

基于肠道菌群探讨从脾胃论治膝骨关节炎的研究进展

李崇铭¹, 梅其杰^{2*}, 张久一¹

¹广西中医药大学第一临床医学院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院四肢骨伤科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年6月9日; 录用日期: 2025年7月2日; 发布日期: 2025年7月10日

摘要

脾胃与肠道菌群之间存在着非常紧密的相互作用和联系, 这种联系在膝骨关节炎的发生和发展过程中扮演着重要的角色。膝骨关节炎的发病和进展不仅与脾胃不能荣养膝关节有关, 而且还与肠道菌群的失衡有着密不可分的联系。基于此, 以健脾益气为治疗原则的药物, 能够通过“脾胃-肠道菌群-膝骨关节炎”这一关系轴, 对膝骨关节炎的病情进展产生积极的影响。从中医的脾胃理论角度来审视, 肠道菌群的调节也是治疗膝骨关节炎的一个重要研究方向。因此, 本文将对目前中医药领域中, 从脾胃理论出发, 通过调节肠道菌群来预防和治疗膝骨关节炎的研究进展进行综述分析, 为后续的相关研究提供坚实的理论基础和明确的研究方向。

关键词

肠道菌群, 脾胃论, 膝骨关节炎

Progress of Research on the Treatment of Knee Osteoarthritis from the Spleen and Stomach Theory Based on Intestinal Flora

Chongming Li¹, Qijie Mei^{2*}, Jiuyi Zhang¹

¹The First Clinical Faculty of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanjing Guangxi

²Department of Orthopedics and Traumatology of the Extremities, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanjing Guangxi

Received: Jun. 9th, 2025; accepted: Jul. 2nd, 2025; published: Jul. 10th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李崇铭, 梅其杰, 张久一. 基于肠道菌群探讨从脾胃论治膝骨关节炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 548-554. DOI: 10.12677/acm.2025.1572022

Abstract

There is a very close interaction and connection between the spleen and stomach and the intestinal flora, and this connection plays an important role in the onset and progression of osteoarthritis of the knee. The onset and progression of knee osteoarthritis are not only related to the inability of the spleen and stomach to nourish the knee joint, but also closely associated with the imbalance of the gut microbiota. Based on this, drugs that strengthen the spleen and enhance qi can positively affect the progression of osteoarthritis of the knee through the relationship axis of "spleen and stomach-intestinal flora-osteoarthritis of the knee". From the perspective of the spleen and stomach theory of Chinese medicine, the regulation of intestinal flora is also an important research direction for the treatment of osteoarthritis of the knee. Therefore, this paper will review and analyze the current research progress in the field of Chinese medicine on the prevention and treatment of osteoarthritis of the knee by regulating the intestinal flora from the perspective of the spleen and stomach theory, so as to provide a solid theoretical foundation and a clear research direction for the subsequent related research.

Keywords

Intestinal Flora, Spleen and Stomach Theory, Knee Osteoarthritis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种普遍的中老年人骨关节慢性退行性疾病。发病时主要表现为膝关节疼痛、活动功能障碍,严重者甚至可出现致残情况[1],其病理学改变较为复杂,多涉及滑膜及软骨、软骨下骨等多种组织,其中软骨病变是其关键性病理改变,通常贯穿整个发病过程[2]。随着老龄化社会的到来,KOA发病率越来越高。目前全球约有3.03亿OA患者,我国有症状的KOA患者就高达14.6%,按相关研究预测,2030年将会有近4亿KOA患者[3]。由于其具有较高的发病率和致残率,这一状况不仅对膝骨关节炎患者的劳动能力及日常生活自理能力造成了极为严重的影响,同时也致使患者个人的经济压力显著增加,并进一步加重了社会整体的经济负担由[4]。因此,KOA的防治已经成为全球范围亟待解决的公共卫生问题和社会问题。目前,针对晚期膝骨关节炎,人工关节置换被认为是行之有效的理想治疗方法,大量临床实践表明,该方法不仅能够短期内显著改善患者的症状,还能在长期治疗过程中取得令人满意的疗效,切实提升患者的生活质量[5];而针对处于KL 1~2级的早、中期膝骨关节炎患者,以药物治疗为主的保守治疗仍是主流治疗方案。其中,阿片类镇痛药及非类固醇类抗炎药作为常用的一线药物,在一定程度上能够缓解患者的疼痛症状,减轻炎症反应,然而,这两类药物在使用过程中常伴随一系列不良反应,如消化道反应以及心血管不良事件等,这些问题在一定程度上限制了它们在临床治疗中的广泛应用[6]。值得一提的是,经过长期的实践与改进,中医在治疗膝骨关节炎方面积累了丰富的经验,并形成了多样化的治疗方案,并且其具有成本低、疗效显著、副作用低、安全性高的优势,故通过基于中医辨证论治原则,从脾胃来调节肠道菌群,对膝骨关节炎进行干预治疗,并配合有效的中医护理措施,能够显著改善患者的临床症状,加速康复进程,并提升生活质量[7]。

