

肠道菌群与系统性红斑狼疮

陈蓓迪, 赵丽丹, 张 焯

中国医学科学院 北京协和医学院 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 临床免疫中心, 北京 100730

通信作者: 赵丽丹 电话: 010-69159952, E-mail: zhaolidan@hotmail.com

【摘要】 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以慢性炎症和多器官损害为特征的自身免疫性疾病, 主要累及育龄期女性, 目前尚无法根治。SLE 病因不明, 发病风险与遗传及环境因素相关。近年来研究表明, SLE 患者存在肠道菌群组成和功能紊乱, 继而可引起肠道屏障功能破坏、慢性炎症和自身免疫激活, 这可能是 SLE 发生发展的重要机制。本文对这一领域的相关研究进展予以概述, 探讨菌群干预作为 SLE 防治新策略的潜在应用价值, 并对未来 SLE 相关肠道菌群研究的发展方向进行展望。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 肠道菌群; 发病机制; 菌群干预

【中图分类号】 R593.24; R378 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)03-0258-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200056

Gut Microbiota and Systemic Lupus Erythematosus

CHEN Bei-di, ZHAO Li-dan, ZHANG Xuan

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

Corresponding author: ZHAO Li-dan Tel: 86-10-69159952, E-mail: zhaolidan@hotmail.com

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common autoimmune disease characterized by chronic inflammation and multi-organ damage and mainly affects women of childbearing age. SLE can only be controlled but not cured currently. The occurrence and development of SLE were reported to be associated with genetic factors as well as environmental triggers. In recent years, mounting evidence showed that there were compositional and functional changes in the gut microbiota of SLE patients. Also, the disturbed gut microbiota was suggested to partake in SLE pathogenesis by damaging the gut barrier, as well as inducing or aggravating chronic inflammation and autoimmunity. This review summarized the progress of research on the gut microbiota in SLE, discussed the clinical value of gut microbiota-related interventions, and envisions the future direction of research related to gut microbiota in lupus.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; gut microbiota; pathogenesis; microbiota-related intervention

Med J PUMCH, 2020, 11(3): 258-263

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以慢性炎症和多器官损害为特征、伴随多种血清自身抗体形成的自身免疫性疾病, 主要累及育龄期女性, 具有一定致残率和致死率, 目前尚无法根治。SLE 病因不明, 发病风险与遗传及多种环境因素密切相关, 其中就包括数目庞大的人体共生菌群^[1]。大量队列研究通过对粪便的宏基因组 (即菌群基因组) 测序发现 SLE 患者存在不同层面的肠道菌群紊乱, 代谢组研究也对此提供了佐证。动物干预研究则一定程度上揭示了紊乱肠道菌群参与 SLE 发病的分子机制。本文对该领域现有研究结果进行汇总和分析, 并讨论异常肠道菌群参与 SLE 发生发展的机制和未来研究方向, 以及将菌群干预应用于 SLE 防治策略的可能。

1 肠道菌群与免疫

人体皮肤和黏膜表面定植着大量菌群, 其中肠道菌群含量最为丰富、功能最为复杂。研究表明肠道菌群的基因组含量约是人体基因组的 150 倍^[2], 其稳态对消化、内分泌、免疫和神经等系统的正常功能至关重要。肠道屏障是菌群和宿主相互作用的界面, 人体与菌群长期共同演进、共生互利。人体免疫系统既能够耐受有益/无害的共生菌, 又能协同共生菌抵御致病菌的入侵; 而人体免疫系统的发育和功能也受到肠道菌群的显著影响。广谱抗生素处理或在无菌条件 (germ free, GF) 下饲养的小鼠, 其免疫组织形态和功能会有不同程度缺陷^[3]。例如, GF 小鼠浆细胞和分泌型 IgA 均减少, 脾脏和肠道 CD4⁺T 及 CD8⁺T 细胞减少, 肠道固有层辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 17 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 受到不同程度的抑制。人体研究则发现早期环境细菌暴露不足可导致将来发生哮喘、过敏和自身免疫病的风险增高^[4]。近年来研究也表明, 特定的菌群可影响 Treg/Th17 细胞的平衡、调节宿主髓系细胞生成、驱动中性粒细胞老化、影响肠道定居巨噬细胞的迁移与更新、调控宿主相关基因表达, 进而影响宿主的固有免疫和适应性免疫应答^[5]。例如, 条件致病菌分节丝状菌 (segmented filamentous bacteria, SFB) 和鼠柠檬酸杆菌可通过黏附小肠上皮诱导致炎性 Th17 的产生^[6], 而属于 IV、XIVa 和 XVIII 亚群的梭状芽胞杆菌则可通过诱导 Treg 抑制肠道炎症^[7], 这提示肠道菌群不仅对宿主免疫系统发育不可或缺, 还可多方面调节免疫细胞功能, 从而参与自身免疫病的发生发展。因

