



肠道菌群调控骨代谢及中药应用研究进展

范围晴, 夏天爽, 蒋益萍, 年华, 辛海量

Review of bone metabolism regulated by intestinal flora and the application of Traditional Chinese Medicine

FAN Weiqing, XIA Tianshuang, JIANG Yiping, NIAN Hua, XIN Hailiang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202204059>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

复方骨肽注射液应用于胸腰椎骨质疏松性骨折患者中的效果及对患者骨密度与骨代谢的影响

Effect of compound bone peptide injection on osteoporotic fractures of thoracolumbar spine, bone density and bone metabolism
药学实践与服务. 2021, 39(6): 557-560 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202101002

啤酒花抗骨质疏松的应用及展望

Application and prospect of *Humulus lupulus* L. in anti-osteoporosis
药学实践与服务. 2020, 38(6): 492-495 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202007063

抗骨质疏松治疗药物研究的新进展

Research progress on drugs in osteoporosis therapy
药学实践与服务. 2017, 35(6): 490-494,542 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.003

高效液相色谱法测定体外大鼠肠道菌液中大豆苷及其代谢物

Simultaneously determination of daidzin and its metabolite in rat intestinal bacteria test solution *in vitro* by HPLC
药学实践与服务. 2018, 36(4): 347-350 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.013

早期肠道菌群干预对帕金森病患者便秘症状及多巴丝肼疗效的影响

Constipation alleviation and the efficacy improvement of levodopa and benserazide in Parkinson patients with early intestinal flora intervention
药学实践与服务. 2018, 36(6): 547-550 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.015

补肾阳与补肾阴中药抗骨质疏松作用的研究进展

Research progress in anti-osteoporosis effects of the herbs tonifying kidney-yang and kidney-yin
药学实践与服务. 2019, 37(2): 109-114,155 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.003



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

肠道菌群调控骨代谢及中药应用研究进展

范围晴^{1,2}, 夏天爽², 蒋益萍², 年 华¹, 辛海量² (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437; 2. 海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 肠道菌群是定植在人体内复杂而庞大的微生物群落, 肠道菌群及其代谢物短链脂肪酸在参与人体代谢、抵御外来致病菌以及调节免疫机制等方面发挥重要作用。近年来, 不少研究发现肠道菌群与骨骼代谢密切相关。肠道菌群可通过营养吸收、短链脂肪酸生成、调节机体免疫、影响机体代谢等多种途径调控骨代谢, 影响骨量变化。本文综述了肠道菌群影响骨代谢中骨量变化的潜在途径及作用机制, 以及中药干预肠道菌群调控骨代谢的相关进展, 以期对骨代谢相关疾病骨质疏松症的防治提供新思路。

[关键词] 肠道菌群; 短链脂肪酸; 骨代谢; 骨质疏松症

[文章编号] 2097-2024(2023)08-0459-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202204059

Review of bone metabolism regulated by intestinal flora and the application of Traditional Chinese Medicine

FAN Weiqing^{1,2}, XIA Tianshuang², JIANG Yiping², NIAN Hua¹, XIN Hailiang² (1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] As a complex and large microbial community colonized in the human body, the intestinal flora and its metabolites short-chain fatty acids (SCFAs) play an important role in participating in human metabolism, resisting pathogens, and regulating immune mechanisms. In recent years, many studies have found that the intestinal flora is closely related to bone metabolism. The intestinal flora is able to regulate bone metabolism and affect bone mass changes through various pathways such as absorption of nutrition, generation of SCFAs, regulation of immunity, and influence on body metabolism. The potential pathways and mechanisms by which intestinal flora affect bone mass changes were reviewed in this article in bone metabolism. The related study on Traditional Chinese Medicine that has effects in balancing intestinal flora for regulating bone metabolism was also introduced in order to provide new ideas for the prevention and treatment of osteoporosis, a disease related to bone metabolism.

[Key words] intestinal flora; SCFAs; bone metabolism; osteoporosis

肠道菌群是定植在人体内复杂而庞大的微生物群落, 成人肠道中有多达上千种的细菌, 基因数超过人类 100 多倍^[1]。在已确定的细菌门类中, 厚壁菌门和拟杆菌门占 95% 以上, 很大程度上影响着整个菌群的功能^[2]。在漫长的生物共演化过程中, 这些肠道菌群与人体形成了相互依存的共生关系。肠道菌群及其代谢产物具有协助消化吸收食

物、合成维生素和能量、保护肠道黏膜屏障等功能, 在参与人体重要代谢、抵御外来致病菌侵袭以及调节免疫机制等方面发挥重要作用^[3]。多项研究表明, 大量慢性疾病的发生与体内肠道菌群结构的改变有关, 包括炎性肠病、代谢性疾病、肥胖或营养不良、神经系统疾病和心血管疾病等^[4-5]。

