

基于肠-骨轴理论探讨肠道菌群对股骨头坏死的作用机制

张建¹, 李嘉程², 王辉², 贾海峰¹, 李翰政¹, 李学澳¹, 许波²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014;

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要 肠道菌群作为人体内最复杂、种群数量最多的微生物群, 对人体的代谢平衡、免疫调节等具有多维度、动态性的作用。肠-骨轴是指肠道微生物群与骨骼之间的双向调控网络, 通过代谢物、免疫系统和内分泌系统等途径, 肠道微生物能够直接影响骨代谢或间接调节骨稳态。股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)的治疗是临床难题, 基于肠-骨轴理论探讨肠道菌群对 ONFH 的作用机制, 可为 ONFH 的防治提供新的思路。本文阐述了肠-骨轴理论及肠道菌群影响骨代谢的机制, 探讨了肠道菌群通过调节骨代谢、脂质代谢、微循环和氧化应激等途径影响 ONFH 的机制, 为通过肠道菌群防治 ONFH 提供了理论依据。

关键词 胃肠道微生物群; 股骨头坏死; 肠-骨轴; 骨代谢

对于股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)的病理机制, 目前学界尚未达成统一认识, 主要的观点包括微循环障碍、骨代谢紊乱、脂代谢紊乱等^[1]。肠道菌群是人体内重要的微生物生态系统。研究表明, 肠道菌群能调节骨代谢, 可以作为骨关节疾病的治疗靶点^[2], 且二者存在密切的因果关系, 因而有学者提出肠-骨轴理论来解释肠道菌群与骨骼系统之间的关系^[3]。然而目前有关肠-骨轴理论的研究多集中于骨质疏松症及骨关节炎, 鲜有关于应用该理论指导 ONFH 诊疗的研究。本文基于肠-骨轴理论探讨了肠道菌群对 ONFH 的作用机制, 以期防治 ONFH 提供新的思路。

1 肠-骨轴理论概述

肠-骨轴是指肠道微生物群与骨骼之间的双向调控网络, 通过代谢物、免疫系统和内分泌系统等途径, 肠道微生物能够直接影响骨代谢或间接调节骨稳态。寄生在人体肠道内的肠道菌群 99% 以上为细菌, 还包括病毒、真菌等, 其数量高达 10^{14} 种, 是人体内最复杂、种群数量最多的微生物群^[4]。肠道菌群的基因总量是人类基因组的 100 多倍^[5], 因此肠道菌群又被称为人体的“第二基因库”。肠道菌群通过汲取机体的营养物质来维持自身生存和代谢, 参与调节机体多项生物活动并维持机体动态平衡。肠道菌群通过与疾病谱进行轴联, 在众多生物过程和生理机制调控中发挥重要作用, 如调控肠道菌群可控制炎症性肠病^[6]、

肠道细菌多样性的变化会刺激炎症通路并调节大脑功能^[7]等。同时, 肠道菌群及其代谢物可增加肠黏膜稳定性, 并正向促进宿主的生长代谢^[8]、营养物质吸收, 同时也能维持宿主免疫稳态^[9]。肠道菌群也是骨稳态的重要调节因子, 通过影响宿主代谢、免疫功能和激素分泌等调控骨骼代谢^[10-11]。先天免疫和骨稳态的调节, 正是通过微生物相关分子模式和宿主模式识别受体之间的相互作用介导的^[11]。

2 肠道菌群影响骨代谢的机制

2.1 肠道菌群-肠道屏障-骨代谢

肠道屏障是机体分隔内外环境的最大屏障, 由肠上皮细胞、黏液层、肠道菌群、肠相关淋巴组织和弥散免疫细胞组成^[12]。肠道菌群失调可导致肠道屏障受损, 通透性增加^[13], 引起炎症因子渗漏, 引发免疫炎症反应, 释放脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等代谢产物, 抑制成骨分化、促进骨吸收^[14]。

2.2 肠道菌群-代谢产物-骨代谢

短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是肠道膳食纤维微生物发酵衍生的主要代谢产物, 包括乙酸、丙酸和丁酸。SCFA 可通过提升钙结合水平、蛋白质转录水平及上调维生素 D 受体水平, 增强钙与维生素 D 的吸收^[15]。SCFA 也可抑制 LPS 诱导的核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化, 从而增加白细胞介素(interleukin, IL)-10 的产生, 并减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 的释放, 进而减轻机体免疫炎症反应^[16]。丙酸盐和丁酸盐可诱导破骨细胞的代谢重编程, 增强糖酵解水

