

硬皮病与肠道菌群相关性的研究进展

钟雅楠^{1*}, 赵 钢^{2#}, 吴洪艳¹

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院周围血管病二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年9月23日; 录用日期: 2024年10月15日; 发布日期: 2024年10月24日

摘 要

硬皮病, 又称系统性硬化症(Systemic Sclerosis, SSc), 是一种复杂的自身免疫性结缔组织疾病, 其特征是皮肤和内脏器官的广泛纤维化、弥漫性微血管病变和免疫调节障碍。肠道菌群通过调节炎症和成纤维细胞分化过程从而促进了硬皮病患者的皮肤、肺、心脏和胃肠道组织的纤维化并且对免疫系统产生影响。该文综述了硬皮病患者的肠道菌群特征以及相关药物、营养支持、饮食干预、益生菌和粪便菌群移植在硬皮病治疗方面的最新研究进展, 为临床防治硬皮病提供新的理念和方法。

关键词

硬皮病, 肠道菌群, 研究进展

Research Progress of the Correlation between Scleroderma and Intestinal Flora

Yanan Zhong^{1*}, Gang Zhao^{2#}, Hongyan Wu¹

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Second Department of Peripheral Vascular Disease, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Sep. 23rd, 2024; accepted: Oct. 15th, 2024; published: Oct. 24th, 2024

Abstract

Scleroderma, also known as Systemic Sclerosis (SSc), is a complex autoimmune connective tissue disease characterized by extensive fibrosis of the skin and internal organs, diffuse microangiopathy, and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 钟雅楠, 赵钢, 吴洪艳. 硬皮病与肠道菌群相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 1283-1288.
DOI: 10.12677/acm.2024.14102798

impaired immune regulation. The intestinal flora promotes fibrosis in skin, lung, heart and gastrointestinal tissues of scleroderma patients by regulating inflammatory and fibroblast differentiation processes and has an impact on the immune system. This article reviews the characteristics of the gut flora in scleroderma patients and recent research advances in the treatment of scleroderma with relevant medications, nutritional support, dietary interventions, probiotics, and fecal microbiota transplantation to provide new concepts and approaches for the clinical management of scleroderma.

Keywords

Scleroderma, Intestinal Flora, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

硬皮病，又称系统性硬化症(Systemic Sclerosis, SSc)，是一种复杂的自身免疫性结缔组织疾病，其特征是皮肤和内脏器官的广泛纤维化、弥漫性微血管病变和免疫调节障碍[1]。在美国，硬皮病的年发病率估计为每百万成年人 19.3 例，女性患病率是男性的 5 倍[2]。胃肠道是硬皮病中仅次于皮肤的第二大受累器官，90%以上的患者在病程中出现消化道受累[3]。硬皮病胃肠道受累的发病机制包括肠道结缔组织纤维化、血管损伤、平滑肌细胞炎症和萎缩以及胶原沉积或自身抗体导致的肌间神经功能障碍[3]。在疾病的早期，炎症占主导地位，而晚期则以纤维化为主要病理特征[4]。由于以上机制，使得硬皮病可以影响从口腔到肛门直肠的整个消化系统，研究显示，94%的患者存在上消化道症状，79%的患者有下消化道受累[5]，临床表现为腹胀、过早饱腹、腹痛、便秘、腹泻、大便失禁等，严重影响患者的心理健康和生活质量[6]。近年来，肠道微生物群及其代谢产物在自身免疫性疾病发病机制中的作用成为研究热点。因此，本文综述硬皮病与肠道菌群相关性的研究进展，为了解肠道菌群在硬皮病发病及诊治中的作用提供思路。

2. 肠道菌群与硬皮病的联系

2.1. 肠道菌群的概述

肠道微生物群由数以万计的微生物组成，包括细菌、病毒、真菌、噬菌体、古细菌等[7]。大多数微生物群由共生细菌组成，它们在碳水化合物的消化、营养物质的吸收、维生素的合成、能量代谢、免疫系统的成熟和激活以及定植病原体的清除等多种生理过程中发挥重要作用[8]。

