

· 综述 ·

肠道菌群与椎间盘退行性变相关性的研究进展

戴睿¹ 张亮^{1,2} 陈浏阳¹ 张永博³ 吴丕根¹ 孙华¹ 杨盛² 孟博³

【摘要】 腰痛是一种常见的临床症状,其病因较为复杂。椎间盘退行性变是导致腰痛的主要原因之一,但其发病机制尚不明确。肠道菌群是消化道的重要组成部分,可通过一系列代谢物和分子来影响宿主健康,但肠道菌群是否参与椎间盘退行性变尚无定论。本文通过总结相关文献,对肠道菌群与椎间盘退行性变的相关性以及肠道菌群参与椎间盘退行性变的机制进行综述。

【关键词】 肠道菌群; 椎间盘退行性变; 椎间盘微生物组; 自身免疫; 骨质疏松

Research progress on the correlation between intestinal flora and intervertebral disc degeneration

Dai Rui¹, Zhang Liang^{1,2}, Chen Liuyang¹, Zhang Yongbo³, Wu Pigen¹, Sun Hua¹, Yang Sheng², Meng Bo³.

¹Department of Orthopedics, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China; ²Department of Orthopedics, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China;

³Department of Orthopedics, the Yangzhou School of Clinical Medicine of Dalian Medical University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zhang Liang, Email: zhangliang6320@sina.com

【Abstract】 Low back pain is a common clinical symptom with complex etiology. Intervertebral disc degeneration is considered to be one of the main causes of low back pain, but its mechanism is not well understood. Gut microbiota is an important part of the digestive tract which can affect host health through a range of metabolites and molecules, but whether gut microbiota is involved in disc degeneration has not been elucidated. Based on the summary of relevant literature, the correlation between intestinal flora and intervertebral disc degeneration and the mechanism of intestinal flora participating in intervertebral disc degeneration are summarized as follows.

【Key words】 Intestinal flora; Intervertebral disc degeneration; Intervertebral disc microbiome; Autoimmunity; Osteoporosis

腰痛(low back pain, LBP)是一种常见的临床症状,影响全世界约23%的人口^[1]。LBP的病因复杂,一般认为椎间盘退行性变(intervertebral disc degeneration, IVDD)是主要原因之一。研究发现IVDD的患病率与年龄增长呈正相关,<30岁的人群中IVDD的比例约占40%,50~55岁群体中比例高达90%以上^[2]。此外,机械性损伤、生活方式、代谢紊乱及微生物失调等因素也在IVDD的进展过程中发挥重要作用。肠道菌群是寄居于人体消化道中的复杂微生物群,其数量庞大且种类丰富,通过与宿主长期协同进化,对人体健康发挥调节作用。研究发现糖尿病、炎症性肠病、动脉粥样硬化、阿尔兹海默症、骨质疏松症等一系列临床疾病的发生和发展均与肠道菌群的组成及代谢产物变化有关^[3-7]。2020年,Rajasekaran等^[8]首次发现人类椎间盘微生物组的存在,同时还提出肠道-皮肤-脊柱微生物组轴的概念,并推测肠道菌群与IVDD和LBP存在一定相关性。Li等^[9]也认为肠道菌群失调能以某种方式影响远处的椎间盘,通过改变或调节

椎间盘的内外微环境而成为诱发和加重IVDD的重要因素。因此,恢复肠道菌群的稳定性理论上能够延缓IVDD的发生和发展。本文就肠道菌群与IVDD的相关性以及肠道菌群参与IVDD的机制进行综述,希望为IVDD新的治疗策略提供依据。

