

综述

肠道菌群与风湿病患者焦虑、抑郁关系的研究进展

郑华津, 纪伟

(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京, 210019)

摘要: 风湿病患者焦虑、抑郁程度明显高于其他内科疾病患者。肠道菌群失调可能导致多种自身免疫性疾病。肠道菌群失调可影响黏膜免疫系统与肠-脑轴的双向交流,因此风湿病患者的焦虑、抑郁情绪还与肠道菌群失调密切相关,主要表现在3个方面,即肠道菌群及肠肽对肠-脑轴的双向交流的影响、肠道自主神经和迷走神经与中枢神经系统的关联、肠道菌群失调与自身免疫的关系。综合上述因素分析,肠道菌群失调会对风湿病患者焦虑、抑郁产生负面的叠加效应。

关键词: 肠道菌群; 焦虑; 抑郁; 肠-脑轴; 风湿病; 肠肽; 短链脂肪酸

中图分类号: R 593; R 749.7 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)01-104-05 DOI: 10.7619/jcmp.20200403

Research progress on relationship between intestinal flora and anxiety as well as depression in patients with rheumatism

ZHENG Huajin, JI Wei

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210019)

Abstract: Severity of anxiety and depression in patients with rheumatism is obviously greater than that in patients with other internal diseases. Intestinal flora imbalance may lead to a variety of autoimmune diseases. The imbalance of intestinal flora can affect the bi-directional communication between mucosal immune system and gut-brain axis. Therefore, anxiety and depression of patients with rheumatism are also closely related to the imbalance of intestinal flora, which are mainly manifested in the following three aspects: the influence of intestinal flora and intestinal peptide on the bi-directional communication of gut-brain axis, the relationship between intestinal autonomic nerve and vagus nerve and central nervous system, and the relationship between intestinal flora imbalance and autoimmunity. Based on the analysis in the above factors, the imbalance of intestinal flora has a negative superimposed effect on anxiety and depression in patients with rheumatism.

Key words: intestinal flora; anxiety; depression; gut-brain axis; rheumatism; intestinal peptide; short-chain fatty acids

研究^[1]表明,肠道菌群在大脑发育、压力敏感性等方面发挥着重要作用,并与抑郁、焦虑等发生具有相关性。风湿病的病因比较复杂,风湿病患者焦虑、抑郁程度高于其他内科疾病患者^[2]。本研究对肠道菌群与风湿病患者焦虑、抑郁的相关性综述如下。

1 肠-脑轴间双向交流与相互影响

肠-脑轴包括中枢神经系统、大脑和脊髓、自主神经系统、肠神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺

轴。肠-脑轴的联系是复杂的信息交流体系,不仅能维持胃肠内环境稳定,还对大脑发育、情绪和认知功能具有多重影响^[3]。肠-脑轴间双向交流可以通过肠道分泌细胞分泌肠肽或者神经肽结合免疫细胞和神经末梢上的同源受体传递信息,并通过迷走神经传入下丘脑并影响更广泛的中枢神经系统^[4]。约80%的迷走神经为传入神经纤维,其来自外周器官(包括胃肠道)的信号传递给中枢神经系统,对认知和行为进行调节^[5]。

肠道内分泌系统可分泌多种肠肽和信号分子,

如 5-羟色胺(5-HT)、神经肽 Y(NPY)等。这类分子主要由胃肠道中不同类型的上皮细胞在摄入相应食物后分泌、释放,尤其在摄入碳水化合物和脂肪后,肠肽的分泌量会明显增加^[6]。肠上皮分泌细胞约占肠腔上皮细胞的 1%,不同的肠内位置和分泌的分子种类存在差异,并且可受肠道菌群调节^[7]。既往有关肠-脑双向交流的研究^[8]显示,肠肽主要参与调节消化功能和产生饱腹感。近年来,有关肠肽的文献已经不仅仅局限于消化系统方面。研究^[9]显示,胃肠上皮对肠肽的分泌易受到肠道菌群变化的影响,并直接或间接调节大脑的上游信号,多以间接的方式在神经精神障碍中发挥作用。一方面,肠肽分泌后会扩散到含有多种免疫细胞的固有层中并进入血液,可以刺激感觉神经元及迷走神经,而且这些肠肽在释放后不会迅速降解,从而为肠肽将信号传递到脑创造条件,同时血脑屏障可以选择性地增强某些肠肽在血脑方向的转运,为肠肽直接作用于中枢神经系统提供了通道^[10]。另一方面,在肠道处于感染状态时,肠腔肿胀会激活先天免疫系统,神经内分泌通路基因表达也因肠道肿胀而升高,以应对微生物入侵。对肠道神经内分泌系统而言,这种反应是一种系统反馈调节,可以使机体免受致病性病菌的侵袭^[11-12]。

