

肠道菌群与骨质疏松的关系

邬佳瑜, 李玲, 胡予*

(复旦大学附属中山医院老年病科, 上海 200032)

摘要: 肠道菌群不仅是寄生在人体胃肠道的微生物, 更是参与营养、免疫、炎症及多种疾病的微生物。近年来, 随着对肠道菌群的深入研究, 越来越多的研究发现它与骨质疏松也密切相关。对骨质疏松人群的研究揭示, 他们具有特有的肠道菌群特征, 同时, 肠道菌群可能通过多种机制参与骨代谢。本文就目前已报道的肠道菌群与骨质疏松的研究, 总结了肠道菌群通过脂多糖、短链脂肪酸代谢影响宿主免疫系统功能, 以及通过调节葡萄糖依赖促胰肽、性激素、5-羟色胺和瘦素水平影响骨代谢, 最终导致骨质疏松的相关机制。此外, 益生菌和益生元能很好地纠正骨代谢的失衡, 这为骨质疏松的治疗和未来的发展指明了新的方向。

关键词: 肠道菌群; 骨质疏松; 慢性炎症; 骨代谢

The relationship between intestinal microbiota and osteoporosis

WU Jiayu, LI Ling, HU Yu*

(Department of Gerontology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Intestinal microbiota are involved in nutrition, immunity, inflammation and other chronic diseases. Recently, with the in-depth study of intestinal microbiota, more research found that they were closely related with osteoporosis. Studies on the osteoporosis population revealed that they had their own characteristics of intestinal microbiota, which may be involved in bone metabolism through a variety of mechanisms. This review mainly presented an introduction to the relationship between intestinal microbiota and osteoporosis, and revealed the mechanism of intestinal microbiota by lipopolysaccharide, short chain fatty acid metabolism to influence the function of the host immune system, and by glucose-dependent insulinotropic polypeptide, sex hormone, serotonin, leptin to affect bone metabolism, eventually leading to osteoporosis. In addition, probiotics and prebiotics could redress the imbalance of bone metabolism which provides a prospect for the treatment and future development of osteoporosis.

Key Words: intestinal microbiota; osteoporosis; chronic inflammation; bone metabolism

骨质疏松症是一种常见的骨骼疾病, 是以骨量减低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病^[1], 是一种退化性疾病, 且随年龄增长, 患病风险增加。骨质疏松症的本质是骨重建中成骨细胞和破骨细胞功能相对

失衡, 从而导致骨量减少和骨微细结构破坏, 表现为骨的脆性增加, 骨折的危险性也大为增加^[2]。骨质疏松症的病因和发病机制非常复杂, 涉及性激素、甲状旁腺激素等多种激素的作用, 以及成骨细胞、破骨细胞等活性的改变, 还包括环境和

收稿日期: 2022-06-14

基金项目: 黎介寿院士肠道屏障功能专项基金项目(LJS-2018023)

第一作者: E-mail: wu.jiayu@zs-hospital.sh.cn

*通信作者: E-mail: hu.yu@zs-hospital.sh.cn

遗传因素等的影响^[3]。目前, 许多研究者从整体激素水平、组织细胞及分子水平对骨质疏松症的发病机制进行了大量研究, 但其确切的发病机制仍有待进一步阐明。近年来, 很多研究显示, 肠道菌群与骨质疏松症也有密切的联系^[4,5], 为骨质疏松症的防治提供了新的思路和方法, 本文就此作一系统性的回顾。

