

短链脂肪酸介导肠-骨轴调控骨折愈合的分子机制及研究进展

郑恒恒¹

甘肃省中医院关节微创骨科，甘肃兰州 730030

中图分类号： R274.1 文献标识码： A

摘要：骨折愈合是炎症、修复与重塑序贯交叠的复杂过程，受肠道微生态-骨骼代谢轴（肠-骨轴）精密调控。短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）作为肠道菌群核心代谢产物，是肠-骨轴关键效应分子，可通过直接作用于骨组织细胞、间接调控免疫与内分泌途径，全程参与骨折愈合调控。本文阐述 SCFAs 生成代谢特征，解析其修复肠道屏障、调控免疫炎症、双向调节成骨与破骨细胞功能的分子机制，评述中西医干预进展，凝练“精准靶向-整体调理”协同范式，提出未来研究方向，为骨折愈合障碍的临床治疗提供新靶点与理论支撑。

关键词：短链脂肪酸；肠-骨轴；骨折愈合；分子机制；中西医结合干预

骨折愈合遵循炎症期、修复期及重塑期的级联进程，涉及成骨细胞、破骨细胞、免疫细胞及间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cells, MSCs）等多种细胞协同作用，同时受 Wnt（wingless-type MMTV integration site family）、BMP（bone morphogenetic protein）、NF-κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells）等多条信号通路的精密调控^[1-4]。尽管临床诊疗技术不断进步，骨折延迟愈合、骨不连的发生率仍维持在较高水平，尤其在老年、骨质疏松、糖尿病等特殊人群中风险显著升高，治疗上亟需突破单一固定与营养支持的局限^[5-6]。

肠道微生态与骨骼代谢的关联已通过“肠-骨轴”概念阐明^[7-9]。该调控网络以肠道菌群及其代谢产物为核心，经免疫、内分泌、屏障通路实现跨器官骨代谢调控，为骨修复疾病提供了全新干预靶点。短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）作为肠道菌群代谢的核心效应分子，主要包括乙酸（C2）、丙酸（C3）、丁酸（C4）等^[10-11]，早期研究多聚焦于肠道疾病与骨质疏松领域。

2019 年 Zaiss 等^[7]在 *Journal of Clinical Investigation* 发表综述，系统论证了 SCFAs 是肠-骨轴调控骨稳态的核心介质，推动了该领域的快速发展；后续动物实验证实其可改善骨痂质量、加速骨折愈合，但人体直接证据仍有限^[12]。同期研究发现补肾、活血类中药可调控 SCFAs 生成，为中西医结合干预提供了切入点。

中医认为骨折愈合遵循“瘀去、新生、骨合”过程，主张肝脾肾同调，与中草药调节菌群、促 SCFAs 生成、修复肠屏障的药理机制高度契合。本文聚焦 SCFAs 介导肠-骨轴调控骨折愈合的分子机制，融合中西医研究进展，提出协同干预策略，为临床诊疗提供多维思路。

1 短链脂肪酸的生成代谢与肠-骨轴基础

1.1 肠-骨轴的概念与核心调控作用

肠-骨轴通过免疫、代谢与屏障三条核心通路维持骨骼稳态。免疫介导通路，SCFAs 激活 G 蛋白偶联受体（G Protein-Coupled Receptors, GPCRs）或抑制组蛋白去乙酰化酶（Histone Deacetylase, HDAC）活性，诱导 T 细胞（Tregs）分化并分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β （Transforming Growth Factor beta, TGF- β ），同时驱动巨噬细胞 M1 向 M2 型极化，缩短炎症窗口期，保障修复启动^[13]；代谢介导通路，SCFAs 通过游离脂肪酸受体 3（Free fatty acid receptor 3, FFAR3）受体，促进胰高血糖素样肽-1（Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1）和酪酪肽（Peptide tyrosine, PYY）的释放，远端调节骨重塑^[11]；屏障功能通路，依赖 SCFAs 上调紧密连接蛋白表达，减少脂多糖（Lipopolysaccharide, LPS）进入血液循环，阻断全身性炎症对骨痂形成的抑制^[14]。

