·综述·

DOI：10.12449/JCH250521

TGF-β1/Smad信号通路调控Th17/Treg免疫平衡在非酒精性脂肪性肝炎中的机制及作用

汪 倩[1]，李开楊[1]，杨 梅[2a]，张 航[2a]，朱胜金[2a]，赵 琦[2b]，黄 敬[2b]

1 贵州中医药大学第二临床医学院，贵阳 550002

2 贵州中医药大学第二附属医院 a.检验科，b.消化内科，贵阳 550001

通信作者：杨梅，908417289@qq.com（ORCID：0009-0003-3563-4767）

摘要：非酒精性脂肪性肝炎（NASH）是一种以肝细胞脂肪变性、气球样变为病理特征的慢性代谢性疾病，在肝脂肪变性进程中起重要作用。近年研究表明，辅助性T细胞17（Th17）及调节性T细胞（Treg）的免疫稳态失衡与NASH的病理进程密切相关。其中，转化生长因子β1（TGF-β1）作为调控Th17/Treg分化与增殖的关键细胞因子，通过与其受体结合激活Smad信号通路，进而调控Th17/Treg免疫平衡，调节炎症因子表达，参与肝脏炎症修复过程。本文系统综述TGF-β1/Smad信号通路通过调控Th17/Treg免疫平衡影响NASH的分子机制，旨在为NASH的发病机制和治疗策略研究提供理论依据。

关键词：非酒精性脂肪性肝病；转化生长因子β1；Smad蛋白质类；T淋巴细胞，辅助诱导；T淋巴细胞，调节性

基金项目：国家自然科学基金（82160866）；贵州省科技计划项目（黔科合基础-ZK〔2023〕一般433）；贵州省卫生健康委科学技术基金（gzwkj2023-208）；贵州省高等学校重点实验室（黔教技〔2023〕017号）

Role and mechanism of T helper 17 cells/regulatory T cells immune balance regulated by the TGF-β1/Smad signaling pathway mediated in nonalcoholic steatohepatitis

WANG Qian[1], LI Kaiyang[1], YANG Mei[2a], ZHANG Hang[2a], ZHU Shengjin[2a], ZHAO Qi[2b], HUANG Jing[2b]

1. The Second Clinical Medical School of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China; 2. a. Department of Clinical Laboratory, b. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Corresponding author: YANG Mei, 908417289@qq.com (ORCID: 0009-0003-3563-4767)

Abstract: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a chronic metabolic disease characterized by hepatocyte fatty degeneration and ballooning degeneration, and it plays an important role in the progression of hepatic steatosis. Recent studies have shown that immune homeostasis imbalance between T helper 17 (Th17) and regulatory T (Treg) cells are closely associated with the pathological process of NASH. Transforming growth factor-β1 (TGF-β1) is a key cytokine for regulating the differentiation and proliferation of Th17/Treg cells, and TGF-β1 binds to its receptor and activates the Smad signaling pathway, thereby regulating the immune balance of Th17/Treg cells and the expression of inflammatory factors and participating in the repair of liver inflammation. This article systematically reviews the molecular mechanism of the TGF-β1/Smad signaling pathway in affecting NASH by regulating the immune balance of Th17/Treg cells, in order to provide a theoretical basis for the research on the pathogenesis of NASH and related treatment strategies.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Transforming Growth Factor beta1; Smad Proteins; T-Lymphocytes, Helper-Inducer; T-Lymphocytes, Regulatory

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82160866); Science and Technology Plan Project of Guizhou Province (Guizhou Science and Technology base-ZK [2023] General 433); Science and Technology Fund of Guizhou Provincial

Health Commission（gzwkj2023-208）；Key Laboratory of Higher Education in Guizhou Province（Guizhou Education Technology［2023］017）

非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）是除了酒精和其他已知的肝损伤因素外，肝内脂质蓄积及肝细胞脂肪样变的代谢综合征[1]。该疾病的种类涵盖了非酒精性单纯性肝脂肪变（NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、肝硬化以及肝细胞癌（HCC）[2]。根据流行病学的数据统计，NAFLD的患病率已经超过了慢性乙型肝炎，并且呈现出高发病率和年轻化的趋势[3]。研究表明，NASH患者中，约35%在5年内进展为晚期肝纤维化、肝硬化甚至肝癌[4]，对公众健康造成了巨大威胁。因此，积极预防和治疗NASH具有深远的社会及经济意义。

