

Research
Microecology—Article

益生菌辅助治疗类风湿关节炎的益处：随机对照临床试验荟萃分析和系统综述

潘胡丹^{a,b}, 李润泽^{a,b}, 李婷^{a,b}, 王俊^{a,b}, 刘良^{a,b,*}^a State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau, China^b Macau Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Macau, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 November 2016

Revised 2 January 2017

Accepted 9 January 2017

Available online 14 February 2017

关键词

类风湿关节炎

临床试验

益生菌辅助

系统综述

荟萃分析

摘要

肠道和口腔菌群是影响类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, 简称类风关) 发生、发展的重要因素。近年来的研究表明益生菌可改善实验性大鼠关节炎, 但益生菌辅助治疗类风关的临床疗效尚未定论。本研究旨在对益生菌辅助治疗类风关的研究报告进行荟萃分析, 为益生菌辅助治疗类风关提供临床证据。我们将符合随机对照临床试验标准的文献报告纳入荟萃分析内容, 分益生菌辅助治疗组 (治疗组) 和非益生菌辅助治疗组 (对照组) 进行比较, 两者均使用缓解风湿病情药物 (DMARDs)。采用 Review Manager 5.3.3 对 6 个随机对照临床试验报告共 246 例患者进行荟萃分析, 结果表明, 治疗组与对照组在关节炎病情缓解指数 ACR20 和 DAS28 评分方面的差异无显著意义, 但益生菌辅助治疗能显著降低 C 反应蛋白、致炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 β 的表达, 同时使 IL-10 的表达上升。通过对益生菌治疗类风关的综合作用进行系统评估, 我们发现益生菌辅助治疗类风关是有益的。但是, 目前缺乏高质量的临床试验报告, 需要开展更多的多中心、大样本、双盲、随机对照临床试验。

© 2017 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of the Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, 简称类风关) 是临床常见的系统性自身免疫性疾病, 常可导致渐进性残疾、多种长期并发症、致死率上升、社会负担重等多种问题 [1]。类风关的全球发病率为 0.5%~1% [2]。尽管近年来的研究进展对类风关的发病机制有了新的认识, 但对其病因尚属未知。通常认为, 类风关的发生与遗传、环境等多种因素相关。肠道微生态可作为一个重要的环境因素, 对类风关的发生、发展产生影响, 这也是近年来类风关研究领域的热点。已有研究表明类风关患者的肠道和口腔菌群

与正常人有明显不同, 且在治疗后, 菌群的失调可在一定程度上加以逆转 [3], 提示调节菌群有可能作为治疗类风关的新途径。此外, 肠道菌群对机体免疫具有潜在的调节作用, 亦提示可将益生菌作为预防或辅助治疗类风关的方法与手段之一。

目前, 双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*, 如 *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) 和乳杆菌属 (*Lactobacillus*, 如 *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* 和 *L. casei*) 是应用最广泛的益生菌。世界卫生组织 (WHO) 指出益生菌作为活性微生物, 若剂量服用恰当, 可对身体产生有益作用 [4]。益生菌在肠道可通过多种方式重建菌群平衡, 包括调节肠道

* Corresponding author.

E-mail address: lliu@must.edu.mo

免疫或与其他肠道微生物竞争营养而产生竞争性抑制效应[5]。越来越多的研究者发现益生菌可对人体或动物的免疫系统产生调节作用[6,7]。慢性肠道炎症性疾病(简称炎性肠病)的系统综述和荟萃分析结果表明,在8个病例对照研究及1个随机对照研究中,超过45%的患者在益生菌干预后得到临床缓解[8]。在类风关研究方面,亦有一些研究者发现了益生菌对类风关的治疗作用。动物研究表明,乳酸菌在胶原诱导关节炎模型中可通过下调致炎性细胞因子的表达而显著降低关节炎程度[9,10]。然而,关于益生菌辅助治疗类风关的临床试验结果并不一致。在本研究中,我们将符合标准的益生菌辅助治疗和非益生菌辅助治疗类风关的随机对照临床试验文献报告进行荟萃分析,为阐明益生菌与类风关的相互关系,以及益生菌辅助治疗类风关的作用提供确切证据。

2. 资料与方法

本研究按照Preferred Reporting Items中的系统综述及荟萃分析的方法和准则进行阐述,以确保论述的准确性。

2.1. 文献检索策略

检索MEDLINE (EBSCOhost)、PubMed、Cochrane Library、Scopus等英文数据库,及中国知网(CNKI)、万方等中文数据库,并辅以文献追溯、人工检索、摘要筛选等方法,收集1995—2016年国内外公开发表的相关文献。检索词包括两组,采用两两组合方法配对检索:①“益生菌”“乳酸菌”“双歧杆菌”“肠道菌群”“微生物”“肠道微生物”;②“类风湿关节炎”“类风关”。根据在数据库中找到的相关文献进一步进行全文搜索确认。

