

## 编者按

类风湿关节炎是风湿免疫科较常见的一种病因未明的慢性、全身性、自身免疫性疾病,呈多基因遗传,主要累及周围关节,呈对称性分布,女性发生率远高于男性,临床表现为受累关节晨僵、疼痛肿胀、畸形及功能下降或丧失。据估计,全球类风湿关节炎患者占总人口的 0.5%~1.0%,其渐进式的发病特点对患者的心理和生理造成重大的影响,给患者和社会带来了沉重的经济负担。本期“特别关注”栏目聚焦类风湿关节炎的相关研究进展,重点关注肠道菌群与类风湿关节炎的相关性研究及巨噬细胞炎症极化在类风湿关节炎中的作用,旨在分享相关的临床经验和最新的研究进展,加强类风湿关节炎防治健康宣传教育,提高全民意识,助力健康中国行动。

## 肠道菌群与类风湿关节炎的相关性研究

乔 军 宋 珊 赵 蓉 常敏静 张升校 李小峰

**摘 要** 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜炎症、软骨损伤和骨破坏为主要表现的慢性自身免疫性疾病,发病原因主要包括遗传和环境因素。近年来有研究表明,肠道菌群在 RA 的发生、发展中起重要作用。本文整理了近年来国内外的相关研究报道,旨在梳理肠道菌群如何通过调节免疫细胞和破坏肠黏膜屏障等机制影响 RA 的发生、发展及相关的治疗方法,为 RA 的预防和治疗提供理论依据。

**关键词** 肠道菌群 类风湿关节炎 肠道稳态 治疗

**中图分类号** R593.2

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.002

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜炎症、软骨损伤和骨破坏为主要特征的慢性炎症性自身免疫性疾病,其发病机制尚不明确,但通常认为其病因主要与遗传易感性和环境因素等有关。RA 在我国所困扰的人口约占总人口的 0.35%,严重影响患者的生活质量,目前急需新的研究和治疗方法<sup>[1]</sup>。

胃肠道被数百万亿种不同的原核微生物大量定殖,包括细菌、真菌和病毒,统称为肠道微生物群<sup>[2]</sup>。肠道微生物群包含 1000 多种不同种类的微生物,其数量比人体细胞数还要多,大约为后者的 10 倍,厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门以及放线菌门在其中所占的比例为 99%<sup>[3]</sup>。在正常生理条件下,人类肠道微生物群是一个稳态的生态系统,具有对宿主健康重要的多项功能和相互关系,包括帮助人体进行营养吸

收、合成以及能量转化、代谢,调节机体免疫应答以抵御外界病原菌入侵和机体对自身抗原的免疫反应<sup>[4]</sup>。这种平衡的破坏会导致生态失调并增加罹患疾病的风险。近年来大量研究表明,肠道菌群作为重要的环境因素之一,密切参与 RA 的发生、发展,为 RA 的治疗提供新思路<sup>[5,6]</sup>。

## 一、RA 患者肠道菌群特征

流行病学研究表明,RA 致病机制非常复杂,与遗传和环境等因素密切相关。McInnes 等<sup>[7]</sup>研究显示,同卵双胞胎 RA 患者的发病一致率为 15%~30%,表明环境因素是诱发遗传易感个体患病的因素之一。此外,大量临床研究发现,RA 患者肠道微生物的组成与健康人比较发生了明显改变。

Scher 等<sup>[8]</sup>通过 16S rRNA 测序发现,美国早期未经治疗的 RA 患者中普氏菌(*Prevotella copri*, *P. copri*)的丰度相比于健康对照组明显升高,而有益菌如拟杆菌和梭状芽胞杆菌的丰度则明显降低;同时发现普氏菌的丰度与 HLA DRB-1 风险等位基因的缺失相关。Maeda 等<sup>[9]</sup>研究显示,大约有 33% 日本早

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82001740)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院风湿免疫科