1 骨质疏松人群肠道菌群的特点

一项对中国华中地区人群进行的研究发现, 与对照组相比, 患有骨质疏松症的人群肠道菌群多样性和丰度都显著减少^[6]。在分类学水平方面, 拟杆菌门的丰度较对照组显著升高, 厚壁菌门和放线菌门的丰度与骨密度T值[(实测值-同种族同性别人峰值骨密度)/同种族同性别人峰值骨密度的标准差]呈正相关, 拟杆菌门的丰度与骨密度T值呈负相关。而在属方面, 罗斯氏菌属的丰度较对照组明显减少, 罗斯氏菌属、双歧杆菌属、乳酸菌属的丰度与T值呈正相关。功能预测显示, 两组间有93条代谢途径存在显著差异。骨质疏松症人群的脂多糖合成相关的代谢通路比对照组更丰富, 可能引起骨质疏松人群肠道菌群产生更多的脂多糖, 引起肠道慢性炎症。另一项对25例50~79岁健康和患有骨质疏松症的乌克兰女性的肠道远端粪便的肠道菌群组成进行的研究发现, 与健康妇女相比, 患有骨质疏松症妇女的肠道菌群中的双歧杆菌、乳酸菌的丰度显著下降, 而部分有害菌的丰度显著上升, 且这些细菌丰度与骨密度有显著相关性^[7]。而对我国西北地区的骨质疏松人群的研究发现, 肠道菌群的种类和丰度与骨密度的T值密切相关。与对照组相比, 骨质疏松组和骨量减少组人群的肠道菌群多样性是增加的。骨质疏松组的厚壁菌门的丰度显著高于对照组, 拟杆菌门的丰度显著低于对照组, 骨质疏松组的*Gemmatimonadetes*和*Chloroflexi*的丰度显著高于对照组和骨量减少组。骨质疏松组的*Blautia*、*Parabacteroides*和*Ruminococcaceae*的丰度显著高于对照组^[8]。所以, 骨质疏松人群具有特定的肠道菌群特征, 肠道菌群可能是骨质疏松发生的关键因素, 这为肠道菌群与骨质疏松的研究提供了新的靶点。

2 肠道菌群对骨代谢的影响机制

肠道菌群参与骨质疏松症的机制非常复杂, 很多研究从宿主代谢、免疫和内分泌环境三个方面进行阐述^[9,10], 本文也将从这三个方面展开叙述。

2.1 肠道菌群通过宿主代谢影响骨平衡

肠道菌群可能通过脂多糖和短链脂肪酸(short-chain fattyacids, SCFAs)代谢来影响宿主的骨平衡。脂多糖和脂多糖结合蛋白与慢性低度炎症密切相关^[11]。脂多糖存在于革兰氏阴性杆菌的细胞壁中, 它通过激活转化生长因子启动炎症反应。肠道菌群能够增加肠道黏膜细胞的紧密连接蛋白, 加强黏液层的保护作用, 从而保障肠道屏障的通透性。肠道菌群失调则肠道屏障的通透性就会破坏, 有害菌产生的脂多糖趁机渗透进循环血液系统, 导致代谢紊乱和慢性低度炎症状态, 而慢性低度炎症也与骨质疏松症密切相关。在3个月大的大鼠体内植入低剂量组3倍剂量的脂多糖缓释颗粒来模拟体内慢性炎症状态, 结果发现, 在低剂量脂多糖组和高剂量脂多糖组中, 大鼠的股骨均发生骨量丢失, 表明脂多糖可能降低骨密度^[12]。在高剂量脂多糖组中, 计算机断层扫描显示胫骨干近端小梁骨体积趋于减小。同时, 在体外, 脂多糖能诱导破骨细胞的形成和活化, 从而引起骨丢失。

结肠中的部分肠道细菌能够把部分碳水化合物和氨基酸发酵和分解成为SCFAs, 包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。这些SCFAs是宿主重要的能量来源。同时SCFAs作为信号分子, 可以激活磷酸腺苷激酶和游离脂肪酸受体, 抑制脂肪生成, 促进脂肪酸氧化^[13]。胰岛素样生长因子1是一种能影响骨生长的激素, 而且是骨骼中最丰富的生长因子之一, 在成骨细胞和破骨细胞中均存在受体, 可以调节成骨细胞的活性, 促进骨胶原形成, 抑制骨胶原降解, 起维持骨量和骨密度的作用。肠道菌群可能通过SCFAs的产生增加血清胰岛素样生长因子1水平从而达到维持骨量的作用。除此之外, SCFAs也能够降低肠道环境的pH值, 阻止钙离子与磷复合成化合物, 增加钙的吸收, 并且通过抑制破骨细胞的基因表达, 来抑制核因子 κ B受体活

