

肠道菌群在自身免疫性疾病治疗中的前景

赵丽丹, 孟 夏, 徐浩杰, 张奉春

中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心  
风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京 100730

通信作者: 张奉春, E-mail: zhangfcra@aliyun.com

**【摘要】** 肠道菌群对于维持人体免疫稳态不可或缺。肠道菌群失调、易位及菌群代谢物异常见于多种自身免疫性疾病, 通过诱导免疫失衡、分子模拟、旁观者激活、表位扩展等机制参与自身免疫耐受破坏和过度炎症反应, 促进自身免疫性疾病的发生发展, 并通过干扰药物在肠道的转化影响免疫治疗药物的疗效和毒性。基于肠道菌群的干预措施或可为自身免疫性疾病的防治提供新策略。本文回顾近年来肠道菌群在系统性自身免疫性疾病中的研究进展, 并对基于菌群的干预措施在自身免疫性疾病中的应用前景予以展望。

**【关键词】** 肠道菌群; 自身免疫性疾病; 菌群干预; 治疗前景

**【中图分类号】** R378; R593      **【文献标志码】** A      **【文章编号】** 1674-9081(2022)05-0740-07

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2022-0245

Prospect of Gut Microbiota-based Intervention in Autoimmune Disease Control

ZHAO Lidan, MENG Xia, XU Haojie, ZHANG Fengchun

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of  
Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Clinical Research Center for Dermatologic  
and Immunologic Diseases, Ministry of Education Key Laboratory, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Fengchun, E-mail: zhangfcra@aliyun.com

**【Abstract】** Gut microbiota is indispensable for the maintenance of human immune homeostasis. Dysbiosis and translocation of gut microbes as well as aberrance of microbiome metabolites, which are commonly seen in many autoimmune diseases, are suggested to participate in the breakdown of immune tolerance and the excessive inflammatory responses. The involved mechanisms include immune equilibrium skewing, molecular mimicry, bystander activation and epitope spreading, which contributes to the initiation and progression of autoimmune diseases. In addition, the microbial biotransformation of antirheumatic drugs help determine the bioactivity and toxicity of these drugs. Herein, gut microbiota-based intervention may shed light on developing novel strategies for prophylaxis and treatment of autoimmune diseases. In this review, recent advances in exploring the potential pathogenic role of gut microbiota in autoimmunity are summarized and the prospect of applying microbiota-based intervention in systemic autoimmune diseases is addressed.

**【Key words】** gut microbiota; autoimmune disease; microbiota-based intervention; treatment prospect

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (82071840); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2020-I2M-C&T-B-013)

*Med J PUMCH*, 2022,13(5):740-746

基金项目: 国家自然科学基金 (82071840); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2020-I2M-C&T-B-013)  
引用本文: 赵丽丹, 孟夏, 徐浩杰, 等. 肠道菌群在自身免疫性疾病治疗中的前景 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 740-746. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0245.

伴随测序组学技术的发展,在人体屏障部位与人类长期共存的微生物及其功能逐渐被认识,其中肠道菌群在自身免疫性疾病中的作用备受关注。自身免疫性疾病是一大类以自身耐受破坏、免疫细胞异常激活、自身抗体产生和大量炎症因子释放,进而产生多系统损伤为主要特征的疾病,目前治疗手段有限,传统免疫抑制治疗毒副作用较多。如何恢复患者免疫耐受,减少药物毒性一直是该领域关注的热点。目前研究发现,肠道菌群可通过多种机制参与自身免疫诱导和系统性炎症激活,并影响治疗药物在肠道的转化利用,这为基于肠道菌群制订干预措施以治疗自身免疫性疾病提供了可能。

## 1 自身免疫性疾病中的肠道菌群异常和潜在致病机制

已在多种自身免疫性疾病患者中发现肠道菌群的多样性减低和菌种分布异常,其参与免疫紊乱的可能机制包括:菌群易位和分子模拟、菌群代谢物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)失调诱导免疫失衡、表位扩展及旁观者激活等。

