

· 综述 ·

## 肠道微生物与骨质疏松症的相关性研究进展

赵常红<sup>1\*</sup> 李世昌<sup>2</sup> 孙朋<sup>2</sup> 徐帅<sup>3</sup> 胡晓磐<sup>2</sup> 刘媛<sup>2</sup>

1. 西北师范大学体育学院, 甘肃 兰州 730030

2. 华东师范大学体育与健康学院, 上海 200241

3. 淮阴师范学院, 江苏 淮安 223300

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1493-05

**摘要:** 骨质疏松症作为骨骼退化性疾病,严重影响患者的生命质量,并给患者带来一定的经济和心理压力。近年来,肠道微生物作为被遗忘的“器官”逐渐成为研究热点,最近研究发现肠道微生物和骨质疏松症有着很高的相关性。笔者对最近有关肠道微生物和骨质疏松症的研究成果进行综述,希望为防治骨质疏松症提供新的研究靶点,为临床治疗提供新的思路。

**关键词:** 骨质疏松;肠道微生物;骨代谢

### Research progress on the relationship between gut microbiota and osteoporosis

ZHAO Changhong<sup>1\*</sup>, LI Shichang<sup>2</sup>, SUN Peng<sup>2</sup>, XU Shuai<sup>3</sup>, HU Xiaopan<sup>2</sup>, LIU Yuan<sup>2</sup>

1. College of Physical Education of Northwest Normal University, Lanzhou 730030

2. School of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241

3. Huaiyin Normal University, Huai'an 223300, China

\* Corresponding author: ZHAO Changhong, Email: changhongzhao@126.com

**Abstract:** Osteoporosis, as a bone degenerative disease, seriously affects the quality of life of patients, and brings certain economic and psychological pressure to patients. In recent years, gut microbiota as forgotten “organs” have gradually become a research hotspot. Recent studies have found a strong correlation between gut microbiota and osteoporosis. This article reviews the recent research result on gut microbiota and osteoporosis, hoping to provide new research targets for the prevention and treatment of osteoporosis and new ideas for clinical treatment.

**Key words:** osteoporosis; gut microbiota; bone metabolism

骨质疏松导致的骨折后果是毁灭性的,近 50% 患者永久性残疾,髌部骨折一年,死亡率为 24% ~ 30%。许多药物治疗由于成本和副作用的原因,导致大多数骨质疏松症仍没有得到有效治疗<sup>[1]</sup>。因此,迫切需要新的、廉价的、安全的和有效的干预措施预防和治疗骨质疏松症。

肠道微生物群在生理上起着重要作用,包括能量代谢、营养供应、免疫和炎症反应<sup>[2]</sup>。此外,还与超过 25 种人类疾病如肥胖、过敏、行为障碍、心血管疾病和一些癌症相关。新的证据也表明肠道微生物群与矿物质吸收和骨质疏松症紧密相关<sup>[3]</sup>。如

图 1。

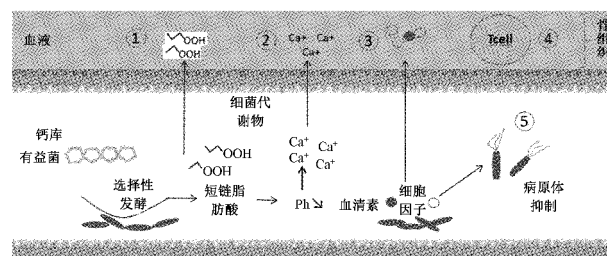


图 1 肠道微生物调节骨组织代谢示意图

Fig.1 Diagram of gut microbiota regulating bone metabolism

肠道微生物环境的改变通过①产生短链脂肪酸和其他代谢物,②降低 pH 值和提高矿物质生物利用度,③微生物产生血清素和细胞因子,④免疫系统修饰,⑤病原体置换影响促进各种信号分子、免疫细胞和有益于骨骼的代谢物的产生促进骨代谢和骨形

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金项目 (31920170089); 青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室建设项目 (40500-541235-14203/004)

