

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<sup>[4]</sup>;此外,其还受宿主遗传、饮食等因素影响<sup>[5-7]</sup>。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”<sup>[8]</sup>。目前临床研究已发现,肠道微生态与动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>、高血压<sup>[9]</sup>、心肌梗死<sup>[10-11]</sup>、心力衰竭<sup>[12]</sup>、肥胖<sup>[13]</sup>、糖尿病和肿瘤<sup>[14]</sup>、类风湿关节炎<sup>[7]</sup>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<sup>[15-16]</sup>。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<sup>[16-17]</sup>。

## 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<sup>[18]</sup>。WU 等<sup>[19]</sup>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<sup>[13]</sup>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<sup>[20]</sup>,与荟萃分析结果一致<sup>[11]</sup>,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<sup>[21]</sup>。目前研究认为动脉粥样硬化发病机制较多,如脂质浸润<sup>[22]</sup>、血栓形成并激活<sup>[23]</sup>、平滑肌细胞钙化<sup>[22]</sup>、内皮细胞损伤<sup>[24-25]</sup>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 CD<sub>36</sub> 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<sup>[22-23, 25-26]</sup>。

## 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<sup>[27-28]</sup>。肠道菌群可代谢产生氧化三甲胺(TMAO),而 TMAO 可预测 CHD 的发生<sup>[29]</sup>;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<sup>[30]</sup>。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  $\kappa$ B 通路而促进血管炎症反应<sup>[27]</sup>。IERARDI 等<sup>[29]</sup>研究结果显示,TMAO 与心血管疾病发生有关。KOETH 等<sup>[31]</sup>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<sup>[28]</sup>,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<sup>[32]</sup>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<sup>[33]</sup>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。