

# 肠道微生物群在血栓形成及心脑血管疾病中的研究进展\*

曹杨琳, 杨剑峰, 何 杨 (苏州大学附属第一医院, 江苏省血液研究所, 江苏苏州 215006)

**摘要:**心脑血管疾病作为临床常见病,具有高发病率、高致残率及高死亡率的特点。研究认为血小板黏附、活化及聚集引起的血管内血栓是导致心脑血管疾病发生的重要原因之一,因此,探索和明确有关血小板活化及血栓形成的因素是预防和控制心脑血管疾病的重要切入点。最近的研究显示肠道微生物群作为人体内最大最复杂的微生态系统参与到血小板功能的调控中。笔者对肠道微生物群参与血栓形成及作为血栓性疾病治疗手段的最新进展进行综述,从而为肠道微生物群为基础的治疗方案在心脑血管疾病中的临床应用提供新的思路 and 理论依据。

**关键词:**心脑血管病;肠道微生物群;血小板;血栓

中图分类号:R54;R446.5 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)03-162-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.03.042

## Research Progress of Gut Microbiota in the Thrombosis Formation and Cerebro-Cardiovascular Disease

CAO Yang-lin, YANG Jian-feng, HE Yang

(the First Affiliated Hospital of Soochow University,

Jiangsu Institute of Hematology, Jiangsu Suzhou 215006, China)

**Abstract:** Cerebro-cardiovascular disease which is common in clinical practice is featured by its high incidence, morbidity and mortality. So studies have shown that adhesion, activation and aggregation of the platelets and thrombosis induced by platelets are considered to play a critical role in the pathogenesis of cerebro-cardiovascular disease, therefore, exploration and identification of the factors involved in the platelet activation and thrombosis formation is an important incision for prevention and control of cerebro-cardiovascular disease. Recent studies have suggested that gut microbiota, as the most largest and complicated micro-ecosystem in human body, is participated in the platelet function regulation. Here, author reviewed the recent progress about the role of gut microbiota in thrombosis formation and its therapeutic potential, and these data are believed to provide novel insight and theory basis for application of gut microbiota-base treatment regimen in the cerebro-cardiovascular diseases.

**Keywords:** cerebro-cardiovascular disease; gut microbiota; platelet; thrombosis

肠道微生物群是人体内一个庞大的系统,目前基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术上的突破使人们明确了宿主微生物群落与许多全身疾病之间都有潜在的关系,包括心脏代谢紊乱、动脉粥样硬化、肥胖症和2型糖尿病等<sup>[1]</sup>。近年来越来越多的研究发现肠道微生物群与血栓形成有关,本文整理了肠道微生物群在血栓形成及心脑血管疾病中的最新研究进展,以期为中心脑血管疾病的临床治疗提供新的思路。

**1 肠道微生物群概述** 肠道微生物群是人体肠道里所有微生物组成的群体,一个成年人肠道内定植的菌群达400~500种。正常肠道微生物群具有重要的生理功能,如调节胃肠道运动、参与营养代谢;维护免疫系统的正常功能;抵御外来病原体的侵袭及抗肿瘤等作用。但是一旦肠道微生物群受到部分或完全破坏,体内生态系统的平衡就会被打破,

体内菌群失调,宿主将出现各种病理状态。近年来的研究证明肠道微生物群可以通过以下几种不同的方式增加血栓形成的风险。

### 2 肠道微生物群在血栓形成中的作用

**2.1 肠道微生物代谢物 TMAO 增强血小板反应性** TMA(三甲胺)/TMAO(三甲胺 N-氧化物)是肠道微生物的代谢产物,Wang 等<sup>[2]</sup>人发现,有针对性地抑制微生物 TMA/TMAO 产生能抑制饮食诱导的动脉粥样硬化。Zhu 等<sup>[3]</sup>人观察到人血浆 TMAO 的水平与血栓形成的风险相关。他们揭示了特定饮食(如磷脂酰胆碱、胆碱和肉碱等)、肠道微生物群、血小板功能和血栓形成风险之间存在着特殊的联系:饮食中的磷脂酰胆碱成分在人体肠道里被肠道微生物代谢生成 TMA,再经肝肠循环进入肝脏被肝 FMO 酶(黄素单加氧酶)催化为 TMAO,然后 TMAO 以 ADP(二磷酸腺苷)等方式

