

运动干预肠道菌群对自身免疫性疾病的作用

冷思逸¹, 蒲锐^{1,2}, 陈子扬^{1,2}, 杨启航¹, 宋永晶¹, 刘辉³<https://doi.org/10.12307/2023.827>

投稿日期: 2022-11-03

采用日期: 2022-12-09

修回日期: 2023-01-07

在线日期: 2023-01-19

中图分类号:

R455; R318; R87

文章编号:

2095-4344(2023)32-05219-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 运动调控肠道菌群与自身免疫性的保护

肠道菌群与自身免疫性疾病

- (1) 肠道菌群与1型糖尿病;
- (2) 肠道菌群与乳糜泻;
- (3) 肠道菌群与炎症性肠病;
- (4) 肠道菌群与多发性硬化症;
- (5) 肠道菌群与强直性脊柱炎。

运动对肠道菌群的影响

- 有氧运动对肠道菌群的影响
- 无氧运动对肠道菌群的影响

肠道菌群与自身免疫性疾病相互作用及运动干预研究进展

- (1) 改善肠屏障功能;
- (2) 抑制炎症反应;
- (3) 调节肠道菌群稳态;
- (4) 改善血糖稳态。

文题释义:

肠道菌群: 是人体内最复杂和种群数量最高的共生微生物生态系统, 对机体的代谢、营养和调节等发挥着重要作用, 是近年来防治自身免疫性疾病相关研究的热点之一。

肠道菌群对自身免疫性疾病的作用及运动干预: 运动可通过调节肠道菌群改善肠道屏障功能、抑制炎症反应、调节肠道菌群稳态和改善血糖稳态, 进而在1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症和强直性脊柱炎等自身免疫性疾病的预防与治疗中发挥免疫系统的保护作用。

摘要

背景: 肠道菌群主要负责维持宿主防御和免疫耐受之间的平衡。此外, 肠道菌群与自身免疫性疾病关系密切, 且运动可对肠道菌群具有重要调控作用, 进而影响着各类自身免疫性疾病的发生发展。

目的: 总结肠道菌群对1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症和强直性脊柱炎等不同自身免疫性疾病的作用, 并围绕运动对肠道菌群的影响以及运动调控肠道菌群对自身免疫性保护的作用进行分析, 旨在为自身免疫性疾病的防治提供新的参考与依据。

方法: 以“Intestinal flora, intestinal bacteria, autoimmune diseases, type 1 diabetes, celiac disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, exercise”和“肠道菌群、肠道细菌、自身免疫性疾病、1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症、强直性脊柱炎、运动”为关键词, 检索PubMed和CNKI数据库1996–2022年间相关文献。根据纳入排除标准选择90篇文献进行综述。

结果与结论: ①1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症和强直性脊柱炎等自身免疫性疾病受到肠道菌群的影响, 且肠道菌群在自身免疫性疾病的调控中发挥关键作用。②不同运动方式对肠道菌群的影响不同, 有氧运动可增加机体中肠道菌群多样性和菌群丰度, 改善肠道黏膜免疫屏障功能, 降低机体代谢性炎症反应, 从而促进健康增强机体抵抗力。但有氧运动调控肠道菌群促进机体健康的途径和具体机制需要进一步研究。无氧运动对机体肠道菌群的影响研究尚存争议, 可能与研究对象、研究方法、运动干预的时间强度异质性有关, 需要进一步深层次挖掘, 但研究均表明无氧运动可通过减轻机体炎症反应、提高胰岛素耐受能力和改善糖脂代谢紊乱, 进而改善机体健康。③运动可通过调控肠道菌群改善肠道屏障功能、抑制炎症反应、调节肠道菌群稳态和改善血糖稳态等在自身免疫性疾病的防治中发挥重要作用, 为运动促进机体健康及自身免疫性疾病的防治提供了新的思路与策略。

关键词: 肠道菌群; 自身免疫性; 1型糖尿病; 多发性硬化症; 强直性脊柱炎; 运动; 综述

Roles of exercise intervention in intestinal flora in autoimmune diseases

Leng Siyi¹, Pu Rui^{1,2}, Chen Ziyang^{1,2}, Yang Qihang¹, Song Yongjing¹, Liu Hui³

¹College of Education and Sports Sciences, ²Human Science Laboratory of Exercise, ³Health Science Center, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Leng Siyi, Master candidate, College of Education and Sports Sciences, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Corresponding author: Song Yongjing, MD, Associate professor, Master's supervisor, College of Education and Sports Sciences, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

Co-corresponding author: Pu Rui, Master, Lecturer, College of Education and Sports Sciences, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China; Human Science Laboratory of Exercise, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China

长江大学, ¹教育与体育学院, ²运动人体科学实验室, ³医学部, 湖北省荆州市 434023

第一作者: 冷思逸, 女, 1999年生, 湖北省武汉市人, 汉族, 在读硕士, 主要从事运动健康促进研究。

通讯作者: 宋永晶, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 长江大学教育与体育学院, 湖北省荆州市 434023

共同通讯作者: 蒲锐, 男, 硕士, 讲师, 长江大学教育与体育学院, 湖北省荆州市 434023

<https://orcid.org/0000-0001-5097-5445> (冷思逸)

基金资助: 国家自然科学基金项目(82271514), 项目负责人: 刘辉; 2021湖北省教育厅项目(BXLBX0337), 项目负责人: 宋永晶

引用本文: 冷思逸, 蒲锐, 陈子扬, 杨启航, 宋永晶, 刘辉. 运动干预肠道菌群对自身免疫性疾病的作用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(32):5219-5226.



Abstract

BACKGROUND: The intestinal flora is primarily responsible for maintaining the balance between host defense and immune tolerance. In addition, the intestinal flora is closely related to autoimmune diseases, and exercise has an important regulatory effect on the intestinal flora, which in turn affects the occurrence and development of various autoimmune diseases.

OBJECTIVE: To summarize the effect of intestinal flora on different autoimmune diseases such as type 1 diabetes, celiac disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and ankylosing spondylitis, and to analyze the effect of exercise on the intestinal flora and the effect of exercise in regulating the intestinal flora on autoimmune protection, aiming to provide a new reference and basis for the prevention and treatment of autoimmune diseases.

METHODS: PubMed and CNKI databases were searched for relevant articles published between 1996 and 2022 using the keywords of "Intestinal flora, intestinal bacteria, autoimmune diseases, type 1 diabetes, celiac disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, exercise" in English and Chinese, respectively. Finally 90 studies were selected according to the inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Autoimmune diseases such as type 1 diabetes, celiac disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and ankylosing spondylitis are affected by the intestinal flora, and the intestinal flora plays a key role in the regulation of autoimmune diseases. Different exercise modes have different effects on the intestinal flora. Aerobic exercise can increase the diversity and abundance of intestinal flora in the body, improve the immune barrier function of the intestinal mucosa, reduce the metabolic inflammatory response of the body, thereby promoting health and enhancing the body's resistance. However, the pathways and specific mechanisms of aerobic exercise regulating the intestinal flora and promoting body health need further studies. The effect of anaerobic exercise on the intestinal flora of the body is still controversial, which may be related to the heterogeneity of the study object, research method, and time intensity of exercise intervention and needs further digging. However, studies have shown that anaerobic exercise can improve the health of the body by reducing the body's inflammatory response, improving insulin resistance and improving glucose and lipid metabolism disorders. Exercise can play an important role in the prevention and treatment of autoimmune diseases by regulating the intestinal flora, inhibiting inflammatory response, regulating intestinal flora homeostasis and improving blood glucose homeostasis, thereby providing new ideas and strategies for exercise to promote physical health and the prevention and treatment of autoimmune diseases.

Key words: Intestinal flora; autoimmunity; type 1 diabetes; multiple sclerosis; ankylosing spondylitis; exercise; overview

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 82271514 (to LH); 2021 Hubei Provincial Education Department Project, No. BXLBX0337 (to SYJ)

How to cite this article: LENG SY, PU R, CHEN ZY, YANG QH, SONG YJ, LIU H. Roles of exercise intervention in intestinal flora in autoimmune diseases.

Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(32):5219-5226.

