

综述

肠道微生物及内源性大麻素系统在类风湿性关节炎中的交互作用

杨 杰*

(毕节医学高等专科学校基础医学系药理学教研室, 毕节 551700)

摘要: 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)经久不愈易导致关节畸形, 影响患者日常生活质量, 其发病机制包括肠道微生态失调、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、内源性大麻素系统(endogenous cannabinoid system, ECS)以及炎症反应等的交互作用。本文以“菌-肠-关节轴”为主介绍了肠道微生物、SCFA与ECS之间的相互关系以及RA治疗策略的相关进展, 旨在为RA的新药研发机制提供新思路。

关键词: 肠道微生态; 短链脂肪酸; 内源性大麻素系统; 类风湿性关节炎; 大麻素受体

The interaction of intestinal microbiotas and endogenous cannabinoid system in rheumatoid arthritis

YANG Jie*

(Pharmacological Teaching and Research Section, Department of Fundamental Medicine, Bijie Medical College, Bijie 551700, China)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a repetitive ictal chronic disease, which easily leads to joint deformity. Thus, the daily life quality of the patients should be affected. RA pathogenesis mainly included the interaction of gut microbial dysbiosis, short-chain fatty acid (SCFA), endogenous cannabinoid system (ECS) and inflammatory reaction. This work reviewed the interaction of gut microbiotas, SCFA and ECS based on the theories of microbiota-gut-joint axis, and introduce the research progress of RA intervene strategies, in order to provide new insight for new drug development mechanism related to RA treatment.

Key Words: gut microbiotas; short-chain fatty acid; endogenous cannabinoid system; rheumatoid arthritis; cannabinoid receptor.

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是由遗传与环境因素共同作用引起的一种自身性免疫疾病, 全球发病率近1%, 其主要临床表现为关节红、肿、热、痛, 系滑膜组织炎症、增生所致, 经久不愈可导致关节软骨破坏、骨侵蚀, 极易引起关节畸形, 严重影响了患者日常的生活质量^[1-3]。

牙周周围疾病、烟草烟雾、饮食等环境因素会触发RA的发病。肠道微生物、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)及内源性大麻素系统(endogenous cannabinoid system, ECS)与RA的发病、疾病活动性以及疾病进程的相关性是近年来研究的热点^[4]。我们课题组以网络药理学与代谢组

收稿日期: 2023-05-14

基金项目: 贵州省基础 Research 计划资助项目(黔科合基础[2019]1003)

*通信作者: E-mail: yangjie2012@sina.cn

学技术筛选到祛风通络药对天麻-附子抗RA的关键活性成分为黄豆苷、黄豆苷元等,同时采用实验验证表明,天麻-附子药对三种剂量比水煎液可抑制COX-2介导的花生四烯酸代谢通路,从而减少炎症介质的生成^[5]。但是,天麻-附子水煎液对影响花生四烯酸代谢上游通路(内源性大麻素系统所涉及的信号通路)的作用不明^[5]。因此,我们以“菌-肠-关节轴”为主介绍了肠道微生物、SCFA与ECS之间的相互关系以及RA治疗策略的新进展,为RA的潜在治疗价值及今后的研究方向提供参考。

1 “菌-肠-关节轴”已成为RA发病的潜在机制

1.1 肠道微生物与RA

人体肠道中寄居着上万亿个细菌,这些细菌有助于消化食物,刺激免疫系统,产生维生素以预防细菌诱发的疾病^[6-8]。目前,肠道微生物与RA病程的相关性已非常普遍^[9,10]。然而,随着RA病程阶段的不同,肠道微生物的种类也有所不同,可产生RA病程阶段的标志性微生物。普鲁沃氏菌科(*Prevotellaceae*),尤其是*Prevotella copri*与RA潜伏期患者显著相关^[11]。Cheng等^[12]研究发现,产气柯林斯菌(*Collinsella aerofaciens*)是RA病程I阶段(关节红肿,有晨僵症状)的标志性肠道微生物,单形拟杆菌(*Bacteroides uniformis*)在RA病程II阶段(关节肿胀,活动受限)中的丰度减少,小韦荣球菌(*Veillonella parvula*)是RA病程III阶段(骨侵蚀,有

骨摩擦音)的标志性微生物,埃格特拉菌(*Eggerthella lenta*)和长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)是RA病程IV阶段(关节严重变形,功能丧失)的标志性微生物。其中,产气柯林斯菌、埃格特拉菌等引起肠黏膜屏障功能障碍,增加肠上皮通透性,诱导IL-17A表达增加,产生炎症细胞因子,还能促进细菌或细菌代谢产物迁移到关节,继之引起临床关节炎^[12]。实际上,肠道菌群、免疫及炎症环境构成恶性循环,共同推进RA的病理进程。

