

· 论著 ·

肝肾阴虚证和脾肾阳虚证老年性骨质疏松症患者肠道菌群分布特征

陈燕超¹ 林涛¹ 郑梓灌¹ 杨婧¹ 罗观金¹ 张建新^{2△} 何剑全³

[摘要] **目的:**探讨肝肾阴虚证和脾肾阳虚证老年性骨质疏松症(SOP)患者肠道菌群的特征及差异,为老年性骨质疏松症患者适合补充的肠道益生菌提供理论依据。**方法:**经中医辨证分型分为肝肾阴虚组和脾肾阳虚组,采集老年性骨质疏松症患者的临床资料及粪便标本各30例,双能X线骨密度仪检测骨密度,并检测血清总I型胶原氨基端延长肽(TP1NP)及血清I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)水平,采用16S rDNA测序技术分析两组患者肠道菌群结构和丰度的差异。分析肠道菌群与骨密度和 β -CTX、TP1NP的相关性,分析肠道菌群与老年性骨质疏松症的相关性。**结果:** α -多样性分析结果显示,两组不同中医证型患者的肠道菌群物种多样性、丰富度和均匀度差异均无统计学意义($P > 0.05$); β -多样性分析结果表明,两组不同中医证型患者的肠道菌群组间差异无统计学意义($P = 0.342$)。通过LEfSe分析,在属水平上,肝肾阴虚组中普雷沃氏菌属(*Prevotella*)在相对丰度上具有优势,而脾肾阳虚组则是科林塞拉拟杆菌(*Collinsella*)、鼠杆菌属(*Muribaculaceae*)、链球菌属(*Streptococcus*)的占比较大。两组患者菌群数据显示与年龄正相关的菌属有链球菌属;与骨密度正相关菌属有Victivallaceae,与TP1NP正相关的菌属有Eggerthella,负相关的有Ralstonia。**结论:**肝肾阴虚证和脾肾阳虚证老年性骨质疏松症患者具有各自的肠道菌群特征,这些菌群与骨代谢标志物及骨密度具有相关性,老年性骨质疏松症患者可以考虑适量补充相应菌群。

[关键词] 老年性骨质疏松症;肠道菌群;肝肾阴虚证;脾肾阳虚证

[中图分类号] R681 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)12-0068-07

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.251212

Gut Microbiota Profiles in Senile Osteoporosis: Liver-Kidney Yin Deficiency vs Spleen-Kidney Yang Deficiency Syndromes

CHEN Yanchao¹ LIN Tao¹ ZHENG Ziguan¹ YANG Jing¹
LUO Guanjin¹ ZHANG Jianxin^{2△} HE Jianquan³

¹The Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen 361021, Fujian China;

²Beijing University of Chinese Medicine Xiamen Hospital, Xiamen 361015, Fujian China;

³Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian China.

Abstract Objective: To investigate the characteristics and differences in gut microbiota between senile osteoporosis (SOP) patients with liver-kidney Yin deficiency syndrome and those with spleen-kidney Yang deficiency syndrome. The findings will provide a theoretical basis for identifying appropriate probiotic supplements tailored to SOP patients. **Methods:** Patients were classified into liver-kidney Yin deficiency and spleen-kidney Yang deficiency groups based on traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation. Clinical data and fecal samples were collected from 30 SOP patients in each group. Bone mineral density (BMD) was measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Serum levels of total type I procollagen amino-terminal propeptide (TP1NP) and β -carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I

collagen (β -CTX) were analyzed. The gut microbiota composition and relative abundance in the two groups were compared via 16S rDNA sequencing. The correlations between gut flora and bone mineral density, β -CTX, and TP1NP were analyzed. And the correlations between gut flora and SOP were analyzed. **Results:** The α -diversity analysis

基金项目:厦门市科技局指导性项目(3502Z20224ZD1255)

¹ 厦门医学院附属第二医院(福建 厦门, 361021)

² 北京中医药大学东直门医院厦门医院

³ 厦门大学附属中山医院

△通信作者 E-mail: fjxmzjx@163.com

showed no statistically significant differences in species diversity, richness, and evenness of gut flora between the two groups ($P > 0.05$). The β -diversity analysis indicated that there were no significant differences in the composition of gut flora between the two groups ($P = 0.342$). Through LEfSe analysis, at the genus level, Prevotella was more abundant in the "liver-kidney Yin deficiency" type group, while Collinsella, Muribaculaceae, and Streptococcus were more abundant in the "spleen-kidney Yang deficiency" type group. The data of the two groups of patients showed that Streptococcus was positively correlated with age; Victivallaceae was positively correlated with bone mineral density; Eggerthella was positively correlated with TP1NP, while Ralstonia was negatively correlated. **Conclusion:** Patients with SOP exhibiting liver-kidney Yin deficiency syndrome and spleen-kidney Yang deficiency syndrome demonstrate distinct characteristic gut microbiota profiles. These microbial communities are correlated with bone metabolism markers and bone mineral density. Accordingly, targeted supplementation with specific bacterial strains may represent a potential therapeutic consideration for SOP management.

