·综述·

自身免疫性疾病与肠道菌群互作及中药干预研究进展

刘盼茹[1],郭玺[1],唐乙朝[1],王海丹[2],郭云柯[2],殷爱玲[3],李永明[4],周伟[1]
(1. 天然药物活性组分与药效国家重点实验室,中国药科大学中药学院,江苏 南京 210009;2. 南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029;3. 南京中医药大学附属南京市中医院,江苏 南京 210001;4. 南京中医药大学医学院·整合医学院,江苏 南京 210023)

摘要:自身免疫性疾病是一大类以自身耐受破坏、免疫细胞异常激活、自身抗体产生和大量炎症因子释放,进而产生多系统损伤为主要特征的疾病。肠道菌群与宿主健康息息相关,菌群生态失调已被确认与许多自身免疫性疾病的病理生理学有关,包括类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、自身免疫性甲状腺炎等。中药能改变肠道菌群的组成,二者之间有紧密联系,研究发现,中药可通过重塑肠道微生态结构而发挥治疗作用。该文针对肠道菌群如何影响自身免疫疾病的发生和发展,结合中药对肠道菌群调节作用的研究,针对中药调节肠道菌群与其发挥疾病防治效果之间的相关性,以期为中药的临床应用及药理学研究提供一定的参考依据。

关键词:自身免疫性疾病;类风湿关节炎;炎症性肠病;中药;肠道菌群
中图分类号:R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2023)07-0693-08
DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2023.0693
引文格式:刘盼茹,郭玺,唐乙朝,等. 自身免疫性疾病与肠道菌群互作及中药干预研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2023,39(7):693-700.

Research on the Interaction Between Autoimmune Diseases and Gut Microbiota and Regulation of Chinese Herbal Medicines

***LIU Pan-ru*[1], *GUO Xi*[1], *TANG Yi-zhao*[1], *WANG Hai-dan*[2], *GUO Yun-ke*[2], *YIN Ai-ling*[3], *LI Yong-ming*[4], *ZHOU Wei*[1]**
(1. State Key Laboratory of Active Components and Efficacy of Natural Medicines, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, *China;* 2. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210029, *China;* 3. *Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210001, *China;* 4. *School of Medicine and Holistic Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210023, *China)*

ABSTRACT: Autoimmune diseases are characterized as the destruction of self-tolerance, abnormal activation of immune cells, production of autoantibodies and the release of large amounts of inflammatory factors, which in turn result in multisystem damage. The gut microbiota balance is closely related to the host health. Dysbiosis of gut microbiota has been identified in relation to many autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis ulcerative colitis and autoimmune thyroiditis, etc. There has strong relationship between Chinese herbal medicine and its ability to alter the composition of the gut microbiota, and many studies has been proved that Chinese herbal medicine has therapeutic effect by reshaping the intestinal micro-ecological structure. In this review, we aim to investigate how gut microbiota affects the occurrence and development of autoimmune diseases, and to correlate the effects of Chinese herbal medicine on the regulation of gut microbiota with its effectiveness in disease prevention and treatment, with a view to providing a certain reference basis for the clinical application and pharmacological research of Chinese herbal medicine.

KEYWORDS: autoimmune diseases; rheumatoid arthritis; inflammatory bowel disease; Chinese herbal medicine; gut microbiota

自身免疫性疾病引起的组织损害和器官功能障碍,用临床上传统化学药物治疗副作用大,给广大患者带来了巨大的痛苦,而中药有疗效稳定,副作用小的优势,引起人们广泛关注。自身免疫性疾病的发生和发展常常伴随着肠道菌群的紊乱,为进一步了解自身免疫性疾病和肠道菌群的关系,本文通过对类风湿关节炎、溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)、自身免疫性甲状腺炎、系统性红斑狼疮和自身免疫性肝炎的研究,以期更好地了解肠道菌群在这些疾病中的重要性以及通过中药调节肠道菌群与其

收稿日期: 2023-03-11
基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274071)
第一作者: 刘盼茹,女,硕士研究生,E-mail:13281818362@163.com
通信作者: 周伟,男,副教授,主要从事肠道菌群紊乱与中药调控研究,E-mail:wzhou@cpu.edu.cn

发挥疾病预防和控制效果之间的相关性。

1　肠道菌群与自身免疫性疾病概述

肠道菌群,是人体内肠道的微生物,肠道细菌数量达 100 万亿之多,与宿主建立了共生关系[1]。人体内肠道菌群主要可被分为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门等,其中厚壁菌门和拟杆菌门共占肠道菌群总数 90%以上[2]。厚壁菌门主要由革兰氏阳性菌包括瘤胃球菌属、梭菌属、乳酸杆菌属、真杆菌属、粪杆菌属等属水平细菌组成。拟杆菌门主要由革兰氏阴性菌包括拟杆菌属、普雷沃菌属等属水平细菌组成[3]。近年来,随着对肠道菌群的深入研究,肠道菌群与宿主和谐共生形成稳态,参与免疫调节、脂肪代谢、能量供应等诸多方面[4]。肠道菌群是一个动态变化的“器官”,对内部或外部环境等因素的改变很敏感,当菌群紊乱时会发生一系列相关疾病[5],不仅会引起高血脂和肥胖等代谢性疾病,而且与多种自身免疫性疾病密切相关[6]。

