

肠道菌群及短链脂肪酸与冠心病关系的研究进展

张瑛, 王东娟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.029

【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0320-04

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 仍然是全球健康挑战, 是导致居民死亡的主要原因之一。我国 CVD 患病率处于持续上升阶段, 现患 CVD 人数达 3.3 亿, 在城乡居民疾病死亡构成比中占首位^[1]。其中冠状动脉粥样硬化性心脏病, 简称冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的发病率与死亡率逐年升高, 严重危及人类的生命健康。CHD 是常见且严重的 CVD, 多项研究证实肠道菌群及其代谢物参与 CHD 的发生发展。因此, 本文拟对肠道菌群及其代谢物短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA) 参与 CHD 的发病机制进行综述, 以期对 CHD 临床防治提供新思路。

1 肠道菌群与 CHD

人体肠道内有 100 万亿个微生物, 其中 99% 以上是细菌, 高于人体其他任何部位。肠道菌群可直接或间接参与 CVD 的发生发展, 包括 CHD、心力衰竭和心律失常等。CHD 患者肠道菌群总体细菌丰富度和均匀度降低, 拟杆菌门和变形菌门减少, 厚壁菌门和梭菌门增加, 并在 CHD 的不同阶段具有特征性变化^[2-3]。Liu 等^[2]对比不同症状 CHD 患者肠道菌群发现几种革兰阴性菌 (如韦荣氏球菌属、嗜血杆菌属和克雷伯氏菌属等) 与 CHD 严重程度呈正相关, 毛螺菌科和瘤胃球菌科与 CHD 严重程度呈负相关。早在 2010 年就有研究报道, 在 CHD 患者动脉粥样

硬化斑块中检测出金黄单胞菌属、韦荣氏球菌属和链球菌属, 研究者对 CHD 患者的动脉粥样硬化斑块和肠道菌群进行比较, 发现患者肠道中的优势细菌种类与斑块中检测到的细菌一致, 有力地支持了肠道可能是动脉粥样硬化斑块相关细菌来源的假设^[4]。也有学者提出肠道菌群的组成与动脉粥样硬化无显著关系, Lindskog Jonsson 等^[5]使用 16s RNA 的测序分析发现, 动脉粥样硬化斑块中的细菌组成在不同症状的患者中并无显著差异。An 等^[6]发现与健康对照组相比, CHD 患者的肠道真菌生物群显著不同, 且特定肠道真菌分类群的水平随着疾病的严重程度而进一步变化。目前针对肠道真菌与 CHD 的研究较少, 还需要进一步的研究来阐明潜在的机制并验证。

Yoshida 等^[7]观察到 CHD 患者肠道中普通拟杆菌和多雷拟杆菌减少, 脂多糖 (LPS) 水平增加。动物实验发现, 用普通拟杆菌和多雷拟杆菌治疗可以降低 LPS 水平并防止动脉粥样硬化。研究证实肠道菌群易位可引发急性心肌梗死 (AMI) 小鼠的炎症和心血管事件, 通过抗生素治疗改善肠道细菌易位后, 其全身炎症和心肌细胞损伤得到缓解^[8]。肠道菌群失调可导致肠道菌群代谢物改变, 经由代谢依赖性途径发挥促动脉粥样硬化作用。在肠道菌群代谢物中, SCFA 和氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO) 是与动脉粥样硬化相关的最主要物质, TMAO 促进动脉粥样硬化的形成, 而 SCFA 则相反。

2 SCFA 概述

SCFA 是具有 1 ~ 6 个碳原子的饱和脂肪酸, 主要由肠道菌群通过发酵从抗性淀粉和膳食纤维中产生, 包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和己酸。

基金项目: 国家自然科学基金 (81900340); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2023RC260); 浙江省中医药科技计划项目 (2024ZL931)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部 (张瑛); 宁波市第二人民医院 (王东娟)

通信作者: 王东娟, Email: wangdongj2007@126.com

SCFA 为肠上皮细胞提供能量,参与渗透压的调节,在维持大肠的正常功能和结肠上皮细胞的形态和功能上具有重要作用。SCFA 作为信号分子参与代谢、免疫和炎症反应。SCFA 靶向受体主要有 G 蛋白偶联受体(GPR)与嗅觉感受受体(Olfr)78,这些受体在多种人体组织中表达^[9]。近年研究发现,SCFA 在 CHD 发生发展中也起着重要的保护作用。

