

人体菌群与肺动脉高压的研究进展与展望

柳民^{1,2} 夏健明¹ 王昱冕^{1,2} 赵敏章^{1,2} 邓瑶^{1,2} 任浩博^{1,2} 赵勇¹ 张宇¹ 马润伟¹

(1. 昆明医科大学附属心血管病医院 云南省阜外心血管病医院, 云南 昆明 650102; 2. 昆明医科大学研究生院, 云南 昆明 650000)

【摘要】 微生物群在人体健康和疾病的发生发展过程中发挥着重要作用, 微生物群稳态及相关代谢产物丰度变化可导致宿主发生一系列生理与病理变化。肺动脉高压(PH)是肺血管系统疾病之一, 发病率和死亡率均很高, PH患者如不能得到及时治疗, 最终可发展为右心衰竭甚至死亡。近年研究发现, 咽部菌群、肺部菌群、肠道菌群与PH的发生发展过程密切相关。现阐述咽部菌群、肺部菌群和肠道菌群与PH之间的关系。

【关键词】 肺动脉高压; 咽部菌群; 肺部菌群; 肠道菌群

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.016

Human Microbiota and Pulmonary Hypertension

LIU Min^{1,2}, XIA Jianming¹, WANG Yumian^{1,2}, ZHAO Minzhang^{1,2}, DENG Yao^{1,2}, REN Haobo^{1,2}, ZHAO Yong¹, ZHANG Yu¹, MA Runwei¹

(1. *Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital, The Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650102, Yunnan, China*; 2. *Graduate School of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China*)

【Abstract】 The microbiota plays an important role in the occurrence and development of human health and disease, and changes in the homeostasis and abundance of related metabolite in the microbiota can lead to a series of physiological and pathological changes in the host. Pulmonary hypertension(PH) is one of the pulmonary vascular system diseases with high morbidity and mortality, and patients with PH can eventually develop right heart failure or die if they do not receive timely treatment. In recent years, it has been found that pharyngeal flora, pulmonary flora and intestinal flora are closely related to the occurrence and development of PH. The relationship between pharyngeal flora, pulmonary flora and intestinal flora and PH is now described.

【Key words】 Pulmonary hypertension; Pharyngeal flora; Pulmonary flora; Intestinal flora

肺动脉高压(pulmonary hypertention, PH)是肺高压的一个亚型,以肺毛细血管进行性增生和阻塞、肺循环阻力升高、平均肺动脉压逐渐升高为特征^[1-2]。由于周围肺小血管的异常重构导致动脉管腔的进行性闭塞,引起心脏结构改变和人体运动耐力受限,最终会导致患者心力衰竭甚至死亡^[1-2]。PH具有较高的发病率和病死率。在美国估计每100万成年人中有10.6人患有PH^[3-4]。目前PH发病机制尚未完全阐明,以往的研究^[5-11]证实PH的病理生理机制主要由遗传因素(基因突变、表观遗传因素、DNA甲基化、组蛋白乙酰化和微RNA)和环境因素(低氧、氧化应激、机械剪切力、炎症、药物或毒物等)综合影响。各种血

管活性分子(内皮素、血管紧张素II、前列环素、一氧化氮、一氧化碳、硫化氢、二氧化硫及雌激素)^[12-13],各种离子通道(钾离子通道、钙离子通道),各种信号通路(MAPK、Rho-ROCK、PI3K-Akt、骨形态发生蛋白/转化生长因子 β 、核因子- κ B和Notch等)^[2,14-21]也在肺血管重构中发挥重要的调节作用。直到2020年,人们才逐渐关注到PH与人体菌群之间具有相关性,更进一步的研究也证实了人体菌群参与PH炎症等病理生理过程中的肺血管重构。随着人们对疾病的深入了解,人体菌群在PH中所起的重要作用也逐渐成为一种共识。现阐述PH与咽部菌群、肺部菌群和肠道菌群相关性方面的研究进展,以期对PH病理生理机制

基金项目: 云南省心血管病临床医学中心项目(FZX2019-06-01); 云南省心血管系统疾病临床医学研究中心-重大心血管疾病诊治新技术研发项目(202102AA310002)