### 1.1 肠道菌群异常

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是最具代表性的自身免疫性疾病。来自西班牙和中国的2个队列研究结果显示,应用16S rRNA测序均发现SLE患者存在厚壁菌门/拟杆菌门比例减低<sup>[1-2]</sup>。厚壁菌门包含诸多可产生丁酸的共生菌,而丁酸是SCFAs中最具免疫调节能力的组分。Chen等<sup>[3]</sup>通过鸟枪法测序发现SLE患者肠道存在脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)和柔嫩梭菌(*Clostridium leptum*)等菌种富集,并在治疗后丰度下降。一些口腔来源菌株如龈裂奇异菌(*Atopobium rimae*)、卫星沙特尔沃思氏菌(*Shuttleworthia satelles*)、马西放线菌(*Actinomyces massiliensis*)在SLE患者肠道出现富集,提示菌株易位。此外有研究发现毛螺菌科的活泼瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*)与狼疮疾病活动度相关并在狼疮肾炎患者中显著富集<sup>[4]</sup>。

肠道菌群紊乱也见于其他多种自身免疫性疾病,如在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者中发现普雷沃氏菌属增多而拟杆菌属减少<sup>[5]</sup>,唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*)增多而双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)减少等异常<sup>[6]</sup>。原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)患者中拟杆菌属和普拉梭菌属减少,而嗜血菌属、韦荣球菌

属、乳杆菌属、链球菌属等增多,在熊去氧胆酸治疗后部分恢复<sup>[7]</sup>。早期研究提示,强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者肠道毛螺菌科、瘤胃菌科、理研菌科、紫单胞菌科、拟杆菌科增多,而韦荣氏菌科和普雷沃氏菌科减少。后续深入至菌种水平的研究则发现,一些普雷沃氏菌种如产黑普雷沃氏菌(*Prevotella melaninogenica*)、粪便普雷沃氏菌(*Prevotella copri*)和C561普雷沃氏菌种(*Prevotella sp. C561*)富集。研究发现,活泼瘤胃球菌和戴阿李斯特菌属可能与AS疾病活动度相关<sup>[8]</sup>。在干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)患者中,肠道菌群紊乱主要表现为降解黏蛋白的肠道致病菌富集而产丁酸的肠道共生菌减低,如拟杆菌门、变形菌门富集,而厚壁菌门减少,且SS的肠道菌群紊乱与干燥症状和疾病活动度相关<sup>[9]</sup>。

尽管方法和测序深度不同,人群和病种存在差异,导致结果变异较大,但仍然存在一些共性发现。例如,RA患者、SS患者<sup>[10]</sup>和AS<sup>[11]</sup>患者中均存在粪便普雷沃氏菌扩增和/或产丁酸的普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)减低;活泼瘤胃球菌的富集不仅见于SLE,在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和脊柱关节病(spondyloarthropathy, SpA)患者中亦显著增多<sup>[12-13]</sup>;口腔菌群中的牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)和聚合放线菌(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)不仅通过诱导产生抗瓜氨酸化抗体参与RA发病<sup>[14]</sup>,在SLE患者中还与抗dsDNA抗体和补体水平密切相关<sup>[15]</sup>,提示在自身免疫性疾病中可能存在共同的致病菌和相似的免疫异常激活机制。此外,菌门水平上的差异可能与科、属种水平上的差异不同甚至相反。随着技术发展和机制研究的深入,必将深化对各个水平肠道菌群的认知及其功能解析。

### 1.2 潜在致病机制

#### 1.2.1 肠道菌群易位和分子模拟

通过组织培养和原位杂交证实SLE中鸪鸡肠球菌(*Enterococcus gallinarum*)和罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)可易位至肝脏和淋巴组织,通过激活浆样树突细胞促进1型干扰素产生<sup>[16-17]</sup>。而肠道罗氏菌(*Roseburia intestinalis*)和多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)可通过携带的非直系同源的模拟表位分别诱导宿主产生抗 $\beta$ 2-糖蛋白I和抗Ro60抗体等自身抗体<sup>[18-19]</sup>。在SS中,携带von Willebrand因子A蛋白的大肠埃希菌(*Escherichia coli*)和口腔黄褐二氧化碳嗜纤维菌(*Capnocytophaga ochracea*)可