1.2 “菌-肠-关节轴”与RA

上述研究推动了“菌-肠-关节轴(microbiota-gut-joint axis, MGJA)”致病假说的提出^[13-15]。MGJA假说指出:肠屏障、肠黏膜免疫系统与肠道菌群进行交互性调控,进而过渡到滑膜及关节部位导致RA的发生(图1)。Zonulin是一种参与调节肠上皮细胞紧密连接的人类蛋白质,包含表皮生长因子样基序和蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR2)激活肽^[14]。当肠上皮细胞释放Zonulin时,Zonulin可触发PAR2反式激活表皮生长因子受体,进而引起紧密连接复合物的解联,继而引起小肠或结肠ZO1和闭锁蛋白(occludin)表达下调,导致肠屏障功能减弱,肠上皮通透性增加,炎症细胞、免疫细胞迁移等表型发生^[16]。Zhao^[13]通过多组学分析,整合肠道菌群宏基因组、血液与关节滑液代谢组、关节炎患者炎症参数等,发

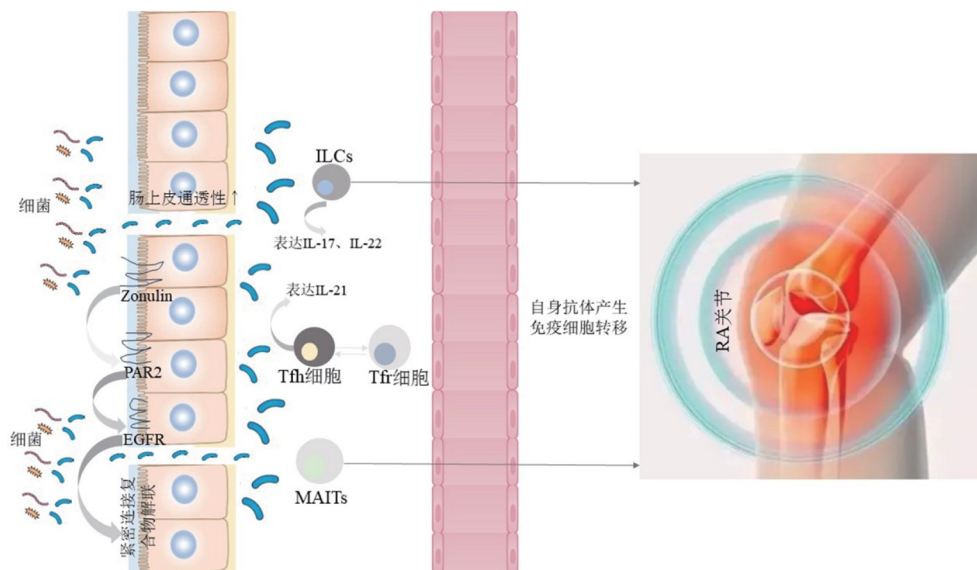


图1 菌-肠-关节轴

现大肠杆菌、牛链球菌等肠道微生物可降解抗坏血酸(维生素C), 促进炎症因子释放, 推进RA关节及软骨的病理进程, 提示通过干扰肠-关节轴预防关节炎的发展是一种潜在的方法。总之, 肠道微生物生态失调触发的肠道炎症, 进而伴随肠屏障功能减弱, 促进了RA的发病。三者之间的相互关系可通过两种方式介导。一方面, 肠黏膜表面受到自身抗原刺激时, 产生的自身抗体, 如IgA RF(类风湿因子)和IgA ACPAs(抗瓜氨酸化蛋白抗体), 已成为诊断RA的重要血清标志物^[14]; 另一方面, 源于肠黏膜组织产生的炎症免疫细胞可迁移到全身和关节部位^[15]。

