

肠道菌群经免疫系统介导骨质疏松的研究进展

雷佩佩¹, 密田², 杨桂玲¹, 王秋灵¹

(1. 烟台毓璜顶医院 内分泌科, 烟台 264000; 2. 济宁医学院 基础医学院, 济宁 272067)

摘要: 肠道菌群是寄生于肠道中的共生细菌, 具有很多重要的功能, 包括调节宿主的新陈代谢和机体免疫稳态。近年来, 有充分的证据表明肠道菌群可以调节骨量, 主要是通过其代谢产物、与机体内分泌系统和免疫系统的相互作用介导的。该文结合国内外最新的相关文献报道就肠道菌群如何通过免疫系统影响机体骨代谢作一综述。

关键词: 肠道菌群; 骨质疏松; 骨代谢; 免疫; T 淋巴细胞

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2024)04-0542-06

近年来, 人体肠道微生物被认为与一系列慢性疾病如结直肠癌、肥胖、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)及骨质疏松有密切联系^[1-3]。然而, 这些肠道微生物的作用机制极其复杂, 目前仍不完全清楚。据悉, 有大约 200 种常见的细菌、病毒和真菌在人体胃肠道(gastrointestinal tract, GIT)栖息, 赋予宿主重要的代谢功能, 是机体代谢的基础, 在健康和疾病中起着非常重要的作用^[4-5]。肠道微生物组(gut microbiome, GM)目前被认为是与胃肠道、免疫系统、内分泌系统和神经系统双向互动的重要组分, 影响人体众多器官的细胞反应。越来越多的证据显示, 肠道微生物参与了机体众多的病理生理过程, 其中许多与免疫炎症反应密切相关。过去十几年的数据充分证明, GM 对人体的骨量调节、骨病(如骨质疏松症)和以骨质流失为特征的炎症性关节炎疾病有影响^[6]。GM 对骨组织的影响涉及复杂机制, 包括调节 CD4⁺T 细胞的激活, 调控影响破骨细胞生成的细胞因子的分泌, 以及调节机体的激素水平。机体骨细胞与免疫细胞共处于骨髓腔微环境中, 破骨细胞和成骨细胞的数量可通过免疫细胞释放的相关细胞因子得到调节^[2]。现今科学研究一般认为: 肠道微生物通过调节机体的内

分泌活动和免疫应答影响骨代谢^[7]。本文仅就其调节免疫应答影响骨代谢展开讨论。

1 肠道菌群介导的免疫反应与骨稳态

骨吸收和骨形成的动态平衡对骨骼稳态至关重要。机体骨吸收由破骨细胞主导, 破骨细胞是从造血细胞中的髓系单核细胞系衍生而来, 其所在的局部微环境决定了髓系前体细胞是分化为巨噬细胞还是髓系 DC。GM-CSF 促进破骨细胞前体细胞的增殖和存活以及 NF- κ B 受体激活剂(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)的表达上调, 进而更容易与 RANK 配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)结合并启动导致破骨细胞形成的信号级联^[8-9]。成骨细胞由骨髓多能间充质干细胞衍生而来, 主要负责骨的合成代谢, 即骨形成。免疫系统在调节骨代谢方面的重要性在三十年前就已得到认可^[6]; 而肠道微生物主要通过其分泌的细胞因子刺激免疫系统影响骨骼的形成和发育。

GM 中微生物不断与宿主细胞动态交互, 肠道共生细菌产生的细胞因子可以实时调节宿主淋巴细胞的发育并使其发挥功能, 如肠道中 T 细胞的活化, 包括破骨细胞亚群 Th17 和抑制破骨 T 细胞亚群 Treg 的活化, 以及相关细胞因子的产生等(图 1)。有研究表明, 缺乏 GM 的小鼠肠壁组织中缺乏 Th17, 而将某些细菌种类引入肠道可有效地诱导破骨 T 细胞亚群的分化^[10], 这体现了 GM 在这些细胞发生、发展中的重要性。作为 Th 中最强促破骨细胞亚群的 Th17(CD4⁺IL-17A⁺细胞), 其和 Treg(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞)之间的失衡已被证明与骨代谢异常密切相关^[11-12](图 1)。新的研究

