

· 学术探讨 ·

肾-脑-肠-骨轴及其在骨伤科疾病防治中的应用

韦雨柔¹, 詹芝玮¹, 魏腾飞¹, 田佳庆¹, 何宪顺¹, 乌日莎娜², 吴忠书², 林天烨², 魏秋实²

(1. 广州中医药大学第三临床医学院, 广东 广州 510378;

2. 广东省中医骨伤研究院, 广东 广州 510378)

摘要 中医学认为人体是一个有机的整体, 人体脏腑器官具有密切联系, 任何一个脏腑器官的疾病都不是独立存在的, 它可以受其他器官影响而发病或发病后进一步导致其他器官功能障碍。肾、脑、肠、骨之间联系紧密, 四者之间存在关系轴。为进一步了解肾-脑-肠-骨轴, 为临床防治骨伤科疾病提供新的思路与理论依据, 本文从肾骨相关、肾脑相关、脑骨相关、肾肠相关、脑肠相关、肠骨相关几个方面对肾-脑-肠-骨轴进行了详细阐述, 并对其在骨质疏松症、膝骨关节炎、股骨头坏死等骨伤科疾病防治中的应用进行了探讨。

关键词 肾(中医); 脑(中医); 肠; 骨(中医); 骨质疏松; 骨关节炎; 膝; 股骨头坏死

《黄帝内经》有“肾主骨, 生髓”“肾生髓, 通于脑”的记载, 说明肾、脑、骨的关系密切。肠道微生物群是人体内最复杂和种群数量最多的共生微生物生态系统^[1-2]。肠道微生物群可通过免疫调节和炎症反应影响骨代谢^[3-4], 也因此被认为是骨质疏松症重要的潜在的药物干预靶标^[5]。中医五行学说认为肺属金、肾属水, 金生水, 故肾为肺之子。经络学说认为, 肺与大肠相表里, 心与小肠相表里。心主神, 心、脑同属广义的神经系统。故肠与肾、脑、骨也有密切关系。肾、脑、肠、骨之间联系紧密, 四者之间存在关系轴。为进一步了解肾-脑-肠-骨轴, 为临床防治骨伤科疾病提供新的思路与理论依据, 我们从肾骨相关、肾脑相关、脑骨相关、肾肠相关、脑肠相关、肠骨相关几个方面对肾-脑-肠-骨轴进行了详细阐述, 并对其在骨质疏松症(osteoporosis, OP)、膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)、股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)等骨伤科疾病防治中的应用进行了探讨。

1 肾-脑-肠-骨轴

1.1 肾骨相关 无论是中医学还是西医学, 均认为

肾与骨骼的生长发育有直接关系^[6-9]。《素问·六节藏象论》曰:“肾者, 主蛰, 封藏之本, 精之处也……其充在骨。”《灵枢·海论》曰:“骨者, 髓之府。”《素问·解精微论》曰:“髓者, 骨之充也。”这都说明了肾、肾精对骨骼的重要作用。《素问·上古天真论》曰:“男子八岁, 肾气实, 发长齿更……七八天癸竭, 精少, 肾脏衰, 形体皆极, 八八则齿发去……女子七岁, 肾气盛, 齿更发长……七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。”这说明了肾的生长、发育都与肾密切相关。《灵枢·经脉》曰:“足少阴之气绝, 则骨枯……骨不濡则肉不能著也, 骨肉不相亲, 则肉软却……发无泽者骨先死。”肾虚骨枯髓减从病理上也证实了肾精充足, 则骨髓得其濡养。此外, 骨髓间充质干细胞的增殖、分化与中医学中的肾精促进生命体的生长发育有相似之处^[10]。应用补肾类中药可以促进干细胞成骨分化^[11], 补肾药物还可以促进去卵巢小鼠的骨形成^[12]。

