

肠道菌群及其代谢产物与心房颤动的研究进展

王猛 江洪

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学自主神经研究中心 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常之一,随年龄的增长,其发病率显著增加。而房颤控制不佳易导致卒中、心力衰竭和死亡等并发症的发生风险增加。因此,明确房颤的发生机制及关键危险因素对于防治房颤的发生具有重要意义。近年来,研究发现肠道菌群及其代谢产物氧化三甲胺、脂多糖、短链脂肪酸等能通过影响机体炎症反应、心房电重构及心房纤维化等过程,促进房颤的发生和发展。现对肠道微生物及其代谢产物在房颤中作用的最新研究进展进行综述。

【关键词】 肠道菌群;心房颤动;氧化三甲胺;脂多糖

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.006

Gut Microbiota and Its Metabolites in Atrial Fibrillation

WANG Meng, JIANG Hong

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University/Autonomic Nervous Research Center, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is common arrhythmia in clinical practice, and its incidence rate increases significantly with age. Poor control of atrial fibrillation tends to increase the risk of stroke, heart failure and death. In recent years, studies have found that gut microbiota and its metabolites, trimethylamine N-oxide, lipopolysaccharide and short-chain fatty acids, can promote the occurrence and development of atrial fibrillation by affecting the body's inflammatory response, atrial electrical remodeling and atrial fibrosis. We will review the latest studies about the role of gut microbiota and its metabolites in atrial fibrillation.

【Key words】 Gut microbiota; Atrial fibrillation; Trimethylamine N-oxide; Lipopolysaccharide

心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常之一,且随着年龄的增长其发病率逐渐增加,65岁以上人群中房颤发病率为28%,而房颤控制不佳会导致心力衰竭、卒中及死亡等并发症的发生风险增加^[1]。尽管随着房颤消融技术的不断发展,为房颤的治疗提供了更多选择,但研究显示仍有近50%的患者需重复消融^[2],因此,深入探究房颤的发生机制是防治房颤的关键。近年来研究表明肠道菌群失衡能通过引起肠道屏障功能损伤和系统炎症反应等,促进心房电重构和结构重构,进而导致房颤的发生和发展^[3]。而肠道菌群代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)以及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等在房颤的发生和发展中同样发挥着重要作用。现对肠道菌群及其代谢产物在房颤中作用的最新研究进展进行概述。

1 肠道菌群失衡与房颤

人体肠道定居着大量的微生物,是一个复杂的生

态系统,与机体处于一种共生关系,其种类超过1 000种,数目为 10^{14} ,基因数是人体的100多倍。近年来,利用宏基因组学和代谢组学等方法对房颤患者的肠道菌群分析发现,房颤患者的肠道菌群结构发生了显著变化,且与年龄等因素存在显著相关性。Zuo等^[4]通过对50例房颤患者的肠道菌群分析发现,房颤患者肠道中链球菌和肠球菌比例显著增加,而粪杆菌属和嗜胆菌属等细菌比例下降,同时对粪便及血清检测发现其代谢产物发生了显著改变。而在进一步的研究中,通过对持续性和阵发性房颤患者的肠道菌群分析发现,不同类型房颤患者存在相似的菌群结构变化^[5]。与此同时,在对房颤持续时间<12个月以及>12个月的持续性房颤患者的肠道菌群分析中发现,两组患者存在多种共同的肠道菌群结构及代谢产物的改变^[6]。此外,通过对50例行房颤射频消融术的患者进行平均15.6个月的随访发现,复发组和未复发组菌

群构成及代谢产物具有显著差异^[7]。这些研究均表明了肠道菌群失衡在不同类型房颤发生和发展及房颤消融术后的作用,但值得关注的是,这些观察性研究并未排除房颤共存病及药物等因素的影响,因此,未来肠道微生物与房颤的关系仍需进一步的临床研究来验证。