化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)信号通路诱导的破骨细胞生成^[14]。一项关于青少年的研究显示,肠道菌群中的拟杆菌属、小类杆菌属和颤杆菌属能够使食物纤维降解成SCFAs,减少肠道内局部的pH值,从而使钙的吸收大大增加,增加了骨密度^[15]。SCFAs也能够改变钙磷等矿物质的信号通路,从而改善钙的吸收和沉淀。有细胞研究显示,SCFAs和表面G蛋白偶联受体相结合,能够减少细胞内的环磷酸腺苷,引起下游信号热休克蛋白27磷酸化,增加细胞对钙的摄入^[16]。此外,SCFAs中的丁酸盐能够给肠道提供能量,修复肠道黏膜及绒毛的结构,增加肠道的吸收面积,加大了肠道对钙的吸收和利用。

2.2 肠道菌群通过免疫系统影响骨骼稳态

肠道菌群对免疫系统的功能和成熟至关重要,特定菌株对特定的免疫细胞有一定的影响,肠道菌群对免疫系统的影响目前有以下认识。

T细胞是一组免疫细胞,按功能可分为辅助性T(T helper, Th)细胞、抑制性T细胞、细胞毒性T细胞、调节性T(T regulatory, Treg)细胞和迟发性超敏T细胞。其中, Th17细胞能够促进肠道黏膜上皮细胞生成抗菌肽,增加肠道黏膜的免疫抗菌作用。在无菌小鼠肠道内定植丝状分节菌后,小鼠的Th17细胞数量明显增多, Th1细胞数量则稍有增多。因为丝状分节菌可以通过肠道黏膜层,诱导肌动蛋白聚集,引起固有层Th17细胞的激活。丝状分节菌可能影响上皮细胞中抗菌蛋白、区域蛋白和分子的表达,这些蛋白质与Th17细胞极化有关^[17]。Th17细胞是CD4⁺ T细胞的子集,它可促进破骨细胞的生成。同时, Th17细胞通过增加白介素17促进破骨细胞的生成,而消除白介素17或使用抗白介素17抗体可以预防骨丢失。在另一项研究中,研究人员分离了十余株细菌,它们可以增强Treg细胞的扩张,并诱导白介素10和T细胞刺激因子等抗炎因子的生成,这些细菌可以诱导Treg细胞的扩张和分化^[18],证实了肠道菌群对Th17细胞和Treg细胞具有诱导作用。此外,免疫功能还受细菌代谢产物如丁酸盐的调节。丁酸盐对肠巨噬细胞发挥着免疫调节作用,它能诱导Treg细胞的分化,增强免疫反应。Th17细胞和Treg细胞对于减

少因雌激素缺乏引起的骨质流失也至关重要。Treg细胞通过分泌白介素4、白介素10和转化生长因子 β 来调节破骨细胞的形成、阻断骨吸收,而雌激素可直接增加Treg细胞的相对数量,防止去卵巢引起的骨丢失^[19]。

先天免疫系统可以识别多种病原体,是人体抵御外来致病菌的重要防线。它通过特定的模式识别受体来识别病原体,包括细胞质中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain like receptor, NLR)。在细胞表面,肠道内的先天免疫系统通过toll样受体和其他信号通路识别细菌。大多数toll样受体信号通过myd88蛋白调节,以刺激丝裂原激活蛋白激酶的形成和促炎因子的释放。在许多类型的细胞中都发现了核苷酸结合寡聚化域蛋白1(nucleotide binding oligomerization domain protein 1, NOD1)和NOD2。NOD2能够与细菌表面的肽聚糖结合,通过激活NLR诱导炎症反应,激活核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK)信号通路、RANKL信号通路和骨保护素信号通路,导致破骨细胞活化^[20]。特异性失活NOD1或NOD2的无菌小鼠的皮质骨质量没有显著增加,表明肠道菌群通过NOD1或NOD2信号影响皮质骨矿物质的密度^[21]。在肠道菌群诱导的牙周炎小鼠中,存在NOD2缺陷的小鼠骨吸收程度以及破骨细胞的数量都明显降低。而且,从NOD2缺陷小鼠中提取的骨髓巨噬细胞比野生型小鼠更少,表明细菌诱导的骨吸收依赖NOD2信号^[22]。

