

炎症通路视角下乳糜泻相关骨质疏松的研究进展及临床管理启示

罗皓月, 吴蓉*

重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

乳糜泻(Celiac Disease, CD)是一种由谷蛋白诱发的免疫介导性疾病。除胃肠道症状外, 骨量流失和骨质疏松已成为常见的肠外并发症。既往研究提示, CD患者的骨密度下降较为常见, 其骨折风险也明显升高。目前, 严格无麸质饮食仍是减缓CD患者骨密度下降的重要措施。但仍有临床案例报道, 一些患者在坚持无麸质饮食并纠正营养缺乏后, 骨密度恢复依然有限。这说明, 钙、维生素D吸收不良机制不能充分解释CD患者的骨代谢异常。尚有潜在机制亟需发现。近年来, “肠-免疫-骨轴”概念逐渐受到广泛关注。炎症破坏骨重建平衡的机制被认为是CD诱发骨质疏松的关键因素。谷蛋白可引起肠黏膜免疫反应增强, 损伤肠屏障功能, 并形成持续的全身炎症状态。多种炎症因子可促进破骨细胞活化, 并抑制成骨细胞功能, 使骨重建平衡受到破坏。TNF- α 、IL-6以及Th17/IL-17等炎症通路在这一过程中协同发挥作用, 通过影响下游的共同通路RANK/RANKL/OPG信号轴, 来破坏成骨细胞与破骨细胞平衡。此外, 肠道菌群及微环境的变化也可能增加炎症负担, 使不同患者之间的骨损害程度出现差异。因此, 在实际临床管理中, 若仅依赖对乳糜泻人群进行营养补充或骨密度筛查, 往往难以发现潜在的骨健康风险。故未来应在规范无麸质饮食的基础上, 重视对乳糜泻患者人群实施炎症指标筛查、肠道微环境检测及骨代谢标志物等个体化随访管理; 有效地识别高风险人群并改善长期骨健康结局。

关键词

乳糜泻, 骨质疏松, 炎症通路, 骨重建, 无麸质饮食

Research Progress and Clinical Management Enlightenment of Celiac Disease-Related Osteoporosis from the Perspective of Inflammatory Pathway

Haoyue Luo, Rong Wu*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 罗皓月, 吴蓉. 炎症通路视角下乳糜泻相关骨质疏松的研究进展及临床管理启示[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 237-247. DOI: 10.12677/acm.2026.1641245

Abstract

Celiac disease (CD) is a gluten-triggered, immune-mediated disorder. Besides gastrointestinal symptoms, bone loss and osteoporosis are common extraintestinal complications. Earlier studies show that low bone mineral density (BMD) is common in patients with CD, and fracture risk is higher than in the general population. At present, a strict gluten-free diet is the main method used to slow BMD loss in CD. In clinical practice, some patients still show limited improvement in BMD after long-term use of a gluten-free diet and correction of nutritional deficiencies. This suggests that poor absorption of calcium and vitamin D alone does not fully explain bone metabolism changes in CD. The “gut-immune-bone axis” has drawn attention in recent years. Inflammation-related changes in bone remodeling are considered an important cause of CD-related osteoporosis. Gluten exposure can activate immune responses in the intestinal mucosa, damage the intestinal barrier, and cause a persistent low-grade systemic inflammatory state. Several inflammatory factors increase osteoclast activity and reduce osteoblast function, which disrupts normal bone remodeling. TNF- α , IL-6, and Th17/IL-17 pathways act together and mainly influence the RANK/RANKL/OPG signaling axis, leading to an imbalance between bone resorption and bone formation. Changes in the gut microbiota and the intestinal microenvironment may also increase inflammatory burden and help explain differences in bone damage among patients.

Keywords

Celiac Disease, Osteoporosis, Inflammatory Pathway, Bone Remodeling, Gluten-Free Diet

Copyright © 2026 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

乳糜泻(Celiac Disease, CD)是一种由谷蛋白诱发、发生于遗传易感个体的自身免疫性疾病,其主要病理基础为小肠黏膜免疫异常激活,进而导致绒毛萎缩及营养吸收功能受损[1]。近年来,随着血清学检测和内镜活检在临床中的广泛应用,乳糜泻的识别率明显提高,其临床表现也呈现出由“典型”向“非典型”转变的趋势[2][3]。以腹泻和体重下降为代表的经典胃肠道症状比例逐渐降低,而贫血、骨痛、乏力等肠外表现作为首发表现的隐匿病例日益增多[3]。在这一背景下,乳糜泻相关的骨代谢异常逐渐成为临床实践中不可忽视的问题[4]。

既往研究普遍认为,乳糜泻患者人群发生骨密度降低、骨质疏松及骨折的风险明显高于普通人群[4]-[6]。骨质疏松不仅能够增加脆性骨折的发生风险,还可能导致长期慢性疼痛、活动能力下降及生活质量受损,对患者远期预后产生持续影响[6][7]。故在乳糜泻人群中早期预防骨质疏松显得十分重要。然而,由于骨量下降的过程缓慢而持久,且缺乏早期特异性症状,乳糜泻相关骨损害在临床上常未能得到及时的识别。这导致部分患者在确诊时已存在较为明显的骨量下降,错过了理想的干预窗口[7]。

