



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.025

· 继续教育园地 ·

心力衰竭与肠道菌群失调的研究进展

杨蒂 王淙玉 王琳 王军奎 刘富强 姬新才

[关键词] 心力衰竭; 肠道菌群; 三甲胺 N-氧化物

心力衰竭(HF)作为心血管疾病终末阶段的病理状态,其高患病率及高死亡率威胁着人类健康。随着 HF 病理生理机制的深入探讨,治疗模式也由“水钠潴留”模式转变为“神经内分泌异常激活”模式。尽管目前各类新型药物的治疗较有成效,但我国心血管疾病仍占居民疾病死亡原因构成的 40% 以上,且住院费用高昂。肠道黏膜损失引起细菌易位、肠道代谢产物等经典学说为 HF 的病理生理机制研究及治疗策略提供了新的视角,同时与传统细菌培养技术相比,16S rRNA 扩增子测序技术及代谢组学方法的推广使用为肠道菌群紊乱提供了直接证据。本文将对 HF 与肠道菌群失调的研究进展进行阐述。

一、生理情况下肠道菌群的特点及作用

肠道作为抵御“外来侵略”的人体长城,有着双重屏障,一是机械屏障,由肠道黏膜上皮细胞及细胞间紧密连接的完整性发挥主要作用;二是免疫屏障,主要包括肠道相关淋巴组织与巨噬细胞,肠道中丰富的巨噬细胞通过分泌细胞因子控制肠道中促炎及抗炎反应来诱导天然免疫应答,炎症效应使得固有层巨噬细胞对共生细菌反应减弱,从而维持对肠道微生物的耐受性,肠道免疫系统在共生菌的耐受性和致病菌的免疫力之间产生微妙的平衡^[1]。肠道中细菌种类达 1 000 余种,基因组高达 100 万亿,为人类基因的 100 余倍,故肠道菌群被形象地称为“第二个基因组”^[2]。肠道菌群对内外环境变化非常敏感,在机体体液失衡、电解质紊乱、供血不足、营养因素缺乏等内源性因素的影响下,菌群结构可发生变化。

二、HF 时肠道菌群的变化特点

应用 16S rRNA 扩增子测序及宏基因组测序方法研究显示,慢性 HF 患者的肠道菌群紊乱状态表现为以下几点:(1) HF 患者粪便中菌群结构发生改变,乳酸杆菌、双歧杆菌、类杆菌等益生菌数量减少,而弯曲杆菌、志贺杆菌、沙门菌、耶氏森菌和假丝酵母菌等肠道上皮细胞病原菌数量增多;(2) 肠道菌群组成结构发生变化,由肠道细菌介导下的肠道代谢产物含量比例也随之发生相应的变化;(3) HF 患者血清免疫球蛋白 A-抗脂多糖浓度较高,这与结肠黏膜活检获得细菌增多有关^[3]。肠道细菌移位与肠道黏膜屏障受损通透性增高相关,相关实验中三氯

蔗糖排泄法为肠道黏膜通透性变化的测量提供直接证据,实验结果显示,与正常人相比,HF 患者肠道三氯蔗糖排泄率增加 2.1 倍^[4]。HF 症状和体征的严重程度与肠道通透性及细菌种类、数量密切相关。

三、肠道菌群改变对 HF 的影响及其可能机制

1. 肠道菌群改变介导的炎症反应与 HF

HF 患者肠道血流灌注减少,引起肠道上皮细胞脱落坏死、通透性增高,细菌产生的内毒素(LPS)入血,与脂多糖结合蛋白(LBP)受体结合后启动信号级联炎症反应,同时在内源性刺激作用下肠道相关淋巴组织释放细胞因子和炎症介质,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-1 等,导致心肌细胞凋亡增加、内皮功能障碍,进而引起心肌重构,加重 HF 症状^[5]。研究表明周围组织水肿的 HF 患者血浆内毒素和炎性细胞因子浓度高于无水肿者,短期利尿剂治疗后,血清内毒素浓度下降,提示内毒素可能与 HF 引起的胃肠道系统水肿有关^[6]。

