

维生素D、肠道稳态和自身免疫病

俞天航¹, 张瑾^{2*}, 范丽怡¹

(¹宁波大学医学院, 宁波 315211; ²宁波市医疗中心李惠利医院, 宁波大学附属李惠利医院, 宁波 315040)

摘要: 自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AID)是由免疫系统对自身抗原失去免疫耐受, 进一步诱发组织损伤和炎症反应并最终导致靶器官受损的一类慢性疾病。自身免疫病与肠道失调以及维生素D缺乏密切相关。除了调节钙磷代谢外, 维生素D还可以调节肠道的四道屏障来维持肠道稳态, 在此基础上, 有研究进一步证实, 维生素D可能通过调节肠道稳态来影响自身免疫病的发生发展。本文就自身免疫病和肠道稳态的关系, 以及维生素D在其中可能起到的作用进行综述。

关键词: 维生素D; 肠道稳态; 自身免疫性疾病

Vitamin D, intestinal homeostasis and autoimmune diseases

YU Tianhang¹, ZHANG Jin^{2*}, FAN Liyi¹

(¹Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Ningbo Medical Center Lihuili Hospital, Lihuili Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo 315040, China)

Abstract: Autoimmune diseases (AID) are a heterogeneous group of diseases characterized by the loss of self-tolerance, which leads to prolonged inflammation and subsequent tissue damage. In recent years, it was reported that autoimmune diseases were closely related to gut dysbiosis and vitamin D deficiency. In addition to the function of calcium and phosphorus metabolism, vitamin D can also regulate four intestinal barriers to maintain intestinal homeostasis. Moreover, some studies confirmed that vitamin D might affect the onset and development of autoimmune diseases by maintaining intestinal homeostasis. This paper reviews the relationship between vitamin D, intestinal homeostasis and autoimmune diseases.

Key Words: vitamin D; gut homeostasis; autoimmune diseases

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AID)是指由于各种原因, 免疫系统对自身抗原失去免疫耐受, 从而诱发组织损伤和炎症反应并最终导致靶器官受损的一类慢性疾病^[1]。目前, AID的发病率逐渐增高, 但其发病机制仍不明确, 主要认为和自身免疫、遗传及环境因素有关。肠道稳态也可能是重要的原因之一。肠道既是人体最大的微生态环境, 也是人体最主要的免疫器官, 肠道微生物群与肠黏膜上皮细胞、免疫细胞相互影

响、相互制约, 共同维持肠道微环境的稳态。近年来, 有研究发现, 肠道失调和AID密切相关, 如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等, 主要表现就是这些疾病都有特定的肠道微生物组^[2]。有研究表明, 维生素D在维持肠道完整性和肠道稳态中发挥了重要的作用, 不仅如此, 维生素D也被证实参与了AID(如类风湿性关节炎)的病理生理机制^[3]。因此, 本文主要就维生素D对肠道稳态的影响、AID和肠道失调的联系, 以及维生素D在其中可能起到

收稿日期: 2022-09-03

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划基金项目(2018KY158); 宁波市自然科学基金项目(2018A610250)

第一作者: E-mail: 1849938215@qq.com

*通信作者: E-mail: 751860714@qq.com

的作用进行综述。

1 肠道稳态

肠道稳态是一种动态平衡状态,它主要由宿主(肠道黏膜和免疫屏障)、肠道内环境(包括肠道菌群)、营养和代谢产物互相作用维持。肠道共有四道屏障:肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接与菌膜构成的机械屏障;肠黏膜菌与宿主微环境相互依赖、相互作用形成的微生态屏障;由胃肠道分泌的胃酸、胆汁、消化酶和细菌分解产物等化学物质构成的化学屏障和肠相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)及其免疫活性产物构成的免疫屏障^[4]。其中,任何一部分的损伤都会影响其他部分,导致肠道失衡。

