DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220106

肠道共生菌对高脂血症的作用机制以及相关干预措施

王倩，陈娟娟，孙辉*

（兰州大学第二医院，甘肃 兰州 730030）

【摘要】心血管疾病的发病原因非常复杂，它是环境因素和遗传因素等多种不良因素长期共同作用的结果，高脂血症作为心血管系统疾病的主要病因，与饮食方式密不可分。肠道微生物及其代谢产物与高脂血、动脉粥样硬化等心血管系统疾病危险因子密切相关，此外，肠道微生物也极易受到饮食文化与生活环境的影响。本文旨在揭示影响肠道微生态的因素，以及肠道菌群对高脂血症的作用机制及相关防御措施。

【关键词】肠道菌群；心血管疾病；高脂血症

中图分类号：R589.2，R363.2+1　　文献标识码：A　　文章编号：2096-8965（2022）01-0046-06

Mechanism of intestinal symbiotic bacteria on hyperlipidemia and related interventions

Wang Qian, Chen Juanjuan, Sun Hui*

(Lanzhou University Second Hospital, lanzhou 730030, Gansu, China)

【**Abstract**】The etiology of cardiovascular disease is very complex, it is the result of the combined various adverse factors such as environmental factors and genetic factors. As the main cause of cardiovascular system diseases, hyperlipidemia is inseparable from dietary patterns. Gut microbes and their metabolites are closely related to cardiovascular disease risk factors such as hyperlipidemia and atherosclerosis. In addition, the intestinal microbe is also highly susceptible to the influence of diet culture and surrounding environment. This review reveals the factors that affecting the intestinal microecology and the mechanisms of hyperlipidemia and related interventions.

【**Keywords**】Gut microbiome; Cardiovascular disease; Hyperlipidemia

心血管疾病是全球范围内影响人类健康的一种重要疾病，发病率和死亡率较高[1]，通过控制心血管疾病的危险因素，可大幅度降低该病的发病率。高脂血症作为心血管疾病的主要危险因素之一，与饮食方式密不可分。甘南藏族自治州位于甘肃省南部，是我国藏族人群的主要聚居地之一，在这里人们居住条件恶劣，生产力水平低，饮食和风俗习惯特殊，医疗水平欠缺，当地人均寿命仅为66岁（https://www. chinanews. com/gn/2019/09-18/8959483. shtml），远低于距离仅约300公里的省会城市兰州。调查表明，该地区高发高原性心血管疾病[2]，这与甘南藏族高蛋白、高脂肪、低碳水的饮食方式具有很大关系，这种高脂饮食可诱发高脂血症，进而增加罹患心血管疾病的风险。此外，肠道微生物及其

收稿日期：2022-01-28；修回日期：2022-02-17

基金项目：国家自然科学基金 （32070138；82060105）

通讯作者：孙 辉（1986-），男，山东潍坊人，博士生导师，主要从事免疫与微生物方面的研究。E-mail: sunhui@lzu.edu.cn

代谢产物与高血脂[3]、动脉粥样硬化[4]等心血管系统疾病危险因子密切相关，很多研究都报道了肠道微生物在心血管疾病发生、发展中的作用。宿主的生活环境、地域、饮食、基因等众多因素可影响肠道微生态的组成、代谢和功能[5]。本篇综述阐述了影响肠道菌群组成成分的因素以及肠道菌群对高脂血症的作用机制，此外，也介绍了几种通过改变肠道菌群，预防高脂血症的措施。