2.2. 纳入标准

文献纳入标准包括:①随机对照临床试验;②纳入荟萃分析参与者的类风关诊断明确,且采用固定的缓解风湿病情药物(DMARDs)控制病情;③参与者治疗组辅助以益生菌干预,对照组予以安慰剂或不采用辅助治疗,干预时间为8周以上;④对类风关患者的性别、年龄、病情活动情况或病程不加以限制。其中,类风关诊断标准采用1987年美国风湿病学会提出的类风关关节炎分类标准[11]。对相关文章进行标题、摘要确认后,进一步全文阅读以明确相关信息。由两位研究者分别对每一篇文章进行纳入判定并达成一致意见后,方可纳入。

2.3. 结局评估

结局指标包括临床评估指标及血液检测指标。临床数据评估指标包括:ACR20(American College of Rheumatology 20% improvement criteria)评分、DAS28(disease activity score in 28 joints)评分、健康评估问卷(health assessment questionnaire, HAQ)。血液检测指标包括:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR),肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ,白细胞介素(interleukine, IL)-6、IL-10和IL-1 β 表达水平。

2.4. 数据提取

根据PRISMA2009声明要求,对符合纳入标准的文献,进行详细信息的提取[12]。这包括研究设计、样本量、种群特性、益生菌种类及剂量、相关结局指标。结局的均值从表格、文本、数据图中提取,相应的标准差直接或间接地从下列数据中获得:有样本量的标准差、95%置信区间或P值。

在本研究中,三位作者参与了数据的提取,两位作者将信息从原始文献中提取出来,有异议的信息通过讨论或征求本文通讯作者意见的方式解决。

2.5. 文献质量评价

文献质量评价包括《考克兰手册》中系统综述评价方法和Jadad量表[13]。评价内容包括:①随机序列产生的方法;②分配隐藏;③盲法;④结局指标是否完整;⑤研究者是否有选择性地报告研究结果。

2.6. 数据分析

数据分析采用的是Review Manager (RevMan) 5.3.3软件。提取文献中治疗组和对照组在干预时间后较基线值的变化数据,进行数据分析。分析时,采用Q检验和I²统计量判断异质性大小,并根据异质性检验结果选择固定或随机效应模型。一般来讲,若I² > 50%或P < 0.1,说明存在异质性。

3. 结果

3.1. 纳入研究的一般情况

本研究的流程如图1所示。根据检索条件,共在数据库中检索到249篇相关的文献。移除重复文献后,根据标题、摘要(如有必要时采用全文文献进行阅读)确认

是否符合纳入标准。共有6篇符合纳入标准的文献被纳入本荟萃分析之中[14–19]，相关研究的特点总结于表1[14–19]。6篇文献均为病例对照研究，益生菌辅助治疗时间在8~48周之间。所有文章发表于2003—2016年间，共计246例参与者被纳入本研究中，其中，119例采用益生菌辅助治疗，127例为对照组，未采用益生菌辅助治疗。益生菌的种类及剂量在各文献中存在差异，5篇采