2 维生素D

维生素D是一种多效性的类固醇衍生物,主要表现为两种形式:维生素D₂(麦角钙化醇,植物来源)和维生素D₃(胆钙化醇,动物来源),两者作为膳食维生素在小肠被吸收。此外,维生素D₃可以通过紫外线照射在皮肤中内源性合成^[5]。内源性合成或肠道吸收的维生素D,被转运到肝脏,在25-羟化酶(CYP2R1)的作用下代谢为25-羟维生素D[25(OH)D]。随后,25(OH)D在肾脏1- α 羟化酶(CYP27B1)的作用下,转化为其活性形式1,25-二羟维生素D[1,25(OH)₂D],1,25(OH)₂D被运输到靶器官组织,如肠道、肾脏和骨骼,与这些组织细胞内的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥其生物学作用^[5],如促进肠道内钙磷的吸收。25(OH)D和1,25(OH)₂D最终被24-羟化酶(CYP24A1)降解为柠檬酸,经过尿液排泄或通过胆汁进入肝肠循环。此外,研究发现,活化及代谢维生素D的羟化酶(CYP27B1和CYP24A1)也存在于一些肾外组织,如肠黏膜上皮细胞、免疫细胞等,通过自分泌和旁分泌途径合成1,25(OH)₂D,进而影响肠道维生素D信号通路^[5]。维生素D不仅具有调节肠道钙磷代谢、维持健康骨骼的经典作用^[6],还有调节肠道稳态的重要作用。

2.1 维生素D与肠道机械屏障

上皮和内皮屏障的完整性对体内平衡至关重要,由称为紧密连接(tight junction, TJ)的细胞边

界结构维持。在一些危重疾病中,TJs可能被破坏,导致屏障功能障碍,表现为营养物质吸收不良、毛细血管渗漏、肠道细菌移位、间质水肿、组织缺氧和器官衰竭^[7]。在众多的紧密连接蛋白中,最重要的跨膜蛋白是Claudin家族,不同的Claudin家族蛋白在调节细胞紧密连接通透性中有不同的功能,如Claudin-2、Claudin-7、Claudin-10、Claudin-15、Claudin-16被称为孔道形成蛋白,Claudin-4、Claudin-5、Claudin-8、Claudin-11、Claudin-14、Claudin-19则具有封闭性质,主要功能为降低肠黏膜通透性^[8]。有研究证实,表达Claudin-2的基因(*CLDN2*)是VDR的直接靶标,VDR可直接调控Claudin-2的表达^[9]。VDR基因敲除小鼠的Claudin-2表达显著上调,并加重了实验性结肠炎模型中的肠道炎症反应^[10]。此外,CYP27B1在溃疡性结肠炎患者的肠道活动性炎症部位表达上调,提示肠道炎症可诱导1,25(OH)₂D的局部产生,作为一种保护机制,补偿结肠炎期间上皮细胞VDR的下调,保持维生素D/VDR信号转导,保护黏膜屏障,减少肠道炎症^[11]。

肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)是一种肠道通透性调节剂,它使肌球蛋白II调节性轻链(myosin II regulatory light chain, MLC)磷酸化,导致TJ的结构重塑,1,25(OH)₂D₃通过阻断核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)激活来抑制MLCK-MLC通路,从而维持黏膜屏障的完整性^[12]。另外,过度的肠上皮细胞凋亡也是黏膜通透性增加的主要原因,并可导致黏膜屏障的局部破坏,从而引发黏膜免疫反应和炎症。而He等^[13]发现,VDR可以调控肠上皮细胞凋亡过程从而减轻肠道炎症。这些证据表明,维生素D可以调节肠道机械屏障的结构和功能。

2.2 维生素D与肠道微生态屏障

肠道微生态屏障主要由肠道菌群和宿主的肠道环境互相作用形成,肠道微生物群在维持肠道稳态中起重要的作用。人体内居住着大量的微生物,粗略估计约有 3.9×10^{13} 个细菌,而肠道是细菌最密集和定居最多多样性的器官,这些细菌对健康状态的维持至关重要^[14]。肠道微生物群是有益菌和致病菌共生的微生物生态群落,它们主要被划分为12个不同的门,包括变形菌门(*Proteobacteria*)、