此寻找对肠道菌群整体功能改变产生关键作用的菌种或菌株, 探究其免疫调节的具体机制, 可揭示 SLE 深层发病机制并为开发防治策略提供新的视角和思路。

2 系统性红斑狼疮相关肠道菌群改变

随着高通量测序技术的发展, 研究人员已经能够对肠道菌群的基因组、转录组、代谢组乃至蛋白组进行高通量和高精度检测, 以获得丰富的菌群信息。2014 年就有研究通过分析缓解期 SLE 患者的粪便宏基因组, 发现在菌门水平, 厚壁菌门/拟杆菌门的比例降低, 此为 SLE 患者肠道菌群改变的代表性特征^[8], 该结果随后被另一独立队列研究证实^[9]。此后研究人员开始关注属种水平上更为细致的肠道菌群变化。例如, 有研究报道 SLE 患者肠道在菌属层面链球菌属和乳杆菌属显著增多, 而费氏杆菌属显著减少^[10], 且链球菌属及其菌种咽峡炎链球菌与 SLE 疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 呈正相关, 说明其对 SLE 具有潜在致病作用。此外, 还有研究比较了 SLE 患者与原发性干燥综合征 (primary Sjogren's syndrome, pSS) 患者的肠道菌群, 结果显示, 与健康人菌群相比, SLE 和 pSS 患者的肠道菌群组成更为相似; 而与疾病分类相比, 某些临床症状 (例如口干) 与菌群组成相关性更显著^[11]。

早期 SLE 菌群研究多采用 16s rDNA 基因测序, 该方法精确度较低, 无法直接提供菌群功能信息。本课题组通过采取鸟枪法测序对 SLE 患者粪便菌群进行了全基因组测序, 并比较未治疗 SLE 患者和健康人之间以及 SLE 患者治疗前与治疗好转后的肠道菌群差异, 发现梭菌 ATCC BAA-442、脆弱拟杆菌和瘦梭状芽胞杆菌在 SLE 患者肠道富集、而治疗后丰度下降; 对口腔和肠道菌种数据进行同源性生信分析发现, 仅 SLE 患者的口腔炎症相关菌种 (包括龈裂陌生物菌、*Shuttleworthia satelles* 和马西放线菌) 与口腔对应肠道菌种高度同源, 这提示 SLE 肠道富集的致炎菌可能来源于口腔^[12]。

另有研究表明, SLE 患者肠道的活泼瘤胃球菌丰度显著增高, 狼疮性肾炎患者尤为显著, 且该菌丰度与 SLEDAI 显著正相关^[13]。通过将该菌种的 8 种不同菌株酶解, 研究人员发现其中一种菌株的酶解产物能与 SLE 患者血清结合, 究其根源为该菌株的一种脂多糖能使 SLE 患者产生特异性抗体, 还能与抗双链 DNA 抗体产生交叉反应。不仅如此, 在炎症性肠病

和脊柱关节炎患者中也可发现肠道活泼瘤胃球菌显著增多^[14-15], 在类风湿关节炎患者中活泼瘤胃球菌还与 HLA-DRB1 易感基因型显著相关^[16]。由此可见, 活泼瘤胃球菌很可能作用于免疫应答和调节的多个环节, 从而参与多种自身免疫病进展。