一、肠道菌群与椎间盘内微生物的关系

肠道是维持肠道内环境稳定和抵抗病原体的先天性屏障,由外向内分别为生物屏障、化学屏障、机械屏障和免疫屏障^[10]。肠道菌群在人体肠道黏附、定植和繁殖,构成肠道的生物屏障,不仅可以与致病菌竞争肠道黏液层内和上皮细胞上的物理生长空间、营养物质以及细胞表面受体,抑制致病菌的生长,还可通过其代谢产物刺激肠上皮细胞分泌黏液、消化液和抗菌物质,避免病原体与肠道组织细胞直接接触,从而有效阻挡病原菌和内毒素的入侵。此外,肠道菌群还可以介导肠道上皮细胞和免疫细胞之间的联系,通过调节肠道黏膜分泌抗体作用于肠道免疫系统。当肠道菌群紊乱时,肠道微环境发生改变,肠道黏膜免疫系统受损,上皮屏障遭到破坏,病原菌及其代谢产物随之易位。

椎间盘是人体最大的无血管结构,其内部通常被认为是无菌环境^[11]。当纤维环破裂、椎间盘或终板局部发生炎症时,新生血管可长入椎间盘,肠道病原体便有机会随血液循

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2024.06.017

作者单位:225001 扬州大学附属苏北人民医院骨科¹;225001 扬州,苏北人民医院骨科²;225001 大连医科大学扬州临床医学院骨科³

通信作者:张亮,Email:zhangliang6320@sina.com

环沿新生血管进入软骨终板和椎间盘,从而导致椎间盘内细菌感染^[12]。随着高通量测序和宏基因组学等新研究方法的不断开发和应用,有研究对24例受试者的椎间盘进行检测发现,健康椎间盘与退变椎间盘中均能检测出丰富的微生物,并且通过代谢组学研究发现正常组与退变组椎间盘内细菌代谢产物存在明显差异,这表明椎间盘内有其独特的微生物组存在;将椎间盘微生物组与已经建立的肠道微生物组进行比较,发现两者之间存在58种重叠细菌,据此提出了肠-椎间盘轴的概念,并推测肠道菌群中的致病菌能够随血液循环易位到椎间盘,在IVDD的发生和发展中发挥重要作用^[8,13]。

二、肠道菌群与椎间盘退行性变的相关性

根据Rajasekaran等^[8]的研究,健康椎间盘与退变椎间盘之间在微生物多样性以及丰度上略有不同。Li等^[9]通过研究发现,造成椎间盘中微生物构成改变的原因之一是肠道菌群失调。肠道菌群失调产生的轻度炎症反应使得肠道通透性增加,病原体及其代谢物更容易突破肠道屏障沉积在椎间盘附近,通过诱导释放促炎因子并引起级联反应,促使小血管长入椎间盘内,病原体也随之定植到椎间盘,进一步导致椎间盘内微生物构成发生改变。而微生物的改变也会引起椎间盘内微环境的变化,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)和前列腺素E2(prostaglandin E2,PGE-2)等与IVDD相关的细胞因子分泌增加,IVDD发生发展的概率也因此增加。

粪便微生物移植(fecal microbiota transplantation,FMT)是用健康个体粪便悬浮液定植患者肠道的一种治疗方法,与体内炎症调节和细菌菌群稳态有关。Yao等^[14]在研究FMT与IVDD之间的关系时发现,FMT不仅能逆转IVDD组大鼠椎间盘中炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)、分解代谢酶以及焦亡因子的过表达,还能上调细胞外基质II型胶原和聚集蛋白聚糖的表达,同时还可以增加IVDD组大鼠的肠道微生物群多样性和微生物丰度。由此可见,肠道菌群在维持椎间盘细胞稳定性和减轻组织病理学损伤方面具有积极作用,可能可以延缓甚至逆转IVDD的发生发展。