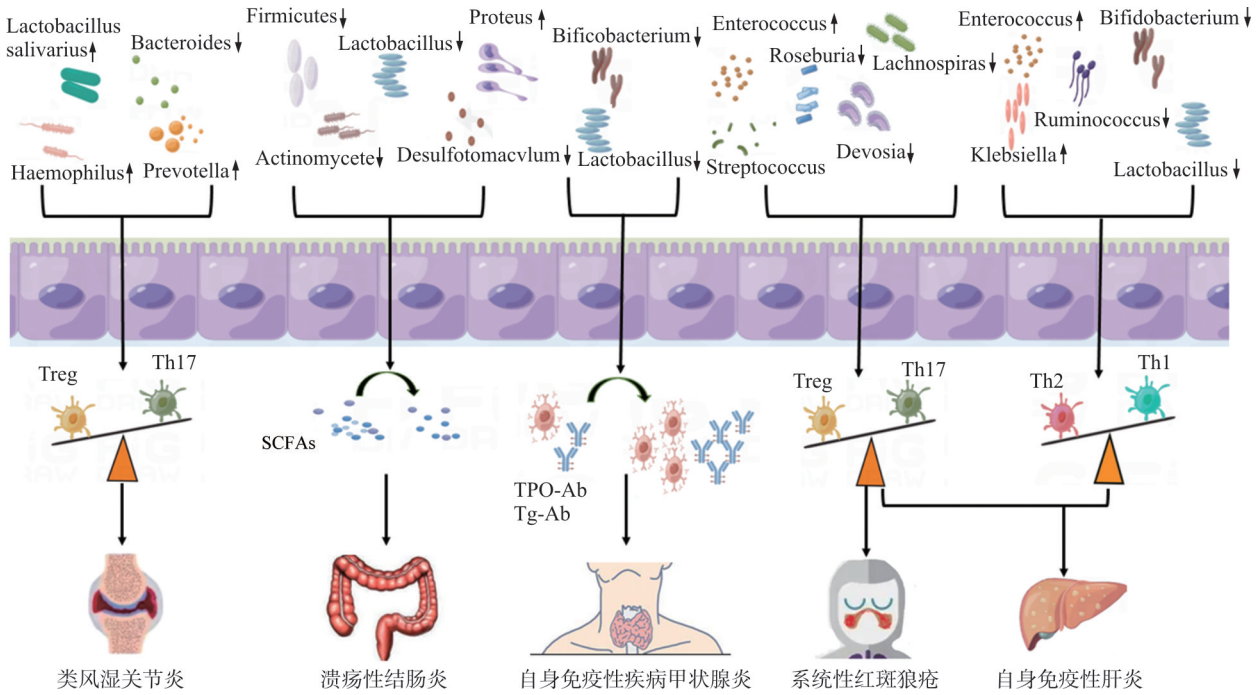
自身免疫性疾病(Autoimmune diseases, AID),是通过异常的免疫炎症反应,破坏和损伤自身的细胞成分,导致组织损害和器官功能障碍并出现临床症状的一类疾病[7]。自身免疫性疾病包括器官特异性自身免疫性和系统性自身免疫性疾病。前者是针对特定器官引起的病理损害或功能障碍,如桥本甲状腺炎、Ⅰ型糖尿病等。后者造成全身多器官和组织的病理损伤,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等[8]。目前部分的自身免疫性疾病治疗方法作用广泛且非疾病特异性,所以相应的副作用明显[9],例如甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎易引起胃肠道刺激和骨髓抑制,干扰素 β 治疗多发性硬化病易引起头痛和抑郁,皮质类固醇治疗炎症性肠病和银屑病易导致骨质疏松。对自身免疫性疾病患者进行有针对性的个性化的治疗,最重要的目标之一是找到减少副作用的新治疗方法,因此有必要确定新的免疫抑制剂[10]。

2　中药调控肠道菌群治疗类风湿关节炎研究进展

2.1　肠道菌群与类风湿关节炎

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、全身性的自身免疫性疾病,临床主要表现为对称性、多滑膜关节炎、软骨及骨关节破坏,最终导致关节畸形和功能丧失[11]。据流行病学调查,我国 RA 发病率约 0.5%,男女患病比例约 1∶4[12-13]。该病病程较长,若不及时有效地控制患者的病情,可能会对其全身器官系统造成严重威胁。

目前已证实 Th17 淋巴细胞的增多,Treg 淋巴细胞的减少即 Treg/Th17 细胞失衡是导致 RA 的关键因素[14]。Vaghef-Mehrabany 等[15]的临床研究表明干酪乳杆菌可以显著提高 RA 患者血清中的抗炎因子,降低促炎细胞因子的水平,并显著降低 RA 的活动性。Fan 等[16]对 2 种干酪乳杆菌(CCFM1074, CCFM1075)进行研究发现 CCFM1074 通过下调促炎细胞因子,重新平衡 Treg/Th17 细胞的比例,调节肠道微生物群和不饱和脂肪酸等血浆代谢物来改善关节炎,而 CCFM1075 不能通过下调促炎细胞因子和使肠道微生物群正常化来缓解关节炎。Sun 等[17]发现 RA 患者体内狄氏副拟杆菌减少,在 CIA 小鼠中通过上调此菌的丰度,可有效缓解 RA 症状。Zhang 等[18]在 RA 患者的肠道和口腔微生物群中检测到了嗜血杆菌属和唾液乳杆菌上调,治疗后的肠道微生态得到部分恢复。Scher 等[19]发现患者中普雷沃氏菌属增多而拟杆菌属减少。以上研究表明,肠道菌群和 RA 之间有着密切的联系,肠道菌群紊乱可诱发或导致系统炎症的发生,但这一机制仍需进一步深入研究。见图 1。