3 肠道菌群参与系统性红斑狼疮的发病机制

SLE 患者的队列研究仅显示了肠道菌群异常与 SLE 的相关性, 而异常肠道菌群是否促进了 SLE 的发生进展, 即二者之间是否存在因果关系, 则需要干预研究加以探索和论证。有研究表明, 狼疮易感的 New-Zealand Black 小鼠在 GF 条件下饲养时其肾脏损害显著变轻^[17]。与此相似, 抗生素联合干预也可使狼疮小鼠整体病情减轻、自身抗体减少^[18], 而将狼疮小鼠的粪菌移植给 GF 小鼠可使其血清抗双链 DNA 抗体增高^[19]。由此可见, 肠道菌群异常很可能是 SLE 发生、发展中的重要环节之一。目前已有证据表明, 异常肠道菌群引起的易位和免疫失衡在 SLE 发病中发挥重要作用。

3.1 菌群易位

肠道屏障是肠道菌群和宿主内环境的重要分界线, 其完整性是肠道菌群发挥正常生理功能及宿主防御细菌进入无菌内环境的保障。在 SLE 和其他一些自身免疫性疾病中均发现了肠道屏障破坏和肠道渗漏的证据^[13,20]。例如 SLE 患者血浆脂多糖(革兰氏阴性菌的内毒素, 多半来自于肠腔)水平显著增高, 且与抗双链 DNA 抗体的水平呈正相关^[21]。在 SLE 患者肝脏而非健康肝脏活检标本中可检测到鸡肠球菌的核酸, 离体组织培养显示该菌可跨越狼疮小鼠的肠道屏障进入肝脏、脾脏、肠系膜淋巴结等组织^[18]。与此相似, 从诱导及基因敲除造模的狼疮小鼠的二级淋巴组织中, 也能分离培养以罗伊乳杆菌为主的大量细菌, 且向狼疮小鼠定植该菌能进一步加速狼疮进展^[22]。由此可见, 肠道屏障破坏、肠道细菌跨越肠壁进入循环或其他组织, 是肠道细菌及其衍生物过度接触宿主免疫细胞并异常激活免疫应答的重要基础。

生物信息学分析提示, 口腔致病菌也可沿消化道下行进入肠道发挥致病作用。比较健康人唾液样本和粪便样本的基因组特征可发现, 生理情况下即存在口腔细菌向肠道的迁移; 而在另一经典的自身免疫病——类风湿关节炎的患者中, 口腔菌向肠道的迁移率比健康人更为突出^[23]。本课题组前期通过不同部位样本基因组特征比对分析也发现, 在 SLE 患者肠道

中存在口腔炎症相关的菌种富集, 且 SLE 肠道富集的多重细菌均有口腔来源^[12]。SLE 患者确实具有较高的慢性牙周炎患病率, 且伴有慢性牙周炎的 SLE 患者其口腔细菌载量比普通慢性牙周炎患者高得多^[24]。鉴于此, 研究 SLE 患者口腔致病菌移位至肠道的机制, 及移入肠道后对机体局部和全身免疫的影响, 将具有重要学术价值。

3.2 免疫失衡

慢性炎症损伤和自身免疫激活是 SLE 的重要特征, 肠道菌群加重 SLE 的机制必然涉及对免疫系统正常功能的干预和破坏。基于大量对生理和多种病理条件下肠道菌群与免疫互作的研究, 肠道菌群及其衍生物能对多种免疫细胞的数量和功能产生调节作用, 包括固有免疫和适应性免疫^[5,25]。其中 I 型干扰素(interferon, IFN)通路活化是 SLE 的重要标志, 而浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)能分泌大量 I 型 IFN, 从而在 SLE 发病机制中发挥重要作用。狼疮小鼠粪便移植或罗伊乳杆菌灌胃均可致受体小鼠二级淋巴组织 pDC 增多、循环 I 型 IFN 水平增高, 且 SLE 表型加重^[19,22]。同样在 SLE 发病机制中具有重要作用的还有 Th17/Treg 比例失衡。用 SLE 粪便分离菌刺激树突状细胞(dendritic cell, DC), 并将后者与初始 CD4⁺T 细胞共培养, 可诱导其向 Th17 极向分化^[26]。将鸡肠球菌灌胃给狼疮小鼠, 可增加肠道及肠系膜淋巴结的 Th17, 并促进疾病活动^[18]。动物乳杆菌定植则可减少脾脏 Treg, 加重产后狼疮小鼠的疾病活动并增加尿蛋白水平^[27]。由此可见, 在 SLE 病理背景下, 异常菌群能对多种免疫细胞亚型产生不同程度的影响。值得注意的是, 在不同肠道菌群微环境下, 特定菌种对免疫系统各部分的激活也会有所不同^[28]。未来针对“肠道菌群-免疫-SLE”的研究要充分考虑 SLE 的特殊病理改变, 在此基础上进一步研究关键菌种对关键免疫通路的调节作用, 以加深对 SLE 发病机制的理解。