然而,上述研究只能推断肠道菌群和IVDD之间存在一定的关联,并不能确定肠道菌群和IVDD之间的因果关系。孟德尔随机化研究是一种采用遗传变异作为工具变量来识别风险因素和疾病之间因果关系的有效方法^[15-16]。Su等^[17]通过该方法研究特定肠道微生物群和肠道微生物群代谢物对LBP的潜在影响,观察到马文氏菌属的丰度是LBP的潜在危险因素,而文肯菌科和瘤胃球菌科的丰度则是LBP的潜在保护因素。此外,Geng等^[18]也运用孟德尔随机化研究分析出9个肠道微生物分类群与IVDD有因果关系,其中厚壁菌门、拟杆菌门与IVDD之间存在很强的关联。Zheng等^[19]也通过双样本孟德尔随机化研究发现,有10种肠道微生物群与IVDD之间存在因果关系。这些研究均为肠道微生物群与IVDD之间存在直接关联提供了证据,然而究竟能否运用于人体成为一种新的治疗手段仍需进一步研究证实。

三、肠道菌群参与椎间盘退行性变的机制

1. 肠道菌群失调加速椎间盘细胞衰老:部分血清来源的生长因子已被证明可以促进椎间盘细胞增殖,包括胰岛素

样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)和血小板来源生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)^[20]。其中IGF-1不仅可以刺激椎间盘细胞外基质中蛋白聚糖的生成,还可抑制氧化应激诱导的椎间盘细胞衰老^[21-22]。这些生长因子对椎间盘细胞的作用受其从软骨终板扩散至髓核的速度影响,该速度取决于软骨终板通透性,而软骨终板通透性可因终板钙化或糖尿病引起的微血管病变而降低^[23-24]。

肠道菌群参与蛋白质和复杂碳水化合物的代谢,短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)是肠道菌群发酵难消化的碳水化合物和膳食纤维的主要代谢产物^[25]。研究发现,SCFAs可以结合肠内分泌细胞上表达的G蛋白偶联受体,诱导胰高血糖素样肽1的分泌,增加能量消耗,改善葡萄糖代谢和胰岛素分泌;还可以直接增加血清中IGF-1的浓度,并激活胚胎干细胞中调控胰腺早期发育的基因来增加胰岛 β 细胞分化,延缓糖尿病的进程^[26-28]。糖尿病患者的椎间盘由于暴露在高糖环境中,会产生更多的活性氧(reactive oxygen species,ROS)加速椎间盘细胞的过早衰老^[29]。肠道菌群失调可导致SCFAs在肠道的吸收减少,影响血清中IGF-1的浓度,使IGF-1对椎间盘细胞的保护作用降低,加速IVDD进程。

2. 肠道菌群失调诱导椎间盘炎症反应:IVDD与来自椎间盘细胞及免疫细胞产生的促炎性细胞因子有关;TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 等被认为是引起IVDD的介质。炎性因子使细胞外基质的分解代谢增加及椎间盘炎症反应增高,从而导致椎间盘细胞衰老、凋亡和自噬^[30-31]。肠道菌群失调可通过其代谢产物变化,激活宿主免疫,导致椎间盘附近炎性细胞因子异常产生,加速椎间盘功能恶化。

SCFAs是肠道菌群消化肠道中纤维的主要代谢产物,对宿主生理和免疫功能有多种调节功能,被认为是具有抗炎特性的有益代谢物^[32]。SCFAs可通过调节免疫反应,促进Treg细胞和树突状细胞前体的增加,上调抗炎细胞因子的表达,促进肠道上皮细胞间形成紧密连接,促进杯状细胞分泌黏液蛋白,增强肠道屏障的防御功能^[33-34]。当肠道菌群发生改变时,产生SCFAs的菌群数量减少或SCFAs溶解增强,病原体可通过不同机制降解胶黏蛋白,使杯状细胞受损,上皮屏障遭到破坏,引起细菌及其产物脂多糖经过血液循环到达椎间盘附近,诱发椎间盘发生低级别炎症^[35]。当细菌侵入破裂的椎间盘中,其产物脂多糖刺激椎间盘细胞分泌炎性因子,促进椎间盘细胞外基质中蛋白聚糖和胶原蛋白降解^[36]。这些炎性因子引发的一系列连锁反应导致趋化因子产生,进一步引起椎间盘细胞合成代谢和分解代谢不平衡,进而导致IVDD^[30,37]。

