

基于“肠-关节”轴探讨肠道微生物对膝骨关节炎的影响

谭春霞¹, 杨娜娜¹, 齐翎羽¹, 林璐璐¹, 李月婕¹, 杨静雯^{1,2}, 刘存志^{1,2}, 石广霞^{1,2}

(1. 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学国际针灸创新研究院, 北京 100029)

摘要: 近年来, 随着微生物组学的飞速发展, 现代医学提出了“肠-关节”轴概念。“肠-关节”轴在肠道微生物和关节疾病中扮演着重要角色。肠道微生物的紊乱导致慢性系统性低度炎症, 进而加重骨关节炎的病理进程。调节肠道微生物的平衡可能会通过抑制胃肠或膝关节局部的免疫炎症反应来改善膝骨关节炎的症状。笔者基于“肠-关节”轴探讨肠道微生物对膝骨关节炎的潜在影响, 以及肠道微生物治疗膝骨关节炎的可行性。

关键词: “肠-关节”轴; 肠道微生物; 膝骨关节炎; 骨关节炎; 低度炎症

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2022)05-0461-06

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0461

引文格式: 谭春霞, 杨娜娜, 齐翎羽, 等. 基于“肠-关节”轴探讨肠道微生物对膝骨关节炎的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 461-466.

Effects of Intestinal Microorganisms on Knee Osteoarthritis Based on "Gut-Joint" Axis

TAN Chun-xia¹, YANG Na-na¹, QI Ling-yu¹, LIN Lu-lu¹, LI Yue-jie¹, YANG Jing-wen^{1,2}, LIU Cun-zhi^{1,2}, SHI Guang-xia^{1,2}

(1. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. International Acupuncture and Moxibustion Innovation Institute, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT: In recent years, with the rapid development of microbiology, the concept of "gut-joint" axis has been put forward in modern medicine. The "gut-joint" axis plays an important role in intestinal microorganisms and joint diseases. Disturbance of intestinal microorganisms leads to chronic systemic low-grade inflammation, which further aggravates the pathological course of osteoarthritis. Regulating the balance of intestinal microorganisms may improve the symptoms of knee osteoarthritis by suppressing local immune inflammatory responses in the gastrointestinal tract or the knee. Based on the "gut-joint" axis, this paper discusses the potential effects of intestinal microorganisms on knee osteoarthritis, and the potential ways of treatment of knee osteoarthritis.

KEYWORDS: gut-joint axis; intestinal microorganisms; knee osteoarthritis; osteoarthritis; low-grade inflammation

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种高度流行和致残的疾病,影响全球7%以上的人(约5.28亿人)其中膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)约占85%^[1-2]。据估计,在60岁或以上的老年人中, KOA的患病率在男性中约为10%,在女性中约为13%^[3]。全球寿命的延长、饮食习惯和生活方式的改变、老龄化及肥胖流行等社会趋势,增加了KOA的患病率,因此对KOA的防治应该引起重视^[4]。在KOA患者中发现,血液中存在促炎因子/抑炎因子的比例失衡,促炎因子水平升高,抑炎因子水平降低,患者长期处于一种慢性低度炎症反应的状态^[5]。近年来,肠道微生物逐渐成为关节性炎症疾

病中的关注热点,肠道微生物失调和OA的发展息息相关^[6-7]。伴随着微生物组学研究的进展,现代医学提出了“肠-关节”轴的概念即肠道和关节之间紧密相连,肠道的疾病可能诱发关节部位发生病变,相反,关节疾病也可影响肠道,两者相互关联^[8]。肠道微生物可以正向地调节宿主的免疫系统,发挥免疫调节效应^[9],保护免受病原微生物侵害^[10],维持正常的生理功能。笔者拟从“肠-关节”轴角度阐释肠道微生物与KOA之间的相关性,探讨基于“肠-关节”轴来防治KOA的潜在方法。

1 “肠-关节”轴的现代医学生物学证据

“肠-关节”轴的概念在1997年首次被提出,挪

收稿日期: 2021-10-19

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1712101)