0 引言 Introduction

正常的免疫系统机制可使机体免受外来异物和微生物细菌病毒的感染，构筑起机体的安全防线。当免疫系统机制功能出现障碍时，会错误识别并攻击健康细胞、组织与器官，从而影响机体的任何部位，削弱机体功能甚至危及生命，这被称之为自身免疫系统疾病^[1]。2019-2020年，全球有7.6%-9.4%的人群患有各种类型的自身免疫性疾病，且常见自身免疫性疾病患病人数均呈上升趋势^[2]。

大量研究表明，自身免疫性疾病的发生常常伴随着肠道菌群生态系统的失调。早期关于肠道菌群的研究受到如体外检测等技术限制，无法进行全面的分析。近年来，随着宏基因组、宏转录组检测的发展，肠道菌群参与1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病的发生发展，通过改善肠道菌群失调、维持肠屏障功能、调节免疫炎症反应等可调控自身免疫性疾病。而通过运动干预可改善肠道屏障功能、抑制炎症反应、调节肠道菌群稳态和改善血糖稳态进而在自身免疫性疾病中发挥重要作用。但现阶段关于运动与肠道菌群及运动干预肠道菌群在自身免疫性疾病的防治中的具体机制所知较少。因此，该文梳理了肠道菌群与1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病的之间的关系，并总结了不同运动形式对肠道菌群的影响以及运动调控肠道菌群在自身免疫性疾病中的潜在作用，以期对肠道菌群在自身免疫性疾病的诊疗和通过运动干预作用于肠道菌群进而改善自身免疫性疾病的相关研究提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者于2022年7-10月进行文献检索收集。

1.1.2 检索文献时限 检索1996年8月至2022年10月发表的相关文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网和PubMed数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“肠道菌群、肠道细菌、自身免疫性疾病、1型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症、强直性脊柱炎、运动”，英文检索词为“Intestinal flora, intestinal bacteria, autoimmune diseases, type 1 diabetes, celiac disease,

inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, exercise”。

1.1.5 检索文献类型 综述、荟萃分析、期刊文章、学位论文。

1.1.6 检索策略 以PubMed数据库为例，见图1。

#1 Intestinal flora [Title/Abstract]	#12 #1 OR #2 AND #5
#2 intestinal bacteria [Title/Abstract]	#13 #1 OR #2 AND #6
#3 autoimmune diseases [Title/Abstract]	#14 #1 OR #2 AND #7
#4 type 1 diabetes [Title/Abstract]	#15 #1 OR #2 AND #8
#5 celiac disease [Title/Abstract]	#16 #1 OR #2 AND #9
#6 inflammatory bowel disease [Title/Abstract]	#17 #1 OR #2 AND #3 AND #9
#7 multiple sclerosis [Title/Abstract]	#18 #1 OR #2 AND #4 AND #9
#8 ankylosing spondylitis [Title/Abstract]	#19 #1 OR #2 AND #5 AND #9
#9 exercise [Title/Abstract]	#20 #1 OR #2 AND #6 AND #9
#10 #1 OR #2 AND #3	#21 #1 OR #2 AND #7 AND #9
#11 #1 OR #2 AND #4	#22 #1 OR #2 AND #8 AND #9

图1 | PubMed数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 检索文献总数量2736篇，包括英文2266篇、中文470篇。

1.2 筛选标准

1.2.1 纳入标准 ①肠道菌群与自身免疫性疾病的相关研究；②运动与肠道菌群的相关研究；③运动干预肠道菌群改善自身免疫性疾病的相关研究。

1.2.2 排除标准 ①会议、讲座；②重复性研究；③数据报告不完整或数据无法索取。

1.3 筛选流程与文献质量评价 通过阅读标题、摘要及关键词对文献进行初步筛选，排除重复研究与纳入标准无关的中英文文献，查阅全文最终保留90篇文献，见图2。

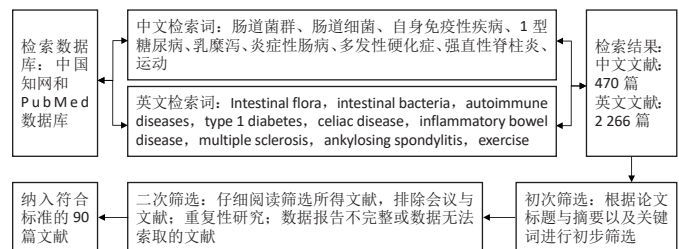


图2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 肠道菌群概述 肠道菌群是定植在宿主肠道中种类繁多的微生物菌群，包括细菌、真菌、古菌、病毒等，它们与宿主形成复杂的共生关系，其细菌种类为 500-11 500 种，初步估计人类微生物群含有多达 10^{13} - 10^{14} 细菌细胞，肠道菌群的基因组数是人类基因组数的 100 多倍，肠道菌群也被称为“人体的第二大基因组”^[3]。人体内肠道菌群主要可被分为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门 4 大类。近年来，随着对肠道菌群与机体之间关系的深入研究，肠道菌群与宿主和谐共生形成稳态，直接或间接参与机体的消化与营养吸收、免疫调节、脂肪代谢和能量供应等诸多方面^[4]。此外，人体肠道菌群的结构和功能受饮食模式、抗生素、能量平衡、遗传和运动等因素的影响^[5]。目前研究表明，肠道菌群稳态失调与 1 型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病密切相关，调节肠道菌群靶向治疗相关疾病是目前研究认为的新方向^[6]，见图 3。

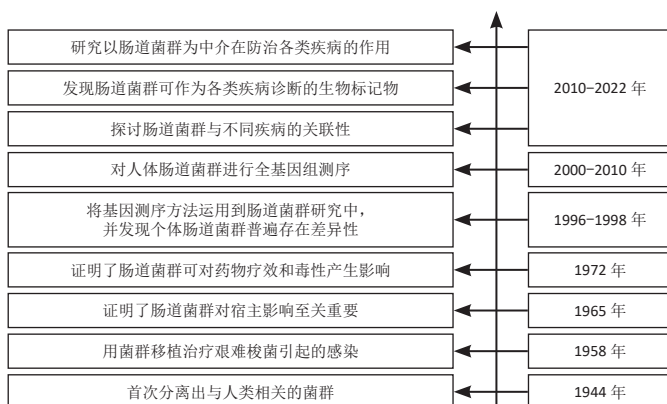


图 3 | 肠道菌群研究的时间脉络图

2.2 肠道菌群与自身免疫性疾病 研究表明，肠道菌群在各类自身免疫性疾病中发挥关键诊疗作用，如 1 型糖尿病、乳糜泻、炎症性肠病、多发性硬化症和强直性脊柱炎。下文就以肠道菌群与各类自身免疫性疾病间的关系做出归纳总结。

2.2.1 1 型糖尿病 1 型糖尿病是由免疫机制破坏产生胰岛素的 β 细胞引起血糖升高从而引发的疾病^[7-8]。研究发现，肠道菌群通过改变肠道通透性诱发 1 型糖尿病，而肠道菌群的稳态和维持肠黏膜通透性可抑制炎症反应并减缓 1 型糖尿病的发生发展，从而维持机体健康^[9]。此外，1 型糖尿病患者和健康人群的肠道菌群组成存在显著差异，1 型糖尿病儿童患者中，放线菌与厚壁菌的细菌数量以及厚壁菌与拟杆菌的比例均显著降低，与健康儿童相比，拟杆菌的数量和促炎菌群丰度显著增加^[10-12]。上述研究表明，肠道菌群可作为 1 型糖尿病诊断的潜在靶点。

肠道菌群失调可能与 1 型糖尿病的发生有关，改善肠道菌群失调为 1 型糖尿病治疗提供了新的策略。研究者们发现 1 型糖尿病患者肠道菌群多样性显著降低，并伴随肠道通透性增加和肠菌结构的改变，并引起肠道菌群失衡，从而诱发宿主免疫炎症反应，最终导致糖尿病和自身免疫性疾病的发生发展^[13]。而肠道菌群稳态可改善肠屏障功能进而减轻炎症反应及代谢紊乱，从而维持 1 型糖尿病患者健康，进一步发现其机制可能与肠道菌群稳态可上调内源性血清胰高血糖素样肽 2 的表达，并加强依赖内源性血清胰高血糖素样肽 2 的屏障作用有关^[14]。此外，建立非肥胖糖尿病小鼠模型发现，通过肠道菌群移植可调控免疫反应，增加转化生长因子 β 表达，改善肠黏膜屏障功能障碍，进而保护非肥胖糖尿病小鼠免于发生 1 型糖尿病^[15]。而