肠黏膜衍生的免疫细胞包括3型固有淋巴细胞(group 3 innate lymphoid cells, ILC3s)、黏膜相关恒定T细胞(mucosa-associated invariant T cells, MAITs)和滤泡辅助T细胞(T follicular helper cells, Tfh细胞)^[14]。其中, ILC3s是一组ROR γ t依赖的细胞群, 包含淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer cells, LTis)、天然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)阳性ILC3s以及NCR阴性ILC3s, 是肠道微生物与局部全身免疫反应的桥梁, 通过分泌IL-17和IL-22, 发挥3型免疫应答作用, 参与RA的病理病程^[17]。同时, ILC3s可通过血液循环转移到全身及关节部位^[18]。此外, MAITs是一群位于黏膜、上皮屏障和肝脏的固有ROR γ t⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻ T淋巴细胞, 也是微生物与免疫系统的桥梁^[19,20]。事实上, RA关节中的炎症环境, 可导致E-选择素(E-selection)、细胞黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM1)、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)等内皮细胞黏附分子的表达上调, 促使全身及循环血液中的MAITs迁移到关节^[19,20]。另外, Tfh细胞分泌IL-21, 将促进B细胞分化和自身抗体的产生, 引起Tfh细胞出现在周围淋巴器官、外周血和滑膜组织中^[21,22]。尤其是Tfh细胞与滤泡调节T细胞(T follicular regulatory cells, Tfr细胞)的比值改变, 可抑制Tfh细胞增殖, 进而防止关节炎的发生^[21,22]。因此, 影响Tfh细胞与Tfr细胞之间的平衡, 可成为抗RA新药研发的新方向之一。

综上, 从肠道微生物、代谢物乃至免疫细胞及分子, 从肠、血液到关节滑膜, MGJA复杂而紧密

的调控, 有望成为RA治疗策略的新机制之一。

2 有益菌与致病菌及其炎症与抗炎代谢物的调控是RA干预策略的关键

肠道菌群组成的变化受诸多因素的影响, 如遗传、年龄、饮食、抗菌药应用等。益生元、有益菌种以及粪便微生物的转移可调节肠道菌群组成的改变。有益菌种乳酸菌、双歧杆菌目等能引起葡萄糖分解代谢, 在于能产生色氨酸代谢产物, 如吲哚-3-乙酸、吲哚-3-乙醛、吲哚乳酸、吲哚丙烯酸、吲哚丙酸等, 减少肠上皮通透性, 维持肠稳态, 具有抗炎作用^[23,24]。有研究表明, 上述色氨酸代谢物可减少结肠和滑膜辅助T细胞17(T helper cell 17, Th17)的比例, 增加结肠和滑膜调节T细胞(regulatory T cells, Treg细胞)的比例, 从而恢复胶原诱导关节炎大鼠免疫细胞Th17/Treg比值的平衡, 进而改善其关节炎症状, 此作用机制与激活芳烃受体所致的信号通路有关^[25]。此外, 乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐和戊酸盐是膳食纤维肠道微生物发酵产生的最丰富的短链脂肪酸, 被肠黏膜细胞直接用作能量来源。其中, 乙酸盐和丙酸盐由拟杆菌门产生, 丁酸盐由厚壁菌门产生, 成为抗炎代谢物, 与激动游离脂肪酸受体2(free fatty acid receptor 2, FFAR2)相关^[26,27]。RA的病理变化在于抗炎代谢物与炎症代谢物的平衡被打破, 将导致胆碱、三甲胺-N-氧化物、支链氨基酸、谷氨酰胺、乳酸盐、丁二酸、胆固醇及游离脂肪酸等炎症代谢物大量增加^[28,29]。羟吲哚乙酸、5-羟基吲哚、3-吲哚硫酸、5-羟色氨酸与胶原诱导关节炎的炎症特征呈正相关, 也可被称为肠道微生物衍生的炎症代谢物^[25]。总之, 有益菌与致病菌、炎症代谢物与抗炎代谢物之间的平衡是RA发病及治疗策略的关键(图2)。

3 益生菌、SCFA与内源性大麻素之间的关系

SCFA按化学结构分为6类, 即甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸和异戊酸。其中, 丁酸在RA及潜伏期患者中调节炎症反应已被广泛研究, 更为重要的是通过抑制滤泡辅助T细胞介导的生发中心B细胞分化, 抑制自身抗体产生, 进而抑制炎症细胞因子产生和破骨细胞分化^[11]。如图3所

