

· 综述 ·

肠道菌群及其代谢物与骨代谢的关系及其潜在机制的研究进展

卓晓云 李丽珊 李青华 李柳然 谭惠婷 杨力*

南方医科大学珠江医院内分泌代谢科, 广东 广州 510280

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019)12-1812-05

摘要: 随着人口老龄化的发展,骨质疏松的发病率越来越高,其并发的骨折也给社会和家庭带来沉重的经济负担。近年来许多研究表明肠道菌群可影响机体骨代谢,其中涉及的可能机制大部分尚未明确。肠道菌群定植在人体肠道中,可通过发酵产生大量的代谢产物如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、吲哚衍生物、多聚胺、腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)等,可能对骨代谢产生重要的影响。其中以短链脂肪酸的研究最多,短链脂肪酸可促进骨形成,其影响骨代谢的机制可能是通过促进胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌而间接起作用。此外,植物雌激素、膳食植物多酚对骨代谢具有保护作用,这些作用依赖肠道菌群的存在。肠道菌群可将植物雌激素、膳食植物多酚等分解为具有更大活性的代谢物,从而对骨代谢产生调控作用。本文通过对肠道菌群及其代谢物与骨质疏松的相关性研究进行综述,总结了肠道菌群代谢物的种类、与骨代谢的关系以及其调控骨代谢的潜在机制,为肠道菌群防治骨质疏松的进一步机制研究奠定基础。

关键词: 肠道菌群;代谢物;骨质疏松;骨代谢

Research progress of the relationship between gut microbiota and their metabolites and bone metabolism, and the potential mechanism

ZHUO Xiaoyun, LI Lishan, LI Qinghua, LI Liuran, TAN Huiting, YANG Li*

Department of Endocrinology, Zhujiang Hospital of Southern Medical, Guangzhou 510280, China

* Corresponding author; YANG Li, Email: yangli19762009@163.com

Abstract: With the development of population aging, the incidence of osteoporosis is increasing, and its complication fracture has brought heavy economic burden to society and family. In recent years, many studies have shown that gut microbiota can affect bone metabolism, but the mechanisms is not yet clear. Through fermentation, gut microbiota in human intestine produces a large number of metabolites including short-chain fatty acid (SCFAs), indole derivatives, polyamines, adenosine triphosphate and so on, which may exert important influence on bone metabolism. Among them SCFAs is one of the most studied metabolites, which may promote bone formation by indirectly promoting insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion. In addition, phytoestrogens and dietary plant polyphenols have protective effects on bone metabolism, which depend on the presence of gut microbiota. Gut microbiota can decompose phytoestrogens and dietary plant polyphenols into more active metabolites, which can regulate bone metabolism. We reviewed the relationship between gut microbiota and its metabolites and osteoporosis, summarized the types of gut microbiota metabolites, the relationship with bone metabolism and the potential mechanism of regulating bone metabolism, and thus laid a foundation for further research on the mechanism of gut microbiota in preventing and treating osteoporosis.

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

基金项目: 广东省教育厅高水平大学建设经费南方医科大学临床研究启动项目(LC2016YM007); 广东省自然科学基金(2017A030313519, 2018A030313609)

* 通信作者: 杨力, Email: yangli19762009@163.com

人体内的微生物是一个庞大的生态系统,共由 100 万亿个细胞构成,其细胞数量是人类细胞数量的 10 倍,其基因总数约为人类基因总数的 100 倍^[1]。肠道菌群与人体代谢关系密切,例如将肥胖小鼠的肠菌移植到低脂饮食的无菌小鼠中,可使无

菌小鼠总重量和脂肪量显著增加,反之,移植轻体重小鼠的肠菌后无菌小鼠则未出现明显体重增加^[2];2 型糖尿病患者与正常对照组比较,其肠道菌群中产丁酸的梭菌属、罗斯氏菌属等数量较少^[3]。除在糖、脂代谢方面产生重要的调节作用外,近年来肠菌在骨代谢方面的研究也成为热点。

