

• 综 述 •

益生菌治疗自身免疫病的研究进展

李文杰, 林 琳*

厦门医学院, 福建 厦门 361023

摘 要: 益生菌是一类活的非致病性微生物, 大量摄入能够使人体肠道菌群正常化, 并对健康有潜在益处。自身免疫病是一类由于自身免疫耐受被打破而导致器官组织损害的慢性炎症性疾病, 包括常见的类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化等, 其发病率呈逐年上升趋势, 已有研究证实其发生与菌群失调有关, 传统的自身免疫病治疗药物常引发较严重的不良反应, 使得疗效受限。益生菌已被证实对多种疾病的治疗具有潜在益处, 且具有菌株特异性, 探究益生菌用于治疗自身免疫病是目前一大焦点, 对此方面的研究进展进行综述, 旨在为临床选择治疗方案提供理论支持。

关键词: 益生菌; 自身免疫病; 类风湿性关节炎; 系统性红斑狼疮; 多发性硬化

中图分类号: R976

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3486-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.062

Research progress on probiotics in treatment of autoimmune diseases

LI Wen-jie, LIN Lin

Xiamen Medical College, Xiamen 361023, China

Abstract: Probiotics are live microorganisms that can normalize gut microbiota and confer a potential beneficial effect on the health when administered in adequate amounts. Autoimmune diseases are chronic inflammatory diseases with organ and tissue damage caused by the breaking of autoimmune tolerance, common examples of autoimmune diseases including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and multiple sclerosis, etc. The incidence rate showed an upward trend. It has been confirmed that the occurrence of autoimmune diseases is related to the imbalance of intestinal flora, and traditional therapeutic drugs for autoimmune diseases often bring about serious adverse reactions, which limit the efficacy. Since probiotics have been proved to have strain specific-potential benefits in the treatment of a variety of diseases, their application in autoimmune diseases has increasingly become a research hotspot, and the research progress on this are reviewed in this paper, aiming to provide theoretical support for clinical treatment selection.

Key words: probiotics; autoimmune diseases; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; multiple sclerosis

自身免疫性疾病简称自身免疫病, 是由于自身免疫耐受被打破, T 细胞和抗体与自身的细胞及组织抗原发生反应, 导致组织的功能丧失或受限, 从而产生的慢性炎症性疾病。但目前自身免疫耐受被打破的机制尚未明确。自身免疫病具有广谱性, 目前已发现近 100 种疾病有自身免疫基础, 包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化等, 另外还有其他至少 40 种疾病可能与自身免疫相关^[1]。自身免疫病在全球范围内的总发病率约为 0.09%^[2],

大部分自身免疫病中, 女性发病率明显高于男性^[3], 整体发病率呈逐年上升趋势^[4]。有证据表明其发生与遗传、环境、肠道菌群等因素密切相关^[5]。“粪便移植”技术因可改变肠道菌群的组成和多样性, 已广泛应用于溃疡性结肠炎等自身免疫病的治疗中, 但由于对移植后供体菌群和受体菌群相对变化的研究甚少, 该技术仍存在较大局限性。目前治疗类风湿性关节炎的药物主要有常规合成抗风湿性疾病药物(DMARDs)如甲氨蝶呤、来氟米特, 生物 DMARDs

收稿日期: 2019-10-19

基金项目: 福建省大学生创新创业训练计划项目(201912631011)

作者简介: 李文杰(1999—), 男, 从事微生物与自身免疫病研究。E-mail: 794763267@qq.com

*通信作者 林 琳 E-mail: 1571194475@qq.com

如 TNF- α 抑制剂、IL-6 与 IL-6 受体抑制剂、抗 CD20 抗体以及靶向合成 DMARDs 等^[6]；治疗系统性红斑狼疮的主要药物有利妥昔单抗、贝利木单抗（一种抗 B 细胞活化因子单抗）等^[7]；治疗多发性硬化的常见药物有 IFN- β 制剂、格拉默醋酸盐等^[8]。但目前高效药物由于具体作用机制不清，存在较严重的不良反应，因此，在药物分子途径和靶点上实现治疗自身免疫病的突破，既是挑战也是机遇。