成骨细胞和破骨细胞参与骨形成和吸收的过程称为骨代谢, 成人的骨代谢活动处于动态平衡状态, 一旦因各种原因导致骨吸收与骨形成失衡, 就会引起局部或整体骨代谢异常, 引发骨质疏松症、关节病、类风湿等一系列骨代谢疾病^[6]。其中, 骨质疏松症是由多种原因引起, 以骨量降低、骨组织微结构损坏为特征, 导致骨脆性增加、骨折风险增高的常见全身性骨代谢疾病。近年来, 肠道菌群调控骨代谢的研究受到广泛关注, 已有较多研究发现

[基金项目] 国家自然科学基金课题(82174079, 82004015); 上海市科委课题(21S21902600); 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2020YP001); 上海市中药专家传承工作室建设项目(2020ZYGZS-002)

[作者简介] 范围晴, 硕士, Email: 847174166@qq.com

[通信作者] 年 华, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 中药临床药理学, Email: jackynian@126.com; 辛海量, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药资源、品质评价和药理学研究, Email: hailiangxin@163.com

肠道菌群与骨量减少及骨质疏松症的发病关系密切^[4],肠道中的微生物可通过影响营养吸收、产生代谢产物、调控宿主内分泌及免疫系统等途径影响骨代谢。中药具有多成分、多靶点的作用机制,目前中药干预肠道菌群调控骨代谢研究亦有较多报道。本文将对肠道菌群影响骨代谢机制及中药经此途径调控骨代谢相关研究进展进行综述。

1 肠道菌群与骨代谢关系研究

1.1 肠道菌群通过营养吸收影响骨代谢

肠道菌群可通过影响机体对营养物质的吸收来调控骨代谢。肠道菌群结构发生变化可改变肠道局部环境的pH值,影响大分子物质和矿物质的吸收。其中,乳酸杆菌和双歧杆菌浓度升高可促进钙、镁和磷等矿物质的吸收,从而增加骨矿物质密度^[7]。此外,肠道菌群可通过胆汁酸代谢途径来调控骨代谢,其不仅参与原代胆汁酸的转化,而且可以使之脱羧基化产生次级胆汁酸参与代谢,从而促进维生素D的吸收,影响成骨细胞和破骨细胞的形成^[8]。同时,肠道菌群可影响肠道胆汁酸库的组成,并调控结肠Foxp3调节性T细胞(Tregs)群体,进而调控肠道免疫反应影响骨代谢^[9-10]。另外,有研究显示胆汁酸对于肠道中钙离子的吸收也有一定的影响^[11]。可见,肠道菌群对宿主营养物质的吸收、合成具有重要作用,菌群中的有益菌可对骨骼健康产生积极影响。

1.2 肠道菌群代谢物短链脂肪酸调控骨代谢

短链脂肪酸(SCFAs)是膳食纤维经肠道菌群发酵产生的代谢产物,主要包含乙酸、丙酸和丁酸。SCFAs的产生依赖于肠道菌群,其中梭状杆菌、双歧杆菌、乳酸菌等是产生SCFAs的主要菌群。反之,SCFAs可通过降低肠道pH值,抑制各种致病菌生长等作用,来维持肠道菌群的平衡,影响肠道菌群结构。两者或单独或协同在宿主的营养吸收、免疫、内分泌等多方面发挥重要作用^[4]。

SCFAs可直接作用于骨细胞调控骨代谢。Lucas等^[12]研究发现,外源补充丙酸和丁酸可降低小鼠破骨细胞相关基因TRAF6和NFATc1表达,调节破骨细胞分化,抑制体外和体内的骨吸收而不影响骨形成,从而显著增强骨量。而Martinis等^[13]研究发现,SCFAs中的丁酸盐,可能通过诱导组蛋白乙酰化,调控miRNA表达,发挥调控骨结构、骨重吸收和成骨细胞分化间平衡的作用。总之,在肠菌代谢物直接作用于骨细胞的过程中,肠内SCFAs浓度的增加可有效抑制骨吸收,减缓骨

流失。

1.3 肠道菌群调控氧化应激影响骨代谢

肠道菌群可通过调控机体氧化应激对骨代谢产生影响。益生菌能通过多种途径降低机体的氧化应激,如与金属离子 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 等发生螯合反应,产生谷胱甘肽、丁酸盐、叶酸等具有抗氧化活性的代谢产物,介导Nrf2-Keap1-ARE、NF κ B、MAPK、PKC等抗氧化信号通路,调控机体抗氧化酶反应等^[14]。若有害菌过度增殖,则会诱导血液中的内毒素引起明显的氧化应激反应。已有研究证实,过度的氧化应激在骨重塑过程中,会促进骨形成相关细胞如骨髓间充质干细胞、成骨细胞,并促进骨细胞的凋亡和破骨细胞的增殖及分化,导致骨形成速率相对骨吸收速率滞后,打破骨代谢的动态平衡^[15]。