NPY 属胰多肽家族,可激活神经肽 Y 受体(NPYR),其中 NPY4R 主要由外周蛋白激活,可以调节啮齿动物的焦虑和恐惧相关反应^[13]。NPY 广泛存在于中枢和外周神经系统中,在中枢神经系统中具有抗焦虑、抗癫痫的功能,并且具有抑制交感、肌肉兴奋等作用,还能促进食欲;在外周神经系统中可与糖皮质激素和儿茶酚胺共同增强应激反应,导致血脂升高、糖耐受,释放脂肪细胞因子。此外,NPY 表达增高对免疫功能的影响主要通过位于免疫细胞上的 NPYR 介导,也通过 Toll 样受体(TLR)对肽 YY(PYY)表达的调节作用介导^[14]。免疫系统和大脑神经回路之间的串扰会导致抑郁症的发展,并引起焦虑^[12]。因此,肠道菌群可能间接促进了 NPY 的释放和信号传递,从而影响了其在平衡大脑对压力的反应中的稳态作用。

其他肠肽包括阿片肽、胰岛素、降钙素基因相关肽、胰高血糖素、肠胰高血糖素、胰高血糖素样肽 2、生长抑素和胃泌素等。由于这些肠源性肽的表达受到肠道菌群变化的调节,因此可能在微生物-肠-脑交流中发挥重要作用^[15]。菌群与神经

肽的相互作用也体现在皮肤上。近期的研究^[16]表明,皮肤细菌菌群的毒力、侵袭潜力和生物膜形成活性直接由感觉神经端释放的神经肽控制,说明共生菌群可以影响机体的生理及病理变化。

2 肠道菌群与肠-脑轴间的相互作用

人体消化系统无法分解膳食纤维,需要借助肠道共生菌群来完成。同时,膳食纤维的复合碳水化合物的摄入也会改变肠道菌群的组成,通常会增加厚壁菌门和拟杆菌门的数量。研究^[17]表明,结构差异较小的抗性淀粉会对肠道菌群产生特异性的影响,并直接影响短链脂肪酸(SCFA)的产量,如玉米 IV 型抗性淀粉可特异性地富集直肠真杆菌,增加丁酸产量,而木薯 IV 型抗性淀粉则特异性地富集狄氏副拟杆菌,增加丙酸含量,同时抗性淀粉对肠道菌群影响有剂量依赖性,每天 35 g 即可达到平台期。肠道菌群转化的 SCFA 影响宿主健康转化胆汁酸抗病原菌作用以及调节宿主先天和适应性免疫系统^[18]。

结肠是菌群最多的肠段,其神经网络的基因表达比较特殊,受遗传和定植菌群的共同调控。肠内自主神经系统中的芳香烃受体信号是连接菌群等肠腔环境因素与肠神经功能的枢纽。不同肠段肠神经元的芳香烃受体表达水平与菌群载量呈正相关。敲除肠神经中表达芳香烃受体基因和清除肠道菌群都可以使肠神经元兴奋性降低,导致肠道运动缺陷^[19]。研究^[20]显示,抑郁受试者的微生物群中缺少粪球菌和双歧杆菌,这与生活质量高的受试者有明显差别。

