

· 学术探讨 ·

从肠道菌群及其代谢物探讨冠心病瘀毒理论

王安璐¹ 徐浩² 陈可冀²

摘要 肠道菌群与宿主共生,既可看作一个整体,又是两个相对独立的个体。从整体角度出发,肠道菌群与人类共生可视为人体特殊的“器官”。笔者认为肠道菌群及人体内其他部位的菌群失调可视为中医“外毒”的范畴,而因菌群失调导致的脂代谢及代谢产物异常和促炎因子释放增加可视为“内毒”的范畴。对肠道菌群及其代谢物的进一步研究有助于深化瘀毒理论的内涵。

关键词 肠道菌群;瘀毒;冠心病

Exploration on Theory of Stasis Toxic in Coronary Heart Disease from Gut Microbiota and Its Metabolites WANG An-lu¹, XU Hao², and CHEN Ke-ji² 1 Department of Emergency, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing (100091); 2 Center for Cardiovascular Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing (100091)

ABSTRACT The gut microbiota and host can not only be regarded as a whole, but also two relatively independent individuals. We regard microbiota dysbiosis from host as “external toxics”, the microbiota-derived metabolites dysfunction as “internal toxics”. The studies about gut microbiota and its metabolites will make contribution to deepen our connotation of “stasis and toxic”.

KEYWORDS gut microbiota; stasis and toxic; coronary heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 是最常见的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD), 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是其主要病理变化, 物质代谢异常和免疫炎症反应是 AS 发生发展的重要原因^[1,2]。CVD 的传统危险因素包括肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D)、高脂血症和非酒精性脂肪肝病等^[3,4]。

传统中医学理论将 CHD 归为“胸痹”“心痛”范畴, 汉代张仲景在其所著的《伤寒杂病论》中提出胸痹的病机为“阳微阴弦”, 认为胸痹的发生是虚实夹杂的结果, 治疗上以温阳散结为主, 以瓜蒌薤白剂为代表方药。当代中医临床诊疗模式中, 最为普遍应用的是西医辨病与中医辨证论治相结合的现代病证结合模式, 同时也是中西医结合的重要成果, 顺应了现代中医临

床实际需求^[5]。现代中医药理论在 CHD 发病机制和治疗方法上不断创新发展。以陈可冀院士为首的中医和中西医结合专家根据传统中医关于血瘀致病特点和冠心病的病理生理改变, 倡导活血化瘀为主治疗冠心病。陈可冀院士团队不断发展血瘀证及活血化瘀理论, 不断更新血瘀证诊断标准^[6,7], 在防治冠心病方面取得突出成果。

肠道菌群和宿主的相互关系研究日益深入, 越来越多的研究开始关注肠道菌群对人类健康和疾病的影响^[8]。肠道菌群指存在于人肠道中超过 10^{14} 万个微生物的总称, 其中大部分种类微生物的确切生理功能尚未研究清楚。肠道菌群主要由细菌组成, 也包括病毒、真菌、古菌等。肠道菌群有超过 1 000 个种类, 而 90% 以上属于三个肠道菌门即厚壁菌门 (firmicutes)、拟杆菌门 (bacteroidetes) 和梭菌门 (actinobacteria)。另外, 肠道菌群结构、功能基因和代谢活性的差异可能影响相关代谢性疾病的发生发展, 涵盖了 CHD 及其危险因素^[9,10]。肠道菌群与宿主共生, 既可看作一个整体, 又是两个相对独立的个体。从整体角度出发, 肠道菌群与人类共生可视为人体特殊的“器官”。肠道菌群从宿主肠道中获得营养和能量, 与

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (No. 719285)

作者单位: 1. 中国中医科学院西苑医院急诊科 (北京 100091); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 国家中医心血管病临床医学研究中心 (北京 100091)

通讯作者: 徐浩, Tel: 010-62835341, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200113.093