收稿日期: 2023-01-15

基金项目: 烟台市科技创新发展计划项目(2022YD026); 2021 年省级大学生创新创业训练计划项目(S202110443029)

作者简介: 雷佩佩(1986—), 女, 硕士生, 主治医师, 主要从事内分泌代谢病科研与临床相关工作

通信作者: 王秋灵(E-mail: wangql1123@163.com)

证明: 肠道微生物群的变化可以通过调节 Treg/Th17 平衡或相关细胞因子水平影响骨重塑, 这再

次证实了微生物群在免疫系统和骨代谢相互作用中的重要性^[13]。

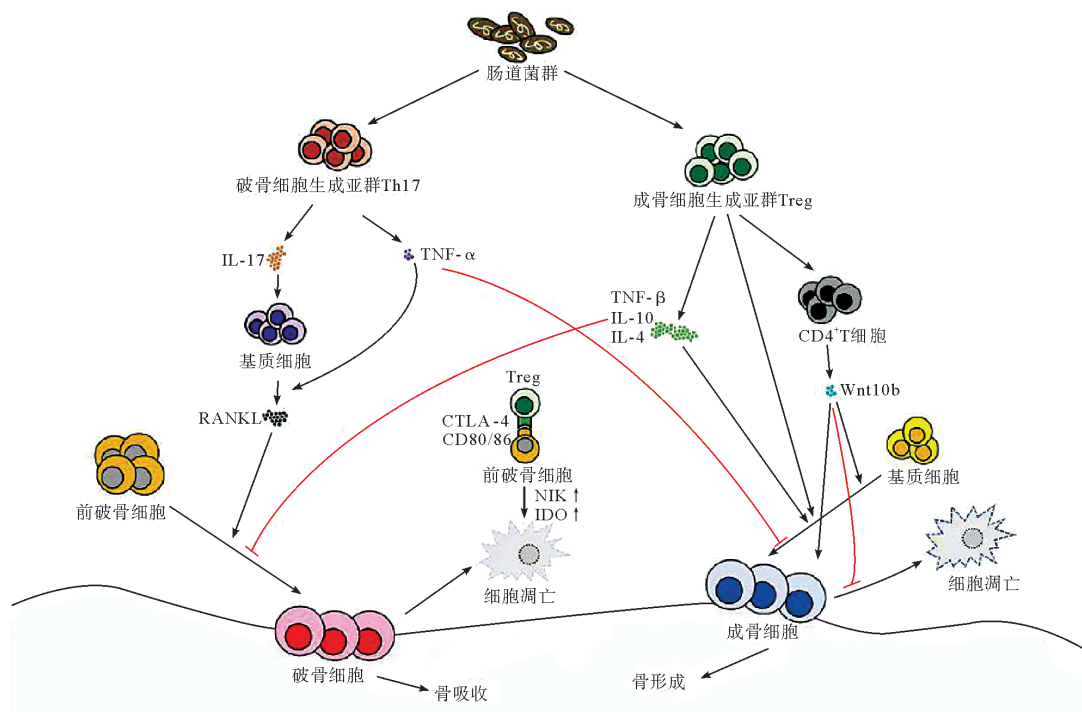


图1 肠道菌群通过 Treg/Th17 介导的免疫反应参与骨代谢

肠道菌群可通过刺激破骨细胞亚群 Th17 促进 IL-17、RANKL、TNF- α 和 IL-6 等细胞因子的产生, 进而有效地诱导破骨细胞分化(图 1)。IL-17 被认为是一种关键的炎性细胞因子, 不仅对破骨细胞生成具有直接的刺激作用, 而且促进 RANKL 的表达^[14], IL-17 在骨基质矿化中的抑制作用也已被证实^[15]。RANKL 是 TNF 受体超家族的成员, 由破骨细胞前体、间充质细胞、成骨细胞、骨细胞和活化的 CD4⁺T 淋巴细胞表达, 已被认为是破骨细胞分化和骨吸收中一种重要的细胞因子, 其通过 RANK/RANKL 调节轴发挥作用^[9]。现已证明肠道驻留的分段丝状细菌与小鼠肠道 Th17 的诱导和随后的 Th17 依赖性炎症反应有关^[16], 而普雷沃氏菌在人体和小鼠的肠道中定植, 特定亚种如肝素普雷沃氏菌和粪普雷沃氏菌有助于肠道中 Th17 的分化以及 Th17 型细胞因子的分泌^[17-20]。此外, 最近研究表明, 有核梭杆菌在人体肠道 IL-17A 和 TNF- α 的表达中起关键作用^[21]。