现代医学研究发现, 肾脏可通过调节钙磷代谢及其分泌的 1- α 羟化酶活性, 影响下丘脑-垂体-靶腺轴的各种调节因子^[13]。肾脏分泌的促红细胞生成素、活性维生素 D3、骨形成蛋白 7、Klotho 蛋白等亦能够直接或间接地影响骨形成与骨吸收的动态平衡, 调节骨代谢^[14]。当肾脏出现疾病时, 机体控制相应矿物质的能力发生改变, 随之出现骨量减少、骨脆性增加而导致骨质疏松、骨折等^[15-16]。

1.2 肾脑相关 肾脑相关包括中医学中的“肾生髓, 通于脑”理论以及西医学中的脑与骨代谢相关两方

基金项目: 广东省普通高校重点领域专项(2021ZDZX2005); 广东省中医药局科研项目(20221199); 广州市科技重点研发计划农业和社会发展科技项目专题(202206010184); 广州中医药大学“双一流”与高水平大学学科协同创新团队项目(2021XK05, 2021XK41); 广东省中医骨伤研究院开放课题重点项目(GYH202101-04)

通讯作者: 魏秋实 E-mail: weiqishi@126.com

面。肾所生之髓包括骨髓、脊髓、脑髓。骨髓藏于骨腔之中;脊髓处于椎管之内;脊髓上通于脑,聚为脑髓。《素问·五脏生成》曰:“诸髓者,皆属于脑。”《灵枢·海论》曰:“脑为髓之海。”肾精充足、髓海充盈,则脑得其养,头脑清明、耳目聪明、记忆尤佳。《本草纲目》曰:“脑为元神之府。”《石室秘录》曰:“脑为髓海,原通于肾……肾之化精,必得脑中之气相化”“肾气上通于脑,而脑气下达于肾。”肾气生髓进而生脑,而脑通过主元神调节肾的生理活动^[17]。经络方面,肾和脑也密切相关。《灵枢·经脉》曰:“膀胱足太阳之脉……其直者,从巅入络脑,还出别下项,循肩髃内,挟脊抵腰中,入循膂,络肾属膀胱。”由此可见脑与肾通过督脉与脊髓紧密相连。此外,现代医学研究也发现胚胎干细胞与肾精在分布和功能方面十分相似^[18],所以“肾-脑”与“胚胎干细胞-神经细胞”存在某种平行关系。张景欣等^[19]的研究也证实补肾类中药杜仲可以促进骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化。

1.3 脑骨相关 肾与脑密切相关,肾虚时其主骨能力下降,那脑功能异常对骨是否有影响呢?神经肽是肾-脑-骨轴的重要递质^[20]。阿尔茨海默病、脑瘫、创伤性脑损伤、重度抑郁等患者的骨密度会降低,而骨质疏松症、颅骨发育不良、创伤、遗传性多发性骨赘患者的脑功能也会受影响^[21-22]。补肾药物对骨、脑疾病均有着重要作用^[12,23]。

1.4 肾肠相关 五行学说中,肺属金、肾属水,金生水,故肺为肾之母、肾为肺之子,二者无论生理、病理都互相影响。经络学说中,手太阴肺经与手阳明大肠经相表里。肾为气之根、肺为气之主,肾气亏虚、肾不纳气则肺气虚而呼吸表浅,当肺气虚时,津液难以下布至大肠,引起大肠传导糟粕功能的失调。故肾、肺、肠密切相关。

中医学中脾胃对应的是整个消化系统。马祥雪等^[24]也发现肠道微生物群与脾的功能密切相关,且前者可能是后者重要的生物学基础。当肠道微生物群异常时,可出现脾虚证的病理表现^[25]。于海洋等^[26]认为肠的生理功能与脾的功能密切相关,并由此影响骨代谢。肾为先天之本、脾为后天之本,脾肾精气互生,肠与脾关系密切,与肾也具有密切关系。

