

· 综述 ·

# 基于“肠-关节轴”探讨间歇性禁食 干预强直性脊柱炎的作用机制及临床应用

王熠峰<sup>1</sup>, 冯微<sup>1</sup>, 姬迎月<sup>1</sup>, 陈书峰<sup>1</sup>, 赵纪珂<sup>1</sup>, 张玉飞<sup>2</sup>, 王新义<sup>2</sup>

(1. 河南中医药大学针灸推拿学院, 河南 郑州 450003;

2. 河南省中西医结合医院, 河南 郑州 450003)

**摘要** 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性炎症性风湿性疾病,主要侵犯中轴关节,以骶髂关节和脊柱为主要受累部位。“肠-关节轴”与 AS 有密切关系,肠道微生物及其代谢产物失调和肠道黏膜屏障损伤对 AS 有重要影响。间歇性禁食(intermittent fasting, IF)是一种周期性能量摄入限制模式,可通过多途径发挥生理调控作用。本文概述了“肠-关节轴”对 AS 的影响,对 IF 通过调控“肠-关节轴”干预 AS 的作用机制及临床应用进行了探讨,为 AS 的非药物治疗提供了新的思路 and 参考。

**关键词** 脊柱炎,强直性;胃肠道微生物群;间歇性禁食;肠道屏障功能;肠-关节轴

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以中轴关节慢性炎症为主要表现的自身免疫性疾病,病变主要累及骶髂关节和脊柱,并可伴随多种关节外症状<sup>[1]</sup>。目前,AS 的发病机制尚未完全明确,临床上亦缺乏能彻底治愈该病的治疗方法<sup>[2]</sup>。临床常用的中药、常规抗风湿药、生物制剂等药物治疗和针灸治疗多为患者发病后用于缓解症状的措施,且常用的抗风湿药可引起胃肠道不适、肝肾功能障碍等不良反应<sup>[3]</sup>。而且 AS 具有起病隐匿、病程进展缓慢的特点,多数患者在疾病晚期已出现严重的关节功能障碍。因此,探寻安全有效的早期干预手段,对于延缓 AS 的疾病进展具有重要意义。

AS 的发生、发展与肠道微生物失调关系密切<sup>[4]</sup>。近年来,“肠-关节轴”概念的提出为理解 AS 的发病机制提供了新视角。该理论强调肠道微生物与关节组织之间通过免疫与代谢途径实现双向调控,揭示了肠道免疫病理与慢性关节病变之间的潜在联系。间歇性禁食(intermittent fasting, IF)是一种周期性能量摄入限制模式,即在规定时间内禁食或极低热量摄入,其余时间允许自由进食<sup>[5]</sup>。研究证实,IF 可通过改善肠道微生物状态、调节免疫功能及诱导细胞自噬促进组织修复,在自身免疫性疾病的治疗中表现出多方面的潜力<sup>[6-9]</sup>。我们概述了“肠-关节轴”对 AS 的影响,对 IF 通过调控“肠-关节轴”干预 AS 的作用机制及临床应用进行探讨,以期 AS 的非药物治疗提

供新的思路 and 参考。

## 1 “肠-关节轴”对 AS 的影响

AS 的病理机制主要包括免疫炎症反应、骨组织破坏及病理性新骨形成 3 大环节,其中免疫炎症反应是 AS 启动的始动环节,并贯穿疾病全程<sup>[10-11]</sup>。自身免疫稳态失衡不仅显著促进炎症反应,还可增强破骨细胞介导的骨吸收活性,干扰正常骨代谢平衡,最终诱发附着点炎与炎性骨破坏<sup>[12]</sup>。

肠道微生物是一个极其复杂的生态系统,包含了细菌、病毒、真菌和古菌等多种微生物。这些肠道微生物总共编码约 300 万个基因,数量约是人体自身基因的 150 倍。肠道共生微生物的基因组与宿主基因组构成总的基因组,发挥代谢和免疫功能<sup>[13]</sup>。肠道微生物及其代谢产物被视作疾病防治的全新突破点<sup>[14]</sup>。AS 与肠道微生物的关系及肠道微生物引起的代谢组学变化,是近年研究的热点<sup>[15]</sup>。

“肠-关节轴”的核心功能依托于维持肠道微生物稳态。一旦该稳态被破坏,如出现菌群失调、黏膜屏障受损或局部炎症,会过度激活肠道内固有的及适应性免疫系统,促使活化的免疫细胞通过“肠-关节轴”迁移至关节组织,触发局部乃至全身的免疫应答,最终造成关节炎症与结构损伤<sup>[16]</sup>。现有研究证实,“肠-关节轴”可通过调控肠道微生物参与并影响 AS 的病程进展<sup>[17]</sup>。70% 以上的 AS 患者合并肠道炎症,约 30% 溃疡性结肠炎患者有关节受累表现<sup>[18]</sup>。