1 影响肠道菌群组成成分的因素

哺乳动物的胃肠道内寄居着大量共生菌群。肠道菌群与人类的健康和疾病息息相关[6]，极易受到环境、饮食、基因等其它因素的影响。

1.1 环境对肠道菌群的影响

不同的环境条件下，肠道菌群的组成具有显著差异。甘南藏族自治州具有特殊的环境条件，如低气压、低温、较强太阳辐射等。平原人到达海拔3 000多米的高原时，50%~75%的人会出现高原反应[7]，有研究表明，肠道菌群可以帮助宿主适应高海拔的环境。青海大学马爽团队[8]的一项研究表明，在青藏高原上生活的藏族牧民的血小板计数显著高于汉族移民，且其肠道菌群多样性显著高于汉族移民，与汉族移民具有不同的菌群群落结构；四川农业大学李英团队[9]的一项研究关注了高海拔地区藏族人与汉族人的皮肤菌群的差异，研究结果表明，在高海拔地区的人群皮肤菌群样本中，α多样性显著降低，节杆菌属、类芽孢杆菌属、肉食杆菌属及纤维素单胞菌科与黄单胞菌科中的2个未分类细菌属在高海拔人群的皮肤菌群中富集，并且这几个在高海拔地区发现的肠道菌群类型都是已知能够适应高原恶劣环境的极端微生物。以上研究证明了特定的环境会塑造特定的肠道菌群，进而可以帮助人们更好地适应不同的生活环境。

1.2 基因对肠道菌群的影响

肠道菌群的组成与宿主的基因型具有相关性[10]。国际上有不少研究机构针对肠道菌群的种族差异进行了研究。Yatsunenko等[11]证实了不同种族人群之间的肠道菌群具有显著差异。来自加州大学旧金山分校医学系的研究人员[12]纳入旧金山海湾地区的46名东亚人和白人作为研究对象，通过多组学分析发现白人菌群多样性更高，且富含降解粘液的嗜黏蛋白阿克曼菌（Akkermansia，Akk），而东亚人中的短链脂肪酸（乙酸、丙酸和异丁酸）水平显著升高。有研究认为，肠道微生物的差异始于宿主基因差异，但一项针对以色列人的研究表明，宿主的基因型仅导致个体间微生物差异的1.9% [13]。

1.3 饮食对肠道菌群的影响

膳食是维持肠道菌群与宿主之间共生关系的关键因素，不同的饮食习惯可塑造不同的肠道菌群。例如，食肉、食草以及杂食性动物体内的肠道菌群具有非常大的差异[14]。中国的饮食风格多样，生活在不同地区的人们在饮食上表现出极大的多样性和差异性。中国的56个民族在饮食、生活方式、习俗和文化等方面具有鲜明的特点，因此，中国人的肠道菌群是多样化的。同时，由于中国城市化的速度和规模在不断扩展，人们的饮食习惯也正在逐步向西方饮食转变[15]，即摄入更多高脂肪和高蛋白的食物，食用的谷物却更少，这种饮食方式可能会显著改变肠道微生物群。江南大学陈卫院士等[5]发表的一项研究分析了中国8个民族（包括藏族）、28个省份、63个市县的2 678名健康志愿者的粪便菌群，研究表明，以小麦为主食的人群相比以大米为主食的人群，有更多的S-腺苷-L-甲硫氨酸或合成葡聚糖-1，3-β-葡萄糖苷酶的基因。此外，内蒙古农业大学的张和平教授团队[16]的一项研究表明，对以高蛋白及高脂饮食为主的蒙古人在进行饮食干预后，肠道菌群的丰富度及多样性下降，在种水平上，杜氏拟杆菌、脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、白瘤胃球菌、粪瘤胃球菌的比例发生了显著变化。

肠道菌群的组成成分受到很多因素的影响，在众多影响因素中，有研究表明，地域是影响肠道菌群的决定性因素。来自南方医科大学珠江医院的周宏伟团队[17]纳入广东省7 000人为研究对象，发现地域因素对肠道菌群具有垄断性影响，这提示我们进行地域特异性肠道菌株的研究具有重要意义，在我国高海拔地域进行民族特异性肠道微生物的研究，对于探究肠道微生物与疾病的发病机制具有长远意义。