Keywords: senile osteoporosis; gut microbiota; liver-kidney Yin deficiency; spleen-kidney Yang deficiency

老年性骨质疏松症 (Senile Osteoporosis, SOP) 往往发生脆性骨折, 严重影响老年人身体健康。根据《老年性骨质疏松症中西医结合诊疗指南 (2024)》^[1], 通过辨证论治, 中医学将老年性骨质疏松症中医证型分为脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、肝肾不足证、肾虚血瘀证、气虚血瘀证五型。有研究显示肝肾阴虚证与脾肾阳虚证为临床常见老年性骨质疏松症中医证型^[2], 并且在五个证型中, 肝肾阴虚证与脾肾阳虚证为阴阳对立证型, 能系统性反映老年性骨质疏松症的证候演变规律。选择此二者对比, 可为中医阴阳辨证提供微生物学依据。现有研究亦表明, 肠道菌群与骨代谢之间可能存在密切的关联, 可能与“骨-肠轴”理论相关^[3]。本研究旨在探究肝肾阴虚证和脾肾阳虚证老年性骨质疏松症患者的肠道菌群结构是否有差异, 为老年性骨质疏松症的中医辨证分型治疗提供基础理论支撑, 现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选择 2022 年 12 月至 2024 年 9 月就诊的老年性骨质疏松症患者 115 例, 根据老年性骨质疏松症中医证型分为肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、肝肾不足证、肾虚血瘀证、气虚血瘀证五型, 其中符合肝肾阴虚证和脾肾阳虚证诊断的患者各随机取 30 例入组。样本量估算方法: 根据以往类似研究的经验和统计学要求, 预计每组纳入 30 例患者, 共 60 例。该研究经厦门医学院附属第二医院伦理委员会批准 (批号为 2022066)。

1.2 诊断标准

参照《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识 (2020)》^[4] 和《老年性骨质疏松症中西医结合诊疗指南 (2024)》^[1], 依据指南进行辨证分型。

1.3 纳入标准

1) 由两位中医科主任医师结合舌诊脉诊等诊断标准进行辨证分型, 诊断一致, 符合上述诊断标准; 2) 纳入女性 ≥ 65 岁和男性 ≥ 70 岁的患者, 符合老年性骨质

疏松症诊断标准^[1]; 3) 理解本研究内容, 并自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 合并严重内脏系统功能障碍或恶性肿瘤; 2) 合并心理疾病或认知障碍; 3) 继发性骨质疏松; 4) 近半年内使用药物影响骨代谢者; 5) 近 3 个月内使用益生菌、抗生素等对肠道菌群有影响的药物。

1.5 方法

1.5.1 数据收集 采集患者的年龄、体重、中医证型。采用双能 X 线骨密度仪 (GELunar Prodigy, 美国) 测量骨密度值。大便标本使用内置特殊保护液^[5] 采样管。提取患者血清, 采用电化学发光法对血清总 I 型胶原氨基端延长肽 (TP1NP) 和血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -CTX) 水平进行检测。

1.5.2 标本采集及测序 采集所有受试者粪便标本, 通过粪便 DNA 提取试剂盒 (QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit) 获取肠道菌群 DNA。对样品基因 V3-V4 区进行 PCR 扩增, 对应引物区域: 前端引物序列为 5'-CCTACGGGNBGCASCAG-3', 后端引物序列为 5'-GGACTACNVGGGTWTCTAAT-3', 于 NovaSeq 平台 (Illumina, 美国) 进行上机测序。

1.5.3 数据分析 测序得到的各样品原始数据, 将依次进行去杂、拼接、过滤, 得到高质量的 CleanTags 数据^[6]。用 USEARCH 软件对所有 EffectiveTags 聚类分析。用 RDPClassifier 和 Silva 数据库分析物种 (阈值为 0.97)。用 MUSCLE 软件记录 OTUs 代表序列系统实际发生的关系。样品内微生物群落组成的复杂程度用 α -多样性分析。通过单样本的 α -多样性指数, 可以反映样品内的微生物群落的丰富度 (ACE、Chao1、Observed Species)、多样性 (Shannon 和 Simpson) 以及均匀度 (J)。运用主坐标分析 (Principal Coordinates Analysis, PCoA) 与相似性分析 (Analysis of Similarity, ANOSIM), 深入 β -多样性比较分析, 探究标本间菌群微生物群落结构差异, 以及不同分类在标

本间贡献的差异^[6]。剖析组间菌群的差异用 LEfSe 分析^[7],进而找出组间存在差异的微生物种类。分析组间菌群丰度差异显著的菌种采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。利用 Wilcoxon 秩和检验分析各亚种的差异,比较是否趋同同一分类级别。用线性判别分析(LDA)评估菌群种类影响力的差异。临床指标与菌群相关性分析用 R 包 psych 进行解析。

1.6 统计学方法

以 SPSS 27.0 为基础处理数据。两组患者性别采

表 1 两组患者一般资料($n=30$)

组别	年龄/岁	性别		骨密度(T 值)	TP1NP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	β -CTX/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
		男/例	女/例			
肝肾阴虚组	68.50(66.75,76.25)	10	20	-3.300(-3.850,-3.080)	49.43(27.18,70.20)	0.43(0.16,0.74)
脾肾阳虚组	70.50(67.00,75.00)	8	22	-3.500(3.930,-2.925)	33.03(21.38,47.97)	0.23(0.14,0.38)
统计检验值	$Z=-0.40$	$\chi^2=0.317$		$Z=-0.14$	$Z=-1.92$	$Z=-0.40$
P	0.688	0.573		0.888	0.055	0.099