1.4 肠道菌群调控免疫影响骨代谢

1.4.1 肠道菌群影响炎症因子调控免疫

肠道菌群可通过影响炎症因子表达诱导机体免疫调控骨代谢。肠菌失调可直接刺激炎症细胞因子表达,导致破骨细胞过度活跃,加速骨流失,影响骨稳态。研究显示,与普通小鼠相比,无菌小鼠炎症因子、B细胞和T细胞的表达均减少,而骨小梁数目、骨密度则明显增加^[16]。另有研究显示,特定种类的梭状芽孢杆菌比例增高,会促进肠道中CD4 T细胞向Th17细胞和Treg细胞的分化^[17]。其中,Th17细胞数量增加可导致IL-17、TNF- α 和IL-1水平上升,从而诱导RANKL的表达,加速破骨细胞生成^[18];Treg细胞则通过促炎细胞因子IL-4、IL-10、TGF- β 等,间接促进破骨细胞活化加速骨吸收^[19]。值得注意的是,肠菌代谢物丁酸盐可直接调节CD4 T、CD8 T和Tc17细胞的基因表达,诱导小鼠结肠Treg细胞分化,并通过为肠黏膜上皮细胞提供能量、改善肠道屏障等多角度影响宿主免疫系统^[20];双歧杆菌、嗜热链球菌等多种益生菌,同样参与诱导Th17细胞和Treg细胞的分化^[21]。

1.4.2 肠道菌群影响肠黏膜屏障功能

肠道菌群还能通过维持肠道上皮黏膜屏障功能调控机体免疫影响骨代谢。肠黏膜屏障是由杯状细胞分泌的黏蛋白形成的黏液层,是肠道菌群的能量来源。健康的黏液层可减少肠内菌群与内层上皮细胞接触,具有抑制细菌黏附、限制免疫反应等作用^[22]。研究显示,肠菌结构和代谢物的变化可直接造成黏蛋白减少,肠道通透性增加,导致肠道中有害菌及代谢物进入机体,引发免疫应答,最终刺激破骨细胞的激活,促进骨吸收^[23]。另外,Wang等^[24]研究发现,将老年性骨质疏松大鼠的粪菌移

植到幼龄大鼠体内可诱发年轻大鼠骨质疏松。粪菌移植后,模型大鼠肠道菌群组成和结构发生改变,影响了黏蛋白表达,导致肠结构损伤、绒毛缩短、肠通透性增加,肠屏障功能严重受损;而骨钙素、CTX和PINP显著升高,骨体积、骨体积密度、骨小梁数显著降低。通过KEGG预测发现,引起骨质流失的主要原因可能与模型大鼠RIG-I样受体信号通路显著增加有关。

可见,在肠道菌群调控免疫影响骨代谢的过程中,有害菌过度增殖或过量益生菌均可使肠菌结构发生改变,导致机体炎症因子表达上调,肠黏膜屏障功能受损,加速骨吸收。

1.5 肠道菌群通过调节内分泌影响骨代谢

1.5.1 肠道菌群与雌激素相互作用

肠道菌群可通过与雌激素代谢间的相互作用调控骨代谢。雌激素戒断会增加肠道通透性致使肠道菌群结构发生变化,降低菌群多样性;同时肠道菌群结构改变,菌群将减少 β -葡萄糖醛酸酶的分泌,继而降低肠内雌激素吸收^[25]。雌激素可通过与雌激素受体结合直接作用骨细胞、改变转录因子活性、降低NF- κ B活性、调节自噬等多种途径影响骨代谢,是维持骨代谢平衡的重要物质^[26]。Ma等^[27]研究发现,切除双侧卵巢(OVX)的大鼠肠道菌群严重失调,菌群中厚壁菌门与拟杆菌门比值显著增加;其中瘤胃球菌属、梭菌属和粪球菌属与破骨性指标呈正相关,且与OVX大鼠的骨量丢失趋势一致;拟杆菌属和丁酸弧菌属则与骨量丢失呈负相关。黄俊俊等^[28]在对OVX小鼠骨折愈合效果的研究中发现,补充益生菌可升高血钙及骨钙素水平,增加骨小梁数量和骨密度,促进小鼠骨折部位愈合。该实验为改善肠道菌群可正向调节雌激素缺乏所引起的骨丢失提供了有力的依据。