平,从而下调肿瘤坏死因子受体相关因子 6 和活化 T 细胞核因子的表达,进而抑制破骨细胞分化,减缓骨吸收^[17]。另外,SCFA 可诱导并提高血清中胰岛素样生长因子 1 水平,为骨骼提供净合成代谢刺激,防止骨丢失、促进骨重塑^[18]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamin, 5-HT)又称血清素,主要是在肠道内由肠嗜铬细胞通过色氨酸羟化酶 1 合成的。成骨细胞表面存在 3 种 5-羟色胺受体(5-serotonin receptor, 5-HTR),包括 HTR1B、HTR2A 和 HTR2B,5-HT 通过靶向识别成骨细胞上的 5-HTR,调节成骨细胞增殖^[19]。5-HT 也是骨密度的负调节因子,可通过 5-HTR1B 和环磷腺苷效应元件结合蛋白,抑制成骨细胞增殖分化^[20]。而肠道菌群可通过 SCFA 调控 5-HT,维持肠道平衡^[21]。由肠道菌群合成的胆汁酸,可通过激活法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和 Takeda G 蛋白偶联受体 5(Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5),参与骨代谢的调控^[22]。维生素 K2 是肠道菌群的重要合成物质,能通过激活骨钙素和成骨细胞活性,参与骨骼矿化调节^[23]。肠道菌群失衡,可导致维生素 K2 缺乏,诱发骨代谢异常,导致儿童佝偻病、成人骨质疏松症等疾病的风险增加^[24]。

2.3 肠道菌群-免疫系统-骨代谢

肠道菌群失调会导致骨代谢相关细胞因子分泌异常,并通过肠道菌群与免疫细胞的相互作用来调节免疫过程中的特定信号通路^[25]。辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是两个功能相反的 T 细胞亚群。Th17 主要分泌 IL-17 等促炎性细胞因子,参与炎症反应和免疫防御;而 Treg 则负责调控免疫系统的停止,维持机体免疫耐受,防止过度的免疫反应^[26]。Th17 和 Treg 通过相互调节,可影响破骨细胞的分化及骨稳态的维持。肠道菌群失调可能导致 Th17 和 Treg 的免疫失衡,进而影响骨代谢和免疫系统的正常功能。

2.4 肠道菌群-炎症因子-骨代谢

肠道菌群失调会导致 SCFA 生成减少、LPS 生成增加^[27]。SCFA 具有抗炎作用,可抑制破骨细胞生成;LPS 是一种促炎性细胞因子,可通过激活 NF- κ B 信号通路增加 IL-6、TNF- α 等炎症因子分泌,提高破骨细胞活性,增加骨吸收,并抑制成骨细胞分化。另外,肠道菌群失调会导致肠道屏障功能障碍,在“肠漏”状态下,肠道内的炎症因子和 LPS 等进入血液循

环,引发全身性炎症反应。炎症因子会激活免疫系统,也会直接作用于骨代谢细胞,抑制成骨细胞的活性,同时促进破骨细胞的分化和活性。LPS 还可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/信号转导及转录活化因子 3 信号通路,进一步促进 IL-6 和 TNF- α 分泌,加剧骨吸收^[28]。

2.5 肠道菌群-内分泌-骨代谢

肠道菌群中存在含有雌激素基因组的细菌,它们能促进雌激素的解离和再吸收过程。雌激素通过与雌激素受体 α 结合,可诱导破骨细胞中 Fas/Fas L 系统激活,促进破骨细胞凋亡,发挥骨保护作用^[29]。8-异戊烯基柚皮素作为一种植物雌激素,可显著增加肠道有益菌群的丰度,进而提高骨密度和骨代谢水平,有效减缓绝经后骨质流失^[30]。肠道分泌的肠促胰素,不仅参与机体血糖稳态调节,还通过其受体影响成骨细胞和破骨细胞的增殖和分化,从而调节骨代谢^[31]。甲状旁腺激素可通过肠道菌群的参与来刺激骨形成^[32]。

3 肠道菌群对 ONFH 的作用机制

3.1 通过骨代谢影响 ONFH

一方面,当机体的肠道菌群处于失调状态或受到刺激时,肠道屏障的通透性增加,LPS 和脂磷酸等穿过肠道屏障进入体循环,到达远端骨组织,并通过特异性识别相应受体引发免疫炎症反应,从而调节成骨细胞和破骨细胞活性影响骨代谢水平,参与 ONFH 的发生发展。另一方面,肠道菌群的代谢产物(如丁酸盐、胆汁酸等)也参与 ONFH 的发生发展。丁酸盐通过肠-骨轴诱导肠道和骨髓中 Treg 的扩增。Treg 进一步刺激 CD8⁺ T 细胞分泌成骨 Wnt 配体 Wnt10b,进而促进骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)诱导骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)成骨分化,并抑制其成脂分化。胆汁酸可通过 TGR5 激活 AMP 活化的蛋白激酶信号通路,调节破骨细胞生成。同时,胆汁酸可影响 FXR 靶基因,并激活 BMP2 来诱导 BMSC 成骨分化,从而促进成骨。