目前，NASH的确切发病机制尚未完全阐明，主要受代谢、遗传和应激等因素的影响。根据“二次打击”理论，胰岛素抵抗作为初次打击使肝细胞敏感性增加，导致炎症和坏死，继而引发二次打击，最终促进疾病向肝纤维化和肝硬化发展[5]。此外，肝炎作为NASH的一个显著特征，肝脏的免疫反应在NASH发病过程中可能起着关键作用。国内外研究者在分析NASH患者的免疫细胞时，发现炎症细胞的浸润与细胞因子的释放是推动肝炎反应和脂肪变性损伤的关键因素，从而触发NASH的发生[6]。在分析NASH患者的免疫细胞时，研究者发现，$CD4^+$ T细胞引起的炎症反应可能是改变免疫微环境、破坏免疫功能并最终导致肝细胞脂肪变性和NASH发病的关键因素[7]。此外，研究发现，转化生长因子（TGF）β1与其受体结合可激活Smad，通过影响辅助性T细胞（Th）17/调节性T细胞（Treg）免疫平衡，参与NASH炎症反应的发生发展[8-9]。因此，本文通过系统梳理相关文献，重点阐述TGF-β1/Smad信号通路与Th17/Treg免疫平衡在NASH中的作用机制，以期为NASH的深入研究提供理论参考。

1 Th17及Treg概述

1.1 Th17 Th17作为慢性炎症微环境中的关键促炎性免疫效应亚群，其典型生物学特征为特异性表达维甲酸孤儿核受体γt（retinoid-related orphan receptor gamma t，ROR-γt）。该细胞亚群通过分泌IL-17A/F、IL-21、IL-22及肿瘤坏死因子α（TNF-α）等效应因子，在免疫病理过程中发挥核心调控作用[10]。研究证实，Th17源性IL-17可通过激活巨噬细胞、成纤维细胞和上皮细胞等间质细胞，诱导CXCL1、CXCL8等趋化因子大量生成，进而募集中性粒细胞等炎性细胞浸润[11]。同时，上述靶细胞被激活后还可级联释放TNF-α、IL-1β、IL-6等促炎介质，形成正反馈环路放大局部炎症反应。TGF-β和IL-6通过激活ROR-γt转录因子促进$CD4^+$ T细胞向Th17分化，这种分化不仅参与机体的防御机制，还在诱导自身免疫性组织损伤和自身免疫性疾病的发生发展中发挥重要作用[12]。

1.2 Treg Treg属于$CD4^+$ T细胞亚群，特定地表达IL-2受体α链（CD^+25）和叉头蛋白P3（Foxp3）转录因子，通过接触和分泌抑制性细胞因子IL-2、IL-10及TGF-β来抑制Th17、效应T细胞的分化及功能[13]。Treg分为两种类型：一种是天然调节性T细胞（nTreg），另一种是诱导调节性T细胞（iTreg）。nTreg由胸腺细胞分化发育形成，而iTreg则由外周成熟T细胞在特异性抗原刺激和细胞因子诱导下分化形成[14]。nTreg和iTreg表面均特异性表达Foxp3转录因子，该因子作为Treg的主要调节因子，对其分化与抑制功能具有关键调控作用。Treg通过分泌免疫调节细胞因子，依赖颗粒酶-穿孔素途径介导靶细胞溶解，并通过调控抗原提呈细胞的成熟与功能，形成多维度免疫抑制网络，该细胞亚群不仅能够抑制过度免疫应答、降低免疫病理损伤，还可通过负向调节免疫反应强度、维持自身抗原耐受稳态等机制，在免疫耐受建立及免疫系统稳态调控中发挥决定性作用[15-16]。