激活识别 Ro-60 的 T 细胞,也提示潜在的分子模拟机制<sup>[20]</sup>。在 SpA 患者中发现肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 可与 HLA-B27 发生相互作用并通过分子模拟触发和维持 AS 的病理改变<sup>[21]</sup>。此外,体外实验证实源自肠道富集菌的多肽可诱导相应疾病患者的 T 细胞释放大量炎症因子<sup>[3, 11]</sup>,类似于回忆应答,间接提示肠道共生菌可能通过分子模拟机制参与自身免疫应答。

### 1.2.2 SCFAs 失调

SCFAs 是肠道菌群发挥免疫调节作用的重要组成部分,SCFAs 由肠道细菌分解膳食纤维产生,主要包括乙酸、丙酸、丁酸,参与免疫细胞的氧化磷酸化和糖脂代谢,抑制组蛋白去乙酰酶而影响基因表达,抑制 B 细胞类别转换和高频突变,抑制核因子- $\kappa$ B 信号而发挥抑制免疫炎症的作用。特别是丁酸,已被证实可作用于多种免疫细胞如树突细胞、巨噬细胞、B 细胞、中性粒细胞、固有样淋巴细胞,通过多种机制诱导免疫耐受,如诱导耐受性树突细胞和调节型 T 细胞分化,诱导巨噬细胞向 M2 型转化,促进白细胞介素 (interleukin, IL) -10 产生而减低促炎因子释放,因而具有较强的抑炎作用<sup>[22]</sup>。丁酸还能诱导黏蛋白合成,促进上皮细胞修复和维持肠黏膜屏障完整性<sup>[23]</sup>。抗生素的使用可降低 SCFAs 含量。而研究证实 RA 患者存在 SCFAs 减低,补充丁酸可减轻小鼠关节炎<sup>[24]</sup>以及狼疮小鼠的皮损和肾炎严重程度<sup>[25]</sup>。

### 1.2.3 旁观者激活和表位扩展

细菌来源的脂多糖可激活树突细胞释放大量炎症因子,在炎症环境中 T 细胞接受促炎因子和 Toll 样受体信号,不依赖特异性抗原和 T 细胞受体识别而被泛化激活,即旁观者激活现象。随着炎症进展,新的抗原表位相继暴露,来自组织细胞的自身抗原与抗微生物抗体发生交叉反应,促进免疫应答持续和扩展,促使更多的自身抗体产生。在 RA 中,牙周炎的致病菌如牙龈卟啉单胞菌,可诱导免疫炎症由针对非瓜氨酸肽的应答扩展至对瓜氨酸肽的应答<sup>[26]</sup>,参与 RA 的发展进程。SLE 中鸢尾藻菌从肠道易位至内脏器官后可诱导抗 RNA 抗体和抗 dsDNA 抗体产生,并促进抗  $\beta$ 2-糖蛋白 I 抗体的自身免疫应答,提示发生了表位扩展<sup>[16, 27]</sup>。

值得注意的是,同一科 (family) 不同属 (genus) 或同一属不同种 (species) 乃至不同株 (strain) 的肠道共生菌在免疫炎症中的作用可能完全不同。例如,乳酸杆菌科通常被认为是有益菌,给狼疮倾向小鼠喂食某些乳酸杆菌可降低疾病活动度,改善肾炎、