分子模拟被认为是 SLE 重要的始动性发病机制之一, 病毒曾被视作提供分子模拟表位的可能来源。例如, EB 病毒的多个抗原与人体抗原片段具有相似性, 能诱导针对人体抗原的自身抗体产生, 故而 EB 病毒感染 SLE 患病风险增高^[29]。研究发现, 多种肠道细菌诱导 SLE 病情加重常伴随抗核抗体等自身抗体的增高。原来部分定植于肠道的细菌也可提供模拟人体抗原表位的细菌蛋白, 在遗传易感性个体引发持续的慢性自身免疫应答。例如, *Roseburia intestinalis* 具有 β 2-GP1 模拟表位, 识别该菌模拟表位

的T/B细胞可与 $\beta 2$ -GP1自身表位发生交叉反应而触发抗磷脂抗体综合征,其中抗 $\beta 2$ -GP1抗体亦是SLE特征性抗体之一^[30]。多形拟杆菌可产生模拟Ro60的细菌蛋白,诱导狼疮样表型、促进自身抗体产生^[31]。本课题组也通过比对SLE肠道富集菌群和已知SLE自身抗原表位,发现了具有潜在分子模拟作用的细菌肽,体外实验证实其中一些细菌模拟肽具有显著致炎作用^[12]。由此可见,作为一种特殊的菌群致病机制,分子模拟对自身免疫的激活在SLE菌群研究中亦不容忽视,该机制为异常肠道菌群直接诱发(而不仅是加重)SLE的可能性提供了支持。

4 系统性红斑狼疮菌群相关防治措施

肠道菌群相关免疫调节机制具有重要临床应用潜能,已有大量研究开始探索通过调节肠道菌群组成和功能以干预疾病进展。针对SLE的菌群干预治疗仍处于研究初期,但可借鉴菌群领域的整体发展趋势展望和预测未来采用菌群防治SLE的发展方向。

改变饮食习惯被认为是调节肠道菌群最为自然、副作用最少的方式。研究人员分别对狼疮小鼠采用3种不同的商业饮食配方进行饲养,发现各组SLE表型严重程度具有显著差异,且与毛螺菌科的丰度呈正相关^[32]。研究表明,肠道菌群的常见代谢物短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是饮食改变介导SLE表型改善的重要机制。SCFA由结肠细菌降解宿主摄入的膳食纤维形成,以丁酸为代表,其生理功能主要是为细菌和肠壁细胞提供能量、加强肠壁屏障、抑制异常炎症^[33]。饮水添加丁酸钠可通过抑制浆细胞分化、抗体类型转换和体细胞高频突变改善狼疮小鼠的病情^[34],也可减少狼疮小鼠pDC数量、逆转肠道渗漏^[22]。饮食添加充足的膳食纤维能增高肠道SCFA浓度,已证实富含膳食纤维的饮食能一定程度改善狼疮表型^[22]。

益生菌和益生元也是调节肠道菌群的常见手段,前者是一定剂量下有益于宿主健康的活体微生物,而后者是可被宿主有益微生物选择性利用的底物。多项研究显示,乳杆菌属的混合菌株对狼疮小鼠病情具有改善作用,包括减轻肾脏和肝脏炎症、修复受损肠壁屏障等^[35-37]。此外,发酵乳杆菌菌株CECT5716可使狼疮小鼠血压降低、炎性表型减轻,从而减少心血管损害^[38]。对益生元的研究相对较少,在SLE中尚未见报道。粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是近年发展起来的菌群干预手段,该