Meijers 等^[27]发现慢性肾脏疾病在发展过程中会出现一系列肠道变化,因此提出了“肠-肾轴”概念。

Ramos 等^[28]发现,调整肠道益生菌后,肾病患者肾脏的代谢情况会发生改变。Zhang 等^[29]也发现,抑制肠道微生物依赖的三甲胺 N-氧化物的产生,可缓解肾病模型小鼠的症状。中药结肠给药治疗慢性肾病也有一定疗效^[30]。

1.5 脑肠相关 心藏神,脑为元神之府,与心同属广义上的神经系统。心与小肠相表里,故脑与肠也有联系。《灵枢·五癯津液别第三十六》曰:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓。”此外,手阳明大肠经的走行上连接于颠顶及头部,下达于大小肠。因此无论是功能还是经络分布,均体现了脑与肠之间具有联系。

现代医学提出的肠道微生物群-肠-脑轴也验证了这一联系,肠-脑轴主要指肠与脑之间存在的一种神经免疫内分泌联系,包括从脑到肠及从肠到脑的双向调节,对维持胃肠道、中枢神经和微生物系统的内稳态至关重要^[31-32]。肠道微生物群失调可促进自闭症、焦虑症、肥胖症、精神分裂症、帕金森病和阿尔茨海默病等疾病的进展^[33]。

1.6 肠骨相关 肠道微生物群产生的代谢物,如短链脂肪酸、脂多糖、胆汁酸等,可以影响骨代谢;且肠道微生物群对维生素 D 和钙等营养物质的吸收也有影响^[34-36]。在青少年饮食中添加不同的益生菌,可通过膳食纤维发酵后的短链脂肪酸,降低肠道局部 PH 值,增加钙吸收^[37]。肠道微生物群也可以通过改变宿主的免疫状态来调节骨代谢^[4]。肠道微生物群失调不仅可以改变骨量,而且会破坏骨的力学性能^[38]。此外,肠道微生物群可以通过调节体内性激素、5-羟色胺、瘦素等的水平,影响骨形成和骨吸收的动态平衡^[39-42]。

2 肾-脑-肠-骨轴在骨伤科疾病防治中的应用

2.1 OP OP 属中医学“骨痿”的范畴。《素问·痿论》曰:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”该病的病位在骨,其病机以脾肾亏虚、血瘀为主,治疗当以补益脾肾、活血为主。基于肾-肠-脑-骨轴治疗 OP 也可脾肾、肾脑同治。

补肾中药可改善下丘脑-垂体-性腺轴的功能紊乱,减缓衰老^[43]。淫羊藿苷可以通过激活 ER α -Wnt/ β -catenin 信号通路促进大鼠骨髓基质细胞的成骨分化^[12]。补肾复方左归丸和右归丸通过 AMPK/

mTOR 信号通路可影响骨组织中骨保护素及核因子- κ B 受体活化因子配体 mRNA 的表达,调节骨代谢^[44]。此外,左归丸还能通过调控去卵巢大鼠骨、肾、下丘脑中 G 蛋白偶联受体、cAMP 反应元件结合蛋白的表达调节骨代谢^[45]。右归丸还可通过调节去卵巢大鼠骨、肾、下丘脑中蛋白激酶、环磷腺苷效应元件结合蛋白及转录激活因子 4 蛋白的表达治疗 OP^[46]。肖丽等^[47]研究发现电针针刺肾俞、足三里、关元、三阴交等穴,能够明显下调去卵巢大鼠下丘脑中瘦素及瘦素受体的含量,并能有效防止去卵巢大鼠的骨量丢失。

