·实验研究·

基于 TGF－β/Foxp3/RORγt 通路探讨当归四逆汤治疗小鼠系统性硬化症的作用机制*

李想，周于捷，张楠，王振亮

河南中医药大学中医学院（仲景学院），河南 郑州 450046

摘要：目的：基于转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）/叉头框蛋白 P3（forkhead box protein P3，Foxp3）/维甲酸相关核孤儿受体 γt（retinoic acid－related orphan receptor γt，RORγt）通路探讨当归四逆汤治疗系统性硬化症的作用机制。方法：从 60 只 BALB/c 小鼠中随机抽取 10 只作为空白组，其余小鼠皮下注射博来霉素溶液（200 mg·L^{-1}，0.1 mL），每日 1 次，连续 21 d。造模成功后，将小鼠随机分为模型组、薄芝片组（0.38 g·kg^{-1}）、当归四逆汤高剂量组（23.40 g·kg^{-1}）、中剂量组（11.70 g·kg^{-1}）及低剂量组（5.85 g·kg^{-1}），每组 10 只。灌胃 21 d 后，HE 染色观察小鼠皮肤组织病理变化；ELISA 检测血清白细胞介素（interleukin，IL）－6、IL－17、TGF－β 含量；Western blot 检测皮肤组织 Foxp3、RORγt 蛋白表达水平；流式细胞术检测脾脏 Th17 与 Treg 细胞比例。结果：HE 染色显示，模型组小鼠皮肤组织真皮层增厚，胶原纤维粗化，伴淋巴细胞浸润；4 个药物组小鼠皮肤组织病理形态较模型组改善。ELISA 显示，与空白组比较，模型组小鼠血清 TGF－β、IL－6、IL－17 含量升高（$P<0.05$）；经薄芝片与当归四逆汤治疗后，上述指标水平降低（$P<0.05$）。流式细胞术显示，与空白组比较，模型组小鼠脾脏 Th17 细胞比例与 Th17/Treg 比值升高、Treg 细胞比例降低（$P<0.05$）；经薄芝片与当归四逆汤治疗后，上述指标水平得到逆转（$P<0.05$）。Western blot 显示，与空白组比较，模型组小鼠皮肤组织 RORγt 蛋白表达水平升高、Foxp3 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与模型组比较，4 个药物组小鼠皮肤组织 RORγt 蛋白表达水平降低、Foxp3 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）。结论：当归四逆汤可能通过调控 TGF－β/Foxp3/RORγt 信号通路和 Th17/Treg 免疫平衡，从而治疗系统性硬化症。

关键词：系统性硬化症；当归四逆汤；TGF－β/Foxp3/RORγt 信号通路；Th17/Treg；小鼠

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.04.124

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)04－0833－07

Action Mechanism of Danggui Sini Decoction in Treating Systemic Sclerosis in Mice Through TGF－β/Foxp3/RORγt Pathway

LI Xiang，ZHOU Yujie，ZHANG Nan，WANG Zhenliang

School of Traditional Chinese Medicine，Henan University of Chinese Medicine（Zhongjing College），Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Objective：To explore the mechanism of Danggui Sini Decoction in the treatment of systemic sclerosis based on the transforming growth factor－β（TGF－β）/forkhead box protein P3（Foxp3）/Retinoic acid－related orphan receptor γt（RORγt）pathway. Methods：A total of 60 BALB/c mice were randomly selected，with 10 as the blank group，and the remaining mice were subcutaneously injected with bleomycin solution（200 mg·L^{-1}，0.1 mL）once daily for 21 consecutive days. After successful model establishment，the mice were randomly divided into the model group，Thin－Zhi tablet group（0.38 g·kg^{-1}），high－dose Danggui Sini Decoction group（23.40 g·kg^{-1}），medium－dose group（11.70 g·kg^{-1}），and low－dose group（5.85 g·kg^{-1}），with 10 mice per group. After 21 days of gavage，HE staining was used to observe pathological changes in the mouse skin tissue；ELISA was used to detect serum interleu-