Wingless/Integrated(Wnt)信号通路广泛存在于无脊椎动物和脊椎动物中,它是物种进化中高度保守的信号传导途径。Wnt/ β -连环蛋白信号传导可以被梭状芽孢杆菌和脆弱拟杆菌等细菌激活^[23]。肠道菌群可以使结肠巨噬细胞极化为M1状态,使成骨细胞功能受到Wnt/ β -连环蛋白信号传导的调节^[24]。研究显示,在成骨细胞分化过程中,从未成熟到成熟阶段,Wnt信号通路逐渐被抑制,导致 β -连环蛋白的消耗,从而抑制成骨细胞的分化、增加破骨细胞的分化,导致骨量减少^[25]。肠道菌群激活Wnt信号通路,Wnt与成骨细胞的卷曲蛋白受体结合,使细胞内的 β -连环蛋白浓度稳定,成骨细胞骨保护素基因表达上调,成骨细胞活性增加;

同时,破骨细胞受体活化因子配体表达下调,破骨细胞分化和活性降低,减少了骨吸收。所以,肠道菌群通过Wnt/ β -连环蛋白信号通道显著影响骨代谢平衡。

综上,一部分肠道菌群通过Th细胞及NOD2受体介导引起炎症因子增加,促进破骨细胞的增生,而另外一部分肠道菌群通过Treg细胞及Wnt通路激活成骨细胞及抑制破骨细胞活性来改善骨质疏松引起的骨代谢失衡。

2.3 肠道菌群通过激素影响骨稳态

到目前为止,人们已经发现肠道菌群与多种激素的水平密切相关。同时,肠道菌群也通过各种激素在骨转换中起重要作用^[26],这些激素包括肠促胰素、性激素、5-羟色胺和瘦素。

肠促胰素是一类由肠道分泌、依赖葡萄糖浓度、能够促进胰岛素分泌的激素,包括葡萄糖依赖促胰肽、胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和GLP-2。葡萄糖依赖促胰肽能够和成骨细胞的一些表面受体相结合,增加I型胶原相关基因的表达,促发胶原生成和成熟,提高相关碱性磷酸酶的活性,促进骨的形成;而且,葡萄糖依赖促胰肽也能和前破骨细胞的相关受体结合,减少破骨细胞的成熟和活性,致使骨吸收率下降^[27]。既往研究显示,肠道菌群的部分细菌可产生血清素,透过肠道屏障进入血液,它能够减少GLP-1的分泌,进而减少成骨细胞生成、抑制骨形成,导致骨质疏松^[28]。GLP-2是一种胃肠上皮特异性生长因子,GLP-2受体属于G蛋白偶联受体,在胃肠道组织中广泛表达。GLP-2具有改善肠道血流、促进肠上皮细胞增殖、降低肠道通透性、促进营养物质吸收等作用。近年来,一些研究发现,GLP-2可以改善骨质疏松引起的骨代谢异常^[29-32]。在老年大鼠的研究中发现,增龄可引起肠道紧密连接蛋白表达数量下降、肠道通透性增加、慢性炎症反应增强,而肠道内的慢性炎症反应增强会导致循环内白介素1、白介素6等炎症因子水平增高,进而激活RANK/RANKL/骨钙素信号通路以促进破骨细胞增殖,增强骨吸收^[29]。在一项应用GLP-2干预去卵巢大鼠的实验研究中发现,GLP-2可抑制循环炎症反应,改善去卵巢大鼠骨小梁微观结构,抑制骨吸收,并促进骨形成^[30]。此外,

有研究报道,GLP-2还可调节老年大鼠肠道菌群,与对照组相比,GLP-2干预的老年大鼠的螺旋体菌门的丰度显著下降,但GLP-2能否通过改善肠道菌群改善骨质疏松仍需进一步研究^[31]。GLP-2对骨代谢有直接调节作用,人前成骨样细胞表面存在GLP-2受体,可促进MG63细胞增殖分化为成骨细胞。在使用GLP-2干预大鼠骨髓源性巨噬细胞后发现,GLP-2可抑制破骨细胞生成,促进破骨细胞凋亡,且GLP-2的效应存在剂量依赖性^[32]。但以上实验均未在人类中进行,故目前GLP-2能否改善人类骨质疏松还有待进一步研究。

