



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.024

· 继续教育园地 ·

肠道菌群与缺血性卒中相关性的研究进展

黄佳婷 刘会 赵静 赵燕萍

[关键词] 肠道菌群; 卒中; 炎症; 脑缺血; 危险因素

《柳叶刀》杂志发表的一项关于全球疾病负担的系统分析表明,卒中于 2017 年已跃升为中国的首要死因^[1]。我国 70% 的脑卒中为缺血性,为老年人群三大死因之一,也是导致成年人残疾的主要原因,造成沉重的社会负担。肠道菌群被证实与肥胖、糖尿病、高血压病、帕金森病、阿尔兹海默病等多种疾病密切相关^[2]。众多研究发现,肠道菌群通过代谢途径和免疫反应作用于人体内环境稳态,影响卒中的发生与发展^[3-5]。同样,缺血性卒中的发生引起机体免疫功能降低和肠道内环境改变,导致肠道菌群紊乱,影响卒中预后。因此,肠道菌群对于缺血性卒中的发生、发展及预后具有深远影响。

一、肠道菌群对缺血性卒中的影响

1. 肠道菌群增加卒中发病风险

肠道菌群将饮食中的卵磷脂、胆碱和甜菜碱等成分代谢转化为三甲胺(TMA),该产物通过肝肠循环经人体肝脏的黄素单加氧酶转化为氧化三甲胺(TMAO)^[6]。血浆中 TMAO 通过促进细胞内 Ca^{2+} 的释放增强血小板的高反应性而促进血栓形成,也可以促进巨噬细胞转化为泡沫细胞,粘附在血管壁上,从而形成动脉粥样硬化^[6-7],还可通过抑制胆固醇逆向转运,影响肠道和肝脏脂质代谢^[8],增加心脑血管事件风险^[6]。三甲基赖氨酸(TML)作为 TMAO 的前体物质,其联合 TMAO 检测可以明显提高评估急性冠状动脉综合征患者日后发生主要不良心脑血管事件风险的有效性^[9]。TMAO 水平与缺血性卒中风险及其伴随的神经功能缺陷程度呈正相关^[10]。由此可见,肠道菌群发挥类似代谢器官的作用,通过代谢途径产生一系列生物活性因子,作用于宿主,影响疾病的发生和发展。未来对相关代谢物作用靶点的深入研究将对降低心脑血管疾病的发病率有重要意义。

肠道菌群细胞壁的主要成分脂多糖和肽聚糖可激活免疫系统,加重血管壁炎症,促进动脉粥样硬化。病理状态下,肠道屏障的显著改变会增加肠道的通透性,从而加剧微生物产生的脂多糖易位进入血液循环而导致内毒素血症,通过激活 Toll 样受体(TLR)介导的炎症激活过程,导致全身慢性炎症状态,进

而导致靶器官的损害和心血管疾病风险增高^[11]。Westerterp 等^[12]通过敲除小鼠载脂蛋白 C_1 基因证实,载脂蛋白 C_1 的表达会加重脂多糖所引起的炎症反应,促进动脉粥样硬化进展,由此增加缺血性脑卒中的风险。

2. 肠道菌群失调影响缺血性卒中病程及预后

肠道菌群主要可分为 4 大类——拟杆菌门、放线菌门、变形菌门和厚壁菌门。在健康的肠道中,厚壁菌门和拟杆菌门占整个肠道菌群的 90% 以上,这两个菌门的丰度比例是反映肠道菌群失调程度的重要指标。