2 肠道菌群与高脂血症

根据“2019年甘南藏族自治州居民死亡原因及潜在减寿年数分析”的调查研究[18]显示，心血管系统疾病是造成甘南藏族居民四大死因之首，这与藏族人群长期生活在高寒高海拔地区，食用高脂食物诱发高脂血症，进而引发心血管系统疾病密切相关。高脂血症是心血管系统疾病的重要诱导因素，

高脂血症与肠道微生物密切相关，肠道微生物受地理位置、饮食和生活方式等因素影响，而这些因素正好也是高脂血症的影响因素，因此，肠道共生菌对高脂血症的作用机制引起了研究人员的广泛关注。

近年来，大量研究表明，肠道菌群可通过胆汁酸[19]、短链脂肪酸[20]、氧化三甲胺[21]等代谢产物影响机体脂质的吸收和清除，在高脂血症发病过程中发挥重要作用。

2.1 胆汁酸（Bile Acids，BAs）对机体脂质的调控作用

BAs可调控机体的脂质代谢，且可调节肠道菌群的组成。初级胆汁酸在肝脏合成，释放到小肠中，促进机体对脂质或脂溶性维生素的吸收，大约5%的胆汁酸进入到结肠后，经过肠道共生菌的转换，作用于宿主的多种核受体和G蛋白偶联受体，参与调控宿主的胆固醇代谢和能量平衡[22]。此外，初级胆汁酸的增多还可减少低密度脂蛋白胆固醇以及甘油三酯的累积[23]。

饮食、肠道菌群与心血管系统疾病紧密相关，膳食干预可调控肠道菌群产生的胆汁酸。有研究报道称，摄入甘露寡糖（Mannan Oligosaccharides，MOS）能够降低血浆胆固醇水平，进而阻止动脉粥样硬化的恶化，这可能与MOS对肠道菌群进行干预后，增加盲肠丁酸含量、促进胆汁酸排泄有关[24]。此外，一项随机对照试验表明，地中海饮食干预可显著降低超重和肥胖受试者的血浆胆固醇，引起肠道菌群和粪便BAs的改变，导致粪便中总胆汁酸（包括初级和次级胆汁酸）浓度的降低[25]。

2.2 短链脂肪酸（Short-Chain Fatty Acids，SCFAs）对机体脂质的调控作用

SCFAs，尤其是乙酸、丙酸、丁酸盐和丙酸盐，是肠道微生物发酵的主要产物[25]。丙酸盐（Propionic Acid，PA）可减轻高脂饮食诱导$ApoE^{-/-}$小鼠的动脉粥状硬化表型以及高胆固醇血症；随机双盲人体对照试验表明，口服PA可显著降低患者血液低密度脂蛋白、胆固醇水平。此外，PA可上调肠内调节性T细胞（Treg）及IL-10水平，抑制肠上皮细胞表达胆固醇转运蛋白Npc1l1，进而降低血液胆固醇水平[26]。来自中国农业科学院熊本海等[27]的一项研究表明，通过在牛的饲料中添加菊粉的方式，可改善瘤胃发酵指标，增加丙酸、丁酸和乳酸含量，同时降低氨氮水平。

2.3 氧化三甲胺（Trimethylamine N-oxide，TMAO）对机体脂质的调控作用

肠道菌群可利用膳食来源的胆碱和左旋肉碱生成三甲胺（Trimethylamine, TMA），随后进入肝脏，在肝黄素单加氧酶的作用下转换为TMAO[21]。研究表明，TMAO可通过诱导高脂血症、氧化应激及促炎因子，导致心血管系统疾病发生。在小鼠中，通过膳食的方式补充TMAO、胆碱和肉碱后，肠道菌群的组成成分发生改变，其中一些肠道菌群可通过生成TMAO的方式，增加心血管疾病风险[28]。

肠道菌群不但可以生成以上介绍的三种代谢物（BAs、SCFAs以及TMAO），还能够合成支链氨基酸（Branched-Chain Amino Acids, BCAAs），与胰岛素抵抗及血管脂肪沉积相关[29]（SCFAs、BCAAs以及TMAO在宿主代谢紊乱中的调控作用见图1）。此外，还可生成色氨酸（Tryptophan）及吲哚衍生物（Indole-derivative Metabolites）等特定肠道菌群代谢产物参与调控宿主代谢相关疾病。

