

肠道菌群代谢产物与脑-肠-骨髓轴在高血压调节中的作用

杨泽俊 王田田 尚宏伟 路欣 李利生 徐敬东

【摘要】 短链脂肪酸是肠道菌群重要的代谢产物,可以作用于体内其他组织或细胞上的 GPR41 和 Olfr78 等 G 蛋白偶联受体,产生降低或升高血压的作用。同时,脑、肠、骨髓之间通过小胶质细胞、促炎性细胞因子、短链脂肪酸、造血干/祖细胞等相互联系,形成脑-肠-骨髓轴调节网络,共同对血压进行调控。

【关键词】 肠道菌群;高血压;短链脂肪酸;脑-肠-骨髓轴;小胶质细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.005

高血压的病理生理机制较为复杂,受到环境、遗传等多种因素影响。肠道代谢活动受到体内交感神经系统的控制和支配,由肠道神经系统、肠道菌群形成的人体“第二大脑”。肠道菌群在交感神经-肠道的活动中可能对宿主血压产生调节作用,且肠道炎症反应可影响高血压的发生发展^[1]。高血压患者肠道内环境的改变,可导致肠道微生物平衡显著破坏,产生短链脂肪酸(SCFA)的细菌的丰度和种类减少,上皮屏障完整性丧失,肠道形态和渗透性发生改变,产生炎症反应。本文介绍肠道微生物在血压调节中的作用。

1 肠道细菌代谢产物与高血压

1.1 SCFA

SCFA 是肠道微生物代谢的终产物,作为膳食纤维发酵的产物,其水平与膳食纤维量有关,研究表明 SCFA 对于小鼠血压有一定调节作用^[2-4]。SCFA 的受体主要是 G 蛋白偶联受体(GPR)41、GPR43 和 GPR109,这些受体广泛分布于血管,交感神经节,肾、脾、肠的上皮细胞和免疫细胞等。SCFA 可以通过肠道上皮细胞吸收入血,经过循环系统到达靶器官或组织^[5]。静脉注射丙酸盐可导致 C57BL/6J 小鼠血压呈剂量依赖性下降,然而该效

应在 GPR41^{-/-} C57BL/6J 小鼠中减弱或消失,提示 GPR41 介导的血管舒张作用可使血压降低^[6]。GPR41 定位于血管内皮细胞^[7-9],但是 GPR41^{-/-} 小鼠可出现收缩期高血压,其与血浆中肾素无关,且不具有盐敏感性,可能是因为小鼠主动脉的胶原蛋白增加但动脉管腔直径不变,而弹性蛋白代偿性增加^[10-11]。另一方面,SCFA 可激活 GPR41,进而兴奋交感神经。研究表明,在 GPR41^{-/-} 小鼠中,去甲肾上腺素(NE)水平升高,提示 GPR41 可以通过 G $\beta\gamma$ -磷脂酶 C (PLC)/丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号转导通路,使小鼠血压明显升高^[12]。在血管平滑肌中,SCFA 的另一种 GPR 是 Olfr78,Olfr78 的小鼠会出现低血压,这提示 SCFA 可能通过 Olfr78 调整宿主血压。Olfr78 是在肾脏中表达的嗅觉受体,可感受机体的 SCFA 水平,对丙酸盐敏感,引起肾素分泌^[6,13]。肾素作为肾近球细胞合成分泌的蛋白酶,可以在血液中将肝脏合成的血管紧张素原水解成血管紧张素(Ang) I,其后续产物 Ang II 有明显的缩血管作用,可引起血压上升。2 种 G 蛋白对血压完全相反的作用可能是由于下游信号通路不同。研究表明,GRP41 可通过 G α_i 降低 cAMP 水平,而 Olfr78 则通过嗅觉相关的 AC3 和 Golf 降低 cAMP 水平^[14-15]。上述两种 G 蛋白被相同的刺激激活,却具有完全不同的半数效应浓度(EC₅₀)。其中 GPR41 具有相对较低的 EC₅₀,当 SCFA 在基础水平时也能部分激活,因此有利于降低血压;而 Olfr78 具有相对较高的 EC₅₀,在 SCFA 水平显著上升时才被激活^[11]。两者相互拮抗的作

