

综述

肠道菌群调节软骨代谢及其对骨性关节炎治疗的作用

秦启顺¹, 徐世红², 姜朝阳², 姜登宸¹, 党泽亮¹, 彭培¹, 王兴盛^{2*}

(1甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2甘肃省中医院, 兰州 730050)

摘要: 本文介绍了骨性关节炎的病理特征与关节软骨代谢的关系, 并简述了近年来肠道菌群在骨性关节炎发病与进展中的关键作用。通过回顾近年来肠道菌群与关节软骨代谢之间的相关研究, 本文分析了肠道菌群调节关节软骨代谢的潜力, 以及其在骨性关节炎治疗中的重要性。本文指出通过调节肠道菌群来治疗骨性关节炎的新思路, 并提出了相关领域未来研究的方向, 包括深入探索肠道菌群与骨性关节炎之间的具体互作机制, 以及开发新的益生菌或益生元等调节肠道菌群的干预措施, 强调了个性化的肠道菌群调节策略的重要性, 同时展望了肠道菌群作为调节关节软骨代谢和治疗骨性关节炎的新靶点所展现的巨大潜力。

关键词: 骨性关节炎; 肠道菌群; 软骨代谢; 应激

Roles of regulating cartilage metabolism by intestinal flora
in the treatment of osteoarthritisQIN Qishun¹, XU Shihong², JIANG Zhaoyang², JIANG Dengchen¹, DANG ZeLiang¹,
PENG Pei¹, WANG Xingsheng^{2*}(1Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2Gansu Provincial Hospital
of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract: This work discusses the pathological characteristics of osteoarthritis in relation to the metabolism of joint cartilage and briefly outlines the key role of the gut microbiota in the onset and progression of osteoarthritis in recent years. By reviewing recent studies on the relationship between the gut microbiota and joint cartilage metabolism, it analyzes the potential of the gut microbiota to regulate cartilage metabolism and its importance in the treatment of osteoarthritis. The work suggests new approaches to treating osteoarthritis by modulating the gut microbiota and proposes directions for future research in this field. It includes a deeper exploration of the specific interactions between the gut microbiota and osteoarthritis, and the development of new probiotics or prebiotics as interventions to modulate the gut microbiota. It emphasizes the importance of personalized gut microbiota modulation strategies and envisions the tremendous potential of the gut microbiota as an emerging target for regulating joint cartilage metabolism and treating osteoarthritis.

Key Words: osteoarthritis; intestinal flora; cartilage metabolism; stress

收稿日期: 2024-03-12

基金项目: 甘肃省科技计划项目(创新基地和人才计划)(21JR7RA681); 甘肃省科技计划项目(23YFFA0052); 甘肃省科技计划项目(22YF7FA104); 甘肃省中医药科研课题(GZKZ-2021-4); 兰州市科技计划项目(2023-2-95); 甘肃省卫生健康行业科研计划(GSWSQN2023-09)

第一作者: E-mail: 165623286@qq.com

*通信作者: E-mail: 13609308203@163.com

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是在力学和生物学因素共同作用下, 以关节软骨细胞的凋亡以及软骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解为主要病理特征的疾病, 主要表现为关节疼痛、炎症和功能障碍^[1]。过去, 人们常认为, 骨性关节炎的发病是因为“机械的磨损和损坏”。但随着流行病学和基础研究的进展, 大量研究发现, OA患者体内炎症反应及代谢紊乱在发病进展中起着重要作用。2019年, 欧洲专家为骨性关节炎提供了一个新的切入点——肠道菌群^[2](gut microbiota, GM)。肠道菌群可视为一个多功能“器官”, 与人体一系列免疫、代谢过程与骨性关节炎之间关系密切。调节肠道菌群可能成为新的治疗策略。关节软骨是一种由软骨细胞及其周围的ECM组成的结缔组织, 在关节的机械缓冲中起着至关重要的作用。OA病理学特征与关节软骨合成代谢和分解代谢之间平衡的破坏有关, 因此采取稳健有效的软骨再生方法对OA的治疗至关重要, 现以肠道菌群为切入点, 探讨肠道菌群调节关节软骨代谢治疗骨性关节炎的机制, 以其为临床提供新的思路。

1 肠道菌群失调参与了OA的发生发展

大多数OA的潜在危险因素都与肠道菌群有关, 肠道菌群被认为是OA的主要致病因素, 故而提出了“肠-关节轴”概念^[3]。肠道菌群失调通过诱导宿主免疫细胞产生促炎细胞因子和炎性细菌代谢物引起炎症发生。Wei等^[4]发现, 症状性手OA患者的嗜胆菌属和脱硫弧菌属的相对丰度较高, 而罗斯氏菌属的相对丰度较低。Ramasamy等^[5]的研究表明, 膝关节炎患者的消化球菌属、志贺氏杆菌、丙酸杆菌属和微单胞菌属的丰度明显高于健康对照组。Lee等^[6]比较类风湿性关节炎和骨关节炎组的GM发现, 类风湿性关节炎组的拟杆菌门/厚壁菌门比较低。此外, 类风湿性关节炎组乳酸杆菌和普雷沃氏菌的丰度高于OA组, 拟杆菌和双歧杆菌的丰度低于OA组。Chen等^[7]报道OA患者中GM的丰富度和多样性显著降低, 主要表现为长双歧杆菌和普拉梭菌丰度降低以及梭菌属丰度增加。卢曜鸣等^[8]发现, OA患者肠道菌群中寡养单胞菌属、黄单胞菌属等18种菌群丰度显著升高, 而毛螺旋菌属、瘤胃球菌属等6种菌群丰度显著降

