

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.012

论著·临床

# 类风湿关节炎患者肠道菌群分布及与血清炎性指标、免疫指标水平的关系

蒋磊, 方兴刚, 兰培敏, 陈汉玉

基金项目: 2021 年度湖北省卫健委科研指导项目 (WJ2021F032)

作者单位: 442000 湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院中西医结合科

通信作者: 方兴刚, E-mail: 957336859@qq.com

**【摘要】目的** 研究类风湿关节炎患者肠道菌群分布特征及与血清炎性指标、免疫指标水平的相关性。**方法** 选取 2019 年 2 月—2022 年 5 月湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院中西医结合科收治的类风湿关节炎患者 86 例为观察组,另选取医院同期肠道功能正常的健康体检者 78 例为健康对照组。对各研究对象肠道菌群进行 16s rDNA 测序并比较肠道菌群多样性 (Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数),选择性培养基培养并检测肠道菌群数量,采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测白介素-6 (IL-6)、IL-8 水平,采用化学发光法检测 C 反应蛋白 (CRP)、免疫球蛋白 A (IgA)、IgE、IgM、IgG,采用红外线障碍法检测红细胞沉降率 (ESR); Pearson 相关分析类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性。**结果** 观察组 Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数、乳杆菌数量、双歧杆菌数量均显著低于健康对照组 ( $t/P = 5.498 / < 0.001, 2.551 / 0.012, 3.312 / 0.001, 3.611 / < 0.001, 8.949 / < 0.001, 16.558 / < 0.001$ ), 肠球菌数量、真杆菌数量均高于健康对照组 ( $t/P = 19.353 / < 0.001, 13.887 / < 0.001$ ); 观察组血清 CRP、ESR、IL-6、IL-8、IgA、IgE、IgM、IgG 水平均高于健康对照组 ( $t/P = 34.883 / < 0.001, 31.579 / < 0.001, 48.417 / < 0.001, 47.260 / < 0.001, 23.365 / < 0.001, 5.786 / < 0.001, 9.176 / < 0.001, 8.855 / < 0.001$ )。类风湿关节炎患者乳杆菌、双歧杆菌与炎性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均呈负相关 (乳杆菌:  $r = -0.492, -0.504, -0.489, -0.482, -0.497, -0.510, -0.509, -0.479, P$  均  $< 0.001$ ; 双歧杆菌:  $r = -0.487, -0.485, -0.493, -0.503, -0.501, -0.510, -0.498, -0.482, P$  均  $< 0.001$ ), 肠球菌、真杆菌与上述指标水平均呈正相关 (肠球菌:  $r = 0.484, 0.495, 0.506, 0.508, 0.487, 0.493, 0.496, 0.504, P$  均  $< 0.001$ ; 真杆菌  $r = 0.490, 0.492, 0.479, 0.485, 0.491, 0.501, 0.514, 0.487, P$  均  $< 0.001$ )。**结论** 类风湿关节炎患者肠道菌群与血清炎性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均具有显著相关性,可作为类风湿关节炎患者治疗的依据。

**【关键词】** 类风湿关节炎; 肠道菌群; 炎性指标; 免疫指标; 相关性**【中图分类号】** R593.22**【文献标识码】** A

## Distribution of intestinal flora in patients with rheumatoid arthritis and its relationship with serum inflammatory and immune indexes

Jiang Lei, Fang Xinggang, Lan Peimin, Chen Hanyu. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei Province, Shiyan 442000, China  
Corresponding author: Fang Xinggang, E-mail: 957336859@qq.com

Funding program: Scientific Research Guidance Project of Hubei Health Commission in 2021 (WJ2021F032)