厚壁菌门(*Firmicutes*)、放线菌门(*Actinobacteria*)和拟杆菌门(*Bacteroides*)等,它们帮助人体将食物消化至能够被身体吸收和利用^[15]。Ramasamy等^[16]设计了一项观察性研究发现,无论有无骨关节炎,副拟杆菌(*Parabacteroides*)、丁酸单胞菌属(*Butyricimonas*)、假丁酸弧菌(*Pseudobutyrvibrio*)、臭气杆菌(*Odoribacter*)和戈尔多尼巴氏菌(*Gordonibacter*)均为维生素D缺乏(<30 mg/mL)患者肠道内的主要菌群,提示维生素D可调控肠道微生物群组成。升高的厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值作为肠道菌群失调的标志,已被证实与一些疾病相关,如肥胖、糖尿病、心血管疾病等^[17]。而动物实验表明,补充维生素D可以通过调节肠道菌群组成、降低F/B比值,从而下调血浆氧化三甲胺水平,降低心血管疾病的风险^[18]。另一项队列研究纳入80名健康女性,每周补充50 000 IU维生素D3至12周,结果发现,受试者治疗后血清25(OH)D的水平显著增加(由 11.03 ± 0.51 ng/mL升至补充后的 34.37 ± 1.47 ng/mL),肠道微生物检测显示,拟杆菌的相对丰度显著增高,并且厚壁菌的相对丰度显著降低,从而降低了F/B比值^[19],进一步表明,维生素D可以通过调节肠道微生物组成来参与肠道微生态屏障的稳定。

2.3 维生素D与肠道化学屏障

肠道化学屏障又称黏液屏障、黏液层,主要由肠上皮细胞分泌的黏液、消化液以及一些肠道菌群代谢产物构成。化学屏障是肠道十分重要的防线,它保护上皮细胞免受细菌、消化酶和来自外界危险物质的侵害,包括环境污染物、各种外界抗原、毒素等^[20]。肠道菌群的代谢产物与肠道化学屏障有直接联系,因此肠道化学屏障必然会和肠道微生物相互作用。肠道微生物能够产生重要的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA),如丁酸和乙酸。这些短链脂肪酸可以通过维持肠道环境中的酸性pH值和介导黏蛋白的产生来抑制病原微生物的生长,还可以调节巨噬细胞和树突细胞,并促进外周调节性T细胞生成,证明SCFA在调节免疫和炎症反应中起关键作用^[21]。已经被证实的是,肠道细菌衍生的短链脂肪酸(如丁酸盐)的减少会影响肠道屏障的完整性,从而导致肠道失调^[22]。维生素D对肠道化学屏障的作用主要通过影

响肠道微生物丰度和比例,从而改变微生物代谢成分及比例,间接影响化学屏障的组成和功能。

2.4 维生素D和肠道免疫屏障

肠道是机体防御的最前线,是最大的免疫器官,包括肠道固有免疫和适应性免疫。目前已知的维生素D对分泌抗菌肽^[23]、诱导自噬^[24]、调节自然杀伤细胞和先天性淋巴细胞^[25]这些固有免疫均有调节作用,尤其对抗菌肽起着至关重要的作用。抗菌肽有抗菌、病毒及真菌的特性,可以增强肠道的固有免疫能力。导管素和 β -防御素2均属于抗菌肽。已有研究证明,导管素和 β -防御素2是VDR的靶基因,表明维生素D是人类先天免疫的直接诱导物^[23]。维生素D对肠道适应性免疫的调节主要通过对免疫细胞的影响。如 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可直接作用于 CD4^+ T细胞,促进Th2细胞的发育,从而促进肠道抗炎因子IL-4的分泌,也可以通过树突状细胞抑制Th1细胞的发育,下调促炎因子IL-2、 γ 干扰素的分泌^[26]。类似地, Th17和调节性T细胞在分化上相互联系,在功能上相互抑制,共同维持肠道免疫平衡。维生素D诱导调节性T细胞的分化和转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)的分泌,同时抑制Th17细胞增殖及IL-17的产生^[27]。另外, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 还可以诱导分化的树突状细胞至“耐受状态”,表现为炎性细胞因子处于低水平、抗炎因子水平增加,从而发挥维生素D的抗炎作用^[28]。

综上所述,维生素D对肠道机械屏障、微生态屏障、化学屏障和免疫屏障均有一定的调节作用。维生素D的缺乏会导致肠道TJs破坏,肠道通透性增加;改变肠道菌群的丰度和比例,导致肠道微生态屏障失衡;肠道微生态失调进一步改变了微生物的代谢成分及比例,必然影响肠道化学屏障功能;维生素D还可以通过调节肠道固有免疫和适应性免疫发挥抗炎症作用。维生素D的缺乏可导致上述四道屏障功能的损伤,从而影响肠道稳态,导致肠道炎症(图1)。