通信作者: 马润伟, E-mail: marunwei@kmmu.edu.cn

的认识和防治研究有所帮助。

1 PH 与咽部菌群

健康人的口咽部会寄居一定种类和数量的微生物群,例如链球菌(溶血性链球菌和厌氧链球菌)、葡萄球菌等固有菌群,临床上将其称为呼吸道正常菌群^[22]。此外口咽连接着口腔、鼻、咽、喉部、下呼吸道和胃肠道,能接触到各种各样的微生物。因此,口咽部能观察到高度多样性的细菌群落^[23]。

2020 年 Zhang 等^[24]收集了 118 例 PH 患者和 79 例健康对照组的咽拭子标本,通过测定呼吸道微生物组 16S 核糖体 RNA (16S ribosomal RNA, 16S rRNA) V3-V4 区序列分析,结果表明,PH 患者和对照个体在特定类群丰度和群落多样性指数方面存在差异。与对照组相比,PH 患者咽部微生物群丰富度显著升高,而群落多样性显著降低。链球菌属、劳特罗氏菌属和葡萄球菌属在 PH 患者的口咽呼吸道样本中显著富集,而嗜血杆菌属、罗西亚菌属、颗粒链菌属、荚膜细胞菌属和鳞毛蕨菌属在对照组中较为丰富。此外研究^[24]还发现,与细菌侵入上皮细胞相关的基因、细菌毒素在 PH 患者中增强,而与能量代谢、蛋白质消化和吸收、细胞分裂途径相关的基因在 PH 患者中减弱。

尽管 PH 患者呼吸道菌群改变的作用机制仍在很大程度上是未知的,并且也无直接证据证明这些细菌与 PH 发展之间的因果关系,但既往的一些研究提示 PH 与这些细菌感染引起的炎症以及这些细菌参与的肺血管重构相关信号通路有关^[24]。

咽部微生物群的取材相对于肺部菌群及肠道菌群来说较为容易,但咽部的微生物群比较容易受到外界各种因素干扰,因此可能会对实验结果造成影响。Zhang 等^[24]的结论也需要细胞试验或者动物实验的进一步验证。链球菌属、劳特罗氏菌属、葡萄球菌属作为一种新型非侵入性的 PH 早期临床诊断指标,对 PH 早期筛查有很好的启示。

2 PH 与肺部菌群

肺是人体内具有最大黏膜组织的器官,是和外部环境接触的最主要部分。它不仅参与呼吸循环过程,而且还对其他器官起着屏障作用;同时它还是一个复杂的微生态环境。人体内约有 1/3 以上的黏膜组织存在于肺内。在这个区域中存在着大量的微生物群。肺微生物群由各种细菌、真菌及病毒组成,其中以细菌为主,主要存在于黏膜分泌物、鼻咽、口咽以及环境空气中。与肠道、皮肤及其他微生物群不一样,健康肺内以普氏菌属、链球菌属、韦荣氏球菌属、奈瑟菌属、嗜血杆菌属和梭杆菌属含量最高。这些菌属与曲

霉菌、青霉菌、念珠菌等真菌共存,不会引起健康人肺部的感染^[25]。肺部微生物群的定植和成熟过程也参与肺的成熟,促进宿主体内平衡和耐受性,并在暴露于复杂的外部环境时导致肺部疾病的易感性^[26-27]。

2022 年 Ma 等^[28]通过 16S rRNA 测序和代谢组学分析,确定了儿童 PH 合并左向右分流先天性心脏病 (PH associated with the congenital left-to-right shunt, PH-LTRS) 的代谢特征。结果表明,在 PH-LTRS 患者中,肺内细菌组成和代谢活性明显紊乱。在门水平上,拟杆菌属在 PH-LTRS 患者中的数量较少,而乳酸杆菌属、脂环菌属、卡氏杆菌属、丙酸杆菌属、普罗维登西亚菌属、副单胞菌属和黄杆菌属在 PH 患者中明显较多。在 PH-LTRS 患者中,2-嘧啶酮及相关微生物莫拉克斯氏菌属和副单胞菌属却显著减少。此外,代谢组谱数据显示,参与嘌呤代谢、甘油磷脂代谢、半乳糖代谢和嘧啶代谢的代谢物在 PH-LTRS 队列中受到显著干扰。微生物与代谢产物的相关性分析表明,肺微生物群微生物组成的改变可能导致某些代谢产物的紊乱,最终可能参与 PH-LTRS 的病理生理过程^[28]。