低。当前的研究强调了肠道菌群在OA中的重要作用, 并且进一步研究支持肠道微生物与关节健康之间相互作用的理论。未来的研究需要深入探索特定菌群如何影响OA的发展, 并考虑如何利用这些知识来改进OA的预防和治疗策略。

2 软骨代谢与OA

OA是一种与多因素相关的复杂异质性疾病。根据不同亚型, OA常表现为不同病理机制介导下的软骨和骨代谢异常及微结构变化^[9]。软骨变性是OA的核心病理特征, 以聚集聚糖和Ⅱ型胶原蛋白(aggrecan and type Ⅱ collagen, COL2)的进行性丧失为主要表现, 在这个退行性过程中, 多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达水平显著升高。软骨下骨的病变(subchondral bone, SB)是OA进展的主要因素之一^[10], 软骨下骨的异常改变, 会导致软骨下骨厚度及刚度大幅增加, 改变软骨下骨的机械性能以及关节软骨应力的分布, 使上覆的软骨受到异常的剪切力和张力, 导致软骨继发性损伤和退行性改变^[11]。骨性关节炎发生时, 软骨下骨中破骨细胞活跃, 骨重塑增加。OA早期阶段, SB板骨吸收增加, 其减震及抗负荷的能力下降, 正常骨与软骨之间的力学结构破坏, 其降解速度加快; OA晚期阶段, SB骨转换速度减慢, SB增厚、囊变、微结构损害, 加剧了OA的进展^[12]。“骨驱动亚型”是近年来提出的OA亚型中的一种, 是由骨质疏松所致的特异性软骨下骨密度减低伴高骨重塑率。软骨细胞丢失、ECM降解和软骨下骨重塑是颞下关节OA的重要因素。Zhang等^[13]研究发现, 软骨细胞更新增加会引发髌突软骨恶化, 软骨细胞的异常死亡不仅导致软骨细胞总数减少, 还会导致软骨退化和软骨下骨分解。软骨下骨通过异常骨重塑积极参与颞下颌关节骨关节炎, 最初以骨量损失为特征, 随后发生修复机制, 导致髌突骨软骨界面僵硬和增厚^[14]。此外, 软骨细胞衰老可加速软骨细胞丢失、ECM生成不足和蛋白水解酶的产生, 从而逐渐加速OA关节的软骨降解^[15]。

3 肠道菌群调节关节软骨代谢治疗骨性关节炎

关节软骨, 通常被描述为“透明”软骨, 能更

持久地传递负荷,但再生能力有限,随着对OA发病机制研究的深入,越来越多的证据表明,OA与GM之间存在密切关系。软骨损伤通常与骨关节炎的进行性发作有关,肠道菌群通过不同的途径调节软骨代谢,因此通过肠道菌群调节关节软骨代谢治疗骨性关节炎成为了一种稳健有效的治疗方法。炎症应激是OA发病的核心驱动因素之一,通过深入分析肠道菌群如何通过调节代谢产物来减轻炎症,可以明确炎症调节在OA治疗中的重要性。氧化应激对软骨细胞的影响主要体现在低氧环境下的适应机制上,而代谢应激则涉及肠道菌群及其代谢产物对线粒体功能和抗氧化性能的调节,这为缓解OA症状提供了理论支持。此外,肠道菌群通过调节免疫反应,具有减少炎症并促进组织修复的潜力。同时,信号通路通过介导细胞间的通讯和调控细胞行为,进一步影响关节的健康和功能。这种多层次的相互作用明确了一个全面的治疗方法,不只限于药物治疗,还包括调节生物机制和改善生活方式等,为我们提供了一个更为全面的视角,从而更有效地延缓疾病进程,并提高患者的生活质量。

3.1 炎症应激

炎症不仅是OA的一个症状,更是推动疾病进展的一个关键因素。炎症的有效控制对于缓解OA的症状和延缓其进程至关重要。炎症创造了一个不利于软骨细胞存活和软骨再生的环境。炎症应激会损害软骨细胞的活力和基质合成,并通过促进MMP、白介素(interleukin, IL)和聚集聚糖酶的产生来诱导基质分解代谢,导致软骨变性。

