

肠道菌群在类风湿关节炎研究中的应用进展

王佳妮¹(综述),周殿友²,武丽娟^{3*}(审校)

(1.山西医科大学附属晋城大医院风湿免疫科,山西 晋城 048006;2.山西医科大学附属晋城大医院药学部,山西 晋城 048006;3.山西省晋城市第二人民医院风湿免疫科,山西 晋城 048000)

[摘要] 类风湿关节炎是一种以侵袭性、多关节滑膜炎为主要表现的慢性炎症性疾病。该病病因目前尚不明确,大多认为是遗传易感性和环境条件综合影响的结果。近年来,伴随肠道微生态理念的提出,越来越多的学者发现肠道菌群在类风湿关节炎的发生发展中可表现出双向作用。因此,深入研究肠道菌群失衡有望为类风湿关节炎的诊疗提供新思路及新方向。

[关键词] 关节炎,类风湿;胃肠道微生物组;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.02.019

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)02-0235-06

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵袭性、多关节滑膜炎为主要表现的炎性疾病。该病通常对称性侵犯近端指间关节、掌指关节等小关节,早期可出现关节红肿热痛等症状,晚期可导致不同程度的关节畸形及活动受限,若不进行及时且有效的正规治疗,将严重影响生存质量。由于发病机制尚不明确,该病的治疗目前主要依靠控制症状、延缓疾病进展,并不能达到完全治愈,因此关于 RA 发病机制及治疗的研究和探索,如今仍是 RA 的亟需解决的难题之一。肠道微生态与自身免疫性疾病的联系在 20 世纪 90 年代初提出,随即越来越多的研究显示肠道菌群结构的改变与 RA 的发病关系甚密,如 Wang 等^[1]指出特定细菌谱系的生态失调和肠道微生物群代谢的改变可导致宿主自身免疫紊乱,从而诱发 RA。本文从 RA 发病机制方面探讨了肠道微生态的改变及代谢产物调节的作用,并对部分 RA 治疗药物及益生菌与肠道微生态间的相互影响进行了阐述,还对 RA 的深入研究提出了一些建议和展望。

1 肠道菌群失衡

RA 患者肠道微生动群的组成与正常成年人存在明显差异,早期 RA 患者普雷沃菌丰度明显增加,

而拟杆菌、梭状芽孢杆菌的丰度降低^[2];在 RA 活动期,柯林斯菌属、阿克曼菌属的丰度增加,而双歧杆菌的丰度降低^[3]。这些相关研究均表明,肠道菌群的改变与 RA 的发病有一定的联系,其中普雷沃菌属被认定是 RA 触发的可能因素,还可密切影响 RA 患者的遗传风险^[4]。

此外,口腔中的牙龈卟啉单胞菌、放线菌聚集杆菌可通过促进蛋白质的瓜氨酸化及抗瓜氨酸化蛋白抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)的产生加速关节炎的发生^[5]。目前,众多临床研究认为肠道微生物对 RA 发病的主要影响表现在肠道炎症因子的产生、肠道屏障功能及肠道通透性的改变以及分子模拟。

1.1 肠道炎症 多项研究证实,肠道炎症多先于关节炎发作,肠道菌群紊乱不但引起了先天免疫细胞的异常活化,而且引起白细胞介素(interleukin, IL)-12、IL-23、干扰素 α (interferon- α , IFN- α)等促炎细胞因子上调,以及肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor- β , TNF- β)、IL-10 等抗炎细胞因子减少^[6],并使适应性免疫系统异常激活,致使 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、抗原提呈细胞的异常活化,随之引发关节炎。

有研究指出,辅助性 T 细胞(helper T cell, Th) 17 在维持肠道黏膜稳态方面起关键调节作用,并且与 RA 的疾病活动度密切相关。这是由于 Th17 细胞的不稳定使其能够在环境、炎症及遗传因素的影响下转化为其他效应类型,分泌高水平的促炎因子,导致慢性炎症以及不可逆的软骨退化和骨侵蚀^[7]。而调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)活化后能

