

# 肠道菌群介导骨质疏松症发生发展机制的研究进展

孙鹏, 郭克森

(澧县中医医院, 湖南 澧县 415500)

**摘要** 骨质疏松症(osteoporosis, OP)的防治工作需要以其发生发展机制为指导,但目前 OP 的发生发展机制尚未完全明确。多项研究结果表明,肠道菌群与 OP 的发生发展存在密切联系。本文对肠道菌群的组成结构及其与机体的关系进行了概述,并从免疫调节、激素代谢和营养吸收三方面就肠道菌群介导 OP 发生发展机制的研究进展进行了综述,以期 OP 的防治提供参考。

**关键词** 胃肠道微生物群;骨质疏松;免疫调节;激素代谢;营养吸收;综述

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加、骨折发生风险增加等为主要表现的全身性代谢疾病<sup>[1]</sup>。目前,OP 已成为影响人类生活质量和生命安全的重要健康问题之一<sup>[2]</sup>。由于对公共卫生事业造成的严重影响,OP 又被称为“21 世纪无声的流行病”<sup>[3-4]</sup>。因此,开展 OP 防治势在必行。OP 防治措施的制定和实施需要以其发生发展机制为指导,但 OP 的发生发展机制目前尚未完全明确。相关研究<sup>[5-7]</sup>发现,肠道菌群是介导 OP 发生发展的重要影响因素之一。许多学者围绕肠道菌群介导 OP 发生发展的机制开展了相关研究,并取得了一定的研究成果。本文对肠道菌群的组成结构及其与机体的关系进行了概述,并从免疫调节、激素代谢和营养吸收三方面就肠道菌群介导 OP 发生发展机制的研究进展进行了综述,以期 OP 的防治提供参考。

## 1 肠道菌群概述

### 1.1 肠道菌群的组成结构

肠道菌群包含有益菌、致病菌及条件致病菌 3 类菌群。这些菌群主要由厌氧菌构成,包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门等,其中以厚壁菌门和拟杆菌门为主<sup>[8-10]</sup>。肠道菌群的种群结构是宿主特有的,是通过宿主与肠道菌群之间相互作用、共同进化的结果,受到人种、性别、年龄及地理环境的影响,有时个体间的菌群结构存在较大差异<sup>[11]</sup>。

### 1.2 肠道菌群与机体的关系

肠道菌群是由多种微生物组成的复杂网络系统,被称为“第二基因库”,在机体免疫系统塑造方面发挥重要作用<sup>[12-13]</sup>。肠道菌群在机体先天免疫和适应性

免疫塑造过程中均发挥积极作用,肠道菌群的多样性减少或丰度降低会导致肠道免疫系统缺陷<sup>[14]</sup>。Zhou 等<sup>[15]</sup>研究发现,无菌动物模型中与肠道免疫相关的淋巴组织存在功能缺陷。

肠道菌群与肠道黏膜免疫系统之间相互作用、彼此影响,维持着机体内环境的稳定。肠道黏膜免疫系统作为机体的第一道防线,发挥了抵御肠道菌群入侵的作用。肠道黏膜表面有一层由致密黏液层、紧密连接蛋白、抗菌蛋白等形成的免疫屏障<sup>[16]</sup>。肠道免疫屏障能够将致病菌隔离进而保护机体,但复杂的肠道环境也可能导致免疫屏障失效。Guo 等<sup>[17]</sup>研究发现,肠道菌群结构改变可能导致肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达和分布发生改变,进而改变肠道屏障的通透性,导致致病菌进入机体,并引发炎症反应。此外,机体免疫系统能够限制致病菌的增殖,促进有益菌的生长,但其调控机制目前尚不清楚<sup>[18-19]</sup>。

健康的肠道生态系统具有菌群多样性、稳定性等特征,而当外界不良因素侵袭,会导致肠道菌群平衡被打破<sup>[20-22]</sup>。抗生素的应用就是目前影响肠道菌群种类及丰度的重要因素之一。Kihl 等<sup>[23]</sup>研究发现,在 BALB/c 小鼠服用抗生素期间,多数肠道菌群被严重抑制或被杀死,而停止服用抗生素,部分菌群才会缓慢恢复。相关研究<sup>[24-25]</sup>的结果表明,炎症性肠病、肠易激综合征、糖尿病及 OP 等多种疾病的发生发展与肠道菌群结构和丰度的改变有关。总之,肠道为菌群的生长繁殖提供了营养物质和栖息场所,而肠道菌群能够通过多种方式对机体产生影响。