OA患者的软骨组织、关节液以及血浆中具有高表达的炎性因子,持续存在的炎症是引起软骨细胞合成和分解代谢失衡的重要驱动因素^[16]。滑膜参与OA病理生理学,滑膜细胞吞噬释放到滑液中的软骨分解产物,放大滑膜炎症。Bolander等^[17]的研究发现,OA患者滑膜液中促炎细胞因子IL-17A和IL-6的表达显著升高,而促再生和抗炎标志物IL-2和IL-4浓度明显降低。在OA发病期间,炎性细胞因子调节微环境,在组织破坏中起关键作用。促炎细胞在OA启动和进展期间出现的浸润和驻留不平衡损害了祖细胞再生健康组织的能力,使得OA患者滑膜液衍生细胞促进组织修复的能力

受损^[18]。研究表明,肠道菌群和益生菌挽救了OA发病期间的软骨退化^[19]。GM调节宿主 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)水平并影响宿主免疫系统,GABA是乳酸杆菌和双歧杆菌分泌的化合物之一,是宿主和肠道菌群之间的潜在介质^[20]。GABA以浓度依赖性方式调节各种炎性细胞因子的释放^[21]。乳酸菌菌株、嗜热链球菌和戊糖乳杆菌均可产生GABA^[22]。相关研究发现,嗜热链球菌可改善人类和小鼠的OA严重程度^[23]。Amin等^[24]的研究发现,肠道益生菌和GABA能够下调IL-6和IL-1 β 表达,上调IL-4和IL-10表达,从而抑制炎症侵入软骨组织。此外,GABAB受体可下调早期软骨形成的表达聚集蛋白和COL2,并上调分解代谢标志物和胶原蛋白的调节。

嗜酸乳杆菌在OA大鼠模型中发挥抗关节炎作用并抑制骨破坏,能显著降低OA大鼠关节的蛋白聚糖含量,还可以降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)的表达并增强IL-10的表达^[25]。MMP是参与OA发病机制的细胞外酶,在组织重塑和软骨变性中发挥重要作用,与健康个体相比,OA患者滑液中MMP水平上调^[26]。研究发现,嗜酸乳杆菌通过诱导IL-10和组织金属蛋白酶抑制剂3的产生并抑制尿Ⅱ型胶原羧基肽(urinary type II collagen c-telopeptide, CTX-II)、促炎细胞因子和MMP-3的产生来减弱碘乙酸钠(sodium iodoacetate, MIA)诱导的OA。OA的发病机制与持续炎症和软骨细胞ECM的降解密切相关^[27]。ECM蛋白具有赋予生物力学、维持细胞表型并介导组织修复的特性,COL2和聚集聚糖是软骨细胞ECM的主要成分。慢性炎症在OA中起着核心作用,研究表明,IL-1 β 可以激活核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路,抑制包括聚集聚糖和COL2在内的基质合成蛋白的表达,并进一步诱导促炎因子(IL-6和TNF- α)的过量产生^[28]。因此,缓解IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症可能为OA提供潜在的治疗策略。MMP-3、MMP-13和解整合素样金属蛋白酶伴凝集素-5(adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif-5, ADAMTS-5)是ECM的主要降解酶,这些酶的过度释放会诱导软骨细胞失去正常表型。IL-1 β 可以上调软骨细胞中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化酶-

2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 并产生一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素2(prostaglandin E2, PGE2)和TNF- α ^[29], 进而促进MMP-3、MMP-13和ADAMTS-5的表达^[30]。研究表明, OA患者对色氨酸代谢有显著扰动, 由肠道菌群代谢色氨酸产生的吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)是激活芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体^[31], 而IPA可以降低促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)的表达^[32]。

骨关节炎的传统治疗方法主要集中在对症处理上, 如使用消炎药物和止痛药。然而, 这些方法通常不能从根本上改善炎症环境或促进软骨再生。在这个基础上, 考虑到肠道菌群对免疫系统调节的作用, 利用益生菌或其他调节肠道菌群的方法来改善OA患者的炎症状态可能是一个有前景的方向。肠道产生的GABA及其在调节炎症反应中的作用提供了利用微生态治疗策略对抗OA的可能途径。

3.2 氧化应激

关节软骨是无血管、神经和淋巴的, 软骨营养和氧气的主要来源由双扩散系统提供。这些氧气和营养物质穿过滑膜屏障进入滑液并扩散到软骨中。整个软骨层存在氧梯度, 软骨表面的氧张力约为5%, 软骨最深区域的氧张力约为1%。一般来说, 软骨细胞中的大部分能量来自糖酵解, 只有约25%的能量需求来自氧化磷酸化^[33]。氧气和葡萄糖摄取之间的适当平衡, 加上氧化磷酸化的氧化还原控制, 对于软骨生成、分化调节和细胞存活至关重要^[34]。因此, 软骨细胞依靠独特的分子机制, 如缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、线粒体动力学、氧化还原控制和代谢调节, 来适应其生理低氧和低营养微环境^[35]。

