

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250914003

基于肠道菌群探讨中药防治骨关节炎研究进展

张 嘉¹, 邢 涛^{2,3}, 姚兴璋², 姚 辉², 李冰霞¹, 夏吉杰¹, 杨 荣¹, 赵庆基¹

1. 甘肃中医药大学(甘肃 兰州 730000); 2. 甘肃省中医院(甘肃 兰州 730050); 3. 甘肃省中医药研究院(甘肃 兰州 730050)

【摘要】 骨关节炎(OA)是骨科常见的致残性关节疾病,其发生发展与肠道菌群及其代谢产物关系密切。中药具有多成分、多靶点、多途径发挥疗效的特点,是治疗OA的重要手段。通过梳理相关研究成果,从肠道菌群及其代谢产物与OA的相关性入手,围绕炎症介导与免疫稳态探讨中药对OA的防治作用与机制,完善“中药-菌群-炎症”关联网络,以期为后续临床转化提供理论参考。

【关键词】 骨关节炎;肠道菌群;中药;作用机制;炎症;免疫;研究进展

Research progress in Chinese materia medica for osteoarthritis prevention and treatment based on gut microbiota

ZHANG Jia¹, XING Tao^{2,3}, YAO Xingzhang², YAO Hui², LI Bingxia¹, XIA Jijie¹, YANG Rong¹, ZHAO Qingji¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China; 3. Gansu Institute of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a common disabling joint disease in orthopedics. The occurrence and progression of OA are closely associated with gut microbiota and their metabolites. Chinese materia medica (CMM) is characterized by its multi-component, multi-target and multi-pathway therapeutic effects, serving as an important strategy for OA treatment. By reviewing relevant research findings, this paper starts with the correlation between gut microbiota, their metabolites and OA, discusses the preventive and therapeutic effects and mechanisms of CMM on OA from the perspectives of inflammation mediation and immune homeostasis, and improves the "CMM-microbiota-inflammation" regulatory network, aiming to provide a theoretical reference for subsequent clinical translation.

Keywords: osteoarthritis; gut microbiota; Chinese materia medica; mechanism of action; inflammation; immunity; research progress

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是骨科常见的致残性关节疾病,其特征是关节软骨退行性改变、软骨基质降解、软骨下骨微结构改变、骨赘形成和滑膜炎,临床主要表现为受累部位剧烈疼痛,关节肿

胀、畸形和活动受限^[1]。据调查,2024年全球范围内OA的病例数已超过5亿,影响了全球7.6%的人口^[2-3],极大地增加了社会医疗成本,令患者生活质量下降,心理健康亦受到负面影响^[4]。肠道菌群是人体肠道中细菌的总称,是一个复杂、密集且动态变化的生态系统,其在OA的发生发展过程中起到重要作用^[5]。肠道和关节通过“肠-关节轴”连接,稳定的肠道菌群能减缓全身低度炎症的发展,并减少促炎性细胞因子的表达^[6-7]。中药治疗OA具有一定优势,能够调节机体自身免疫、有效减缓软骨退行性改变,从而延缓OA进程,且不良反应少、不易产生耐药^[8]。本文通过梳理相关研究成果,从肠道菌群及其代谢产物与OA的相关性入手,围绕炎症介

[基金项目] 甘肃省科技厅联合科研基金一般项目(23JRRA1533);甘肃省中医药管理局高水平重点管理课题(GZKZ-2024-7);甘肃省药品监督管理局科技项目(2023GSMPA044)

[作者简介] 张嘉,男,硕士研究生,主要从事中医药治疗骨伤疾病研究工作

[通信作者] 邢涛,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: 504199136@qq.com