骨代谢是一个骨重建的动态平衡过程,破骨细胞和成骨细胞在同一骨重建单元内按固有的顺序依次工作,即骨吸收和骨形成。机体多种因素可调节骨代谢,如 IGF-1、GLP-1、雌激素等。近年来部分研究表明人体肠道菌群可能通过其代谢物参与骨代谢调控,其具体机制也成为近年来的研究热点。

1 肠道菌群与骨代谢的关系

目前许多研究证实了肠道菌群对骨代谢的调节作用,包括利用益生菌或无菌小鼠等研究方法。首先,许多益生菌相关的实验均表明了益生菌的有益作用。McCabe 等^[4]利用 14 周的 C57Bl/6 J 雄性小鼠,接受 4 周罗伊乳杆菌处理,发现小鼠股骨骨小梁的骨体积分数增加,骨密度、骨矿物质含量、小梁数量、面积、厚度增加,同时腰椎骨小梁也有类似变化,但类似的表现未能在皮质骨中观察到。去卵巢小鼠 C57Bl/6 N 利用单独菌株副干酪乳杆菌或植物乳杆菌混合菌株处理 8 周,避免了卵巢切除所诱导的股骨骨吸收增加和骨皮质骨量的丢失^[5]。益生菌的应用使肠道菌群的组成发生改变,提示肠道菌群的组成对于骨代谢具有重要的调节作用,这种效应在其他动物模型中也有体现,如肉鸡和斑马鱼^[6-7]。在人群研究中,益生菌也显示出对骨骼效应的益处。一项随机对照试验发现,75~80 岁绝经后低骨量女性志愿者每天服用 1×10^{10} CFU 剂量的罗伊乳杆菌 ATCCPTA 6475,治疗 12 个月后其体积骨密度降低的百分数显著少于对照组,提示该益生菌减少了骨量丢失^[8]。Lei 等^[9]的研究则发现桡骨远端骨折的老年患者服用益生菌可加快骨折愈合过程。

在无菌小鼠的相关研究中,较早的研究表明肠道菌群因增加骨吸收而不利于骨骼健康^[10-11],但近年来许多研究表明肠道菌群可刺激骨形成。一项利用 8 周大无菌 BALB/c 雄性小鼠的研究^[12]发现,无菌小鼠股骨长度较短、骨皮质更薄、骨密度更低、小梁体积更小,且该研究发现雄性 BALB/c 小鼠对骨合成代谢因子 IGF-1 的敏感性较高。Yan 等^[13]也发现肠菌定植增加了小鼠的骨形成率并使股骨长度增加,同时检测到 IGF-1 和骨形成的血清标志物 1 型

前胶原 N 端肽 (N-terminal propeptide of type 1 collagen, P1NP) 增加,提示肠菌刺激骨形成可能通过 IGF-1 介导。

益生菌的作用提示肠道菌群组分改变对骨代谢具有重要调节作用。无菌小鼠的研究说明不同小鼠种系、年龄和性别可能影响肠道菌群对骨量的调节,也可能是由于在不同小鼠种系中存在不同的微生物。总的来说,这些研究初步提示肠菌和骨代谢之间存在密切的联系,为未来对肠菌和骨代谢的进一步研究奠定了基础。

2 肠道菌群代谢产物与骨代谢

目前公认的肠菌代谢产物有 SCFAs、吲哚衍生物如血清素(5 羟色胺)、多聚胺、ATP 等。有研究表明约 10% 的血清代谢物可由肠菌改变^[14]。因此,肠菌产生的大量代谢物可能通过进入血液循环起作用。此外,肠菌间接调节了宿主所产生的激素,如酪酪肽、GLP-1、IGF-1、瘦素和胃饥饿素,同时影响下丘脑-垂体-肾上腺轴^[15],因此有学者认为肠道菌群是个内分泌器官。肠道菌群通过其代谢物对宿主所分泌的激素进行调节,或其代谢物直接进入血液循环,参与宿主复杂的代谢与调节网络。