基金项目:国家自然科学基金(81274173,81673671)

作者单位:100069 北京,首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系(杨泽俊,王田田,徐敬东),形态学实验中心(尚宏伟,路欣),机能实验中心(李利生)

通信作者:徐敬东,E-mail:xujingdong@163.com

用在血压调解中不可或缺^[13]。

1.2 乳酸菌发酵产物

长期高盐饮食可引发高血压。高盐饮食会扰乱肠道微生物固有平衡,使乳酸菌丰度降低,促进辅助性 T 细胞 17(Th17)的产生进而引发炎症反应,破坏人体的自身免疫功能,导致血压升高。在小鼠中,通过灌胃补充乳酸菌可以起到治疗高盐饮食导致的高血压的效果^[16]。肾素-血管紧张素系统(RAS)是人体主要的血压调节系统。有研究表明,RAS 受乳酸菌代谢产物调控。当乳酸通过某些乳酸菌发酵时,酪蛋白被降解成生物活性三肽,即异亮氨酸-脯氨酸-脯氨酸(LPP),而 LPP 对 RAS 具有一定的抑制作用^[17]。某些乳酸菌代谢产物会与血管紧张素转化酶(ACE)竞争受体,ACE 在活性受到抑制时,不能将 Ang I 转化为 Ang II,导致 RAS 调节途径受阻,血压降低^[18-19]。

2 肠道细菌的脑-肠-骨髓轴与高血压

人体肠道中大约有 1 亿个神经元,它们构成了肠道神经系统。肠道神经系统与中枢神经系统既相互独立又相互依存。大多数焦虑或抑郁患者往往伴随胃肠道功能异常的现象。肠道和脑、骨髓相互作用,影响高血压的发生发展相关。

2.1 高血压中脑-肠的调节关系

肠-脑轴为循环反馈环路。肠道微生物及其产物可影响交感神经的激活以及神经炎症反应的发生^[20-21]。

小胶质细胞是中枢神经系统中的固有免疫细胞,可识别、吞噬病原体,加工提呈抗原,启动适应性免疫。激活的小胶质细胞表现出双相作用,抗炎性 M2 小胶质细胞可促进有益修复,促炎性 M1 小胶质细胞可造成有害损伤^[22-23]。M1 小胶质细胞对中枢的神经炎症反应和氧化应激具有重要作用,参与高血压的形成^[24-25]。Shi 等^[26]发现用 Ang II 处理大鼠脑室旁核(PVN),小胶质细胞的数量增加 23 倍。脑小胶质细胞的特异性缺失可降低 Ang II 诱导的高血压^[25]。上述研究表明小胶质细胞与高血压的重要关系。

用益生菌梭菌治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)大鼠可以改善由 OSA 诱发的大鼠肠道生态失调,促进上皮细胞修复、黏液屏障增加以及小胶质细胞的激活^[27]。而化学修饰的四环素(CMT-3)可通过抑制小胶质细胞激活显著降低 Ang II 诱导

的高血压,且能促进肠道菌群多样性^[28]。与之相反,无菌小鼠则出现小胶质细胞减少,小胶质细胞中与成熟活化有关的细胞因子如 CD44、CD62L、MHC II 等也发生改变^[29]。SCFA 是调节小胶质细胞成熟、形态和功能的关键分子,可影响机体免疫调控和中枢神经系统功能^[29-30]。在小胶质细胞炎症反应模型中使用 SCFA 可以促进脂多糖(LPS)刺激的白细胞介素(IL)-6 的表达及分泌^[31]。由此可见,肠道微生物通过其代谢产物调节小胶质细胞,进而参与高血压的发病。

