

- awareness of guidelines for institution of damage control improved outcome in the management of posttraumatic open abdomen[J]. Arch Surg, 2004, 139(2):209-215.
- [9] Rueth N, Shaw D, Groth S, et al. Management of cervical esophageal injury after spinal surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(4):1128-1133.
- [10] Firoozmand E, Velmahos GC. Extending damage control principles to the neck[J]. J Trauma, 2000, 48(3):541-543.
- [11] Platz A, Kossmann T, Payne B, et al. Stab wounds to the neck with partial transection of the spinal cord and penetrating injury to the esophagus[J]. J Trauma, 2003, 54(3):612-614.
- [12] Giorgi H, Blondel B, Adetchessi T, et al. Early percutaneous fixation of spinal thoracolumbar fractures in polytrauma patients[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2014, 100(5):449-454.
- [13] David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(7):388-399.
- [14] Ni WF, Huang YX, Chi YL, et al. Percutaneous pedicle screw fixation for neurologic intact thoracolumbar burst fractures[J]. J Spinal Disord Tech, 2010, 23(8):530-537.
- [15] Bellabarba C, Fisher C, Chapman JR, et al. Does early fracture fixation of thoracolumbar spine fractures decrease morbidity or mortality? [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(2):138-145.
- [16] Blondel B, Fuentes S, Tropiano P, et al. Systems for long-segment percutaneous spinal fixation; technical feasibility for various indications[J]. Acta Neurochir (Wien), 2011, 153(5):985-991.
- [17] Teysseidou S, Saget M, Prebet R, et al. Evaluation of percutaneous surgery in the treatment of thoracolumbar fractures. Preliminary results of a prospective study on 65 patients[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2012, 98(1):39-47.
- [18] Court C, Vincent C. Percutaneous fixation of thoracolumbar fractures: current concepts[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2012, 98(8):900-909.
- [19] Vallier HA, Wang X, Moore TA. Timing of Orthopaedic surgery in multiple trauma patients: development of a protocol for early appropriate care[J]. J Orthopaedic Trauma, 2013, 27(10):543-551.
- [20] Carreon LY, Dimar JR. Early versus late stabilization of spine injuries a systematic review[J]. Spine, 2011, 36(11):727-733.
- [21] Crossan L, Cole E. Nursing challenges with a severely injured patient in critical care[J]. Nurs Crit Care, 2013, 18(5):236-244.
- [22] Stahel PF, VanderHeiden T, Flierl MA, et al. The impact of a standardized "spine damage-control" protocol for unstable thoracic and lumbar spine fractures in severely injured patients: a prospective cohort study[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(2):590-596.
- [23] Garcia RJ, Garces CJ, Carranza BA, et al. Benefit of the stabilization of long-bone fractures in polytraumatized patients[J]. Acta Ortop Mex, 2010, 24(1):3-7.
- [24] Gan L, Zhong JF, Zhang RH, et al. The immediate intramedullary nailing surgery increased the mitochondrial DNA release that aggravated systemic inflammatory response and lung injury induced by elderly hip fracture[J]. Med Inflamm, 2015, 2015:1-11.

(收稿日期:2015-12-08 修回日期:2016-02-22)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.20.042

## 细菌及代谢产物影响 Treg 细胞的研究进展\*

何峰<sup>1</sup>综述,周晓莹<sup>2</sup>,张哲<sup>1</sup>,黄光武<sup>1△</sup>审校

(1. 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学医学实验中心, 南宁 530021)

[关键词] 细菌; 代谢产物; Treg 细胞

[中图分类号] S154.38+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)20-2858-03

微生物组学研究发现,人体共生的细菌从细胞数量和拥有的基因数量上都远超人体本身。肠道共生菌群不仅可以调控肠道本身,还可影响远隔器官的免疫功能。最近的研究提示 Foxp3<sup>+</sup> T 调节细胞(Treg 细胞)的增殖、分化和功能是共生菌群对宿主免疫功能调节的重要节点之一。多聚糖 A(PAS)和短链脂肪酸(SCFAs)等一些人体共生细菌的代谢产物也参与了这一调节过程,从而对维持宿主免疫系统的稳定发挥重要作用。

