

肠道菌群失调与动脉粥样硬化相关心血管疾病

张艳达 贺治青 黄帅波 吴宗贵 梁 春

【摘要】 肠道菌群失调对动脉粥样硬化相关心血管疾病有重要影响。心血管疾病的诸多危险因素,如高脂血症、肥胖、2 型糖尿病和高血压均与肠道菌群失调密切相关,同时肠道菌群还可通过与环境因素和遗传因素的交互作用而间接影响动脉粥样硬化疾病的进展。因此,纠正肠道菌群失调可能作为治疗心血管疾病的新策略。

【关键词】 肠道菌群失调;高脂血症;2 型糖尿病;高血压;动脉粥样硬化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.01.003

目前,心血管病死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位,农村为 44.8%,城市为 41.9%。心血管疾病已成为重大的公共卫生问题,其防治工作刻不容缓^[1-2]。

人类肠道至少含有 1 000 种菌群,共计超过 100 万亿个细菌^[3]。饮食习惯、生活方式、卫生习惯、遗传因素、抗菌药的使用等都会影响肠道菌群的种类和丰富度^[4-5],同时其在体数量和比例呈现动态改变。研究显示,肠道菌群失调与动脉粥样硬化相关心血管疾病的发生密切相关。

肠道菌群失调泛指肠道菌群结构、组成、数量、比例等发生改变,既往认为仅与感染性疾病密切相关。近年来的一系列研究发现它还参与了炎症性和代谢性疾病的发生和进展。尽管人类肠道细菌多种多样,但是某些菌属是共有的,厚壁菌门和拟杆菌门两大类占人体肠道菌群总数的 80%~90%^[6],提示肠道菌群可能与人类健康密切相关^[7]。除感染性疾病外,针对炎症性和代谢性疾病的动物模型和人体研究证实,在上述病理状态下存在肠道菌群失调,如肠易激综合征(IBS)。Zhuang 等^[8]发现,中国 IBS 患者肠道双歧杆菌和乳酸菌较正常人群显著减少,而大肠杆菌和肠杆菌显著增多。

降脂药已物被广泛应用于动脉粥样硬化相关心血管疾病的治疗。但是即使将血浆低密度脂蛋白控制到正常水平,仍有至少 50% 的心血管危险因

素存在^[9],表明动脉粥样硬化斑块形成除血脂紊乱因素外还受其他因素影响^[10]。研究发现,肠道菌群代谢产物三甲胺(TMA)和氧化三甲胺(TMAO)可促进人和小鼠的动脉粥样硬化斑块形成^[11]。

1 肠道菌群与心血管疾病危险因素的相关研究

1.1 肠道菌群失调与血脂紊乱

Velagapudi 等^[12]通过小鼠实验发现,肠道菌群不仅可以影响宿主的能量代谢,还可影响宿主的血脂水平。Fu 等^[13]初步阐明了与血脂变化相关的微生物种类,即厚壁菌门和拟杆菌门。肠道菌群丰富度与体质指数(BMI)和三酰甘油水平呈负相关,与高密度脂蛋白水平呈正相关,然而,其与低密度脂蛋白和胆固醇水平的相关性弱;另一方面,肠道菌群与血脂的相关性在某种程度上较少受宿主 BMI 和遗传因素的影响^[13]。

目前已知肠道菌群调节血脂水平有以下两种机制:其一可能为肠道兼性厌氧菌和厌氧菌通过改变胆汁酸代谢的成分和颗粒大小,进而影响后续代谢过程,导致血脂水平改变^[13];另一机制则涉及定植于盲肠和近端结肠的厌氧菌,它们将不可消化的碳水化合物(膳食纤维)发酵为短链脂肪酸,如丙酸盐和丁酸盐等,上述短链脂肪酸可被肠道直接吸收,通过 G 蛋白耦联受体(GPR)41 和 43 调节外周组织的能量代谢和胰岛素敏感性^[14]。