2.2 高血压中肠-骨髓的调节关系

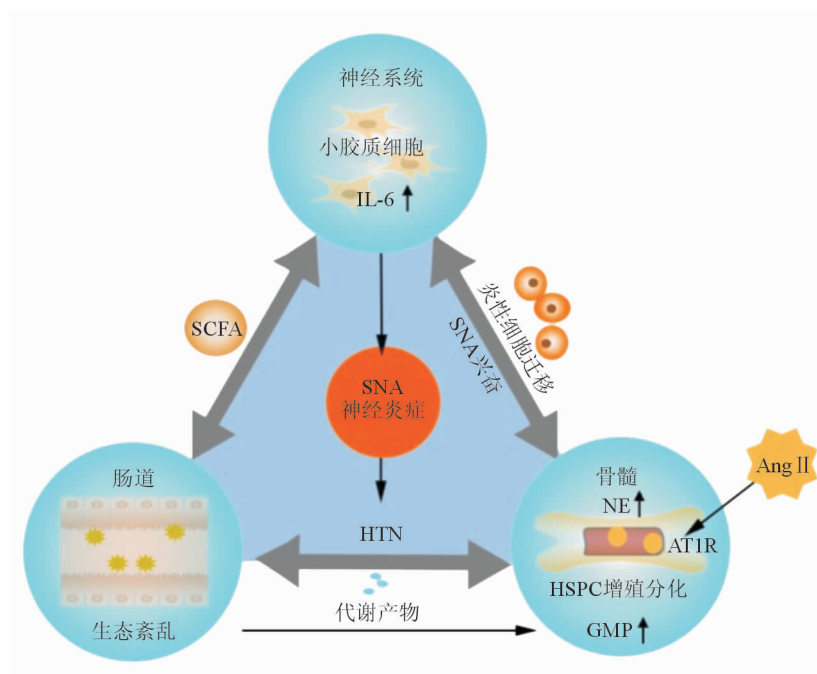
肠道细菌和组成变化可以影响外周免疫细胞、造血干/祖细胞(HSPC)的数量和比例。厚壁菌门与拟杆菌的比例(F:B)已被证明是肠道营养不良的标志物^[32]。研究表明,自发性高血压大鼠(SHR 大鼠)肠道微生物群的组成与血压正常的 WKY 大鼠不同,F:B 增加了 5 倍,肠道菌群多样性明显降低^[33]。肠道炎症反应与 Th17 细胞有关,Th17 细胞释放的 IL-17 对于高血压具有重要作用^[34-35]。肠道炎症反应可导致肠道生态改变,继而影响肠道微生物的代谢,而高血压中表现出的肠道生态失常可能与增加的交感神经活动一起作用于骨髓,通过促进骨髓祖细胞(BMPC)和其他促炎性细胞的生成以及减少血管生成调节骨髓细胞活性^[36]。研究发现,GF 小鼠的脾巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞等先天性免疫细胞存在缺陷,微生物群可通过驱动卵黄囊衍生的巨噬细胞的扩增以及增强骨髓粒-单核细胞系祖细胞(GMP)的数量和分化潜能,促进骨髓稳态^[37]。上述研究提示肠道微生物对骨髓的影响,BMPC 分化为巨噬细胞或小胶质细胞,引起炎症反应,影响高血压的形成^[38](见图 1)。

2.3 高血压中脑-骨髓的调节关系

心血管系统对中枢炎症反应及血液中促炎性细胞因子的调节与交感神经系统活动增强有关^[1,39]。通过对 SHR 大鼠股骨交感神经的研究发现,当交感神经激活时,骨髓中 NE 的水平升高,骨髓和血液中炎性细胞增加^[36,40]。推测可能是交感神经通过 NE 能神经纤维将 NE 释放至骨髓,进而促进 HSPC 增殖与分化^[41]。Ang II 可诱导基质细胞产生集落刺激因子(CSF),通过直接作用调节骨髓中的 HSPC 增殖,并通过 CCR2⁺ HSPC 促进脾脏中炎性单核细胞的生成^[42]。重组酶激活基因 1

(Rag-1)^{-/-} 小鼠缺乏 T 细胞和 B 细胞,为其输注中低剂量 Ang II,可见 Ang II 升高血压效应显著减弱,但是当 Rag-1^{-/-}小鼠接受 T 细胞而不是 B 细胞的过继转移时,高血压和血管功能障碍改善,提示 T 淋巴细胞可能在中枢神经系统兴奋性、血管平滑肌伸缩性等因素致血压升高的过程中发挥作用^[43-44]。在 SHR 大鼠中,骨髓来源的促炎性细胞和细胞因子,如小胶质细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞和 IL-1β、γ 干扰素(IFN-γ)、CSF2 等增加,促炎性细胞迁移至交感神经系统后可引起细胞炎症反应,口服米诺环

