

## 肠道菌群代谢产物在自身免疫性疾病中的作用

姜 旭<sup>1</sup>, 杨华夏<sup>2</sup>, 张奉春<sup>2</sup>

中国医学科学院北京协和医院<sup>1</sup> 疑难重症及罕见病国家重点实验室<sup>2</sup> 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: 杨华夏, E-mail: yanghuaxia2013@163.com

**【摘要】** 肠道菌群及其代谢产物在维持宿主免疫稳态方面具有重要作用, 肠道菌群紊乱及代谢产物异常与多种自身免疫疾病的发生发展密切相关。肠道菌群代谢产物中, 短链脂肪酸、色氨酸及其衍生物、胆汁酸的研究最为广泛。本文将重点阐述肠道菌群代谢产物的形成途径、对免疫应答的影响及与自身免疫性疾病的关联等, 解析其在自身免疫疾病中的作用。

**【关键词】** 肠道菌群代谢产物; 自身免疫性疾病; 短链脂肪酸; 色氨酸; 胆汁酸

**【中图分类号】** R378; R593 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)05-0747-06

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2022-0246

## The Role of the Gut Microbial Metabolites in Autoimmune Diseases

JIANG Xu<sup>1</sup>, YANG Huaxia<sup>2</sup>, ZHANG Fengchun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, <sup>2</sup>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: YANG Huaxia, E-mail: yanghuaxia2013@163.com

**【Abstract】** The gut microbiota and their metabolites play a critical role in the maintenance of host immune homeostasis. The dysbiosis and gut microbiota-derived metabolites are closely associated with the initiation and development of multiple autoimmune diseases. Among the microbiota metabolites, short-chain fatty acids, tryptophan and its derivatives, and bile acids are the most widely studied. In this review, the metabolic pathway of the microbiota metabolites, their functions in the immune response and the current findings on their correlation with autoimmune diseases are summarized, with the hope of revealing the role of gut microbiota-derived metabolites on the pathogenesis of autoimmune diseases.

**【Key words】** gut microbial metabolites; autoimmune diseases; short chain fatty acids; tryptophan; bile acids

**Funding:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2020-I2M-C&T-B-011, 2021-I2M-1-016); National Natural Science Foundation of China (82171799)

*Med J PUMCH*, 2022,13(5):747-752

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2020-I2M-C&T-B-011, 2021-I2M-1-016); 国家自然科学基金 (82171799)

引用本文: 姜旭, 杨华夏, 张奉春. 肠道菌群代谢产物在自身免疫性疾病中的作用 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 747-752. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0246.

人体肠道内存在数量庞大、种类丰富的微生物群落, 其以宿主未消化的食物及肠道上皮细胞分泌物为底物, 在肠道内进行复杂且活跃的代谢反应, 产生大量对人体有益或有害的代谢产物。肠道菌群代谢产物作用于宿主, 在宿主机体发育、消化代谢、免疫调节等诸多方面发挥重要作用; 另一方面, 宿主的饮食结构、免疫状态等也会影响肠道菌群<sup>[1]</sup>。肠道菌群与宿主交互作用维持动态平衡, 一旦平衡被打破, 引起的肠道菌群紊乱可能导致多种疾病发生。随着对肠道菌群功能研究的不断深入, 人们发现肠道菌群紊乱不仅会引起肥胖、糖尿病等代谢性疾病, 且与多种自身免疫性疾病密切相关<sup>[2]</sup>。本文重点阐述肠道菌群代谢产物在自身免疫性疾病中的作用, 以期为临床诊疗提供借鉴。

## 1 肠道菌群参与自身免疫性疾病的发生

随着高通量测序技术的飞速发展, 对于自身免疫性疾病状态下肠道菌群基因组和宏基因组的研究不断推进, 发现类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)<sup>[3-4]</sup>、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)<sup>[5-6]</sup>、炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD)<sup>[7]</sup>、原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC)<sup>[8]</sup>、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)<sup>[9]</sup>、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)<sup>[10-11]</sup>、原发性干燥综合征 (primary Sjögren's syndrome, pSS)<sup>[12]</sup> 和白塞氏病 (Behcet's disease, BD)<sup>[13]</sup> 等自身免疫性疾病患者的肠道菌群与健康人存在显著差异, 包括多样性降低、某些疾病特异性菌株增多, 且这些特异性菌株的含量与疾病活动程度相关。例如, 普雷沃氏菌 (*Prevotella copri*)、活泼瘤胃球菌 (*Ruminococcus gnavus*)、唾液乳杆菌 (*Lactobacillus salivarius*) 在 RA 患者的粪便中均有富集, 且唾液乳杆菌在 RA 患者粪便中的富集程度与疾病活动度相关<sup>[3-4]</sup>。近年来, 自身免疫性疾病肠道菌群研究已逐步从描述菌群结构差异深入至探讨差异菌的致病机制, 其中肠道菌群产生的代谢产物对宿主免疫稳态的调控作用越来越受到关注。