肠道和中枢神经系统联系紧密,“肠-脑轴”概念的出现旨在说明肠道和大脑之间通过肠道菌群在免疫、内分泌和神经调节机制产生双向交流,二者相互影响。研究发现肠道不仅作为消化器官,还是人体主要的免疫器官,是贮存巨噬细胞数量最多的脏器,占整个免疫系统细胞数量的 70% 以上。肠道菌群通过调节免疫功能,促进神经系统发育和功能维持。研究发现,与对照组小鼠比较,诱发缺血性卒中前短期内使用广谱抗生素可减少 60% 的梗死面积。这与短时间内抗生素引起的菌群失调在一定程度上抑制了卒中后效应 T 淋巴细胞从肠道迁移至软脑膜有关。与此同时,肠道内具有神经保护作用的调节性 T 淋巴细胞增加,促炎白细胞介素(IL)-17 $\gamma\delta^+$ T 细胞减少^[13]。另一方面,卒中事件的发生本身引起的菌群失调和免疫抑制往往也会导致卒中并发症的发生。细菌性肺炎是缺血卒中患者的常见并发症之一,影响患者预后。利用肺炎链球菌感染缺血卒中小鼠仅需 200 个菌落单位,其诱发量仅为对照组的百分之一,提示卒中状态可促进肺炎的发生^[14]。Stanley 等^[15]对卒中后感染患者进行血培养,结果显示,超过 70% 为人体肠道共生菌(肠球菌、大肠杆菌和摩氏杆菌属),进一步实验证明无菌小鼠不会发生卒中后感染。16sRNA 测序和生物信息分析结果证实,卒中后感染小鼠的肺部微生物群来自肠道。卒中发生后肠黏膜紧密连接复合物(ZO-1)减少,肠道通透性明显增加,肠道上皮和内皮屏障受损,导致菌群易位。另一方面,正常肠道菌群通过竞争食物和生长因子,对防止有害菌定植至关重要。若正常菌群减少,机会致病菌则定植于肠道上皮,致病菌产生的毒素和炎症会增加肠道通透性^[16],从而导致卒中后感染的易感性升高。有益菌群的移植可调节脑损伤引起的菌群失调,改善卒中预后。这些结果表明,肠道菌群能影响卒中后机体的系统功能,对卒中结局有显著影响^[17]。

二、缺血性卒中对肠道菌群的影响

急性脑缺血会同时诱发局部神经炎症反应和改变外周免

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973157);国家自然科学基金青年科学基金项目(81701369)

作者单位:201100 上海,复旦大学附属中山医院闵行分院全科医学科(黄佳婷、赵燕萍),神经内科(刘会、赵静)

通讯作者:赵燕萍,E-mail:zhaoyanping63@yeah.net

疫稳态,导致肠道菌群结构改变。大面积脑梗死灶会导致肠道菌群失调,卒中后小鼠肠道菌群多样性减少,拟杆菌过度生长表明卒中后菌群失调。有研究发现,与假手术组比较,卒中组小鼠肺部微生物中放线菌和杆菌类丰度明显增加,而脱铁杆菌纲明显减少^[15]。Yamashiro 等^[17]发现,与对照组比较,缺血性卒中组患者肠道菌群中瘤胃乳酸杆菌数量明显增加。

缺血性卒中促进肠道菌群易位。诱发脑缺血后 24 小时,小鼠回肠结肠菌量明显减少,与卒中后肠道细菌易位有关^[15]。肠道主要由肠固有神经和自主神经纤维支配。卒中小鼠肠道胆碱能神经元明显减少,刺激促炎因子的释放,增加了肠道和血脑屏障的通透性,导致特定肠段细菌减少和菌群易位。研究表明, β 受体阻滞剂(BBs)可通过抑制交感神经阻断卒中引起的肠道通透性改变^[15]。一系列临床研究探讨了 BBs 对卒中预后的影响。Sykora 等^[18]比较了卒中患者卒中后 3 天和 3 个月的死亡率,发现卒中后使用 BBs 与死亡率降低有关,虽然 BBs 的使用对躯体运动感觉功能恢复无影响,但卒中前后开始使用 BBs 均与肺炎发生率下降有关。Dziedzic 等^[19]发现住院期间使用 BBs 的卒中患者 30 天死亡率比未接受 BBs 治疗的患者低。关于 BBs 对卒中预后的影响需要更大样本量的随机化临床研究进一步阐明。卒中促进宿主肠道源性菌群的选择性易位和传播新机制的发现,为改善卒中预后提供新的思路。