2.2 α -多样性分析

对肝肾阴虚型、脾肾阳虚型老年性骨质疏松症患者进行 α -多样性分析比较,发现 2 种证型 Observed、

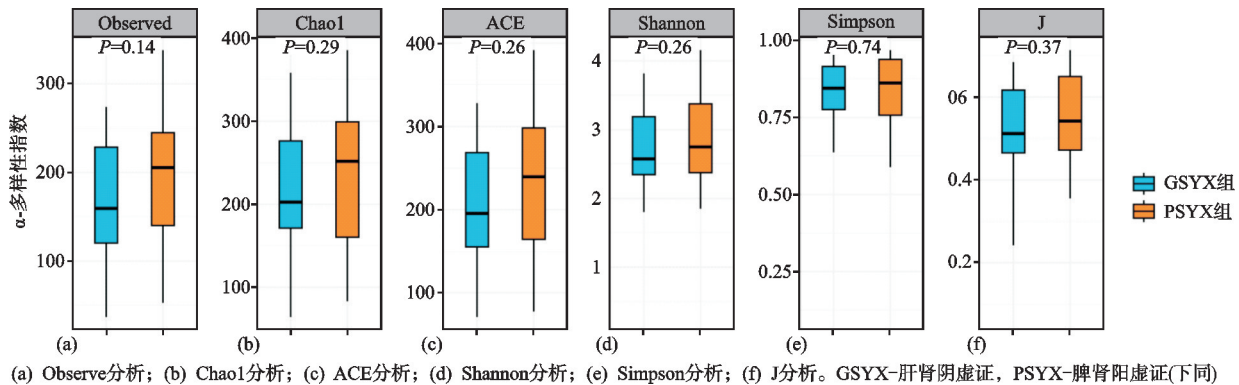


图 1 两种证型肠道菌群的 α -多样性差异比较分析

Venn 图分析发现肝肾阴虚证、脾肾阳虚证独有的菌属依次为 133 种和 204 种(见图 2)。各证型排名前 10 的菌属丰度主要集中在 Bacteroidales、Prevotella、Faecalibacterium、Pseudomonas、Escherichia-Shigella、Lachnospiraceae、Alistipes、Bifidobacterium、Parabacteroides 和 Phascolarctobacterium(见图 3)。PCoA 分析证实两种证型肠道菌群差异无统计学意义($P=0.342$),见图 4。

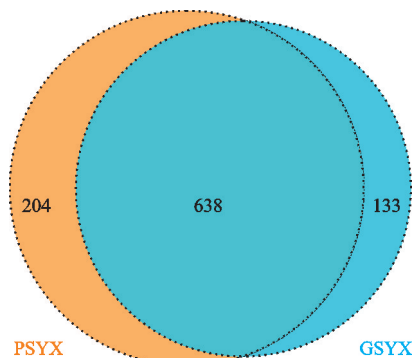


图 2 Venn 图

用 χ^2 检验,年龄、骨密度(T 值)、TP1NP、 β -CTX 采用 Mann-Whitney U 检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 60 例老年性骨质疏松症患者,肝肾阴虚证组和脾肾阳虚证组各 30 例。经统计分析,两组患者年龄、性别、骨密度、 β -CTX 及 TP1NP 等指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

Chao1、ACE、Shannon、Simpson 和 J 指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。

2.3 各证型菌群组间成分差异分析

2.4 两种证型物种丰度 LEfSe 分析

在两种证型中将 LDA 阈值设定为 3,筛选出各自的特征菌群(见图 5)。其中,脾肾阳虚型经分析有 11 种特征差异菌群,而肝肾阴虚证型则有 5 种特征差异菌群。尽管 PCoA 分析显示组间差异无统计学意义,但 LEfSe 分析在属水平检出显著差异菌属(LDA > 3),提示中医证型对菌群的影响可能集中于特定功能菌属而非整体群落结构。

2.5 老年性骨质疏松症患者临床资料与特征差异菌的相关性分析

本研究显示在属水平,与年龄正相关的菌属有 Streptococcus;与骨密度正相关的菌属有 Victivallaceae,与 TP1NP 正相关的菌属有 Eggerthella,负相关的有 Ralstonia,见图 6。

