

# 基于肠 - 骨轴理论讨论补肾健脾法干预骨质疏松症的生物学机制

陈仁炜<sup>1\*</sup>, 陈涛<sup>2#</sup>, 程修远<sup>1</sup>, 杨建辉<sup>1</sup>

<sup>1</sup>云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

<sup>2</sup>云南中医药大学第一附属医院骨科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

## 摘要

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏及骨脆性增加为主要特征的全身性代谢性骨病。近年来, 肠 - 骨轴(gut-bone axis, GBA)在OP发病机制中的作用受到广泛关注。肠道菌群可通过调节营养吸收、肠黏膜屏障、免疫炎症反应及代谢产物生成等途径影响骨代谢稳态。中医学认为, OP的基本病机与“肾主骨”“脾主运化”“脾肾相资”密切相关, 其理论内涵与GBA机制具有一定一致性。本文围绕GBA调控骨代谢的现代机制, 综述中医“脾肾相关”理论与肠道微生态的联系, 重点总结单味中药、活性成分及补肾健脾复方通过调节肠道菌群结构、改善肠屏障功能、抑制肠源性炎症、恢复免疫平衡及促进短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等有益代谢物生成以防治OP的研究进展, 并对当前研究局限与未来方向进行分析, 以期为中医药防治OP的机制研究与临床转化提供参考。

## 关键词

骨质疏松症, 肠 - 骨轴, 肠道菌群, 补肾健脾, 中医药

## Discussion on the Biological Mechanism of Kidney-Tonifying and Spleen-Strengthening Therapy in Intervening Osteoporosis Based on the Gut-Bone Axis Theory

Renwei Chen<sup>1\*</sup>, Tao Chen<sup>2#</sup>, Xiuyuan Cheng<sup>1</sup>, Jianhui Yang<sup>1</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈仁炜, 陈涛, 程修远, 杨建辉. 基于肠-骨轴理论讨论补肾健脾法干预骨质疏松症的生物学机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2959-2967. DOI: 10.12677/acm.2026.1652109

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

## Abstract

**Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic bone disease characterized by reduced bone mass, deterioration of bone microarchitecture, and increased bone fragility. In recent years, the gut-bone axis (GBA) has emerged as an important perspective for understanding the pathogenesis of OP. Gut microbiota can influence bone metabolic homeostasis through multiple pathways, including the regulation of nutrient absorption, intestinal barrier integrity, immune and inflammatory responses, and microbial metabolite production. In traditional Chinese medicine (TCM), the pathogenesis of OP is closely associated with the theories that “the kidney governs bones”, “the spleen governs transportation and transformation”, and “the spleen and kidney mutually reinforce each other”. These concepts are broadly consistent with the modern understanding of the GBA. Based on the biological mechanisms by which the GBA regulates bone metabolism, this review summarizes the relationship between the TCM theory of spleen-kidney correlation and intestinal microecology. It further reviews recent progress in the prevention and treatment of OP using single herbs, active compounds, and formulas that tonify the kidney and strengthen the spleen, with particular focus on their roles in modulating gut microbiota composition, improving intestinal barrier function, suppressing gut-derived inflammation, restoring immune balance, and promoting beneficial metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs). Current limitations and future research directions are also discussed. This review provides a reference for further mechanistic studies and the clinical translation of TCM in the prevention and treatment of OP based on the GBA.**

## Keywords

**Osteoporosis, Gut-Bone Axis, Gut Microbiota, Tonifying the Kidney and Strengthening the Spleen, Traditional Chinese Medicine**

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

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏及骨脆性增加为特征的全身性骨病。随着我国人口老龄化加剧, OP 已成为重要的公共卫生问题。流行病学资料显示, 50 岁以上人群 OP 患病率为 19.2%, 且女性高于男性[1]。而骨质疏松性骨折不仅严重影响患者生活质量, 也造成沉重的社会经济负担。调查显示, 2023 年我国老年人新发髋部骨折人数约占全球总数的 19.24%, 约 360 万人[2]。OP 的发生本质上是骨代谢平衡失调[3], 多种内外因素可通过增强破骨细胞活性或抑制成骨细胞分化, 导致骨量丢失和骨微结构损伤[4]。目前, 临床常用抗骨质疏松药物主要包括骨吸收抑制剂、骨形成促进剂及其他机制类药物, 如双膦酸盐、RANKL 单克隆抗体、降钙素和甲状旁腺激素类似物等[1], 尽管上述药物疗效明确, 但仍存在副作用、依从性不足及经济负担较重等局限。近年来, “肠-骨轴”成为阐释 OP 发病机制的重要新视角。研究认为, 肠道菌群可通过其代谢产物调节破骨细胞和成骨细胞活性, 从而影响骨代谢及