第一作者: 谭春霞,女,硕士研究生 E-mail: 1102552293@qq.com

通信作者: 石广霞,女,副教授,主要从事针刺治疗疼痛的临床和机制研究 E-mail: shiguangxia2008@126.com

威奥斯陆大学教授 Brattzaeg 认为“肠-关节”轴可能是免疫细胞从肠道黏膜向滑膜发炎部位的血管归巢,表明肠道免疫和慢性关节疾病之间存在联系^[11]。欧洲骨质疏松症、欧洲骨关节炎和欧洲肌肉骨骼疾病学会专家提出肠道微生物群是 OA 的主要潜在风险因素之一^[12]。肠道微生物群数量和质量的改变引起肠道微生物生态失调已被证明会维持慢性系统性低度炎症,从而增强骨关节炎的病理进程^[12]。笔者就“肠-关节”轴作用机制综述如下。

1.1 肠黏膜细胞归巢至滑膜

生理状态下,肠腔内寄生着大量结构复杂的菌群,而肠壁中存在众多功能强大的淋巴细胞,两者以肠黏膜为界,相互影响并制约,长期处于动态平衡的状态^[13]。肠道微生物生态失调和胃肠道黏膜屏障的改变导致肠道炎症的发生^[14]。肠道炎症可能增加肠道的通透性,使得肠内的抗原向肠外迁移引发全身系统性低度炎症,从而影响关节炎的病程^[15-16]。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖(Peptidoglycan, PGN)等肠道微生物的代谢物在一定条件下可能增加肠道的通透性,促进系统性低度炎症的发生^[16],且肠道通透性的增加被认为是关节炎的发病机制之一^[17]。肠道微生物的紊乱以及肠道炎症产生的细胞因子有可能通过淋巴循环、体循环影响肠道外的系统组织,并且在趋化因子和黏附分子的引导下进入关节导致关节炎^[18-19]。

肠道黏膜效应细胞能够结合滑膜血管相关受体,向关节组织内迁移,加重关节炎症反应。免疫细胞因子在肠道归巢主要取决于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素及其内皮配体黏膜地址素细胞黏附分子-1的表达^[20],而在早期脊柱关节炎(Spondyloarthropathies, SpA)患者中,炎症的滑膜组织中富集 $\alpha 4\beta 7$ 整合素,提示关节滑膜部位的细胞因子来自肠道黏膜^[20]。机体炎症过程中,血液循环中促炎因子的增加可上调TNF配体相关分子(TNF-like cytokine 1A, TL1A)的含量,TL1A的受体(Death Receptor 3, DR3)在各种免疫细胞表面表达,TL1A/DR3又促进肠外炎症发展从而发生系统性低度炎症^[21]。在TL1A/DR3的驱使下,巨噬细胞可能在肠内摄取细菌成分,随后进入体液循环并在肠外依赖p-选择素与滑膜组织中的血管结合^[21]。与此同时,外周血淋巴系统的T细胞中高表达非肠道特异性黏附配体[极晚期抗原-4(Very late antigen-4, VLA-4)、淋巴细胞功能相关抗原-1(Lymphocyte function associated antigen-1, LFA-

1)]^[22]。先前的研究证明在LFA-1和VLA-4的作用下,外周血淋巴细胞或滑膜液淋巴细胞可以与滑膜部位结合^[23]。携带外源性抗菌素的巨噬细胞进入滑膜组织,从而感染滑膜组织或产生炎症效应^[21]。滑膜炎的发生进一步导致滑膜部位血管内皮细胞活化^[23]。活化的内皮细胞高表达p-选择素,显著促进血液中的免疫细胞优先归巢至关节炎部位^[23]。滑膜血管内皮细胞的持续激活,导致滑膜局部结合抗原的增加,促进细胞免疫反应,最终可能促进慢性关节炎的发展。

1.2 肠道微生物作用于关节

在饮食、年龄、性别、运动等外界环境因素影响下,肠道微生物失调,肠内的细菌可能通过免疫细胞运输到滑膜,造成关节免疫紊乱^[11-12]。Berthelot等^[24]在OA和类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)的滑膜中发现了肠道微生物组的DNA,这可能是因为仍然存活的肠道微生物通过血液从肠道转移到了关节^[25]。OA早期发生的软骨血管生成可以促进细菌或菌群部分产物短暂迁移至更深的软骨层^[26],从而导致局部的生物紊乱、低度炎症、软骨退化和OA恶化^[27]。