导与免疫稳态探讨中药对 OA 的防治作用与机制,完善“中药-菌群-炎症”关联网络,以期为后续临床转化提供理论参考。

1 肠道菌群及其代谢产物概述

肠道菌群由细菌、古细菌、真核生物等构成,人类肠道中包含 1 000~2 000 种细菌,基因数量达 35 000 种以上,但占主导地位的是拟杆菌门及厚壁菌门,其次是放线菌门、变形菌门等^[9-10]。其相关代谢产物也极其丰富,如脂多糖(LPS)、短链脂肪酸(SCFAs)、色氨酸(Trp)等^[11]。肠道菌群及其代谢产物在人体内发挥着许多重要功能,能够在一定条件下共存,共同维持肠道微生态的稳定^[12]。

2 肠道菌群及其代谢产物与 OA 的相关性

肠道菌群及其代谢产物与 OA 的发生关系密切,研究^[13]发现,OA 患者肠道中粪拟杆菌、寻常拟杆菌和均匀拟杆菌丰度显著降低,大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、福氏志贺氏菌和唾液链球菌丰度显著增加。肠道微生态失衡不仅会加剧肠道屏障损害,还会导致慢性炎症和免疫反应发生,进而损伤软骨细胞,增加 OA 发生的风险^[14]。

2.1 肠道菌群及其代谢产物与炎症 肠道菌群失调会导致肠道中肠毒素浓度增加,驱动炎症反应,影响肠道屏障的完整性,进而加速关节软骨退变及骨组织变化,促使 OA 发展^[14-15]。LPS 具有免疫激活特性,微量的 LPS 对人类宿主有利,但高水平的 LPS 会诱发强烈的炎症反应^[16]。LPS 可通过 Toll 样受体 4 (TLR4)途径介导促炎性细胞因子的产生,激活巨噬细胞,进一步加剧关节炎症并加快关节软骨降解^[17]。SCFAs 是对人类健康至关重要的微生物代谢物,可以通过直接影响肠上皮细胞、吞噬细胞、B 细胞和浆细胞,以及调节效应 T 细胞的分化等途径发挥抗炎作用,其水平与肠道炎症、自身免疫性疾病有关^[18-19]。菌群失调可导致代谢紊乱,SCFAs 水平降低,肠道通透性增加,从而引发系统性炎症^[20]。以 Trp 为代表的氨基酸代谢衍生物如 5-羟色胺(5-HT),已被证实与骨代谢等全身多种代谢过程密切相关^[21]。

肠道菌群是有效的炎症调节剂,调节肠道菌群组成不仅能够抑制促炎性细胞因子及其相关信号通路的表达,还能加速黏膜修复,从而为 OA 患者提供治疗益处^[22]。

2.2 肠道菌群及其代谢产物与免疫 免疫系统是

维持肠道菌群和宿主共生关系的桥梁,失调的肠道菌群可以通过刺激软骨细胞、破坏免疫反应稳态等途径影响机体整体的免疫功能,从而诱导 OA 的发生^[23]。肠道菌群不仅可以直接刺激抗炎 T 细胞反应,还可以通过其表面抗原和软骨细胞抗原形成共同抗原模拟物,进而触发交叉抗炎 T 细胞反应,其代谢产物亦能参与免疫调节^[24]。重塑失调的肠道菌群,可调节免疫反应,增强 OA 治疗效果^[25-26]。

3 中药通过调节肠道菌群及其代谢产物防治 OA

3.1 炎症介导

3.1.1 中药-菌群-炎症 炎症反应是 OA 发展的核心环节,白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等是关键炎症因子^[27],TLR4/髓样分化因子 88(MyD88)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路、核因子 κ B(NF- κ B)信号通路则是关键信号通路^[28]。