3.2 通过脂质代谢影响 ONFH

肠道菌群失衡引起的脂质代谢紊乱也与 ONFH 的发生有关。肠道菌群失调可引发高脂血症,表现为低密度脂蛋白和甘油三酯升高、高密度脂蛋白降低。一方面,肠道菌群失调可通过氧化应激途径,生成脂质过氧化物,加重血管内皮损伤,导致成骨细胞凋亡

和骨微循环障碍,最终可能诱发 ONFH^[33]。另一方面,肠道菌群紊乱可增加 LPS 等内毒素入血,激活全身炎症反应,同时诱导成骨细胞凋亡和骨微循环障碍,加重骨组织缺血坏死,也可能引起 ONFH^[34]。

3.3 通过微循环影响 ONFH

肠道菌群及其代谢产物通过调节血管内皮细胞功能及血小板活性,影响血管重塑及凝血状态,进而影响股骨头组织血液循环,参与 ONFH 的发生发展。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是修复 ONFH 的关键因子,而口服双歧杆菌能提高溃疡性结肠炎模型小鼠血浆及结肠组织中的 VEGF 含量,促进血管内皮细胞修复与血管新生^[35]。瘦素是 ob 基因表达的产物,其水平受肠道菌群影响,而血清瘦素水平与 ONFH 的分期呈正相关,提高血清瘦素水平可改善股骨头内血供^[36]。

3.4 通过氧化应激影响 ONFH

氧化应激是指体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成和清除失衡,过量的 ROS 引起分子、细胞和组织氧化损伤的现象。肠道菌群代谢产物 SCFA 具有抗氧化作用,其减少可能进一步削弱机体清除 ROS 的能力。肠道菌群失调可通过释放内毒素、干扰代谢物平衡及削弱抗氧化防御系统,加剧氧化应激水平,进而促进成骨细胞凋亡、破骨细胞活化及微循环障碍,诱发 ONFH。

4 小 结

肠-骨轴作为肠道与骨骼系统间紧密联系的“桥梁”,为防治 ONFH 提供了全新视角。本文系统阐述了肠-骨轴理论及肠道菌群影响骨代谢的机制,探讨了肠道菌群通过调节骨代谢、脂质代谢、微循环和氧化应激等途径影响 ONFH 的机制。

目前,相关的研究多集中于菌群群落结构的差异性分析及功能预测,尚未形成“菌群-代谢物-骨靶点”的完整调控网络。未来的研究应注重以下几点:一是进行多维度机制解析,结合单细胞转录组与空间代谢组技术,定位肠道菌群调控成骨/破骨细胞分化的时空特异性靶点,构建“肠道菌群-宿主代谢物-骨稳态”三维互作网络;二是挖掘关键菌群以实现精准干预,基于人工智能筛选与骨代谢强相关的“功能菌属”,开发菌株特异性基因编辑工具;三是积极开发新型治疗技术,设计负载益生菌/中药活性成分的骨靶向生物材料,实现肠道-骨组织协同递药。