此外,当细菌易位到椎间盘后,椎间盘内微生物的种类、丰度及其相对比例均发生改变^[8-9]。正常椎间盘内存在丰富的厚壁菌门和放线菌门,其可以在肠道中参与构成肠道屏障和形成抗菌保护;而退变椎间盘中则可检出一些已知的病原体,如凝结芽孢杆菌和幽门螺杆菌,主要与椎间盘炎、骨折、关节感染等疾病相关。近来备受关注的痤疮丙酸杆菌是一种革兰阳性兼性厌氧菌,广泛定植于人体皮肤、口腔和肠道等位置,尤以皮脂腺丰富的面部及背部皮肤为主;同时,正

常椎间盘和退变椎间盘中也均能检测到痤疮丙酸杆菌,且在丰度上并无明显差异^[8,38]。2001年,Stirling等^[39]首次提出IVDD可能与痤疮丙酸杆菌等低毒性厌氧菌所致感染有关。研究发现痤疮丙酸杆菌不仅可以刺激髓核细胞分泌致痛因子,诱导椎间盘源性腰痛,还可以通过上调神经生长因子参与IVDD^[40-41]。由此可见,正常椎间盘中痤疮丙酸杆菌对椎间盘的不利影响可能被抵消或掩盖了,在肠道菌群突破肠道屏障易位到椎间盘后,痤疮丙酸杆菌等致病性细菌的相对比例发生改变,其对椎间盘的不利影响便被放大,从而导致IVDD和LBP的发生^[8]。

3. 肠道菌群失调破坏椎体骨代谢平衡:骨质疏松是一种进行性代谢性骨病,主要表现为骨质的持续减少,骨微结构改变和损伤,进而改变椎间盘的代谢和生物力学,使细胞外基质合成代谢减少,分解代谢增加,最终导致胶原结构紊乱及纤维环破裂,椎间盘高度降低^[42-43]。而另有研究表明,椎体骨赘的形成、软骨终板以及椎间盘本身钙化等成骨性改变同样能够改变椎间盘的代谢和生物力学,与IVDD密不可分^[44-45]。

研究表明SCFAs的产生可以降低肠道pH值,促进多种维生素和矿物质的吸收,包括维生素D、维生素K、维生素B12、钙和镁等,从而促进骨合成^[46]。在骨髓间质和骨髓实质中,Treg细胞和Th17细胞作为CD4⁺T细胞的一个亚群,是已知的骨骼健康保护者,具有免疫抑制功能,可通过抑制单核细胞分化为破骨细胞和骨吸收,减轻骨丢失^[47-48]。相反,Th17细胞是骨破坏的有力靶点,可以在激活免疫系统中发挥重要作用;Th17细胞通过产生较高水平的促炎因子如IL-17、TNF- α 以及较低水平的抗炎因子如干扰素 γ 和IL-10促进破骨细胞生成,从而加剧骨质流失^[49]。而SCFAs则不仅可以诱导Treg细胞分化,还可以抑制Th17细胞分化,从而调节骨代谢平衡。此外,Li等^[50]研究发现,SCFAs中的丁酸盐在间歇性甲状腺激素治疗促进骨形成中发挥协同作用。甲状腺激素通过甲状腺激素受体结合在CD4⁺T细胞上,丁酸盐可通过不同机制诱导CD4⁺T细胞向Treg细胞分化,Treg细胞刺激常规CD8⁺T细胞产生骨配体;骨配体可以增加骨表面的成骨细胞,通过激活Wnt信号刺激骨形成,促进骨合成代谢。SCFAs还能通过增加血清中IGF-1的浓度参与骨代谢,血清中一定浓度的IGF-1能促进成骨细胞分化和胶原沉积,但过量的IGF-1则会刺激骨吸收,损害骨重塑^[26]。由此可见,肠道菌群以多种方式参与骨代谢的调节;当肠道菌群失调时,可能通过诱导椎体骨量改变、终板和椎间盘钙化等不同方式参与IVDD,但这几种方式是否同时存在仍需进一步研究。