从桑椹果实中提取的粗桑多糖被证明可通过调节肠道菌群来延缓 OA 进展,其可以显著降低 OA 大鼠肠道中拟杆菌和放线菌的百分比、增加脱硫杆菌门和疣微菌门的丰度,并能有效降低大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 和 NO 等促炎性细胞因子水平及基质金属蛋白酶(MMP)-13 表达,防止软骨基质丢失及软骨下骨退化^[29]。桂皮醛是桂皮的有效成分,该成分可通过提高肠道内韦荣氏球菌科、考拉杆菌属、消化球菌科的占比,改善 OA 兔模型肠道菌群失衡状态,进而减轻关节滑膜组织炎症^[30]。姜黄素是姜科植物姜黄的主要活性成分,其可升高 OA 患者肠道内毛螺菌科 UCG001 属、双歧杆菌和乳杆菌丰度^[31]。上述菌属不仅能够与肠上皮细胞相互作用,刺激紧密连接蛋白表达,增强物理屏障作用,阻止 LPS 等有害物质进入血液,还可以抑制大肠杆菌增殖,维持肠道菌群平衡,间接保护肠道屏障的功能;此外,相关代谢产物如 SCFAs 具有抗炎和抗氧化特性,能调节免疫细胞活性,从而减轻全身炎症,抑制 OA 进程。Hu^[32]等研究发现,雷公藤提取物可以调节小鼠肠道菌群构成,调控 TLR4/MyD88/MAPK 信号通路,从而修复肠道屏障,有效阻止细菌通过肝肠循环进入关节,延缓 OA 进程。通过宏基因组分析,Kang 等^[33]发现没食子酸可以降低 OA 模型大鼠肠道中利吉尔乳杆菌属的丰度,增加阿德勒克罗伊茨菌属、布劳特氏菌属和阿克曼氏菌属的丰度,并通过免疫系统下调 NF- κ B 通路中蛋白质的表达,降低血清 IL-6、

环氧化酶-2(COX-2)和MMP-9水平,从而改善OA相关的炎症和纤维化。

宋莎丽等^[34]研究发现,自拟补肝健脾壮筋汤(药物组成为泽泻、川牛膝、茯苓、熟地黄、续断、牡丹皮、山药、杜仲、桑寄生、当归、地龙、甘草)能降低OA患者肠道中双歧杆菌属、颗粒链菌属、放线菌属、孪生球菌属的相对丰度,以及血清中蛋白聚糖(PG)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平,提示该方能够改善肠道菌群结构,调节软骨基质代谢水平,抑制炎症因子释放,进而对OA发挥治疗作用。

3.1.2 中药-代谢产物-炎症 谢新宇等^[35]研究发现,乌头汤水提物可调控LPS诱导的大鼠软骨细胞中NF- κ B信号通路中的关键调节因子NF- κ B p65亚基(NF- κ Bp65)、I κ B激酶复合物(IKK)、磷酸化I κ B蛋白(pI κ B)表达,在一定程度上抑制炎症反应,进而延缓LPS诱导的软骨细胞退变进程,预防OA的发生。骨碎补的标志性单体成分柚皮苷可逆转由LPS诱导软骨细胞活力下降的趋势,降低OA患者关节软骨细胞中IL-6、TNF- α 、NO和前列腺素E₂(PGE₂)的浓度,减少炎症介质释放,并抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和COX-2的表达,影响NF- κ B信号通路中关键蛋白的磷酸化,进而减轻OA炎症反应^[36]。白芍是治疗OA的常用中药,白芍总苷是白芍最主要的活性成分。白芍总苷可以降低OA患者软骨组织中IL-1 β 、TNF- α 、MMP-13的表达水平,对LPS诱导的关节炎症具有显著的抑制作用^[37]。庞运芬等^[38]研究发现,肉苁蓉的有效成分松果菊苷可以下调LPS诱导的大鼠软骨细胞中MMP-13、IL-1 β 、iNOS的表达,逆转LPS对糖胺聚糖(GAG)的抑制,从而减缓软骨组织坏死进程。Lan等^[39]研究发现,槲皮素可以增加OA模型大鼠粪便样本中乙酸和丙酸的浓度,调节SCFAs的含量,进而对OA发挥治疗作用。

赵晨洋等^[40]研究发现,独活-秦艽多糖提取物可以通过选择性富集拟杆菌门、厚壁菌门、瘤胃球菌科等产SCFAs菌群,同时抑制梭菌纲UCG-014属、罗姆布茨菌属等有害菌群,并调节肠道菌群整体结构(如厚壁菌门/拟杆菌门比例),从而促进SCFAs的生成。龟鹿二仙胶(药物组成为龟甲胶、鹿角胶、枸杞子、人参)通过提升大鼠肠道中乳杆菌和双歧杆菌的丰度,能显著增加SCFAs的合成,并通过调控T细胞和促炎性细胞因子的表达缓解OA症状^[41-43]。