长期以来,钙和维生素D吸收不良以及继发性甲状旁腺功能亢进被认为是乳糜泻导致骨质疏松的主要机制[8][9]。该观点在一定程度上能够解释疾病活动期骨量下降的原因,也为临床实施补钙及维生素D替代治疗提供了理论基础。然而,越来越多的临床观察显示,钙和维生素D吸收不良并不足以涵盖乳糜

泻相关骨代谢异常的全部表现。一方面, 部分患者在严格遵循无麸质饮食并纠正营养缺乏后, 骨密度的改善情况仍然有限[10]; 另一方面, 部分营养状况相对良好的患者仍旧持续出现骨转换异常甚至骨量下降。这些现象提示, 仍有潜在机制参与到乳糜泻相关骨质疏松的发生与进展过程中。

近年来, 炎症介导的骨重建失衡逐渐受到关注。乳糜泻本质上是一种免疫介导性疾病, 谷蛋白暴露可引发肠黏膜持续性免疫激活, 并诱导多种炎症因子释放[11][12]。随着肠屏障功能受损, 炎症介质可能进入循环系统, 形成系统性低度炎症状态[12]。大量基础与临床研究表明, 慢性炎症可通过多条信号通路促进破骨细胞活化并抑制成骨功能, 从而破坏骨重建的动态平衡[13][14]。基于此提出的“肠-免疫-骨轴”理论, 为理解乳糜泻相关骨质疏松提供了新的研究视角[15], 也有助于解释不同患者之间骨损害程度存在显著差异的原因。

基于上述认识, 从炎症通路视角系统梳理乳糜泻相关骨质疏松的研究进展, 对于深化疾病机制理解及优化临床管理策略具有重要意义。本文在总结乳糜泻相关骨代谢异常临床证据的基础上, 重点探讨炎症介导骨重建失衡的潜在机制, 并进一步分析其对骨健康筛查、风险评估及干预策略的启示, 以期对乳糜泻患者骨质疏松的规范化管理提供参考。

2. 乳糜泻相关骨质疏松的临床证据进展

既往大量横断面研究及人群队列研究显示, 乳糜泻患者普遍存在骨代谢异常, 其骨密度水平整体低于普通人群, 低骨量及骨质疏松的发生比例明显升高[4][5]。从骨密度测量部位来看, 腰椎、股骨颈及全髌等部位均可受累, 其中以松质骨含量较高的腰椎区域骨量下降更为突出[10]。这一分布特征提示, 乳糜泻相关骨损害并非偶然发现, 而具有一定的解剖学和病理学一致性。

除骨密度下降外, 乳糜泻患者的脆性骨折风险同样显著升高。多项大型人群研究和系统评价一致指出, 乳糜泻患者发生骨折的风险高于普通人群, 且这一风险并不局限于确诊之后[6][7]。部分队列研究发现, 在乳糜泻被明确诊断前数年, 骨折发生率已呈升高趋势, 提示骨代谢异常可能在疾病隐匿阶段即已启动, 而并非完全继发于长期明确的吸收不良状态[6]。

随访研究为理解乳糜泻相关骨代谢异常的可逆性提供了重要线索。多数研究显示, 在确诊乳糜泻并开始严格无麸质饮食后, 患者骨密度可出现不同程度的改善, 尤其在儿童和青少年人群中更为明显[9]。这一现象通常被认为与骨量获取窗口期尚未关闭以及肠黏膜结构和功能恢复相对较快有关。相比之下, 成年及老年患者的骨密度改善幅度往往有限, 部分患者在长期随访中仍维持低骨量状态[8], 提示单纯依赖饮食干预可能难以完全逆转既有的骨代谢损害。

值得关注的是, 不同研究之间关于骨量恢复程度的结论并不完全一致。部分研究认为, 严格且长期的无麸质饮食可显著改善骨密度, 甚至使部分患者接近正常水平; 但也有研究发现, 即便在营养指标明显改善的情况下, 仍有相当比例的患者存在持续的骨转换异常, 表现为骨吸收标志物升高或成骨不足。这一现象在诊断延迟时间较长、体重指数偏低或合并其他自身免疫性疾病的患者中更为常见, 提示骨代谢异常的形成可能受到多重因素叠加影响。

从临床角度看, 乳糜泻相关骨质疏松呈现出明显的个体异质性。研究显示, 绝经后女性和老年男性的骨损害风险明显高于其他人群, 提示激素水平变化可能与乳糜泻相关骨代谢异常存在协同作用。此外, 长期营养不良、慢性炎症负荷较高以及合并甲状腺自身免疫性疾病、1型糖尿病或长期糖皮质激素使用史, 均可能进一步增加骨量丢失及骨折风险。

综合现有临床证据可以看出, 乳糜泻相关骨质疏松并非单一机制所致, 而是骨密度下降、骨折风险升高及骨转换异常等多种表现的综合结果。仅依赖骨密度检测或营养状况评估, 可能不足以全面反映患者的骨健康风险, 尤其在部分骨密度尚处于临界范围、但骨代谢已明显紊乱的患者中, 更容易低估其远

