

· 专题二：双清论坛“面向未来的中国医学—免疫视角下的中西医融合之道” ·

基于“肠道菌群—宿主免疫”轴探讨风湿免疫病脾虚湿阻病机的生物学基础^{*}

何志兴 黄琳 邵铁娟 温成平^{**}

浙江中医药大学基础医学院/中医临床基础研究所,杭州 310053

[摘要] 风湿免疫病是以人体自身反应性 T、B 细胞过度活化,大量产生自身抗体,并引发多器官多系统损伤为主要特征的慢性炎症性疾病。脾虚湿阻是风湿免疫病常见中医病机,贯穿于疾病的发生发展。肠道菌群平衡是脾主运化发挥功能的前提,而肠道菌群紊乱是脾虚湿阻的重要病理因素。此外,肠道菌群在风湿免疫病中的研究方兴未艾,肠道菌群通过调控宿主免疫达到影响风湿免疫病的作用。因此,“肠道菌群—宿主免疫”可能是构建脾虚湿阻与风湿免疫病两者关联的桥梁,是研究脾虚湿阻诱发风湿免疫病生物学机制的突破口。本文分别论述了肠道菌群、风湿免疫病和脾虚湿阻三者之间的联系,并就现有研究进行了分析与展望。

[关键词] 风湿免疫病;脾虚湿阻;肠道菌群;宿主免疫;中西医

风湿免疫病(Rheumatic Diseases, RD)是指一组主要累及骨、关节和软组织的自身免疫性疾病,其中强直性脊柱炎、痛风性关节炎和类风湿关节炎等以关节破坏为主,系统性红斑狼疮、干燥综合征和硬皮病等以脏器功能损伤为主^[1]。风湿免疫病多为慢性疾病或终生疾病,病程迁延、反复发作且无法根治,给社会和家庭带来沉重负担^[2]。目前,风湿免疫病发病机理仍未明确,不同类型的 RD 发病机理也不一样,普遍认为易感基因和环境因素共同作用造成了自身免疫紊乱^[3]。近年来,肠道菌群被发现在风湿免疫病中起着重要作用,其自身可作为抗原或产生某种代谢物去刺激免疫细胞,从而触发和驱动了机体系统的自身免疫,最终影响风湿免疫病的发生发展。临床上,脾虚湿阻是风湿免疫病的重要中医病机,而肠道菌群与脾主运化密切相关。因此,“肠道菌群—宿主免疫”轴与风湿免疫病脾虚湿阻病机的生物学基础密切相关。

1 脾虚湿阻是风湿免疫病的重要中医病机

脾虚湿阻是常见中医病机,也被称为湿阻中焦、



温成平 博士,教授,主任中医师,博士研究生导师。浙江中医药大学副校长,获科技部“中青年科技创新领军人才”等称号。主要从事中医免疫病的病因病机、临床诊疗和转化研究,临床擅长治疗风湿、肿瘤及皮肤等各类免疫相关性疾病。获国家科学技术进步奖二等奖和国家教学成果奖二等奖各 1 项、省部级奖 5 项;获发明专利 16 项;在国内外期刊发表论文百余篇;制定全国中医药行业诊疗标准 9 项。



何志兴 博士,浙江中医药大学研究员,入选浙江省高校领军人才培养计划(“5246”人才工程)青年人才,主要从肠道菌群角度揭示自身免疫性疾病的发病机制及中医药的干预作用。先后主持国家自然科学基金项目和浙江省自然科学基金项目各 2 项、中国博士后基金和浙江省博士基金项目各 1 项。近 5 年以第一作者或通讯作者发表论文 30 余篇。