[收稿日期]2023-08-12

[基金项目]晋城市重点科技研发项目(20210120)

[作者简介]王佳妮(1998-),女,山西朔州人,山西医科大学医学硕士研究生,从事类风湿关节炎疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:wj2825@163.com

够抑制 Th 细胞和细胞毒性 T 细胞的活化和增殖,维持自身免疫耐受。RA 患者外周血中 Th17 细胞表达增加,Treg 细胞表达降低,且 Th17/Treg 值与 Th17 相关促炎因子的血清浓度呈正相关^[8]。因此,保持 Th17/Treg 的平衡对 RA 患者的治疗具有重要意义。此外,Th17/Treg 平衡受到肠道微生物群及其代谢物的强烈调节^[9]。

也有部分观点认为,肠道菌群中的分段丝状细菌通过诱导滤泡辅助 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)在肠道炎症的发展中发挥一定的作用,从而促进关节炎的发生^[10]。由次级淋巴器官滤泡中的幼稚 CD4⁺ T 细胞分化的 Tfh 细胞可帮助生发中心(germinal center, GC)的 B 细胞产生高滴度、高亲和力的抗体,例如类风湿因子及 ACPA、抗角蛋白抗体的产生,并分化成浆细胞。因此,过量的 Tfh 细胞反应会导致 RA 及其他自身免疫性疾病的发生。同时,滤泡调节 T 细胞(follicular regulatory T cell, Tfr)可以抑制 Tfh 细胞和 GC 中的 B 细胞,肠道微生物群又可通过微调 Tfr 细胞远距离影响全身免疫。肠道生态失调触发黏膜炎症,并刺激 T 细胞和 B 细胞产生全身性炎症反应,这是炎症性关节炎发展的关键。

1.2 肠道屏障功能及肠道通透性的改变 肠道生态失调可引发肠道屏障完整性的破坏以及微生物群或其代谢物渗漏到肠道组织甚至静脉或淋巴循环中,从而激活自身免疫反应,导致局部和全身炎症。由肠上皮细胞通过紧密连接蛋白(tight junction proteins, TJ)形成和维持的肠黏膜屏障,可防止肠腔中的有害物质进入体循环并能阻挡致病抗原的入侵,其对物质的渗透性取决于 TJ 的调节^[11]。RA 患者中 TJ 的表达明显下降,肠道完整性的受损使微生物穿过肠道屏障转移至肠道组织乃至体液循环中^[12]。

Zonulin 是一种肠上皮细胞在饮食或微生物群刺激后分泌的肠毒素,是 TJ 能力和肠道屏障完整性的有效调节剂。而且,其能通过肠道屏障损伤、通透性增加、血液中细菌产物易位和炎症反应的启动,诱导关节炎的发生^[11]。

新发 RA 患者的肠上皮细胞中 TJ 咬合蛋白(occludin)和闭合蛋白 1(claudin-1)在 RNA 水平和各自免疫组织学中的表达低于健康对照组,且肠道通透性的功能评估显示,RA 患者尿液中乳果糖/甘露醇比例增加,这是肠道通透性受损的特征^[13]。同时,这些数据也表明上皮屏障功能的破坏发生在 RA 的临床早期阶段。此外,Tajik 等^[13]还通过使用

Zonulin 拮抗剂醋酸拉瑞唑来干预治疗,特异性地增加肠屏障完整性,阻止免疫细胞从肠道迁移至关节,有效改善关节炎的发作。

1.3 分子模拟 自身抗原可通过分子模拟影响自身免疫性疾病的发生。分子模拟是指肠道细菌通过模拟与自身肽共享序列的抗原导致自身反应性 T 或 B 细胞的交叉激活,从而触发自身免疫^[14]。

