



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.021

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.021>

· 继续教育园地 ·

口腔菌群和肠道菌群在类风湿关节炎中的研究进展

钱金晶 扶琮 吕良敬

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,其特征为免疫调节的关节破坏。菌群失调可影响免疫稳态,在 RA 的发生、发展中起重要作用,其中以口腔菌群和肠道菌群为著。本文结合近年来的研究进展,对 RA 患者口腔菌群和肠道菌群的特点、RA 与菌群二者双向调节机制等进行总结,以指导临床早期诊断识别,在 RA 发展之前进行干预,改善患者长期预后。

[关键词] 类风湿关节炎; 口腔菌群; 肠道菌群

[中图分类号] R593.22 **[文献标识码]** A

类风湿关节炎(RA)是一种多发于女性的以慢性关节炎症为特征的自身免疫性疾病^[1],其主要临床表现包括持续性的关节滑膜炎、全身炎症和自身抗体的出现,可导致软骨和骨骼损伤、关节畸形甚至功能丧失。因此早期介入预防、及时诊断、早期靶向治疗是关键^[2]。目前其发病机制尚不完全清楚,但遗传和环境往往被认为是两种重要的影响因素。菌群属于环境影响因素之一,且近年来 RA 患者口腔和肠道菌群的研究逐渐成为趋势和热点,其重要性日益凸显。本文对 RA 与口腔、肠道菌群之间的关系作一综述,希望为后续的临床诊断及治疗提供参考。

一、RA 与菌群

RA 患者免疫耐受性的打破常先于症状发展,微生物组及其微生物产物的存在和宿主与微生物组之间的双向作用可调节宿主免疫系统的发育和功能^[3]。微生物失调可分为 3 种不同的类型:(1)有益微生物的丧失;(2)潜在有害微生物的过度生长;(3)整体微生物多样性的丧失。这 3 种类型并不相互排斥,可同时发生。人类微生物群可能是自身免疫的主要参与者,免疫耐受性的丧失可能是由微生物组成的变化引起^[4]。

遗传易感个体自身耐受被打破,并开始产生自身抗体,而自身抗体的出现是 RA 的重要标志,可在部分患者疾病发作的多年前被检测到,最主要的包括类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)及抗氨基甲酰化蛋白抗体^[5]。其中 ACPA 诊断 RA 的特异度为 95%,敏感度为 68%。这些自身抗体的形成与 RA 的遗传和环境危险因素均相关,如特定的人类白细胞抗原(HLA)等位基因、吸烟、感染、菌群失调等^[6],通常与 RA 相关的微生物是细菌,如牙龈卟啉单胞菌、变形杆菌、化脓性链球菌及分枝杆菌,EB 病毒和巨细胞病毒也可能与 RA 相关^[7]。有研究证据表明,自身抗体反应的诱导发生在外周关节外黏膜部

位,包括口腔、肠道、肺等,提示这些部位的菌群失调很可能是 RA 发生、发展的潜在诱因,为及早在临床疾病发生前对个体进行预防性干预提供了新策略。

目前临床上常规的菌群检测方法包括涂片、细菌培养、聚合酶链反应(PCR)等,然而这些检测方法只适用于鉴别某些特定的病原体或检测其对抗生素的敏感性,存在耗时长、培养要求高、影响因素多等问题^[8]。另外还有分子探针技术、基因芯片及宏基因组测序技术等新兴的分子生物学技术,具有检测通量高、速度快等优势,但成本较高,尚未在临床大规模推广使用。改善菌群失调应在促进抗炎共生菌生长的同时消除潜在的致病菌,其措施大致分为以下 3 类:

1. 通过抗生素治疗减少可能致病菌:使用抗生素治疗自身免疫性疾病相关菌群紊乱的局限性在于缺乏特定、确切的病原体。长期使用广谱抗生素导致病原菌减少的同时,也会消耗有益菌,并导致抗生素耐药性的增加。