### 1.1 肠道微生物及其代谢产物失调对 AS 的影响

研究表明,AS 患者存在显著的肠道微生物失调<sup>[19]</sup>。该特征性改变可直接导致肠道屏障破坏并引

基金项目:河南省中医药科研专项课题(2023ZY2140,2025ZY3103)

通信作者:王新义 E-mail:240297620@qq.com

发肠道免疫功能失调,进而加剧 AS 的病情<sup>[20]</sup>。厚壁菌门、拟杆菌门是人体肠道内两类主要菌群,两者比值的增高或降低均被视为肠道微生物生态失调的标志<sup>[21]</sup>。AS 患者这两类肠道菌群的比值多表现为降低,主要由于厚壁菌门丰度减少,尤其是毛螺菌科、梭菌科等产短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)的核心菌群减少,而拟杆菌门的促炎分支(如鼠杆状菌科)相对增加,直接导致肠道抗炎能力下降。除此之外,臭氧素菌属、痰肠类杆菌、塞氏梭菌、发酵氨基酸球菌和柯普里梭菌是 AS 患者肠道特异富集的菌种。

肠道微生物及其代谢产物通过调节固有免疫和适应性免疫系统中各类细胞的激活、分化及成熟,在维持免疫平衡及人体健康中发挥关键作用<sup>[14]</sup>。肠道微生物主要代谢产物包括 SCFA、色氨酸代谢产物和胆汁酸等。SCFA 是目前研究最深入的肠道代谢产物之一,已被证明在维持肠道屏障功能、调控免疫系统和炎症反应中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。SCFA 还能够抑制条件致病菌的过度生长,从而为宿主和肠道微生物群提供稳定的微环境。

SCFA 主要由乙酸盐、丙酸盐及丁酸盐组成。乙酸盐由拟杆菌门、双歧杆菌属、梭菌属发酵多糖产生<sup>[23]</sup>,具有增强肠道屏障功能的作用。丙酸盐同样来源于拟杆菌门和梭菌属,可改善肠道屏障功能、减轻炎症与氧化应激<sup>[24]</sup>,进而缓解 AS 患者的关节炎症<sup>[25]</sup>。乙酸盐和丙酸盐可促进结肠固有淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILCs)的扩增和功能活化<sup>[26]</sup>,其中 ILC3 亚群在调控肠道免疫、炎症反应及肠组织稳态中起关键作用,并参与维持肠道微生物的平衡及抵抗病原菌的过度增长<sup>[27]</sup>。丁酸盐主要由厚壁菌门产生<sup>[28]</sup>,可显著减少病理性肠道损伤<sup>[29]</sup>。丁酸盐也是结肠上皮细胞的主要能量来源,对维持肠道屏障完整性、诱导调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分化及抑制促炎因子释放具有重要作用<sup>[30]</sup>,其生成减少可直接削弱肠道的抗炎和屏障功能<sup>[31]</sup>。丁酸盐和次级胆汁酸可影响树突状细胞(dendritic cell, DC)的分化和成熟,进而参与肠道黏膜免疫防御的调节<sup>[32]</sup>。

辅助性 T 细胞 17(T helper 17, Th17)/Treg 失衡是肠道免疫参与 AS 发病的核心机制。Th17 细胞作为 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群中的关键效应细胞,其分泌的白细胞介素(interleukin, IL)-17、IL-23 及肿瘤坏死因子-

$\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎性细胞因子,已被明确列为 AS 等炎症性疾病的核心抗炎靶点<sup>[33]</sup>,更是驱动 AS 炎症级联反应与病理进展的关键因子。同时,IL-23 可进一步介导促炎性细胞因子(如 IL-17、IL-22)向关节部位迁移,引发局部炎症、骨破坏及异位骨化,从而加剧 AS 的病情<sup>[34]</sup>。乙酸盐和丙酸盐可刺激现有的 Treg 扩增,而丁酸盐可促使初始 T 细胞向 Treg 细胞的分化。肠道微生物失调引起的 SCFA 减少会削弱 Treg 的免疫抑制功能。B 细胞在自身免疫性疾病中也起关键作用:其分泌的 IL-10 具有抗炎作用,并可通过与 T 细胞、巨噬细胞和 DC 的交互作用调控整体免疫应答<sup>[35]</sup>。SCFA 可促进 B 细胞的激活、分化和抗体生成<sup>[36]</sup>。色氨酸代谢产物如吲哚-3-乙酸酯和吲哚-3-乙醛能促进 Treg 的发育和维持免疫耐受以减轻 AS 患者关节炎炎症反应<sup>[37]</sup>。