2 Th17/Treg平衡与NASH发病的关系

Th17与Treg虽同源于初始T细胞，但二者的分化过程及免疫调节功能呈现相互拮抗的关系，这种动态平衡共同决定了免疫性疾病的进展方向[17]。在肝脏疾病中，Th17通过分泌TNF-α、IL-17、IL-6等炎性细胞因子，参与介导肝脏的炎症反应，进而导致肝组织损伤。研究表明，在脂肪肝的早期阶段，与免疫调节有关的基因以及肝脏效应T细胞已经出现了上调现象[18]。当疾病发展到NASH阶段时，肝脏内的Th17数量明显上升，并且Th17/Treg的比率与NASH的严重性呈正相关。有研究显示，在高脂饲料诱导的NASH小鼠中，Th17明显增多，同时其数量增加情况与NASH严重程度成正比[19]。Treg具有通过分泌IL-2、IL-10、TGF-β等抗炎因子来实现拮抗肝脏炎症发生发展的能力。研究显示，在NASH患者中，外周

血及肝脏中Treg减少更为明显，并且随着NASH严重程度减少更为显著[20]。

孙亮等[21]研究发现，NASH患者血清及NASH小鼠肝脏中IL-17A和IL-6水平显著增加、Treg数量降低，且NASH小鼠Th17转录因子ROR-γt显著增加。袁亚利等[22]的研究同样发现，与健康对照组相比，NAFLD患者的免疫细胞谱发生了变化，NASH患者较NAFL患者Th17数量及Th17/Treg比值更高，表明Th17/Treg平衡在NAFL发展为NASH的过程中发挥了关键作用。提示当发生Th17/Treg失衡时，会引发促炎因子和抗炎因子之间的不平衡，从而加速NASH及肝纤维化的发展。因此，调整Th17/Treg的免疫均衡成为了对抗NASH的可能目标（图1）。

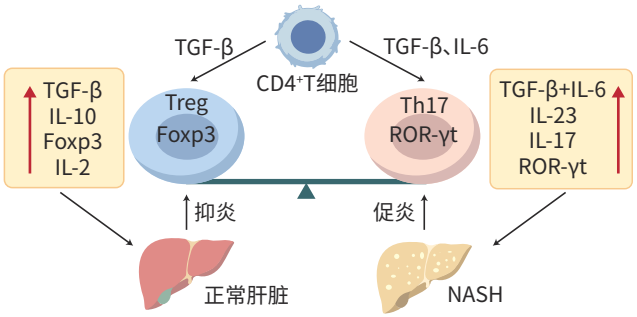

图1　Th17/Treg平衡与NASH的关系

Figure 1　Relationship between Th17/Treg balance and NASH

3　TGF-β1/Smad信号通路介导Th17/Treg平衡调控NASH

3.1　TGF-β1/Smad信号通路概述　TGF-β超家族是一种具有多种功能的多肽家族，在哺乳动物中主要包括三个主要亚类：TGF-β亚家族、骨形态发生蛋白和激活素。TGF-β亚家族又包含三种不同的亚型，分别是TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3[23]。TGF-β1在机体的免疫系统中广泛分布，起着至关重要的调节作用，能够激活免疫系统的淋巴细胞和非淋巴细胞的各项功能[24]。在炎症反应中，TGF-β1主要由巨噬细胞和T细胞分泌，这些细胞在受到刺激时，会释放TGF-β1以及其他细胞因子。在炎症初期，TGF-β1能够促进炎症细胞的聚集，从而加速炎症部位的修复过程。同时，其还能够抑制过度的炎症反应，防止炎症对机体造成过度损伤[25]。

TGF-β作为广泛表达的细胞因子，其生物学功能通过三类跨膜受体实现：Ⅰ型（TGFβR1）、Ⅱ型（TGFβR2）和Ⅲ型（TGFβR3）受体。Ⅰ型与Ⅱ型TGF-β受体均包含细胞质激酶域，它们分别展现出丝氨酸/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶的活性，因此被称为双特异性激酶。Ⅲ型TGF-β受体不具备激酶的活性，属于TGF-β超家族中的一个共受体，能够与三种TGF-β配体结合，从而促进配体与TGFβR1、2的结合[26]。在经典的TGF-β信号传导路径中，当TGF-β受到特定信号的刺激时，它会与Ⅱ型受体产生反应，进而吸引并激活Ⅰ型受体，导致两个Ⅱ型受体和两个Ⅰ型受体形成异源的四聚体，进而激活细胞内的信号传感器，触发下游的信号级联反应[27]。