丁酸盐诱导黏蛋白合成可维持肠道上皮完整性，从而维持肠屏障功能^[16]。上述研究提示，通过改善肠道菌群稳态可调节肠黏膜屏障功能障碍和减轻炎症反应，进而延缓 1 型糖尿病发展。另有研究表明，丁酸盐、丙酸盐和烟酸都可通过以依赖性方式调节结肠巨噬细胞和树突状细胞来发挥其抗炎作用^[17]。使用焦磷酸测序对有无 1 型糖尿病抗体的儿童进行比较，发现双歧杆菌和丁酸盐产生物种的低丰度可能对肠上皮屏障功能和炎症产生不利影响^[18]。同时，补充双歧杆菌和乳酸杆菌等可改善肠道菌群失调，抑制辅助性 T 淋巴细胞分化，降低血糖减轻胰岛炎症，改善肠道免疫状态，从而延缓 1 型糖尿病的发展^[19]。由此可见，益生菌可能是治疗 1 型糖尿病的潜在途径，且上述研究为 1 型糖尿病临床试验提供了坚实的基础和前瞻性的治疗选择。

综上所述，肠道菌群失调可能与 1 型糖尿病的发生密切相关，肠道菌群可作为其诊断的生物标记物。通过改善肠道菌群稳态可调节肠黏膜屏障功能障碍和减轻炎症反应，进而延缓 1 型糖尿病发展。此外，益生菌是治疗 1 型糖尿病的潜在途径，可改善肠道菌群失调，抑制辅助性 T 淋巴细胞分化，降低血糖减轻胰岛炎症，改善肠道免疫状态，从而有效控制 1 型糖尿病发展。而 1 型糖尿病患者中炎症细胞因子升高刺激血糖的机制值得进一步研究，也为 1 型糖尿病的治疗提供了新的方向。

2.2.2 乳糜泻 (celiac disease, CD) 乳糜泻是由基因遗传易感人群摄入麸质而诱发的免疫性肠道疾病^[20]。研究发现，乳糜泻疾病的发生与肠道菌群失调有密切联系，肠道菌群及其代谢物在乳糜泻的诊断中发挥重要作用。有研究发现乳糜泻患者患病前后的特定扩增子序列变异发生变化，十二指肠活检发现特殊 CD-Nf 菌株增加，且乳糜泻患者阿克曼氏菌的丰度降低^[21]。此外，乳糜泻患者肠道内以革兰阴性杆菌为主的有害细菌大量增加，肠屏障功能遭到破坏，激发免疫炎症反应并导致肠道菌群生态失调，从而诱发乳糜泻^[22]。另有研究发现，乳糜泻儿童与健康儿童相比，双歧杆菌菌群丰度降低^[23]。上述研究提示，肠道菌群可作为乳糜泻诊断的潜在靶点。

乳糜泻可能与肠道菌群失调有关，改善肠道菌群失调可能是乳糜泻治疗的新靶点。有研究表明，乳糜泻患者摄入醇溶蛋白 (麸质) 会破坏菌群结构导致肠道菌群失调、激活炎症反应、破坏肠上皮组织功能和增大肠道黏膜通透性，进而诱发乳糜泻^[24]。CHENG 等^[25]发现 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 信号的高表达会引发肠道菌群和黏膜受体失衡，从而对乳糜泻产生不利影响。而厚壁菌及其代谢的麸质降解酶在麸质水解中起重要作用，可帮助改善乳糜泻患者的生活质量^[26]。同时，肠道菌群可通过激活先天免疫系统，调节肠上皮屏障功能和驱动黏膜炎症来影响乳糜泻的进展^[27]。另有研究表明，双歧杆菌和直链杆菌会导致外周 CD3⁺T 淋巴细胞减少和肿瘤坏死因子 α 浓度降低、长双歧杆菌 CT 7347 和粪便分泌物 sIgA 减少，且对患有乳糜泻的儿童使用长双歧杆菌可通过靶向调控其先天免疫系统，从而改善乳糜泻患儿消化不良和胃肠道反流等问题^[28]。此外，复杂膳食纤维的缺乏会破坏结肠黏液屏障并促进病原体易感性增加，益生菌在降低乳糜泻患者 IBS 型症状的严重程度方面优于安慰剂，治疗成功率显著提高，且未有不良反应，服用含有益生菌菌株的小麦面包可减缓乳糜泻患者的症状，从而显著提高麸质耐受性，而通过对乳糜泻患儿施加益生菌干预能够减少血清促炎细胞因子白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子 α 的产生^[29-31]。上述研究提示，肠道菌群可作为介质在防治乳糜泻的进程中发挥中介作用通过益生菌改善肠道菌群失调状况。

综上所述，肠道菌群及其代谢物与乳糜泻发展关系密切，肠道菌群可作为其诊断的标志物。同时肠道菌群失调可诱发炎

症反应,并导致肠上皮组织破坏,进而增加肠黏膜的通透性,加重乳糜泻发生发展。肠道菌群可作为介质在防治乳糜泻的过程中发挥中介作用,并通过改变饮食和益生菌等改善肠道菌群失调、提高麸质耐受性提高、调控先天免疫系统改善乳糜泻患者胃肠道反流、减少促炎细胞因子,从而改善乳糜泻患者的健康状况。

2.2.3 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 炎症性肠病是以复发性胃肠道炎症为特征的慢性疾病,其发病机制复杂、影响因素众多,且炎症性肠病变化与肠道菌群失调和宿主免疫系统扰动有关。FRANK等^[32]发现炎症性肠病受试者厚壁菌科和拟杆菌科的毛螺菌科减少,厚壁菌科的变形菌、放线菌和芽孢杆菌亚群相对增加,表明其体内存在肠道菌群失调。炎症性肠病患者肠道菌群失调主要体现在致病菌数量的增加和肠道菌群正常比例的改变^[33]。另有研究表明,活动期炎症性肠病患者肠道中丁酸盐、双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著降低,而大肠杆菌与肠球菌数量较健康人群明显增多^[34]。由此可见,厚壁菌科、双歧杆菌、大肠杆菌和丁酸盐等肠道菌群及其代谢产物的变化可作为诊断炎症性肠病的新方向。

益生菌、抗生素和饮食等可通过介导肠道菌群进而治疗炎症性肠病。有研究发现,炎症性肠病患者体内大肠杆菌代谢增加可降低炎症反应,而多房杆菌感染的C57小鼠可通过减轻Th1/Th17介导的免疫反应保护硫酸葡聚糖诱导炎症性肠病的结肠损伤^[35]。此外,益生菌ECN(大肠埃希菌Nissle1917)可用于治疗炎症性肠病,调节体内免疫因子,增强宿主免疫力,且益生菌ECN口服治疗可下调结肠黏膜中IFN- γ mRNA和白细胞介素6的表达,减缓黏膜损伤和黏蛋白细胞的进一步消耗,从而保持肠道屏障功能^[36-38]。另有研究发现,平淡饮食、地中海式饮食和半素食饮食通过调节肠道菌群减轻肠道炎症、促进黏膜愈合和组织功能,有效预防炎症性肠病复发^[39]。此外,使用抗生素治疗可改善肠道生态系统,对促进炎症的细菌定植提供抵抗力^[40]。由此可见,益生菌、抗生素和饮食等可通过介导肠道菌群进而治疗炎症性肠病。

综上所述,炎症性肠病的变化与肠道菌群失调有关。肠道菌群的变化可作为炎症性肠病诊断的靶点。以肠道菌群为靶点调节炎症性肠病可能成为临床常用治疗手段。益生菌、抗生素和饮食等通过介导肠道菌群从而降低炎症反应和改善黏膜屏障功能,进而预防和延缓炎症性肠病的发展。但现阶段仍缺乏肠道菌群在发挥防治炎症性肠病中的有效机制,需进一步深入探讨。