血管损伤和心肌病变并延长生存期<sup>[28-29]</sup>,其作用机制可能是调节 Treg/Th17 平衡、减少促炎因子释放和增强抗氧化作用<sup>[30]</sup>。然而在 SLE 患者中发现在科和属水平上的乳酸杆菌富集,唾液乳杆菌与患者疾病活动度正相关<sup>[31]</sup>,给小鼠喂食罗伊氏乳杆菌可促进浆样树突细胞释放 1 型干扰素而加重狼疮表型<sup>[17]</sup>,提示其具有致病性。总之,肠道菌群极其复杂,需要深入并细化了解肠道共生菌随宿主状态、疾病进程和环境因素转换的功能变化,探索肠道菌群参与的关键性免疫通路以推进基于肠道菌群的干预治疗。

## 2 肠道菌群与自身免疫性疾病治疗药物的交互作用

已知一些肿瘤免疫治疗如 PD-1 抑制剂,其疗效与肠道菌群构成相关,通过调节肠道菌群逆转耐药性可获取更优疗效<sup>[32]</sup>。免疫调节药物 (如慢作用抗风湿药物、生物制剂) 在肠道的吸收和转化也会受到肠道菌群及其酶解活性的影响,可导致药物灭活或活性增加,或导致毒性代谢物生成,从而影响药物疗效和毒性,可能是患者对治疗反应存在异质性的原因之一。研究药物的微生物组学有助于预测免疫调节药物的疗效,并可通过调节肠道菌群组成影响药物转化以增强其生物活性或减少毒性。

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是治疗 RA 的基石药物,也常用于治疗 SLE 等其他多种自身免疫性疾病。MTX 可被具有谷氨酸羧肽酶活性的肠道共生菌代谢为无活性的二氨基-N-甲基蝶酸 (2, 4-diamino-N10-methylpteroic acid, DAMPA)。Artacho 等<sup>[33]</sup>发现肠道菌群分类和丰度与 MTX 的临床应答密切相关,且通过机器学习分析宏基因组数据可建立 RA 患者应用 MTX 疗效的预测模型,提示肠道菌群可能影响 MTX 的代谢和疗效。反之,MTX 通过干扰宿主二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DFR) 发挥作用,而 DFR 高度保守,亦可为细菌所表达,导致 MTX 的脱靶效应,作用于细菌 DFR 从而影响肠道细菌的增殖、代谢和多态性<sup>[34]</sup>。

柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine, SSZ) 与肠道菌群关联更为密切,SSZ 依赖肠道共生菌的偶氮还原酶水解释放出活性成分 5-氨基水杨酸,并可被细菌的芳基胺-乙酰转移酶灭活,同时由于其磺胺成分具有抗菌作用可影响肠道菌群组成。可产生相应代谢酶的肠道共生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、梭菌属和拟杆菌属可影响 SSZ 的疗效<sup>[35]</sup>。



研究显示,环磷酰胺的免疫活性受到希氏肠球菌 (*Enterococcus hirae*) 和肠道巴恩斯氏菌 (*Barnesiella intestinihominis*) 的影响<sup>[36]</sup>,而羟氯喹则可增加肠道菌群的多样性和丰富度,特别是增加普拉梭菌的丰度<sup>[37]</sup>;吗替麦考酚酯的治疗效果与大肠杆菌/志贺菌的扩增及梭菌属 (*Clostridium*)、阿克曼菌 (*Akkermansia*)、副拟杆菌 (*Parabacteroides*) 的减少有关<sup>[38]</sup>,而表达  $\beta$ -葡糖醛酸糖苷酶的肠道共生菌则可能增加吗替麦考酚酯的胃肠道毒副作用<sup>[39]</sup>。最新动物实验结果显示,补充嗜乳酸杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*) 可调节 Treg/Th17 平衡,降低狼疮鼠抗 ds-DNA 滴度和改善肾脏病理,并协同增强他克莫司的疗效<sup>[40]</sup>,显示出通过肠道菌群干预增强传统治疗疗效的巨大潜力。在 PBC 患者中的研究则发现熊去氧胆酸反应欠佳的患者肠道普拉梭菌属显著减少,或可作为疗效预测指标<sup>[41]</sup>。

