

肠道微生物菌群对骨质疏松症的影响机制

景 凯¹, 刘 瑞², 年利伟², 郭振国¹, 金志鑫¹, 郝晓东², 赵建民²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院 骨科)

摘 要: 人体肠道微生物菌群(gut microbiota, GM)在宿主细胞的活动中起着重要的作用。GM早已被发现与炎症性肠病、糖尿病等疾病存在密不可分的关系。近几年,很多研究表明人体肠道微生物菌群与骨骼代谢密切相关。肠道微生物菌群涉及影响骨骼健康的各种机制,例如肠道微生物菌群可以打破骨形成之中成骨细胞和破骨细胞之间的平衡。此外,肠道微生物菌群通过调节钙的吸收、免疫系统以及肠道激素等影响骨代谢,从而影响人体骨骼健康。本文综述肠道微生物菌群与骨代谢疾病相关的研究进展。

关键词: 肠道微生物菌群; 骨代谢; 骨质疏松症

中图分类号: R681.1

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)02-0218-04

MECHANISM OF INTESTINAL MICROFLORA ON OSTEOPOROSIS

JING Kai, LIU Rui, NIAN Li-wei, et al.

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: The human gut microbiota (GM) plays an important role in activities of host cells. GM has been found very early to be inextricably linked to diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD) and diabetes. In recent years, many studies have shown that GM was closely related to bone metabolism. Gut microbes involve various mechanisms that affect bone health, for instance, gut microbes could break the balance between osteoblasts and osteoclasts during bone formation. In addition, gut microbes could affect bone metabolism by regulating calcium absorption, immune system and intestinal hormones, accordingly affecting human bone health. This article reviews the research progress of the relationship between GM and bone metabolism diseases.

Key words: intestinal microflora; bone metabolism; osteoporosis

1 概述

骨质疏松症具体表现为骨量减少,伴随多种原因引发的骨代谢相关性骨病。发生骨质疏松症的概率因年龄增长而上升。在世界各类常见疾病中骨质疏松症已跃居第7位,是全球急需解决的健康问题之一^[1];我国人口老龄化发展迅速,使中国已经成为骨质疏松症好发国家之一。骨质疏松症可导致骨痛、骨折甚至死亡,这给患者家庭和社会增添巨大的经济压力。骨质疏松症的类型有原发性骨质疏松症与继发性骨质疏松症,其中前者具体可以分为三类,分别是绝经后骨质疏松症(I型)、老年

性骨质疏松症(II型)以及特发性骨质疏松(III型)。I型主要由破骨细胞活跃、女性雌激素水平异常引起的,II型主要与年龄有关的退行性变,III型常见于青少年群体,目前还没有明确的病因^[2]。后者主要是内分泌、结缔组织、肾脏、消化道等疾病和某些药物等缘故所致。

微生物菌群是在人类身体中或人体表面共生的,在一定条件下引起疾病的菌群。肠道微生物菌群可大体分为有害菌群和有益菌群,菌群数量和种类的不同影响着菌群结构,而菌群结构的不同也会对骨代谢造成不一样的影响^[3]。GM被认为是人体

收稿日期: 2020-10-09; 修回日期: 2021-01-17

作者简介: 景凯(1994-),男,内蒙古医科大学2018级在读硕士研究生。

通讯作者: 赵建民,主任医师, E-mail: nmzjmin@163.com 内蒙古医科大学附属医院骨科, 010050

中最大的微生物菌群,其数量是人体基因量的150倍左右。由此可见,肠道微生物菌群对人体的影响不容忽视。人体的免疫功能、各类生命活动离不开肠道菌群,同时人类的各种疾病受肠道菌群的影响较大。肠道的微生物菌群通过改变细菌和代谢物的平衡影响生物体,这可能导致代谢过程的变化并诱发各种疾病的发展,例如糖尿病、肥胖、炎症性肠病等^[4-6]。