2.1 SCFAs 与骨代谢的关系

SCFAs 是含量最多的肠道菌群代谢产物,主要包括乙酸、丙酸和丁酸,由肠道菌群发酵不可消化的膳食纤维而产生。研究证实无菌小鼠定植肠道菌群可增加盲肠中 SCFAs 浓度^[13, 16]。SCFAs 可通过激活 GPCRs 对细胞有直接的影响^[17]。Yan 等^[13]证实 SCFAs 可促进骨形成,但 SCFAs 受体在不同骨细胞类型上的表达尚未见报道,肠道菌群是否需通过 SCFAs 受体介导骨重构尚不清楚。用高效液相色谱法测定骨髓和血清中 SCFAs 的浓度,发现浓度低于检测值。鉴于血清 SCFAs 浓度极低,似乎其主要通过间接机制调控骨代谢^[18]。

2.2 SCFAs 调节骨代谢的可能机制

2.2.1 SCFAs 通过调节 IGF-1 间接调节骨代谢: IGF-1 是由人类基因 IGF1 编码的蛋白质,循环中的 IGF-1 主要由肝脏应答于生长激素而合成,局部周围组织如肌肉和骨骼也可合成 IGF-1。IGF-1 家族在调节骨骼发育和出生后生长方面有重要的作用。调节肠道菌群可动态调节循环 IGF-1 水平且影响成年小鼠的骨骼形成。Yan 等^[13]最近研究了肠道菌群与 IGF-1 的关系,与保持无菌的成年小鼠相比,重构肠道菌群后小鼠血清 IGF-1 和骨形成血清标志物

P1NP 增加;而广谱抗生素治疗后其血清 IGF-1、P1NP 降低。与 IGF-1 和 P1NP 的增加相一致,肠菌定植增加了宿主的骨形成率并导致股骨长度增加。这一数据提示似乎可以利用肠菌的某种产物来促进 IGF-1 的产生,调节骨骼生长。然而最近的一项研究^[19]发现,相较于传统小鼠,无菌小鼠血清 IGF-1 和骨骼 IGF-1 的表达增加,与之相一致,无菌小鼠的骨形成率和小梁骨量较高。在这些研究中肠菌对 IGF-1 和骨骼重塑的影响结论不一致,可能是由于小鼠的种系背景差异或不同设施之间肠道微生物群落组成的差异造成。此外,局部 IGF-1 的改变也可在调节骨骼重塑方面发挥重要作用。Yan 等^[13]发现传统肠道菌群定植使骨髓 IGF-1 的表达显著增加,IGF-1 的下游目标基因 Runx2 在骨骼中的表达也显著增加,表明局部 IGF-1 表达的变化可能与肠道菌群对骨骼的影响有关。与无菌小鼠相比,常规饲养小鼠肠道 SCFAs 浓度更高^[16]。对无菌小鼠进行肠菌移植可使其盲肠 SCFAs 增加,而在常规饲养小鼠中,使用广谱抗生素和万古霉素治疗减少了盲肠 SCFAs。补充 SCFAs 4 周后则足以使抗生素治疗的小鼠循环 IGF-1 增加。且与无菌小鼠的肠菌移植相似,SCFAs 的补充增加了脂肪组织 IGF-1 的生产,肝脏 IGF-1 的产量也呈增加的趋势^[13]。鉴于盲肠 SCFAs 和血清 IGF-1 水平存在相关性,推测肠菌产生 SCFAs,直接或间接作用于宿主肝脏和脂肪组织,提高 IGF-1 水平,促进生长和骨骼发育。尽管日前有数据表明 SCFAs 与肠道菌群调节宿主 IGF-1 的机制有关,但阐明 SCFAs 具体如何促进宿主 IGF-1 产生仍需进一步研究。在这一过程中,SCFAs 是通过肝脏和脂肪的直接或间接影响来促进 IGF-1 的生成尚未明确,SCFAs 也有可能通过作用于垂体影响生长激素的分泌从而影响 IGF-1 的产生^[20]。此外,是否所有 SCFAs 同等重要,或 SCFAs 是否足以在没有肠道微生物群的情况下诱导宿主 IGF-1,以及是否有其他的肠菌宿主相互作用影响 IGF-1 也还有待发现。