1.2 SCFAs 的生成代谢特征及其在肠-骨轴中的媒介作用

SCFAs 主要由结肠厌氧菌于盲肠、升结肠发酵抗性淀粉等产生，三种组分功能各有侧重：C2 乙酸吸收迅速，广泛作用于骨骼、肝脏等外周器官^[15-16]；C3 经肝脏糖异生间接影响骨代谢^[17-18]；C4 为结肠上皮供能，同时作为强效组蛋白去乙酰化酶抑制剂发挥抗炎、屏障修复作用。

近年 SCFAs 调控骨折愈合成为研究热点，其作为肠-骨轴核心媒介，可直接作用于骨组织细胞，或间接调控免疫与信号通路，正向调控骨折愈合各阶段^[19]。

2 SCFAs 介导肠-骨轴调控骨折愈合的分子机制

现有细胞与动物实验表明，SCFAs 可经肠-骨轴多层面调控骨折愈合，涵盖屏障修复、免疫调控、骨细胞调节等，多机制协同促骨修复。但多数结论尚未经临床验证，其与人体骨折愈合的因果关系仍需更多研究支撑。见图 1。

2.1 修复肠道屏障，维持骨折愈合系统微环境稳态

骨折创伤应激可引发肠道缺血再灌注损伤，破坏紧密连接，导致肠源性内毒素移位与全身低度炎症，阻碍骨折愈合。SCFAs 可通过多种途径修复肠道屏障：C4 促进肠上皮分化、上调紧密连接蛋白以增强机械屏障；C2 和 C3 激活 GPR41/43 促进黏液分泌以巩固化学屏障^[20]；同时抑制肠道免疫细胞释放促炎因子，减轻黏膜炎症^[21]。临床研究显示骨折术后肠道屏障受损程度与愈合时间正相关^[22]。有动物研究^[23]发现证实菌群失调与屏障损伤会加剧骨痂质量下降，补充益生菌或外源性 SCFAs 可逆转该效应，提示屏障修复是 SCFAs 调控骨折愈合的前提^[12, 24]。但目前多为相关性证据，其贡献度尚未定量阐明。

2.2 调控免疫炎症反应，优化骨折修复微环境

骨折愈合初期需适度炎症，过度炎症则阻碍软骨痂形成。SCFAs可精准调控免疫反应：细胞层面，增强Treg功能以提升IL-10、TGF- β 分泌，后者兼具抗炎与促成骨分化作用，同时抑制Th17细胞（T helper cell 17, Th17）产生IL-17A，避免过度激活破骨细胞延缓钙化^[25]，并促进巨噬细胞向M2型转化，推动血管生成与软骨形成。分子层面，SCFAs抑制HDAC活性、经GPR43激活PI3K/Akt通路，阻断NF- κ B活化以降低- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6水平^[26]。有研究^[12]证明，补充SCFAs可恢复免疫平衡，免疫调控是肠-骨轴的核心环节。