根据联合国粮食及农业组织（FAO）和世界卫生组织（WHO）的定义，益生菌是“只要给予足够的量就能给宿主带来健康益处的活的微生物”^[9]。目前益生菌已被用来治疗多种胃肠道疾病，最常用的益生菌是乳酸菌（如 *Lactobacillus casei*、*Lactobacillus rhamnosus*、*Lactobacillus plantarum*、*Lactobacillus helveticus* 等）、双歧杆菌（如 *Bifidobacterium breve*、*Bifidobacterium longum*、*Bifidobacterium infantis* 等）和布拉迪酵母菌（*Saccharomyces Boulardii*）等。但对各种益生菌的作用还没有达成共识，关于益生菌的安全性尚存争议，如乳酸菌长期以来被用于食品加工，证明了其安全性，但近年来也报道了由某些益生菌，如肠球菌和酵母菌引起的机会性感染的病例^[10]。此外益生菌在非胃肠道疾病中的应用尚缺少充分的数据结论支持^[11]。因此，临床使用益生菌时要考虑到因病种不同、菌株不同带来的差异化的健康益处^[10]。

已有研究表明益生菌具有调节免疫系统功能的能力^[12-15]，包括促进非特异性免疫、上调体液免疫和细胞免疫，如乳酸菌能诱导健康人巨噬细胞 NF- κ B 的信号传导及转录激活因子活化，激活巨噬细胞，增强 T 细胞和 B 细胞介导的特异性免疫，并产生 TNF- α 和 IL-6 等促炎因子和趋化因子调节免疫应答^[16]，这为治疗自身免疫病带来了新的思路。目前大部分相关的研究关注的是益生菌对其它菌群生长的影响，从而对免疫系统产生间接作用，而对益生菌产生的直接影响研究甚少^[15]。现在已知益生菌可以刺激抗体如 IgG、IgM、sIgA 的分泌增加；提高体内 CD4⁺T 细胞水平；上调抑炎因子如 IL-10、TGF- β 的分泌和抑制促炎因子如 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-12、IL-17、IFN- γ 和 TNF- α 等的分泌；调节髓源性 DCs 表面抗原的表达^[17]等。这些机制都有可能参与了自身免疫病的发病，因此，本文对近年来应用益生菌治疗自身免疫病的研究进展进行综述，探讨其可能机制，为临床选择治疗方案提供支持。

1 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎患者多关节软骨和骨质受累破坏，导致关节畸形，其病因可能是促炎因子的过度产生和抑炎因子的减少^[18]，胞内 p38MAPK 信号通路的持续激活很大程度上维持了类风湿性关节炎的症状^[19-20]。Shadnouch 等^[20]研究发现在完全弗氏佐剂诱导的类风湿性关节炎小鼠模型中，连续多日给予有效剂量的益生菌（*B. breve*、*L. casei*、*L. bulgaricus*、*L. rhamnosus* 和 *L. acidophilus*）后，其痛觉过敏、水肿症状减轻，血清 IL-1 β 水平、脊髓 p38MAPK 通路活性下降，而 μ -阿片受体表达增加。IL-1 β 在诱导痛觉过敏中起着重要作用，同时还能刺激组织间质细胞释放蛋白酶，造成滑膜的破坏。p38MAPK 在促炎因子生成中起关键作用，在关节炎中 p38MAPK 的激活可增加促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 的产生^[21]，p38MAPK 活性下降可能使得其介导的促炎作用减弱。而脊髓 MOR 表达的增加可以使痛觉过敏的症状得到改善^[22]。Vaghef-Mehrabany 等^[18]在随机双盲临床试验中，将 46 例类风湿性关节炎患者平均分成益生菌组和安慰剂组，分别服用 *L. casei* 01 和安慰剂 8 周，试验结束后对患者进行评估，发现益生菌组血清促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 水平显著降低，血清抑炎因子 IL-10 水平明显升高，IL-10/IL-12 也显著增加。而 *L. casei* 01 对患者血清 IL-1 β 水平无明显影响，推测可能与菌株特异性有关，该研究认为这种情况下益生菌影响免疫系统的机制可能是特定的微生物相关分子模式结合了抗原提呈细胞上相应的模式识别受体，如肠腔内或肠道相关淋巴组织穹窿区 DCs 上的 Toll 样受体，经由 p38MAPK 信号通路转导，最终上调或下调炎症相关分子的分泌水平。但具体效应取决于益生菌株的种类^[23]。

有研究指出诱导 Tregs 是益生菌调节免疫系统的主要介导途径，益生菌直接作用于 Tregs 的一些机制可能包括：诱导 Tregs 产生、增强 Tregs 的作用、减少 Tregs 的凋亡、减少对细菌 ATP 的抑制（细菌 ATP 可以阻止 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞的转化）、促进耐受性 DCs 的成熟^[24]。有研究发现益生菌诱导 Tregs 的间接机制，可能是益生菌通过激活 DCs 上的 TLR2/6 通路，诱导 2 型视黄醛脱氢酶（Raldh2）生成，促进维生素 A 衍生物转化成全反式维甲酸（ATRA），ATRA 刺激幼稚 Foxp3-CD4⁺T 细胞转化为组织特异性 Foxp3⁺Tregs^[25]。Alipour 等^[24]研究表