陈豫闽等^[36]通过研究患者肠道菌群与HIF-1 α 水平的关系发现, 毛螺菌科、大肠癌细菌属及肠杆菌科与HIF-1 α 水平呈正相关, 而与双歧杆菌水平呈负相关。软骨的缺氧环境可以稳定软骨细胞中HIF-1 α 的活性, HIF-1 α 具有软骨保护作用并维持软骨稳态^[37]。HIF-1 α 的缺陷会破坏软骨基质的分解代谢途径, 并在缺氧环境下导致软骨细胞肥大。同时, HIF-1 α 还在维持骨髓软骨细胞的厌氧糖酵解和ECM合成中起重要作用。在OA软骨中, 与完

整区域相比, HIF-1 α 在退化区域的表达更高, HIF-1 α 在维持关节软骨方面具有抗分解代谢功能^[38]。线粒体功能障碍和能量损失会增加NO的产生, 同时增加软骨细胞中的白介素受体-1(interleukin receptor-1, ILR-1)和肿瘤坏死因子受体-2(tumor necrosis factor receptor-2, TNFR-2)的表达^[39]。线粒体功能障碍、氧化应激会导致ECM、COL2和蛋白聚糖的生物合成在OA的早期阶段减少^[40]。软骨代谢和软骨细胞活性主要受线粒体区室内呼吸链反应的调节。有研究表明, 线粒体细胞器的生物能量程序在关节软骨稳态、软骨细胞功能和OA发育中发挥重要作用^[41]。HIF-1 α 稳定可以在缺氧条件下通过线粒体自噬缓解细胞凋亡和软骨衰老, 此外, HIF-1 α 还可以代谢控制软骨细胞中的胶原合成和修饰^[42]。

肠道菌群与HIF-1 α 水平的关联揭示了通过调节肠道菌群组成来优化HIF-1 α 表达和活性的可能性, 从而对关节软骨健康产生积极影响。增强HIF-1 α 的稳定性和功能可能提升软骨细胞的生存能力和抗退变能力, 有望延缓或逆转OA的进程。调节肠道菌群, 可能成为一种创新的治疗OA的策略。这种从分子到微生态的综合治疗方法不仅为OA治疗开辟了新的方向, 而且预示着将这些生物分子机制的理解转化为具体的临床治疗策略, 为OA患者带来新的希望。

3.3 代谢应激

肠道菌群作为人体最大的微生态系统, 肠道菌群及其代谢产物可通过调节线粒体功能, 提高细胞氧气消耗, 改善线粒体氧化磷酸化水平和抗氧化性能; 同时, 其有害代谢产物可增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量、抑制线粒体呼吸链复合体的活性, ROS的产生会导致软骨修复失败, 是代谢功能障碍的主要后果之一^[43]。这种代谢转变破坏了线粒体稳态, 并使软骨细胞暴露于ROS诱导的应激下, 这种高氧状态激活下游关键生存途径, 如AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号传导、雷帕霉素机制靶标(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号传导和细胞因子反应, 影响基质重塑和细胞存活^[44]。肠道菌群中的乳酸菌和双歧杆菌通过发酵产生的醋酸盐和丁酸盐已被证明可以防止许多细

胞类型的氧化和线粒体应激。两种短链脂肪酸均可防止细胞凋亡、活力降低、线粒体功能障碍以及ROS的过量产生^[45]。此外,肠道菌群及其代谢产物可以通过调节ROS的产生进而靶向调控线粒体,其中,梭状芽孢杆菌、大肠杆菌可将色氨酸经5-羟色胺(tryptophan via serotonin, 5-HT)途径转化为血清素和褪黑素^[46]。而褪黑素可以通过清除大部分有毒自由基来加强抗氧化防御系统,保护细胞膜、线粒体和呼吸电子传递链免受氧化损伤,减少ROS产生^[47]。5-HT作为肠道菌群代谢物的主要焦点,还会破坏骨形成和骨吸收之间的动态平衡,从而影响骨量的维持^[48]。

G蛋白偶联受体-41/43(GPR-41/43)是短链脂肪酸反应分子,可将肠道菌群衍生的信号传递到宿主细胞内微环境中。丁酸盐上调组蛋白H3K9乙酰化,促进类固醇生成急性调节蛋白通路,以维持卵巢颗粒细胞的线粒体完整性并抑制氧化应激。丁酸钠给药可诱导GRP-43的表达,下调骨关节炎软骨细胞的炎症和趋化性。Zhou等^[49]发现,丁酸钠治疗可减轻炎症和ROS的产生,逆转发炎软骨细胞中的ECM降解。这些作用有利于通过调节软骨细胞中磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶通路介导的自噬程序来减缓发育。丁酸盐还可以降低IL-1 β 诱导的分解代谢标志物如MMP-1、MMP-3和MMP-13的表达。值得注意的是,丁酸钠还可以改善OA软骨细胞中COL2的破坏情况^[50]。