2. 膳食调整促进有益/保护性菌群的生长:调整饮食模式可能通过逆转菌群失调发挥作用。有研究表明,地中海饮食富含纤维、不饱和脂肪酸及抗氧化物,其中纤维在肠道中会被厚壁菌和拟杆菌降解为短链脂肪酸(SCFA),从而发挥抗炎作用^[9]。补充益生菌和益生元也属于一种调整饮食模式的方法,益生菌主要包括产生乳酸的乳酸杆菌属和双歧杆菌属,当服用量足够时对宿主健康可能有益处,而益生元的主要作用为促进肠道益生菌的生长^[10]。基于微生物组在 RA 发病机制中的作用及在 RA 患者中的变化,益生菌可作为 RA 的辅助补充治疗。在一项随机双盲临床试验中,将 60 例女性 RA 患者随机分至接受干酪乳杆菌或安慰剂治疗 8 周,研究结束时,乳杆菌组患者症状(关节压痛和肿胀计数)、整体健康评分、RA 疾病活动评分(DAS28 评分)及 IL-10、IL-12、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平均有所改善^[11]。益生菌也可通过调节口腔内生物膜成分组成,从而改善口腔菌群失调。有研究显示,乳酸杆菌菌株尤其是罗伊氏乳杆菌可降低 RA 患者的临床附着损失,缓解牙龈炎症症状,显著减少探诊出血的发生率^[12-13]。

3. 粪菌移植(FMT)^[14]:FMT 是指将粪便微生物从健康个体转移至患病个体的胃肠道,可观察到患病个体失调的菌群有

基金项目:国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项(2017YFC-0909002);上海市新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12018106);上海市中西医临床协作试点项目建设资助项目[Zy(2018-2020)-FWTX-1009, Zy(2018-2020)FWTX-1010]

作者单位:200001 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科
通讯作者:吕良敬, E-mail: lu_liangjing@163.com

一定恢复,其作用机制尚不完全清楚。目前有一系列病例报道 FMT 成功治疗艰难梭菌感染(CDI)、炎症性肠病(IBD)及特发性血小板减少性紫癜(ITP)等多种疾病^[15-16];在 RA 患者中也有报道^[17],患者为 20 岁女性,入院时 DASA28 评分为 6.6 分,RF 滴度为 314 IU/ml,入院后接受甲泼尼龙片 6 mg/d 和硫酸羟氯喹片 0.4 g/d 的治疗,健康评估问卷-残疾指数(HAQ-DI)从 1.4 下降至 0.7,但关节肿胀疼痛仍很明显,患者接受 FMT 治疗后第 7 d,HAQ-DI 迅速下降至 0.05 并维持 4 个月以上,该患者总体减药过程顺利。该病例表明 FMT 有可能对 RA 起到较好的治疗作用,值得进一步研究。但 FMT 对该病例的疗效持续时间、FMT 使用剂量(需要的菌落数量)与给药频率等仍不清楚,且 FMT 尚不是一种标准化的治疗方法,相应的监管政策在全球范围内立法也并不统一。

二、RA 与口腔菌群、牙周炎

口腔微生物群包含成千上万种细菌,具有防止外在病原细菌或病原体定植、影响全身健康等功能。牙周炎是一种由感染引起的慢性炎症性疾病,其临床特点是邻近组织生物膜牙周袋的形成、支持牙槽骨的流失,口腔检查探查时易出血。其发病机制归因于口腔菌群失调,不是由某种特定的牙周炎致病菌所诱导,而是由互相作用的微生物群落失调所致。研究表明,RA 患者中口腔微生物群组成具有较大异质性,但牙周炎相关细菌(牙周放线杆菌、牙龈卟啉菌、普氏杆菌等)的数量改变与牙周疾病状况及严重程度具有明显关联。牙龈卟啉单胞菌肽酰精氨酸脱亚氨酶(PPAD)可使精氨酸 C 端残基瓜氨酸化,进而导致局部牙周处 ACPA 的产生,且有可能破坏宿主免疫稳态,最终触发 RA 的自身免疫反应^[18]。