\* 基金项目:国家自然科学基金(81773356,81673096,81700129),江苏省自然科学基金(BK20171204)。

作者简介:曹杨琳(1994—),女,在读研究生,研究方向:临床检验与诊断学,E-mail:cyl1010012@163.com。

通讯作者:何 杨,E-mail:heyang1963@163.com。

促进胞内钙库释放  $\text{Ca}^{2+}$ , 从而增加血小板的反应性, 进而增加血栓形成的风险, 而血小板反应性的增加与终末器官损伤程度及其不利预后相关。另外血小板的高反应性也可以引起心脏改变, 包括不良心室重构、心力衰竭风险增加和体内动脉内皮细胞活化<sup>[4]</sup>。Tang 等<sup>[5]</sup>的实验通过给予抗生素后发现 TMAO 血浆水平明显减少, 在撤回抗生素后血浆 TMAO 水平恢复, 进一步说明了肠道微生物群影响 TMAO 水平。有研究数据表明产生 TMA 的细菌, 即厌氧球菌 (*Anaerococcus hydrogenalis*)、芦笋梭菌 (*Clostridium asparagiforme*)、哈斯韦梭菌 (*Clostridium hathewayi*)、生孢梭菌 (*Clostridium sporogenes*)、格森埃希菌 (*Escherichia fergusonii*)、彭氏变形杆菌 (*Proteus penneri*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*) 和迟缓爱德华氏菌 (*Edwardsiella tarda*), 这些细菌菌株有助于增加内源性 TMAO 的浓度, 从而引起血栓形成并增加缺血性疾病形成的风险<sup>[6, 7]</sup>。

目前的研究建议以肠道微生物生成 TMAO 途径为目标治疗策略来调节血小板反应性, 如通过改变饮食习惯(减少胆碱摄入)来降低血栓形成的风险。但也有人认为, 胆碱对细胞功能至关重要, 肉类、鸡蛋和牛奶等食物里都含有丰富的胆碱, 在饮食中刻意减少胆碱摄入对人体是否利大于弊还需要大量的临床研究来证明<sup>[8]</sup>。有研究证明通过肠道微生物调节途径降低血小板反应性至正常范围, 不会引起整体损伤或增加出血等并发症的风险<sup>[5]</sup>。

**2.2 肠道微生物通过 Toll 样受体 2 调节 vWF 因子的合成** 有研究发现, 特殊饮食(如高脂饮食)经肠道共生微生物群体代谢后影响肠道-血管屏障<sup>[5, 9, 10]</sup>, 从而影响门静脉循环中 Toll 样受体的水平, 导致 vWF(血管性血友病因子)的合成和血栓形成的风险增加。但是即使具有完整的肠道屏障功能, 病原体相关分子模式(PAMP)如肽聚糖(PG)和脂多糖(LPS)等也会不断渗入组织和门静脉循环中, 触发适应性 Toll 样受体(TLR)的信号传导<sup>[11]</sup>。另外 Jaeckel 等<sup>[12]</sup>人的实验也提示肠道微生物群落不直接影响血小板功能, 而是通过肝脏 TLR2 信号传导间接影响血小板功能, 他们发现肠道微生物群通过肝内皮 TLR2 信号传导调节 vWF 的合成来促进动脉血栓形成。微生物群通过 TLR-2 调节肝脏 vWF 表达和血浆 vWF 水平, 是引起心脑血管疾病中动脉血栓形成和中风的主要危险因素<sup>[13, 14]</sup>。其中 vWF 在血栓形成中起关键作用: 在血管损伤部位, vWF 与血小板膜糖蛋白(GP)Ib-IX 复合物及内皮下胶原结合促进血小板

黏附到细胞外基质; vWF 通过结合 GPIIb~IIIa 参与血小板聚集; vWF 还可以通过内皮细胞释放到血液和内皮下, 经巨核细胞合成的 vWF 被包装进入血小板  $\alpha$ -颗粒, 当血小板被激活时再分泌, 促进血小板的黏附和聚集<sup>[15]</sup>。

虽然已有研究证明肠道微生物群在血栓形成中发挥了间接的作用, 但影响血栓形成的微生物群触发信号传导机制还不明确, 目前尚未完全了解 TLR 是怎样促进体内血栓形成的<sup>[16, 17]</sup>。

**2.3 肠道内毒素刺激内皮细胞因子 VIII 分泌导致门静脉血栓形成** Carnevale 等<sup>[18]</sup>人的研究显示肠道微生物群产生的 LPS 也可通过血管内皮细胞 Weibel-Palade 小体(WPB)的胞吐作用促进内皮细胞释放 VIII 因子, 从而引起高凝状态。他们主要通过控制肝硬化患者血液因子 VIII, vWF, LPS 的水平和其大肠埃希菌 DNA 水平进行横断面研究, 结果支持了 LPS 是导致内皮细胞释放 VIII 因子增加的原因, 该研究表明 LPS 通过激活参与 WPB 形成和分泌的衔接蛋白 AP1, Rab3B 和 Rab27A 促进 VIII 因子和 vWF 的分泌。肝硬化患者 vWF 升高与 VIII 因子的释放显著相关, 表明 vWF 在增强 VIII 因子释放上发挥潜在作用, 血浆 vWF 可以降低 VIII 因子的肝脏清除率并最终决定其在血浆中的浓度<sup>[19]</sup>。若用非吸收性抗生素治疗肝硬化患者, 结果凝血酶生成减少、血液 LPS 水平降低, 内毒素血症明显减少, 这揭示了肠道菌群在增加血液内毒素水平上起到重要作用。