生物制剂的应用为自身免疫性疾病的治疗带来了巨大变革,一些初步研究显示肠道菌群与生物制剂之间也存在交互作用。高丰度的伯克氏菌目可一定程度预测 SpA 患者应用肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis factor inhibitor, TNFi) 的有效性<sup>[42]</sup>,采用 TNFi 治疗可使 AS 患者肠道普拉梭菌的丰度部分恢复<sup>[43]</sup>。IBD 患者中,应用 TNF 单克隆抗体 (阿达木单抗或英夫利昔单抗) 治疗后可观察到变形菌门丰度下降而梭菌目丰度增高,并与良好的临床应答相关<sup>[44]</sup>。粪便代谢组研究则提示丁酸和丁酸合成的底物水平或可为 IBD 患者 TNFi 的疗效评估提供线索<sup>[45]</sup>。其他生物制剂与肠道菌群的相互作用仍有待研究。期待未来能通过个体独特的肠道微生物组预测靶向生物制剂疗效,并通过肠道菌群干预实现生物制剂增效的目标。

### 3 自身免疫性疾病肠道菌群干预策略

现有的肠道菌群干预策略主要是益生菌、益生元、粪便微生物移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)、有限已知菌种移植以及饮食调节,这些措施可作为自身免疫性疾病的辅助治疗。

乳酸杆菌和双歧杆菌是常用的肠道益生菌组分,也是研究最多的肠道共生菌,通常被认为有益于维护肠道微生态平衡,减轻炎症反应。如干酪乳酸菌 (*Lactobacillus casei*) 可减轻胶原诱导关节炎小鼠的关节症状,减少促炎因子释放<sup>[46]</sup>; RA 患者补充嗜乳酸杆菌、干酪乳酸菌和双歧杆菌可改善 DAS28,降低 C

反应蛋白<sup>[47]</sup>。尽管粪便普雷沃氏菌在 RA 中被证实是致病菌<sup>[48]</sup>,但补充组织普雷沃氏菌 (*Prevotella histicola*) 在关节炎易感的 HLA-DQ8 小鼠中显示出可推迟发病和降低疾病严重程度的作用<sup>[49]</sup>。在一项随机双盲对照临床试验中,凝结芽孢杆菌 (*Bacillus coagulans*) 可减轻 RA 患者临床症状,改善患者自我评价并降低 C 反应蛋白水平<sup>[50]</sup>。但肠道微生态极其复杂,肠道共生菌之间也存在竞争和互养关系,且因病种不同、疾病发展阶段不同、菌种菌株功能差异及其定植位置的变迁,并无普遍适用、固定不变的益生菌。

益生元不能被人体完全消化,但可作为肠道益生菌的“食物”,其被分解代谢可促进益生菌生长或产生 SCFAs 多糖,如低聚半乳糖、果糖寡聚体、乳果糖等。这些益生元通过阻断病原菌黏附于上皮细胞,减少其定植,增加有益菌如双歧杆菌、乳酸杆菌,抑制促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  而促进调节性细胞因子 IL-10 产生,有利于减轻炎症反应<sup>[51]</sup>。如低聚半乳糖可改善溃疡性结肠炎患者里急后重、便溏等症<sup>[52]</sup>;富含低聚果糖的菊粉可使 1 型糖尿病患者的 C 肽增加,肠道通透性改善<sup>[53]</sup>;含半乳糖和果糖的复合益生元有助于改善高风险婴儿的变应性皮炎<sup>[54]</sup>等。尽管初步研究提示益生元对机体炎症状态控制有益,但获益有限,与益生菌联合治疗或可扩大效应,目前在风湿性疾病中应用研究仍较少。

FMT 是将健康供者的全部粪便微生物 (包括噬菌体) 移植给受者以期恢复其肠道微生物的多态性和丰度,重塑肠道微生物生态系统的稳态,改善肠道通透性。虽然有 RA 和银屑病关节炎患者接受 FMT 后疾病活动度改善的个案报道<sup>[55]</sup>,但在一项双盲随机对照临床试验中,FMT 并未显示出对银屑病关节炎的疗效优势<sup>[56]</sup>。在自身免疫性疾病人群中开展 FMT 的研究任重道远,诸如健康人筛选、粪菌制备、FMT 规范化流程以及充分的风险评估等均有待完善。相较于 FMT,有限菌种移植通过组合功能已知、菌种有限的菌群,可规避 FMT 存在的诸多不确定性和与之相关的风险,但由于个体间肠道菌群存在较大差异,适宜的有限菌种组合必然因人而异、因病而异,如何组合使之更利于个体化精准治疗仍有待进一步研究。