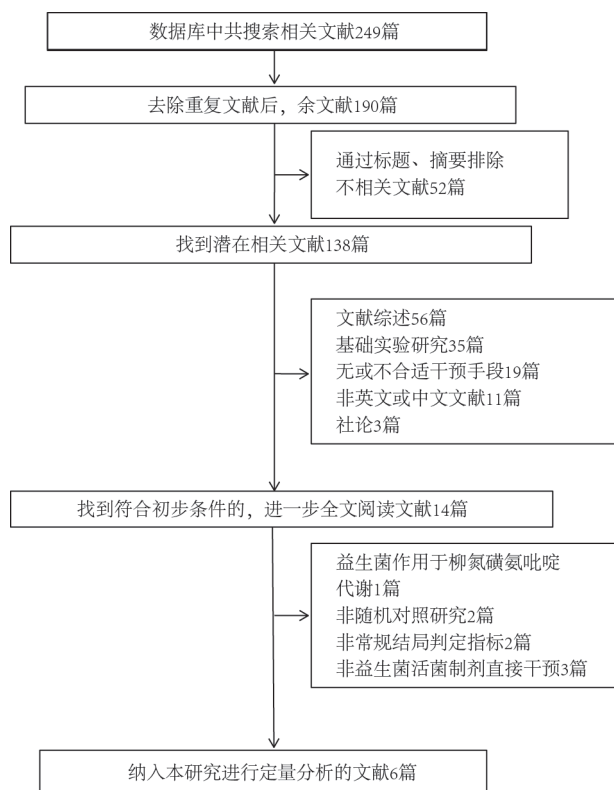


图1. 搜索、筛选文献流程。

表1 纳入研究的一般情况

| 研究项目，参考文献 | 研究设计 | 参与者基本情况(年龄) | 样本量 | | 益生菌来源 | 益生菌种类(剂量, CFU) | 治疗时间(周) | Jadad评分 |
|-------------------------|-----------|-------------------------------------|-----|----|-------|--|---------|---------|
| | | | EG | CG | | | | |
| Pineda 等[14] | 随机对照研究，双盲 | 类风湿患者，至少4个肿胀或压痛关节(18~80岁) | 15 | 14 | 胶囊 | <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> RC-14 (2×10^9 CFU, bid.) | 12 | 5 |
| Vaghef-Mehrabany 等 [15] | 随机对照研究，双盲 | 类风湿患者，处于中度活动、轻度活动或稳定期(20~80岁) | 22 | 24 | 胶囊 | <i>L. casei</i> 01 ($\geq 1 \times 10^8$ CFU, qd.) | 8 | 3 |
| Hatakka [16] | 随机对照研究，双盲 | 类风湿患者病程大于1年，近三个月未更改DMARDs药物(18~64岁) | 8 | 13 | 胶囊 | <i>L. rhamnosus</i> GG ($\geq 5 \times 10^9$ CFU, bid.) | 48 | 5 |
| Alipour 等 [17] | 随机对照研究，双盲 | 类风湿患者病程大于1年，近三个月未更改药物治疗方案(20~80岁) | 22 | 24 | 胶囊 | <i>L. casei</i> 01, ($\geq 1 \times 10^8$ CFU, qd.) | 8 | 5 |
| Mandel 等[18] | 随机对照研究，双盲 | 类风湿患者病程大于1年(≤ 80 岁) | 22 | 22 | 片剂 | <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 (2×10^9 CFU, qd.) | 8 | 5 |
| Zamani 等 [19] | 随机对照研究，双盲 | 类风湿患者处于中度活动或重度活动(25~70岁) | 30 | 30 | 胶囊 | <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 CFU, qd.) | 8 | 7 |

DMARDs: 缓解风湿病情药物; EG:益生菌辅助治疗组; CG: 对照组; CFU: 菌落形成单位; bid.: 一日两次; qd.: 一日一次。

用益生菌胶囊治疗[14–17, 19]，1篇采用益生菌片剂口服[18]。本研究纳入的多数文献质量均较高，但样本量较小，使益生菌辅助治疗的结局在文献中存在差异。

3.2. 质量评估

文献质量评估及风险偏倚测量结果如图2所示。对纳入文献采用Jadad评分进行方法学质量评估，平均值为5。纳入文献均采用双盲设计[14–19]。超过66% (4/6) 的研究有不完整的结果数据。共33例患者因未按照研究流程服药而脱落。在纳入文献的研究中益生菌治疗组未发现研究相关的副作用。

3.3. 益生菌干预的临床指标评估

选用DAS28和ACR20作为评估益生菌治疗类风湿患者临床疗效的评价指标。采用随机效应模型分析DAS28数据，结果显示益生菌可轻微下调DAS28(均值: -0.11 , 95%置信区间: $-0.47 \sim -0.24$, $P = 0.54$; 见图3)，因样本量较小，此下调作用无显著差异。仅两个研究包括73例患者(37例益生菌干预患者、36例对照组患者)提供了ACR20数据。其中，11例在益生菌辅助治疗后符合ACR20标准，然而仅7例对照组患者符合ACR20要求(图3)。同时，我们对HAQ、28压痛关节数、28肿胀关节数进行了组间评估，益生菌辅助治疗组未发现有显著差异(见补充内容Figs. S1~S4)。