Tyagi等^[51]发现,鼠李糖乳杆菌GG能够增加小鼠肠道中产生丁酸细菌的数量,促进丁酸的产生,进而通过Tregs细胞提高Wnt10b的表达,增加骨量,从而参与骨代谢的调节。Pan等^[52]发现,干酪乳杆菌可以纠正GM的失衡,提高嗜酸乳杆菌的丰度,可以保护佐剂诱导关节炎大鼠的骨骼免受破坏。Henrotin等^[53]在豚鼠OA的自发模型中通过予以长双歧杆菌的冻干灭活培养物,观察到OA引起的软骨结构损伤和COL2的降解显著减少,具有预防和治疗OA的潜力。Sim等^[54]定期给大鼠喂食丁酸梭菌治疗或缓解OA,实验结果显示,血清中炎症指标和骨代谢标志物水平显著降低,干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和糖胺聚糖浓度显著升高。因此,丁酸梭菌的使用也能有效保护膝关节

的软骨和滑膜,减少纤维组织的形成。Tanabe等^[55]研究发现,低聚果糖和葡甘露聚糖可以通过提高乳酸杆菌、拟杆菌和梭状芽孢杆菌的水平抑制衰老小鼠的骨吸收,改善骨代谢,并进一步达到增加股骨钙含量的目的。此外,氨基葡萄糖硫酸盐和硫酸软骨素是基于蛋白多糖的营养保健品。二者能够刺激软骨细胞产生新的胶原蛋白和蛋白聚糖,从而帮助身体修复被OA损伤的软骨^[56]。

综上所述,通过靶向肠道菌群及其代谢产物的调控,可以为骨关节炎的治疗提供新的视角和方法。未来的研究应进一步探索具体的菌群种类和代谢物的最优组合,以及这些因素如何通过各种生物化学途径具体影响骨关节炎的发展和治疗效果。此外,开发针对性的益生元和益生菌制剂,以调整和优化肠道菌群组成,也将成为骨关节炎管理中的一个重要方向。

3.4 免疫应激

免疫细胞在组织修复和再生中具有多重作用,特别是在调控炎症反应和促进组织再生方面的双重功能。在健康的再生环境中,组织对创伤的反应是通过激活促炎性中性粒细胞,对损伤部位的碎片去污和清除,以及对浸润性单核细胞的募集,同时,中性粒细胞分泌细胞因子可以引导活化的单核细胞分化为巨噬细胞。巨噬细胞可去除凋亡细胞,并作为抗原呈递细胞,用于特异性激活受损组织的抗炎和促再生辅助性T细胞,这一步骤可防止白细胞进一步内流,将受伤环境引导至促再生过程^[57]。促再生阶段的成功启动会导致祖细胞募集,在促再生免疫细胞的指导下,祖细胞有助于组织再生^[58]。祖细胞分化和产生ECM的能力对组织修复至关重要,幼年小鼠的全层骨软骨微缺损已显示出愈合的潜力,损伤后7天滑膜增厚,同时增殖的祖细胞随后会填充缺损环境^[59]。因此,引导免疫细胞平衡、极化和后续作用的信号级联(包括辅助性T细胞1(Th1)、Th2和Th17和T调节细胞、巨噬细胞和肥大细胞)对于促再生期至关重要^[60]。Th17细胞对激活先天免疫机制至关重要,是骨质疏松发病机制中的主要效应细胞。研究发现,分段丝状菌能诱导产生IL-17和IL-22,促进Th17的生成,并增加Th1细胞的数量^[61]。然而也有研究发现,分段丝状菌通过促进辅助性Th17的

分化和移动, 调节全身性关节炎疾病, 减少分段的丝状细菌有助于减轻类风湿性关节炎的炎症反应^[62]。因此, 分段丝状菌在OA中的利与弊还有待进一步研究。作为一个免疫系统与再生医学的交叉点, 调节Th17细胞的活动, 有助于减少炎症并促进组织的修复和再生。这种策略的成功实施可能依赖于更深入地了解各种免疫细胞如何在不同环境下互相作用及其对组织再生过程的具体影响。

3.5 信号通路

在探讨OA的病理生理学, 研究者不断寻求理解其背后的复杂生物机制。转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 家族在软骨代谢和骨骼发生中的角色引起了广泛关注。这些生长因子通过影响细胞增殖、分化及其他关键过程, 控制组织的健康与疾病状态。有研究进一步揭示了肠道微生物与这些生物过程之间的潜在联系^[63]。金洋等^[63]研究发现, 血清TGF- β 水平与体内肠杆菌及肠球菌数量呈正相关, 而与双歧杆菌、乳杆菌数量呈负相关。人类病理临床数据证实了TGF- β 参与OA。TGF- β 和骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 在骨骼发生过程中起着至关重要的作用, 包括调节间充质干细胞凝聚, 软骨细胞和成骨细胞分化以及生长板扩张; TGF- β 对维持软骨代谢稳态具有双功能影响, 因为它有利于早期软骨细胞增殖, 并阻止下游软骨细胞肥大, 这对于保持透明软骨完整性至关重要^[64]。OA关节中高水平的TGF- β 通过Smad1/5/8通路上调Runx2相关转录因子2 (runx2-related transcription factor 2, Runx2) 的表达, 从而诱导MMP-13的进一步产生并导致软骨细胞肥大, 最终导致ECM降解, 骨赘形成, 滑膜纤维化和软骨细胞凋亡。Wang等^[65]通过酶联免疫吸附测定确定, 膝关节OA患者的血清TGF- β 蛋白水平明显高于对照组; TGF- β 介导的Smad2/3信号转导在年轻健康的软骨中起着抗肥大和抗炎作用, 在健康关节中, 低水平的活性TGF- β 刺激软骨细胞增殖, 并通过Smad2/3信号通路诱导II型胶原蛋白和聚集聚糖的沉积。该途径在调节关节稳态中可抵消OA中的病理性软骨细胞肥大, 从而保持软骨完整性。TGF- β 的双重作用提示, 其在健康和疾病状态下