Pianta 等^[14]的研究表明,超过一半的 RA 患者的 T 细胞和 B 细胞反应的靶标是 N-乙酰葡萄糖胺-6-硫酸酯酶(N-acetylglucosamine-6-sulfatase, GNS)和细丝蛋白 A(filamin A, FLNA)。GNS 与普雷沃菌属和副拟杆菌属的硫酸酯酶蛋白的表位具有明显的序列同源性,而 FLNA 与普雷沃菌属和丁酸单胞菌属的蛋白表位也具有同源性,并且它们都是由组织相容性抗原-DR 抗体呈递的。这些发现确定了分子模拟在 RA 中的肠道微生物群与自身免疫的合理联系。

此外,Zhang 等^[3]通过对 RA 患者和健康对照组的粪便样本进行宏基因组霰弹枪测序及关联研究,提出源于柠檬酸杆菌、志贺菌、梭菌、拟杆菌、克雷伯菌、粪球菌等菌属的基因会对 RA 相关抗原(如胶原蛋白 XI)以及组织相容性抗原-DR 抗体 B1 * 04013 序列进行分子模拟。Garabatos 等^[15]的最新研究也指出,普雷沃菌属通过激活关节炎相关自身抗原核糖体蛋白 L23a 特异性的自身反应性 T 细胞促进小鼠关节炎的发展。因此,分子模拟可以部分解释肠道屏障功能改变与 RA 患者自身免疫发展之间的关系。

2 肠道菌群代谢产物的调节

除了肠道菌群的直接影响之外,肠道微生物群失衡导致 RA 的机制也可能与由肠道微生物产生的代谢物调节免疫功能有关。何进等^[16]指出,短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)可诱导 Treg 细胞的产生从而调节炎症反应。SCFAs 是指由 1~6 个碳原子组成的游离脂肪酸,具有被吸收或转移到细胞中的水溶性短脂族碳链,是参与机体免疫细胞分化的最常见的肠道代谢物。SCFAs 可以降低肠道 pH 值,稳定结肠环境,控制肠内微生物种群及维持肠道黏膜屏障的稳定,减少炎症反应并降低感染有害菌的风险^[17]。

肠道细菌在人体肠道中产生的主要 SCFAs 是乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐;其中,拟杆菌和一些厚壁菌可通过琥珀酸盐途径产生丙酸盐,且厚壁菌和瘤胃球菌属能产生高水平的丁酸盐,而大多数肠杆菌

和产醋酸菌、拟杆菌属容易产生高水平的乙酸盐。Yao等^[18]研究指出,SCFAs可以减少B细胞分化和自身抗体的产生,而RA患者的乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐和戊酸盐水平较健康对照组显著降低。Tajik等^[13]使用丁酸或肠道大麻素受体1激动剂改善肠道屏障的同时也观察到了关节炎的缓解,该研究认为丁酸盐恢复了FITC-葡聚糖的上皮屏障功能和胃肠道通透性并缓解关节炎症状。

此外,氨基酸代谢也可以控制肠道炎症,甚至对免疫系统产生调节作用。一项针对中国RA患者的研究报告指出,RA患者的氨基酸途径发生了显著改变,色氨酸代谢、 α -亚麻酸代谢和甘油磷脂代谢等途径失调可能有助于RA的发展,根据KEGG途径富集分析,RA组中的L-精氨酸和鸟氨酸、芳香族氨基酸和支链氨基酸合成途径被耗尽^[19]。目前,仍少有研究评估肠道微生物群产生的氨基酸代谢物与RA发病机制之间的关系,关于氨基酸代谢如何影响RA发病及进展仍需继续探索。

3 肠-关节轴的建立

肠道生态失调可通过多种途径促进RA发病机制,包括肠道菌群失调影响先天性和获得性免疫细胞的激活、肠道屏障功能的改变、分子模拟以及肠道微生物来源的代谢产物与免疫细胞之间的串扰。这些机制在RA发病机制中的相对权重仍不确定,但肠-关节轴的建立更加系统、客观地阐明了肠道菌群导致RA的发病^[20]。其中,肠道菌群的代谢产物(如短链脂肪酸、胆汁酸和氨基酸)更是作为肠关节轴的桥梁直接影响RA的发病。