随着代谢免疫组学概念的提出,曾被认为是相互独立的代谢组学和免疫组学被迅速的联系起来,探究代谢产物与机体免疫反应之间的相互作用也成为了目前研究的热门领域<sup>[1]</sup>。据估计大约有 1 000 种不同的微生物定植于人体的肠道中,这些肠道共生菌群可通过调控免疫细胞的活性、刺激肠黏膜上的淋巴组织的发育而调节肠道的免疫功能。无菌小鼠不具备共生菌,因此其免疫系统在不同部分都有各种缺陷,若让无菌小鼠获得共生菌,一些免疫缺陷会随着菌群的定植而消失。研究还

发现,肠道共生菌群不仅可以调控肠道免疫功能,还可以影响胃肠道以外的远隔器官上呼吸道的免疫力,从而帮助宿主抵御呼吸道病毒的侵害<sup>[2]</sup>。共生菌群是通过何种机制来调节宿主免疫功能已经成为最近微生物组学的研究热点之一,最近的一些研究结果提示肠道菌群对宿主免疫系统的调控作用,主要通过调节 Treg 细胞来实现。肠道共生菌群及其代谢产物通过 Treg 细胞的增殖、分化和功能进行调控,从而为维持宿主免疫系统的稳定发挥重要作用<sup>[3]</sup>。在此,本文对人体共生菌群及其代谢产物对 Treg 细胞的增殖、分化和功能的影响作一总结。

## 1 细菌可促进 Treg 细胞发育

作为一种特殊的 T 细胞亚群,Treg 细胞主要是由原始的 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化而来,就其来源可以分为胸腺来源的调节 T 细胞(iTreg)和胸腺外来源的调节 T 细胞(pTreg),Treg 细胞不仅在调节机体正常的免疫耐受中发挥着非常重要的作用<sup>[4]</sup>,而且与发育障碍、功能失调及多种免疫性疾病相关,包括自身免疫性疾病、炎性反应、肿瘤免疫耐受、移植排斥以及过敏性疾病等<sup>[5]</sup>。Foxp3 是被认为是 Treg 细胞的特征性标志物,属于 Forkhead/Winged-helix 转录因子家族的新成员,该蛋白的表达对 Treg 细胞发育成熟和发挥免疫抑制功能均具有重要作用。Foxp3 通过干扰其他转录因子(如转录激活因子-1、活化 T 细胞核因子)在白细胞介素-2(IL-2)启动子区域的结合,从而抑制 IL-2 基因的转录表达,反之,IL-2 同时也参与调控 Treg 细胞<sup>[6]</sup>。Foxp3 中的保守的非编码区(CNS1-3)决定了 Treg 细胞的增殖、种类及稳定性。其中 CNS1 主要对 pTreg 细胞的发育具有重要的促进意义;CNS2 在维持 Foxp3 表达及 Treg 细胞活化以及抑制炎症免疫应答有重要意义;CNS3 则可同时促进 iTreg 和 pTreg 细胞的发育<sup>[7-8]</sup>。

Atarashi 等<sup>[9]</sup>发现肠道细菌可促进肠上皮细胞产生转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ ),有助于 Treg 细胞的分化和增殖。且随着 Foxp3 表达水平的上调,肠道菌群的多样性也随之增加,而当使用万古霉素杀灭小鼠肠道中的革兰阳性菌后发现 Treg 细胞水平也随之下降,由此推测肠道革兰染色阳性细菌可参与调节 Treg 细胞的数量。进一步研究发现,在无菌(germ free,GF)小鼠的肠道中定植梭状芽胞杆菌 IV 和 VIIa 和 X VII,可通过诱导肠道中 IL-10 的分泌和上调细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)的表达,从而促进肠道淋巴结中 Treg 细胞的增殖和分化。研究还发现这些细菌可以结合并作用于肠上皮细胞,刺激其分泌可促进 Treg 细胞发育的关键调因子 TGF- $\beta$ <sup>[9]</sup>。此外,将梭状芽胞杆菌定植于无菌小鼠肠道可诱导 Th、Tc 细胞分泌 IL-2,而 IL-2 可刺激肠道中 Treg 细胞 Uhrf1 的表达上调,以维持细胞周期依赖性激酶抑制蛋白(CDKN1A)的甲基化并抑制其表达,从而保持 Treg 细胞的功能的活跃。研究还发现敲除 Uhrf1 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞后会导致结肠中的 Treg 细胞数量明显下降并且使小鼠诱发溃疡性结肠炎的概率增加<sup>[10]</sup>。因此,以梭状杆菌为代表的肠道菌群分别通过刺激肠黏膜上皮细胞和 Th、Tc 细胞分泌的 TGF- $\beta$  和 IL-2 来促进肠道中 Treg 细胞的发育。