## 1.2 肠道黏膜屏障损伤对 AS 的影响

肠道黏膜屏障由物理屏障(机械屏障)、化学屏障、生物屏障和免疫屏障共同构成<sup>[38]</sup>。其中物理屏障与免疫屏障是介导肠道功能障碍与 AS 病理进程关联的关键环节。健康的肠道黏膜屏障由上皮细胞、紧密连接蛋白、黏液层等组成,能有效阻止肠道内的有害物质,如细菌、内毒素、未消化的食物颗粒进入血液循环。肠道黏膜屏障完整、免疫调节功能良好,对机体健康起到关键保护作用。

肠道黏膜屏障损伤在 AS 的发生、发展中具有重要作用,其核心机制可归纳为“屏障受损—炎症激活—疾病加重”的级联反应。肠道内的致病菌可通过受损的肠道黏膜屏障进入血液循环,经“肠-关节轴”加重关节炎炎症反应<sup>[39]</sup>。当肠道屏障出现“漏洞”时,肠道细菌(如克雷伯菌、大肠杆菌等)及其代谢产物进入血液,可引发全身性低度炎症。此外,炎症信号会激活 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞,促进大量促炎性细胞因子的释放,而这些细胞因子正是 AS 病理过程的核心介质<sup>[40]</sup>,它们进一步靶向攻击脊柱、骶髂关节等部位,加重关节和肌腱端炎症,甚至刺激骨赘形成,推动疾病进展。

肠道黏膜在生理状态下通过调控免疫细胞维持对自身抗原的免疫耐受。肠道黏膜屏障一旦受损,肠道免疫微环境发生紊乱,免疫耐受状态被打破,可能诱发或增强自身免疫反应,推动人体从“炎症状态”向“慢性自身免疫疾病”发展。肠道屏障受损也是肠道

微生物失调引发免疫紊乱的介导因素。微生物-肠黏膜免疫系统间稳态的失调会导致紧密连接蛋白的密度改变,肠道通透性增高,从而增加细菌抗原、活化细胞因子及肠源性免疫细胞渗漏入血的风险。此外,肠道黏膜屏障受损可促进 Th17 的过度活化,导致 IL-17、IL-23 和 TNF- $\alpha$  等 AS 关键致病因子的异常分泌,进一步加重 AS 病情<sup>[41]</sup>。Th17 是目前在关节部位发现的与 AS 密切相关的肠源性免疫细胞<sup>[42]</sup>。

## 2 IF 通过调控“肠-关节轴”干预 AS 的作用机制

### 2.1 重塑肠道微生物生态

动物实验表明,禁食可以降低 AS 致病菌的丰度<sup>[43]</sup>。维生素 D 作为肠道微生物的重要调节因子,其含量降低可直接导致肠道微生物紊乱,进而诱发肠道炎症、肠道黏膜屏障受损,并削弱肠道免疫功能<sup>[19]</sup>。IF 已被证实可有效改善人体维生素 D 缺乏症状<sup>[44]</sup>。IF 亦可减少志贺菌、拟杆菌门、粪球菌属和大肠杆菌等肠炎致病菌的富集,同时增加抗炎微生物的富集<sup>[45]</sup>。具体而言,IF 可增加乳酸杆菌、普氏杆菌、双歧杆菌、副拟杆菌属和多形拟杆菌等有益菌的丰度,抑制有害菌繁殖,维持肠道内的酸碱平衡,促进肠道微生物结构的更新与优化,从而降低肠道慢性疾病的发生风险<sup>[46]</sup>。其中双歧杆菌还具有增强肠道屏障功能,抵御有害物质侵入的作用<sup>[47]</sup>。

此外,IF 可显著提高拟普雷沃菌属、普雷沃菌属、丁酸弧菌属和双歧杆菌属等 SCFA 产生菌的丰度<sup>[48]</sup>,进而增加丁酸盐等代谢产物的生成。丁酸盐可抑制促炎因子(如 IL-6、IL-8)释放,促进抗炎因子(如 IL-10)表达,调控 Treg 分化,以维持免疫稳态<sup>[49]</sup>。同时丁酸盐还可增强肠上皮细胞间紧密连接蛋白的表达,降低肠道通透性,防止病原体和毒素进入血液循环,最终有助于缓解 AS 活动期症状。