2.3 调控骨细胞功能，促进骨痂形成与矿化

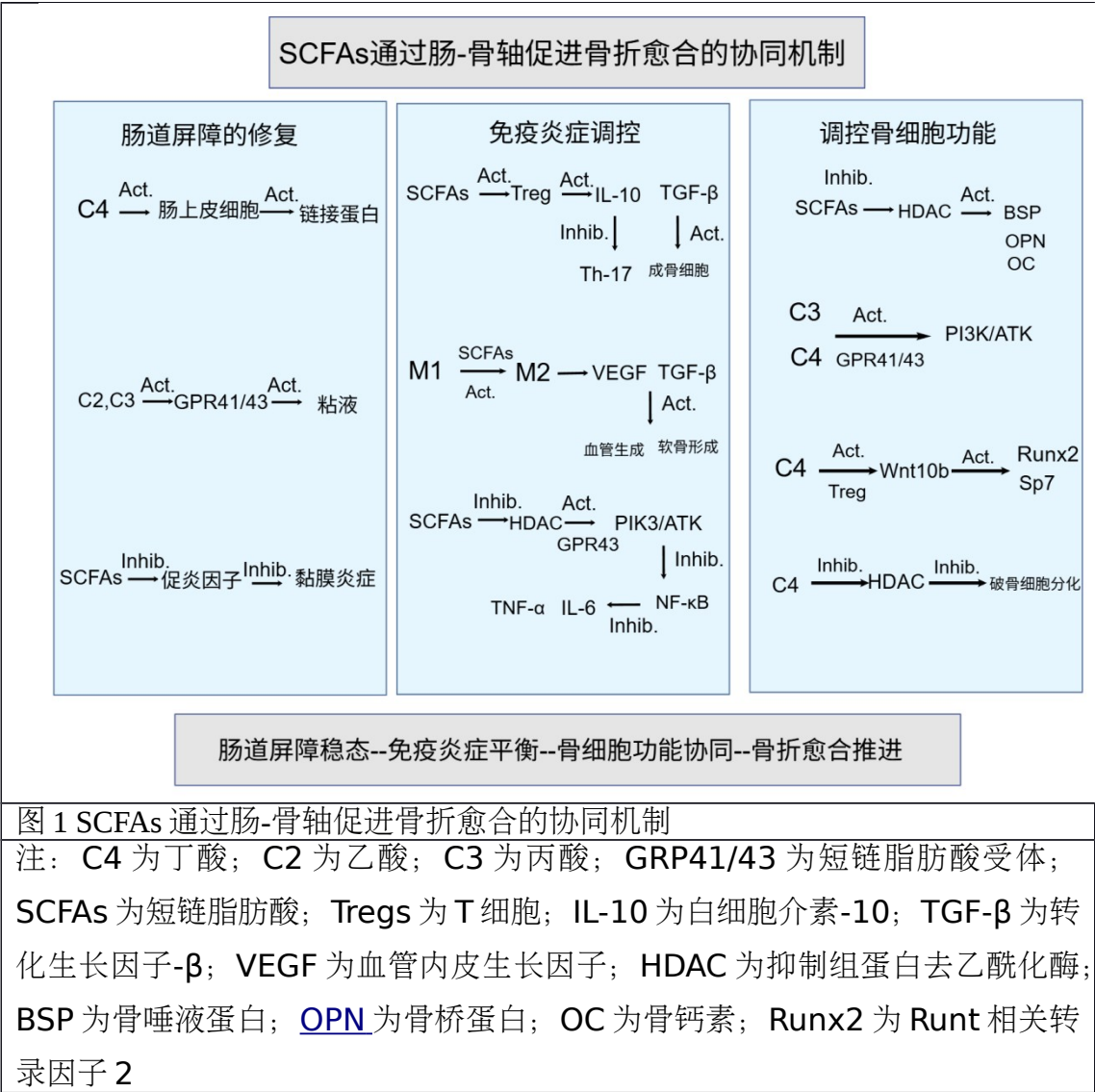
除间接调控作用外，SCFAs还可经体循环到达骨痂局部，直接作用于骨组织细胞，双向调控骨形成与骨吸收过程，推动骨痂成熟与矿化。

2.3.1 促进成骨细胞功能，加速骨形成

SCFAs可抑制HDAC活性，上调骨唾液蛋白（Bone Sialoprotein, BSP）、骨桥蛋白（Osteopontin, [OPN](#)）、骨钙素（osteocalcin, OC）等成骨基因表达^[27]；C3和C4合成骨细胞GPR41/43受体，激活PI3K/Akt通路，促进MSCs成骨分化并抑制凋亡^[28]；C4丁酸还能诱导Treg产生Wnt10b，激活Wnt通路，上调Runx2（Runt相关转录因子2）和Sp7转录因子（Sp7 Transcription Factor）推动骨痂钙化^[20]。