肠壁通透性增强后,肠内微生物群或其代谢产物渗透到肠外^[28],进入血液循环,在关节局部定植可引发关节内的炎症反应^[29]。一项粪菌移植研究显示,在半月板和韧带损伤模型的无菌小鼠中移植KOA患者的粪菌后,膝关节局部病理改变比模型对照组更明显,肠道的通透性增加了,而膝关节局部和全身的炎症反应也明显增强^[30]。大肠杆菌和牛链球菌可以促进抗坏血酸降解,促进促炎反应,从而促进炎症性关节炎的发展^[31]。在HLA-B27转基因大鼠中,正常饲养条件下会发生关节炎,而在无菌状态下饲养则可防止肠道和关节炎^[27]。

微生物可以通过模式识别受体(Pattern Recognition Receptors, PRRs)识别免疫调节因子,发生免疫应答。趋化因子、黏附因子、促炎细胞因子和抗炎细胞因子等免疫调节因子,在炎症性的骨关节疾病中发挥重要作用^[32]。由细菌分泌或在细胞死亡后存留的脂多糖、肽聚糖、鞭毛蛋白和细胞游离DNA等微生物相关分子(Microbial Associated Molecules, MAMPs),可通过肠道内皮屏障进入体循环^[33]引起局部炎症,从而影响关节炎的进程。例如LPS是一种内毒素,与多种革兰阴性病原体外膜有关,是先天免疫系统的经典激活因子。它可以从肠道向循环系

统迁移,并促进低度炎症形成^[34],从而影响全身的生理功能。在25名KOA患者中,LPS的水平越高,KOA患者的症状就越严重^[35],提示LPS和KOA患者的症状显著正相关。PGN是细菌细胞壁的主要组成成分,可诱导机体产生炎症反应和免疫应答^[36]。在体外实验中,Schrijver等^[37]发现PGN可以直接刺激滑膜成纤维细胞,诱导基质金属蛋白酶和促炎细胞因子的表达,进而加重关节炎的病理状态。

2 基于“肠-关节”轴治疗膝骨关节炎的可行性探讨

性别、年龄、种族、饮食、肥胖、代谢、免疫和生活

习惯等都是关节炎和肠道微生物的共同影响因素^[12,16]。在各种影响因素干扰下,肠道微生物的失调可能招募体循环或者淋巴循环中的免疫细胞因子,诱导肠道局部的低度炎症^[38]。肠道局部的炎症因子向肠外浸润,在血管中蔓延可能导致发生全身系统性低度炎症。肠道局部炎症的细胞因子随着体循环或淋巴循环到达机体的各个部位,在趋化因子、黏附分子等细胞因子的驱动下到达关节,与关节滑膜局部的免疫细胞表面的受体结合,从而发生免疫反应,这可能促进OA的发生和发展^[21,30](图1)。

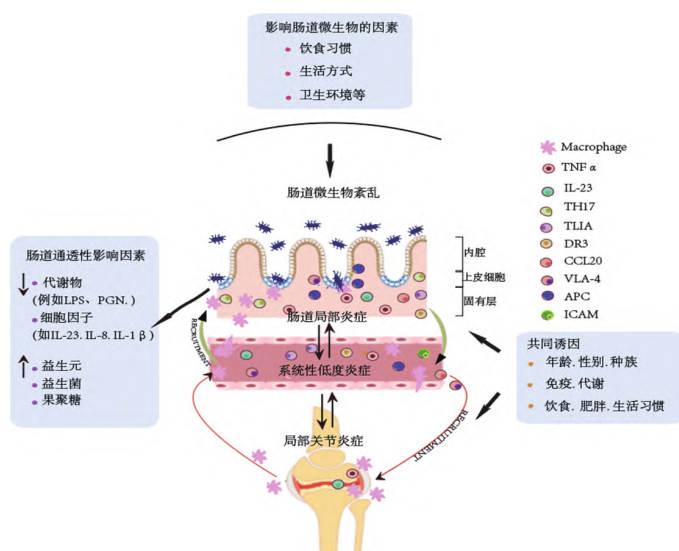


图1 “肠-关节”轴的可能免疫反应机制^[29,39]

