

肠道微生物通过免疫调节影响强直性脊柱炎发生、发展的研究进展

黄钊炜¹, 马武开²

(1. 贵州中医药大学研究生院, 贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学第二附属医院 风湿科, 贵阳 550000)

摘要:随着肠道微生物与免疫系统之间相互作用的关系逐渐被发现, 肠道菌群在风湿免疫疾病中的关键作用被越来越多的学者认可和研究, 目前已成为国内外研究的热点。肠道菌群不仅参与人体的营养吸收、物质代谢和能量转化, 还在免疫系统发育成熟、免疫细胞分化和免疫介质的调节方面发挥重要作用。强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的发病机制尚不明确, 有家族遗传倾向, 与 *HLA-B27* 相关, 自身免疫异常所引起的骶髂关节和脊柱附着点炎症是其主要的病理特征。最新研究显示, 肠道菌群与 *HLA-B27*、免疫系统的发育和调节及 IL-23/Th17 轴等影响 AS 发病的因素密切相关。因此, 该文就肠道菌群与免疫系统和 AS 的关系展开综述, 为风湿免疫疾病的诊治和研究提供新视野。

关键词:强直性脊柱炎; 肠道微生物; 免疫系统; 免疫调节; 发病机制

中图分类号: R593.23

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2023)04-0329-07

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以中轴关节慢性炎症为主要病理改变的自身免疫性疾病, 病变主要影响脊柱和骶髂关节, 是脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA)中最常见的亚型。除中轴关节外, AS 常累及髋、膝、踝等外周大关节, 随着疾病的进展, 炎症病变持续得不到缓解, 关节间隙逐渐弥合, 最终使关节融合并导致脊柱僵硬、强直和关节功能丧失^[1]。在我国 AS 的患病率约为 0.3%, 多发于 15~40 岁人群, 男性好发, 发病原因不明, 有明显的家族遗传倾向, 与 *HLA-B27* 相关。随着高通量测序技术的发展, 越来越多的文献表明, AS 的发病与宿主肠道菌群关系密切^[2]。本文就肠道微生物在免疫调节及 AS 中作用的研究进展展开综述。

1 肠道微生物

人类拥有一个非常复杂而且多样化的微生物群落, 根据目前的研究, 我们发现在人体表面和体内蕴藏的微生物是万亿级的。这些微生物寄居在

人体与环境的交界面, 例如皮肤、呼吸道、胃肠道和生殖道。这些微生物的基因数量是人类基因组基因的 150 多倍, 尤其是肠道菌群, 人体肠道大约有 100 万亿个细菌, 1 000 个不同的种类, 细菌数量约为人体细胞总数的 10 倍^[3]。根据细菌数量和丰度的不同可以分为优势菌群和次要菌群, 优势菌群一般包括拟杆菌属(*Bacteroides*)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等, 细菌数量基本都在 10 CFU/g 以上, 是肠道微生物中种群密集度较大的细菌, 承担主要的生理功能, 对整个菌群的功能影响大, 决定着菌群对宿主的生理病理意义, 这些细菌常位于营养丰富的结肠区域。次要菌群多为外籍菌群或过路菌群, 菌群密度低于 10 CFU/g, 流动性大, 有潜在致病性, 如大肠杆菌(*Escherichia coli*)和链球菌(*Streptococcus*)等, 多处于清除率高的近端小肠^[4]。根据对人体作用的不同, 肠道菌群也可分为中性菌、有益菌和有害菌 3 大类。显然, 这些微生物群不仅仅是旁观者, 它们与我们的健康息息相关, 通过长期的共同发展和进化, 各菌群之间、菌群与宿主之间以及菌群与肠道微环境之间都达到了一种稳定的动态平衡; 一旦平衡被破坏, 就可能会影响人体的营养吸收、物质代谢和免疫调节, 从而导致疾病的发生。测序技术的进步使得微生物群落的鉴定和功能分析成为可能, 促进了微生物群落在人类健康和疾病中的作用的研究, 进而使多种疾病的精准诊疗成为可能。

收稿日期: 2021-08-21

基金项目: 贵州省中医风湿免疫病临床研究中心(黔科合平台人才[2020]2202); 贵州省高层次创新型人才培养计划“百”层次人才项目(黔科合平台人才[2016]5650)

作者简介: 黄钊炜(1995—), 男, 博士生, 主要从事风湿免疫疾病相关研究

通信作者: 马武开(E-mail: walker55@163.com)