2 肠道微生物菌群与骨代谢性疾病

2.1 肠道菌群、免疫系统与骨代谢性疾病

肠道微生物菌群在人体免疫系统中发挥重要作用。有研究显示肠道微生物菌群产生相关分子产物从而对人体免疫系统进行调节,如肠道微生物菌群可通过食物纤维的发酵产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)来调节人体免疫。研究表明SCFAs是通过G蛋白偶联的游离脂肪酸受体(free fatty acid receptor, FFA2R)途径与肠道中免疫细胞相互作用,对建立肠道菌群平衡和人体免疫稳态的过程中发挥重要作用^[7,8];SCFAs也可使肠道内pH值降低,从而减少肠道内钙离子复合物的形成,促进钙吸收。有研究发现SCFAs中的丁酸盐可以使组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)活性降低,促进Tregs细胞的活性^[9],这提醒SCFAs可通过肠道微生物菌群来调节免疫系统。还有研究发现丁酸盐可通过改善肠道结构,增大肠道吸收面积,利于肠道钙的吸收。有关动物实验发现无菌小鼠的Th细胞组成失衡主要表现为Tregs细胞减少、Th17细胞缺陷、Th1/Th2比例失衡(Th2增加)等^[10]。Sjogren等在无菌小鼠体内发现CD4+T细胞明显减少,小鼠脾脏的生发中心也出现萎缩;Zhao发现Th17是骨质疏松症(I型)的首要调节细胞。有研究发现卵巢切除后的小鼠体内Th17细胞相关的转录因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的表达会增加,而给与卵巢切除后的小鼠补充罗伊乳酸杆菌后,小鼠体内明显降低TNF- α 、核因子KB受体活化因子配体(receptor activator of NF-KB ligand, RANKL)的表达,破骨细胞也明显减少,这提示Th17细胞可能与破骨细胞生成并参与骨吸收有关^[11]。事实上,TNF在小鼠卵巢缺失诱导的骨质流失中的作用已经在多种实验中得到证实,其中TNF刺激骨吸收的关键机制为导致RANKL活性的增强并诱导Th17细胞。IL-17A、RANKL、TNF、IL-

1、IL-6和IFN γ 等因子可有效地诱导破骨细胞生成。IL-17A可刺激所有成骨细胞释放RANKL,并上调RANKL,使RANKL的破骨细胞活性增加^[10]。

2.2 肠道菌群、内分泌系统与骨代谢性疾病

骨质疏松症这种疾病不仅与人体免疫系统联系密切,而且与人体内分泌系统息息相关,它是一种全身性的骨代谢疾病。人体内分泌因素对骨代谢的调节起到了重要的影响作用,例如雌激素可以通过增加破骨细胞死亡,减少成骨细胞死亡的方式进而促进人体骨代谢的稳定。通过研究发现,雌激素可以通过破骨细胞Fas/FasL途径加快破骨细胞死亡的速度,也可以加快Tregs细胞产生的TGF- β 的速率^[12]。除此之外,葡萄糖依赖促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)和胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)与骨代谢关系密切^[13]。由研究显示,GIP加快了TGF- β 产生的速率来促进骨形成,它的机制是GIP与骨细胞表面受体进行结合,补充了I型胶原基因表达、加强了碱性磷酸酶活性;同时GIP可降低破骨细胞活性从而抑制骨摄取,它的机制是GIP和前破骨细胞表面受体进行结合从而抑制破骨细胞的产生。GLP-1可以加强胰岛 β 细胞分泌胰岛素,而胰岛素对骨形成起着积极的作用;同时GLP-1可以加强甲状腺细胞分泌钙素,减少骨吸收。相关研究显示,随着人体内骨量减少,人体内5羟色胺(5HT)含量就会增加,因此增加5HT的含量可以在一定程度上预防骨质疏松疾病^[14]。

2.3 肠道菌群、氧化应激与骨代谢性疾病

氧化应激(oxidative stress, OS)指人体内氧化代谢作用失衡,导致产生大量氧化中间产物,是体内自由基生成的一种负面产物,被认为是影响骨代谢相关的一个因素^[15]。Kanis等人研究发现,人体内的雌激素作用下使骨的形成大于骨的吸收,这很有可能与雌激素具有抗氧化作用等相关。人体中活性氧的去除需要超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等各种酶,这能解释肠道微生物菌群可调度这些酶的种类、数量来影响骨代谢,但目前仍缺乏该方面的深入研究。

3 骨代谢疾病的防治

当前越来越多的有关研究发现调理肠道微生物菌群从而影响骨代谢是一种可行的方案,且主要有关于益生菌与益生元的研究。

3.1 益生菌

益生菌 (probiotics) 是可存在于肠道内对人体有益的一类微生物菌群, 它可均衡人体肠道内微生物菌群的结构并发挥积极作用^[16]。通过开展动物实验, 我们发现益生菌有利于人体骨代谢, 具体表现在以下几个方面。第一, 提升骨钙量, 通过研究表明家禽补充枯草杆菌及芽孢杆菌不仅可以胫骨中钙含量, 而且还可以增加胫骨横径面积。第二, 减少产生破骨细胞, 通过实验研究发现给与切除卵巢小鼠乳酸菌, 可降低破骨细胞的活性, 降低骨吸收水平, 增加骨小梁体积分数^[17]。第三, 增加成骨细胞产生: 有实验研究发现 1 型糖尿病小鼠中, 乳酸菌干预组 Wnt10b 表达水平比未干预组更高, 表明乳酸菌具有促进成骨细胞生成的作用^[18]。第四, 增加骨骼中矿物质的量: 有研究中发现, 乳酸菌可以增加胰岛素样生长因子 1 分泌, 促进骨骼矿物质增多^[19]。第五, 调节骨代谢通路: 有实验研究发现, 乳酸菌调 MAPK1/3 通路基因的表达, 使骨细胞的成熟和分化加速。

