

口腔-肠道微生物与骨关节炎关系的研究新进展*

王欣妍, 杜信眉, 周学东[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓病科(成都 610041)

【摘要】 骨关节炎是最常见的关节炎类型,随着全球预期寿命的延长和人口老龄化,其患病率和发病率不断升高。研究已证实骨关节炎是一种慢性炎性疾病,主要危险因素包括遗传易感性、衰老和环境因素,但其发病机制尚不明确。近年来的研究表明口腔-肠道微生物与骨关节炎的发生发展有关,可能成为骨关节炎治疗新靶点。本文对口腔-肠道微生物与骨关节炎发生发展关系的研究新进展进行文献综述,以期为进一步阐明骨关节炎的发病机制和探索其有效的治疗方法开拓新视野。

【关键词】 骨关节炎 炎症 口腔微生物 肠道

New Developments in Research on the Relationship Between Osteoarthritis and Oral-Gut Microbes WANG Xin-yan, DU Xin-mei, ZHOU Xue-dong[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is the most common type of arthritis. The prevalence and the incidence of OA have been continuously growing along with increased life expectancy and the emerging problem of an aging population around the global. Reported findings have confirmed that osteoarthritis is a chronic inflammatory disease and its major risk factors included genetic susceptibility, aging, and environmental factors. However, the pathogenic mechanisms of osteoarthritis remain unclear. Recent studies have shown that oral-gut microbes are associated with the onset and development of osteoarthritis and may provide new targets for osteoarthritis treatment. Herein, we reviewed the latest developments in research on the relationship between oral-gut microbes and the onset and development of osteoarthritis, with a view to creating new perspectives for further elucidation of the pathogenesis of osteoarthritis and exploration of effective treatments in the future.

【Key words】 Osteoarthritis Inflammation Oral microbiota Gut

骨关节炎是最常见的关节炎类型,影响着整个关节结构,其病理变化包括关节软骨的退化、软骨下骨的增厚、骨赘的形成、不同程度的滑膜炎、韧带和膝关节半月板的退变以及关节囊的肥大^[1]。骨关节炎最明显的症状是疼痛,还可出现关节肿胀、弹响、卡锁、抽筋和畸形等,从而影响患者的关节功能、生活质量和心理健康,是老年人残疾的主要原因^[2]。

由于骨关节炎的发病机制尚不清楚,目前其治疗以缓解症状和改善关节功能为主,而不能减缓或逆转关节结构的破坏^[3]。近年来,微生物在骨关节炎发生发展中的作用逐渐引起众多学者的关注。本文对口腔-肠道微生物与骨关节炎关系的研究新进展予以综述,以期今后深入研究骨关节炎的发病机制和治疗新思路提供参考。

1 骨关节炎的流行病学

骨关节炎是一种常见的慢性疾病,可发生在任何关

节,最常见于膝关节,其次是手关节和髋关节^[4]。随着全球预期寿命的延长和人口老龄化,骨关节炎的年龄标准化患病率和发病率及其导致的伤残损失生命年在全球呈上升趋势,目前全球约有3亿人患病,女性的患病率高于男性,且患病率随年龄增长而增加^[5]。2017年,中国有症状的骨关节炎患者是1990年的2.35倍,约为6120万,年龄标准化患病率为3.1%^[6]。由于社会经济、教育水平和肥胖患病率等的不同,中国不同地区骨关节炎的患病率有明显差异,其中西南地区患病率最高^[6]。基于中国庞大的人口数量、人口老龄化和肥胖人群的迅速增多,骨关节炎将给中国的医疗机构和社会经济带来巨大负担。

2 骨关节炎的主要危险因素

骨关节炎是一种复杂的、多因素的慢性炎性疾病,由先天免疫系统介导的关节局部和全身低度慢性炎症在骨关节炎的发生发展中起着关键作用^[7]。骨关节炎的主要危险因素包括遗传易感性、衰老和环境因素三个方面,其中环境因素包括肥胖、饮食习惯、运动、关节损伤等^[8-9]。

* 国家自然科学基金(No. 81771047、No. 81901040、No. 82171001)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