肠道微生物通过影响肠道局部环境及肝肠循环等与多种消化系统疾病关系密切，如炎症性肠病、肠道感染性疾病、肝硬化、自身免疫性肝病等[9]，而肠道微生物及其代谢产物也通过影响宿主的免疫系统从而与多种其他系统疾病发生联系，如肥胖、营养不良、糖尿病、动脉硬化、呼吸系统疾病、肝脏疾病等[10]。此外，微生物组-肠-脑轴通过代谢、免疫和神经元途径介导胃肠道和中枢神经系统之间的通讯[11]。随着基因测序技术的发展，风湿免疫领域的学者也开始关注自身免疫性疾病患者肠道中菌群的变化。

2.2. 硬皮病患者的肠道菌群特征

对硬皮病患者的粪便微生物群进行分析，收集到的序列可分为五个门：厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门和疣微菌门[12]。其中，拟杆菌门的相对丰度低于厚壁菌门，而厚壁菌门与拟杆菌门的比

例变化可能会对人类健康产生重要影响。据报道, 系统性红斑狼疮患者的厚壁菌门与拟杆菌门的比例较低[13], 而类风湿关节炎和干燥综合征中厚壁菌门的相对丰度相对增加[14]。早期研究显示, 厚壁菌门中的毛螺菌科的比例与粪便蛋白酶活性呈正相关[15], 而粪便丝氨酸蛋白酶在肠易激综合征患者中增加, 其水平升高与肠道通透性增加有关, 并可能导致直肠敏感性过高[16], 因此有理由怀疑厚壁菌门的增加可能是导致腹泻症状的原因之一。另一项宏基因组测序研究同样揭示了硬皮病患者肠道菌群中拟杆菌门持续减少, 厚壁菌门持续增加的趋势, 此外这项研究还发现厚壁菌门中的多种机会性致病菌和典型的口腔链球菌种(包括三种韦荣球菌和五种链球菌)明显过多, 与健康对照者相比, 另枝杆菌和普拉梭菌均减少[17]。在 Patrone 等人的实验中发现, 肠道受累的硬皮病患者与健康对照者相比其乳酸杆菌、罗伊氏乳杆菌和不动杆菌的丰度较高, 而双歧杆菌、罗斯氏菌、梭菌和瘤胃球菌的丰度较低。而无胃肠道受累的硬皮病患者其肠道微生物群与对照组更相似, 但唾液链球菌的比例更高[18]。普拉梭菌和罗斯氏菌是肠道中丁酸的主要生产者, 丁酸可通过抑制 NF- κ B 转录因子活化、上调 PPAR γ 信号通路和抑制干扰素 γ 来减轻肠道粘膜炎症[19]-[21]。双歧杆菌和乳酸杆菌一般在炎症状态下减少, 在 Patrone 等人的研究结果中, 双歧杆菌丰度降低, 乳酸杆菌丰度增加, 然而在 Volkmann 的研究中, 二者的丰度皆增加, 一种可能的解释是细菌丰度的差异源于样本来源的不同, Patrone 等人的研究使用粪便样本, 而 Volkmann 及其合作者的样本来源于盲肠和乙状结肠黏膜灌洗样本[18]。

2.3. 肠道菌群对硬皮病纤维化的影响

硬皮病的纤维化过程依赖于成纤维细胞的过度激活和稳态的丧失, 导致成纤维细胞在外周组织中分化为代谢活跃的肌成纤维细胞。成纤维细胞和肌成纤维细胞的激活导致胶原蛋白过度沉积, 促进了硬皮病患者的皮肤、肺、心脏和胃肠道组织的纤维化[22]。肠道微生物失调可能与不同器官的纤维化发展有关, 一些肠道微生物可能在调节炎症和成纤维细胞分化中发挥重要作用, 从而调节细胞外基质的合成[23]。另枝杆菌主要存在于健康人的肠道中, 表达甲基丙二酰辅酶 a 外聚酶, 可以产生丙酸, 在肝纤维化、结肠炎、癌症免疫疗法、心血管疾病中具有保护作用, 另枝杆菌的减少促进了具有抗炎机制的短链脂肪酸(SCFAs)的减少, 从而加速了纤维化疾病, 如非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪性肝病的进程[24]。毛螺菌科、无性杆菌属和考拉杆菌属与胶原酶 MMP-1 呈正相关, MMP-1 可分解 I、II 和 III 型间质胶原蛋白, 一项研究表明, 硬皮病患者的皮肤活检中 MMP-1 表达水平降低, 可能导致皮肤纤维化的产生[25]。