2.2.2 SCFAs 通过调节 GLP-1 间接调节骨代谢: GLP-1 是由肠道 L 细胞分泌的含有 30/31 个氨基酸的激素。营养物质摄入后刺激肠道 L 细胞分泌 GLP-1,其作用于胰腺细胞可促进胰岛素分泌。除促胰岛素效应外,GLP-1 还对表达 GLP-1R 的不同组织和器官产生重要影响,其中包括骨组织。敲除 GLP-1R 导致小鼠骨骼脆性增加,骨质量降低。在多种大鼠模型研究^[21]中均发现 GLP-1 改善骨代谢

和抗骨质疏松的效应,包括老年卵巢切除大鼠、链霉素诱发 2 型糖尿病大鼠、果糖诱发胰岛素抵抗大鼠和高脂大鼠模型。这些实验表明至少在动物体内外实验中,GLP-1 可调节骨代谢,而许多研究也提示肠道菌群可调控骨代谢。GLP-1 是一种肠源性激素,这让我们推测肠道菌群、GLP-1 和骨代谢之间是否存在联系,肠道中数量庞大的细菌群落是否可能通过其代谢物促进 GLP-1 的分泌从而影响骨代谢?膳食纤维的发酵产物中含量最多的是短链脂肪酸,因此推测短链脂肪酸可能促进 GLP-1 的分泌。已有许多研究证实纤维饮食对不同动物模型 GLP-1 分泌的作用^[22],在小鼠模型中益生菌 VSL 3 的摄入促进了 GLP-1 的分泌,并伴随粪便丁酸水平增加,而在体内的研究表明,丁酸可以刺激 GLP-1 的分泌;一项对胃食管反流病患者使用口服低聚糖治疗方法的研究发现口服低聚糖增加了 GLP-1 的分泌。此外还有研究认为肠道发酵产物可能促进肠道 L 细胞分化从而促进 GLP-1 分泌^[23]。

上述实验研究均提供了肠菌产物短链脂肪酸通过促进 GLP-1 的分泌而影响骨代谢的可能性。但短链脂肪酸是如何促进 GLP-1 分泌的,目前的研究尚无明确定论,其中可能的机制是通过促进肠道 L 细胞的分化,但也不排除短链脂肪酸直接作用于 L 细胞促进其分泌功能的可能性,而肠道 L 细胞上是否存在短链脂肪酸的受体也尚不清楚,因此目前仍然需要更进一步的实验探讨肠道菌群、短链脂肪酸、GLP-1 之间的关系及作用机制。

3 植物雌激素的肠菌代谢物与骨代谢

绝经期雌激素水平下降导致骨吸收增强,骨小梁和皮质骨密度降低。植物雌激素的化学结构类似内源性激素雌二醇,可结合雌激素受体,发挥各种雌激素和抗雌激素作用。主要的植物雌激素种类有异黄酮、木脂素类、香豆雌酚、薯蓣皂素。植物雌激素的吸收和代谢主要发生在小肠中,其糖苷键可被乳酸菌、双歧杆菌等肠菌水解,在动物血清或尿液中形成活性形式。许多体内外实验提示植物雌激素对骨的保护作用,在 MC3T3-E1 模型中使用染料木素和大豆苷发现它们的抗骨质疏松活性;香豆雌酚促进成骨细胞分化、增加 ALP 活性和骨矿化^[24]。张建东等^[25]的研究发现大豆异黄酮可使绝经后骨质疏松妇女的血清碱性磷酸酶降低,血清钙升高,胫骨中段骨密度升高,骨量丢失减少。乳酸菌发酵大豆脱脂牛奶的营养补充品可以在 OVX 小鼠中减弱年龄