脆弱拟杆菌是主要定植于下消化道的一种典型的厌氧细菌,其分泌的多聚糖 A(PSA)可通过与 T 细胞表面的 TLR2(toll like receptor 2)结合,促使肠道中的原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 pTreg 细胞,并促进 Treg 分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$  等细胞调节因子。不仅如此,PSA 还可以促进外周淋巴器官产生可分泌 IL-10 的 Treg 的增殖。值得注意的是,给予小鼠饮用含有 PSA 或脆弱拟杆菌后,小鼠对化学药剂或肝螺杆菌诱发的肠道炎症性疾病的耐受能力也明显提高<sup>[11]</sup>。这些结果都证实脆

弱拟杆菌代谢产生的 PSA 可以通过增强 Treg 细胞的抑制免疫功能来发挥作用。

乳酸菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、放线菌、酵母菌等益生菌约占肠道细菌总量的 90% 以上,主要定植于结肠、末端小肠和回肠<sup>[12]</sup>。Lopez 等<sup>[13]</sup>的体外试验发现,一些益生菌可诱导原始 T 细胞分化为 Treg 细胞。而动物实验则发现,给予小鼠乳酸杆菌后,小鼠肠道淋巴结中 Treg 细胞的数量增加而具有促炎作用的 IL-17 表达下降,从而保持小鼠机体免疫以及体重的平衡<sup>[14]</sup>。给予小鼠混合益生菌后肠道淋巴结中 Treg 细胞的数量明显增加的机制可能是益生菌激活了小鼠肠道固有层中的 CD11c<sup>+</sup> 树突状细胞分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$ ,从而促使 Treg 细胞增殖<sup>[15]</sup>。另一项研究发现乳杆菌可以通过结合树突状细胞上的 DC-SIGN 来促进树突状细胞的功能,从而诱导 Treg 细胞的发育<sup>[16]</sup>。而最近一项 Meta 分析也发现,服用乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌后可以通过诱导 Treg 细胞来对免疫系统进行调节,从而治疗一些如特异性皮炎、湿疹以及炎症性肠炎等免疫调节异常的疾病<sup>[17]</sup>。

## 2 短链脂肪酸可以促进 Treg 细胞的发育

尽管不同个体之间的菌群结构差异较大,但是对健康成人的肠道菌群研究发现厚壁菌门和拟杆菌门占多数<sup>[18]</sup>。作为细菌厌氧代谢的代谢产物,短链脂肪酸主要依靠细菌酵解抗性淀粉和膳食纤维等产生,主要包括乙酸、丙酸、丁酸。虽然短链脂肪酸中各组分的含量会受到等各种因素如饮食,微生物构成,酵解的部位和宿主的类基因型等因素影响<sup>[19]</sup>。就产生短链脂肪酸的细菌来看,产乙酸的细菌中大多数属于厚壁菌门<sup>[20]</sup>,而产丙酸的细菌主要是拟杆菌门,一些可以产生高浓度丁酸的细菌比如梭状芽胞菌属、罗斯伯里菌属和粪球菌属等都属于厚壁菌门和拟杆菌门<sup>[21]</sup>。