3 肠道稳态与AID

3.1 炎症性肠病

克罗恩病(Crohn diseases, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病

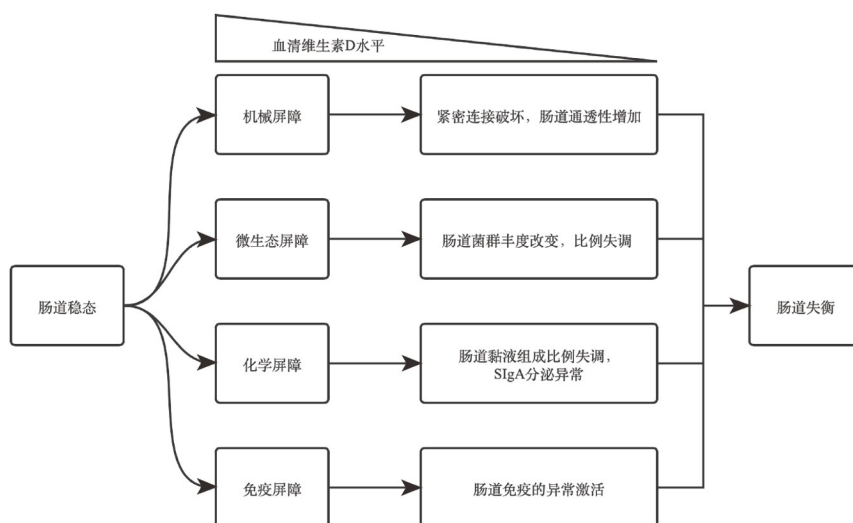


图1 维生素D对肠道稳态的影响

(inflammatory bowel diseases, IBD)最常见的疾病类型, 它们会显著降低患者的生活质量和社交能力。IBD患者通常表现为微生态失调, Khorsand等^[29]通过宏基因组学分析发现, 与健康人相比, IBD患者肠道菌群的分类组成显著趋向肠杆菌科, 主要是大肠杆菌和克雷伯菌属, 这与以往的研究结果较为一致。另外, IBD患者还表现出菌群丰度以及产丁酸盐物种的减少, 如普拉梭菌(*F. prausnitzii*, 一种能够产生SCFA, 起抗炎作用的细菌)^[30], 不仅如此, UC患者肠道症状的缓解时间也与其有关^[31]。以上结果证明, IBD患者肠道微生态失调是IBD发病和进展的重要原因。Lleal等^[32]已经通过对结肠炎小鼠进行粪便或者粪菌移植证实, 粪菌移植能够恢复肠道菌群的多样性, 维持肠道微生态屏障, 降低疾病的严重程度。另外, 肠道机械屏障的缺陷也是IBD发生发展的原因之一。Stio等^[33]通过收集同一名活动性UC患者右侧结肠炎症部位和非炎症部位的活检标本发现, 炎症部位Claudin-2表达较非炎症部位显著增高, 这与IBD患者肠道机械屏障的破坏、肠道渗漏的发生息息相关, 而经过100 nmol/L的维生素D处理之后, 炎症部位的Claudin-2水平显著降低, 揭示IBD患者存在机械屏障的破坏, 而维生素D能调节Claudin-2的表达, 抑制机械屏障破坏, 从而预防或控制IBD的发生发展。

3.2 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是

一种以影响关节为主的自身免疫性炎症性疾病, 是造成人类劳动力丧失和致残的主要原因之一^[34]。RA的发病原因仍不明确, 目前最热门的假说即肠道、口腔等黏膜菌群失调使机体产生异常免疫反应, 从而导致RA的发病, 又称肠-关节轴(gut-joint axis)^[35]。对RA患者的肺部、口腔和肠道黏膜的微生物检测研究显示, RA患者的肺、口腔和肠道均存在微生态失调, 以及SCFAs水平降低^[36,37]。Liu等^[38]设计了一项关于抗胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)小鼠和易感CIA小鼠的实验, 相较于移植了抗CIA组肠道菌群的小鼠, 移植了易感CIA肠道菌群组小鼠的关节炎严重性、血清IL-17浓度、脾脏CD8⁺ T细胞和Th17细胞的比例均显著升高。另外, Yao等^[37]在CIA小鼠关节炎发作前为其补充了SCFAs后, CIA小鼠关节炎症状得到明显的缓解, 证实了肠道菌群在RA发病过程中具有至关重要的作用。另外一项随机双盲、安慰剂对照的临床研究显示, 补充了益生菌后, RA患者的炎症标志物和疾病活动性评分均显著降低^[39]。这些证据表明, 微生态失调不仅是RA的肠道表现, 更是RA发生发展的原因。