SCFA 可以通过与胃肠道中的 G 蛋白偶联受体[游离脂肪酸受体(FFARs)]结合起作用,刺激脂肪细胞中瘦素的产生以及结肠内分泌细胞肠肽的分泌来调节能量稳态^[21]。SCFA 是结肠中膳食纤维发酵的主要产物,主要以乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐为主,分别以大约 3:1:1 的比例存在于结肠中。短链脂肪酸能够穿过血脑屏障,可能与内皮细胞大量表达多链脂肪酸有关^[22]。

SCFA 是膳食纤维的神经活性细菌代谢物,也可以调节大脑认知和行为^[23]。通过食用可发酵膳食纤维、益生元和益生菌可促进 SCFA 产生菌的增殖,并增加肠内 SCFA 含量^[24]。SCFA 可能通过免疫、内分泌、迷走神经和其他体液途径直接或间接地影响肠-脑间的沟通和脑功能^[25]。通过免疫途径,SCFA 可以激活 FFARs 或抑制组蛋

白去乙酰化酶,与肠上皮细胞以及包括单核细胞和中性粒细胞在内的免疫细胞局部相互作用^[26]。反过来,这些过程会影响肠黏膜免疫和屏障功能^[27]。SCFA 还可以通过上调紧密连接蛋白的表达和增加跨上皮电阻来增强屏障的完整性。在外周,SCFA 通过调节白细胞介素的分泌影响全身炎症。SCFA 也可以通过影响小胶质细胞的形态和功能来影响神经炎症,从而潜在地影响精神疾病的情绪、认知和病理生理学^[28]。通过内分泌途径,SCFA 与结肠细胞上受体相互作用,通过诱导肠内分泌细胞分泌胰高血糖素样肽 1 和 PYY 等胃肠激素,促进经体循环或迷走神经途径间接向大脑发出信号。这些肠肽可以反向影响学习、记忆和情绪。SCFA 可以通过 FFARs 直接激活迷走神经传入,从而向大脑发出信号。最后,SCFA 可以通过位于内皮细胞上的单羧酸转运体,穿过血脑屏障,并通过抑制炎症反应相关的途径影响血脑屏障的完整性^[29]。总之,SCFA 与这些肠-脑通路的相互作用可以直接或间接地调节与神经功能、学习、记忆和情绪相关的过程^[1]。

3 肠道菌群与自身免疫炎症反应

肠道细菌产生一系列代谢产物如 SCFA、色胺、次级胆汁酸等影响宿主免疫系统。宿主感知菌群代谢产物的受体广泛分布在多种细胞中^[18]。机体共生菌群可通过代谢物“遥控”胸腺内黏膜相关 T 细胞的发育,来影响黏膜免疫及黏膜屏障稳态^[30]。这种免疫信号在正常神经功能和神经退行性疾病中也起作用^[31]。局部定植肠道细菌所引起的肠道免疫激活可引起屏障功能的改变、外周神经系统的激活和感觉运动功能的改变。研究^[32]表明,益生菌可以改善肠道屏障功能,减少局部和全身免疫细胞激活。

“肠漏”是反映肠道通透性的术语,胃肠道屏障包括表面黏液、上皮层和黏膜免疫系统,其中上皮通透性是细胞旁转运、细胞凋亡或跨细胞通透性增加的结果。目前,已经发现存在 3 种细胞旁上皮通透性途径,即“渗漏”“孔隙”“无限制”途径,前两种途径由细胞间紧密连接调节,并可决定肠道的通透性,“无限制”途径与细胞间紧密连接无关,可提供腔内抗原进入固有层的通路,在黏膜糜烂或溃疡的情况下,细菌可进入黏膜^[33]。因此,在胃肠道黏膜屏障破坏的情况下,以“肠漏”为特征的肠-脑轴可诱导免疫调节作用。慢性应