2. 脾胃与 KOA 的关系

在中医理论体系中,脾胃被称为“后天之本”,人体自出生伊始,生命活动得以持续维系,精、气、血、津液的化生及充盈,皆高度依赖于脾胃对水谷精微的运化功能。而脾胃要参与疾病过程,就要在以下两方面体现出来:① 若脾失健运,则食物的消化和水谷精微的吸收受限,表现出来的病理状态如食欲不振、倦怠、消瘦等;另外,脾运化水液,如若此功能失常,则导致水液代谢紊乱,水液内停聚,久而久之就会逐渐转化为水湿痰饮引发各种病症,严重者,水液积聚过多无法被机体吸收,溢于肌肤,导致水肿。故《素问·至真要大论》:“诸湿肿满,皆属于脾”。② 脾失统血,则血不循脉而溢出于外。气血流失,正气内虚,机体失于濡养,人体罹患疾病几率增加。所以元·李杲《脾胃论·脾胃盛衰论》:“百病皆由脾胃衰而生也”。所以,脾失运化,水谷营卫之气不得荣于四肢,则风寒、水湿痰饮等邪气入侵人体,造成关节、经络痹阻。而膝骨关节炎,属中医“膝痹”范畴,是中医骨伤科治疗的优势病种,为本虚标实之证,在内为脏腑亏虚,在外为风寒湿等外邪侵袭合而为痹。

同理,在脾胃与膝痹的关系中,脾胃运化水谷精微,转化为气血,对机体肌肉、骨骼、关节等组织提供营养供应。而当脾胃虚弱,气血生成不足时,膝关节失于濡养,出现关节软骨组织(包括软骨、滑膜等)的退化、损伤,进而引发或加重膝痹,这属于中医“不荣则痛”范畴。另外脾运化水湿,脾虚则水湿内停,湿邪留滞于关节,使关节沉重、肿胀、疼痛、活动受限,长时间的湿邪留滞,甚至会出现关节变形。

现代医学不直接使用“脾胃”概念,但脾胃功能(消化吸收)的失调,则会通过影响全身营养状况,间接影响 KOA 发病。中医上认为,脾在体合肉,主四肢。膝关节作为四肢的组成部分,其肌肉、筋膜、关节等都为脾所主范围[8]。特别是股四头肌,它的力量对于膝关节的稳定性至关重要。当人体营养状况欠佳,肌肉量减少时,股四头肌吸收膝关节的冲击力的能力也会随之降低,加快关节软骨的磨损,从而引发或促进 KOA 的进展。在临床中可以发现, KOA 患者中,常常可以观察到股四头肌的萎缩[9]。在治疗膝骨性关节炎中,邓钰臻等[10]设计了一种股四头肌联合小腿三头肌一起联合训练的治疗方式,他们发现,这种联合训练方式相较于单纯治疗骨关节,股四头肌的力量增加,能明显缩短 KOA 患者康复时间,提高医疗效率,患者满意度显著增加。这一发现同样在曲冰等人的研究中得到了证实。曲冰等[11]在其研究中指出,相较于正常老年人,患有膝骨关节炎 KOA 的老年人在股四头肌肌力以及本体感觉位置觉这两项指标上呈现出极为显著的衰退现象。而这种衰退会进一步致使患者膝关节稳定性降低,大幅增加了摔倒的风险。与此同时,股四头肌肌力的下降以及关节活动度的减小,会进一步加剧关节损伤,成为引发膝关节肿痛、活动受限的主要危险因素之一。由于膝关节出现肿痛以及关节积液的状况,患者的活动量随之减少,这又会对股四头肌的自主性收缩产生影响,进而导致肌肉萎缩加剧,关节稳定性进一步下降。由此可见,在治疗 KOA 过程中,肌肉也是一个不可忽视的有效靶标[12]。因此,通过调控肌肉来探讨 KOA 发病机制这一角度是值得进一步挖掘的[13]。也就是说,脾胃是 KOA 的发病根源之一,治疗 KOA 可从脾胃论治。