*基金项目：河南省中医药科学研究专项课题项目（20－21ZY1008）；河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目（2021GGJS087）；2020 年度河南中医药大学博士科研基金项目（BSJJ2020－06）

kin (IL) -6, IL-17, and transforming growth factor-β (TGF-β) levels; Western blot was used to detect Foxp3 and RORγt protein expression levels in skin tissue; and flow cytometry was used to detect the ratio of Th17 to Treg cells in the spleen. Results: HE staining showed that the dermal layer of the skin tissue of the model group was thickened, collagen fibers were coarsen, and lymphocyte infiltration was carried out. The pathological morphology of skin tissue in the four drug groups was improved compared with the model group. ELISA showed that compared with the blank group, the serum levels of TGF-β, IL-6 and IL-17 in the model group were increased ($P<0.05$). After treatment with Bozhi tablets and Dang Gui Si Ni decoction, the levels of the above indicators decreased ($P<0.05$). Flow cytometry showed that compared with the blank group, the ratio of Th17 cells in the spleen of the mice in the model group increased and the ratio of Th17/Treg cells decreased ($P<0.05$). After treatment with Bozhi tablets and Dang Gui Si Ni decoction, the above index levels were reversed ($P<0.05$). Western blot showed that compared with the blank group, the expression level of RORγt protein in the skin tissue of the model group was increased and the expression level of Foxp3 protein decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the expression level of RORγt protein in the skin tissues of the four drug groups was decreased and the expression level of Foxp3 protein was increased ($P<0.05$). Conclusion: Danggui Sini Decoction may treat systemic sclerosis by regulating TGF-β/Foxp3/RORγt signaling pathway and Th17/Treg immune balance.

Key words: systemic sclerosis; Danggui Sini Decoction; TGF-β/Foxp3/RORγt signaling pathway; Th17/Treg; mouse

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)的主要特点是血管损伤和破坏、自身免疫的先天或适应性激活,以及广泛的血管和间质纤维化[1]。该病病因尚未明确,发病机制较为复杂,临床表现多样,目前尚无特效治疗方法,除免疫调节、扩张血管、抗纤维化等基础干预外,仅辅以止痛、抗凝、抗氧化等对症治疗,疗效不甚理想[1-2]。

中医通过辨证论治可有效改善 SSc 患者的临床症状,提高其生活质量,但目前的研究仍存在诸多不足,限制了中医药的推广应用[3-4]。当归四逆汤出自《伤寒论》,是温经散寒、调和营卫的代表方剂。研究表明,当归四逆汤能够有效抑制炎症反应[5]。王振亮等[6]观察发现,当归四逆汤能够降低 SSc 小鼠结缔组织生长因子、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)含量,改善硬化症状,提高 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞水平和巨噬细胞活力。此外,当归四逆汤能降低 SSc 模型小鼠的 vWF、AECA、TXB2 浓度,升高 6-keto-PGF1α 浓度,改善血管的收缩状态,抑制血栓形成[7]。雷诺综合征是 SSc 常见的特异性表现,超过 90% 的 SSc 患者在病程发展中出现雷诺综合征[8]。临床使用当归四逆汤加减治疗雷诺综合征,疗效可靠、切实可行[9]。

T 细胞功能紊乱在 SSc 发病中起重要作用。随着对免疫学研究的不断深入,Th17/Treg 免疫失衡在 SSc 发病过程中的作用[10]逐渐成为国内外的研究热点。Th17 细胞和 Treg 细胞均始于初始 T 细胞,二者的分化与功能互相抵抗,共同调节机体的免疫状态。正常情况下,Th17 细胞和 Treg 细胞保持动态平衡,一旦平衡被打破,就会引发多种疾病。例如,类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、哮喘等免疫疾病就与 Th17/Treg 免疫失衡有关。TGF-β 是初始 T 细胞发育为 Treg 细胞或 Th17 细胞所必需的细胞因子[11]。研究发现,叉头框蛋白 P3(forkhead box protein P3, Foxp3)是 Treg 细胞的关键转录因子,维甲酸相关核孤儿受体 γt(retinoic acid-related orphan receptor γt, RORγt)是 Th17 细胞的关键转录因子。因此,本研究基于 TGF-β/Foxp3/RORγt 通路,从 Th17/Treg 免疫失衡的视角探讨当归四逆汤治疗 SSc 的作用机制,为 SSc 的药物研发提供基础依据。

1　材料

1.1　动物　SPF 级 BALB/c 雌性小鼠 60 只,体质量 18~20 g,6~8 周龄,购于浙江维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(浙)2019-0001,合格证编号:20220420Abzz0619000471。小鼠饲养于河南中医药大学动物实验中心,室内温度(20±2)℃,湿度 40%~60%,纯净水和常规颗粒饲料喂养,自由摄食,玉米芯垫料。本研究经河南中医药大学实验动物伦理委员会审批通过,伦理批号:DWLL202008101。