## 2 肠道菌群代谢产物参与免疫系统调节

肠道菌群通过不同的代谢模式, 产生多种代谢产物。这些代谢产物可直接或间接影响宿主的免疫应答, 促进或延缓自身免疫性疾病的发生, 其中研究较

多的代谢产物主要包括短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs)、色氨酸及其衍生物、胆汁酸。

### 2.1 SCFAs

#### 2.1.1 形成途径

SCFAs 主要来源于膳食纤维和结肠黏液层中富含大量 O-糖基化修饰的黏蛋白, 而参与 SCFAs 形成过程的微生物主要有双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属和梭杆菌属等<sup>[14]</sup>。膳食纤维或黏蛋白中的复杂碳水化合物首先被微生物水解成五碳或六碳单糖, 然后分别经过磷酸戊糖途径 (五碳) 或 Embden-Meyerhof-Parnas 途径 (六碳) 代谢为丙酮酸, 丙酮酸再经过一系列生化反应最终形成 SCFAs, 其中乙酸、丙酸和丁酸占 SCFAs 总量的 95% 以上。

#### 2.1.2 功能/机制

作为肠道内含量最丰富的微生物代谢产物之一, SCFAs 可影响宿主多种生理功能, 其中对宿主免疫功能的调控作用备受关注。在固有免疫方面, 研究者发现 SCFAs 可抑制树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的成熟, 影响细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL) - 23 的分泌<sup>[15]</sup>, 并能调控巨噬细胞功能和细胞因子的分泌<sup>[16]</sup>。在适应性免疫方面, Furusawa 等<sup>[17]</sup> 和 Smith 等<sup>[18]</sup> 发现 SCFAs 可调控结肠 Treg 细胞池的规模和功能, 促进肠道中 IgA 的产生<sup>[19]</sup>, 促进 Th1 细胞分泌具有抑炎功能的 IL-10<sup>[20]</sup>, 并增强抗原活化的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的记忆潜能<sup>[21]</sup>, 促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生 IL-22, 维持肠道免疫稳态<sup>[22]</sup>。

SCFAs 主要通过以下 3 种作用机制调控宿主细胞功能: (1) 作为宿主内源性代谢产物的碳源。SCFAs 中的丁酸通过持续的脂肪酸代谢途径为氧化磷酸化提供能量, 使细胞三羧酸循环过程可不依赖于糖酵解的产物输入, 加速细胞能量代谢, 促进活化的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的记忆潜能<sup>[21]</sup>。(2) 作为配体激活宿主 G-蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR, 主要包括 GPR43、GPR41 和 GRP109A) 的信号通路。例如, SCFAs 可通过激活 GPR43 促进 Th1 细胞分泌 IL-10<sup>[20]</sup>。(3) 抑制组蛋白去乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 影响宿主基因的表达<sup>[23-24]</sup>。SCFAs 可诱导 Treg 细胞产生并增强其功能, 一方面通过抑制 HDAC 促进组蛋白 H3 乙酰化, 上调 FOXP3 表达; 另一方面通过激活 GPR43 受体促进 IL-10 释放而诱导 Treg 细胞增殖<sup>[17-18, 23]</sup>。SCFAs 还可诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞和固有样淋巴细胞产生 IL-22, 其机制是通过激活细胞表面 GPR41 受体并抑制 HDAC 促进芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible

factor 1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ ) 的表达<sup>[22]</sup>。

### 2.1.3 SCFAs 与自身免疫性疾病

SCFAs 被报道与 RA、SLE、MS、pSS、IBD 等多种自身免疫性疾病发病相关。

研究表明, 丁酸在 RA 患者和 RA 模型小鼠的粪便样本中含量均降低, 而补充丁酸后可通过激活 AhR 调控 Breg 细胞功能, 进而缓解关节炎症状<sup>[24]</sup>。SCFAs 可缓解多种 RA 模型小鼠的疾病严重程度, 包括胶原诱导的关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA)<sup>[25]</sup> 和抗原诱导的关节炎 (antigen-induced arthritis, AIA)<sup>[24]</sup>。