脾虚湿困、脾虚水湿不化等。脾虚湿困多因饮食失节、情志不调、劳倦内伤等引起,主要病机为脾胃虚弱、运化失常。临床上,风湿免疫病多伴有脾虚湿阻,其病程复杂且隐匿。

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以关节滑膜慢性炎症性病变为特征的风湿免疫病,其发病基础是脾虚湿盛、痰浊内生,脾气亏虚,津液停滞,化生痰饮,流于全身,阻滞于经络骨骼形成痹症,从而出现关节疼痛^[4]。此外,结合RA前期临床特征,脾虚湿阻是RA前状态的主要病机^[5]。脾虚风湿侵袭,留而不去,痹阻关节,发为RA前状态;风湿之邪稽留,随体质不同,或从阳而化热为风湿热毒胶结,或从阴化寒呈风、寒、湿夹杂,导致RA前状态向RA转变^[5]。因此,脾虚湿阻病机贯穿RA发病始终。

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种以骶髂关节和脊柱附着点炎症反应为主要特征的风湿免疫病。AS脾虚湿阻的中医病机是脾胃虚弱、气血不足,脾失健运、湿浊内生,脾气虚弱、痰瘀互结^[6]。临床上,AS患者常出现腹胀、消化不良、大便不成形、舌苔白厚腻等症状体征,这些均提示AS伴有脾虚湿盛^[7]。以往文献认为从脾可论治AS,脾虚贯穿于整个AS发病及治疗过程中,并创新性提出“思伤脾”在治疗AS过程中的重要性^[8]。因此,脾胃湿阻在AS发生、发展、转归中贯穿始末。

痛风(Gout)是嘌呤代谢障碍及(或)尿酸排泄减少引起单钠尿酸盐沉积所致的一种晶体性关节炎,也隶属于风湿免疫病。临床上,急性期痛风多见湿热蕴结证、寒湿痹阻证,间歇期痛风以脾虚湿阻为主,慢性期则以痰瘀痹阻证、肝肾亏虚证为主^[9]。痛风多因脾胃虚弱,加之恣食厚味,运化失常,酿生痰浊;浊瘀互结,痹阻关节以致局部肿痛;日久浊瘀固积,外蚀关节、内损脏腑。因此,脾虚浊阻贯穿于痛风整个病程中。

上文论述了脾脏湿阻作为以关节损伤为主的风湿免疫病的核心病机。除此之外,脾虚和(或)湿困还是系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)、原发性干燥综合征(Primary Sjogren's Syndrome, PSS)和系统性硬化症(Systemic Sclerosis, SSC)等器官损伤为主的风湿免疫病的病机之一。

2 肠道菌群紊乱与脾虚湿阻密切相关

中医理论认为,脾居中焦,主运化,为后天之本和气血化生之源。“脾主运化”是指水谷经胃消磨成食糜,再将食糜进行吸收、转化,化生精微物质以营养全身,从而维持机体物质能量代谢的动态平衡^[10]。脾所运化的水谷物质,从现代医学角度来看

可理解为糖类、脂类、蛋白质、维生素和各種微量元素等营养物质的总和。“脾失运化”则脾气亏虚,脾失健运,气血化源匮乏,临床上常会出现腹胀、便溏、食欲不振和纳呆,而肠道菌群失调也可出现相似症状。目前,中医脾虚与肠道菌群失调的相关性已被广泛接受,二者互为因果。脾胃虚弱,病邪侵体,肠道及机体的防御功能减弱,导致肠道菌群失调;反之,肠道菌群平衡被打破,机体则会出现腹胀、食少、纳呆和便溏等脾虚症状^[11]。临床研究表明脾虚患者与健康人群肠道菌群结构存在明显差异,主要表现为益生菌与致病菌比例显著降低,厌氧菌减少,进而累及肠黏膜屏障、消化吸收、肠道动力和分泌等功能^[12]。动物研究显示,脾虚状态的大鼠的肠道菌群种类和数量显著降低,优势菌群拟杆菌属等丰度降低,而条件致病菌如乳杆菌属、粪球菌属增多,从而肠道菌群比例明显失调^[13]。因此,国内外学者普遍认为中医脾虚本质实则是肠道菌群失调^[14]。