四个研究共包含153例参与者(其中，75例益生菌辅助治疗组、78例对照组)，对CRP数值进行了组间比较，结果显示益生菌辅助治疗后，CRP表达明显减少，两种

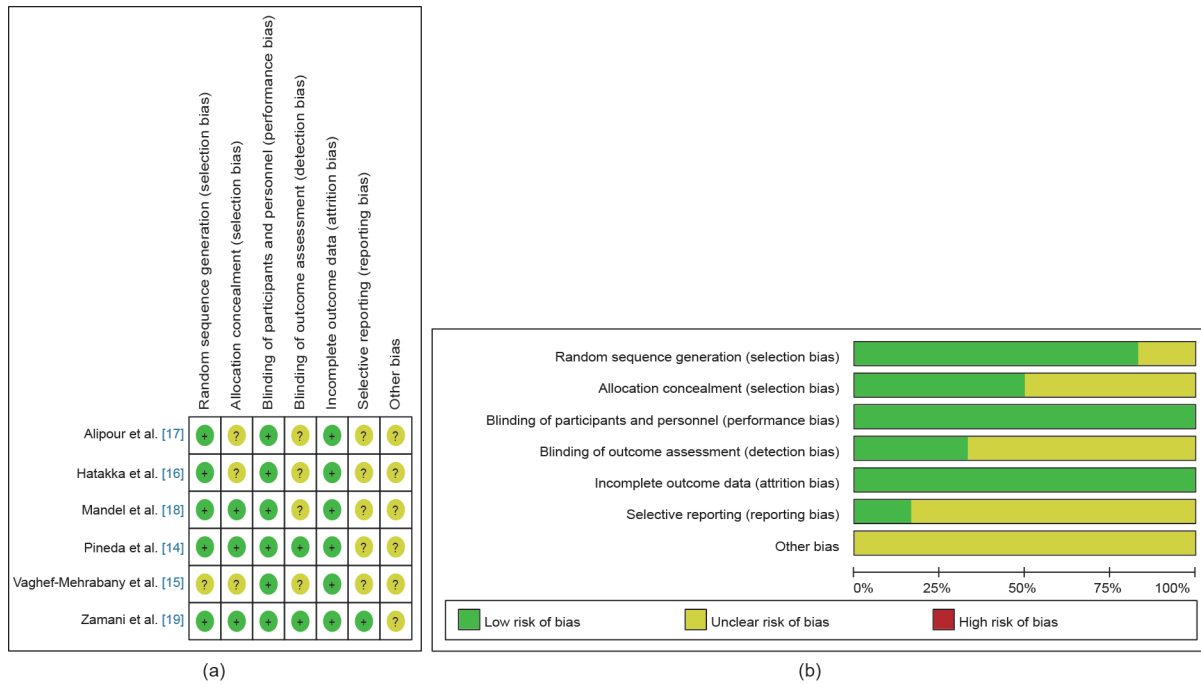


图2. (a) 纳入研究的风险偏倚表，低风险偏倚 (+)、高风险偏倚 (-)、风险偏倚不明确 (?)；(b) 柱状图比较各纳入研究的风险偏倚百分比。绿色图标显示低风险偏倚，黄色图标显示风险偏倚不明确，两个图标均显示纳入研究的风险偏倚较低。

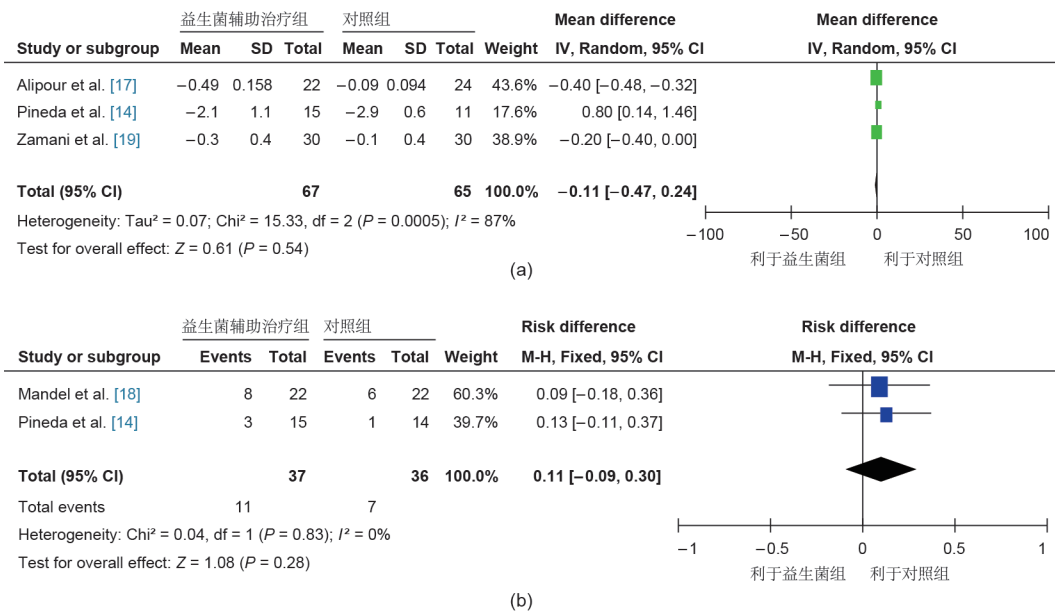


图3. 益生菌辅助治疗对 (a) DAS28 和 (b) ACR20 的作用。IV: 逆方差加权; Random: 随机效应模型; M-H: 分层分析方法; Fixed: 固定效应模型; df: 自由度; Heterogeneity: 异质性。