\* 通信作者: 赵常红, Email: changhongzhao@126.com

成<sup>[3-5]</sup>。骨依赖于成骨细胞、破骨细胞达到骨形成和骨吸收平衡,可通过雌激素、甲状旁腺激素等激素及免疫细胞来调节。胃肠系统在骨骼健康中起着关键作用,尤其是通过调节钙、磷和镁等矿物质的吸收,主要生产向骨细胞发出信号的内分泌因子(如肠促胰素和 5-羟色胺)影响骨健康。最近的研究表明在矿物的吸收方面,肠道微生物发挥关键性作用<sup>[4,6-7]</sup>。

## 1 肠道微生物调节骨代谢作用

### 1.1 对骨生长代谢的作用

肠道微生物是从新生儿到成人整个生命过程中内环境平衡的关键调节器。越来越多的证据表明,肠道内环境平衡在儿童和青少年时期骨骼发育成健康的成人骨骼中起关键作用。Blanton 等<sup>[8]</sup>研究发现,与年龄匹配健康微生物群的小鼠相比,肠道内营养不良微生物群的无细菌小鼠显示出生长减少、骨骼形态改变和代谢功能障碍,证明微生物群与儿童营养有因果关系。Schwarzevr 等<sup>[9]</sup>也发现补充植物乳杆菌的营养不良小鼠能够维持正常的生长速率。也就是说,营养不良会抑制生长和骨生长参数(股骨长度、皮质厚度、皮质骨分数和股骨小梁分数),这些影响可通过乳杆菌加以预防。研究表明,发育过程中微生物群的存在和组成对调节小鼠生长速度很重要。通过对野生型和无菌小鼠的比较,发现无菌小鼠的生长参数比野生型小鼠减小 4%,体重也比野生型小鼠轻。结果表明,这种反应依赖于 IGF-1-IGF-1R 轴<sup>[10]</sup>。补充植物乳杆菌使 IGF-1 和 IGF-1R 回到野生型水平,这表明植物乳杆菌可以重演微生物群对 IGF-1-IGF-1R 轴的有益作用<sup>[11]</sup>。Yan 等<sup>[10]</sup>还证明了肠道微生物在调节小鼠体内 IGF-1 表达、骨形成和生长方面有重要作用。这些效应跨越了动物物种,在果蝇中也有发现,具体来说,果蝇因营养不良或微生物群缺乏而表现出生长抑制。当无细菌的果蝇重新补充益生菌乳酸杆菌菌株时,果蝇恢复正常生长速率,并恢复 IGF 轴。综上所述,这些研究表明,健康的肠道微生物群在发育过程中对骨骼生长非常重要。

### 1.2 对衰老骨代谢的作用

衰老伴随着骨质疏松症,最近开始关注肠道微生物调节骨质疏松的作用和机制。在一项研究中,对老年男性和女性患者给予干酪乳杆菌治疗 4 个月后,与安慰剂治疗组相比,这些患者骨折愈合(桡骨远端)增强<sup>[11]</sup>。在一项类似的研究中,50 名绝经后

骨质疏松的妇女(50~72 岁)被随机分配接受 6 个月的 Gerilact(7 种益生菌)或安慰剂治疗。与安慰剂相比,尽管在治疗期间未观察到骨密度的显著变化,但多品种益生菌的骨吸收生物标志物显著降低。有趣的是,益生菌治疗确实显著降低了血清甲状旁腺激素和促炎标志物 TNF- $\alpha$  的水平<sup>[12]</sup>。另一项研究发现了骨密度的影响,凯菲尔发酵乳治疗男性骨质疏松症(64~67 岁)6 个月发现,Dexa 测量的股骨颈骨密度增加了 5%<sup>[13]</sup>。总之,最近的数据表明,益生菌在整个生命中有保持骨骼健康的作用。