激状态能够破坏肠道屏障的连续性,使其出现“渗漏”并增加对离子和细菌肽的渗透性,从而触发免疫反应^[34]。

“肠漏”特性对风湿病的发生、发展有着重要的影响。研究^[35]显示,死亡的或者活体的细菌和真菌可以通过从黏膜到关节的易位导致自身免疫性炎症的发生。致病菌向关节区域转移所引发自身免疫反应是比较随机的,这也是导致关节炎或附着点炎分布不均的重要原因。相较于身体其他部位的黏膜免疫,胃肠黏膜的共生菌群多样,免疫反应复杂。肠上皮屏障中,所涉及的免疫系统与免疫细胞可以归巢和再循环的流动特点,为炎症的迁移和放大提供了“绿色通道”。表达 CD103⁺ 的免疫细胞的一些亚群或表达 $\alpha 4\beta 7^+$ 的免疫细胞,能优先从肠道黏膜迁移到全身性自身免疫炎症相对多发的部位如滑膜、骨髓、眼睛和皮肤^[36-37],是肠道菌群所导致自身免疫炎症的“桥梁”之一。人类肠道菌群所产的代谢产物不仅可以在血液中积聚,还能对肠道通透性和全身免疫力产生影响^[38]。

在系统性红斑狼疮的发病机制中,涉及因“肠漏”导致的肠道菌群跨越肠道屏障转运以及引起的免疫易位效应、免疫耐受平衡打破和促炎途径最受重视^[39]。抗 Ro60 抗原的自身抗体被认为是最早检测到的抗体,通常会在首次症状前几年出现,随后表位扩展到其他自身抗原^[40]。系统性硬化症^[41]血液和粪便中丙酸的含量显著减少,伴随肠道菌群组成改变。口服补充丙酸可逆转系统性硬化症患者的调节性 T 细胞(Treg)与促炎的辅助性 T 细胞(Tfh)的失衡,从而改善病情^[42]。

4 焦虑、抑郁与炎症反应

免疫系统与中枢神经系统的联系会促进抑郁症的发展,并引起焦虑^[12]。抑郁和焦虑通常伴随着结肠动力的变化,也改变了肠道菌群的组成和稳定性,以及结肠的生理和形态^[43]。与精神压力相关的疾病也能改变肠道屏障,并且随着细菌抗体的移位和短链脂肪酸含量的变化,进而产生与微生物群驱动相关的促炎反应。因此,炎症过程、疼痛阈值和肠道先天免疫系统间的联动反应被认为与肠道菌群参与下的宿主脂质代谢调节有关^[5]。

5 风湿病患者的焦虑、抑郁

一项通过医院焦虑、抑郁量表(HADS)、蒙哥

马利抑郁评定量表(MADRS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)筛查613例风湿病患者焦虑、抑郁的研究显示,有180例(29.4%)的风湿病患者抑郁症筛查为阳性(HADS-D \geq 8),患有焦虑症(HADS-A \geq 8)的患者也达到了272例(44.4%),涉及的疾病谱包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬皮病、干燥综合征及白塞氏病,并提出焦虑、抑郁是大多数风湿病患者的典型症状^[44]。研究^[45]显示,在类风湿关节炎患者中,焦虑障碍、抑郁障碍和混合焦虑、抑郁障碍的总患病率高达90%,且焦虑、抑郁、生活质量、疾病活动度和自杀意念可以相互关联,可能导致自杀和生活质量变差,并且可能恶化类风湿关节炎的预后。有研究^[46]通过抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)对50例干燥综合征患者进行调查,发现9例患者有抑郁症状,10例患者有焦虑症状,焦虑、抑郁总患病率为38%。风湿病患者焦虑、抑郁的产生过程复杂,肠道菌群失调相关的促炎反应不仅影响肠-脑轴、认知功能,还影响机体免疫耐受平衡,参与多种风湿病的发生、发展,是风湿病患者焦虑、抑郁产生的重要原因。风湿病长期的病痛折磨、药物不适反应、经济负担加重以及对毒副作用产生不良情绪等会造成患者抑郁、焦虑情绪,而炎症本身也会导致慢性心理应激状态^[47-48]。