或雌激素缺失诱导的骨质流失^[26]。表明植物雌激素经过肠道菌群水解后发挥其护骨作用,乳酸菌属可能是发挥该作用的主要菌群。综上所述,体内外试验均提示植物雌激素对骨代谢具有调节作用,可降低骨吸收速率,增加骨形成率。而发挥主要作用的是植物雌激素在肠道中被肠菌分解的代谢物,这提示肠菌-植物雌激素可能是肠道菌群影响骨代谢的潜在机制之一。

4 膳食植物多酚的肠菌代谢物与骨代谢

膳食植物多酚化合物如姜黄素、白藜芦醇和花青素等,可作为治疗甚至预防肥胖、糖尿病和其他代谢疾病的药物。近年来研究表明植物多酚对骨代谢也具有保护作用,Brzóska 等^[27]发现镉诱导的骨吸收增强、骨形成减少和骨矿化减少可被黑果腺肋花楸提取物改善,对黑果腺肋花楸提取物进行检测则发现其多酚含量很高,包括花青素、原花青素、酚酸和黄酮类,其中花青素所占比例最高。也有研究发现鹼洲马尾藻褐藻多酚灌胃可减轻去卵巢合并高血脂小鼠的骨丢失,其作用可能通过抑制氧化应激所介导^[28]。膳食植物多酚的吸收率很低,通常血浆植物多酚的浓度比体外细胞研究中显示的有效浓度要低 100 倍,因此推测可能是植物多酚的肠道代谢物质而非植物多酚本身对机体产生调节作用^[22]。最近有研究表明,肠道菌群可将植物多酚转化为活性的、生物可利用的代谢物。因此,肠菌的变化会影响多酚的活性。Esposito 等^[29]发现黑加仑花青素对肥胖及胰岛素抵抗的保护作用需要肠道菌群的存在。Ludwig 等^[30]研究了红树莓的花青素和鞣花单宁的生物利用度,志愿者口服含有花青素和鞣花单宁的红树莓后,在血浆中可检测到其相应的代谢物,这些化合物的形成与结肠微生物菌群的作用有关。因此推测,膳食植物多酚对骨代谢的调节作用是通过肠菌代谢后产生的具有生物活性的代谢物实现的。

5 总结与展望

肠道菌群对骨代谢具有重要的调节作用。随着对人体微生物-宿主相互作用认识的增加,肠道菌群调控被认为是促进宿主健康的一种新途径。肠道菌群组成复杂,其数量庞大的代谢物是肠菌与宿主相互作用的介质。肠道菌群可通过其代谢物对宿主产生直接或间接的调控作用,肠菌代谢产物 SCFAs 通过调控宿主体内的调节因子 IGF-1 或 GLP-1 间接影响骨代谢;植物雌激素及膳食植物多酚可通过肠菌

代谢为活性产物进入血循环产生护骨作用。但是从日前的研究结果来看,肠道菌群代谢物对骨代谢调控作用的确切机制仍未明确,许多结论仍需要进一步的实验来验证。探索肠道菌群及其代谢物调控骨代谢的具体机制,有望成为骨质疏松防治的新靶点。

【参 考 文 献】

- [1] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 59-65.
- [2] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341 (6150): 1241214.
- [3] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490 (7418): 55-60.
- [4] McCabe LR, Irwin R, Schaefer L, et al. Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228 (8): 1793-1798.
- [5] Ohlsson C, Engdahl C, Fak F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92368.
- [6] Sadeghi AA. Bone mineralization of broiler chicks challenged with salmonella enteritidis fed diet containing probiotic (*Bacillus subtilis*) [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2014, 6 (3-4): 136-140.
- [7] Maradonna F, Gioacchini G, Falcinelli S, et al. Probiotic supplementation promotes calcification in *Danio rerio* larvae: a molecular study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83155.
- [8] Nilsson AG, Sundh D, Backhed F, 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.
- [9] 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]. *Benef Microbes*, 2016, 7(5): 631-637.
- [10] Sjogren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27 (6): 1357-1367.
- [11] Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2049-2063.
- [12] Schwarzer M, Makki K, Storelli C, et al. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition [J]. *Science*, 2016, 351 (6275): 854-857.
- [13] Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(47): E7554-E7563.
- [14] Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, et al. Impact of intestinal

