

· 肠道微生物 ·

【编者按】目前,肠道生态的研究及应用已成为精准医疗大环境下的一股重要洪流。肠道生态作为人类的“第二基因组”,与宿主的健康及众多疾病的发生、发展密切相关。近年来有关肠道生态与疾病关系的研究表明,肠道生态失衡会导致菌群结构紊乱,扰乱宿主基础代谢过程,进而参与冠心病、高血压、心力衰竭等心脑血管疾病的发生发展;此外,肠道生态在儿童相关疾病中的应用也备受临床关注。本期“肠道生态”专栏中马如超等综述了肠道生态与冠心病关系的研究进展,吴晶晶等综述了肠道生态与高血压关系的研究进展,施娟综述了肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究进展,为肠道生态用于治疗冠心病、高血压、儿童呼吸系统疾病提供参考。敬请关注!

肠道生态与冠心病关系的研究进展

马如超¹, 吴晶晶², 闫波^{2,3}

【摘要】近年来冠心病(CHD)发病率及病死率呈现逐年上升趋势,已成为全球范围内重大公共卫生问题之一。冠心病是由遗传因素和环境因素共同作用所致,但其确切发病机制尚未完全明确。近年研究表明,肠道生态在CHD的发生发展过程中发挥着重要作用,肠道生态失衡可导致菌群结构紊乱并扰乱宿主基础代谢,进而诱发CHD。笔者通过检索相关文献,旨在综述肠道生态与CHD的关系。

【关键词】冠心病;肠道生态;综述

【中图分类号】R 541.4 【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.002

马如超, 吴晶晶, 闫波. 肠道生态与冠心病关系的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(8): 6-9. [www.syxnf.net]

MA R C, WU J J, YAN B. Research progress on relationship between intestinal microecology and coronary heart disease[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(8): 6-9.

Research Progress on Relationship between Intestinal Microecology and Coronary Heart Disease MA Ru-chao¹, WU Jing-jing², YAN Bo^{2,3}

1. Qilu Medical College of Shandong University, Jinan 250012, China

2. School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining 272000, China

3. The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272000, China

Corresponding author: YAN Bo, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

【Abstract】In recent years, the morbidity and fatality rate of coronary heart disease significantly increased year by year, which was one of major public health problems now. Coronary heart disease was caused by genetic factors and environment factors, but the exact pathogenesis was not completely clear yet. Recent studies showed that, intestinal microecology plays an important role in the occurrence and development of coronary heart disease, it may result in disorders of microbial community structure and basal metabolism of hosts, and then lead to coronary heart disease. This paper reviewed pertinent literatures to discuss the relationship between intestinal microecology and coronary heart disease.

【Key words】Coronary disease; Intestinal microecology; Review

冠心病(CHD)是指冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞导致的心肌缺血缺氧或坏死性心脏病,又称为缺血性心脏病^[1],其传统危险因素主要为年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、CHD家族史、血脂异常、肥胖等^[2]。肠道生态是人体最主要、复杂的微生态系统,其作为动态平衡的微环境,

可参与机体的新陈代谢^[3]。近年来有研究发现,CHD患者肠道生态与健康对照者存在一定差异^[4],且肠道生态失衡会引起或促进CHD发生发展,如肠源性内毒素在CHD的发生发展中具有重要作用^[5],提示肠道生态与CHD有关。目前,肠道生态在CHD的诊断、治疗中的作用仍是临床研究热点。笔者通过检索相关文献,旨在综述肠道生态与CHD的关系。

1 肠道生态概述

人体内的肠道微生物数量约100万亿个,超过自身细胞总数的10倍以上,是人体的“第二基因组”。作为人体最重要、

1.250012 山东省济南市, 山东大学齐鲁医学院
2.272000 山东省济宁市, 济宁医学院临床医学院
3.272000 山东省济宁市, 济宁医学院附属医院
通信作者: 闫波, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