方法的理论基础是将健康人菌群整体移植给患者,从而有利于患者的自身异常菌群恢复平衡,FMT已被证实对复发难治性艰难梭菌感染具有良好疗效^[39]。FMT用于SLE治疗的价值仍有待研究,但FMT的潜在风险如组成成分不清晰、可能携带潜在条件致病菌等^[40],对于SLE这一免疫异常人群未必适用。未来的菌群干预手段会逐渐向标准化、靶向化发展,用有限已知的菌群或有益的菌群代谢物治疗或可成为潜在治疗方式,但真正用于SLE患者的防治还有很长的路要走。

5 小结与展望

肠道菌群在宿主体内形成重要的微生态环境,不仅与宿主相互作用密切,成员之间亦相互影响。其组成和功能十分复杂,受到饮食、地域、种族等多方面因素影响,并具有巨大潜能。包括SLE在内的多种免疫相关疾病存在肠道菌群的组成和功能异常,异常的肠道菌群可通过破坏肠道屏障、促进慢性炎症和分子模拟等机制对SLE的发生和发展起到促进作用。干预肠道菌群在动物实验中也显示出一定的治疗潜能。但总体而言,目前对于SLE患者的肠道菌群研究普遍存在一定缺陷,包括样本量较小、检测手段单一、未排除药物治疗等混杂因素影响等,且多为横断面研究。此外,基于SLE动物模型的研究中,对细菌介导免疫病理的机制探讨尚不够深入。未来应通过多组学手段分析肠道菌群,同时结合SLE患者的临床表型、免疫表型等,对患者队列进行纵向时间序列追踪,以期能够得到更加可靠、更为一致的菌群改变,并进一步针对这些细菌或相关代谢物进行探索,为SLE患者的临床防治积累更多理论基础。

此外,考虑到肠道菌群组成和功能的复杂性,还需更多系统性研究深入理解肠道菌群功能及其与宿主的相互作用。通过寻找发挥决定性作用的关键细菌或关键功能,探索其影响宿主免疫的具体机制,加深对异常肠道菌群参与SLE发病的理解,最终形成可用于临床SLE防治的个体化可行性策略。

参 考 文 献

- [1] Van de Wiele T, Van Praet JT, Marzorati M, et al. How the microbiota shapes rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12: 398-411.