骨质量[5]。中医学强调“肾为先天之本，脾为后天之本”，且“脾主运化，肾主骨”，说明脾肾关系密切。基于此，肠道菌群可能是“肠-骨轴”与中医“脾肾相关”理论之间的重要生物学桥梁。本文拟从“肠-骨轴”角度总结近年来中医药调节肠道菌群防治 OP 的研究进展，以为临床治疗提供新思路。

## 2. “肠-骨轴”调控骨代谢的现代生物学机制

肠道是人体重要的消化和免疫器官，也是宿主与微生物相互作用最活跃的场所。近年来研究表明，肠道菌群可通过调节营养吸收、免疫炎症反应及代谢产物生成等多种途径影响骨代谢稳态，在骨质疏松症的发生发展中发挥重要作用。

### 2.1. 营养吸收与代谢调节

肠道菌群平衡直接影响骨骼所需关键营养物质的吸收和利用。研究表明，益生菌发酵可促进肠道和肾脏对钙离子的吸收，并在一定程度上促进骨形成，其机制可能与促进胆钙化醇向活性维生素 D 转化有关[6]，Whisner 等认为，肠道微生态可通过降低肠腔 pH 值、上调钙转运蛋白表达，提高钙、磷及维生素 D 的吸收效率[7]；在一则随机对照临床试验研究中[8]，针对胃旁路术后绝经后女性的益生元干预可显著提高平均钙吸收率，提示肠道菌群通过发酵膳食纤维产生 SCFAs，可改善钙在肠道中的溶解和转运，从而间接发挥骨保护作用。

维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)是维生素 D 发挥生物学作用的关键分子，也是连接肠道与骨代谢的重要桥梁。已有研究表明，维生素 D 及其受体 VDR 可调节肠道菌群组成和多样性；反过来，肠道菌群及其代谢产物，尤其是丁酸盐，也可上调 VDR 表达[9]，研究发现[10]鼠李糖乳杆菌 GG 和植物乳杆菌均可增强小鼠及人肠上皮细胞中 VDR 蛋白表达，并提高其转录活性。

总体来看，钙、磷及维生素 D 等骨代谢相关营养物质的吸收受肠道菌群及其代谢产物显著影响，但相关机制和临床效应仍需更多高质量研究加以证实。这也提示，健脾益气类中药可能通过调节肠道微生态，间接影响维生素 D/VDR 轴及矿物质吸收，从而改善骨代谢。

### 2.2. 免疫调节机制

近年来，免疫学的发展揭示了肠道不仅具有营养吸收的功能，更是机体最大的免疫器官。肠道微生态的失调可通过介导免疫细胞异常活化及炎症因子的释放打破骨平衡稳态，从而影响骨质疏松的发病。Li 等人[11]的研究发现 Li 等通过无菌小鼠模型发现，性激素缺乏所致骨丢失具有菌群依赖性，提示骨质疏松的发生与肠道菌群介导的炎症和免疫激活密切相关。其可能机制在于，性激素缺乏可增加肠道通透性，使菌群相关产物入血，促进 TNF- $\alpha$ 、IL-17 等炎症因子分泌，进而上调 RANKL 表达，激活破骨细胞并加速骨吸收。而肠道微生态的稳定可抑制这一过程，研究发现[12]，鼠李糖乳杆菌 GG 可通过调节肠道菌群结构、强化肠屏障功能，纠正雌激素缺乏诱导的 Th17/Treg 失衡，从而减轻炎症反应并缓解去卵巢大鼠骨质疏松。此外，肠道菌群不仅影响局部免疫状态，还可影响免疫细胞向骨髓的迁移。Yu 等研究[13]发现，若阻断 Th17 细胞由肠道向外周迁移，即使小鼠接受去卵巢处理，也不会发生明显骨丢失，提示肠道 Th17 细胞向骨髓的致病性迁移可能是绝经后骨质疏松的重要机制之一。因此，从骨免疫学视角看，肠道菌群失调并非单纯局限于肠道局部，而是可通过免疫网络将炎症信号传递至骨组织，最终影响骨代谢平衡。

### 2.3. 菌群代谢产物的直接作用

肠道菌群不仅是屏障，更是“代谢工厂”，其代谢产生的化学信号分子是“肠-骨轴”远端通讯的物质基础。Lucas 等人[14]的研究证实，SCFAs 是调控全身骨量的重要代谢因子，其中丙酸和丁酸可显著抑制破骨细胞生成并增加骨量，从而减轻雌激素缺乏所致骨丢失。而 SCFAs 对骨骼的作用不仅取决于其浓

