

肠道菌群与强直性脊柱炎的关系

闫婷婷, 李军霞

(山西医科大学第二医院 风湿免疫科, 太原 030000)

摘要: 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)病因不明, 具有家族遗传倾向, 与 HLA-B27 相关, 是以骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要症状的疾病, 其特征性病理变化是肌腱、韧带、骨附着点病变。近年来, 随着对肠道微生物的不断深入研究, 发现肠道菌群与 AS 的发生、发展存在密切联系。该文主要就 AS 患者肠道菌群失调、肠道菌群参与 AS 发病的机制及菌群紊乱的治疗方面作一综述。

关键词: 强直性脊柱炎; 肠道菌群; 益生菌

中图分类号: R593.23

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2021)01-0084-04

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以中轴关节慢性炎症为主, 可累及内脏及其他组织的慢性进展性风湿性疾病。AS 的发病率为 0.1%~1.6%^[1], 首发年龄为 20~30 岁, 以青年男性多见^[2]。本病病情可逐渐进展, 影响关节功能, 甚至使患者丧失劳动力, 是一种主要危害青壮年的高度致残性疾病。其发病机制十分复杂, 目前尚不完全清楚。近年来有研究发现, 肠道菌群稳态失衡可促发机体炎症反应, 与 AS 的发生密切相关。本文综述了肠道菌群与 AS 的联系, 旨在为 AS 的诊疗提供新思路。

1 AS 患者存在肠道菌群失调

人体肠道中约有 1×10^{14} 个细菌, 是人体细胞数量的 10 倍, 种类超过 1 000 种, 其编码的基因数目是人体自身基因的 100 倍以上, 参与人体的营养吸收、脂肪代谢、能量供应、免疫调节等生理活动^[3]。最近, 新科学技术的出现使人们能够探索肠道微生物如何影响健康, 特别是揭示了肠道菌群在炎症性疾病发病机制中的作用。有研究发现, AS 患者肠道菌群结构较正常人群发生了显著改变, 其回肠末端与健康对照者相比, 毛螺菌科、普雷沃氏菌科、理研菌科、紫单胞菌科、拟杆菌科这 5 个细菌家族的丰度较高^[4]。我国 Wen 等^[5]通过研究发

现, 拟杆菌、厚壁菌门、变形菌和放线菌是 AS 患者和健康对照者肠道菌群中的 4 个主要微生物群, 但 AS 患者放线菌的丰度明显高于对照组, 特别是双歧杆菌属, 而梭菌和疣微菌门的丰度较低, 同时革兰阴性肠杆菌和柠檬酸杆菌也相对较少。据报道, 两歧双歧杆菌、长双歧杆菌和假链状双歧杆菌可以诱导 Th2 驱动免疫反应^[6]。上述研究表明, 肠道微生物在 AS 患者中发生了改变, 这种改变可能通过调节固有免疫系统和适应性免疫系统从而发挥作用。微生物群主要通过微生物相关分子模式(microbe associated molecular pattern, MAMP)如 LPS 和鞭毛蛋白来调节肠道免疫应答。在固有免疫反应中, 由于 LPS 和鞭毛蛋白水平的降低, 细菌趋化性的减弱, 肌动蛋白细胞骨架的调节, FcγR 介导的吞噬作用和结节样受体信号传导引起的抗菌肽 RegIIIγ 分泌, 可以导致肠道微生物群的失调和 AS 的发生。在适应性免疫反应方面, 由拟杆菌产生的多糖 A(polysaccharide A, PSA)水平降低可能直接或间接影响 Treg 的分化, 从而导致 AS 的发生^[5]。