牙周炎与 RA 的严重程度有关,患有更严重牙周炎的 RA 患者的牙龈卟啉单胞菌抗体滴度和 DAS28 评分更高且与 ACPA 水平呈正相关,表明感染牙龈卟啉单胞菌可能会导致 RA 病情进展的风险增加。牙龈卟啉单胞菌不仅可诱导瓜氨酸化,而且还还可诱导中性粒细胞的炎性细胞死亡、破骨细胞生成,进而导致骨骼损伤和全身性炎症的辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)促炎反应。其中,Th17 是 CD4⁺T 淋巴细胞的一种亚型,其主要功能是产生细胞因子 IL-17A。一方面,有研究表明,与健康的牙周组织相比,牙周炎与局部产生的 IL-17 水平升高有关,且牙周病的病原体在 II 型胶原特异性 T 淋巴细胞中诱导的 IL-17 水平与关节炎骨侵蚀的程度直接相关^[17];另一方面,RA 患者外周血和受累关节中 IL-17A 水平升高和(或)Th17 数量增加,且与疾病活动或关节损伤进展有关^[19]。IL-17A 具有促进炎症、血管生成及破骨细胞生成的生物学功能^[19],然而,针对 IL-17A 阻滞剂的临床试验显示,其在 RA 中的治疗效果大多不显著。一项 II 期临床试验结果显示,对甲氨蝶呤应答不足的 RA 患者应用抗 IL-17 全人源单克隆抗体 CNT06785 后,与安慰剂组相比,CNT06785 对于活动期 RA 的临床症状和表现均无明显改善^[20]。其失败原因可能由于 RA 患者中 IL-17A 的表达具有异质性,并非所有患者均出现 IL-17A 水平升高或 Th17 数量增加;此外,也有可能仅阻断 IL-17A 不能完全阻断或破坏炎症信号通路。因此,仅中和 IL-17A 不能阻止 TNF 的持续促炎作用;此

外,IL-17A 可能在不同疾病阶段中发挥不同作用,因此,IL-17A 阻断剂/抗 IL-17 抗体在某些亚群患者中可能更有效,如早期 RA 患者或关节侵蚀较为严重的患者^[19]。以上证据均提示 RA 与牙周炎病理学上的相关性及其在其中的作用^[21]。

与之相反,RA 可能也会影响牙周组织的炎症水平,进而改变口腔菌落。合并 RA 的牙周炎患者口腔微生物多样性、牙龈卟啉单胞菌含量、牙周组织和唾液中的 IL-17、IL-2、TNF、干扰素(IFN)- γ 等细胞因子水平均高于不合并 RA 的牙周炎患者^[22]。RA 本身的炎症状态及其引起的微生物变化可能会使牙周炎加剧,这也解释了 RA 患者中牙周炎发病率较高的现象^[23]。此外,对于 RA 患者应用改善病情抗风湿药(DMARDs)可使牙周状况改善并影响口腔微生物组(如与口腔健康相关的普雷沃氏菌在 RA 治疗后增加),减缓牙周炎的进展,减少牙龈卟啉单胞菌滴度,降低 RA 活动及血清 RF、ACPA 水平^[24]。以上结果均表明,控制炎症可将口腔/牙周微生物群恢复至“健康状态”,达到体内平衡^[25]。合并 RA 的牙周炎患者根除牙龈卟啉单胞菌并保持较高的口腔卫生水平可能暂时使 DAS28 评分降低^[26]。Kaur 等^[27]分析了非手术性牙周治疗对 RA 的影响,结果表明,非手术性牙周治疗与 DAS28 评分显著降低有关,这对控制 RA 疾病进展十分有利。因此,RA 患者可能会受益于牙周保健护理(如定期洁牙及进行必要的口腔科手术等)^[23]。