**【Abstract】 Objective** To study the distribution of intestinal flora in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with serum inflammatory and immune indexes. **Methods** Eighty-six patients with rheumatoid arthritis admitted to Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei Medical College from February 2019 to May 2022 in the Department of Integrated Traditional and Western Medicine in Shiyan City, Hubei Province were selected as the observation group, and 78 healthy people with normal intestinal function in the same period were selected as the healthy control group. 16s rDNA sequencing and comparison of intestinal flora diversity (Chao1 index, ACE index, Shannon index, Simpson index) were conducted for the intestinal flora of all subjects. The number of intestinal flora was cultured in selective medium and detected. The levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and C-reactive protein (CRP), immunoglobulin A (IgA), IgE, IgM, and IgG were detected by chemiluminescence. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was detected by infrared barrier method. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between intestinal flora, inflammatory indicators and immune indicators in patients with rheumatoid arthritis. **Results** The Chao1 index,

ACE index, Shannon index, Simpson index, the number of lactobacilli and bifidobacteria in the observation group were lower than those in the healthy control group ( $t/P=5.498/ < 0.001, 2.551/0.012, 3.312/0.001, 3.611/ < 0.001, 8.949/ < 0.001, 16.558/ < 0.001$ ), and the number of enterococci and true bacilli were higher than those in the healthy control group ( $t/P=19.353/ < 0.001, 13.887/ < 0.001$ ). The levels of serum CRP, ESR, IL-6, IL-8, IgA, IgE, IgM and IgG in the observation group were higher than those in the healthy control group ( $t/P=34.883/ < 0.001, 31.579/ < 0.001, 48.417/ < 0.001, 47.260/ < 0.001, 23.365/ < 0.001, 5.786/ < 0.001, 9.176/ < 0.001, 8.855/ < 0.001$ ). Lactobacillus and bifidobacteria in rheumatoid arthritis patients were negatively correlated with the inflammatory indicators CRP, ESR, IL-6, IL-8 and immune indicators IgA, IgE, IgM, IgG (Lactobacillus:  $r= -0.492, -0.504, -0.489, -0.482, -0.497, -0.510, -0.509, -0.479, P < 0.001$ ; Bifidobacterium:  $r= -0.487, -0.485, -0.493, -0.503, -0.501, -0.510, -0.498, -0.482, P < 0.001$ ), enterococcus Eubacteria were positively correlated with the above indicators (Enterococcus:  $r=0.484, 0.495, 0.506, 0.508, 0.487, 0.493, 0.496, 0.504, P < 0.001$ ; Eubacteria:  $r=0.490, 0.492, 0.479, 0.485, 0.491, 0.501, 0.514, 0.487, P < 0.001$ ). **Conclusion** The intestinal flora of patients with rheumatoid arthritis is significantly correlated with the levels of serum inflammatory indicators CRP, ESR, IL-6, IL-8 and immune indicators IgA, IgE, IgM, IgG, which can be used as a basis for treatment of patients with rheumatoid arthritis.

**【Key words】** Rheumatoid arthritis; Gut flora; Inflammatory markers; Immune markers; Correlation

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,其特征是肿胀、神经痛、僵硬、功能减退和软骨退化,这些改变均会导致功能障碍<sup>[1-2]</sup>。类风湿关节炎的发病机制尚不完全清楚,可能是由于遗传环境和免疫因素之间的复杂相互作用,导致免疫系统失调和缺乏自身免疫耐受<sup>[3]</sup>。已有研究显示,由于胃肠道炎症反应,类风湿关节炎患者的肠道渗透性增强,导致食物抗原和高度危险的微生物通过血液传播<sup>[4]</sup>。胃肠道微生物的多样性和密度较高,微生物群参与许多生理过程,包括消化和代谢,以及免疫系统的发育和调节<sup>[5]</sup>。因此,现研究类风湿关节炎患者肠道菌群多样性、分布特征及其与炎性指标、免疫指标的相关性,以期为类风湿关节炎的临床治疗提供新的思路,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2022 年 5 月湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院中西医结合科收治的类风湿关节炎患者 86 例为观察组,男 20 例,女 66 例,年龄 20 ~ 55 ( $39.78 \pm 9.30$ ) 岁;病程 1 ~ 6 ( $3.12 \pm 0.94$ ) 年;关节功能:I 级 39 例,II 级 37 例,III 级 10 例;合并高血压 10 例,合并高脂血症 4 例;有家族遗传史 2 例;受累关节数 1 ~ 12 ( $6.74 \pm 1.13$ ) 个。另选取医院同期肠道功能正常的健康体检者 78 例为健康对照组,男 18 例,女 60 例,年龄 21 ~ 56 ( $40.02 \pm 8.96$ ) 岁。2 组性别、年龄比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(2019-0127),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①类风湿关节炎诊断符合“2018 中国类风湿关节炎诊疗指南”<sup>[6]</sup>;②各研究对象临床资料完整,且自愿参加本研究;③无节食、偏食等不良饮食习惯者;④6 个月内未进行胃肠道

