明。Ihara等[33]发现TGF-β信号传导可通过调节上皮细胞分化和粪便微生物群来调节肠内稳态。

2.3 Th17/Treg免疫轴与UC

鉴于Th17、Treg细胞在调节机体免疫功能中发挥的重要作用,探究Th17/Treg免疫轴失衡与UC患者炎症水平及疾病进展的相关性显得十分必要。Th17、Treg细胞均来源于同一前体细胞,分别具有促炎和免疫抑制、免疫调节作用,二者在分化及免疫效应方面既相互联系,又相互抑制,共同调节机体免疫环境的平衡,当免疫轴失调导致微环境失衡,促进炎症进而诱发UC。大量运用流式细胞术(FCM)检测Treg/Th17免疫轴的研究发现,UC

患者存在明显的Th17/Treg比例失衡，血清中Th17相关促炎因子IL-6、IL-17A和IL-17F浓度增加，而Treg相关抗炎因子TGF-β、IL-10则相应减少[34]。有研究表明，经抗TNFα治疗1年后，患者疾病活动（梅奥评分）降低，且外周血中Treg的变化明显，数量显著增加[35]。另外一项调查中国汉族人群UC患者的Th17/Treg免疫平衡，采用ELISA法及FCM分别测定参与者血清中TGF-β_1、Th17及IL-17和Treg细胞的百分比，结果显示UC患者IL-17、Th17水平升高，TGF-β_1、Treg降低，且前者与临床活动指标和内镜评价之间呈正相关，后者呈负线性相关[36]。UC受细胞因子和转录因子的复杂信号网络调节，该网络受到干扰则会导致严重的病理损害。与Treg/Th17失衡相关的细胞因子有转化生长因子β_1（TGF-β_1）[30]、维甲酸（RA）、可诱导共刺激因子ICOS[37,38]等，相关转录调控因子有Foxp3、RORγt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（m TOR）、AhR、细胞外信号调节激酶（ERK）[39-42]等。

3 Th17/Treg与肠道菌群

肠道菌群及Th17/Treg免疫轴失调均会诱发UC，然而，近年来随着对UC的相关研究进一步加深，逐渐发现UC患者肠道菌群与Th17/Treg免疫轴之间也存在一定的相关性。

*F.prausnitzii*被报道为UC肠道菌群失调的代表，具有抗炎特性，是一种抗炎细菌[43]。有证据表明*F.prausnitzii*的上清液发挥了抗炎作用，为了探究其抗炎物质及作用机制，Zhou等[13]采用一系列分析检测方法，如酶联免疫吸附测定、FCM、气相色谱-质谱仪、免疫印迹等，最终得出结论：*F.prausnitzii*上清液仅通过分泌丁酸酯来发挥抗炎作用，其作用机制主要通过阻断HDAC1和下游IL-6/STAT3/IL-17信号通路，激活Foxp3，从而降低Th17并促进Treg来调节Th17/Treg平衡。共生微生物的代谢产物SCFAs可以通过影响T细胞表观基因组，促进调节性T细胞的分化，在介导肠道菌群对Th17/Treg的诱导中起关键作用。Luo等[17]发现SCFAs具有HDAC抑制活性作用，其水平与结肠Treg的数量相关，可通过增加Foxp3和IL-10的表达而促进Treg的分化，还可影响树突状细胞和巨噬细胞，从而诱导IL-10和RA产生并促进Treg分化，最终影响胃肠道中的Th17/Treg平衡。此外，多形拟杆菌可产生外膜囊泡（OMVs）刺激结肠树突状细胞，从而促进分泌细胞因子IL-10，调节Th17/Treg免疫轴，维持机体平衡免疫反应[44]。梭状芽胞杆菌通过影响小鼠结肠固有层中CD41Foxp31调节细胞从而促进Treg细胞的发育来减轻炎症[45]。双歧杆菌多糖A（PSA）通过TLR2信号途径促进Treg分化改善UC黏膜免疫系统[46]、乳杆菌可抑制Th17细胞分化并降低IL-17、RORγt表达，促进Tregs分化及调节IL-10、Foxp33表达[47]。

最近，有报道称肠道微生物群的变化与Th17/Treg平衡的相关性可能由表观遗传机制介导，共生细菌通过SCFAs影响miRNA的表达是其潜在机制之一。丁酸盐已被报道可以影响44种不同的miRNAs在人类细胞中的表达，其中包括miR-17-92簇成员miR-17[17]，Wu等[48]报道miR-17会促进Th17介导的炎症。另外，有明确证据表明miR-21通过靶向抑制SMAD-7（TGF-β信号的负调节剂）来促进Th17分化[49]；同样的，miRNA也在一定程度上影响着Treg的分化。单个miRNA簇miR-17-92在T细胞活化过程中以CD28共刺激依赖的方式上调，对器官特异性自身免疫的发展有显著影响，而在缺乏miR-17-92的情况下，会显著影响Treg的积累及IL-10的分泌。