期骨折风险。这也为后续从炎症通路角度进一步探讨其潜在机制提供了现实基础。

3. “肠 - 免疫 - 骨”的理论框架

3.1. 从肠道局限到系统性视角：乳糜泻相关骨代谢异常的再认识

乳糜泻是一种由谷蛋白触发的免疫介导性小肠疾病，其病理特征包括肠黏膜炎症、绒毛萎缩及隐窝增生。长期以来，乳糜泻患者出现骨量下降或骨质疏松，常被简单归因于钙和维生素 D 吸收不良等营养因素。然而，随着研究不断深入，越来越多证据提示，这一解释难以完全说明乳糜泻相关骨损害的复杂性。部分患者在肠道症状较轻或营养状态相对稳定的情况下，仍可出现明显骨量下降。这提示 CD 人群的骨代谢异常可能与更广泛的系统性机制有关。

近年来，研究者逐渐从系统性疾病视角重新审视乳糜泻相关骨质疏松，并提出“肠 - 免疫 - 骨轴” (gut-immune-bone axis) 的概念框架。在这一模型中，肠黏膜炎症并非仅局限于消化道，而是通过免疫和炎症信号网络影响远端组织功能。其中，骨组织被认为是重要的靶器官之一。肠道炎症可通过激活免疫细胞、释放多种炎症介质以及改变机体免疫稳态，进一步影响骨重建过程，最终导致骨量减少及骨微结构破坏。基于这一视角，乳糜泻相关骨质疏松逐渐被理解为肠道炎症、免疫失衡与骨代谢调控异常共同作用的结果，而不仅仅是单纯的营养吸收障碍。

3.2. 骨重建稳态的生物学基础：成骨 - 破骨耦联及关键信号通路

骨组织并非静态结构，而是处于持续更新的动态过程中。在正常生理状态下，成骨细胞介导的新骨形成与破骨细胞驱动的骨吸收保持相对平衡，这一过程被称为骨重建耦联[13]。骨重建不仅维持骨量稳定，还参与骨微结构修复以及矿物质代谢调节。

在这一过程中，RANK/RANKL/OPG 信号轴是调控破骨细胞分化与活化的核心机制[14]。RANKL 由成骨细胞及骨髓基质细胞表达，可与破骨细胞前体表面的 RANK 结合，促进其分化为成熟破骨细胞；而 OPG 作为 RANKL 的“诱饵受体”，能够与 RANKL 结合，从而抑制破骨细胞形成[14]。当 RANKL 表达增加或 OPG 表达减少时，骨吸收活动增强，骨量逐渐下降。

与此同时，Wnt/ β -catenin 信号通路在成骨细胞分化和骨形成过程中发挥关键作用[15]。该通路通过调控 Runx2 等成骨相关转录因子，促进骨基质形成及矿化过程。当炎症或其他病理因素干扰这些调控网络时，骨吸收与骨形成之间的耦联关系被打破，从而导致骨重建失衡，这是骨质疏松发生的重要生物学基础。

3.3. 肠黏膜免疫持续激活与系统性炎症环境的形成

在乳糜泻患者中，谷蛋白中的免疫原性肽段可穿过肠上皮屏障，并在组织转谷氨酰胺酶作用下发生去酰胺化修饰，随后被抗原呈递细胞呈递给 CD4⁺T 细胞[16]。该过程依赖于 HLA-DQ2 或 HLA-DQ8 分子，从而诱导特异性 T 细胞免疫反应[17][18]。激活的 T 细胞可释放多种炎症细胞因子，如 IFN- γ 、IL-17 及 TNF- α ，推动肠黏膜炎症持续存在[19]。

在炎症反应持续激活的背景下，肠黏膜结构逐渐受损，绒毛萎缩与隐窝增生导致肠道吸收功能下降。同时，炎症介导的紧密连接破坏会削弱肠屏障完整性，使炎症介质及微生物相关分子更容易进入循环系统。随着这些炎症信号不断扩散，机体逐渐形成一种持续存在的低度系统性炎症环境[12]。

这种慢性炎症状态不仅影响局部肠道组织，还可通过免疫调节网络作用于远端器官。越来越多研究表明，系统性炎症水平升高与骨密度下降及骨折风险增加之间存在密切关联，这为理解乳糜泻相关骨代谢异常提供了重要的病理背景。

3.4. 炎症信号介导的骨重建失衡：破骨增强与成骨受限

在慢性炎症环境中, 多种炎症介质能够直接或间接影响骨重建过程。其中, $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 以及 IL-17 等细胞因子被认为在炎症相关骨代谢异常中发挥重要作用。这些炎症信号不仅能够上调 RANKL 表达, 还可通过激活 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、 MAPK 等信号通路, 促进破骨细胞前体向成熟破骨细胞分化, 从而增强骨吸收活动[18]。

除促进破骨细胞形成外, 慢性炎症还会对成骨细胞功能产生抑制作用。 $\text{TNF-}\alpha$ 及 $\text{IL-1}\beta$ 等炎症因子能够干扰 $\text{Wnt}/\beta\text{-catenin}$ 和 Runx2 等骨形成相关通路, 降低成骨相关基因表达水平, 从而抑制成骨细胞分化及矿化能力[18] [19]。骨形成受限与骨吸收增强同时发生, 使骨重建过程逐渐偏向破骨一侧。

此外, 炎症环境还可能影响骨细胞对机械负荷的感知能力以及骨微环境中的细胞间信号交流, 进一步削弱骨组织的自我修复能力。随着时间推移, 这种持续存在的骨重建失衡状态最终表现为骨量减少和骨结构退化。