手术或灌肠者。(2) 排除标准:①近 1 个月内有益生菌、益生菌、抗生素或其他微生态调节剂服用史者;②有恶性肿瘤、急慢性感染或免疫相关疾病者;③处于妊娠期或哺乳期者;④合并骨关节炎、痛风、强直性脊柱炎等其他关节疾病者。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 16s rDNA 测序:采集各研究对象粪便,对粪便 DNA 的 16s rDNA 基因 V3 ~ V4 可变区行 PCR 扩增,扩增程序:95℃ 1 min;95℃ 30 s,58℃ 15 s,72℃ 15 s,25 个循环。上游引物序列:5'-ACTCCTACGGGAG-GCAGCA-3',下游引物序列:5'-GGACTACCGG-TACGAGACTC-3'。对 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳,检测其扩增效率及产物大小。定量后采用美国 Illumina 公司生产的 Illumina HiSeq 4000pair-end2 × 150 bp 上机进行测序,采用 UPARSE 软件进行可执行的分类操作单位(operational taxonomic units, OTUs)聚类,采用 Mothur 软件计算 Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数进行多样性分析。

1.3.2 肠道菌群数量检测:采集研究对象新鲜粪便 1 g,采用厌氧菌稀释液将其溶解,振荡器充分摇匀后使用生理盐水采用 10 倍连续法稀释为梯度浓度 ( $10^{-8} \sim 10^{-1}$ ),将不同稀释度下的标本各取 50 μl 置于乳杆菌、肠球菌、双歧杆菌、真杆菌选择性培养基平板中,厌氧菌 37℃ 厌氧箱培养 48 h,需氧菌 37℃ 一般恒温箱中培养 24 h,将选定的各细菌进行定量检测(讯数科技公司生产的 icount20 型菌落计数器),结果采用每克粪便中菌落形成单位对数( $\lg\text{CFU/g}$ )表示。

1.3.3 血清炎性指标、免疫指标水平检测:患者入组 24 h 内、健康对照组体检当日采集其空腹静脉血,3 000 r/min 离心 15 min 后收集血清,于 -80℃ 冻存。

采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测白介素-6(interleukin-6, IL-6, 试剂盒购自江西艾博因生物科技有限公司)、IL-8(试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司)水平,检测仪器为美国 Molecular Devices 公司生产的 TY10SpectraMax M5 酶标仪。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、IgE、IgM、IgG 采用化学发光法检测,仪器及试剂盒由美国 Beckman-Coulter 公司生产。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)采用红外线障碍法检测,以意大利 Vital 公司生产的 MONITOR-20 自动血沉仪检测,均严格按仪器及配套试剂盒使用说明进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组肠道菌群多样性比较 观察组 Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数均显著低于健康对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 2 组肠道菌群数量比较 观察组乳杆菌、双歧杆菌数量均低于健康对照组,肠球菌、真杆菌数量均高于健康对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 2 组血清炎性指标比较 观察组血清 CRP、ESR、IL-6、IL-8 水平均高于健康对照组( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.4 2 组血清免疫指标比较 观察组血清 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均高于健康对照组( $P < 0.01$ ),见表 4。

2.5 类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,类风湿关节炎患者乳杆菌、双歧杆菌与炎性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平均呈负相关,肠球菌、真杆菌与上述指标均呈正相关( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 1 健康对照组和观察组肠道菌群多样性分析比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Analysis and comparison of intestinal flora diversity between healthy control group and observation group