1.2 肠道菌群失调与肥胖

Turnbaugh 等^[15]发现,将肥胖大鼠的肠道菌群移植到无菌大鼠,可导致后者体质量明显增加;而将体型纤瘦小鼠的肠道菌群移植给无菌大鼠,则无此作用。还有研究表明,肥胖人群肠道的厚壁菌比例较纤瘦者显著升高,而拟杆菌则呈现相反的趋

基金项目:国家自然科学基金(81130065,2014ZX09301307-016,81473445,81400336,91539118);上海市科委中医引导性项目(15401931500)

作者单位:200003 上海长征医院心血管内科

通信作者:梁 春,Email:chunliangliang@hotmail.com

势^[16]。肠道菌群多样性减少被认为是导致新陈代谢异常的重要原因之一^[17],进一步揭示了肠道菌群失调与肥胖的密切关系。

肠道菌群参与食物的消化、吸收、代谢和维生素合成等过程。肠道菌群可将膳食纤维、抗性淀粉等发酵为短链脂肪酸。同时短链脂肪酸的受体 GPR41、GPR43 也存在于脂肪组织中,上述受体被激活后可显著上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 的转录水平,从而促进脂肪细胞分化,抑制脂质的沉积,进而影响体质量^[17]。纠正肠道菌群失调,增加肠道菌群丰富度有可能成为对抗肥胖的新手段。

1.3 肠道菌群失调与 2 型糖尿病

Tolhurst 等^[18]发现,丁酸可激活 GPR41 和 GPR43 受体,并促进胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 分泌(分泌 GLP-1 的细胞主要位于回肠末端和结肠),从而保护胰岛 β 细胞功能不受破坏、促进胰岛素分泌和增强胰岛素敏感性。丁酸还具有抗炎作用:保护肠道上皮屏障不受破坏;抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-12 等促炎性因子释放;促进抗炎性因子 IL-10 释放^[19-20]。随着研究的深入,人们发现不同的肠道代谢的酸性物质,其病理生理作用不尽相同。Perry 等^[21]发现,给予小鼠高脂、高热量饮食,可促使肠道菌群代谢产物醋酸增多,而增高的醋酸可激活副交感神经系统,刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素,进而引起胃饥饿素分泌增多、摄食增多、肥胖、胰岛素抵抗等一系列代谢紊乱。这表明通过纠正上述肠道菌群紊乱,可能改变体内相关酸性代谢产物含量,延缓或者逆转 2 型糖尿病的进展。

1.4 肠道菌群失调与高血压

Yang 等^[22]发现,在慢性血管紧张素 II 诱导高血压大鼠模型肠道内,厚壁菌与拟杆菌比例显著升高,而予以口服米诺环素 4 周后,厚壁菌与拟杆菌比例明显降低,同时上述高血压模型大鼠的平均动脉血压显著下降。

肠道菌群的发酵产物短链脂肪酸可激活 GPR41、GPR43、嗅觉受体 78 (Olf78)。Olf78 被激活后可使入球小动脉的肾素释放增多,从而促进血压升高,此升压作用又可被激活后的 GPR43 的舒血管作用抵消。而激活后的 GPR41 可通过兴奋交感神经使能量消耗增加,这也会导致血压升高^[23]。同时,肠道菌群可影响宿主的固有免疫、炎症反应、

细胞增殖和代谢,并最终对血压产生影响。

2 肠道菌群失调与动脉粥样硬化

肠道菌群失调在动脉粥样硬化发生过程中起着重要作用,其可通过与环境因素和遗传因素交互作用,间接影响动脉粥样硬化疾病的进展。肠道菌群参与生命早期肠道免疫的形成,而机体的慢性感染可促进动脉粥样硬化发生、发展。肠道菌群代谢产物,如短链脂肪酸、多酚、甲胺等对动脉粥样硬化也有不可忽视的影响。肠道菌群可将胆碱类物质代谢为 TMA,经肠道吸收入血进入肝脏后,TMA 在黄素单氧酶的催化下转变为 TMAO,而 TMAO 促进动脉粥样硬化发展。在饲料中添加胆碱或左旋肉碱的 ApoE 基因敲除小鼠较未添加者主动脉根部动脉粥样硬化斑块更加显著。但是,无菌小鼠或经抗生素处理过的小鼠病变负荷显著减轻^[24]。进一步研究发现,肠道菌群可调控宿主体内大约 10% 的可转录基因表达,而这些被调控的基因大多与免疫、增殖、代谢相关^[25]。肠道菌群可影响宿主的新陈代谢、免疫反应和炎症反应,而宿主的基因型、表观遗传、饮食习惯和生活方式又对肠道菌群的组成起着决定性的作用^[26]。因此,动脉粥样硬化相关心血管疾病受环境因素和遗传因素的双重影响,而肠道菌群参与整个过程^[26]。