明与安慰剂组类风湿性关节炎患者相比,服用 *L. casei* 01 的益生菌组类风湿性关节炎患者还被检测到血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平和类风湿性关节炎患者病情评分(DAS28)等显著降低,提示 *L. casei* 01 在减轻类风湿性关节炎急性炎症反应上发挥了积极作用。血清中 hs-CRP 的升高与 IL-6 有关,后者能促进炎症细胞的聚集与黏附,使 hs-CRP 合成增多^[26],所以 hs-CRP 的降低可能是 IL-6 减少导致的。

2 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮是一种发病机制不明的异质性自身免疫病。其主要病因是自身反应性 B 细胞产生自身抗体,导致免疫复合物的大量形成与沉积,诱发超敏反应,造成全身非器官特异性的组织损伤。系统性红斑狼疮患者体内参与超敏反应的除了 Th1/Th2 细胞免疫应答模式偏移外,还包括 Th17 和 Tregs 的改变。Th17 细胞作为 SLE 的主要驱动因素之一,通过分泌促炎因子(包括 IL-17、IL-22 和 IL-23 等)来造成局部组织炎性破坏。已有研究显示具有诱导 Tregs 能力的益生菌株可以调节系统性红斑狼疮患者过度的炎症反应,恢复其免疫稳态,研究中提到, *B. bifidum* 是一种常见的能刺激幼稚 CD4⁺T 细胞分化为 Tregs 的菌株,通过给系统性红斑狼疮患者补充 *B. breve* 可显著降低血清内 IL-17/IFN γ 水平,从而恢复 Th1 偏倚, *B. breve* 的富集还可防止 CD4⁺淋巴细胞过度活化^[27]。Mardani 等^[28]发现在姥蛟烷诱导的系统性红斑狼疮小鼠模型中,给予小鼠 *L. delbrueckii* 和 *L. rhamnosus* 后,小鼠体内 Th17、Th1、CTL 细胞及其相关细胞因子水平降低。Khorasani 等^[29]研究揭示了 *L. delbrueckii* 和 *L. rhamnosus* 可以通过促进 Tregs 的产生和 Foxp3 的扩展,减少 IL-6 的表达来抑制 SLE 的进展,且 *L. rhamnosus* 疗效较 *L. delbrueckii* 更好,提示在治疗系统性红斑狼疮中应该考虑菌株特异性带来的不同收益。另外,除 *L. delbrueckii* + 泼尼松龙接受组外, *L. rhamnosus* + 泼尼松龙,及 *L. delbrueckii* + *L. rhamnosus* + 泼尼松龙接受组中的抗核抗体均为阴性,抗核抗体是一组自身抗体,在系统性红斑狼疮的诊断中具有重要意义,该结果提示,在常规的激素治疗方案中加入益生菌可有益于对系统性红斑狼疮的治疗。

Esmaeili 等^[30]研究发现在体外条件下使用不同刺激剂诱导系统性红斑狼疮患者的外周血单个核细

胞使之分化为成熟 DCs(MDCs)的过程中,脂多糖更倾向于诱导生成炎性 MDCs,而益生菌 *L. delbrueckii* 和 *L. rhamnosus* 则可诱导产生具有抑制特性的调节性 MDC,并产生调节性细胞因子和转录因子,可诱导免疫耐受,所以又称致耐受 DCs。因此,靶向 DCs 的治疗为攻克系统性红斑狼疮提供了新的思路。但是值得注意的是,研究发现调节性 DCs 表达的 IDO 能将色氨酸转化为犬尿氨酸,随后在巨噬细胞中降解为神经毒性化合物如喹啉酸^[31]。因此如果系统性红斑狼疮患者体内色氨酸代谢过度增强,可能会引发精神性疾病,这提示靶向未成熟 DCs 的治疗存在一定的阈值。