Treg(CD4⁺T 细胞亚群)可以通过分泌细胞因子如 TNF- β 、IL-4 和 IL-10 等有效抑制破骨细胞的生成(图 1)。它还能通过 CTLA-4/CD80/CD86 途径诱导 NF- κ B 产生的激酶和吡啶胺吡咯-2,3-双加氧酶的活化, 通过细胞间接触触发破骨细胞前体的

凋亡^[22-23]。此外, Wnt10b 对成骨细胞的增殖、分化和存活至关重要^[24-27]。Treg 和 CD8⁺T 细胞之间的相互作用导致 Wnt10b 的活性增强, 随后通过激活基质细胞和成骨细胞中的 Wnt 信号通路促进骨形成^[28-30](图 1)。Treg 和成骨细胞之间通过 CD39⁻CD73⁻腺苷受体途径的直接相互作用也已被证实, 这有助于成骨细胞的分化^[31]。胃肠道共生微生物群对外周血中 Treg 的分化和生成至关重要^[32-33], 已经发现包括梭状芽孢杆菌、拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌和幽门螺杆菌在内的多种细菌可以促进 Treg 的发育^[34-37]。

另外, 骨保护素(osteoprotegerin, OPG)亦是骨稳态的重要调节剂, 而 B 淋巴细胞是它的主要来源, 也受到肠道微生物群的调节。肠道微生物及其代谢产物刺激 B 细胞或 Treg 时, 其通过分泌 OPG 或促进 Foxp3⁺T 细胞的产生, 抑制机体破骨细胞的生成^[38]。肠道微生物产生的短链脂肪酸可促进 IL-17 的生成, 从而诱导破骨细胞的增殖^[39]。若肠道相关淋巴组织发育不全, 脾脏生发中心产生的 CD4⁺T 细胞数量比较少, 导致成骨细胞生成不足, 进而不利于骨形成的发生和发展。总而言之, 免疫失调会导致骨骼重塑的调节失衡, 进而影响骨形成。

肠道菌群失调后, 会对肠道免疫反应产生影

响,进而改变骨髓内单核细胞和淋巴细胞向周围组织的迁移。在无菌小鼠模型相关实验中,其骨髓中的单核细胞和破骨细胞前体数量减少,而其成骨细胞增多,如分离对照小鼠的肠道菌群并移植到无菌小鼠肠道后,其各项指标恢复正常^[38,40]。此外,GM 的变化会导致体内单核细胞迁移的改变^[41]。

2 炎症反应的免疫调节与骨质破坏

一直以来,肠道菌群失调引起的 IBD 的常见并发症是机体内骨丢失的加剧,尽管 IBD 治疗中皮质类固醇的累积是骨密度(bone mineral density, BMD)降低的独立危险因素;另一方面,在骨骼疾病患者中也观察到其 GM 发生了显著的改变($P \leq 0.05$)。机体肠道菌群失调引起的炎症反应和骨质流失间的联系已得到认可,破骨细胞造成的骨吸收是由机体活化的 T 细胞产生的炎性细胞因子所驱动的^[31-32]。研究显示,人体低度炎症水平即可影响机体生理性骨转换,从而引起骨质疏松症等骨骼疾病^[6]。据报道,作为低度全身性炎症反应的评估指标,血清中高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的升高与低 BMD、骨吸收增加、骨丢失和骨折风险增加密切相关^[7,8,32]。有研究显示,炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-1 的阻断导致绝经早期女性的骨吸收标志物水平降低^[33]。当发生菌群失调时,肠道菌群失去其防御能力,肠道屏障受损,而宿主不能有效地控制肠道菌群周身传播,由此产生的对免疫系统的刺激会导致宿主患各种疾病,包括骨质疏松症。