### 1.3 对绝经期骨质疏松症的作用

绝经后雌激素的自然丧失是女性骨质疏松症最主要的因素。女性一生中约有 50% 的小梁骨和 30% 的皮质骨丢失,大约一半的骨丢失发生在绝经后的前 10 年<sup>[14]</sup>。最近的研究发现罗伊氏乳杆菌治疗可以防止小鼠卵巢切除术导致的骨丢失,这表明缺乏雌激素可能影响骨对罗伊氏乳杆菌的反应<sup>[15]</sup>。其他人使用相似或不同的益生菌证实了这些发现<sup>[16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>最近证明微生物群对于性激素缺乏引起的骨丢失是必要的,如狼疮增加了野生型小鼠的肠道通透性,但对无菌小鼠的肠道通透性没有影响,常规小鼠补充鼠李糖乳杆菌 GG(LGG)或 VSL#3,可降低肠道通透性和炎症,保护小鼠免受卵巢切除诱导的雌激素缺乏引起的骨质流失。研究表明,罗伊氏乳杆菌可以抑制 OVX 诱导的骨髓 CD4+T 淋巴细胞的增加,这是导致破骨细胞过度刺激的原因。此外还发现,罗伊氏乳杆菌的 3kd 片段可在体外抑制破骨细胞生成<sup>[5]</sup>。Ohlson 等<sup>[4]</sup>研究发现,益生菌能影响肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 1 $\beta$  等促炎细胞因子,并能提高骨保护素水平,从而降低破骨细胞生成。同样,添加了干酪乳杆菌亚种的豆浆也能减少骨质流失(副干酪 NTU101/NTU102)。有研究发现,在卵巢切除大鼠中使用发酵乳、丙氨酰脯氨酸和乳杆菌 LBK-16H 也证明了类似的结果。Rodrigues 等<sup>[18]</sup>的结果也表明,益生元和益生菌(长双歧杆菌)的组合增加了大鼠的骨矿物质含量。总之,这些研究表明口服益生菌在逆转雌激素缺乏引起的骨丢失方面具有积极作用。

### 1.4 对性别的作用

研究已证明性激素在调节骨密度方面起着关键作用<sup>[19]</sup>。例如,男性比女性有更大的骨密度,主要是由于皮质骨扩张和更大的骨小梁体积的差异<sup>[20]</sup>。有研究发现,向健康的雄性和健康的雌性小鼠给予罗伊氏乳杆菌 ATCC PTA 6475(罗伊氏乳杆菌)4 周

雄性小鼠的骨体积分数和骨密度增加,这与抑制肠道炎症有关。但在雌性小鼠中没有观察到这些作用,这表明罗伊氏乳杆菌的治疗以性别特异性的方式影响骨骼。还有研究发现,致病细菌导致雄性小鼠肠道炎症和骨质流失,但对雌性小鼠没有显著影响。在后来的研究中发现,完整的雌性小鼠可以对益生菌(罗伊氏乳杆菌)治疗产生反应,但只有当它们通过背部手术切口进入轻度炎症状态时,才支持炎症细胞和雌激素调节雌性对管腔细菌的潜在作用<sup>[6]</sup>。这些发现表明“坏”或“好”细菌对骨代谢的影响有性别差异。

## 2 肠道微生物预防病理性骨代谢作用

### 2.1 对肠道疾病骨丢失的作用

肠道微生物失调是由肠道微生物群组成或功能失衡引起的,主要是肠道疾病,由于肠粘膜的渗透性增加,可能具有系统性影响<sup>[21]</sup>。这可能导致细菌产物(如脂多糖)进入系统循环,导致包括骨骼在内较远部位的系统和局部组织炎症。有研究已经证明,由感染性 H 肝螺杆菌引起的发育不良可导致雄性小鼠肠道炎症和骨丢失。长期的抗生素治疗也会导致骨骼发育不良,如 4~16 周龄的雄性小鼠使用抗生素(氨苄西林和新霉素)后,B 细胞和 T 细胞数量减少,骨强度降低<sup>[22]</sup>。在牙周发育不良模型中,激活核苷酸结合寡聚化结构域 1(nod1)(肠道免疫功能的一种受体),可避免这些小鼠的骨丢失,表明它在人类的类似情况下可能具有重要作用<sup>[23]</sup>。

益生菌治疗可以通过维持肠道屏障功能,从而防止毒素进入系统循环,有益于发育不良和肠道健康。病理性的失调会损害肠道屏障,但这种屏障可以通过使用特定的益生菌来挽救。益生菌还被证明对发育不良模型中的骨骼健康具有积极作用<sup>[24]</sup>。