2 肠道微生物与房颤的危险因素

有效控制房颤危险因素是房颤综合管理中的重要组成部分。其中肥胖、高血压、冠心病和心力衰竭等疾病是导致房颤发生的常见危险因素^[8]。研究发现肠道菌群失衡在上述疾病中发挥着重要作用,而通过改善肠道菌群失衡能降低上述疾病的发生风险^[9]。此外,肠道微生物代谢产物 TMAO 和 SCFA 等在以上疾病中同样发挥着重要的调节作用。例如:TMAO 水平与心力衰竭的严重程度呈正相关,且能促进冠状动脉粥样硬化的发生和发展^[10],SCFA 能通过调节免疫及自主神经功能参与心血管疾病的发生和发展^[11]。而目前肠道菌群失衡导致房颤危险因素发生和发展的机制主要包括:(1)免疫功能紊乱。研究发现肠道菌群失衡能影响免疫系统成熟,而免疫功能紊乱会导致免疫系统慢性炎症反应和糖尿病等自身免疫疾病的发生^[12]。(2)肠道屏障功能损伤。肠道屏障功能破坏会导致 LPS 等肠道菌群毒性代谢产物进入血液循环,加重循环系统低度炎症反应及胰岛素抵抗,进而促进冠心病和肥胖等疾病的发生^[9,13]。(3)特殊肠道菌群产物代谢失衡。SCFA 和 TMAO 等肠道菌群产物能通过影响自主神经功能和免疫功能,促进高血压等疾病的进展^[14]。

3 肠道微生物代谢产物与房颤

研究发现肠道菌群代谢产物 TMAO、SCFA、胆汁酸和 LPS 等生物活性物质能通过影响自主神经功能、免疫功能和心房重构等过程促进房颤的发生。调节肠道菌群代谢产物的代谢紊乱对于防治房颤的发生具有重要意义。

3.1 TMAO 与房颤

TMAO 是肠道菌群将食物中的磷脂酰胆碱和 L-肉碱转化为三甲胺并经肝脏含黄素单加氧酶氧化生成,在急性心肌梗死和心力衰竭等心血管疾病中发挥重要作用。目前临床研究中关于 TMAO 与房颤之间的关系尚不明确,部分研究发现 TMAO 是导致房颤发生的独立危险因素,但 Papandreou 等研究表明 TMAO 与房颤的发生并无显著相关性^[15-16]。而通过菌群分析发现,房颤患者肠道产生 TMAO 的菌群显著增加^[17]。在动物实验中发现,TMAO 能通过激活 NLRP3 炎性小体促进阿霉素诱导的心肌纤维化的发生,而心肌纤维

化是导致房颤发生的重要的病理生理机制^[18]。此外,位于心外膜脂肪垫中的心房自主神经节的过度激活能导致心房自主神经重构、心房电重构以及结构重构,促进房颤的发生。笔者团队此前在快速起搏的房颤模型中发现,TMAO 能直接导致心房自主神经节活性增加,心房有效不应期缩短,房颤易颤窗口增大,促进房颤的发生;另一方面,TMAO 能通过“肠-脑-心”轴激活心脏自主神经系统,导致自主神经节重构及心房电生理性质改变,基于此,笔者团队提出了“肠-脑-心”轴学说^[19]。此外,TMAO 与导致房颤发生的危险因素密切相关,TMAO 可能通过增加促房颤危险因素的发生风险,促进房颤的发生。

3.2 LPS 与房颤

LPS 是一种主要由革兰氏阴性菌产生的一种内毒素,在动物实验研究^[20]中发现,LPS 能导致心肌细胞促炎因子和缝隙连接蛋白 43 的表达增加,并引起 L 型钙通道蛋白表达水平增加和心肌有效不应期缩短,进而促进房颤的发生。Zhang 等^[21]在动物实验中发现,血清 LPS 浓度增加伴随着心房 NLRP3 炎性小体激活,会导致心房纤维化的发生,而选择性抑制 LPS 的生成及 NLRP3 炎性小体的活性能抑制心房纤维化的发生。除引起结构重构外,研究发现上调 NLRP3 表达能导致心房动作电位时程缩短和舒张期内质网 Ca^{2+} 释放频率增加,进而引起心肌延迟后除极及异位电活动^[22]。而通过粪菌移植改善肠道菌群结构能改善心房纤维化及降低 NLRP3 表达水平,进而降低房颤的易感性^[21]。这些研究表明了 LPS 可通过增加 NLRP3 炎性小体活性促进房颤的发生,而降低血清 LPS 可能是防治房颤的潜在方法。