3. 脾胃与肠道菌群的关系

人体的肠道菌群主要由共生菌、致病菌、条件致病菌 3 类菌群组成,其数量高达 1000 多个,可分为 400~500 种,是人体中最大的微生物群[14][15]。正常情况下,肠道微生物群可以通过多种机制调节控制人体的生理活动,包括消化、免疫、代谢和神经系统等途径,干涉宿主对营养物质的消化与吸收、调控能量代谢及脂肪代谢,进而调节体重及血糖水平、调控免疫防御功能,增强机体抵抗疾病能力等方式[16],与机体共同维持动态平衡。一旦这种动态平衡遭到破坏,则会导致肠道菌群结构、组成发生改变,人体免疫力下降,代谢紊乱,诱发疾病的产生[17]。因此,学者们普遍认同肠道菌群是“人体的第二基因库”,与人体健康及疾病发生密切相关[18]。

中医认为,脾为后天之本,脾胃乃气血生化之源;脾升胃降,两脏腑共同影响人体运化。《脾胃论》记载,“内伤脾胃,百病由生”。自古以来,医家们就认为,脾胃功能失调会损伤人体正气,是导致疾病发生发展的根源之一[19];金元名医李东垣作为补土派创始人,他对脾胃十分重视,他在《兰室秘藏》中明确指出:“五脏六腑之精气皆禀受于脾”,进一步强调了脾胃在人体生理病理中的重要地位。从肠道菌群的角度来看,脾胃功能的强弱直接影响着肠道菌群的平衡。脾胃功能强健时,能够正常消化吸收食物,为肠道菌群提供充足的营养,促进有益菌的生长,抑制有害菌的繁殖,从而维持肠道菌群的稳态。而当脾胃功能受损时,消化吸收能力下降,宿食残留,成为了有害菌的繁殖增长的“培养基”,导致肠道菌群失衡,进而引发一系列肠道及全身性疾病。这提示我们,脾胃功能与肠道菌群之间可能存在着某种密切的联系。进一步深入研究脾胃与肠道菌群的关系,或许能为治疗相关疾病提供新的思路和方法[20]。

在现代医学和生物学的研究领域中,很多研究都已明确证实了肠道菌群与脾胃功能之间存在着密切的相互作用和影响。这种相互作用不仅体现在正常的生理过程中,而且在各种病理状态下也表现得尤为明显。具体来说,肠道内的微生物群落通过其代谢产物和生物活性物质,能够对脾胃的消化吸收功能、免疫调节以及肠道屏障功能产生重要影响[21][22]。王彬等[23]认为,肠道菌群是脾胃与肠道中“浊毒”的内在桥梁,肠道菌群失衡易导致代谢综合征的疾病演变。谢秀兰[24]使用参苓白术散对功能性腹泻(脾胃虚弱证)患者进行干预后,对比干预前后双歧杆菌、大肠杆菌及乳酸杆菌数量,结果提示试验组双歧杆菌、乳酸杆菌数量是显著高于对照组的,证明益气健脾方药治疗能够调节肠道菌群丰度,增加有益菌肠道定植力。在动物实验研究方面,黄文武等[25]将大鼠进行脾虚造模后,予四君子汤及单味药干预。实验以大鼠粪便短链脂肪酸含量、肠道菌群多样性指数和相似性系数为观测指标。在药物干预后,以大鼠粪便短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)含量、肠道菌群多样性指数及相似性系数作为观测指标,结果显示,相较于对照组,实验组中大鼠粪便中的短链脂肪酸指标明显升高。该实验结果表明,上述健脾益气类药物对于改善脾虚大鼠的肠道菌群具有积极效应。这也说明了肠道菌群与脾胃功能之间存在着极为紧密的内在关联。在临床实践过程中,众多医师也同样擅长运用健脾益气类药物来调节肠道菌群紊乱症状。正如所说“正气内存,邪不可干”,这类药物通过调理脾胃,使脾胃功能强健,气血充盈,正气充足,有效维持了肠道菌群的稳态,进而增强机体免疫功能,减少疾病发生。这也是为中医从脾胃论治肠道菌群紊乱提供了现代生物学基础[26]。