2.3.2 抑制破骨细胞功能，维持骨代谢平衡

C4通过抑制HDAC直接阻止骨髓单核细胞向破骨细胞分化^[29]。C3和C4经GPR41/43下调泛素连接酶6（TNF receptor associated factor 6, TRAF6）和活化T细胞核因子1（nuclear factor of activated T cells 1 Gene, NFATc1）等破骨细胞核心分化因子的表达，并阻断RANKL/RANK信号轴^[30]。还可重塑破骨细胞代谢模式，削弱其骨吸收活性。



3 SCFAs 介导肠-骨轴的中西医结合干预进展

3.1 西医靶向干预策略

3.1.1 益生菌/益生元干预

益生菌、益生元是调控肠-骨轴的有效手段^[10, 31]。有研究^[32]证明，肋骨骨折患者口服干酪乳杆菌（*Lactobacillus casei* Shirota, LcS）可缓解疼痛、升高血清 SCFAs 并改善肠道屏障。动物研究^[23]显示，两歧杆菌可减轻系统性炎症，改善老年鼠骨折愈合延迟。

益生元可选择性增殖有益菌。例如，菊粉、低聚果糖（Fructooligosaccharides, FOS）等能富集产 SCFAs 菌群；高纤维饮食提升菌群多样性、加速骨痂形成^[33]，低纤维饮食则加剧菌群失调、延缓愈合^[34]。

3.1.2 外源性 SCFAs 补充

外源性 SCFAs 补充可直接提升体内水平。有研究^[12]表明，C4 灌肠可修复骨折小鼠肠道屏障、抑制炎症、促进骨痂矿化。临床初步研究^[12]表明，临床缓释

制剂可克服其半衰期短的缺陷，降低术后炎症、提高骨钙素，但最佳方案与长期安全性仍需大样本验证。

3.1.3 饮食与生活方式调控

饮食结构是调控肠道菌群与 SCFAs 生成的关键。临床研究显示，老年骨折患者术后健脾饮食联合热敷可改善肠道功能、间接促愈合^[35]。适度运动与规律作息可增加 SCFAs 生成，早期床上活动可协同促进肠道菌群平衡与骨修复^[36]。

3.2 中医辨证干预策略

中医以“肾主骨生髓、脾主运化、肝主筋”为理论基础，补肾壮骨、活血化瘀类方药可重塑肠道微生态，增加 SCFAs 生成。

补肾壮骨类中药：骨碎补可调节骨折大鼠菌群结构、富集有益菌，提升血清 SCFAs 并激活 AMPK 通路改善骨痂^[35]，淫羊藿、杜仲调节菌群门水平比例，兼具肠屏障修复、破骨抑制作用，适用于骨折合并骨质疏松人群^[11]。

活血化瘀类中药：黄芪多糖上调有益菌丰度、抗炎抑破骨以加速骨痂形成^[37]。红花与黄芪配伍维持 SCFAs 稳态、修复肠屏障，体现“气血同调”与肠-骨轴调控的内在契合^[37]。

其他类中药：黄连中的黄连素可改变大鼠肠道菌群结构，增加 C4 含量，改善肠屏障功能，降低 IL-10 表达，缓解骨质流失，为骨折合并炎症患者提供了治疗思路^[36]。葛根素作为葛根的主要活性成分，可逆转雌激素缺乏引起的肠道菌群失调，增加 SCFAs 含量，通过修复肠黏膜屏障、减少促炎因子释放，改善骨微环境，促进骨折愈合^[38]。见表 1。