2.2.4 多发性硬化症 (multiple Sclerosis, MS) 多发性硬化症为中枢神经系统的脱髓鞘性神经炎和神经退化性疾病,是以青少年群体为主的神经性疾病之一^[41]。研究发现,与健康受试者相比,多发性硬化症患者肠道菌群中嗜血杆菌属、蓝藻属、多莉亚属、厚壁菌属、古生菌属、甲烷短杆菌和艾克曼菌属的丰度增加,而梭杆菌以及叠球菌属的缺乏会导致多发性硬化症病情加重^[42-44]。此外,分段丝状细菌可促进小鼠脊髓中的Th17水平上升,诱导多发性硬化症的发展^[45]。上述研究提示,肠道菌群可作为多发性硬化症诊断的标志物。

肠道菌群失调可能与多发性硬化症的发生有关,调节肠道菌群可作为多发性硬化症治疗的潜在方向。LEE等^[46]通过建立多发性硬化症小鼠模型,发现无菌条件下多发性硬化症小鼠肠道和脊髓中促炎细胞因子IFN- γ 和白细胞介素17A水平降低,CD49(+)、CD25(+)和调节性T细胞(Tregs)增加,并发现肠道菌群可影响多发性硬化症期间促炎和抗炎免疫反应之间的平衡,表明调节肠道细菌可在多发性硬化症的治疗中发挥关键作用。同时,口服抗生素后肠道菌群菌系显著减少,与对照组相比,

小鼠对多发性硬化症诱导的敏感性显著降低,并减轻多发性硬化症疾病的严重程度^[47]。此外,乳酸杆菌和拟杆菌可改变肠道菌群发挥抑制炎症作用,从而减少多发性硬化症患者临床疾病的复发^[48]。而益生菌ECN连接肠道蛋白mRNA和抗菌肽可加强肠道屏障功能及改善肠道菌群稳态,调节自身免疫能力,从而延缓多发性硬化症症状中自身免疫性脑脊髓炎的严重程度^[49-50]。由此可见,肠道菌群可通过改善菌群紊乱、加强肠道屏障功能和调节自身免疫能力,从而延缓多发性硬化症的进程。

综上所述,肠道菌群失调可能与多发性硬化症的发生有关,调节肠道菌群可作为多发性硬化症治疗的潜在靶点。口服抗生素、益生菌处理、肠道蛋白mRNA等通过介导肠道菌群从而加强肠道屏障功能、调节肠道炎症反应并维持肠道菌群稳态平衡,进而预防和延缓多发性硬化症的发展。调节肠道菌群可作为多发性硬化症治疗的新方向,并有助于了解肠道菌群在许多疾病中的作用。

2.2.5 强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 强直性脊柱炎是以骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要症状的慢性免疫性疾病^[51]。有研究认为肠道菌群可用于强直性脊柱炎的前期诊断,并发现肠道菌群失衡可引发机体炎症反应^[52]。肠道内普雷沃氏菌、拟杆菌属、胃链球菌、粪球菌和拟杆菌的丰度增加,而理研菌科相对丰度降低^[53-54]。此外,强直性脊柱炎患者体内栉水母科、绒毛蕨科、叶淋科和拟杆菌科的丰度显著增加,而茜草科和瑞克氏菌科的丰度显著降低^[55]。上述研究提示,肠道菌群可用于强直性脊柱炎的前期诊断。

WU等^[56]研究发现,强直性脊柱炎患者外周血中存在肠道菌群失调,并会导致机体免疫耐受性遭到破坏。而口服利福昔明可通过调节肠道菌群、改善肠屏障功能和减轻炎症反应,进而延缓强直性脊柱炎的发生发展^[57-58]。同时,口服干酪乳杆菌可显著减少促炎细胞因子的表达,发挥有效抗炎作用^[59]。此外,通过建立HLA-B27转基因大鼠模型发现,膳食纤维和益生菌组合可改善强直性脊柱炎大鼠肠道菌群失调,增强免疫抵抗力和降低机体炎症反应,且短链脂肪酸和丙酸盐的水平提高可减缓炎症性肠病和强直性脊柱炎的发生,其具体分子机制仍有待进一步深入探究^[60-61]。

综上所述,肠道菌群可用于强直性脊柱炎的前期诊断,肠道菌群失调可作为诊断和治疗强直性脊柱炎的潜在靶点。利福昔明、膳食纤维、益生菌、短链脂肪酸等可调节肠道菌群、降低炎症反应和增强免疫抵抗力,从而进一步延缓强直性脊柱炎的发生发展。后续的研究可深入探讨肠道菌群发挥治疗强直性脊柱炎的具体分子机制,从而为强直性脊柱炎的防治提供科学依据和理论基础。

肠道菌群与自身免疫性疾病的关系,见表1。

2.3 运动与肠道菌群 运动对肠道菌群的研究尚处于起步阶段,研究表明不同运动方式对肠道菌群的作用不同。下文就有氧运动和无氧运动对肠道菌群作用的最新研究进行归纳总结。

2.3.1 有氧运动与肠道菌群 美国运动医学学院(ACSM)将有氧运动定义为任何使用大肌肉群的活动,可以连续保持并且本质上有节奏的运动,依靠有氧代谢从氨基酸、碳水化合物和脂肪酸中提取三磷酸腺苷(ATP)形式的能量,而骑自行车、跳舞、太极、远足、慢跑/长跑、游泳等通常被认为是 aerobic 运动^[62-63]。

在探究有氧运动对肠道菌群作用的研究中,人体试验表明,对健康老年女性实施12周快步走运动干预,发现长时间快步走运动可增加健康老年女性肠道拟杆菌的相对丰度,从而改善心肺功能和优化肠道菌群^[64]。而对成年人进行6周有氧耐力运动干预,发现有氧运动使得粪杆菌属丰度增加,可进一步降低局

表 1 | 肠道菌群与自身免疫性疾病

疾病	肠道菌群	研究结果	意义	参考文献
1 型糖尿病	放线菌和厚壁菌	α 多样性显著下降, 拟杆菌的数量和促炎菌群丰度显著增加	揭示了 1 型糖尿病患者和健康人肠道菌群不同, 肠道菌群可作为 1 型糖尿病诊断的潜在靶点	[10-12]
1 型糖尿病	放线菌和厚壁菌等	提高转化生长因子 β 的表达	调节肠道菌群可改善 1 型糖尿病的发生发展	[15]
1 型糖尿病	双歧杆菌和乳酸杆菌等	抑制辅助性 T 淋巴细胞的分化	益生菌可能是治疗 1 型糖尿病的潜在途径	[19]
乳糜泻	阿克曼氏菌	降低阿克曼氏菌丰度	肠道菌群可作为乳糜泻诊断的靶点	[21]
乳糜泻	双歧杆菌和直肠杆菌等	减少外周 CD3 ⁺ T 淋巴细胞数量并降低肿瘤坏死因子 α 的浓度	肠道菌群可作为介质在防治乳糜泻的进程中发挥中介作用并通过益生菌改善肠道菌群失调状况	[28]
乳糜泻	益生菌菌株	抑制促炎细胞因子的表达	肠道菌群可作为介质在防治乳糜泻的进程中发挥中介作用	[29-31]
炎症性肠病	双歧杆菌或大肠杆菌等	双歧杆菌数量显著降低, 而大肠杆菌数量较健康人群明显增多	表明炎症性肠病患者体内存在肠道菌群失调	[34]
炎症性肠病	益生菌 ECN	下调结肠黏膜中干扰素 γ mRNA 和白细胞介素 6 的表达	益生菌等可通过介导肠道菌群进而治疗炎症性肠病	[36-38]
炎症性肠病	厚壁菌科和芽孢杆菌等	厚壁菌科的变形菌、放线菌和芽孢杆菌亚群相对增加	表明炎症性肠病患者体内存在肠道菌群失调	[33]
多发性硬化症	梭杆菌和叠球菌属等	梭杆菌以及叠球菌属等菌群丰度降低	肠道菌群可作为多发性硬化症诊断的标志物	[42-44]
多发性硬化症	乳酸杆菌和拟杆菌等	菌群多样性显著减少, 敏感性显著降低	可减少多发性硬化症疾病的严重程度	[47]
多发性硬化症	乳酸杆菌和拟杆菌	抑制促炎细胞因子的表达	肠道菌群可通过改善菌群紊乱和抑制炎症反应, 从而延缓多发性硬化症症状严重程度	[48]
强直性脊柱炎	普雷沃氏菌、拟杆菌属和粪球菌	普雷沃氏菌、拟杆菌属等的丰度增加, 而理研菌科相对丰度降低	肠道菌群可用于强直性脊柱炎的前期诊断	[53-54]
强直性脊柱炎	绒毛蕨科、叶麻科和拟杆菌科	拟杆菌科丰度显著增加	利福昔明等可通过调节肠道菌群, 从而进一步延缓强直性脊柱炎的发生发展	[55]
强直性脊柱炎	益生菌组合	短链脂肪酸和丙酸盐的含量显著上升	膳食纤维和益生菌等可进一步延缓强直性脊柱炎的发生发展	[60-61]