2.4. 肠道菌群对硬皮病免疫系统的影响

一项研究将 90 例硬皮病患者的粪便微生物组的宏基因组图谱、58 例 IgG4 相关疾病(IgG4-RD)患者和 165 例健康个体的宏基因组图谱进行了比较。结果显示, 硬皮病和 IgG4-RD 都与 HLA 位点的多态性有关, 并以 CD4⁺ T 细胞包括分泌细胞毒性 CD4⁺ T 细胞(CTL)的 IFN- γ 、IL-1 β 和 TGF- β 的异常亚群为特征, 表明这些疾病可能源于对微生物信号的免疫识别功能失调。菌种的附属基因含量分析表明, 在 IgG4-RD 和硬皮病中, 可诱导 Th17 细胞活化的迟缓埃格特菌富集, 而在硬皮病中, 产同型半胱氨酸的鲍氏杆菌优先定植。疾病微生物组中经典的甲羟戊酸途径、羟脯氨酸脱水酶和纤连蛋白结合蛋白的过量反映了与纤维化相关的宿主免疫识别和细胞外基质利用方面的潜在功能差异[11]。

3. 硬皮病的肠道菌群干预策略

3.1. 药物干预

食管受累几乎发生在所有硬皮病患者中, 临床表现为吞咽困难、胃食管反流、胃灼热等, 质子泵抑制剂(PPI)常用于改善硬皮病患者的临床症状并预防食管并发症[2]。当肠道中存在更广泛的胃肠动力障碍

时,应在 PPI 中加入一般促动力药,已知用于硬皮病的此类药物包括吡啶斯的明和普卡必利。吡啶斯的明是乙酰胆碱酯酶抑制剂,通过延长乙酰胆碱对平滑肌的作用时间从而改善腹胀气及尿潴留,临床更常用于重症肌无力的治疗。而普卡必利是 5-HT₄ 受体激动剂,选择性地作用于人结肠环状平滑肌的 5-HT₄ 受体,促进乙酰胆碱释放,从而增加肠蠕动反射,有效缓解便秘症状[26]。替加色罗、依托必利、多潘立酮和甲氧氯普胺等促胃动力药物可能会进一步增强食管运动和肠道蠕动,改善胃排空和食管括约肌压力,然而只有少量数据表明这种方法长期有效[2]。抗腹泻药洛哌丁胺可通过增强肛门括约肌张力和降低大便含水量从而适用于肛门括约肌无力和大便失禁患者,但结肠传输缓慢的患者应慎用[11]。小肠细菌过度生长(SIBO)是硬皮病患者的常见并发症之一,可加重腹泻、腹痛、腹胀和营养吸收不良等胃肠道症状[3]。在前期的荟萃分析中报道抗生素可有效治疗 SIBO,利福昔明是利福霉素 SV 的半合成衍生物,具有胃肠道吸收低的特点,抗菌谱涵盖革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌,兼顾需氧菌和厌氧菌,具有强大的杀菌作用。多数研究者建议使用利福昔明较高剂量(1200 或 1600 mg/天),以 7~10 天为一疗程或作为一种循环疗法。目前建议间歇性或轮换抗生素治疗 SIBO,但关于抗生素种类的选择、剂量和治疗持续时间尚未达成明确共识,且长期使用广谱抗生素易导致抗生素耐药性增加、患者不耐受、肠道菌群失调等问题的发生[27]。