3 预防高脂血症的干预措施

一系列研究表明，肠道菌群在高脂血症的发展中起着重要作用。通过调节肠道菌群的组成成分，预防和治疗由高脂血症引起的心血管疾病受到研究人员的广泛关注。

3.1 饮食干预

饮食干预可改变肠道菌群的组成和功能，防治由高脂血症引起的心血管疾病的发生。富含水果蔬菜和高纤维的饮食对维护心血管系统的健康大有裨益。地中海饮食[30]和DASH（Dietary Approaches to Stop Hypertension）饮食（富含水果、蔬菜、坚果、豆类和低脂乳制品）[31]被认为可以降低心血管疾病高风险人群的发病率。地中海饮食干预后，心血管疾病发病率降低，且与粪便菌群中的毛螺菌科NK4A136及瘤胃球菌科中的某个未培养菌属的丰度增加具有相关性[32]。

通过饮食干预预防高脂血症是一种成本较低的干预措施，但极易受到环境因素及饮食文化的影响。以甘南州为例，该地海拔高，气候寒冷，当地居民大多数食用牛羊肉，来达到御寒保暖的作用，摄入的水果蔬菜较少。因此，加强在高海拔、高寒环境居住的居民的健康饮食宣传教育，对于预防高脂血症具有重要意义。

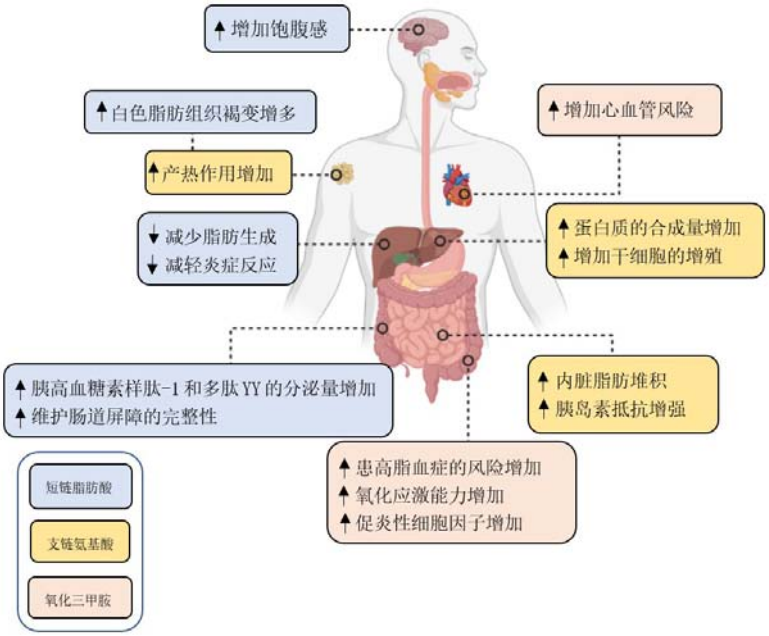


图1 SCFAs、BCAAs以及TMAO在宿主代谢紊乱中的调控作用[23]

3.2 益生菌

益生菌是一种对宿主的健康产生益处的活性微生物[33]。食用益生菌可有效促进脂质代谢。来自上海交通大学医学院附属瑞金医院的王卫庆、顾燕云、张翼飞和深圳华大生命科学研究院李俊桦团队[34]的一项研究表明，益生菌和小檗碱的联合治疗可促进脂质代谢，有效降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和多种脂质代谢物，进而减少肠腔内可吸收的脂质。另有来自中国药科大学发表的一项荟萃分析[35]表明，服用益生菌有助于改善高血脂，但其持久性、安全性还需进一步验证。