肠道菌群失调作为引起IVDD的重要因素,主要通过影响SCFAs的吸收,使得生长因子对椎间盘细胞的保护性作用降低,从而加速椎间盘细胞衰老速度;同时因病原体易位及其代谢产物的变化诱导炎症反应的发生,引起椎间盘细胞的凋亡和自噬;还可破坏骨代谢平衡,造成椎体骨量改变和软骨终板及椎间盘本身的钙沉积。从治疗角度出发,恢复肠道菌群的稳定至关重要,因此肠道菌群移植相关方面值得进一步研究,探索从微生物方面治疗或者预防IVDD的方法。

参 考 文 献

- [1] Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. The epidemiology of low back pain [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010, 24(6): 769-781.
- [2] Cheung KM, Karppinen J, Chan D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(9): 934-940.
- [3] Ma Q, Li Y, Li P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109138.
- [4] Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease [J]. Nat Microbiol, 2019, 4(2): 293-305.
- [5] Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-n-oxide (tmao)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota [J]. mBio, 2016, 7(2): e02210-e02215.
- [6] Kim MS, Kim Y, Choi H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model [J]. Gut, 2020, 69(2): 283-294.
- [7] Hao ML, Wang GY, Zuo XQ, et al. Gut microbiota: an overlooked factor that plays a significant role in osteoporosis [J]. J Int Med Res, 2019, 47(9): 4095-4103.
- [8] Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Tangavel C, et al. Human intervertebral discs harbour a unique microbiome and dysbiosis determines health and disease [J]. Eur Spine J, 2020, 29(7): 1621-1640.
- [9] Li W, Lai K, Chopra N, et al. Gut-disc axis: a cause of intervertebral disc degeneration and low back pain? [J]. Eur Spine J, 2022, 31(4): 917-925.
- [10] Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(9): 497-506.
- [11] Yurube T, Ito M, Kakiuchi Y, et al. Autophagy and mTOR signaling during intervertebral disc aging and degeneration [J]. JOR Spine, 2020, 3(1): e1082.
- [12] Fournier DE, Kiser PK, Shoemaker JK, et al. Vascularization of the human intervertebral disc: a scoping review [J]. JOR Spine, 2020, 3(4): e1123.
- [13] Rajasekaran S, Tangavel C, Vasudevan G, et al. Bacteria in human lumbar discs—subclinical infection or contamination? Metabolomic evidence for colonization, multiplication, and cell-cell cross-talk of bacteria [J]. Spine J, 2023, 23(1): 163-177.
- [14] Yao B, Cai Y, Wang W, et al. The effect of gut microbiota on the progression of intervertebral disc degeneration [J]. Orthop Surg, 2023, 15(3): 858-867.
- [15] Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer [J]. Lancet (London, England), 1986, 1(8479): 507-508.
- [16] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [17] Su M, Tang Y, Kong W, et al. Genetically supported causality between gut microbiota, gut metabolites and low back pain: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1157451.