3 SCFA 与 CHD

拟杆菌门、厚壁菌门、毛螺菌科、乳杆菌属、粪杆菌属和瘤胃球菌属等是 SCFA 的主要生产者。一项 CHD 患者和健康对照者的研究发现,CHD 患者肠道菌群产生 SCFA 的菌属减少^[10]。Liu 等^[11]发现患者粪便中 SCFA 的摩尔比例与 AMI 相关,AMI 患者肠道菌群中产生 SCFA 的罗斯拜瑞氏菌属丰度与 AMI 状态和严重程度呈负相关,并通过宏基因组关联研究确定了 AMI 患者肠道中机会致病菌(如唾液链球菌、肺炎克雷伯氏菌)丰度增加。另有研究证实 CHD 患者肠道产生 SCFA 的菌属丰度减少,部分变形菌、机会致病菌丰度相对增加^[2]。

炎症是动脉粥样硬化发病机制的关键因素,单核细胞对内皮细胞的黏附增加是动脉粥样硬化的起始事件,调节血管内皮炎症反应是动脉粥样硬化治疗中的潜在靶点。SCFA 可以抑制 LPS 或肿瘤坏死因子(TNF) α 诱导的内皮炎症反应和过度的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)表达,并通过激活游离脂肪酸受体和 GPR 以及抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)来调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子激活的 B 细胞 κ -轻链(NF- κ B)信号通路,从而发挥抗炎作用^[12]。研究发现,给载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})的小鼠补充丁酸后,小鼠动脉粥样硬化病变面积减少了近一半,同时伴有促炎性 TNF- α 和白细胞介素(IL)-1 β 水平降低及 NF- κ B 活化降低。体外研究发现丁酸减少了内皮细胞 VCAM-1 和趋化蛋白-1 的释放,降低了单核细胞向病变区域的迁移和黏附,减轻炎症^[13]。Tayyeb 等^[14]发现丁酸和丙酸可能通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)/NF- κ B 途径发挥抗炎作用,进而抑制动脉粥样硬化进展。

动脉粥样硬化病变涉及多种免疫细胞,这些免疫细胞通过相互作用介导复杂的免疫与炎症反应,

在动脉粥样硬化发展中发挥关键作用。SCFA 可以阻断炎症调节因子并且调节免疫系统,如丁酸与巨噬细胞和树突细胞上的 GPR109A 结合,减少 IL-6 的产生并提高抗炎细胞因子 IL-10 的表达,促进调节性 T 细胞(Treg)细胞发育,同时抑制促炎性辅助性 T 细胞 17(Th17)增殖^[15]。SCFA 还可以通过调节 T 细胞极化和诱导,影响中性粒细胞的趋化性和活力,并抑制泡沫细胞的形成和单核细胞的流入,这对预防动脉粥样硬化是必不可少的^[16]。Bartolomaeus 等^[17]发现丙酸可以显著抑制心肌纤维化及动脉粥样硬化程度,这可能与 Treg 激活 GPR41/GPR43,抑制 HDAC 有关。此外,有学者发现 SCFA 还可通过增加梗死周围区域 CX3CR1+单核细胞浸润促进梗死后心脏修复^[18]。综上,SCFA 可能通过减轻炎症和调节免疫反应达到抗动脉粥样硬化的作用,但其具体的调控机制尚未完全阐明,需进一步深入研究。

4 SCFA 与 CHD 的危险因素

高血压、糖尿病、高脂血症等是 CHD 的常见危险因素。高血压可损伤动脉内皮引起动脉粥样硬化,并加速动脉粥样硬化进程,高血压使 CHD 发病风险增加 3 ~ 4 倍^[19]。糖尿病是 CHD 的独立危险因素之一,糖尿病患者 CHD 发病率是正常人群的 2 倍^[20]。高脂血症易导致脂质沉积与动脉斑块形成,研究表明低密度脂蛋白胆固醇升高与 CHD 死亡风险增加相关^[21]。SCFA 可通过多种途径调节这些危险因素从而降低 CHD 发病风险。

研究发现高血压患者肠道厚壁菌门与拟杆菌门细菌比值升高、SCFA 产量减少^[22]。SCFA 主要通过 Olfr78 和 GPR41 参与血压的调节,其中 Olfr78 主要分布在肾脏入球小动脉及外周阻力血管平滑肌细胞,介导肾素分泌;GPR41 定位于血管内皮细胞。给予丙酸干预后 GPR41^{-/-}小鼠的血压上升,而 Olfr78^{-/-}小鼠的血压显著下降,表明两种受体在 SCFA 依赖性调节血压中的不同功能^[23]。高盐饮食会影响 SCFA (如丙酸)的产生,饮食中钠的减少增加了循环中的 SCFA,提示 SCFA 增加与血压降低和动脉顺应性改善相关^[24]。