的活性和功能差异可能是关键的治疗靶点。针对这一机制, 我们可以考虑开发针对TGF- β 3信号通路的治疗策略, 例如使用特异性抑制剂来调控其在OA中的过度活性, 或者开发促进其在健康软骨中正向作用的方法。此外, 由于肠道菌群与TGF- β 3水平相关, 通过调节肠道菌群平衡可能间接影响TGF- β 3的表达和功能, 从而为治疗OA提供一种全新的方法。

在骨关节炎的发展过程中, 炎症应激、氧化应激、代谢应激和免疫应激密切相连, 共同影响关节软骨的健康状态。炎症应激通过释放炎症因子加速软骨损伤, 同时引发氧化应激, 增加细胞内自由基的产生, 进一步损害软骨细胞。代谢应激应对这些损伤通过调节能量代谢来保持细胞功能, 而免疫应激通过调动免疫细胞参与炎症反应和修复过程。这些过程通过信号通路的相互作用, 调节细胞对病理状态的响应。因此, 理解这些相互作用对于开发有效的治疗策略至关重要, 不仅可以针对单一的病理改变, 还可以通过调节这些途径来综合调控关节炎的进展。

4 总结与展望

在深入探讨肠道菌群与OA之间的复杂联系后, 我们进入了一个全新的研究领域, 揭示了治疗OA的潜在新途径。现有研究已经表明, 肠道菌群通过多种途径调节软骨代谢, 对治疗骨性关节炎具有潜在的治疗意义。目前, 研究者们已经通过多种研究手段, 包括临床研究和动物模型研究, 揭示了肠道菌群与OA关节软骨之间的关系。研究表明, 通过调节肠道菌群可以有效地控制炎症应激、管理氧化应激、调节代谢应激、调整免疫应激, 以及干预关键的信号传导通路, 从而对OA的病理进程产生积极影响。首先, 特定的肠道菌群能够通过产生抗炎化合物减轻关节炎症状, 直接或间接保护关节软骨, 并通过调节宿主的免疫细胞活性, 间接影响软骨细胞的生存和功能。其次, 肠道菌群通过调节氧化应激反应参与软骨健康维护, 菌群的代谢产物能够改善氧化还原平衡, 减少活性氧的生成, 从而保护软骨细胞免受自由基的损伤。一些特定的肠道细菌还可以通过改善线粒体功能来提高软骨细胞的能量代谢和生

存能力,并通过系统性影响信号通路为我们提供了从微生态干预到分子治疗的连贯策略。未来的研究需要进一步探索这些互作机制,以及如何通过调节肠道菌群来优化OA关节软骨的治疗策略。此外,探索新的益生菌或益生菌,以及其他能够调节肠道菌群的干预措施,将为OA的非手术治疗提供新的方向。同时,考虑到个体之间肠道菌群的差异,个性化的肠道菌群调节策略也将成为研究的重点。总之,肠道菌群作为调节关节软骨代谢和治疗OA的新兴靶点,展现了巨大的潜力,提供了一条全新的研究和治疗道路。通过深入研究肠道菌群与OA之间的相互作用,将有助于开发出更有效、更个性化的治疗策略,为OA患者带来希望。

