

内脏淤血与肠道微环境在晚期心力衰竭中的作用

李丽¹ 张昕^{1,2}

(1. 包头医学院研究生院, 内蒙古 包头 014060; 2. 包头医学院第一附属医院心功能科, 内蒙古 包头 014010)

【摘要】 右心衰竭经常出现在晚期心力衰竭中, 而内脏循环淤血在右心衰竭的发病机制中扮演着关键角色, 增进对内脏循环淤血的了解, 有可能会找到新的方法治疗晚期心力衰竭。

【关键词】 心力衰竭; 内脏淤血; 肠道微环境; 钠-氢转运体

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.009

Role of Visceral Congestion and Intestinal Microenvironment in Pathogenesis of Advanced Heart Failure

LI Li¹, ZHANG Xin^{1,2}

(1. Baotou Medical College Graduate School, Baotou 014060, Inner Mongolia, China; 2. Department of Cardiac Function, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Right heart failure often occurs in advanced heart failure, and visceral circulation congestion plays a key role in the pathogenesis of right heart failure. Improving the understanding of visceral circulation congestion may lead us to find new methods to treat advanced heart failure.

【Key words】 Heart failure; Visceral congestion; Intestinal microenvironment; Sodium-hydrogen exchanger

多项研究表明, 右心室功能障碍、肺动脉高压和中心静脉淤血等右心衰竭征象, 与心源性恶病质、肾功能恶化和预后不良相关^[1-2]。虽然现已明确右心衰竭导致的中心静脉淤血在心力衰竭(心衰)的发病机制中起重要作用, 但右心衰竭和不良预后的确切机制尚不清楚。由右心衰竭引起的内脏淤血, 通过改变钠-氢转运体 3 (natrium-hydrogen exchanger 3, NHE3), 改变肠道对钠的吸收, 降低了肠道屏障功能, 从而增加全身炎症; 改变肠道微环境, 增加促炎细菌数量, 减少分泌具有保护作用的短链脂肪酸的细菌数量, 这些都在疾病发展中起重要作用。现综述静脉淤血、内脏血流动力学和肠道微环境在心衰发展中的作用, 讨论可能的发病机制, 为晚期心衰患者提供新的治疗靶点。

1 内脏淤血在心衰中的重要性

静脉淤血是心衰的重要临床表现, 而以减少静脉淤血为目的的利尿剂是心衰治疗的基石。尽管静脉淤血在心衰中很常见, 但却未被充分认识到其心衰发病机制中的关键作用。例如, 心衰晚期合并了肾功

能衰竭及心源性恶病质, 常被归因于为心输出量减少, 器官灌注低, 导致器官缺血和功能下降, 但这缺乏证据。多项研究的数据表明^[1,3], 静脉淤血背景下的中心静脉压通过降低多个器官的动静脉压力梯度, 致使静脉灌注减少, 导致内脏淤血及器官功能障碍, 这是心衰进展的主要原因。

Mullens 等^[3]在一项研究急性心衰患者血流动力学变量与肾功能恶化关系的临床试验中, 前瞻性登记了 145 例在 ICU 连续接受过急性心衰治疗的患者, 其平均左室射血分数为 $(20 \pm 8)\%$, 均接受肺动脉导管检查。结果显示, 发生肾功能恶化的患者与未发生的患者脑钠肽水平、心率、收缩压、肺动脉收缩压、毛细血管楔压和心脏指数等方面无明显差异 ($P > 0.05$), 而中心静脉压较基线明显升高 ($P < 0.001$), 这意味着中心静脉压与肾功能恶化有关, 而心脏指数降低却与肾功能恶化无关。该研究提示肾功能恶化可能与静脉淤血即肾脏淤血直接相关。机制与其增加了肾脏的后负荷有关, 另外也与中心静脉压高, 导致肾静脉压力