3.3 胆汁酸与房颤

人体胆汁酸主要包括初级胆汁酸和次级胆汁酸,初级胆汁酸在肠道菌群胆汁酸盐水解酶的作用下生成次级胆汁酸并经肠道排出。研究发现牛磺胆酸能通过刺激心肌细胞表面钠钙交换体及激活乙酰胆碱调节的钾电流,调节心肌膜电位变化,促进房颤的发生^[23]。肠道菌群失衡时能导致鹅去氧胆酸等初级胆汁酸的浓度增加,前期研究表明鹅去氧胆酸能通过法尼酯衍生物 X 受体引起心肌细胞凋亡和心肌纤维化,促进房颤的发生^[24]。而胆汁酸代谢异常能导致脂代谢紊乱,而脂代谢异常会增加房颤的发生风险^[9]。因此,维持胆汁酸的正常代谢对于防治房颤具有重要意义。

3.4 SCFA 与房颤

SCFA 是肠道内厌氧菌将膳食纤维酵解生成的小分子化合物,主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,在机

体免疫调节和自主神经功能调节方面发挥着重要作用^[11]。SCFA 在房颤中的作用复杂,一方面 SCFA 能通过 G 蛋白偶联受体影响肠道屏障功能,低 SCFA 浓度能导致肠道屏障完整性受损,并促进 LPS 等毒性物质进入心肌组织,促进房颤的发生^[25]。而丁酸盐则能改善系统炎症反应,发挥抗动脉粥样硬化的作用,同时能直接作用于肾脏和血管的嗅觉受体 78 和 G 蛋白偶联受体 41/43 等,发挥降压作用^[11]。丙酸盐能通过作用于胰高血糖素样肽-1 和肠道激素肽 YY 的释放,降低肥胖的发生风险,同时能增加肾素释放及升高血压。此外,研究发现乙酸盐能通过影响副交感神经功能,影响胃饥饿素和胰岛素的分泌,影响脂质代谢并促进肥胖的发生^[26]。基于以上研究,尽管研究表明了 SCFA 在房颤中的保护作用,但不同类型 SCFA 在房颤中的作用仍需通过大规模临床研究进一步明确。

4 肠道菌群的干预策略

随着肠道菌群在疾病中作用的进一步阐明,逐渐明确了一系列改善肠道菌群失衡的策略来防治疾病的发生和发展。其中直接策略包括:(1)益生菌。主要通过口服乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌群来改善肠道屏障功能,产生抗菌因子,抑制致病菌的生长,这有助于改善房颤相关危险因素的发生,降低房颤的发生风险^[27]。(2)益生元。如通过口服低聚半乳糖和白藜芦醇等益生元,通过改善肠道菌群结构并降低循环中 TMAO 和 LPS 的水平,进而降低动脉粥样硬化等疾病的发生^[28]。(3)粪菌移植。在老年小鼠模型中的研究发现,LPS 能通过激活 NLRP3 炎性小体活性,促进心房纤维化,进而增加房颤易感性。而通过将年轻小鼠粪菌移植至老年小鼠,恢复其肠道菌群结构,能抑制年龄相关房颤的发展,这为改善肠道菌群失衡和防治房颤的发生提供了直接证据^[21]。尽量这些动物实验表明了改善肠道菌群在防治房颤发生中的保护作用,但仍需前瞻性的随机对照临床研究进一步明确。

除了直接干预肠道菌群的方法外,还能通过调节饮食结构及药物治疗,改善肠道菌群的失衡状态。研究发现高膳食纤维能改善肠道菌群失衡并增加 SCFA 含量,十字花科蔬菜能抑制核黄素活性,减少三甲胺进一步转化为 TMAO^[29]。他汀类药物能增加肠道菌群丰度和多样性,抑制有害菌的生成,并促进健康菌群的繁殖,降低炎症和代谢相关性疾病的发生风险^[30]。因此,通过改变饮食结构及药物治疗有助于改善肠道菌群失衡,抑制肠道毒性物质的过度产生,降低房颤相关危险因素的发生风险,进而防治房颤的进展。但当前针对特定有害菌群的干预策略研究仍较少,这将是未来研究的重点。