4. 肠道菌群与 KOA 的关系

膝关节关节炎的发病机制并非单纯局限于关节局部,而是多种因素共同导致的结果。它属于一种复杂的慢性系统性免疫炎症性疾病。近年来,大量研究逐步阐明肠道菌群失调在骨关节炎病程进展中发挥着关键作用。肠道菌群一旦失调,便会致使机体免疫功能降低,进而引发炎症反应。在病情较为严重的情况下,肠道菌群失调甚至能够诱发全身性的炎症反应。通过“免疫-炎症”相互作用,肠道菌群深刻影响着多种疾病的病理演变进程,其中膝关节关节炎便是其中一种具有代表性的疾病[27]。众所周知,疼痛是膝关节关节炎的特征性症状之一,而 KOA 患者膝关节的长期反复疼痛,是因为机体长期处于炎症反应中,炎症过程中释放的各种介质,作用于神经末梢,产生了疼痛。在对膝关节关节炎的生物信息学层面研究中,李安安等[28]发现,PI3K-Akt、肿瘤坏死因子、白细胞介素 17 和 Th17 细胞通路是治疗膝关节关节炎的关键信号通路。有研究证明,TNF- α 、IL-6、IL-17 和 IL-2 等炎症因子通过促进炎症反应、软骨基质降解、软骨细胞凋亡和关节结构破坏,导致 KOA 的进展[29]。

肠道微生物可能在膝关节患者的持续膝关节疼痛中发挥重要作用,其机制可能是通过激活炎症途径、脂质代谢和中枢敏化[30]。根据相关研究,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌细胞壁外膜的关键成分,其本质是一种内毒素[31]。LPS 是一把“双刃剑”,它的作用是能够激活免疫细胞,使

炎性细胞分泌细胞因子, 增强机体的抗病能力, 这一过程在抵抗外邪侵袭人体方面发挥着重要作用。然而肠道菌群陷入紊乱状态时, 条件致病菌数量增多, 大量 LPS 进入血液循环中, 引发内毒素血症, 此时免疫系统被过度激发, 引发严重免疫炎症反应, 在 KOA 患者中, 这种免疫炎症反应可能进一步加剧关节的炎症和损伤[32]。徐文飞等[33]发现在骨关节炎患者关节液中含有 LPS 成分, 在进一步的观察和分析后发现, 随着骨关节炎病情的加重, 患者血液或关节液中的 LPS 水平也随之升高。这提示 LPS 很有可能直接参与到骨关节炎的病变过程当中。因此, LPS 可作为评估膝骨关节炎进展的重要观察指标。另外, 有研究通过探讨肠道菌群、肠道微环境、脑肠轴、代谢免疫与骨关节炎的关系, 发现肠道菌群影响中药的疗效, 中药可影响肠道菌群平衡, 且证实肠道菌群与骨关节炎密切相关[34]。综上, 肠道菌群可作为研究中医治疗膝骨关节炎的切入点。

5. 脾胃、肠道菌群、KOA 的关系

脾胃通过调控肠道菌群, 干预 KOA 进展。相关研究表明, 脾胃功能通过提供营养、维持肠道屏障、调节肠道免疫、影响胆汁酸代谢等多重途径影响肠道菌群的平衡, 进而干预 KOA 的发生发展[35]。

首先, 肠道中的短链脂肪酸产生菌是其中具有代表性的菌群。该菌群通过发酵膳食纤维, 产生的短链脂肪酸(SCFA), 是肠道上皮细胞的主要能量来源, 充足的 SCFA 供应可以促进肠上皮细胞的增殖和分化, 增强紧密连接蛋白的表达, 从而维持肠道屏障的完整性。这可以防止肠道细菌和内毒素渗入血液循环中, 减少炎症反应, 从而达到减轻 KOA 症状的目的[36]。Cai 等[37]在研究长期生酮饮食改善 KOA 实验中, 证实了 β -羟基丁酸酯(β -HB)通过激活 Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3 (ERBB3)信号通路增强软骨细胞自噬并减少细胞凋亡, 而该通路在 KOA 患者和小鼠的关节软骨细胞中下调, 这突出了 β -HB 治疗 KOA 的潜力。另外, 一些炎症相关菌群, 如大肠杆菌、普氏粪杆菌、具核梭杆菌等, 能通过产生炎症因子, 激活免疫系统, 加剧炎症反应, 促进 KOA 的进展。范丽红等[38]发现, 肠道中的厌氧细菌草酸杆菌, 与类风湿性关节炎患者的炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 呈负相关, 提示调节草酸杆菌抑制炎症反应可能是艾灸治疗 KOA 的潜在靶点。总之, 通过深入研究脾胃与肠道菌群的相互作用, 以及关键菌群在 KOA 发生发展中的作用, 有望为 KOA 的防治提供新的策略和靶点。