Trp代谢广泛存在于慢性炎症性疾病中,其代

谢过程与5-HT关系密切^[44-45]。5-HT作为体内重要的神经递质,在疼痛调节过程中起到关键作用,降低5-HT的含量和调节Trp代谢有助于改善OA症状^[46]。研究^[47]表明,丹参能够作用于中枢神经系统,通过调节血清中多巴胺和5-HT等神经递质的水平,显著提高痛阈并减轻疼痛感受。赵袁丰等^[48]发现,自拟补肾活血方(药物组成为淫羊藿、五味子、丹参、三七)能够缓解疼痛、提高关节功能,并能降低OA患者结肠组织IL-6、TNF- α 炎症水平和抑制5-HT、PGE₂疼痛介质的表达,调节骨 γ -羧基谷氨酰胺蛋白(BGP)、碱性磷酸酶(BALP)代谢水平,对OA治疗效果明确。

3.2 免疫稳态

3.2.1 中药-菌群-免疫 中药可以靶向肠道菌群及其代谢产物,通过调控免疫应答路径来重塑免疫环境,从而实现抗OA效果。Qin等^[49]研究发现,飞龙掌血提取物可以增加大鼠肠道中厚壁菌门和瘤胃球菌科相对丰度,减少链球菌丰度,并下调结肠中辅助性T细胞17(Th17)相关蛋白及IL-1 β 、IL-6表达,上调调节性T细胞(Treg)相关蛋白表达,最终恢复Th17/Treg平衡,抑制肠道局部炎症向关节“扩散”,增强机体免疫力,延缓OA发展。

独活寄生汤具有抗炎、止痛、调节免疫、抗氧化等功效^[50]。研究^[51]发现,独活寄生汤可调控OA模型大鼠肠道菌群结构,经其干预的OA大鼠肠道中拟杆菌门及弯曲菌门丰度降低,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路受到影响,而下调mTOR可减少氧化应激,保护关节细胞免受氧化损伤。独活寄生汤干预后,大鼠粪便中乳球菌属富集显著,该菌属可以增强免疫反应、减少炎症和促进肠道健康,从而对OA等疾病产生有益影响^[52]。

3.2.2 中药-代谢产物-免疫 枸杞子含有多糖、黄酮等多种活性成分,还富含多种营养物质以及硒、锌等微量元素,具有抗氧化、调节免疫等多种效应^[53]。罗青等^[54]以环磷酰胺诱导免疫低下的小鼠为模型,探究枸杞粉及其多糖对环磷酰胺致免疫低下小鼠免疫及肠道菌群的调节作用,结果发现其不仅能恢复免疫抑制小鼠的体质量和采食量,还能有效促进TNF- α 、IL-1 β 、 γ 干扰素(IFN- γ)表达和免疫球蛋白A分泌,以此激活T细胞、B细胞,增强免疫功能;不仅如此,枸杞粉及其多糖还能上调肠道菌群代谢物SCFAs表达,改善模型小鼠肠道菌群代谢功能,并恢复免疫稳态,对OA疗效确切。研究^[55]显

示,小檗碱能调节肠黏膜免疫稳态,维持肠黏膜屏障的结构和功能,并通过 Wnt/ β -catenin 途径保护肠道,减少肠道渗漏。小檗碱还可减少 LPS 释放,抑制滑膜成纤维细胞中 MMP-3 表达,从而间接保护软骨,预防 OA 发生^[56]。