肠道菌群还可能影响性激素的平衡。雌激素在骨代谢中起着重要的作用,能诱导破骨细胞凋亡,抑制成骨细胞凋亡。在雌激素缺乏的环境下,骨转换周期被激活地更频繁^[33]。在T细胞缺失的小鼠中,卵巢切除不会导致骨丢失,所以,肿瘤坏死因子在去卵巢小鼠骨丢失中起重要作用。肿瘤坏死因子刺激骨吸收的关键机制是RANK的激活和Th17细胞的诱导^[34]。用白介素1和肿瘤坏死因子抑制剂可用于防止因雌激素缺乏而导致的骨吸收增加。研究表明,性激素不仅通过雌激素受体,还能通过雄激素受体发生骨代谢反应^[35]。雄激素可抑制成骨细胞和松质间质骨吸收,雄激素受体信号在保护皮质厚度和强度方面发挥重要作用^[35]。肠道菌群中的梭状芽孢杆菌可以把糖皮质激素转化为雄激素,斯奈克氏菌可以影响雌激素数量的多少^[36]。而性激素到底怎么作用于骨代谢,需要进一步的研究来证实相关的机制。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)可以增加骨形成、抑制骨吸收,对增加骨量有积极的作用。超过90%的5-HT是在人体肠道中合成的。肠道来源的5-HT可以调节骨骼发育。色氨酸羟化酶同工酶1和色氨酸羟化酶同工酶2调控神经源性和非神经源性5-HT的合成。研究发现,一些细菌可促进肠源性5-HT的生成,健康小鼠肠道中的链球菌和大肠杆菌可以上调血清5-HT的水平^[37]。产芽孢厌氧菌也可以调节小鼠的血清和结肠粪便中的5-HT水平^[38]。对无菌小鼠移植健康人肠道产芽孢厌氧菌后,无菌小鼠体内的血清和结肠粪便中的5-HT水平较对照组显著增加,表明产芽孢厌氧菌对5-HT水平具有调节作用^[38]。成骨细胞中有三种血

清素受体:血清素受体1b、血清素受体2a和血清素受体2b。抑制血清素受体2b活性可减少骨形成,导致雌性小鼠骨密度下降^[39]。成骨细胞表面复合血清素和血清素受体1b抑制环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的生成和cAMP依赖蛋白激酶介导的cAMP反应元件的磷酸化,引起细胞周期蛋白表达下降,成骨细胞数量下降。此外,通过基因表达分析显示,细胞周期蛋白D1、D2和E1是胃源性血清素调节cAMP反应元件的转录基因^[40]。所以,肠源性5-HT的直接靶标是成骨细胞,而血清素受体1b/cAMP反应元件/细胞周期蛋白信号可调节成骨细胞增殖。

瘦素是一种由脂肪组织分泌的激素,它除了可以调节个体能量消耗和食欲,还能调节骨代谢水平。研究表明,肠道菌群与瘦素水平相关,一些肠道菌群(如乳球菌、*Mucispirillum*、乳酸菌和双歧杆菌)的丰度与外周血清中的瘦素浓度呈正相关,而另外一些细菌(如普氏菌、拟杆菌和*Allobaculum*)的丰度与瘦素水平呈负相关^[41]。研究证明,下丘脑内的神经元通过瘦素相关机制影响骨量的多少^[42,43]。细胞黏附分子1在大脑多个区域表达来调节机体体重和能量稳态;而在兴奋性神经元中,细胞黏附分子1表达的缺失会造成瘦素敏感性增加,导致骨量的减少^[42]。在细胞黏附分子1缺乏的动物中,股骨长度、骨矿物质含量、骨干横截面积和骨强度均较低;相反,在兴奋性神经元中诱导细胞黏附分子1表达可降低瘦素敏感性,并增加股骨长度、骨矿物质含量和骨干横截面积^[43]。所以,不同的肠道菌群能调节瘦素水平,而瘦素通过细胞黏附分子调节骨量的多少。

综上,肠道菌群通过GLP-2、雌激素、5-羟色胺及瘦素来抑制破骨细胞活性,增加成骨细胞的活化和生成,对抗骨质疏松引起的骨代谢平衡的破坏。

3 微生物临床干预骨质疏松

3.1 益生菌

益生菌是一类定植于机体肠道系统内、对宿主有益的活性微生物,是能确切产生健康功效、改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性微生物的总称^[44]。已知的一些肠道菌群,如乳酸杆