SLE 患者粪便样本中, SCFAs 含量与肠道菌群结构相关<sup>[26]</sup>。在 TOLL 样受体 7 依赖的 SLE 小鼠模型的饮食中加入抗消化淀粉或 SCFAs, 可抑制罗伊乳杆菌的生长, 并缓和疾病表型<sup>[27]</sup>。但 SCFAs 在 SLE 患者体内是否具有保护作用仍需更多的基础和临床研究加以证明。

近年来, 脑-肠轴的调控在神经系统疾病发病中的作用越来越受到重视, 肠道菌群代谢产物在神经系统自身免疫性疾病 MS 的发病过程中扮演了重要角色。在 MS 患者体内, 产生 SCFAs 的多种肠道菌群含量降低<sup>[9]</sup>。对实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 模式小鼠给予丙酸治疗可提高肠道局部 Treg 细胞含量, 起到抗炎作用, 有效缓解疾病症状<sup>[28]</sup>。除影响肠道局部外, SCFAs 的效应还可延伸至中枢神经系统, 通过 GPR43 受体调控小神经胶质细胞 (中枢神经系统中的常驻巨噬细胞) 的成熟和功能<sup>[29]</sup>。

在 pSS 患者中, 亦存在产生丁酸的肠道菌含量降低的现象<sup>[30]</sup>。已有研究证明, 肠道菌产生的丁酸不仅可作用于肠道局部, 还可作用于眼部, 通过调控 Treg 细胞发挥抗炎作用<sup>[31]</sup>, 在 pSS 疾病中是否存在类似的机制尚需在模式动物中开展深入研究。

粪便代谢组学研究揭示, IBD 患者体内肠道菌群代谢产物 SCFAs 含量低于健康对照人群<sup>[32]</sup>, 且在 T 细胞依赖的慢性肠炎模型和葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的肠炎模型中, SCFAs 均可减轻肠炎的严重程度<sup>[17,20]</sup>。同时, SCFAs 受体敲除小鼠表现出肠炎易感性, 亦证明 SCFAs 对 IBD 具有保护作用<sup>[33]</sup>。

## 2.2 色氨酸及其衍生物

### 2.2.1 形成途径

尽管食物中的蛋白可在宿主小肠内进行充分同化, 但 5%~10% 的膳食蛋白可进入结肠, 被肠道菌群分解、

转化, 也可产生丰富的氨基酸及氨基酸发酵的副产物, 包括胺、酚类、吲哚、含硫化合物等。色氨酸作为必需氨基酸在机体内参与广泛代谢, 产生许多人体重要的信号分子如维生素 B3、5-羟色胺、吲哚、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 等。色氨酸在不同肠道菌作用下经历不同的代谢途径, 主要包括: 犬尿氨酸途径 (产物为犬尿氨酸、犬尿酸、NAD 等)、血清素途径 (产物为血清素)、参与蛋白合成以及直接转换 (产物为色胺、吲哚等) 4 种途径<sup>[34]</sup>, 代谢产物亦不相同。

### 2.2.2 功能/机制

色氨酸及其衍生物主要通过作用于孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 或 AhR, 调控肠道局部和宿主全身免疫功能。AhR 在免疫细胞中广泛表达, 在调节免疫反应尤其是对 CD4<sup>+</sup>T 细胞的调控中具有重要作用。吲哚及其衍生物可调控 Treg 和 Th17 细胞分化, 抑制 Th17 细胞而促进 Treg 细胞分化<sup>[35]</sup>。研究还发现, 罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 产生的吲哚衍生物可促进肠道上皮间 CD4<sup>+</sup>T 细胞转化为 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性上皮内淋巴细胞, 有利于维持肠道免疫稳态<sup>[36]</sup>。

### 2.2.3 色氨酸及其衍生物与自身免疫性疾病

目前研究表明, 色氨酸代谢产物与 RA、MS、IBD 等疾病密切关联。

Pongratz 等<sup>[37]</sup>发现, RA 患者血清中的色氨酸及其代谢产物含量与疾病活动度及类风湿因子具有相关性。吲哚-3-甲醇可缓解佐剂诱导的关节炎疾病症状<sup>[38]</sup>, 而吲哚-3-甲醛和吲哚-3-乙酸可促进天然免疫细胞分泌细胞因子<sup>[39]</sup>, 提示吲哚及其衍生物可能在 RA 中具有保护作用。