2 肠道微生物与免疫

人类与自身的肠道微生物共同演化了数百万年,早已确立了一种互惠共生的关系。肠道微生物的组成不仅能促进免疫系统的发育,还在调节免疫稳态方面起核心作用。研究表明,肠道微生物与多种免疫疾病的发病机制相关,并认为胃肠道是人体最大的免疫器官^[5]。

2.1 促进免疫系统的发育 胃肠道是微生物与宿主免疫系统相互作用的主要场所。肠道菌群参与了肠道黏液层的形成,覆盖于肠上皮表面的黏液不仅有润滑作用,促进食物消化,更重要的是能抵御病原体的入侵,肠道黏液主要是由杯状细胞分泌的黏蛋白 2 组成的。研究发现,与常规动物相比,无菌动物的杯状细胞较少,黏液层更薄,这表明肠道微生物对于黏液层的厚度和组成有重要影响^[6]。同时,肠道微生物的产物如 LPS 和肽聚糖能刺激无菌小鼠的黏液层恢复正常,但其具体调节杯状细胞和黏液特性的潜在机制仍不清楚。值得注意的是,黏蛋白 2 缺陷的小鼠表现为细菌的过度生长和对自发性结肠炎的易感性^[7]。这体现了黏液层对于肠道内稳态的重要性,也反映了肠道菌群对免疫系统的成熟有一定促进作用。

肠道菌群能诱导肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)发育成熟,GALT 的形成如下:间充质干细胞产生趋化因子 CXC 配体 13(C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13),其招募淋巴组织诱导(lymphoid tissue inducer, LTi)细胞聚集并刺激其成熟,成熟的 LTi 细胞能诱导淋巴组织形成体(lymphoid tissue organizer, LTo)细胞分化,并通过分泌细胞因子和黏附因子,招募更多的免疫细胞,最终形成 GALT。研究发现,这些 GALT 的成熟,包括组织的大小和生发中心的形成都与肠道菌群密切相关^[8]。无菌培养小鼠的派尔集合淋巴结、肠系膜淋巴结和脾脏白髓都表现为发育不良,这表明肠道微生物在促进 GALT 成熟方面发挥关键作用。另外,肠道孤立淋巴滤泡(isolated lymphoid follicle, ILF)的形成也依赖于肠道微生物群,因为 ILF 在无菌小鼠体内不能完全发育,但暴露于革兰氏阴性菌中又可诱导 ILF 的形成。

2.2 调节免疫系统的平衡 最新研究发现,除了促进淋巴组织的发育,肠道微生物还能调节免疫细胞亚群的分化。肠道内免疫细胞,不仅能清除肠道

病原体,还会在损伤和感染部位迅速积聚,促进伤口愈合、肠黏膜屏障的修复和再生。因此,肠道菌群调控免疫细胞的分化对于维持宿主与肠道微生物之间的动态平衡十分重要。

2.2.1 肠道微生物调控免疫细胞的分化 肠道菌群能够诱导自然杀伤样细胞分化。肠道中的自然杀伤样细胞与常规的 NK 细胞不同,既不产生 IL-1,也不杀伤肿瘤细胞。但是这类细胞会分泌 IL-22,再通过 STAT3 信号转导和抗菌蛋白的产生诱导上皮修复,促进肠道屏障的完整性,减少细菌侵袭,而无菌小鼠肠道中的自然杀伤样细胞比传统饲养小鼠少^[9]。所以,肠道微生物能调节肠黏膜内稳态,保障黏膜屏障功能,可能是通过促进肠道内自然杀伤样细胞的分化实现的。更重要的是,肠道菌群能驱动特定的 T 细胞分化。一方面肠道微生物及其代谢产物都能促进 Treg 的发育成熟,提高 IL-10 水平,抑制免疫炎症反应。另一方面肠道菌群中的分节丝状菌(*segmented filamentous bacteria*, SFB)可通过促进固有层的 Th17 分化,提高 IL-17 的分泌进而诱导免疫性炎症反应^[10]。SFB 与肠上皮细胞直接接触,而且很容易入侵上皮细胞,可能正是这种侵袭作用激活了 Th17 的分化。虽然具体的机制尚不清楚,但在无菌小鼠的小肠中定植 SFB 可使其对 Th17 介导的自身免疫性关节炎和脑脊髓炎恢复易感性^[11-12],SFB 促进 Th17 分化的作用是可以肯定的。因此,肠道微生物可能是通过同时调控促炎性 Th17 和抑炎性 Treg 的分化来实现自身免疫平衡的。这与 He 等^[13]通过低剂量 IL-2 治疗自身免疫性疾病的研究结果异曲同工——低剂量 IL-2 治疗可以促进 Treg 扩增的同时抑制滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)和 Th17,干预不局限于个别靶点,而是通过调节免疫平衡达到治疗疾病的目的。