3 讨论

本研究探讨了肝肾阴虚证和脾肾阳虚证老年性骨质疏松症患者的肠道菌群特征及其与骨代谢的关系。

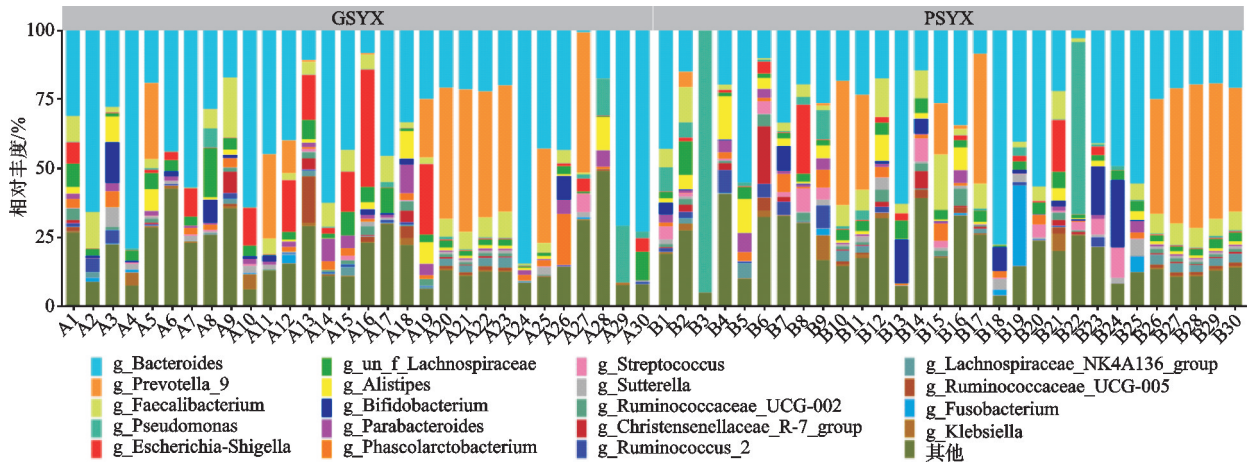


图 3 两组样本在门、纲、目、科、属、种水平的前 20 种优势物种的菌群结构柱状图

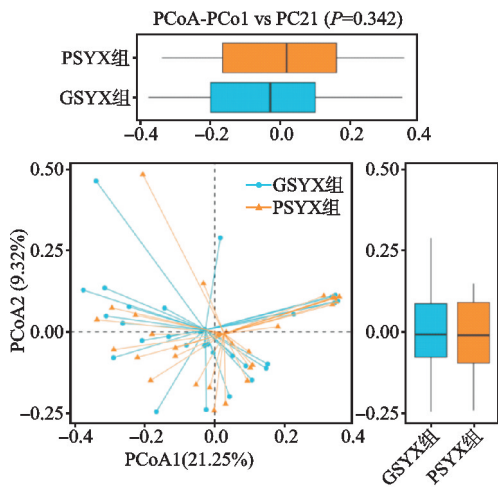


图 4 PCoA 分析结果散点图

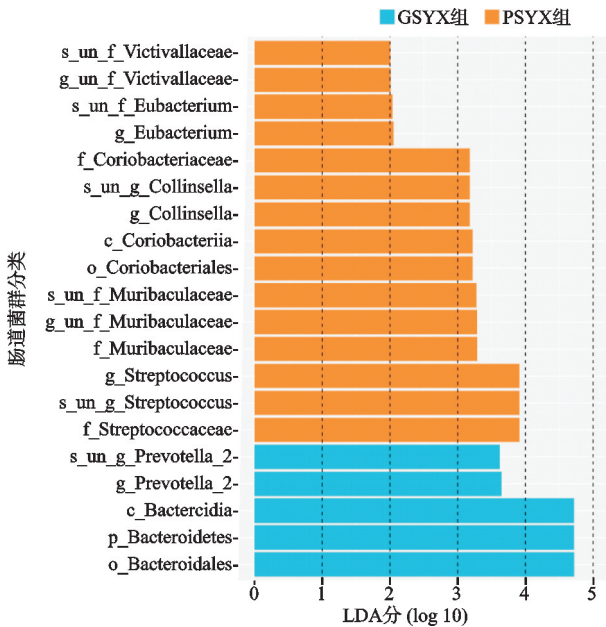


图 5 各证型菌属间肠道菌群 LefSe 分析

关注老年性骨质疏松症的早期预测和新的治疗方法以尽量减少骨折,是目前的最新研究方向之一。随着研究的不断深入,研究者发现肠道微生物群与矿物质吸收和骨质疏松症密切相关^[3]。肠道菌群紊乱可能对骨



图 6 患者临床资料肠道菌群的相关性

代谢有影响,补充益生菌可提高骨密度,通过预防雌激素缺乏减少骨质疏松症^[8]。与健康微生物群同龄小鼠相比较,无菌小鼠的骨形态发生了变化^[9]。研究显示骨质疏松症患者骨密度降低,很可能与肠道微生物群的改变相关^[10]。补充乳杆菌菌株可维持幼年小鼠的正常骨生长,补充双歧杆菌可能提高大鼠的骨密度^[11-12]。这与老年男性的股骨颈骨密度一致,在饮用发酵乳后,股骨颈骨强度提高了^[13]。本研究结果显示,两组老年性骨质疏松症患者的骨密度与 Victivallaceae 菌有相关性, Eggerthella 菌与骨形成指标 TP1NP 正相关,而 Ralstonia 菌与之负相关。本研究结果显示,肠道致病菌丰度与 β -CTX 正相关,与骨密度和 TP1NP 负相关,提示肠道致病菌丰度增加可引发骨代谢的异常,这进一步证实了肠道菌群与骨质疏松症之间的密切联系。肠道菌群失调是骨质疏松症的新型风险因素,其机制涉及多途径协同作用。1) 营养调节:拟杆菌属(Bacteroides)等菌群分泌植酸酶,降解植酸盐释放钙磷^[14];部分菌群合成维生素 K₂,促进骨钙素羧基化。2) 免疫炎症调控:革兰阴性菌脂多糖(LPS)激活 TLR4 信号,促进 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放,刺激破骨细胞活化^[15]。3) 屏障功能:紧密连接蛋白(如 ZO-1)表达下降导致肠漏,内毒素入血引发慢性炎症,抑制成骨细胞分化^[16]。4) 激素干预:普雷