3.3 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以累及脊柱、骶髂关节为主的慢性炎症性风湿病, 其特征是炎症和病理性新骨形成。约60%的AS患者患有亚临床肠道炎症, 其中10%可以诊断

为IBD。一种解释是由于肠道的亚临床炎症,发生了一连串的免疫学变化:巨噬细胞的募集促进了TNF- α 信号的升高,激活的潘氏细胞在识别到改变的微生物群后,血液中启动了一系列的细胞因子反应,辅助Th17细胞、ILC3细胞和MAIT细胞等炎症细胞的分化,以促进IL-17的产生。这些细胞可以从血液中募集到肠道,也可以募集到其他炎症部位,如中轴/外周关节,同样发生一系列免疫紊乱,产生IL-17,从而诱导关节及附着点的炎症^[40]。目前已经有研究证实了AS患者和健康对照组之间肠道微生物群的差异^[41]。Asquith等^[42]发现,HLA-B27阳性的健康人群与HLA-B27阴性的健康人群之间肠道菌群也存在显著差异。他们的研究结果提示,肠道微生态的失调可能影响AS的发生发展,而不是继发于疾病。另外,Yin等^[43]在AS患者的粪便中发现了与HLA-B27呈现的表位同源的细菌肽,说明细菌很可能参与驱动HLA-B27相关的免疫反应。以上研究结果表明,肠道失调在强直性脊柱炎的发生发展中起重要的作用。

3.4 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮是(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以致病性自身抗体和免疫复合物形成并介导器官、组织损伤为特点的自身免疫病。虽然SLE的发病机制尚未完全阐明,但随着对SLE的深入研究,除了遗传和环境因素之外,肠道稳态在其中的作用已经引起了人们的关注。SLE患者肠道微生物相较于健康人群有9种明显差异的菌属:红球菌属(*Rhodococcus*)、埃格特菌(*Eggerthella*)、克雷伯杆菌属(*Klebsiella*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、真杆菌属(*Eubacterium*)、解黄酮菌属(*Flavonifractor*)和一些不能确定的部分(*incertae sedis*)均显著丰富,而小杆菌属(*Dialister*)和假丁酸弧菌属(*Pseudobutyrvibrio*)明显减少^[44]。后续的一些研究也证实了SLE患者肠道菌群多样性减少,F/B的比例降低,拟杆菌种类的相对丰度升高^[45]。不仅如此,肠道微生物变化和疾病活动性也有关联。研究发现,在紊乱的微生物群中,链球菌属(*Streptococcus*)、弯曲菌属(*Campylobacter*)、韦荣氏球菌属(*Veillonella*)、咽峡炎链球菌属(*Anginosus*)、特异杆菌属(*Dispar*)菌与狼疮活动呈正相关,而双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)与疾病活

动呈负相关^[46]。Huang等^[47]的实验进一步证实了肠道微生态在SLE中的作用,他们针对SLE患者进行为期12周的粪菌移植,结果显示,SLE患者活动性评分显著降低,产SCFAs菌群丰度升高。肠道微生态失调在SLE患者中表现尤为突出,与疾病活动的相关性也体现了肠道失调在SLE发展中的作用至关重要。