3 纠正肠道菌群失调可作为治疗动脉粥样硬化的新靶点

肠道菌群失调参与代谢性和炎症性疾病的发生和进展,因此保持肠道菌群稳态尤为重要,纠正肠道菌群失调是预防和治疗动脉粥样硬化的新靶点。

目前纠正肠道菌群失调有如下方法。(1)粪微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT),即将经过处理的健康人肠道微生物转移至患者肠道内。我国东晋时期的葛洪在其所著的《肘后备急方》中记载了用粪清治疗食物中毒和严重腹泻的病例。FMT 已成为治疗成人难辨梭状芽孢杆菌感染的重要方法^[27],其潜在临床干预对象也已从控制艰难梭菌感染,扩大到 IBS、自身免疫性疾病等^[28-29]。FMT 用于治疗动脉粥样硬化相关心血管疾病的动物实验的结果是令人鼓舞的^[30],但动物模型与人体存在诸多差异。此外 FMT 干预还需选择合适的供体,以避免无效移植和医源性感染^[31]。如何长期保持菌群活力的问题仍有待解决。肠道菌群移植介导心血管系统保护的确切机制还不清楚,临床有效

转化仍需进一步的研究和探索。(2)中医调理,如灵芝等可促进梭状菌增殖^[32]。中医药除汤剂外,还有很大一部分难溶于水,这些物质中含有的鞣质成分可通过改变肠道菌群而发挥作用^[33];针灸也可改善肠道蠕动功能^[34]。(3)补充益生元,促进肠道内益生菌生长,抑制有害菌群增殖。(4)口服益生菌制剂,直接补充有益的活菌^[35]。(5)饮食调节,多食用富含膳食纤维的食物有助于促进肠道益生菌生长,抑制有害菌生长^[36]。

总之,肠道菌群失调与动脉粥样硬化危险因素如高脂血症、肥胖、2 型糖尿病及高血压密切相关。肠道菌群失调不仅对这些危险因素有影响,还协同环境因素和遗传因素共同影响动脉粥样硬化相关疾病的进展和转归。

参 考 文 献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7):617-622.
- [2] 高润霖.《中国心血管病报告 2014》(心血管病危险因素部分)[J]. 中华医学信息导报, 2015, 30(16):15.
- [3] Allayee H, Hazen SL. Contribution of gut bacteria to lipid levels; another metabolic role for microbes [J]. Circ Res, 2015, 117(9):750-754.
- [4] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. Science, 2011, 334(6052):105-108.
- [5] Milani C, Ferrario C, Turrone F, et al. The human gut microbiota and its interactive connections to diet[J]. J Hum Nutr Diet, 2016, 29(5):539-546.
- [6] 任广旭,蔡少伦,黄家章,等. 饮食调节肠道肥胖相关菌群的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(3):213-216.
- [7] Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota[J]. Science, 2013, 341(6141):1237439.
- [8] Zhuang X, Xiong L, Li L, et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(1):28-38.
- [9] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. N Engl J Med, 2008, 359(21):2195-2207.
- [10] 韩旭,龙明智. PCSK9 在血脂调节中的进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(3):176-178.
- [11] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. Nature, 2011, 472(7341):57-63.
- [12] Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice[J]. J Lipid Res, 2010, 51(5):1101-1112.
- [13] Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids[J]. Circ Res, 2015, 117(9):817-824.
- [14] 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.
- [15] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature, 2006, 444(7122):1027-1031.
- [16] Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota[J]. Metabolism, 2016, 65(1):48-65.
- [17] Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Stavrou G. Bacteria and obesity: the proportion makes the difference[J]. Surgery Curr Res, 2013, 3(5):152.
- [18] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. Diabetes, 2012, 61(2):364-371.
- [19] Jeraldo P, Hernandez A, Nielsen HB, et al. Capturing one of the human gut microbiome's most wanted: reconstructing the genome of a novel butyrate-producing, clostridial scavenger from metagenomic sequence data [J]. Front Microbiol, 2016, 7:783.
- [20] Tanaka S, Yamamoto K, Yamada K, et al. Relationship of enhanced butyrate production by colonic butyrate-producing bacteria to immunomodulatory effects in normal mice fed an insoluble fraction of brassica rapa L [J]. Appl Environ Microbiol, 2016, 82(9):2693-2699.
- [21] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. Nature, 2016, 534(7606):213-217.
- [22] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(6):1331-1340.
- [23] 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.
- [24] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. Nature, 2011, 472(7341):57-63.
- [25] Sommer F, Nookaew I, Sommer N, et al. Site-specific programming of the host epithelial transcriptome by the gut microbiota[J]. Genome Biol, 2015, 16:62.
- [26] Org E, Mehrabian M, Lusis AJ. Unraveling the environmental and genetic interactions in atherosclerosis: central role of the gut microbiota[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(2):387-399.
- [27] Walia R, Kunde S, Mahajan L. Fecal microbiota transplantation in the treatment of refractory clostridium