1.2　药物与试剂　当归四逆汤由当归 9 g(批号:22020101),桂枝 9 g(批号:22030101),芍药 9 g(批号:21100201),细辛 9 g(批号:21100101),炙甘草 6 g(批号:22030101),通草 6 g(批号:21020201),大枣 30 g(批号:21100301)组成,购于河南中医药大学第一附属医院,仲景宛西制药股份有限公司生产。薄芝片(浙江瑞新药业股份有限公司,批号:20220102,规格:每片 0.16 g);注射用盐酸博莱霉素(日本化药株式会社,批号:610740,规格:每支 15 mg);白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-17、

TGF－β ELISA 试剂盒(江苏酶免实业有限公司,货号:MM－0163M1、MM－0170M1、MM－0689M1);兔抗 RORγt 抗体、兔抗 Foxp3 抗体(Bioss 公司,货号:bs－23110R、bs－10211R)。

1.3　仪器　KZ－Ⅱ型研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);台式高速冷冻离心机(DRAGONLAB;型号:D3024R);酶标仪(Rayto,型号:RT－6100);超声波细胞破碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司;型号:JY92－11N);V370 扫描仪(EPSON)。

2　方法

2.1　分组、造模及给药　小鼠适应性喂养 1 周,提前 3 d 将其颈背部脱毛。从 60 只 BALB/c 小鼠中随机抽取 10 只作为空白组,在背部皮下注射生理盐水 0.1 mL,其余小鼠皮下注射博来霉素溶液(200 mg·L^{-1},0.1 mL)[7],每日 1 次,连续 21 d。第 22 天,从造模小鼠中随机抽取 1 只,HE 染色观察小鼠皮肤组织病理变化。造模成功后,将小鼠随机分为模型组、薄芝片组(0.38 g·kg^{-1})、当归四逆汤高剂量组(23.40 g·kg^{-1})、中剂量组(11.70 g·kg^{-1})及低剂量组(5.85 g·kg^{-1}),每组 10 只。当归四逆汤的灌胃剂量按照《药理实验方法学》[12]中小鼠与成人(60 kg)的等效剂量比值进行换算(9.01∶1),空白组和模型组小鼠灌胃生理盐水(20 mL·kg^{-1}),连续 21 d。实验过程中,由于灌胃操作不当,模型组、薄芝片组及当归四逆汤高剂量组小鼠分别死亡 3 只、1 只、1 只。

2.2　样本采集　血清样本:灌胃结束后,小鼠摘眼球取血,常温下自然凝固 10～20 min,2 000～3 000 r·min^{-1} 离心 20 min,取上清液,在储存期间如有沉淀再次离心。组织样本:小鼠颈椎脱臼处死后,切开颈背部皮肤,一部分组织 10% 甲醛溶液固定,用于 HE 染色;一部分组织低温保存,用于 Western blot 检测;立即分离小鼠脾脏组织,用生理盐水充分冲洗,置于含有预冷胎牛血清－1640 培养基的离心管中冰浴,用于流式细胞术检测。

2.3　HE 染色观察小鼠皮肤组织病理变化　取小鼠皮肤组织,固定于 4% 多聚甲醛溶液,常规石蜡包埋,切片,HE 染色,光学显微镜下观察皮肤组织病理形态变化。

2.4　ELISA 检测小鼠血清 IL－6、IL－17、TGF－β 含量　按照 ELISA 试剂盒说明书的操作步骤,检测小鼠血清 IL－6、IL－17、TGF－β 含量。在酶标板上加入待测样品和标准品,每孔加入酶标试剂,孵育显色后在酶标仪上测量。

2.5　Western blot 检测小鼠皮肤组织 Foxp3、RORγt 蛋白表达水平　采用 RIPA 裂解液从小鼠皮肤组织提取总蛋白,BCA 蛋白浓度测定试剂盒测蛋白浓度,按照 4∶1 比例加入 5×还原型蛋白上样缓冲液,沸水浴变性 15 min,SDS－PAGE 电泳(5% 浓缩胶),300 mA 恒流转膜至 PVDF 膜(0.45 μm)。加入 Foxp3、RORγt、ACTIN 一抗(1∶1 000、1∶100、1∶3 000),4 ℃孵育过夜,用 TBST 快速洗膜 3 次,每次 5 min。加入 HRP－山羊抗兔二抗(1∶5 000),孵育 30 min,TBST 洗涤 3 次。化学发光后,将胶片进行扫描存档,实验重复 3 次。