4 维生素D调节肠道稳态在AID中的体现

维生素D缺乏在AID中十分常见,甚至可以说是AID的共病。已知维生素D可以调节肠道稳态,而肠道稳态与AID关系密切,那么维生素D可以通过调节肠道稳态来影响AID在理论上是可行的,但是这方面仍少有探讨。目前已经有一些可以证实这项设想的研究。Soltys等^[48]发现,在维生素D水平显著降低的冬天和春天,IBD患者肠道炎症部位和非炎症部位的微生物组群均有显著的变化,提示维生素D水平对IBD患者的肠道稳态和IBD的活动性发挥了独特的调节作用。另一项研究进一步证实了这个结论,他们给予8名活动性UC患者、9名非活动性UC患者和8名非IBD患者每周补充40 000 IU的维生素D,持续8周,最后观察到的结果发现,维生素D可以改善活动性UC患者的肠道炎症状态,使肠杆菌科细菌的丰度增加,但是对肠道整体的生物多样性没有显著影响^[49]。另外一项小型研究评估了2名初治、5名经治的多发性硬化患者和8名健康对照组补充维生素D₃后肠道菌群的变化,2名未经治疗的多发性硬化患者相较于其他两组,肠道中阿克曼菌属(*Akkermansia*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、粪球菌属(*Coprococcus*)明显增多^[50],而普拉梭菌(*F. prausnitzii*)和嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)均被证实在结肠炎模型中发挥抗炎、维持肠道稳态的作用^[51,52]。

上述研究结果给予我们如下启发:维生素D可能通过调节肠道细菌,如增加抗炎细菌的丰度、降低促炎细菌的丰度,从而调节肠道稳态,在自身免疫病发生发展过程中产生积极的影响。

5 结语

近十年来,肠道微生态一直都是研究的热点。肠道稳态和AID密不可分的联系,肠道失调直

接或者间接影响了疾病的发生发展。而维生素D作为一种廉价、安全的营养补充剂, 也有许多研究证实了它对自身免疫疾病活动性、预后的正性作用。但是维生素D在自身免疫病中发挥的作用是否通过调节肠道稳态来实现, 仍需进一步研究。另外, 补充维生素D的最适剂量、维生素D受体活性的检测以及影响、维生素D缺乏和肠道失调孰为因果也有待更明确的实验研究。

参考文献

- [1] 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. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(8): 5
- [2] Nogueira AR, Shoenfeld Y. Microbiome and autoimmune diseases: cause and effect relationship. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5): 471-474
- [3] Harrison SR, Li D, Jeffery LE, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(1): 58-75
- [4] 汪欢, 侯晓华. 肠黏膜屏障、肠道菌群与肠道稳态. 临床消化病杂志, 2014(3): 135-136
- [5] Kellermann L, Jensen KB, Bergenheim F, et al. Mucosal vitamin D signaling in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11): 102672
- [6] Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2097
- [7] Vermette D, Hu P, Canarie MF, et al. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. *Intensive Care Med Exp*, 2018, 6(1): 37
- [8] Krause G, Winkler L, Mueller SL, et al. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(3): 631-645
- [9] Zhang YG, Wu S, Lu R, et al. Tight junction CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 10642
- [10] Zhang YG, Lu R, Xia Y, et al. Lack of vitamin D receptor leads to hyperfunction of claudin-2 in intestinal inflammatory responses. *Inflammatory Bowel Dis*, 2019, 25(1): 97-110
- [11] Du J, Wei X, Ge X, et al. Microbiota-dependent induction of colonic Cyp27b1 is associated with colonic inflammation: implications of locally produced 1,25-dihydroxyvitamin D3 in inflammatory regulation in the colon. *Endocrinology*, 2017, 158(11): 4064-4075
- [12] Du J, Chen Y, Shi Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D protects intestinal epithelial barrier by regulating the myosin light chain kinase signaling pathway. *Inflammatory Bowel Dis*, 2015, 21(11): 2495-2506
- [13] He L, Liu T, Shi Y, et al. Gut epithelial vitamin D receptor regulates microbiota-dependent mucosal inflammation by suppressing intestinal epithelial cell apoptosis. *Endocrinology*, 2018, 159(2): 967-979
- [14] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340
- [15] Hugon P, Dufour JC, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(10): 1211-1219
- [16] Ramasamy B, Magne F, Tripathy SK, et al. Association of gut microbiome and vitamin D deficiency in knee osteoarthritis patients: a pilot study. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1272
- [17] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331-1340
- [18] Wang X, Li X, Dong Y. Vitamin D decreases plasma trimethylamine-n-oxide level in mice by regulating gut microbiota. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9896743
- [19] Singh P, Rawat A, Alwakeel M, et al. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21641
- [20] Gillois K, Lévêque M, Théodorou V, et al. Mucus: an underestimated gut target for environmental pollutants and food additives. *Microorganisms*, 2018, 6(2): 53
- [21] Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, et al. Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: can diet influence disease development and clinical manifestations? *Nutrients*, 2020, 12(5): 1456
- [22] Rose DJ, DeMeo MT, Keshavarzian A, et al. Influence of dietary fiber on inflammatory bowel disease and colon cancer: importance of fermentation pattern. *Nutr Rev*, 2007, 65(2): 51-62
- [23] White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(1-2): 234-238
- [24] Sun J. VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1. *Autophagy*, 2016, 12(6): 1057-1058
- [25] Konya V, Czarnewski P, Forkel M, et al. Vitamin D downregulates the IL-23 receptor pathway in human mucosal group 3 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 279-292
- [26] Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 685-698
- [27] Zhou Q, Qin S, Zhang J, et al. 1,25(OH)₂D₃ induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/