饮食为肠道菌群提供碳源,对肠道菌群的组成及代谢具有重要影响。富含糖和饱和脂肪酸的饮食易导致菌群失调和促发炎症反应。地中海饮食富含膳食纤维和不饱和脂肪酸,可提高拟杆菌属的丰度而降低毛螺菌科的丰度,甚至有助于清除致病性的粪便普雷沃

氏菌<sup>[57]</sup>, 增加肠道丙酸和丁酸等 SCFAs 水平<sup>[58]</sup>, 从而发挥抑炎作用, 有助于改善 RA 疾病活动度。此外, 高盐摄入可减少肠道鼠乳杆菌 (*Lactobacillus murinus*) 进而促进 Th17 细胞增殖, 加重 Th17 细胞介导的自身炎症<sup>[59]</sup>, 从肠道菌群角度揭示出高盐饮食的危害。摄入维生素 A 可提供维 A 酸, 促进乳酸杆菌扩增, 可减轻狼疮易感小鼠的狼疮表征<sup>[60]</sup>。富含抗性淀粉的饮食可抑制罗伊氏乳杆菌的增殖和易位, 增加 SCFAs 而减轻自身免疫现象<sup>[17]</sup>。国人自古重食疗, 中医多有药食同源的方剂, 随着对这一领域认识的深入, 饮食治疗或可成为系统治疗的重要一环。

## 4 小结与展望

由于研究人群存在地域差异, 测序方法和治疗手段各异, 导致目前研究结果不尽相同, 但现有成果已显示出肠道菌群研究对于深入探究自身免疫性疾病发病机制、解析临床表现和药物应答的异质性以及开发新型治疗手段可能具有潜在重要价值。肠道菌群与自身免疫性疾病的研究尚处于起步阶段, 未来期望通过深入的人体免疫表型鉴定, 整合肠道微生物细化至目科属种株的基因和功能分析, 解析肠道菌群在自身免疫性疾病发生发展过程中的动态演变。探究肠道菌群与自身免疫性疾病临床表型的关联及其对药物转化的影响, 进而通过机器学习建立个体化菌群指纹图谱和预测工具, 有望形成指导临床的预测模型、个体化的肠道菌群干预方案, 最终实现优化患者诊疗疗效、改善患者预后的目标。

**作者贡献:** 赵丽丹负责撰写论文初稿、修订论文; 孟夏、徐浩杰负责文献检索和筛选; 张奉春负责审校论文。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Hevia A, Milani C, López P, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus [J]. mBio, 2014, 5: e01548-14.
- [2] He Z, Shao T, Li H, et al. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. Gut Pathog, 2016, 8: 64.
- [3] Chen BD, Jia XM, Xu JY, et al. An Autoimmunogenic and Proinflammatory Profile Defined by the Gut Microbiota of Patients With Untreated Systemic Lupus Erythematosus [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73: 232-243.
- [4] Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78: 947-956.
- [5] Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [J]. Elife, 2013, 2: e01202.
- [6] Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment [J]. Nat Med, 2015, 21: 895-905.
- [7] Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy [J]. Gut, 2018, 67: 534-541.
- [8] Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76: 1614-1622.
- [9] Mandl T, Marsal J, Olsson P, et al. Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjögren's syndrome and is associated with systemic disease activity [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19: 237.
- [10] Cano-Ortiz A, Laborda-Illanes A, Plaza-Andrades I, et al. Connection between the Gut Microbiome, Systemic Inflammation, Gut Permeability and FOXP3 Expression in Patients with Primary Sjögren's Syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 8733.
- [11] Zhou C, Zhao H, Xiao XY, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis [J]. J Autoimmun, 2020, 107: 102360.
- [12] Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76: 1614-1622.
- [13] Hall AB, Yassour M, Sauk J, et al. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients [J]. Genome Med, 2017, 9: 103.
- [14] Gomez-Banuelos E, Mukherjee A, Darrah E, et al. Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [J]. J Clin Med, 2019, 8: 1309.
- [15] Bagavant H, Dunkleberger ML, Wolska N, et al. Antibodies to periodontogenic bacteria are associated with higher disease activity in lupus patients [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37: 106-111.
- [16] Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans [J]. Science, 2018, 359: 1156-1161.
- [17] Zegarar-Ruiz DF, El Beidaq A, Iniguez AJ, et al. A Diet-Sensitive Commensal *Lactobacillus* Strain Mediates TLR7-