脾喜燥而恶湿,但脾能运化水湿,将水谷化为精微从而输布全身,若脾气虚弱,运化失司,则湿邪内生;水湿停聚,阻遏气机,饮食不节,反过来影响脾的运化功能。因此,脾虚湿阻的主要病机是脾虚失健,运化失职,水湿困脾,水谷精微化生及吸收输布无力,出于魄门,症以便溏次多为主。在脾虚湿困时,小肠泌别清浊、大肠传导功能失常,精微及益生菌随大便涌出魄门,日久则肠道失去生物学屏障功能,肠道黏膜免疫功能失调^[15]。近年来,临床研究证明脾虚湿困患者肠道菌群出现显著紊乱,而健脾化湿药可通过调控肠道菌群达到缓解脾虚湿阻症状的作用^[16, 17]。

综上,肠道菌群平衡是脾主运化的发挥功能前提,而肠道菌群紊乱是脾虚湿阻的重要病理因素,研究肠道菌群有助于阐明脾虚湿困的本质。

3 肠道菌群参与风湿免疫病免疫紊乱

肠道菌群除营养代谢功能外,另一大功能是维持宿主免疫稳态。当肠道菌群发生紊乱时,宿主免疫稳态无法维持,就可导致风湿免疫病的发生。风湿免疫病发生的主要机制是宿主自身反应性T细胞和B细胞过度活化,产生大量自身抗体,从而引起多器官多系统广泛损伤为主的慢性炎症性疾病。近年来,研究人员发现肠道菌群紊乱诱发风湿免疫病的可能机制包括^[18](图1):(1)肠道菌群产生小分子物质而进入宿主,调控免疫细胞活化而致病;(2)肠道菌群破坏黏膜免疫平衡而导致黏膜免疫功

能破坏,诱发肠外其他黏膜免疫系统的病变;(3) 肠道细菌迁移至肠外组织,易位附着于组织并触发免疫激活,导致免疫细胞和抗体攻击正常组织;(4) 肠道菌群刺激肠黏膜上皮受体,诱发一系列免疫反应。近年来,肠道菌群在风湿免疫病中的研究方兴未艾,日趋受到重视。

(1) 肠道菌群调控类风湿关节炎(RA)免疫失衡的机制

在众多风湿免疫病中,RA与肠道菌群的关系研究最多。RA患者普遍存在肠道菌群失调,且药物治疗后肠道菌群失调可得到纠正^[19]。动物实验表明,采用抗生素干预RA模型小鼠的肠道菌群,可延迟关节炎发病时间和降低关节炎病情^[20]。环境或基因诱发肠道菌群失调,导致某些致病菌过多增殖,如普雷沃氏菌(*Prevotella copri*),其能刺激Th1细胞反应;同时可抑制土著菌生长,如脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*),导致其分泌多糖A(Polysaccharide A,PSA)减少而造成调节性T细胞

(Regulatory T Cell,Treg)比例下调;此外肠道中的某些细菌成分还可刺激巨噬细胞的Toll样受体,促使IL-1 β 分泌并刺激辅助性T细胞17(T Helper Cell 17,Th17)分泌炎症因子,导致Th17/Treg免疫平衡被打破,加重类风湿关节炎的病情^[21](图1)。在众多肠道菌群中,普雷沃氏菌(*Prevotella copri*)是被报道与RA关系最为密切的菌属,其在新发RA患者肠道中显著增加^[22],可诱发肠道Th17细胞数量增多^[23]和分泌蛋白作为抗原刺激宿主产生抗体^[24,25],加重小鼠关节炎病情。此外,一些肠道益生菌或肠道益生元被用来治疗RA患者或动物,改善Th17/Treg细胞比例,从而发挥疗效^[26-29]。

(2) 肠道菌群调控强直性脊柱炎(AS)免疫紊乱的机制

研究显示,AS与炎症性肠病具有类似的易感基因和发病机理,因此AS也被认为是一种由肠道菌群诱发的疾病^[30]。本课题组前期通过宏基因组挖掘AS患者的肠道菌群特征,结果显示AS患者