及肾间压升高,损害了肾灌注和肾滤过功能相关。

2 内脏淤血与肠道体液平衡及其与肠道微生物的关系

胃肠道系统与心脏疾病发生的关联性日益受到专家们的重视。与肾脏一样,胃肠道系统每天分泌并重吸收几升液体,这一过程受到一系列离子通道的调节,并通过调节泵来维持体内平衡,这一平衡的紊乱会引起全身体液平衡紊乱,这在心衰发生发展中极其重要。如果是在心衰的背景下,胃肠道体液平衡发生变化,则更易导致严重的全身性的体液和电解质紊乱。NHE3 被认为是肠道内钠和体液平衡的主要调节因子^[4,6],其是一种可高度调控的转运体。心衰患者体内醛固酮、血管紧张素 II 和儿茶酚胺增加,以及细胞内的 pH 值降低等因素^[7-10],会增加 NHE3 的表达或激活。NHE3 表达或活性增加可能导致两个与心衰进展相关的有害后果:首先,导致肠道对钠的吸收增加,加重心衰时钠的负荷;其次,随着钠吸收的增加,氢离子被交换到肠道腔内,降低肠道局部 pH 值,改变肠道微环境,可能导致肠道微生物群的转移。肠道微环境的这些变化可能对下游心血管疾病甚至非心血管疾病的风险产生重要影响。

肠道微生物群可以通过不同的途径与宿主相互作用,包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)途径和氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)途径。SCFAs 包括丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐,是一种小分子,由富含纤维和多叶绿色蔬菜的饮食提供,或由肠道绒毛共生细菌主动合成和分泌^[11]。丁酸盐是肠道细菌分泌的产物,被认为是肠道上皮细胞^[12]的首选代谢底物。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是一种多肽信号分子,是产生和维持肠道屏障蛋白^[13]所必需的因子,作用是调控重要蛋白的基因表达,包括细胞间蛋白和黏液蛋白。HIF 的激活主要通过两种机制来完成^[14]:一是肠道微绒毛缺氧后绒毛基部发生生理性分离,有利于 HIF 的激活;其次,由细菌合成或摄入的丁酸盐被肠细胞吸收进入线粒体,激活线粒体途径降低细胞质中的氧浓度而激活 HIF。右心衰竭导致的内脏淤血会使肠道微绒毛缺氧加重,刺激活化 HIF,但日益酸性的肠道微环境、细菌产生 SCFAs 下调,会导致 HIF 降解,屏障蛋白产生不足,导致肠道屏障功能下降。随之内毒素的转运增加,加重全身炎症反应。

SCFAs 还在调节血流动力学方面发挥了作用^[15]。Pluznick 等^[15-16]发现了两种新的改变血压稳态的 SCFAs 相关受体, G 蛋白偶联受体 41 和嗅觉受体 78。这些受体存在于小动脉平滑肌上,被循环中的 SCFAs

直接激活,引起平滑肌的松弛。此外,于肾小球旁装置也发现了 G 蛋白偶联受体 41,其可能在肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节中发挥重要作用。因此,右心衰竭患者血液中缺乏 SCFAs,可能导致局部血管收缩,从而加剧血流动力学紊乱。虽然上述受体不存在于心肌,但 SCFAs 也可能直接影响心脏。在小动物高血压模型中发现,在膳食中添加乙酸盐,可显著降低高血压、心肌纤维化、左室肥厚和肾纤维化的发生^[17]。同一个研究发现,醋酸盐膳食补充剂导致心脏和肾脏早期生长反应因子 1 的下调,而早期生长反应因子 1 参与了晚期心衰中的心肌肥厚及其纤维化、肾脏炎症及其纤维化发生^[17]。右心衰竭患者肠道 pH 值和微循环的改变,引起肠道微生物群的改变,可能导致肠道微生物群产生醋酸盐减少,从而加重心脏和肾脏的纤维化。

TMAO 是另一种小的肠道生物分子,由含有三甲胺部分(胆碱、磷脂酰胆碱和 N-肉氨酸)的膳食营养素生成,被认为是一种血栓形成前分子。几项研究发现,血清 TMAO 与心肌梗死、心衰和心血管疾病死亡率的增加有关^[18-23]。Tang 等^[22]最近的研究表明,循环 TMAO 水平升高后,心衰患者 5 年死亡率增加;慢性肾病患者血浆 TMAO 水平升高,这些患者预后较差。因此,TMAO 升高可能是心衰和心肾综合征进展的一个主要因素。Organ 等^[18]进行了一项研究,运用主动脉缩窄的大鼠模型,以胆碱或 TMAO 作为补充饲料,持续 12 周,结果发现,与对照组相比,喂食 TMAO 或胆碱的老鼠肺水肿,心脏射血分数降低,心肌纤维化的程度更严重。表明 TMAO 通路促进不良室重塑,加速心衰的进展。在动物模型中,慢性饮食引起的 TMAO 的增加也与肾纤维化的增加有关,但肠道淤血相关的肠道管腔改变是否会导致 TMAO 升高仍有待确定。