复杂的微生态系统,肠道微生物群落结构是人类遗传及代谢多样性的原因之一。临床研究表明,肠道微生物不仅可以分解体内有毒物质、参与肠上皮细胞生长和分化、调节炎症及免疫系统,还参与了宿主营养物质的消化、吸收、代谢^[4];此外,其还受宿主遗传、饮食等因素影响^[5-7]。因此,有学者认为肠道微生态将有助于揭示疾病的发生发展过程,其被认为是人体被遗忘的“器官”^[8]。目前临床研究已发现,肠道微生态与动脉粥样硬化^[5]、高血压^[9]、心肌梗死^[10-11]、心力衰竭^[12]、肥胖^[13]、糖尿病和肿瘤^[14]、类风湿关节炎^[7]等疾病有关。

传统微生物分离常需要体外培养,但部分肠道微生物在离体条件下无法培养,故研究肠道微生态需要一种新的培养、分离方法^[15-16]。宏基因组学技术可以避开传统微生物分离培养方法,可直接从环境中分离出基因组序列,最大限度地挖掘微生物资源,是寻找新基因、开发新生物活性物质、研究群落中微生物多样性的新途径,常见方法包括依赖功能驱动筛选和依赖序列驱动筛选。依赖功能驱动筛选是从宏基因组文库中筛选新型酶基因,以目标基因表达产物的活性测定为基础筛选;依赖序列驱动筛选是基于基因序列本身进行的筛选方法,以序列相似性为基础,根据已知功能的基因序列设计探针或聚合酶链式反应(PCR)引物,通过核酸杂交或PCR扩增而筛选具有目标序列的克隆子^[16-17]。

2 肠道微生态与 CHD 的关系

近年研究发现,动脉粥样硬化斑块中存在大量肠道微生物 DNA,提示肠道微生态参与动脉粥样硬化斑块形成^[18]。WU 等^[19]采用高通量测序发现,心肌梗死兔模型肠道微生态丰富度与正常兔存在差异,且互养菌门、螺旋体门等菌群数量大于正常兔,提示肠道微生态与心肌梗死有关。肥胖和血脂异常是 CHD 的重要危险因素。FEI 等^[13]将肥胖患者体内菌群移植于无菌小鼠体内发现,无菌小鼠体质量增加,提示肠道菌群与肥胖有关。益生菌被认为是一种对身体健康有利的菌群,包括乳酸杆菌、双歧杆菌等,其可以改变肠道微生态,常被用于治疗胃肠道疾病。近期研究发现,益生菌具有降低血脂等作用^[20],与荟萃分析结果一致^[11],提示肠道微生态与脂代谢有关。笔者认为肠道微生态可直接或间接参与 CHD 的发生发展。

3 CHD 的发病机制

CHD 主要由冠状动脉粥样硬化斑块破裂引起心肌缺血缺氧所致。动脉粥样硬化斑块形成是一种慢性炎症反应,主要表现为动脉管壁粥样硬化斑块形成、管腔变窄、弹性丧失,最终引起不良心血管事件,如心肌梗死、脑梗死等^[21]。目前研究认为动脉粥样硬化发病机制较多,如脂质浸润^[22]、血栓形成并激活^[23]、平滑肌细胞钙化^[22]、内皮细胞损伤^[24-25]等,而主流观点较认可脂质浸润:低密度脂蛋白(LDL)的氧化修饰触发内皮细胞释放细胞间黏附分子、巨噬细胞蛋白,单核细胞通过血管内膜募集到被修饰的 LDL,巨噬细胞通过表达清道夫受体 SR-A I 和 CD₃₆ 而吞噬更多被修饰的 LDL,

最终变成泡沫细胞,泡沫细胞程序性死亡或坏死又会吸引更多巨噬细胞,从而形成具有较大脂核的斑块;同时,坏死的泡沫细胞还可释放细胞因子,促使血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)增殖、迁移至内膜,VSMCs 释放细胞外基质、胶原而形成纤维帽,早期形成的纤维帽具有稳定斑块等作用,后期巨噬细胞释放的细胞外基质金属蛋白酶 9(MMP-9)可水解斑块纤维帽,导致斑块破裂、激活血小板,血小板聚集凝集成血栓,进而堵塞冠状动脉而引发心肌梗死^[22-23, 25-26]。