- [2] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464: 59-65.
- [3] Sethi V, Vitiello GA, Saxena D, et al. The Role of the Microbiome in Immunologic Development and its Implication For Pancreatic Cancer Immunotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 2097-2115. e2.
- [4] Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, et al. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies [J]. *Immunotargets Ther*, 2015, 4: 143-157.
- [5] Skelly AN, Sato Y, Kearney S, et al. Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 305-323.
- [6] Atarashi K, Tanoue T, Ando M, et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells [J]. *Cell*, 2015, 163: 367-380.
- [7] 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.
- [8] Hevia A, Milani C, Lopez P, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus [J]. *mBio*, 2014, 5: e01548-14.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] van der Meulen TA, Harmsen HJM, Vila AV, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2019, 97: 77-87.
- [12] Chen B, Jia X, Xu J, et al. Proinflammatory and autoimmunogenic gut microbiome in systemic lupus erythematosus [OL]. *BioRxiv*, 2019. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/621995v1>.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1614-1622.
- [16] Asquith M, Sternes PR, Costello ME, et al. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71: 1642-1650.
- [17] Unni KK, Holley KE, McDuffie FC, et al. Comparative study of NZB mice under germfree and conventional conditions [J]. *J Rheumatol*, 1975, 2: 36-44.
- [18] 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.
- [19] Ma Y, Xu X, Li M, et al. Gut microbiota promote the inflammatory response in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Mol Med*, 2019, 25: 35.
- [20] Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, 42: 71-78.
- [21] Ogunrinde E, Zhou Z, Luo Z, et al. A Link Between Plasma Microbial Translocation, Microbiome, and Autoantibody Development in First-Degree Relatives of Systemic Lupus Erythematosus Patients [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71: 1858-1868.
- [22] 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.
- [23] Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract [J]. *Elife*, 2019, 8. pii: e42693.
- [24] Correa JD, Calderaro DC, Ferreira GA, et al. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status [J]. *Microbiome*, 2017, 5: 34.
- [25] 焦禹豪, 陈蓓迪, 张烜. 肠道菌群在天然免疫系统中的作用 [J]. *协和医学杂志*, 2019, 10: 257-262.
- [26] Lopez P, de Paz B, Rodriguez-Carrio J, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24072.
- [27] Mu Q, Cabana-Puig X, Mao J, et al. Pregnancy and lactation interfere with the response of autoimmunity to modulation of gut microbiota [J]. *Microbiome*, 2019, 7: 105.
- [28] Ansaldo E, Slayden LC, Ching KL, et al. Akkermansia muciniphila induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis [J]. *Science*, 2019, 364: 1179-1184.
- [29] Li ZX, Zeng S, Wu HX, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19: 23-36.
- [30] 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.
- [31] 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. pii: eaan2306.
- [32] Edwards MR, Dai R, Heid B, et al. Commercial rodent diets differentially regulate autoimmune glomerulonephritis, epigenetics and microbiota in MRL/lpr mice [J]. *Int Immunol*, 2017, 29: 263-276.
- [33] Gill PA, van Zelm MC, Muir JG, et al. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48: 15-34.
- [34] White CA, Pone EJ, Lam T, et al. Histone deacetylase inhibitors upregulate B cell microRNAs that silence AID and Blimp-1 expression for epigenetic modulation of antibody and autoantibody responses [J]. *J Immunol*, 2014, 193: 5933-5950.
- [35] Tzang BS, Liu CH, Hsu KC, et al. Effects of oral Lactobacillus administration on antioxidant activities and CD4⁺ CD25⁺ forkhead box P3 (FoxP3)⁺ T cells in NZB/W F1 mice [J]. *Br J Nutr*, 2017, 118: 333-342.
- [36] 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.
- [37] Mu Q, Zhang H, Liao X, et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota [J]. *Microbiome*, 2017, 5: 73.
- [38] Toral M, Robles-Vera I, Romero M, et al. Lactobacillus fermentum CECT5716: a novel alternative for the prevention of vascular disorders in a mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. *FASEB J*, 2019, 33: 10005-10018.
- [39] Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications [J]. *Lancet*, 2019, 394: 420-431.
- [40] 张发明, 李玥. 粪菌移植治疗炎症性肠病的争议 [J]. *协和医学杂志*, 2019, 10: 211-215.

(收稿日期: 2020-03-01)

· 封面故事 ·

别让花儿在绽放之时凋谢

北京协和医学院临床医学 (八年制) 2014 级 刘芃昊

本期封面以“白雪公主和七个小矮人”的形象呈现。年轻美丽的姑娘身着华美的婚纱，垂眸颌首，一头热烈的红发映衬出只有这个年纪才有的火一样的青春，蝶形舞会面纱尽管遮住了她的容颜，但遮不住她火热的青春气息，斑斓的蝴蝶也闻香而动，驻留在她的指尖，小矮人们共同奏乐欢歌，尽情畅享这美妙的时光。尽管画面温馨动容，但本期与之相契合的医学概念却是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 这一难缠的疾病！红发和蝴蝶代表特征的蝶形红斑和皮疹，年轻的女孩代表该病好发的年龄段，而七个小矮人则是代表受累的各个器官，包括胃肠道、呼吸系统、心血管系统、骨关节、神经系统、泌尿系统的各个脏器。美好画面与主题概念之间的矛盾，突出了人们无法言说的扼腕叹惜以及面

对 SLE 时的无助。

作为医学生，在课堂上所了解到的 SLE 与许多其他疾病一样，有着明确的临床表现和诊断标准，印象较深的只是其症状遍布全身，甚至得靠编一些讨巧的口诀才能记住。而这份“重点知识”的分量却只有在我亲身面对 SLE 患者时才真正深切地感受到。

许许多多本应在“后浪”里憧憬未来的姑娘们，或为自己理想打拼的青年们，抑或是那些憧憬着孩子茁壮成长的年轻妈妈们，正在饱受 SLE 的煎熬。幸而随着临床和基础研究的进展，SLE 的诊治水平得以不断提高，从非特异性抗炎治疗，到特异性免疫抑制以及多靶点药物治疗，正在使越来越多的 SLE 患者受益，让这些花儿能够在美好的年华尽情绽放！