综上所述,肠-脑轴在肠道自主神经和迷走神经等参与下,存在神经纤维及神经递质生理上的联系。肠道菌群在通过代谢产生短链脂肪酸、影响肠肽分泌和肠神经细胞受体以及“遥控”黏膜免疫系统发育和激活自身免疫反应等情况下,存在影响消化系统、神经系统、免疫系统的作用,而且都存在着不同程度的互动关系。风湿病患者焦虑、抑郁的产生不仅是自身炎症反应的结果,也有来自肠道菌群与肠-脑轴的联动效应,补充必要的益生菌或者改变饮食结构可以减轻风湿病患者的炎症,改善焦虑、抑郁状态。

参考文献

- [1] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIET B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461-478.
- [2] HOWREN A, AVIÑA-ZUBIETA J A, PUYAT J H, *et al.* Defining depression and anxiety in individuals with rheumatic diseases using administrative health databases: a systematic review[J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72(2): 243-255.
- [3] NASERIBAFROUEI A, HESTAD K, AVERSHINA E, *et al.* Correlation between the human fecal microbiota and depression[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(8): 1155-1162.
- [4] BUTLER M I, CRYAN J F, DINAN T G. Man and the microbiome: a new theory of everything[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2019, 15: 371-398.
- [5] RUSSO R, CRISTIANO C, AVAGLIANO C, *et al.* Gut-brain axis: role of lipids in the regulation of inflammation, pain and CNS diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(32): 3930-3952.
- [6] SODERHOLM A T, PEDICORD V A. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity[J]. *Immunology*, 2019, 158(4): 267-280.
- [7] HOLZER P, REICHMANN F, FARZI A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis[J]. *Neuropeptides*, 2012, 46(6): 261-274.
- [8] JOHNSON P J, BORNSTEIN J C. Neurokinin-1 and-3 receptor blockade inhibits slow excitatory synaptic transmission in myenteric neurons and reveals slow inhibitory input[J]. *Neuroscience*, 2004, 126(1): 137-147.
- [9] LATORRE R, STERNINI C, DE GIORGIO R, *et al.* Enterendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(5): 620-630.
- [10] BANKS W A, TSCHÖP M, ROBINSON S M, *et al.* Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(2): 822-827.
- [11] SINGH J, ABALLAY A. Microbial colonization activates an immune fight-and-flight response via neuroendocrine signaling[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(1): 89-99.
- [12] JOGENDER S, ALEJANDRO A. Intestinal infection regulates behavior and learning via neuroendocrine signaling[J]. *eLife*, 2019(8): e50033.
- [13] VERMA D, WOOD J, LACH G, *et al.* Hunger promotes fear extinction by activation of an amygdala microcircuit[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(2): 431-439.
- [14] EL-SALHY M, HAUSKEN T. The role of the neuropeptide Y (NPY) family in the pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD)[J]. *Neuropeptides*, 2016, 55: 137-144.
- [15] FRÖHLICH E E, FARZI A, MAYERHOFER R, *et al.* Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 140-155.
- [16] FEUILLOLEY M G J. Antidromic neurogenic activity and cutaneous bacterial flora[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(3): 281-289.
- [17] DEEHAN E C, YANG C, PEREZ-MUÑOZ M E, *et al.* Precision microbiome modulation with discrete dietary fiber structures directs short-chain fatty acid production[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(3): 389-404.
- [18] SPENCER S P, FRAGLADAKIS G K, SONNENBURG J L. Pur-