2.6　流式细胞术检测小鼠脾脏组织 Th17、Treg 细胞比例　Th17 细胞:流式管中加入 250 μL 细胞悬液,添加 PMA 与 BFA 各 1 μL 孵育;添加抗小鼠 CD3、FITC、CD4、PerCP－Cy5.5 抗体各 5 μL,孵育 15 min;加入 100 μL 固定破膜剂试剂 A 孵育 15 min;加入 1 mL 预冷 1×流式染色缓冲液离心;加入固定破膜剂试剂 B 100 μL,抗小鼠 IL－17A、PE 抗体各 5 μL 孵育;加入 1 mL 1×流式染色缓冲液离心 5 min;加入 500 μL 1×流式染色缓冲液重悬,上机检测。

Treg 细胞:流式管中加入 5 μL 脾细胞,抗小鼠 CD4、FITC、CD25、APC 抗体各 5 μL,避光孵育 15 min;加入 2 mL FCM Lysing Solution,避光孵育 15 min,离心 5 min;加入 1 mL 1×流式染色缓冲液,室温离心 5 min;加入 500 μL 固定破膜剂工作液孵育;加入破膜缓冲液 500 μL 离心;加入 100 μL 1×破膜缓冲液重悬沉淀;加入 5 μL 抗小鼠 Foxp3、PE 抗体孵育;加入破膜缓冲液 1 mL 离心 5 min;加入 1×流式染色缓冲液 500 μL 重悬,上机检测。

2.7　统计学方法　采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。若数据服从正态分布,多组间比较采用单因素方差分析,符合方差齐性的组间比较采用 *LSD* 检验,方差不齐采用 *Dunnett's T3* 检验;若数据不服从正态分布,采用非参数检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　各组小鼠皮肤病理形态　肉眼观察发现,模型组小鼠颈背部注射区皮肤粗糙、硬度增加,毛发停止生长;空白组小鼠未见上述变化。

HE 染色显示,模型组小鼠皮肤萎缩,真皮层显

著加厚，胶原纤维粗化且致密，伴有组织水肿，血管壁增厚、管腔狭窄阻塞，同时伴淋巴细胞浸润，皮肤附属器较少，表明 SSc 模型复制成功；空白组小鼠皮肤组织无上述变化。4 个药物组小鼠皮肤组织病理形态较模型组改善，主要表现为胶原纤维稀疏，毛细血管增加，血管壁变薄，淋巴细胞渗出减少，其中薄芝片组的改善情况最佳，见图 1。

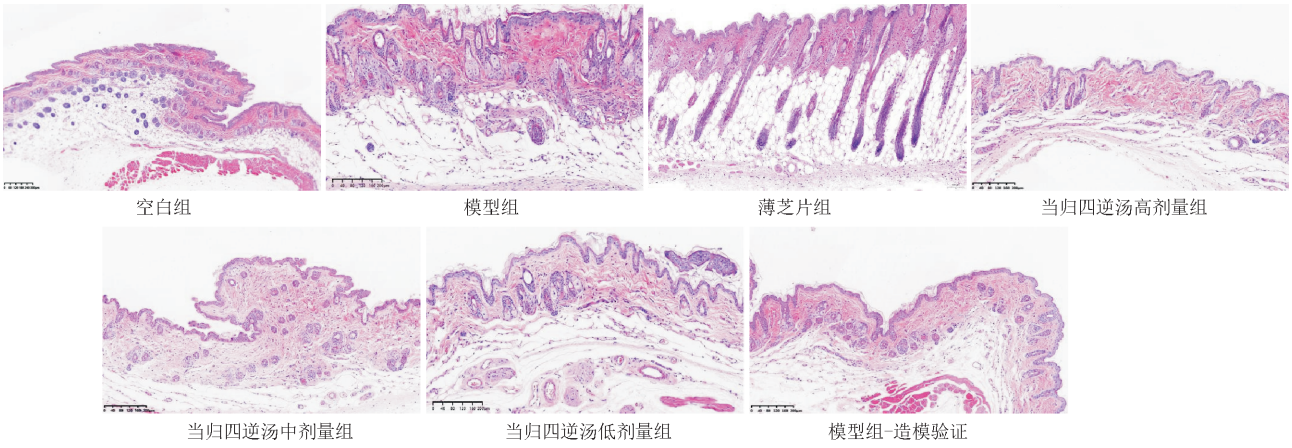


图 1　各组小鼠皮肤组织病理染色图（HE，100 ×）

3.2　各组小鼠血清 TGF－β、IL－6、IL－17 含量　ELISA 显示，与空白组比较，模型组小鼠血清 TGF－β、IL－6、IL－17 含量升高（$P<0.05$）；与模型组比较，4 个药物组小鼠血清 TGF－β（当归四逆汤低剂量组除外）、IL－6、IL－17 含量降低（$P<0.05$），见表 1。