此同时协助宿主消化吸收营养物质并且调节和平衡宿主的免疫和代谢功能。无论是饮食的消化吸收还是药物的分解代谢,肠道菌群均参与其中发挥重要作用^[11]。但是,当人体内菌群失调(*dysbiosis*)时,无论是肠道内的菌群还是人体其他部位的菌群(如血管斑块内部、口腔、肺部等)均可作为抗原刺激宿主免疫系统,引起炎症反应,从而加重 CVD。研究发现 CVD 患者肠道菌群中乳杆菌门丰度较健康人显著增加,而拟杆菌门丰度显著降低^[12]。颈动脉粥样硬化患者较健康人肠道微生物中柯林斯氏菌属(*collinsella*)丰度增加,而肠道中罗氏菌属(*roseburia*)和真菌(*eubacterium*)丰度较低^[13]。临床研究方面,一项纳入了 15 项临床研究共计 17 330 例患者的 Meta 分析证实牙周炎与 AS 具有相关性^[14]。另一项 Meta 分析纳入了 17 项病例对照研究包括 3 456 例心梗患者和 3 875 例非心梗患者,结果显示心梗患者的牙周炎和口腔卫生比非心梗患者差,与心梗的发生具有显著的相关性。某些微生物如牙龈卟啉单胞菌^[15]、幽门螺杆菌^[16]和肺炎衣原体^[17]可刺激内源性免疫反应,加重 AS 和斑块破裂的风险。同时,存在菌群内部的病原体相关分子(*pathogen-associated molecular, PAMPs*)可被机体免疫系统识别并激活多条炎症通路引起炎症反应。另外,研究证实肠道菌群及其代谢物氧化三甲胺(*trimethylamine-N-oxide, TMAO*),胆汁酸(*bile acids, BAs*)和短链脂肪酸(*short chain fatty acids, SCFAs*)与代谢障碍性疾病如 CVD、AS、肥胖和 T2D 的发生发展具有相关性^[18]。血管斑块部位致病菌的发现证实菌群失调可引起机会致病菌或其他细胞组分进入宿主体内,血管壁的细菌和人体其他部位细菌感染均可影响 AS 的发展^[19]。另外,肠道菌群失调可引起宿主脂质代谢异常和脂质沉积,引起炎症反应^[20]。而肠道菌群参与机体营养物质代谢产生的肠道菌群代谢物如 SCFAs、BAs、TMAO 等也可引起免疫和代谢失调,进而引发 AS 和 CHD^[21-23]。

陈可冀院士团队在长期临床基础上提出“瘀毒理论”,认为急性心血管事件的发生是“瘀”“毒”共同作用的结果,继而提出了活血解毒干预方法,对提高中医药及中西医结合防治心血管血栓性疾病的疗效具有重大意义^[24]。“毒”的概念引入具有中医药学和现代科学双重内涵。在中医药学中,毒的概念包括以下几点:(1)药物或药物的偏性、毒性或峻烈之性;(2)病症的名称,如丹毒等;(3)致病因素或病理产物,代表病因与病理产物相结合。在这个概念中,毒可分为外毒和内毒。从现代医学的角度来说,各种致病微生物可归

为中医“外毒”的范畴,而体内微生物毒、炎性因子、血管活性物质过度释放可归为中医“内毒”范畴。肠道菌群及人体内其他部位的菌群失调可视为中医“外毒”的范畴,而因菌群失调导致的脂代谢及代谢产物异常和促炎因子释放增加可视为“内毒”的范畴。从治疗角度来讲,中医学理论认为“过与不及皆为病”,强调机体特定状态下的“动态平衡”。中药具有双向调节作用,其药效发挥的途径和机理的探讨一直是热点和难点。部分中药中的成分口服生物利用率很低,但仍可发挥其药效。越来越多的研究表明肠道菌群在中药进入人体后产生了内化代谢,在中药药效发挥方面起到重要作用,证实中药可调节肠道菌群结构及肠道微生态环境来起到防治 CVD 的效果^[25,26]。陈可冀院士团队前期研究发现,在 CHD 二级预防基础上加用活血解毒类复方清心解瘀方(由黄芪、丹参、川芎、黄连、藿香组成)治疗 CHD 稳定期患者可降低急性心血管事件的发生率^[27]。另外,多项实验研究发现兼具活血解毒作用的虎杖有效成分白藜芦醇^[28]、黄连及其有效成分黄连素^[29]以及清热解毒药金银花^[30]均可通过调节肠道菌群来防治 AS 及其危险因素。