### 2.2 对炎症性肠病骨丢失的作用

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)可通过影响成骨细胞和破骨细胞的作用促进骨质疏松症,对骨骼健康产生不利影响。IBD 的特点是肠道发育不良,在局部和全身产生炎症反应,包括骨髓和骨骼。因此,IBD 引起的肠道炎症是导致 IBD 引起的骨质疏松症的主要原因。当免疫系统识别出这种失调时,会发生炎症反应,包括释放很多促炎细胞因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-11 和 IL-17,以及前列腺素 E2,细胞因子表达也在骨骼中升高<sup>[25]</sup>。促炎细胞因子的升高促进破骨细胞的活性,也抑制成骨细胞的活性,后者主要通过降低成熟度和增加细胞死亡发

生。IBD 还影响骨代谢的 RANK-RANKL-OPG 途径,并促进骨质过度流失。前列腺素 E2 促进 RANKL 并抑制 OPG,从而导致破骨细胞活化。最近的研究表明益生菌对 IBD 引起的肠道炎症和骨骼有保护作用。在溃疡性结肠炎小鼠模型中施用益生菌 VSL#3 可导致肠道通透性降低并有助于治疗炎症症状。DSS 诱导的结肠炎导致雌性 BALB/c 小鼠肠道通透性增加,这种现象通过双歧杆菌 CCM 7952(B1)的治疗而得到预防<sup>[26]</sup>。其他研究表明,调节 toll 样受体 9(TLR9)对于益生菌在溃疡性结肠炎治疗中发挥有益作用。虽然这些研究没有观察到益生菌对骨骼的直接影响,但确实表明益生菌可以对 IBD 引起的肠道炎症产生有益的影响,这是 IBD 引起骨丢失的主要原因之一。

### 2.3 对 1 型糖尿病骨丢失的影响

1 型糖尿病(type 1 Diabetes, T1D)是胰岛素生成的胰腺  $\beta$  细胞被破坏,导致需要外源性胰岛素来控制血糖水平,由此产生的代谢失调加速骨质流失。非肥胖糖尿病小鼠(NOD)的一项研究表明,缺乏 MyD88 蛋白(识别细菌刺激的多种先天免疫受体的接头)的 NOD 小鼠没有发展成 T1D。这种保护依赖于共生微生物,因为无细菌 MyD88 阴性 NOD 小鼠发展为严重的糖尿病,而细菌定殖减弱 T1D,共生细菌降低了疾病的易感性<sup>[27]</sup>。有研究已经证实,用益生菌罗伊氏乳杆菌 6475 调节肠道微生物群可以防止链球菌唑菌素(STZ)诱导的小鼠 T1D 介导的骨丢失。在这项研究中,雄性(C57BL/6, 14 周大)小鼠接受 STZ 注射以诱导 1 型糖尿病,注射后 4 周其骨体积分数降低 35%<sup>[3]</sup>。用罗伊氏乳杆菌 6475 治疗可以防止这种骨丢失,可阻止 T1D 诱导的骨小梁间距增加和骨小梁数量减少。STZ 诱导的 T1D 骨丢失源于成骨细胞活性的降低,这与骨形成血清标志物的降低和骨密度的降低结果一致。罗伊氏乳杆菌 6475 预防了骨钙素和矿物沉积率的减少,这表明益生菌对骨骼合成代谢有积极作用<sup>[3]</sup>。在这项研究中,经罗伊氏乳杆菌 6475 治疗的 T1D 小鼠脂肪细胞数量没有增加,有益于骨骼健康<sup>[23]</sup>。此外,在间充质前体细胞中刺激成骨细胞生成和抑制脂肪细胞生成的 Wnt10b 信号在 T1D 小鼠骨骼中降低。益生菌罗伊氏乳杆菌 6475 治疗完全恢复了全骨 Wnt10b 基因的表达,能恢复到正常水平。这些发现表明,益生菌可以通过调节骨骼中 Wnt10b 的表达来预防 T1D 引起的骨丢失<sup>[23]</sup>。