注:Haemophilus. 嗜血杆菌;Lactobacillus salivarius. 唾液乳杆菌;Prevotella. 普雷沃氏菌属;Bacteroides. 拟杆菌属;Firmicutes. 厚壁菌;Actinomycete. 放线菌;Lactobacillus. 乳酸杆菌;Desulfotomacvlum. 脱硫菌;Proteus. 变形杆菌;Bifidobacterium. 双歧杆菌;Lachnospira. 毛螺菌属;Roseburia. 罗氏菌属;Devosia. 沃斯菌属;Enterococcus. 肠球菌;Streptococcus. 链球菌;klebsiella. 克雷伯氏菌;Ruminococcus. 瘤胃球菌;SCFAs. 短链脂肪酸;TPO-Ab. 甲状腺过氧化物酶抗体;Tg-Ab. 甲状腺球蛋白抗体

图 1　肠道菌群与自身免疫性疾病关系示意图

Fig. 1　Schematic representation of the association between gut microbiota and autoimmune diseases

目前,治疗 RA 的主要药物是非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素、抗风湿性疾病药物(DMARDs)和生物制剂。传统的治疗方法是将非甾体抗炎药与一种或两种 DMARD 联合使用,虽然可以有效缓解症状,但有肝损伤、肾损伤和骨髓抑制等副作用[20-21],长期疗效并不理想。近年来,随着 RA 研究的发展,新的免疫抑制被开发出来并对 RA 表现出良好的疗效。然而,这些药物对一定比例的患者的治疗仍然效果不佳。此外,这些药物在治疗过程中存在过敏反应和继发感染的潜在风险,高价格也限制了它们的使用。因此,寻找低毒、高效、经济的 RA 防治方法很重要。从理论和临床实践来看,中药具有资源丰富、疗效好、副作用少等优点。因其“多成分、多靶点、多层次”的药理学特性,数千年来一直被广泛用于治疗各种疾病。

2.2　中药调控肠道菌治疗类风湿关节炎的作用机制研究进展

课题组前期研究发现人参皂苷 Rg2 可以促进狄氏副拟杆菌的生长,该菌衍生的胆汁酸可以抑制 Th17 细胞的分化,促进巨噬细胞 M2 的极化,从而表现出抗 RA 的作用[17];白术通过调节肠道菌群,改善短链脂肪酸(Short-chain fatty acids,SCFAs)的紊乱,证明白术对 RA 有治疗作用[22];棘球蚴总多糖和糖苷通过对 RA 大鼠模型的影响以及其介导的肠道微生物改变的作用发现可抑制关节炎,降低血清 IL-1β 和 TNF-α 水平,改善滑膜病变[23];紫檀芪可抑制爪厚、关节炎评分和器官指数,改变氧化应激和炎症反应,并且显著调节肠道微生物群,说明其有很好的抗关节炎作用[24];鸡矢藤提取物可直接抑制循环血液中促炎细胞因子和介质的产生,有效地缓解 RA 症状,可作为抗关节炎试剂的潜力药物[25];总铁线莲三萜皂苷调节了肠道微生物生态失调,并下调了 CIA 大鼠的 SCFAs 浓度,缓解由于常用药物的副作用而引起的胃肠道损伤。但需要进一步研究总铁线莲三萜皂苷在 RA 相关肠道微生物群失调和 SCFAs 代谢紊乱中作用的具体分子机制[26];当归四逆汤可以通过影响肠道微生物群及其代谢物来改善 RA 的症状和病理变化[27]。见表 1。

表 1　中药活性成分调节肠道菌群治疗 RA

Table 1　Modulation of gut microbiota by active ingredients in Chinese medicine for RA

中药	菌群变化	相应的指标变化	作用机制
人参皂苷 Rg2[17]	*P. disasonis* ↑	ZO-1, Occludin ↑, LPS ↓, Th17 ↓, Treg ↑	促进 *P. disasonis* 的生长,改变 Th17/Treg 细胞平衡,中和致病性自身抗体和改善肠道通透性
朝鲜白术(Nakai)[22]	Proteobacteria, Verrucomibia ↓ 调节 *Akkermansia*、*Allobaculum*、*Anaerovorax*、*Coriobacteriaceae_UCG-002*、*Lachnoclostridium*、*Ruminantium_group*、*Erysipelotricaceae* 和 *Muribaculaceae* 等菌群	滑膜浸润和血管增殖减轻,TNF-α、IL-1、IL-1β、IL-2、IL-6、hs-CRP 水平 ↓	可能与下调炎症因子、改善肠道菌群和 SCFAs 平衡有关
棘球蚴总多糖和糖苷[23]	Proteobacteria、Acidobacteria 和 Gemmatimonadetes ↑, Tenericutes、Fusobacteria、Kiritimatiellaeota 和 Patescibacteria ↓	抑制关节炎,血清中 IL-1β 和 TNF-α ↓	可能是通过调节肠道菌群来调节代谢产物的产生
紫檀芪[24]	*Helicobacter*、*Desulfovibrio*、*Lachnospiraceae* 和 *Mucispirillium* ↓	MPO、IgG1、IgG2A、TNF-α、COX-2、NF-κB ↓, IL-10 ↑	通过降低炎症因子和介质的水平显著抑制炎症
鸡矢藤提取物[25]	*Desulfotomacvlum*、*Spirochaete*、*Mucilaginosa*、*Helicobacterpylori* 和 *Lachnospiraceae* ↓	TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-7 和 IL-23 ↓	直接抑制循环血液中促炎细胞因子和介质的产生
铁总线莲三萜皂苷[26]	Firmicutes 和 Actinobacteria 的 G^- 细菌 ↓, G^+ 细菌 ↑,达到 G^-/G^+ 比率平衡	总 SCFAs ↓	可能通过平衡肠道微生物群和 SCFAs 代谢来缓解 DMARDs 的胃肠道损害副作用
当归四逆汤[27]	*g-Norank-f-Eubacterium-coprostanoligenes-group* 和 *g-Lactobacillus* ↓, *g-Bacteroides* ↑	滑膜浸润和血管增殖减轻,SCFAs ↓	通过影响肠道微生物群及其代谢物

