

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.04.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251126.1706.002\(2025-11-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251126.1706.002(2025-11-27))

## 微生物组调控衰老与类风湿性关节炎关联机制及干预策略的研究进展\*

陈义<sup>1</sup> 吴庆泽<sup>2</sup> 张亮<sup>3</sup> 艾坤<sup>2△</sup>

(1. 岳阳市中医医院康复科, 湖南岳阳 414000; 2. 湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 长沙 410208; 3. 湖南中医药大学继续教育学院, 长沙 410208)

**[摘要]** 衰老与类风湿性关节炎(RA)虽分属生理性衰退与病理性自身免疫两个范畴,却共享着相似的免疫表型与临床并发症谱。这种跨疾病表型的重叠提示,二者可能根植于共同的生物学枢纽——肠道微生物组。该文从免疫失调与微生物组互作的视角,系统比较了老年人群与 RA 患者在微生物组成、代谢功能及屏障完整性方面的共性改变。研究发现,两者均表现为微生物多样性下降、厚壁菌门与拟杆菌门比值降低、短链脂肪酸合成减少,以及由此驱动的肠屏障功能障碍与系统性低度炎症。这些共享微生物组紊乱的特征,不仅是“炎症性衰老”的重要驱动因素,亦在 RA 的免疫激活中扮演关键角色。基于此,该综述进一步梳理了靶向微生物组的干预策略,并探讨其在延缓衰老与缓解 RA 中的异同与协同潜力。通过整合免疫学与微生物生态学的交叉证据,揭示衰老与 RA 在微生物-免疫轴上的深层联系,为开发兼具抗炎与免疫调节功能的共性干预策略提供理论基础。

**[关键词]** 衰老;炎症;类风湿性关节炎;微生物组;生态失调;免疫衰老

**[中图分类号]** R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)04-0911-07

## Research progress on the association mechanisms of microbiome regulation in aging and rheumatoid arthritis and intervention strategies\*

CHEN Yi<sup>1</sup>, WU Qingze<sup>2</sup>, ZHANG Liang<sup>3</sup>, AI Kun<sup>2△</sup>

(1. Department of Rehabilitation, Yueyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yueyang, Hunan 414000, China; 2. College of Acupuncture-Moxibustion, Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. College of Continuing Education, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** Aging and rheumatoid arthritis (RA), while belonging to two distinct categories of physiological decline and pathological autoimmunity, share similar immune phenotypes and spectra of clinical complications. This overlap in cross-disease phenotypes suggests they may be rooted in a common biological hub—the gut microbiome. From the perspective of immune dysregulation and gut microbiome interactions, this review systematically compares the common alterations in microbial composition, metabolic function, and barrier integrity between the elderly population and RA patients. The study finds that both groups exhibit reduced microbial diversity, a decreased *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, diminished short-chain fatty acid synthesis, and consequent gut barrier dysfunction and systemic low-grade inflammation. These shared gut microbiome dysbiosis features are not only key drivers of “inflammaging” but also play critical roles in the immune activation of RA. Based on this, the review further outlines gut microbiome-targeted intervention strategies and discusses their commonalities, differences, and synergistic potential in delaying aging and alleviating RA. By integrating cross-disciplinary evidence from immunology and microecology, it reveals the deep connections between aging and RA on the gut microbiome-immune axis, providing a theoretical basis for developing common intervention strategies with both anti-inflammatory and immunoregulatory functions.

**[Key words]** aging; inflammation; rheumatoid arthritis; microbiome; dysbiosis; immunosenescence

衰老与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)均伴随免疫系统失调,并表现出端粒缩短、DNA 损伤等衰老的病理特征<sup>[1-2]</sup>。值得注意的是,两类疾病在并发症谱上具有高度相似性,暗示二者可能存在共同的致病机制。近年来研究表明,肠道微生物组在调控宿主免疫反应方面发挥关键作用,并参与衰老及自身免疫疾病的发生、发展,但在衰老与 RA 之间的中介作用及其具体机制仍不明确。随着全球老龄化进程加快,RA 患病率亦呈上升趋势<sup>[3]</sup>,因此,深入解析上述机制具有重要的科学意义与临床价值。