研究证明,肠道菌群失调不仅与克罗恩病(Crohn disease, CD)、肠易激综合征及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)有关,还与机体代谢性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病以及炎症性疾病密切相关^[8]。近年来,有研究使用缺乏肠道菌群的无菌动物,给予抗生素或益生菌处理以改变肠道菌群,确定了肠道菌群通过对免疫系统的影响对 BMD 起主要调节作用^[34]。疾病状态下,免疫系统是 BMD 调节的核心,RANKL 是参与破骨细胞分化的主要细胞因子,RANKL 不但由机体骨髓中的间充质细胞、成骨细胞、破骨细胞和破骨细胞前体细胞产生,在慢性炎症期间,活化的 CD4⁺ T 细胞也是 RANKL 的来源。另外,其他细胞因子如 IL-17 和 TNF- α 亦可刺激破骨细胞的形成^[35]。因此,T 细胞活化水平的变化可影响机体破骨细胞的分化。在 CD4⁺ Th 中,现已发现 Th17 能在体外促进机体破骨细胞的生成,在体内情况下,Th17 与小

鼠和人类炎症状态下的破骨细胞分化作用增强有关^[24]。在小鼠和人类的 CD 患者中,Th17 和破骨细胞之间的相互作用也已被证实^[36];在肠道炎症部位激活的 Th17 产生高水平的破骨因子,如 IL-17 和 TNF- α 等,它们迁移到骨髓,在机体骨髓组织中通过上调间质细胞 RANKL 的表达,极大地增强了机体破骨细胞的分化(图 1)。Th17 还可以增加间质细胞趋化因子的表达,进而招募破骨细胞的单核细胞前体,增加它们在骨髓中的富集^[24]。CD 患者的外周血含 Th17,其表现出同样的破骨细胞养成特性,这可能是 CD 患者经常出现骨质流失的原因^[34]。因此,肠内外激活的 Th17 在炎症性骨质流失中发挥了关键作用。

最近的数据表明,骨质疏松症和炎症性关节炎涉及共同的免疫成分,包括 CD4⁺ T 细胞的激活和细胞因子 IL-17、TNF- α 、IL-1 和 RANKL 的水平增加^[35]。肠道屏障是宿主与微生物相互作用的重要场所,菌群失调与肠道屏障功能的改变有关,后者促进了有害菌和相关致病因子的传播。肠道屏障在炎症性关节炎和雌激素缺乏症中都会发生改变^[7-8,36]。这 2 种情况都伴随着 CD4⁺ T 细胞激活的增强、炎症反应增强以及破骨细胞分泌 IL-17、TNF- α 、IL-1 和 RANKL 的增加^[8,31-32]。

CD 患者存在严重的骨质流失和菌群失调,Th17 迁移到骨髓并诱导破骨细胞前体的富集,从而促使大量破骨细胞的生成^[33]。正常小鼠的破骨细胞会诱导 Treg 的产生,而炎症状态下产生的破骨细胞会激活 CD4⁺ T 细胞产生 TNF- α ^[34]。这种差异可归因于破骨细胞的细胞来源,并反映了正常条件下与菌群失调相关炎症状态下破骨细胞前体富集的差异。

3 雌激素缺乏时肠道菌群通过免疫反应介导骨质的流失

在罹患雌激素缺乏性骨质疏松症的小鼠中,GM 的组成发生了变化,在人类的一些研究中也发现了这种变化。Li 等^[34]研究了无菌小鼠在性激素缺乏引起的骨质流失中的变化。此外,注射促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激动剂亮丙瑞林(Leuprolide,可阻断性激素性类固醇的产生,从而模拟卵巢切除)可增加常规饲养小鼠骨髓中 TNF- α ⁺ CD4⁺ T 细胞和 TNF- α ⁺ CD8⁺ T 细胞的频率,但这两类细胞在无菌小鼠模型中的频率不增加^[21,23]。这些研究结果表明,肠道菌群可通过重塑机体的免疫系统以应对性激素缺