这些危险因素的共性是它们都可触发巨噬细胞等细胞表面的模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)与病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)及损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)等配体结合,通过转录因子如核因子 κ B(NF- κ B)等激活关节内的炎症转录程序,同时启动固有免疫反应,进而引起一系列局部组织损伤、修复、慢性炎症的进行性循环过程,导致软骨损伤和关节退化,最终引起骨关节炎的发生发展^[7]。

最新研究发现,微生物失调,特别是在口腔和肠道,可能是骨关节炎发生发展的一个重要环境因素^[10]。骨关节炎的其他危险因素不仅可以直接参与骨关节炎的发病机制,还可以通过改变微生物群的组成和多样性来间接参与骨关节炎的发生发展^[9]。微生物群与骨关节炎的关系为进一步研究骨关节炎的复杂发病机制提供了新视角。

3 口腔-肠道微生物与骨关节炎的发生发展

人体是由细胞和微生物共同构成的超生物体,与人的健康、疾病相随。人体内的微生物主要分布于皮肤、黏膜和与外界相通的腔道中。肠道和口腔分别拥有人体的第一和第二大微生物群,含有各种细菌、真菌、病毒等^[11-12],它们的组成因人而异,与饮食、环境、基因、文化和生活方式等有关^[11, 13]。正常的口腔和肠道微生物群形成一个维持机体健康和平衡状态的生态系统,在促进体内平衡和调节免疫功能方面发挥着重要作用^[14-15]。然而,口腔和肠道微生物群的生态失调可导致机体功能的紊乱,不仅与口腔或肠道中的龋病、牙周病、炎症性肠病的发生发展有关,还可引起身体其他部位的疾病,如阿尔茨海默病、慢性阻塞性肺疾病、肝脏疾病以及一些全身性疾病如肥胖、高血压、高血脂、糖尿病等,这些疾病的共同特征是慢性局部或全身炎症^[16-17]。由于骨关节炎也是一种慢性炎症性疾病,近年来学者们开始探索口腔-肠道微生物与骨关节炎的关系^[10]。

3.1 口腔-肠道微生物与骨关节炎的相关性

牙周炎是一种由牙周组织的细菌感染引起的慢性炎症性疾病,其发病与口腔微生物的失调密切相关^[18],研究发现,牙周炎与更高的骨关节炎患病率有关,并会加重骨关节炎的严重程度^[19-20]。有学者通过16S rRNA基因扩增子测序比较了骨关节炎患者和健康受试者的口腔微生物组,发现骨关节炎患者比健康受试者拥有更多的口腔机会致病菌如链球菌属、放线菌属、韦荣球菌属、梭杆菌属等,它们的存在可能与骨关节炎的发生发展有关^[21]。

SCHOTT等^[22]的研究为肠道微生物与骨关节炎的相

关性提供了直接证据。他们发现,在小鼠模型中,高脂肪饮食诱导的肥胖会导致肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比例升高以及放线菌门尤其是双歧杆菌属明显减少,这会加速半月板撕裂诱发的骨关节炎进展,而通过补充低聚果糖逆转肠道微生物的变化可以有效减轻全身炎症,终止骨关节炎发展^[22]。在关节损伤后,无菌小鼠骨关节炎的严重程度明显低于常规饲养的小鼠,进一步证明了肠道微生物在促进骨关节炎进展中的关键作用^[23]。HUANG等^[24]发现,肠道中梭杆菌属、栖粪杆菌属的增加和瘤胃菌科的减少会导致小鼠更严重的骨关节炎。通过对骨关节炎患者粪便样本中的微生物进行分析,学者发现骨关节炎患者肠道微生物的组成和多样性会发生改变,如链球菌属、嗜胆菌属、脱硫弧菌属的丰度增加,这与骨关节炎的发病、疼痛和炎症有显著的关系^[25-26]。

由于口腔与肠道相通连,口腔微生物可入侵肠道,改变肠道微生物的组成和功能,肠道微生物也可通过粪-口途径传播至口腔,对口腔微生物产生影响^[27]。因此,口腔-肠道微生物与骨关节炎的相关性还可能与口腔-肠道微生物的双向相互作用有关,它们可能通过竞争或合作共同参与骨关节炎的发生发展过程。