脾虚气血生化乏源,脾失健运聚痰生湿致瘀,瘀阻日久,新血不生,骨髓失养,终致髓枯骨痿。胡栢均等^[48]采用归脾汤治疗 OP 取得了良好的临床疗效。王翔等^[49]的研究发现,健脾方可增加去卵巢大鼠的骨密度。孔源等^[50]研究发现,补肾健脾方可有效防止去卵巢大鼠骨量丢失。此外,已有大量实验证实肠道微生物群对治疗 OP 有一定作用。罗伊氏乳杆菌可防止糖皮质激素-毒鼠鼠骨量丢失^[51]。鼠李糖乳杆菌也被证明可以重建肠道菌群的群落结构,改善肠道完整性,从而减轻特定药物引起的小鼠骨量丢失^[52]。肾阴、肾阳的偏衰及脾虚气血生化乏源均可致血瘀,故治疗 OP 多从虚治瘀。补肾通络方可有效增加骨密度,治疗绝经后骨质疏松症疗效显著^[53]。

2.2 KOA KOA 属中医学“痹证”的范畴。其主要病机为肝肾亏虚,风寒湿邪侵袭,痰瘀凝滞;治疗当以补益肝脾肾、祛寒湿为主。基于肾-脑-肠-骨轴治疗 KOA,主要从肾、肠(脾)论治。

颜春鲁等^[54]研究发现,右归丸能通过提高骨诱导因子和骨粘蛋白表达水平,促进关节软骨的骨化和重构,延缓关节软骨退变。马成^[55]研究发现,加味六味地黄汤可明显减轻老年 KOA 患者的膝关节疼痛,改善膝关节功能。蔡玉梅等^[56]发现针刺胃经郄穴梁丘、胃经合穴足三里、脾经经穴血海、脾经合穴阴陵泉治疗 KOA,可有效缓解疼痛、改善膝关节功能。

Huang 等^[57]通过对无菌小鼠行半月板/韧带损伤术建立 KOA 小鼠模型,并在术后对模型小鼠进行肠道微生物群移植,发现模型小鼠肠道微生物群中的富杆菌、费卡杆菌和鲁米诺球菌的丰度与 KOA 严重程度呈正相关。卢耀鸣等^[58]研究发现,轻度 KOA 患者与健康人群间肠道微生物多样性无显著差异,重度

KOA 患者肠道微生物多样性显著低于健康人群,肠道寡养单胞菌属、黄单胞菌属等 18 种菌群在 KOA 患者人群中显著高丰度,毛螺旋菌属、瘤胃球菌属等 6 种菌群在 KOA 患者人群中显著低丰度。因此,在应用补肾类药物的基础上,是否能通过影响肠道菌群达到治疗 KOA 的目的,应是我们以后研究的方向之一。

2.3 ONFH ONFH 属中医学“骨蚀”“骨痹”的范畴。其病机为肝肾亏虚,气血不足,痰、瘀、湿等病理产物阻碍经络正常运行,使得局部骨骼失养;故治疗以补益肝肾、健脾化痰、祛湿化瘀为主。基于肾-脑-肠-骨轴对 ONFH 的治疗,主要从肾、脑、肠 3 个方面论治。

补肾生髓的强骨方、右归饮等对 ONFH 均有一定的治疗作用^[59-62]。张申尧^[63]研究发现,补肾健脾通络方治疗激素性 ONFH 可增加骨密度、促进髋关节功能恢复。李涛等^[64]研究发现,健脾补肾通络方结合银质针治疗 ONFH,可有效增加骨密度、缓解髋关节疼痛,提高患者生活质量。目前暂无肠道微生物群与 ONFH 有直接相关性的研究,但大量研究也发现肠道微生物群与 ONFH 存在间接的联系。饮酒和应用激素是 ONFH 最常见的诱发因素,长期饮酒和应用激素,会使肠道微生物群发生改变^[65-66]。陆万里等^[67]的研究发现,血清瘦素水平与 ONFH 的分期呈正相关。而肠道微生物群又能影响瘦素水平^[68]。由此我们可以推测,肠道微生物群可能通过对血清瘦素水平的调控影响 ONFH 的疾病进程。尽管从脑治疗 ONFH 目前暂无相关研究,但通过改善 ONFH 患者的心理状态可提高疗效^[69]。