3　中药调控肠道菌群治疗溃疡性结肠炎研究进展

3.1　肠道菌群与溃疡性结肠炎

UC 是一种慢性炎症性肠道疾病,其病因可能与免疫系统功能障碍、感染、遗传和环境因素有关,疾病发病明确机制尚不清楚。

患者肠道微生物群厚壁菌、放线菌和乳酸杆菌减少,变形杆菌增加[28-29]。肠道微生物的代谢物也会受到影响,例如产生丁酸盐的细菌减少[30],短链脂肪酸是维持肠道稳态的关键物质,其含量降低会影响上皮细胞的生长以及 Treg 细胞的分化增殖[31-32]。此外,在患者中,脱硫菌等硫酸盐还原细菌的数量较高,产生的硫酸氢会损伤肠上皮细胞,并引发黏膜炎症[33-34]。总的来说,这些研究表明肠道微生物群的改变与 UC 的发病机制有关。见图 1。

3.2　中药调控肠道菌治疗 UC 的作用机制研究进展

UC 的发病率在过去几年中增加,但长期或大剂量使用化学药物可能导致肾损害、肝毒性等严重不良反应[35-36]。中药具有多种活性成分且疗效温和等优点,针对几种具有代表性的中药成分进行归纳,以期为今后 UC 的临床研究提供参考。

白头翁皂苷可以通过调节肠道菌群,显著改善炎症,潜在机制可能与有益菌增加和有害菌的减少有关[37];柴胡皂苷-d 可改善病理特征、调节炎症细胞因子水平、抑制 NF-κB 的激活、恢复肠道屏障的完整性和调节肠道微生物群[38];地黄多糖减弱细胞炎症因子的过表达,改善 DSS 引起的病理损害和紧密连接蛋白以保护肠上皮的紧密性,通过 NF-κB 通路抑制炎症因子的表达,改善肠道组织炎症,可以保持肠道微生物的物种多样性,增加 SCFAs 含量,进而恢复肠道微生态的失衡[39];雷公藤可以恢复肠道微生物群并改善微生物多样性,对患病小鼠具有良好的抗炎作用[40];人参皂苷 Rg1 抑制结肠炎小鼠巨噬细胞活化,调节 M1/M2 巨噬细胞极化平衡,改善肠道菌群组成[41];淫羊藿苷可改善结肠炎小鼠肠道菌群丰度和组成,抑制组织损伤和炎症反应[42];黄芪素通过几个靶点来发挥保护作用,包括代谢内毒素血症,促炎细胞因子,增强结肠中黏蛋白和紧密连接蛋白的 mRNA 表达水平,抑制 TLR4 的相对 mRNA 表达水平,抑制 NF-κB 途径活化和调节肠道微生物群[43];丹参酸 A 可选择性地促进益生菌的生长,有利于肠道微生物群的稳定,显著缓解结肠炎症状[44];雪积草苷能够通过重塑患病小鼠的肠道微生物群,修复受损的肠黏膜屏障[45];苦豆子总碱通过

表达部分细胞因子,调节胆汁酸代谢和肠道菌群,有效缓解结肠炎的症状[46]。见表 2。

表 2　中药活性成分调节肠道菌群治疗 UC

Table 2　Modulation of gut microbiota by active ingredients in Chinese medicine for UC