表 1　各组小鼠血清 TGF－β、IL－6、IL－17 含量比较　（$\bar{x}\pm s$，ng·L^{-1}）

组别	n	TGF－β	IL－6	IL－17
空白组	10	311.20±49.14	60.47±9.35	9.63±1.48
模型组	7	651.33±71.27*	142.57±19.93*	28.25±2.80*
薄芝片组	9	377.08±51.44#	80.12±10.55#	13.16±2.22#
当归四逆汤高剂量组	9	396.76±53.08#	86.89±12.01#	15.01±1.80#
当归四逆汤中剂量组	10	566.44±78.59#	98.66±13.15#	18.92±2.63#
当归四逆汤低剂量组	10	613.66±73.12	123.35±15.51#	20.91±3.25#

注：与空白组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，#$P<0.05$。

3.3　各组小鼠脾脏 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 比值　流式细胞术显示，与空白组比较，模型组小鼠脾脏 Th17 细胞比例与 Th17/Treg 比值升高、Treg 细胞比例降低（$P<0.05$）；与模型组比较，4 个药物组小鼠脾脏 Th17 细胞比例与 Th17/Treg 比值降低、Treg 细胞比例升高（$P<0.05$），见表 2、图 2、图 3。

表 2　各组小鼠脾脏 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 比值比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Th17 细胞比例/%	Treg 细胞比例/%	Th17/Treg 比值
空白组	10	0.31±0.04	1.37±0.19	0.22±1.09
模型组	7	1.34±0.12*	0.34±0.06*	3.85±0.03*
薄芝片组	9	0.42±0.03#	1.18±0.25#	0.36±0.55#
当归四逆汤高剂量组	9	0.55±0.03#	1.11±0.16#	0.50±0.19#
当归四逆汤中剂量组	10	0.74±0.12#	0.75±0.10#	0.99±0.05#
当归四逆汤低剂量组	10	1.09±0.14#	0.52±0.05#	2.08±0.09#

注：与空白组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，#$P<0.05$。

3.4　各组小鼠皮肤组织 RORγt 与 Foxp3 蛋白表达水平　Western blot 显示，与空白组比较，模型组小鼠皮肤组织 RORγt 蛋白表达水平升高、Foxp3 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与模型组比较，4 个药物组小鼠皮肤组织 RORγt 蛋白表达水平降低、Foxp3 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）；与高剂量组比

较，当归四逆汤中剂量组、低剂量组小鼠皮肤组织 RORγt 蛋白表达水平升高、Foxp3 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与中剂量组比较，当归四逆汤低剂量组小鼠皮肤组织 RORγt 蛋白表达水平升高、Foxp3 蛋白表达水平降低（$P<0.05$），见表 3、图 4。

