

# 肠道菌群与代谢组学在心血管疾病研究中的新进展

蔡艳梅 周健\*

承德医学院附属医院 河北承德 067000

**摘要:** 肠道菌群失调与多种心血管疾病密切相关, 肠道菌群失衡会导致其代谢产物异常, 进而加剧心血管疾病的发生发展。代谢组学技术通过高通量测序和数据分析对生物体液内的代谢物进行定性定量分析, 发现生物标志物并帮助阐明疾病的发生机制, 为疾病的早期诊断/预防及治疗提供新思路。在本篇综述中主要阐述应用代谢组学技术对肠道菌群及其代谢产物进行定性定量分析, 讨论可能与心血管疾病发生发展相关的相关代谢产物及菌群及其可能的发生机制, 综合整理肠道菌与代谢组学在心血管疾病研究的新进展。

**关键词:** 肠道菌群; 心血管疾病; 代谢组学; 微生物

## 引言

心血管疾病 (Cardiovascular Diseases, CVD) 是全球范围内导致死亡的主要原因之一, 根据 2019 年全球疾病负担 (GBD) 研究, 到 2019 年, CVD 每年造成约 1800 多万人死亡<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化 (AS) 作为心血管疾病的主要病理基础, 其发病机制复杂且缺乏针对性的治疗药物和手段。近年来, 对人群及动物模型的多项研究表明, 肠道菌群与代谢组学的研究为心血管疾病的诊断和治疗提供了新的视角和思路<sup>[2, 3]</sup>。本文综述了肠道菌群与代谢组学在心血管疾病研究中的最新进展, 特别是它们在动脉粥样硬化预防和治疗方面的作用。

### 1. 肠道菌群与心血管疾病的关系

人体肠道内存在大量的微生物, 这些微生物不仅参与糖脂氨基酸维生素等物质的代谢还具有免疫调节功能、肠粘膜保护作用以及营养刺激作用<sup>[4]</sup>。肠道与宿主之间存在复杂的相互作用, 对宿主的健康状态产生深远影响。肠道菌群被认为是一个虚拟的器官, 肠道菌群失调与心血管系统疾病如动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗死等具有密切关系<sup>[5]</sup>。

#### 1.1 肠道菌群对心血管疾病的影响

肠道菌群与宿主相互作用的主要方式之一是通过它们的代谢物。多种肠道微生物来源的代谢物显示出抗或促进动脉粥样硬化的作用。例如, 色氨酸 (TRP) 在人体肠道菌群的作用下, 通过犬尿氨酸 (KYN) 途径、吲哚 (Indole) 途径和 5-羟色胺 (5-HT) 途径分别产生犬尿氨酸及其产物、

吲哚及其衍生物以及 5-羟色胺<sup>[6]</sup>。在高脂饮食条件下, 肠道 IDO 的活性可能增强, 导致色氨酸更多地代谢为犬尿氨酸。肠道菌群改变可能通过 Treg/IDO1 信号通路, 参与高脂饮食诱导的动脉粥样硬化进展<sup>[7]</sup>。Indole 是细菌参与下色氨酸代谢的主要代谢产物, 可以降低巨噬细胞中炎症介质的产生, 并调节胆固醇和胆汁酸生物合成中转录因子的表达, 从而抑制炎症反应、减轻氧化应激, 对动脉粥样硬化起保护作用<sup>[8]</sup>。Indole 类化合物多数是有益的, 少数可能促进动脉粥样硬化, 如吲哚硫酸 (IS), 它是肠道菌群衍生的氨基酸代谢产物, 也是结合蛋白的尿毒症毒素。IS 可能是冠状动脉疾病严重程度的预测性生物标志物。进一步的研究表明, 吲哚硫酸盐会加重心脏纤维化, 心肌细胞过度肥大和房颤, 血清中吲哚酚硫酸盐水平与冠状动脉粥样硬化评分呈正相关。

#### 1.2 肠道菌群在心血管疾病治疗中的应用

肠道菌群失调, 导致代谢产物发生改变, 从而引起心血管疾病的发生发展, 因此可以通过改变肠道菌群结构治疗或延缓心血管疾病的进展; 饮食及运动有研究表明, 恩帕列净可能通过重塑肠道菌群降低心血管疾病风险。恩格列净能够降低几种有害细菌的水平, 包括 *Escherichia Shigella*、*Bilophila* 和 *Hungatella*。<sup>[9]</sup>