果蝇抗生物皮肤生长因子蛋白家族（Drosophila mothers against decapentaplegic protein Smads）是TGF-β家族受体下游的信号传导分子，并被视为TGF-β1信号传递的核心信号蛋白[28]。在哺乳类动物中，Smads超家族由9个不同的家族成员组成，根据它们各自的功能，可以被分为三大类：受体调节型Smad（R-Smad）、通用型Smad（Co-Smad）和抑制型Smad（I-Smad）[29]。其中，Smad1、2、3、5、8、9是R-Smad，这一类Smad在特定的TGF-β1信号传导通路中发挥作用；Smad4是目前发现的唯一Co-Smad，其结构与R-Smad相似，但是缺乏氨基酸序列，在信号传导过程中，不与受体相结合，亦不会被磷酸化，起到协助活化R-Smad向核内移动的作用；I-Smad主要包括Smad6和Smad7，其主要通过阻断R-Smad与受体的结合或Co-Smad的连接，对Smad的信号通路产生负反馈调节作用，Smad7对核Smad复合物转录活性也具有抑制作用[30]。

3.2　TGF-β1/Smad信号通路的激活与传导　TGF-β1信号的激活和传输可以分为两大类：第一类是依赖于Smad蛋白的“经典”激活模式，第二类是不依赖于Smad蛋白的“非经典”激活模式[31]。TGF-β/Smad信号通路主要包括TGF-β及其受体以及各种Smad蛋白，当炎性反应发生时，TGF被激活，在经典的激活过程中，TGF-β1首先与跨膜蛋白TGFβR2发生结合，导致细胞内TGFβR2的尾部发生磷酸化，TGFβR2开始聚集并进一步磷酸化TGFβR1[32]，接着活化下游的Smad蛋白，磷酸化R-Smad后与Smad4结合形成复合体，该复合体进入细胞核内与DNA复合，然后转录效应蛋白。如Smad2/3和Smad4复合体在进入细胞核时可与效应蛋白基因启动子序列相结合以调节目标基因识别及转录过程。

3.3　TGF-β1/Smad通路介导Th17/Treg平衡在NASH中的调节作用　在正常肝组织中，TGF-β1少量表达，当肝脏炎症反应时，TGF-β1大量分泌起修复作用，分泌部位以巨噬细胞、T细胞和免疫细胞为多。这些细胞受刺激后释放TGF-β1及其他相关炎性细胞因子[33]。在免疫调节机制中，当Th17的免疫促进性与Treg的免疫抑制性

之间的平衡被打破，这种失衡状态则成为导致自身免疫性疾病或炎症性疾病的主导因素。Th17与Treg之间的相互关系可以被描述为“相生相克”，两者都源于$CD4^+$幼稚T细胞。研究发现，TGF-β1是两者的共同枢纽，不仅能够诱导ROR-γt，还能诱导Foxp3[34]。在免疫稳态条件下，TGF-β1促使幼稚T细胞转变为Treg，而在炎性环境中，TGF-β与促炎性细胞因子如IL-6协同作用时，幼稚T细胞会进一步分化为Th17。因此，通过调控TGF-β1介导Th17/Treg平衡，可以在预防NASH肝脏炎症的发生和治疗方面发挥一定促进作用。