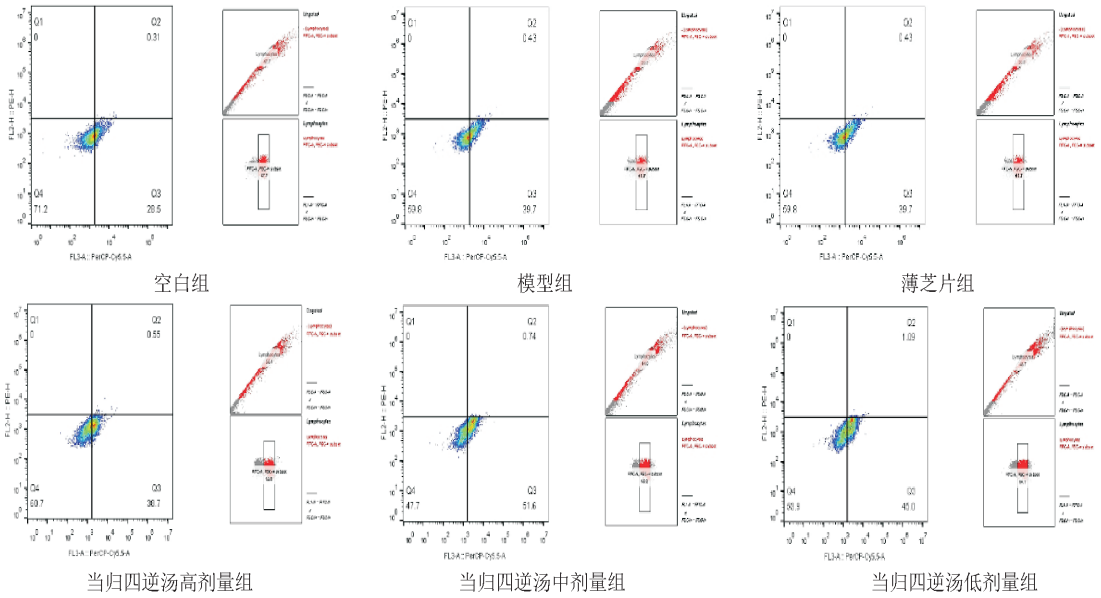


图 2　各组小鼠 Th17 细胞流式检测图

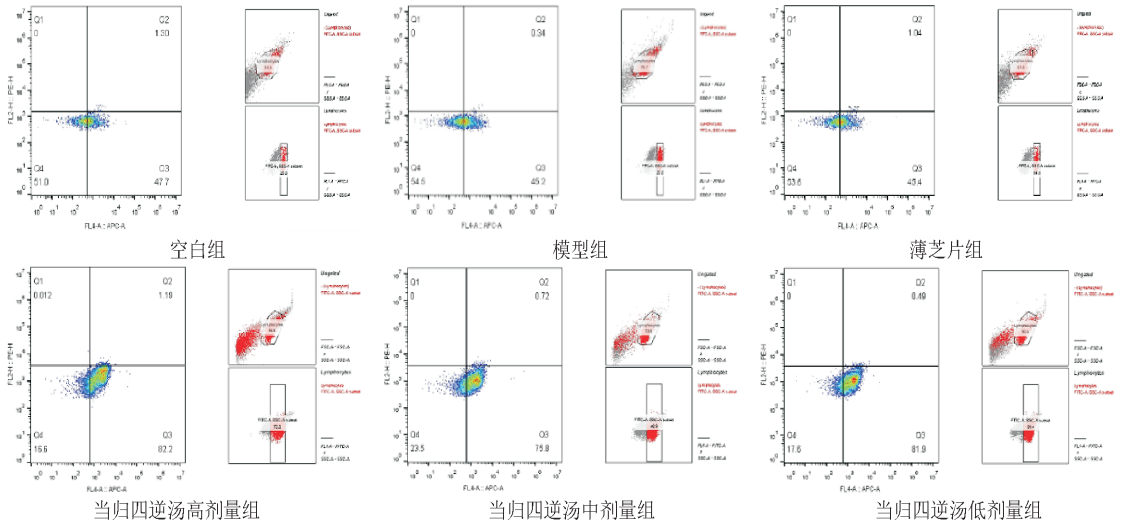


图 3　各组小鼠 Treg 细胞流式检测图

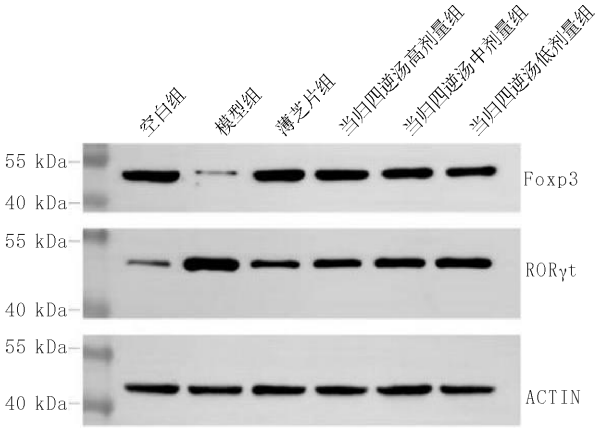


图 4　各组小鼠皮肤组织 RORγt 与 Foxp3 蛋白条带图

表 3　各组小鼠皮肤组织 RORγt 与 Foxp3 蛋白表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	RORγt	Foxp3
空白组	10	0.38±0.08	1.18±0.03
模型组	7	1.56±0.05*	0.34±0.06*
薄芝片组	9	0.67±0.02#	1.02±0.08#
当归四逆汤高剂量组	9	0.86±0.01#	0.91±0.06#
当归四逆汤中剂量组	10	1.10±0.01#&	0.72±0.07#&
当归四逆汤低剂量组	10	1.35±0.05#&△	0.51±0.02#&△

注：与空白组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，#$P<0.05$；与当归四逆汤高剂量组比较，&$P<0.05$；与当归四逆汤中剂量组比较，△$P<0.05$。