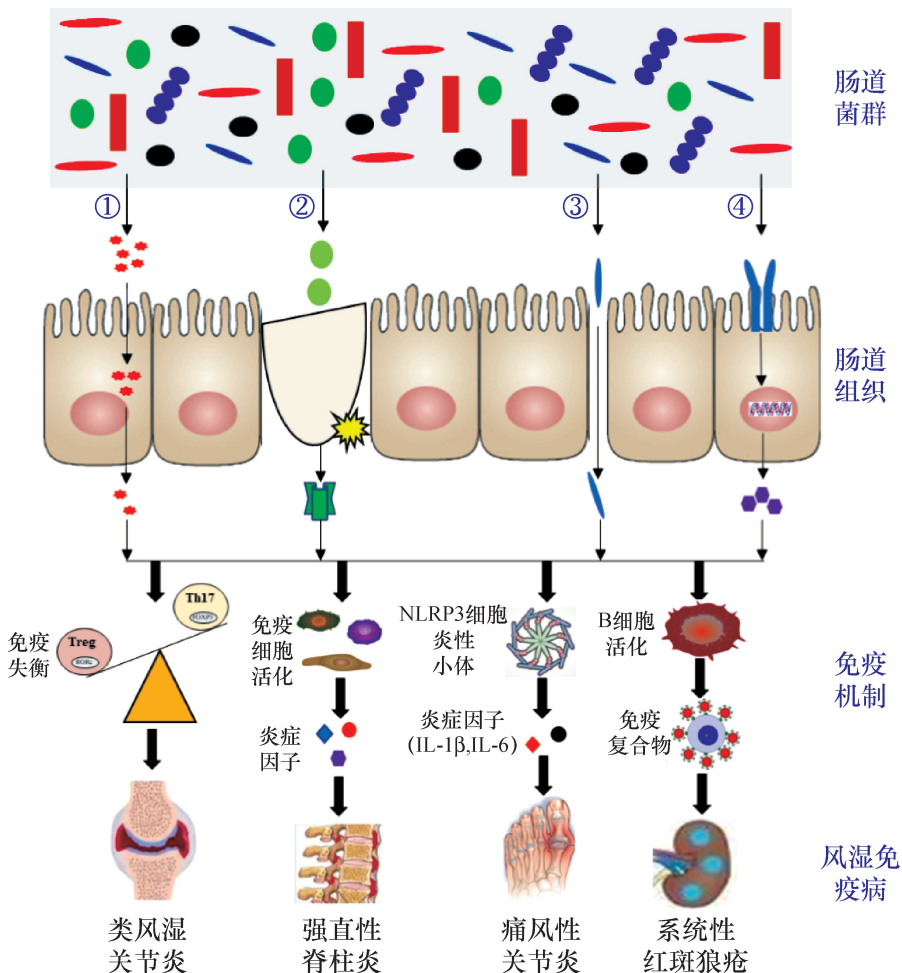


图1 肠道菌群影响风湿免疫病的分子机制示意图

体内放线菌门数量显著增加,拟杆菌和肠杆菌属数量显著降低,结合功能基因变化,推测肠道中的拟杆菌、肠杆菌属数量降低导致脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)及鞭毛蛋白量减少,通过TLR4等信号通路介导RegIII γ 分泌减少,引起肠道菌群失衡,并通过一系列下游细胞因子介导宿主代谢和免疫机能失调,促进AS发生发展^[31]。此外,还有多项临床研究证实AS患者肠道菌群显著紊乱,其疾病活动度与肠道菌群紊乱程度密切相关^[32-34]。目前,肠道菌群导致AS的发生主要与白细胞抗原-B27(HLA-B27)相关,其通过HLA-B27的分子模拟、自身抗原的修饰、破坏紧密连接蛋白、肠道通透性增加及介导肠道相关淋巴组织的异常免疫应答等导致AS的发生、发展^[35]。此外,由于AS患者肠道屏障破坏,肠道菌群的某些成分如LPS进入肠壁细胞,激活细胞炎症小体和诱发细胞焦亡,导致炎症因子IL-1 β 和IL-18分泌增多,从而刺激肠道中的巨噬细胞、树突状细胞、先天性淋巴样细胞(ILC3s)和 $\gamma\delta$ T细胞活化,分泌更多IL-23、IL-17和IL-22炎症因子及造成上皮细胞凋亡,同时上述活化的免疫细胞可进入血液循环转移至淋巴结、关节和脊柱等部位,从而导致AS病情的加重^[36](图1)。