通过影响脂质代谢,PH 的甘油磷脂代谢失调、磷脂代谢失调与炎症关系密切,而炎症为 PH 显著的病理特征。因此推测 PH 与肺部菌群失衡所引起的炎症有关。

肺部微生物及代谢产物对先天性心脏病相关 PH 的作用及机制,具有一定的创新性科学价值,可为 PH 提供新的防治靶点。但究竟是 PH 导致了代谢产物的变化还是代谢产物导致了 PH,以及这些代谢产物是由菌群产生还是由菌群与宿主共同产生,这些问题都需进一步设计实验来探究。

3 PH 与肠道菌群

肠道内存在着数以万计的微生物(包括多种细菌、真菌、病毒及寄生虫等),这些微生物总称肠道微生物群。它们与机体内环境之间存在着复杂而密切的相互作用,形成了一个相互协调、相互影响的整体。肠道菌群主要由乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌和肠球菌等组成。该微生物群为宿主生理所需且帮助多种生理功能的发挥,主要表现在维护肠道黏膜屏障、系统免疫调节、能量平衡与代谢、维生素合成与降解及神经发育。肠道菌群可合成和分泌代谢物,这对维持体内平衡至关重要,因此肠道菌群失调与肥胖等多种疾病的发生和发展有关^[29-31]。

Sharma 等^[32]的研究首次证明野百合碱诱导的 PH 与严重的肠壁病理改变相关,即 PH 动物的肠纤维化增加、肌层厚度增加、杯状细胞数量减少、绒毛长度减

少。绒毛长度缩短可能会影响新陈代谢和营养吸收^[32]。此外,这种受损的吸收可能会提供一个改变的环境,使不利的微生物群落大量繁殖。杯状细胞产生黏蛋白,主要保护肠道免受病原微生物群的侵袭,从而调节肠道的免疫反应。因此,PH 动物杯状细胞的减少可能会减少黏蛋白的产生,缩小可降解黏蛋白的细菌群落,并扩大有害细菌群落^[32]。

2018 年 Kim 等^[33]通过全基因组测序发现 PH 患者具有独特的肠道微生物群落,在 PH 组显示有引起慢性阻塞性肺气肿急性发作的副血链球菌以及与肺/肠道炎性密切相关的活泼瘤胃球菌、产气柯林斯菌等菌属的显著改变。Hong 等^[34]采集经野百合碱诱导产生 PH 的雄性大鼠的粪便样本,采用 16S rRNA 基因测序和质谱仪分析肠道微生物群和代谢组,探讨 PH 对模型大鼠肠道微生物群和代谢组的影响。分析发现在这些大鼠肠道中,门、纲和属水平上的细菌组成显著改变,代谢也存在明显异常,而添加钙感受体拮抗剂 NPS2143 在一定程度上消除了这一肠道菌群紊乱,逆转了粪便代谢物的异常,大鼠 PH 亦获得改善。这一研究表明,肠道微生物群的失调与 PH 有关。对 PH 大鼠注射抗生素后,肺动脉血管重构减少,大鼠右心室收缩压也显著降低^[35],从而抑制了 PH 的发展,也表明微生物群可能参与了 PH 的发病。

PH 以肺血管周围炎症和肺血管重构为特征。PH 的炎症可能是由促炎和抗炎的肠道微生物代谢物、细胞因子和其他介质的失衡和/或循环中细菌的直接作用引起的,这些源于菌群所在的微环境失调、肠屏障功能障碍导致肠道对代谢物和/或细菌通透性增加,以及可能是肝脏对炎性肠道微生物代谢物的过滤减少。