组别	例数	Chao1 指数	ACE 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
健康对照组	78	306.78 ± 56.24	292.74 ± 63.82	3.32 ± 0.56	0.97 ± 0.20
观察组	86	264.12 ± 42.75	270.15 ± 49.24	3.07 ± 0.40	0.86 ± 0.19
<i>t</i> 值		5.498	2.551	3.312	3.611
<i>P</i> 值		<0.001	0.012	0.001	<0.001

表 2 健康对照组和观察组肠道菌群数量比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,lgCFU/g)

Tab.2 Comparison of intestinal flora between healthy control group and observation group

组别	例数	乳杆菌	肠球菌	双歧杆菌	真杆菌
健康对照组	78	8.94 ± 0.26	9.01 ± 0.64	10.73 ± 0.65	8.98 ± 0.64
观察组	86	8.53 ± 0.32	11.32 ± 0.86	9.25 ± 0.49	10.25 ± 0.53
<i>t</i> 值		8.949	19.353	16.558	13.887
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 健康对照组和观察组血清炎性指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of serum inflammatory indicators between the healthy control group and the observation group

组别	例数	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
健康对照组	78	3.12 ± 0.75	11.24 ± 3.01	7.26 ± 2.07	10.09 ± 2.36
观察组	86	29.78 ± 6.71	68.32 ± 15.70	64.12 ± 10.18	54.31 ± 7.95
<i>t</i> 值		34.883	31.579	48.417	47.260
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 健康对照组和观察组血清免疫指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of serum immune indexes between healthy control group and observation group

组别	例数	IgA(mg/L)	IgE(mg/L)	IgM(mg/L)	IgG(g/L)
健康对照组	78	1.69 ± 0.35	164.34 ± 20.79	1.42 ± 0.26	12.27 ± 1.62
观察组	86	3.46 ± 0.58	185.74 ± 25.98	1.90 ± 0.39	16.06 ± 3.45
<i>t</i> 值		23.365	5.786	9.176	8.855
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平的相关性

Tab. 5 Correlation of intestinal flora with inflammatory and immune indicators in patients with rheumatoid arthritis

指 标	乳杆菌		肠球菌		双歧杆菌		真杆菌	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
CRP	-0.492	<0.001	0.484	<0.001	-0.487	<0.001	0.490	<0.001
ESR	-0.504	<0.001	0.495	<0.001	-0.485	<0.001	0.492	<0.001
IL-6	-0.489	<0.001	0.506	<0.001	-0.493	<0.001	0.479	<0.001
IL-8	-0.482	<0.001	0.508	<0.001	-0.503	<0.001	0.485	<0.001
IgA	-0.497	<0.001	0.487	<0.001	-0.501	<0.001	0.491	<0.001
IgE	-0.510	<0.001	0.493	<0.001	-0.510	<0.001	0.501	<0.001
IgM	-0.509	<0.001	0.496	<0.001	-0.498	<0.001	0.514	<0.001
IgG	-0.479	<0.001	0.504	<0.001	-0.482	<0.001	0.487	<0.001

### 3 讨 论

类风湿关节炎是一种在世界范围内流行的炎性疾病,严重威胁人类健康,虽然传统药物治疗可以缓解类风湿关节炎症状并减缓进展,但高剂量药物和频繁给药会导致不良反应,因此探究类风湿关节炎治疗新方法势在必行<sup>[7-8]</sup>。微生物组与宿主免疫系统的相互作用通过微生物抗原和代谢物发生,这些相互作用的变化可能破坏微生物组和宿主免疫系统之间的平衡,进而可能导致类风湿关节炎免疫发病<sup>[9-10]</sup>。目前已有越来越多的临床研究人员认识到肠道微生物群在类风湿关节炎进展及预后中的关键作用。