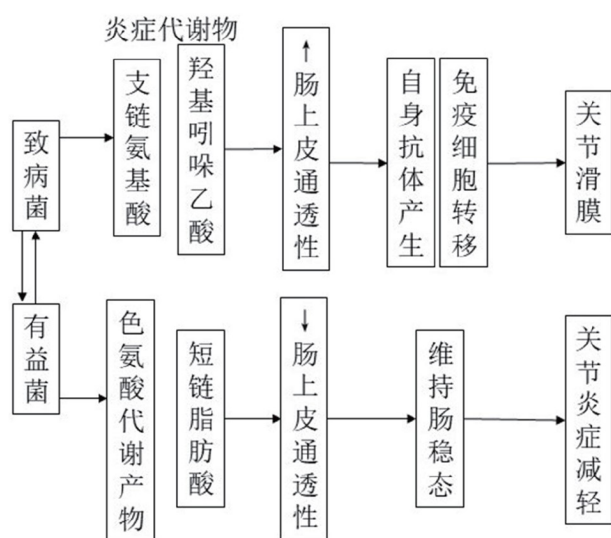


图2 有益菌与致病菌之间的关系

示，丁酸作为一种SCFA，可由肠道益生菌如双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、粪球菌(*Coprococcus* 3)和粪杆菌(*Faecalibacterium*)等产生^[30]。研究进一步发现，运动使关节炎患者体内的花生四烯酰乙醇酰胺(anandamide, AEA)等内源性大麻素水平升高，介导肠道益生菌产生丁酸，进而发挥抗炎作用，减轻患者关节疼痛症状^[30]。换言之，内源性大麻素AEA与丁酸水平呈现正相关。对内源性大麻素与特定大麻素受体(cannabinoid receptor, CNR)以及SCFA受体基因表达的关系进行了检测，表明内源性大麻素AEA水平，不仅与CNR2呈正相关，而

且与FFAR2更高表达水平呈正相关，提示内源性大麻素和SCFA是肠道菌群影响人类代谢和生理的重要调控因子^[30,31]。因此，内源性大麻素衍生物水平的提升，可恢复有益菌与致病菌之间的平衡，提高短链脂肪酸、色氨酸代谢物等抗炎代谢物的水平，从而抑制炎症细胞因子的释放，呈现抗炎抗风湿作用。

4 内源性大麻素系统与RA

内源性大麻素系统是由内源性大麻素衍生物(endocannabinoids, ECs)、大麻素受体(cannabinoid receptor, CNR)及相关酶基因群组成的信号传导系统，可协调、整合人体对某些触发的反应，如食欲、新陈代谢、免疫力改变以及神经内分泌和生殖功能的改变等^[32,33]。内源性大麻素衍生物是一组类花生酸衍生物的脂质分子，以自分泌或旁分泌的方式在生理或病理状态下按需合成或分泌，能维持免疫稳态，影响神经内分泌对炎症和感染的反应。20世纪90年代以后相继分离出花生四烯酰乙醇酰胺(anandamide, AEA)、2-花生四烯酰甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)、2-花生四烯酰甘油醚(2-arachidonoylsn-glycerol, 2-AGE)、O-花生四烯酰乙醇胺(O-virodhamine, O-AEA)以及N-花生四烯酰多巴胺(N-arachidonoyldopamine, NADA)等类花生酸衍生物，尤其是AEA和2-AG通过激活CNR2，影响T细胞、B细胞和单核细胞的活性，进

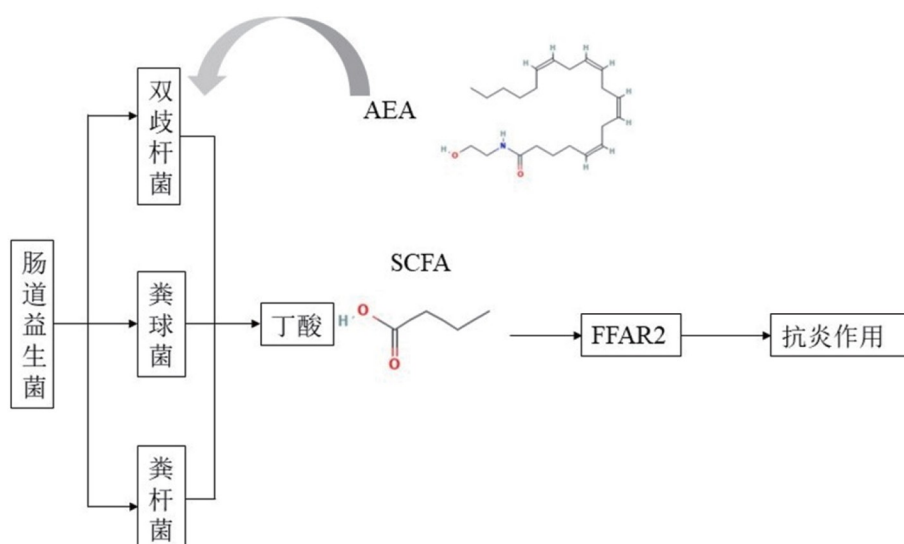


图3 内源性大麻素AEA介导的SCFA抗炎作用

而抑制IL-1 β 、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP1)等炎症细胞因子的产生,具有镇痛、抗炎、免疫调节等活性^[34]。下文以AEA和2-AG为例说明ECs的降解与合成过程。