Fig. 1 Immune response mechanisms of the "Gut-Joint" Axis

从“肠-关节”轴角度出发,通过调节肠道微生物,改善低度炎症反应,可能有利于KOA损伤的恢复。这或许可以作为一个潜在的干预靶点预防和治疗KOA。

2.1 补充外源性微生物

通过补充微生物来调节微生态失调和代谢功能障碍可能会防止膝关节损伤的发展^[40]。例如益生元能通过积极地改变肠道菌群,降低全身炎症反应,并保护KOA啮齿类动物模型的关节软骨^[41]。在单碘乙酸盐(Monoiodoacetate, MIA)诱导的KOA期间,施用益生元显著降低了大鼠膝关节软骨中促炎细胞因子的表达^[42]。在HFS饮食诱导的肥胖大鼠膝关节损伤的模型中,益生元纤维补充和有氧运动2种干预措施的单独疗法和结合疗法均改善了膝关节损伤^[41]。2种单独疗法的结果都没有显著改变大鼠体脂的含量,其中有氧运动不会影响肠道微生物群,主要影响宿主参数,可能有助于维持骨转换的稳态^[41]。益生

元纤维补充可以预防血脂异常,直接调节肠道菌群向有利的方向发展,可能通过增加双歧杆菌的丰度降低血清内毒素水平来维持膝关节内环境平衡^[41]。双歧杆菌已被证明可显著降低促炎因子白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子-α (Tumor necrosis factor, TNF-α) 的产生,上调紧密连接蛋白 Occludin、Claudin-3 和 ZO-1 的表达,降低肠道通透性,从而保护肠道屏障^[43]。在豚鼠自发性OA模型中,口服双歧杆菌 CBi0703 能显著改善软骨结构,并具有全面的关节保护作用^[44]。Schottet等^[45]研究了高脂饮食喂养诱导的肥胖小鼠模型体内的微生物群落变化,当肥胖小鼠补充了不可消化的低聚果糖纤维时,并不能减少肥胖小鼠的体脂率,但可缓解肠道微生物的失调,而且OA的进程也基本停止。因此控制肠道微生物群被认为是一种可行的改善肥胖相关OA疾病的治疗策略^[45]。靶向肠道微生物及代谢产物,改善肠黏膜通透性,使紊乱的肠道微生物恢复正常状态,有可能

预防或减轻 OA 病程的发展。

2.2 针刺治疗

针刺可以增加有益菌群并降低致病菌群,通过改变肠道微生物的组成调节免疫炎症反应,达到治疗疾病的作用^[46-47]。电针可通过改变肠道微生物多样性及代谢成分^[48],调节免疫平衡^[49],改善慢性低度炎症的状态达到治疗关节炎症的效果。KOA 患者有结肠黏膜通透性增加的病理现象^[50],而针刺可调节肠道微生物结构,增加肠道微生物的多样性及上调肠屏障相关益生菌丰度,并介导紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 表达水平升高从而促进肠紧密连接^[51]。本课题组关于电针调节 KOA 患者肠道微生物的最新研究中发现,在电针治疗 KOA 中,与无有效应答率的患者相比,有效应答率的患者显著降低了致病菌链球菌的丰度,同时也增加了有益菌拟杆菌的丰度,与健康受试者的菌群更为接近^[52]。肥胖诱导的 KOA 模型大鼠中,采用足三里、阳陵泉单一疗法和足三里、阳陵泉联合疗法均能预防肥胖诱导的软骨基质降解和基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)表达^[53]。相比单一疗法,联合的治疗方案抗炎效果较好,其可通过调节脂质代谢,缓解肠道微生物失调引起的全身慢性低度炎症,减轻肥胖所致的膝关节损伤^[53]。但结果中电针治疗并不能降低肥胖大鼠的体质量,表明针刺改善肥胖大鼠膝关节损伤的机制可能跟肠道微生物有关^[53]。针灸可能通过调节肠道微生物的数量和比例,调节肠道黏膜的通透性,控制慢性低度炎症,发挥抗炎的作用,进而对 KOA 的症状发挥预防和治疗的效果。