最近的研究发现,短链脂肪酸在维持肠道中 Treg 细胞的发育中发挥了重要的作用。在给予 GF 小鼠可产生高含量丁酸的玉米淀粉后发现,肠道内 Treg 细胞的数量明显增加。另外,给予 GF 小鼠饮用含有高浓度的短链脂肪酸(150 mmol/L)也发现,乙酸、丙酸以及丁酸均可以促进 Treg 细胞的发育,其中以乙酸和丙酸的作用较强<sup>[22]</sup>。与此相反,在体外实验却发现丁酸可以明显促进原始的 T 细胞分化为 Treg 细胞,而乙酸和丙酸的作用不显著。其原因可能是乙酸和丙酸可能促进 Treg 细胞的肠道归巢作用,使其在体内重新分布<sup>[23]</sup>。目前研究发现短链脂肪酸主要通过表观遗传学和 GPR 途径调节和促进 Treg 细胞的发育。

### 2.1 短链脂肪酸通过表观遗传学改变来调控 Treg 细胞发育

乙酰化是一种表观遗传学修饰方式,使各种转录因子和协同转录因子易于与 DNA 结合位点特异性结合,诱导基因的转录<sup>[24]</sup>。短链脂肪酸通过抑制组蛋白乙酰化酶(HDACs)的活性来改变基因的表达,其中丁酸被认为是最强的 HDACs 的抑制剂。丁酸盐可促使原始的 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化成 Treg 细胞,并可增强 Foxp3 中 CNS1 和 CNS3 增强子的组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27)乙酰化水平,从而使 Foxp3 的作用增强。而且,丁酸通过发挥组蛋白乙酰化酶抑制作用来增强 DC 细胞的功能进而诱导 Treg 细胞的分化<sup>[22]</sup>。

### 2.2 短链脂肪酸通过 GPR 途径来促进 Treg 细胞的发育

除了通过抑制 HDACs 外,短链脂肪酸还可以通过刺激 G 蛋白耦联受体包括 GPR43、GPR41 和 GPR109a 来对 Treg 细胞发挥调控作用。GPR43 的主要表达于中性粒细胞、单核细胞、树突状细胞等炎性细胞以及骨髓、脾脏等造血组织中,表明 GPR43 具有潜在调节免疫细胞发育或分化的作用<sup>[25]</sup>。Smith 等<sup>[26]</sup>发

现,肠道内菌群的存在也可以使 Treg 细胞表达 GPR43,通过与短链脂肪酸结合可以诱导 Treg 细胞的发育,进一步在 GPR43 敲除的小鼠研究发现,其对抗炎症的作用显著降低。其次,GPR109a 主要表达于结肠上皮细胞和非特异性免疫细胞,尽管其的配体是烟酸,但丁酸在极低的浓度下也可与之结合并发挥效应<sup>[25]</sup>。Singh 等<sup>[27]</sup>发现,丁酸可通过刺激 GPR109a 信号通路促进巨噬细胞和树突状细胞产生 IL-10 和 ALDH1a 等抗炎因子,进而促进原始 T 细胞分化成 Treg 细胞。因此,可证明短链脂肪酸通过刺激表达于 Treg 细胞以及其他细胞上的 G 蛋白耦联受体的信号通路来诱导 Treg 细胞的分化。

### 3 展 望

人体肠道内共生着大量的微生物,其中某些特定的细菌如梭状杆菌、脆弱拟杆菌以及相应的代谢产物可诱导 Treg 细胞分化,这为探究肠道内共生菌群与机体免疫细胞的相互作用开辟了一个崭新的领域。除肠道菌群以外,研究发现皮肤的共生菌群也可以通过 Treg 细胞来调节局部的免疫反应,并推测口腔、鼻咽部等其他细菌富集的部位有可能存在这种调节方式,而这些部位局部菌群的改变可能与各种疾病的发生有关联<sup>[28]</sup>。目前关于微生物对人类健康的影响认识还很有限,免疫代谢组学是一个新兴的学科,很多问题亟待解答。探索共生菌群及其代谢产物对 Treg 细胞的调节乃至对人体免疫系统的影响,可以为进一步以 Treg 细胞为基础的免疫干预治疗提供新的机遇。