色氨酸及其衍生物同样参与了脑-肠轴调控, 与 MS 疾病存在密切关联。在 MS 患者体内, 循环的 AhR 受体激动剂含量降低, 而对 EAE 模式小鼠补充色氨酸代谢产物吲哚、3-羟基吲哚硫酸盐、3-吲哚丙酸、吲哚-3-甲醛等时, 小鼠中枢神经系统炎症得到症状<sup>[40]</sup>。

IBD 患者粪便中色氨酸及吲哚乙酸含量降低, 犬尿氨酸含量升高<sup>[41]</sup>。受体 AhR 的表达在 IBD 患者肠道组织升高, 而粪便中 AhR 的活性降低<sup>[41]</sup>。在 DSS 诱导的肠炎动物模型中, AhR<sup>-/-</sup>小鼠表现出更严重的肠道炎症, 而使用 AhR 激动剂治疗后可明显缓解症状<sup>[42]</sup>。

## 2.3 胆汁酸

### 2.3.1 形成途径

胆汁酸是胆汁的主要成分, 初级胆汁酸以胆固醇



为原料在肝脏中合成,在小肠中溶解膳食中的脂质和脂溶性纤维素。初级胆汁酸的合成过程需超过 17 种酶参与,主要经历两种不同的途径:经典途径和替代途径。75%的胆汁酸经过经典胆汁酸途径合成,终产物为鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)或胆酸(cholic acid, CA)。其余胆汁酸经历替代合成途径,终产物主要为 CDCA。95%的初级胆汁酸在回肠被吸收,循环回肝脏,其余 5%的胆汁酸进入大肠,在肠道菌作用下通过脱羟基化、羟基异构化和氧化等一系列反应产生次级胆汁酸,其详细的转化机制目前仍在研究中。两种含量最丰富的次级胆汁酸是脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)<sup>[43]</sup>。

### 2.3.2 功能/机制

胆汁酸在宿主体内主要通过法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1(G-protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1, 亦称 TGR5)发挥作用,而非结合型的胆汁酸也可与 PXR、组成型雄甾烷受体以及维生素 D 受体结合<sup>[44]</sup>。

研究发现,胆汁酸在天然免疫中具有重要作用,次级胆汁酸 DCA 可促进 Kupffer 细胞(定位于肝脏中的巨噬细胞)产生活性氧族(reactive oxygen species, ROS)。初级胆汁酸和次级胆汁酸依赖受体 TGR5 和 PKA 通路可抑制细菌脂多糖对巨噬细胞促炎因子的诱导<sup>[45]</sup>。此外, TGR5 激动剂 BAR501 还可促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化<sup>[33]</sup>。而胆汁酸及其衍生物在适应性免疫中的功能近几年才逐渐被认识。LCA 的衍生物之一 IsoalloLCA 可通过对 FOXP3 的 CNS3 元件乙酰化修饰并促进线粒体活性氧的产生,进而促进 Treg 细胞分化形成;另一衍生物 3-oxoLCA 可通过与 ROR $\gamma$ t 直接结合,抑制 Th17 细胞的分化<sup>[46]</sup>。肠道内的胆汁酸依赖维生素 D 受体,诱导 ROR $\gamma$ a<sup>+</sup> Treg 细胞产生,是维持肠道免疫稳态的关键<sup>[47]</sup>。此外,在肝脏肿瘤中发现初级胆汁酸和次级胆汁酸分别可促进和抑制肝脏自然杀伤 T 细胞的积累<sup>[48]</sup>,而在其他生理或病理条件下是否也存在这样的效应还有待进一步研究。

### 2.3.3 胆汁酸与自身免疫性疾病

目前研究表明,胆汁酸代谢产物与 PBC、RA、SLE、IBD 等疾病密切关联。

胆汁酸代谢产物在维持肝-肠轴稳态中发挥重要作用。胆汁淤积是 PBC 的重要临床表现,早期 PBC 患者使用胆汁酸螯合剂熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗可取得较好疗效。研究发现, PBC 患者粪便和血清中的胆汁酸谱均存在异常,且与疾病