## 2 肠道菌群介导 OP 发生发展的机制

### 2.1 肠道菌群介导免疫调节

免疫系统和骨代谢存在密切联系。相关研究<sup>[26-27]</sup>发现,有胃肠道疾病的患者更易发生 OP;此

类患者肠道菌群发生改变,刺激肠道黏膜,导致肠道黏膜损伤,致病菌通过肠道黏膜进入机体,引起机体炎症反应,进而可能激活  $CD4^+$  T 细胞,导致肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 表达升高,而 TNF- $\alpha$  升高会诱导破骨细胞形成,进而导致骨代谢失衡,诱发 OP。多项研究结果表明,通过改变肠道菌群调节肠道免疫,进而能够对骨代谢产生影响。Yuan 等<sup>[28]</sup> 研究发现,双歧杆菌 BL-99 能够通过重塑肠道菌群和抑制促炎性细胞因子的表达,预防溃疡性结肠炎小鼠 OP 的发生。Lyu 等<sup>[29]</sup> 研究发现,给卵巢切除术诱导的绝经后 OP 模型小鼠补充拟杆菌 ATCC 8482,能够改善小鼠肠道菌群失调,下调脂多糖/Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B 信号通路相关基因的表达,进而抑制骨质流失和骨微结构破坏,改善绝经后 OP 症状。Lee 等<sup>[30]</sup> 研究发现,给卵巢切除术诱导的绝经后 OP 模型小鼠补充益生菌,能够抑制小鼠破骨细胞活性,增加小鼠骨量,其作用机制与抑制白细胞介素 (interleukin, IL)-6 的表达进而抑制炎症反应有关。上述研究结果表明,肠道菌群结构紊乱可能破坏肠道免疫屏障,进而导致致病菌进入机体,触发免疫调节相关信号通路,引起 OP 的发生;同时,补充益生菌改善肠道菌群失调,能够通过调节相关信号通路抑制骨质流失,改善骨微结构。

## 2.2 肠道菌群介导激素代谢

激素水平的变化与 OP 的发生发展具有密切联系,而肠道菌群是影响激素代谢的重要影响因素之一。目前,已知的肠道菌群能够调节的激素种类较多,其中与 OP 相关的主要有胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、雌激素、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 等。IGF-1 是影响骨骼生长发育的重要激素。Yan 等<sup>[31]</sup> 研究发现,正常小鼠经过抗生素干预后,血清 IGF-1 水平会显著下降;无菌小鼠肝脏和血清中 IGF-1 水平较正常小鼠下降;在无菌小鼠肠道中进行微生物定殖后,血清 IGF-1 水平会显著升高;提示肠道菌群能够促进 IGF-1 的表达和分泌,进而促进骨骼发育。有研究<sup>[32]</sup> 发现,在体内循环的雌激素会在肝脏与葡萄糖醛酸结合后随胆汁分泌到肠道内,经过肠道菌群作用后,才能被黏膜上皮细胞重吸收。Zeibich 等<sup>[33]</sup> 研究发现,卵巢切除术诱导的 OP 模型大鼠雌激素水平下降,进而会影响肠道中双歧杆菌科和卟啉单胞菌科的丰度及短链脂肪酸的丰度;

提示雌激素与肠道菌群间存在相互调节的作用。PTH 是调节骨代谢的重要激素。Li 等<sup>[34]</sup> 研究发现,给无菌小鼠注射全段 PTH 不能诱导小鼠的骨合成代谢;进一步研究发现,这与缺少肠道菌群产生的代谢产物丁酸盐有密切关系。有研究<sup>[35]</sup> 发现,PTH 能够促进辅助性 T 细胞 17 的增殖,而辅助性 T 细胞 17 能够通过分泌 IL-17、核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 及干扰素- $\gamma$  来诱导破骨细胞形成。现有研究结果表明,与 OP 发生发展相关的多种激素均与肠道菌群存在密不可分的关系,肠道菌群的改变影响机体的激素代谢,进而影响骨代谢。然而,肠道菌群是如何靶向干预激素代谢进而影响 OP 的发生发展,目前仍有许多机制尚未明确,还需要大量的实验研究予以证实。