在RA早期阶段,RA患者的肠道菌群维生素C降解功能较健康对照组相比明显提高。此外,大肠杆菌和牛链球菌是该机制的关键驱动菌。并且,这种现象与RA治疗靶点IL-6和TNF- α 的增高显著相关^[21]。通过人为的某种干预或方式调节肠-关节轴可达到RA患者治疗的有效目的。

4 抗炎风湿药物对肠道菌群的影响

越来越多的证据揭示了肠道微生物群、其代谢物和相关免疫细胞与RA发病机制之间的联系。但由于肠道微生物群的多样性容易被各种因素改变,科学家们又提出是否RA相关治疗药物可以通过影响肠道菌群从而改善临床症状,事实证明也确实如此。

4.1 非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) NSAIDs可通过抑

制滑膜巨噬细胞分化为树突状细胞,并抑制其对同种异体T细胞的刺激作用,有效地减轻疼痛、僵硬等症状,改善骨关节功能。目前并没有相关研究指出NSAIDs药物对改善肠道菌群失衡的有益作用,并且由于其应用广泛而引起的相关肠病也随之凸显,长期服用可导致以拟杆菌属为主的革兰阴性菌异常增殖,而乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌属减少,这可能是由于肠道菌群通过参与胆汁肠肝循环加重局部损伤、破坏代谢产物平衡并引发及异常黏膜免疫反应导致的^[22]。

4.2 改善病情抗风湿药(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) DMARDs可能也间接影响和重塑肠道微生物群的结构和功能,以调节全身免疫。DMARDs的应用可以使RA患者肠道菌群的数量及种类均发生变化。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)作为自身免疫性疾病的基石药物,可部分恢复RA患者正常的肠道微生物群组成^[3]。此外,Artacho等^[23]通过鸟枪宏基因组测序及代谢组学分析建立了一个预测模型,认为对MTX缺乏反应的RA患者与其肠道菌群耗竭MTX水平相关,这表明肠道微生物组可能对MTX代谢和治疗结果产生直接影响。需注意的是,MTX自身也可诱导胃肠道毒性,导致黏膜损伤、巨噬细胞显著变化,此时用脆弱拟杆菌干预小鼠可改善MTX诱导的炎症反应并调节巨噬细胞极化,这对预防此类药物不良反应提供了一种潜在的思路^[24]。

羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)治疗RA患者与肠道细菌丰富度和多样性增加有关,提示HCQ可发挥恢复肠道正常微生物群的作用。并且,HCQ的治疗增加了阿克曼菌属和副拟杆菌的丰度,降低了梭状芽孢杆菌的丰度^[25]。柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SSZ)在单药治疗或与MTX联合使用时对某些RA患者也有一定疗效,表现为产气荚膜梭菌和大肠杆菌粪便计数大幅下降。SSZ依赖肠道菌群代谢的偶氮还原酶产生抗炎成分5-氨基水杨酸,同时,5-氨基水杨酸可能被N-乙酰转移酶的微生物芳胺灭活^[26]。因此肠道中产生偶氮还原酶及N-乙酰转移酶的细菌的丰度均对其疗效可产生相关影响。一项与传统中药的对比研究中,来氟米特(leflunomide, LEF)联合MTX治疗6个月后,RA患者肠道菌群有部分菌属及代谢途径可发生变化,但与RA发病密切相关的普雷沃菌属与其他治疗组相比未见显著差异^[27]。因此,LEF治疗与肠道微生物群调节之间是否存在直接的关联仍需进一步的研究。锆^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液能有效减

少 RA 患者 TNF- α 和 IL-1 水平,降低滑膜等组织的胶原酶和前列腺素的形成,从而抑制炎症。陈昌明等^[28]研究表明在应用镓^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液治疗后,RA 患者的肠道菌群多样性有一定程度的升高,且瘤胃菌属的相对丰度会明显下降。