16s rDNA 是用于表征生物物种的特征序列,其包含的 9 个高变区可有效提供物种特异性的特征核酸序列,是研究细菌分类鉴定和系统发育的有效指标<sup>[11-12]</sup>。本研究采用 16s rDNA 测序技术,结果显示类风湿关节炎患者中表征物种丰富度及表征物种多样性的各指数均低于健康人群,与康海英等<sup>[13]</sup>研究结果部分一致。初步提示类风湿关节炎患者体内肠道菌群失调,肠道菌群的组成可能通过改变微生物功能参与类风湿关节炎疾病进展。益生菌被描述为“当以适当的数量提供时,能够赋予健康益处的活微生物”,虽然目前尚不清楚益生菌的作用如何,但公布的数据表明,益生菌可以降低肠道通透性,减轻肠道内皮细胞损伤,并影响机体免疫系统<sup>[14-15]</sup>。本研究结果中类风湿关节炎患者肠道菌群数量与健康人群差异有统计学意义。分析其可能原因为:类风湿关节炎患者体内出现肠道菌群失调,而肠道菌群组成的改变可能通过影响微生物对肠道通透性的调节功能来促进类风湿关节炎的发生及发展。推测乳杆菌作为益生菌与机体免疫应答相关,其组成及数量变化可能影响机体特异性及非特异性免疫应答,在类风湿关节炎的病情发展中起关键作用。

此外,本研究结果显示,类风湿关节炎患者血清炎

性指标 CRP、ESR、IL-6、IL-8 及免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平显著升高,与刘素芳等<sup>[16]</sup>研究结果部分一致,表明类风湿关节炎的发生发展与炎性反应水平及体液免疫调节作用增加有关,在类风湿关节炎病情的演变过程中可能会促使关节炎性反应及免疫作用的长期持续和加重,但其在类风湿关节炎中相互作用的具体机制尚不明确,有待进一步探讨。结合本研究中肠道菌群与炎性指标、免疫指标的相关性结果,分析认为其可能作用机制为:在类风湿关节炎患者肠道炎性反应的发生发展中,肠道菌群失调使细菌毒素无序分泌,造成 CRP、ESR、IL-6、IL-8 等炎性因子水平显著上升进而出现炎性反应级联增长,肠道内皮细胞损伤加重、肠道通透性增加,患者体液免疫异常增加,免疫指标 IgA、IgE、IgM、IgG 水平升高。然而本研究为单中心的小样本研究,研究的菌群种类有限,且可能会存在不同类风湿关节炎患者个体间差异较大的情况,因此后续将增大样本量进一步考证和研究。

与健康人群相比,类风湿关节炎患者肠道乳杆菌、双歧杆菌数量显著降低,肠球菌、真杆菌数量显著增加,物种丰富度和多样性相对较低。类风湿关节炎患者肠道菌群与炎性指标、免疫指标水平显著相关,早期改善肠道菌群紊乱可能有利于降低 RA 发病率。临床靶向调节肠道菌群失调可能对治疗类风湿关节炎有关键作用,有可能成为传统方法的补充,但其具体临床作用有待进一步探究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

蒋磊:负责研究方案的设计,论文审核;方兴刚:负责提出思路、文章撰写;兰培敏:负责理资料收集、统计学分析;陈汉玉:负责资料整理、论文修改

**参考文献**

- [1] Chopra A, Lin HY, Navarra SV, et al. Rheumatoid arthritis management in the APLAR region: Perspectives from an expert panel of rheumatologists, patients and community oriented program for control