部和全身性炎症^[65]。对 30 例临床稳定的 2 型糖尿病患者进行 6 个月的有氧耐力和柔韧性训练, 运动后改变肠道菌群组成、改善肠屏障功能和减轻机体炎症反应^[66]。同时, 在研究太极拳运动对肠道菌群的影响时, 认为太极拳作为一种中等强度运动可能在影响肠道菌群中发挥关键作用, 也有可能是通过迷走神经调节和介导下丘脑-垂体-肾上腺轴来影响肠道菌群, 改善肠道的免疫功能和炎症^[67]。此外, 对 80 只雄性肥胖大鼠模型进行 5 周有氧运动干预, 发现可改变肠道菌群组成, 增强大鼠免疫功能、减轻机体炎症、降低体脂率、增加肠道菌群丰度和多样性^[68]。上述研究提示, 有氧运动能调节肠道菌群, 减轻机体炎症反应、增加肠道菌群丰度和改善免疫功能。

综上所述, 有氧运动可增加机体中肠道菌群多样性和菌属丰度, 改善肠道黏膜免疫屏障功能, 降低机体代谢性炎症反应, 但有氧运动调控肠道菌群促进机体健康的途径和具体机制需要进一步研究。

2.3.2 无氧运动与肠道菌群 ACSM 将无氧运动定义为持续时间非常短的剧烈体力活动, 由收缩肌肉内的能量源提供动力, 通过糖酵解和发酵恢复 ATP 的形成, 而短跑、高强度间歇训练 (HIIT)、举重等持续的无氧代谢通常被认为是无氧运动^[62]。

在探究不同无氧运动对肠道菌群作用的研究中, 动物实验表明, 对四五周龄小鼠进行无氧运动干预发现小鼠菌群丰度和多样性增加, 肠黏膜的通透性降低, 可缓解自身免疫性脑脊髓炎疾病中枢神经系统的免疫反应^[69]。对雄性大鼠、小鼠进行 12 周和 6 周的无氧运动训练和补充 α-亚麻酸干预后发现, 无氧运

动可增加小鼠肠道菌群丰度, 提高肠道菌群代谢并减轻炎症反应, 而大鼠肠道菌群内克里斯滕斯内拉科、螺旋体菌株和 α 多样性相对丰度增加^[70-71]。此外, 10 周的无氧运动干预可降低大鼠血浆脂多糖水平, 减轻炎症反应和改善糖脂代谢紊乱, 但肠道菌群区系组成未受影响^[72]。以上研究表明, 无氧运动对机体肠道菌群的影响研究尚存争议, 但均表明可通过减轻机体炎症反应来改善机体健康。

综上所述, 与有氧运动相比, 无氧运动并未改变肠道菌群组成。无氧运动对机体肠道菌群的影响研究尚存争议, 可能与研究对象、研究方法、运动干预的时间强度异质性有关, 需要进一步深入研究。

运动与肠道菌群关系, 见表 2。

表 2 | 不同运动方式对肠道菌群的影响

运动类型	研究对象	干预时间	研究结果与意义	参考文献
快步走运动	健康老年女性	12 周	增加肠道拟杆菌的相对丰度, 并改善心肺功能和优化肠道菌群	[64]
有氧耐力运动	成年人	6 周	增加粪杆菌属丰度, 降低局部和全身性炎症反应	[65]
有氧耐力和柔韧性训练	30 例临床稳定的 2 型糖尿病患者	6 个月	改变肠道菌群组成、调节肠屏障功能和减轻机体炎症反应	[66]
中等强度的太极拳运动	成年人	12 个月	抑制炎症细胞因子表达, 增加抗炎细胞因子, 调节肠道免疫功能	[67]
有氧运动	肥胖大鼠	5 周	改变肠道菌群组成, 增加肠道菌群丰度和多样性, 增强免疫功能和减轻机体炎症反应	[68]
无氧运动	四五周龄小鼠	4 周	菌群丰度和多样性增加、肠黏膜通透性降低, 从而缓解中枢神经系统的免疫反应	[69]
无氧运动	雄性大鼠	12 周	增加颤螺菌属和克里斯滕斯内拉科的相对丰度, 降低机体炎症因子, 从而减轻炎症反应	[70]
无氧运动	小鼠	6 周	提高菌群代谢水平并降低炎症反应	[71]
无氧运动	大鼠	10 周	降低血浆脂多糖水平, 减轻炎症反应和改善糖脂代谢紊乱	[72]

2.4 运动调控肠道菌群在自身免疫性疾病中的潜在作用 已有研究证明, 运动可以介导肠道菌群对其组成、结构、功能及多样性进行有效调控, 从而影响机体健康状况^[73]。同时, 肠道菌群通过免疫应答、免疫交流和黏膜免疫系统等功能影响免疫性疾病的发生, 且肠道菌群可成为多种免疫性疾病治疗的新方向^[74]。研究表明: 运动主要通过调节肠道菌群改善肠道屏障功能、抑制炎症反应、调节肠道菌群稳态和改善血糖稳态, 再进一步发挥免疫系统的保护作用。

2.4.1 运动调控肠道菌群改善肠道屏障功能 肠道屏障功能失调时常伴随自身免疫性疾病的发生。研究发现, 益生菌治疗可加强肠道屏障功能, 从而延缓多发性硬化症状中自身免疫性脑脊髓炎的严重程度^[50-51]。药物干预可通过调节肠道菌群改善肠屏障功能, 进而降低强直性脊柱炎的严重程度^[59, 75]。上述两项研究表明, 可通过调节肠道菌群改善肠屏障功能达到防治自身免疫性疾病的作用。

炎症性肠病和免疫性疾病其特征都是肠道内稳态失调, 肠道屏障完整性、血脑脊液屏障被破坏等多种因素相互影响导致的免疫系统失调^[76]。COOK 等^[77]发现 12 周有氧运动可通过增加黏膜层中的乳酸杆菌数量, 改善肠屏障功能, 进而减轻强直性脊柱炎患者机体炎症反应。2 型糖尿病与免疫性疾病都有相同终末器官损害的症状表现, 两者均通过多种病理生理机制相互影响。有研究发现, 6 个月的有氧运动可改善由 2 型糖尿病引起的肠道菌丝过度生长、肠道通透性增加和全身性低度炎症, 表明有氧运动可通过改变肠道菌群组成和肠道屏障功能来控制 2 型糖尿病^[70]。

由此可见,通过适度运动干预肠道菌群在维持肠道屏障完整性方面具有重要意义,但目前缺乏对不同运动负荷调控肠道菌群改善肠屏障功能来达到缓解自身免疫性疾病的系统性研究。因此,需要进一步探讨不同类型运动负荷对肠道菌群的影响,这些问题的揭示将有助于更好地理解运动调节肠道菌群发挥自身免疫性功能的途径。