- [18] Geng Z, Wang J, Chen G, et al. Gut microbiota and intervertebral disc degeneration: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 601.
- [19] Zheng D, Wu Z, Li L, et al. Genetic analysis of the causal relationship between gut microbiota and intervertebral disc degeneration: a two-sample Mendelian randomized study [J]. *Eur Spine J*, 2024, 33(5): 1986-1998.
- [20] Gruber HE, Hoelscher GL, Ingram JA, et al. IGF-1 rescues human intervertebral annulus cells from in vitro stress-induced premature senescence [J]. *Growth Factors*, 2008, 26(4): 220-225.
- [21] Detamore MS, Athanasiou KA. Effects of growth factors on temporomandibular joint disc cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2004, 49(7): 577-583.
- [22] Huang CY, Travascio F, Gu WY. Quantitative analysis of exogenous IGF-1 administration of intervertebral disc through intradiscal injection [J]. *J Biomech*, 2012, 45(7): 1149-1155.
- [23] Wu Y, Cisewski S, Sachs BL, et al. Effect of cartilage endplate on cell based disc regeneration: a finite element analysis [J]. *Mol Cell Biomech*, 2013, 10(2): 159-182.
- [24] Xu HM, Hu F, Wang XY, et al. Relationship between apoptosis of endplate microvasculature and degeneration of the intervertebral disk [J]. *World Neurosurg*, 2019, 125: e392-e397.
- [25] Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(4): e73.
- [26] Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(47): E7554-E7563.
- [27] Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for therapeutic intervention [J]. *Epigenomics*, 2015, 7(4): 669-680.
- [28] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nature reviews Microbiology*, 2021, 19(1): 55-71.
- [29] Wang F, Cai F, Shi R, et al. Aging and age related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3): 398-408.
- [30] Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(1): 44-56.
- [31] De Luca P, De Girolamo L, Kouroupis D, et al. Intervertebral disc and endplate cells response to IL-1beta inflammatory cell priming and identification of molecular targets of tissue degeneration [J]. *Eur Cell Mater*, 2020, 39: 227-248.
- [32] Kumar M, Babaei P, Ji B, et al. Human gut microbiota and healthy aging: recent developments and future prospective [J]. *Nutr Healthy Aging*, 2016, 4(1): 3-16.
- [33] Hodgkinson K, El Abbar F, Dobranowski P, et al. Butyrate's role in human health and the current progress towards its clinical application to treat gastrointestinal disease [J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(2): 61-75.
- [34] Liu H, Wang J, He T, et al. Butyrate: a double-edged sword for health? [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1): 21-29.
- [35] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [36] Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 594150.
- [37] Lyu FJ, Cui H, Pan H, et al. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions [J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 7.
- [38] Perry A, Lambert P. Propionibacterium acnes: infection beyond the skin [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(12): 1149-1156.
- [39] Stirling A, Worthington T, Rafiq M, et al. Association between sciatica and propionibacterium acnes [J]. *Lancet*, 2001, 357(9273): 2024-2025.
- [40] Jiao Y, Yuan Y, Lin Y, et al. Propionibacterium acnes induces discogenic low back pain via stimulating nucleus pulposus cells to secrete pro-algesic factor of IL-8/CINC-1 through TLR2-NF- κ B p65 pathway [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(1): 25-35.
- [41] Jiao Y, Lin Y, Zheng J, et al. Propionibacterium acnes contributes to low back pain via upregulation of NGF in TLR2-NF- κ B/JNK or ROS pathway [J]. *Microbes Infect*, 2022, 24(6-7): 104980.
- [42] Xu HW, Yi YY, Zhang SB, et al. Does vitamin D status influence lumbar disc degeneration and low back pain in postmenopausal women? A retrospective single-center study [J]. *Menopause*, 2020, 27(5): 586-592.
- [43] Pai MV. Osteoporosis prevention and management [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 67(4): 237-242.
- [44] Mackiewicz Z, Salo J, Konttinen YT, et al. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in an experimental intervertebral disc degeneration [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(2): 299-306.
- [45] Rutges JP, Duit RA, Kummer JA, et al. Hypertrophic differentiation and calcification during intervertebral disc degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(11): 1487-1495.
- [46] Weaver CM. Diet, gut microbiome, and bone health [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(2): 125-130.
- [47] Zaiss MM, Axmann R, Zwerina J, et al. Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(12): 4104-4112.
- [48] Yuan FL, Li X, Lu WG, et al. Regulatory T cells as a potent target for controlling bone loss [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(2): 173-176.
- [49] Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(12): 2673-2682.
- [50] Li JY, Yu M, Pal S, et al. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1767-1781.

(收稿日期:2024-04-26)

(本文编辑:张朔)