比较的差异具有显著性意义(图4)。异质性检验结果显示 I² = 75%, P = 0.007, 提示异质性显著, 因此采用随机效应模型进行数据分析。

3.4. 益生菌对炎症因子表达的作用

三个选用乳酸杆菌进行辅助治疗的研究使用了炎症因子指标 TNF-α、IL-6、IL-1β 及 IL-10 作为益生菌抗

炎作用的评价指标(图5)。共118例参与者进行了相关性因子的评价, 其中, 益生菌辅助治疗组59例, 对照组59例。结果显示在益生菌干预后 TNF-α 和 IL-1β 表达显著下降(TNF-α: 均值: -1.35, 95% 置信区间: -1.99~ -0.71, P < 0.0001; IL-1β: 均值: -6.13, 95% 置信区间: -11.41~ -0.86, P = 0.02), 而血清中 IL-10 表达显著上升(IL-10: 均值: 3.8, 95% 置信区间: 0.4~7.19, P = 0.03)。

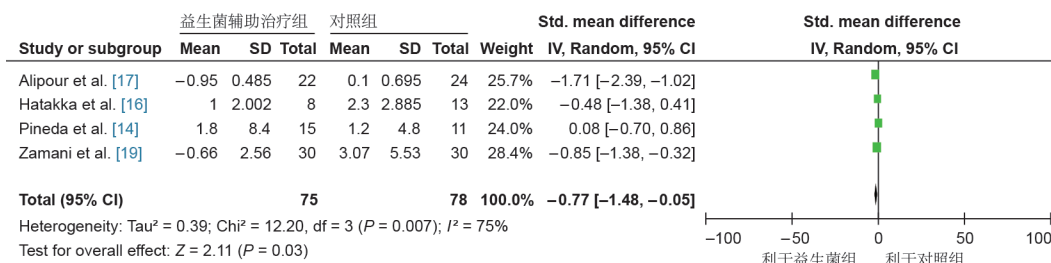
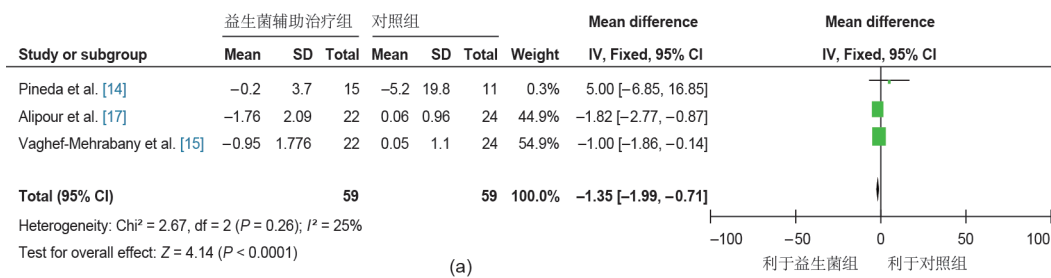
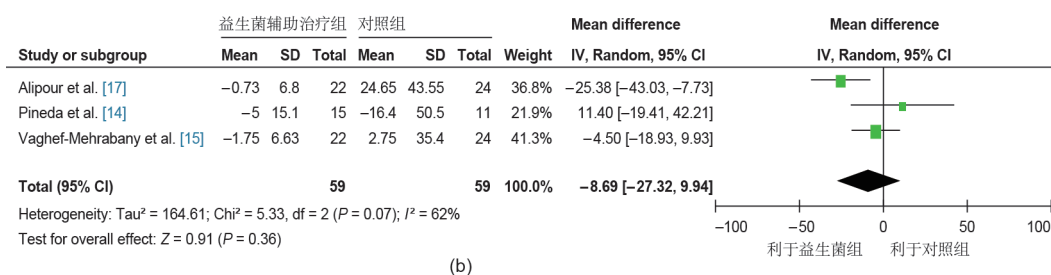


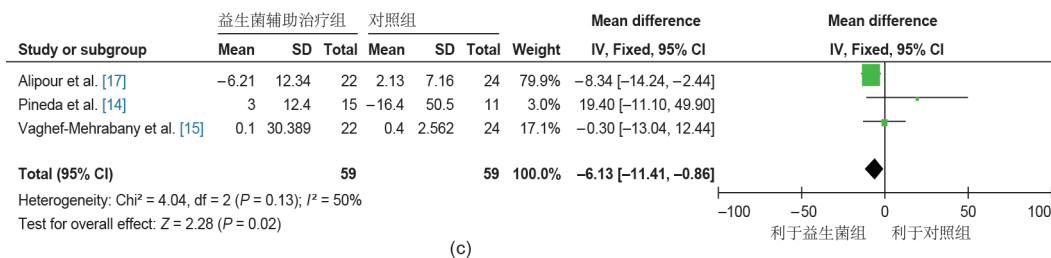
图4. 益生菌辅助治疗对CRP的作用。IV: 逆方差加权; Random: 随机效应模型; df: 自由度; Heterogeneity: 异质性。