## 2.3 肠道菌群介导营养吸收

肠道是营养物质消化吸收的主要器官,而肠道菌群在营养物质的消化吸收中扮演了重要的角色。肠道对维生素 D 和钙吸收不良是引起 OP 的重要原因之一。肠道菌群失衡可能引起胃肠功能障碍,导致维生素 D 吸收不良,进而导致血清中维生素 D 和钙水平下降,影响骨骼的生长发育。相关研究<sup>[36-37]</sup> 表明,血清维生素 D 水平与肠道益生菌丰度呈正相关,而与肠道致病菌丰度呈负相关。Qin 等<sup>[38]</sup> 研究发现,给予斑马鱼幼虫干酪乳杆菌干预能够通过诱导维生素 D 的表达促进幼虫的生长和免疫系统发育。此外,新的研究<sup>[39]</sup> 结果表明,维生素 D 受体在肠上皮细胞中高度表达,能够通过维生素 D 的多效性作用于肠道环境,影响肠道菌群的结构和丰度。肠道吸收是机体获取钙的主要方式,而肠道内的 pH 值和肠内容物的转运时间对钙的吸收有重大影响。肠道菌群是肠道内 pH 值和肠内容物的转运时间的重要影响因素。有研究<sup>[40]</sup> 表明,补充双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌可促进短链脂肪酸分泌,而短链脂肪酸的增加可以改善肠上皮的健康状况、增加肠黏膜细胞密度、增加肠上皮细胞内钙转运蛋白的表达水平及降低肠道 pH 值,进而促进钙的吸收。因此,肠道菌群能够介导营养物质尤其是维生素 D 和钙的吸收,进而影响 OP 的发生发展。临床上可以通过改善饮食和服用益生菌的方式改善肠道菌群的结构和丰度,促进肠道对营养物质的吸收,进而达到预防或治疗 OP 的目的。

## 3 小 结

肠道菌群介导 OP 发生发展机制的研究主要集中

在免疫调节、激素代谢及营养吸收这三方面,并取得了一定的研究成果,对临床上 OP 防治工作的开展具有重要意义。然而,肠道菌群对免疫调节、激素代谢及营养吸收的影响并非独立存在,而是相互作用、彼此影响;同时,肠道菌群数量庞大、种类繁多,不同的菌群结构和菌群丰度均可能对骨代谢产生影响。肠道菌群的复杂性导致肠道菌群介导 OP 发生发展机制的深入研究受到巨大阻碍,目前尚未有里程碑式的研究成果。因此,未来仍需开拓思维、开创研究方法,对肠道菌群介导 OP 发生发展的机制进一步研究。

### 参考文献

- [1] MA S, QIN J, HAO Y, et al. Structural and functional changes of gut microbiota in ovariectomized rats and their correlations with altered bone mass[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10736 – 10753.
- [2] CORNELISSEN D, DE KUNDER S, SI L, et al. Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(9): 1645 – 1669.
- [3] FAN Z, LI X, ZHANG X, et al. Comparison of OSTA, FRAX and BMI for predicting postmenopausal osteoporosis in a Han population in Beijing: a cross sectional study[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 1171 – 1180.
- [4] AIBAR-ALMAZÁN A, VOLTES-MARTÍNEZ A, CASTELLOTE-CABALLERO Y, et al. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9465.
- [5] KITAURA H, KIMURA K, ISHIDA M, et al. Immunological reaction in TNF- $\alpha$ -mediated osteoclast formation and bone resorption in vitro and in vivo[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013: 181849.
- [6] OHLSSON C, NIGRO G, BONECA I G, et al. Regulation of bone mass by the gut microbiota is dependent on NOD1 and NOD2 signaling[J]. *Cell Immunol*, 2017, 317: 55 – 58.
- [7] ZHANG Y W, CAO M M, LI Y J, et al. A narrative review of the moderating effects and repercussion of exercise intervention on osteoporosis: ingenious involvement of gut microbiota and its metabolites[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 490.
- [8] SONG Z, LI S, LI R. An investigation into the correlation of intestinal flora with obesity and gestational diabetes mellitus[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022: 5677073.
- [9] WANG J, DONG P, ZHENG S, et al. Advances in gut microbiome in metabonomics perspective: based on bibliometrics methods and visualization analysis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1196967.
- [10] CAMPBELL C, KANDALGAONKAR M R, GOLONKA R M, et al. Crosstalk between gut microbiota and host immunity: impact on inflammation and immunotherapy [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 294.
- [11] PEDROZA MATUTE S, IYAVOO S. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1225120.
- [12] SPENCER S P, FRAGIADAKIS G K, SONNENBURG J L. Pursuing human-relevant gut microbiota-immune interactions[J]. *Immunity*, 2019, 51(2): 225 – 239.
- [13] SASSO J M, AMMAR R M, TENCHOV R, et al. Gut microbiome-brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(10): 1717 – 1763.
- [14] CAMPBELL C, KANDALGAONKAR M R, GOLONKA R M, et al. Crosstalk between gut microbiota and host immunity: impact on inflammation and immunotherapy [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 294.
- [15] ZHOU B, YUAN Y, ZHANG S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575.
- [16] WANG C, LI Q, REN J. Microbiota-immune interaction in the pathogenesis of gut-derived infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1873.
- [17] GUO M, LIU H, YU Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2190304.
- [18] HAYS K E, PFAFFINGER J M, RYZNAR R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2393270.
- [19] CHEN Y, CUI W, LI X, et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 761981.
- [20] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1): 14.
- [21] SONG M, CHAN A T, SUN J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 322 – 340.