通信作者:李小峰,博士生导师,教授,电子信箱:lx\_f\_9859@sx-

mu.edu.cn

期未经治疗的 RA 患者肠道中普氏菌的丰度明显增加,以普氏菌为主的微生物群使得肠道内分布的反应性 T 细胞有效激活,诱导自发型类风湿性关节炎小鼠出现 Th17 细胞依赖性关节炎。相比之下,另一项研究表明,从人类肠道中的共生细菌中分离出的普氏菌(*Prevotella. histicola*, *P. histicola*)使得 HLA-DQ8 小鼠胶原蛋白诱导关节炎程度极大的降低<sup>[10]</sup>。研究显示,*P. histicola* 的序列与 *P. copri* 的序列完全不同。这些结果支持了不同的普氏菌对关节炎有不同影响的观点。综合来看,对于 RA 患者来讲,普氏菌有一定概率为其优势菌群,且在很大程度上与 RA 的发生、发展有关。

Zhang 等<sup>[11]</sup>通过宏基因组测序发现,中国早期未经治疗的 RA 患者嗜血杆菌的丰度显著减少,并且与血清自身抗体水平呈显著负相关。研究还表明,在 RA 患者中观察到的菌群失调在使用改善病情抗风湿药物治疗后可得到部分改善。近年来另一项研究中,Chen 等<sup>[12]</sup>以 RA 患者作为研究对象发现,伴随着病程增加,类风湿因子效价增加。此时,肠道菌群将会具有相对更低的丰富度以及多样性,同样观察到使用改善病情抗风湿药物治疗后,患者表现出肠道微生物群落的改善。整体来看,RA 发病可能与肠道微生物生态失调有一定的关联性。

## 二、肠道菌群参与 RA 的发病机制

1. 免疫调节细胞失衡:肠道菌群对 RA 发病机制的影响主要表现在黏膜免疫上,与免疫调节细胞有关。研究表明,有发展成为 RA 风险的患者中存在免疫异常,例如免疫调节细胞的激活或抑制,这些异常通常先发生在局部,随后在全身发生<sup>[13]</sup>。RA 患者常表现出循环 Treg 细胞的功能缺陷以及血浆和滑液中 Th17 细胞的增加。由巨噬细胞和树突细胞衍生的 TGF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-21 和 IL-23 提供了促进 Th17 细胞和抑制 Treg 细胞分化的内环境,到了免疫细胞稳态,进而出现炎症。肠道菌群可对黏膜免疫(由 Th17-Treg 细胞的平衡介导)进行调节,进而对肠道免疫产生影响<sup>[14]</sup>。Feng 等<sup>[15]</sup>研究发现,在 K/BxN 小鼠模型中,分段丝状细菌(*segmentous filamentous bacteria*, SFB)可以诱导促炎的 Th17 细胞分化,加重关节炎的症状。Atarashi 等<sup>[16]</sup>研究发现,梭菌属细菌可促进 Treg 细胞的发育,抑制梭菌属细菌的增殖和分化,可减轻关节炎的症状。双歧杆菌属通过促进 Th17-Treg 细胞稳态失衡和 Toll 样受体信号转导(TLR2-TLR4)介导来触发该模型中的关节炎。

因此,肠道菌群的组成在 Th17/Treg 细胞平衡中发挥着关键作用。

2. 肠道屏障功能紊乱:虽然小肠有相当大的表面积暴露于外界,但肠道的上皮细胞形成了一个动态的物理屏障,防止肠道内的有害物质穿过肠黏膜进入其他组织。有研究报道,RA、强直性脊柱炎和炎症性肠病患者均会出现肠道屏障通透性异常以及细菌易位<sup>[17]</sup>。肠道屏障破坏的首要机制是增加连蛋白的产生,肠道菌群紊乱是肠上皮细胞释放连蛋白的触发因素之一<sup>[18]</sup>。连蛋白主要通过分解紧密连接蛋白-1 和闭锁蛋白来降低肠上皮细胞紧密连接的完整性,进而破坏肠道的屏障功能<sup>[19]</sup>。近年来的一项转基因小鼠实验发现,相比于关节炎抗性 \*0402 小鼠,关节炎易感 \*0401 小鼠表现出黏膜通透性增加和 Th17 细胞相关基因表达的改变。因此,肠道屏障功能陷入紊乱,且显著增加肠道通透性和细菌易位,这些因素对于自身免疫反应具有明显的促进作用。