乏症。研究结论是, 肠道菌群主要通过提供机体 T 细胞产生和 TNF- α 增加所需要的抗原, 在雌激素缺乏小鼠体内引起骨质流失^[36]。女性在绝经后失去雌激素的免疫抑制作用时, 由肠道菌群失调引起的机体严重的炎症反应将会导致更多的骨质流失, 闭经发生的雌激素缺乏症会导致机体内破骨细胞形成的增加及其存活时间的延长^[9]。以上提示骨质流失是由多种因素引起的, 包括受雌激素调控的免疫抑制作用的丧失, 细胞因子水平的增加以及雌激素对破骨细胞的直接作用^[26-27]。

在雌激素缺乏性骨质疏松症中, 肠道菌群对机体骨量的影响已被证明。更年期时, 由于雌激素分泌的下降导致骨形成的减少和骨吸收的增加, 使得骨量下降。在由卵巢切除术诱发的骨质疏松症小鼠模型中, 由于机体骨髓中 RANKL 和 TNF- α 水平的增加, 导致机体破骨细胞的活性大大增强^[27], 这两种细胞因子的产生都是由机体内 CD4⁺ T 细胞介导的^[28]。因此, 缺乏 CD4⁺ T 细胞的小鼠在被切除卵巢后不会产生骨量的流失^[29]。同样, 与绝经前妇女和无骨质疏松症绝经后妇女相比, 绝经后骨质疏松症患者的外周血 CD4⁺ T 细胞会过度产生 RANKL 和 TNF- α ^[30]。

肠道菌群在调控淋巴细胞激活方面的核心作用^[31]及其与性激素的双向作用^[32]促使人们对小鼠展开研究, 旨在评估肠道菌群在雌激素缺乏的情况下对机体 BMD 的影响。在对卵巢切除小鼠进行的几项研究中, 通过给予益生菌, 如 *Reuteri* 乳杆菌、*L. paracasei* 乳杆菌、*L. plantarum* 乳杆菌、*B. ifidobacterium* 乳杆菌、*B. longum* 乳杆菌, 以及几个物种的混合物 (*B. breve*、*B. longum*、*B. infantis*、*L. acidophilus*、*L. plantarum*、*L. paracasei*、*L. bulgaricus* 和 *Streptococcus thermophilus*) 后显示出肠道菌群对骨质流失有保护作用^[7-8, 31]。这一发现在一个由 GnRH 受体激动剂 Leuprolide 诱导的骨质疏松症模型中得到证实, Leuprolide 长期抑制性激素的产生, 包括雌激素。科学研究证实, 小鼠雌激素缺乏会导致其骨质的流失, 但如果小鼠体内肠道菌群缺失, 则不会发生骨质的流失^[32]。在正常情况下饲养的野生小鼠中, 如果其雌激素出现缺乏, 则会增加小鼠肠壁的通透性和 CD4⁺ T 细胞产生 RANKL、IL-17 和 TNF- α 的水平, 从而增强破骨细胞的生成(图 2)^[32]; 在无菌小鼠中, 虽然雌激素缺乏, 却没有这些免疫因子的产生^[35, 38]。在针对正常对照组和骨质疏松症患者的研究中, 发现 3 组患者的肠道菌群存在差异, 这一发现需要在更大的样

本量中进行确认, 但也提示菌群失调在人类骨质疏松症中是有一定的作用的^[39-42]。总的来说, 在雌性激素缺失的情况下, 出现肠道菌群失调, 促使 T 细胞参与了骨量大量丢失的过程, 而免疫系统中的 B 细胞则对机体骨量的丢失有明显的抑制作用^[21, 33]。另外, 机体免疫系统产生的多种细胞因子也参与了骨代谢的整个过程, 其中最主要的是 IL-6、IL-7、IL-10 和 TNF- α , 现在还发现其他细胞因子也参与了骨形成和骨破坏过程, 如 IL-12 及 IL-17^[33]。但不同细胞因子在这一过程中所起的作用不同, IL-6、IL-7 和 TNF- α 能刺激破骨细胞的分化和成熟, 从而促进骨吸收, 而 IL-10 则能抑制这一作用。

