

膝骨关节炎与肠道微生物的相关性研究进展

白曙明, 白福贵, 那阿乐木斯, 苏力德, 巴虎山*

内蒙古自治区国际蒙医医院蒙医骨伤科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年9月23日; 录用日期: 2025年10月16日; 发布日期: 2025年10月24日

摘要

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种多因素多病理改变的全关节疾病, 在中老年人群中患病率高、致残率高, 给社会造成巨大经济负担, 但目前KOA病理机制尚未阐明。随着年龄的增加, 人体肠道菌群也逐渐发生改变。肠道微生物是一个复杂的微生态系统, 研究表明肠道菌群在许多疾病包括骨关节炎在内的发病机制中扮演重要角色。本文基于“肠-关节”轴视角, 综述了现代生态学的观点对肠道微生物与KOA的相关性, 还特别展望了传统蒙医药通过调节肠道微生态以防治KOA的潜在价值与未来研究方向, 以期今后该领域提供新的治疗思路。

关键词

膝骨关节炎, 肠道微生物, 代谢紊乱, 免疫

Research Progress on Relationship between Knee Osteoarthritis and Intestinal Flora

Shuming Bai, Fugui Bai, Alemusi Na, Lide Su, Hushan Ba*

Department of Orthopedics and Traumatology, International Mongolian Medical Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: September 23, 2025; accepted: October 16, 2025; published: October 24, 2025

Abstract

Knee osteoarthritis (KOA) is a total joint disease with multiple factors and pathological changes, which has a high prevalence and disability rate in middle-aged and elderly people, causing a huge economic burden to society. However, the pathological mechanism of KOA has not been clarified yet. With the increase of age, the human intestinal flora also gradually changes. Gut microbiota is a complex microecosystem, and studies have shown that gut microbiota plays an important role in

*通讯作者。

文章引用: 白曙明, 白福贵, 那阿乐木斯, 苏力德, 巴虎山. 膝骨关节炎与肠道微生物的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2247-2251. DOI: 10.12677/acm.2025.15103007

the pathogenesis of many diseases, including osteoarthritis. Based on the perspective of the “Gut-Joint” Axis, this review expounded the correlation between intestinal microbiota and KOA from the viewpoints of modern microecology. It also particularly looks forward to the potential value and future research directions of traditional Mongolian medicine in preventing and treating KOA by regulating intestinal microecology, with the aim of providing new therapeutic ideas for this field in the future.

Keywords

Knee Osteoarthritis (KOA), Intestinal Flora, Metabolic Disorders, Immune

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)也被称为退行性膝关节炎,主要病理特征为关节软骨的破坏,继发性滑膜和骨质增生,常伴有膝关节周围疼痛、活动功能受限、肿胀、畸形和僵硬等临床症状[1][2]。在我国,超过 4000 万人患有膝关节炎,其中以中老年人为主,肥胖、代谢综合征,关节负荷异常的人属于该病高发人群。随着年龄的增长,膝关节炎的患病率不断上升,严重影响患者的健康和生活质量[3],这一现象造成了医学领域关注的热点。患者在患病过程中,肥胖、血脂血糖异常等为表现的代谢功能紊乱是引发该病的主要危险因素[4],但发病机制尚不明确。

肠道微生物是栖息在机体肠道中的所有微生物的总称,不仅数量庞大、种类繁多、功能复杂,且与宿主健康状态、免疫系统水平、多数代谢失调疾病密切相关[5]。相关文献报道机体肠道菌群种类或丰度发生改变、比例失调等紊乱时可能通过影响肠上皮细胞的通透性或激活肠上皮细胞的炎症因子,促进炎症反应,导致软骨破坏,且肠道菌群的失调可引起机体肥胖,而肥胖会引起全身慢性炎症,从而影响 KOA 的发展[6][7]。因此,本文旨在对膝骨关节炎与肠道微生物的相关性进行综述,以帮助更好地了解该领域的最新研究进展。