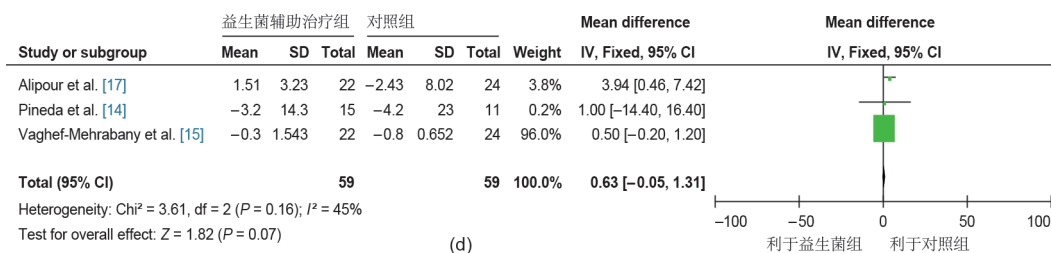
(a)



(b)



(c)



(d)

图5. 益生菌辅助治疗对血清炎症因子 (a) TNF- α 、(b) IL-6、(c) IL-1 β 和 (d) IL-10表达的影响。IV: 逆方差加权; Random: 随机效应模型; Fixed: 固定效应模型; df: 自由度; Heterogeneity: 异质性。

4. 讨论

肠道菌群环境是影响宿主免疫系统应答的重要因素。研究发现菌群失调与多种自身免疫性疾病有关, 如类风湿[3,20]、炎症肠病[8]、多发性硬化[21]、强直性脊柱炎[22]。共生微生物对先天性免疫和适应性免疫的

调节作用的机制尚不清楚, 但多个机制认为与菌群免疫调节作用相关, 如微生物代谢产物的作用[23]、病原体[24]或某些微生物[25]诱发、胆酸刺激[26]、上皮屏障功能的丧失[27,28]等。微生物产生的代谢产物可对宿主免疫产生调节作用。短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA) [29]——膳食纤维经肠道厌氧菌发酵后的终极产

物,是细菌产生的代谢分子促进肠道免疫平衡的经典例子。SCFA通过调节肠道内环境平衡,对失衡的免疫环境产生调节作用,从而影响疾病的发生和发展[30-32]。与SCFA作用相反,某些细菌,如分枝丝状杆菌(segmented filamentous bacteria,SFB),可诱导小肠上皮细胞产生T辅助细胞-17(Th17),而对宿主先天性和适应性免疫产生影响[33,34]。

从认识到肠道菌群与类风湿自身免疫反应触发有关,至今已经有几十年的历史。1965年,Mansson和Coll Dahl[35]发现产气荚膜梭菌A在类风湿患者中的数量上升,但随后发现产气荚膜梭菌A数量的上升对类风湿不具有特异性,其他慢性关节炎如骨关节炎同样存在此细菌数量上升的情况[36]。随后,研究者进行了一系列的动物实验研究,证实肠道菌群的分布规律影响关节炎的易感性和病情的发生及发展。Kohashi等[37]探索发现无菌鼠在佐剂型关节炎模型中病情较普通鼠更为严重,且发病率达到100%。但有趣的是,K/BxN T细胞受体转基因模型中,无菌鼠不能诱发产生关节炎。当植入SFB后,小鼠被有效刺激产生自身免疫性应答而导致关节炎的发生。此外,研究者还发现胶原诱导关节炎敏感型小鼠与胶原诱导关节炎抵制型小鼠的肠道菌群有明显差异[38],将敏感型小鼠的肠道菌群移植到无菌鼠中可明显加重疾病。近年来,随着测序技术的发展,全面探索人类肠道菌群的多样性、生物功能及活性成为可能。2015年,张焯等[3]采用元基因组鸟枪法基因测序技术,收集、比较、分析了类风湿患者及健康人的粪便、口腔、唾液样品,结果发现肠道、口腔菌群在类风湿患者中存在明显失调,嗜血杆菌下降而唾液乳杆菌上升。亦有研究者证实类风湿患者肠道微生物的共生关系发生了改变[20],双歧杆菌、拟杆菌等菌株减少,而机会致病菌肠杆菌、葡萄球菌上升。这些结果提示肠道菌群的改变可能可作为鉴别类风湿的一个重要生物标志物,且分离人类肠道菌群中的某些菌株并进行人为干预可能对炎性失调有一定的治疗潜力。