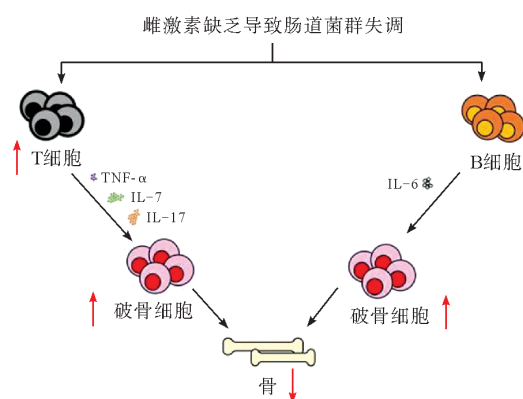


图 2 性激素缺乏时肠道菌群通过免疫系统介导骨质的流失

4 结语

正常肠道菌群现在已被认为是预防和治疗多种疾病的工具, 如何通过调节或影响肠道菌群来预防和治疗疾病, 是当前研究的前沿和热点。调节肠道菌群的方法包括改变饮食习惯和补充益生菌, 如低聚糖、短链脂肪酸、碳水化合物和膳食纤维。这些补充剂被某些细菌菌株代谢后又促进了这些菌株的生长, 从而改变了肠道菌群的组成。改善后的肠道菌群可刺激机体的抑炎反应, 促进肠道对钙的吸收, 从而增加机体的 BMD, 这种效果在灌胃短链脂肪酸的小鼠中得到了证实^[43]。益生菌对 BMD 有重要的影响, 各种乳酸菌和双歧杆菌具有抗炎作用, 可减少机体对维生素 D 的破坏及破骨细胞的分化, 从而保护小鼠免受卵巢切除引起的骨量损失^[44-48]。肠道菌群与骨骼疾病特别是骨质疏松症之间的相互作用现已在动物实验和临床研究中得到证实, 表明机体肠道菌群是骨骼疾病发生、发展的重要因素, 也是治疗机体疾病的潜在靶点。益生菌、益生元和高纤维饮食的疗效一直被报道, 显示通过调节肠道菌群, 增加肠道中改善骨代谢的益生菌菌株的种类

和数量,可通过对机体免疫系统的调节,进而增加骨量,改善人体的骨骼性能;另外,益生菌、益生元能增加钙的吸收,可预防骨质疏松;而肠源血清素可以通过与成骨细胞受体的结合,抑制成骨细胞的增殖,进而抑制骨骼的形成^[49](图 3)。然而,肠道菌群对骨质疏松的影响比目前我们所知道的要复杂和难以理解。2017 年报道的一项对无肠道菌群的雄性 Balb/c 小鼠的研究产生了矛盾的结果,与传统饲养的对照组相比,大多数主要的生长参数都出现了延迟,而且股骨较短^[47]。这说明骨代谢不但与肠道菌群相关,还可能与小鼠的性别、年龄及遗传背景有一定的关系。应该指出,许多关键数据都是从动物研究中获得的。因此,前瞻性临床试验仍应是未来的重点。

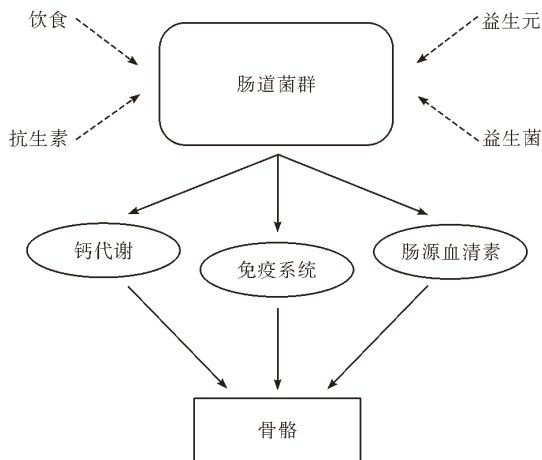


图 3 肠道菌群对骨量的影响

目前,我们对肠道菌群如何通过免疫系统调节骨形成和骨吸收的详细机制仍不完全明确,但随着科技的发展和对这一领域研究的不断深入,通过调节机体的菌群治疗骨质疏松症或可能成为一个新的方法和手段。