Smad2和Smad3同属于经典的TGF-β下游胞内信号分子，但是对Th17分化的作用两者相反，Smad2正向调节Th17分化，而Smad3负向调节Th17分化。与Treg相比，Th17中的Smad3显著低表达，敲除Smad3能够促进Th17的分化[35-36]。研究显示，在Smad3缺失的小鼠中，多数发生炎症性死亡，因此Smad3在炎症反应中起到了重要调控作用[37]。Smad4是TGF-β1信号通路中唯一的Co-Smad，协助Smad2和Smad3进入细胞核，但是Smad4并不是介导R-Smad入核调节靶基因表达的唯一分子。2006年He等[38]发现了一种在细胞核内广泛存在的蛋白——转录调节因子1γ（transcriptional intermediary factor 1γ，TIF1γ），它能够与Smad4竞争结合已磷酸化活化的Smad2、Smad3，介导TGF-β/Smad信号转导，调节转录因子的转录活性。Qin等[39]通过对比分析NASH患者的肝活检样本与外伤性肝切除患者的正常肝组织样本，发现NASH患者的Smad4蛋白表达明显高于对照组，同时使用高脂饮食或缺乏甲硫氨酸和胆碱的饮食构建NASH模型，酶联免疫检测相关炎症因子表达情况，发现敲除Smad4的小鼠与未敲除组对比，炎症标志物减少。因此Smad4缺失可能抑制脂肪生成，改善脂质代谢和肝功能，减轻炎症。Smad6/7是TGF-β1/Smad信号转导中的负反馈调节剂，通过抑制Smad2和Smad3磷酸化，抑制TGF-β1/Smad的信号传导[40]。

在TGF-β1/Smad信号转导过程中，被激活的TGF-β1与TGF-β受体（TβR）Ⅱ发生结合，进一步激活磷酸化的TβRⅠ，激活后的TβRⅠ会引发下游蛋白Smad2和Smad3的磷酸化反应，并最终与Smad4复合物结合进入细胞核内，对下游ROR-γt和Foxp3的表达进行调节。多项研究指出[41-42]，ROR-γt与Foxp3是Th17和Treg的特定核转录因子，ROR-γt的表达增加有助于$CD4^+$T细胞向Th17亚群的分化，而Foxp3的表达上升则推动$CD4^+$T细胞进入Treg亚群。它们在Th17和Treg的成长、分化及免疫响应中充当重要角色。TGF-β/Smad信号通路与肝脂肪变性密切相关，TGF-β通过Smad蛋白介导的信号转导在脂肪细胞的增殖和分化中发挥重要作用，抑制TGF-β/Smad信号通路可以减少肝脏脂肪细胞的生成和分化，从而对抗脂肪变性[43]。在NASH进程中，随着机体炎症与抗炎症的平衡失调，激活肝星状细胞，最终引起细胞外基质过度沉积和功能损伤，逐步引发肝纤维化[44]。TGF-β1/Smad激活后可以促使肝星状细胞增殖活化，使肝组织内细胞外基质过度增生和表达，促使NASH向肝纤维化发展[45]。因此TGF-β1/Smad通路的转导在NASH的发生发展中扮演重要角色，通过调控其信号转导介导Th17/Treg平衡可能是防治NASH的关键靶点（图2）。

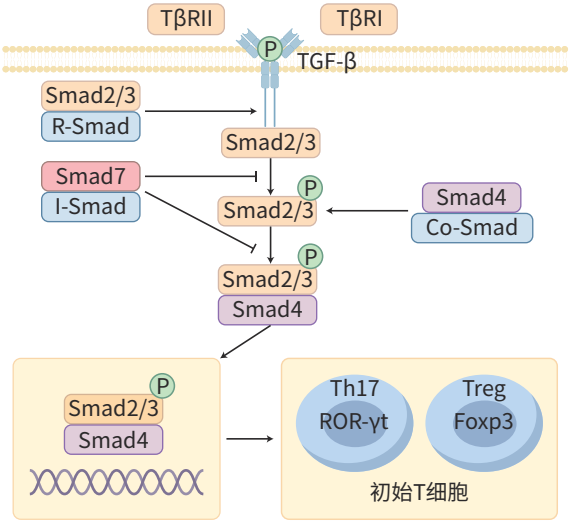

图2　TGF-β1/Smad介导Th17/Treg免疫的调控机制
Figure 2　The regulatory mechanism of T cells mediated by TGF-β1/Smad