- of rheumatic diseases [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24 (9): 1106-1111. DOI:10.1111/1756-185X.14185.
- [2] Rahimizadeh P, Rezaieyazdi Z, Behzadi F, et al. Nanotechnology as a promising platform for rheumatoid arthritis management: Diagnosis, treatment, and treatment monitoring [J]. *Int J Pharm*, 2021, 609 (1): 121137. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121137.
- [3] Zhou S, Lu H, Xiong M. Identifying immune cell infiltration and effective diagnostic biomarkers in rheumatoid arthritis by bioinformatics analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 (1): 726747. DOI:10.3389/fimmu.2021.726747.
- [4] Bungau SG, Behl T, Singh A, et al. Targeting probiotics in rheumatoid arthritis [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10): 3376-3395. DOI: 10.3390/nu13103376.
- [5] 牛红青, 徐梦华, 王彩虹, 等. 饮食对肠道菌群和免疫功能的调节及在类风湿关节炎中作用的研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26 (4): 262-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210406-00127.
- Niu HQ, Xu MH, Wang CH, et al. Research progress in the regulation of diet on intestinal flora and immune function and its role in rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2022, 26 (4): 262-266. DOI:10.3760/cma.j.cn141217-20210406-00127.
- [6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- Chinese Medical Association Rheumatology branch. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2018, 57 (4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- [7] Dong Y, Cao W, Cao J. Treatment of rheumatoid arthritis by phototherapy: advances and perspectives [J]. *Nanoscale*, 2021, 13 (35): 14591-14608. DOI:10.1039/d1nr03623h.
- [8] Li H, Feng Y, Zheng X, et al. M2-type exosomes nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage re-polarization [J]. *J Control Release*, 2022, 341 (1): 16-30. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.11.019.
- [9] Lu H, Yao Y, Yang J, et al. Microbiome-miRNA interactions in the progress from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: evidence, hypotheses, and opportunities [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41 (9): 1567-1575. DOI:10.1007/s00296-021-04798-3.
- [10] Kitamura K, Shionoya H, Suzuki S, et al. Oral and intestinal bacterial substances associated with disease activities in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional clinical study [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6839356. DOI:10.1155/2022/6839356.
- [11] Zhang M, Mo F, Xu Z, et al. 16S rDNA sequencing analyzes differences in intestinal flora of human immunodeficiency virus (HIV) patients and association with immune activation [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 4085-4099. DOI: 10.1080/21655979.2021.2019174.
- [12] An N, Wang C, Dou X, et al. Comparison of 16S rDNA amplicon sequencing with the culture method for diagnosing causative pathogens in bacterial corneal infections [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11 (2): 29-37. DOI:10.1167/tvst.11.2.29.
- [13] 康海英, 吴君平, 张马军, 等. 类风湿关节炎患者肠道菌群的分布及其临床意义 [J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19 (4): 305-308. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.006.
- Kang HY, Wu JP, Zhang MJ, et al. The distribution and clinical significance of intestinal flora in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clinical Education of General Practice*, 2021, 19 (4): 305-308. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.006.
- [14] Li HY, Zhou DD, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (9): 3211-3233. DOI:10.3390/nu13093211.
- [15] Snigdha S, Ha K, Tsai P, et al. Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231 (1): 107978. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107978.
- [16] 刘素芳, 赵阳, 贾彬, 等. 类风湿关节炎患者血清 DKK-1, CCL21 水平与体液免疫指标的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37 (3): 33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.007.
- Liu SF, Zhao Y, Jia B, et al. Study on the correlation between serum DKK-1, CCL21 and humoral immune indexes in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37 (3): 33-36. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.007.
- (收稿日期: 2022-08-05)
- 
- (上接 1287 页)
- [19] 曹鑫意. 趋化因子 CCL2 在颅脑损伤后炎症反应中的作用 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27 (3): 224-226. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.024.
- Cao XY. Role of chemokine CCL2 in inflammatory response after head injury [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosurgery*, 2022, 27 (3): 224-226. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.024.
- [20] 张双双, 潘茜, 高原, 等. 眼针对脑缺血再灌注损伤 (CIRI) 大鼠脑组织趋化因子 CCR2/CCL2 表达的影响 [J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35 (7): 1-3. DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20201499.
- Zhang SS, Pan Q, Gao Y, et al. The effect of eye acupuncture on the expression of CCR2/CCL2 in brain tissue of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*, 2021, 35 (7): 1-3. DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20201499.
- [21] 陈永昌, 刘利锋, 粟斌, 等. HIV-1 感染中单核细胞亚群表达 CCR2 和 CX3CR1 的研究进展 [J]. *北京医学*, 2019, 41 (6): 491-493. DOI:10.15932/j.0253-9713.2019.06.014.
- Chen YC, Liu LF, Su B, et al. Research advances in the expression of CCR2 and CX3CR1 in monocyte subsets in HIV-1 infection [J]. *Beijing Medical Journal*, 2019, 41 (6): 491-493. DOI:10.15932/j.0253-9713.2019.06.014.
- (收稿日期: 2022-09-14)