6. 小结

随着技术的进步, 人们对肠道菌群对人体健康的影响有了更进一步的认识。肠道菌群通过分泌短链脂肪酸等代谢产物使关节避免炎症损伤。因此, 正常的新陈代谢、强大的肠道屏障和适当的免疫反应有利于阻止 OA 的进展。然而尽管许多预防和治疗 KOA 的方法, 特别是中医药手段, 显示出了较好的疗效, 但人们对其机制还不完全了解。因而中医从脾胃论治膝骨关节炎仍可以成为日后研究的方向, 不断夯实其理论基础。

参考文献

- [1] Glyn-Jones, S., Palmer, A.J.R., Agricola, R., Price, A.J., Vincent, T.L., Weinans, H., *et al.* (2015) Osteoarthritis. *The Lancet*, **386**, 376-387. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60802-3)
- [2] Hatemi, G., Seyahi, E., Fresko, I., Talarico, R., Uçar, D. and Hamuryudan, V. (2022) Behçet's Syndrome: One Year in Review 2022. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **40**, 1461-1471. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/h4dkrs>
- [3] Zhang, Z., Huang, C., Jiang, Q., Zheng, Y., Liu, Y., Liu, S., *et al.* (2020) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis in China (2019 Edition). *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1213-1213. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4665>
- [4] Peat, G. and Thomas, M.J. (2021) Osteoarthritis Year in Review 2020: Epidemiology & Therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*, **29**, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.007>