(3) 肠道菌群调控痛风(Gout)高尿酸和炎症的机制

肠道菌群影响痛风的机制首先是参与嘌呤代谢、尿酸排泄和降解。外源性嘌呤进入肠道后,肠道菌群可通过黄嘌呤脱氢酶将嘌呤转化成尿酸,从而升高宿主机体尿酸含量^[37]。宿主体内约1/3尿酸是经过肠道排泄,而肠道菌群一方面通过分泌尿酸酶降解尿酸,从而降低肠腔内尿酸浓度^[38];另一方面通过合成短链脂肪酸为肠壁细胞转运尿酸提供能量,从而加快尿酸转运^[39]。除此之外,调控免疫炎症也是肠道菌群参与痛风发病的机制之一,主要通过两种途径:1)肠道细菌的细胞壁成分可刺激炎症产生,如革兰氏阳性菌细胞壁成分脂蛋白和肽聚糖可刺激TLR2,革兰氏阴性菌细胞壁成分LPS可刺激TLR4,上述受体激活后能活化NLRP3炎症小体,促进IL-1 β 、TNF- α 和IL-6等炎症因子分泌;2)肠道细菌通过产生短链脂肪酸刺激炎症产生,例如丁酸盐可抑制尿酸盐晶体诱导的外周血单核细胞中IL-1 β 的表达和释放^[40](图1)。基于上述肠道菌群的作用,痛风患者体内观察到严重的肠道菌群紊乱^[41, 42]。在前期研究中,本课题组通过临床观察性研究显示痛风患者体内肠道菌群多样性显著下降,

厌氧菌及拟杆菌等机会致病菌增多^[42]。

(4) 肠道菌群调控系统性红斑性狼疮免疫复合物形成的机制

临床上,SLE患者的并发症之一是胃肠道感染^[43]。近年来,越来越多研究发现SLE患者肠道菌群出现严重紊乱,且紊乱程度与病情活动度正相关^[44, 45]。此外,实验研究表明肠道菌群可诱发SLE发生。SLE发生发展伴随着肠道屏障受损和肠道菌群失调,导致细菌易位至宿主器官并激活芳香烃受体(Aryl Hydrocarbon Receptor, AhR)活化,上调I型干扰素相关基因表达和自身抗体产生,从而导致狼疮病情加重^[46](图1)。肠道菌群可表达Ro60直系同源物,从而启动宿主免疫,使易感个体产生SLE相关的自身免疫^[47]。在SLE治疗过程中,肠道菌群可影响到药物的治疗效果^[48]。

在前期研究中,本课题组也致力于SLE与肠道菌群的研究。首先我们基于临床样本,挖掘出中国女性SLE人群的肠道菌群特征^[49]。其次,基于MRL/lpr狼疮小鼠,发现干预肠道菌群可影响小鼠狼疮发生、发展及治疗^[50, 51]。在进一步实验中,我们还发现肠道菌群不仅影响糖皮质激素疗效,还参与糖皮质激素的毒副作用^[52]。因此,肠道菌群对于SLE的发生、发展及治疗至关重要。

(5) 肠道菌群与其他风湿免疫病

在其他风湿免疫病中,肠道菌群也发挥着重要作用。银屑病关节炎(Psoriatic Arthritis, PsA)患者体内肠道分泌性IgA水平升高和核因子- κ B配体受体激活剂水平降低可能与肠道嗜黏蛋白阿克曼氏菌和瘤胃球菌的数量显著减少相关^[53]。系统性硬化症患者肠道中益生菌减少,潜在致病菌增多,且肠道菌群可促进Scc发病过程中炎症及纤维化^[54, 55]。