3.5. 肠道菌群失调 - 炎症 - 骨代谢调控

除了免疫细胞和炎症因子外, 肠道菌群近年来也被认为是连接肠道疾病与骨代谢的重要因素。健康个体肠道内存在高度多样化且稳定的微生物群落, 它们不仅参与营养代谢, 还通过调节免疫反应维持宿主生理稳态。当菌群结构或功能发生改变时, 机体可能进入菌群失调状态[20]。

部分研究发现, 乳糜泻患者的肠道菌群组成与健康人群存在差异, 例如某些共生菌数量减少, 而部分潜在促炎菌群比例增加。这种变化可能影响免疫系统的调控状态, 并进一步参与炎症反应的维持。

肠道菌群产生的多种代谢产物在这一过程中发挥重要作用, 其中短链脂肪酸(SCFAs)尤为关键。SCFAs 由肠道微生物发酵膳食纤维产生, 可促进调节性 T 细胞(Treg)形成, 从而抑制过度炎症反应。当菌群失调导致 SCFA 产生减少时, 免疫调节能力可能下降, 使促炎反应更加容易持续存在[21] [22]。

此外, 肠道菌群还参与色氨酸代谢并产生多种吲哚类衍生物, 这些代谢物可通过芳香烃受体(AhR)信号通路调节免疫反应并影响 Th17 细胞分化[23]。由于 Th17 细胞与骨吸收增强密切相关, 菌群代谢变化可能通过免疫调控间接影响骨重建过程。因此, 在“肠 - 免疫 - 骨轴”框架中, 肠道菌群及其代谢产物逐渐被视为连接肠道炎症与骨代谢异常的重要调节环节。

3.6. 炎症负荷差异与乳糜泻相关骨质疏松的临床异质性

在临床实践中, 乳糜泻患者骨代谢异常的表现具有明显异质性。一些患者仅表现为轻度骨量减少, 而另一些患者则可能出现明显骨质疏松甚至脆性骨折。这种差异提示, 乳糜泻相关骨损害并非由单一因素驱动, 而可能受到多种因素的共同影响。

炎症负荷被认为是影响骨表型差异的重要因素之一。在炎症水平较高的患者中, 持续存在的炎症信号可能不断刺激破骨细胞生成, 从而加速骨吸收过程。同时, 如果患者合并其他自身免疫性疾病, 如自身免疫性甲状腺疾病或 1 型糖尿病, 系统性炎症水平可能进一步升高, 从而增加骨代谢异常的风险。

另一方面, 在长期坚持无麸质饮食治疗的患者中, 肠黏膜炎症逐渐缓解, 免疫激活水平下降, 骨重建过程可能在一定程度上恢复平衡。因此, 从“肠 - 免疫 - 骨轴”的角度来看, 炎症程度、免疫反应特征以及疾病控制情况等因素, 很可能共同决定乳糜泻相关骨质疏松的临床表现差异。

4. 炎症介导的乳糜泻相关骨密度下降中的各炎症因子的具体通路

4.1. 乳糜泻特异免疫炎症网络

乳糜泻的免疫反应起始于肠道黏膜对谷蛋白的异常免疫识别。谷蛋白中的免疫原性肽段在组织转谷

氨酰胺酶作用下发生去酰胺化修饰, 并被抗原呈递细胞通过 HLA-DQ2 或 HLA-DQ8 分子呈递给 CD4⁺T 细胞, 从而诱导适应性免疫反应[16]。

在这一过程中, 小肠黏膜免疫系统持续处于激活状态, 伴随多种炎症细胞因子的释放, 例如 IL-15、IFN- γ 、TNF- α 及 IL-6 等。这些炎症信号不仅参与肠黏膜损伤, 还可通过循环系统对远端组织产生影响[21]。随着炎症信号长期存在, 机体逐渐形成一种慢性低度炎症状态, 为骨代谢异常的发生提供了重要的免疫背景。

4.2. IL-15 介导的黏膜免疫激活

在乳糜泻免疫病理中, IL-15 被认为是关键的炎症调节因子之一。IL-15 主要由肠上皮细胞及树突状细胞产生, 其表达在乳糜泻患者小肠黏膜中显著升高[21]。该因子能够激活肠上皮内淋巴细胞 (Intraepithelial Lymphocytes, IELs), 并促进其向具有 NK 样表型的细胞转化。

IL-15 信号通过 IL-15 受体复合体激活 JAK/STAT 及 PI3K 等信号通路, 从而增强 T 细胞和 NK 样细胞的存活与增殖。这一过程不仅维持了黏膜炎症反应, 还促进 IFN- γ 和 TNF- α 等促炎细胞因子的产生。随着这些炎症信号不断放大, 局部免疫反应逐渐向系统性炎症扩展, 为后续骨代谢异常奠定基础。

4.3. Th1 炎症轴: IFN- γ 与 TNF- α 驱动的 NF- κ B 信号

在乳糜泻免疫反应中, Th1 细胞反应是重要的炎症特征。活化的 Th1 细胞能够大量分泌 IFN- γ , 而 IFN- γ 又可进一步促进巨噬细胞活化并增强 TNF- α 产生, 从而形成持续的炎症循环[17]。

TNF- α 通过结合 TNF 受体(TNFR1 或 TNFR2)激活下游信号级联反应, 包括 TRAF 适配蛋白募集以及 IKK 复合体激活, 最终诱导 NF- κ B 进入细胞核。NF- κ B 作为重要的炎症转录因子, 可调控多种炎症相关基因及骨代谢调控分子的表达, 其中包括 RANKL [19]。