中药通过调节肠道菌群及其代谢产物防治 OA 的作用机制见表 1。

表1 中药调节肠道菌群及其代谢产物防治OA的作用机制

名称	研究对象	靶点	效果
粗桑多糖 ^[29]	SD 大鼠	肠道菌群	肠道中拟杆菌↓、放线杆菌↓、脱硫杆菌↑、疣状微生物群↑,血清中 TNF- α ↓、IL-6↓、NO↓、MMP-13↓
桂皮醛 ^[30]	新西兰大白兔	肠道菌群	肠道中韦荣氏球菌科↑、考拉杆菌属↑、消化球菌科↑
姜黄素 ^[31]	OA 患者	肠道菌群	肠道中毛螺菌科 UCG001 属↑、双歧杆菌↑、乳杆菌↑、大肠杆菌↓,血清中 SCFAs↑、IL-1 β ↓、TNF- α ↓、IL-6↓
雷公藤提取物 ^[32]	C57BL/6 小鼠	TLR4/MyD88/MAPK 信号通路	TLR4/MyD88/MAPK 信号通路↓,修复肠屏障、阻碍细菌进入关节
没食子酸 ^[33]	SD 大鼠	肠道菌群	粪便中利吉尔乳杆菌属↓、阿德勒克罗伊茨菌属↑、布劳特氏菌属↑、阿克曼氏菌属↑,结肠组织中 NF- κ B↓、COX-2↓、MMP-9↓、IL-6↓
自拟补肝健脾壮筋汤 ^[34]	OA 患者	肠道菌群	肠道中双歧杆菌属↓、颗粒链菌属↓、放线菌属↓、李生球菌属↓,血清中 PG↓、COMP↓、IL-6↓、IL-1 β ↓、TNF- α ↓
乌头汤 ^[35]	SD 大鼠	LPS	软骨细胞中 NF- κ B p65↓、IKK↓、pI κ B↓,延缓 LPS 诱导的软骨细胞退变进程
柚皮苷 ^[36]	C28/I2 细胞	LPS	软骨细胞中 IL-6↓、TNF- α ↓、NO↓、PGE ₂ ↓、iNOS↓、COX-2↓,延缓 LPS 诱导的关节炎症
白芍总苷 ^[37]	OA 患者废弃软骨组织	LPS	软骨细胞中 IL-1 β ↓、TNF- α ↓、MMP-13↓,抑制 LPS 诱导的关节炎症
松果菊苷 ^[38]	SD 大鼠	LPS	结肠组织中 MMP-13↓、IL-1 β ↓、iNOS↓,逆转 LPS 对 GAG 的抑制、软骨损伤↓
槲皮素 ^[39]	SD 大鼠	SCFAs	粪便中乙酸↑、丙酸↑
独活-秦艽多糖提取物 ^[40]	SD 大鼠	SCFAs	粪便中拟杆菌门↑、厚壁菌门↑、瘤胃球菌科↑、SCFAs↑、梭菌纲 UCG-014 属↓、罗姆布茨菌属↓
龟鹿二仙胶 ^[41-43]	SD 大鼠	SCFAs	肠道中乳杆菌↑、双歧杆菌↑,结肠组织中 SCFAs↑、T 细胞↑,缓解关节腔的炎症反应
丹参 ^[47]	OA 患者	5-HT	血清中 5-HT↓,疼痛阈↑、疼痛感受↓
自拟补肾活血方 ^[48]	OA 患者	5-HT	结肠组织中 IL-6↓、TNF- α ↓、5-HT↓、PGE ₂ ↓、BGP↑、BALP↑
飞龙掌血提取物 ^[49]	SD 大鼠	肠道菌群	粪便中厚壁菌门↑、瘤胃球菌科↓,肠组织中 Th17 相关蛋白↓、IL-1 β ↓、IL-6↓、Treg↑,免疫功能↑
独活寄生汤 ^[50-51]	SD 大鼠	肠道菌群	粪便中拟杆菌门↓、弯曲菌门↓、乳球菌属↑,mTOR 信号通路↓,免疫功能↑
枸杞子 ^[54]	BALB/C 小鼠	肠道菌群	结肠组织中 TNF- α ↑、IL-1 β ↑、IFN- γ ↑、IgA↑、SCFAs↑、T 细胞↑、B 细胞↑
小檗碱 ^[55-56]	BALB / C 小鼠	Wnt/ β -catenin 信号通路	Wnt/ β -catenin 信号通路↓、结肠组织中 LPS↓、MMP-3↓,肠道渗漏↓