3.2. 营养支持

营养不良是硬皮病众多胃肠道表现的共同特征,约 18% 的患者出现营养不良,随着胃肠道症状的加重,营养不良的风险也会增加[28]。有营养不良风险的患者需要根据疾病的严重程度进行不同的干预方式,其形式包括口服营养补充剂(ONS)、肠内营养(EN)、肠外营养(PN)。当硬皮病患者初步诊断为营养不良时,应进行 ONS;如果患者存在吞咽困难、有误吸风险或者改良的口服营养补充剂不足以满足营养需求时,采用 EN;若发生因胃肠道严重纤维化而导致的肠衰竭时,ONS 或者 EN 并不能维持生命,此时 PN 成为首选疗法[29]。

3.3. 饮食干预

大约 40% 的硬皮病患者存在乳糖和果糖吸收不良,一项前瞻性研究显示,低发酵、低聚糖、二糖、单糖和多元醇(FODMAPs)饮食可将果糖吸收不良患者的腹泻症状从 31.3% 降至 6.3% ($p = 0.022$),无乳糖饮食也会有所帮助[30]。针对患有小肠细菌过度生长的硬皮病患者,在 FODMAPs 饮食的基础上推荐中链甘油三酯(MCT),以增加脂肪对能量需求的覆盖率[27]。MCT 在预防肥胖,改善糖、脂、胆固醇代谢,提高免疫力和抗菌作用方面具有良好的效果[31]。此外,无麸质饮食、低摄入肉类和乳制品的地中海饮食会影响肠道微生物群,可能会改善硬皮病相关的胃肠道症状[1]。

3.4. 益生菌

在 1 项开放标签研究报告中发现,布拉氏酵母菌单药治疗或与甲硝唑联合治疗具有良好的耐受性,并且可以有效改善 SIBO 阳性的硬皮病患者的胃肠道结局[32]。Frech 等人在 2011 年的一项研究中纳入了 10 名因胃肠道受累而出现中度至重度腹胀的硬皮病患者。他们在每天服用婴儿双歧杆菌或乳酸杆菌 2 个月,其加州大学洛杉矶分校硬皮病临床试验联盟胃肠道 2.0 评分(UCLA GIT 2.0) (ES = 0.82)、腹胀(ES = 1.76)、反流(ES = 0.33)和情绪量表(ES = 0.18)均有显著改善[33]。在另一项随机安慰剂对照双盲临床试验中,硬皮病患者每天服用由副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌和乳双歧杆菌组成的益生菌胶囊($n = 37$)或麦芽糊精胶囊($n = 36$),8 周后治疗组和对照组在 UCLA GIT 2.0 评分或胃肠道症状方面没有差异,但与对照组相比,益生菌组的促炎性 Th17 细胞显著减少。这些研究表明,尽管益生菌治疗可能有效,但需要连续服用 2 个月以上才有可能改变肠道微生物群、减少肠道炎症和改善症状[1]。

3.5. 粪便菌群移植

粪便菌群移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者肠道内,重建新的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗,已在肥胖、炎症性肠病、代谢综合征、糖尿病等试验性治疗中取得良好效果[34]。一项研究结果显示,FMT干预后,硬皮病患者的腹胀、腹泻等下消化道症状有所改善,十二指肠上皮中CD64的表达显著减少,KLF2基因表达高于对照组,某些肠道细菌可在外膜上表达特定蛋白质,通过CD64的高亲和力受体IgG (Fcγ-R1)发出信号,从而减轻炎症,FMT通过诱导KLF2上调进一步减轻十二指肠炎症和纤维化。然而,针对硬皮病的FMT研究仍处于少数,且结肠镜给药存在操作不当的相关风险,患者易因供体中存在无法清除的病原体而感染耐药菌株产生不良反应等问题[25]。

4. 小结与展望

硬皮病以皮肤和内脏器官广泛纤维化、弥漫性微血管病变和免疫调节障碍为特征。直到目前,硬皮病仍无法治愈,治疗的重点是控制并发症和缓解症状。肠道微生物及代谢产物参与纤维化过程并减轻炎症反应。因此,寻找特征性肠道菌群和代谢产物,进一步分析其与疾病发病机制的相关性,从而找到治疗硬皮病的有效方法,或许将成为下一步的研究重点。