2. 肠道微生物与 KOA 的关系

研究肠道微生物组-关节轴是医学者们新兴的研究领域。已有研究证实,肠道菌群在关节软骨损害和膝骨关节炎引起的疼痛中扮演着重要角色[7]。肠道菌群的变化与 KOA 的发生息息相关,为今后治疗 KOA 提供新的研究思路。近年来,大量研究表明,肠道菌群失调是引起 KOA 相关全身性炎症反应及代谢紊乱的诱因之一[8]。Marta 等[9]研究表明老龄化、肥胖、缺乏维生素等是肠道菌群失调和 KOA 发生发展的共同风险因素。研究人员[10]对高脂肪高糖分饮食诱导饲喂的大鼠模型研究中发现,肥胖动物软骨损伤增加、血清脂肪酶(LPS)水平和 Mankin 组织学评分间具有显著相关性;16S rRNA 高通量测序发现,肠道微生物组组成中乳酸杆菌属和甲烷杆菌属菌群增加。因此,可能是因为肠道菌群失调引起全身的慢性炎症反应从而促进 KOA 的发展。Ulici 等[11]对无菌鼠研究发现,无菌状态下,创伤后骨关节炎严重程度有所降低;揭示肠道微生物组骨关节炎发病机理中发挥作用。研究益气养血方剂对膝骨关节炎(气血两虚型)肠道菌群的影响中发现, KOA (气血两虚型)患者与健康人群的菌群丰度存在差异, KOA 患者肠道中拟杆菌门丰度高于健康人群,揭示益气养血方可能通过调节肠道菌群途径干预该病的发展[12]。肠道中拟杆菌门的丰度升高与肠道代谢紊乱有关,可上调细菌毒素,释放炎症因子[13]。易南星等发现,加味独活

寄生合剂能够调控 KOA 模型小鼠肠道微生态、增加菌群丰度,影响菌群代谢[14]。健康人群组肠道微生物与 KOA 组相比,在菌群数量占比以及菌种的比较上均有明显差异;通过差异物种分析揭示关节炎人群肠道菌群环境对机体的氨基酸、糖、脂质与代谢等密切相关;并发现关节炎患者的血糖血脂显著高于健康人群,揭示相关菌群可能通过代谢途径影响骨关节炎进展的可能性[15]。

3. 肠道微生物调控代谢综合征的相关分子机制

近年研究发现,肠道微生物可通过多种分子途径参与 KOA 的发生与发展,肠道菌群失调可导致革兰氏阴性菌增多,释放 LPS 进入血液。LPS 通过激活 Toll 样受体 4 (TLR4),进而启动 NF- κ B 等炎症信号通路,促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子的释放,加剧关节滑膜炎症和软骨基质降解[7]。Schott 等研究发现,高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,血清 LPS 水平升高与膝关节软骨损伤程度呈正相关,提示 LPS/TLR4 通路在肥胖相关 KOA 中起关键作用[7]。肠道微生物发酵膳食纤维产生短链脂肪酸(SCFAs),如乙酸、丙酸、丁酸等。SCFAs 不仅维持肠道屏障功能,还可通过调节 Treg/Th17 细胞平衡影响全身免疫状态。Treg 细胞具有抗炎作用,而 Th17 细胞促进炎症。SCFAs 能促进 Treg 分化并抑制 Th17 细胞,从而减轻系统性炎症[13]。此外,SCFAs 还可直接作用于软骨细胞,通过 G 蛋白偶联受体(如 GPR43)抑制炎症反应和基质金属蛋白酶(MMPs)表达,延缓软骨降解。肠道菌群紊乱与胰岛素抵抗、血脂异常等代谢紊乱密切相关。菌群代谢产物如次级胆汁酸、支链氨基酸等可影响宿主胰岛素敏感性和脂质代谢,间接促进低度炎症状态,加速 KOA 进展(图 1)。

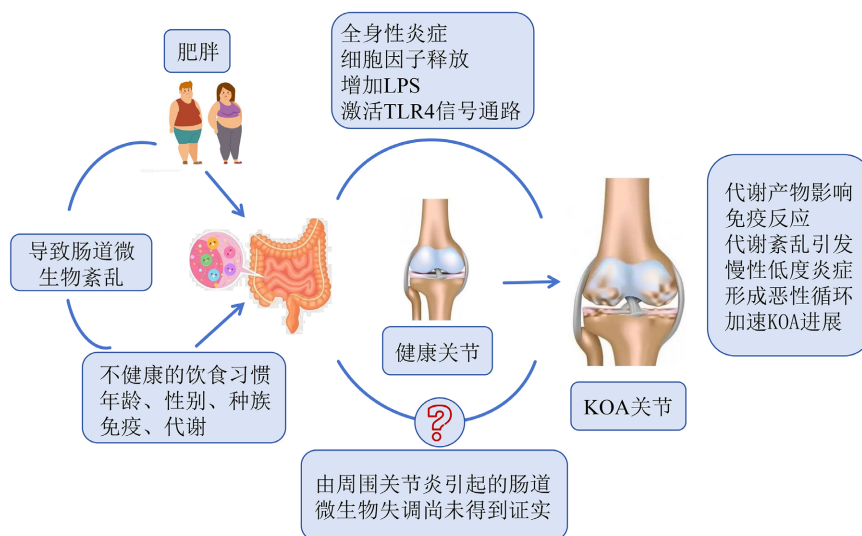


Figure 1. The potential mechanism of gut microbiota affecting knee osteoarthritis