2. 肠道菌群代谢产物与 HF

(1) 三甲胺 N-氧化物代谢与 HF

肠道菌群参与食物的消化代谢,血液中的 TMAO 水平与饮食中磷脂酰胆碱、胆碱和肉碱的摄入量有关,肠道菌群将摄入磷脂酰胆碱(卵磷脂)的胆碱转化成三甲胺(TMA),在肝脏黄素单加氧酶(FMO)的作用下转换成 TMAO^[3]。用同位素标记的 TMAO 喂食小鼠,可在其血浆中检测到被同位素标记的 TMA,同位素追踪法验证了 TMAO 与 TMA 的逆转学说,且该逆转反应可被广谱抗生素所抑制,考虑代谢逆转反应可能在肠道微生物的介导下完成,也推测出 TMAO 并非仅为肠道微生物代谢产物,也可经肠道直接摄取所得^[7]。

肾脏清除率、肠道菌群成分的变化及性激素水平均可影响血浆中 TMAO 的代谢:①TMAO 通过肾脏排泄,慢性肾脏病患者的肾小球滤过率降低可引起 TMAO 的累积,可见肾功能下降可引起血浆 TMAO 浓度增加,在研究 TMAO 变化程度时需排除肾小球滤过率等混杂因素^[8];②在使用广谱抗生素治疗 1 周后发现 ApoE 基因敲除小鼠体内 TMAO 水平明显降低,说明抗菌治疗后肠道菌群的变化与 TMAO 水平密切相关^[9];③实验结果表明,性激素可作为诱导剂调控关键酶肝脏黄素单加氧酶 3(FMO3)的相关基因,从而使雌性小鼠 TMA 向 TMAO 的转化效率较雄性小鼠升高,即雌激素对 TMAO 的合成起促进作用,相反睾酮对其合成起抑制作用^[10]。有研究结果显示,女性月经后尿液中 TMA 含量较月经前增加,间接说明由 TMA 向 TMAO 转

作者单位:710068 西安医学院(杨蒂、王淙玉、王琳);陕西省人民医院心内科(王军奎、刘富强),急诊科(姬新才)

通讯作者:王军奎, E-mail: cardiowang@163.com

化减少,可能与月经周期中性激素变化有一定相关性^[11]。

大量研究已证实 TMAO 可导致冠状动脉粥样硬化斑块的形成,TMAO 可作为预测心血管事件的独立危险因素。TMAO 引起缺血性心脏病患者 HF 的原因暂无明确定论。研究表明,缺血性 HF 患者 TMAO 水平不仅明显高于非缺血性心脏病患者,与稳定型心绞痛患者相比也有显著差异^[12],表明除了缺血性病因导致 TMAO 升高外,其他潜在机制也可能增加 TMAO 水平升高 HF 患者的死亡风险^[12]。

有研究在对小鼠行主动脉弓缩窄术(TAC)后,分别对对照组、喂食胆碱组和喂食 TMAO 组小鼠建立 3 组实验模型,12 周后利用 3 组小鼠冠状动脉周围组织制作病理切片,后行组织学染色结果表明:与对照组相比,喂食 TMAO 组小鼠冠状动脉周围组织中定量的 Pmicrosirius 红染色增加,表明心脏纤维化程度增加^[13]。喂食 TMAO 的 HF 小鼠心脏纤维化增加,最终导致左心室僵硬,失去顺应性,从而损害心脏收缩和舒张功能,与心功能不良预后指标变化相一致。可见血液中的 TMAO 水平升高会导致左心室扩张、左心室射血分数(LVEF)降低、脑钠肽(BNP)水平增加、肺水肿加重及心肌纤维化等。同时发现促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 升高及抗炎细胞因子 IL-10 减少^[14]。