益生菌是一类活性微生物,若服用剂量恰当,可对宿主健康产生有益作用[39]。益生菌主要通过以下三种方式对宿主产生有益效应:抗微生物作用、提高黏膜屏障完整性和免疫调节作用[40]。目前的实验研究和临床研究结果显示,益生菌尤其是乳酸杆菌和双歧杆菌,对炎症及自身免疫性疾病具有治疗效应。在Foxp3⁺调节T细胞缺乏的scurfy(SF)小鼠生存期的研究中,发现其肠道菌群存在明显失调,采用罗伊氏乳酸杆菌重建肠道菌

群,可提高该小鼠生存期、降低多器官炎症的发生[41]。VSL#3益生菌亦被观察到可显著下调HEK293细胞中分别由Pam3CSK4、聚肌胞、脂多糖和ODN2006刺激产生的Toll样受体(toll-like receptor,TLR)2、TLR3、TLR4、及TLR9的表达[42]。

在本系统综述及荟萃分析中,纳入研究的文献报告主要采用乳酸杆菌或双歧杆菌作为辅助治疗类风湿的方法,通过整合各研究的数据,以期科学评价益生菌辅助治疗对类风湿患者的有效性。虽然有不少研究着眼于通过调节肠道菌群来进一步控制类风湿病情的发展,但仅6篇文章为使用明确益生菌种类的随机对照研究。限于样本量较小,ACR20和DAS28这两个用于临床评估类风湿症状缓解情况的主要指标,在本研究的益生菌辅助治疗组未发现较对照组有显著改善,但血浆中用于检测体内炎症水平的CRP指标则显示在益生菌治疗后显著下降。

近期,作为人类功能基因组工程(Human Functional Genomics Project,HFGP)的一部分,研究者发现菌群与宿主的相互作用可影响到炎性细胞因子产生的能力,且细胞因子的应答又与菌群种类和功能特点相关[43]。在本研究中,我们分析了两组间细胞因子的表达变化。结果显示在益生菌治疗后患者的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达降低,且IL-10的表达上升。这一研究结果与采用干酪乳酸菌或嗜酸性乳酸菌治疗胶原诱导关节炎模型的实验研究结果相一致[10]。

综上所述,基于目前有限的研究结果,益生菌辅助治疗类风湿的现有证据尚不足以证明益生菌对治疗类风湿有效,但益生菌减少炎性应答的趋势提示益生菌可能对缓解早中期的类风湿患者的风湿活动期具有一定的作用。为此,亟需开展更多设计严谨的临床研究,进一步鉴别缓解类风湿病情的最佳益生菌种类,优化益生菌的服用方法,明确益生菌辅助治疗的最适剂量。相信通过这些探索与改进,人们对益生菌辅助治疗类风湿的有效程度和特点会有一个更为客观的认识。

本研究存在一些不足。首先,所获得的数据仅来自于已发表的文献,这会在一定程度上导致潜在的偏倚;其次,纳入研究的样本量较小,不同研究中采用的益生菌种类不完全一致;再次,需要多中心、大样本的高质量研究,以进一步明确益生菌辅助治疗的有效性。

5. 结论

本荟萃分析的结果提示益生菌对缓解类风湿患者的

体内炎症反应和控制风湿活动期具有一定的作用。但是，仍然需要更多的大样本、多中心的高质量随机对照临床试验，进一步明确缓解类风湿最佳的益生菌种类、优化益生菌的服用方法、明确益生菌辅助治疗的最适剂量，藉以客观地认识益生菌辅助治疗类风湿的有效程度及其作用特点。

致谢

本研究由澳门科学技术发展基金(077/2014/A2)资助。

Compliance with ethics guidelines

Hudan Pan, Runze Li, Ting Li, Jun Wang, and Liang Liu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

补充材料

<http://engineering.org.cn/EN/10.1016/J.ENG.2017.01.006>
Figs. S1–S4
Refs. [1–3]