4　总结与展望

Th17/Treg免疫平衡失调在肝脏炎症的发生发展中起着关键作用，其中TGF-β1信号通路在NASH进程中发挥核心调控功能。具体而言，TGF-β通过与TβR结合，激活受体调节型Smad2/3蛋白，进而与通用型Smad4形成异源寡聚复合物并转位至细胞核，通过对Th17和Treg的关键转录因子ROR-γt及Foxp3进行转录调控，实现对Th17/Treg平衡的精确调节。基于这些发现，靶向调控TGF-β1/Smad信号通路以恢复Th17/Treg平衡可能成为防治NASH炎性损伤的潜在治疗策略。未来的研究方向可着重于：（1）深入阐明TGF-β1/Smad信号通路介导Th17/Treg平衡在NASH中的分子调控机制；（2）探索以TGF-β1/Smad为治疗靶点的创新药物研发；（3）评估

TGF-β1/Smad信号通路介导的Th17/Treg平衡是否具有NASH诊断价值，这需要进一步的临床证据支持。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：汪倩负责设计论文框架及撰写论文；李开楊负责指导撰写文章并最后定稿；杨梅、张航、朱胜金负责论文修改；赵琦、黄敬负责指导撰写文章。

参考文献：

[1] TARANTINO G. NAFLD or MAFLD: That is the conundrum[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022, 21(2): 103-105. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.01.008.

[2] TIAN AP, YANG YF. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: The importance of pathology[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(3): 491-497. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.002.
田爱平, 杨永峰. 非酒精性脂肪性肝病诊断: 病理的重要性[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 491-497. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.002.

[3] MARJOT T, RAY DW, TOMLINSON JW. Is it time for chronopharmacology in NASH?[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1215-1224. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.039.

[4] HUANG DQ, EL-SERAG HB, LOOMBA R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(4): 223-238. DOI: 10.1038/s41575-020-00381-6.

[5] CHEN H, ZHOU Y, HAO HP, et al. Emerging mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and novel drug therapies[J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(8): 724-745. DOI: 10.1016/S1875-5364(24)60690-4.

[6] HUBY T, GAUTIER EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(7): 429-443. DOI: 10.1038/s41577-021-00639-3.

[7] LI L, LI SH, JIANG JP, et al. Investigating pharmacological mechanisms of andrographolide on non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A bioinformatics approach of network pharmacology[J]. Chin Herb Med, 2021, 13(3): 342-350. DOI: 10.1016/j.chmed.2021.05.001.

[8] UNGER LW, HERAC M, STAUFER K, et al. The post-transplant course of patients undergoing liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis versus cryptogenic cirrhosis: A retrospective case-control study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(3): 309-316. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000794.

[9] DENG ZQ, FAN T, XIAO C, et al. TGF-β signaling in health, disease, and therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 61. DOI: 10.1038/s41392-024-01764-w.

[10] KUMAR R, THEISS AL, VENUPRASAD K. ROR-γt protein modifications and IL-17-mediated inflammation[J]. Trends Immunol, 2021, 42(11): 1037-1050. DOI: 10.1016/j.it.2021.09.005.

[11] WU B, WAN YS. Molecular control of pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106187. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106187.

[12] LI N, YAMAMOTO G, FUJI H, et al. Interleukin-17 in liver disease pathogenesis[J]. Semin Liver Dis, 2021, 41(4): 507-515. DOI: 10.1055/s-0041-1730926.

[13] CHEN L, ZHAO Q, YANG M, et al. Effects of Quzhi Yugan decoction on IL-17 and IL-2 in NASH rats based on JAK2-STAT3 signaling pathway[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2023, 50(8): 215-220, 257. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.08.058.
陈亮, 赵琦, 杨梅, 等. 基于JAK2-STAT3信号通路探讨祛脂愈肝对NASH模型大鼠IL-17、IL-2的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(8): 215-220, 257. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.08.058.

[14] SINGER M, ELSAYED AM, HUSSEINY MI. Regulatory T-cells: The face-off of the immune balance[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(11): 377. DOI: 10.31083/j.fbl2911377.

[15] WING JB, TANAKA A, SAKAGUCHI S. Human FOXP3$^+$ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer[J]. Immunity, 2019, 50(2): 302-316. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.020.

[16] VELLIOU RI, MITROULIS I, CHATZIGEORGIOU A. Neutrophil extracellular traps contribute to the development of hepatocellular carcinoma in NASH by promoting Treg differentiation[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2022, 11(3): 415-418. DOI: 10.21037/hbsn-21-557.