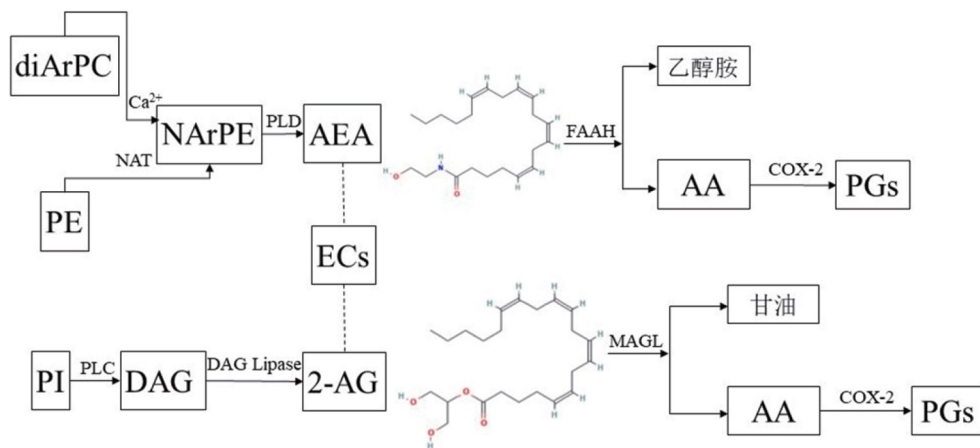
ECs合成与降解过程决定了体内ECs的含量,而ECs的含量又能影响机体炎症因子的产生。首先,花生四烯酰磷脂酰胆碱(arachidonoyl phosphatidylcholine, diArPC)与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)经N-乙酰基转移酶(N-acyltransferase, NAT)在钙离子的作用下合成N-花生四烯酰磷脂酰乙醇胺(N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, NArPE),再经磷脂酶D(phospholipase D, PLD)生成AEA。其次,肌醇磷脂(phosphatidylinositol, PI)经磷脂酶C(phospholipase C, PLC)生成二酰甘油(diacylglycerol, DAG),随后经二酰甘油脂肪酶(DAG lipase)生成2-AG。AEA和2-AG即为上述的内源性大麻素衍生物,并分别被脂肪酸酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)和单酰甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)水解成花生四烯酸、乙醇胺和甘油^[35];花生四烯酸可经环氧化酶-2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)代谢成炎症介质前列腺素。以上ECs合成与降解过程见图4。由图4可知,FAAH、MAGL等酶基因群的表达强弱可影响AEA、2-AG等类花生酸衍生物的含量,进而影响炎症介质的生成。

综上,大麻素受体表达的强弱与ECs合成与降解过程有着较为密切的联系。鉴于此,大麻素受体为七次跨膜G蛋白偶联受体。ECs可通过G蛋白偶联信号转导通路介导其生理作用。其中,CNR1主要分布于中枢神经系统 and 外周神经元,靶向中枢CNR1的药物易出现神经精神类副作用等问题^[36,37];CNR2主要分布于巨噬细胞、T细胞、B细胞等外周免疫细胞以及成纤维样滑膜细胞和破骨细胞,不同细胞亚群的CNR2激活将导致基质金属蛋白酶、炎症介质、抗体及成熟破骨细胞减少,减轻软骨破坏及骨侵蚀,从而缓解滑膜炎及RA病情的严重性^[38-40]。因此,通过激活CNR2,抑制FAAH、MAGL等ECs降解酶的活性,增加内源性大麻素的含量,从而减少花生四烯酸介导的炎症介质生成,成为抗RA新药研发的新机制之一。

5 RA治疗策略的相关新进展

肠道微生物生态失调,肠屏障破坏,肠黏膜上皮通透性增加,进而炎症细胞因子、炎症细胞及致病菌转移至关节滑膜组织;加之炎症代谢物与抗炎代谢物的平衡被打破,内源性大麻素系统调控异常,加速了RA病程与进展。因此,肠道菌群、SCFA和ECS构成一个整体调节系统,RA的治疗应着眼于这一调节系统进行。

首先,益生菌或粪便菌丛的转移有助于缓解RA病情。益生菌被称为活的菌种,当以足够数量口服给予后,益生菌通过与体内致病菌竞争营养物质及其结合位点,可减少机体内致病菌的数