SCFA 通过激活 FFAR2 和 FFAR3,刺激 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和肽 YY(PYY),从

而抑制食欲,延缓胃排空,产生饱腹感,减轻体质量;同时,增加胰岛素分泌,减少胰高血糖素分泌调节血糖水平^[25]。SCFA可通过GLP1介导的磷脂酰肌醇3-激酶(P13K)抑制叉头框蛋白O1(FOXO1)和上调胰-十二指肠同源盒1基因(PDX1),促进胰岛β细胞的发育、增殖及分化^[26]。张春雪等^[27]通过动物实验发现SCFA可通过激活GPR43,上调AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路,从而抑制小鼠胰岛β细胞凋亡,缓解糖尿病的进展。SCFA可以通过活化GPR43介导磷脂酶C(PLC)依赖性机制刺激胰岛素分泌,防止饮食诱导的肥胖,并改善葡萄糖和脂质代谢^[28]。Den Besten等^[29]发现SCFA喂养的小鼠具有较低的参与肝脂肪生成基因转录水平和较低的肝脂肪酸合成酶蛋白浓度,改善高脂饮食诱导得肥胖和胰岛素抵抗。

SCFA产生减少可能导致血脂异常,SCFA对肝脂肪合成酶活性具有抑制作用^[30]。SCFA通过增加肝脏胆固醇摄取和粪便中胆汁酸排泄,上调肝脏中胆固醇调节元件结合蛋白2(SREBP-2)、低密度脂蛋白(LDL)受体和胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)基因,从而降低血液中的胆固醇水平^[31]。Chen等^[32]发现果胶摄入可增加肠道菌群依赖性丁酸产生,丁酸通过上调ABCG5/ABCG8基因抑制肠道胆固醇转运蛋白NPC1L1,从而抑制肠道胆固醇吸收,并促进肠细胞胆固醇的排泄。ApoE^{-/-}小鼠接受丁酸干预后,肝脂肪变性受到显著抑制,其机制可能是通过降低特异性蛋白1(Sp1)水平,增加ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1)的表达,进而加速胆固醇逆向转运^[33]。

5 肠道菌群及SCFA在CHD治疗中的作用

研究报道,运动康复可能通过提高肠道菌群多样性及拟杆菌门/厚壁菌门比值,增加肠道菌群中乳酸杆菌、双歧杆菌等产SCFA菌属的相对丰度,降低TMAO相关菌群丰度,提高SCFA水平、糖脂代谢能力,降低TMAO代谢能力,间接作用于肠道屏障功能、炎症反应、糖脂代谢等,从而减缓CHD的进程^[34]。长双歧杆菌L556具有通过调节肠道微生物群、促进SCFA产生及调节脂质代谢和炎症来改善CHD的潜力^[35]。研究发现,燕麦纤维的摄入能够通过上调SCFA水平来调节脂质代谢,同时阻断TLR4信号通路,降低NF- κ B的表达,从而维持肠黏膜屏障的完

整性,并有效抑制动脉粥样硬化的进展^[36]。近年来许多研究证明中药成分可通过与微生物代谢产物相互作用,影响肠道菌群SCFA水平,如黄芪可增加乙酸、丙酸和丁酸含量,抑制促炎因子IL-6和TNF- α 的表达,通过调节肠道闭锁蛋白和紧密蛋白的表达改善肠道屏障功能,并增加肠道中乳杆菌和粪杆菌的相对丰度来重建肠道菌群,改善糖代谢,降低CHD危险因素的发生^[37]。

6 小结与展望

CHD患者与健康人群的肠道菌群结构及代谢物有显著区别。肠道菌群及其代谢物SCFA不仅参与CHD发生发展,对于CHD相关危险因素如高血压、糖尿病、高脂血症等也具有一定的作用。运动康复,口服益生元和益生菌、中药治疗等手段可能通过调控肠道菌群减缓CHD进展,但是其具体调控机制及临床疗效仍需进一步的基础研究和临床研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2023》要点解读[J].中国心血管杂志,2024,29(4):305-324.
- [2] LIU H H, CHEN X, HU X M, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity[J]. Microbiome, 2019, 7(1): 68.
- [3] SAWICKA-SMIAROWSKA E, BONDARCZUK K, BAUER W, et al. Gut microbiome in chronic coronary syndrome patients[J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5074.
- [4] KOREN O, SPOR A, FELIN J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(Suppl 1): 4592-4598.
- [5] LINDSKOG JONSSON A, HALLENIUS F F, AKRAMI R, et al. Bacterial profile in human atherosclerotic plaques[J]. Atherosclerosis, 2017, 263: 177-183.
- [6] AN K, JIA Y X, XIE B Q, et al. Alterations in the gut mycobiome with coronary artery disease severity[J]. EBioMedicine, 2024, 103: 105137.
- [7] YOSHIDA N, EMOTO T, YAMASHITA T, et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis[J]. Circulation, 2018, 138(22): 2486-2498.
- [8] ZHOU X, LI J, GUO J L, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 66.
- [9] KIMURA I, ICHIMURA A, OHUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. Physiol Rev, 2020, 100(1): 171-210.