度,还取决于其作用的靶细胞类型(破骨细胞或间充质干细胞)及其所激活的具体受体通路,近年来,有研究[15]发现 SCFAs 可通过其受体 GPR41/43 促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,而非向成骨细胞分化,提示其对骨稳态的调控具有复杂性。另外,胆汁酸(Bile Acids, BAs)胆汁酸也被认为是介导肠道与骨骼通讯的重要内分泌信号分子。在相关研究中,肠道菌群代谢产生的次级胆汁酸可通过 TGR5 和 FXR 等受体介导的信号通路,在调节间充质干细胞分化及维持骨髓微环境稳态中发挥作用[16], Cho 等研究表明,胆汁酸激活 FXR 后可上调 Runx2 表达并激活  $\beta$ -catenin 信号通路,从而增强成骨细胞分化[17],另有研究显示, TGR5 可通过激活 AMPK 信号通路促进成骨细胞分化和矿化,在骨形成过程中发挥关键调节作用[18][19]。总之,现有研究仍有局限性,主要聚焦于肠道菌群对骨形成或破坏的单一环节调控,仍缺乏菌群、免疫、代谢产物等方面的“整体交互作用”对骨骼影响方面的研究,且临床研究较少,相关靶向药物仍未被完全开发。由现代关于“肠-骨轴”相关机制的研究可以看出,肠道微生态的平衡已被证实会影响骨代谢的平衡,这为中医理论中“内伤脾胃,百病由生”在骨伤科领域的应用提供了微观免疫学证据。

### 3. 中医“脾肾相关”理论与“肠-骨轴”的联系

#### 3.1. “肾主骨”与骨骼微结构

中医学认为,骨质疏松症多属“骨痿”“骨枯”等范畴,其核心病机在于肾虚。《素问·痿论篇》曰:“肾主身之骨髓……骨枯而髓减,发为骨痿。”《医部全录》亦云:“肾亏则髓减,髓减则骨枯。”上述论述表明,肾精盛衰与骨骼的生长、发育和修复密切相关。现代研究认为,“肾虚髓亏、骨枯髓减”的病机与骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化异常密切相关。BMSCs 具有向成骨细胞和脂肪细胞分化的潜能,而肾精亏虚或天癸衰退可导致其成骨分化受抑、脂肪分化增强,进而引起骨量减少和骨髓腔脂肪沉积[20][21]。这一发现为“补肾生髓”法防治骨质疏松提供了细胞生物学依据。

#### 3.2. “脾主运化”与肠道菌群

“脾为后天之本”强调脾在水谷精微化生和气血生化中的重要作用。《素问·灵兰秘典论》曰:“脾胃者,仓廩之官,五味出焉。”说明脾胃具有受纳、腐熟和运输精微物质的功能。其内涵与现代医学中肠道对营养物质的消化、吸收及转运功能具有一定对应关系。若脾失健运,则可导致消化吸收失常,气血生化不足,进而影响全身组织濡养。从现代研究看,肠道屏障功能完整性可视为“脾主运化”的重要生物学基础。郭文茜等[22]认为,脾失健运在微观层面可表现为肠道机械屏障受损和通透性增加,继而诱发内毒素血症及全身慢性低度炎症。因此,从中医“脾主运化”到现代肠道微生态与屏障功能失衡之间,存在一定的理论衔接基础。

#### 3.3. “脾、肾”与“肠-骨轴”

《素问·五脏生成篇》曰:“肾之合骨也,其荣发也,其主脾也。”故骨骼的生长虽源于肾精的滋养,但同时还要依赖于脾胃的气血运化。现代研究表明,经肠道吸收的钙及由肠道菌群产生的 SCFAs、IGF-1 等代谢信号可直接参与骨髓内成骨活动,形成“肠-骨轴”的生理调控网络。郭海瑞等[23]指出,“肠-骨轴”不仅揭示了骨质疏松症与肠道疾病之间的共病机制,也可视为中医“脾肾相关”理论的现代生物学映射,其机制涉及肠道菌群对营养吸收、免疫炎症及代谢信号的多维调控。

## 4. 中医药基于“肠-骨轴”防治骨质疏松的研究进展

### 4.1. 单味中药及提取物的作用

近年来,单味中药及其活性成分在骨质疏松症防治中的作用逐渐受到重视。与传统仅从“补肾强骨”

或“健脾益气”角度解释中药作用不同，现代研究发现，部分中药可通过重塑肠道菌群结构、改善肠道屏障功能、调节菌群代谢产物及免疫炎症反应，进而影响骨代谢稳态。因此，单味中药及其提取物已成为揭示“中药-肠道微生态-骨代谢”作用机制的重要切入点。