2.4.2 运动调控肠道菌群抑制炎症反应 炎症反应的发生与自身免疫性疾病密切相关。乳糜泻患者机体内形成易引发炎症的肠道菌群结构可能导致肠道黏膜通透性的增大进而诱发乳糜泻^[11]。肠道菌群通过改变肠道通透性诱发1型糖尿病,而肠道菌群的稳态和维持肠黏膜通透性可调节炎症反应,并抑制1型糖尿病进而维持机体健康^[78]。上述研究提示,调控肠道菌群减轻炎症反应可在防治自身免疫性疾病中发挥有益效应。适度运动可调控肠道菌群抑制炎症反应、改善免疫功能和预防炎症性疾病的发生^[79]。DING等^[80]通过建立大鼠模型,发现3周的有氧运动可提高大鼠的菌群丰度和多样性并减少炎症递质的表达,从而抑制炎症反应和减轻大鼠炎症性脑损伤。另有研究表明,12周的有氧运动干预可增加肠道菌群的多样化,维持饱腹感,减少高脂肪饮食所引起的肠道炎症反应^[81]。终身体力活动可显著改善肠道菌群的组成结构,如嗜粘菌阿克曼菌、普雷沃氏菌和拟杆菌的增加,导致机体炎症降低,从而改善多发性硬化症疾病^[82]。MOKHTARZADE等^[83]对42例多发性硬化症患者进行为期6个月的家庭运动(每周5次)干预,结果发现运动导致肠道菌群改变,嗜粘菌阿克曼菌、普雷沃氏菌增加,白细胞介素10和肿瘤坏死因子 α 表示下降,从而减轻机体炎症,抑制多发性硬化症疾病的发展。

由此可见,可通过运动调节肠道菌群减轻炎症反应来达到防治免疫性疾病的目的。但现阶段缺乏对具体炎症细胞因子的研究。因此,探讨运动调控肠道菌群抑制炎症因子表达在防治自身免疫性疾病中具有重要作用。

2.4.3 运动调控肠道菌群调节肠道菌群稳态 肠道菌群稳态与自身免疫性疾病密切相关。1型糖尿病患者肠道菌群多样性显著降低,肠道菌群结构发生改变,肠道菌群失衡,机体内促炎细胞因子和脂多糖增加^[24]。LEE等^[39]发现平淡饮食通过改善肠道菌群,减轻肠道炎症、促进黏膜愈合和组织功能,进而延缓炎症性肠病发展。此外,研究发现肠道蛋白mRNA可加强肠道屏障及肠道菌群稳态平衡,从而延缓强直性脊柱炎的发生^[51]。上述研究提示,改善肠道菌群多样性可作为治疗自身免疫性疾病的潜在靶点。

有氧运动干预5周可改善肠道菌群多样性,增加丁酸和丁酸盐含量,从而延缓自身免疫性疾病的发生发展^[84]。且有氧运动干预6周可增加人类的肠道微生物多样性,进而调控肠道菌群稳态^[85]。MONDA等^[86]也发现通过6周有氧运动干预可改善拟杆菌状况,并丰富肠道菌群的多样性,从而改善肠道菌群稳态。在动物实验中,发现对大鼠进行6周的持续体力活动前后蛋白激酶活性的增加从而导致菌群丰度增加,进而改善肠道菌群稳态^[87]。同时,对肥胖小鼠模型施加多氯联苯再进行3个月运动干预后小鼠肠道菌群多样性增加^[88]。上述研究表明,有氧运动干预可通过调控肠道菌群多样性、改善肠道菌群稳态,作为防治自身免疫性疾病的潜在方式之一。

2.4.4 运动调控肠道菌群改善血糖稳态 1型糖尿病是由免疫机制破坏产生胰岛素的 β 细胞大量凋亡引起血糖升高,使机体胰岛素相对不足和血糖摄取利用减少,而导致常见的自身免疫性疾病^[18]。肠道菌群可通过调节血糖改善自身免疫性疾病。此外,有研究表明,补充益生菌可改善肠道菌群失调,抑制辅助性T

淋巴细胞分化,降低血糖减轻胰岛炎症,从而延缓1型糖尿病的发展^[30-31]。上述研究提示,肠道菌群可通过改善胰岛细胞自身免疫和减轻胰岛炎症进而调节血糖,起到防治自身免疫性疾病的作用。

运动可通过调控肠道菌群来改善血糖稳态,进而延缓1型糖尿病的发生发展。研究表明不同运动方式通过介导肠道菌群的组成和代谢来调节菌群多样性,从而改善2型糖尿病小鼠的血糖稳态,且不同运动方式在改善血糖控制的效果上可能与运动时间、强度和频率不同相关^[89]。另有研究发现,对糖尿病患者实施12周的有氧运动干预来调节肠道菌群,可改善葡萄糖代谢、胰岛素敏感性和调节血糖控制,从而减缓糖尿病的发生发展^[90]。同时,12周有氧运动可降低小鼠机体葡萄糖耐受量和调节机体糖代谢,从而诱导肠道菌群发生转变,控制血糖并预防高脂肪饮食引发的肥胖问题^[88]。此外,对大鼠和小鼠分别实施为期12周和6周的无氧运动干预,发现大鼠肠道菌群 α 多样性相对丰度增加,而小鼠肠道菌群丰度和胰岛素耐受能力增加,并提高肠道菌群代谢和抑制炎症反应,进而改善机体肝脏炎症,防治1型糖尿病的发生发展^[72-73]。由此可见,通过运动干预调控肠道菌群改善血糖稳态、胰岛素敏感性和葡萄糖代谢,进而调节血糖控制,可作为改善自身免疫性疾病潜在方式之一。

运动调控肠道菌群在免疫性疾病中的潜在作用,见表3。

表3 | 运动调控肠道菌群在免疫性疾病中的潜在作用

运动类型	干预时间	研究结果与意义	参考文献
有氧运动	12周	改善肠屏障功能,减轻强直性脊柱炎患者机体炎症反应	[77]
有氧运动	6个月	改善肠道菌丝过度生长和肠屏障功能,降低全身性炎症因子的表达	[70]
有氧运动	3周	提高菌群丰度和多样性,抑制机体炎症反应	[80]
有氧运动	12周	增加菌群丰度和多样性,维持饱腹感,抑制高脂肪饮食引发的肠道炎症反应	[81]
有氧运动	6个月	运动可影响肠道菌群的发生,进而抑制多发性硬化症状的发展	[83]
有氧运动	5周	改善肠道菌群多样性,增加丁酸和丁酸盐含量,延缓自身免疫性疾病的发生	[84]
有氧运动	6周	改变肠道菌群组成,增加肠道菌群多样性,调节肠道菌群稳态	[86]
有氧运动	6周	改变拟杆菌状况,丰富肠道菌群多样性,改善肠道菌群稳态	[87]
有氧运动	3个月	增加肠道菌群多样性,改善菌群稳态	[88]
有氧运动	12周	改善葡萄糖代谢、胰岛素敏感性和调节血糖控制,从而减缓糖尿病的发生发展	[90]
有氧运动	12周	降低小鼠机体葡萄糖耐受量和调节机体糖代谢,控制血糖并预防高脂肪饮食引发的肥胖问题	[88]
无氧运动	12周	肠道菌群多样性相对丰度增加,提高菌群代谢和抑制炎症反应,防治1型糖尿病的发生发展	[72]
无氧运动	6周	肠道菌群丰度增加和胰岛素耐受能力增强,提高菌群代谢和抑制炎症反应,改善机体肝脏炎症	[73]

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献及存在问题 近年来,随着对肠道菌群与自身免疫性疾病的研究逐渐深入,研究者们发现肠道菌群与自身免疫性疾病的发生发展存在密切联系,可通过饮食、抗生素、益生菌和菌群移植等不同方式调节肠道菌群改善自身免疫性疾病,且运动可有效改善肠道菌群的组成和多样性,进而改善肠屏障功能、抑制炎症反应等。然而,现阶段关于肠道菌群及其代谢产物对自身免疫性疾病作用的具体分子机制仍需完善;不同运动方式、运动时间、运动强度等对肠道菌群的影响及其差异需进一步深入研究;同时运动干预肠道菌群发挥防治自身免疫性疾病的相互作用机制等问题尚未阐明。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 该综述总结了目前学者关于不同运动干预对肠道菌群的影响以及运动调控肠道菌群防治