在骨组织微环境中, TNF- α 不仅可上调 RANKL 表达, 还可增强破骨细胞前体对 RANKL 信号的敏感性, 从而促进破骨细胞分化。同时, TNF- α 还能够抑制成骨细胞分化及骨基质合成, 使骨形成能力下降。随着破骨增强与成骨受限同时发生, 骨重建平衡逐渐被打破。

4.4. IL-6-STAT3-Th17 分化通路

在乳糜泻相关炎症反应中, IL-6 同样发挥重要调节作用。IL-6 通过结合其受体 IL-6R 并形成 IL-6R/gp130 复合体, 随后激活 JAK 激酶并诱导 STAT3 磷酸化, 从而启动 JAK/STAT3 信号通路[22]。

STAT3 进入细胞核后可调控多种免疫相关基因表达, 其中包括调节 Th17 细胞分化的关键转录因子 ROR γ t [22]。在 IL-6 等炎症因子的作用下, 初始 CD4⁺T 细胞可逐渐向 Th17 细胞分化, 从而形成新的炎症信号来源。

随着 Th17 细胞数量增加, IL-17 等炎症因子持续释放, 这一过程进一步强化炎症环境, 并为炎症性骨丢失提供重要免疫基础[23]。

4.5. Th17-IL-17-RANKL 轴

Th17 细胞产生的 IL-17 在炎症相关骨代谢异常中具有重要作用。研究表明, IL-17 可通过激活 NF- κ B 及 MAPK 等信号通路, 刺激成骨细胞及骨髓基质细胞上调 RANKL 表达[22]。

RANKL 表达增加后, 可与破骨细胞前体表面的 RANK 结合, 从而促进破骨细胞分化。此外, 在炎症微环境中, IL-17 常与 TNF- α 及 IL-6 等细胞因子协同作用, 进一步放大 RANKL 信号[23] [24]。

这种协同效应能够显著增强破骨细胞生成并加速骨吸收过程。因此, Th17-IL-17-RANKL 轴逐渐被认

为是连接免疫炎症与骨吸收增强的重要机制[24]。

4.6. 炎症信号终末整合：RANKL-NFATc1-Osteoclastogenesis

尽管不同炎症通路在起始阶段涉及不同细胞因子，但其下游效应往往汇聚于 RANK/RANKL/OPG 信号轴。当 RANKL 与破骨细胞前体表面的 RANK 结合后，可募集 TRAF6 等适配蛋白并激活 NF- κ B 及 MAPK 信号通路。

这些信号级联最终诱导关键转录因子 NFATc1 表达。NFATc1 被认为是破骨细胞分化的主调控因子，它能够启动一系列与破骨细胞成熟及骨吸收功能相关的基因表达，从而驱动破骨细胞生成过程 (osteoclastogenesis)。

在慢性炎症环境中，多种炎症因子可通过不同途径上调 RANKL 表达或抑制 OPG 产生，使 RANK 信号持续处于活化状态。随着 TRAF6-NFATc1 信号级联不断增强，破骨细胞生成显著增加，而成骨过程难以完全补偿骨量丢失，最终导致骨密度下降及骨结构退化。

5. 肠道菌群失调 - 炎症 - 骨代谢调控

近年来，肠道菌群在免疫调控与代谢稳态中的作用逐渐受到关注。越来越多研究提示，肠道微生物不仅参与营养吸收和能量代谢，还能够通过免疫调节和代谢产物信号影响远端器官功能，其中包括骨组织。在这一背景下，“肠 - 免疫 - 骨轴” (gut-immune-bone axis) 逐渐成为解释炎症性骨代谢异常的重要理论框架。

在乳糜泻患者中，由谷蛋白诱导的慢性肠黏膜炎症不仅改变肠道屏障结构，也可能导致肠道微生物群落组成及功能发生改变，即菌群失调 (dysbiosis)。这种菌群改变可能通过多种途径参与骨代谢调控，包括免疫炎症反应调节以及微生物代谢产物信号传递等。随着微生物组学研究不断深入，肠道菌群失调逐渐被认为是连接肠道炎症与骨代谢异常的重要环节。

5.1. 乳糜泻相关菌群失调模式

健康个体肠道内存在高度多样化且稳定的微生物生态系统，其中以厚壁菌门 (Firmicutes) 和拟杆菌门 (Bacteroidetes) 为主要组成。这些微生物不仅参与营养物质分解，还通过与宿主免疫系统的相互作用维持肠道稳态[25]。

在乳糜泻患者中，多项研究发现肠道菌群结构出现明显变化。例如，一些具有抗炎作用的共生菌 (如双歧杆菌属和乳杆菌属) 数量可能减少，而部分潜在促炎菌群 (如某些变形菌门细菌) 比例增加。这种菌群组成变化被认为可能参与维持肠黏膜炎症状态，并影响免疫系统的调控平衡[26]。

此外，菌群多样性下降也是乳糜泻患者常见的微生态特征之一。菌群多样性的降低可能削弱肠道生态系统的稳定性，使炎症反应更容易持续存在。随着炎症环境不断强化，菌群结构变化与免疫异常之间可能形成相互促进的循环，从而进一步加剧肠黏膜炎症。