4 问题与展望

目前,尽管肠道菌群与脾虚湿阻、风湿免疫病各自的关联性及相关机制研究较多,但鲜有研究从肠道菌群角度揭示脾虚湿阻诱发风湿免疫病的生物学机制。现有相关研究主要存在以下不足:(1)临床研究多为关联性研究,缺乏将肠道菌群与免疫结合起来从而探讨相关机制的研究;(2)动物研究中缺乏将风湿免疫病与脾虚湿阻病中医病机结合的动物模型;(3)风湿免疫病脾虚湿阻的肠道菌群研究多为横断面研究,缺乏病证演变过程中肠道菌群变化研究。

基于上述研究现状,我们认为应该加强以下几

方面研究:(1) 建立统一脾虚湿阻的证候标准,并借助大数据技术,挖掘风湿免疫病脾虚湿困的肠道菌群特征;(2) 建立风湿免疫病与脾虚湿困病机结合的动物模型,从而揭示肠道菌群调控免疫如何介导脾虚湿困诱发风湿免疫病的机制;(3) 探究脾虚湿阻诱发风湿免疫病过程中肠道菌群与自身免疫的演变,从而多层次、多阶段探究病证演变过程中的生物学机制。

5 结 语

本文论述了脾虚湿阻诱发风湿免疫病的中医病机,并通过肠道菌群构建了脾虚湿阻与风湿免疫病相关联的桥梁,提示“肠道菌群—宿主免疫”轴是揭示风湿免疫病脾虚湿阻中医病机生物学基础的突破口。目前,关于风湿免疫病脾虚湿阻肠道菌群的特征研究较多,但由于临床样本数量有效、动物病证模型缺乏和相关研究层次单一,关于“肠道菌群—宿主免疫”介导脾虚湿阻与风湿免疫病关联的生物学基础研究仍缺乏充分可信的成果。

参 考 文 献

- [1] Kong RX, Sun LL, Li H, et al. The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of rheumatic disease. *Autoimmunity*, 2022, 55(1): 1—7.
- [2] Kim H, Cho SK, Kim JW, et al. An increased disease burden of autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Korea. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2020, 50(3): 526—533.
- [3] Liu E, Perl A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 2019, 31(3): 307—315.
- [4] 李威, 吴金玉. 基于脾虚湿蕴病机治疗类风湿关节炎缓解期的临证经验. *中国民族民间医药*, 2022, 31(14): 92—97.
- [5] 周东海, 王俏, 冯炯, 等. 脾虚风湿痹阻为类风湿关节炎前状态主要病机. *中医杂志*, 2020, 61(7): 590—593.
- [6] 熊根飞, 万磊, 刘健, 等. 强直性脊柱炎从脾论治的理论、临床和实验研究探析. *风湿病与关节炎*, 2019, 8(10): 52—53, 67.
- [7] 沈逸, 丁泓波, 程鹏, 等. 278例强直性脊柱炎患者中医证候分类研究. *上海中医药杂志*, 2020, 54(7): 34—38.
- [8] 汪洋, 谢志军, 邵铁娟, 等. 从脾论强直性脊柱炎. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2): 389—391.
- [9] 唐海倩, 殷建美, 晏蔚田, 等. 730例难治性痛风患者中医证候和临床特征分析. *云南中医学院学报*, 2021, 44(3): 39—43, 51.
- [10] 薛国华, 叶紫梦玮, 徐冰蕊, 等. 基于 AMPK 信号通路探究脾主运化的科学内涵. *时珍国医国药*, 2022, 33(10): 2484—2487.
- [11] 常艺, 张相安, 郭海霞, 等. 基于胆汁酸—肠道菌群轴探讨溃疡性结肠炎肝郁脾虚病机的生物学内涵. *中国实验方剂学杂志*, 2023, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.202201730.
- [12] 吴皓萌, 郑欢, 秦书敏, 等. 从肠道菌群—胆汁酸代谢轴失调探讨腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚的机制. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3123—3127.
- [13] 郑昊龙, 陈丝, 宋囡, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究. *中医杂志*, 2020, 61(14): 1262—1267.
- [14] 韩钦芮, 符秀琼, 禹志领, 等. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨. *中医杂志*, 2014, 55(4): 292—294, 298.
- [15] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系. *中华中医药杂志*, 2014, 29(12): 3762—3765.
- [16] 何珂, 陆西宛, 朱丽华, 等. 脾虚湿困型肥胖症患者肠道菌群分布多样性及相关性研究. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(1): 40—48.
- [17] 张洪源, 任广振, 黄建政, 等. 健脾类中药多糖对脾虚相关病症肠道菌群影响研究现状. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(2): 147—151.
- [18] 赵越, 黄闰月, 陈秀敏, 等. 肠道微生态与风湿免疫病关系的研究进展. *免疫学杂志*, 2019, 35(9): 823—828.
- [19] Zhang X, Zhang DY, Jia HJ, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 2015, 21(8): 895—905.
- [20] Jubair WK, Hendrickson JD, Severs EL, et al. Modulation of inflammatory arthritis in mice by gut microbiota through mucosal inflammation and autoantibody generation. *Arthritis & Rheumatology*, 2018, 70(8): 1220—1233.
- [21] du Teil Espina M, Gabarrini G, Harmsen HJM, et al. Talk to your gut: the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. *FEMS Microbiology Reviews*, 2019, 43(1): 1—18.
- [22] Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*, 2013, 2: e01202.
- [23] Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68(11): 2646—2661.
- [24] Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence of the immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, 69(5): 964—975.
- [25] Pianta A, Chiumento G, Ramsden K, et al. Identification of novel, immunogenic HLA-DR-presented *Prevotella copri* peptides in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2021, 73(12): 2200—2205.
- [26] Bungau SG, Behl T, Singh A, et al. Targeting probiotics in rheumatoid arthritis. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3376.