## 2. 代谢组学在心血管疾病研究中的应用

### 2.1 代谢组学概述

代谢组学是研究生物体内所有小分子代谢物 (如氨基酸、糖类、脂质等) 及其动态变化规律的学科。通过代谢组学分析, 可以全面了解生物体在不同生理或病理状态下的代

谢状态，从而揭示疾病的发病机制和潜在治疗靶点。利用代谢组学技术，可以构建心血管疾病患者的代谢物谱图，并发现与疾病风险相关的特征性代谢物。这些代谢物可能作为心血管疾病的生物标志物，用于疾病的早期筛查和风险评估。代谢组学分析还可以揭示心血管疾病发生发展过程中涉及的代谢途径和代谢网络的紊乱情况。通过解析这些代谢途径和网络的相互作用关系，可以深入理解心血管疾病的发病机制，并发现新的治疗靶点和干预策略。<sup>[10]</sup>

## 2.2 关键代谢产物与心血管疾病

### 2.2.1 短链脂肪酸 (SCFAs)

SCFAs 是肠道菌群发酵膳食纤维产生的主要代谢产物，包括乙酸、丙酸和丁酸等。这些物质不仅为宿主提供能量，还参与调节免疫反应、肠道屏障功能和胰岛素敏感性等生理过程。在心血管疾病中，SCFAs 显示出潜在的保护作用，可能通过抑制炎症反应、改善血脂谱和增强内皮细胞功能等途径来发挥作用。研究表明，可能通过增加产生 SCFAs 的肠道菌群或直接增加肠道短链脂肪酸来改善心力衰竭患者的预后。<sup>[11, 12]</sup>

### 2.2.2 氧化三甲胺 (TMAO)

TMAO 是胆碱和左旋肉碱等前体物质在肠道菌群作用下生成的代谢产物。多项研究表明，TMAO 水平与心血管疾病风险密切相关，特别是在冠状动脉疾病患者中，TMAO 水平升高预示着更高的心血管事件发生率。<sup>[12]</sup> TMAO 可能通过促进泡沫细胞形成、增强血小板活性和抑制胆固醇逆向转运等途径来加速动脉粥样硬化的进程。<sup>[12]</sup> 而研究表明，高血压性心力衰大鼠体内 TMAO 可能减少。<sup>[13]</sup>

### 2.2.3 胆汁酸

胆汁酸是胆固醇在肝脏中的代谢产物，经胆道排入肠道后，部分被肠道菌群转化为次级胆汁酸。这些胆汁酸不仅参与脂质的消化和吸收，还通过激活特定的核受体（如 FXR 和 TGR5）来调节脂质代谢、能量平衡和炎症反应等生理过程。胆汁酸代谢异常与心血管疾病的发生和发展密切相关，特别是与动脉粥样硬化的形成有关。<sup>[12]</sup>

### 2.2.4 氨基酸及其衍生物

肠道菌群还参与氨基酸的代谢和转化，生成多种对宿主健康有重要影响的衍生物。例如，支链氨基酸 (BCAA) 的代谢异常与胰岛素抵抗、肥胖和心血管疾病等代谢性疾病密切相关。此外，肠道菌群还参与色氨酸、苯丙氨酸等芳香

族氨基酸的代谢，生成对心血管系统具有调节作用的代谢产物如血清素、褪黑素等。<sup>[14, 15]</sup> 研究表明，射血分数保留的心力衰竭与射血分数下降的心力衰竭患者体内血浆支链氨基酸 (BCAA) 无显著差异；然而，指示 BCAA 分解代谢的短链酰基肉碱在两个 HF 组中均显著升高。许多氨基酸衍生物，包括 1-3-甲基组氨酸、同胱氨酸、对称 (SDMA) 和不对称 (ADMA) 二甲基精氨酸，在心衰患者中升高。<sup>[16, 17]</sup>

### 2.2.5 其他代谢产物

如原儿茶酸 (PCA) 和 GlcNAc-6-P 等代谢产物也在动脉粥样硬化中发挥重要作用。PCA 通过抑制内皮细胞的活化和凋亡，调节胆固醇外流，从而起到抗动脉粥样硬化的作用。GlcNAc-6-P 等代谢产物则与特定肠道细菌种类密切相关，影响心血管健康。<sup>[17]</sup>