沃氏菌(*Prevotella*)通过β-葡萄糖醛酸苷酶调节雌激素肝肠循环,而雌激素缺乏直接关联骨流失^[17]。

本研究中α-多样性分析结果显示,肝肾阴虚证和脾肾阳虚证两种中医证型患者的肠道菌群在丰富度、均匀度和多样性方面无明显差异。β-多样性分析结果显示,两种中医证型患者的肠道菌群组间差异无统计学意义。老年性骨质疏松症患者的肠道菌群在属水平上存在显著差异。肝肾阴虚组患者中普雷沃氏菌属(*Prevotella*)在丰度上具有优势,而脾肾阳虚组患者中则是科林塞拉拟杆菌(*Collinsella*)、鼠杆菌属(*Muribaculaceae*)、链球菌属(*Streptococcus*)的占比较大。两组患者菌群数据显示与年龄正相关菌属有 *Streptococcus*; 与骨密度正相关菌属有 *Victivallaceae*, 与 TP1NP 正相关的菌属有 *Eggerthella*, 负相关的有 *Ralstonia*。这些差异可能与中医证型的病理生理机制有关。肝肾阴虚证患者可能因阴虚内热,导致肠道菌群失调,普雷沃氏菌属的增加可能与这种病理状态有关。而脾肾阳虚证患者则可能因阳气不足,影响肠道的运化功能,短链脂肪酸(SCFA)生成不足,导致肠道菌群的多样性变化,表现为科林塞拉拟杆菌和鼠杆菌属的增加。

本研究发现肝肾阴虚证老年性骨质疏松症患者特征菌中,普雷沃氏菌比例明显较高。普雷沃氏菌往往在肠道微生物群中占主导地位,女性激素代谢似乎与人体内普氏菌的调节有关。而一项研究发现,普雷沃氏菌与胰岛素抵抗有关^[18]。同时另一研究显示,部分富含普雷沃氏菌的肠道微生物组可以限制双歧杆菌的作用^[19]。普雷沃氏菌对人类健康有益还是有害尚有争论,其不是专性病原体,但在条件允许的情况下,它可能是机会性病原体,单独或与其他微生物协同致

病^[20-21]。

本研究结果中,脾肾阳虚组的特征菌里科林塞拉拟杆菌(*Collinsella*)、鼠杆菌属(*Muribaculaceae*)、链球菌属(*Streptococcus*)的占比较大。研究发现补充拟杆菌可改善去卵巢小鼠的骨丢失^[22],拟杆菌属数量增加、双歧杆菌和乳杆菌数量减少,可能与骨密度降低有关。随着双歧杆菌的增多,骨密度也相应地升高。鼠杆菌科通过内源性(黏蛋白聚糖)和外源性多糖(膳食纤维)产生短链脂肪酸。鼠杆菌家族与双歧杆菌和乳杆菌等益生菌表现出交叉喂养关系。血链球菌通过增加破骨细胞分化和减少成骨细胞,抑制 Runx2 表达,具有骨吸收活性。研究表明骨质疏松症组的炎症水平较高,骨质疏松症组中富集的物种与白细胞、中性粒细胞-淋巴细胞比值正相关^[23]。因此,笔者认为骨质疏松症组中富集的细菌是通过介导炎症引起骨质疏松症的。此外,功能遗传分析表明,骨质疏松症组负责三羧酸循环、聚糖、脂质和氨基酸代谢以及氧化还原反应的途径数量比对照组更丰富^[24]。

本研究还分析了肠道菌群与骨代谢指标(如 TP1NP 和 β-CTX)的相关性,结果显示 *Eggerthella* 菌与 TP1NP 正相关,而 *Ralstonia* 菌与 TP1NP 负相关,这表明某些肠道菌群可能通过影响骨形成和骨吸收过程,进而影响骨代谢。例如, *Eggerthella* 菌可能通过调节肠道微环境,促进骨形成,而 *Ralstonia* 菌可能通过增加炎症反应,抑制骨形成或促进骨吸收。此外,肠道菌群与骨密度的相关性分析也表明, *Victivallaceae* 菌与骨密度正相关,这可能与该菌属在促进矿物质吸收或调节免疫系统方面的功能有关。

本研究结果支持微生物-肠-骨轴理论,即肠道菌群通过多种途径影响骨代谢(见图7)。具体机制包括:

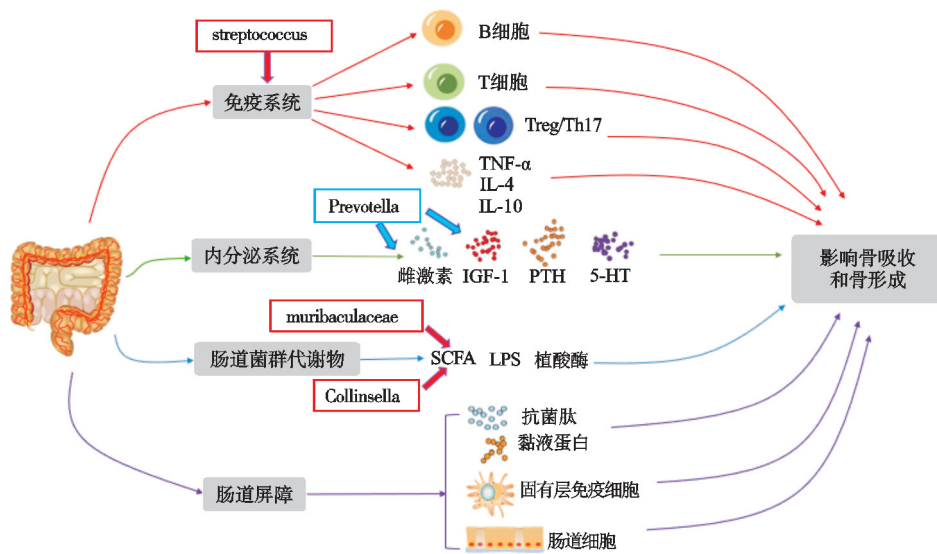


图7 微生物-肠-骨轴理论的相关机制

1) 免疫系统调节: 肠道菌群如 *Streptococcus* 菌可能通过调节 B 细胞和 T 细胞的分化, 影响破骨细胞的生成和骨保护素水平, 进而影响骨代谢^[25-26]。肠道菌群及代谢产物可促使 Th 细胞活化, 影响促炎因子, 刺激破骨细胞产生, 影响骨代谢^[27]。2) 内分泌系统调节: *Prevotella* 菌的研究显示, 肠道菌群影响雌激素、胰岛素 (IGF) 的代谢和再吸收, 直接影响骨密度^[28-29]。有研究显示注射甲状旁腺激素 (PTH) 可刺激骨形成和骨吸收, 影响骨骼发育和成熟^[30]。5-HT 又名血清素, 肠源性 5-HT 可抑制骨形成^[30-32], 而部分肠道细菌可影响嗜铬细胞产生 5-HT^[33]。3) 代谢物作用: *Muribaculaceae* 菌属和 *Collinsella* 菌属的研究显示, 肠道菌群产生的短链脂肪酸 (SCFA) 可调节肠道 pH 值, 促进钙的吸收, 而内毒素 (LPS) 则可能通过炎症反应影响骨代谢^[15,34-36]。杆菌类可将膳食纤维发酵产生丁酸盐, 调节破骨细胞代谢, 抑制破骨细胞分化及骨吸收, 使骨量增加^[37]。植酸酶可降解植酸和植酸盐, 影响食物中的钙吸收^[37]。单胃动物的体内缺少植酸酶, 对钙的利用率低^[38]。大肠埃希菌可产生植酸酶^[39], 帮助消化吸收食物内的矿物质。4) 肠道屏障功能: 肠道菌群、肠壁上皮细胞外层包裹着的黏液蛋白和肠壁细胞紧密连接, 构成物理屏障, 联合固有层免疫细胞与抗菌肽, 共同构成肠道黏膜屏障^[16]。肠道屏障在雌激素缺乏和炎症性关节炎中均可能发生改变。肠道屏障功能发生减退, 引发炎症反应, 炎症反应又恶性循环损害肠上皮屏障^[16,40-41]。肠道屏障功能的改变可能相关的因素有菌群失调、致病菌和相关致病因子的播散、肠道屏障绒毛结构和小肠表面积改变, 影响细胞旁途径吸收钙^[10]。

中医学普遍认为此病的发生多归咎于肝、脾、肾三脏亏虚。肝为罢极之本, 肾为先天之本, 脾为后天之本, 三脏各司其职又相互协同。肾主骨、生髓, 《素问》云: “肾者水脏……骨枯而髓虚, 故足不任身, 发为骨痿。”若肾阴亏虚, 肾精便无法充分濡养骨骼, 进而致使骨枯。从五行关系来看, 脾属土, 肾属水, 土旺会克制水, 如此肾脏便易发病, 最终引发足不能履地、骨枯髓虚的骨质疏松症。肝主疏泄, 能调节一身气血运行。脾肾先天与后天所化生的气血, 需借助肝气的疏泄, 才能使血脉得到充养, 筋骨得以濡润。值得注意的是, 肝脾肾三脏皆与肠道功能紧密相连。《诸病源候论》记载: “邪在肾, ……肠胃干涩, 故大便难。”肾主水, 可调节全身津液代谢; 大肠主津, 小肠主液, 大肠可以传化糟粕, 小肠受盛化物、泌别清浊, 由此可见肾与肠在生理上联系密切。《素问》指出“脾病者……虚则腹满肠鸣, 飧泄, 食不化”, 表明脾病容易引发泄泻。《医学入门》也提到“肝病宜疏大肠, 大肠病宜平肝经为主”。综

上所述, 肝脾肾三脏与肠相互影响, 从而导致骨痿、骨枯, 肝肾阴虚和脾肾阳虚是导致骨质疏松症的重要病因^[42]。肝肾阴虚可能导致阴虚内热, 影响肠道微环境; 而脾肾阳虚则可能导致脾胃运化失常, 影响肠道菌群的平衡。本研究发现的肠道菌群差异, 为中医辨证论治提供了新的生物学依据。例如, 普雷沃氏菌属在肝肾阴虚证患者中的增加, 可能与阴虚内热有关; 而科林塞拉拟杆菌和鼠杆菌属在脾肾阳虚证患者中的增加, 可能与脾胃运化功能失调有关^[42]。