三、RA 与肠道菌群

消化道包括口腔、咽部、食道、胃及肠道,口腔中复杂而稳定的微生物群落可能会通过吞咽进食而进入胃肠道,这可能既导致了肠道炎症,又促进了自身免疫^[28]。Schmidt 等^[29]的研究也支持绝大多数口腔菌群可通过“口腔-肠道微生物轴”途径转移至肠道,其中包括与 RA 和结直肠肿瘤相关的机会致病菌,这一途径也构成了肠道微生物组组成变化的重要过程。肠道中的微生物密度高、种类繁多(约 1 500 个种属、超过 100 万亿个微生物),健康的肠道菌群可执行许多对宿主生存至关重要的不同功能,如合成维生素、解毒、脂质代谢的调节、防止病原体定植等^[30]。肠道菌群通过多种机制参与 RA 自身免疫反应,包括宿主蛋白的翻译后修饰、细菌和宿主表位之间的分子模拟、免疫系统的激活、炎症表型的极化及肠道通透性诱导导致局部黏膜免疫功能失调,这都可能导致局部炎症和随后的全身性炎症,表明调节肠道菌群和(或)肠屏障功能可能有益于预防或治疗 RA^[31]。有研究显示,与血清抗体阴性的一级亲属比较,无关节炎症状的 ACPA 阳性和(或)RF 阳性(即有 RA 风险阶段)患者肠道存在过量的普雷沃氏菌,证明临床关节炎发作前即存在菌群紊乱并提示肠道菌群可能在 RA 的发展中发挥积极作用^[32]。有学者发现 RA 患者外周血中调节性 T 细胞(Treg)水平降低和 Th17 数量升高,提示存在 Th17/Treg 的失衡^[33]。而肠道菌群可直接通过 Toll 样受体 2(TLR2)和(或)形成生物膜经由 TLR 识别继而激活 Th17 参与自身免疫,从而改变 Th17/Treg 平衡^[34]。SCFA 是肠道微生物群分解纤维的主要最终产物,可通过调节巨噬细胞和树突细胞发挥抗炎作用,并增强 Treg 的功能。口服 SCFA 可减少 Th1 数量并增加 Treg 数量,降低 RA 疾病的严重程度,从而抑制免疫反应。总而言之,肠道菌群可改

变 Th17/Treg 的平衡^[35]。

值得注意的是,高通量测序技术(NGS)鉴定发现 RA 患者和健康个体之间存在肠道菌群差异,且 RA 患者的肠道菌群紊乱在药物治疗后可部分缓解,其中 DMARDs 的代谢可能在肠道菌群失调中起作用^[24]。RA 患者的肠道菌群对甲氨蝶呤(MTX)敏感,在对 MTX 有应答和无应答的患者中,肠道菌群种类和基因丰度的变化也存在明显区别^[36]。有研究通过宏基因组鸟枪测序及全基因组关联研究对 RA 患者与健康对照人群的粪便、口腔及唾液样本进行队列研究,观察到 RA 患者的肠道和口腔菌群紊乱在 DMARDs(主要是 MTX 和雷公藤多苷)治疗后部分缓解,嗜血杆菌属减少,唾液乳杆菌则增加^[37],而肠杆菌与肠道通透性增加有关^[38],其细胞壁中的脂多糖则可能导致炎症^[39]。另外,使用肿瘤坏死因子拮抗剂依那西普可部分恢复有益的肠道菌群^[21]。

四、总结

本文主要阐述了口腔菌群及肠道菌群对 RA 的主要影响,但菌群对自身免疫的诱导可能不会在单个/某个脏器发生,其余如肺脏、皮肤、鼻腔等部位的菌群等也会发生变化。免疫系统与菌群的作用是双向且动态的,人体微生物组可能协同作用,从而产生全身性的增殖作用。因此,确定菌群紊乱是导致 RA 发生、发展的原因还是由于 RA 相关的免疫改变所致仍然是一个挑战。个体对菌群的遗传易感性、体内细菌移位、菌群与自身免疫性疾病的确切因果交互关系及微生物群代谢产物的作用等仍然是未来的研究方向。在已有研究中观察到的微生物成分存在显著异质性,这可能与患者群体、疾病表型和活动度、药物治疗或研究设计的差异有关,亟待标准化操作流程以尽量避免,从而最大程度地提高 RA 微生物组研究的可比性和有效性以指导临床治疗和预防 RA,改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] 王健雄,徐胜前. 类风湿关节炎与骨质疏松[J]. 临床内科杂志, 2020,37(5):323-327.
- [2] 祖晓满,徐舒,林丽慧,等. 炎症性肠病合并风湿免疫病诊治策略[J]. 中华炎性肠病杂志, 2021,5(1):21-26.
- [3] Phillips R. Rheumatoid arthritis: Microbiome reflects status of RA and response to therapy[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015,11(9):502.
- [4] Belkaid Y, Hand T. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. Cell, 2014,157(1):121-141.
- [5] Mewar D, Wilson AG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review[J]. Biomed Pharmacother, 2006,60(10):648-655.
- [6] Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis[J]. Semin Immunopathol, 2017,39(4):437-446.
- [7] Sakka L, Daoussis D, Lioussis S, et al. The Infectious Basis of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis[J]. Front Microbiol, 2017,8:1853.
- [8] 莫瀚钧,郎林,柳丽娜,等. 抑郁、焦虑状态人群的肠道菌群构成[J]. 中国临床医学, 2021,28(3):433-443.
- [9] Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population[J]. Br J Nutr, 2017,117(12):1645-1655.
- [10] Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Human microbiota in aging and infection: A review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019,59(4):537-545.
- [11] Vaghef-Mehrabany E, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of probiotic supplementation on lipid profile of women with rheumatoid arthritis: A randomized placebo-controlled clinical trial[J]. Health Promot Perspect, 2017,7(2):95-101.
- [12] Bingham C, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013,25(3):345-353.
- [13] Calderaro D, Corrêa J, Ferreira G, et al. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