- suining human-relevant gut microbiota-immune interactions [J]. *Immunity*, 2019, 51(2): 225–239.
- [19] OBATA Y, CASTAÑO Á, BOEING S, *et al.* Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology [J]. *Nature*, 2020, 578(7794): 284–289.
- [20] PENNISI E. Gut bacteria linked to mental well-being and depression [J]. *Science*, 2019, 363(6427): 569.
- [21] KAJI I, KARAKI S, KUWAHARA A. Short-chain fatty acid receptor and its contribution to glucagon-like peptide-1 release [J]. *Digestion*, 2014, 89(1): 31–36.
- [22] KOOPMAN M, EL AIDY S, MID trauma consortium. Depressed gut The microbiota-diet-inflammation triad in depression [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(5): 369–377.
- [23] CRYAN J F, DINAN T G. Mind-altering microorganisms; the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10): 701–712.
- [24] MILLER T L, WOLIN M J. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1996, 62(5): 1589–1592.
- [25] STILLING R M, VAN DE WOUW M, CLARKE G, *et al.* The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? [J]. *Neurochem Int*, 2016, 99: 110–132.
- [26] CORRÊA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, *et al.* Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. *Clin Transl Immunol*, 2016, 5(4): e73–e84.
- [27] LEWIS K, LUTGENDORFF F, PHAN V, *et al.* Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(7): 1138–1148.
- [28] FRICK L R, WILLIAMS K, PITTENGER C. Microglial dysregulation in psychiatric disease [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 1–10.
- [29] OKEEFE S J D. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(12): 691–706.
- [30] LEGOUX F, BELLET D, DAVIAUD C, *et al.* Microbial metabolites control the thymic development of mucosal-associated invariant T cells [J]. *Science*, 2019, 366(6464): 494–499.
- [31] VILLEDA S A, LUO J, MOSHER K I, *et al.* The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function [J]. *Nature*, 2011, 477(7362): 90–103.
- [32] HIIPALA K, JOUHTEEN H, RONKAINEN A, *et al.* The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation [J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 186–196.
- [33] PATANKAR J V, BECKER C. Cell death in the gut epithelium and implications for chronic inflammation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 543–556.
- [34] CAMILLERI M. Leaky gut; mechanisms, measurement and clinical implications in humans [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1516–1526.
- [35] BERTHELOT J M, WENDLING D. Translocation of dead or alive bacteria from mucosa to joints and epiphyseal bone-marrow: facts and hypotheses [J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(1): 31–36.
- [36] WENDLING D, PRATI C. Spondyloarthritis: an expanding cast of cellular actors [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(1): 1–3.
- [37] BERTHELOT J M, LE GOFF B, MARTIN J, *et al.* Essential role for CD103⁺ cells in the pathogenesis of spondyloarthritis [J]. *Jo Bone Spine*, 2015, 82(1): 8–12.
- [38] DODD D, SPITZER M H, VAN TREUREN W, *et al.* A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 648–652.
- [39] DEHNER C, FINE R, KRIEGL M A. The microbiome in systemic autoimmune disease: mechanistic insights from recent studies [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(2): 201–207.
- [40] ARBUCKLE M R, MCCLAIN M T, RUBERTONE M V, *et al.* Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(16): 1526–1533.
- [41] 乌日力嘎, 穆荣. 系统性硬化症与肠道菌群的关系 [J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(3): 263–267.
- [42] DUSCHA A, GISEVIUS B, HIRSCHBERG S, *et al.* Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1067–1080.
- [43] OMALLEY D, JULIO-PIEPER M, GIBNEY S M, *et al.* Distinct alterations in colonic morphology and physiology in two rat models of enhanced stress-induced anxiety and depression-like behaviour [J]. *Stress*, 2010, 13(2): 114–122.
- [44] LISITSYNA T A, VELTISHCHEV D Y, SERAVINA O F, *et al.* Comparative analysis of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with rheumatic diseases [J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(5): 30–37.
- [45] BEŞİRLİ A, ALPTEKİN J Ö, KAYMAK D, *et al.* The relationship between anxiety, depression, suicidal ideation and quality of life in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Psychiatr Q*, 2020, 91(1): 53–64.
- [46] 笄茅敏. 从中医证候表现及证型分布探讨干燥综合征与中医肝生理病理的关系 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [47] FRAGOULIS G E, CAVANAGH J, DERAKHSHAN M H, *et al.* OP0350 Depression and anxiety in an early rheumatoid arthritis inception cohort. associations with epidemiological, socioeconomic and disease features [C]. SATURDAY, 16 JUNE 2018. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 2018: 350–359.
- [48] VAN DER HEIJDE D, DAIKH D I, BETTERIDGE N, *et al.* Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers, and other stakeholders endorsed by the European league against rheumatism (EULAR) and the American college of rheumatology (ACR) [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(6): 826–831.