4 肠道微生态与 CHD 相关机制

肠道微生态作为人体微生态系统的重要组成部分,可通过不同途径影响血管慢性炎症反应,如促进泡沫细胞形成、刺激 MMP-9 释放等^[27-28]。肠道菌群可代谢产生氧化三甲胺(TMAO),而 TMAO 可预测 CHD 的发生^[29];脂多糖作为革兰阴性菌的重要组成部分,可参与 CHD 的发生;肠道微生态参与胆固醇代谢,而其代谢产物胆汁酸亦可参与 CHD 的发生发展。

4.1 TMAO TMAO 是肠道菌群代谢产物,肠道菌群将食物中的胆碱、左旋肉碱分解代谢为三甲胺,三甲胺被肝酶氧化为 TMAO 并随血液循环遍布全身^[30]。既往研究表明,血液中 TMAO 可上调巨噬细胞内的清道夫受体,促使巨噬细胞内胆固醇聚集和泡沫细胞形成,进而促进血管内斑块形成并通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和细胞核因子 κ B 通路而促进血管炎症反应^[27]。IERARDI 等^[29]研究结果显示,TMAO 与心血管疾病发生有关。KOETH 等^[31]进行的动物实验发现,TMAO 可能通过减弱胆固醇逆向转运而参与动脉粥样硬化形成。

4.2 脂多糖 脂多糖是革兰阴性菌的重要组成部分,其可通过不同途径激活炎症反应。既往研究表明,肠道菌群失调时,革兰阴性菌脂多糖成分可通过肠道进入机体,进入机体的脂多糖可激活各种炎症因子;同时,脂多糖还与 Toll 样受体结合,促进 MMP-9 表达,水解稳定斑块纤维帽的胞外基质,使斑块破裂^[28],进而引发 CHD。

4.3 胆汁酸 生理条件下,胆固醇被肝脏代谢为胆汁酸,并以胆汁形式排入肠道参与消化,在肠道内胆汁酸可经过肝肠循环重新吸收。CHARACH 等^[32]研究结果显示,CHD 患者胆汁酸排泄率低于正常对照者,提示胆汁酸排泄率与 CHD 有关。WAHLSTROM 等^[33]发现,肠道微生态对排入肠道内的胆汁酸进行生物转化,经过生物转化的胆汁酸经肝肠循环吸收入血,入血的胆汁酸可引起法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和 G 蛋白耦联受体的信号传递,进而对 CHD 的发生发展产生作用。胆固醇升高是 CHD 的重要发病原因,而胆固醇代谢受肠道微生态影响,故肠道微生态可能通过调节胆固醇代谢而参与 CHD 的发展。

4.4 其他机制 肠道微生态除直接参与 CHD 的发生发展外,可能还通过其他途径间接参与 CHD 的发生发展,如血压、血脂、血糖、胰岛素敏感性等。

5 肠道微生态对 CHD 的诊断价值

目前,冠状动脉造影是诊断 CHD 的金标准,此外临床症状、体征、心电图改变、实验室检查指标亦可作为 CHD 的诊断依据,但对 CHD 早期诊断率仍较低。近年来随着临床对肠道微生态研究深入,发现其可能作为诊断 CHD 的一种新的生物标志物。GÓZD-BARSZCZEWSKA 等^[34]研究表明,肠道微生态通过调节脂代谢而参与动脉粥样硬化病理生理过程,尤其是普雷沃菌、拟杆菌属、梭状芽孢杆菌、粪肠杆菌等菌属。此外,肠道微生态的代谢产物——TMAO 亦与 CHD 的发生有关^[35]。肠道微生态作为一种相对稳定的“生理器官”,其样本获取较容易,故粪便微生物菌群分析可能对早期诊断和防治 CHD 具有重要意义。