- [J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017,57(3):238-244.
- [14] Rosser EC, Mauri C. A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2016,74:85-93.
- [15] Zhou Y, Xu H, Huang H, et al. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders? [J]. Biomed Res Int, 2019,2019:3469754.
- [16] Ooijselaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation [J]. Annu Rev Med, 2019,70:335-351.
- [17] 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.
- [18] Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2010,62(9):2662-2672.
- [19] Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations [J]. J Exp Med, 2020,217(3):e20192048.
- [20] Mease PJ, Jeka S, Jaller JJ, et al. CNT06785, a Fully Human Anti-interleukin 17 Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate: A Randomized, Placebo-controlled, Phase II, Dose-ranging Study [J]. J Rheumatol, 2018,45(1):22-31.
- [21] Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals [J]. Blood, 2007,109(9):3794-3802.
- [22] Mikuls TR, Walker C, Qiu F, et al. The subgingival microbiome in patients with established rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2018,57(7):1162-1172.
- [23] Bingham CO, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions [J]. Curr Opin Rheumatol, 2013,25(3):345-353.
- [24] Zaragoza-García O, Castro-Alarcón N, Pérez-Rubio G, et al. DMARDs-Gut Microbiota Feedback: Implications in the Response to Therapy [J]. Biomolecules, 2020,10(11):1479.
- [25] Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases [J]. J Dent Res, 2019,98(2):148-156.
- [26] Białowąs K, Radwan-Oczko M, DuŚlnicka I, et al. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis [J]. Rheumatol Int, 2020,40(3):455-463.
- [27] Kaur S, Bright R, Proudman SM, et al. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2014,44(2):113-122.
- [28] Manfredi 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.
- [29] Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract [J]. Elife, 2019,8:e42693.
- [30] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019,16(1):35-56.
- [31] Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, et al. The role of the microbiome in rheumatic diseases [J]. Curr Rheumatol Rep, 2013,15(3):314.
- [32] Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2019,78(5):590-593.
- [33] Wang W, Shao S, Jiao Z, et al. The Th17/Treg imbalance and cytokine environment in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2012,32(4):887-893.
- [34] 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 [J]. FEMS Microbiol Rev, 2019,43(1):1-18.
- [35] Nyirenda MH, Sanvito L, Darlington PJ, et al. TLR2 stimulation drives human naive and effector regulatory T cells into a Th17-like phenotype with reduced suppressive function [J]. J Immunol, 2011,187(5):2278-2290.
- [36] Nayak RR, Alexander M, Deshpande I, et al. Methotrexate impacts conserved pathways in diverse human gut bacteria leading to decreased host immune activation [J]. Cell Host Microbe, 2021,29(3):362-377. e11.
- [37] 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.
- [38] Ramos-Romero S, Hereu M, Atienza L, et al. Mechanistically different effects of fat and sugar on insulin resistance, hypertension, and gut microbiota in rats [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018,314(6):E552-E563.
- [39] Pedersen C, Ijaz UZ, Gallagher E, et al. Fecal Enterobacteriales enrichment is associated with increased in vivo intestinal permeability in humans [J]. Physiol Rep, 2018,6(7):e13649.

(收稿日期:2021-12-15)

(本文编辑:周三凤)