#### 4.1.1. 补肾药

补肾药是中医防治骨质疏松的核心用药类别，现代实验研究表明，部分补肾中药的抗骨质疏松效应不仅体现在直接调节成骨、破骨相关信号通路，还可能通过调节肠道菌群及其代谢网络发挥作用，而淫羊藿苷作为补肾中药淫羊藿的主要活性成分，被证实可通过“肠-骨轴”多通路防治骨质疏松。Wang等[24]研究表明淫羊藿苷能够显著纠正去卵巢大鼠厚壁菌门/拟杆菌门比例失调，并上调L-赖氨酸及亚油酸等代谢物水平，从而调节RANK/RANKL/OPG平衡，抑制骨吸收并改善骨微结构。此外，杜仲作为传统“补肝肾、强筋骨”药物，也被证实具有基于肠道微生态的抗骨质疏松作用。研究发现[25]，杜仲叶提取物可提高快速老化模型小鼠血清及粪便中乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸水平，并改善骨密度及骨小梁结构，提示其作用可能与促进有益代谢物生成和维持菌群稳态有关。上述研究表明，补肾药的抗骨质疏松效应不仅涉及骨组织局部调控，也可能依赖于肠道微生态和代谢环境的整体改善。

#### 4.1.2. 健脾药

从中医理论看，“脾主运化”为后天之本，脾健则水谷精微化生有源，亦为骨骼濡养提供物质基础。现代研究显示，健脾益气类中药可能通过调节肠道菌群、改善肠黏膜屏障及降低肠源性炎症而间接保护骨骼。黄芪是目前该方向研究较多的代表性药物。Liu[26]等研究证实，黄芪多糖(APS)具有较明显的“肠-骨”调节作用。实验结果显示，APS可逆转骨质疏松模型动物的肠道菌群紊乱，增加Lactobacillus等有益菌丰度，同时抑制TNF- $\alpha$ 介导的炎症反应，从而减少骨丢失。进一步研究发现，骨质疏松状态可伴随肠道功能异常，而黄芪多糖可通过重塑肠道相关功能通路，逆转与钙信号、破骨分化等相关的异常表达，进而通过“肠-骨轴”改善骨质疏松[27]。需要指出的是，尽管山药、白术等健脾药在改善肠屏障和调节菌群方面已有一定研究基础，但目前能够直接证明其经由“肠-骨轴”干预骨质疏松的原始研究仍相对有限[28]。

### 4.2. 复方干预及其多靶点机制

#### 4.2.1. 经典方药

在复方研究中，经典方药较单味药更能体现中医“整体调节、多靶点干预”的特点。现有文献提示，部分补肾壮骨类经典方可能通过调节肠道菌群结构、改善菌群代谢及免疫稳态而发挥抗骨质疏松作用。其中，青娥丸是目前该领域证据较为集中的代表。Xie等[29]采用去卵巢骨质疏松大鼠模型，结合16S rRNA测序与代谢组学分析发现，青娥丸可改善骨质疏松大鼠骨代谢及骨微结构，并对肠道菌群和代谢紊乱具有明显调节作用。研究提示，其抗骨质疏松效应可能部分建立在菌群组成和代谢谱重塑的基础之上。进一步的粪菌移植实验为青娥丸经由肠道菌群发挥作用提供了更直接证据。相关研究显示，来源于青娥丸干预组动物的粪菌移植可提高受体骨质疏松大鼠的骨密度和骨力学指标，降低IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子，并增加乙酸、丙酸和丁酸含量[30]。这一结果提示，肠道菌群不仅是青娥丸作用的靶点，也可能是其作用传递的介质。近年的研究还进一步表明，青娥丸可改善去卵巢大鼠肠道菌群紊乱，恢复Th17/Treg平衡，增强肠屏障功能，并下调TNF- $\alpha$ 、IL-17等炎症因子，从而改善骨丢失[31]。由此可见，青娥丸的作用机制已不仅限于单纯“调菌”，而是涉及菌群、肠屏障、免疫和骨代谢等多层面的联动调控。

此外，左归丸作为经典补肾填精方，近年的研究也发现了其作用于肠道菌群的证据。Li等[32]在去卵巢骨质疏松小鼠中发现，左归丸可改善骨微结构，并改变肠道菌群多样性及组成，部分差异菌群与血清

生化指标存在显著相关性，提示左归丸对骨代谢的影响可能部分依赖于肠道微生态调控。相比之下，六味地黄丸、四君子汤等方剂虽在骨质疏松防治方面已有一定研究，但目前直接从“肠-骨轴”角度展开的原始研究仍相对不足。