## 1 衰老与 RA 的免疫失调关联

衰老与 RA 均表现出免疫系统的功能紊乱,包括 B 淋巴细胞增多、辅助性 T 细胞(helper T, Th)2 和 Th17 扩增、记忆 T 细胞(CD45RO<sup>+</sup>)比例增加及促炎性巨噬细胞活化,同时伴有自然杀伤(natural killer, NK)细胞、Th1 及调节性 T 细胞(regulatory T, Treg)功能受抑。对于这一免疫失调的本质,学界仍存争议:它既可能反映生理性衰老的自然进程,也可能代表类似 RA 的病理改变,甚至有观点认为 RA 的免疫异常模拟了加速衰老状态<sup>[4]</sup>。值得关注的是,近年研究发现,肠道微生物组通过调控宿主免疫系统,在衰老与 RA 的免疫失衡中均发挥着关键作用。

衰老是一个伴随免疫系统功能逐渐衰退的自然过程。随着年龄增长,T 细胞增殖和分化能力下降,B 细胞产生高亲和力抗体的效率降低,抗原呈递细胞的功能也逐步减弱,导致机体对异常细胞的免疫监视与清除能力下降。这种免疫衰退与免疫耐受功能减退密切相关,使个体更易发生感染,并出现免疫应答不足。与此同时,衰老过程还伴随“炎症性衰老”这一重要病理特征,表现为促炎因子长期处于轻度升高状态,形成低度慢性炎症。该持续性炎症环境不仅加剧了组织损伤和修复失衡,也为心血管疾病、神经退行性疾病及代谢综合征等年龄相关疾病的发生、发展带来了风险。

与衰老的免疫衰退不同,RA 主要由免疫系统的异常激活驱动。RA 患者常表现为 T 细胞,特别是 Th17 细胞的异常扩增与高度活化,促使其分泌 IL-17、IL-22 等细胞因子,进而刺激滑膜成纤维样细胞及巨噬细胞,引发滑膜炎和骨侵蚀。此外,分子模拟机制在 RA 发病中扮演重要角色,如肠道微生物中的普氏菌(*Prevotella copri*) 在 RA 风险人群及新发患者中富集,可能通过其抗原与宿主自身抗原发生交叉反应,诱发自身免疫应答<sup>[5]</sup>。同时,表观遗传异常,如 DNA 甲基化和组蛋白修饰的改变,也在调控免疫细胞分化与功能中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。由此可见,衰老以免疫功能衰退和慢性低度炎症为特征,而 RA 则以免疫系统亢进和自身免疫反应为主导,两者在发病机

制上的差异提示在机制解析、微生物组干预策略及治疗方案上应有不同侧重。

## 2 衰老与 RA 的微生物组特征

### 2.1 衰老与 RA 的免疫失调与微生物组密切相关

肠道微生物组通过调控免疫平衡在衰老和 RA 的发病过程中发挥关键作用<sup>[7]</sup>。特定微生物如节段丝状细菌和某些梭菌可分别促进 Th17 细胞介导的炎症反应和诱导调节性 T 细胞分化,从而影响免疫稳态<sup>[8-9]</sup>。临床研究发现,RA 患者在疾病前期已出现特征性微生物紊乱,表现为瘤胃球菌等有益菌减少、乳酸杆菌等促炎菌增多<sup>[10]</sup>,这种失衡可促进 Th17 细胞极化,推动疾病进展<sup>[11]</sup>。这些发现不仅揭示了微生物组在免疫失调中的核心作用,也为开发基于微生物组的干预策略提供了理论依据。