References

- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423(6937):356–61.
- Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(5):729–52.
- Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015;21(8):895–905.
- Kennedy RJ, Kirk SJ, Gardiner KR. Probiotics (*Br J Surg* 2001; 88: 161–2). *Br J Surg* 2001;88(7):1018–9.
- O'Toole PW, Cooney JC. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008; 2008:175285.
- Shinkai S, Toba M, Saito T, Sato I, Tsubouchi M, Taira K, et al. Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2013;109(10):1856–65.
- Shokryazdan P, Faseeh Jahromi M, Navidshad B, Liang JB. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression. *Med Microbiol Immunol*. Epub 2016 Oct 4.
- Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2014;8(12):1569–81.
- Amdekar S, Roy P, Singh V, Kumar A, Singh R, Sharma P. Anti-inflammatory activity of *Lactobacillus* on carrageenan-induced paw edema in male Wistar rats. *Int J Inflamm* 2012;2012:752015.
- Amdekar S, Singh V, Kumar A, Sharma P, Singh R. *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* regulate inflammatory pathway and improve antioxidant status in collagen-induced arthritic rats. *J Interf Cytok Res* 2013;33(1):1–8.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–24.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339:b2535.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1–12.
- Pineda Mde L, Thompson SF, Summers K, de Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit* 2011;17(6):CR347–54.
- Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif SK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2014;30(4):430–5.
- Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Pousa T, Laasanen T, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis—a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003;32(4):211–5.
- Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2014;17(5):519–27.
- Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2010;10:1.
- Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2016;19(9):869–79.
- Gul'neva Mlu, Noskov SM. Colonic microbial biocenosis in rheumatoid arthritis. *Klin Med* 2011;89(4):45–8.
- Newland PK, Heitkemper M, Zhou Y. The emerging role of the gut microbiome in adult patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2016;48(6):358–64.
- Montoya J, Matta NB, Suchon P, Guzman MC, Lambert NC, Mattei JP, et al. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):879–82.
- Liu J, Kandasamy S, Zhang J, Kirby CW, Karakach T, Hafting J, et al. Prebiotic effects of diet supplemented with the cultivated red seaweed *Chondrus crispus* or with fructo-oligo-saccharide on host immunity, colonic microbiota and gut microbial metabolites. *BMC Complement Altern Med* 2015;15: 279.
- Jørgensen SF, Trøseid M, Kummén M, Anmarkrud JA, Michelsen AE, Osnes LT, et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol* 2016;9(6):1455–65.
- Farkas AM, Panea C, Goto Y, Nakato G, Galan-Diez M, Narushima S, et al. Induction of Th17 cells by segmented filamentous bacteria in the murine intestine. *J Immunol Methods* 2015;421:104–11.
- Joyce SA, Gahan CG. Bile acid modifications at the microbe-host interface: potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health. *Annu Rev Food Sci Technol* 2016;7(1):313–33.
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016;535(7610):65–74.
- Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016;535(7610):75–84.
- Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Walder K, et al. The role of the microbial metabolites including tryptophan catabolites and short chain fatty acids in the pathophysiology of immune-inflammatory and neuroimmune disease. *Mol Neurobiol*. Epub 2016 Jun 27.
- Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw* 2014;14(6):277–88.
- Ohno H. Gut microbiota, host defense and immunity: analysis with integrative omics approach. *Jpn J Clin Immunol* 2014;37(5):403–11. Japanese.
- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic T_{reg} cell homeostasis. *Science* 2013;341(6145):569–73.
- Ericsson AC, Hagan CE, Davis DJ, Franklin CL. Segmented filamentous bacteria: commensal microbes with potential effects on research. *Comp Med* 2014;64(2):90–8.
- Goto Y, Panea C, Nakato G, Cebula A, Lee C, Diez MG, et al. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity* 2014;40(4):594–607.
- Mansson I, Colldahl H. The intestinal flora in patients with bronchial asthma and rheumatoid arthritis. *Acta Allergol* 1965;20:94–104.
- Dearlove SM, Barr K, Neumann V, Isdale A, Bird HA, Gooi HC, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on faecal flora and bacterial antibody levels in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31(7):443–7.
- Kohashi O, Kuwata J, Umehara K, Uemura F, Takahashi T, Ozawa A. Susceptibility to adjuvant-induced arthritis among germfree, specific-pathogen-free, and conventional rats. *Infect Immun* 1979;26(3):791–4.
- Liu X, Zeng B, Zhang J, Li W, Mou F, Wang H, et al. Role of the gut microbiome in modulating arthritis progression in mice. *Sci Rep* 2016;6:30594.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66(5):365–78.
- Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl 2):S108–21.
- He B, Hoang TK, Wang T, Ferris M, Taylor CM, Tian X, et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T_{reg} deficiency-induced autoimmunity via

- adenosine A_{2A} receptors. *J Exp Med* 2017;214(1):107–23.
- [42] Manuzak JA, Hensley-McBain T, Zevin AS, Miller C, Cubas R, Agricola B, et al. Enhancement of microbiota in healthy macaques results in beneficial modulation of mucosal and systemic immune function. *J Immunol* 2016;196(5):2401–9.
- [43] Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell* 2016;167(7):1897.