肠道菌群失调在 CHD 的发生发展中具有不可忽视的作用,无论是导致的代谢异常还是炎症反应均可影响 CHD 的发生发展。从中医药理论角度探讨肠道菌群的失调可视作外毒与内毒共同作用,其作为“毒邪”理论的一个组成部分丰富了瘀毒理论的科学内涵。在治疗方面,一些活血解毒类中药(黄连、虎杖、金银花等)已被证实可调节肠道菌群结构,恢复肠道微环境稳态从而改善血脂水平和机体炎症反应。对肠道菌群及其代谢物的进一步研究有益于深化瘀毒理论的内涵,更好的指导临床实践发挥中西医结合优势从而提高疗效。

参 考 文 献

- [1] Moradi F, Sewell RDE, Lorigooini Z, et al. Immunosuppression-lipid metabolism interplay and medicinal plants in atherosclerosis: A review [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(24): 2789-2793.
- [2] Wu MY, Li CJ, Hou MF, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2034.
- [3] Kelly TN, Bazzano LA, Ajami NJ, et al. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants [J]. *Circ Res*, 2016, 119(8): 956-964.
- [4] Du SX, Lu LL, Liu Y, et al. Association of adi-

- ponectin gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese han population [J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(7): e37388.
- [5] 陈可冀, 病证结合治疗观与临床实践 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 31(10): 1016-1017.
- [6] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 冠心病血瘀证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1162.
- [7] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会, 实用血瘀证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1163.
- [8] Corfield AP. The interaction of the gut microbiota with the mucus barrier in health and disease in human [J]. *Microorganisms*, 2018, 6(3): 78.
- [9] Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, et al. Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 255-259.
- [10] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.
- [11] Chen F, Jiang J, Tian DD, et al. Targeting obesity for the prevention of chronic cardiovascular disease through gut microbiota-herb interactions: An opportunity for traditional herbs [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(8): 1142-1152.
- [12] Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(8): 908-921.
- [13] Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1245.
- [14] Zeng XT, Leng WD, Lam YY, et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17 330 participants [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 1044-1051.
- [15] Amar S, Engelke M. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2015, 30(3): 171-185.
- [16] Lee M, Baek H, Park JS, et al. Current *helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193646.
- [17] Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al. Infection with chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model [J]. *Circulation*, 1998, 97(7): 633-636.
- [18] Seidman MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002767.
- [19] Ott SJ, Ei M, Musfeldt M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2006, 113(7): 929-937.
- [20] 姜楠, 孙慧娟, 张媛媛, 等. 肠道菌群影响动脉粥样硬化免疫机制研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(5): 531-535.
- [21] Koh A, De F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [22] Miyazaki-Anzai S, Masuda M, Kohno S, et al. Simultaneous inhibition of FXR and TGR5 exacerbates atherosclerotic formation [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9): 1709-1713.
- [23] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine n-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): 1-12.
- [24] 徐浩, 史大卓, 殷惠军, 等. “瘀毒致变”与急性心血管事件: 假说的提出与临床意义 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(10): 70-74.
- [25] Tong X, Xu J, Lian F, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. *MBio*, 2018, 9(3): e02392-e02417.
- [26] Gao K, Yang R, Zhang J, et al. Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabolomics, gut microbiota and network pharmacology [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 93-109.
- [27] 李金根. 清心解瘀方对稳定性冠心病临床终点事件影响的随机双盲对照研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [28] Sung MM, Kim TT, Denou E, et al. Improved glucose homeostasis in obese mice treated with resveratrol is associated with alterations in the gut microbiome [J]. *Diabetes*, 2017, 66(2): 418-425.
- [29] Zhang X, Zhao Y, Xu J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14405.
- [30] Wang JH, Bose S, Kim GC, et al. *Flos Lonicera* ameliorates obesity and associated endotoxemia in rats through modulation of gut permeability and intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86117.

(收稿: 2019-03-19 在线: 2020-02-04)

责任编辑: 邱禹