6 肠道微生态对 CHD 的治疗价值

近年来随着药理学、材料学发展,CHD 治疗有了突破性进展,但治疗措施存在经济成本较高、创伤较大、长期预后不甚理想等特点,故寻找新的治疗措施仍是 CHD 的研究热点。粪移植是一种直接调节肠道微生态的方式,目前已有学者尝试采用粪移植治疗 CHD^[36];也有学者通过采用益生菌、益生元或小分子抑制剂调节肠道菌群而治疗 CHD^[37]。动物实验结果也显示,通过调节肠道微生态治疗 CHD 有效^[38]。因此,调节肠道微生态可能成为 CHD 新的治疗靶点。

7 小结及展望

肠道微生态被称为是肠道的另一复杂、精细“器官”,其对机体生理功能调节具有重要作用^[39]。目前的研究发现,肠道微生态与 CHD 有关,或许能为诊断、防治 CHD 提供新的思路。但目前肠道微生态的研究仍存在很多问题,如检测肠道菌群的高通量测序技术仅限于临床科研,尚不能用于临床;临床仍需不断寻找与疾病相关的特异菌群;肠道微生态制剂对 CHD 的治疗效果尚不确定,需开展大量临床随机对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] 陈灏珠,钟南山,陆再英.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:10.
- [2] 夏燕美,姬国华.早发冠心病的临床危险因素分析与护理对策[J].中华全科医学,2017,15(1):173-175.
- [3] SEKIROV I, RUSSELL S L, ANTUNES L C, et al.Gut microbiota in health and disease [J].Physiol Rev, 2010, 90(3): 859-904.DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
- [4] 胡海兵,崔立,郭靓,等.基于高通量测序技术的冠心病患者肠道菌群多样性研究[J].上海交通大学学报(农业科学版),2016,34(2):1-11.DOI: 10.3969/J.ISSN.1671-9964.2016.02.001.
- [5] BELKAID Y, HAND T W.Role of the microbiota in immunity and inflammation [J].Cell, 2014, 157(1): 121-141.DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- [6] SONNENBURG J L, BACKHED F.Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism [J].Nature, 2016, 535(7610): 56-64.DOI: 10.1038/nature18846.

- [7] CLEMENTE J C, URSELL L K, PARFREY L W, et al.The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view [J].Cell, 2012, 148(6): 1258-1270.DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
- [8] O'HARA A M, SHANAHAN F.The gut flora as a forgotten organ [J].EMBO Rep, 2006, 7(7): 688-693.
- [9] LI J, ZHAO F, WANG Y, et al.Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J].Microbiome, 2017, 5(1): 14.DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x.
- [10] LAM V, SU J, KOPROWSKI S, et al.Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats [J].FASEB J, 2012, 26(4): 1727-1735.DOI: 10.1096/fj.11-197921.
- [11] GAN X T, ETTINGER G, HUANG C X, et al.Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat [J].Circ Heart Fail, 2014, 7(3): 491-499.DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
- [12] KAMO T, AKAZAWA H, SUDA W, et al.Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure [J].PLoS One, 2017, 3(12): e0174099. DOI: 10.1371/journal.pone.0174099.
- [13] FEI N, ZHAO L.An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice [J].ISME J, 2013, 4(7): 880-884.DOI: 10.1038/ismej.2012.153.
- [14] TANG W H, KITAI T, HAZEN S L.Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease [J].Circ Res, 2017, 120(7): 1183-1196.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- [15] PRATAS D, SILVA R M, PINHO A J, et al.An alignment-free method to find and visualise rearrangements between pairs of DNA sequences [J].Sci Rep, 2015, 5: 10203.DOI: 10.1038/srep10203.
- [16] DENG X, DEN BAKKER H C, HENDRIKSEN R S.Genomic Epidemiology: Whole-Genome-Sequencing-Powered Surveillance and Outbreak Investigation of Foodborne Bacterial Pathogens [J].Annu Rev Food Sci Technol, 2016, 7: 353-374.DOI: 10.1146/annurev-food-041715-033259.
- [17] HOFF K J, TECH M, LINGNER T, et al.Gene prediction in metagenomic fragments: a large scale machine learning approach [J].BMC Bioinformatics, 2008, 9: 217.DOI: 10.1186/1471-2105-9-217.
- [18] KARLSSON F H, FAK F, NOOKAEW I, et al.Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome [J].Nat Commun, 2012, 3: 1245.DOI: 10.1038/ncomms2266.
- [19] WU Z X, LI S F, CHEN H, et al.The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats [J].PLoS One, 2017, 12(7): e0180717.DOI: 10.1371/journal.pone.0180717.
- [20] SHARMA S, PURI S, KURPAD A V.Potential of Probiotics in Hypercholesterolemia: A Review of In Vitro and In Vivo Findings [J].