#### 4.2.2. 现代经验方

与经典方相比，现代经验方在实验设计上常结合 16S 测序、代谢组学及免疫学指标，因而更容易完整呈现该方药作用“肠-骨轴”的证据链。Sun 等[33]在去卵巢大鼠模型中发现，健骨颗粒可显著改善骨丢失和骨强度下降，并增加粪便短链脂肪酸含量，降低结肠通透性，恢复 Treg/Th17 免疫平衡。该研究较为系统地构建了“菌群-SCFAs-免疫稳态-骨代谢”这一机制框架，是健脾补肾方经由“肠-骨轴”防治骨质疏松的代表性研究。此外，相关研究[34]显示，该方可在去卵巢骨质疏松大鼠中改善骨代谢平衡，调节肠道菌群组成及内源性代谢物变化，并通过细胞实验验证部分差异代谢物对成骨细胞具有促进作用。近年的研究[35]还显示，益骨汤多糖可恢复骨质疏松模型小鼠失衡的肠道菌群结构，调节相关代谢物，并促进 OCN、OSX、RUNX2、ALP、COL1 等成骨相关蛋白表达。这些结果提示，现代经验方的抗骨质疏松效应可能不仅依赖于菌群结构改善，还与菌群代谢产物介导的促成骨作用密切相关。

#### 4.2.3. 相关临床研究

与动物实验相比，基于“肠-骨轴”视角探讨骨质疏松症的临床研究仍较少，但已有一定人体证据，如表 1 所示。观察性研究显示，骨质疏松患者存在肠道菌群结构及代谢谱异常，且这种变化可能与氨基酸代谢及不同中医证型相关[36][37]。干预研究提示，中医药或益生菌可能通过调节肠道微生态改善骨代谢，但现有证据多来自小样本、短周期研究，结果尚不完全一致[38]-[40]。Meta 分析表明，益生菌补充总体上可能改善绝经后女性腰椎和髋部骨密度，但其获益在骨量减少人群中更明显，而在明确骨质疏松人群中的证据仍较弱[41]。此外，系统综述指出，现有临床研究在菌群多样性、特征菌及结局指标方面仍存在较大异质性[42]。因此，目前临床研究虽为“肠-骨轴”提供了方向性支持，但尚不足以形成稳定、统一的循证依据。

**Table 1.** Methodological characteristics, main findings, and evidence reliability assessment of gut-bone axis-related studies  
**表 1.** “肠-骨轴”相关研究的方法学特征、主要发现与证据可靠性评价

研究	研究类型/ 模型	样本量	检测指标	主要发现	局限性	可靠性
Ling 等 [36]	人群多组学 观察研究	1776 人；其 中 971 人代 谢组	DXA、16S、 粪便/血清代 谢组	肠道菌群 $\beta$ 多样性、分类及功 能组成与 OP 相关，氨基酸代谢 可能参与介导	观察性研究，不能证明 因果；仅限中国人群	B
Ji 等[37]	横断面观察 研究	94 人	DXA、16S	OP、骨量减少、正常对照间菌 群组成存在差异	样本量较小；横断面设 计；缺少功能组学	C
Zhang 等[38]	随机对照临 床研究	43 人	DXA、16S、 非靶向代谢组	联合中药组 BMD 改善优于对照 组，并伴随菌群和代谢改变	样本量小；干预仅 3 个 月；联合常规药，存在 混杂	C
Nilsson 等[39]	双盲随机对 照试验	90 人	胫骨 vBMD	<i>L. reuteri</i> 补充 12 个月可减缓低 骨量老年女性骨丢失	样本量不大；受试者年 龄集中；外推性有限	B
Gregori 等[40]	双盲随机对 照试验	239 人	胫骨、腰椎、 髋部 BMD	<i>L. reuteri</i> 补充 24 个月未显著改 善绝经早期女性骨密度	阴性结果；提示菌群干 预存在人群依赖性	A
Wang 等 [41]	系统综述与 Meta 分析	12 项 RCT， 1183 人	BMD、骨转 换标志物	益生菌总体上可能改善绝经后 女性腰椎和髋部 BMD，骨量减 少人群更明显	纳入研究异质性大；菌 株和剂量不统一	B