3 小 结

中医学认为人体是一个有机的整体,人体内各个脏腑组织器官间具有密切联系。肾藏精,主骨生髓,肾精充足,骨髓有其生化之源,骨骼生长得以滋养则坚固。肾生髓,通于脑,两者由督脉与脊髓紧密连接;肾生髓进而生脑,而脑通过主元神调节肾的生理活动;且通过神经肽递质,肾、脑、骨关系密切。肾为气之根、肺为气之主,大肠与肺相表里,故肾与肠的关系可通过肺为桥梁;肾和脾先后天互根,精气互生,肠与脾密切相关,肠与肾的关系也可以理解为脾与肾的关系。脑与肠则从经络分布上由手阳明大肠经紧密相连。肠与骨的关系虽然在传统中医理论中论述较少,但是基于肾、脑与肠的密切关系,以及现代研究的验

证, 肠骨、脑骨之间存在重要联系。综上所述, 肾、脑、肠、骨之间存在密切联系, 肾 - 脑 - 肠 - 骨轴体现了中医学的整体观念, 可为临床防治 OP、KOA、ONFH 等骨伤科疾病提供新的思路与理论依据。

参考文献

- [1] JONES R M, NEISH A S. Gut microbiota in intestinal and liver disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 251 - 275.
- [2] DOIFODE T, GIRIDHARAN V V, GENEROSO J S, et al. The impact of the microbiota - gut - brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105314.
- [3] LORENZO J. From the gut to bone: connecting the gut microbiota with Th17 T lymphocytes and postmenopausal osteoporosis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e146619.
- [4] CHENG M, TAN B, WU X, et al. Gut microbiota is involved in alcohol - induced osteoporosis in young and old rats through immune regulation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 636231.
- [5] MEI F, MENG K, GU Z, et al. Arecanut (Areca catechu L.) seed polyphenol - ameliorated osteoporosis by altering gut microbiome via LYZ and the immune system in estrogen - deficient rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(1): 246 - 258.
- [6] KHAIRALLAH P, NICKOLAS T. Bone and mineral disease in kidney transplant recipients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(1): 121 - 130.
- [7] HUANG J F, ZHENG X Q, SUN X L, et al. Association between bone mineral density and severity of chronic kidney disease[J/OL]. *Int J Endocrinol*, 2020 [2022 - 02 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193760>.
- [8] 乔小万, 邓强, 李中锋, 等. 基于“肾虚髓枯”理论探讨骨质疏松症的病机及中药治疗[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(5): 760 - 765.
- [9] 张博, 李炎, 黄树明. “肾通于脑”理论的科学实质探析[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(1): 62 - 64.
- [10] 李慧, 何晓娟, 贾良良, 等. 肾主骨生髓与膝关节炎筋骨失养的关系[J]. *风湿病与关节炎*, 2019, 8(2): 48 - 51.
- [11] 张骞予, 杨鹤祥, 楼家晖. 补肾中药诱导骨髓间充质干细胞增殖分化防治骨质疏松的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 193 - 195.
- [12] WEI Q, WANG B, HU H, et al. Icaritin promotes the osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via the regulation of sclerostin expression[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(3): 816 - 824.
- [13] 郭澜, 李莉, 葛继荣. 从外泌体探讨“肾主骨生髓”理论与骨质疏松症的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1852 - 1856.
- [14] 尚奇, 任辉, 沈耿杨, 等. 基于肾主骨生髓理论探讨老年性骨质疏松症的中医治疗[J]. *中医杂志*, 2017, 58(16): 1433 - 1435.
- [15] TROMBETTI A, STOERMANN C, CHEVALLEY T, et al. Alterations of bone microstructure and strength in end - stage renal failure[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(5): 1721 - 1732.
- [16] NICKOLAS T L, STEIN E, COHEN A, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(8): 1371 - 1380.
- [17] 张也, 郭亚雄, 罗世杰, 等. 基于中医脾肾 - 脑相通理论浅谈孤独症谱系障碍[J]. *河南中医*, 2021, 41(1): 20 - 23.
- [18] 蔡光先, 刘柏炎. 从干细胞分化研究“肾通于脑”的策略[J]. *湖南中医学院学报*, 2004, 24(1): 30 - 31.
- [19] 张景欣, 王智, 马明. 杜仲对骨髓间充质干细胞增殖和向神经元分化的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(7): 945 - 948.
- [20] 许云腾, 李西海. 从肾 - 脑 - 骨轴初探绝经后骨质疏松骨内稳态失衡的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10): 4797 - 4800.
- [21] KELLY R R, SIDLES S J, LARUE A C, et al. Effects of neurological disorders on bone health[J]. *Front Psycho*, 2020, 11: 612366.
- [22] OTTO E, KNAPSTEIN P R, JAHN D, et al. Crosstalk of brain and bone - clinical observations and their molecular bases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4946.
- [23] 赵鑫, 王珊珊, 赵楠楠, 等. 补肾益髓汤联合针刺对脑梗死后轻度认知障碍认知功能改善、脑血流动力学及脑红蛋白水平影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(2): 140 - 144.
- [24] 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 210 - 215.
- [25] 朱文芳, 孙克伟, 陈斌, 等. 乙型肝炎相关性肝衰竭不同黄疸证的肠道菌群分析[J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(1): 128 - 131.
- [26] 于海洋, 王志勇, 汪海燕, 等. 基于“肠道微生态”谈中医学从“脾”论治骨质疏松症的科学内涵[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(3): 459 - 462.
- [27] MEIJERS B K I, EVENEPOEL P. The gut - kidney axis: indoxyl sulfate, p - cresyl sulfate and CKD progression[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 759 - 761.
- [28] RAMOS C I, ARMANI R G, CANZIANI M E F, et al. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chron-