2.2.2 肠道微生物调节免疫介质的分泌 除了能影响上述 IL-22、IL-10 和 IL-17 等细胞因子分泌外,肠道菌群还能调节其他免疫介质的产生,其中 IgA 不仅能与抗原结合,防止细菌迁移和感染,而且在维护肠黏膜屏障稳态中也起着关键作用。IgA 由固有层中的浆细胞产生,并通过肠道上皮转运至管腔内,在肠腔与微生物抗原结合防止细菌感染。而 B 细胞向分泌 IgA 的浆细胞分化是通过固有层 DC 上的 TLR5 感应肠道微生物来源的鞭毛蛋白实现的。Guo 等^[14]研究发现,IgA 缺陷小鼠会产生针对肠

道微生物的特异性 IgG 抗体, 其可破坏小鼠的黏膜屏障, 导致菌群侵入体内从而激活全身免疫反应。因此, IgA 在肠道屏障稳态维持中发挥关键作用。最近的研究表明, 微生物对 IgA 分泌的影响在一定程度上依赖于 PD-1, PD-1 缺陷小鼠的 IgA 特异性发生了改变, 导致小鼠肠道菌群中双歧杆菌属和拟杆菌属的减少, 而肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)增加^[15]。抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP)的产生也受到肠道微生物的影响, 这些 AMP 是由肠道上皮细胞与密集而高度多样化的肠道菌群紧密接触而产生的活性多肽, 其中包括防御素、C 型凝集素和核糖核酸酶等, 它们能快速查杀靶标, 迅速杀灭病原体。肠道淋巴细胞来源的 IL-17 和 IL-22 受到细菌调节, 诱导肠上皮产生 AMP, 这可能是防止黏膜屏障被破坏的一个重要机制。有趣的是, AMP 反过来也会影响肠道菌群的组成, 研究发现, 在防御素活性蛋白酶缺乏和防御素转基因的小鼠中, 由于 AMP 的产生发生改变, 肠道微生物的组成也发生了变化^[16]。

3 肠道微生物与 AS

3.1 AS 患者肠道菌群的差异 与健康对照人群相

比, AS 患者存在明显的肠道微生物组成差异, 越来越多的学者认为肠道菌群失衡是诱发 AS 的原因之一。因此, 我们总结了近 10 年通过基因测序手段探讨有关 AS 患者肠道微生物菌落组成的临床研究。早期澳大利亚的研究发现, 与健康对照组相比, AS 患者回肠末端的毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、紫单胞菌科(*Porphyromonadaceae*)和粪球菌属(*Coproccoccus*)丰度明显较高, 而韦荣氏球菌科(*Veillonellaceae*)相对较少^[17]。法国的一项 156 人的研究发现, 在门/科水平, SpA 患者肠道中的毛螺菌科和厚壁菌门(*Firmicutes*)丰度更高, 而普雷沃氏菌科(*Prevotellaceae*)丰度减少^[18]。属/种水平表现为瘤胃球菌属、布鲁氏菌属(*Brucella*)的丰度增加, 而罗斯氏菌属(*Roseburia*)减少。我国的 2 项研究分别应用 16S rRNA 基因测序和鸟枪法宏基因组测序研究 AS 肠道微生物的变化, 都得出了相似的结果^[19-20]。与对照组相比, AS 患者拥有更高的放线菌门(*Actinobacteria*)和普氏菌属(*Prevotella*)菌群丰度。同时, 疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、拟杆菌属和罗斯氏菌属的丰度则有不同程度的下降, 详见表 1。