参考文献

- [1] Lemos, M.P.C., Zucoloto, T.G., Oliveira, M.C. and de Oliveira, G.L.V. (2021) Dysbiosis and Gut Microbiota Modulation in Systemic Sclerosis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, **28**, e568-e573. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001748>
- [2] Nassar, M., Ghernautan, V., Nso, N., Nyabera, A., Castillo, F.C., Tu, W., *et al.* (2022) Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: An Updated Review. *Medicine*, **101**, e31780. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000031780>
- [3] McFarlane, I.M., Bhamra, M.S., Kreps, A., Iqbal, S., Al-Ani, F., Saladini-Aponte, C., Grant, C., Singh, S., Awwal, K., Koci, K., Saperstein, Y., Arroyo-Mercado, F.M., Laskar, D.B. and Atluri, P. (2018) Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Sunnyvale, Calif.)*, **8**, 235.
- [4] Denton, C.P., Black, C.M. and Abraham, D.J. (2006) Mechanisms and Consequences of Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, **2**, 134-144. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0115>
- [5] Thoua, N.M., Bunce, C., Brough, G., Forbes, A., Emmanuel, A.V. and Denton, C.P. (2010) Assessment of Gastrointestinal Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis in a UK Tertiary Referral Centre. *Rheumatology*, **49**, 1770-1775. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq147>
- [6] Franck-Larsson, K., Graf, W. and Rönnblom, A. (2009) Lower Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Patients with Systemic Sclerosis: A Population-Based Study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 176-182. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32831dac75>
- [7] Donaldson, G.P., Lee, S.M. and Mazmanian, S.K. (2015) Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, **14**, 20-32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>
- [8] Lozupone, C.A., Stombaugh, J.I., Gordon, J.I., Jansson, J.K. and Knight, R. (2012) Diversity, Stability and Resilience of the Human Gut Microbiota. *Nature*, **489**, 220-230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
- [9] 王艳婷, 金延春, 任科雨, 等. 肠道微生物-免疫轴与疾病[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(5): 1112-1115+1122.
- [10] Schroeder, B.O. and Bäckhed, F. (2016) Signals from the Gut Microbiota to Distant Organs in Physiology and Disease. *Nature Medicine*, **22**, 1079-1089. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>
- [11] McMahan, Z.H., Kulkarni, S., Chen, J., Chen, J.Z., Xavier, R.J., Pasricha, P.J., *et al.* (2023) Systemic Sclerosis Gastrointestinal Dysmotility: Risk Factors, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Nature Reviews Rheumatology*, **19**, 166-181. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00900-6>
- [12] Russo, E., Bellando-Randone, S., Carboni, D., Fioretto, B.S., Romano, E., Baldi, S., *et al.* (2023) The Differential Crosstalk of the Skin-Gut Microbiome Axis as a New Emerging Actor in Systemic Sclerosis. *Rheumatology*, **63**, 226-234. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead208>
- [13] Hevia, A., Milani, C., López, P., Cuervo, A., Arboleya, S., Duranti, S., *et al.* (2014) Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *mBio*, **5**, e01548-14. <https://doi.org/10.1128/mbio.01548-14>