4 讨论

综上，UC的发病与肠道菌群、Th17、Treg细胞均有一定的相关性。当UC发生时，肠道菌群失衡，持续刺激宿主免疫系统诱发炎症。Th17/Treg的比例上调，表现为血清中Th17相关促炎因子IL-6、IL-17A和IL-17F浓度增加，Treg相关抗炎因子TGF-β、IL-10则相应减少，在介导UC的发病过程中二者可能并非单独出现，而是相互作用伴随出现，进而导致免疫失衡参与疾病进展。Th17/Treg细胞的平衡可以通过减少Th17、促进Treg以及增强Th17与Treg细胞之间的表型转移来恢复。肠道菌群在UC的发生发展中起着重要作用，其变化涉及多种因素，并不是简单的因果关系，而是复杂、动态的。肠道微生物群的组成及代谢失调、部分单一微生物群、单个微生物群的组合都可能是导致UC的原因。然而，当前对于个体微生物群和人类宿主致病性的认识还很有限，截止目前，没有一种细菌被明确证明是UC的直接病因，在特定宿主中治疗细菌种群的分子靶点也尚未确定。

作为UC病因研究的热点方向之一，肠道菌群与多种疾病均有一定相关性。鉴于目前UC发病率的不断上升以及肠道菌群与Th17/Treg免疫轴之间存在的重要相关性，未来应着眼于肠道微生物群的治疗学，设计更为完善的实验，建立确切的UC肠道菌群模型，进行大规模的前瞻性纵向研究，通过积极探求肠道菌群与Th17/Treg免疫轴之间的相

关性,从而为基于肠道菌群治疗提供一个新的靶点。

参考文献

1 何琼,李建栋.炎症性肠病流行病学研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(18):2962-2966.

2 Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12): 22529.

3 Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: A new player in gastrointestinal disease[J]. Virchows Archiv, 2018, 472(1): 159-172.

4 Song JM, Yang C, Chang Y, et al. Study on relationship of intestinal flora changes and pathogenesis in patients with inflammatory bowel disease[J]. Chin J Nosocomiol 2015, 25(15): 3425-3427.

5 Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(8): 1-9.

6 Palumbo VD, Romeo M, Marino Gammazza A, et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160(3): 372-377.

7 Caro GD, Gaiani F, Duranti S, et al. The role of bifidobacteria in ulcerative colitis: Preliminary results: 723[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111: S325-S326.

8 Yang H, Mirsepasi-Lauridsen HC, Struve C, et al. Ulcerative colitis-associated *E. coli* pathobionts potentiate colitis in susceptible hosts[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1847976.

9 Kao PHN, Kline KA. Dr. Jekyll and Mr. Hide: How *Enterococcus faecalis* subverts the host immune response to cause infection[J]. J Mol Biol, 2019, 431(16): 2932-2945.

10 Mirsepasi-Lauridsen HC, Du Z, Struve C, et al. Secretion of alpha-hemolysin by *Escherichia coli* disrupts tight junctions in ulcerative colitis patients[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2016, 7(3): e149.

11 Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, et al. A single species of *Clostridium* subcluster XⅣa decreased in ulcerative colitis patients[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(12): 2802-2810.

12 Devriese S, Eeckhaut V, Geirnaert A, et al. Reduced mucosa-associated *Butyricicoccus* activity in patients with ulcerative colitis correlates with aberrant claudin-1 expression[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(2): 229-236.

13 Zhou L, Zhang M, Wang Y, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(9): 1926-1940.

14 Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis[J]. Gut, 2014, 63(8): 1275-1283.

15 Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling[J]. Cell, 2015, 163(6): 1428-1443.

16 Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(4): 851-861.

17 Luo A, Leach ST, Barres R, et al. The microbiota and epigenetic regulation of T helper 17/regulatory T cells: In search of a balanced immune system[J]. Front Immunol, 2017, 8: 417.

18 Cui H, Cai Y, 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.

19 Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: Immunobiology and therapeutic targeting[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 185-196.

20 Zhang H, Xia B, Li J, et al. Expression and clinical significance of IL-17 and IL-17 receptor in ulcerative colitis[J]. Huazhong Univ Scie Technol [Medical Sciences], 2016, 36(1): 37-40.

21 Sun M, He C, Chen L, et al. RORγt represses IL-10 production in Th17 cells to maintain their pathogenicity in inducing intestinal inflammation[J]. J Immunol, 2019, 202(1): 79-92.

22 Latella G, Viscido A. Controversial contribution of Th17/IL-17 toward the immune response in intestinal fibrosis[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(5): 1299-1306.

23 李佩容,危蓉,吴志平,等.Th17/Treg细胞及其相关细胞因子在溃疡性结肠炎发病中的作用及其研究进展[J].世界科技研究与发展,2017,39(2):194-197.