- [5] 黄存, 宁宁, 陈佳丽, 等. 医患共享决策在髌膝关节置换术中的应用研究新进展[J]. 华西医学, 2023, 38(10): 1585-1589.
- [6] Hussain, S., Neilly, D., Baliga, S., Patil, S. and Meek, R. (2016) Knee Osteoarthritis: A Review of Management Options. *Scottish Medical Journal*, **61**, 7-16. <https://doi.org/10.1177/0036933015619588>
- [7] 林凤娟. 中医治疗膝关节炎优势探讨[J]. 大众科技, 2023, 25(2): 136-139.
- [8] 许晚舟, 李海婷, 郭珈宜, 等. 基于脾胃和肠道菌群与膝关节炎的关系探讨腹部艾灸在膝关节炎治疗中的作用[J]. 中医正骨, 2024, 36(8): 63-65.
- [9] 刘明伟. 从脾胃论治膝关节炎理论探讨[J]. 广西中医药大学学报, 2013, 16(2): 90-91.
- [10] 邓钰臻, 丁杰, 刘哲, 等. 股四头肌及小腿三头肌联合训练治疗膝骨性关节炎的疗效[J]. 中国老年保健医学, 2024, 22(6): 6-10.
- [11] 曲冰, 郑洁皎, 周靓贇, 等. 老年膝骨关节炎患者膝关节肌肉力量和本体感觉的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2023, 29(2): 356-360.
- [12] Mohajer, B., Moradi, K., Guermazi, A., Mammen, J.S.R., Hunter, D.J., Roemer, F.W., et al. (2023) Levothyroxine Use and Longitudinal Changes in Thigh Muscles in at-Risk Participants for Knee Osteoarthritis: Preliminary Analysis from Osteoarthritis Initiative Cohort. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03012-y>
- [13] 曹月龙, 庞坚, 詹红生, 等. 肌肉因素与骨关节炎的临床研究现状[J]. 中国骨伤, 2008, 21(6): 476-479.
- [14] 张戈, 石印玉, 沈培芝, 等. 卵巢切除后骨质疏松大鼠股骨颈质量的力学特征及外展肌群重链肌球蛋白基因的表达[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2002, 1(5): 262-264.
- [15] 李科, 谭诗生. 中药调节肠道菌群改善肿瘤恶液质作用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(9): 1690-1694.
- [16] 侯成志, 李秋月, 魏戎, 等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(11): 1843-1846.
- [17] 罗佳, 金锋. 肠道菌群影响宿主行为的研究进展[J]. 科学通报, 2014, 59(22): 2169-2190.
- [18] Zhou, B., Yuan, Y., Zhang, S., Guo, C., Li, X., Li, G., et al. (2020) Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 575. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00575>
- [19] 缪雨希, 李水芹. “脾胃为后天之本”理论源流及发展[J]. 四川中医, 2021, 39(2): 15-18.
- [20] 吴祖贵, 许学猛, 刘文刚, 等. “肌骨同治”学术思想指导治疗膝骨关节炎的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1407-1409.
- [21] Wei, M., Zhu, H., Zhang, Q., Gao, D., Wang, L. and Li, X. (2025) The Gastrointestinal Absorption Characteristics and Metabolic Mechanisms of Polysaccharides from *Hohenbuehelia serotina*. *Food Chemistry*, **468**, Article 142483. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.142483>
- [22] Mottawea, W., Yousuf, B., Sultan, S., Ahmed, T., Yeo, J., Hüttmann, N., et al. (2025) Multi-Level Analysis of Gut Microbiome Extracellular Vesicles-Host Interaction Reveals a Connection to Gut-Brain Axis Signaling. *Microbiology Spectrum*, **13**, e0136824. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01368-24>
- [23] 王彬, 周欢, 章清华, 等. 基于肠道微生态探讨代谢综合征之“浊毒”病机[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(5): 374-377.
- [24] 谢秀兰, 张婕妤, 赖小金, 等. 参苓白术散加减治疗功能性腹泻(脾胃虚弱证)的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2024, 24(24): 106-108+117.
- [25] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8-15.
- [26] 李辉, 谢兴文, 李宁, 等. 肠道菌群与骨关节疾病的关系及中医药调节研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 268-275.
- [27] 董万涛, 宋敏, 巩彦龙, 等. 基于 16S rRNA 序列分析糖皮质激素诱导大鼠骨质疏松模型肠道菌群的变化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(9): 1291-1296, 1339.
- [28] 李安安, 姜涛, 詹敏, 等. 参苓白术散治疗膝骨关节炎作用机制的网络药理学和分子对接技术分析[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(2): 197-204.
- [29] Lee, S.Y., Papanna, R., Farmer, D. and Tsao, K. (2022) Fetal Repair of Neural Tube Defects. *Clinics in Perinatology*, **49**, 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.06.004>
- [30] Huang, J., Liu, M., Furey, A., Rahman, P. and Zhai, G. (2024) Gut Microbiomics of Sustained Knee Pain in Patients

- with Knee Osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, **51**, 1218-1225. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2024-0361>
- [31] Kleber, H.-P. (1975) Eigenschaften der NADP+-abhängigen isocitratdehydrogenasen aus acinetobacter calcoaceticus. *Zeitschrift für Allgemeine Mikrobiologie*, **15**, 431-435. <https://doi.org/10.1002/jobm.3630150606>
- [32] Giangrande, M., Kim, Y.W. and Mizukami, H. (1975) N-Terminal Spin Label Studies of Hemoglobin, Ligand and pH Dependence. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, **412**, 187-193. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(75\)90351-7](https://doi.org/10.1016/0005-2795(75)90351-7)
- [33] 徐文飞, 梅其杰, 袁长深, 等. 探讨肠道菌群对膝关节炎治疗的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(3): 369-373.
- [34] 辜沅, 舒青龙. 基于肠道微生态的参苓白术散药理研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 674-676.
- [35] 李钰莹, 刘凡杰, 邓婷婷, 等. 基于“肠-骨”轴探讨中医从脾论治膝关节炎[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(24): 3423-3426.
- [36] Wu, Y., Li, X., Meng, H., Wang, Y., Sheng, P., Dong, Y., *et al.* (2024) Dietary Fiber May Benefit Chondrocyte Activity Maintenance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1401963. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1401963>
- [37] Cai, Z., Zhang, Z., Leng, J., Xie, M., Zhang, K., Zhang, J., *et al.* (2025) β -Hydroxybutyrate Ameliorates Osteoarthritis through Activation of the ERBB3 Signaling Pathway in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **40**, 140-153. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae176>
- [38] 范丽红, 陈丽梅, 方园. 基于“肠-关节”轴探讨艾灸对膝骨性关节炎模型兔肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2025, 37(3): 260-267.