参考文献

- [1] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.
- [2] Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2010, 31(5): 629-662.
- [3] Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [4] Solovyev MM, Kashinskaya EN, Bochkarev NA, et al. The effect of diet on the structure of bacterial community of sympatric pair of whitefishes (*Coregonus lavaretus*): one story more[J]. PeerJ, 2019, 7: e8005.
- [5] Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(Suppl 1): 4554-4561.
- [6] Locantore P, Del Gatto V, Gelli S, et al. The interplay between immune system and microbiota in osteoporosis[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 3686749.
- [7] Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. Nature, 2011, 474(7351): 327-336.
- [8] Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E, et al. The estrogen receptor- α in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(2): 323-334.
- [9] Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(1): a031245.
- [10] Dar HY, Pal S, Shukla P, et al. *Bacillus clausii* inhibits bone loss by skewing Treg-Th17 cell equilibrium in postmenopausal osteoporotic mice model[J]. Nutrition, 2018, 54: 118-128.
- [11] Chen X, Zhang Z, Hu Y, et al. Lactulose suppresses osteoclastogenesis and ameliorates estrogen deficiency-induced bone loss in mice[J]. Aging Dis, 2020, 11(3): 629-641.
- [12] DeSelm CJ, Takahata Y, Warren J, et al. IL-17 mediates estrogen-deficient osteoporosis in an Act1-dependent manner[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(9): 2895-2902.
- [13] Tyagi AM, Srivastava K, Mansoori MN, et al. Estrogen deficiency induces the differentiation of IL-17 secreting Th17 cells: a new candidate in the pathogenesis of osteoporosis[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44552.
- [14] Molnár I, Bohaty I, Somogyiné-Vári É. IL-17A-mediated sRANK ligand elevation involved in postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(2): 783-786.
- [15] Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis[J]. Clin Rev Allerg Immunol, 2018, 55(3): 379-390.
- [16] Chen B, Ye DY, Luo LL, et al. Adhesive bacteria in the terminal ileum of children correlates with increasing Th17 cell activation[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 588560.
- [17] Calcinotto A, Brevi A, Chesi M, et al. Microbiota-driven interleukin-17-producing cells and eosinophils synergize to accelerate multiple myeloma progression[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4832.
- [18] Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence of the immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(5): 964-975.
- [19] Ye XC, Wang R, Bhattacharya R, et al. *Fusobacterium nucleatum* subspecies *Animalis* influences proinflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2017, 10(7): 398-409.
- [20] Bozec A, Zaiss MM, Kagwiria R, et al. T cell costimulation molecules CD80/86 inhibit osteoclast differentiation by inducing the IDO/tryptophan pathway[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(235): 235ra60.
- [21] Bozec A, Zaiss MM. T regulatory cells in bone remodelling[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(3): 121-125.
- [22] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota[J]. Nature, 2013, 500(7461): 232-236.
- [23] Sun S, Luo LJ, Liang WH, et al. *Bifidobacterium* alters the gut microbiota and modulates the functional metabolism of T regulatory cells in the context of immune checkpoint blockade[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(44): 26853-26861.