4　讨论

针对 SSc 的治疗目前尚无特效药物，已有研究发现中药具有不良反应少、作用靶点多等优点，在 SSc 的治疗中具有较大潜力。前期研究证实，当归四逆汤通过多靶点发挥治疗作用[5-7]，因此本研究基于 TGF－β/Foxp3/RORγt 通路探讨当归四逆汤治疗 SSc 的作用机制，为 SSc 的治疗提供依据。首先，从病理角度观察发现当归四逆汤治疗后，SSc 小鼠的皮肤胶原纤维变稀疏，毛细血管增加，血管壁变薄，淋巴细胞渗出减少，提示当归四逆汤可改善 SSc 小鼠病理表现。

目前，SSc 的发病机制尚未完全阐明。研究显示，免疫因素在 SSc 发生发展中起着重要作用，但免疫反应的调控机制有待深入研究[13]。RORγt 参与 Th17 细胞分化发育，被认为是重要的转录因子[14]。Th17 细胞在慢性炎症和自身免疫性疾病中发挥重要作用[15]，包括牛皮癣、炎症性肠病、强直性脊柱炎等[16]。在受到感染的情况下，IL－6 与 TGF－β 协同激活转录因子 RORγt，诱导初始 T 细胞在转录因子 RORγt 的影响下向 Th17 细胞分化，从而诱导 SSc 免疫应答异常。但 RORγt 抑制剂的直接转录效应尚未被分析[17]。Th17 细胞可分泌 IL－6、IL－17 炎症细胞因子，从而加重疾病[18]。Th17 细胞主要通过分泌 IL－17 介导炎症反应，IL－17 除了致炎作用外，还促进成纤维细胞增殖，持续刺激胶原蛋白合成，提示其可能参与 SSc 的发病。

Foxp3 参与 Treg 细胞分化发育，被认为是重要的转录因子[19]。Treg 细胞是 $CD4^+T$ 细胞的一个亚型，具有抗炎作用。通过检测新生小鼠胸腺发现，Treg 细胞介导的自身免疫反应可维持免疫耐受[20]。Treg 细胞的抑制功能需要依靠转录因子 Foxp3 的表达，而 Foxp3 可在 TGF－β 存在的情况下在体外诱导 Treg[21]。TGF－β 是最早发现的能够诱导 Treg 细胞分化的重要细胞因子。研究表明，当机体处于正常状态或免疫系统未被激活时，TGF－β 诱导 Foxp3 表达使 T 细胞向 Treg 细胞分化，维持机体免疫耐受。TGF－β 可直接促进成纤维细胞增殖、胶原基因的转录及表达，是初始 T 细胞发育为 Treg 细胞或 Th17 细胞所必需的因子[12]。细胞因子 TGF－β[22-23]、IL－6[24]、IL－17[25-26]可参与 SSc 炎症反应与组织纤维化。

研究发现，Klotho 蛋白可调节宫颈癌荷瘤小鼠体内 Treg 和 Th17 细胞介导的免疫逃逸，抗肿瘤机制与调控 TGF－β/Foxp3/RORγt 信号通路有关[27]。本研究显示，与空白组比较，SSc 小鼠 IL－6、IL－17、TGF－β 含量、RORγt 蛋白表达水平及 Th17 细胞比例明显升高，Foxp3 蛋白表达水平与 Treg 细胞比例明显降低；经当归四逆汤治疗后，这些指标的水平得到逆转，由此表明当归四逆汤可有效调节 TGF－β/Foxp3/RORγt 信号通路和 Treg/Th17 免疫平衡。