5.2. 菌群失调对免疫调控的影响

肠道菌群在宿主免疫系统发育和功能调节中具有重要作用。正常情况下，共生菌能够通过调节免疫细胞分化维持免疫稳态。例如，某些肠道微生物可促进调节性 T 细胞 (Treg) 的产生，从而抑制过度炎症反应。

当菌群失调发生时，这种免疫调控平衡可能被打破。一些研究提示，菌群结构改变可能促进 Th17 细胞反应增强，而 Treg 细胞功能相对减弱。Th17 细胞分泌的 IL-17 能够促进炎症反应并刺激 RANKL 表达，从而促进破骨细胞分化和骨吸收增强[24]。

此外, 肠道菌群还可通过调节树突状细胞和巨噬细胞的活化状态影响炎症信号网络。当菌群组成发生改变时, 促炎细胞因子的产生可能增加, 从而进一步强化系统性炎症环境。在乳糜泻患者中, 这种炎症状态可能通过免疫信号作用于骨组织微环境, 促进骨代谢异常的发生[25]。

5.3. 短链脂肪酸(SCFA)与骨代谢调控

肠道微生物通过发酵膳食纤维产生多种代谢产物, 其中短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)被认为在免疫调控和骨代谢调节中具有重要作用。SCFAs 主要包括乙酸、丙酸和丁酸, 这些代谢物不仅能够为肠上皮细胞提供能量来源, 还可通过调节免疫细胞功能影响全身炎症水平[27]。

研究表明, SCFAs 能够促进 Treg 细胞生成, 并抑制过度炎症反应。此外, SCFAs 还可通过抑制 NF- κ B 信号通路降低炎症因子表达, 从而减少炎症相关骨吸收反应。一些实验研究提示, SCFAs 还可能直接作用于骨髓微环境, 通过调节破骨细胞分化过程影响骨重建平衡[24]。

在乳糜泻患者中, 由于菌群组成变化及肠道炎症环境存在, SCFA 产生能力可能下降。这种变化可能削弱免疫调节能力, 使炎症反应更加容易持续存在, 并进一步促进骨吸收增强。

5.4. 吡啶衍生物与 AhR 信号通路

除 SCFAs 外, 肠道菌群还参与色氨酸代谢并产生多种吡啶类衍生物。这些代谢物能够通过芳香烃受体(Aryl hydrocarbon Receptor, AhR)信号通路调节宿主免疫反应。AhR 是一种重要的转录调控因子, 在黏膜免疫稳态维持中发挥关键作用[26]。

研究表明, 吡啶衍生物可通过 AhR 信号促进肠道上皮屏障功能, 并调节免疫细胞分化。此外, AhR 信号还参与 Th17 细胞和 Treg 细胞之间的平衡调控。由于 Th17 细胞在炎症相关骨丢失过程中具有重要作用, 菌群代谢改变可能通过 AhR 相关信号影响骨代谢过程。

当肠道菌群失调导致吡啶类代谢物减少时, AhR 信号可能受到抑制, 从而影响免疫稳态并增强炎症反应。随着炎症信号持续存在, 破骨细胞生成可能增加, 骨吸收过程随之增强[28]。

6. 炎症、营养及肠道微环境的相互作用

6.1. 多因素共同作用下的骨代谢异常

在乳糜泻相关骨质疏松的发生过程中, 炎症反应、营养吸收障碍以及肠道微环境改变往往同时存在[10]。这些因素之间相互影响, 并不断放大彼此的作用。仅从营养缺乏或炎症反应的单一角度解释骨代谢异常, 往往难以覆盖其全部病理过程。

6.2. 肠黏膜炎症、营养吸收障碍与骨代谢失衡

在疾病活动期, 持续存在的肠黏膜炎症可直接破坏绒毛结构, 影响吸收功能。钙和维生素 D 等与骨代谢相关的营养素摄入和吸收减少, 可进一步引起继发性甲状旁腺功能亢进, 使骨吸收增强。这一过程在未规范治疗或疾病早期的患者中更为常见。但在临床中也可以观察到, 即使营养指标得到纠正, 部分患者仍然存在骨代谢异常, 这提示营养吸收障碍并非唯一原因。

6.3. 慢性炎症对营养代谢和骨重建的影响

慢性炎症状态本身可直接参与骨代谢调控[12] [19]。炎症反应可干扰维生素 D 的代谢和活化过程, 并影响甲状旁腺激素及相关内分泌轴的稳定状态, 从而加重骨重建失衡。同时, 炎症相关的氧化应激增加, 也可能损害成骨细胞功能, 使骨形成能力下降, 骨重建过程进一步偏向破骨一侧。

7. 临床管理启示：基于炎症通路的评估与干预思路

7.1. 管理理念的调整

现有研究显示，乳糜泻相关骨质疏松并非由单一因素引起，而是炎症反应、营养吸收障碍以及骨重建调控异常共同作用的结果[10]。在临床实践中，如果仅将骨代谢异常视为营养缺乏的直接表现，或主要依赖补钙、补充维生素 D 以及单次骨密度检测，往往难以全面评估骨健康风险。

7.2. 骨健康筛查与风险分层

在骨健康评估中，乳糜泻患者可根据个体风险水平进行分层管理。既往研究和临床共识认为，绝经后女性、50 岁以上男性、体重指数偏低或近期体重明显下降者、既往有脆性骨折史、长期使用糖皮质激素以及合并其他自身免疫性疾病的患者，更容易发生骨质疏松，应在确诊乳糜泻后尽早进行系统评估。对于风险相对较低的人群，可适当延后骨密度检测，但仍需在随访中关注症状变化、营养状态及疾病活动情况[6] [7]。