参考文献

- [1] Lu J, Kang J, Huang H, et al. The impact of Yoga on patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0303641
- [2] Szychlinska MA, Di Rosa M, Castorina A, et al. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon*, 2019, 5(1): e01134
- [3] Longo UG, Lalli A, Bandini B, et al. Role of the gut microbiota in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondylarthritis: an update on the gut-joint axis. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3242
- [4] Wei J, Zhang C, Zhang Y, et al. Association between gut microbiota and symptomatic hand osteoarthritis: data from the xiangya osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatology*, 2021, 73(9): 1656-1662
- [5] Ramasamy B, Magne F, Tripathy SK, et al. Association of gut microbiome and vitamin d deficiency in knee osteoarthritis patients: a pilot study. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1272
- [6] Lee JY, Mannaa M, Kim Y, et al. Comparative analysis of fecal microbiota composition between rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Genes*, 2019, 10(10): 748
- [7] Chen J, Wang A, Wang Q. Dysbiosis of the gut microbiome is a risk factor for osteoarthritis in older female adults: a case control study. *BMC BioInf*, 2021, 22(1): 299
- [8] 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. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(11): 1679-1684
- [9] Devez LA, Melo L, Yamato TP, et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(12): 1926-1941
- [10] Wu J, Pan Y, Yu Y, et al. Axial compressive loading attenuates early osteoarthritis by reducing subchondral bone remodeling. *Am J Sports Med*, 2023, 51(7): 1752-1764
- [11] Kan S, Duan M, Liu Y, et al. Role of mitochondria in physiology of chondrocytes and diseases of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cartilage*, 2021, 13(S2): 1102S-1121S
- [12] Geusens PP, van den Bergh JP. Osteoporosis and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(2): 97-103
- [13] Zhang H, Wang L, Cui J, et al. Maintaining hypoxia environment of subchondral bone alleviates osteoarthritis progression. *Sci Adv*, 2023, 9(14): eabo7868
- [14] Cardoneanu A, Macovei LA, Burlui AM, et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: pathogenic mechanisms involving the cartilage and subchondral bone, and potential therapeutic strategies for joint regeneration. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 171
- [15] Coryell PR, Diekmann BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 47-57
- [16] Zhang S, Zhao J, Hu J, et al. GABA alleviates hepatic inflammation via GABA receptors/TLR4/NF- κ B pathways in growing-finishing pigs generated by super-multiparous sows. *anim Nutr*, 2022, 9: 280-290
- [17] Bolander J, Moviglia Brandolina MT, Poehling G, et al. The synovial environment steers cartilage deterioration and regeneration. *Sci Adv*, 2023, 9(16): eade4645
- [18] Liu W, Chen Y, Zeng G, et al. Single-cell profiles of age-related osteoarthritis uncover underlying heterogeneity associated with disease progression. *Front Mol Biosci*, 2022, 8: 748360
- [19] Hsu BB, Plant IN, Lyon L, et al. In situ reprogramming of gut bacteria by oral delivery. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5030
- [20] Yunes RA, Poluektova EU, Vasileva EV, et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing lactobacillus plantarum 90sk and bifidobacterium adolescentis 150 with antidepressant effects. *Probiotics Anti-micro Prot*, 2020, 12(3): 973-979
- [21] Petitfils C, Maurel S, Payros G, et al. Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS. *Gut*, 2022, 72(5): 939-950
- [22] Cui Y, Miao K, Niyaphorn S, et al. Production of gamma-aminobutyric acid from lactic acid bacteria: a systematic review. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 995
- [23] Lin YY, Chen NF, Yang SN, et al. Effects of *Streptococcus thermophilus* on anterior cruciate ligament

- transection-induced early osteoarthritis in rats. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 222
- [24] Amin U, Jiang R, Raza SM, et al. Gut-joint axis: oral probiotic ameliorates osteoarthritis. *J Traditional Complement Med*, 2023, 14(1): 26-39
- [25] Amdekar S, Singh V. Lactobacillus acidophilus maintained oxidative stress from reproductive organs in collagen-induced arthritic rats. *J Hum Reprod Sci*, 2016, 9(1): 41-46
- [26] Zeng GQ, Chen AB, Li W, et al. High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 14811-14822
- [27] Lu H, Yang Y, Ou S, et al. The silencing of miR-199a-5p protects the articular cartilage through MAPK4 in osteoarthritis. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 601
- [28] Li S, Shi Y, Zhang S, et al. Corynoline alleviates osteoarthritis development via the Nrf2/NF- κ B pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1-15
- [29] Milaras C, Lepetos P, Dafou D, et al. Association of matrix metalloproteinase (MMP) gene polymorphisms with knee osteoarthritis: a review of the literature. *Cureus*, 2021, 13(10): e18607
- [30] Wu Y, Wang Z, Fu X, et al. Geraniol-mediated osteoarthritis improvement by down-regulating PI3K/Akt/NF- κ B and MAPK signals: *In vivo* and *in vitro* studies. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106713
- [31] Fang Z, Pan T, Wang H, et al. Limosilactobacillus reuteri attenuates atopic dermatitis via changes in gut bacteria and indole derivatives from tryptophan metabolism. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7735
- [32] Du L, Qi R, Wang J, et al. Indole-3-Propionic Acid, a functional metabolite of clostridium sporogenes, promotes muscle tissue development and reduces muscle cell inflammation. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12435
- [33] Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(3): 161-169
- [34] Bai Y, Gong X, Dou C, et al. Redox control of chondrocyte differentiation and chondrogenesis. *Free Radical Biol Med*, 2019, 132: 83-89
- [35] Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5): 302-311
- [36] 陈豫闽, 刘俊英, 贾国强, 等. 血清转化生长因子 β 1、单核细胞趋化蛋白-1、低氧诱导因子-1 α 水平与慢性肾衰竭患者肠道菌群的相关性. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 605-608
- [37] Guo H, Huang J, Liang Y, et al. Focusing on the hypoxia-inducible factor pathway: role, regulation, and therapy for osteoarthritis. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 288
- [38] Okada K, Mori D, Makii Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α maintains mouse articular cartilage through suppression of NF- κ B signaling. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5425
- [39] Grandi FC, Baskar R, Smeriglio P, et al. Single-cell mass cytometry reveals cross-talk between inflammation-dampening and inflammation-amplifying cells in osteoarthritic cartilage. *Sci Adv*, 2020, 6(11): eaay5352
- [40] Mao X, Fu P, Wang L, et al. Mitochondria: potential targets for osteoarthritis. *Front Med*, 2020, 7: 581402
- [41] Guan Z, Jia J, Zhang C, et al. Gut microbiome dysbiosis alleviates the progression of osteoarthritis in mice. *Clin Sci*, 2020, 134(23): 3159-3174
- [42] Stegen S, Laperre K, Eelen G, et al. HIF-1 α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes. *Nature*, 2019, 565(7740): 511-515
- [43] Kang YM, Shin EJ, Lee BH, et al. Hypoxia regulates the extracellular matrix via mitogen-activated protein kinases pathway in cells retrieved from the human intervertebral disc. *Yonsei Med J*, 2021, 62(8): 734
- [44] Bierma-Zeinstra SM, van Middelkoop M. In search of phenotypes. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(12): 705-706
- [45] Hu S, Kuwabara R, de Haan BJ, et al. Acetate and butyrate improve β -cell metabolism and mitochondrial respiration under oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1542
- [46] Yang W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 866-877
- [47] Bruhn SM, Ingelsrud LH, Bandholm T, et al. Disentangling treatment pathways for knee osteoarthritis: a study protocol for the TREATright study including a prospective cohort study, a qualitative study and a cost-effectiveness study. *BMJ Open*, 2021, 11(7): e048411
- [48] Lavoie B, Lian JB, Mawe GM. Regulation of bone metabolism by serotonin. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1033: 35-46
- [49] Zhou H, Li G, Wang Y, et al. Microbial metabolite sodium butyrate attenuates cartilage degradation by restoring impaired autophagy and autophagic flux in osteoarthritis development. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659597
- [50] Bo W, Zhou J, Wang K. Sodium butyrate abolishes the degradation of type II collagen in human chondrocytes. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 1099-1104
- [51] Tyagi AM, Yu M, Darby TM, et al. The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via t regulatory cell-mediated regulation of WNT10B expression. *Immunity*, 2018, 49(6): 1116-1131.e7
- [52] Pan H, Guo R, Ju Y, et al. A single bacterium restores the