- Altern Ther Health Med, 2018, 24 (2): 36-43.
- [21] POTHINENI N V K, SUBRAMANY S, KURIAKOSE K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (43): 3195-3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362.
- [22] BESSUEILLE L, MAGNE D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72 (13): 2475-2489. DOI: 10.1007/s00018-015-1876-4.
- [23] WANG N, TALL A R. Cholesterol in platelet biogenesis and activation [J]. *Blood*, 2016, 127 (16): 1949-1953. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631259.
- [24] GIMBRONE M A Jr, GARCIA-CARDENA G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (4): 620-636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- [25] TESAURO M, MAURIELLO A, ROVELLA V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification [J]. *J Intern Med*, 2017, 281 (5): 471-482. DOI: 10.1111/joim.12605.
- [26] ZELLER I, SRIVASTAVA S. Macrophage functions in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (12): e83-85. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.305641.
- [27] 何花花, 连新福, 唐智群. 三甲胺-N-氧化物在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42 (8): 986-990. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.018.
- [28] CAESAR R, FAK F, BACKHED F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism [J]. *J Intern Med*, 2010, 268 (4): 320-328. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x.
- [29] IERARDI E, SORRENTINO C, PRINCIPI M, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2015, 4 (4): 289-292. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.02.01.
- [30] YIN J, LIAO S X, HE Y, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (11): e002699. DOI: 10.1161/JAHA.115.002699.
- [31] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (5): 576-585. DOI: 10.1038/nm.3145.
- [32] CHARACH G, GROSSKOPF I, RABINOVICH A, et al. The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011, 4 (2): 95-101. DOI: 10.1177/1756283X10388682.
- [33] WAHLSTROM A, SAYIN S I, MARSCHALL H U, et al. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (1): 41-50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
- [34] GÓZD-BARSZCZEWSKA A, KOZIOL-MONTEWKA M, BARSZCZEWSKI P, et al. Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2017, 24 (3): 416-422. DOI: 10.26444/aaem/75456.
- [35] BERGERON N, WILLIAMS P T, LAMENDELLA R, et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk [J]. *Br J Nutr*, 2016, 116 (12): 2020-2029. DOI: 10.1017/S0007114516004165.
- [36] GREGORY J C, BUFFA J A, ORG E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (9): 5647-5660. DOI: 10.1074/jbc.M114.618249.
- [37] SINGH V, YEOH B S, VIJAY-KUMAR M. Gut microbiome as a novel cardiovascular therapeutic target [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 27: 8-12. DOI: 10.1016/j.coph.2016.01.002.
- [38] KUKA J, LIEPINSH E, MAKRECKA-KUKA M, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation [J]. *Life Sci*, 2014, 117 (2): 84-92. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.09.028.
- [39] ZHERNAKOVA A, KURILSHIKOV A, BONDER M J, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity [J]. *Science*, 2016, 352 (6285): 565-569. DOI: 10.1126/science.aad3369.

(收稿日期: 2018-05-12; 修回日期: 2018-07-20)

(本文编辑: 谢武英)