表 1 短链脂肪酸介导肠-骨轴的中西医干预策略

干预类型	代表方案/药物	核心机制	核心优势
西医靶向干预	益生菌/益生元 ^[33-34]	富集产 SCFAs 菌群、改善肠屏障、抗炎	缓解骨折疼痛、促进骨愈合
	外源性 SCFAs 补充 ^[12]	直接提升 SCFAs 水平	促进骨痂矿化、减轻术后炎症
	饮食与生活方式 ^[35-36]	调节菌群	联合力学刺激协同骨修复
中医辨证干预	补肾壮骨类 ^[11, 35]	调菌群、激活 AMPK 通路	促成骨抑破骨
	活血化瘀类 ^[37]	上调有益菌、抑炎	维持 SCFAs 稳态加速骨痂形成

10.12201/bmr.202608.00007V1

干预类型	代表方案/药物	核心机制	核心优势
	其他类 ^[36]	护肠屏障、增 SCFAs	缓解骨质流失

3.3 中西医结合干预的协同效应

西医靶向干预可快速调节肠道菌群、提升 SCFAs 水平，中医辨证施治通过调理肝脾肾整体改善肠道微生态与代谢状态。二者双向协同，形成“精准靶向+整体调理”的互补优势，优化骨修复微环境，加速骨折愈合，为延迟愈合、骨不连等并发症提供新治疗路径。但目前研究仍停留在理论与动物实验阶段，缺乏临床验证，协同分子机制有待深入解析。

4 临床转化的核心障碍与研究局限

现有基础研究虽初步证实 SCFAs 介导肠-骨轴调控骨折愈合的潜力，但向临床转化仍面临三重核心障碍。

4.1 证据体系不完善，因果关系待验证

当前关联证据主要来自动物实验与体外研究，针对人体骨折的临床研究极少；且现有临床研究多以疼痛、血清炎症因子等替代指标为终点，缺乏骨痂影像学、生物力学等硬终点数据，无法确证 SCFAs 对人体骨折愈合的直接促进作用。同时啮齿类肠道菌群结构、骨折愈合进程与人体差异显著，结论外推性有限；现有研究多为相关性分析，尚未通过大样本干预研究确立直接因果关系，难以排除菌群其他代谢产物的混杂影响。

4.2 SCFAs 成药性不足，给药方案不明确

SCFAs 半衰期极短，口服后多在上消化道吸收，难以抵达结肠发挥调控作用，到达骨组织的浓度更低；高剂量易引发腹泻、腹胀等胃肠道不良反应，患者耐受性差；且不同组分作用靶点与效应存在差异，组分间协同或拮抗关系尚不明确，最佳配比、剂量与疗程均无统一标准。

4.3 肠道微生态异质性高，干预疗效难重复

肠道菌群个体差异显著，受年龄、饮食、基础疾病、用药史等多因素影响，不同人群基线产 SCFAs 菌群丰度差异大，导致外源性干预疗效异质性高，难以形成普适治疗方案。骨折患者合并的创伤应激、手术及抗生素使用等，会进一步加剧菌群紊乱的个体差异，增加干预方案标准化难度。

5 总结与展望

SCFAs 是肠-骨轴跨器官调控的核心媒介，通过修复肠道屏障稳态、精准调控免疫炎症反应、双向调节成骨/破骨细胞功能等多重分子机制，全程正向调控骨折愈合进程。西医以靶向调控肠道菌群与 SCFAs 代谢为核心，形成益生菌/益生元干预、外源性 SCFAs 补充及饮食生活方式调控的多元化策略；中医立足“肝脾肾同调、瘀去新生骨合”理论，以补肾壮骨、活血化瘀类中药调节肠道