严重程度相关<sup>[49]</sup>,而采用 UDCA 治疗后 PBC 患者的胆汁酸循环显著降低,并伴有肠道菌群结构改变<sup>[50]</sup>。

研究发现, RA 患者血清、滑液中均存在胆汁酸代谢异常<sup>[51]</sup>。次级胆汁酸 LCA 可激活 TGR5 受体,在 CIA 动物模型中表现出抗炎作用<sup>[52]</sup>,提示胆汁酸代谢产物可能具有治疗 RA 疾病的效用,但其在 RA 发病机制中扮演的角色目前仍不清楚。

对 SLE 患者的血清和粪便进行脂代谢组学分析,发现 SLE 患者血清中存在多种胆汁酸代谢产物异常,且含量与疾病活动度显著相关, SLE 患者粪便中多种初级胆汁酸的含量高于健康人,包括胆酸、甘氨酸、牛磺胆酸等<sup>[53]</sup>。FXR 受体表达量在 SLE 患者及 MRL/lpr 狼疮小鼠体内均下调, FXR 受体激动剂可抑制狼疮小鼠体内炎症因子的分泌,缓解狼疮小鼠肝脏损伤<sup>[54]</sup>。

使用初级胆汁酸和次级胆汁酸混合物喂养小鼠可缓解 DSS 诱导引起的肠炎<sup>[47]</sup>。多种胆汁酸受体具有调控肠炎发生的作用,例如 FXR 受体激动剂 INT-747 可减轻 DSS 诱导的肠炎,而 FXR<sup>-/-</sup>小鼠肠炎则加重<sup>[55]</sup>。TGR5 受体激动剂 BAR501 在 T 细胞介导的肠炎动物模型中表现出保护效用<sup>[33]</sup>。上述研究均提示胆汁酸代谢产物可能参与了 IBD 发病。

## 3 小结与展望

肠道菌群与宿主免疫反应之间存在密切而复杂的关联,肠道菌各种代谢产物在调节肠道局部乃至宿主全身免疫功能中发挥着重要作用。目前,已有诸多研究报道 SCFAs、色氨酸及其衍生物、胆汁酸等肠道菌代谢产物参与了免疫细胞功能调控并在自身免疫性疾病中发挥作用,但仍有大量其他肠道菌群代谢物的功能需开展进一步探索性研究。此外,代谢产物的鉴定尚存在一定方法学局限性,如代谢产物的来源是菌群还是宿主难以追溯、代谢产物给予剂量难以准确评估等。随着宏基因组学、代谢组学等技术的发展,未来研究将不断突破上述壁垒,对肠道菌代谢产物的认识也将更加深入和全面。

肠道菌群的临床应用目前仍处于起步阶段,深入探索肠道菌群代谢产物与宿主免疫应答的关系,有助于揭示自身免疫性疾病的发病机制,并为未来研发基于菌群及其代谢产物调控治疗自身免疫性疾病策略提供帮助。

**作者贡献:** 姜旭负责查阅文献、撰写论文;杨华夏负

责修订论文；张奉春负责终审定稿。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system [J]. *Nature*, 2012, 489: 231-241.
- [2] Zhang X, Chen BD, Zhao LD, et al. The Gut Microbiota: Emerging Evidence in Autoimmune Diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26: 862-873.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17004.
- [8] 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.
- [9] Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12015.
- [10] Wen C, Zheng Z, Shao T, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis [J]. *Genome Biol*, 2017, 18: 142.
- [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] 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.
- [13] Ye Z, Zhang N, Wu C, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease [J]. *Microbiome*, 2018, 6: 135.
- [14] Schroeder BO. Fight them or feed them; how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2019, 7: 3-12.
- [15] Nastasi C, Candela M, Bonefeld CM, et al. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16148.
- [16] Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages [J]. *Immunity*, 2019, 50: 432-445. e7.
- [17] 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.
- [18] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341: 569-573.
- [19] Wu W, Sun M, Chen F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43 [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10: 946-956.
- [20] Sun M, Wu W, Chen L, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 3555.
- [21] Bachem A, Makhlof C, Binger KJ, et al. Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8 (+) T Cells [J]. *Immunity*, 2019, 51: 285-297. e5.
- [22] Yang W, Yu T, Huang X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 4457.
- [23] 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: 232-236.
- [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] Mizuno M, Noto D, Kaga N, et al. The dual role of short fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune disease models [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0173032.
- [26] Rodriguez-Carrio J, Lopez P, Sanchez B, et al. Intestinal Dysbiosis Is Associated with Altered Short-Chain Fatty Acids and Serum-Free Fatty Acids in Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 23.
- [27] Zegarra-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.
- [28] Haghikia A, Jorg S, Duscha A, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine [J]. *Immunity*, 2015, 43: 817-829.
- [29] Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 965-977.