在健康年轻个体中,肠道微生物组的平衡状态及完整的肠道屏障能有效阻止微生物及其代谢产物渗透至肠壁深层。其中,短链脂肪酸、次级胆汁酸等代谢产物通过与免疫细胞相互作用,维持抗炎环境和屏障功能;细菌外膜囊泡则作为微生物与免疫系统沟通的桥梁。然而,随着年龄增长或罹患 RA,感染、抗生素使用等因素可诱发微生物失调,表现为双歧杆菌、乳杆菌等有益菌减少,粪球菌属等条件致病菌增殖,伴随短链脂肪酸水平下降及致病性细菌外膜囊泡增加。同时,免疫细胞异常增殖与分化,肠道屏障完整性受损,导致微生物产物(如脂多糖结合蛋白)进入循环,最终促进局部及全身性炎症。该机制揭示了衰老与 RA 进程中“微生物-肠-器官轴”的关键作用。

老年人群和 RA 患者均表现出由肠道微生物紊乱所驱动的肠黏膜屏障功能障碍,其特征为肠道通透性增加及微生物代谢产物(如脂多糖)易位入血。这一病理过程不仅引发系统性炎症反应(表现为 IL-6、IL-8 等促炎因子水平升高),还与“炎症性衰老”的发生、发展密切相关<sup>[12-13]</sup>。研究表明,特定致病微生物可通过破坏肠上皮细胞紧密连接,促进细菌及其产物进入循环系统,从而加剧自身免疫反应<sup>[13]</sup>。

衰老和 RA 在临床表现及免疫失调模式上存在部分重叠,其免疫失调的相似性可能是导致临床表现相近的重要原因,但其根本原因或许在于微生物组的共同改变。

### 2.2 衰老与 RA 中微生物组的相似性

衰老与 RA 在肠道微生物组层面表现出相似的紊乱特征<sup>[14]</sup>,主要体现在生态失调、多样性改变、厚壁菌门与拟杆菌门比值(*Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, F/B)变化及特定微生物丰度波动等方面。在健康状态下,F/B 维持相对稳定,而衰老和 RA 进程中该比值普遍下降。多项研究显示,与年轻健康人群相比,老年人群和 RA 患者的 F/B 明显降低<sup>[15-17]</sup>,仅少

数例外报道<sup>[18]</sup>。此外,这两类人群均表现出微生物多样性减少和肠屏障功能受损<sup>[17,19]</sup>。值得注意的是,老年人群中微生物紊乱程度与机体虚弱状态而非实际年龄更密切相关<sup>[1,9]</sup>,这种变化既受年龄相关的胃肠功能退化影响,也通过免疫代谢途径参与多种老年性疾病的发生、发展<sup>[9,20-21]</sup>。

在微生物组成层面,衰老与 RA 患者均呈现普雷沃氏菌属过度增殖、拟杆菌属减少及变形菌门增加的趋势<sup>[22-23]</sup>。毛螺菌属在两类人群中均明显增加,且其丰度与 RA 疾病活动度呈正相关<sup>[9,24-26]</sup>。双歧杆菌的减少在多数老年人群医学研究中<sup>[16,25,27-28]</sup>被证实,但也有研究表明老年人与年轻人之间双歧杆菌丰度差异不明显<sup>[29]</sup>。这些微生物变化一方面通过影响树突细胞和 Th17 细胞分化导致免疫失衡,另一方面破坏肠屏障完整性,促使微生物代谢产物进入循环系统,触发或加剧自身免疫反应。尽管乳酸杆菌等特定微

生物的变化在不同研究中存在差异<sup>[18,30-31]</sup>,这些发现仍共同揭示了微生物组在疾病发展中的关键作用,为靶向干预策略提供了理论依据。

微生物紊乱进一步导致肠道屏障损伤,使微生物及其代谢产物进入循环系统,形成微生物-宿主代谢的恶性循环。关键代谢产物短链脂肪酸(主要包括乙酸、丙酸和丁酸)在 RA 和衰老过程中均呈现消耗状态<sup>[32-33]</sup>,其抗炎作用(如抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-6 生成,促进 IL-10 产生)及肠屏障维持功能随之受损<sup>[34]</sup>。在 RA 患者中,短链脂肪酸减少与 F/B 失衡密切相关<sup>[35-36]</sup>;而在老年人中则主要归因于短链脂肪酸合成相关基因的缺失。此外,低纤维饮食和抗生素使用等外源性因素也明显影响短链脂肪酸的生成<sup>[37]</sup>。上述衰老与 RA 在微生物组层面的相似特征、具体表现及其研究结果的差异性见表 1、2。