1.5.2 肠道菌群诱导甲状旁腺激素的合成代谢

肠道菌群可通过多种方式调控甲状旁腺激素代谢,对骨代谢产生影响。甲状旁腺激素是细胞外钙和磷酸盐水平的主要内分泌调节剂,可促进骨骼形成和骨吸收^[29]。研究发现,在原发性和继发性甲状旁腺功能亢进症小鼠模型中,肠内分节丝状细菌过度增殖,是引起肠道Th17细胞增高,刺激甲状旁腺激素诱导骨吸收的主要原因^[30]。Li等^[31]则从肠菌代谢物丁酸盐信号通路角度展开研究,发现丁酸盐可通过诱导甲状旁腺激素的合成代谢,增加Tregs细胞的数量,并通过CD8 T细胞刺激成骨Wnt配体Wnt10b的产生,进而激活Wnt信号传导促进骨形成。

1.5.3 肠道菌群及SCFAs调控IGF-1水平

肠道菌群及其代谢物SCFAs均可通过干预宿主体内胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平影响骨代谢^[32]。有研究显示,相较于普通小鼠,无菌小鼠的IGF-1水平更低^[33]。Yan等^[34]研究发现,抗生素治疗可降低小鼠血清IGF-1,并抑制骨形成。给抗生素治疗的小鼠补充SCFAs后,IGF-1和骨量均可恢复至抗生素治疗前水平。另外,该研究表明无菌小鼠定植SPF肠道菌群的初期,会出现急性骨吸收增加导致骨量减少。定植1个月后,骨吸收消退,骨形成占据主导,测得定植小鼠肠内SCFAs浓度、血清IGF-1相较无菌小鼠均显著升高,提示菌群定植的时长也是影响骨代谢的关键因素。

1.5.4 肠道菌群调节5-羟色胺合成

肠道菌群还可通过诱导肠嗜铬细胞(EC)中5-羟色胺(5-HT)的合成调控骨代谢^[35]。肠菌代谢产生的SCFAs可增加TPH1 mRNA表达并与EC细胞合成5-HT^[36]。5-HT是机体重要的激素和神经递质,其信号转导在骨骼发育和维护中起着重要的调节作用。研究发现,口服5-HT合成初始酶Tph-1抑制剂6周可升高OVX小鼠成骨细胞数量、骨形成率和血清骨钙素水平,显著改善骨质疏松症状^[37]。而转录因子FOXO1可能是5-HT抑制成骨细胞增殖、降低成骨细胞与破骨细胞的比例的关键因素^[38]。

2 中药干预肠道菌群调控骨代谢

传统中医认为骨质疏松症以肾精亏虚、骨枯髓减为本,以淤血痹阻、骨络失荣为标。病位主要在肝、肾、脾,临床治疗以温补肝肾为主,辅以健脾活血^[39]。现代药理研究表明,补益类中药如淫羊藿、杜仲、黄芪等富含黄酮类、多糖等有效成分,对骨质疏松具有显著的疗效。近年研究发现,补益类中药发挥抗骨质疏松作用的同时,可以调节机体的肠菌结构,并且可能通过干预肠道菌群结构和丰度、调节机体脂质和胆汁酸代谢、保护肠黏膜屏障功能、减少炎症因子释放、调节自噬等方面对骨质疏松的治疗发挥积极的作用。与此同时,有研究发现,黄连、葛根、马齿苋等清热药在调节肠道菌群结构,发挥解热抗炎作用的过程中,可以缓解宿主骨质疏松的症状。提示清热药可能通过调节宿主的肠道菌群发挥抗骨质疏松的作用。以下列举部分中药及复方的相关研究。

2.1 清热类中药

2.1.1 黄连

黄连主要成分黄连素是异喹啉生物碱类化合

物,具有广谱抑菌作用,临床常用于治疗胃肠炎、细菌性痢疾等肠道感染。Jia等^[40]研究发现,OVX-牙周炎大鼠在给予黄连素后,肠道菌群结构发生改变,肠菌代谢物丁酸盐显著增加,肠屏障功能明显好转,相关炎症因子IL-17A表达显著降低,缓解了牙周骨质流失。这一实验表明,黄连素可能通过改变肠菌结构,调节宿主免疫等方面对改善骨代谢产生积极影响。

2.1.2 葛根

葛根在传统论著中多用于表征发热、脾虚泄泻、消渴等病症。而现代药理研究发现,葛根中黄酮、萜类、有机酸等成分均具有广泛的药理活性。其中异黄酮类化合物葛根素具雌激素样作用,可用于绝经后骨质疏松的治疗。Li等^[41]研究发现,葛根素可扭转OVX大鼠雌激素缺乏导致的肠菌失调,增加肠道内SCFAs含量,修复损伤的肠黏膜,降低结肠上皮通透性,减少TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等相关炎症因子释放,从而改善骨微环境。提示葛根素通过干预肠道菌群调节宿主免疫可能是其改善骨质疏松的途径之一。