[17] HE BH, WU LY, XIE W, et al. The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. BMC Immunol, 2017, 18(1): 33. DOI: 10.1186/s12865-017-0215-y.

[18] CHACKELEVICIUS CM, GAMBARO SE, TIRIBELLI C, et al. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(41): 9096-9103. DOI: 10.3748/wjg.v22.i41.9096.

[19] ZHANG DJ, HOU J. Research advances in regulation of non-alcoholic steatohepatitis by liver immune cells[J]. Chin J Immun, 2025, 41(2): 461-466. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2025.02.035.
张丁吉, 侯晋. 肝脏免疫细胞调控非酒精性脂肪性肝炎的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(2): 461-466. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2025.02.035.

[20] LI KY, ZHAO Q, HUANG J, et al. The role of Th17/Treg balance in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Clin, 2024, 52(6): 638-641. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2024.06.003.
李开楊, 赵琦, 黄敬, 等. Th17/Treg平衡在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(6): 638-641. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2024.06.003.

[21] SUN L, LI B, QIU HK, et al. Significance of TH17/Treg cells in peripheral blood of patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2019, 27(11): 858-861. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.11.13.
孙亮, 李博, 邱厚匡, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者外周血TH17/Treg细胞的变化及意义[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(11): 858-861. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.11.13.

[22] YUAN YL, MAO TY, HAN HX, et al. Study on the mechanism of Yinchen Linggui Zhugan Decoction regulating Th17/Treg immune balance in nonalcoholic fatty liver disease mice[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(2): 139-144. DOI: 10.3969/j. issn.1671-038X.2024.02.10.
袁亚利, 毛堂友, 韩海啸, 等. 茵陈苓桂术甘汤对非酒精性脂肪性肝病Th17/Treg细胞免疫平衡的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(2): 139-144. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2024.02.10.

[23] JUNG HJ, CHO K, KIM SY, et al. Ethanol extract of Pharbitis nil ameliorates liver fibrosis through regulation of the TGFβ1-SMAD2/3 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 294: 115370. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115370.

[24] SCHMIDT A, ÉLIÁS S, JOSHI RN, et al. In vitro differentiation of human CD4$^+$FOXP3$^+$ induced regulatory T cells (iTregs) from Naïve CD4$^+$ T cells using a TGF-β-containing protocol[J]. J Vis Exp, 2016(118): 55015. DOI: 10.3791/55015.

[25] SUN GY, WEI YX, ZHU JJ, et al. The transcription factor T-bet promotes the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease by upregulating intrahepatic inflammation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 682: 266-273. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.10.014.

[26] GHORESCHI K, LAURENCE A, YANG XP, et al. Generation of pathogenic Th17 cells in the absence of TGF-β signalling[J]. Nature, 2010, 467(7318): 967-971. DOI: 10.1038/nature09447.

[27] PAWLAK JB, BLOBE GC. TGF-β superfamily co-receptors in cancer[J]. Dev Dyn, 2022, 251(1): 137-163. DOI: 10.1002/dvdy.338.

[28] HATA A, CHEN YG. TGF-β signaling from receptors to smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(9): a022061. DOI: 10.1101/cshperspect.a022061.