因此一种可能的致病机制是肠道菌群失调导致肠壁渗透性改变,细菌或细菌成分从肠道直接转移到循环中^[32,36-37]。循环中微生物代谢产物的负荷改变,可以诱导炎症过程,包括巨噬细胞的激活、炎症细胞因子的释放、血小板的异常聚集和泡沫细胞的形成,从而促进 PH 的发生和发展^[36-38]。另一种可能的致病机制是微生物的代谢产物,如短链脂肪酸(丁酸酯、丙酸酯和醋酸盐)激活或诱导 G 蛋白耦联受体,或通过抑制组蛋白脱乙酰酶来改变表观遗传进而激活调节性 T 细胞发挥抗炎作用。通过对 PH 患者的临床研究发现,促进炎症反应的 Th1 细胞、Th2 细胞和 Th17 细胞显著增加,而抗炎的调节性 T 细胞(Tregs 细胞)显著减少^[39]。炎症以及免疫失调使细胞外基质重构和肺血管纤维化,导致肺动脉顺应性降低,肺动脉顺应

性降低又导致内膜内皮细胞增殖和中膜平滑肌细胞肥大,进而导致肺血管阻力增加^[36,39-40]。

目前,人们已对肠道菌群和 PH 进行了大量的研究,发现肠道菌群参与 PH 的诸多病理生理过程。多项研究都指向肠道菌群引起的炎症导致了肺血管重构,最终导致了 PH。肠道菌群相对于咽部以及肺部菌群,在数量级和目前的研究力度上都占有绝对优势,因此目前结论更倾向于 PH 与肠道菌群有更为密切的关系。由于肠道菌群的数量多且复杂,给进一步的研究带来了困难。

4 小结与展望

以上证据均表明,咽部菌群、肺部菌群、肠道菌群与 PH 的发生发展密切相关,并且 PH 的病理生理与炎症有着密切联系。近年,人们对于肠道菌群与 PH 的研究投入了大量的精力,但其中的作用机制尚未完全阐明。目前尚不清楚这些改变是 PH 的结果还是原因,动物实验中采用野百合碱来建造大鼠 PH 模型,野百合碱对大鼠的具体影响机制也不清楚。一个重要的悬而未决的问题仍然存在,是什么引发和/或加剧了 PH 中的免疫失调和血管周围炎症。研究者通过基础实验及临床研究发现干预肠道菌群可改善疾病的症状,而咽部、肺部和肠道中菌群类型多样,或许只是其中一部分参与 PH 的发病过程,后续研究可以特异致病菌为目标,并根据患者具体病情进行精准化治疗以降低对有益菌的伤害,防止扰乱和破坏肠道菌群的平衡。由于缺乏临床相关性的干预研究,仅有少数学者将注意力集中在咽部菌群和肺部菌群上,忽略了咽部菌群、肺部菌群在 PH 中的作用。所以应增加关于咽部菌群、肺部菌群和 PH 的研究,并以此为基础寻找 PH 治疗的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension; a review [J]. *JAMA*, 2022, 327(14): 1379-1391.
- [2] Xin Z, Wang J, Li S, et al. A review of BMP and Wnt signaling pathway in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2022, 44(2): 175-180.
- [3] Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801904.
- [4] Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary hypertension [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(5): 73-84.
- [5] Liang S, Desai AA, Black SM, et al. Cytokines, chemokines, and inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1303: 275-303.
- [6] Bello-klein A, Mancardi D, Araujo AS, et al. Role of redox homeostasis and inflammation in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(11): 1340-1351.
- [7] Wu WH, Yuan P, Zhang SJ, et al. Impact of pituitary-gonadal axis hormones on pulmonary arterial hypertension in men [J]. *Hypertension*, 2018, 72(1):