菌群结构、促进 SCFAs 生成，二者协同可实现精准靶向与整体调理的优势互补，为骨折愈合提供新型治疗路径。

总体而言，该领域研究仍处于起步阶段，尚存诸多短板：SCFAs 不同组分的协同调控机制尚未完全阐明，外源性 SCFAs 的成药性与给药方案缺乏系统研究，临床高质量干预性研究不足，人体直接因果关系与转化价值有待验证，中西医结合干预的协同分子机制亦需深入解析。未来研究可从四方面推进：一是开展大样本、多中心临床队列研究，明确 SCFAs 与人体骨折愈合的因果关联，确立标准化疗效评价指标；二是开发结肠靶向、骨组织靶向的 SCFAs 缓释制剂，优化给药途径与剂量方案；三是深入解析 SCFAs 多组分协同效应及剂量-效应关系，实现精准化干预；四是探索中西医结合最优配伍方案与分子衔接机制，构建契合中医理论的肠-骨轴干预范式，为骨折愈合障碍的临床防治提供坚实理论依据与转化支撑。**参考文献**

- [1] Kondi S, Gowda S R. Principles of bone healing[J]. Surgery (Oxford), 2023, 41(10):625-631.
- [2] Ben Letaifa R, Klaylat T, Tarchala M, et al. Osteoimmunology: an overview of the interplay of the immune system and the bone tissue in fracture healing[J]. Surgeries, 2024, 5(2):402-414.
- [3] Song S, Guo Y, Yang Y, et al. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2022, 237:108168.
- [4] Jing Z, Liang Z, Yang L, et al. Bone formation and bone repair: the roles and crosstalk of osteoinductive signaling pathways[J]. Process Biochemistry, 2022, 118:252-262.
- [5] Gajdobranski D, Zivković D. Disorders in fracture healing[J]. Medicinski Pregled, 2003, 56(3-4):146-151.
- [6] Lee C, Kates S L, Graves M L, et al. Geriatric trauma: there is more to it than just the implant[J]. OTA International: The Open Access Journal of Orthopaedic Trauma, 2024, 7(2 Suppl):e327.
- [7] Zaiss M M, Jones R M, Schett G, et al. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2019, 129(8):3018-3028.
- [8] Bhardwaj A, Sapra L, Tiwari A, et al. "Osteomicrobiology": the nexus between bone and bugs[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 12:812466.
- [9] Tu Y, Kuang X, Zhang L, et al. The associations of gut microbiota, endocrine system and bone metabolism[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14:1124945.
- [10] Wallimann A, Magrath W, Thompson K, et al. Gut microbial-derived short-chain fatty acids and bone: a potential role in fracture healing[J]. European Cells & Materials, 2021, 41:454-470.
- [11] Liang X, Wang L. The mediating role of bioactive molecules in gut microbiota-bone metabolism crosstalk[J]. Nutrients, 2025, 17(21):3421.
- [12] Wallimann A, Magrath W, Pugliese B, et al. Butyrate inhibits osteoclast activity in vitro and regulates systemic inflammation and bone healing in a murine osteotomy model compared to antibiotic-treated mice[J]. Mediators of Inflammation, 2021, 2021:8817421.
- [13] 刘小峰, 张贤, 李超, 等。短链脂肪酸通过免疫机制和内分泌环境影响骨代谢的机制进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29 (1):109-113.
- [14] Grüner N, Ortlepp A L, Mattner J. Pivotal role of intestinal microbiota and intraluminal metabolites for the maintenance of gut-bone physiology[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(6):5161.
- [15] Liu M, Lu Y, Xue G, et al. Role of short-chain fatty acids in host physiology[J]. Animal Models and Experimental Medicine, 2024, 7(5):641-652.
- [16] Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, et al. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3):1105.
- [17] Wang L, He L, Xu L, et al. Short-chain fatty acids: bridges between diet, gut microbiota, and health[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2024, 39(9):1728-1736.
- [18] Mandaliya D K, Seshadri S. Short chain fatty acids, pancreatic dysfunction and type 2 diabetes[J]. Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP), 2019, 19(2):280-284.
- [19] 赵江宁, 张雯慧, 孔猛, 等。肠道菌群代谢产物 - 丁酸钠对骨质疏松症的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2025, 18 (5):618-621.
- [20] Mann E R, Lam Y K, Uhlig H H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity[J]. Nature Reviews Immunology, 2024, 24(8):577-595.
- [21] Yue X, Wen S, Long-Kun D, et al. Three important short-chain fatty acids (SCFAs) attenuate the inflammatory response induced by 5-FU and maintain the integrity of intestinal mucosal tight junction[J]. BMC Immunology, 2022, 23(1):19.