4.3 生物制剂 近年来,以 TNF- α 抑制剂为代表的生物制剂已广泛应用于 RA 患者的治疗中,且表现出较好的临床效果。依那西普(etanercept, ETN)处理过的胶原蛋白诱导的关节炎(collagen induced arthritis, CIA)小鼠模型可导致微生物群落丰富度和多样性的改变,如埃希菌和志贺菌的丰度增加,且梭状芽孢杆菌 XIVa,福塞坦菌和乳酸杆菌的丰度降低^[29]。同时,ETN 可以使蓝藻门及其同源的念珠藻富集,而蓝藻可产生具有抗炎和免疫抑制活性的次级代谢物,有益于 RA 患者^[30]。另外,ETN、赛妥珠单抗和 IL-6 抑制剂托珠单抗也被证实可以改善患者的肠道通透性^[11]。

阿达木单抗(Adalimumab)在针对克罗恩病患者的治疗中表现出对肠道菌群中的有害菌有很强的抑制作用,并恢复肠道菌群的稳态^[31]。并且,阿达木单抗在一定程度上改善强直性脊柱炎患者的肠道菌群失衡,但这并未在 RA 患者中得到证实。托法替布(Tofacitinib)作为一种 RA 常用的口服 Janus 激酶抑制剂,在应用于 CIA 时可表现出变形杆菌门和衣原体门的潜在致病菌群减少,厚壁菌门和放线菌门的一些有益菌增加,这表明托法替布确实可以改变黏膜免疫和肠道微生物群^[32]。

尽管,Janus 激酶抑制剂、阿巴西普和利妥昔单抗等生物制剂对 RA 患者均可以表现出不同程度的有效性,但目前尚未有发现其对 RA 患者肠道微生物群影响的相关数据,因此,关于生物制剂应用于 RA 患者的治疗意义仍有待于继续探索。

4.4 传统中药 中医疗法在 RA 中也可表现出显著效果,且中医对 RA 的部分有益作用可归因于肠道菌群的调节。Mei 等^[27]表示用身逐瘀汤治疗 RA 可以显著恢复和改善 RA 患者的肠道微生物物种和功能,并逆转隐匿分枝杆菌的消耗。另据报道^[33],传统藏药二十五味驴血丸通过抑制基质金属蛋白酶的产生和破骨细胞活性来减轻关节损伤,并且,它可以通过增加乳酸杆菌属的丰度并减少柯林斯菌属、粪球菌属等菌属的丰度,以实现调节肠道菌群达到改善 RA 的目的。

新出现的证据和报告显示^[34],一些中药的提取物或活性成分,如类黄酮、酚酸、生物碱和三萜类化合物,具有抗类风湿活性,可以改善关节炎相关的肠

道菌群失衡,但并不能完全说明传统中药在 RA 中的疗效,还需要进一步的研究来揭示传统中药在缓解 RA 方面的复杂性和深入机制。

5 益生菌辅助治疗对 RA 的益处

益生菌是定植在人体内,对人体可产生有益影响的活性微生物,补充足量益生菌可调节失衡菌群或产生一些代谢产物,有助于维持肠道微生态的稳定。RA 患者服用益生菌 8 周后可改善 28 关节疾病活动度评分(the disease activity score of 28 joints, DAS-28)、健康评估问卷评分(health assessment questionnaire, HAQ),降低 C 反应蛋白及 IL-1 β 水平^[35]。显然,联合益生菌的辅助治疗对 RA 症状的缓解有一定的帮助。

目前针对乳酸杆菌和双歧杆菌的研究相对较多。有研究通过向抗原诱导的关节炎大鼠施用干酪乳杆菌可显著减弱 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β 的表达从而抑制关节炎,并指出通过改善肠道微生态失调平衡 Treg/Th17 的方式可防治骨质流失^[36]。另外,嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、罗伊乳杆菌等乳杆菌属也均被指出可以通过减少炎症因子的产生抑制关节炎的发展,并且这些益生菌和 MTX 的组合已被证明在 RA 患者中可提高治疗反应的效率。但需要注意的是,并不是每一种乳酸杆菌对肠道菌群的改善都发挥正向作用。此外,双歧杆菌也显示出一定的治疗潜力,可显著降低 RA 发病率、DAS-28 评分、骨和软骨损伤、Th17 细胞和炎症细胞因子分泌。