素可通过减弱外周和中枢炎性反应产生抗高血压的效果。这种骨髓来源的促炎性细胞向 SHR 大鼠交感神经系统的渗透增加与中枢神经系统中趋化因子 CCL2 水平增加有关^[45]。上述研究说明,Ang II 诱导的 CCR2⁺ HSPC 和 BMPC 的增加可兴奋交感神经,进而促进血管炎性反应、神经炎症反应和高血压的发展。因此,脑-肠-骨髓通过相互作用构成脑-肠-骨髓轴调节网络,共同对高血压进行调控(见图 1)。



注:SCFA 为短链脂肪酸;HTN 为高血压;HSPC 为骨髓造血干/祖细胞;SNA 为交感神经活动;NE 为去甲肾上腺素;GMP 为骨髓粒-单核细胞系祖细胞;AT1R 为血管紧张素 II 1 型受体;Ang II 为血管紧张素 II

图 1 脑-肠-骨髓轴调节网络模式图

3 结论

肠道微生物和高血压之间关系密切。一方面,人体肠道内的微生物可产生自身代谢物质如 SCFA 等,这些代谢产物通过肠道上皮细胞进入循环,作用于体内其他组织或细胞上的特定受体,从而对血压产生调节作用;另一方面,脑-肠-骨髓轴形成三角形调节网络,共同影响血压的调控。由此可见,通过药物或日常饮食调节肠道菌群,可能会在一定程度上调节血压变化。

参 考 文 献

[1] Xue B, Yu Y, Zhang Z, et al. Central renin-angiotensin system activation and inflammation induced by high-fat diet sensitize angiotensin II-elicited hypertension[J]. Hypertension, 2016, 67(1):163-170.

[2] Honour J. The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension[J]. Endocrinology, 1982, 110(1): 285-287.

[3] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nat Med, 2014, 20(2):159-166.

[4] Yang T, Magee KL, Colon-perez LM, et al. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. Acta Physiol (Oxf), 2019, 226(2):e13256.

[5] Wanchai K, Pongchaidecha A, Chatsudhipong V, et al. Role of gastrointestinal microbiota on kidney injury and the obese condition[J]. Am J Med Sci, 2017, 353(1):59-69.