- [30] 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 Sjogren's Syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8733.
- [31] Chen X, Su W, Wan T, et al. Sodium butyrate regulates Th17/Treg cell balance to ameliorate uveitis via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 142: 111-119.
- [32] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases [J]. *Nature*, 2019, 569: 655-662.
- [33] Biagioli M, Carino A, Cipriani S, et al. The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis [J]. *J Immunol*, 2017, 199: 718-733.
- [34] Krautkramer KA, Fan J, Backhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 77-94.
- [35] Singh NP, Singh UP, Rouse M, et al. Dietary Indoles Suppress Delayed-Type Hypersensitivity by Inducing a Switch from Proinflammatory Th17 Cells to Anti-Inflammatory Regulatory T Cells through Regulation of MicroRNA [J]. *J Immunol*, 2016, 196: 1108-1122.
- [36] Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4 (+) CD8alphaalpha (+) T cells [J]. *Science*, 2017, 357: 806-810.
- [37] Pongratz G, Lowin T, Sewerin P, et al. Tryptophan metabolism in rheumatoid arthritis is associated with rheumatoid factor and predicts joint pathology evaluated by the Rheumatoid Arthritis MRI Score (RAMRIS) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37: 450-457.
- [38] Hasan H, Ismail H, El-Orfali Y, et al. Therapeutic benefits of Indole-3-Carbinol in adjuvant-induced arthritis and its protective effect against methotrexate induced-hepatic toxicity [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18: 337.
- [39] Langan D, Perkins DJ, Vogel SN, et al. Microbiota-Derived Metabolites, Indole-3-aldehyde and Indole-3-acetic Acid, Differentially Modulate Innate Cytokines and Stromal Remodeling Processes Associated with Autoimmune Arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22.
- [40] Rothhammer V, Mascalfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nat Med*, 2016, 22: 586-597.
- [41] Lamas B, Richard ML, Leducq V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands [J]. *Nat Med*, 2016, 22: 598-605.
- [42] Stockinger B, Shah K, Wincent E. AHR in the intestinal microenvironment: safeguarding barrier function [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 559-570.
- [43] Funabashi M, Grove TL, Wang M, et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome [J]. *Nature*, 2020, 582: 566-570.
- [44] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 111-128.
- [45] Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, et al. Bile Acids Activated Receptors Regulate Innate Immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1853.
- [46] Hang S, Paik D, Yao L, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation [J]. *Nature*, 2019, 576: 143-148.
- [47] Song X, Sun X, Oh SF, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORgamma (+) regulatory T cell homeostasis [J]. *Nature*, 2020, 577: 410-415.
- [48] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J]. *Science*, 2018, 360: eaan5931.
- [49] Chen W, Wei Y, Xiong A, et al. Comprehensive Analysis of Serum and Fecal Bile Acid Profiles and Interaction with Gut Microbiota in Primary Biliary Cholangitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58: 25-38.
- [50] Li B, Zhang J, Chen Y, et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1946366.
- [51] Bartikoski BJ, De Oliveira MS, Do Espirito Santo RC, et al. A Review of Metabolomic Profiling in Rheumatoid Arthritis: Bringing New Insights in Disease Pathogenesis, Treatment and Comorbidities [J]. *Metabolites*, 2022, 12: 394.
- [52] Li ZY, Zhou JJ, Luo CL, et al. Activation of TGR5 alleviates inflammation in rheumatoid arthritis peripheral blood mononuclear cells and in mice with collagen II-induced arthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20: 4540-4550.
- [53] He J, Chan T, Hong X, et al. Microbiome and Metabolome Analyses Reveal the Disruption of Lipid Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1703.
- [54] Lian F, Wang Y, Chen J, et al. Activation of farnesoid X receptor attenuates liver injury in systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32: 1705-1710.
- [55] Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Cariello M, et al. Fibroblast Growth Factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of Farnesoid X Receptor [J]. *EBioMedicine*, 2020, 54: 102719.

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

(本文编辑: 李娜)