表 1 AS 患者肠道菌群组成的相关研究

人群来源	例数(N)	门/科-水平		属/种-水平		方法
		丰度增加	丰度减少	丰度增加	丰度减少	
澳大利亚 ^[17]	19	毛螺菌科 <i>Lachnospiraceae</i> 紫单胞菌科 <i>Porphyromonadaceae</i>	韦荣氏球菌科 <i>Veillonellaceae</i>	粪球菌属 <i>Coproccoccus</i>		16S rRNA 基因测序
法国 ^[18]	156	毛螺菌科 <i>Lachnospiraceae</i> 厚壁菌门 <i>Firmicutes</i>	普雷沃氏菌科 <i>Prevotellaceae</i>	瘤胃球菌属 <i>Ruminococcus</i> 布鲁氏菌属 <i>Brucella</i>	罗斯氏菌属 <i>Roseburia</i>	16S rRNA 基因测序
中国 ^[19]	60	放线菌门 <i>Actinobacteria</i>	疣微菌门 <i>Verrucomicrobia</i> 软壁菌门 <i>Tenericutes</i>	普氏菌属 <i>Prevotella</i>	拟杆菌属 <i>Bacteroides</i>	16S rRNA 基因测序
中国 ^[20]	211	放线菌门 <i>Actinobacteria</i>	疣微菌门 <i>Verrucomicrobia</i> 梭杆菌门 <i>Fusobacteria</i>	普氏菌属 <i>Prevotella</i> 双歧杆菌属 <i>Bifidobacterium</i>	拟杆菌属 <i>Bacteroides</i> 罗斯氏菌属 <i>Roseburia</i> 肠杆菌属 <i>Enterobacter</i>	鸟枪法宏 基因组测序

3.2 肠道微生物与 AS 的发病机制

3.2.1 肠道微生物通过“肠漏”影响 AS 发病 AS 患者的发病与肠道菌群紊乱关系密切。研究发现, AS 与炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 之间存在大量重叠的疾病遗传基因, 特别是涉及 IL-23 分泌途径的基因, 如 STAT3、IL-23 受体 (interleukin 23 receptor, IL-23R) 等, 这些基因使 AS 患者并发 IBD 的风险增加了 20 倍^[21]。研究发现, 46.2% 的 AS 患者出现了肠道炎症, 同时 IBD 患者中也有 30% 出现与 AS 相似的关节症状, 肠道微生物对 AS 的影响可能与 IBD 有相似之处^[22-23]。IBD 患者肠黏膜通透性增加, 肠道菌群发生了明显的改变, IBD 的发病与整体微生物多样性降低有关。在 AS 患者及其家属中也发现肠道通透性的增加, 致病菌群可能通过“肠漏”进入体内, 全面激活机体的免疫系统。研究发现, 脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 和梭状芽胞杆菌 (*Clostridium*) 侵入肠上皮后能够诱导 CD4⁺T 细胞分化为 Treg, 使 IL-10 水平升高^[24-25]。这种定向诱导可能是由肠道细菌外膜上的多糖 A (polysaccharide A, PSA) 介导的, PSA 在被 CD4⁺T 细胞表面的 TLR2 识别后, 激活涉及髓系分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 的信号级联反应, 诱导 Treg 分化^[24]。因为, 缺乏 PSA 表达的突变菌株定植无菌小鼠并不能启动 Treg 的分化, 而无菌小鼠用纯化的 PSA 口服治疗与野生型细菌定植具有相同的效果^[26]。小鼠 DC 表达 TLR5, 在被肠道菌群的鞭毛蛋白激活后会产生更多的 IL-6 和 IL-23, 从而促进 Th17 的发育和 AMP 的产生以保护肠黏膜屏障^[27]。小鼠 DC 还可以通过 Syk 偶联信号通路促进 ROR γ t 依赖性细胞 (ILC3 和 Th17) 分泌更多的 IL-17 和 IL-22, 该过程中肠道微生物的参与至关重要^[28]。正常情况下, 肠上皮细胞可以限制或避免细胞免疫炎症反应的随意激活, 特别是 NF- κ B 信号通路。NF- κ B 信号通路的活化依赖于抑制性蛋白 κ B (inhibitor of nuclear factor kappa B, I κ B) 的泛素化和磷酸化, 研究发现, 多种非致病性肠道细菌可以通过特异性抑制 I κ B- α 泛素化来减弱 NF- κ B 信号通路的活化程度^[29]。而 AS 患者体内富集的放线菌侵入肠上皮后可能调节 I κ B- α 的泛素化, 这会激活 NF- κ B 通路信号转导, 产生的促炎因子在 AS 患者体内积累, 从而促进 AS 患者的疾病进展。有研究显示, 在 AS 患者的肠道黏膜活检组织中发现了肠道血管屏障的受损以及肠道菌群的黏附和侵入, 并且细菌定量评分与肠道炎症程度显著相关