菌、双歧杆菌、埃希氏菌、肠球菌、芽孢杆菌、枯草杆菌和一些酵母菌是有益于宿主健康的益生菌。益生菌可以影响宿主代谢,保护肠道上皮细胞,维持黏膜层的完整性。近年来,益生菌对骨代谢的影响也倍受人们关注。

日本一项对绝经后妇女进行的研究发现,口服枯草芽孢杆菌C-3102能显著提高绝经后妇女的髌部骨密度^[45]。给绝经后妇女口服12周的枯草芽孢杆菌C-3102,枯草芽孢杆菌C-3102组的骨吸收标志物尿I型胶原交联氨基末端肽的水平显著低于安慰剂组,另一个骨吸收标志物抗酒石酸酸性磷酸酶亚型5b水平也有下降趋势。同时,治疗12周时枯草芽孢杆菌C-3102组的有益菌双歧杆菌属的丰度较基线时显著增加。在治疗12周和24周时,枯草芽孢杆菌C-3102组的致病菌梭杆菌属的丰度较基线均显著降低。所以,枯草芽孢杆菌C-3102通过抑制骨吸收、增加绝经后妇女的有益菌的丰度和降低有害菌的丰度来提高骨密度。在一项研究中,对模拟绝经后雌激素缺乏的小鼠予以罗伊氏乳杆菌喂养,对比未进行益生菌干预的小鼠,益生菌喂养小鼠皮质骨的骨量显著增加,且小鼠的肠道菌群得到调整,破骨细胞的活性受到抑制,炎症因子的表达水平明显下降,骨钙的吸收得到提高,考虑是益生菌通过调节激素及免疫功能改善了骨代谢^[46]。

综上,益生菌能够提高钙吸收和转化,促进骨的形成和骨矿化,增加骨密度,改善骨小梁及骨微结构,达到骨骼健康的作用。

3.2 益生元

益生元是食物成分的一部分,虽然它有部分不能被人体吸收,但是能通过喂养肠道菌群和增加肠道细菌中有益菌的数量,从而达到调节肠道菌群的作用。益生元通常包含大量的低聚糖,如葡聚糖、低聚果糖、菊粉、木聚糖、低聚半乳糖和大豆低聚糖等。益生元提供给体内的肠道菌群部分原料,使肠道菌群中的有益菌能产生SCFAs等有益成分,并且益生元能通过肠道菌群调节骨代谢。益生元能够调节免疫系统,影响钙吸收和转化、抑制骨的重吸收、促进骨的形成和骨矿化、增加骨密度,改善骨小梁和骨微结构,改善骨质疏松。

低聚半乳糖、乳果糖和可溶性玉米纤维能增加绝经后妇女肠道对钙的吸收。对257名围绝经期的妇女补充含有硫代菊粉的牛奶12周后, 与对照组相比, 菊粉组人群的25羟维生素D水平显著升高, 骨转化标志物血清 I 型胶原交联C端肽和 I 型前胶原氨基端原肽水平显著下降, 甲状旁腺素水平也显著下降, 提示菊粉可提高绝经期妇女维生素D水平, 降低骨吸收标志物的水平^[47]。给去卵巢大鼠补充短链低聚果糖, 结果显示, 大鼠的骨合成指标即 I 型胶原交联C端肽水平增加, 骨分解指标 I 型胶原蛋白C端肽无明显变化, 同时, 大鼠血清中的SCFAs——丁酸水平升高, 而丁酸又具有成骨作用, 所以低聚果糖可能通过丁酸盐参与了成骨代谢的过程^[48]。灵芝和平菇富含 β -葡聚糖等益生元。一项用蘑菇发酵产物对绝经后骨质疏松妇女骨代谢和人类成骨细胞活性影响的研究显示, 与对照组相比, 服用蘑菇发酵产物使人类成骨细胞内的RANK水平显著降低, 成骨细胞的活性显著升高; 同时, 与对照组相比, 服用蘑菇发酵产物的绝经后妇女的双歧杆菌和乳酸菌的数量显著升高, SCFAs的产量显著增加, 并且促进了成骨细胞的活性。这些均显示灵芝和平菇作为益生元通过改变肠道菌群促进成骨细胞的活性, 改善了骨代谢失衡状态^[49]。