3.2 口腔-肠道微生物影响骨关节炎发生发展的病理生理机制

口腔、肠道和关节是距离遥远的器官,口腔和肠道微生物可能是它们之间联系的媒介。目前研究发现,口腔和肠道微生态失调与骨关节炎联系的病理生理机制可能有两种,一种是口腔和肠道微生物的代谢产物进入血液循环,另一种是口腔和肠道微生物或其DNA从口腔、肠道到关节的易位,这两种机制都可激活宿主的免疫系统,产生关节局部和全身的炎症反应,从而影响骨关节炎的发生发展。

3.2.1 口腔-肠道微生物的代谢产物在骨关节炎发生发展中的作用 在动物研究中, COLLINS等^[28]发现,与饲料对照组相比,高脂肪和高糖饮食大鼠肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比例升高,这与更高的血清脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)水平、增加的血液和滑膜液促炎细胞因子和更严重的骨关节炎有关。LPS是革兰阴性菌外壁的主要成分,也是其产生的一种重要的促炎代谢物,主要存在于口腔和肠道中,当口腔或肠道生态失调导致革兰阴性菌的比例升高或保护上皮屏障功能的细菌减少时, LPS合成的增多以及上皮屏障通透性的增加会使血液循环中LPS的水平升高^[29-30]。LPS是一种重要的PAMPs,其进入血液循环后可被转运入关节,激活巨噬细胞等细胞表面的Toll样受体-4(toll-like receptor 4, TLR4),进而激

活各种促炎信号通路,通过产生大量促炎细胞因子和干扰素等导致免疫反应的激活以及关节局部和全身的低度炎症^[29]。GUSS等^[31]通过持续负重诱导小鼠的软骨损伤,同样观察到肠道微生物群的变化、LPS水平和关节破坏之间的关联。HUANG等^[24]发现,将骨关节炎伴有代谢综合征宿主的粪便微生物群植入无菌小鼠可明显增加其肠道通透性和血浆LPS水平,引起内毒素血症和全身低度炎症,并加重半月板损伤诱导的无菌小鼠骨关节炎的严重程度,这支持了他们之前提出的骨关节炎发病机制中双重打击模型的假说,即LPS和关节损伤释放的许多DAMPs共同激活先天免疫系统和骨关节炎的炎症通路^[32]。

在骨关节炎患者中,学者们也观察到了口腔-肠道微生物的代谢产物与骨关节炎的关系。HUANG等^[33]发现,血清和滑膜液中的LPS或其结合蛋白(lipopolysaccharides binding protein, LBP)水平的升高会导致膝关节囊和滑膜中活化巨噬细胞的丰度升高,这与影像学上更严重的膝关节骨关节炎、膝关节疼痛和炎症有关,支持了LPS通过激活巨噬细胞在骨关节炎发病中的作用。RUSHING等^[34]在肥胖相关骨关节炎患者的粪便样本中发现丙酸的减少和蛋白质水解产物二肽和三肽的增加,这与他们观察到的产生短链脂肪酸的肠道微生物如梭状芽胞杆菌的减少以及肠道微生物紊乱导致的蛋白酶和蛋白酶抑制剂的失衡有关,这种改变可增加上皮屏障的通透性,从而进一步促进LPS进入血液循环。

3.2.2 口腔-肠道微生物或其DNA的易位在骨关节炎发生发展中的作用 关节曾被认为是无菌的,但近年研究发现,口腔和肠道中的微生物或其DNA可通过上皮屏障进入血液循环,进而易位到关节。有学者在骨关节炎合并牙周病患者的滑膜液中检测到了具核梭杆菌等口腔细菌的DNA,这提示牙周病时口腔细菌可能通过血液循环从牙周组织转移到滑膜^[35]。ZHAO等^[36]在骨关节炎患者的滑膜组织和滑膜液中发现了大量肠道或口腔细菌的DNA,并发现这些细菌DNA及在关节中观察到的与代谢、信息处理等相关的通路在类风湿性关节炎患者中观察到的有很大差异,由此作者提出细菌从口腔或肠道到关节的易位可能在骨关节炎的发生发展中起着重要的作用。DUNN等^[37]在健康人群和骨关节炎患者的软骨中都检测到了厚壁菌门、变形菌门等肠道微生物的DNA,与健康人群相比,骨关节炎患者的软骨中细菌DNA的多样性减少,革兰阴性菌DNA的比例增加,与LPS生物合成等相关的代谢通路也增加。