综上所述, 本研究探索了肝肾阴虚证与脾肾阳虚证老年性骨质疏松症患者肠道菌群的分布特点差异, 发现了各自的特征肠道菌群。发现不同证型肠道菌群中某些菌群与骨密度有相关性, 发现肝肾阴虚证与脾肾阳虚证老年性骨质疏松症与促骨形成正相关及负相关的菌群, 为基于骨-肠轴的中医辨证治疗提供菌群特征参考。但本研究也存在不足之处, 包括样本量少, 取样患者多为同一省市, 可能会受到地域菌群生态的影响, 后续研究可开展多中心大样本研究加以证实。未来可纳入饮食结构、阳光照射时间和锻炼方法等因素, 采用偏相关分析或线性回归模型, 控制年龄、体重指数等变量后再评估菌群与骨密度及骨代谢指标的关联性, 并开展体外实验或动物模型验证。

参考文献

- [1] 《老年性骨质疏松症中西医结合诊疗指南》工作组. 老年性骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(7): 937-946.
- [2] 李志远, 庾伟中, 李杰华, 等. 基于聚类分析的骨质疏松症中医证型分布规律观察[J]. 中国当代医药, 2019, 26(18): 4-7.
- [3] MA S C, QIN J H, HAO Y Q, et al. Association of gut microbiota composition and function with an aged rat model of senile osteoporosis using 16S rRNA and metagenomic sequencing analysis[J]. Aging, 2020, 12(11): 10795-10808.
- [4] 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.
- [5] YANG L X, HOU K J, ZHANG B Z, et al. Preservation of the fecal samples at ambient temperature for microbiota analysis with a cost-effective and reliable stabilizer EfficGut[J]. Science of the Total Environment, 2020, 741: 140423.
- [6] 何剑全, 林小梅, 林正坤, 等. 绝经后骨质疏松症患者中医证型与肠道菌群结构的相关性研究[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(3): 539-545.
- [7] PAULSON J N, STINE O C, BRAVO H C, et al. Differential abundance analysis for microbial marker-gene surveys[J]. Nature Methods, 2013, 10(12): 1200-1202.
- [8] COLLINS F L, RIOS-ARCE N D, SCHEPPER J D, et al.

- The potential of probiotics as a therapy for osteoporosis[J]. *Microbiology Spectrum*, 2017, 5(4):16.
- [9] BLANTON L V, CHARBONNEAU M R, SALIH T, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children[J]. *Science*, 2016, 351(6275):854.
- [10] DAS M, CRONIN O, KEOHANE D M, et al. Gut microbiota alterations associated with reduced bone mineral density in older adults[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(12):2295-2304.
- [11] RODRIGUES F C, CASTRO A S B, RODRIGUES V C, et al. Yacon flour and *Bifidobacterium longum* modulate bone health in rats[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2012, 15(7):664-670.
- [12] 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.
- [13] HAN B, SIVARAMAKRISHNAN P, LIN C J, et al. Microbial genetic composition tunes host longevity[J]. *Cell*, 2017, 169(7):1249-1262.
- [14] VILLA C R, WARD W E, COMELLI E M. Gut microbiota-bone axis[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2017, 57(8):1664-1672.
- [15] SJÖGREN K, ENGDAHL C, HENNING P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012, 27(6):1357-1367.
- [16] 阮璐薇, 张鹏横, 胡柳, 等. 肠道菌群与绝经后骨质疏松症雌激素介导骨免疫失衡的相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2):820-823.
- [17] BAKER J M, AL-NAKKASH L, HERBST-KRALOVETZ M M. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications[J]. *Maturitas*, 2017, 103:45-53.
- [18] WU G D, CHEN J, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. *Science*, 2011, 334(6052):105-108.
- [19] CHUNG W S F, WALKER A W, BOSSCHER D, et al. Relative abundance of the *Prevotella* genus within the human gut microbiota of elderly volunteers determines the inter-individual responses to dietary supplementation with wheat bran Arabinoxylan-oligosaccharides[J]. *BMC Microbiology*, 2020, 20(1):283.
- [20] KRÜGER W, VIELREICHER S, KAPITAN M, et al. Fungal-bacterial interactions in health and disease[J]. *Pathogens*, 2019, 8(2):70.
- [21] CONTRERAS A, SLOTS J. Herpesviruses in human periodontal disease[J]. *Journal of Periodontal Research*, 2000, 35(1):3-16.
- [22] YUAN S J, SHEN J. *Bacteroides vulgatus* diminishes colonic microbiota dysbiosis ameliorating lumbar bone loss in ovariectomized mice[J]. *Bone*, 2021, 142:115710.
- [23] PARK O J, KIM J, KIM H Y, et al. *Streptococcus gordonii* induces bone resorption by increasing osteoclast differentiation and reducing osteoblast differentiation[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2019, 126:218-223.
- [24] QIN Q, YAN S, YANG Y, et al. The relationship between osteoporosis and intestinal microbes in the Henan Province of China[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9:752990.
- [25] OHLSSON C, ENGDAHL C, FÅK F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92368.
- [26] 孟愿, 石瑛, 詹红生, 等. 肠道菌群介导调节性 T 细胞影响骨代谢的研究进展[J]. *中医正骨*, 2023, 35(1):43-46.
- [27] CHARLES J F, ERMANN J, ALIPRANTIS A O. The intestinal microbiome and skeletal fitness: connecting bugs and bones[J]. *Clinical Immunology*, 2015, 159(2):163-169.
- [28] LIU X M, MAO B Y, GU J Y, et al. *Blautia*—a new functional genus with potential probiotic properties? [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1875796.
- [29] JU T T, KONG J Y, STOTHARD P, et al. Defining the role of *Parasutterella*, a previously uncharacterized member of the core gut microbiota[J]. *The ISME Journal*, 2019, 13(6):1520-1534.
- [30] LIN Z, YE W, ZU X P, et al. Integrative metabolic and microbial profiling on patients with Spleen-Yang-deficiency syndrome[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8:6619.
- [31] TRUAX A D, CHEN L, TAM J W, et al. The inhibitory innate immune sensor NLRP12 maintains a threshold against obesity by regulating gut microbiota homeostasis[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(3):364-378.
- [32] GUO H, CHOU W C, LAI Y J, et al. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites[J]. *The Journal of Immunology*, 2021, 206(1_Supplement):99.02.
- [33] SIDDHARTH J, CHAKRABARTI A, PANNÉREC A, et al. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats[J]. *Aging*, 2017, 9(7):1698-1720.
- [34] RETTEDAL E A, ILESANMI-OYELERE B L, ROY N C, et al. The gut microbiome is altered in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia[J]. *JBMR Plus*, 2021, 5(3):e10452.
- [35] KITAURA H, MARAHLEH A, OHORI F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14):5169.