4 总结

综上所述, 肠道菌群与骨代谢存在复杂而紧密的关联, 它可以通过脂多糖和SCFAs影响宿主代谢, 通过T细胞、NOD、NLR和Wnt信号通路等影响宿主免疫功能, 并且通过肠促胰岛素、性激素、5-羟色胺和瘦素影响宿主内分泌环境, 从而影响骨代谢, 使骨质疏松人群具有其特有的肠道菌群特征, 即多样性和丰度都显著地减少, 厚壁菌门的丰度显著升高, 拟杆菌门的丰度显著降低。益生菌和益生元制剂对骨代谢可能具有保护作用。展望未来, 着眼于肠道菌群这一调节骨代谢的关键靶点, 可以进一步探究它与骨质疏松症相互作用的相关机制, 探索更多可以应用的益生菌和益生元制剂, 通过肠道菌群改善骨质疏松症的骨代谢失衡状态。

参考文献

- [1] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1993, 94 (6): 646-650
- [2] Sattui SE, Saag KG. Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(10): 592-602
- [3] Marini F, Cianferotti L, Brandi M. Epigenetic mechanisms in bone biology and osteoporosis: can they drive therapeutic choices? *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1329
- [4] Guss JD, Taylor E, Rouse Z, et al. The microbial metagenome and bone tissue composition in mice with microbiome-induced reductions in bone strength. *Bone*, 2019, 127: 146-154
- [5] Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, et al. *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med*, 2018, 284(3): 307-317
- [6] Li C, Huang Q, Yang R, et al. Gut microbiota composition and bone mineral loss-epidemiologic evidence from individuals in Wuhan, China. *Osteoporos Int*, 2019, 30 (5): 1003-1013
- [7] Kovalenko NK, Ogirchuk KS, Poltav'ska OA, et al. Microbiocenosis of intestine and nutrition of healthy and osteoporotic aged women. *Mikrobiol Z*, 2012, 74(4): 57-63
- [8] Wang J, Wang Y, Gao W, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ*, 2017, 5: e3450
- [9] Li J, Ho WTP, Liu C, et al. The role of gut microbiota in bone homeostasis. *Bone Joint Res*, 2021, 10(1): 51-59
- [10] Iqbal J, Yuen T, Zaidi M. Getting warmer: following one's gut to build bone. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 504-506
- [11] Ulici V, Kelley KL, Azcarate-Peril MA, et al. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1098-1109
- [12] Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone*, 2006, 38(3): 378-386
- [13] Zhang J, Motyl KJ, Irwin R, et al. Loss of bone and Wnt10b expression in male type 1 diabetic mice is blocked by the probiotic *lactobacillus reuteri*. *Endocrinology*, 2015, 156(9): 3169-3182
- [14] Chen X, Zhang Z, Hu Y, et al. Lactulose suppresses osteoclastogenesis and ameliorates estrogen deficiency-induced bone loss in mice. *Aging Dis*, 2020, 11(3): 629-641