3 肠道炎症状态与心衰的关系

胃肠道是机体防御系统的重要组成部分,其不断抵御致病菌、原生生物和病毒等感染因子,而在心衰患者中,继发的肝功能障碍和静脉淤血致使细菌毒素清除不良以及炎症级联激活^[24-26],导致内毒素浓度升高^[27],致使胃肠道发生炎症,这与心血管疾病风险的增加呈递增关系。一项随机、开放式的对照实验 GutHeart,目的是了解利夫希明对射血分数<40% 的稳定性心衰患者的潜在益处,主要终点为 3 个月后射血分数的变化^[28],结果发现利夫希明预防和减轻了心衰患者肠道细菌易位和炎症反应。另一项研究中,让晚期肝硬化患者服用利夫希明后,改善了其因肝硬化引

起肠道淤血患者的血流动力学指标,减少了心肾综合征的进展^[29-31]。这表明使用不可被吸收的口服抗生素利夫希明的抗炎疗法,可能是减少心衰患者炎症级联发作的新方法,可改善心衰患者的血流动力学指标,降低心血管疾病的风险,降低死亡率^[32-33]。来自动物和人类研究的越来越多的证据表明,肠道微生物群可以影响宿主的健康和疾病。通过饮食、益生菌制剂和靶向非致命性抗菌酶抑制剂来调节肠道微生物群的组成和功能,从长远来看,可以使宿主代谢谱朝着理想的有利方向改变^[34-35]。

4 心衰患者内脏淤血与肠道微环境的关系

内脏淤血对心衰影响的确切机制尚不清楚,专家推测与射血功能下降、静脉淤血增加和肾功能障碍等相关。肠道绒毛的微结构及丛状结构是优化营养吸收的理想结构,但也容易使含氧血液在通过绒毛底部时产生分流,致使绒毛端相对缺血,这对心衰的影响如下:首先,内脏淤血造成的缺氧条件可能导致细胞内和局部酸中毒,使 NHE3 激活, NHE3 是调节肠道钠吸收的主要离子通道,增加了钠的吸收,进而恶化静脉淤血,并导致肝肾等其他器官功能障碍。其次,通过 NHE3 诱导的氢离子负荷向肠腔转移,将细胞内的酸中毒状态扩展到肠道绒毛边界,肠道 pH 值的降低可能会改变绒毛边界的菌群,从而不利于产 SCFAs 的细菌生长,促进产 TMAO 的细菌的生长。TMAO 在心衰恶化的患者中增加,并与动脉粥样硬化严重程度相关^[20]。这些新的调节生物分子的转变对失代偿性心衰的患者是有害的。此外,SCFAs 最近被证明具有血管扩张和降低周围血管阻力的作用。血清 SCFAs 降低与非心衰患者的心脏恶化和血压升高有关。高纤维饮食促进 SCFAs 的产生,已经证明可以降低全因死亡和心血管疾病死亡的风险^[36]。第三,缺血和 SCFAs 的相对耗竭都会破坏 HIF 的稳定, HIF 是一种维持肠道正常屏障功能的肠调节蛋白。肠黏膜屏障的破坏使肠源性细菌内毒素进入血液,触发急性心衰患者的促炎状态^[36]。内毒素所致的血管扩张作用在短期内改善患者肠道血流,但是一旦肠道恢复,血管扩张蛋白被清除,血管收缩加重,就会进一步加重心脏损害。一些研究发现急性失代偿性心衰患者血液中细菌内毒素水平升高,可能是这些患者发生肾功能恶化的原因之一^[22]。此外,另有研究结果表明,脂多糖可以直接调节在上皮细胞的蛋白,包括 NHE3 和 NHE8, NHE8 是肠道绒毛基底外侧参与 pH 值和 Na⁺ 平衡的交换蛋白^[9]。