- microbiome dysbiosis to protect bones from destruction in a rat model of rheumatoid arthritis. *Microbiome*, 2019, 7 (1): 107
- [53] Henrotin Y, Patrier S, Pralus A, et al. Protective actions of oral administration of *bifidobacterium longum* CBi0703 in spontaneous osteoarthritis in dunkin hartley guinea pig model. *Cartilage*, 2021, 13(S2): 1204S-1213S
- [54] Sim BY, Choi HJ, Kim MG, et al. Effects of ID-CBT5101 in preventing and alleviating osteoarthritis symptoms in a monosodium iodoacetate-induced rat model. *J Microbiol Biotechnol*, 2018, 28(7): 1199-1208
- [55] Tanabe K, Nakamura S, Moriyama-Hashiguchi M, et al. Dietary fructooligosaccharide and glucomannan alter gut microbiota and improve bone metabolism in senescence-accelerated mouse. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(3): 867-874
- [56] Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 59-66
- [57] Hepprich M, Zillig D, Florian-Reynoso MA, et al. Switch-to-semaglutide study (STS-Study): a retrospective cohort Study. *Diabetes Ther*, 2021, 12(3): 943-954
- [58] Jepsen R, Egholm CL, Brodersen J, et al. Lolland-falster health study: study protocol for a household-based prospective cohort study. *Scand J Public Health*, 2018, 48(4): 382-390
- [59] Decker RS, Um HB, Dymont NA, et al. Cell origin, volume and arrangement are drivers of articular cartilage formation, morphogenesis and response to injury in mouse limbs. *Dev Biol*, 2017, 426(1): 56-68
- [60] Sommerfeld SD, Cherry C, Schwab RM, et al. Interleukin-36 γ -producing macrophages drive IL-17-mediated fibrosis. *Sci Immunol*, 2019, 4(40): eaax4783
- [61] Wang Y, Yin Y, Chen X, et al. Induction of intestinal th17 cells by flagellins from segmented filamentous bacteria. *Front Immunol*, 2019, 10: 2750
- [62] 沙珊珊, 董世荣, 杨玉菊. 肠道菌群及代谢物调控宿主肠道免疫的研究进展. *生物技术通报*, 2023, 39(8): 126
- [63] 金洋, 韦周兵, 左逢胜. 血清TGF- β 、IL-6与溃疡性结肠炎患者肠道菌群的相关性. *中国医学工程*, 2023, 31(2): 100-104
- [64] Dietmann A, Wenz E, van der Meer J, et al. The swiss primary hypersomnolence and narcolepsy cohort study (SPHYNCS): study protocol for a prospective, multicentre cohort observational study. *J Sleep Res*, 2021, 30(5): e13296
- [65] Wang H, Chen Y, Zhao S, et al. Effect of Sox9 on TGF- β 1-mediated atrial fibrosis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(11): 1450-1458