目前尚未在关节内检测到活细菌的存在,在滑膜组织、滑膜液和软骨中存在的细菌DNA可能来自到达关节

时仍存活的细菌或被携带于巨噬细胞等免疫细胞内而进入关节^[37-38]。由于软骨基质的结构和生理特性对进入物质的大小、电荷和分子结构的限制,活细菌或其DNA不能穿过软骨的表层,尚不清楚活细菌或其DNA是如何到达软骨的,骨关节炎时骨与软骨交界区域中新血管的生成可能为细菌侵入软骨提供了途径^[38]。在关节中的口腔和肠道微生物或其DNA参与骨关节炎发生发展的机制可能与活细菌直接刺激关节局部细胞群中的先天免疫受体或骨关节炎相关信号通路的表达增加有关^[37,39]。

4 骨关节炎的微生态治疗

口腔-肠道微生物在骨关节炎发生发展中的作用使骨关节炎的微生态治疗成为可能,如使用益生元和益生菌、锻炼、使用抗生素和粪便微生物移植(faecal microbiota transplantation, FMT)等。

改变患者的饮食习惯和生活方式可影响微生物群的组成和多样性,可能在骨关节炎的微生态治疗中起重要作用。益生元和益生菌都是有效的膳食补充剂,有益于维持微生态平衡,是骨关节炎微生态治疗研究的热点。研究发现,双歧杆菌属和乳杆菌属等的细菌具有改变微生物群的组成、降低上皮屏障的通透性、调节免疫系统活性、减少炎症细胞因子的作用,可能有助于减少LPS的产生和炎症反应从而减缓骨关节炎进展^[30,40]。SCHOTT等^[22]的研究显示,益生元低聚果糖可增加肥胖者肠道中放线菌门尤其是假长双歧杆菌的数量及纠正厚壁菌门与拟杆菌门比例的失调,从而减轻骨关节炎的软骨破坏。临床研究已发现口服干酪乳杆菌可以明显改善骨关节炎的治疗效果^[41]。锻炼是骨关节炎非药物治疗的重要组成部分,其在骨关节炎治疗中的作用可能与其改善微生态失调、增强黏膜免疫、影响微生物代谢产物的合成有关^[42]。

抗生素对微生物群的组成和功能有很大影响,研究发现,在小鼠内侧半月板不稳手术后,青霉素和新霉素诱导的肠道菌群的变化可降低小鼠的血清LPS水平和炎症反应,由此改善骨关节炎^[43]。但抗生素可破坏共生菌群之间的平衡状态,导致抗生素耐药性、增加对感染的易感性等^[44],它对骨关节炎治疗的影响还需更多研究证实。FMT是一种通过恢复共生菌群来替代抗生素的新型治疗方法,是指将健康供体的粪便注入受体的胃肠道,从而治疗与肠道微生物群改变有关的疾病^[44-45]。HUANG等^[24]发现,将健康人群、骨关节炎患者、骨关节炎伴有代谢综合征患者的粪便分别移植入无菌小鼠可导致其肠道微生物群发生不同的改变,并从而影响其血浆LPS水平和骨关节炎的严重程度,这为FMT在骨关节炎治疗中的应用奠定