($r^2=0.57$, $P<0.001$)^[29]。

3.2.2 肠道微生物通过代谢产物影响 AS 发病 肠道微生物每天为人体提供无数的代谢产物及其衍生物, 大多数目前甚至还没有注释。这些代谢物不仅能让微生物之间相互通信, 还可以与宿主细胞进行相互作用, 是肠道微生物与宿主细胞之间的重要信使。其中短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 是由特定的厌氧细菌 (如拟杆菌门和厚壁菌门) 发酵膳食纤维后产生的, 对宿主细胞有多种作用。SCFA 可与 GPR43、GPR41 和 GPR109A 等跨膜 G 蛋白偶联受体结合, 激活 MAPK、NF- κ B 和 PI3K 等下游信号通路。进入细胞后, SCFA 更可以直接通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的活性调控细胞周期, 调节细胞代谢, 改变 Treg 的基因转录水平。在 Treg 中丁酸抑制 HDAC 从而增强启动子中组蛋白 H3 和转录因子 Foxp3 的乙酰化水平, 促进 Treg 分化^[30]。在 Th1 和 Th17 分化过程中补充丁酸可以促进其向产生 IL-10 的 T 细胞转化^[31], 丙酸和丁酸可通过抑制 DC 产生 IL-12 和 IL-23 从而抑制 CTL 活化, 醋酸可诱导衰竭的 CD8⁺T 细胞产生 IFN- γ ^[30]。肠道微生物还参与色氨酸代谢, 研究发现, AS 患者血浆中的色氨酸水平低于健康对照组, 这提示色氨酸的分解代谢途径在肠道中被过度激活^[32]。Berlinberg 等^[33]最新的代谢组学研究证实了 AS 患者色氨酸代谢为吲哚-3-乙酸酯 (indole-3-acetate, IAA) ($P<0.0005$) 和吲哚-3-乙醛 (indole-3-acetaldehyde, I3Ald) 的途径显著增加 ($P<0.005$), 而健康组则倾向于合成色氨酸, 并且这一差异是由肠道菌群驱动的, 而非肠道炎症。95% 的色氨酸代谢依赖于位于肠道免疫细胞和肠上皮细胞内部的吲哚胺 2,3 双加氧酶 1 (indoleamine 2,3 dioxygenase 1, IDO1), IDO1 是一种高效的免疫调节酶, 能促进 APC 的免疫作用, 促进 Treg 的发育和维持免疫耐受^[34]。IFN- γ 促进色氨酸消耗, 色氨酸缺乏会激活核糖体激酶 GCN2, 使人肾上皮细胞自噬通量增加^[32], 这可能与 AS 患者回肠中微管相关蛋白 1 轻链 3 II (microtubule-associated protein 1 light chain 3 II, LC3 II)、自噬相关蛋白 5 (autophagy related protein 5, ATG5) 和 ATG12 的表达上调相关^[35]。另外, 拟杆菌门和厚壁菌门参与产生的胆碱代谢产物氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO) 的富集, 可以促进 Th17 的分化和激活; 拟杆菌属和梭杆菌属 (*Fusobacterium*) 合成的多胺 (polyamine) 的富集, 可以维持 Th17 的致病性, 加剧 Th17 的炎症

驱动,从而促进 AS 疾病的发展^[30]。

3.2.3 肠道微生物通过与 *HLA-B27* 的相互作用影响 AS 发病 *HLA-B27* 是一种特定的 MHC 等位基因, *HLA-B27* 与 AS 的强相关性是迄今为止所有报道的与 MHC 相关的疾病之中最强的,但有证据表明,强大的遗传基因作用下可能存在肠道微生物群等环境因素的影响^[36]。Ge 等^[37]研究 *HLA-B27*⁺U937 单核细胞发现,肠道沙门氏菌(*Salmonella*)会在转染 *HLA-B27* 的人单核细胞中快速复制,在此过程中 2 种沙门氏菌致病岛 2 (*salmonella* pathogenicity island 2, *SPI-2*) (*ssaS* 和 *ssaA*) 上调最多, *SPI-2* 能够抑制单核细胞 TNF- α 和 IL-10 等细胞因子的产生。与野生型菌株相比, *SPI-2* 突变菌株在 *HLA-B27*⁺U937 细胞中的细胞内复制增加,并且细胞中 TNF- α (感染后 8 h, *ssaS*: $P < 0.01$; *ssaA*: $P > 0.05$) 和 IL-10 (感染后 8 h, *ssaS*: $P < 0.001$; *ssaA*: $P < 0.05$) 的产生被显著诱导。自发形成 AS 的 *HLA-B27* 转基因大鼠,在无菌条件下衍生的新品系仍会表现出银屑病皮损,但能完全避免脊柱关节炎和 IBD 的发展,然而无菌的 *HLA-B27* 转基因大鼠通过重新定植共生的肠道菌群又可以引发结肠炎和关节炎^[36],所以 *HLA-B27* 转基因大鼠表现出的 AS 依赖于常规菌群的存在。同样,如果早期使用针对厌氧菌的抗生素甲硝唑或广谱抗生素(万古霉素和亚胺培南)治疗 *HLA-B27* 转基因大鼠,也可减轻关节炎和结肠炎的发展。通过选择性再定植后发现,厌氧菌,特别是拟杆菌属具有较强的促炎作用,大肠杆菌在结肠中引起的炎症变化则程度较轻^[38]。然而,在抗生素治疗后用益生菌鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) 喂养 *HLA-B27* 转基因大鼠可减缓结肠炎的发展,该益生菌被证明是通过肠道产丁酸梭菌的增殖,间接增加 SCFA 丁酸的产量,促进外周 Treg 的发育^[39]。以上研究足以表明在 *HLA-B27* 遗传因素的作用下,肠道菌群通过调节免疫和炎症反应影响 AS 的发病。同时,异常的免疫反应也可能影响促炎和抑炎微生物群之间的平衡从而导致其他疾病易感,对 *HLA-B27* 转基因大鼠肠道菌群培养的研究证实,菌群出现以兼性厌氧革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌增多为特征的菌群失调,主要对应于大肠杆菌和链球菌^[38]。