中药成分	菌群变化	相应的指标变化	作用机制
白头翁皂苷[37]	*norank_F_Muribaculaceae* 和 *norank_F_norank_O_Clostridia_UCG*-014↑,有害拟杆菌↓	结肠黏膜结构和病理炎症改善	可能与有益菌的显著增加以及有害菌的减少有关
柴胡皂苷-d[38]	*Lachnospiraceae*、*Ruminiclostridium_5*、*Mucispirillum*、*Ruminiclostridium_9*、*Ruminiclostridium*、*Oscillibacter*、*Blautia* 和 *Anaerotruncus*↑,*Ruminiclostridium*-6↓	结肠病理炎症改善,IL-10、ZO-1、Occludin、Claudin-1↑,IL-6、IL-8、IL-1β、TNF-α↓	通过抑制 NF-κB 活化和调节小鼠肠道微生物群来改善葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎
地黄多糖[39]	*Firmicutes* 和 *Lactobacillus*↑,*Bacteroides*↓	IL-10、ZO-1、Occludin、Claudin-1↑,IL-6、IL-1β、TNF-α↓,抑制 NF-κB 通路	可能通过恢复紊乱的肠道微生物组和微生物群落代谢物来介导,从而增强肠上皮屏障,增强紧密连接蛋白的表达,并通过 NF-κB 途径抑制促炎因子的过表达
雷公藤[40]	*Bacteroides* 和 *Lachnospiraceae*↓	结肠病理炎症减轻,IL-6、IL-17 和 TNF-α↓	可能与通过改善肠道菌群结构,恢复细菌多样性,来调节肠道菌群有关
人参皂苷 Rg1[41]	Lachnospiraceae↑,*Staphylococcus*、*Bacteroide* 和 *Ruminococcaceae_UCG*_014↓	结肠病理炎症改善,IL-4、IL-10↑,IL-6、IL-33、TNF-α、Rock1、RhoA 和 Nogo-B 蛋白↓	调节炎性细胞因子表达;抑制巨噬细胞活化;调节 M1/M2 巨噬细胞极化平衡并改善肠道菌群;抑制结肠炎小 Nogo-B/RhoA 信号通路激活等
淫羊藿苷[42]	Helicobacteraceae、*Bacteroides* 和 *Tricibacter*↓,Lachnospiraceae、*Akkermansia* 和 *Lactobacillus*↑	结肠病理结构改善,结肠长度延长,IL-6、TNF-α↓,抑制 NF-κB 通路	通过调节 p-p65/p65 表达,提高肠道菌群丰度和组成,抑制组织损伤和炎症反应
黄芪素[43]	*Ruminiclostridium_9*, *Oscillibacter*, *Butyricicoccus*, *Ruminiclostridium*, *Ruminococcaceae_NK4A*214_*group*, *and Ruminococcaceae_UCG*-009↑	ZO-1 和 Occludin↑,TNF-α、IL-1β、IL-6↓,抑制 NF-κB 通路	抑制促炎细胞因子和 NF-κB 信号通路的活化,改善肠道屏障功能和代谢内毒素血症,并部分逆转 UC 小鼠肠道微生物群的改变
丹参酸 A[44]	*Akkermansia*、*Bacillus*、*Blautia*、*Lachnoclostridium* 和 *Lactobacillus*↑,*Bacteroides*、*Roseburia* 和 *Ruminiclostridium*↓	结肠病理炎症改善,ZO-1、TGF-β↑,IL-1β、IL-6、MCP-1↓	对炎症介质的调节,利于肠道菌群的稳定,通过选择性地促进益生菌的生长
雪积草苷[45]	*Helicobacter*、*Jeotgalicoccus* 和 *Staphylococcus*↓	结肠病理炎症改善,ZO-1、E-cadherin 表达↑	可能依赖于黏膜屏障和肠道微生物群稳态的恢复
苦豆子总碱[46]	*Desulfovibrio*、*Corynebacterium* 和 *Adlercreutzia*↑,*Mucispirillum* 和 *Butyricimonas*↓	IL-1β、TGF-β1、血清 TBA、T-CHO↓,IL-10↑	减轻结肠损伤,调节肠道微生物群的平衡和胆汁酸代谢

4　中药调控肠道菌群治疗自身免疫性甲状腺炎研究进展

4.1　肠道菌群与自身免疫性甲状腺炎

自身免疫性甲状腺疾病(Autoimmune thyroid disease,AITD)是机体免疫系统功能异常导致甲状腺组织受免疫攻击引起损伤的疾病[47]。其主要包括 Graves 病(Graves disease,GD)与自身免疫性甲状腺炎(Autoimmune thyroiditis,AIT)。导致 AIT 发病机制尚不明确,可能与遗传易感性及环境等多种因素相关。

临床上,AIT 在 AITD 中更为常见,甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody,TPO-Ab)以及甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody,Tg-Ab)水平显著升高是该疾病最具意义的诊断指标[48~49]。甲状腺功能的变化会影响肠道微生物种群,双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌减少,有害微生物菌群增加[50~51],导致的肠道生态紊乱,可能进而损害胃肠道神经功能。见图 1。

4.2　中药调控肠道菌治疗自身免疫性甲状腺炎的作用机制研究进展

芪箭消瘿方能够改善甲状腺组织炎症浸润,减轻结肠黏膜病理损伤,其作用机制可能与调节肠道菌群,进而增加结肠紧密连接蛋白及 sIgA 表达,改善肠黏膜屏障损伤而起到治疗作用[52];软坚消瘿颗

粒可以降低大鼠血清中促炎因子水平,从而起到抗炎作用,对 ABC 转运蛋白、蛋白质代谢与吸收等代谢通路具有显著回调作用,调节肠道菌群,从而起到了治疗作用[53];白芍总苷能够降低 AIT 大鼠甲状腺自身抗体水平,调控炎性因子及 sIgA,减轻甲状腺滤泡损伤及结肠黏膜病变程度,调节肠道菌群生物多样性及物种组成,改善肠黏膜屏障损伤,从而起到治疗 AIT 的作用[54];益气化痰活血方可减轻 AIT 小鼠甲状腺淋巴细胞炎症浸润程度、降低 GTAb 水平,改变肠道菌群的结构及组成,但具体机制需进一步深入补充和探讨[55]。见表 3。

表 3　中药活性成分调节肠道菌群治疗 AIT

Table 3　Modulation of gut microbiota by active ingredients in Chinese medicine for AIT