注：证据可靠性为本文基于研究设计、样本量、结局指标完整性及临床外推性进行的叙述性分级，其中 A 为较高，B 为中等，C 为较低。

### 4.3. 中医药基于“肠-骨轴”防治骨质疏松的作用机制总结

综合现有研究, 中医药基于“肠-骨轴”防治骨质疏松主要通过修复肠黏膜屏障、抑制肠源性炎症及调节菌群代谢三方面发挥作用。其一, 中药可改善肠通透性、增强肠屏障完整性并降低血清 LPS 水平, 从而减少有害物质入血[43][44]。其二, 中药可下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 等炎症因子, 恢复 Th17/Treg 平衡, 减轻 RANKL 介导的破骨活化, 从而改善骨免疫失衡[33][44]。其三, 中药可促进短链脂肪酸(SCFAs)等有益代谢物生成, 并重塑相关代谢网络, 进而改善骨微结构[25][29][33]-[35]。但需注意, SCFAs 对骨代谢的作用并非完全一致, 既可抑制破骨细胞生成、增加骨量[14]; 也可能促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化[15]。提示其作用具有一定情境依赖性, 可能受分子种类、靶细胞类型及内环境状态等因素影响[14][15][45][46]。总体而言, 中医药对“肠-骨轴”的调控并非单一靶点作用, 而是通过肠屏障、炎症免疫及代谢网络的协同调节, 共同维持骨代谢稳态。

## 5. 讨论与展望

“肠-骨轴”理论为认识骨质疏松症的发病机制及中医药干预路径提供了新视角。现有研究表明, 补肾健脾法可通过调节肠道菌群结构、改善肠屏障功能、抑制肠源性炎症、恢复免疫平衡及促进有益代谢物生成, 从而对“菌群-屏障-免疫-代谢-骨”网络产生整体调控作用, 体现出中医药多成分、多靶点、多通路协同干预的特点。但目前该领域仍存在一定不足, 主要表现为基础研究较多而临床研究相对不足, 缺乏同时纳入骨密度、肠道菌群及代谢组指标的高质量随机对照试验; 同时, 不同研究在人群选择、结局指标、饮食控制及菌群检测方法等方面差异较大, 导致结果可比性和重复性有限。此外, 现有研究多停留在相关性层面, 对于菌群变化究竟是病因、病程标志还是治疗反应, 仍缺乏充分的因果性证据。因此, 未来仍需开展多中心、前瞻性、分层纳入的临床研究, 并结合多组学技术、随机对照试验及伴随诊断标志物探索, 进一步明确中医药调控“肠-骨轴”的关键机制及优势人群, 从而推动补肾健脾法在骨质疏松防治中的临床转化[45][46]。

## 参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 章振林. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [2] 田楚伟, 谢添, 石柳, 等. 中国老年髌部骨折报告 2025[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 51(1): 1-12.
- [3] Song, S., Guo, Y., Yang, Y. and Fu, D. (2022) Advances in Pathogenesis and Therapeutic Strategies for Osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics*, **237**, Article 108168. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108168>
- [4] Lv, X., Gao, F. and Cao, X. (2022) Skeletal Interception in Bone Homeostasis and Pain. *Cell Metabolism*, **34**, 1914-1931. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.025>
- [5] Zhang, Y.W., Wu, Y., Liu, X., Chen, X. and Su, J. (2024) Targeting the Gut Microbiota-Related Metabolites for Osteoporosis: The Inextricable Connection of Gut-Bone Axis. *Ageing Research Reviews*, **94**, Article 102196. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102196>
- [6] Stumpff, F. and Manneck, D. (2025) Prebiotics as Modulators of Colonic Calcium and Magnesium Uptake. *Acta Physiologica*, **241**, e14262. <https://doi.org/10.1111/apha.14262>
- [7] Whisner, C.M. and Weaver, C.M. (2017) Prebiotics and Bone. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 201-224. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-66653-2\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-66653-2_10)
- [8] Wu, K.C., Cao, S., Weaver, C.M., King, N.J., Patel, S., Kingman, H., et al. (2021) Prebiotic to Improve Calcium Absorption in Postmenopausal Women after Gastric Bypass: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, 1053-1064. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab883>
- [9] Aggeletopoulou, I., Tsounis, E.P., Mouzaki, A. and Triantos, C. (2023) Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **28**, Article 116. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2806116>
- [10] Wu, S., Yoon, S., Zhang, Y., Lu, R., Xia, Y., Wan, J., et al. (2015) Vitamin D Receptor Pathway Is Required for Probiotic