注:OA 为骨关节炎,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL 为白细胞介素,NO 为一氧化氮,MMP 为基质金属蛋白酶,SCFAs 为短链脂肪酸,NF- κ B 为核转录因子 κ B,PG 为蛋白聚糖,COMP 为软骨寡聚基质蛋白,IKK 为 I κ B 激酶复合物,pI κ B 为磷酸化 I κ B 蛋白,PGE₂ 为前列腺素 E₂,iNOS 为诱导型一氧化氮合酶,COX-2 为环氧化酶-2,GAG 为糖胺聚糖,5-HT 为 5-羟色胺,BGP 为骨 γ -羧基谷氨酸蛋白,BALP 为碱性磷酸酶,TLR4 为 Toll 样受体 4,MyD88 为髓样分化因子 88,MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶, β -catenin 为 β -联蛋白,LPS 为脂多糖,IFN- γ 为 γ 干扰素,IgA 为免疫球蛋白 A,Treg 为调节性 T 细胞,Th17 为辅助性 T 细胞 17,mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。“↑”代表上调,“↓”代表下调。

4 总结与展望

OA 是严重危害人类生活质量的致残性疾病,中药在其防治中展现出了独特的综合优势,既能通过标本兼治调节机体功能减轻患者症状,又能在多

靶点抑制关节炎进展方面发挥重要作用。虽然中药调控肠道菌群防治 OA 的研究日益深入,但仍面临诸多挑战。中药种类繁多、成分复杂且治疗靶点多样,同时 OA 发病机制极为复杂,中医药、肠道菌群与关节炎之间的具体作用机制研究深度不足,未

能细致化、条理化,有必要拓展对相关菌群代谢产物和信号通路的研究。且现有的研究大多以大鼠为研究对象,不能充分反映 OA 患者的生理及代谢特点,从而限制了研究成果的推广应用。应加强中药质量控制,深化与中医证型的结合,拓展研究对象,结合多组学技术构建中药-菌群代谢-炎症的多维调控模型,建立基于个体菌群特征的中药精准配伍体系,通过整合临床数据与人工智能算法优化用药策略,推动中医药从传统经验模式向菌群导向的精准治疗范式转化,全面揭示中药通过调节肠道菌群防治 OA 的具体机制,并为 OA 的预防与治疗提供更多解决方案。

参考文献:

- [1] ZHANG J Y, ZHANG S J, ZHOU Y, et al. KLF9 and EPYC acting as feature genes for osteoarthritis and their association with immune infiltration[J]. *Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 365.
- [2] LONG H B, LIU Q, YIN H Y, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(7): 1172-1183.
- [3] COURTIES A, KOUKI I, SOLIMAN N, et al. Osteoarthritis year in review 2024: epidemiology and therapy [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2024, 32(11): 1397-1404.
- [4] 刘建军, 齐鑫, 陈欣, 等. 肠道菌群与骨关节炎危险因素相关性的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(5): 602-607.
- [5] GASPAR M G, NÚÑEZ-CARRO C, BLANCO-BLANCO M, et al. Inflammaging contributes to osteoarthritis development and human microbiota variations and vice versa: A systematic review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2025, 33(2): 218-230.
- [6] MADHAN J, RISHI P R, NAVEEN J, et al. The gut-joint axis in osteoarthritis[J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e48951.
- [7] MALESZA I J, MALESZA M, WALKOWIAK J, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: A narrative review[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3164.
- [8] 鲍丙溪, 刘健, 万磊, 等. 中医药治疗骨关节炎疗效的系统评价与 Meta 分析[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(1): 218-222.
- [9] CHEN Y, ZHOU J, WANG L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625913.
- [10] RAMIRES L C, SANTOS G S, RAMIRES R P, et al. The association between gut microbiota and osteoarthritis: does the disease begin in the gut?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1494.
- [11] MA W W, HUANG Q Z, LIU K, et al. The role of intestinal microbiota and metabolites in intestinal inflammation [J]. *Microbiol Res*, 2024, 288: 127838.
- [12] JANGHYALA S M, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [13] WANG X, WU Y, LIU Y, et al. Altered gut microbiome profile in patients with knee osteoarthritis [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1153424.
- [14] WEI J, YANG Z, LI J, et al. Association between gut microbiome-related metabolites and symptomatic hand osteoarthritis in two independent cohorts [J]. *EBioMedicine*, 2023, 98: 104892.
- [15] LI Z, WANG Q, HUANG X, et al. Microbiome's role in musculoskeletal health through the gut-bone axis insights [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2410478.
- [16] ZHANG X, TIAN X, WANG Y, et al. Application of lipopolysaccharide in establishing inflammatory models [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279(Pt 4): 135371.
- [17] LOESER R F, ARBEEVA L, KELLEY K, et al. Association of increased serum lipopolysaccharide, but not microbial dysbiosis, with obesity-related osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(2): 227-236.
- [18] MIRZAEI R, AFAGHI A, BABAKHANI S, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111619.
- [19] MANN E R, LAM Y K, UHLIG H H. Short-chain fatty acids: Linking diet, the microbiome and immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577.
- [20] LONGO U G, LALLI A, BANDINI B, et al. Role of the gut microbiota in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondylarthritis: An update on the gut-joint axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3242.
- [21] GREENBAUM J, LIN X, SU K J, et al. Integration of the human gut microbiome and serum metabolome reveals novel biological factors involved in the regulation of bone mineral density [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 853499.
- [22] 江胜虎, 沈彬. 肠道菌群失调与骨关节炎关系的研究进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2023, 37(3): 371-376.
- [23] HAO X, SHANG X, LIU J, et al. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 42.
- [24] SUN C, ZHOU X, GUO T, et al. The immune role of the intestinal microbiome in knee osteoarthritis: A review of the possible mechanisms and therapies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1168818.
- [25] SONG J, FU J. Association between dietary index for gut microbiota and osteoarthritis in the US population: The mediating role of systemic immune-inflammation index [J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1543674.
- [26] PRINZ E, SCHLUPP L, DYSON G, et al. OA susceptibility in mice is partially mediated by the gut microbiome, is transferable via microbiome transplantation and is associated with immunophenotype changes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(3): 382-393.
- [27] WEI Z, LI F, PI G. Association between gut microbiota and osteoarthritis: A review of evidence for potential mechanisms and therapeutics [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 812596.