3.3 粪菌移植（Fecal Microbiota Transplantation，FMT）

粪菌移植是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者的胃肠道内，重建新的健康肠道菌群[36]。自1958年Eiseman首次使用粪菌移植治疗复发性艰难梭菌感染（recurrent Clostridium Difficile Infection，rCDI）后，粪菌移植作为治疗复发性艰难梭菌感染的一种高效廉价治疗手段被广泛应用[36]。

粪菌移植不但可以治疗复发性艰难梭菌感染，还可以改善高脂血症，对其它疾病的治疗也颇有成效，并且显示出良好的安全性。南京中医药大学卞慧敏教授和单进军教授的一项研究[37]表明，用高脂饮食喂养去卵巢ApoE$^{-/-}$小鼠（M鼠），小鼠会出现明显的动脉粥样硬化和高脂血症，脂质代谢和转运相关酶的mRNA水平分别升高和降低，相反，移植正常饮食的小鼠或经雌激素处理的M鼠的粪便，以上指标均可恢复到正常水平。

虽然粪菌移植对多种疾病的治疗颇有成效，但是该种治疗方法并非没有风险，曾有过来自供体的多重耐药致病菌感染，导致受体患者死亡的病例，由于来自供体粪便成分的复杂性和可变性以及我们对微生物种群的认识有限（见图2），对于一些患者而言，粪菌移植仍然存在一定风险[38]。

4 展望

越来越多的证据表明，肠道菌群可调节血脂成分。肠道微生物群的紊乱会导致高脂血症发生，进而引发心血管疾病。肠道菌群可通过多种途径与宿主相互作用，它们的组成或代谢产物的异常可能是导致心血管疾病病理变化及风险增加的主要原因之一。

人体肠道微生态具有强烈的地域性，地域对肠道菌群的组成影响显著。人们在做某种疾病与肠道菌群的临床研究时，通常会把年龄、性别、饮食等等作为影响因素进行设计，但是很少考虑到地域因素。因此，当益生菌等肠道干预手段制品靶向特定肠道菌株时，由于菌株的地域差异性，研发出来的益生菌产品效果可能会因地域的影响，效果各异。尽管国内外不少科研机构就血脂异常与肠道菌群进行了一系列相关研究，但对地域、肠道菌群以及高脂血症之间的相关性的研究鲜少。因此关注高海拔地域具有民族特异性的肠道菌株，阐明关键肠道菌株在高脂血症发病中发挥的作用具有重要意义。