3.2.4 肠道微生物通过调节 IL-23/Th17 轴影响 AS 的发病 IL-23、IL-17 和 IL-22 等炎性细胞因子与 AS 的发病密切相关,研究发现,AS 患者的肠道、外周血、关节滑膜以及脊髓炎症部位都出现 IL-23

和 IL-17 的表达上调^[40]。在小鼠附着点炎症的 AS 模型中发现 IL-23 的过度表达,并导致 IL-17 和 IL-22 的分泌增加。这 2 种细胞因子不仅有其促炎特性,更重要的是对病变部位的骨侵蚀和骨重建有巨大影响,这直接将 IL-23/Th17 轴影响 AS 的韧带钙化的发病机制与之联系起来^[41]。肠道是诱导 Th17 分化的关键部位,研究表明,白色念珠菌 (*Candida albicans*) 在肠道定植后能激活小鼠肠道中的 Th17^[42]。肠道中淋巴细胞 Th17 的发育受到肠道菌群诱导的 IL-1 β 的刺激,梭状芽胞杆菌的定殖可以刺激肠道组织产生 TGF- β ; 肠道微生物的 LPS 和鞭毛蛋白可诱导肠道单核巨噬细胞释放 IL-1 β 、IL-6 和 IL-23。以上这些都为肠道 Th17 的诱导分化创造了有利的组织微环境^[40],而 CD4⁺T 细胞选择性分化为 Th17 表型与 AS 的疾病发展相关^[43]。这些致病性 Th17 还会分泌与 AS 发病相关的 TNF- α 和 IFN- γ 。这种过量的 IFN- γ 应答现象,在 *HLA-B27* 转基因大鼠的 CD4⁺T 细胞对肠道微生物的应答中同样被发现,表明患鼠对正常微生物群失去了免疫耐受性^[44]。Noto Llana 等^[45]也发现沙门氏菌在小鼠感染模型中会强烈地诱导局部 Th17 分化,肠黏膜组织中 IL-17 ($P < 0.01$) 和 IL-23 ($P < 0.05$) 的 mRNA 转录水平显著升高。上文也提及特定的肠道微生物如 SFB 可以促进肠道固有层产生 Th17^[10]。此外,受 IL-23 调节的 ILC3 也是肠道 IL-17 和 IL-22 的主要来源,肠道菌群可以促进 ILC3 的分化从而增加 IL-17 和 IL-22 的产生^[46]。研究表明,在 AS 患者的肠道、滑膜液、骨髓和外周血中发现有 ILC3 的扩增现象,并且这些扩增的 ILC3 表达 $\alpha 3\beta 7$ 整合素,提示这些细胞可能是在肠道中发育的^[47]。

4 结语

综上所述,肠道微生物菌落已经全面且深刻地影响着免疫系统和免疫疾病。其不仅能驱动免疫系统的发育和成熟,失衡的肠道菌群还会造成免疫细胞和免疫介质的调节异常,导致免疫疾病的发生。尤其是 AS 患者的肠道菌群存在明显的特异性,在我国人群中表现出放线菌门和疣微菌门的丰度增加,普氏菌属的丰度减少。肠道微生物菌落结构的改变可以通过其本身及其代谢产物,又或是易感基因 *HLA-B27* 和 IL-23/Th17 轴,影响 DC、Treg、Th17 和 ILC3 等免疫细胞的分化激活,以及 IL-23、IL-6、TNF- α 、IL-17、IgA 和 AMP 等免疫活性物质的分泌,他们都在 AS 的发生与发展过程中