表 1 衰老与 RA 过程中微生物组变化的相似性

微生物组变化	衰老	RA	差异性研究结果
微生物失调	存在 <sup>[1,7]</sup>	存在 <sup>[14,19]</sup>	
微生物多样性	下降 <sup>[16]</sup>	下降 <sup>[14-15]</sup>	在衰老中未见差异 <sup>[14]</sup> ,在 RA 中表现为上升 <sup>[26]</sup>
F/B	下降 <sup>[16-17]</sup>	下降 <sup>[9,15]</sup>	在衰老中呈现出与青年人相似的比值 <sup>[29]</sup> ,在 RA 中表现为上升 <sup>[15]</sup>
受饮食变化影响	存在 <sup>[7]</sup>	存在 <sup>[37]</sup>	
微生物的功能	下降 <sup>[38]</sup>	下降 <sup>[10,14]</sup>	
肠道通透性增加	存在 <sup>[13]</sup>	存在 <sup>[11]</sup>	
短链脂肪酸生成	下降 <sup>[32]</sup>	下降 <sup>[35-36]</sup>	短链脂肪酸生成受膳食摄入、抗生素使用、居住地及其他外部因素影响 <sup>[32,35,37]</sup>

表 2 受衰老或 RA 影响的特定微生物

微生物	衰老	RA	差异性研究结果
乳杆菌属	上升/下降 <sup>[23]</sup>	上升/下降 <sup>[30-31]</sup>	乳杆菌属丰度与衰老及 RA 表征存在正相关关系,该菌属对两种病症均有保护作用 <sup>[23,30-31]</sup>
变形菌门(如大肠埃希菌)	上升 <sup>[39]</sup>	上升 <sup>[15,18]</sup>	
毛螺菌科	上升 <sup>[25]</sup>	上升 <sup>[26]</sup>	在老年人中毛螺菌科的丰度变化并未呈现一致趋势,因受不同疾病、研究对象、环境等多种因素影响 <sup>[24]</sup>
双歧杆菌属	下降 <sup>[25]</sup>	下降 <sup>[40]</sup>	在 63~78 岁人群与年轻人中的丰度无差异 <sup>[29]</sup>

### 3 基于微生物组调控的干预策略

#### 3.1 微生物靶向干预的核心机制

最新研究揭示了肠道微生物组通过“微生物-肠-关节轴”调控衰老与 RA 的关键机制,其中短链脂肪酸代谢异常扮演核心角色。具体而言,丁酸盐缺乏可导致 Treg 分化受阻<sup>[41]</sup>,丙酸盐则通过激活 GPR43 受体抑制 NLRP3 炎症小体,从而缓解关节炎症<sup>[42]</sup>。此外,特定益生菌株如长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)和嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)分别通过促进 IL-10 分泌和诱导 CD8<sup>+</sup> T 细

胞形成,有助于重建免疫平衡<sup>[43-44]</sup>。在肠屏障功能方面,微生物组可通过调控紧密连接蛋白及分泌功能性蛋白维持屏障完整性<sup>[45-46]</sup>;而致病菌如具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)则依赖其黏附因子 FadA 破坏这一稳态<sup>[47]</sup>。这些发现为深入理解微生物组在衰老与 RA 发病中的双重作用提供了新的视角。

#### 3.2 临床转化应用

在 RA 的临床治疗中,微生物靶向干预已展现出明显疗效。粪便微生物群移植通过重建健康的肠道微生物,可有效改善疾病活动度,其中供体-受体

HLA-DQ 基因型匹配可明显提升治疗效果<sup>[48-49]</sup>。与此同时,定制化益生菌组合及新型“合成微生物”通过调节免疫细胞功能与代谢产物水平,发挥协同抗炎作用<sup>[49-51]</sup>,为 RA 的精准治疗提供了新思路。