图 1. 肠道微生物影响膝骨关节炎的潜在机制

4. 通过药物改善肠道微生物治疗膝骨关节炎的研究

中医药应用于治疗膝骨关节疾病历史悠久,疗效显著[16]。研究发现,中医药通过影响和调节肠道微生物的平衡可能是其治疗骨关节疾病的作用机制之一,运用中医药调节机体肠道菌群的组成和功能可被认为是治疗骨关节疾病的潜在新靶点[17][18]。通过药物调节肠道微生物,改善低炎症反应,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。Fortuna 等[19]研究发现,通过补充外源性微生物来调节微生态失调和代谢功能障碍可能会防止膝骨关节炎损伤的发展。益生元纤维补充可以预防机体血脂异常,直接调节肠道微生物,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[20]。研究发现,桂皮有效成分桂皮醛可通过稳定 KOA 模型兔肠道中的韦荣氏球菌科、消化球菌科使 KOA 模型兔肠道菌群接近正常状态,进而缓解关节滑膜组织的炎症[21]。吴霜[22]等通过高通量测序探讨当归拈痛汤调控小鼠肠道菌群治疗 KOA 的研究中,表明当归拈痛汤通过调节小鼠肠道菌群结构、促进有益菌并抑制致病菌,从而保护关节软骨,延缓 KOA 的发展。目前,研制出疗效好,不良反应少的新型抗炎药物已经成为国内外研究焦点。蒙医药作为四大民族医药之一,是中国传统医药的重要组成部分,临床及实验证实很多蒙医药具有抗炎作用,不良反应小。然而值得注意的是,目前蒙医药治疗膝骨关节炎的研究只停留在传统治疗上,口服蒙药森登-4 汤[23]、蒙药贴敷配合温针疗法[24]、蒙药熏蒸疗法结合口服蒙药[25]、银针结合蒙药药浴[26]等。蒙医药调节肠道菌群治疗 KOA 的相关性研究暂且空白,期待更多的研究出现,进而为传统蒙医药治疗 KOA 提供更加有力的证据。

5. 总结与展望

综上所述,随着现代医学的发展,医学者们发现肠道微生物与 KOA 的发生息息相关。肠道微生物群失调可导致系统性炎症和免疫紊乱,这些都与 KOA 患者的关节疼痛和软骨结构损伤有关。随着人口老龄化趋势不断加速,膝骨关节炎患病率升高导致经济成本及医疗费用也大幅增加。在膝骨关节炎的发病过程中早期进行药物干预,对减轻家庭及社会负担和提高患者的生活质量具有重要意义。至今为止,已有大量研究报道了 KOA 与肠道微生物变化的关系,但主要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。由于是对新领域的探索,目前相关研究仍存在一些不足之处。例如目前的研究多以动物实验为基础,缺少对人体肠道菌群的详细研究。因此,尽管先前的研究表明微生物组可能在 KOA 中发挥潜在作用,但今后的研究需要深思熟虑且全面的设计,收集可靠的数据,进而为蒙医药进一步应用于 KOA 的防治提供新的治疗策略。基于“肠-关节轴”的机制研究,通过饮食、益生元/菌或药物调控肠道微生态已成为极具潜力的干预方向。其中,传统蒙医药在抗炎镇痛方面疗效确切,但其通过调节肠道菌群治疗 KOA 的作用尚未被深入探索。未来研究应聚焦于:① 明确蒙药复方(如森登-4 汤)对 KOA 模型肠道菌群结构及 SCFAs、LPS 等关键代谢产物的影响;② 揭示蒙药活性成分通过 LPS/TLR4 或 SCFAs/Treg 等通路调控免疫代谢的分子机制;③ 开展高质量的临床研究,验证蒙医药“调菌治痹”的疗效,从而为传统医药的现代化发展提供新证据,也为 KOA 的治疗开辟新途径。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目(2023ZD29)。

参考文献

- [1] Katz, J.N., Arant, K.R. and Loeser, R.F. (2021) Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis. *JAMA*, **325**, 568-578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>
- [2] Sharma, L. (2021) Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*, **384**, 51-59. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1903768>
- [3] Steinberg, J., Southam, L., Roumeliotis, T.I., Clark, M.J., Jayasuriya, R.L., Swift, D., et al. (2021) A Molecular Quantitative Trait Locus Map for Osteoarthritis. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1309. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21593-7>
- [4] Keen, H.I., Hensor, E.M.A., Wakefield, R.J., Mease, P.J., Bingham, C.O. and Conaghan, P.G. (2015) Ultrasound Assessment of Response to Intra-Articular Therapy in Osteoarthritis of the Knee. *Rheumatology*, **54**, 1385-1391. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu529>
- [5] 阿日查. 基于多组学技术研究放牧蒙古牛肠道微生物群落结构与功能及机理[D]: [博士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2023.
- [6] 钟礼伦, 彭颖君, 梁桂平, 等. 肠道菌群、免疫与骨关节炎关系研究进展[J]. 实用骨科杂志, 2019, 25(10): 916-919.