- difficile infection in children: an update [J]. Curr Opin Pediatr, 2014, 26(5):573-578.
- [28] Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies[J]. Gastroenterology, 2014, 146(6):1554-1563.
- [29] Singh B, Qin N, Reid G. Microbiome regulation of autoimmune, gut and liver associated diseases [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2015, 14(2):84-93.
- [30] Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} Mice [J]. Circulation, 2016, 133(24):2434-2446.
- [31] Yamashita T, Kasahara K, Emoto T, et al. Intestinal immunity and gut microbiota as therapeutic targets for preventing atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. Circ J, 2015, 79(9):1882-1890.
- [32] Chen F, Wen Q, Jiang J, et al. Could the gut microbiota reconcile the oral bioavailability conundrum of traditional herbs? [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179:253-264.
- [33] 周本宏, 松长青, 姜 珊, 等. 地榆鞣质提取物的抗菌活性及对金黄色葡萄球菌的抑菌机制研究[J]. 中国药师, 2016, 19(3):464-469.
- [34] 李成刚, 黄 彬, 关 玲, 等. 针灸对胰十二指肠切除术后患者免疫及胃肠功能影响的研究[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(9):1-3.
- [35] Verbeke KA, Boesmans L, Boets E. Modulating the microbiota in inflammatory bowel diseases: prebiotics, probiotics or faecal transplantation? [J]. Proc Nutr Soc, 2014, 73(4):490-497.
- [36] Singh V, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Gut microbiome as a novel cardiovascular therapeutic target [J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 27:8-12.
- [37] Chakravartty S, Tassinari D, Salerno A, et al. What is the mechanism behind weight loss maintenance with gastric bypass? [J]. Curr Obes Rep, 2015, 4(2):262-268.

(收稿:2016-07-22 修回:2016-10-12)

(本文编辑:丁媛媛)

《国际心血管病杂志》2017 年征订启事

《国际心血管病杂志》(原名:国外医学·心血管疾病分册)是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、卫生系列高级职称评审核心期刊和华东地区优秀期刊。《国际心血管病杂志》设综述、基础研究、临床研究、经验交流、短篇论著、病例报告等栏目。办刊宗旨为:执行党和国家的卫生工作政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,及时反映国内外心血管领域临床、科研、防治工作的重大进展,促进国内外心血管领域学术交流,服务于心血管专业的中高级临床、教学和科研工作者。

《国际心血管病杂志》为双月刊,逢单月 25 日出版,大 16 开本,全国各地邮局订购,邮发代号 4-188。

定价 12.0 元/期,全年 72.0 元。编辑部常年接受个人邮购,免收邮费。

地址:200031,上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

电话:021-33262055

Email:xin_xg@aliyun.com