### 2.2 增强肠道屏障功能

肠道屏障的理化特性稳定及生理功能完善,依赖于肠道干细胞(intestinal stem cell, ISC)与肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)的协同调控<sup>[50]</sup>。研究表明,AS 患者细胞自噬相关基因的表达存在组织特异性,自噬功能减退可加重 AS 的病情<sup>[51]</sup>。IF 可规律且动态性地激活肠道细胞自噬<sup>[52]</sup>,而细胞自噬可以维持 IEC 的更新和 ISC 的维护,从而保持肠道的完整性和正常的代谢功能<sup>[53]</sup>。除调控自噬外,IF 还可通过多重途径改善肠道屏障功能:一方面增加肠道黏蛋

白合成量、杯状细胞数量及小肠绒毛长度,强化物理屏障与化学屏障功能;另一方面降低血浆中肽聚糖含量,保障肠道屏障的完整性<sup>[45]</sup>。

肠道微生物结构的优化是 IF 改善肠道屏障功能的另一重要途径。研究发现,增加肠道内脆弱拟杆菌、双歧杆菌等有益菌丰度,不仅可通过竞争性抑制形成生物保护屏障,阻滞致病菌的黏附与定植,还能促进肠道黏膜免疫系统的发育与成熟,进而改善机体整体免疫功能<sup>[54]</sup>。毛螺菌科作为肠道内重要的有益菌,在维护肠道屏障完整性中发挥关键作用,其机制主要包括两方面:一是该科细菌的代谢产物 SCFA 可通过激活相关信号通路,促进肠道上皮细胞紧密连接蛋白的表达,增强上皮细胞间连接的致密性,降低肠道通透性;二是部分毛螺菌科菌株可通过分泌抗菌物质或竞争营养物质,直接抑制大肠杆菌等肠道致病菌的黏附与定植,降低肠道炎症发生风险。崔月娜等<sup>[55]</sup>研究发现,节食与限时进食两种饮食干预方式,均能显著提升大鼠肠道内毛螺菌科的菌群丰度。

### 2.3 调节免疫炎症反应

IF 可通过多重途径调节免疫炎症反应:一方面,IF 能直接调控细胞因子平衡,显著下调  $\gamma$ -干扰素、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎性细胞因子的表达,同时上调抗炎因子 IL-10 的表达,从而直接减轻过度免疫反应<sup>[56-57]</sup>。另一方面,IF 可精准调控核因子- $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、沉默信息调节因子 1(silence information regulator 1, sirtuin 1, SIRT1)、AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)四大核心信号通路,通过通路间的协同作用实现抗炎效应<sup>[58]</sup>。IF 能有效抑制小鼠体 NF- $\kappa$ B 信号通路的异常激活<sup>[59]</sup>。NF- $\kappa$ B 作为经典的炎症调控信号通路,其激活后可介导促炎性细胞因子的释放与破骨相关基因的表达,阻断该信号通路可显著降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-17 的基因表达水平<sup>[60]</sup>,上调抗炎因子 IL-10 的表达<sup>[61]</sup>,最终实现对 AS 患者症状的缓解作用。SIRT1 与 AMPK 信号通路可通过磷酸化修饰或去乙酰化调控等方式,显著抑制 NF- $\kappa$ B 的慢性激活,进而减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子的释放,从源头降低全身性炎症水平<sup>[62]</sup>。此外, mTOR 信号通路的活性调控与细胞自噬密切相关:当 mTOR 信号通路被抑制时,细胞自噬过程会被显著激活<sup>[63]</sup>。同时,在禁食状态下, AMPK 信号通路也可通过磷酸化自噬相关蛋

白促进细胞自噬启动<sup>[62]</sup>。值得注意的是,自噬不仅是细胞清除受损成分、维持稳态的关键过程,还能通过增强肠道干细胞活性、促进肠道损伤黏膜修复,进一步间接减轻肠道源性炎症,形成“抗炎-修复”的协同效应。