LPS 与 VIII 因子之间的关系为基于肠道菌群为目标立足点的治疗研究提供了新思路。虽然肝硬化患者中 VIII 因子升高的机制表明 LPS 是内皮细胞释放 VIII 因子增加的潜在触发因素, 但在其研究中, LPS 的增加是归因于大肠埃希菌易位到体循环中, 但是并不能排除其他肠道微生物群也可能通过其他途径增强 LPS 的系统水平, 而且也不能排除 LPS 可能引发 VIII 因子从除内皮细胞以外的细胞中(如单核细胞)释放, 这些都需要进一步的研究来证实<sup>[18]</sup>。

**3 调节肠道微生物群对血栓形成性疾病的干预治疗** 基于微生物的干预措施是目前血栓及心脑血管疾病研究中的一个新领域。目前针对肠道微生物群预防或治疗血栓形成性疾病的几大热点治疗手段有: 通过给予益生菌调理和改善肠道微生态平衡、通过在饮食中添加益生元来选择性地刺激有益菌群的生长和利用肠道微生物移植(FMT)作为血栓形成性疾病治疗的新靶点。但同时新的治疗手段也带来了新的挑战, 如粪便里含有大量人体 DNA 可以用来识别特定个体的身份, 这将会使人

类的隐私安全失去保障。另外尽管目前的研究表明 FMT 是安全的,没有严重的不良事件报告,但是肠道微生物移植手段在很多领域都缺乏相关证据,并且有报告指出一些患者在接受 FMT 后数小时至数天内会出现腹部绞痛或便秘、发热等症状或 C-reactive 蛋白(CRP)升高<sup>[20]</sup>。但是从长远角度来看,基于肠道微生物群的干预措施仍旧是将来防治血栓形成的一大优势策略。

4 结论和展望 综上所述,肠道微生物群可以通过增加内源性 TMAO 的浓度、刺激 Toll 样受体 2 调节 vWF 因子以及产生肠道内毒素刺激内皮细胞因子Ⅷ分泌等不同的机制促进血小板的黏附、活化和聚集,从而增加血栓形成的风险。但是肠道微生物群作为人体内最大最复杂的微生态系统,其种类丰富、数量庞大等特点都决定了自身的复杂性,对于肠道菌群与血栓形成性疾病关系的研究,目前仍存在一些问题和不足。但值得肯定的是,肠道微生物群在血栓形成及心脑血管疾病中起到重要作用的研究进展为临床治疗心脑血管疾病提供了新的思路,即可以通过肠道微生物调节策略以减少血栓形成的风险。

#### 参考文献:

- [1] Peetermans M, Verhamme P, Vanassche T. Coagulase activity by *Staphylococcus aureus*: a potential target for therapy? [J]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2015, 41(4): 433-444.
- [2] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [3] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [4] 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]. *Circulation Heart Failure*, 2016, 9(1): e002314.
- [5] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [6] Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Microbiology meets big data: the case of gut microbiota-derived trimethylamine [J]. *Annual Review of Microbiology*, 2015, 69(1): 305-321.
- [7] Liu TX, Niu HT, Zhang SY. Intestinal microbiota metabolism and atherosclerosis [J]. *Chinese Medical Journal*, 2015, 128(20): 2805-2011.
- [8] Tilg H. A gut feeling about thrombosis [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 374(25): 2494-2496.
- [9] Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria [J]. *Science (New York, N Y)*, 2015, 350(6262): 830-834.
- [10] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [11] Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(237): 237ra66.
- [12] Jaeckel S, Kiouptsi K, Lillich M, et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2 [J]. *Blood*, 2017, 130(4): 542-553.
- [13] Seaman CD, Yabes J, Comer DM, et al. Does deficiency of von Willebrand factor protect against cardiovascular disease? Analysis of a national discharge register [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 13(11): 1999-2003.
- [14] Verhenne S, Denorme F, Libbrecht S, et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice [J]. *Blood*, 2015, 126(14): 1715-1722.
- [15] Nightingale T, Cutler D. The secretion of von Willebrand factor from endothelial cells; an increasingly complicated story [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 11(Suppl 1): 192-201.
- [16] Biswas S, Xin L, Panigrahi S, et al. Novel phosphatidylethanolamine derivatives accumulate in circulation in hyperlipidemic ApoE<sup>-/-</sup> mice and activate platelets via TLR2 [J]. *Blood*, 2016, 127(21): 2618-2629.
- [17] Rivadeneyra L, Carestia A, Etulain J, et al. Regulation of platelet responses triggered by Toll-like receptor 2 and 4 ligands is another non-genomic role of nuclear factor-kappa B [J]. *Thrombosis Research*, 2014, 133(2): 235-243.
- [18] Carnevale R, Raparelli V, Nocella C, et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor Ⅷ secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis [J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 67(5): 950-956.
- [19] Pan J, Dinh TT, Rajaraman A, et al. Patterns of expression of factor Ⅷ and von Willebrand factor by endothelial cell subsets in vivo [J]. *Blood*, 2016, 128(1): 104-109.
- [20] Angelberger S, Reinisch W, Makrathathis A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(10): 1620-1630.

收稿日期: 2018-02-23