- [7] Schott, E.M., Farnsworth, C.W., Grier, A., Lillis, J.A., Soniwal, S., Dadourian, G.H., *et al.* (2018) Targeting the Gut Microbiome to Treat the Osteoarthritis of Obesity. *JCI Insight*, **3**, e95997. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95997>
- [8] Ponziani, F.R., Scaldaferrì, F., Petito, V., Paroni Sterbini, F., Pecere, S., Lopetuso, L.R., *et al.* (2016) The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Digestive Diseases*, **34**, 269-278. <https://doi.org/10.1159/000443361>
- [9] Szychlinska, M.A., Di Rosa, M., Castorina, A., Mobasheri, A. and Musumeci, G. (2019) A Correlation between Intestinal Microbiota Dysbiosis and Osteoarthritis. *Heliyon*, **5**, e01134. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01134>
- [10] Collins, K.H., Paul, H.A., Reimer, R.A., Seerattan, R.A., Hart, D.A. and Herzog, W. (2015) Relationship between Inflammation, the Gut Microbiota, and Metabolic Osteoarthritis Development: Studies in a Rat Model. *Osteoarthritis and Cartilage*, **23**, 1989-1998. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.014>
- [11] Ulici, V., Kelley, K.L., Azcarate-Peril, M.A., Cleveland, R.J., Sartor, R.B., Schwartz, T.A., *et al.* (2018) Osteoarthritis Induced by Destabilization of the Medial Meniscus Is Reduced in Germ-Free Mice. *Osteoarthritis and Cartilage*, **26**, 1098-1109. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.016>
- [12] 高嘉美. 益气养血方对膝关节炎(气血两虚型)肠道菌群的影响[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 云南中医药大学, 2024.
- [13] Stojanov, S., Berlec, A. and Štrukelj, B. (2020) The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*, **8**, Article 1715. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
- [14] 易南星, 米倚林, 许晓彤, 等. 加味独活寄生合剂缓解小鼠膝关节炎过程中肠道菌群的参与机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(4): 625-632.
- [15] 卢耀鸣, 郭达, 卢晓敏, 等. 中国广东地区膝关节炎患者与健康人群肠道菌群差异性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11): 1679-1684.
- [16] 李辉, 谢兴文, 李宁, 等. 细胞因子在骨质疏松症中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 227-233.
- [17] 谢辉, 林上阳, 夏晨洁, 等. 肠道菌群对骨质疏松的影响机制及治疗的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 600-603.
- [18] 陈睿, 石磊. 肠道微生物稳态与类风湿关节炎发病关系研究进展[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(6): 917-919.
- [19] Fortuna, R., Hart, D.A., Sharkey, K.A., Schachar, R.A., Johnston, K. and Reimer, R.A. (2021) 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. *Trials*, **22**, Article No. 255. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05212-w>
- [20] Rios, J.L., Bomhof, M.R., Reimer, R.A., Hart, D.A., Collins, K.H. and Herzog, W. (2019) Protective Effect of Prebiotic and Exercise Intervention on Knee Health in a Rat Model of Diet-Induced Obesity. *Scientific Reports*, **9**, Article NO. 3893. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40601-x>
- [21] 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]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [22] 吴霜, 袁立霞, 廖晴, 等. 基于 16SrDNA 测序研究当归拈痛汤对膝关节炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 9-17.
- [23] 白福贵, 佟宝泉, 崔秀枝, 等. 蒙药森登-4 汤对膝关节骨性关节炎保护临床应用基础研究[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(1): 1-3.
- [24] 白曙明, 龚利民, 那阿乐木斯, 等. 蒙药贴敷配合温针疗法治疗膝骨性关节炎临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(5): 5-6.
- [25] 萨如拉, 德胜. 蒙药熏蒸疗法结合内服蒙药治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效[J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(9): 11-12.
- [26] 苏伦高娃. 蒙医针刺结合蒙药药浴治疗膝关节骨性关节炎的疗效分析[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2023(9): 35-37.