[29] MIYAZAWA K, MIYAZONO K. Regulation of TGF-β family signaling

by inhibitory Smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(3): a022095. DOI: 10.1101/cshperspect.a022095.
[30] LEE H, YU DM, BAHN MS, et al. Hepatocyte-specific Prominin-1 protects against liver injury-induced fibrosis by stabilizing SMAD7[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(8): 1277-1289. DOI: 10.1038/s12276-022-00831-y.
[31] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. TGF-β signaling[J]. Biomolecules, 2020, 10(3): 487. DOI: 10.3390/biom10030487.
[32] MONTELEONE G, LAUDISI F, STOLFI C. Smad7 as a positive regulator of intestinal inflammatory diseases[J]. Curr Res Immunol, 2023, 4: 100055. DOI: 10.1016/j.crimmu.2023.100055.
[33] SONG Y, WEI JY, LI R, et al. Tyrosine kinase receptor B attenuates liver fibrosis by inhibiting TGF-β/SMAD signaling[J]. Hepatology, 2023, 78(5): 1433-1447. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000319.
[34] WAN ZK, ZHOU ZF, LIU Y, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(5): e12873. DOI: 10.1111/sji.12873.
[35] FRICK CL, YARKA C, NUNNS H, et al. Sensing relative signal in the tgf-β/smad pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(14): E2975-E2982. DOI: 10.1073/pnas.1611428114.
[36] XU Q, JIN XX, ZHENG MZ, et al. Phosphatase PP2A is essential for T_H17 differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(3): 982-987. DOI: 10.1073/pnas.1807484116.
[37] CHEN T, ZHU C, WANG X, et al. Asiatic acid encapsulated exosomes of hepatocellular carcinoma inhibit epithelial-mesenchymal transition through transforming growth factor beta/smad signaling pathway[J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(12): 2338-2350. DOI: 10.1166/jbn.2021.3208.
[38] HE W, DORN DC, ERDJUMENT-BROMAGE H, et al. Hematopoiesis controlled by distinct TIF1gamma and Smad4 branches of the TGF-beta pathway[J]. Cell, 2006, 125(5): 929-941. DOI: 10.1016/j.cell.2006.03.045.
[39] QIN G, WANG GZ, GUO DD, et al. Deletion of Smad4 reduces hepatic inflammation and fibrogenesis during nonalcoholic steatohepatitis progression[J]. J Dig Dis, 2018, 19(5): 301-313. DOI: 10.1111/1751-2980.12599.
[40] YAN X, LIAO H, CHENG M, et al. Smad7 protein interacts with receptor-regulated Smads (R-Smads) to inhibit transforming growth factor-β (TGF-β)/Smad signaling[J]. J Biol Chem, 2016, 291(1): 382-392. DOI: 10.1074/jbc.M115.694281.
[41] ZHANG TT, WEN F, WU YN, et al. Cross-talk between TGF-beta/SMAD and integrin signaling pathways in regulating hypertrophy of mesenchymal stem cell chondrogenesis under deferral dynamic compression[J]. Biomaterials, 2015, 38: 72-85. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.010.
[42] PENG DD, FU MY, WANG MN, et al. Targeting TGF-β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 104. DOI: 10.1186/s12943-022-01569-x.
[43] ZHANG SP, HE Y, XU T, et al. Regulatory effects of total triterpenoid of Prunella vulgaris On activities of ERK and TGF-β1/Smad signaling pathway in protecting hepatic fibrosis in rats[J]. Chin Pharmacol Bull, 2015, 31(2): 261-266. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2015.02.023.
[44] GU AD, WANG YQ, LIN L, et al. Requirements of transcription factor Smad-dependent and-independent TGF-β signaling to control discrete T-cell functions[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(3): 905-910. DOI: 10.1073/pnas.1108352109.
[45] DINARVAND N, AFARIN R, SHAKERIAN E, et al. The effect of saraglitazar on TGF-β-induced smad3 phosphorylation and expression of genes related to liver fibrosis in LX2 cell line[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 541. DOI: 10.1007/s11033-024-09443-3.

收稿日期：2024-09-09；**录用日期：**2024-10-22
本文编辑：朱晶

引证本文： WANG Q, LI KY, YANG M, et al. Role and mechanism of T helper 17 cells/regulatory T cells immune balance regulated by the TGF-β1/Smad signaling pathway mediated in nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 942-947.
汪倩, 李开楊, 杨梅, 等. TGF-β1/Smad信号通路调控Th17/Treg免疫平衡在非酒精性脂肪性肝炎中的机制及作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 942-947.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》推荐使用的规范医学名词术语

有关名词术语应规范统一，以全国自然科学名词审定委员会公布的各学科名词为准。现将本刊常见规范医学名词整理如下(前者为规范名词)：

概率—几率	综合征—综合症	人畜共患—人蓄共患
黏膜—粘膜	标志物—标记物	侧支循环—侧枝循环
粘连—黏连	适应证—适应症	红细胞比容—红细胞压积
暴发—爆发	禁忌证—禁忌症	革兰阴性菌—革兰氏阴性菌
食管—食道	抗生素—抗菌素	血管升压素—血管加压素