对于 HF 进展与肠道菌群失调相关机制的研究尚未明确,有学者认为血液中 TMAO 可调节促炎介质与抗炎介质的动态平衡,即上调促炎细胞因子和下调抗炎细胞因子,最终导致心肌纤维化和心功能障碍^[25]。研究表明血液中 TMAO 水平与 LVEF 及心肌成纤维细胞标志物波形显著相关^[15]。除 TMAO 对于心肌细胞影响的炎症学说外,相关在能量代谢方面的研究也得到了新的见解,TMAO 可抑制丙酮酸脱氢酶(PDH)和心肌线粒体丙酮酸氧化反应的发生,从而减少 ATP 生成。透射电子显微镜(TEM)可视下心肌细胞中糖原积累及脂褐素的出现均为细胞氧化和线粒体功能障碍提供了可靠证据^[16]。

关于 TMAO 对 HF 患者预后关系的研究表明血清中 TMAO 对慢性 HF 产生的影响较急性 HF 更强,引起这一差异的潜在机制尚未明确,在排除 TMAO 对冠状动脉粥样硬化的影响因素后,考虑与 TMAO 引起肾脏纤维化,继而导致肾功能下降,循环中 TMAO 累积进一步加重其对心功能的下降有关^[17]。

(2)短链脂肪酸(SCFA)代谢与 HF

肠道的另一代谢产物丁酸盐 SCFA(乙酸、丙酸和丁酸等)是膳食纤维在厌氧菌作用下的代谢产物,不仅可作为宿主的能量来源^[18],而且还可以通过防止致病菌及有害物质侵入来维持肠道屏障。SCFA 可表现出多重效应^[17],其对于巨噬细胞可发挥抗炎及促炎作用,通过激活肠道巨噬细胞来诱导一氧化氮(NO)、IL-6、IL-12 等炎症介质的释放,从而防止心肌肥大及纤维化的发生^[19]。有研究表明,膳食纤维和乙酸酯可通过调节关键通路和基因而改善心脏和肾脏功能,包括转录因子 Egr1。转录因子 Egr1 是心脏和肾脏发生纤维化及炎症而导致心血管疾病的主要调节因子,同时 SCFA 可通过抵御肠道革兰阴性菌生长、增加产醋酸菌数量来纠正肠道菌群失调^[20]。

HF 与肠道菌群变化之间相互作用,HF 患者肠道淤血引起菌群移位,继而引起内毒素入血、激活细胞因子,细胞因子的产生反过来又引起炎症、纤维化、微血管和心肌功能的改变。因

此肠道菌群结构发生变化所引发的炎症介质及 TMAO 增多等多重因素共同影响 HF 的进程。

四、干预肠道菌群失调治疗 HF 的展望

随着我国居民生活水平的不断提高,鸡蛋、肝脏、瘦肉、家禽和鱼等富含胆碱食物的摄入增加为心血管疾病的发生带来隐患,因此对于代谢产物 TMAO、SCFA 与 HF 的相关性研究有一定的必要性。通过调节菌群平衡、调控 TMAO 等代谢途径为基础进行研究,可能成为 HF 与肠道菌群失调领域新的突破口。

抗生素可通过消除微生物来抑制肠道菌群活性,降低 TMAO 的转化。广谱抗生素如环丙沙星和甲硝唑的使用几乎完全抑制了 TMAO 的转化,但只能起短期抑制作用,且抗生素对细菌的抑制作用难以精确定位靶点,长期使用抗生素治疗可导致细菌耐药,影响有益的细菌繁殖,也可引起抗生素相关性肠病^[21]。

选择性消化道去污(SDD)采用粘菌素 B/布霉素等非吸收抗生素来降低慢性 HF 患者肠道革兰阴性杆菌的负荷,同时显著降低血液及粪便中内毒素的产量,抑制免疫激活的发生,降低 IL-1 和 IL-6 等炎症介质水平,抑制炎症因子途径在 HF 进展中的作用^[22]。