三、肠道菌群研究对缺血性卒中的意义

人体内有利的细菌和真菌主要包括:醋酸梭菌、乳杆菌、双歧杆菌、放线菌、酵母菌等。卒中的发生会显著改变菌群的构成,有益菌比例减少,而有害菌过度生长^[4,6]。高纤维饮食可以调整肠道菌群的数量,增加产醋酸盐细菌的丰度。膳食纤维和醋酸均能减轻肠道菌群失调的程度。相关菌群代谢膳食纤维产生短链脂肪酸(SCFA)如丁酸盐,由结肠细菌发酵产生的丁酸盐一部分进入血液循环,能直接改善中枢神经系统功能。研究发现,肠道中产生 SCFA 的普雷沃菌属和降解纤维的厚壁菌属丰度增加与食用蔬菜为主的饮食习惯密切相关^[20]。由此可见,饮食结构可以影响肠道菌群的结构和种类,健康合理的饮食有助于有益菌生长,减少有害代谢产物产生。此外,相关研究提出通过口服特定益生菌或菌群移植调节肠道菌群结构,通过增加 SCFA 等有益代谢物来治疗缺血性卒中^[21]。然而不可忽视的是,卒中的病理状态抑制机体免疫能力,增强肠道通透性和促进菌群易位,所以口服外源性菌群的治疗方式亦存在引发机体感染的风险,因此,益生菌治疗可能在免疫能力受抑制时对机体造成负面影响。此外,面对人体系统的复杂性,如何使菌群成功靶向定植于人体肠道也将成为亟待解决的问题。

肠道菌群在漫长的进化过程中与宿主形成了密不可分、共生共荣的关系。两者一旦失衡,对于肠道菌群稳态和机体健康都是一种剧烈的打击,从而形成恶性循环。随着研究日益深入,人们发现肠道菌群与缺血性卒中的发生、发展及预后明显相关。未来通过饮食结构的调整以及有益菌群的界定和移植研究将有望为缺血性卒中提供新的干预靶点。

参 考 文 献

- [1] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [2] 杨振芳, 王晓艳, 田力, 等. 炎症性肠病与肠道菌群[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(2): 73-75.
- [3] 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.
- [4] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [5] Li J, Zhao FQ, Wang YD, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [6] Yin J, Liao SX, 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.
- [7] Zhu WF, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [8] Koeth RA, Wang ZE, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [9] Li XS, Obeid S, Wang ZE, et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(32): 2700-2709.
- [10] Rexidamu M, Li HM, Jin HY, et al. Serum levels of Trimethylamine-N-oxide in patients with ischemic stroke[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): R20190515.
- [11] Neves AL, Coelho J, Couto L, et al. Metabolic endotoxemia a molecular link between obesity and cardiovascular risk[J]. *J Mol Endocrinol*, 2013, 51(2): R51-R64.
- [12] Westerterp M, Berbee JF, Pires NM, et al. Apolipoprotein C-I is crucially involved in Lipopolysaccharide-induced atherosclerosis development in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2173-2181.
- [13] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523.
- [14] Prass KM, Braun JS, Dirnagl U, et al. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2006, 37(10): 2607-2612.
- [15] Stanley D, Marson LJ, Mackin KE, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1277-1284.
- [16] Zeng XL, GAO XX, Peng Y, et al. Higher risk of stroke is correlated with increased opportunistic pathogen load and reduced levels of Butyrate-producing bacteria in the gut[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 4.
- [17] Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e171521.
- [18] Sykora M, Siarnik P, Diedler J, et al. β -Blockers, Pneumonia, and outcome after ischemic stroke: Evidence from virtual international stroke trials archive[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1269-1274.
- [19] Dziedzic T, Slowik A, Pera J, et al. Beta-blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke[J]. *J Neurosci*, 2007, 252(1): 53-56.
- [20] De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 2016, 65(11): 1812-1821.
- [21] Chen RZ, Xu Y, Wu P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: UNSP 104403.

(收稿日期: 2019-10-10)

(本文编辑: 张一冰)