- PLC- γ 1/TGF- β 1/pathway. *Mol Immunol*, 2017, 91: 156-164
- [28] Dimitrov V, White JH. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453: 68-78
- [29] Khorsand B, Asadzadeh Aghdaei H, Nazemalhosseini-Mojarad E, et al. Overrepresentation of *Enterobacteriaceae* and *Escherichia coli* is the major gut microbiome signature in Crohn's disease and ulcerative colitis; a comprehensive metagenomic analysis of IBDMDB datasets. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1015890
- [30] Zhu S, Han M, Liu S, et al. Composition and diverse differences of intestinal microbiota in ulcerative colitis patients. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 953962
- [31] Varela E, Manichanh C, Gallart M, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(2): 151-161
- [32] Lleal M, Sarabayrouse G, Willamil J, et al. A single faecal microbiota transplantation modulates the microbiome and improves clinical manifestations in a rat model of colitis. *EBioMedicine*, 2019, 48: 630-641
- [33] Stio M, Retico L, Annese V, et al. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis. *Scandinavian J Gastroenterol*, 2016, 51(10): 1193-1199
- [34] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of rheumatoid arthritis. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360-1372
- [35] Xu X, Wang M, Wang Z, et al. The bridge of the gut-joint axis: Gut microbial metabolites in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*, 2022, 13: 1007610
- [36] Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(9): 542-557
- [37] Yao Y, Cai X, Zheng Y, et al. Short-chain fatty acids regulate B cells differentiation via the FFA2 receptor to alleviate rheumatoid arthritis. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(17): 4315-4329
- [38] Liu X, Zeng B, Zhang J, et al. Role of the gut microbiome in modulating arthritis progression in mice. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 30594
- [39] Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(9): 869-879
- [40] Qaiyum Z, Lim M, Inman RD. The gut-joint axis in spondyloarthritis: immunological, microbial, and clinical insights. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(2): 173-192
- [41] Liu B, Ding Z, Xiong J, et al. Gut microbiota and inflammatory cytokine changes in patients with ankylosing spondylitis. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1005111
- [42] Asquith M, Sternes PR, Costello ME, et al. HLA alleles associated with risk of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis influence the gut microbiome. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(10): 1642-1650
- [43] Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 132-140
- [44] He Z, Shao T, Li H, et al. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathog*, 2016, 8(1): 64
- [45] Toumi E, Goutorbe B, Plauzolles A, et al. Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. *Front Immunol*, 2022, 13: 943241
- [46] Li Y, Wang HF, Li X, et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus. *Clin Sci*, 2019, 133(7): 821-838
- [47] Huang C, Yi P, Zhu M, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for treatment of systemic lupus erythematosus: an EXPLORER trial. *J Autoimmunity*, 2022, 130: 102844
- [48] Soltys K, Stuchlikova M, Hlavaty T, et al. Seasonal changes of circulating 25-hydroxyvitamin D correlate with the lower gut microbiome composition in inflammatory bowel disease patients. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6024
- [49] Garg M, Hendy P, Ding JN, et al. The effect of vitamin D on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(8): 963-972
- [50] Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis. *J Investig Med*, 2015, 63(5): 729-734
- [51] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(43): 16731-16736
- [52] Kang CS, Ban M, Choi EJ, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76520