2.1.3 马齿苋

马齿苋性寒味酸,具有清热燥湿、凉血解毒的作用,临床常用于湿热、热毒引起的痢疾。冯澜等^[42]研究发现,马齿苋多糖可以调节脂多糖诱导的结肠炎小鼠肠道菌群结构,上调双歧杆菌和乳杆菌丰度,降低肠道炎症因子释放,发挥抗炎、调节免疫的作用。另有研究发现,马齿苋可降低脂多糖诱导的溶骨小鼠的促炎症因子,抑制其破骨细胞分化,发挥抗骨质疏松的疗效^[43]。提示在脂多糖诱导的炎症模型中,马齿苋可能通过干预肠道菌群调控宿主的免疫,进而影响骨代谢。

2.2 补益类中药

2.2.1 淫羊藿

淫羊藿是传统的补肝肾、强筋骨中药,现代药理学证实其有效成分淫羊藿苷可通过诱导骨形成、抑制骨吸收等途径改善骨质疏松症状^[44]。Wang等^[45]研究发现,淫羊藿苷可以改变OVX大鼠肠道菌群结构及粪便代谢物组成。其中乳酸菌等关键菌群丰度的上升,可显著上调机体胆汁酸、氨基酸和脂肪酸的代谢,从而提高OVX大鼠雌激素水平,产生抗骨质疏松作用。提示通过调节肠道菌群影响雌激素代谢可能是淫羊藿苷干预、防治骨质疏松的潜在途径。

2.2.2 女贞子

女贞子具有滋补肝肾的功效,临床上常配伍淫

羊藿等药物治疗骨质疏松^[46]。Chen等^[47]研究发现,女贞子水提物可通过改变肠道菌群结构和丰度、促进肠道SCFAs生成等途径,改善OVX大鼠十二指肠绒毛形态,增加肠隐窝深度和吸收面积,从而增强肠道中钙结合蛋白D9k的表达,促进钙离子吸收,发挥抗骨质疏松作用。

2.2.3 杜仲

中药杜仲以干燥树皮入药,具有补肝肾、强筋骨、安胎的作用。现代研究表明,杜仲枝干、叶、花具有与树皮相似的化学成分和药理作用^[48]。Zhao等^[49]研究发现,杜仲叶醇提物可以在体外促进保加利亚乳杆菌的生长,有效抑制破骨细胞生成。在体内研究中,杜仲叶醇提物能够调节快速衰老模型小鼠的肠道菌群,具体表现在丰富肠菌多样性,调控厚壁菌门/拟杆菌门比例,增加小鼠血清及粪便中SCFAs浓度等方面,对抑制破骨细胞生成,提高骨密度,改善骨质疏松具有潜在影响。

2.2.4 黄芪

中药黄芪长于健脾补中,治疗脾、肺气虚证。现代药理学研究证实黄芪中富含皂苷、多糖等多种活性成分,具有广泛的药理活性。Liu等^[50]研究发现,黄芪多糖可以显著改善地塞米松模型大鼠的肠菌结构,通过上调乳杆菌属、经黏液真杆菌属等益生菌群,下调梭状芽孢杆菌、普雷沃氏菌属等致病菌,显著降低酸性磷酸酶5和促炎细胞因子IL-2和TNF- α 的生成,抑制破骨细胞生成,改善骨质疏松。

另外,有研究显示,肠道菌群可通过合成和代谢维生素B和维生素K促进成骨细胞向骨细胞转化,抑制破骨细胞生成,介导骨钙素羧化过程等发挥抗骨质疏松作用^[51-52]。因此,在研究中药干预肠道菌群结构的同时,菌群对宿主体内药物的吸收和代谢效果,可能影响到药物抗骨质疏松的疗效,同样值得关注。

2.3 中药复方

2.3.1 仙灵骨葆胶囊

仙灵骨葆胶囊具有滋补肝肾,活血通络,强壮筋骨的功效,临床常用于治疗肝肾不足,瘀血阻络所致的骨质疏松症。Tang等^[53]基于LC-MS和宏基因组测序的方法,对仙灵骨葆胶囊在肠道菌群作用下的代谢、转化进行了定量分析。研究发现,仙灵骨葆胶囊可以改变OVX大鼠的肠道菌群结构,加速药物脱糖基化反应,有利于活性成分淫羊藿苷、补骨脂素和异补骨脂素等的吸收代谢;同时,仙灵骨葆胶囊可以促进拟杆菌、普氏菌和益生菌乳酸杆菌的生长,帮助调节机体脂质和胆汁酸代谢,改