综上所述，当归四逆汤可能通过调控 TGF－β/Foxp3/RORγt 信号通路和 Th17/Treg 免疫平衡，从而治疗 SSc。

参考文献：

[1] Gary S. Firestein. 凯利风湿病学[M]. 北京：北京大学医学出版社，2011：1393－1345.
[2] DENTON C P. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis[J]. Clin Med，2015，15(Suppl 6)：s58－s63.
[3] 黄李平，杨欢欢，吕军影. 系统性硬化症的中医药治疗概况[J]. 风湿病与关节炎，2013，2(6)：67－69.
[4] 林安，赵淼，周昕妍，等. 冯兴华分期辨治系统性硬化症经验[J]. 中医学报，2024，39(8)：1739－1743.
[5] 魏慧玲，王海山，杨伟娜. 当归四逆汤对硬皮病模型小鼠血清炎症因子表达及 TLR4/NF－κB 信号通路的影响[J]. 中国医院用药评价与分析，2020，20(5)：563－566.
[6] 王振亮，宋建平，张晓艳，等. 当归四逆汤对 BALB/c 硬皮病小鼠皮肤组织中 CTGF，TGF－β 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2012，18(23)：179－182.
[7] 熊俊闯. 当归四逆汤对硬皮病小鼠循环血中 AECA、vWF、TXB2、6－keto－PGF1α 含量的影响[D]. 郑州：河南中医药大学，2017.
[8] PAULING J D，HUGHES M，POPE J E. Raynaud′s phenomenon：an update on diagnosis，classification and management[J]. Clin Rheumatol，2019，38(12)：3317－3330.
[9] 王恩行，周军怀. 周军怀主任运用当归四逆汤加减治疗雷诺病医案举隅[J]. 临床合理用药杂志，2022，15(10)：159－161.
[10] MO C L，ZENG Z T，DENG Q C，et al. Imbalance between T helper 17 and regulatory T cell subsets plays a significant role in the pathogenesis of systemic sclerosis[J]. Biomed Pharmacother，2018，108：177－183.
[11] HABETS M N，VAN SELM S，VAN OPZEELAND F J，et al. Role of antibodies and IL17－mediated immunity in protection against pneumococcal otitis media[J]. Vaccine，2016，34(48)：5968－5974.
[12] BAO S X，ZHENG J M，SHI G F. The role of T helper 17 cells in the pathogenesis of hepatitis B virus－related liver

cirrhosis (Review)[J]. Mol Med Rep,2017,16(4):3713 - 3719.
[13]BROWN M,O'REILLY S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis[J]. Clin Exp Immunol,2019,195(3):310 - 321.
[14]YANG X Q,YANG J,XING X J,et al. Increased frequency of Th17 cells in systemic sclerosis is related to disease activity and collagen overproduction[J]. Arthritis Res Ther,2014,16(1):R4.
[15]QIU R Z,ZHOU L Y,MA Y J,et al. Regulatory T cell plasticity and stability and autoimmune diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2020,58(1):52 - 70.
[16]XIAO S,YOSEF N,YANG J F,et al. Small - molecule RORγt antagonists inhibit T helper 17 cell transcriptional network by divergent mechanisms[J]. Immunity,2014,40(4):477 - 489.
[17]EBERL G. RORγt,a multitask nuclear receptor at mucosal surfaces[J]. Mucosal Immunol,2017,10(1):27 - 34.
[18]KUSHNAREVA Y,MATHEWS I T,ANDREYEV A Y,et al. Functional analysis of immune signature genes in Th1 * memory cells links ISOC1 and pyrimidine metabolism to IFN - γ and IL - 17 production[J]. J Immunol,2021,206(6):1181 - 1193.
[19]JOSEFOWICZ S Z,LU L F,RUDENSKY A Y. Regulatory T cells:mechanisms of differentiation and function[J]. Annu Rev Immunol,2012,30:531 - 564.
[20]DENG G P. Tumor - infiltrating regulatory T cells:origins and features[J]. Am J Clin Exp Immunol,2018,7(5):81 - 87.
[21]CEPIKA A M,SATO Y,LIU J M,et al. Tregopathies:Monogenic diseases resulting in regulatory T - cell deficiency[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,142(6):1679 - 1695.
[22]TAKEDA H,KONDO S. Differences between squamous cell carcinoma and keratoacanthoma in angiotensin type - 1 receptor expression[J]. Am J Pathol,2001,158(5):1633 - 1637.
[23]IKEDA T,UEDE K,HASHIZUME H,et al. The Vitamin A derivative etretinate improves skin sclerosis in patients with systemic sclerosis[J]. J Dermatol Sci,2004,34(1):62 - 66.
[24]李崇,罗晓婷,纪舒妤,等. 炎症因子在骨质疏松发病机理中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(10):1516 - 1522.
[25]MURATA M,FUJIMOTO M,MATSUSHITA T,et al. Clinical association of serum interleukin - 17 levels in systemic sclerosis:is systemic sclerosis a Th17 disease [J]. J Dermatol Sci,2008,50(3):240 - 242.
[26]LIU M G,WU W Y,SUN X F,et al. New insights into $CD4^+$ T cell abnormalities in systemic sclerosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2016,28:31 - 36.
[27]李美,张红艳,邵海鸥. Klotho 蛋白通过 TGF - β1/Foxp3/RORγt 通路抑制 Treg 和 Th7 细胞介导的宫颈癌细胞的免疫逃逸[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(11):1196 - 1202.

收稿日期:2025 - 12 - 23
作者简介:李想(1994 -),女,河南新乡人,医学硕士,研究方向:仲景理法方药防治风湿免疫病。
通信作者:王振亮(1965 -),男,河南林州人,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:仲景理法方药防治风湿免疫病。E - mail:654467475@qq.com

编辑:刘凯歌