## 3. 肠道菌群与代谢组学的联合应用

宏基因组测序和代谢组学分析的结合，为揭示肠道菌群与心血管疾病之间的复杂关系提供了有力工具。通过这种方法，可以全面了解肠道菌群的结构和功能、宿主与肠道菌群的相互作用以及肠道菌群与特定疾病发展之间的可能途径。例如，对冠心病、心力衰竭以及大动脉炎等患者或动物实验，进行代谢组学和宏基因组学分析，可以发现与疾病相关的代谢产物和肠道菌群种类，为心血管疾病的预防和治疗提供新的靶点。<sup>[3, 18, 19]</sup>

## 4. 结论与展望

肠道菌群与代谢组学在心血管疾病研究中的应用展示了巨大的潜力和前景。通过深入了解肠道菌群与宿主代谢之间的相互作用，可以揭示心血管疾病的发病机制，发现新的治疗靶点和干预策略。未来，随着技术的不断进步和研究的深入，肠道菌群与代谢组学将在心血管疾病的治疗中发挥更加重要的作用，为人类的健康事业贡献力量。

### 参考文献：

- [1] Roth, G.A., et al., Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990 - 2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American college of cardiology*, 2020. 76(25): p. 2982-3021.
- [2] Nemet, I., et al., A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell*, 2020. 180(5): p. 862-877.e22.
- [3] Fan, L., et al., Alterations of Gut Microbiome,

Metabolome, and Lipidome in Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*, 2023. 75(2): p. 266–278.

[4] Opazo, M.C., et al., Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Frontiers in Microbiology*, 2018. 9.

[5] 蔡昭玲, 慢性心力衰竭患者肠道微生物菌群及其血清代谢组学研究. 2021

[6] Agus, A., J. Planchais, and H. Sokol, Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, 2018. 23(6): p. 716–724.

[7] Cheong, J.E. and L. Sun, Targeting the IDO1/TDO<sub>2</sub>-KYN-AhR Pathway for Cancer Immunotherapy – Challenges and Opportunities. *Trends Pharmacol Sci*, 2018. 39(3): p. 307–325.

[8] Krishnan, S., et al., Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Modulate Inflammatory Response in Hepatocytes and Macrophages. *Cell Reports*, 2018. 23(4): p. 1099–1111.

[9] Deng, X., et al., Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022. 107(7): p. 1888–1896.

[10] Nicholson, J.K., J.C. Lindon, and E. Holmes, ‘Metabonomics’: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 1999. 29(11): p. 1181–9.

[11] Furukawa, N., et al., Soy protein  $\beta$ -conglycinin ameliorates pressure overload-induced heart failure by increasing

short-chain fatty acid (SCFA)-producing gut microbiota and intestinal SCFAs. *Clinical Nutrition*, 2024. 43(12): p. 124–137.

[12] 邹琳, 李 .A. 张 .A., 基于基因组学与代谢组学分析肠道菌群及其代谢物改变与心力衰竭发生的相关性. *安徽医科大学学报*, 2022. 57(3).

[13] Li, J., et al., Shifts in gut microbiome and metabolome are associated with risk of recurrent atrial fibrillation. *J Cell Mol Med*, 2020. 24(22): p. 13356–13369.

[14] 郑淑芬, 吴圆圆, and 钟诗龙, 基于肠道菌群参与的冠心病色氨酸代谢通路研究现状. *中国临床药理学杂志*, 2020. 36(20): p. 3362–3366.

[15] Kouzu, H., et al., Adverse plasma branched-chain amino acid profile mirrors fatty muscle degeneration in diabetic heart failure patients. *ESC Heart Fail*, 2024. 11(5): p. 2941–2953.

[16] Naeem, F., et al., Targeted Quantitative Plasma Metabolomics Identifies Metabolite Signatures that Distinguish Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction. medRxiv, 2024.

[17] Selvaraj, S., et al., Targeted Metabolomic Profiling of Dapagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PRESERVED-HF Trial. *JACC Heart Fail*, 2024. 12(6): p. 999–1011.

[18] 梁兆颖, 基于代谢组学与 16SrDNA 技术探索慢性心力衰竭湿证生物学标志物的研究. 2023.

[19] Kong, Q., et al., Alterations of the gut microbiome and metabolic profile in CVB3-induced mice acute viral myocarditis. *BMC Microbiol*, 2023. 23(1): p. 139.