- [10] ZHU Q, GAO R Y, ZHANG Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease[J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(10): 893-903.
- [11] LIU CL, SUN ZH, SHALIS, et al. The gut microbiome and microbial metabolites in acute myocardial infarction[J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(6): 569-578.
- [12] LI M, VAN ESCH B C A M, HENRICKS P A J, et al. The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 533.
- [13] AGUILAR E C, LEONEL A J, TEIXEIRA L G, et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NF κ B activation[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 606-613.
- [14] TAYYEB J Z, POPEIJUS H E, MENSINK R P, et al. Short-chain fatty acids (except hexanoic acid) lower NF- κ B transactivation, which rescues inflammation-induced decreased apolipoprotein A-I transcription in HepG2 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5088.
- [15] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128-139.
- [16] DAI Y X, SUN Z H, ZHENG Y, et al. Recent advances in the gut microbiome and microbial metabolites alterations of coronary artery disease[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(6): 549-552.
- [17] BARTOLOMAEUS H, BALOGH A, YAKOUB M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1407-1421.
- [18] TANG T W H, CHEN H C, CHEN C Y, et al. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair[J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 647-659.
- [19] 贺红成,周诗晶.冠心病的危险因素[J].*医药前沿*,2015,5(35):58-59.
- [20] LEON B M, MADDOX T M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(13): 1246-1258.
- [21] JUNG E, KONG S Y, RO Y S, et al. Serum cholesterol levels and risk of cardiovascular death: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(14): 8272.
- [22] YANG T, SANTISTEBAN M M, RODRIGUEZ V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331-1340.
- [23] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 553-570.
- [24] CHEN L, HE F J, DONG Y B, et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hypertension*, 2020, 76(1): 73-79.
- [25] PSICHAS A, SLEETH M L, MURPHY K G, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(3): 424-429.
- [26] MANDALIYA D K, SESHADRI S. Short Chain Fatty Acids, pancreatic dysfunction and type 2 diabetes[J]. *Pancreatology*, 2019, 19(2): 280-284.
- [27] 张春雪,王晨菲,靳瑾.短链脂肪酸通过激活 GPR43 上调 AMPK 信号通路抑制小鼠胰岛 β 细胞凋亡[J].*国际检验医学杂志*,2023,44(9):1110-1115,1120.
- [28] MCNELIS J C, LEE Y S, MAYORAL R, et al. GPR43 potentiates β -cell function in obesity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(9): 3203-3217.
- [29] DEN BESTEN G, BLEEKER A, GERDING A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2398-2408.
- [30] GERDES V, GUEIMONDE M, PAJUNEN L, et al. How strong is the evidence that gut microbiota composition can be influenced by lifestyle interventions in a cardio-protective way?[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 311: 124-142.
- [31] VOURAKIS M, MAYER G, ROUSSEAU G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8074.
- [32] CHEN Y, XU C F, HUANG R, et al. Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 56: 175-182.
- [33] DU Y, LI X X, SU C Y, et al. Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(8): 1754-1772.
- [34] 李亚梦,魏秋阳,孙婧,等.运动康复对冠心病患者肠道菌群影响的研究进展[J].*中华高血压杂志*,2023,31(11):1052-1055.
- [35] YANG L S, WU Y W, ZHAO X Y, et al. An in vitro evaluation of the effect of *Bifidobacterium longum* L556 on microbiota composition and metabolic properties in patients with coronary heart disease (CHD)[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2024.[2024-10-05] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38722549/>.
- [36] GAO H, SONG R J, JIANG H, et al. Oat fiber supplementation alleviates intestinal inflammation and ameliorates intestinal mucosal barrier via acting on gut microbiota-derived metabolites in LDLR^{-/-} mice[J]. *Nutrition*, 2022, 95: 111558.
- [37] YANG B, XIONG Z W, LIN M, et al. Astragalus polysaccharides alleviate type 1 diabetes via modulating gut microbiota in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123767.

收稿日期: 2024-11-05

(本文编辑: 方能)