## 三、重建肠道微生态在 RA 防治中的应用

1. 饮食干预:饮食干预可能是通过恢复肠道微生物群治疗 RA 的一种理想方法,几乎没有不良反应<sup>[20]</sup>。迄今为止,在 RA 试验的饮食干预措施中,只有素食或地中海饮食被证明有助于疾病活动的降低<sup>[21]</sup>。膳食纤维和多酚是素食或地中海饮食带来益处的主要贡献者,这两种成分被证明对于 RA 有重要的缓解作用<sup>[22]</sup>。动物模型中的相关实验证明,膳食纤维摄入后,被肠道菌群分解产生短链脂肪酸,其中丁酸盐能够增强肠道黏膜屏障功能,对肠道起保护作用。同时多酚中的天然类黄酮白藜芦醇可以通过影响肠道菌群进而在 RA 中发挥抗炎作用<sup>[23]</sup>。一项对 RA 患者使用高纤维膳食饮食的可行性研究发现,饮食干预后,RA 患者外周血 Treg 细胞增多,骨侵蚀标志物减少,临床症状也得到改善<sup>[24]</sup>。

2. 传统药物:抗风湿药物(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)可以通过调节免疫功能和直接作为微生物细胞代谢中的外源性物质来扰乱微生物成分起作用。Rodrigues 等<sup>[25]</sup>研究发现,与健康对照组比较,接受 DMARDs 治疗的 RA 患者粪便样本中拟杆菌和普氏菌的相对丰度增加,而梭状芽胞杆菌的相对丰度降低。一项甲氨蝶呤治疗 RA 患者的研究发现,甲氨蝶呤治疗与肠杆菌相对丰度的降低相关,这可能是由于甲氨蝶呤可以影响由细菌表达的高度保守的二氢叶酸还原酶,因此可能对细菌存活和增殖产生脱靶效应<sup>[26]</sup>。另外一项研究发现,使用羟基

氯喹治疗的 RA 患者肠道菌群的丰富度和多样性显著增加,这可能与羟氯喹能恢复产生丁酸盐的菌群数量(例如粪杆菌)有关<sup>[12]</sup>。在接受依那西普(TNF- $\alpha$ 拮抗剂)治疗的 RA 患者的肠道微生物群中,蓝藻门细菌增加,梭状芽胞杆菌和 $\delta$ -变形菌纲减少。其他细胞因子抑制剂(例如 IL-6 等)对 RA 相关肠道微生物群的影响有待于进一步研究。

3. 益生菌:通过益生菌恢复肠道微生物菌群失调正在成为预防和治疗 RA 的潜在方法<sup>[27]</sup>。益生菌是一种含有活微生物的补充剂,可以改变微生物群的组成,当给予足够的量时,会给宿主带来益处。益生菌主要通过抗菌作用、增强黏膜屏障功能和免疫调节 3 种方式发挥其有益作用。动物模型中以口服干酪乳杆菌为例:在佐剂性关节炎大鼠模型中,口服干酪乳杆菌能抑制关节肿胀,降低关节炎评分,改善骨破坏并使部分乳酸菌菌株恢复正常,同时降低促炎性细胞因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-6 等的表达;在胶原诱导关节炎小鼠模型中,口服干酪乳杆菌可通过减少促炎性细胞因子而抑制环氧合酶-2,具有抗关节炎作用<sup>[28]</sup>。此外,对干酪乳杆菌等研究显示,益生菌可以调节紧密连接蛋白 1 和闭锁蛋白的表达和分布,保护肠道屏障阻止菌群易位,同时益生菌还可以通过分解产生短链脂肪酸,对肠道屏障功能起正性调节作用。目前,一些随机对照试验正在进行中,旨在研究益生菌对 RA 患者疾病活动度、免疫细胞及细胞因子的影响。但 4 个此类试验的 Meta 分析并未证明益生菌作为 RA 辅助治疗的特殊疗效。整体来说,由于在人体中的研究有限,目前还不足以证明益生菌治疗 RA 患者的有效性。为了对缓解 RA 最优的益生菌菌种进行确定,并实现对最优摄入方法以及剂量的确定,此时非常有必要展开多中心、大样本量随机对照试验。