- [27] Ferro M, Charneca S, Dourado E, et al. Probiotic supplementation for rheumatoid arthritis: a promising adjuvant therapy in the gut microbiome era. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 711788.
- [28] Shukla R, Ruwali M, Sharath Pawar N, et al. Role of probiotics in rheumatoid arthritis. *Probiotic Research in Therapeutics*. Singapore: Springer Singapore, 2020: 273—294.
- [29] Sredkova P, Batsalova T, Moten D, et al. Prebiotics can change immunomodulatory properties of probiotics. *Central-European Journal of Immunology*, 2020, 45(3): 248—255.
- [30] Robinson PC, Leo PJ, Pointon JJ, et al. Exome-wide study of ankylosing spondylitis demonstrates additional shared genetic background with inflammatory bowel disease. *Npj Genomic Medicine*, 2016, 1: 16008.
- [31] Wen CP, Zheng ZJ, Shao TJ, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biology*, 2017, 18(1): 142.
- [32] Zhou C, Zhao H, Xiao X, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 107: 102360.
- [33] Klingberg E, Magnusson MK, Strid H, et al. A distinct gut microbiota composition in patients with ankylosing spondylitis is associated with increased levels of fecal calprotectin. *Arthritis Research & Therapy*, 2019, 21(1): 248.
- [34] Zhang L, Han R, Zhang X, et al. Fecal microbiota in patients with ankylosing spondylitis: correlation with dietary factors and disease activity. *Clinica Chimica Acta*, 2019, 497: 189—196.
- [35] Kalinkovich A, Livshits G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2019, 49(3): 474—484.
- [36] Mauro D, Thomas R, Guggino G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease?. *Nature Reviews Rheumatology*, 2021, 17(7): 387—404.
- [37] Wang J, Chen Y, Zhong H, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: potential mechanisms and therapeutic strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(14): 3979—3989.
- [38] Méndez-Salazar EO, Martínez-Nava GA. Uric acid extrarenal excretion: the gut microbiome as an evident yet understated factor in gout development. *Rheumatology International*, 2022, 42(3): 403—412.
- [39] Wrigley R, Phipps-Green AJ, Topless RK, et al. Pleiotropic effect of the *ABCG2* gene in gout: involvement in serum urate levels and progression from hyperuricemia to gout. *Arthritis Research & Therapy*, 2020, 22(1): 45.
- [40] Tong ST, Zhang PY, Cheng Q, et al. The role of gut microbiota in gout: is gut microbiota a potential target for gout treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 1051682.
- [41] Guo Z, Zhang JC, Wang ZL, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans. *Scientific Reports*, 2016, 6: 20602.
- [42] Shao TJ, Shao L, Li HC, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 268.
- [43] Fawzy M, Edrees A, Okasha H, et al. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2016, 25(13): 1456—1462.
- [44] Luo XM, Edwards MR, Mu QH, et al. Gut microbiota in human systemic lupus erythematosus and a mouse model of lupus. *Applied and Environmental Microbiology*, 2018, 84(4): e02288—e02217.
- [45] Li Y, Wang HF, Li X, et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Science*, 2019, 133(7): 821—838.
- [46] Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*, 2018, 359(6380): 1156—1161.
- [47] Greiling TM, Dehner C, Chen XG, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Science Translational Medicine*, 2018, 10(434): eaan2306.
- [48] Guo MC, Wang HX, Xu SX, et al. Alteration in gut microbiota is associated with dysregulation of cytokines and glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Gut Microbes*, 2020, 11(6): 1758—1773.
- [49] He ZX, Shao TJ, Li HC, et al. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathogens*, 2016, 8(1): 64.
- [50] Zhang Y, Liu QP, Yu YR, et al. Early and short-term interventions in the gut microbiota affects lupus severity, progression, and treatment in MRL/lpr mice. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 628.
- [51] He ZX, Kong XY, Shao TJ, et al. Alterations of the gut microbiota associated with promoting efficacy of prednisone by bromofuranone in MRL/lpr mice. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 978.
- [52] Wang MZ, Zhu ZY, Lin XY, et al. Gut microbiota mediated the therapeutic efficacies and the side effects of prednisone in the treatment of MRL/lpr mice. *Arthritis Research & Therapy*, 2021, 23(1): 240.
- [53] Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Scientific Reports*, 2018, 8: 3812.
- [54] Andréasson K, Alrawi Z, Persson A, et al. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18(1): 278.
- [55] Mehta H, Goulet PO, Mashiko S, et al. Early-life antibiotic exposure causes intestinal dysbiosis and exacerbates skin and lung pathology in experimental systemic sclerosis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(11): 2316—2325.