- 151-158.
- [8] Dromparis P, Sutendra G, Michelakis ED. The role of mitochondria in pulmonary vascular remodeling[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(10):1003-1010.
- [9] Liu G, Fu D, Tian H, et al. The mechanism of ions in pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(1):2045894020987948.
- [10] Prins KW, Archer SL, Pritzker M, et al. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(3):376-384.
- [11] D'alessandro A, El Kasmi KC, Plecitić-Hlavatá L, et al. Hallmarks of pulmonary hypertension: mesenchymal and inflammatory cell metabolic reprogramming [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(3):230-250.
- [12] Evans CE, Zhao YY. Molecular basis of nitrate stress in the pathogenesis of pulmonary hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 967:33-45.
- [13] Luo L, Hong X, Diao B, et al. Sulfur dioxide attenuates hypoxia-induced pulmonary arteriolar remodeling via Dkk1/Wnt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:692-698.
- [14] Mondéjar-Parreño G, Cogolludo A, Perez-Vizcaino F. Potassium (K⁺) channels in the pulmonary vasculature: implications in pulmonary hypertension Physiological, pathophysiological and pharmacological regulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225:107835.
- [15] Maietta V, Reyes-García J, Yadav VR, et al. Cellular and molecular processes in pulmonary hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1304:21-38.
- [16] Cardouat G, Guibert C, Freund-Michel V. [The expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension] [J]. *Rev Mal Respir*, 2020, 37(3):205-209.
- [17] Cai Z, Li J, Zhuang Q, et al. MiR-125a-5p ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by targeting the TGF-β1 and IL-6/STAT3 signaling pathways [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4):1-11.
- [18] Sun LY, Cai ZY, Pu J, et al. 5-Aminosalicylic acid attenuates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats by increasing the expression of Nur77 [J]. *Inflammation*, 2017, 40(3):806-817.
- [19] Welch CL, Chung WK. Channelopathy genes in pulmonary arterial hypertension [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2):265.
- [20] Luo Y, Teng X, Zhang L, et al. CD146-HIF-1α hypoxic reprogramming drives vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3551.
- [21] Yang K, Wang J, Lu W. Bone morphogenetic protein signalling in pulmonary hypertension: advances and therapeutic implications [J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(9):1083-1089.
- [22] Hobro AJ, Smith NI. Vibrational spectroscopic imaging of pathogens, microorganisms, and their interactions with host systems [J]. *Optics Communications*, 2018, 422:75-84.
- [23] Marri PR, Stern DA, Wright AL, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2):346-352. e1-3.
- [24] Zhang C, Zhang T, Lu W, et al. Altered airway microbiota composition in patients with pulmonary hypertension [J]. *Hypertension*, 2020, 76(5):1589-1599.
- [25] Liu NN, Ma Q, Ge Y, et al. Microbiome dysbiosis in lung cancer: from composition to therapy [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2020, 4(1):33.
- [26] Ubags NDJ, Marsland BJ. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3):1602467.
- [27] Sabatel C, Radermecker C, Fievez L, et al. Exposure to bacterial CpG DNA protects from airway allergic inflammation by expanding regulatory lung interstitial macrophages [J]. *Immunity*, 2017, 46(3):457-473.
- [28] Ma R, Cheng L, Song Y, et al. Altered lung microbiome and metabolome profile in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:940784.
- [29] Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3):137-154.
- [30] 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.
- [31] Sharma RK, Yang T, Oliveira AC, et al. Microglial cells impact gut microbiota and gut pathology in angiotensin II-induced hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 124(5):727-736.
- [32] Sharma RK, Oliveira AC, Yang T, et al. Pulmonary arterial hypertension-associated changes in gut pathology and microbiota [J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(3):00253-2019.
- [33] Kim S, Rigatto K, Gazzana MB, et al. Altered gut microbiome profile in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Hypertension*, 2020, 75(4):1063-1071.
- [34] Hong W, Mo Q, Wang L, et al. Changes in the gut microbiome and metabolome in a rat model of pulmonary arterial hypertension [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):5173-5183.
- [35] Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, et al. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model [J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(3):2045894020929147.
- [36] Thenappan T, Khoruts A, Chen Y, et al. Can intestinal microbiota and circulating microbial products contribute to pulmonary arterial hypertension? [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5):H1093-H1101.
- [37] Bell JS, Spencer JJ, Yates RL, et al. Invited Review: from nose to gut—the role of the microbiome in neurological disease [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2019, 45(3):195-215.
- [38] Moutsoglou DM. 2021 American Thoracic Society BEAR cage winning proposal: microbiome transplant in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(1):13-16.
- [39] Qiu H, He Y, Ouyang F, et al. The role of regulatory T cells in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(23):e014201.
- [40] Thenappan T, Chan SY, Weir EK. Role of extracellular matrix in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):H1322-H1331.

收稿日期:2022-08-30