3 多发性硬化

多发性硬化是一种脱髓鞘病变和神经变性的中枢神经系统(CNS)慢性炎症性自身免疫病,最终会导致轴突变性和神经元死亡,具体发病机制目前不明。病因可能有 B 细胞克隆性扩增、CD8⁺CTL 释放 TNF- α 和 IFN- γ 等促炎因子、小胶质细胞活化等。在多发性硬化中活化的小胶质细胞可以通过多种机制损伤少突胶质细胞,包括分泌 IL-1、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 等促炎因子间接影响,及产生活性氧和活性氮(ROS/RNS)直接导致少突胶质细胞线粒体功能障碍等^[32]。研究表明在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型中,给予 *L. plantarum* A7 和 *B. animalis* PTCC 1631 混合制剂后,EAE 症状减轻,其机制可能是益生菌通过诱导抗炎因子(IL-4、IL-10、TGF- β)、转录因子(GATA3、Foxp3)的产生和抑制促炎因子(IFN- γ 、IL-17、IL-6、T-bet、ROR- γ t)的产生来促进 CD4⁺T 细胞向 Tregs 的极化,从而抑制自身反应性 T 细胞的增殖,研究还猜测,益生菌可能通过下调参与 EAE 募集过程的趋化因子和黏附分子来减少白细胞对 CNS 的浸润^[33]。Tankou 等^[34]研究发现,口服 VSL3 益生菌(*L. paracasei* DSM 24734, *L. plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* subspecies *bulgaricus* DSM 24734, *B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *B. breve* DSM 24732, *S. thermophilus* DSM 24731)后,多发性硬化患者体内乳酸菌、链球菌和双歧杆菌的相对丰富度均增加,Th1 和 Th17 减少,Tregs 增多,其影响多发性硬化患者免疫系统的机制可能是通过降低炎性单核细胞的占比和髓源性 DCs 表面的 HLA-DR 表达,来诱导抗炎免疫反应与外周免疫耐受,并引起肠道菌群组成的变化。Kouchaki

等^[35]发现,在多发性硬化患者口服 *L. acidophilus*、*L. casei*、*B. bifidum* 和 *L. fermentum* 混合制剂后,与安慰剂组相比,益生菌组患者体内 hs-CRP、丙二醛、血清胰岛素减少,CHOL/HDL、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数、稳态模型评估的胰岛 B 细胞功能指数显著降低。胰岛素对大脑神经具有营养与保护作用^[36],而多发性硬化常伴随有胰岛素抵抗^[37]。胰岛素抵抗会导致外周胰岛素慢性增多,加剧病情的发展^[38]。因此推测,益生菌还可能通过降低外周胰岛素来缓解多发性硬化患者 CNS 病情,但具体机制不明。益生菌改善多发性硬化病情的其它机制还包括降低促炎因子水平、抑制 B 细胞活化通路中的 NF- κ B^[39]等,但研究也发现益生菌组 MS 患者体内血浆 NO 代谢物水平较安慰剂组显著升高,这显示出其存在的安全隐患^[35]。

4 结语

纵观与益生菌治疗自身免疫病有关的研究,目前大多都停留在分析益生菌的间接影响,如限制其他菌群的定植等,尚缺少更深入的直接作用机制研究,已有研究者探索了益生菌对自身免疫病患者细胞因子水平、Tregs、DCs 等的影响及其具体机制,并获得了较大的进展,但该领域大部分研究还处于试验阶段,尚未获得大规模的临床疗效证据。而近年来越来越多的研究认为,长期使用益生菌对于治疗疾病有潜在益处,但还没有研究证实长期使用益生菌对健康个体的免疫功能有益,或能预防疾病的发生。主要原因首先是没有精确的健康评估标准,其次,益生菌试验需要长期进行,难以控制其他变量对健康的影响。因此,笔者认为可以从益生菌的菌株特异性入手,进一步探索益生菌影响机体免疫功能的明确机制,确定益生菌作用的分子途径和靶点,为将来临床应用益生菌治疗自身免疫病提供理论和实验支持。

参考文献

- [1] Luo X, Miller S D, Shea L D. Immune Tolerance for Autoimmune Disease and Cell Transplantation [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2016, 18: 181-205.
- [2] Cooper G S, Stroehla B C. The epidemiology of autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2003, 2(3): 119-125.
- [3] Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, et al. Sex-based differences in autoimmune diseases [J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2016, 52: 205-212.
- [4] Saccucci M, Di Carlo G, Bossu M, et al. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6061825.
- [5] Lin C S, Chang C J, Lu C C, et al. Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease [J]. *Biomed J*, 2014, 37(5): 259-268.
- [6] Köhler B M, Günther J, Kaudewitz D, et al. Current therapeutic options in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): E938.
- [7] Murphy G, Isenberg D A. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15: 403-412.
- [8] Rommer P S, Milo R, Han M H, et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1564.
- [9] Reid G, Jass J, Sebulsky M T, et al. Potential uses of probiotics in clinical practice [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16(4): 658-672.
- [10] Senok A C, Ismaeel A Y, Botta G A. Probiotics: facts and myths [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(12): 958-966.
- [11] Islam S U. Clinical Uses of Probiotics [J]. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(5): e2658.
- [12] Perdigon G, Vintini E, Alvarez S, et al. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria [J]. *J Dairy Sci*, 1999, 82(6): 1108-1114.
- [13] Kaila M, Isolauri E, Soppi E, et al. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain [J]. *Pediatr Res*, 1992, 32(2): 141-144.
- [14] Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children [J]. *Int J Food Microbiol*, 1998, 42(1/2): 39-44.
- [15] Shokryazdan P, Faseleh Jahromi M, Navidshad B, et al. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2017, 206(1): 1-9.
- [16] Miettinen M, Lehtonen A, Julkunen I, et al. Lactobacilli and Streptococci activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages [J]. *J Immunol*, 2000, 164(7): 3733-3740.
- [17] Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(6): 3299-3309.
- [18] Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Nutrition*, 2014, 30(4): 430-435.