膳食结构的调整成为改变肠道菌群构成的有效途径,与传统饲养的小鼠相比,无菌小鼠血浆和粪便中膳食纤维代谢产物乙酸、丙酸和丁酸的含量可忽略不计,表明肠道微生物是宿主产生这些 SCFA 的主要原因。部分研究显示 16S rRNA 扩增子测序技术可以检测到肠道菌群中产 SCFA 细菌的丰度与肠道菌群结构有相关性,代谢产物 SCFA 可促进有益肠道微生物生长并抑制机会病菌的生长。慢性 HF 患者粪便中产 SCFA 细菌及其编码基因减少,SCFA 含量的变化也可作为反映肠道菌群结构变化的生物标志物^[19]。

益生菌这一生物活性物质可作为调节肠道菌群失衡的补充剂,参与调节肠道内 pH、生成抗菌产物、直接抑制病原菌,同时也刺激了有益细菌的生长。在慢性 HF 小鼠模型中,与安慰组相比,经益生菌治疗组小鼠中肌酐、尿酸、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等生化指标水平下降,心脏超声检查结果显示左心房内径、LVEF 均较前有所改善^[23-24]。

五、总结

肠道菌群失调在心血管疾病发展进程中起重要作用,细菌移位可引发炎症介质及免疫功能变化,细菌代谢产物 TMAO 及 SCFA 等均参与其中。探索肠道菌群 HF 的关系,为认识和干预 HF 提供了新的视角及策略。

参考文献

- [1] Chang PV, Hao L, Offermanns S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(6): 2247-2252.
- [2] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [3] Kitai T, Kirsop J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure [J]. Curr Heart Fail Rep, 2016, 13(2): 103-109.
- [4] Mayerhofer CCK, Awoyemi AO, Moscovitch SD, et al. Design of the GutHeart-targeting gut microbiota to treat heart failure-trial: a Phase II,

- randomized clinical trial[J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(5): 977-984.
- [5] Savić-Radojević A, Radovanović S, Pekmezović T, et al. The role of serum VCAM-1 and TNF- α as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure[J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(2): 105-112.
 - [6] Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2012, 157(1): 80-85.
 - [7] Hoyles L, Jiménez-Pranteda ML, Chilloux J, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 73.
 - [8] Trøseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure[J]. J Intern Med, 2015, 277(6): 717-726.
 - [9] Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2012, 157(1): 80-85.
 - [10] Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation[J]. Cell Metab, 2013, 17(1): 49-60.
 - [11] Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease[J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(11): 1839-1850.
 - [12] Trøseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure[J]. J Intern Med, 2015, 277(6): 717-726.
 - [13] Tang WH, Wang Z, Shrestha K, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure[J]. J Card Fail, 2015, 21(2): 91-96.
 - [14] Chen K, Zheng X, Feng M, et al. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice[J]. Front Physiol, 2017, 8: 139.
 - [15] Zhang H, Meng J, Yu H. Trimethylamine N-oxide Supplementation Abolishes the Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in Mice Fed a Western Diet[J]. Front Physiol, 2017, 8: 944.
 - [16] Savi M, Bocchi L, Bresciani L, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Impairment of Cardiomyocyte Function and the Protective Role of Urolithin B-Glucuronide[J]. Molecules, 2018, 23(3): pii: E549.
 - [17] Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids[J]. Nutrients, 2011, 3(10): 858-876.
 - [18] Hampton T. Ongoing Research Points to Key Role of Gut Microbes in Cardiovascular Health[J]. Circulation, 2016, 134(21): 1687-1688.
 - [19] Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 635.
 - [20] Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice[J]. Circulation, 2017, 135(10): 964-977.
 - [21] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2013, 368(17): 1575-1584.
 - [22] Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(4): 483-491.
 - [23] 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, 12(3): e0174099.
 - [24] Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, et al. Probiotic therapy with Saccharomyces boulardii for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. Int J Cardiol, 2015, 179: 348-350.
 - [25] Sun M, Chen M, Dawood F, et al. Tumor necrosis factor- α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state[J]. Circulation, 2007, 115(11): 1398-1407.