善骨质疏松。可见,在仙灵骨葆胶囊吸收代谢的过程中,肠道菌群发挥了重要作用;同时,仙灵骨葆胶囊可能通过干预肠道菌群对宿主的骨代谢产生潜在的作用。

2.3.2 补肾化痰方

熊孟欣^[54]在结合多样性和宏基因组测序发现,补肾化痰方在改善 OVX 大鼠骨质疏松的同时,纠正了 OVX 大鼠失调的肠道菌群。研究显示,给药组肠道菌群中厚壁菌门丰度增加,拟杆菌门、变形菌门丰度减少,肠菌结构与空白组趋于一致。该变化有助于升高粪便和血清中 SCFAs 浓度,从而影响 AMPK/m TOR/ULK1 自噬信号通路调控,促进 OVX 大鼠体内自噬。

2.3.3 健骨颗粒

健骨颗粒由淫羊藿、骨碎补、山茱萸等 10 味药组成,是临床上治疗绝经后骨质疏松的常用方剂。Sun 等^[55]研究发现,健骨颗粒能够改善雌激素缺乏引起的肠菌紊乱,恢复肠道菌群丰度,并通过 GM-SCFAs-Treg/Th17 轴,调节骨免疫相关细胞因子,有效减少骨质流失,改善 OVX 大鼠骨质疏松。

2.3.4 葛根芩连汤

葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连、甘草四味药组成,具解表清里之功效,善治急性肠炎、细菌性痢疾等,在临床上对胃肠道疾病、糖尿病及脂代谢疾病均有良好的疗效。长期糖脂代谢异常往往伴随骨代谢失调,王雅婷等^[56]在对糖尿病继发骨质疏松大鼠的研究中发现,葛根芩连汤在治疗糖尿病的同时,模型大鼠的骨密度、骨钙含量、极限载荷等均有所回升。而多项研究表明,葛根芩连汤可以通过改善肠道菌群的结构、多样性,抑制致病菌,增加肠内 SCFAs 浓度等方面干预肠道菌群调控宿主的糖脂代谢,对糖尿病继发骨质疏松症的治疗发挥积极的作用^[57-58]。

3 小结与展望

肠道菌群与骨代谢之间存在着密切的关联,肠菌结构改变可诱发机体骨代谢异常,导致骨量降低,造成骨质疏松症患病风险增加,是原发性骨质疏松症的重要致病机制之一。目前,对于肠道菌群调控骨代谢的研究大多停留在 16S rRNA 菌群种属多样性差异分析以及表型的检测,以此来预测其潜在的途径和机制。随着微生物组学测序技术的不断发展,在未来的研究中,可以通过但不限于宏基因组学、靶向代谢组学等分析手段,深入探索肠道菌群中不同门类细菌对骨代谢的影响,确定与骨

骼健康密切相关的关键菌种,挖掘相关靶点和分子机制,为肠道菌群调控骨代谢提供更多理论依据。

此外,越来越多的研究证实药物-微生物组的互作机制对菌群平衡和药物疗效有重要的影响,因此,深入研究传统抗骨质疏松中药及复方与肠道菌群的互作机制,发现药物干预肠道菌群调控骨代谢的潜在靶点和通路,通过调节肠道菌群组成,优化药物对骨代谢相关疾病的治疗效果;挖掘清热药通过干预肠道菌群调控宿主脂质代谢和炎症反应发挥抗骨质疏松作用的潜力,或将为改善骨骼健康、防治骨代谢相关疾病提供新思路,为骨质疏松症治疗药物的研究提供新的方向。

【参考文献】

- [1] MATIJAŠIĆ M, MEŠTROVIĆ T, PALJETAK H Č, et al. Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2668.
- [2] DENG P, SWANSON K S. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(Suppl): S6-S17.
- [3] CLARKE G, STILLING R M, KENNEDY P J, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8): 1221-1238.
- [4] SHI Q W, DAI L L, ZHAO Q, et al. A review on the effect of gut microbiota on metabolic diseases[J]. *Arch Microbiol*, 2022, 204(3): 1-6.
- [5] DING M Q, LANG Y, SHU H, et al. Microbiota-gut-brain axis and epilepsy: a review on mechanisms and potential therapeutics[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 742449.
- [6] 赵净颖,段小花,王秋婷,等. 动物骨代谢相关信号通路研究进展[J]. *遗传*, 2020, 42(10): 979-992.
- [7] ZHANG J, LU Y Q, WANG Y Z, et al. The impact of the intestinal microbiome on bone health[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2018, 7(3): 148-155.
- [8] FLEET J C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453: 36-45.
- [9] HANG S Y, PAIK D, YAO L N, et al. Bile acid metabolites control T_H17 and T_{reg} cell differentiation[J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 143-148.
- [10] SONG X Y, SUN X M, OH S F, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ regulatory T cell homeostasis[J]. *Nature*, 2020, 577(7790): 410-415.
- [11] RODRÍGUEZ V, RIVOIRA M, MARCHIONATTI A, et al. Ursodeoxycholic and deoxycholic acids: a good and a bad bile acid for intestinal calcium absorption[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 540(1-2): 19-25.
- [12] LUCAS S, OMATA Y, HOFMANN J, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathologic-