- [19] Mohammed A T, Khattab M, Ahmed A M, *et al.* The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(12): 2697-2707.
- [20] Shadnoush M, Nazemian V, Manaheji H, *et al.* The Effect of orally administered probiotics on the behavioral, cellular, and molecular aspects of adjuvant-induced arthritis [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2018, 9: 325-336.
- [21] Joos H, Albrecht W, Laufer S, *et al.* Differential effects of p38MAP kinase inhibitors on the expression of inflammation-associated genes in primary, interleukin-1 β -stimulated human chondrocytes [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(5): 1252-1262.
- [22] Pasternak G W. Opiate pharmacology and relief of pain [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 1655-1661.
- [23] Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, *et al.* Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2008, 10(1/2): 37-54.
- [24] Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, *et al.* Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(5): 519-527.
- [25] Issazadeh-Navikas S, Teimer R, Bockermann R. Influence of dietary components on regulatory T cells [J]. *Mol Med*, 2012, 18: 95-110.
- [26] Zhang Y, Shao T, Yao L, *et al.* Effects of tirofiban on stent thrombosis, Hs-CRP, IL-6 and sICAM-1 after PCI of acute myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3383-3388.
- [27] Lopez P, de Paz B, Rodriguez-Carrio J, *et al.* Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24072.
- [28] Mardani F, Mahmoudi M, Esmaeili S A, *et al.* In vivo study: Th1-Th17 reduction in pristane-induced systemic lupus erythematosus mice after treatment with tolerogenic *Lactobacillus* probiotics [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 642-649.
- [29] Khorasani S, Mahmoudi M, Kalantari M R, *et al.* Amelioration of regulatory T cells by *Lactobacillus delbrueckii* and *Lactobacillus rhamnosus* in pristane-induced lupus mice model [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9778-9786.
- [30] Esmaeili S A, Mahmoudi M, Rezaieyazdi Z, *et al.* Generation of tolerogenic dendritic cells using *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus delbrueckii* as tolerogenic probiotics [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7865-7872.
- [31] Widner B, Sepp N, Kowald E, *et al.* Enhanced tryptophan degradation in systemic lupus erythematosus [J]. *Immunobiology*, 2000, 201(5): 621-630.
- [32] Correale J, Gaitan M I, Ysraelit M C, *et al.* Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment [J]. *Brain*, 2017, 140(3): 527-546.
- [33] Salehipour Z, Haghmorad D, Sankian M, *et al.* Bifidobacterium animalis in combination with human origin of *Lactobacillus plantarum* ameliorate neuroinflammation in experimental model of multiple sclerosis by altering CD4⁺ T cell subset balance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1535-1548.
- [34] Tankou S K, Regev K, Healy B C, *et al.* Investigation of probiotics in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2018, 24(1): 58-63.
- [35] Kouchaki E, Tamtaji O R, Salami M, *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(5): 1245-1249.
- [36] Duarte A I, Moreira P I, Oliveira C R. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone [J]. *J Aging Res*, 2012, 2012: 384017.
- [37] Ruiz-Argüelles A, Méndez-Huerta M A, Lozano C D, *et al.* Metabolomic profile of insulin resistance in patients with multiple sclerosis is associated to the severity of the disease [J]. *Mult Scler Relat Dis*, 2018, 25: 316-321.
- [38] Watson G S, Craft S. Insulin resistance, inflammation, and cognition in Alzheimer's disease: lessons for multiple sclerosis [J]. *J Neurol Sci*, 2006, 245(1/2): 21-33.
- [39] Shi H, Kokoeva M V, Inouye K, *et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 3015-3025.