2.3 中药疗法

中药的主要给药途径是口服,通过胃肠可与肠道内微生物直接接触,其主要化学成分被人体消化道吸收后可通过血液循环到达目标器官^[54]。肠道微生物可能在中药的治疗效果中发挥重要作用^[55]。研究表明,中药可增加益生菌的丰度,降低致病性 LPS 产生菌的丰度^[56]。一种改良的大黄蒽醌苷制剂,改善了肠道微生态失调,增加了乳酸菌和短链脂肪酸生产菌的丰度,并可通过增加黏液蛋白降解菌的丰度和紧密连接蛋白和黏附蛋白的表达加强肠道屏障功能^[57]。黄连解毒汤通过增加产生短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)的数量和抗炎菌丰度、减少条件致病菌并降低 LPS 产生菌丰度,使失调的菌群结构和功能恢复到正常状态,恢复失衡的肠道微生态,达到改善代谢性内毒素血症和炎症反应的作用^[58]。此外,灵

芝菌丝体的水提取物可增加紧密连接蛋白的表达,维持了肠道屏障的完整性,还可降低产 LPS 菌的丰度,改善代谢性内毒素血症^[59]。2018 年一项多中心、单盲、随机对照研究评估了中药治疗 KOA 的疗效和安全性,相较于西药而言,中药治疗显著降低 WOMAC 疼痛评分,显著改善生理功能和躯体疼痛^[60]。针对 KOA 患者伴有慢性低度炎症和肠道通透性增加的症状^[5, 50],中药可以通过调节肠道菌群,提高紧密连接蛋白的水平,增强肠壁的紧密性,并降低致病性的 LPS 产生菌的丰度,减轻 KOA 患者系统性慢性炎症状态,从而达到治疗 KOA 的作用。

2.4 其他疗法

基于“肠-关节”轴的疗法除了上述疗法外,还有通过增加机体运动,调控药食等调节机体肠道微生物的疗法。KOA 患者有结肠黏膜通透性增加的病理现象^[50],体育锻炼可调节肠道微生物的组成,提高肠黏膜免疫力^[61],是指南推荐防治 OA 的一线干预措施^[2]。高脂饮食(HFDs)是一种导致肥胖的不健康饮食模式,导致肠道微生物多样性降低,内毒素产生菌增多,肠道屏障保护菌减少。在 HFDs 饮食诱导 C57BL/6J 小鼠膝关节发生 OA 的基础上使用了自由轮跑进行治疗,结果发现自愿轮跑可以重塑肠道微生物生态系统,降低 LPS 循环水平,从而有助于缓解慢性炎症和 OA^[62]。机体对药食及营养的摄取会影响肠道微生物,一项非盲随机临床试验对 38 名 KOA 患者进行研究。每个参与者接受为期 12 周的营养补充剂治疗,绿唇贻贝(Green-lipped mussel, GLM)和氨基葡萄糖硫酸盐(Glucosamine sulphate, GS),并在第一周和第 12 周收集粪便进行粪便微生物分析。结果表明 GLM 和 GS 治疗可能通过调节肠道微生物的代谢和免疫活动,减少炎症反应,达到了改善 KOA 临床症状的效果^[63]。在小鼠内侧半月板失稳模型中,抗生素诱导的肠道菌群变化可导致骨关节损伤后 MMP-13 表达降低,改善骨性关节炎^[64-65]。

3 展望

通过“肠-关节”轴,我们发现 OA 与肠道微生物之间存在联系。在未来的临床研究和动物实验中,可以采用特异性的菌种,或是用益生元、益生菌以及粪便移植等调控肠道微生物的干预性方法,增加有利于 KOA 恢复的益生菌或者降低致病菌群的相对丰度,探索肠道微生物对 KOA 的直接治疗作用。迄今为止,已有大量研究报道了 OA 与肠道微生物变化的关系,但偏向于观察肠道微生物数量及多样性的变化,