- Dependent Systemic Autoimmunity [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25: 113-127. e6.
- [18] Ruff WE, Dehner C, Kim WJ, et al. Pathogenic Autoreactive T and B Cells Cross-React with Mimotopes Expressed by a Common Human Gut Commensal to Trigger Autoimmunity [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26: 100-113. e8.
- [19] Greiling TM, Dehner C, Chen X, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaan2306.
- [20] Szymula A, Rosenthal J, Szczerba BM, et al. T cell epitope mimicry between Sjögren's syndrome Antigen A (SSA) / Ro60 and oral, gut, skin and vaginal bacteria [J]. *Clin Immunol*, 2014, 152: 1-9.
- [21] Zhang L, Zhang YJ, Chen J, et al. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: A systematic review [J]. *Microb Pathog*, 2018, 117: 49-54.
- [22] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504: 446-450.
- [23] Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of Short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 164: 144-151.
- [24] Rosser EC, Piper CJM, Matei DE, et al. Microbiota-Derived Metabolites Suppress Arthritis by Amplifying Aryl-Hydrocarbon Receptor Activation in Regulatory B Cells [J]. *Cell Metab*, 2020, 31: 837-851. e10.
- [25] Sanchez HN, Moroney JB, Gan H, et al. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 60.
- [26] Kidd BA, Ho PP, Sharpe O, et al. Epitope spreading to citrullinated antigens in mouse models of autoimmune arthritis and demyelination [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10: R119.
- [27] Bagavant H, Araszkievicz AM, Ingram JK, et al. Immune Response to *Enterococcus gallinarum* in Lupus Patients Is Associated With a Subset of Lupus-Associated Autoantibodies [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 635072.
- [28] Hsu TC, Huang CY, Liu CH, et al. *Lactobacillus paracasei* GMNL-32, *Lactobacillus reuteri* GMNL-89 and *L. reuteri* GMNL-263 ameliorate hepatic injuries in lupus-prone mice [J]. *Br J Nutr*, 2017, 117: 1066-1074.
- [29] Yeh YL, Lu MC, Tsai BC, et al. Heat-Killed *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 Inhibits Systemic Lupus Erythematosus-Induced Cardiomyopathy in NZB/W F1 Mice [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2021, 13: 51-59.
- [30] Tzang BS, Liu CH, Hsu KC, et al. Effects of oral *Lactobacillus* administration on antioxidant activities and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>forkhead box P3 (FoxP3)<sup>+</sup> T cells in NZB/W F1 mice [J]. *Br J Nutr*, 2017, 118: 333-342.
- [31] Li Y, Wang HF, Li X, et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133: 821-838.
- [32] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. *Science*, 2018, 359: 91-97.
- [33] Artacho A, Isaac S, Nayak R, et al. The Pretreatment Gut Microbiome Is Associated With Lack of Response to Methotrexate in New-Onset Rheumatoid Arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73: 931-942.
- [34] Nayak RR, Alexander M, Deshpande I, et al. Methotrexate impacts conserved pathways in diverse human gut bacteria leading to decreased host immune activation [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29: 362-377. e11.
- [35] Zaragoza-Garcia O, Castro-Alarcon N, Perez-Rubio G, et al. DMARDs-Gut Microbiota Feedback: Implications in the Response to Therapy [J]. *Biomolecules*, 2020, 10: 1479.
- [36] Araya RE, Goldszmid RS. Two Bugs a NOD Away from Improving Cancer Therapy Efficacy [J]. *Immunity*, 2016, 45: 714-716.
- [37] Chen J, Wright K, Davis JM, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis [J]. *Genome Med*, 2016, 8: 43.
- [38] Flannigan KL, Taylor MR, Pereira SK, et al. An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37: 1047-1059.
- [39] Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, et al. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial beta-glucuronidase activity [J]. *Sci Adv*, 2019, 5: eaax2358.
- [40] Kim DS, Park Y, Choi JW, et al. *Lactobacillus acidophilus* Supplementation Exerts a Synergistic Effect on Tacrolimus Efficacy by Modulating Th17/Treg Balance in Lupus-Prone Mice via the SIGNR3 Pathway [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 696074.
- [41] Furukawa M, Moriya K, Nakayama J, et al. Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis [J]. *Hepatol Res*, 2020, 50: 840-852.
- [42] Bazin T, Hooks KB, Barnette T, et al. Microbiota Composition May Predict Anti-Tnf Alpha Response in Spondyloarthritis Patients: an Exploratory Study [J]. *Sci Rep*, 2018,