AA: 花生四烯酸; PGs: 前列腺素

图4 ECs的合成与降解过程

量^[41]。同时,益生菌通过产生抗生素、增强肠屏障以及调节免疫功能,可缓解RA症状^[42]。在佐剂诱导的关节炎大鼠模型中,通过给予干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)或嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*),有助于减少关节炎症、抑制关节面血管翳形成和软骨破坏,进而防止骨量丢失^[43]。粪便菌丛转移是指将健康者粪便微生物转移至RA患者肠道内,使RA患者肠道微生态趋于正常,从而改善RA症状,但是在临床研究中此种治疗是极其少见的^[44,45]。

其次,选择性激动CNR2抑制EC降解酶活性,提高体内ECs含量水平,减少花生四烯酸介导的炎症介质的生成,也有助于缓解RA病情。迄今为止,开发了一系列的选择性CNR2激动剂,如JWH133、JWH015、HU308、WIN55、212-2等^[46-52]。这些研究均以胶原诱导关节炎的雄性DBA/1小鼠模型及体外实验为基础,表明选择性CNR2受体激动剂通过减少胶原诱导关节炎小鼠核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/骨保护素(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)比值而具有抗破骨细胞生成效应。除此之外,激活CNR2,调节瞬时性感受器电位通道(transient receptor potential channels, TRPs)及糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),抑制TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、基质金属蛋白酶和一氧化氮合成酶的表达,具有抗炎抗风湿效应,并能减少软骨破坏,防止骨侵蚀及骨量丢失^[46-52]。因此,选择性靶向CNR2的药物研发成为潜在治疗的重要手段,同时避免了CNR1引起的精神类不良反应。

最后,提高体内ECs的含量,是RA治疗的重要研究手段。Ellermann等^[53]发现,提高2-AG等内源性大麻素的水平可减弱小鼠中的鼠伤寒沙门氏菌感染,并阻碍肠出血性大肠杆菌(一种感染人类的特别危险的胃肠道细菌)表达成功感染所需的毒力特征。Chevalier等^[54]研究发现,压力引起的肠道微生物群变化会导致某些脂肪酸代谢物的减少,而这些脂肪酸代谢物是内源性大麻素的前体;通过补充乳酸菌株足以增加大脑的内源性大麻素水平并减轻动物的抑郁行为。此外,经AEA、棕榈酰乙醇胺(palmitoylethanolamine, PEA)和乙烯乙醇

胺(oleylethanolamine, OEA)处理之后,RA和骨性关节炎原代滑膜细胞和滑膜纤维母细胞中IL-6和IL-8水平下调,提示内源性大麻素水平的提升将缓解胶原诱导的关节炎小鼠症状^[55]。总之,ECs含量的调控是多方面的,涉及多疾病、多因素和多途径的调控。

6 总结及展望

RA的发病机制涉及多种因素的交互作用,治疗上主要针对肠道微生态调控、内源性大麻素系统激活及减少炎症因子等方面进行探索。肠道有益菌与致病菌的平衡、炎症代谢物与抗炎代谢物的平衡以及内源性大麻素系统的调控均参与了RA的发生发展及其治疗过程。图5以内源性大麻素AEA为例说明其调控过程,激活CNR2,抑制ECs降解酶,减少炎症细胞因子释放,可抑制RA进程及功能障碍。靶向CNR2介导的信号转导通路研究可为RA临床药物治疗提供新思路。随着时空组学的发展,可在关节滑膜组织中系统全面分析细胞类型、亚群及其互作网络^[56],结合宏基因组与靶向代谢组学,有助于理解肠道微生物、炎症代谢物、炎症细胞因子及其内源性大麻素系统之间的交互网络。在本课题组前期基础上,明确祛风通络药对“天麻-附子”活性成分精准的干预靶点,从而研发新的RA防治策略。

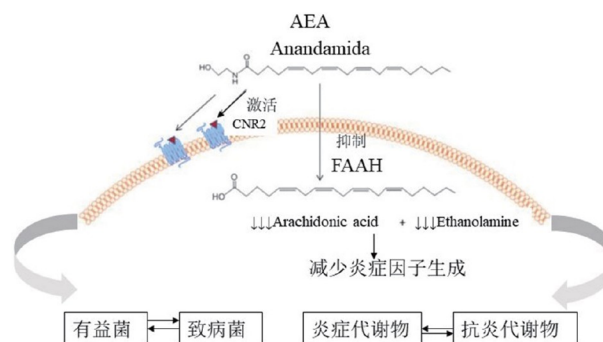


图5 ECS与肠道微生物、代谢物之间的关系

参考文献

- [1] Yang J, Zhang Y, Li W, et al. Assessment of the anti-rheumatoid arthritis activity of *Gastrodia elata* (tian-ma) and *Radix aconitic lateral preparata* (fu-zi) via network pharmacology and untargeted metabolomics analyses. [Int](#)