扮演着重要角色。未来随着基因组学和高通量测序技术的发展,肠道菌群的面纱将进一步被揭开,肠道微生物与免疫系统和免疫疾病的关系将得到更深入的研究。这将为风湿免疫病患者以调节特定肠道菌群为靶点,进行精准干预和个性化治疗提供可能的途径。

参考文献

- [1] 刘小莉, 张红梅, 唐敏, 等. 不同疾病分期强直性脊柱炎患者外周血 DKK-1、MMP-3、TNF- α 和 IL-6 的表达及治疗前后水平变化[J]. 现代免疫学, 2020, 40(4): 300-305.
- [2] 闫婷婷, 李军霞. 肠道菌群与强直性脊柱炎的关系[J]. 现代免疫学, 2021, 41(1): 84-87.
- [3] Castellanos JG, Longman RS. Innate lymphoid cells link gut microbes with mucosal T cell immunity[J]. Gut Microbes, 2020, 11(2): 231-236.
- [4] 王亚娟, 付三仙, 张贝贝. 肠道微生物与过敏性疾病关系的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5): 786-789.
- [5] de Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195(1): 74-85.
- [6] Cai R, Cheng C, Chen JW, *et al.* Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the mucus layer in the colon[J]. Gut Microbes, 2020, 11(4): 680-690.
- [7] Liu Y, Yu XJ, Zhao JX, *et al.* The role of MUC2 mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC2 expression[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 164: 884-891.
- [8] Jiao YH, Wu Li, Huntington ND, *et al.* Crosstalk between gut microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2020, 11: 282.
- [9] Yang WJ, Yu TM, Huang XS, *et al.* Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4457.
- [10] Pamela S, Valérie GR, Philippe JS, *et al.* Segmented filamentous bacteria, Th17 inducers and helpers in a hostile world[J]. Curr Opin Microbiol, 2017, 35: 100-109.
- [11] Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, *et al.* Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (Suppl 1): 4615-4622.
- [12] Wu HJ, Ivanov II, Darce J, *et al.* Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells[J]. Immunity, 2010, 32(6): 815-827.
- [13] He J, Zhang RJ, Shao M, *et al.* Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 141-149.
- [14] Guo JL, Ren CL, Han X, *et al.* Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: implications for constructing a healthy start[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1908101.
- [15] Wang L, Zhu LM, Qin S. Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity[J]. J Immunol Res, 2019: 4735040.
- [16] Cheng HY, Ning MX, Chen DK, *et al.* Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens[J]. Front Immunol, 2019, 10: 607.
- [17] Costello ME, Ciccio F, Willner D, *et al.* Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheumatol Hoboken N J, 2015, 67(3): 686-691.
- [18] Maxime B, Julien T, Ariane L, *et al.* Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(9): 1614-1622.
- [19] Chen ZN, Qi J, Wei QJ, *et al.* Variations in gut microbial profiles in ankylosing spondylitis: disease phenotype-related dysbiosis[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 571.
- [20] Wen CP, Zheng ZJ, Shao TJ, *et al.* Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 142.
- [21] Whyte JM, Ellis JJ, Brown MA, *et al.* Best practices in DNA methylation: lessons from inflammatory bowel disease, psoriasis and ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 133.
- [22] van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, *et al.* Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(3): 414-417.
- [23] Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, *et al.* Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: from pathogenesis to treatment[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(18): 2162-2176.
- [24] Su XH, Yin XL, Liu Y, *et al.* Gut dysbiosis contributes to the imbalance of Treg and Th17 cells in Graves' disease patients by propionic acid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): dgaa511.
- [25] Cekanaviciute E, Pröbstel AK, Thomann A, *et al.* Multiple sclerosis-associated changes in the composition and immune functions of spore-forming bacteria[J]. bioRxiv, 2018, DOI: 10.1101/343558.
- [26] Lee KY, Mehrabian P, Boyajian S, *et al.* The protective role of bacteroides fragilis in a murine model of colitis-associated colorectal cancer[J]. mSphere, 2018, 3(6): e00587-18.
- [27] Stagg AJ. Intestinal dendritic cells in health and gut inflammation[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2883.
- [28] María ML, Salvador I, Ruth CG, *et al.* Microbiota sensing by Mincle-Syk axis in dendritic cells regulates interleukin-17 and -22 production and promotes intestinal barrier integrity[J]. Immunity, 2019, 50(2): 446-461. e9.
- [29] Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, *et al.* Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 1123-1132.
- [30] Yang KL, Lejeune A, Chang G, *et al.* Microbial-derived antigens and metabolites in spondyloarthritis[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(2): 163-172.
- [31] Chen L, Sun MM, Wu W, *et al.* Microbiota metabolite bu-