### 3 益生菌的安全问题

研究表明,益生菌对骨骼健康有很大的促进作用,益生菌营养补充剂可能将代表一种新的预防和治疗策略。在动物实验研究中发现,益生菌可预防牙周病<sup>[28]</sup>、糖尿病<sup>[29]</sup>和雌激素缺乏<sup>[17]</sup>导致的骨质流失。肠道微生物群的某些分类群中所含的酶活性可消化碳水化合物,以产生毫摩尔浓度的短链脂肪酸(SCFAs)、丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐<sup>[15]</sup>,通过促进成骨细胞分化来刺激骨形成,是甲状旁腺激素刺激骨形成的关键<sup>[30]</sup>。最近有研究发现,补充 LGG 可增加肠道和全身丁酸盐浓度和刺激骨形成。丁酸盐的增加也导致 Treg 细胞的数量增加,Treg 细胞与 BM CD8+T 细胞的相互作用调节了 Wnt10b 的产生,Wnt10b 作用于基质细胞和成骨细胞以促进骨形成<sup>[31]</sup>。

益生菌一般认为是安全的,但在某些情况下需要谨慎使用。免疫系统受损、严重肠屏障功能障碍或患有严重疾病的患者容易受到诸如败血症、真菌血症和肠缺血等不良影响<sup>[32]</sup>,进入血液系统,免疫细胞可能受损。最近对益生菌鼠李糖乳杆菌 GG (LGG) 的耐受性研究是非常积极的。患有克罗恩病的儿童,可以允许口服补充 LGG 并显示出与安慰剂相当的副作用特征。同样,老年患者(66~80 岁)对益生菌(LGG)治疗没有表现出严重的不良反应<sup>[33]</sup>。

### 4 总结

许多研究发现肠道微生物在骨健康调节中的重要作用。直接补充有益的益生菌可以通过调节肠道的各个方面来影响骨骼健康。然而,需要更多的研究来了解肠道微生物与骨骼之间的信号通路,未来的研究将着重于确定肠道微生物调节成骨细胞和破骨细胞活性的机制。这些研究对未来骨质疏松症的治疗具有重要意义。

#### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(8):1485-1487.
- [ 2 ] Nilsson AG, Daniel S, Fredrik B, et al. Lactobacillus reuteri, reduces bone loss in older women with low bone mineral density-a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial[J]. J Intern Med, 2018, 284(3):307-317.
- [ 3 ] 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):1308.
- [ 4 ] Claes O, Cecilia E, Frida F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss [J]. PLoS One, 2014, 9(3):e92368.
- [ 5 ] Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(11):1822-1830.
- [ 6 ] Collins FL, Irwin R, Bierhalter H, et al. Lactobacillus reuteri 6475 increases bone density in intact females only under an inflammatory setting[J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153180.
- [ 7 ] Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism Tem, 2015, 26(2):69-74.
- [ 8 ] Blanton LV, Charbonneau MR, Salih T, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children[J]. Science, 2016, 351(6275):3311.
- [ 9 ] Schwarzer M, Makki K, Storelli G, et al. Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition[J]. Science, 2016, 351(6275):854-857.
- [ 10 ] Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(47):E7554-E7563.
- [ 11 ] Lei M, Hua LM, Wang DW. The effect of probiotic treatment on elderly patients with distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial[J]. Beneficial Microbes, 2016, 7(5):631-637.
- [ 12 ] Jafarnejad S, Djafarian K, Fazeli MR, et al. Effects of a multispecies probiotic supplement on bone health in osteopenic postmenopausal women: A randomized, double-blind, controlled trial[J]. J Am Coll Nutr, 2017, 36(7):497-506.
- [ 13 ] Han B, Sivaramakrishnan P, Lin CCJ, et al. Microbial genetic composition tunes host longevity [J]. Cell, 2017, 169(7):1249-1262.
- [ 14 ] Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3):861-868.
- [ 15 ] Knudsen KEB. Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fatty acids and health [J]. Advances in Nutrition, 2015, 6(2):206-213.
- [ 16 ] Yerlikaya O. Starter cultures used in probiotic dairy product preparation and popular probiotic dairy drinks [J]. Ciência E Tecnologia De Alimentos, 2014, 34(2):221-229.
- [ 17 ] Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics [J]. Journal of Clinical Investigation, 2016, 126(6):2049.
- [ 18 ] Rodrigues FC, Castro AS, Rodrigues VC, et al. Yacon flour and Bifidobacterium longum modulate bone health in rats [J]. Journal of Medicinal Food, 2012, 15(7):664-670.
- [ 19 ] Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and