- al bone loss[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 55.
- [13] DE MARTINIS M, GINALDI L, ALLEGRA A, et al. The osteoporosis/microbiota linkage: the role of miRNA[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8887.
- [14] WANG Y, WU Y P, WANG Y Y, et al. Antioxidant properties of probiotic bacteria[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 521.
- [15] DOMAZETOVIC V, MARCUCCI G, IANTOMASI T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017, 14(2): 209-216.
- [16] SJÖGREN K, ENGDahl C, HENNING P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1357-1367.
- [17] NAGANO Y, ITOH K, HONDA K. The induction of Treg cells by gut-indigenous *Clostridium*[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(4): 392-397.
- [18] SYRBE U, SIEGMUND B. Bone marrow Th17 TNF α cells induce osteoclast differentiation and link bone destruction to IBD[J]. *Gut*, 2015, 64(7): 1011-1012.
- [19] LUO C Y, WANG L, SUN C, et al. Estrogen enhances the functions of CD4(+)/CD25(+)/Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption *in vitro*[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(1): 50-58.
- [20] LUU M, WEIGAND K, WEDI F, et al. Regulation of the effector function of CD8⁺ T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14430.
- [21] DONKOR O N, RAVIKUMAR M, PROUDFOOT O, et al. Cytokine profile and induction of T helper type 17 and regulatory T cells by human peripheral mononuclear cells after microbial exposure[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 167(2): 282-295.
- [22] OKUMURA R, TAKEDA K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5): e338.
- [23] KE K, CHEN T H, ARRA M, et al. Attenuation of NF- κ B in intestinal epithelial cells is sufficient to mitigate the bone loss comorbidity of experimental mouse colitis[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(10): 1880-1893.
- [24] WANG N, MA S C, FU L J. Gut microbiota dysbiosis as one cause of osteoporosis by impairing intestinal barrier function[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(2): 225-235.
- [25] QI X Y, YUN C Y, PANG Y L, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-21.
- [26] THOMASIU F, HADJI P. Influence of hormone or hormone replacement therapy on bone healing[J]. *Unfallchirurg*, 2019, 122(7): 512-517.
- [27] MA S C, QIN J H, HAO Y Q, 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.
- [28] 黄俊俊, 史晓林, 邓祖跃. 强骨饮联合益生菌对大鼠骨质疏松性骨折的愈合作用[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(7): 791-795.
- [29] KHOSLA S. The microbiome adds to the complexity of parathyroid hormone action on bone[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1615-1617.
- [30] YU M C, MALIK TYAGI A, LI J Y, et al. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF⁺ T cells and Th17 cells[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 468.
- [31] LI J Y, YU M C, PAL S, et al. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1767-1781.
- [32] YAN J, CHARLES J F. Gut Microbiota and IGF-1[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(4): 406-414.
- [33] SCHWARZER M, MAKKI K, STORELLI G, et al. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition[J]. *Science*, 2016, 351(6275): 854-857.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] YADAV V K, BALAJI S, SURESH P S, et al. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis[J]. *Nat Med*, 2010, 16(3): 308-312.
- [38] KODE A, MOSIALOU I, SILVA B C, et al. FOXO1 orchestrates the bone-suppressing function of gut-derived serotonin[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3490-3503.
- [39] 葛继荣, 王和鸣, 郑洪新, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1717-1725.
- [40] JIA X, JIA L, MO L, et al. Berberine ameliorates periodontal bone loss by regulating gut microbiota[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(1): 107-116.
- [41] LI B, LIU M Y, WANG Y, et al. Puerarin improves the bone micro-environment to inhibit OVX-induced osteoporosis via modulating SCFAs released by the gut microbiota and repairing intestinal mucosal integrity[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 132: 110923.
- [42] 冯澜, 李绍民, 代立娟, 等. 马齿苋多糖对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜细胞因子及肠道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(2): 139-142.
- [43] KIM J Y, OH H M, KWAK S C, et al. Purslane suppresses osteoclast differentiation and bone resorbing activity *via* inhibition of Akt/GSK3 β -c-Fos-NFATc₁ signaling *in vitro* and prevents lipopolysaccharide-induced bone loss *in vivo*[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(1): 66-74.
- [44] 吕南宁, 张浩, 冯骁骁, 等. 淫羊藿苷干预骨质疏松的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(1): 22-25.