- [J Rheum Dis](#), 2021, 24(3): 380-390
- [2] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. [Nat Rev Rheumatol](#), 2022, 18(10): 591-602
- [3] Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis-common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 529-542
- [4] Zhao T, Wei Y, Zhu Y, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. [Front Immunol](#), 2022, 13: 1007165
- [5] 郭步伐, 杨杰, 彭启伦, 等. 天麻-附子祛风通络药对抗类风湿性关节炎风寒湿痹症大鼠的干预机制. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(5): 831-836
- [6] Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. [Gut](#), 2020, 69(8): 1510-1519
- [7] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2019, 16(1): 35-56
- [8] Thomas RL, Jiang L, Adams JS, et al. Vitamin D metabolites and the gut microbiome in older men. [Nat Commun](#), 2020, 11(1): 5997
- [9] 陈晓欢, 洪学志, 刘雷, 等. 肠道菌群失调与类风湿性关节炎. *实用医学杂志*, 2019, 35(16): 2664-2668
- [10] 杨金萍, 桂明. 肠道微生物在类风湿关节炎机制中的作用及对心血管风险的影响. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(1): 124-128
- [11] Lin L, Zhang K, Xiong Q, et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: from pathogenesis to preventing progression. [J Autoimmun](#), 2023. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103001
- [12] Cheng M, Zhao Y, Cui Y, et al. Stage-specific roles of microbial dysbiosis and metabolic disorders in rheumatoid arthritis. [Ann Rheum Dis](#), 2022, 81(12): 1669-1677
- [13] Zhao Y, Cheng M, Zou L, et al. Hidden link in gut-joint axis: gut microbes promote rheumatoid arthritis at early stage by enhancing ascorbate degradation. [Gut](#), 2022, 71(5): 1041-1043
- [14] Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. [Nat Rev Rheumatol](#), 2021, 17(4): 224-237
- [15] 谭春霞, 杨娜娜, 齐翎羽, 等. 基于“肠-关节”轴探讨肠道微生物对膝骨关节炎的影响. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(5): 461-466
- [16] Tajik N, Frech M, Schulz O, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. [Nat Commun](#), 2020, 11(1): 1995
- [17] Yang F, Luo X, Zhu W, et al. Dysregulation of innate lymphoid cells in patients with active rheumatoid arthritis and mice with collagen-induced arthritis. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 1915068
- [18] Wang T, Rui J, Shan W, et al. Imbalance of Th17, Treg, and helper innate lymphoid cell in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. [Clin Rheumatol](#), 2022, 41(12): 3837-3849
- [19] Kalinkovich A, Livshits G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. [Semin Arthritis Rheumatism](#), 2019, 49(3): 474-484
- [20] Hinrichs AC, Kruize AA, Leavis HL, et al. In patients with primary Sjögren's syndrome innate-like MAIT cells display upregulated IL-7R, IFN- γ , and IL-21 expression and have increased proportions of CCR9 and CXCR5-expressing cells. [Front Immunol](#), 2022, 13: 1017157
- [21] Qi J, Liu C, Bai Z, et al. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in autoimmune diseases. [Front Immunol](#), 2023, 14: 1178792
- [22] Wei X, Niu X. T follicular helper cells in autoimmune diseases. [J Autoimmunity](#), 2023, 134: 102976
- [23] Shen J, Yang L, You K, et al. Indole-3-acetic acid alters intestinal microbiota and alleviates ankylosing spondylitis in mice. [Front Immunol](#), 2022, 13: 762580
- [24] Cong S, Wang L, Meng Y, et al. *Saussurea involucreata* oral liquid regulates gut microbiota and serum metabolism during alleviation of collagen-induced arthritis in rats. [Phytother Res](#), 2023, 37(4): 1242-1259
- [25] Jiang ZM, Zeng SL, Huang TQ, et al. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation. [Sci Bull](#), 2023, 68(14): 1540-1555
- [26] Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, et al. Human gut microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications. [Gastroenterology](#), 2023, 164(2): 272-288
- [27] 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
- [28] He QZ, Wei P, Zhang JZ, et al. 3,6-dichlorobenzo[b]thiophene-2-carboxylic acid alleviates ulcerative colitis by suppressing mammalian target of rapamycin complex 1 activation and regulating intestinal microbiota. [World J Gastroenterol](#), 2022, 28(46): 6522-6536
- [29] Chen B, Jia X, Xu J, et al. An autoimmunogenic and proinflammatory profile defined by the gut microbiota of patients with untreated systemic lupus erythematosus. [Arthritis Rheumatology](#), 2021, 73(2): 232-243
- [30] Vijay A, Kouraki A, Gohir S, et al. The anti-inflammatory effect of bacterial short chain fatty acids is partially