营养干预作为重要的辅助治疗手段同样备受关注。地中海饮食模式已被证实可明显改善 RA 患者的肠道微生物结构与多样性<sup>[51]</sup>。基于个体基线微生物特征的个性化膳食纤维补充方案,在疗效上展现出更优潜力<sup>[52]</sup>。此外,工程化微藻作为一种新型功能性补充剂,可实现靶向递送至炎症关节,抑制局部炎症因子表达并促进骨修复<sup>[53]</sup>。上述发现为构建综合性微生物-营养联合干预策略奠定了重要基础。

### 3.3 前沿技术进展

微生物工程技术为 RA 治疗开辟了全新路径。基因工程修饰的大肠埃希菌 Nissle 1917 (EcN) 已展现出明显疗效,如分泌 IL-10 的工程菌株能有效减轻滑膜炎并降低促炎因子水平<sup>[54]</sup>。在此基础上,更先进的“智能菌”技术通过感知炎症标志物,实现抗炎因子的精准靶向释放,在动物模型中被证实可动态调节免疫平衡<sup>[55]</sup>。此外,炎症响应型 EcN 借助增强型基因电路,实现抗炎分子的肠道原位合成,为“肠道-关节轴”干预提供了新的技术思路<sup>[56]</sup>。

与此同时,人工智能技术明显提升了 RA 治疗的精准化水平。基于深度学习的代谢组学预测模型整合多维生物数据,其在疗效预测方面的准确性优于传统临床指标。进一步构建的多组学数字孪生模型,可动态模拟个体化干预对“微生物-免疫轴”的影响,预测结果与临床疗效高度一致<sup>[57]</sup>。此外,新型抗菌肽预测数据库与蛋白质结构预测技术的应用,为靶向调控微生物平衡及工程菌株设计提供了关键工具,有力推动了 RA 精准治疗的发展。

### 3.4 衰老与 RA 干预策略的差异

在衰老过程中,肠道微生物组多样性下降与短链脂肪酸合成减少是主要的特征,直接导致肠道屏障功能减弱及低度慢性炎症的持续加剧。针对这一病理环节,现有干预策略聚焦于恢复微生物组的多样性与代谢功能。研究表明,补充益生菌(如乳杆菌属、双歧杆菌属)可优化微生物结构,增强肠道屏障完整性,并通过促进抗炎因子 IL-10 的分泌,在一定程度上延缓免疫衰老的进程<sup>[58]</sup>。此外,增加膳食纤维摄入能够促进丁酸等短链脂肪酸的生成,从而维持肠道稳态,并延缓代谢相关老年疾病的发生<sup>[59]</sup>。部分研究还探索了粪便微生物群移植在改善老年人群微生物失衡中的潜力,但其有效性与安全性仍需更大规模临床试验进一步证实。

相比之下,RA 中的微生物靶向干预则侧重于抑

制过度激活的免疫与炎症级联反应。除传统抗风湿药物及生物制剂外,调节肠道微生物逐渐成为重要的辅助治疗策略。如特定益生菌可通过促进调节性 B 细胞和 Treg 的功能,抑制骨破坏与关节炎症。粪便微生物群移植在部分 RA 患者中亦显示出缓解关节症状的潜力,且初步证据提示供体微生物的遗传背景(如 HLA-DQ 基因型)可能影响疗效。近年来,合成生物学推动的“智能菌”策略为 RA 治疗提供了新思路:通过设计工程菌株感知炎症信号并定向释放抗炎分子,有望实现精准的免疫调控。

因此,衰老干预以恢复微生物稳态与代谢功能为核心,强调“补”与“养”;而 RA 干预则更聚焦于靶向致病微生物与免疫细胞通路,重在“抑”与“调”。两类疾病在微生物组干预策略上的差异,反映了其发病机制的本质不同。