- ic kidney disease patients; a randomized controlled trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(11): 1876 – 1884.
- [29] ZHANG W, MIKEDA A, ZUCKERMAN J, et al. Inhibition of microbiota – dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 518.
- [30] 邹川, 吴禹池, 杨丽虹, 等. 结合肠肾轴理论探讨中医药从结肠治疗慢性肾脏病的研究思路[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2013, 15(5): 947 – 951.
- [31] 李雅方, 梁瑞琼, 邱鸿钟. 中西医关于菌 – 肠 – 脑轴与失眠关联机制的探讨[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2020, 22(7): 2494 – 2498.
- [32] MORAIS L H, SCHREIBER H L 4th. The gut microbiota – brain axis in behaviour and brain disorders[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4): 241 – 255.
- [33] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The Microbiota – Gut – Brain Axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877 – 2013.
- [34] WALLIMANN A, MAGRATH W, THOMPSON K, et al. Gut microbial – derived short – chain fatty acids and bone: a potential role in fracture healing[J]. Eur Cell Mater, 2021, 41: 454 – 470.
- [35] 张倩璐, 江婷, 赵国军. 脂多糖抑制成骨细胞分化作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(21): 2743 – 2746.
- [36] WANG Z, YU Y, LIAO J, et al. S – Propargyl – Cysteine remodels the gut microbiota to alleviate rheumatoid arthritis by regulating bile acid metabolism[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 670593.
- [37] WHISNER C M, MARTIN B R, NAKATSU C H, et al. Soluble maize fibre affects short – term calcium absorption in adolescent boys and girls: a randomised controlled trial using dual stable isotopic tracers[J]. Br J Nutr, 2014, 112(3): 446 – 456.
- [38] ROSHCHINA V V. New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 874: 25 – 77.
- [39] YUAN S, SHEN J. Bacteroides vulgatus diminishes colonic microbiota dysbiosis ameliorating lumbar bone loss in ovariectomized mice[J]. Bone, 2021, 142: 115710.
- [40] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2): 264 – 276.
- [41] 江孝龙, 蒋国华. 老年骨质疏松患者血清瘦素、胰岛素样生长因子 – I、组织蛋白酶 K 和氧化应激指标的水平及意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 2954 – 2956.
- [42] ZHANG B, YANG L, ZENG Z, et al. Leptin potentiates bmp9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the activation of jak/stat signaling[J]. Stem Cells Dev, 2020, 29(8): 498 – 510.
- [43] 黄宏兴, 吴青, 李跃华, 等. 肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10): 1221 – 1229.
- [44] 张文达, 胡美思, 任艳玲. 基于 AMPK/mTOR 信号通路探讨左、右归丸对绝经后骨质疏松症大鼠骨吸收的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1379 – 1383.
- [45] 周强. 左归丸对骨质疏松症大鼠骨、肾、下丘脑 GPR48、CREB、BMP9 影响的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [46] 姜坤. 右归丸对骨质疏松症大鼠骨、肾、下丘脑 PKA、CREB 及 ATF4 蛋白表达的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [47] 肖丽, 龙抗胜, 薛智慧, 等. 电针对去势大鼠骨密度及下丘脑中瘦素与瘦素受体的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 2031 – 2033.
- [48] 胡栢均, 吴宇峰. 伍中庆教授归脾汤治疗骨质疏松症的经验[J]. 光明中医, 2011, 26(6): 1102 – 1104.
- [49] 王翔, 赵咏芳, 石印玉, 等. 健脾方对去势大鼠维生素 D 代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(6): 429 – 432.
- [50] 孔源, 宫云昭, 王莹, 等. 补肾健脾方对去卵巢诱导大鼠骨质疏松的作用及其机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 175 – 179.
- [51] SCHEPPER J D, COLLINS F, RIOS – ARCE N D, et al. Involvement of the gut microbiota and barrier function in glucocorticoid – induced osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(4): 801 – 820.
- [52] LIU H, GU R, LI W, et al. Lactobacillus rhamnosus GG attenuates tenofovir disoproxil fumarate – induced bone loss in male mice via gut – microbiota – dependent anti – inflammation[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2019, 10: 2040.
- [53] 王聪聪, 龚敏, 王立红, 等. 补肾健脾活血汤联合西医常规疗法治疗糖尿病骨质疏松症临床研究[J]. 国际中医药杂志, 2020, 42(10): 955 – 959.
- [54] 颜春鲁, 安方玉, 汪永锋, 等. 右归丸对大鼠膝关节炎的干预作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 511 – 516.
- [55] 马成. 六味地黄汤加味治疗老年膝关节炎(肝肾阴虚证)的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [56] 蔡玉梅, 黄文燕, 郑继范, 等. 从脾胃论治膝关节炎的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2011, 27(3): 28 – 29.
- [57] HUANG Z Y, CHEN J, LI B L, et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human do-