2 肠道菌群在 AS 中的致病机制

2.1 HLA-B27 与肠道微生物群 AS 的发病与 MHC I 类分子 HLA-B27 高度相关, 约有 90% 的 AS 患者携带 HLA-B27 等位基因^[7]。Utriainen 等^[8]研究证实, HLA-B27 转基因大鼠的肠系膜淋巴结中 DC 群消失, 且产生迁移型 DC 的能力存在缺陷, 而其产生的 DC 可诱导初始 CD4⁺T 细胞分泌 IL-17, 推测出 HLA-B27 可能导致炎症性疾病

收稿日期: 2019-07-01

作者简介: 闫婷婷(1991—), 女, 硕士, 主要从事免疫调节及脊柱关节病相关研究

通信作者: 李军霞(E-mail: 1668540117@qq.com)

的2种不同机制:凋亡及死亡的DC数量增加,导致免疫耐受缺陷;存活的DC刺激CD4⁺T细胞产生IL-17。肠道梭状芽孢杆菌可诱导成年小鼠结肠中的Treg发育,从而提高了其对结肠炎的抵抗力^[9]。已有学者认为,Treg分泌IL-10能力的降低可能导致HLA-B27阳性大鼠疾病的发生^[10]。Lin等^[11]的研究结果显示,HLA-B27转基因动物肠道中的普雷沃氏菌、拟杆菌较对照组更为丰富,推测HLA-B27个体中的免疫失衡改变了肠道微生物的组成,说明肠道菌群和HLA-B27的分子模拟机制与AS的发病有着密切关系。

2.2 肠上皮中NF- κ B信号与AS 肠道是由大量微生物栖息的独特器官。肠道上皮细胞可防止或限制细胞免疫炎症反应的激活,转录因子NF- κ B经常参与这些免疫炎症反应。据报道,NF- κ B活化过程中,I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)通过对抑制性蛋白I κ B(inhibitor of nuclear factor kappa B, I κ B)的磷酸化、泛素化和蛋白水解而扮演重要角色。蛋白酶体存在于真核生物、古生菌和放线菌中,所有蛋白酶体的中心成分,即核心颗粒,在结构上是高度相似的^[12]。放线菌通过附着一种称为原核泛素样蛋白的小蛋白修饰剂来修饰蛋白质,这种修饰剂可以靶向蛋白质,使其被蛋白酶体降解^[12-14]。有研究发现,多种非致病性细菌可以通过特异性抑制I κ B- α 泛素化来减弱NF- κ B通路活化程度,泛素介导的I κ B- α 降解是由一种常见的泛素连接酶E3-SCF ^{β -TRCP}介导的。而AS患者体内放线菌富集,推测放线菌可能调节I κ B- α 的泛素化。这将促使AS患者肠上皮中NF- κ B信号的激活和促炎因子的增加,从而促进AS的进展^[5]。

2.3 肠道菌群代谢产物与AS 肠道微生物释放的代谢物是膳食成分的中间体和/或最终产物,对宿主的免疫功能和健康发挥不可缺少的作用。其主要代谢产物短链脂肪酸是关键的代谢和免疫介质,主要包括醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐。动物研究表明,当喂食丁酸化淀粉时,小鼠结肠中的Treg数量增加,肠壁完整性改善,结肠紧密连接蛋白表达增加,改变了自身反应性T细胞和Treg,并可防止自身免疫性疾病的发生^[15-16]。因此,肠道微生物群可以影响免疫系统,其机制可能包括表观遗传效应,如组蛋白修饰和DNA甲基化。例如,短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)通过抑制组蛋白脱乙酰基酶的活性,促进初始T细胞向Treg分

化,从而影响肠道表观遗传酶^[17]。此外,对小鼠和人类细胞的研究表明,SCFA在促进Treg分化的同时可抑制Th17的分化,其中丙酸盐的作用最为明显^[18]。