3.2 益生元

益生元 (Prebiotics) 是一种膳食增补剂, 研究表明益生元有利于激发肠道部分微生物菌群的活性, 对人的身体健康十分有利^[20]。益生元在被人体服用以后, 会顺利通过消化道, 最终可被肠道微生物菌群发酵。它主要作用是提升有益菌群的活性, 不会增加有害菌群的活性或对人体产生其他潜在致病性。

因此, 益生菌与益生元等菌群制剂通过调节肠道微生物菌群平衡等, 有望成为骨质疏松症治疗的新思路。

4 总结

了解肠道微生物菌群和骨骼健康之间的相关性为肠道疾病治疗骨病的研究进一步的发展铺平了道路。肠道微生物菌群通过免疫系统, 内分泌系统, 与各种骨相关细胞影响骨骼健康。越来越多关于骨质疏松症的研究表明益生菌对增加骨量的影响是有益的。这为临床治疗骨代谢相关疾病, 特别是骨质疏松症提供了新方案。大量的文献报道了人体肠道微生物与骨代谢相关性的基础研究, 但目前肠道微生物菌群与骨代谢疾病的机制仍需要进一步研究。

参考文献

[1] Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: A potential

target for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Bone Research, 2017; 5(3): 17046

- [2] 贾小玥, 郑黎薇, 袁泉, 等. 肠道菌群: 绝经后骨质疏松防治新靶点[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017; 23(3): 392-401
- [3] Ohlsson, Claes, Sjögren, et al. Effects of the gut microbiota on bone mass[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2015; 26(2): 69-74
- [4] Martin B R, Braun M M, Wigertz K, et al. Fructo-oligosaccharides and calcium absorption and retention in adolescent girls [J]. Journal of the American College of Nutrition, 2010; 29(4): 382-386
- [5] Sokol H, Jegou S, Mcquitty C, et al. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection[J]. Gut Microbes, 2017; 9(1): 00-05
- [6] Unger M M, Spiegel J, Dillmann K U, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2016; 32: 66-72
- [7] Maubert M A, Quévrain E, Chain F, et al. Identification of an Anti-Inflammatory Protein From Faecalibacterium prausnitzii, a Deficient Commensal Bacteria Implicated in Crohn's Disease[J]. Gastroenterology, 2014; 146(5): 23
- [8] Smith P M, Howitt M R, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. Science, 2013; 341(6145): 569-573
- [9] Andrea Kuendgen M D, Norbert Gattermann M D. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies[J]. Cancer, 2007; 110(5): 2325-2325
- [10] 中华医学杂志 2018 年 3 月 6 日第 98 卷第 9 期 Natl Med J China, March 6, 2018; 98(9)
- [11] Postler T S, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System[J]. Cell Metabolism, 2017; 26(1): 110
- [12] Fuhrman B J, Feigelson H S, Flores R, et al. Associations of the Fecal Microbiome With Urinary Estrogens and Estrogen Metabolites in Postmenopausal Women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014; 99(12): 4632-4640
- [13] Tamura M, Hori S, Nakagawa H, et al. Effects of an equol-producing bacterium isolated from human faeces on isoflavone and lignan metabolism in mice[J]. Journal of the Science of Food & Agriculture, 2016; 96(9): 3126-3132
- [14] 陈林, 程军, 李波, 等. 渝东北地区老年人骨质疏松流行病学调查[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016; 22(8): 1050-1052
- [15] Grigorie D, Socaliuc A, Johansson H, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds for osteoporosis in Romania[J]. Arch Osteoporos, 2013; 8(1-2): 164
- [16] Gómez Navarro R. Use of the FRAX algorithm to calculate the fracture risk in women of a rural area[J]. Rev Esp Salud Publica, 2010; 84(3): 321-330 (下转第 224 页)