## 4 局限与展望

当前研究在多个维度上仍存在局限性。首先,在人群定义方面,尽管多数研究采用 WHO 推荐的 60 岁作为老年人群的划分标准,但肠道微生物组的改变与机体生理性衰老程度的相关性远高于实际年龄。此外,百岁老人呈现独特的微生物特征与普通老年人群存在明显差异,提示“健康衰老”与“常态衰老”可能伴随不同的微生物组轨迹。这些不一致性可能源于个体间遗传背景差异、共病状态、用药史及生活方式等混杂因素的共同影响。其次,在研究设计层面,RA 患者的临床分期(如活动期、缓解期、临床前期)不统一,加之研究对象中明显的性别比例失衡,均加剧了研究结果的异质性。同时,多数机制研究仍依赖于小样本量的动物模型,其结论向临床转化时面临可重复性与外推性不足的挑战。在方法学层面,尽管高通量测序技术极大地推动了微生物组多样性研究,但数据整合、批次效应校正及功能解读仍缺乏统一标准。此外,地理位置、饮食习惯及药物使用(如抗生素、免疫抑制剂)等因素导致的个体间与群体间变异明显,即使采用标准化测序流程,这些混杂因素的交互作用仍难以完全控制,从而影响研究结论的外部效度与可比性。

值得关注的是,RA 患者与老年人群在免疫表型及微生物组功能上确实表现出明显相似性。这种共享的生态失调模式可能通过诱导促炎微环境,共同推动“炎症性衰老”及免疫系统的早衰进程。尽管个体间存在微生物组成的异质性,但二者临床表现的相似性很可能源于共同的微生物组紊乱机制。这一认识为开发可同时干预衰老与 RA 的微生物靶向治疗策略提供了理论依据。未来研究应着力于以下方向:整合单细胞测序与多组学分析技术,以解析微生物-免疫

互作的精细机制;建立标准化、大样本量、多中心的临床队列,以控制混杂因素并提升结论的普适性;开发基于个体微生物组特征的个性化干预方案,并推动核心微生物组指标的确立与验证,以促进该领域研究成果向临床应用的实质性转化。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] LING Z, LIU X, CHENG Y, et al. Gut microbiota and aging[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(13):3509-3534.
- [2] WANG Y, DONG C, HAN Y, et al. Immunosenescence, aging and successful aging[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:942796.
- [3] GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022—2050; a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440):2204-2256.
- [4] FULOP T, LARBI A, DUPUIS G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? [J]. *Front Immunol*, 2018, 8:1960.
- [5] ALPIZAR-RODRIGUEZ D, LESKER T R, GRONOW A, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(5):590-593.
- [6] KIELBOWSKI K, BAKINOWSKA E, GORACY-ROSIK A, et al. DNA and RNA methylation in rheumatoid arthritis: a narrative review [J]. *Epigenomes*, 2025, 9(1):2.
- [7] CLAESSEON M J, JEFFERY I B, CONDE S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. *Nature*, 2012, 488(7410):178-184.
- [8] ATARASHI K, TANOUE T, SHIMA T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species [J]. *Science*, 2011, 331(6015):337-341.
- [9] Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project[J]. *Nature*, 2019, 569(7758):641-648.
- [10] LIN L, ZHANG K, XIONG Q, et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: from pathogenesis to preventing progression [J]. *J Autoimmun*, 2023, 141:103001.
- [11] LUO Y, TONG Y, WU L, et al. Alteration of gut microbiota in individuals at high-risk for rheumatoid arthritis associated with disturbed metabolome and the initiation of arthritis through the triggering of mucosal immunity imbalance [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(10):1736-1748.
- [12] LI R, ROY R. Gut microbiota and its role in anti-aging phenomenon: evidence-based review [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(11):6809-6823.
- [13] MAN A L, BERTELLI E, RENTINI S, et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(7):515-527.
- [14] SUN X, WANG Y, LI X, et al. Alterations of gut fungal microbiota in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Peer J*, 2022, 10:e13037.
- [15] CHIANG H I, LI J R, LIU C C, et al. An association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1770.
- [16] BIAGI E, CANDELA M, FAIRWEATHERTA -IT S, et al. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart [J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34(1):247-267.
- [17] MARIAT D, FIRMESE O, LEVENEZ F, et al. The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio of the human microbiota changes with age[J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9:123.
- [18] SUN Y, CHEN Q, LIN P, et al. Characteristics of gut microbiota in patients with rheumatoid arthritis in Shanghai, China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:369.
- [19] ATTUR M, SCHER J U, ABRAMSON S B, et al. Role of intestinal dysbiosis and nutrition in rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2022, 11(15):2436.
- [20] MADHOGARIA B, BHOWMIK P, KUNDU A. Correlation between human gut microbiome and diseases [J]. *Infect Med (Beijing)*, 2022, 1(3):180-191.
- [21] AN R, WILMS E, MASCLEE A A M, et al.

- Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? [J]. *Gut*, 2018, 67(12):2213-2222.
- [22] ROGIER R, EDERVEEN T H A, BOEKHORST J, et al. Aberrant intestinal microbiota due to IL-1 receptor antagonist deficiency promotes IL-17- and TLR4-dependent arthritis [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1):63.
- [23] KAMO T, AKAZAWA H, SUDA W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0174099.
- [24] VACCA M, CELANO G, CALABRESE F M, et al. The controversial role of human gut *Lachnospiraceae* [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4):573.
- [25] SALAZAR N, LÓPEZ P, VALDÉS L, et al. Microbial targets for the development of functional foods accordingly with nutritional and immune parameters altered in the elderly [J]. *J Am Coll Nutr*, 2013, 32(6):399-406.
- [26] BAI Y, LI Y, MARION T, et al. Resistant starch intake alleviates collagen-induced arthritis in mice by modulating gut microbiota and promoting concomitant propionate production [J]. *J Autoimmun*, 2021, 116:102564.
- [27] ZHANG Y, WANG X, LI W, et al. Intestinal microbiota: a new perspective on delaying aging? [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1268142.
- [28] PASOLLI E, MAURIELLO I E, AVAGLIANO M, et al. *Bifidobacteriaceae* diversity in the human microbiome from a large-scale genome-wide analysis [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(12):115027.
- [29] BIAGI E, NYLUND L, CANDELA M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):e10667.
- [30] LIU X, ZOU Q, ZENG B, et al. Analysis of fecal *Lactobacillus* community structure in patients with early rheumatoid arthritis [J]. *Curr Microbiol*, 2013, 67(2):170-176.
- [31] JHUN J, MIN H K, RYU J, et al. *Lactobacillus sakei* suppresses collagen-induced arthritis and modulates the differentiation of T helper 17 cells and regulatory B cells [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):317.
- [32] NAGPAL R, MAINALI R, AHMADI S, et al. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights [J]. *Nutr Healthy Aging*, 2018, 4(4):267-285.
- [33] WU X, WU Y, HE L, et al. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(14):2510-2517.
- [34] VINOLO M A, RODRIGUES H G, NACHBAR R T, et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids [J]. *Nutrients*, 2011, 3(10):858-876.
- [35] DÜRHOLOZ K, HOFMANN J, ILJAZOVIC A, et al. Dietary short-term fiber interventions in arthritis patients increase systemic SCFA levels and regulate inflammation [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10):3207.
- [36] KIM C H. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(4):341-350.
- [37] PHILIPPOU E, PETERSSON S D, RODOMAR C, et al. Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials [J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(4):410-428.
- [38] TICINESI A, NOUVENNE A, CERUNDOLO N, et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: a focus on physical frailty and sarcopenia [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):1633.
- [39] KONG F, DENG F, LI Y, et al. Identification of gut microbiome signatures associated with longevity provides a promising modulation target for healthy aging [J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(2):210-215.
- [40] LIU Y, ALOOKARAN J J, RHOADS J M. Probiotics in autoimmune and inflammatory disorders [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1537.
- [41] PANG S, CHEN X, LU Z, et al. Longevity of centenarians is reflected by the gut microbiome with youth-associated signatures [J]. *Nat Aging*, 2023, 3(4):436-449.
- [42] KARMAKAR V, CHAIN M, MAJIE A, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome as a novel therapeutic target for osteoarthritis [J]. *Inflam-*