### 参考文献

- [1] Rathmell JC. Metabolism and autophagy in the immune system; immunometabolism comes of age[J]. *Immunol Rev*, 2012, 249(1): 5-13.
- [2] Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza a virus infection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(13): 5354-5359.
- [3] Xiong N, Hu S. Regulation of intestinal IgA responses [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(14): 2645-2655.
- [4] Dinh TN, Kyaw TS, Kanellakis P, et al. Cytokine therapy with interleukin-2/anti-interleukin-2 monoclonal antibody complexes expands CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and attenuates development and progression of atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2012, 126(10): 1256-1266.
- [5] Granville CA, Memmott RM, Balogh A, et al. A central role for Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in K-Ras-driven lung tumorigenesis[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e5061.
- [6] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. *Cell*, 2008, 133(5): 775-787.
- [7] Zheng Y, Josefowicz S, Chaudhry A, et al. Role of conserved non-coding DNA elements in the Foxp3 gene in regulatory T-cell fate[J]. *Nature*, 2010, 463(7282): 808-812.
- [8] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria [J]. *Cell*, 2009, 139(3): 485-498.
- [9] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species[J]. *Science*, 2011, 331(6015): 337-341.
- [10] Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, et al. The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(6): 571-579.
- [11] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota [J]. *Science*, 2011, 332(6032): 974-977.
- [12] Arribas B, Garrido-Mesa N, Peran L, et al. The immunomodulatory properties of viable Lactobacillus salivarius ssp. salivarius CECT5713 are not restricted to the large intestine[J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(3): 365-374.
- [13] Lopez P, Gonzalez-Rodriguez I, Sanchez B, et al. Interaction of Bifidobacterium bifidum LMG13195 with HT29 cells influences regulatory-T-cell-associated chemokine receptor expression[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012, 78(8): 2850-2857.
- [14] Poutahidis T, Kleinewietfeld M, Smillie C, et al. Microbial reprogramming inhibits western diet-associated obesity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68596.
- [15] Kwon HK, Lee CG, So JS, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 2159-2164.
- [16] Chiba Y, Shida K, Nagata S, et al. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic Lactobacillus casei [J]. *Immunology*, 2010, 130(3): 352-362.
- [17] Vitaliti G, Pavone P, Guglielmo F, et al. The immunomodulatory effect of probiotics beyond atopy: an update[J]. *J Asthma*, 2014, 51(3): 320-332.
- [18] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [19] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2): 104-119.
- [20] Ragsdale SW, Pierce E. Acetogenesis and the Wood-Ljungdahl pathway of CO<sub>2</sub> fixation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784(12): 1873-1898.
- [21] Guilloreau P, Martin L, Eeckhaut V, et al. From the gut to the peripheral tissues; the multiple effects of butyrate[J]. *Nutr Res Rev*, 2010, 23(2): 366-384.
- [22] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455.
- [23] Kim SV, Xiang WV, Kwak C, et al. GPR15-mediated homing controls immune homeostasis in the large intestine mucosa[J]. *Science*, 2013, 340(6139): 1456-1459.
- [24] Baldan F, Lavarone E, Di Loreto C, et al. Histone post-translational modifications induced by histone deacetylase inhibition in transcriptional control units(下转第 2875 页)

康意识的增强促使对社区卫生服务的需求也逐渐增加;(2)社区卫生资源配置不合理而导致社区卫生服务需求与供给不平衡,从而无法满足患者需要。因此,相关部门应优化社区卫生服务资源配置,包括人力资源、师资力量等,同时完善社区卫生服务功能,从而达到提高社区医疗服务水平,满足居民卫生服务需求、构建和谐医患关系的目的。