- 8: 5446.
- [43] Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79: 132-140.
- [44] Zhou Y, Xu ZZ, He Y, et al. Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction [J]. *mSystems*, 2018, 3: e00188-17.
- [45] Aden K, Rehman A, Waschina S, et al. Metabolic Functions of Gut Microbes Associate With Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157: 1279-1292. e11.
- [46] Pan H, Guo R, Ju Y, et al. A single bacterium restores the microbiome dysbiosis to protect bones from destruction in a rat model of rheumatoid arthritis [J]. *Microbiome*, 2019, 7: 107.
- [47] Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19: 869-879.
- [48] Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 590-593.
- [49] Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, et al. Suppression of Inflammatory Arthritis by Human Gut-Derived *Prevotella histicola* in Humanized Mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 2878-2888.
- [50] Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2010, 10: 1.
- [51] Shokryazdan P, Faseleh Jahromi M, Navidshad B, et al. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2017, 206: 1-9.
- [52] Wilson B, Eyice O, Koumoutsos I, et al. Prebiotic Galactooligosaccharide Supplementation in Adults with Ulcerative Colitis: Exploring the Impact on Peripheral Blood Gene Expression, Gut Microbiota, and Clinical Symptoms [J]. *Nutrients*, 2021, 13: 3598.
- [53] Ho J, Nicolucci AC, Virtanen H, et al. Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 4427-4440.
- [54] Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age [J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91: 814-819.
- [55] Zeng J, Peng L, Zheng W, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report [J]. *Clin Case Rep*, 2020, 9: 906-909.
- [56] Kraggsnaes MS, Kjeldsen J, Horn HC, et al. Efficacy and safety of faecal microbiota transplantation in patients with psoriatic arthritis: protocol for a 6-month, double-blind, randomised, placebo- controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2018, 8: e019231.
- [57] Picchianti Diamanti A, Panebianco C, Salerno G, et al. Impact of Mediterranean Diet on Disease Activity and Gut Microbiota Composition of Rheumatoid Arthritis Patients [J]. *Microorganisms*, 2020, 8: 1989.
- [58] Gutierrez-Diaz I, Fernandez-Navarro T, Sanchez B, et al. Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study [J]. *Food Funct*, 2016, 7: 2347-2356.
- [59] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551: 585-589.
- [60] Zhang H, Liao X, Sparks JB, et al. Dynamics of gut microbiota in autoimmune lupus [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80: 7551-7560.

(收稿: 2022-05-02 录用: 2022-07-15 在线: 2022-07-28)

(本文编辑: 李 娜)