2.4 肠道菌群调节AS患者免疫系统

2.4.1 IL-23/IL-17轴 AS是一种病因不明的慢性炎症性疾病,有研究发现,IL-23受体的多态性与AS有关,IL-23及其受体可能在AS的疾病易感性和免疫致病性中发挥关键作用^[19]。在一项研究中,与健康对照组相比,AS患者血清中IL-23和IL-17浓度更高^[20]。动物实验结果表明,IL-23驱动的炎症可导致AS患者中的骨再生及椎间盘破坏,从而导致骨表型改变^[21]。对HLA-B27转基因大鼠的研究发现,大鼠肠道炎症发生的同时结肠组织中IL-17和IL-23的表达也增加,其中分节丝状菌(*Segmented filamentous bacteria*, SFB)增加了促炎细胞Th1和Th17在小肠中的增殖^[22-23]。有研究发现,回肠末端产生的血清淀粉样蛋白A可引起CD4⁺T细胞及Th17分化。也有研究发现,肠道内Th17的发育受微生物群诱导的IL-1 β 的刺激^[24]。因此,肠道菌群的改变可能影响IL-17和IL-23分泌细胞的平衡,影响对局部免疫和全身免疫介导疾病的易感性。

2.4.2 Treg 机体促炎机制与抑炎机制之间的微妙平衡对肠道免疫稳态至关重要,它受微生物群落组成的影响。Foxp3⁺Treg在抑制AS的肠道炎症反应中起关键作用。在没有肠道菌群的情况下,iTreg的数量在结肠固有层(lamina propria, LP)中显著减少^[9,25]。而肠道微生物的重新定植可以恢复GF小鼠中的iTreg,这表明肠道微生物参与结肠Treg的生成,肠道微生物群中的某些细菌具有Treg诱导活性。如对GF小鼠种植梭菌属会导致iTreg的大量积累,而用小鼠肠道拟杆菌属、乳酸杆菌或SFB定植,则发现结肠LP中没有或只有少量的iTreg^[9]。Atarashi等^[9]鉴定了46株梭状芽孢杆菌属,并用于诱导小鼠Treg。与小鼠肠道菌群不同,梭状芽孢杆菌并不是人类肠道菌群中唯一促进Treg发育的细菌。如人类脆弱拟杆菌在小鼠体内的定植,有力地促进了Treg的分化及其分泌IL-10的能力,而小鼠共生菌株仅轻微诱导Treg的发育^[26-28]。

3 AS中肠道菌群紊乱的治疗

综上可推测,AS患者具有独特的肠型,可能

激活具有遗传易感性人群的自身免疫。目前治疗菌群紊乱的方法有抗菌药物/益生菌或粪便微生物群移植,但样本仍然太少,无法准确得出这些治疗对炎性关节炎的疗效。目前的数据确实表明了这些治疗方法的潜在益处,如益生菌有助于分解食物,合成维生素和肠道中的许多其他物质,有助于防止致病菌定植,维持尿液和肠道 pH 值,还能减少促炎物质的产生。免疫研究表明,益生菌对 B 细胞和 T 细胞增殖具有剂量和时间依赖性,可降低其对凝集素氮的反应,并影响促炎和抑炎细胞因子的分泌。已经有许多大鼠相关研究发现,益生菌干酪乳杆菌能降低关节炎评分和促炎因子的水平,甚至比抗菌药物作用更大^[29]。益生菌对 AS 的治疗作用还有待进一步研究证实,但就目前而言,益生菌的作用以及它的相对安全性表明,无论它是否对疾病本身有直接影响,其对人体健康的意义都是值得肯定的。

4 结语

肠道微生态失调与 AS 的发生、发展密切相关,而补充益生菌、调节饮食结构可能有助于缓解患者的病情。但目前研究仍有部分问题,如缺乏大样本,缺乏多中心、长期随访的对照试验,各项研究结果差异较大,有害菌及有益菌的种类不完全明确。肠道菌群调节 AS 患者机体免疫系统研究仍需进一步探讨,从而为 AS 的治疗开辟新的途径。