了基础。

5 展望

微生物与骨关节炎的关系是近年来骨关节炎领域研究的热点,学者已发现口腔-肠道微生物与骨关节炎的发生发展存在相关性,它们可能成为未来预测和筛选骨关节炎有效的生物标志物,但当前研究还不足以证实他们与骨关节炎的因果关系。目前没有研究同时分析骨关节炎患者的口腔微生物组和肠道微生物组,尚不清楚口腔-肠道微生物与骨关节炎的关系中是否涉及它们的联合作用。口腔-肠道微生物引起骨关节炎发生发展的病理生理机制可能与其代谢产物进入血液循环或其从口腔、肠道到关节的易位有关,确切机制还未阐明。基于口腔-肠道微生物在骨关节炎病理生理学中的作用,微生态治疗可能成为骨关节炎治疗的新方向,但相关研究还处于初级阶段,还需大量的动物和临床试验来验证其治疗效果。口腔-肠道微生物与骨关节炎发生发展的关系还有待进一步研究,这有助于深入理解骨关节炎的发病机制和为其有效治疗提供新的靶点。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] LOESER R F, GOLDRING S R, SCANZELLO C R, *et al.* Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1697–707. doi: 10.1002/art.34453.
- [2] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293–311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
- [3] HUANG Z, DING C, LI T, *et al.* Current status and future prospects for disease modification in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(Suppl4): iv108–iv123. doi: 10.1093/rheumatology/kex496.
- [4] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- [5] SAFIRI S, KOLAH A A, SMITH E, *et al.* Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
- [6] LONG H, ZENG X, LIU Q, *et al.* Burden of osteoarthritis in China, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(3): e164–e172. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30145-6.
- [7] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, *et al.* Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580–592. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136.
- [8] DUNN C M, JEFFRIES M A. The microbiome in osteoarthritis: a narrative review of recent human and animal model literature. *Curr Rheumatol Rep*, 2022, 24(5): 139–148. doi: 10.1007/s11926-022-01066-6.
- [9] BIVER E, BERENBAUM F, VALDES A M, *et al.* Gut microbiota and osteoarthritis management: an expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946.
- [10] De OLIVEIRA R C G, GARDEV E, SHADDOX L M. Dysbiotic relationship between arthritis and the oral-gut microbiome. A critical review. *J Periodontol Res*, 2022, 57(4): 711–723. doi: 10.1111/jre.13002.
- [11] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 2019, 7(1): 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
- [12] DEO P N, DESHMUKH R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2019, 23(1): 122–128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
- [13] WEYRICH L S. The evolutionary history of the human oral microbiota and its implications for modern health. *Periodontol 2000*, 2021, 85(1): 90–100. doi: 10.1111/prd.12353.
- [14] HOU K, WU Z X, CHEN X Y, *et al.* Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
- [15] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473–493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- [16] FENG Q, CHEN W D, WANG Y D. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease. *Front Microbiol*, 2018, 9: 151. doi: 10.3389/fmicb.2018.00151.
- [17] THOMAS C, MINTY M, VINEL A, *et al.* Oral microbiota: a major player in the diagnosis of systemic diseases. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8): 1376. doi: 10.3390/diagnostics11081376.
- [18] CURTIS M A, DIAZ P I, Van DYKE T E. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 2020, 83(1): 14–25. doi: 10.1111/prd.12296.
- [19] KIM J W, CHUNG M K, LEE J, *et al.* Association of periodontitis with radiographic knee osteoarthritis. *J Periodontol*, 2019, 91(3): 369–376. doi: 10.1002/JPER.19-0068.
- [20] MA K S, LAI J N, THOTA E, *et al.* Bidirectional relationship between osteoarthritis and periodontitis: a population-based cohort study over a 15-year follow-up. *Front Immunol*, 2022, 13: 909783. doi: 10.3389/fimmu.2022.909783.
- [21] CHEN B, ZHAO Y, LI S, *et al.* Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17126. doi: 10.1038/s41598-018-35473-6.
- [22] SCHOTT E M, FARNSWORTH C W, GRIER A, *et al.* Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*, 2018, 3(8):