- [15] Whisner CM, Martin BR, Nakatsu CH, et al. Soluble maize fibre affects short-term calcium absorption in adolescent boys and girls: a randomised controlled trial using dual stable isotopic tracers. *Br J Nutr*, 2014, 112(3): 446-456
- [16] Yonezawa T, Kobayashi Y, Obara Y. Short-chain fatty acids induce acute phosphorylation of the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway via GPR43 in the MCF-7 human breast cancer cell line. *Cell Signal*, 2007, 19(1): 185-193
- [17] Goto Y, Panea C, Nakato G, et al. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity*, 2014, 40(4): 594-607
- [18] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236
- [19] Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MAE, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*, 2011, 34(5): 794-806
- [20] Yang S, Takahashi N, Yamashita T, et al. Muramyl dipeptide enhances osteoclast formation induced by lipopolysaccharide, IL-1 α , and TNF- α through nucleotide-binding oligomerization domain 2-mediated signaling in osteoblasts. *J Immunol*, 2005, 175(3): 1956-1964
- [21] Ohlsson C, Nigro G, Boneca IG, et al. Regulation of bone mass by the gut microbiota is dependent on NOD1 and NOD2 signaling. *Cell Immunol*, 2017, 317: 55-58
- [22] Souza JA, Medeiros MC, Rocha FR, et al. Role of NOD2 and RIP2 in host-microbe interactions with Gram-negative bacteria: insights from the periodontal disease model. *Innate Immun*, 2016, 22(8): 598-611
- [23] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206
- [24] Song L, Liu M, Ono N, et al. Loss of Wnt/ β -catenin signaling causes cell fate shift of preosteoblasts from osteoblasts to adipocytes. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(11): 2344-2358
- [25] Kramer I, Halleux C, Keller H, et al. Osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(12): 3071-3085
- [26] Behera J, Ison J, Tyagi SC, et al. The role of gut microbiota in bone homeostasis. *Bone*, 2020, 135: 115317
- [27] Poinot P, Schwarzer M, Peretti N, et al. The emerging connections between IGF1, the intestinal microbiome, *Lactobacillus* strains and bone growth. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1): T103-T113
- [28] Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, et al. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis. *Nat Med*, 2010, 16(3): 308-312
- [29] Ren W, Wu K, Li X, et al. Age-related changes in small intestinal mucosa epithelium architecture and epithelial tight junction in rat models. *Aging Clin Exp Res*, 2014, 26(2): 183-191
- [30] Xu B, He Y, Lu Y, et al. Glucagon like peptide 2 has a positive impact on osteoporosis in ovariectomized rats. *Life Sci*, 2019, 226: 47-56
- [31] Wu J, Ren W, Li L, et al. Effect of aging and glucagon-like peptide 2 on intestinal microbiota in SD rats. *Aging Dis*, 2018, 9(4): 566-577
- [32] Lu Y, Lu D, Hu Y. Glucagon-like peptide 2 decreases osteoclasts by stimulating apoptosis dependent on nitric oxide synthase. *Cell Prolif*, 2018, 51(4): e12443
- [33] Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med*, 2020, 26(2): 252-258
- [34] Yu M, Malik Tyagi A, Li JY, et al. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF $^{+}$ T cells and Th17 cells. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 468
- [35] Jardi F, Kim N, Laurent MR, et al. Androgen receptor in neurons slows age-related cortical thinning in male mice. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(3): 508-519
- [36] Ridlon JM, Ikegawa S, Alves JMP, et al. Clostridium scindens: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2437-2449
- [37] Klara S, Cecilia E, Petra H, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1357-1367
- [38] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276
- [39] Collet C, Schiltz C, Geoffroy V, et al. The serotonin 5-HT $_{2B}$ receptor controls bone mass via osteoblast recruitment and proliferation. *FASEB J*, 2008, 22(2): 418-427
- [40] Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*, 2008, 135(5): 825-837
- [41] Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, 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. *PLoS One*, 2013, 8(5): e6546
- [42] Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, 2009, 138(5): 976-989

- [43] Yan X, Kononenko NL, Brüel A, et al. Neuronal cell adhesion molecule 1 regulates leptin sensitivity and bone mass. [Calcif Tissue Int](#), 2018, 102(3): 329-336
- [44] Steves CJ, Bird S, Williams FM, et al. The microbiome and musculoskeletal conditions of aging: a review of evidence for impact and potential therapeutics. [J Bone Miner Res](#), 2016, 31(2): 261-269
- [45] Takimoto T, Hatanaka M, Hoshino T, et al. Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. [Biosci Microbiota Food Health](#), 2018, 37(4): 87-96
- [46] Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. [J Cell Physiol](#), 2014, 229(11): 1822-1830
- [47] Kruger MC, Chan YM, Kuhn-Sherlock B, et al. Differential effects of calcium- and vitamin D-fortified milk with FOS-inulin compared to regular milk, on bone biomarkers in Chinese pre- and postmenopausal women. [Eur J Nutr](#), 2016, 55(5): 1911-1921
- [48] Porwal K, Pal S, Kulkarni C, et al. A prebiotic, short-chain fructo-oligosaccharides promotes peak bone mass and maintains bone mass in ovariectomized rats by an osteogenic mechanism. [Biomed pharmacother](#), 2020, 129: 110448
- [49] Kerezoudi EN, Mitsou EK, Gioti K, et al. Fermentation of *Pleurotus ostreatus* and *Ganoderma lucidum* mushrooms and their extracts by the gut microbiota of healthy and osteopenic women: potential prebiotic effect and impact of mushroom fermentation products on human osteoblasts. [Food Funct](#), 2021, 12(4): 1529-1546