- agitation and delirium in children undergoing laparoscopic hernia repair: a preliminary study. *J Int Med Res*, 2017; **45**(3): 973–983
- [8] Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*, 2010; **20**(8): 704–711
- [9] 陈姿妃, 林芝. 苏醒期专项护理在预防全麻腹腔镜手术患者苏醒期躁动低体温及恢复期寒战的应用研究[J]. *中国药物与临床*. 2020; **20**(1): 135–137
- [10] Kim H, Jung SM, Yu H. Video Distraction and Parental Presence for the Management of Preoperative Anxiety and Postoperative Behavioral Disturbance in Children: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2015; **121**(3): 778–784
- [11] Abbas MS, El-Hakeem EEA, Kamel HE. Three minutes propofol after sevoflurane anesthesia to prevent emergence agitation following inguinal hernia repair in children: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2019; **72**(3): 253–259
- [12] Shibata S, Shigeomi S, Sato W. Nitrous oxide administration during washout of sevoflurane improves postanesthetic agitation in children. *J Anesth*. 2005; **19**(2): 160–163
- [13] Choi EK, Lee S, Kim WJ, et al. Effects of remifentanyl maintenance during recovery on emergence delirium in children with sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2018; **28**(8): 739–744
- [14] Zhao G, Yin X, Li Y, et al. Continuous postoperative infusion of remifentanyl inhibits the stress responses to tracheal extubation of patients under general anesthesia. *J Pain Res*. 2017; **10**: 933–939
- [15] Zhang J, Yu Y, Miao S, et al. Effects of peri-operative intravenous administration of dexmedetomidine on emergence agitation after general anesthesia in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2019; **13**: 2853–2864
- [16] Mukherjee A, Das A, Basunia SR, et al. Emergence agitation prevention in paediatric ambulatory surgery: A comparison between intranasal Dexmedetomidine and Clonidine. *J Res Pharm Pract*. 2015; **4**(1): 24–30
- [17] Ali MA, Abdellatif AA. Prevention of sevoflurane related emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: A comparison of dexmedetomidine and propofol. *Saudi J Anaesth*. 2013; **7**(3): 296–300
- [18] Tan D, Xia H, Sun S, et al. Effect of ancillary drugs on sevoflurane related emergence agitation in children undergoing ophthalmic surgery: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2019; **19**(1): 138
- [19] Wang X, Deng Q, Liu B. Preventing emergence agitation using ancillary drugs with sevoflurane for pediatric anesthesia: a network meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2017; **54**: 7312–7326
- [20] Khan, Nadeem Ahmad. Effectiveness of Ketamine Sub Anesthetic Dose in Reducing Emergence Agitation after General Anesthesia in Patients Undergoing Tonsillectomy. *J. Isra Medical Journal*. 2017; **9**(06): 372–375
- [21] Demir CY, Yuzkat N. Prevention of Emergence Agitation with Ketamine in Rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2018; **42**(3): 847–853
- [22] Pattaravit N, Oofuwong M, Klaina S. Effect of intravenous fentanyl given prior to the end of surgery on emergence agitation in pediatric patients. *J Med Assoc Thai*. 2013; **96**(12): 1556–1562
- [23] Dong YX, Meng LX, Wang Y, et al. The effect of remifentanyl on the incidence of agitation on emergence from sevoflurane anaesthesia in children undergoing adenotonsillectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2010; **38**(4): 718–722
- [24] Bedirli N, Akçabay M, Emik U. Tramadol vs dexmedetomidine for emergence agitation control in pediatric patients undergoing adenotonsillectomy with sevoflurane anesthesia: prospective randomized controlled clinical study. *BMC Anesthesiol*. 2017; **17**: 41
- [25] Abdulatif M, Ahmed A, Mukhtar A. The effect of magnesium sulphate infusion on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia*. 2013; **68**(10): 1045–1052

(上接第 220 页)

- [17] Steves C J, Bird S, Williams F M, et al. The Microbiome and Musculoskeletal Conditions of Aging: A Review of Evidence for Impact and Potential Therapeutics[J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2016; **31**(2): 261–269
- [18] Sadeghi, A. Bone Mineralization of Broiler Chicks Challenged with *Salmonella enteritidis* Fed Diet Containing Probiotic (*Bacillus subtilis*) [J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2014; **6**(3–4): 136–140
- [19] Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. The Gut Microbiome Feelings of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *J. Microorganisms*, 2017; **5**(4): 66
- [20] Zhang J, Motyl K J, Irwin R, et al. Loss of Bone and Wnt10b Expression in Male Type 1 Diabetic Mice Is Blocked by the Probiotic *Lactobacillus reuteri*. *J. Endocrinology*, 2015; **156**(9): 3169–3182