- e95997. doi: [10.1172/jci.insight.95997](https://doi.org/10.1172/jci.insight.95997).
- [23] ULICI V, KELLEY K L, AZCARATE-PERIL M A, *et al*. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1098–1109. doi: [10.1016/j.joca.2018.05.016](https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.016).
- [24] HUANG Z, CHEN J, LI B, *et al*. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(5): 646–656. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-216471](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216471).
- [25] BOER C G, RADJABZADEH D, MEDINA-GOMEZ C, *et al*. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4881. doi: [10.1038/s41467-019-12873-4](https://doi.org/10.1038/s41467-019-12873-4).
- [26] WEI J, ZHANG C, ZHANG Y, *et al*. Association between gut microbiota and symptomatic hand osteoarthritis: data from the Xiangya Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(9): 1656–1662. doi: [10.1002/art.41729](https://doi.org/10.1002/art.41729).
- [27] PARK S Y, HWANG B O, LIM M, *et al*. Oral-gut microbiome axis in gastrointestinal disease and cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2124. doi: [10.3390/cancers13092124](https://doi.org/10.3390/cancers13092124).
- [28] COLLINS K H, PAUL H A, REIMER R A, *et al*. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1989–1998. doi: [10.1016/j.joca.2015.03.014](https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.014).
- [29] MOHAMMAD S, THIEMERMANN C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Front Immunol*, 2020, 11: 594150. doi: [10.3389/fimmu.2020.594150](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594150).
- [30] BONATO A, ZENOBI-WONG M, BARRETO G, *et al*. A systematic review of microbiome composition in osteoarthritis subjects. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(6): 786–801. doi: [10.1016/j.joca.2021.12.006](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.006).
- [31] GUSS J D, ZIEMIAN S N, LUNA M, *et al*. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(1): 129–139. doi: [10.1016/j.joca.2018.07.020](https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.07.020).
- [32] HUANG Z, KRAUS V B. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(2): 123–129. doi: [10.1038/nrrheum.2015.158](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.158).
- [33] HUANG Z Y, STABLER T, PEI F X, *et al*. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(10): 1769–1775. doi: [10.1016/j.joca.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.008).
- [34] RUSHING B R, MCRITCHIE S, ARBEEVA L, *et al*. Fecal metabolomics reveals products of dysregulated proteolysis and altered microbial metabolism in obesity-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(1): 81–91. doi: [10.1016/j.joca.2021.10.006](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.006).
- [35] TÉMOIN S, CHAKAKI A, ASKARI A, *et al*. Identification of oral bacterial dna in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol*, 2012, 18(3): 117–121. doi: [10.1097/RHU.0b013e3182500c95](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182500c95).
- [36] ZHAO Y, CHEN B, LI S, *et al*. Detection and characterization of bacterial nucleic acids in culture-negative synovial tissue and fluid samples from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14305. doi: [10.1038/s41598-018-32675-w](https://doi.org/10.1038/s41598-018-32675-w).
- [37] DUNN C M, VELASCO C, RIVAS A, *et al*. Identification of cartilage microbial DNA signatures and associations with knee and hip osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(7): 1111–1122. doi: [10.1002/art.41210](https://doi.org/10.1002/art.41210).
- [38] BERTHELOT J M, SELLAM J, MAUGARS Y, *et al*. Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open*, 2019, 5(2): e001037. doi: [10.1136/rmdopen-2019-001037](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001037).
- [39] HERNANDEZ C J. The microbiome and bone and joint disease. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(12): 77. doi: [10.1007/s11926-017-0705-1](https://doi.org/10.1007/s11926-017-0705-1).
- [40] KOROTKYI O, KYRIACHENKO Y, KOBYLIAK N, *et al*. Crosstalk between gut microbiota and osteoarthritis: a critical view. *J Funct Foods*, 2020, 68: 103904. doi: [10.1016/j.jff.2020.103904](https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103904).
- [41] LEI M, GUO C, WANG D, *et al*. The effect of probiotic *Lactobacillus casei Shirota* on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes*, 2017, 8(5): 697–703. doi: [10.3920/BM2016.0207](https://doi.org/10.3920/BM2016.0207).
- [42] De SIRE A, De SIRE R, PETITO V, *et al*. Gut-joint axis: the role of physical exercise on gut microbiota modulation in older people with osteoarthritis. *Nutrients*, 2020, 12(2): 574. doi: [10.3390/nu12020574](https://doi.org/10.3390/nu12020574).
- [43] GUAN Z, JIA J, ZHANG C, *et al*. Gut microbiome dysbiosis alleviates the progression of osteoarthritis in mice. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(23): 3159–3174. doi: [10.1042/CS20201224](https://doi.org/10.1042/CS20201224).
- [44] BECATTINI S, TAUR Y, PAMER E G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*, 2016, 22(6): 458–478. doi: [10.1016/j.molmed.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003).
- [45] CAMMAROTA G, IANIRO G, TILG H, *et al*. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 2017, 66(4): 569–580. doi: [10.1136/gutjnl-2016-313017](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017).

(2022-08-23收稿, 2022-12-21修回)

编辑 汤洁