4. 粪菌移植:粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)和益生菌一样被认为是通过恢复肠道微生物菌群失调治疗 RA 的一种潜在方法。研究表明,将 RA 患者以普氏菌为主的粪便微生物群转移到无菌自发性类风湿关节炎小鼠会导致肠道内 Th17 细胞增加,并加剧小鼠关节的炎症<sup>[9]</sup>。近年来发表了 1 例难治性 RA 患者成功接受 FMT 治疗的病例报告,但目前还没有大规模的临床研究能证明使用 FMT 治疗 RA 的有效性。如果有更多证据支持肠道微生物群变化与 RA 发生、发展之间的联系,FMT 可能是一种新的治疗选择。

## 五、展 望

肠道菌群在 RA 的发病中起重要作用,失调的菌群可以影响肠上皮细胞间的紧密连接,破坏肠道黏膜屏障,导致致病菌易位至肠固有层引起免疫反应,产生促炎性细胞及因子,并经过血液循环到达关节,引发 RA。失衡的菌群还会导致 Th17-Treg 细胞失衡,造成促炎的免疫细胞以及相关促炎性细胞因子增加,而抗炎的免疫调节细胞和抗炎性细胞因子减少,加重机体的炎性反应。总之,肠道-关节的相互作用构成了 RA 发病机制的一个重要方面。综合考虑来自关节炎实验模型和 RA 患者研究的数据,似乎在疾病临床发作之前就已经发生了微生物失调,并影响了关节炎的发展。因此,我们可以从恢复肠道微生物稳态为出发点来预防和治疗疾病的发生。饮食调节、传统药 DMARDs 等治疗可以通过调整菌群;保护肠道黏膜屏障进而改善 RA 的相关症状,对 RA 发展有正性调节作用。补充益生菌和 FMT 通过补充对机体有益的菌群来改善 RA,是目前认为的潜在治疗方法,尚未有太多的临床证据来证明它们在 RA 方面的疗效,因此还需要继续进行临床研究来收集更多有利的证据。

## 参考文献

- 1 韩宇飞,高明利,刘东武. 类风湿性关节炎的发病机制研究进展综述[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(1): 162-165
- 2 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota[J]. Biochem J, 2017, 474(11): 1823-1836
- 3 Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. Nat Med, 2016, 22(10): 1079-1089
- 4 Rinaldi E, Consonni A, Guidesi E, et al. Gut microbiota and probiotics: novel immune system modulators in myasthenia gravis? [J]. Ann NY Acad Sci, 2018, 1413(1): 49-58
- 5 董幼丹,王晓非. 肠道菌群的功与过: 类风湿关节炎诊治中的新思考[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(3): 145-148
- 6 魏慧,赵金霞,刘湘源. 肠道菌群在类风湿关节炎发病中的作用研究进展[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(21): 1723-1725
- 7 McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205-2219
- 8 Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis[J]. Elife, 2013, 2: e1202
- 9 Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(11): 2646-2661
- 10 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(12): 2878-2888