[6] Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory

- receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(11):4410-4415.
- [7] Touyz RM, Camargo LL. Microglia, the missing link in the brain-gut-hypertension axis[J]. *CircRes*, 2019, 124(5):671-673.
- [8] Mortensen FV, Nielsen H, Mulvany MJ, et al. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries[J]. *Gut*, 1990, 31(12):1391-1394.
- [9] Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(13):11312-11319.
- [10] Natarajan N, Hori D, Flavahan S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(11):826-834.
- [11] Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4):25.
- [12] Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(19):8030-8035.
- [13] Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation[J]. *Gut microbes*, 2014, 5(2):202-207.
- [14] Pluznick JL, Zou DJ, Zhang X, et al. Functional expression of the olfactory signaling system in the kidney[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(6):2059-2064.
- [15] Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4):2343-2350.
- [16] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease[J]. *Nature*, 2017, 551(7682):585-589.
- [17] Siltari A, Kivimäki AS, Ehlers PI, et al. Effects of milk casein derived tripeptides on endothelial enzymes in vitro; a study with synthetic tripeptides[J]. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(10):477-481.
- [18] 李僖文, 孙洁. 肠道菌群与心血管病关系的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(26):99-102.
- [19] 黄源春, 谭学瑞. 肠道菌群与心血管疾病相关:现状与未来[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(1):31-42.
- [20] Pålsson J, Ricksten SE, Delle M, et al. Changes in renal sympathetic nerve activity during experimental septic and endotoxin shock in conscious rats[J]. *Circ Shock*, 1988, 24(2):133-141.
- [21] Martinez C, González-Castro A, Vicario M, et al. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome[J]. *Gut Liver*, 2012, 6(3):305-315.
- [22] Franco R, Fernández-Suárez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 131:65-86.
- [23] Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, et al. Within the brain: the renin angiotensin system[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):876.
- [24] Hu L, Zhang S, Wen H, et al. Melatonin decreases M1 polarization via attenuating mitochondrial oxidative damage depending on UCP2 pathway in prorenin-treated microglia[J]. *Plos one*, 2019, 14(2):e0212138.
- [25] Shen XZ, Li Y, Li L, et al. Microglia participate in neurogenic regulation of hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 66(2):309316.
- [26] Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension [J]. *Hypertension*, 2010, 56(2):297-303.
- [27] Ganesh BP, Nelson JW, Eskew JR, et al. Prebiotics, probiotics, and acetate supplementation prevent hypertension in a model of obstructive sleep apnea[J]. *Hypertension*, 2018, 72(5):1141-1150.
- [28] Sharma RK, Yang T, Oliveira AC, et al. Microglial cells impact gut microbiota and gut pathology in angiotensin II-induced hypertension[J]. *Circ research*, 2019, 124(5):727-736.
- [29] Erny D, Hraběde Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):965-977.
- [30] Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(9):509-518.
- [31] Huuskonen J, Suuronen T, Nuutinen T, et al. Regulation of microglial inflammatory response by sodium butyrate and short-chain fatty acids[J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(5):874-880.
- [32] Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(1):73-83.
- [33] Durgan DJ. Obstructive sleep apnea-induced hypertension: role of the gut microbiota[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4):35.
- [34] Kayama H, Takeda K. Functions of innate immune cells and commensal bacteria in gut homeostasis[J]. *J Biochem*, 2016, 159(2):141-149.
- [35] Norlander AE, Saleh MA, Kamat NV, et al. Interleukin-17A regulates renal sodium transporters and renal injury in angiotensin II-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2016, 68(1):167-174.
- [36] Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ, et al. Brain-gut-bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics[J]. *Circ Res*, 2016, 118(8):1327-1336.
- [37] Khosravi A, Yáñez A, Price JG, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection[J]. *Cell*

- Host Microbe, 2014, 15(3):374-381.
- [38] Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats [J]. *Physiol Genomics*, 2017, 49(2):96-104.
- [39] Wei SG, Yu Y, Zhang ZH, et al. Proinflammatory cytokines upregulate sympathoexcitatory mechanisms in the subfornical organ of the rat[J]. *Hypertension*, 2015, 65(5):1126-1133.
- [40] Zubcevic J, Jun JY, Kim S, et al. Altered inflammatory response is associated with an impaired autonomic input to the bone marrow in the spontaneously hypertensive rat [J]. *Hypertension*, 2014, 63(3):542-550.
- [41] Afan AM, Broome CS, Nicholls S E, et al. Bone marrow innervation regulates cellular retention in the murine haemopoietic system[J]. *Br J Haematol*, 1997, 98 (3): 569-577.
- [42] Rodgers KE, Xiong S, Steer R, et al. Effect of angiotensin II on hematopoietic progenitor cell proliferation[J]. *Stem Cells*, 2000, 18(4):287-294.
- [43] Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension[J]. *Adv Physiol Educ*, 2014, 38(1):20-24.
- [44] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (10): 2449-2460.
- [45] Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 117(2):178-191.
- (收稿:2019-10-19 修回:2020-11-17)
(本文编辑:胡晓静)

~~~~~  
(上接第 16 页)

- [29] Raffort J, Hassen-Khodja R, Jean-Baptiste E, et al. Relationship between metformin and abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(3):1056-1062.
- [30] Chen Y, Su X, Qin Q, et al. Metformin inhibited homocysteine-induced upregulation of endothelin receptors through the Sirt1/NF- $\kappa$ B signaling pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 124:106613.
- [31] Li B, Po SS, Zhang B, et al. Metformin regulates adiponectin signalling in epicardial adipose tissue and reduces atrial fibrillation vulnerability[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (14):7751-7766.
- [32] Li J, Li B, Bai F, et al. Metformin therapy confers cardioprotection against the remodeling of gap junction in tachycardia-induced atrial fibrillation dog model[J]. *Life Sci*, 2020, 254:117759.
- (收稿:2020-06-05 修回:2020-10-22)  
(本文编辑:胡晓静)