丁酸盐可促进 Treg 细胞分化并抑制 Th17 和 Tfh,同时可抑制破骨细胞的活性,下调组蛋白去乙酰化酶和促炎细胞因子的表达^[37]。酪酸梭菌作为一种临床上常用于改善腹泻的益生菌,可以通过调节肠道丁酸代谢从而改善关节炎症状^[38],但目前仍缺乏将酪酸梭菌作为一种辅助治疗应用于 RA 患者的相关研究数据。

显然,益生菌的辅助治疗对 RA 症状的缓解有一定帮助。评估益生菌在 RA 中的具体疗效,以及哪类益生菌可提供最大益处,目前尚缺乏大规模的前瞻性系统评价。

6 粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)

FMT 是指将健康供体粪便中的功能菌群引入或移植到患者肠道内,重建新的肠道微生态以满足疾病治疗需要^[39]。这是一种恢复生态失调肠道的技术,近年来 FMT 在肿瘤、1 型糖尿病、多发性硬化

等免疫系统疾病的治疗领域取得了突破,特别是在自身免疫的调节和发展中发挥关键作用,这提示可以将FMT应用于RA患者,通过使肠道微生物群正常化达到改善临床症状的目的。

一位难治性RA患者经过FMT治疗后,表现出良好的治疗效果,具体体现在RF降低、DAS-28及HAQ评分的改善,但该研究存在局限性,包括治疗效果持续多长时间,FMT的最佳剂量,FMT的应用周期等问题仍有待详细分析^[40]。因此,将FMT应用于RA患者之前仍需要进行大样本、高质量、前瞻性的随机对照试验。

7 结 语

上述研究既表明肠道菌群失衡可以促进RA疾病的发生、发展,又显示出肠道菌群干预并增强传统治疗疗效的巨大潜力。基于针对肠道菌群的众多研究以及基因测序技术的迅速发展,作者认为不久的将来,肠道菌群干预措施可作为RA的辅助治疗,甚至可实现治愈RA及其他自身免疫性疾病的最终目的。

肠道菌群在RA的发生发展过程中可以发挥双向作用,肠道菌群的改变既可以对RA患者造成损害,又可用于辅助治疗缓解临床症状。同时这也表明在RA临床治疗中运用肠道微生物群作为RA诊断和预测指标是可行且有效的。在此目标下,对宏基因组和药物微生物组学的更多更深入的研究可能会给风湿性疾病的诊疗带来重要进展,指导临床医生制定个性化治疗方案,优化疾病管理。

[参考文献]

[1] Wang Q, Zhang SX, Chang MJ, et al. Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4(+) T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 799602.

[2] Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [J]. *Elife*, 2013, 2: e1202.

[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(8): 895-905.

[4] Wells PM, Adebayo AS, Bowyer R, et al. Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the absence of disease: a cross-sectional study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(7): e418-e427.

[5] Alghamdi MA, Redwan EM. Interplay of microbiota and citrullination in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2022, 14(1): 99-113.

[6] Zhang X, Chen BD, Zhao LD, et al. The gut microbiota: emerging evidence in autoimmune diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(9): 862-873.

[7] Yang P, Qian FY, Zhang MF, et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(6): 1233-1240.

[8] 王涛,王钢,汪湛东,等. Th17/Treg细胞失衡参与类风湿关节炎发病机制的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(11): 1629-1633.

[9] Cheng H, Guan X, Chen D, et al. The Th17/Treg cell balance: a gut microbiota-modulated story [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(12): 583.

[10] Bates NA, Li A, Fan T, et al. Gut commensal segmented filamentous bacteria fine-tune T follicular regulatory cells to modify the severity of systemic autoimmune arthritis [J]. *J Immunol*, 2021, 206(5): 941-952.

[11] Audo R, Sanchez P, Riviere B, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased gut permeability and bacterial translocation which are reversed by inflammation control [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 10: keac454.