- 27509-27515.
- [24] Zhang HC, Dai Y, Liu Y, *et al.* *Helicobacter pylori* colonization protects against chronic experimental colitis by regulating Th17/Treg balance[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(7): 1481-1492.
- [25] Kanzaki H, Makihira S, Suzuki M, *et al.* Soluble RANKL cleaved from activated lymphocytes by TNF- α -converting enzyme contributes to osteoclastogenesis in periodontitis[J]. *J Immunol*, 2016, 197(10): 3871-3883.
- [26] Zhang J, Motyl KJ, 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.
- [27] Tyagi AM, Yu MC, Darby TM, *et al.* The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via Treg-mediated regulation of WNT10B expression[J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1116-1131; e7.
- [28] Lei H, Schmidt-Bleek K, Dienelt A, *et al.* Treg-mediated anti-inflammatory effects promote successful tissue repair in both indirect and direct manners[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 184.
- [29] Nutsch K, Chai JN, Ai TL, *et al.* Rapid and efficient generation of Treg to commensal antigens in the periphery[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(1): 206-220.
- [30] Kong YY, Feige U, Sarosi I, *et al.* Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand [J]. *Nature*, 1999, 402(6759): 304-309.
- [31] Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5145.
- [32] Eriksson AL, Movérare-Skrtic S, Ljunggren Ö, *et al.* High-sensitivity CRP is an independent risk factor for all fractures and vertebral fractures in elderly men: the MrOS Sweden study[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(2): 418-423.
- [33] Hsu E, Pacifici R. From osteoimmunology to osteomicrobiology: how the microbiota and the immune system regulate bone[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(5): 512-521.
- [34] Li JY, Tawfeek H, Bedi B, *et al.* Ovariectomy disregulates osteoblast and osteoclast formation through the T-cell receptor CD40 ligand[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(2): 768-773.
- [35] Wongdee K, Chanpaisaeng K, Teerapornpuntakit J, *et al.* Intestinal calcium absorption[J]. *Compr Physiol*, 2021, 11(3): 2047-2073.
- [36] Yadav VK, Ryu JH, Suda NN, *et al.* Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum [J]. *Cell*, 2008, 135(5): 825-837.
- [37] Akbar MA, Nardo D, Chen MJ, *et al.* Alpha-1 antitrypsin inhibits RANKL-induced osteoclast formation and functions [J]. *Mol Med*, 2017, 23: 57-69.
- [38] 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.
- [39] Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(2): 69-74.
- [40] Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, *et al.* Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2049-2063.
- [41] Cho I, Yamanishi S, Cox L, *et al.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 621-626.
- [42] Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, *et al.* Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. *Cell*, 2014, 158(4): 705-721.
- [43] Williams S, Wakisaka A, Zeng QQ, *et al.* Minocycline prevents the decrease in bone mineral density and trabecular bone in ovariectomized aged rats[J]. *Bone*, 1996, 19(6): 637-644.
- [44] Pytlík M, Folwarczna J, Janiec W. Effects of doxycycline on mechanical properties of bones in rats with ovariectomy-induced osteopenia[J]. *Calcif Tissue Int*, 2004, 75(3): 225-230.
- [45] Liu Y, Zhao YJ, Yang YJ, *et al.* Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on calcium homeostasis and bone health with aging; a systematic review[J]. *Worldviews Evid Based Nurs*, 2019, 16(6): 478-484.
- [46] Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, *et al.* Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity[J]. *Gut*, 2013, 62(2): 220-226.
- [47] Quach D, Britton RA. Gut microbiota and bone health[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1033: 47-58.
- [48] McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and probiotic regulation of bone health; role of the intestine and its microbiome[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(6): 363-371.
- [49] Li DT, Liu Y, Yang XB, *et al.* The role of probiotics and prebiotics in osteostogenesis and immune relevance [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(25): 5228-5247.

Research progress of osteoporosis mediated by intestinal microflora through the immune system

LEI Pei-pei¹, MI Tian², YANG Gui-ling¹, WANG Qiu-ling¹ (1. *Department of Endocrinology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China*; 2. *Basic Medical College, Jining Medical University, Jining 272067, China*)

Abstract: The gut microbiota consists of commensal bacteria that live in the gut and have important functions including regulating host metabolism and immune homeostasis. Recently, there is evidence that the intestinal flora can regulate bone mass through the interaction of metabolites with host's endocrine and immune systems. This review summarizes the latest references at home and abroad on how intestinal flora affects host bone metabolism through the immune system.

Key words: gut microbiota; osteoporosis; bone metabolism; immunity; T lymphocyte