- [22] LIU Z, LI N, DANG Q, et al. Exploring the roles of intestinal flora in enhanced recovery after surgery [J]. *iScience*, 2023, 26(2):105959.
- [23] KIHLE P, KRYCH L, DENG L, et al. Effect of gluten-free diet and antibiotics on murine gut microbiota and immune response to tetanus vaccination [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4):e0266719.
- [24] YUAN X, CHANG C, CHEN X, et al. Emerging trends and focus of human gastrointestinal microbiome research from 2010 – 2021: a visualized study [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):327.
- [25] IBRAHIM I, SYAMALA S, AYARIGA J A, et al. Modulatory effect of gut microbiota on the gut-brain, gut-bone axes, and the impact of cannabinoids [J]. *Metabolites*, 2022, 12(12):1247.
- [26] ZHOU D, PAN Q, XIN F Z, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(1):60 – 75.
- [27] LI C, PI G, LI F. The role of intestinal flora in the regulation of bone homeostasis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:579323.
- [28] YUAN S, SHEN J. *Bacteroides vulgatus* diminishes colonic microbiota dysbiosis ameliorating lumbar bone loss in ovariectomized mice [J]. *Bone*, 2021, 142:115710.
- [29] LYU Z, HU Y, GUO Y, et al. Modulation of bone remodeling by the gut microbiota: a new therapy for osteoporosis [J]. *Bone Res*, 2023, 11(1):31.
- [30] LEE C S, KIM J Y, KIM B K, et al. *Lactobacillus*-fermented milk products attenuate bone loss in an experimental rat model of ovariectomy-induced post-menopausal primary osteoporosis [J]. *J Appl Microbiol*, 2021, 130(6):2041 – 2062.
- [31] YAN J, HERZOG J W, TSANG K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(47):E7554 – E7563.
- [32] LU L, LI J, LIU L, et al. Grape seed extract prevents oestrogen deficiency-induced bone loss by modulating the gut microbiota and metabolites [J]. *Microb Biotechnol*, 2024, 17(6):e14485.
- [33] ZEIBICH L, KOEBELE S V, BERNAUD V E, et al. Surgical menopause and estrogen therapy modulate the gut microbiota, obesity markers, and spatial memory in rats [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:702628.
- [34] LI J Y, YU M, PAL S, et al. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4):1767 – 1781.
- [35] YU M, MALIK TYAGI A, LI J Y, et al. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF<sup>+</sup> T cells and Th17 cells [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):468.
- [36] BILEZIKIAN J P, FORMENTI A M, ADLER R A, et al. Vitamin D: dosing, levels, form, and route of administration: does one approach fit all? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(4):1201 – 1218.
- [37] SUN J, ZHANG Y G. Vitamin D receptor influences intestinal barriers in health and disease [J]. *Cells*, 2022, 11(7):1129.
- [38] QIN C, XIE Y, WANG Y, et al. Impact of *Lactobacillus casei* BL23 on the host transcriptome, growth and disease resistance in larval zebrafish [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1245.
- [39] GIUSTINA A, DI FILIPPO L, ALLORA A, et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: a bidirectional relationship? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, 24(2):121 – 138.
- [40] DE SIRE A, DE SIRE R, CURCI C, et al. Role of dietary supplements and probiotics in modulating microbiota and bone health: the gut-bone axis [J]. *Cells*, 2022, 11(4):743.

(收稿日期:2023-12-20 本文编辑:吕宁)

(上接第 58 页)

- [33] TIEPPO FRANCO V, LEAVITT L, ALM J, et al. Interventional procedures for vertebral diseases: spinal tumor ablation, vertebral augmentation, and basivertebral nerve ablation—a scoping review [J]. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9(11):1554.
- [34] FISCHGRUND J S, RHYNE A, FRANKE J, et al. Intraosseous basivertebral nerve ablation for the treatment of chronic low back pain: a prospective randomized double-blind sham-controlled multi-center study [J]. *Eur Spine J*, 2018, 27(5):1146 – 1156.

(收稿日期:2024-08-14 本文编辑:杨雅)