- [6] OZAKI T, HILLMANN A, BETTIN D, et al. High complication rates with pelvic allografts: Experience of 22 sarcoma resections[J]. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1996, 67(4):333-338.
- [7] 汤其元, 马亚萍, 张斌, 等. 骨组织再生工程中富血小板血浆的应用与研究进展[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(4):597-605.
- [8] 刘洋, 王文波. 富血小板血浆在骨修复中的机制及应用[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9):2041-2046.
- [9] 劳永锵, 潘海文, 胡永波, 等. 微创激素注入结合自固化磷酸钙人工骨修复骨囊肿患儿骨缺损的疗效[J]. *江苏医药*, 2019, 45(11):1136-1140.
- [10] MASQUELET A, KANAKARIS N K, OBERT L, et al. Bone repair using the masquelet technique[J]. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 2019, 101(11):1024-1036.
- [11] 徐皓月, 杨明辉, 黄飞, 等. 诱导膜技术治疗下肢骨缺损的研究进展[J]. *局解手术学杂志*, 2024, 33(10):922-926.
- [12] 谭淋云, 王一天, 虎鑫, 等. 股骨近段瘤性骨缺损修复与重建研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2024, 38(10):1269-1275.
- [13] 成杰, 丁银亮, 赵海燕, 等. 锂生物材料在骨缺损修复的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31(20):1865-1869.
- [14] BALDWIN P, LI D J, AUSTON D A, et al. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery[J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2019, 33(4):203-213.
- [15] WANG W H, YEUNG K W K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review[J]. *Bioactive Materials*, 2017, 2(4):224-247.
- [16] SHANG F Q, YU Y, LIU S Y, et al. Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(3):666-683.
- [17] 吴煌超, 孙劲, 刘汉胤. 富血小板血浆治疗骨折的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31(16):1493-1496.
- [18] 周斌, 廖琦. 富血小板血浆促进骨修复的机制及应用[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(33):6228-6232.
- [19] EVERTS P A, VAN ERP A, DESIMONE A, et al. Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine[J]. *Platelets*, 2021, 32(2):163-174.
- [20] DALLARI D, SAVARINO L, STAGNI C, et al. Enhanced tibial osteotomy healing with use of bone grafts supplemented with platelet gel or platelet gel and bone marrow stromal cells[J]. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 2007, 89(11):2413-2420.
- [21] CARRAGEE E J, COMER G C, SMITH M W. Local bone graft harvesting and volumes in posterolateral lumbar fusion: a technical report[J]. *The Spine Journal*, 2011, 11(6):540-544.
- [22] SUN Y, FENG Y, ZHANG C Q, et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects[J]. *International Orthopaedics*, 2010, 34(4):589-597.

(收稿日期:2025-05-06)

(上接第74页)

- [36] MCCABE L, BRITTON R A, PARAMESWARAN N. Prebiotic and probiotic regulation of bone health: role of the intestine and its microbiome[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2015, 13(6):363-371.
- [37] LUCAS S, OMATA Y, HOFMANN J, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss[J]. *Nature Communications*, 2018, 9:55.
- [38] HYAMS J S, DAVIS THOMAS S, GOTMAN N, et al. Clinical and biological predictors of response to standardised paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study[J]. *The Lancet*, 2019, 393(10182):1708-1720.
- [39] 宋寒冰, 李雪, 申意伟, 等. 基于菌群 16S 测序技术探究益和方对小鼠脂质代谢和骨髓炎症因子以及肠道微生态的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(5):70-76.
- [40] MOROTOMI M, NAGAI F, SAKON H, et al. *Paraprevotella clara* gen. nov., sp. nov. and *Paraprevotella xylaniphila* sp. nov., members of the family 'Prevotellaceae' isolated from human faeces[J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2009, 59(8):1895-1900.
- [41] HALL J A, BOULADOUX N, SUN C M, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses[J]. *Immunity*, 2008, 29(4):637-649.
- [42] 苏积亮, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 基于中医肝、脾、肾三脏探讨肠道微生态与骨质疏松症关系[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(7):16-18.

(收稿日期:2025-05-09)