(收稿日期: 2019-05-08)

(本文编辑: 余晓曼)

• 读者 • 作者 • 编者 •

2020 年 2 期《临床内科杂志》综述与讲座——“肺部肿瘤的诊治进展”栏目导读

肺癌最早于 19 世纪初被人类发现并记录, 吸烟、环境污染等因素导致肺癌的发病率及病死率逐年提升。如今肺癌已成为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 严重威胁人类的生命健康。虽然在诊治上仍存在很多盲点与困难, 但是经过国内外学者的共同努力, 尤其是近年来分子靶向治疗与免疫治疗的发展, 让晚期肺癌患者长期生存成为可能。目前肺癌的治疗已经进入个体化治疗时代, 同时治疗的全程管理也十分重要。各个学科的紧密合作, 互相补充, 可以获得更加准确、及时、全面的诊断, 制定最佳个体化治疗策略。本期“综述与讲座”栏目特别邀请华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科刘辉国教授为“肺部肿瘤的诊治进展”专栏组稿, 并邀请知名专家撰稿。其中, 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院呼吸与危重症医学科胡轶教授撰写的《肺癌的诊断》主要对目前临床上常用肺癌诊断技术的操作方法、应用范围、敏感度、特异度、准确度等进行详细阐述, 包括胸部 X 线平片、胸部 CT、弥散加权磁共振成像 (DW-MRI)、纤维支气管镜、超声支气管镜 (EBUS)、经皮肺穿刺活检、液体活检、痰液细胞学检查等, 同时也介绍了新型的 PET/CT、电磁导航支气管镜检查 (ENB) 及拉曼光谱检测等; 湖北省肿瘤医院皮国良教授撰写的《肺癌放射治疗的应用策略及研究进展》主要介绍了放疗在肺癌中的合理化应用策略。放疗是肺癌最重要的治疗手段之一, 70% 以上的肺癌患者在病程中会接受到放疗, 目前既可对中早期非小细胞肺癌 (NSCLC) 行根治性放疗, 也可对局部晚期非小细胞肺癌行根治性放化疗联合治疗, 可对晚期肺癌行局部病灶姑息减症放疗, 还有局限期小细胞肺癌 (SCLC) 的预防性脑放疗, 同时肺癌放疗还与化疗、靶向治疗、免疫治疗、抗血管生成治疗等联合, 增效减毒; 华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科周琼教授撰写的《非小细胞肺癌的靶向治疗和免疫治疗进展》主要阐述了 NSCLC 靶向治疗和免疫治疗的临床研究、获益人群的筛选、耐药机制等, 对临床上如何选择靶向治疗药物和免疫治疗药物提供参考; 陆军军医大学第一附属医院呼吸与危重症医学科周向东教授撰写的《晚期肺癌的联合治疗现状及进展》系统阐述了晚期肺癌联合治疗的现状和进展, NSCLC 的联合治疗方式主要包括以化疗为基础的联合治疗和以靶向治疗为基础的联合治疗, SCLC 的联合治疗方式主要包括化疗联合放疗、化疗联合免疫治疗及化疗联合抗血管生成治疗; 江汉大学附属医院、武汉市第六医院呼吸与危重症医学科李承红教授撰写的《肺癌的介入治疗》从内镜介入治疗、经皮介入治疗、经血管介入治疗三个方面进行阐述, 详细介绍了肺癌介入治疗现状, 临床实用性较强。限于篇幅, 更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站 (www.lcnkzz.com) 搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!