- mopharmacology, 2025, 33(2):461-484.
- [43] SAPRA L, SHOKEEN N, PORWAL K, et al. *Bifidobacterium longum* ameliorates ovariectomy-induced bone loss via enhancing anti-osteoclastogenic and immunomodulatory potential of regulatory B cells (Bregs)[J]. Front Immunol, 2022, 13:875788.
- [44] XU Y, TAN X, YANG Q, et al. *Akkermansia muciniphila* outer membrane protein regulates recruitment of CD8<sup>+</sup> T cells in lung adenocarcinoma and through JAK-STAT signalling pathway[J]. Microb Biotechnol, 2024, 17(7):e14522.
- [45] CHEN Y, BI S, ZHANG X, et al. Engineered probiotics remodel the intestinal epithelial barrier and enhance bacteriotherapy for inflammatory bowel diseases[J]. Acta Biomater, 2025, 198:467-481.
- [46] SEO B, JEON K, KIM W K, et al. Strain-specific anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii* strain KBL1027 in Koreans [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2025, 17(3):1711-1724.
- [47] XIANG Z, LI X, WANG X, et al. *Fusobacterium nucleatum* exacerbates colitis via STAT3 activation induced by Acetyl-CoA accumulation [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1):2489070.
- [48] ZENG J, PENG L, ZHENG W, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: a case report[J]. Clin Case Rep, 2020, 9(2):906-909.
- [49] KHALIL M A M, SADAGAH N M, HEDIKI I, et al. Donor-specific antibodies against HLA-C, HLA-DP and HLA-DQ and their implications in kidney transplantation [J]. World J Transplant, 2025, 15(2):99952.
- [50] JI H, YAN X, ZHANG L, et al. Prebiotics empower probiotics with gastrointestinal stress resistance for colon-targeted release to synergistically alleviate colitis[J]. J Control Release, 2025, 380:297-316.
- [51] BARBALACE M C, TALOTTA R, RAPISARDA F, et al. Unlocking the power of the mediterranean diet: two in one-dual benefits for rheumatic and thyroid autoimmune diseases [J]. Nutrients, 2025, 17(8):1383.
- [52] ZHAO L, ZHANG F, DING X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. Science, 2018, 359(6380):1151-1156.
- [53] YANG X, RONG K, FU S, et al. Engineered *Spirulina platensis* for treating rheumatoid arthritis and restoring bone homeostasis[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):4434.
- [54] CHEN H, LEI P, JI H, et al. Advances in *Escherichia coli* Nissle 1917 as a customizable drug delivery system for disease treatment and diagnosis strategies[J]. Mater Today Bio, 2023, 18:100543.
- [55] QIAO C, WANG L, HUANG C, et al. Engineered bacteria manipulate cysteine metabolism to boost ferroptosis-based pancreatic ductal adenocarcinoma therapy[J]. Adv Mater, 2025, 37(6):e2412982.
- [56] ZOU Z P, DU Y, FANG T T, et al. Biomarker-responsive engineered probiotic diagnoses, records, and ameliorates inflammatory bowel disease in mice[J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(2):199-212.
- [57] SIZEMORE N, OLIPHANT K, ZHENG R, et al. A digital twin of the infant microbiome to predict neurodevelopmental deficits [J]. Sci Adv, 2024, 10(15):eadj0400.
- [58] LIU Y, WANG J, WU C. Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, pre-biotics, and post-biotics [J]. Front Nutr, 2022, 8:634897.
- [59] XIAO Y, FENG Y, ZHAO J, et al. Achieving healthy aging through gut microbiota-directed dietary intervention; focusing on microbial biomarkers and host mechanisms[J]. J Adv Res, 2025, 68:179-200.

(收稿日期:2025-09-22 修回日期:2025-11-20)

(编辑:袁皓伟)