- mediated by endocannabinoids. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1997559
- [31] Dohnalová L, Lundgren P, Carty JRE, et al. A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise. *Nature*, 2022, 612(7941): 739-747
- [32] Dong A, He K, Dudok B, et al. A fluorescent sensor for spatiotemporally resolved imaging of endocannabinoid dynamics *in vivo*. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(5): 787-798
- [33] Brierley SM, Greenwood-Van Meerveld B, Samelli G, et al. Targeting the endocannabinoid system for the treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(1): 5-25
- [34] Gui H, Tong Q, Qu W, et al. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 86-91
- [35] Gonçalves ED, Dutra RC. Cannabinoid receptors as therapeutic targets for autoimmune diseases: where do we stand? *Drug Discov Today*, 2019, 24(9): 1845-1853
- [36] Hua T, Vemuri K, Pu M, et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1. *Cell*, 2016, 167(3): 750-762
- [37] Hua T, Vemuri K, Nikas SP, et al. Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1. *Nature*, 2017, 547(7664): 468-471
- [38] Hua T, Li X, Wu L, et al. Activation and signaling mechanism revealed by cannabinoid receptor-Gi complex structures. *Cell*, 2020, 180(4): 655-665
- [39] Li X, Hua T, Vemuri K, et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB2. *Cell*, 2019, 176(3): 459-467
- [40] Ray K. Rheumatoid arthritis: Clue to role of cannabinoid receptors in RA. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(3): 128
- [41] Paul AK, Paul A, Jahan R, et al. Probiotics and amelioration of rheumatoid arthritis: significant roles of lactobacillus casei and lactobacillus acidophilus. *Microorganisms*, 2021, 9(5): 1070
- [42] 樊哲新. 乳杆菌和双歧杆菌对类风湿性关节炎的缓解作用及机制研究[D]. 江南大学, 2021
- [43] Mei L, Yang Z, Zhang X, et al. Sustained drug treatment alters the gut microbiota in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*, 2021, 12: 704089
- [44] Xu H, Zhao H, Fan D, et al. Interactions between gut microbiota and immunomodulatory cells in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 1-14
- [45] Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*, 2015, 21(8): 895-905
- [46] Zhu M, Yu B, Bai J, et al. Cannabinoid receptor 2 agonist prevents local and systemic inflammatory bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(4): 739-751
- [47] Fechtner S, Singh AK, Srivastava I, et al. Cannabinoid receptor 2 agonist JWH-015 inhibits interleukin-1 β -induced inflammation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and in adjuvant induced arthritis rat via glucocorticoid receptor. *Front Immunol*, 2019, 10: 1027
- [48] Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, et al. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15(1): 275
- [49] Gui H, Liu X, Wang ZW, et al. Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2014, 53(5): 802-809
- [50] Lott J, Jutkiewicz EM, Puthenveedu MA. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 can disrupt the golgi apparatus independent of cannabinoid receptor-1. *Mol Pharmacol*, 2022, 101(5): 371-380
- [51] Bai J, Ge G, Wang Y, et al. A selective CB2 agonist protects against the inflammatory response and joint destruction in collagen-induced arthritis mice. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109025
- [52] Gui H, Liu X, Liu LR, et al. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint destruction in collagen-induced arthritis. *Immunobiology*, 2015, 220(6): 817-822
- [53] Ellermann M, Pacheco AR, Jimenez AG, et al. Endocannabinoids inhibit the induction of virulence in enteric pathogens. *Cell*, 2020, 183(3): 650-665.e15
- [54] Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6363
- [55] Lowin T, Apitz M, Anders S, et al. Anti-inflammatory effects of N-acylethanamines in rheumatoid arthritis synovial cells are mediated by TRPV1 and TRPA1 in a COX-2 dependent manner. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 321
- [56] Chen A, Liao S, Cheng M, et al. Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays. *Cell*, 2022, 185(10): 1777-1792