- Protection in Colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **309**, G341-G349. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00105.2015>
- [11] Li, J.Y., Chassaing, B., Tyagi, A.M., Vaccaro, C., Luo, T., Adams, J., *et al.* (2016) Sex Steroid Deficiency-Associated Bone Loss Is Microbiota Dependent and Prevented by Probiotics. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 2049-2063. <https://doi.org/10.1172/jci86062>
- [12] Guo, M., Liu, H., Yu, Y., Zhu, X., Xie, H., Wei, C., *et al.* (2023) *Lactobacillus rhamnosus* GG Ameliorates Osteoporosis in Ovariectomized Rats by Regulating the Th17/Treg Balance and Gut Microbiota Structure. *Gut Microbes*, **15**, Article 2190304. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2190304>
- [13] Yu, M., Pal, S., Paterson, C.W., Li, J., Tyagi, A.M., Adams, J., *et al.* (2021) Ovariectomy Induces Bone Loss via Microbial-Dependent Trafficking of Intestinal TNF+ T Cells and Th17 Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e143137. <https://doi.org/10.1172/jci143137>
- [14] 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>
- [15] Behler-Janbeck, F., Baranowsky, A., Yorgan, T.A., Jaeckstein, M.Y., Worthmann, A., Fuh, M.M., *et al.* (2024) The Short-Chain Fatty Acid Receptors Gpr41/43 Regulate Bone Mass by Promoting Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1392418. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1392418>
- [16] Xiang, T., Deng, Z., Yang, C., Tan, J., Dou, C., Luo, F., *et al.* (2023) Bile Acid Metabolism Regulatory Network Orchestrates Bone Homeostasis. *Pharmacological Research*, **196**, Article 106943. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106943>
- [17] Cho, S.W., An, J.H., Park, H., Yang, J., Choi, H.J., Kim, S.W., *et al.* (2013) Positive Regulation of Osteogenesis by Bile Acid through FXR. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 2109-2121. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1961>
- [18] Wang, Q., Wang, G., Wang, B. and Yang, H. (2018) Activation of TGR5 Promotes Osteoblastic Cell Differentiation and Mineralization. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **108**, 1797-1803. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.093>
- [19] Duboc, H., Taché, Y. and Hofmann, A.F. (2014) The Bile Acid TGR5 Membrane Receptor: From Basic Research to Clinical Application. *Digestive and Liver Disease*, **46**, 302-312. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.10.021>
- [20] 谢兴文, 李建国, 李宁, 等. 基于“益肾生髓”理论探讨绝经后骨质疏松症的病机及临床治疗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(11): 1635-1638.
- [21] 童伟伟, 樊巧玲, 谭峰. 天葵、BMSCs 与 PMOP 的理论关系研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(5): 610-613.
- [22] 郭文茜, 万瑾毅, 姚海强. 从肠道屏障功能受损探讨痰湿体质脾失健运的微观机制[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(4): 393-397.
- [23] 郭海瑞, 田林灵, 张文彬, 等. “肠-骨轴”机制在骨质疏松症与肠道疾病中的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1851-1855.
- [24] Wang, S., Wang, S., Wang, X., Xu, Y., Zhang, X., Han, Y., *et al.* (2022) Effects of Icaritin on Modulating Gut Microbiota and Regulating Metabolite Alterations to Prevent Bone Loss in Ovariectomized Rat Model. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 874849. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.874849>
- [25] Zhao, X., Wang, Y., Nie, Z., Han, L., Zhong, X., Yan, X., *et al.* (2020) *Eucommia ulmoides* Leaf Extract Alters Gut Microbiota Composition, Enhances Short-Chain Fatty Acids Production, and Ameliorates Osteoporosis in the Senescence-Accelerated Mouse P6 (SAMP6) Model. *Food Science & Nutrition*, **8**, 4897-4906. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1779>
- [26] Liu, J., Liu, J., Liu, L., Zhang, G., Zhou, A. and Peng, X. (2020) The Gut Microbiota Alteration and the Key Bacteria in Astragalus Polysaccharides (APS)-Improved Osteoporosis. *Food Research International*, **138**, Article 109811. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109811>
- [27] Liu, J., Liu, J., Liu, L., Zhang, G. and Peng, X. (2021) Reprogrammed Intestinal Functions in astragalus Polysaccharide-Alleviated Osteoporosis: Combined Analysis of Transcriptomics and DNA Methyloomics Demonstrates the Significance of the Gut-Bone Axis in Treating Osteoporosis. *Food & Function*, **12**, 4458-4470. <https://doi.org/10.1039/d1fo00113b>
- [28] Wu, X., Shi, S., Zhang, C., Lu, M., Zhang, Z., Luo, Z., *et al.* (2026) Targeting the Gut-Bone Axis through Traditional Chinese Medicine: Therapeutic Strategies for Osteoporosis Prevention and Treatment. *Pharmacological Research—Modern Chinese Medicine*, **19**, Article 100811. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2026.100811>
- [29] Xie, H., Hua, Z., Guo, M., Lin, S., Zhou, Y., Weng, Z., *et al.* (2022) Gut Microbiota and Metabonomics Used to Explore the Mechanism of Qing'e Pills in Alleviating Osteoporosis. *Pharmaceutical Biology*, **60**, 785-800. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2056208>