- [28] LABINSKY H, PANIPINTO P M, LY K A, et al. Multiparameter analysis identifies heterogeneity in knee osteoarthritis synovial responses[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72: 598-608.
- [29] ZHENG Y Z, CHEN Q R, YANG H M, et al. Modulation of gut microbiota by crude mulberry polysaccharide attenuates knee osteoarthritis progression in rats[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 2): 129936.
- [30] 谢坤铭. 膝关节炎患者肠道菌群与代谢变化及桂皮醛对兔膝关节炎模型肠道菌群及巨噬细胞极化影响的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [31] ZHENG H, WEI H, TIAN B, et al. Exploring therapeutic targets of curcumin for knee osteoarthritis via the gene-gut microbiota-plasma metabolite axis: An observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(39): e44666.
- [32] HU J, NI J, ZHENG J, et al. Tripterygium hypoglaucum extract ameliorates adjuvant-induced arthritis in mice through the gut microbiota[J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(10): 730-744.
- [33] KANG J, JIE L, LU G, et al. Gallic acid ameliorates synovial inflammation and fibrosis by regulating the intestinal flora and its metabolites[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 490: 117033.
- [34] 宋莎丽, 荣红亮, 闫海芳, 等. 基于靶靶辨证下自拟补肝健脾壮筋汤治疗膝骨关节炎的效果观察[J]. *医学理论与实践*, 2025, 38(17): 2952-2954.
- [35] 谢新宇, 梅阳阳, 付长龙, 等. 乌头汤对脂多糖诱导大鼠软骨细胞炎症反应的影响[J]. *风湿病与关节炎*, 2020, 9(3): 1-5.
- [36] 张若熙, 田锋祥, 周玲玲, 等. 柚皮苷调控 NF- κ B 信号通路缓解软骨细胞炎症损伤的作用机制研究[J]. *江苏中医药*, 2023, 55(5): 71-74.
- [37] 陈谱, 阮安民, 周俊, 等. 白芍总苷对骨关节炎软骨细胞炎症及退变的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(29): 4614-4618.
- [38] 庞运芬, 雷丹青. 松果菊苷对脂多糖诱导的骨关节炎软骨细胞增殖及炎症特征的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(3): 410-415.
- [39] LAN H, HONG W, QIAN D, et al. Quercetin modulates the gut microbiota as well as the metabolome in a rat model of osteoarthritis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6240-6250.
- [40] 赵晨洋, 张园媛, 周娇, 等. 独活-秦艽对膝骨关节炎模型大鼠的影响及其作用机制研究[J]. *中医正骨*, 2025, 37(5): 30-41.
- [41] 顾富城, 杨美鑫, 吴伟欣, 等. 龟鹿二仙胶对膝骨关节炎大鼠肠道菌群的影响: 机器学习与 16S rDNA 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 30(4): 1058-1072.
- [42] 耿秋东, 葛海雅, 王和鸣, 等. 基于网络药理学探讨龟鹿二仙胶治疗骨关节炎的作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(8): 1229-1236.
- [43] CHOU Y J, CHUU J J, PENG Y J, et al. The potent anti-inflammatory effect of Guilu Erxian Glue extracts remedy joint pain and ameliorate the progression of osteoarthritis in mice[J]. *Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 259.
- [44] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 716-724.
- [45] XUE C, LI G, ZHENG Q, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1304.
- [46] TAN X, ZHENG D, LIN Q, et al. Confirmation of pain-related neuromodulation mechanism of Bushen Zhuangjin Decoction on knee osteoarthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117772.
- [47] 王苗, 乔利, 绪扩, 等. 丹参镇痛药理作用的研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(11): 4167-4177.
- [48] 赵袁丰, 陈初亮, 杨云, 等. 自拟补肾活血方破壁饮片联合关节腔注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床疗效[J]. *河北中医药学报*, 2025, 40(2): 28-32.
- [49] QIN H G, FU Y L, ZHOU K, et al. Toddalia asiatica extract attenuates adjuvant-induced arthritis by modulating colon Th17/Treg balance and colony homeostasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116542.
- [50] 陈绍华, 季芳, 梁倩倩, 等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎的作用机制与临床研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(12): 22-26.
- [51] 卢一帆, 徐无忌, 熊辉, 等. 基于 16S rDNA 测序分析独活寄生汤对膝骨关节炎大鼠肠道菌群的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(12): 2277-2285.
- [52] DARBY T M, OWENS J A, SAEEDI B J, et al. *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* is an efficacious beneficial bacterium that limits tissue injury in the intestine[J]. *iScience*, 2019, 12: 356-367.
- [53] 马丽娟, 霍鹏超, 孙梦茹, 等. 黑果枸杞化学成分和药理活性的研究进展[J]. *中草药*, 2020, 51(22): 5884-5893.
- [54] 罗青, 禄璐, 闫亚美, 等. 枸杞粉及其多糖对环磷酰胺致免疫低下小鼠免疫及肠道菌群的调节作用[J]. *食品科学*, 2022, 43(11): 137-148.
- [55] DONG Y, FAN H, ZHANG Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1381-1397.
- [56] 吴茂兰, 翁家俊, 崔黎, 等. 基于肠道菌群的中药防治高血脂症及降低其相关危险因素的研究进展[J]. *中成药*, 2023, 45(8): 2642-2650.

编辑: 严 林

收稿日期: 2025-09-14