5 总结与展望

近年研究发现,肠道菌群及其代谢产物一方面能通过影响系统炎症反应、免疫功能及自主神经功能等途径直接促进房颤的发生;另一方面,肠道菌群及其代谢产物还能增加高血压和心力衰竭等促房颤危险因素的发生风险,二者相互作用,共同促进了房颤的发生和发展。随着宏观基因和代谢组学等技术的发展,能更加深入明确肠道特定菌群及其代谢产物导致房颤发生的确切分子机制。此外,目前已证实饮食结构的改善、益生元的服用、粪菌移植和药物治疗等策略对改善菌群失衡状态的有效性,这些干预策略为房颤的综合治疗提供了更多的选择,但目前尚无有效靶向干预特定菌群的方法,这将是未来研究的重要方向。

参考文献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5): 373-498.
- [2] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 (10): e275-e444.
- [3] Gawałko M, Agbaedeng TA, Saljic A, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications [J]. *Cardiovasc Res*, 2021 Sep 22; cvab292. DOI: 10. 1093/cvr/cvab292. Epub ahead of print.
- [4] Zuo K, Li J, Li K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation [J]. *Gigascience*, 2019, 8 (6): giz058.
- [5] Zuo K, Yin X, Li K, et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis [J]. *mSphere*, 2020, 5 (2): e00071-20.
- [6] Zuo K, Li J, Wang P, et al. Duration of persistent atrial fibrillation is associated with alterations in human gut microbiota and metabolic phenotypes [J]. *mSystems*, 2019, 4 (6): e00422-19.
- [7] Li J, Zuo K, Zhang J, et al. Shifts in gut microbiome and metabolome are associated with risk of recurrent atrial fibrillation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (22): 13356-13369.
- [8] Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141 (16): e750-e772.
- [9] Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2020, 127 (4): 553-570.
- [10] Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1360.
- [11] Dalile B, van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (8): 461-478.
- [12] Yang G, Wei J, Liu P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases [J]. *Metabolism*, 2021, 117: 154712.
- [13] Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, et al. The human microbiome and obesity:

- moving beyond associations[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(5):589-599.
- [14] Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(1):20-32.
- [15] Papandreou C, Bulló M, Hernández-Alonso P, et al. Choline metabolism and risk of atrial fibrillation and heart failure in the PREDIMED study[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1):288-297.
- [16] Svingen GFT, Zuo H, Ueland PM, et al. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267:100-106.
- [17] Zuo K, Liu X, Wang P, et al. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients[J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1):526.
- [18] Li X, Geng J, Zhao J, et al. Trimethylamine N-oxide exacerbates cardiac fibrosis via activating the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:866.
- [19] Yu L, Meng G, Huang B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255:92-98.
- [20] Chen YY, Sun ZW, Jiang JP, et al. α -adrenoceptor-mediated enhanced inducibility of atrial fibrillation in a canine system inflammation model[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6):3767-3774.
- [21] Zhang Y, Zhang S, Li B, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3):785-797.
- [22] Yao C, Veleza T, Scott L Jr, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(20):2227-2242.
- [23] Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3):e9689.
- [24] Pu J, Yuan A, Shan P, et al. Cardiomyocyte-expressed farnesoid-X-receptor is a novel apoptosis mediator and contributes to myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24):1834-1845.
- [25] Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3):137-154.
- [26] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome[J]. *Nature*, 2016, 534(7606):213-217.
- [27] Ahmadi S, Wang S, Nagpal R, et al. A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9):e132055.
- [28] Chen Q, Liu M, Zhang P, et al. Fucoidan and galactooligosaccharides ameliorate high-fat diet-induced dyslipidemia in rats by modulating the gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Nutrition*, 2019, 65:50-59.
- [29] Aldana-Hernández P, Leonard KA, Zhao YY, et al. Dietary choline or trimethylamine N-oxide supplementation does not influence atherosclerosis development in *Ldlr*^{-/-} and *Apoe*^{-/-} male mice[J]. *J Nutr*, 2020, 150(2):249-255.
- [30] Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis[J]. *Nature*, 2020, 581(7808):310-315.

收稿日期:2021-11-20

《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有1个表格则表序编为表1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格里包含两个数据,其中一个数据应用括号,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释 *P* 值是不够的,应将检验方法、计算结果及 *P* 值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。