- androgen receptors in bone health and disease [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013, 9(12):699-712.
- [20] Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex steroid actions in male bone [J]. *Endocrine Reviews*, 2014, 35(6):906-960.
- [21] Ming L, Pin L, Zhen L, et al. Fecal microbiota transplantation and bacterial consortium transplantation have comparable effects on the re-establishment of mucosal barrier function in mice with intestinal dysbiosis [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6:692.
- [22] Guss JD, Horsfield MW, Fontenele FF, et al. Alterations to the gut microbiome impair bone strength and tissue material properties [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(6):1343-1353.
- [23] JoãoAntônio Chaves de Souza, Frasnelli SCT, Curylofo FDA, et al. NOD1 in the modulation of host-microbe interactions and inflammatory bone resorption in the periodontal disease model [J]. *Immunology*, 2016, 149(4):374-385.
- [24] Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? [J]. *British Journal of Nutrition*, 2017, 117(1):93-107.
- [25] Irwin R, Raetz S, Parameswaran N, et al. Intestinal inflammation without weight loss decreases bone density and growth [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 311(6):R1149-R1157.
- [26] Srutkova D, Schwarzer M, Hudcovic T, et al. *Bifidobacterium longum* CCM 7952 promotes epithelial barrier function and prevents acute DSS-Induced colitis in strictly strain-specific manner [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0134050.
- [27] Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2008, 455(7216):1109-1113.
- [28] Vos WMD, Vos EAD. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(Suppl 1):S45-56.
- [29] Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(1):S10-S13.
- [30] Yu M, D'Amelio P, Tyagi AM, et al. Regulatory T cells are expanded by Teriparatide treatment in humans and mediate intermittent PTH-induced bone anabolism in mice [J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(1):156-171.
- [31] McHugh J. Wnt signalling in the gut microbiota-bone axis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(1):4.
- [32] Sabina F. Microorganisms with claimed probiotic properties: An overview of recent literature [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11(5):4745-4767.
- [33] Hibberd PL, Kleimola L, Fiorino AM, et al. No evidence of harms of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 in healthy elderly—a phase I open label study to assess safety, tolerability and cytokine responses [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e113456.

(收稿日期: 2019-02-06; 修回日期: 2019-04-10)

## (上接第 1477 页)

- [34] Sorensen GL, Mehlsen J, Jennum P. Reduced sympathetic activity in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease [J]. *Auton Neurosci*, 2013, 179(1-2):138-141.
- [35] Lewitt PA. Norepinephrine: the next therapeutics frontier for Parkinson's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2012, 1(1):4.
- [36] Kilbourn MR, Sherman P, Abbott LC. Reduced MPTP neurotoxicity in striatum of the mutant mouse tottering [J]. *Synapse*, 1998, 30(2):205-210.
- [37] Toulis KA, Hemming K, Stergianos S, et al. Beta-Adrenergic receptor antagonists and fracture risk: a meta-analysis of selectivity, gender, and site-specific effects [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(1):121-129.
- [38] Yamada T, Ezura Y, Hayata T, et al.  $\beta_2$  adrenergic receptor activation suppresses bone morphogenetic protein (BMP)-induced alkaline phosphatase expression in osteoblast-like MC3T3E1 cells [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(6):1144-1152.
- [39] Yao Q, Liang H, Huang B, et al.  $\beta$ -adrenergic signaling affect osteoclastogenesis via osteocytic MLO-Y4 cells' RANKL production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(4):634-640.
- [40] Seo GH, Shim SR, Lee HW, et al. Risk for hip fracture due to alpha blocker treatment in Korean women: national health insurance database study [J]. *Low Urin Tract Symptoms*, 2018, 10(2):175-180.
- [41] Tanaka K, Hirai T, Kodama D, et al.  $\alpha_1$ B-Adrenoceptor signalling regulates bone formation through the up-regulation of CCAAT/enhancer-binding protein delta expression in osteoblasts [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(6):1058-1069.

(收稿日期: 2019-01-02; 修回日期: 2019-01-15)