- nors accelerates osteoarthritis in mice [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020, 79(5): 646 – 656.
- [58] 卢耀鸣, 郭达, 卢晓敏, 等. 中国广东地区膝骨关节炎患者与健康人群肠道菌群差异性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(11): 1679 – 1684.
- [59] 马秉楠, 关玉波, 陈长锋, 等. 补肾生髓强骨方对酒精性股骨头坏死模型大鼠炎症因子、氧化应激及 TLR4、NF- κ B 和 VEGF 蛋白表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(12): 2125 – 2128.
- [60] 李中峰, 陈明海, 凡一诺, 等. 右归饮治疗激素性股骨头坏死作用机制的网络药理学分析[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(8): 1256 – 1263.
- [61] 刘铎, 杜斌, 高丽丽, 等. 右归饮干预激素性股骨头坏死大鼠骨髓间充质干细胞的自噬及命运[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(1): 20 – 25.
- [62] 刘铎, 金翔, 杜斌, 等. 右归饮加减方对免疫激素性股骨头坏死的干预作用及其机制研究[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(9): 81 – 85.
- [63] 张申尧. 补肾健脾通络方辅治激素性股骨头坏死临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2019, 35(7): 841 – 842.
- [64] 李涛, 李秋梅, 董玉娟. 健脾补肾通络方结合银质针治疗股骨头缺血性坏死的临床观察[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(6): 560 – 562.
- [65] GURWARA S, DAI A, AJAMI N J, et al. Alcohol use alters the colonic mucosa-associated gut microbiota in humans[J]. *Nutr Res*, 2020, 83: 119 – 128.
- [66] BLUEMEL S, WANG L, KUELBS C, et al. Intestinal and hepatic microbiota changes associated with chronic ethanol administration in mice [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 265 – 275.
- [67] 陆万里, 李同林, 卞恒杰, 等. 血清瘦素、骨保护素与特发性股骨头坏死相关性研究[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(21): 18 – 22.
- [68] QUEIPO – ORTUÑO M I, SEOANE L M, MURRI M, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65465.
- [69] 周丽华. 穴位按摩联合音乐疗法对股骨头坏死患者心理状态及生活质量的影响[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(28): 175 – 177.