- WIJERATHNE T, KIM J H, et al. *Psoralea corylifolia* extract induces vasodilation in rat arteries through both endothelium-dependent and-independent mechanisms involving inhibition of TRPC3 channel activity and elaboration of prostaglandin[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 2136-2144.
- [57] DONG X, ZHU Y, WANG S, et al. Bavachinin inhibits cholesterol synthesis enzyme FDFT1 expression via AKT/mTOR/SREBP-2 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106865.
- [58] DRAGOVIC S, VERMEULEN N P E, GERETS H H, et al. Evidence-based selection of training compounds for use in the mechanism-based integrated prediction of drug-induced liver injury in man[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(12): 2979-3003.
- [59] 季宇彬, 王敏, 王姗, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚诱导 HepaRG 细胞损伤机制探讨 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(4): 544-550.
- [60] WANG S, WANG M, WANG M, et al. Bavachinin induces oxidative damage in HepaRG cells through p38/JNK MAPK pathways[J]. *Toxins*, 2018, 10(4): 154.
- [61] GUO Z J, LI P, WANG C G, et al. Five constituents contributed to the *Psoraleae Fructus*-induced hepatotoxicity via mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 682823.
- [62] 朱月, 王姗, 徐丽娇, 等. 基于 Label-free 技术分析补骨脂二氢黄酮甲醚的肝毒性作用机制 [J]. *大理大学学报*, 2020, 5(4): 1-6.
- [63] WANG X X, LV X, LI S Y, et al. Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in *Fructus Psoraleae* (Bu-gu-Zhi)[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(1): 70-78.
- [64] ZECCA E, DE LUCA D, BARONI S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): e146-e149.
- [65] 秦子飞, 王培乐, 邢晗, 等. 补骨脂富含的异戊烯基成分对 CYP1A1 活性的影响及分子对接验证 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(5): 750-759.
- [66] LI A, GAO M H, ZHAO N, et al. Acute liver failure associated with *Fructus Psoraleae*: a case report and literature review[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 84.
- [收稿日期] 2022-04-08 [修回日期] 2022-08-23
[本文编辑] 费永和

(上接第 464 页)

- [45] WANG S S, WANG S J, WANG X N, et al. Effects of icariin on modulating gut microbiota and regulating metabolite alterations to prevent bone loss in ovariectomized rat model[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 874849.
- [46] 郭鱼波, 马如风, 王丽丽, 等. 女贞子治疗骨质疏松作用及其机制的研究进展[J]. *中草药*, 2016, 47(5): 851-856.
- [47] CHEN B B, WEI J P, ZHU R Y, et al. Fructus Ligustri Lucidi aqueous extract promotes calcium balance and short-chain fatty acids production in ovariectomized rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114348.
- [48] 高宏伟, 李玉萍, 李守超. 杜仲的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2021, 38(6): 73-81.
- [49] ZHAO X, WANG Y J, NIE Z Y, et al. *Eucommia ulmoides* leaf extract alters gut microbiota composition, enhances short-chain fatty acids production, and ameliorates osteoporosis in the senescence-accelerated mouse P6 (SAMP6) model[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(9): 4897-4906.
- [50] LIU J S, LIU J, LIU L, et al. The gut microbiota alteration and the key bacteria in *Astragalus* polysaccharides (APS)-improved osteoporosis[J]. *Food Res Int*, 2020, 138(Pt B): 109811.
- [51] VILLA J K D, DIAZ M A N, PIZZIOLO V R, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: a review of mechanisms of action and evidences[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(18): 3959-3970.
- [52] VAN WIJNGAARDEN J P, DOETS E L, SZCZECIŃSKA A, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: a systematic review with meta-analyses[J]. *J Nutr Metab*, 2013, 2013: 486186.
- [53] TANG X Y, GAO M X, XIAO H H, et al. Effects of Xian-Ling-Gu-Bao capsule on the gut microbiota in ovariectomized rats: metabolism and modulation[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1176: 122771.
- [54] 熊梦欣. 基于丁酸介导的AMPK/mTOR/ULK1信号通路探讨补肾化痰方防治绝经后骨质疏松症的机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [55] SUN P, ZHANG C T, HUANG Y M, et al. Jiangu Granule ameliorated OVX rats bone loss by modulating gut microbiota-SCFAs-Treg/Th17 axis[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 150: 112975.
- [56] 王雅婷, 兰丽珍. 葛根芩连汤治疗糖尿病骨质疏松大鼠的效果及机制[J]. *世界中医药*, 2020, 15(12): 1724-1728.
- [57] 王芬, 吴丽丽, 焦婷婷, 等. 葛根芩连汤对KKAy糖尿病小鼠肠道菌群结构的影响[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(12): 1641-1646.
- [58] TIAN J X, BAI B B, GAO Z Z, et al. Alleviation effects of GQD, a traditional Chinese medicine formula, on diabetes rats linked to modulation of the gut microbiome[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 740236.
- [收稿日期] 2022-04-13 [修回日期] 2022-12-29
[本文编辑] 陈盛新