### 3 IF 干预 AS 的临床应用

IF 与传统节食模式的核心差异在于:在保障机体无营养不良风险的前提下,通过“时间限制”而非单纯“热量限制”调控饮食节律。其主要模式包括隔日禁食(alternate-day fasting, ADF)、限时进食(time-restricted feeding, TRF)及全天禁食<sup>[64]</sup>。需要注意的是,部分 IF 方案虽在健康人群中显示效果,但不适用于 AS 患者,尤其是需每日定时服用治疗药物改善症状的患者,如 ADF 中的“隔日过午不食”方案(当日 12:00 至次日 8:00 为禁食期,次日 8:00 至第 3 天 12:00 为进食期)<sup>[65]</sup>。这类方案禁食周期长、进食时间不规律,易导致患者服药时间与进食期冲突,影响药效或增加胃肠道刺激,且长时间禁食可能加重身体耗竭。相比之下,TRF 方案有规律地实行白天进食-晚上禁食的循环,每日均有固定进食期时间,符合人体生物钟节律,且可避免长时间禁食导致的低血糖风险,是当前更适配 AS 患者的 IF 模式,尤其适合需长期服药或合并基础代谢异常的 AS 患者。TRF 主流模式为“禁食-进食”时间配比的固定窗口方案,如 16:8 模式(禁食 16 h 后进入 8 h 进食期)、18:6 模式(禁食 18 h 后进入 6 h 进食期)。针对 AS 患者的生理特点与病情需求,推荐采用 TRF 的 16:8 模式。

#### 3.1 实施方案

禁食期设定为每日 15:00 至次日 7:00。进食期饮食以低淀粉饮食为主,主要进食蔬菜、水果、海鲜、五谷杂粮、坚果和橄榄油,以及少量的牛肉和乳制品。若患者需每日定时服药(如早晚服药),可将服药时间调整至进食期内(如 7:00 后服药,配合早餐;15:00 前服药,配合午餐),避免空腹服药对胃肠道的刺激。

研究表明,TRF 的进食期一般不包括晚餐时段,更有益于人体健康<sup>[65]</sup>。该方案具备三重优势:①禁食期约一半时间与夜间睡眠重合,可显著降低禁食期机体能量需求,减少饥饿感与疲劳感;②符合中医“子午流注”理论,卯时(5:00—7:00)大肠经气血当令,此阶段经 16 h 禁食调理,可助肺气肃降之职,推动大肠传导功能,维持腑气通调,为辰时(7:00—9:00)进食构建生理基础。辰时正值胃经当令,此时胃经气血

充盛、运化功能达峰值,适时进食能最大化提升消化吸收效率;紧随其后的巳时(9:00—11:00)脾经主事,可高效将水谷精微转化为气血津液,完成营养物质的代谢输布<sup>[66]</sup>。从现代生理学视角而言,持续 12 h 以上的禁食期还能调控外周血中多种激素的水平,通过减轻氧化应激反应,进而降低机体炎症负荷,形成多机制的协同效应<sup>[67]</sup>。

#### 3.2 病情监测与应急调整策略

为保障 IF 干预的安全性及有效性,应建立病情监测与应急调整机制。

**3.2.1 病情监测** 核心病情监测指标:强直性脊柱炎疾病活动度评分(ankylosing spondylitis disease activity score, ASDAS)、巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数、脊柱活动度、疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、红细胞沉降率,以及血清 C 反应蛋白、骨钙素、骨性碱性磷酸酶水平。基础生理监测指标:体质量、血压、空腹血糖。

**3.2.2 应急调整** ①若出现腹痛、腹胀,或关节疼痛加重(疼痛 VAS 评分较干预前提高 $\geq 2$ 分),需立即暂停 IF 并就医;②禁食期若出现明显饥饿感、头晕、心慌等低血糖症状,可将 TRF 模式从 16:8 调整为 14:10(禁食 14 h、进食 10 h),逐步提升机体耐受度;③若进食期内无法摄入足量蛋白质(如每日低于推荐量的 80%),可在风湿免疫科医生或临床营养师指导下,补充乳清蛋白粉(每次 20~30 g,随餐或餐后服用);④若 ASDAS 评分 $\geq 2.1$ 分,提示 AS 进入活动期,需立即终止 IF,优先通过药物控制病情,待稳定后再评估是否重启 IF。

#### 3.3 禁忌人群与实施注意事项

绝对禁忌人群:①AS 活动期患者;②合并胃溃疡出血急性期、炎症性肠病活动期、肠梗阻等严重胃肠道疾病者;③体质量指数 $< 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或蛋白质-能量消耗过多者;④合并 I 型糖尿病患者;⑤妊娠期或哺乳期女性及未成年人。

注意事项:启动 IF 前,必须经医生评估病情稳定性,并在临床营养师指导下制定个体化饮食方案,不可自行实施;禁食期需保持充足饮水(每日 1 500~2 000 mL,以温开水、淡茶水为宜,避免含糖饮料),预防脱水;进食期内需均衡摄入蛋白质、膳食纤维、维生素及矿物质,避免因过度限制饮食导致营养不良或电解质紊乱;每周减重超过基础体质量的 1%,需调整方案、补充营养。