24 Long Y, Wang C, Xia C, et al. Recovery of CD226-TIGIT^{+} FoxP3^{+} and CD226-TIGIT-FoxP3^{+} regulatory T cells contributes to clinical remission from active stage in ulcerative colitis patients[J]. Immunol Lett, 2020, 218: 30-39.

25 Cui H, Cai Y, 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.

26 Mohammadnia-Afrouzi M, Hosseini AZ, Khalili A, et al. Altered microRNA expression and immunosuppressive cytokine production by regulatory T cells of ulcerative colitis patients[J]. Immunol Invest, 2016, 45(1): 63-74.

27 Zhu L, Shi T, Zhong C, et al. IL-10 and IL-10 receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Res, 2017, 10(2): 65.

28 Fantini MC, Monteleone G. Update on the therapeutic efficacy of Tregs in IBD: Thumbs up or thumbs down? [J] Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(10): 1682-1688.

29 Jovanovic M, Zdravkovic N, Jovanovic I, et al. TGF-β as a marker of ulcerative colitis and disease severity[J]. Serbian J Exp Clin Res, 2018, 19(3): 229-236.

30 Ihara S, Hirata Y, Koike K. TGF-β in inflammatory bowel disease: A key regulator of immune cells, epithelium, and the intestinal microbiota[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(7): 777-787.

31 Xu X, Xu C, Saud SM, et al. Effect of kuijie granule on the expression of TGF-β/Smads signaling pathway in patients with ulcerative colitis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 2601830.

32 Lord JD. Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(40): 11236-11245.

33 Ihara S, Hirata Y, Serizawa T, et al. TGF-β signaling in dendritic cells governs colonic homeostasis by controlling epithelial differentiation and the luminal microbiota [J]. J Immunol, 2016, 196(11): 4603-4613.

34 Yao J, Wei C, Wang JY, et al. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21): 6572-6581.

35 Kyurkchiev D, Ivanova-Todorova E, Spasova Z, et al. P099 patients with ulcerative colitis show increased Treg number in peripheral blood after 1 year of anti-TNF therapy[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(Suppl 1): S137.

36 Gong Y, Lin Y, Zhao N, et al. The Th17/Treg immune imbalance in ulcerative colitis disease in a Chinese Han population[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 7089137.

37 Erkelens MN, Mebius RE. Retinoic acid and immune homeostasis: A balancing act[J]. Trends Immuno, 2017, 38(3): 168-180.

38 Long Y, Zhao X, Liu C, et al. Activated inducible costimulator-positive programmed cell death 1-positive follicular helper T cells indicate disease activity and severity in ulcerative colitis patients[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 202(1): 106-118.

39 Ren J, Li B. The functional stability of FOXP3 and RORγt in Treg and Th17 and their therapeutic applications[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2017; 107: 155-189.

40 Lin X, Sun Q, Zhou L, et al. Colonic epithelial mTORC1 promotes ulcerative colitis through COX-2-mediated Th17 responses[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(6): 1663-1673.

41 Marafini I, Di Fusco D, Dinallo V, et al. NPD-0414-2 and NPD-0414-24, two chemical entities designed as aryl hydrocarbon receptor (AhR) ligands, inhibit gut inflammatory signals [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 380..

42 Hou H, Cao R, Quan M, et al. Rapamycin and fingolimod modulate Treg/Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating the Akt-mTOR and MAPK/ERK pathways [J]. J Neuroimmunol, 2018, 324: 26-34.

43 Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Busquets D, et al. Mucosa-associated *Faecalibacterium prausnitzii* and *Escherichia coli* co-abundance can distinguish irritable bowel syndrome and Inflammatory Bowel Disease phenotypes [J]. Int J Med Microbiol, 2014, 304 (3-4): 464-475.

44 Durant L, Stentz R, Noble A, et al. Bacteroides thetaiotaomicron-derived outer membrane vesicles promote regulatory dendritic cell responses in health but not in inflammatory bowel disease[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 88.

45 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota[J]. Nature, 2013, 500(7461): 232-236.

46 Cheng H, Guan X, Chen D, et al. The Th17/Treg cell balance: A gut microbiota-modulated story[J]. Microorganisms, 2019, 7(12): 583..

47 Jeong JJ, Lee HJ, Jang SE, et al. *Lactobacillus plantarum* C29 alleviates NF-κB activation and Th17/Treg imbalance in mice with TNBS-induced colitis[J]. Food Agric Immunol, 2018, 29(1): 577-589.

48 Wu Y, Schutt S, Paz K, et al. MicroRNA-17-92 is required for T-cell and B-cell pathogenicity in chronic graft-versus-host disease in mice[J]. Blood, 2018, 131(17): 1974-1986.

49 Murugaiyan G, da Cunha AP, Ajay AK, et al. MicroRNA-21 promotes Th17 differentiation and mediates experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(3): 1069-1080.

[本文编辑] 张 乔 邹 洲