自身免疫性疾病的相关研究结果,重点介绍了运动干预对肠道菌群的影响,如有氧运动可调节肠道菌群、减轻机体炎症反应、增加肠道菌群丰度和改善免疫功能;与有氧运动相比,无氧运动并未改变肠道菌群组成,无氧运动对机体肠道菌群的影响研究尚存争议,可能与研究对象、研究方法、运动干预的时间强度异质性有关,需要进一步深入研究。其次,运动在调控肠道菌群防治自身免疫性疾病中发挥关键作用,主要包括:①有氧运动可增加黏膜层中的乳酸杆菌数量、防治肠道菌丝过度生长和改善肠道通透性增加,进而改善肠屏障功能,缓解自身免疫性疾病的发生发展。②有氧运动可改善肠道菌群的组成结构,如嗜粘菌阿克曼菌、普雷沃氏菌和拟杆菌的增加,下调白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子,从而减轻机体炎症,抑制多发性硬化症疾病的发展。③有氧运动可增加肠道菌群多样性,提高短链脂肪酸含量,调节肠道菌群稳态,从而延缓自身免疫性疾病的发生发展。④运动干预调控肠道菌群改善血糖稳态、胰岛素敏感性和葡萄糖代谢,进而调节血糖控制改善自身免疫性疾病。

3.3 综述的局限性 文章综述了运动调节肠道菌群对改善自身免疫性疾病的可能作用,但现阶段缺乏与运动调控肠道菌群相关的具体分子机制。运动对肠道菌群产生影响,运动调控肠道菌群受机体自身状态、饮食和锻炼方式等多种影响,运动对肠道菌群的影响仍需具体探索。此外,应进一步研究运动调控肠道菌群免疫保护的具体机制。

3.4 综述的重要意义 文章综述了肠道菌群在自身免疫性疾病中的作用以及运动对肠道菌群的影响,并分析运动调控在改善自身免疫性疾病中的具体作用,为肠道菌群在自身免疫性疾病中的诊疗和通过运动调控肠道菌群进而改善自身免疫性的相关研究提供参考依据。并发现运动可通过调节肠道菌群稳态、改善肠道屏障功能、抑制机体炎症反应、改善血糖稳态等不同方式为自身免疫性疾病的防治提供了新的思路和方案。此外,综述发现运动调控肠道菌群可能是促进机体健康的新靶点,且在防治免疫性疾病中发挥重要作用。随着对肠道菌群-运动-免疫性的深入研究探讨,相信这些研究可在未来的自身免疫性疾病防治中发挥关键作用。

3.5 课题组专家的建议 ①目前关于运动调控肠道菌群改善自身免疫性疾病的研究较少,缺乏更深层次具体研究,需进一步阐明其具体机制;②运动对肠道菌群可产生有益影响,但不同类型的运动方案对肠道菌群的影响存在差异,训练状态、训练环境、训练负荷、健康状况、患病状况以及运动习惯等也是影响运动和肠道菌群关系的重要因素;③目前运动调控肠道菌群改善自身免疫性疾病的这一治疗方法尚待深入研究,且临床运用较少,未来应进一步加强运动与生活方式、饮食结构、抗生素、益生菌等多维度、多元化、多视角的组合形式,提高其临床应用的质量,通过制定科学的运动处方,从而为自身免疫性疾病的防治中提供科学的理论基础。

作者贡献: 由冷逸逸进行文章设计构思,杨启航进行文献收集,冷逸逸和杨启航共同完成文献筛选,由第一作者冷逸逸独立完成文章的撰写,在蒲锐老师和陈子扬老师指导下成文,并由宋永晶老师和刘辉老师校审。全体作者都阅读并同意最终的文本。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明),文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- MILLER FW. Environmental agents and autoimmune diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2011;711:61-81.
- 王宇恒. 自身免疫性疾病药物市场潜力巨大 [N]. *中国医药报*, 2021-11-19(004).
- PASCALE A, MARCHESI N, MARELLI C, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine.* 2018;61(3):357-371.
- KAU AL, AHERN PP, GRIFFIN NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474(7351):327-336.
- YATSUNENKO T, REY FE, MANARY MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-227.
- GOMAA EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020;113(12):2019-2040.
- SIMS EK, BESSER REJ, DAYAN C, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes.* 2022;71(4):610-623.
- DEDRICK S, SUNDARESH B, HUANG Q, et al. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:78.
- 于莹莹, 张小莉, 宋超杰, 等. 肠道菌群对 1 型糖尿病肠道通透性及免疫作用机制研究进展 [J]. *微生物学杂志*, 2019,39(4):115-121.
- MURRI M, LEIVA I, GOMEZ-ZUMAQUERO JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 2013;11:46.
- KOSTIC AD, GEVERS D, SILJANDER H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe.* 2015;17(2):260-273.
- GIONGO A, GANO KA, CRABB DB, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *Isme J.* 2011;5(1):82-91.
- LEIVA-GEA I, SÁNCHEZ-ALCOHOLADO L, MARTÍN-TEJEDOR B, et al. Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children With Type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: A Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2385-2395.
- CANI PD, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470-1481.
- MACPHERSON AJ, UHR T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 2004;303(5664):1662-1665.
- HARBISON JE, ROTH-SCHULZE AJ, GILES LC, et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: A prospective cohort study. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(5):574-583.
- LUO A, LEACH ST, BARRES R, et al. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T Helper 17/Regulatory T Cells: In Search of a Balanced Immune System. *Front Immunol.* 2017;8:417.
- DE GOFFAU MC, LUOPAJÄRVI K, KNIP M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes.* 2013;62(4):1238-1244.
- 刘艳, 李科. 肠道菌群与糖尿病的相关研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(11):1354-1357.
- DE RE V, MAGRIS R, CANNIZZARO R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:137.
- BODKHE R, SHETTY SA, DHOTRE DP, et al. Comparison of Small Gut and Whole Gut Microbiota of First-Degree Relatives With Adult Celiac Disease Patients and Controls. *Front Microbiol.* 2019;10:164.
- 郑德开, 张绍衡, 陈焯. 肠道菌群失衡与乳糜泻: 重要性及可能机制 [J]. *微生物学报*, 2021, 61(2):292-299.
- SANZ Y, SÁNCHEZ E, MARZOTTO M, et al. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;51(3):562-568.
- OLIVARES M, BENÍTEZ-PÁEZ A, DE PALMA G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2018;9(6):551-558.
- CHENG J, KALLIOMÄKI M, HEILIG HG, et al. Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:113.
- HERRÁN AR, PÉREZ-ANDRÉS J, CAMINERO A, et al. Gluten-degrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients. *Res Microbiol.* 2017;168(7):673-684.
- AKOBENG AK, SINGH P, KUMAR M, et al. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. *Eur J Nutr.* 2020;59(8):3369-3390.
- MARIETTA E, MANGALAM AK, TANEJA V, et al. Intestinal Dysbiosis in, and Enteral Bacterial Therapies for, Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:573079.
- DESAI MS, SEEKATZ AM, KOROPATKIN NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339-1353.e21.
- KLEMENAK M, DOLINŠEK J, LANGERHOLC T, et al. Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3386-3392.
- FRANCAVILLA R, PICCOLO M, FRANCAVILLA A, et al. Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(3):e117-e125.