[12] Matei DE, Menon M, Alber DG, et al. Intestinal barrier dysfunction plays an integral role in arthritis pathology and can be targeted to ameliorate disease [J]. *Med*, 2021, 2(7): 864-883.

[13] Tajik N, Frech M, Schulz O, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1995.

[14] Pianta A, Arvikar SL, Strle K, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2946-2956.

[15] Garabatos N, Santamaria P. Gut microbial antigenic mimicry in autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 873607.

[16] 何进,黄天生. 短链脂肪酸在类风湿关节炎中的研究进展 [J]. *黑龙江医学*, 2022, 46(24): 3067-3069, 3072.

[17] Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(23): 12836.

[18] Yao Y, Cai X, Zheng Y, et al. Short-chain fatty acids regulate B cells differentiation via the FFA2 receptor to alleviate rheumatoid arthritis [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(17): 4315-4329.

[19] Yu D, Du J, Pu X, et al. The gut microbiome and metabolites are altered and interrelated in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 763507.

[20] Romero-Figueroa M, Ramirez-Duran N, Montiel-Jarquín AJ, et al. Gut-joint axis: gut dysbiosis can contribute to the onset of rheumatoid arthritis via multiple pathways [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1092118.

[21] Zhao Y, Cheng M, Zou L, et al. Hidden link in gut-joint axis: gut microbes promote rheumatoid arthritis at early stage by enhancing ascorbate degradation [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1041-1043.

- [22] 王杨,宋佳,张晓岚.非甾体类抗炎药相关肠病与肠道菌群研究进展[J].中华内科杂志,2021,60(2):175-178.
- [23] 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(6):931-942.
- [24] Zhou B,Xia X,Wang P, et al. Induction and amelioration of methotrexate-induced gastrointestinal toxicity are related to immune response and gut microbiota [J]. *EBioMedicine*, 2018,33:122-133.
- [25] Shi N, Zhang S, Silverman G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis[J]. *Animal Model Exp Med*,2019,2(2):98-106.
- [26] 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(11):1479.
- [27] Mei L, Yang Z, Zhang X, et al. Sustained drug treatment alters the gut microbiota in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*,2021,12:704089.
- [28] 陈昌明,黄钊炜,曾莘,等.锝[(99)Tc]亚甲基二膦酸盐注射液治疗类风湿关节炎患者前后的肠道菌群变化[J].安徽医科大学学报,2022,57(2):310-315.
- [29] Wang B, He Y, Tang J, et al. Alteration of the gut microbiota in tumor necrosis factor-alpha antagonist-treated collagen-induced arthritis mice[J]. *Int J Rheum Dis*,2020,23(4):472-479.
- [30] 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):2938.
- [31] Chen L, Lu Z, Kang D, et al. Distinct alterations of fecal microbiota refer to the efficacy of adalimumab in Crohn's disease[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:913720.
- [32] Hablot J, Ferhat M, Lavelle A, et al. Tofacitinib treatment alters mucosal immunity and gut microbiota during experimental arthritis[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e163.
- [33] Li Y, Liu C, Luo J, et al. Ershiwuwei lvxue pill alleviates rheumatoid arthritis by different pathways and produces changes in the gut microbiota[J]. *Phytomedicine*,2022,107: 154462.
- [34] Wang Y, Chen S, Du K, et al. Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*,2021,279:114368.
- [35] Wu T, Li Y, Wu Y, et al. Effects of microecological regulators on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Nutrients*,2023, 15(5):1102.
- [36] 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(1):107.
- [37] He J, Chu Y, Li J, et al. Intestinal butyrate-metabolizing species contribute to autoantibody production and bone erosion in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6): eabm1511.
- [38] Stoeva MK, Garcia-So J, Justice N, et al. Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease[J]. *Gut Microbes*,2021,13(1):1-28.
- [39] Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy[J]. *Clin Chim Acta*,2020,503:90-98.
- [40] Zeng J, Peng L, Zheng W, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report[J]. *Clin Case Rep*,2021,9(2):906-909.

(本文编辑:赵丽洁)