5 结论

静脉压力升高和内脏淤血对肠道存在不利影响,

包括肠道微绒毛的相对缺血,导致细胞及局部酸中毒,进而 NHE3 增加对钠的吸收,导致电解质及体液平衡紊乱;肠道环境的改变使寄主容易被产生 TMAO 的有害菌定植,取代产生 SCFAs 的有益细菌;降低肠道屏障功能,进而转移潜在致病性微生物和细菌内毒素。这些变化可能在心衰的进展中发挥重要作用,综上所述,晚期心衰常伴有静脉淤血,与心脏恶病质、心肾综合征和不良预后有关,值得进一步研究。肠道微生物生态系统可以影响人体,了解和控制微生物群可能为健康和疾病提供未来的答案^[35]。

参考文献

- [1] Spinarova L, Meluzin J, Toman J, et al. Right ventricular dysfunction in chronic heart failure patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(4): 485-489.
- [2] Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10(6): 733-737.
- [3] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7): 589-596.
- [4] Bookstein C, DePaoli AM, Xie Y, et al. Na⁺/H⁺ exchangers, NHE-1 and NHE-3, of rat intestine. Expression and localization [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(1): 106-113.
- [5] Broere N, Chen M, Cinar A, et al. Defective jejunal and colonic salt absorption and altered Na⁺/H⁺ exchanger 3 (NHE3) activity in NHE regulatory factor 1 (NHERF1) adaptor protein-deficient mice [J]. *Pflugers Arch*, 2009, 457(5): 1079-1091.
- [6] Gawenis LR, Stien X, Shull GE, et al. Intestinal NaCl transport in NHE2 and NHE3 knockout mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(5): G776-G784.
- [7] Lucioni A, Womack C, Musch MW, et al. Metabolic acidosis in rats increases intestinal NHE2 and NHE3 expression and function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(1): G51-G56.
- [8] Musch MW, Lucioni A, Chang EB. Aldosterone regulation of intestinal Na absorption involves SGK-mediated changes in NHE3 and Na⁺ pump activity [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(5): G909-G919.
- [9] Cetin S, Dunkleberger J, Li J, et al. Endotoxin differentially modulates the basolateral and apical sodium/proton exchangers (NHE) in enterocytes [J]. *Surgery*, 2004, 136(2): 375-383.
- [10] Kiela PR, Guner YS, Xu H, et al. Age- and tissue-specific induction of NHE3 by glucocorticoids in the rat small intestine [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(4): C629-C637.
- [11] Fava F, Gitau R, Griffin BA, et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(2): 216-223.
- [12] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2): 104-119.
- [13] Glover LE, Lee JS, Colgan SP. Oxygen metabolism and barrier regulation in the intestinal mucosa [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3680-3688.
- [14] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 662-671.
- [15] Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation [J].

- Curr Hypertens Rep, 2017, 19(4):25.
- [16] Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(11):4410-4415.
 - [17] 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.
 - [18] Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1):e002314.
 - [19] Senthong V, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6):e002816.
 - [20] Senthong V, Li XS, Hudec T, et al. Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe-generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(22):2620-2628.
 - [21] Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18):1908-1914.
 - [22] Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3):448-455.
 - [23] Tang WH, Wang Z, Li XS, et al. Increased trimethylamine N-oxide portends high mortality risk independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):297-306.
 - [24] Valentova M, von Haehling S, Anker SD, et al. Cardiac hepatopathy versus end-stage liver disease: two different entities[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(17):1809-1810.
 - [25] Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure[J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10(1):22-28.
 - [26] Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, et al. The emerging role of the gut in chronic heart failure[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11(5):632-639.
 - [27] 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.
 - [28] Mayerhofer CC, Awoyemi AO, Moscavitch 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.
 - [29] Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(9):992-999.
 - [30] Dong T, Aronsohn A, Gautham Reddy K, et al. Rifaximin decreases the incidence and severity of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(12):3621-3626.
 - [31] Ponziani FR, Gerardi V, Pecere S, et al. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(43):12322-12333.
 - [32] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
 - [33] Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(15):20-28.
 - [34] Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7):1183-1196.
 - [35] Harikrishnan S. Diet, the gut microbiome and heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2019, 5(2):119-122.
 - [36] Park Y, Subar AF, Hollenbeck A, et al. Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(12):1061-1068.

收稿日期:2019-08-31