- [30] 谢辉, 林上阳, 华政颖, 等. 基于粪菌移植研究青娥丸的抗骨质疏松作用[J]. 南京中医药大学学报, 2021 37(4): 521-528.
- [31] Hao, F., Guo, M., Zhao, Y., Zhu, X., Hu, X., Zhu, W., *et al.* (2025) Qing'e Pills Ameliorates Osteoporosis by Regulating Gut Microbiota and Th17/Treg Balance in Ovariectomized Rats. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 7611-7629. <https://doi.org/10.2147/jir.s517176>
- [32] Li, J., Haoming You., Hu, Y., Li, R., Ouyang, T., Ran, Q., *et al.* (2025) Effects of Traditional Chinese Medicine Zuo-Gui-Wan on Gut Microbiota in an Osteoporotic Mouse Model. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **20**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1186/s13018-025-05504-w>
- [33] Sun, P., Zhang, C., Huang, Y., Yang, J., Zhou, F., Zeng, J., *et al.* (2022) Jiangu Granule Ameliorated OVX Rats Bone Loss by Modulating Gut Microbiota-SCFAs-Treg/Th17 Axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **150**, Article 112975. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112975>
- [34] Chen, J., Ng, S., Xu, P., Chen, S., Li, S., Chen, X., *et al.* (2024) Herbal Formula Xuling-Jiangu Improves Bone Metabolic Balance in Rats with Ovariectomy-Induced Osteoporosis via the Gut-Bone Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1505231. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1505231>
- [35] Zhang, R., Yan, K., Wu, Z., Li, G., Cheng, F., Chen, H., *et al.* (2026) Yigu Decoction Polysaccharides Mediate Gut Microbiota and Metabolites to Promote Bone Formation-Related Protein Expression and Improve Osteoporosis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **336**, Article 149301. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.149301>
- [36] Ling, C.W., Miao, Z., Xiao, M., Zhou, H., Jiang, Z., Fu, Y., *et al.* (2021) The Association of Gut Microbiota with Osteoporosis Is Mediated by Amino Acid Metabolism: Multiomics in a Large Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e3852-e3864. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab492>
- [37] Ji, J., Gu, Z., Li, N., Dong, X., Wang, X., Yao, Q., *et al.* (2024) Gut Microbiota Alterations in Postmenopausal Women with Osteoporosis and Osteopenia from Shanghai, China. *PeerJ*, **12**, e17416. <https://doi.org/10.7717/peerj.17416>
- [38] Zhang, R.K., Yan, K., Chen, H.F., *et al.* (2023) Anti-Osteoporotic Drugs Affect the Pathogenesis of Gut Microbiota and Its Metabolites: A Clinical Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1091083. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1091083>
- [39] Nilsson, A.G., Sundh, D., Bäckhed, F. and Lorentzon, M. (2018) *Lactobacillus reuteri* Reduces Bone Loss in Older Women with Low Bone Mineral Density: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Clinical Trial. *Journal of Internal Medicine*, **284**, 307-317. <https://doi.org/10.1111/joim.12805>
- [40] Gregori, G., Pivodic, A., Magnusson, P., Johansson, L., Hjertonnson, U., Brättemark, E., *et al.* (2024) *Limosilactobacillus reuteri* 6475 and Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **7**, e2415455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15455>
- [41] Wang, F., Wei, W. and Liu, P.J. (2024) Effects of Probiotic Supplementation on Bone Health in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1487998. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1487998>
- [42] Lee, K., Kim, H. and Wang, J. (2025) Clinical Evidence Linking Osteoporosis and the Gut Microbiome in Postmenopausal Females: A Systematic Review. *Bone*, **201**, Article 117644. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2025.117644>
- [43] Wang, H., Huang, Z., Chen, G., Li, Y., Liu, Y., Gu, H., *et al.* (2025) Astragaloside IV Alleviated Bone Loss in Mice with Ovariectomy-Induced Osteoporosis via Modulating Gut Microbiota and Fecal Metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1548491. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1548491>
- [44] Hao, F., Guo, M., Zhao, Y., Zhu, X., Hu, X., Zhu, W., *et al.* (2025) Qing'e Pills Ameliorates Osteoporosis by Regulating Gut Microbiota and Th17/Treg Balance in Ovariectomized Rats. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 7611-7629. <https://doi.org/10.2147/jir.s517176>
- [45] Xie, X., Liu, H., Wan, K., Li, J. and Qi, P. (2025) The Gut Microbiota in Osteoporosis: Dual Roles and Therapeutic Prospects. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1617459. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1617459>
- [46] Ao, M., Li, X., Xiao, C., Liu, Y., Zhang, Y. and Chen, R. (2026) Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutic Approach to Osteoporosis (Review). *Biomedical Reports*, **24**, 1-14. <https://doi.org/10.3892/br.2025.2089>