#### 4 小 结

“肠-关节轴”与 AS 有密切关系,肠道微生物及其代谢产物失调和肠道黏膜屏障损伤对 AS 有重要影响,IF 可通过重塑肠道微生物生态、增强肠道屏障功能、调节免疫炎症反应等机制调控“肠-关节轴”以干预 AS。IF 干预 AS 的临床应用,推荐采用 TRF 的 16:8 模式,但需注意禁忌人群,做好病情监测与应急调整,保障患者安全。

虽然现有研究已初步证实 IF 用于 AS 患者的日常管理有协同治疗作用,但仍缺乏多中心、大样本的前瞻性队列研究对其效果进行验证。目前尚无针对 AS 患者的标准化、个体化饮食调节方案,IF 的核心参数(如禁食时长/频率、干预周期)与 AS 患者病情分期、合并基础疾病的适配性尚未明确。探讨 IF 干预 AS 的作用机制和临床应用为 AS 患者的非药物治疗提供了新的思路和参考,未来尚需进一步研究验证其效果,并进行个体化、精准化干预方案的探索。

#### 参考文献

- [1] NAVARRO-COMPÁN V, SEPRIANO A, CAPELUSNIK D, et al. Axial spondyloarthritis [J]. *The Lancet*, 2025, 405 (10473): 159 - 172.
- [2] 王睿尧,康武林,秦鹏俊,等. 中西医治疗强直性脊柱炎的研究进展[J]. *世界中医药*, 2022, 17(21): 3107 - 3111.
- [3] VAN DER HEIJDE D, BARALIAKOS X, SIEPER J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(11): 1515 - 1523.
- [4] 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.
- [5] DUREGON E, POMATTO-WATSON L C D D, BERNIER M, et al. Intermittent fasting: from calories to time restriction [J]. *Geroscience*, 2021, 43(3): 1083 - 1092.
- [6] VERNIERI C, FUCA G, LIGORIO F, et al. Fasting-mimicking diet is safe and reshapes metabolism and antitumor immunity in patients with cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 90 - 107.
- [7] BARATI M, GHAHREMANI A, NAMDAR AHMADABAD H. Intermittent fasting: a promising dietary intervention for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(10): 103408.
- [8] BROGI S, TABANELLI R, PUCA S, et al. Intermittent fasting: myths, fakes and truth on this dietary regimen approach [J]. *Foods*, 2024, 13(13): 4123.
- [9] 张熙冰,牛玲,刘方,等. 热量限制与间歇性禁食对炎症及代谢疾病的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(12): 1 - 9.
- [10] 王振东,杨娟娟,李浩林,等. 强直性脊柱炎的发病机制及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(22): 289 - 298.
- [11] WATAD A, CUTHBERT R J, AMITAL H, et al. Enthesitis: much more than focal insertion point inflammation [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(7): 41.
- [12] 陈悦宁,刘宏潇. 聚焦固有和适应性免疫在强直性脊柱炎机制研究中的紧迫感与切入点[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(6): 1497 - 1503.
- [13] 杨德仪,林靖涵,王涛,等. 中药调控肠道菌群代谢产物干预疾病研究进展[J]. *生物工程学报*, 2025, 41(6): 2236 - 2255.
- [14] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020 - 1032.
- [15] LIU G, HAO Y, YANG Q, et al. The association of fecal microbiota in ankylosing spondylitis cases with c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8884324.
- [16] 任彩英,郑洁,赵莉平. 基于肠-关节轴理论探讨针灸治疗膝关节骨性关节炎[J]. *针灸临床杂志*, 2024, 40(12): 1 - 5.
- [17] ZAISS M M, JOYCE WU H J, MAURO D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(4): 224 - 237.
- [18] 谭城举,金红波,黎小东,等. 强直性脊柱炎的病因、发病机制及预防研究进展[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(6): 672 - 675.
- [19] 彭元直,丁国永. 维生素 D 对强直性脊柱炎作用机制及流行病学研究现状[J]. *中华风湿病学杂志*, 2024, 28(12): 1 - 6.
- [20] 梁仙志,廖旻晶,王宏波,等. 肠道微生物群与部分人类疾病的研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(12): 5874 - 5880.
- [21] 黄媛媛,陈华国,谢文,等. 多糖与肠道菌群相互作用及其构效关系研究进展[J]. *微生物学通报*, 2022, 49(6): 2325 - 2346.
- [22] ZHAO T, WEI Y, ZHU Y, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: from pathogenesis to novel therapeutic opportunities [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1007165.
- [23] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty

- acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332–1345.
- [24] WANG X, CAI Z, WANG Q, et al. Bacteroides methylmalonyl-CoA mutase produces propionate that promotes intestinal goblet cell differentiation and homeostasis [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(1): 63–78.
- [25] FRISCIC J, DÜRHOLOZ K, CHEN X, et al. Dietary derived propionate regulates pathogenic fibroblast function and ameliorates experimental arthritis and inflammatory tissue priming[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1643.
- [26] CHUN E, LAVOIE S, FONSECA-PEREIRA D, et al. Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity[J]. *Immunity*, 2019, 51(5): 871–884.
- [27] LIU B Y, YE B Q, ZHU X X, et al. An inducible circular RNA circKcnt2 inhibits ILC3 activation to facilitate colitis resolution[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4076.
- [28] MARTIN-GALLAUSIEUX C, BÉGUET-CRESTEL F, MARINELLI L, et al. Butyrate produced by gut commensal bacteria activates TGF-beta1 expression through the transcription factor SP1 in human intestinal epithelial cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9742.
- [29] SUN Q, JI Y C, WANG Z L, et al. Sodium butyrate alleviates intestinal inflammation in mice with necrotizing enterocolitis[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6259381.
- [30] SCHROEDER B O, BIRCHENOUGH G M H, STAHLMAN M, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 27–40.
- [31] HU C, XU B, WANG X, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate group 3 innate lymphoid cells in HCC[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 48–64.
- [32] 彭丹, 何秋水, 张晶. 肠道菌群代谢产物对免疫细胞的作用[J]. *现代免疫学*, 2022, 42(4): 317–322.
- [33] BRAUN J. Fast, present and future of the concept of spondyloarthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2025, 27(1): 15.
- [34] 杨娟娟, 李浩林, 王振东, 等. 强直性脊柱炎的骨免疫学机制及中医药治疗的研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(8): 1264–1271.
- [35] RAZA I, CLARKE A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681105.
- [36] PETTA I, FRAUSSEN J, SOMERS V, et al. Interrelation of diet, gut microbiome, and autoantibody production[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 439.
- [37] ZHAI L J, BELL A, LADOMERSKY E, et al. Immunosuppressive IDO in cancer: mechanisms of action, animal models, and targeting strategies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1185.
- [38] 张淑红, 吴夏青, 王红娟, 等. 天然产物修复肠道屏障缓解溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(5): 1014–1023.
- [39] POTHOVEN K L, SCHLEIMMER R P. The barrier hypothesis and oncostatin M: restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease [J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(3): e1341367.
- [40] 杨娟娟, 陈平, 王海东, 等. 基于 IL-17A/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨五劳七伤方对强直性脊柱炎小鼠病理性新骨形成的影响[J]. *中成药*, 2026, 48(3): 806–815.
- [41] 邢立来, 刘君, 孙尧尧, 等. 中药调控肠道菌群治疗类风湿关节炎机制研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2025, 47(2): 281–285.
- [42] 雷张妮, 厉英超. 炎症性肠病伴发中轴型脊柱关节炎的研究进展[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44(11): 778–782.
- [43] KOHL K D, AMAYA J, PASSEMENT C A, et al. Unique and shared responses of the gut microbiota to prolonged fasting: a comparative study across five classes of vertebrate hosts[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2014, 90(3): 883–894.
- [44] 孙桂丽, 邓志杰, 黄丽婵, 等. “5+2”间歇性断食模式对体重超标患者的临床效果研究[J]. *医学综述*, 2021, 27(3): 598–603.
- [45] 陈语涵, 郑萍. 间歇性禁食对动物肠道健康的影响研究进展[J]. *动物营养学报*, 2024, 36(4): 2143–2154.
- [46] HU X W, XIA K, DAI M H, et al. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves obesity and host energy metabolism [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1): 19.
- [47] 李亦汉, 王琳琳, 赵建新, 等. 两歧双歧杆菌 CCFM1167 通过提升肠道中乙酸水平以抑制炎症从而缓解便秘[J]. *食品与发酵工业*, 2023, 49(6): 35–41.
- [48] 卫钰成, 杨敏敏, 施琳, 等. 滇黄精水提物联合间歇性禁食通过调节肠道菌群改善高脂饮食诱导的小鼠肥胖及肝损伤[J]. *食品与发酵工业*, 2022, 48(13): 91–102.
- [49] 汪涛, 王顺谱, 闵友江, 等. 肠道菌群与类风湿关节炎的因果关系: GWAS 数据欧洲群体资料分析[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(35): 7663–7668.
- [50] CATTERSON J H, KHERICHA M, DYSON M C, et al. Short-term, intermittent fasting induces long-lasting gut health and TOR-independent lifespan extension[J]. *Current Biology*, 2018, 28(11): 1714–1724.
- [51] 唐乙萍, 董曾荣, 青玉凤. 强直性脊柱炎发病机制中的细胞自噬[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(4): 376–380.