7.3. 评估工具的选择与解读

双能 X 线吸收法仍是目前评估骨密度的常用方法，腰椎和全髌或股骨颈为主要测量部位。但需要注意，骨密度反映的是骨量的静态状态，难以反映骨代谢的动态变化[10]。部分乳糜泻患者在骨密度正常或接近正常时，仍可出现明显的骨转换异常，提示骨重建过程已经受到影响。在条件允许的情况下，联合检测骨转换标志物有助于识别潜在风险人群。同时，25-羟维生素 D、血钙、磷及甲状旁腺激素水平的评估，对判断吸收不良和代谢异常仍具有参考价值，而炎症指标可用于理解骨代谢异常的背景。

7.4. 治疗策略的制定

无麸质饮食仍是乳糜泻相关骨质疏松管理的基础措施。长期坚持无麸质饮食有助于改善营养吸收，并降低肠黏膜炎症水平，为骨重建恢复提供条件。但在临床实践中，仅依赖饮食干预往往难以覆盖全部骨折风险。对于已经明确诊断骨质疏松或骨折风险较高的患者，在纠正钙和维生素 D 缺乏的基础上，可根据风险评估结果考虑抗骨质疏松药物的应用。在炎症控制不充分或维生素 D 缺乏尚未纠正的情况下，抗骨吸收治疗的效果可能受到影响，因此治疗顺序需要谨慎安排。

7.5. 随访与疗效评估

随访方案应根据患者的基础风险水平进行调整。对于高风险患者，可通过骨转换标志物的变化评估早期疗效，而骨密度的改善通常需要较长时间才能体现。在随访过程中，应结合骨密度变化、骨转换指标趋势、营养状况及疾病控制情况进行综合判断，避免仅依据单一指标调整治疗方案。同时，加强患者对长期无麸质饮食和骨健康管理重要性的认识，有助于提高依从性。

8. 结论

乳糜泻相关骨质疏松是乳糜泻常见而又容易被低估的肠外并发症之一，其发生并非单纯由钙和维生素 D 吸收不良所致，而是多种病理过程共同作用的结果。现有证据显示，除传统营养代谢异常外，炎症介导的骨重建失衡在乳糜泻相关骨代谢异常中占据重要地位。谷蛋白诱发的肠黏膜免疫激活不仅导致局部炎症反应，还可能通过“肠-免疫-骨轴”影响全身骨代谢稳态，使骨吸收增强与骨形成受限并存，进而促进骨量下降和骨质疏松的发生。

从机制层面来看，TNF- α 、IL-6 以及 Th17/IL-17 等炎症通路在乳糜泻相关骨重建失衡中发挥协同作

用, 其影响多汇聚于 RANK/RANKL/OPG 信号轴。这一共同通路为解释不同患者骨损害程度存在显著差异提供了合理框架, 也提示乳糜泻相关骨质疏松具有明显的炎症依赖性特征。此外, 肠屏障功能受损及肠道微环境改变可能在炎症持续化和个体异质性形成过程中发挥放大效应, 使部分患者在营养状态改善后仍存在残余骨风险。

在临床层面, 上述认识对乳糜泻相关骨质疏松的管理具有重要启示意义。仅依赖骨密度检测或营养补充, 可能不足以全面识别高风险人群并有效降低骨折发生率。将炎症状态、骨转换特征与营养代谢情况纳入综合评估框架, 有助于更早识别潜在风险并指导个体化干预。规范的无麸质饮食仍是基础治疗措施, 但在部分患者中, 有必要结合骨健康风险分层, 综合考虑抗骨质疏松治疗及长期随访管理策略。

总体而言, 从炎症通路视角重新审视乳糜泻相关骨质疏松, 有助于突破传统“吸收不良”单一解释模式, 推动骨健康管理向更加系统和精细化方向发展。未来仍需更多前瞻性研究和机制探索, 以进一步明确炎症通路在乳糜泻相关骨质疏松中的独立作用及其潜在干预价值, 从而为该类患者的长期骨健康管理提供更坚实的循证基础。