中药成分	菌群变化	相应的指标变化	作用机制
芪箭消瘿方[52]	*Lactobacillus*↑(中、低剂量)*Prevotellaceae*↓(中、高剂量)	sIgA、ZO-1 和 Occludin↑	可能与调节肠道菌群生物多样性及物种组成有关,进而增加结肠紧密连接蛋白及 sIgA 表达
软坚消瘿颗粒[53]	Firmicutes、*Clostridium*、Clostridiales、Ruminococcaceae 和 *Prevotella*↓,Proteobacteria、Moraxoniaceae、Alphaproteobacteria、*Escherichia* 和 *Myroides*↑	TGAb 和 TPoAb↓,TSH↑	影响代谢产物和代谢通路,调节肠道菌群有关
白芍总苷[54]	*Lactobacillus*、*Prevotellaceae* 和 *Romboutsia*↑	甲状腺病变程度减轻,TG-Ab、TPO-Ab 和 TNF-α↓,IL-10、sIgA、ZO-1 和 Occludin 蛋白↑	可能通过调节肠道菌群组成及多样性,改善肠黏膜屏障损伤从而发挥治疗 AIT 的作用
益气化痰活血方[55]	Firmicutes 和 F/B↓,Bacteroidetes 和 Actinobacteria↑	血清 TG-Ab↓,减轻甲状腺淋巴细胞炎症浸润程度	可能与改变肠道菌群的结构及组成有关

5　系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus,SLE)

SLE 是一种影响结缔组织的慢性自身免疫性疾病。SLE 与遗传和环境因素有关,病因和致病机制尚不明确。研究发现 SLE 患者体内具有促炎作用的 Th17 细胞比例较高,而具有免疫抑制作用的 Treg 细胞含量降低[56-57]。Th17/Treg 失衡在 SLE 的发生、发展中有关键作用。肠道菌群紊乱也影响着 SLE 的发展,患者与健康对照组相比,肠球菌和链球菌等上调,毛螺菌、罗氏菌和沃斯菌等下调[58]。此外,狼疮患者中厚壁菌/拟杆菌(F/B)的降低率与体外的 Th17 轴免疫反应的转变有关。见图 1。

糖皮质激素、抗疟药、环磷酰胺和甲氨蝶呤等已广泛用于系统性红斑狼疮患者的治疗,但长期使用可能会导致严重毒性反应和并发症。中药成分白芍总苷[59]、雷公藤内酯[60]、姜黄素[61]、淫羊藿素[62]等可调节 Treg/Th17 的平衡,从而显著改善 SLE 的症状。

6　自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎受遗传、免疫、炎症和菌群失调等因素影响,Th1 细胞/Th2 细胞,Treg/Th17 细胞比例失衡是其发生发展机制之一[63-64]。自身免疫性肝炎患者中克雷伯氏菌、肠球菌上调,双歧杆菌、瘤胃球菌和乳酸杆菌下调,这导致了双歧杆菌与肠球菌的比例降低[65-66]。见图 1。

目前药物对于自身免疫性肝炎的治疗效果主要集中在病症缓解上,但仍需更优的治疗方式延缓、甚至逆转患病组织损伤。甘草素、人参提取物和酸枣仁种子、六神胶囊(主含麝香和人工牛黄)等中药可以通过调节肠道菌群的结构和多样性对自身免疫性肝炎发挥疗效,深入研究中药,有望改善自身免疫性疾病的预后问题[67]。

7　展望

随着研究的深入,对菌群失调后引起的疾病种类及致病机理的认识也随之增加,不仅有利于疾病的防治,而且通过调节或维持肠道菌群的平衡有可能成为自身免疫性疾病的一个有效治疗手段。自身免疫性疾病种类繁多,本文聚焦五种自身免疫性疾病,其中系统性红斑狼疮和自身免疫性肝炎,中药治疗以肠道菌为切入点的研究较少,而中药的活性成分与肠道微生物群之间的联系已成为许多研究的焦点,部分中药对肠道菌群有显著的调节作用,但能否通过调节肠道菌群的平衡或组成而发挥治疗效果需要更深入的研究。大量研究发现,中药治疗自身免

疫性疾病的作用机制与修复肠道屏障、调节肠道微生物群及其代谢产物或调节免疫反应有关,具有良好的减缓病症作用。未来研究应集中在中药的有效成分如何被肠道菌群代谢,以及这些代谢产物对中药治疗自身免疫性疾病是否具有协同或者拮抗作用,进而发现新的肠道菌群有利代谢产物,这将为自身免疫性疾病和其他炎症性疾病的临床药物治疗提供新的方向。

参考文献:

[1] HOOPER LV, MACPHERSON AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(3): 159-169.

[2] ADAK A, KHAN MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.

[3] SÁNCHEZ-TAPIA M, TOVAR AR, TORRES N. Diet as regulator of gut microbiota and its role in health and disease[J]. Arch Med Res, 2019, 50(5): 259-268.

[4] KAU AL, AHERN PP, GRIFFIN NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. Nature, 2011, 474(7351): 327-336.

[5] SHEN HK, ZHAO ZT, ZHAO ZJ, et al. Native and engineered probiotics: Promising agents against related systemic and intestinal diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 594.

[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] 方心宇, 冷瑞雪, 范引光, 等. 自身免疫性疾病流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(8): 869-873.
FANG XY, LENG RX, FAN YG, et al. Research advances in the epidemiology of autoimmune diseases[J]. Chin J Dis Contr Prev, 2021, 25(8): 869-873.

[8] DANIELI MG, ANTONELLI E, PIGA MA, et al. Alarmins in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(9): 103142.

[9] FUGGER L, JENSEN LT, ROSSJOHN J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases[J]. Cell, 2020, 181(1): 63-80.