- [32] FRANK DN, ST AMAND AL, FELDMAN RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780-13785.
- [33] 刘乐恒, 张茜, 薛庆节, 等. 肠道菌群及其在炎症性肠病中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2020,36(16):2036-2041.
- [34] WANG W, CHEN L, ZHOU R, et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(2):398-406.
- [35] ORMSBY MJ, LOGAN M, JOHNSON SA, et al. Inflammation associated ethanolamine facilitates infection by Crohn's disease-linked adherent-invasive *Escherichia coli*. *EBioMedicine*. 2019;43:325-332.
- [36] ZHAO Z, XU S, ZHANG W, et al. Probiotic *Escherichia coli* NISSLE 1917 for inflammatory bowel disease applications. *Food Funct*. 2022;13(11):5914-5924.
- [37] WANG J, GOEPFERT C, MUELLER N, et al. Larval *Echinococcus multilocularis* infection reduces dextran sulphate sodium-induced colitis in mice by attenuating T helper type 1/type 17-mediated immune reactions. *Immunology*. 2018;154(1):76-88.
- [38] KANAUCHI O, OSHIMA T, ANDOH A, et al. Germinated barley foodstuff ameliorates inflammation in mice with colitis through modulation of mucosal immune system. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(11):1346-1352.
- [39] LEE D, ALBENBERG L, COMPHER C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1087-1106.
- [40] DUBINSKY V, RESHEF L, BAR N, et al. Predominantly Antibiotic-resistant Intestinal Microbiome Persists in Patients With Pouchitis Who Respond to Antibiotic Therapy. *Gastroenterology*. 2020;158(3):610-624.e13.
- [41] 陈虎, 丁国梁. 间充质干细胞在多发硬化症治疗中的应用: 全球研究探索与展望 [J]. 解放军医学杂志, 2016,41(2):87-93.
- [42] TREMLETT H, FADROSH DW, FARUQI AA, et al. Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study. *J Neurol Sci*. 2016;363:153-157.
- [43] JANGI S, GANDHI R, COX LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:12015.
- [44] CHEN J, CHIA N, KALARI KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6:28484.
- [45] IVANOV II, ATARASHI K, MANEL N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485-498.
- [46] LEE YK, MENEZES JS, UMESAKI Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4615-4622.
- [47] OCHOA-REPÁRAZ J, MIELCARZ DW, DITRIO LE, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2009;183(10):6041-6050.
- [48] SCHEPICI G, SILVESTRO S, BRAMANTI P, et al. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant*. 2019;28(12):1507-1527.
- [49] SECHER T, KASSEM S, BENAMAR M, et al. Oral Administration of the Probiotic Strain *Escherichia coli* Nissle 1917 Reduces Susceptibility to Neuroinflammation and Repairs Experimental Autoimmune Encephalomyelitis-Induced Intestinal Barrier Dysfunction. *Front Immunol*. 2017;8:1096.
- [50] KRUIS W, FRIC P, POKROTNIEKS J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53(11):1617-1623.
- [51] 闫婷婷, 李军霞. 肠道菌群与强直性脊柱炎的关系 [J]. 现代免疫学, 2021, 41(1):84-87.
- [52] 蒋光明. 肠道菌群及 FUT2/3 基因多态性与强直性脊柱炎的相关性研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [53] LIN P, BACH M, ASQUITH M, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2014;9(8):e105684.
- [54] RATH HC, HERFARTH HH, IKEDA JS, et al. Normal luminal bacteria, especially Bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest*. 1996;98(4):945-953.
- [55] STEBBINGS S, MUNRO K, SIMON MA, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1395-1401.
- [56] WU Y, REN M, YANG R, et al. Reduced immunomodulation potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced CCR4+CCR6+ Th/Treg cell subset imbalance in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R29.
- [57] PONZIANI FR, ZOCCO MA, D'AVERSA F, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491-4499.
- [58] YANG L, WANG L, WANG X, et al. A Possible Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2126.
- [59] AMDEKAR S, SINGH V, SINGH R, et al. Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei: COX-2 inhibitor. *J Clin Immunol*. 2011;31(2):147-154.
- [60] HOENTJEN F, WELLING GW, HARMSSEN HJ, et al. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(11):977-985.
- [61] ASQUITH M, DAVIN S, STAUFFER P, et al. Intestinal Metabolites Are Profoundly Altered in the Context of HLA-B27 Expression and Functionally Modulate Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1984-1995.
- [62] THOMPSON PD, ARENA R, RIEBE D, et al. ACSM's new participation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):215-217.
- [63] PATEL H, ALKHAWAM H, MADANIEH R, et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol*. 2017;9(2):134-138.
- [64] MORITA E, YOKOYAMA H, IMAI D, et al. Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy Elderly Women. *Nutrients*. 2019;11(4):868.
- [65] ALLEN JM, MAILING LJ, NIEMIRO GM, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(4):747-757.
- [66] PASINI E, CORSETTI G, ASSANELLI D, et al. Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes. *Minerva Med*. 2019;110(1):3-11.
- [67] HAMASAKI H. Exercise and gut microbiota: clinical implications for the feasibility of Tai Chi. *J Integr Med*. 2017;15(4):270-281.
- [68] 林旺. 低氧运动对食源性肥胖大鼠肠道菌群及免疫功能的影响 [D]. 南昌: 江西师范大学, 2020.
- [69] CHEN H, SHEN L, LIU Y, et al. Strength Exercise Confers Protection in Central Nervous System Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Front Immunol*. 2021;12:628629.
- [70] DUPUIT M, CHAVANELLE V, CHASSAING B, et al. The TOTUM-63 Supplement and High-Intensity Interval Training Combination Limits Weight Gain, Improves Glycemic Control, and Influences the Composition of Gut Mucosa-Associated Bacteria in Rats on a High Fat Diet. *Nutrients*. 2021;13(5):1569.
- [71] FREDRICKSON G, BARROW F, DIETSCHKE K, et al. Exercise of high intensity ameliorates hepatic inflammation and the progression of NASH. *Mol Metab*. 2021;53:101270.
- [72] MAILLARD F, VAZEILLE E, SAUVANET P, et al. High intensity interval training promotes total and visceral fat mass loss in obese Zucker rats without modulating gut microbiota. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214660.
- [73] 梁家琪, 刘恒旭, 阳金鑫, 等. 运动与肠道菌健康效益的关系 [J]. 中国组织工程研究, 2023,27(8):1292-1299.
- [74] 沈茜, 田继裕. 肠道菌群构成及其对免疫性疾病的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019,19(16):82+84.
- [75] YANG L, LIU B, ZHENG J, et al. Rifaximin Alters Intestinal Microbiota and Prevents Progression of Ankylosing Spondylitis in Mice. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:44.
- [76] KASIMAY O, GÜZEL E, GEMICI A, et al. Colitis-induced oxidative damage of the colon and skeletal muscle is ameliorated by regular exercise in rats: the anxiolytic role of exercise. *Exp Physiol*. 2006;91(5):897-906.
- [77] COOK MD, ALLEN JM, PENCE BD, et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):158-163.
- [78] YOU S, THIEBLEMONT N, ALYANAKIAN MA, et al. Transforming growth factor-beta and T-cell-mediated immunoregulation in the control of autoimmune diabetes. *Immunol Rev*. 2006;212:185-202.
- [79] VIEIRA VJ, VALENTINE RJ, WILUND KR, et al. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(5):E1164-E1171.
- [80] DING YH, YOUNG CN, LUAN X, et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathol*. 2005;109(3):237-246.
- [81] CAMPBELL SC, WISNIEWSKI PJ, NOJI M, et al. The Effect of Diet and Exercise on Intestinal Integrity and Microbial Diversity in Mice. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150502.
- [82] MOKHTARZADE M, MOLANOURI SHAMSI M, ABOLHASANI M, et al. Lifetime physical activity is associated with gut bacteria and brain health in people with multiple sclerosis: Focus on physical activity intensity. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103639.
- [83] MOKHTARZADE M, MOLANOURI SHAMSI M, ABOLHASANI M, et al. Home-based exercise training influences gut bacterial levels in multiple sclerosis. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;45:101463.
- [84] BARCELO A, CLAUSTRÉ J, MORO F, et al. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut*. 2000;46(2):218-224.
- [85] ALLEN JM, BERG MILLER ME, PENCE BD, et al. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118(8):1059-1066.
- [86] MONDA V, VILLANO I, MESSINA A, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972.
- [87] KELLY M, KELLER C, AVILUCEA PR, et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320(2):449-454.
- [88] EVANS CC, LEPARD KJ, KWAK JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014;9(3):e92193.
- [89] 韦薇, 张秋, 黄燕凤, 等. 不同运动方式对 2 型糖尿病小鼠肠道菌群及短链脂肪酸的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2022,39(4):643-648.
- [90] LIU Y, WANG Y, NI Y, et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab*. 2020;31(1):77-91.e5.

(责任编辑: ZN, JJP)