(收稿日期: 2022-02-08 本文编辑: 杨雅)

(上接第 51 页)

- [50] KAMATSUKI Y, FURUMATSU T, MIYAZAWA S, et al. The Early arthroscopic pullout repair of medial meniscus posterior root tear is more effective for reducing medial meniscus extrusion [J]. *Acta Med Okayama*, 2019, 73(6): 503 – 510.
- [51] KODAMA Y, FURUMATSU T, MASUDA S, et al. Transtibial fixation for medial meniscus posterior root tear reduces posterior extrusion and physiological translation of the medial meniscus in middle – aged and elderly patients [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(11): 3416 – 3425.
- [52] OKAZAKI Y, FURUMATSU T, HIRANAKA T, et al. Two simple stitches for medial meniscus posterior root repair prevents the progression of meniscal extrusion and reduces intrameniscal signal intensity better than modified Mason – Allen sutures [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2021, 31(6): 1005 – 1013.
- [53] MOCHIZUKI Y, KAWAHARA K, SAMEJIMA Y, et al. Short – term results and surgical technique of arthroscopic centralization as an augmentation for medial meniscus extrusion caused by medial meniscus posterior root tear [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2021, 31(6): 1235 – 1241.
- [54] BALKE M, AKOTO R, OFFERHAUS C, et al. Suture anchor refixation of meniscal root tears without an additional portal [J]. *Arthrosc Tech*, 2018, 7(5): e511 – e515.
- [55] PALETTA G A Jr, CRANE D M, KONICEK J, et al. Surgical treatment of meniscal extrusion: a biomechanical study on the role of the medial meniscotibial ligaments with early clinical validation [J/OL]. *Orthop J Sports Med*, 2020, 8(7) [2022 – 04 – 06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32775474/>.
- [56] KOGA H, NAKAMURA T, NAKAGAWA Y, et al. Arthroscopic centralization using knotless anchors for extruded medial meniscus [J]. *Arthrosc Tech*, 2021, 10(3): e639 – e645.
- [57] 邓翔天, 刘俊才, 李忠. 关节镜联合胫骨高位截骨治疗伴膝内翻的中老年患者内侧半月板退变性损伤 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2020, 6(2): 99 – 104.
- [58] ASTUR D C, NOVARETTI J V, GOMES M L, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy decreases medial meniscal extrusion and improves clinical outcomes and return to activity [J/OL]. *Orthop J Sports Med*, 2020, 8(4) [2022 – 04 – 06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32341931/>.

(收稿日期: 2022-04-07 本文编辑: 郭毅曼)