[10] SAURIN S, MEINECK M, ERKEL G, et al. Drug candidates for autoimmune diseases[J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(5): 503.

[11] 赵丽丹, 孟夏, 徐浩杰, 等. 肠道菌群在自身免疫性疾病治疗中的前景[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 740-746.
ZHAO LD, MENG X, XU HJ, et al. Prospect of gut microbiota-based intervention in autoimmune disease control[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2022, 13(5): 740-746.

[12] LU C, XU K, GUO H. The relationship of PADI4_94 polymorphisms with the morbidity of rheumatoid arthritis in Caucasian and Asian populations: A meta-analysis and system review[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(2):289-296.

[13] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
Chinese Rheumatology Association. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(4): 242-251.

[14] NOACK M, MIOSSEC P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(6): 668-677.

[15] VAGHEF-MEHRABANY E, ALIPOUR B, HOMAYOUNI-RAD A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis[J]. Nutrition, 2014, 30(4): 430-435.

[16] FAN ZX, ROSS RP, STANTON C, et al. *Lactobacillus casei* CCFM1074 alleviates collagen-induced arthritis in rats *via* balancing Treg/Th17 and modulating the metabolites and gut microbiota[J]. Front Immunol, 2021, 12: 680073.

[17] SUN HJ, GUO YK, WANG HD, et al. Gut commensal *Parabacteroides distasonis* alleviates inflammatory arthritis[J]. Gut, 2023, 2023:327756.

[18] ZHANG X, ZHANG DY, JIA HJ, 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.

[19] SCHER JU, SCZESNAK A, LONGMAN RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis[J]. eLife, 2013, 2: e01202.

[20] HASAN H, ISMAIL H, EL-ORFALI Y, et al. Therapeutic benefits of Indole-3-Carbinol in adjuvant-induced arthritis and its protective effect against methotrexate induced-hepatic toxicity[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 337.

[21] SHIRANI K, IRANSHAHI M, ASKARI VR, et al. Comparative evaluation of the protective effects of oral administration of auraptene and umbelliprenin against CFA-induced chronic inflammation with polyarthritis in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111635.

[22] PANG J, MA SP, XU XY, et al. Effects of rhizome of *Atractylodes koreana* (Nakai) Kitam on intestinal flora and metabolites in rats with rheumatoid arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 281: 114026.

[23] LI YZ, DAI MX, WANG LL, et al. Polysaccharides and glycosides from *Aralia echinocaulis* protect rats from arthritis by modulating the gut microbiota composition[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113749.

[24] RUI Z, ZHANG L, LI XF, et al. Pterostilbene exert an anti-arthritic effect by attenuating inflammation, oxidative stress, and alteration of gut microbiota[J]. J Food Biochem, 2022, 46(5): e14011.

[25] XIAO M, FU XP, NI YL, et al. Protective effects of *Paederia scandens* extract on rheumatoid arthritis mouse model by modulating gut microbiota[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 226: 97-104.

[26] GUO LX, WANG HY, LIU XD, et al. Saponins from *Clematis mandshurica* Rupr. regulates gut microbiota and its metabolites during alleviation of collagen-induced arthritis in rats[J]. Pharmacol Res, 2019, 149: 104459.

[27] HE Y, CHENG B, GUO BJ, et al. Metabonomics and 16S rRNA gene sequencing to study the therapeutic mechanism of Danggui Sini Decoction on collagen-induced rheumatoid arthritis rats with Cold Bi syndrome[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 222: 115109.

[28] ALTOMARE A, PUTIGNANI L, DEL CHIERICO F, et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than faecal microbiota[J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(5): 648-656.

[29] BARYSHNIKOVA N, USPENSKIY Y, SUVOROVA M, et al. P690 Changes of intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel diseases[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(Supplement_1): S607.

[30] TAKAHASHI K, NISHIDA A, FUJIMOTO T, et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease[J]. Digestion, 2016, 93(1): 59-65.

[31] YAO Y, CAI XY, FEI WD, et al. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62(1): 1-12.

[32] 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.

[33] SINGH SB, COFFMAN CN, CARROLL-PORTILLO A, et al. Notch signaling pathway is activated by sulfate reducing bacteria[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 695299.

[34] ROWAN F, DOCHERTY NG, MURPHY M, et al. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis[J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(11): 1530-1536.

[35] INFLAMMATORY BOWEL DISEASE GROUP CSOG. Chinese consensus on diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease (2018, Beijing)[J]. J Dig Dis, 2021, 22(6): 298-317.

[36] NAKASE H, UCHINO M, SHINZAKI S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(6): 489-526.

[37] LIU YL, ZHOU MY, YANG M, et al. *Pulsatilla chinensis* saponins ameliorate inflammation and DSS-induced ulcerative colitis in rats by regulating the composition and diversity of intestinal flora[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 728929.