分析肠道微生物与疾病作用机理之间关系的研究较少。肠道微生物在饮食、肥胖、代谢障碍、年龄等因素的干扰下会产生紊乱,同时这些干扰因素也会影响到KOA的发展^[12,16,66]。肠道微生物的失衡会导致肠道局部免疫紊乱,改变肠道通透性,增加内毒素的产生,促进慢性炎症的发生发展,导致代谢障碍、身体肥胖等变化,从而促进KOA的病理变化进程^[38,45,67]。简单来说,肠道微生物和KOA其他诱因彼此相互影响,共同作用于KOA的病理进程。通过微生物补充治疗方式可以减缓OA的病理变化,提示肠道微生物对OA有直接治疗的作用^[44]。改变干扰环境可适当改善肠道微生物的失衡,若再加上调节肠道微生物紊乱的治法将会成为调节KOA很有优势的综合治疗方案。未来的研究应该重视可能预防治疗KOA的发生发展的多种潜在途径,更多的呈现出通过调节失衡的肠道微生物,缓解慢性炎症,减轻KOA症状的证据;进一步研究肠道微生物与疾病发生发展的关系,以明晰肠道微生物在KOA治病机理中扮演的角色,为基于“肠-关节”轴防治关节炎提供科学依据。

参考文献:

- [1] LEIFER VP, KATZ JN, LOSINA E. The burden of OA-health services and economics [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2021, 30(1): 10-16.
- [2] HUNTER DJ, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [3] ZHANG Y, JORDAN JM. Epidemiology of osteoarthritis [J]. *Clin Geriatr Med*, 2010, 26(3): 355-369.
- [4] FERREIRA RM, DUARTE JA, GONÇALVES RS. Non-pharmacological and non-surgical interventions to manage patients with knee osteoarthritis: An umbrella review [J]. *Acta Reumatol Port*, 2018, 43(3): 182-200.
- [5] 张晓哲, 张栋, 马玉峰, 等. 通络止痛凝胶制剂对膝骨关节炎大鼠的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019(5): 2184-2188. ZHANG XZ, ZHANG D, MA YF, et al. Effects of Tongluo Zhitong gel preparation on knee osteoarthritis in rats [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019(5): 2184-2188.
- [6] ULICI V, KELLEY KL, AZCARATE-PERIL MA, et al. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial *Meniscus* is reduced in germ-free mice [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2018, 26(8): 1098-1109.
- [7] SJÖGREN K, ENGDAHL C, HENNING P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1357-1367.
- [8] CYPERS H, VAN PRAET L, VARKAS G, et al. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(4): 371-376.
- [9] KAMADA N, SEO SU, CHEN GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 321-335.
- [10] KAMADA N, CHEN GY, INOHARA N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(7): 685-690.
- [11] BRANDTZAEG P. Homing of mucosal immune cells: A possible connection between intestinal and articular inflammation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(S3): 24-37.
- [12] BIVER E, BERENBAUM F, VALDES AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO) [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100946.
- [13] GRAZIANI C, TALOCCO C, DE SIRE R, et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: Major determinants and assessment modalities [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 795-810.
- [14] KABERDOSS J, SANDHYA P, DANDA D. Gut inflammation and microbiome in spondyloarthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(4): 457-468.
- [15] BOER CG, RADJABZADEH D, MEDINA-GOMEZ C, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4881.
- [16] LIU Y, DING W, WANG HL, et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(9): 1257-1265.
- [17] PICCO P, GATTORNO M, MARCHESE N, et al. Increased gut permeability in juvenile chronic arthritides. A multivariate analysis of the diagnostic parameters [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2000, 18(6): 773-778.
- [18] HINDRYCKX P, LAUKENS D, SERRY G, et al. Subclinical gut inflammation in spondyloarthritis is associated with a pro-angiogenic intestinal mucosal phenotype [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(11): 2044-2048.
- [19] KRZYSIEK R, LEFEVRE EA, BERNARD J, et al. Regulation of CCR6 chemokine receptor expression and responsiveness to macrophage inflammatory protein-3 α /CCL20 in human B cells [J]. *Blood*, 2000, 96(7): 2338-2345.
- [20] JACQUES P, ELEWAUT D, MIELANTS H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22(4): 368-374.
- [21] SIKAVELLAS SI, BAMIAS G. Tumor necrosis factor-like cytokine TL1A and its receptors DR3 and DeR3: Important new factors in mucosal homeostasis and inflammation [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(10): 2441-2452.
- [22] FANTINI MC, PALLONE F, MONTELEONE G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(20): 2472-2478.
- [23] KOLASINSKI SL, NEOGI T, HOCHBERG MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(2): 149-162.
- [24] BERTHELOT JM, SELLAM J, MAUGARS Y, et al. Cartilage-gut-microbiome axis: A new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis [J]. *RMD Open*, 2019, 5(2): e001037.
- [25] PANAIOTOV S, FILEVSKI G, EQUESTRE M, et al. Cultural isolation and characteristics of the blood microbiome of healthy individuals [J]. *AIM*, 2018, 8(5): 406-421.
- [26] PESESE L, SANCHEZ C, HENROTIN Y. Osteochondral plate angiogenesis: A new treatment target in osteoarthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 78(2): 144-149.
- [27] TAUROG JD, RICHARDSON JA, CROFT JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats [J]. *J Exp Med*, 1994, 180(6): 2359-2364.
- [28] MU QH, KIRBY J, REILLY CM, et al. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 598.
- [29] JETHWA H, ABRAHAM S. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(9): 1452-1460.
- [30] HUANG ZY, CHEN J, LI BL, et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(5): 646-656.
- [31] ZHAO Y, CHENG M, ZOU L, et al. Hidden link in gut-joint axis: Gut microbes promote rheumatoid arthritis at early stage by enhancing ascorbate degradation [J]. *Gut*, 2021, 71(5): 1041-1043.
- [32] SHI N, LI N, DUAN XW, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system [J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 14.
- [33] POTGIETER M, BESTER J, KELL DB, et al. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2015, 39(4): 567-591.
- [34] HUANG ZY, KRAUS VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(2): 123-129.
- [35] HUANG ZY, STABLER T, PEI FX, et al. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(10): 1009-1016.