- [52] ZHANG A, WANG J, ZHAO Y, et al. Intermittent fasting, fatty acid metabolism reprogramming, and neuroimmune microenvironment: mechanisms and application prospects [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1485632.
- [53] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 86 – 103.
- [54] WU Y, HANG Z, LEI T, et al. Intestinal flora affect Alzheimer's disease by regulating endogenous hormones [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(12): 3565 – 3582.
- [55] 崔月娜, 陈晓瑜, 梁美婷, 等. 节食与限时进食小鼠代谢指标及肠道菌群分布差异 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(30): 6449 – 6456.
- [56] RUIZ A, CERDÓ T, JÁUREGUI R, et al. One-year calorie restriction impacts gut microbial composition but not its metabolic performance in obese adolescents [J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(4): 1536 – 1551.
- [57] FITZGERALD K C, TYRY T, SALTER A, et al. A survey of dietary characteristics in a large population of people with multiple sclerosis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 22: 12 – 18.
- [58] LIU T, ZHANG L, JOO D, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [59] 任杰, 杨凯. 间歇性禁食通过 NF- $\kappa$ B 通路减轻牙周炎小鼠牙槽骨吸收 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2025, 41(4): 201 – 204.
- [60] MULAS A, CIENFUEGOS S, EZPELETA M, et al. Effect of intermittent fasting on circulating inflammatory markers in obesity: a review of human trials [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1146924.
- [61] RAZEGHI JAHROMI S, GHAEMI A, ALIZADEH A, et al. Effects of intermittent fasting on experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2016, 15(3): 212 – 219.
- [62] MAYOR E. Neurotrophic effects of intermittent fasting, calorie restriction and exercise: a review and annotated bibliography [J]. *Front Aging*, 2023, 4: 1161814.
- [63] ZHAO Y, JIA M, CHEN W, et al. The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182: 206 – 218.
- [64] 孙铭雨, 辛婧, 程爱斌, 等. 间歇性禁食与代谢相关脂肪性肝病的研究进展 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(4): 742 – 746.
- [65] ULGHERAIT M, MIDOUN ADIL M, PARK S, et al. Circadian autophagy drives iTRF-mediated longevity [J]. *Nature*, 2021, 598(7880): 353 – 358.
- [66] 邓亚胜, 林江, 兰太进, 等. 基于子午流注的间歇性禁食干预策略 [J]. *中医杂志*, 2025, 66(20): 2109 – 2114.
- [67] LI Z, HEBER D. Intermittent fasting [J]. *JAMA*, 2021, 326(13): 1338.

(收稿日期: 2025-10-14 本文编辑: 杨雅)

(上接第 43 页)

- [16] XUE J, SUAREZ J S, MINAAI M, et al. HMGB1 as therapeutic target in disease [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3406 – 3419.
- [17] 孙兴翔, 孔令俊, 邓叶龙, 等. HMGB1 调控成骨细胞相关信号通路作用机制研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(9): 1372 – 1376.
- [18] YANG Q B, ZHANG M Y, YANG L, et al. Deficiency of histone deacetylases 3 in macrophage alleviates monosodium urate crystals induced gouty inflammation in mice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 96.
- [19] WATSON N, KUPPUSWAMY S, LEDFORD W L, et al. The role of HDAC3 in inflammation: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1419685.
- [20] XU H, XU B. BMSC derived exosomes ameliorate osteoarthritis by inhibiting pyroptosis of cartilage via delivering miR 326 targeting HDAC3 and STAT1//NF  $\kappa$ B p65 to chondrocytes [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 9972805.
- [21] ANGOLLILLI C, KABALA P A, GRABIEC A M, et al. Histone deacetylase 3 regulates the inflammatory gene expression programme of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 277 – 285.
- [22] ASKARI A, ARASTEH P, HOMAYOUNFAR R, et al. The role of adipose tissue secretion in the creation and pain level in osteoarthritis [J]. *Endocr Regul*, 2020, 54(1): 6 – 13.
- [23] SATO H, MURAOK S, KUSUNOKI N, et al. Resistin upregulates chemokine production by fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 263.
- [24] XIE H, FAN Q, MA Z, et al. Resistin gene polymorphism is an influencing factor of postoperative pain for Chinese patients [J]. *Pain Physician*, 2020, 23(6): E695 – E702.
- [25] AN F, ZHANG L, GAO H, et al. Variants in RETN gene are associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head risk among Han Chinese people [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 96.

(收稿日期: 2025-06-05 本文编辑: 杨雅)