- tyrate differentially regulates Th1 and Th17 cells' differentiation and function in induction of colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(9): 1450-1461.
- [32] Scalise G, Ciancio A, Mauro D, *et al.* Intestinal microbial metabolites in ankylosing spondylitis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15): 3354.
- [33] Berlinberg AJ, Regner EH, Stahly A, *et al.* Multi'omics analysis of intestinal tissue in ankylosing spondylitis identifies alterations in the tryptophan metabolism pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 587119.
- [34] Zhai LJ, Bell A, Ladomersky E, *et al.* Immunosuppressive IDO in cancer: mechanisms of action, animal models, and targeting strategies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1185.
- [35] Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, *et al.* Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1566-1574.
- [36] Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 33(6): 101495.
- [37] Ge SC, He QS, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular growth of *Salmonella* pathogenicity island 2 mutants and production of cytokines in infected monocytic U937 cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34093.
- [38] Gill T, Brooks SR, Rosenbaum JT, *et al.* Novel inter-omic analysis reveals relationships between diverse gut microbiota and host immune dysregulation in HLA-B27-induced experimental spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol Hoboken N J*, 2019, 71(11): 1849-1857.
- [39] Capurso Lucio. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG; a review [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53 Suppl 1: S1-S41.
- [40] Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, *et al.* The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: new insights and updates[J]. *Immunol Lett*, 2018, 196: 52-62.
- [41] Toussiro E. New treatment options and emerging drugs for axial spondyloarthritis: biological and targeted synthetic agents [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18 (3): 275-282.
- [42] Li X, Leonardi I, Iliev ID. Gut mycobiota in immunity and inflammatory disease [J]. *Immunity*, 2019, 50 (6): 1365-1379.
- [43] Angela C, Francesca M, Matteo V, *et al.* Clinical trials supporting the role of the IL-17/IL-23 axis in axial spondyloarthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 622770.
- [44] Breban M, Glatigny S, Cherqaoui B, *et al.* Lessons on SpA pathogenesis from animal models[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(2): 207-219.
- [45] Noto Llana M, Sarnacki SH, Aya Castañeda MDR, *et al.* Consumption of *Lactobacillus casei* fermented milk prevents *Salmonella* reactive arthritis by modulating IL-23/IL-17 expression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82588.
- [46] Goc J, Lv MZ, Bessman NJ, *et al.* Dysregulation of ILC3s unleashes progression and immunotherapy resistance in colon cancer[J]. *Cell*, 2021, 184(19): 5015-5030; e16.
- [47] Montaldo E, Juelke K, Romagnani C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): origin, differentiation, and plasticity in humans and mice [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45 (8): 2171-2182.

Research progress of the intestinal microbial modulation on the occurrence and development of ankylosing spondylitis through immune regulation

HUANG Zhao-wei¹, MA Wu-kai² (1. *Graduate School of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China*; 2. *Department of Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China*)

Abstract: Since the interaction between intestinal microbes and the immune system was discovered, the key role of intestinal flora in rheumatic diseases has been recognized and studied by ever-increasing scholars, and has become a research hotspot. Intestinal flora not only participate in the organism nutrient absorption, material metabolism and energy conversion, but also play an important role in the development and maturation of the immune system, the differentiation of immune cells and the regulation of immune mediators. The pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS) is not fully understood but it is may be a genetic disease related to the *HLA-B27*. The inflammation of the sacroiliac joint and spinal attachment point caused by autoimmune abnormalities is the main pathological feature. The latest researches have shown that the intestinal flora are closely related to *HLA-B27*, the development and regulation of the immune system, IL-23/Th17 axis and other factors that affect the pathogenesis of AS. Therefore, this article reviews the relationship between the intestinal flora, the immune system and AS, and provides a new perspective for the research and clinical application on rheumatic immune diseases.

Key words: ankylosing spondylitis; gut microbe; immune system; immunomodulation; pathogenic mechanism