- 1769–1775.
- [36] WOLF AJ, UNDERHILL DM. Peptidoglycan recognition by the innate immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(4): 243–254.
- [37] SCHRIJVER IA, MELIEF MJ, TAK PP, et al. Antigen-presenting cells containing bacterial peptidoglycan in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients coexpress costimulatory molecules and cytokines[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10): 2160–2168.
- [38] SOMMER F, BÄCKHED F. The gut microbiota: Masters of host development and physiology[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227–238.
- [39] QAIYUM Z, LIM M, INMAN RD. The gut–joint axis in spondyloarthritis: Immunological, microbial, and clinical insights[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(2): 173–192.
- [40] FORTUNA R, HART DA, SHARKEY KA, et al. Effect of a prebiotic supplement on knee joint function, gut microbiota, and inflammation in adults with co-morbid obesity and knee osteoarthritis: Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 255.
- [41] RIOS JL, BOMHOF MR, REIMER RA, et al. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3893.
- [42] KOROTKYI OH, VOVK AA, DRANITSINA AS, et al. The influence of probiotic diet and chondroitin sulfate administration on Ptg2, Tgfb1 and Col2a1 expression in rat knee cartilage during monoiodoacetate-induced osteoarthritis[J]. *Minerva Med*, 2019, 110(5): 419–424.
- [43] XIANG L, PENG LL, DU WX, et al. Protective effects of *Bifidobacterium* on intestinal barrier function in LPS-induced enterocyte barrier injury of caco-2 monolayers and in a rat NEC model[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(8): e0161635.
- [44] 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[J]. *Cartilage*, 2021, 13(S2): 1204–1213.
- [45] SCHOTT EM, FARNSWORTH CW, GRIER A, et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): e95997.
- [46] 王天琪, 石广霞, 杨娜娜, 等. 基于“脑肠轴”学说探讨针刺改善膝关节炎症的理论基础[J]. *河北中医药学报*, 2019, 34(5): 61–64.
- WANG TQ, SHI GX, YANG NN, et al. On the theoretical basis of acupuncture in improving knee osteoarthritis based on "brain–gut axis" theory[J]. *J Hebei Tradit Chin Med Pharmacol*, 2019, 34(5): 61–64.
- [47] 王文炎, 梁凤霞, 宋爱群, 等. 针灸调节肠道微生物群的现状与思考[J]. *针刺研究*, 2019, 44(1): 71–74.
- WANG WY, LIANG FX, SONG AQ, et al. Current situation and thinking on the intestinal microflora regulation with acupuncture and moxibustion[J]. *Acupunct Res*, 2019, 44(1): 71–74.
- [48] SI YC, MIAO WN, HE JY, et al. Regulating gut flora dysbiosis in obese mice by electroacupuncture[J]. *Am J Chin Med*, 2018: 1–17.
- [49] LU MJ, HE Y, GONG MR, et al. Role of neuro-immune cross-talk in the anti-obesity effect of electro-acupuncture[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 151.
- [50] 肖延成, 徐波, 张力, 等. 碘乙酸钠诱导的大鼠膝关节炎症模型肠道菌群变化及其潜在影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(4): 1–5.
- XIAO YC, XU B, ZHANG L, et al. Intestinal flora changes and its potential effects in rats with knee osteoarthritis induced by iodoacetate sodium[J]. *Chin J Tradit Med Traumatol Orthop*, 2020, 28(4): 1–5.
- [51] 李湘力, 蔡敬宙, 林泳, 等. 针刺疗法调节 IBS-D 大鼠肠道菌群结构和促进肠紧密连接的作用研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(7): 1022–1028.