参考文献

- [1] 吴珊珊,段振华.强直性脊柱炎流行病学研究进展[J].安徽医科大学学报,2013,48(8):988-992.
- [2] Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, González-Reyes C, *et al.* Ankylosing spondylitis: from cells to genes[J]. Int J Inflamm, 2013, 2013: 501653.
- [3] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [4] Costello ME, Ciccio F, Willner D, *et al.* Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(3): 686-691.
- [5] Wen C, Zheng Z, Shao T, *et al.* Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 142.
- [6] Young SL, Simon MA, Baird MA, *et al.* Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11(4): 686-690.
- [7] Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis-insights into pathogenesis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(2): 81-91.
- [8] Utriainen L, Firmin D, Wright P, *et al.* Expression of HLA-B27 causes loss of migratory dendritic cells in a rat model of spondylarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(10): 3199-3209.
- [9] 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.
- [10] Araujo LM, Fert I, Jouhault Q, *et al.* Increased production of interleukin-17 over interleukin-10 by Treg cells implicates inducible costimulator molecule in experimental spondyloarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2412-2422.
- [11] Lin P, Bach M, Asquith M, *et al.* HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats[J]. PLoS ONE, 2014, 9(8): e105684.
- [12] Maupin-Furlow J. Proteasomes and protein conjugation across domains of life[J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 10(2): 100-111.
- [13] Wright C, Edelmann M, diGleria K, *et al.* Ankylosing spondylitis monocytes show upregulation of proteins involved in inflammation and the ubiquitin proteasome pathway[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(10): 1626-1632.
- [14] Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, *et al.* Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IkappaB-alpha ubiquitination[J]. Science, 2000, 289(5484): 1560-1563.
- [15] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. Nature, 2013, 504(7480): 446-450.
- [16] Marino E, Richards JL, Mcleod KH, *et al.* Erratum: gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes[J]. Nat Immunol, 2017, 18(11): 1271.
- [17] Chen B, Sun L, Zhang X. Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. J Autoimmun, 2017, 83: 31-42.
- [18] Haghighi A, Jörg S, Duscha A, *et al.* Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine[J]. Immunity, 2015, 43(4): 817-829.
- [19] Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, *et al.* Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci[J]. Nat Genet, 2010, 42(2): 123-127.
- [20] Mei Y, Pan F, Gao J, *et al.* Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(2): 269-273.
- [21] Tseng HW, Pitt ME, Glant TT, *et al.* Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: Sequential not parallel processes[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18: 35.
- [22] DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, *et al.* HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23

- production and are associated with Th17 activation in transgenic rats[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9): 2633-2643.
- [23] Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, *et al*. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses[J]. *Immunity*, 2009, 31(4): 677-689.
- [24] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, *et al*. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria[J]. *Cell*, 2009, 139(3): 485-498.
- [25] Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, *et al*. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 794-806.
- [26] 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(7461): 232-236.
- [27] Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(27): 12204-12209.
- [28] Round JL, Lee SM, Li J, *et al*. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota[J]. *Science*, 2011, 332(6032): 974-977.
- [29] Amdekar S, Singh V, Singh R, *et al*. *Lactobacillus casei* reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: *Lactobacillus casei*; COX-2 inhibitor[J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(2): 147-154.

(上接第 69 页)

- [26] Ye Y, Zhao JL, Lu YT, *et al*. NOTCH signaling via WNT regulates the proliferation of alternative, CCR2-independent tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(16): 4160-4172.
- [27] Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, *et al*. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 91-104.
- [28] Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, *et al*. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 510-522.
- [29] Bajpai G, Bredemeyer A, Li W, *et al*. Tissue resident CCR2⁻ and CCR2⁺ cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 263-278.
- [30] Howangyin KY, Zlatanova I, Pinto C, *et al*. Myeloid-epithelial-reproductive receptor tyrosine kinase and milk fat globule epidermal growth factor 8 coordinately improve remodeling after myocardial infarction via local delivery of vascular endothelial growth factor[J]. *Circulation*, 2016, 133(9): 826-839.