综上所述,肠-骨轴理论为 ONFH 的早期预警、精准诊断和个性化治疗提供了新思路。通过深入研究肠道菌群与骨代谢的关系,有望为 ONFH 的防治开辟新的途径。

参考文献

- [1] MONT M A, SALEM H S, PIUZZI N S, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today?: A 5-year update [J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(12): 1084-1099.
- [2] HE Y, CHEN Y. The potential mechanism of the microbiota-gut-bone axis in osteoporosis: a review [J]. Osteoporos Int, 2022, 33(12): 2495-2506.
- [3] TU Y, YANG R, XU X, et al. The microbiota-gut-bone axis and bone health [J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(3): 525-537.
- [4] HILLMAN E T, LU H, YAO T, et al. Microbial ecology along the gastrointestinal tract [J]. Microbes Environ, 2017, 32(4): 300-313.
- [5] 原静晨, 宋洁富, 王小健, 等. 肠道菌群影响骨代谢的机制研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2021, 42(2): 89-92.
- [6] NISHIDA A, NISHINO K, SAKAI K, et al. Can control of gut microbiota be a future therapeutic option for inflammatory bowel disease? [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(23): 3317-3326.
- [7] JAMAR G, RIBEIRO D A, PISANI L P. High-fat or high-sugar diets as trigger inflammation in the microbiota-gut-brain axis [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021, 61(5): 836-854.
- [8] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(1): 55-71.
- [9] HOEFER C C, HOLLON L K, CAMPBELL J A. The role of the human gutome on chronic disease: a review of the microbiome and nutrigenomics [J]. Clin Lab Med, 2022, 42(4): 627-643.
- [10] LI L, RAO S, CHENG Y, et al. Microbial osteoporosis: the interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity [J]. Microbiologyopen, 2019, 8(8): e00810.
- [11] KWON Y, PARK C, LEE J, et al. Regulation of bone cell differentiation and activation by microbe-associated molecular patterns [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5805.
- [12] 邢晨, 单晶, 郭元彪, 等. 肥大细胞与肠粘膜屏障功能的研究进展 [J]. 四川医学, 2020, 41(5): 534-537.

- [13] PENG L, LI Z R, GREEN R S, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers[J]. *J Nutr*, 2009, 139(9): 1619 – 1625.
- [14] 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.
- [15] YATSONSKY II D, PAN K, SHENDGE V B, et al. Linkage of microbiota and osteoporosis: a mini literature review[J]. *World J Orthop*, 2019, 10(3): 123 – 127.
- [16] LIU T, LI J, LIU Y, et al. Short-chain fatty acids suppress lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and proinflammatory cytokines through inhibition of NF- κ B pathway in RAW264. 7 cells [J]. *Inflammation*, 2012, 35(5): 1676 – 1684.
- [17] LUCAS S, OMATA Y, HOFMANN J, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 55.
- [18] 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*, 2016, 113(47): E7554 – E7563.
- [19] 柏茂盛, 薛凯文. 5-HT 对骨代谢作用机制的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(11): 1201 – 1206.
- [20] YADAV V K, RYU J H, SUDA N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum[J]. *Cell*, 2008, 135(5): 825 – 837.
- [21] REIGSTAD C S, SALMONSON C E, RAINEY J F 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395 – 1403.
- [22] LI Z, HUANG J, WANG F, et al. Dual targeting of bile acid receptor-1 (TGR5) and farnesoid x receptor (FXR) prevents estrogen-dependent bone loss in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(4): 765 – 776.
- [23] 胡江伟, 王亮. 维生素 K2 防治骨质疏松症的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(12): 1112 – 1114.
- [24] ALONSO N, MEINITZER A, FRITZ-PETRIN E, et al. Role of vitamin K in bone and muscle metabolism[J]. *Calcif Tissue Int*, 2023, 112(2): 178 – 196.
- [25] WASTYK H C, FRAGIADAKIS G K, PERELMAN D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status[J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4137 – 4153.
- [26] RAPHAEL I, NALAWADE S, EAGAR T N, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 5 – 17.
- [27] 刘小峰, 张贤, 邵家豪, 等. 肠道菌群相关代谢产物影响骨代谢的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(10): 1228 – 1232.
- [28] CANDELLI M, FRANZA L, PIGNATARO G, et al. Interaction between lipopolysaccharide and gut microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6242.
- [29] NAKAMURA T, IMAI Y, MATSUMOTO T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of fas ligand in osteoclasts[J]. *Cell*, 2007, 130(5): 811 – 823.
- [30] LECOMTE M, TOMASSI D, RIZZOLI R, et al. Effect of a hop extract standardized in 8-prenylnaringenin on bone health and gut microbiome in postmenopausal women with osteopenia: a one-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2023, 15(12): 2688.
- [31] JENSEN N W, CLEMMENSEN K, JENSEN M M, et al. Associations between postprandial gut hormones and markers of bone remodeling[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3197.
- [32] 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.
- [33] 董善坤, 孙水. 氧化应激在激素性股骨头坏死发病机制中的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(4): 526 – 533.
- [34] WANG W, ZHU L J, LENG Y Q, et al. Inflammatory response: a crucial way for gut microbes to regulate cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 607.
- [35] 黄云辉, 张定国, 杨根华, 等. 携带 IL-10 基因的双歧杆菌对溃疡性结肠炎模型小鼠血浆及结肠组织 NO 和 VEGF-A 表达影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(2): 129 – 132.
- [36] 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.

(收稿日期: 2024-12-27 本文编辑: 李晓乐)