- microbiota on intestinal luminal metabolome[J]. *Sci Rep*, 2012, 2:233.
- [15] Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8):1221-1238.
- [16] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145):569-573.
- [17] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6):1332-1345.
- [18] Yan J, Takakura A, Zandi-Nejad K, et al. Mechanisms of gut microbiota-mediated bone remodeling[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(1):84-92.
- [19] Novince CM, Whittow CR, Aartun JD, et al. Commensal gut microbiota immunomodulatory actions in bone marrow and liver have catabolic effects on skeletal homeostasis in health[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5747.
- [20] Yan J, Charles JF. Gut microbiota and IGF-1[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(4):406-414.
- [21] Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(1):78-88.
- [22] 金天如. 胰高血糖素样肽 1 和肠道菌群[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016(6):691-702.
- [23] Bodnaruc AM, Prud'Homme D, Blanchet R, et al. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2016, 13:92.
- [24] Chiang SS, Pan TM. Beneficial effects of phytoestrogens and their metabolites produced by intestinal microflora on bone health[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 97(4):1489-1500.
- [25] 张建东, 张天东, 陶岩奇, 等. 大豆异黄酮对绝经后妇女骨的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(6):616-618.
- [26] Chiang SS, Liao JW, Pan TM. Effect of bioactive compounds in lactobacilli-fermented soy skim milk on femoral bone microstructure of aging mice[J]. *J Sci Food Agric*, 2012, 92(2):328-335.
- [27] Brzoska MM, Rogalska J, Galazyn-Sidoreczuk M, et al. Protective effect of Aronia melanocarpa polyphenols against cadmium-induced disorders in bone metabolism: a study in a rat model of lifetime human exposure to this heavy metal[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 229:132-146.
- [28] 冯汭, 李延平, 崔燎, 等. 硒洲马尾藻褐藻多酮对去卵巢合并高血脂小鼠骨丢失的保护作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(5):586-591.
- [29] Esposito D, Damsud T, Wilson M, et al. Black currant anthocyanins attenuate weight gain and improve glucose metabolism in diet-induced obese mice with intact, but not disrupted, gut microbiome[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(27):6172-6180.
- [30] Ludwig IA, Mena P, Calani L, et al. New insights into the bioavailability of red raspberry anthocyanins and ellagitannins[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:758-769.
- (收稿日期: 2018-09-28; 修回日期: 2018-12-04)

(上接第 1811 页)

- [11] 鞠大宏, 李鸿泓, 刘红, 等. 补肾健脾方对大鼠脾肾两虚型骨质疏松症的治疗作用[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(12):3207-3210.
- [12] 刘维嘉, 麦敏军, 刘永坤, 等. 补肾健脾活血汤治疗绝经后骨质疏松症 33 例[J]. *安徽中医学院学报*, 2009, 28(4):33-35.
- [13] 郑有鑫, 郑金贤, 胡万云, 等. 健脾益肾通督汤对脾肾阳虚型老年性骨质疏松症患者骨密度及平衡功能的影响[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(25):115-118.
- [14] 陈喆. 补脾益肾法配合针灸推拿治疗脾肾阳虚型骨质疏松症的临床研究[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(20):107-109.
- [15] 郭媛媛, 陈建平. 健脾补肾方结合体外热电场治疗原发性骨质疏松症的疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(16):3630-3631.
- [16] 罗燕楠, 薛传疆. 健脾益肾方治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(6):78-79.
- [17] 李颖, 姜志强, 黄宏兴, 等. 补肾健脾中药复方预防椎体成形术后骨折的随访研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(5):667-671.
- (收稿日期: 2018-12-15; 修回日期: 2019-02-12)