- [22] Zhang Y, Cao M, Li Y, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates bone loss in mice with ovariectomy-induced osteoporosis via modulating gut microbiota and metabolic function[J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2022, 37:46-60.
- [23] Roberts J L, Liu G, Darby T M, et al. Bifidobacterium adolescentis supplementation attenuates fracture-induced systemic sequelae[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 132:110831.
- [24] Huang S, He Y, Chen P, et al. Gut microbiota as a target in the bone health of livestock and poultry: roles of short-chain fatty acids[J]. *Animal Diseases*, 2023, 3(1).
- [25] Zheng X, Wang D. The adenosine A2A receptor agonist accelerates bone healing and adjusts Treg/Th17 cell balance through interleukin 6[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020:2603873.
- [26] Saadh M J, Allela O Q B, Ballal S, et al. The effects of microbiota-derived short-chain fatty acids on T lymphocytes: from autoimmune diseases to cancer[J]. *Seminars in Oncology*, 2025, 52(5):152398.
- [27] Li J, Zhang M, Zhang Z, et al. GPR41 deficiency aggravates type 1 diabetes in streptozotocin-treated mice by promoting dendritic cell maturation[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2024, 45(7):1466-1476.
- [28] Yang J, Feng Y, Li Q, et al. Evidence of the static magnetic field effects on bone-related diseases and bone cells[J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2023, 177:168-180.
- [29] Wang J, Zhao Q, Zhang S, et al. Microbial short chain fatty acids: effective histone deacetylase inhibitors in immune regulation[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2026, 57(1):16.
- [30] Montalvany-Antonucci C C, Duffles L F, de Arruda J A A, et al. Short-chain fatty acids and FFAR2 as suppressors of bone resorption[J]. *Bone*, 2019, 125:112-121.
- [31] Nassar N, Khan I M, Abd Elaziz M N, et al. Gut microbiota and dietary modulation in osteonecrosis: mechanistic insights and food-based therapeutic strategies[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2026.
- [32] Lei M, Guo C, Wang Y, et al. Oral administration of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota relieves pain after single rib fracture: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2018, 27(6):1252-1257.
- [33] Adedigba P, Ice J A, Alake S E, et al. Dietary tart cherry and fructooligosaccharides promote bone health via the gut microbiota and increased bone formation[J]. *Nutrients*, 2025, 17(17):2829.
- [34] Farooq H H, Ahmad T, Qamar J, et al. Exploring the gut-bone axis: impact of gut microbiota dysbiosis and dietary interventions on bone health[J]. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 2024.
- [35] Zulfiqar Z, Huang S, Shi Y. Dietary fiber derived short-chain fatty acids as a critical driver of the gut-bone axis in animal bone health: a review[J]. *Animal Nutrition*, 2025, 22:242-258.
- [36] Zhang Y, Wu Y, Liu X, et al. Targeting the gut microbiota-related metabolites for osteoporosis: the inextricable connection of gut-bone axis[J]. *Ageing Research Reviews*, 2024, 94:102196.
- [37] Peng J, Yu X, Yu L, et al. The influence of gut microbiome on bone health and related dietary strategies against bone dysfunctions[J]. *Food Research International*, 2021, 144:110331.
- [38] 董惠娟, 杨朝竣, 蒲长兵, 等. LC-MS/MS 测定 Beagle 犬血浆中葛根素和淫羊藿苷浓度研究 [J]. *药物分析杂志*, 2025, 45 (9):1550-1559.

1 作者简介：郑恒恒(1979—)，男，住院医师，硕士研究生。研究方向：中医骨伤外用药及外固定器械的研究。