Exploring the Biological Basis of Spleen Deficiency and Dampness of Rheumatic Diseases Based on the Axis of “Gut microbiota-Host’s Immunity”

Zhixing He Lin Huang Tiejuan Shao Chengping Wen*

Institute of Basic Research in Clinical Medicine and College of Basic Medical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053

Abstract Rheumatic disease (RD) is a chronic inflammatory disease characterized by excessive activation of T and B cells, causing massive production of autoantibodies and multi-organ damage. Spleen deficiency and dampness is the main syndrome of RD over the occurrence and development of RD. The balance of gut microbiota is the prerequisite for the spleen governing transportation and transformation, and intestinal dysbiosis is an important pathological factor of spleen deficiency and dampness. In addition, the research on the role of gut microbiota in RD is in the ascendant, since gut microbiota can affect the severity of RD by regulating the host’s immunity. Therefore, “gut microbiota-host’s immunity” may be a bridge to build the relationship between spleen deficiency and dampness and RD, and it is also a breakthrough to study the biological mechanism of spleen deficiency and dampness in RD. This study discusses the relationships among gut microbiota, RD, and spleen deficiency and dampness, further analyzes and prospects the existing research.

Keywords rheumatic disease; spleen deficiency and dampness; gut microbiota; host’s immunity; traditional Chinese and western medicine

(责任编辑 魏鹏飞 姜钧译)