[38] LI PZ, WU MN, XIONG WC, et al. Saikosaponin-d ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing NF-κB activation and modulating the gut microbiota in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106288.
[39] LV H, JIA HP, CAI WJ, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharides attenuates colitis via reshaping gut microbiota and short-chain fatty acid production[J]. J Sci Food Agric, 2023, 103(8): 3926-3938.
[40] WU H, RAO Q, MA GC, et al. Effect of triptolide on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis and gut microbiota in mice[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1652.
[41] LONG J, LIU XK, KANG ZP, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorated experimental colitis by regulating the balance of M1/M2 macrophage polarization and the homeostasis of intestinal flora[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 917: 174742.
[42] ZHANG HR, ZHUO SX, SONG DN, et al. Icariin inhibits intestinal inflammation of DSS-induced colitis mice through modulating intestinal flora abundance and modulating p-p65/p65 molecule[J]. Turk J Gastroenterol, 2021, 32(4): 382-392.
[43] PENG L, GAO XY, NIE L, et al. Astragalin attenuates dextran sulfate sodium (DSS)-induced acute experimental colitis by alleviating gut microbiota dysbiosis and inhibiting NF-κB activation in mice[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2058.
[44] WANG K, YANG QQ, MA QX, et al. Protective effects of salvianolic acid A against dextran sodium sulfate-induced acute colitis in rats[J]. Nutrients, 2018, 10(6): 791.
[45] LI HB, CHEN XH, LIU JY, et al. Ethanol extract of *Centella asiatica* alleviated dextran sulfate sodium-induced colitis: Restoration on mucosa barrier and gut microbiota homeostasis[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113445.
[46] JIA YQ, YUAN ZW, ZHANG XS, et al. Total alkaloids of *Sophora alopecuroides* L. ameliorated murine colitis by regulating bile acid metabolism and gut microbiota[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255: 112775.
[47] LEE DSW, ROJAS OL, GOMMERMAN JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(3): 179-199.
[48] DWIVEDI SN, KALARIA T, BUCH H. Thyroid autoantibodies[J]. J Clin Pathol, 2023, 76(1): 19-28.
[49] BRČIĆ L, BARIĆ AN, GRAČAN S, et al. Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis[J]. Autoimmunity, 2016, 49(7): 480-485.
[50] GONG BS, WANG CY, MENG FR, et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 774362.
[51] KNEZEVIC J, STARCHL C, TMAVA BERISHA A, et al. Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function?[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1769.
[52] 牧亚峰, 左新河, 向楠, 等. 基于"肠道菌群-黏膜屏障"探讨芪箭消瘿方对自身免疫性甲状腺炎大鼠的作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 362-369.
MU YF, ZUO XH, XIANG N, et al. Study on mechanism of Qijian Xiaoying recipe on autoimmune thyroiditis rats based on intestinal flora mucosal barrier[J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(3): 362-369.
[53] 董天娇. 基于代谢组学及肠道菌群探讨软坚消瘿颗粒对 EAT 大鼠的作用机制[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
DONG TJ. Based on metabonomics and intestinal flora, the mechanism of Ruanjian Xiaoying Granule on EAT rats was discussed[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
[54] 牧亚峰,向楠,左新河,等.白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的影响[J]. 中草药,2021,52(11): 3269-3277.
MU YF, XIANG N, ZUO XH, et al. Effects of total glucosides of *Paeonia lactiflora* on intestinal mucosal barrier and intestinal flora in rats with autoimmune thyroiditis[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(11): 3269-3277.
[55] 郭风宜, 刘子玉, 王智民, 等. 益气化痰活血方对自身免疫性甲状腺炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 292-295.
GUO FY, LIU ZY, WANG ZM, et al. Effect of Yiqi Huatan Huoxue recipe on intestinal flora in mice with autoimmune thyroiditis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(2): 292-295.
[56] ZHANG SW, GANG XK, YANG S, et al. The alterations in and the role of the Th17/treg balance in metabolic diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 678355.
[57] LI D, GUO B, WU HJ, et al. Interleukin-17 in systemic lupus erythematosus: A comprehensive review[J]. Autoimmunity, 2015, 48(6): 353-361.
[58] ZHANG MX, YIN XF. AB0137 diversity analysis of intestinal flora in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79: 1369.
[59] ZHANG LL, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. Pharmacol Ther, 2020, 207: 107452.
[60] ZHAO X, TANG XJ, YAN Q, et al. Triptolide ameliorates lupus via the induction of miR-125a-5p mediating Treg upregulation[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71: 14-21.
[61] MOMTAZI-BOROJENI AA, HAFTCHESHMEH SM, ESMAEILI SA, et al. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(2): 125-135.
[62] LIAO JY, LIU Y, WU HJ, et al. The role of icaritin in regulating Foxp3/IL17a balance in systemic lupus erythematosus and its effects on the treatment of MRL/lpr mice[J]. Clin Immunol, 2016, 162: 74-83.
[63] 王维钊, 向晓星. Treg/Th17、Th1/Th2 平衡在自身免疫性肝炎中的免疫学机制及诊疗新靶点[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1874-1877.
WANG WZ, XIANG XX. Immunological mechanism of Treg/Th17 and Th1/Th2 balance in autoimmune hepatitis and new targets for diagnosis and treatment[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(8): 1874-1877.
[64] LIU YL, YAN WM, YUAN W, et al. Treg/Th17 imbalance is associated with poor autoimmune hepatitis prognosis[J]. Clin Immunol, 2019, 198: 79-88.
[65] MANFREDO VIEIRA S, HILTENSPERGER M, KUMAR V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans[J]. Science, 2018, 359(6380): 1156-1161.
[66] LIU QY, HE W, TANG RQ, et al. Intestinal homeostasis in autoimmune liver diseases[J]. Chin Med J, 2022, 135(14): 1642-1652.
[67] ZHU LR, LI SS, ZHENG WQ, et al. Targeted modulation of gut microbiota by traditional Chinese medicine and natural products for liver disease therapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1086078.

(编辑:董宇)