- LI XL, CAI JZ, LIN Y, et al. Study on acupuncture therapy in regulating gut microbiota and promoting intestinal tight junction in IBS-D rats[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2019, 36(7): 1022–1028.
- [52] WANG TQ, LI LR, TAN CX, et al. Effect of electroacupuncture on gut microbiota in participants with knee osteoarthritis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 597431.
- [53] XIE LL, ZHAO YL, YANG J, et al. Electroacupuncture prevents osteoarthritis of high-fat diet-induced obese rats[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9380965.
- [54] WU YR, KUANG GY, LU FG, et al. Pathological relationship between intestinal flora and osteoarthritis and intervention mechanism of Chinese medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(9): 716–720.
- [55] TONG XL, XU J, LIAN FM, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: A multicenter, randomized, open label clinical trial[J]. *mBio*, 2018, 9(3): e02392–e02317.
- [56] ZHANG HY, TIAN JX, LIAN FM, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110857.
- [57] CUI HX, ZHANG LS, LUO Y, et al. A purified anthraquinone-glycoside preparation from rhubarb ameliorates type 2 diabetes mellitus by modulating the gut microbiota and reducing inflammation[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1423.
- [58] CHEN MY, LIAO ZQ, LU BY, et al. Huang–Lian–Jie–du–decoction ameliorates hyperglycemia and insulin resistant in association with gut microbiota modulation[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2380.
- [59] CHANG CJ, LIN CS, LU CC, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489.
- [60] SI YH, MA Y, GUO Y, et al. Efficacy and safety of Shaoyang Xibi Decoction in patients with knee osteoarthritis: A multi-center, single-blind, randomized controlled trial[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(5): 733–739.
- [61] DE SIRE A, DE SIRE R, PETITO V, et al. Gut–joint axis: The role of physical exercise on gut microbiota modulation in older people with osteoarthritis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 574.
- [62] LI KF, LIU AL, ZONG WH, et al. Moderate exercise ameliorates osteoarthritis by reducing lipopolysaccharides from gut microbiota in mice[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(1): 40–49.
- [63] COULSON S, BUTT H, VECCHIO P, et al. Green-lipped mussel extract (*Perna canaliculus*) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: Therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles[J]. *Inflammopharmacology*, 2013, 21(1): 79–90.
- [64] GUAN Z, JIA J, ZHANG C, et al. Gut microbiome dysbiosis alleviates the progression of osteoarthritis in mice[J]. *Clin Sci*, 2020, 134(23): 3159–3174.
- [65] FAVAZZO LJ, HENDESI H, VILLANI DA, et al. The gut microbiome–joint connection: Implications in osteoarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(1): 92–101.
- [66] GUSS JD, ZIEMIAN SN, LUNA M, et al. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(1): 129–139.
- [67] METCALFE D, HARTE AL, ALETRARI MO, et al. Does endotoxaemia contribute to osteoarthritis in obese patients? [J]. *Clin Sci*, 2012, 123(11): 627–634.

(编辑: 董宇)