- 11 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(8): 895–905
- 12 Chen J, Wright K, Davis JM, *et al.* An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 43
- 13 Lucchino B, Spinelli FR, Iannuccelli C, *et al.* Mucosa – environment interactions in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Cells – Basel*, 2019, 8(7), doi: 10. 3390/cells8070700
- 14 Niu HQ, Li ZH, Zhao WP, *et al.* Sirolimus selectively increases circulating Treg cell numbers and restores the Th17/Treg balance in rheumatoid arthritis patients with low disease activity or in DAS28 remission who previously received conventional disease – modifying anti – rheumatic drugs [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 (1): 58–66
- 15 Yang Y, Torchinsky MB, Gobert M, *et al.* Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 152–156
- 16 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, *et al.* Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species[J]. *Science*, 2011, 331 (6015): 337–341
- 17 Vrakas S, Mountzouris KC, Michalopoulos G, *et al.* Intestinal bacteria composition and translocation of bacteria in inflammatory bowel disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e170034
- 18 El AR, Panigrahi P, Bamford P, *et al.* Host – dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123 (5): 1607–1615
- 19 Zaiss MM, Joyce WH, Mauro D, *et al.* The gut – joint axis in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(4): 224–237
- 20 梁量, 周宇, 梁坚. 类风湿关节炎与高脂饮食、肠道菌群的关系研究进展[J]. *海南医学*, 2018, 29(10): 1427–1429
- 21 Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(3): 208–214
- 22 Guerreiro CS, Calado A, Sousa J, *et al.* Diet, microbiota, and gut permeability – the unknown triad in rheumatoid arthritis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 349
- 23 Alrafas HR, Busbee PB, Nagarkatti M, *et al.* Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through induction of Tregs and suppression of Th17 cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 467–480
- 24 Hager J, Bang H, Hagen M, *et al.* The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: a feasibility study[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10), doi: 10. 3390/nu11102392
- 25 Rodrigues G, Cayres L, Goncalves FP, *et al.* Detection of increased relative expression units of bacteroides and prevotella, and decreased clostridium leptum in stool samples from brazilian rheumatoid arthritis patients: a pilot study [J]. *Microorganisms*, 2019, 7 (10), doi: 10. 3390/microorganisms7100413
- 26 Picchianti – Diamanti A, Panebianco C, Salemi S, *et al.* Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease – related dysbiosis and modifications induced by etanercept [J]. *INT J MOL SCI*, 2018, 19(10), doi: 10. 3390/ijms19102938
- 27 刘青青, 樊卫平. 益生菌对自身免疫病的作用及机制研究现状 [J]. *生命的化学*, 2021, 41(2): 260–265
- 28 Xu H, Zhao H, Fan D, *et al.* Interactions between gut microbiota and immunomodulatory cells in rheumatoid arthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 1430605

(收稿日期: 2022–04–08)

(修回日期: 2022–04–20)

(接第 129 页)

- 17 阚艳敏, 何文, 宁彬, 等. 超声造影评价单纯吸烟对颈动脉斑块内增强特征的影响 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(11): 857–861
- 18 Wang Y, Yao M, Zou M, *et al.* Relationship between serum lipid profiles and carotid intraplaque neovascularization in a high – stroke – Risk population: a cross – sectional study in china [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e021545
- 19 Tromba L, Tartaglia F, Blasi S, *et al.* Is carotid stenosis in women a gender – related condition? [J]. *J Womens Health: Larchmt*, 2016, 25(4): 348–354
- 20 刘博罕, 穆洋, 李延广, 等. 年龄对颈动脉形态特征及颈动脉斑块的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(5): 460–463
- 21 Benson JC, Lanzino G, Nardi V, *et al.* Semiautomated carotid artery plaque composition: are intraplaque CT imaging features associated with cardiovascular risk factors? [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63 (10): 1617–1626
- 22 陈桂英, 郭来敬, 廖燕华, 等. 吸烟与脉搏波传导速度、踝臂指数以及颈动脉硬化改变的相关性研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(35): 3883–3885
- 23 王世轩, 孙蓬飞, 范芳芳, 等. 外周动脉收缩压和脉压对社区人群新发颈动脉斑块预测价值研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (5): 463–466

(收稿日期: 2022–04–11)

(修回日期: 2022–04–13)