**3.3 骨质疏松性骨折老年女性患者知行相关性** 了解临床骨质疏松性骨折老年女性知识水平、预防行为及预防态度的相互关系,为指导相关部门实施有效的健康干预起着重要的作用。本研究中骨质疏松性骨折老年女性患者知识水平、健康行为、预防态度三者之间均呈正相关,差异具有统计学意义。研究者认为预防态度是决定人们采取健康行为和获取知识的动力。本研究与此研究结果一致,预防态度越好,其知识得分越高,预防行为越好。本研究二级指标间相关分析发现:骨质疏松性骨折知识水平中有 4 个知识维度与饮食行为、运动行为呈正相关,而诊疗知识与饮食行为呈正相关,与摄钙行为呈负相关,差异具有统计学意义。预防态度与饮食、运动行为呈正相关,差异具有统计学意义;但其行为与摄钙行为不相关。导致的原因可能为:(1)经济水平不足以保证钙片、VitD 等按时规律的摄入;(2)具备良好诊疗知识的老年女性患者更愿意通过饮食来达到预防的目的,但由于年龄因素导致胃肠道系统吸收欠佳。老年女性所具有的疾病知识,影响其对疾病的正确认识从而对其生活方式的选择,因此老年女性若能很好地掌握疾病知识,正确地认识疾病,从而改正不良饮食习惯、经常参加锻炼与运动,才能达到真正健康的目的。相关部门应特别加强老年女性人群饮食运动、药物补充知识的健康教育,并且改正老年女性患者对诊疗知识的错误认识,促进其保持健康状态。

#### 4 小 结

老年女性骨质疏松性骨折人群相关知识水平、健康行为及预防态度具有一定的相关性。提示相关部门开展骨质疏松干预措施时要优先考虑人群特点以及骨质疏松性骨折知行相关关系,采用多途径多方式的健康教育来改变其防治态度,提高相关知识水平,最终改正风险行为,最大程度的降低该人群二次骨折的发生,节约医疗费用,减轻家庭负担,提高该人群生活质量。

由于本研究不属于大样本量研究,且收集的样本仅来自三级综合医院,其结果能否为本市老年女性骨质疏松性骨折干预提供依据还有待深入研究。

#### 参考文献

[1] 赵红星,董玉珍.经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体骨

折的临床疗效分析[J].现代预防医学,2013,40(23):4451-4453.

- [2] Si L, Winzenberg TM, Chen M, et al. Residual lifetime and 10 year absolute risks of osteoporotic fractures in Chinese men and women[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(6): 1149-1156.
- [3] Ha YC, Park YG, Nam KW, et al. Trend in hip fracture incidence and mortality in Korea: a prospective cohort study from 2002 to 2011[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(4):483-488.
- [4] Park C, Jang S, Lee A, et al. Incidence and mortality after proximal humerus fractures over 50 years of age in South Korea: National claim data from 2008 to 2012[J]. *J Bone Metabolism*, 2015, 22(1):17-21.
- [5] Dorner T, Weichselbaum E, Lawrence K, et al. Austrian osteoporosis report: epidemiology, lifestyle factors, public health strategies[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2009, 159(9/10):221-229.
- [6] Tasic I, Popovi MR, Stojanovi S, et al. Osteoporosis—a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2015, 143(1/2):28-34.
- [7] Poole KES, Compston JE. Clinical review: osteoporosis and its management[J]. *BMJ*, 2006(333):1251-1256.
- [8] Dell R, Greene D. Is osteoporosis disease management cost effective? [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2010, 8(1):49-55.
- [9] 张苇,王玉环,陆宁.不同性别社区老年人骨质疏松相关知识调查[J].现代预防医学,2012,39(20):5294-5296.
- [10] Dusdal K, Grundmanis J, Luttin K, et al. Effects of therapeutic exercise for persons with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(3):755-769.
- [11] Clunie G. Update opausal osteoporosis management[J]. *Clin Med*, 2007, 99(1):48-52.
- [12] 郑蔚,张苇,张利霞,等.临床骨质疏松性骨折老年女性患者健康行为及影响因素分析[J].现代预防医学,2014,41(14):2544-2546.
- [13] 李小花,齐建国.我国农民健康状况、健康知识态度与行为现状调查[J].现代预防医学,2015,42(3):479-484.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-04-12)

(上接第 2860 页)

- of NIS gene[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(8):5257-5265.
- [25] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009, 461(7268):1282-1286.
- [26] 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.

- [27] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1):128-139.
- [28] Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals [J]. *Science*, 2012, 337(6098):1115-1119.

(收稿日期:2016-01-12 修回日期:2016-03-27)