- [14] Rogier, R., Evans-Marin, H., Manasson, J., van der Kraan, P.M., Walgreen, B., Helsen, M.M., *et al.* (2017) Alteration of the Intestinal Microbiome Characterizes Preclinical Inflammatory Arthritis in Mice and Its Modulation Attenuates Established Arthritis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 15613. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15802-x>
- [15] Carroll, I.M., Ringel-Kulka, T., Ferrier, L., Wu, M.C., Siddle, J.P., Bueno, L., *et al.* (2013) Fecal Protease Activity Is Associated with Compositional Alterations in the Intestinal Microbiota. *PLOS ONE*, **8**, e78017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078017>
- [16] Gece, K., Roka, R., Ferrier, L., Leveque, M., Eutamene, H., Cartier, C., *et al.* (2008) Increased Faecal Serine Protease Activity in Diarrhoeic IBS Patients: A Colonic Luminal Factor Impairing Colonic Permeability and Sensitivity. *Gut*, **57**, 591-599. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.140210>
- [17] Plichta, D.R., Somani, J., Pichaud, M., Wallace, Z.S., Fernandes, A.D., Perugino, C.A., *et al.* (2021) Congruent Microbiome Signatures in Fibrosis-Prone Autoimmune Diseases: IgG4-Related Disease and Systemic Sclerosis. *Genome Medicine*, **13**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00853-7>
- [18] Patrone, V., Puglisi, E., Cardinali, M., Schnitzler, T.S., Svegliati, S., Festa, A., *et al.* (2017) Gut Microbiota Profile in Systemic Sclerosis Patients with and without Clinical Evidence of Gastrointestinal Involvement. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 14874. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14889-6>
- [19] Inan, M.S., Rasoulpour, R.J., Yin, L., Hubbard, A.K., Rosenberg, D.W. and Giardina, C. (2000) The Luminal Short-Chain Fatty Acid Butyrate Modulates NF- κ B Activity in a Human Colonic Epithelial Cell Line. *Gastroenterology*, **118**, 724-734. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70142-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70142-9)
- [20] Schwab, M., Reynders, V., Loitsch, S., Steinhilber, D., Stein, J. and Schröder, O. (2007) Involvement of Different Nuclear Hormone Receptors in Butyrate-Mediated Inhibition of Inducible NF κ B Signalling. *Molecular Immunology*, **44**, 3625-3632. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.04.010>
- [21] Klampfer, L., Huang, J., Sasazuki, T., Shirasawa, S. and Augenlicht, L. (2003) Inhibition of Interferon Gamma Signaling by the Short Chain Fatty Acid Butyrate. *Molecular Cancer Research: MCR*, **1**, 855-862.
- [22] Katsumoto, T.R., Whitfield, M.L. and Connolly, M.K. (2011) The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **6**, 509-537. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130312>
- [23] Zhan, S., Li, N., Liu, C., Mao, R., Wu, D., Li, T., *et al.* (2021) Intestinal Fibrosis and Gut Microbiota: Clues from Other Organs. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 694967. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.694967>
- [24] Parker, B.J., Wearsch, P.A., Veloo, A.C.M. and Rodriguez-Palacios, A. (2020) The Genus Alistipes: Gut Bacteria with Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00906>
- [25] Strahm, N., Didriksen, H., Fretheim, H., Molberg, Ø., Midtvedt, Ø., Farstad, I.N., *et al.* (2023) Effects of Faecal Microbiota Transplantation on the Small Intestinal Mucosa in Systemic Sclerosis. *Rheumatology*, **62**, 2918-2929. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead014>
- [26] 李凯园, 独艳然, 宋丹琳, 等. 普芦卡必利治疗慢性功能性便秘有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 胃肠病学, 2021, 26(8): 471-476.
- [27] Bures, J. (2010) Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 2978-2990. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i24.2978>
- [28] Ferreli, C., Gasparini, G., Parodi, A., Cozzani, E., Rongioletti, F. and Atzori, L. (2017) Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **53**, 306-336. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8625-4>
- [29] Murtaugh, M.A. and Frech, T.M. (2013) Nutritional Status and Gastrointestinal Symptoms in Systemic Sclerosis Patients. *Clinical Nutrition*, **32**, 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.005>
- [30] Marie, I., Leroi, A., Gourcerol, G., Levesque, H., Menard, J. and Ducrotte, P. (2016) Lactose Malabsorption in Systemic Sclerosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 1123-1133. <https://doi.org/10.1111/apt.13810>
- [31] 张星弛, 韩培涛, 李晓莉, 等. 中链甘油三酯的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(23): 220-224.
- [32] García-Collinot, G., Madrigal-Santillán, E.O., Martínez-Bencomo, M.A., Carranza-Muleiro, R.A., Jara, L.J., Vera-Lastra, O., *et al.* (2019) Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 1134-1143. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05830-0>
- [33] Frech, T.M., Khanna, D., Maranian, P., Frech, E.J., Sawitzke, A.D. and Murtaugh, M.A. (2011) Probiotics for the Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Gastrointestinal Bloating/Distention. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **29**, S22-S25.
- [34] 戴张晗, 郑青, 冉志华, 等. 粪便菌群移植在炎症性肠病治疗中的应用[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(4): 283-285.