参考文献

- [1] Lebowhl, B., Sanders, D.S. and Green, P.H.R. (2018) Coeliac Disease. *The Lancet*, **391**, 70-81. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8)
- [2] Rubio-Tapia, A., Hill, I.D., Kelly, C.P., Calderwood, A.H. and Murray, J.A. (2013) ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*, **108**, 656-676. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
- [3] Ludvigsson, J.F., Leffler, D.A., Bai, J.C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P.H.R., et al. (2012) The Oslo Definitions for Coeliac Disease and Related Terms. *Gut*, **62**, 43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
- [4] Corazza, G.R., Di Sario, A., Cecchetti, L., Tarozzi, C., Corrao, G., Bernardi, M., et al. (1995) Bone Mass and Metabolism in Patients with Celiac Disease. *Gastroenterology*, **109**, 122-128. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90276-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90276-7)
- [5] Kempainen, T., Kröger, H., Janatuinen, E., Arnala, I., Kosma, V., Pikkariainen, P., et al. (1999) Osteoporosis in Adult Patients with Celiac Disease. *Bone*, **24**, 249-255. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(98\)00178-1](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(98)00178-1)
- [6] Heikkilä, K., Pearce, J., Mäki, M. and Kaukinen, K. (2015) Celiac Disease and Bone Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 25-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1858>
- [7] Olmos, M., Antelo, M., Vazquez, H., Smecuol, E., Mauriño, E. and Bai, J.C. (2008) Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies on the Prevalence of Fractures in Coeliac Disease. *Digestive and Liver Disease*, **40**, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.09.006>
- [8] Valdimarsson, T., Löfman, O., Toss, G. and Ström, M. (1996) Reversal of Osteopenia with Diet in Adult Coeliac Disease. *Gut*, **38**, 322-327. <https://doi.org/10.1136/gut.38.3.322>
- [9] Mora, S., Barera, G., Beccio, S., Proverbio, M.C., Weber, G., Bianchi, C., et al. (1999) Bone Density and Bone Metabolism Are Normal after Long-Term Gluten-Free Diet in Young Celiac Patients. *American Journal of Gastroenterology*, **94**, 398-403. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.867.r.x>
- [10] Kondapalli, A.V. and Walker, M.D. (2022) Celiac Disease and Bone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **66**, 756-764. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000561>
- [11] Sollid, L.M. and Jabri, B. (2013) Triggers and Drivers of Autoimmunity: Lessons from Coeliac Disease. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 294-302. <https://doi.org/10.1038/nri3407>
- [12] Sapone, A., Bai, J.C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P.H., Hadjivassiliou, M., et al. (2012) Spectrum of Gluten-Related Disorders: Consensus on New Nomenclature and Classification. *BMC Medicine*, **10**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
- [13] Udagawa, N., Koide, M., Nakamura, M., Nakamichi, Y., Yamashita, T., Uehara, S., et al. (2020) Osteoclast Differentiation by RANKL and OPG Signaling Pathways. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **39**, 19-26. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
- [14] Khosla, S. (2001) Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology*, **142**, 5050-5055. <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8536>
- [15] Takayanagi, H. (2007) Osteoimmunology: Shared Mechanisms and Crosstalk between the Immune and Bone Systems.

- Nature Reviews Immunology*, **7**, 292-304. <https://doi.org/10.1038/nri2062>
- [16] Baron, R. and Kneissel, M. (2013) WNT Signaling in Bone Homeostasis and Disease: From Human Mutations to Treatments. *Nature Medicine*, **19**, 179-192. <https://doi.org/10.1038/nm.3074>
- [17] Abadie, V., Discepolo, V. and Jabri, B. (2012) Intraepithelial Lymphocytes in Celiac Disease Immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, **34**, 551-566. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0316-x>
- [18] Schett, G. and David, J. (2010) The Multiple Faces of Autoimmune-Mediated Bone Loss. *Nature Reviews Endocrinology*, **6**, 698-706. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.190>
- [19] Okamoto, K. and Takayanagi, H. (2018) Osteoimmunology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **9**, a031245. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031245>
- [20] Adamopoulos, I.E. and Bowman, E.P. (2008) Immune Regulation of Bone Loss by Th17 Cells. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1186/ar2502>
- [21] Nakae, S., Saijo, S., Horai, R., Sudo, K., Mori, S. and Iwakura, Y. (2003) IL-17 Production from Activated T Cells Is Required for the Spontaneous Development of Destructive Arthritis in Mice Deficient in IL-1 Receptor Antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 5986-5990. <https://doi.org/10.1073/pnas.1035999100>
- [22] Ohlsson, C. and Sjögren, K. (2015) Effects of the Gut Microbiota on Bone Mass. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **26**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.11.004>
- [23] Xu, X., Jia, X., Mo, L., Liu, C., Zheng, L., Yuan, Q., *et al.* (2017) Intestinal Microbiota: A Potential Target for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Bone Research*, **5**, Article No. 17046. <https://doi.org/10.1038/boneres.2017.46>
- [24] Lucas, S., Omata, Y., Hofmann, J., Böttcher, M., Iljazovic, A., Sarter, K., *et al.* (2018) Short-Chain Fatty Acids Regulate Systemic Bone Mass and Protect from Pathological Bone Loss. *Nature Communications*, **9**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02490-4>
- [25] Tyagi, A.M., Yu, M., Darby, T.M., Vaccaro, C., Li, J., Owens, J.A., *et al.* (2018) The Microbial Metabolite Butyrate Stimulates Bone Formation via T Regulatory Cell-Mediated Regulation of WNT10B Expression. *Immunity*, **49**, 1116-1131.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.013>
- [26] Zelante, T., Iannitti, R.G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., *et al.* (2013) Tryptophan Catabolites from Microbiota Engage Aryl Hydrocarbon Receptor and Balance Mucosal Reactivity via Interleukin-22. *Immunity*, **39**, 372-385. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>
- [27] Sjögren, K., Engdahl, C., Henning, P., Lerner, U.H., Tremaroli, V., Lagerquist, M.K., *et al.* (2012) The Gut Microbiota Regulates Bone Mass in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 1357-1367. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1588>
- [28] Stockinger, B., Meglio, P.D., Gialitakis, M. and Duarte, J.H. (2014) The Aryl Hydrocarbon Receptor: Multitasking in the Immune System. *Annual Review of Immunology*, **32**, 403-432. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120245>