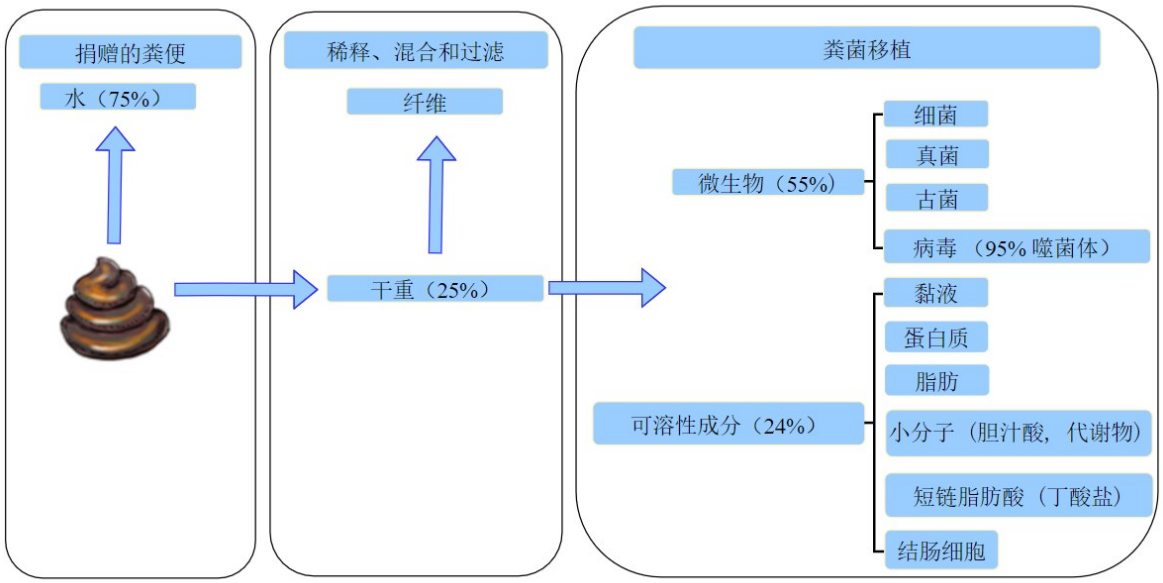


图2　粪便移植中转移的成分[37]

肠道菌群在高脂血症、心血管疾病及其它人类疾病的潜在应用正在大力推进中，要充分考虑到肠道菌群会受地域的极大影响，从而造成个体肠道菌群的异质性，或许这样才能更好地探索肠道菌群对人类疾病的作用机制，才能帮助患者更有针对性地获取他们的代谢组生物标志物。

参 考 文 献

[1] BERGWALL S, JOHANSSON A, SONESTEDT E, et al. High versus low-added sugar consumption for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 1(1): CD013320.

[2] 李国财. 藏族生活环境和风俗与青藏高原常见疾病的关系[J]. 健康之路, 2018, 17(8): 16.

[3] LIU H, PAN L L, LV S T, et al. Alterations of gut microbiota and blood lipidome in gestational diabetes mellitus with hyperlipidemia[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1015.

[4] MA J, LI H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1082.

[5] LU J, ZHANG L, ZHAI Q X, et al. Chinese gut microbiota and its associations with staple food type, ethnicity, and urbanization[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2021, 7(1): 71.

[6] QIN J J, LI Y R, CAI Z M, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.

[7] ROACH R C, HACKETT P H, OELZ O, et al. The 2018 lake louise acute mountain sickness score[J]. High Alt Med Biol, 2018, 19(1): 4-6.

[8] MA Y, GA Q, GE R L, et al. Correlations between intestinal microbial community and hematological profile in native Tibetans and Han immigrants[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 615416.

[9] ZENG B, ZHAO J, GUO W, et al. High-altitude living shapes the skin microbiome in humans and pigs[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1929.

[10] KHACHATRYAN Z A, KTSOYAN Z A , MANUKYAN G P, et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota[J]. PLoS One, 2008, 3 (8): e3064.

[11] YATSUNENKO T, REY F E, MANARY M J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. Nature, 2012, 486(7402): 222-227.

[12] Ang Q Y, ALBA D L, UPADHYAY V, et al. The East Asian gut microbiome is distinct from colocalized White subjects and connected to metabolic health[J]. Elife, 2021, 10: e70349.

[13] ROTHSCHILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota[J]. Nature, 2018, 555(7695): 210-215.

[14] REN T T, BOUTIN S, HUMPHRIES M M, et al. Seasonal, spatial, and maternal effects on gut microbiome in wild red squirrels[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 163.

[15] CHRIST A, LATZ E. The Western lifestyle has lasting effects on metaflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(5): 267-268.

[16] LI J, XU H Y, SUN Z H, et al. Effect of dietary interventions on the intestinal microbiota of Mongolian hosts[J]. Science Bulletin, 2016, 61(20): 1605-1614.

[17] GAULKE C A, SHARPTON T J. The influence of ethnicity and geography on human gut microbiome composition[J]. Nat Med, 2018, 24(10): 1495-1496.

[18] 张澍文,王辉艳,石红红,等. 2019年甘南藏族自治州居民死亡原因及潜在减寿年数分析[J]. 疾病预防控制通报, 2020, 35(6): 1-4, 40.

[19] DUAN R, GUAN X, HUANG K, et al. Flavonoids from whole-grain oat alleviated high-fat diet-induced hyperlipidemia via regulating bile acid metabolism and gut microbiota in mice[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69 (27): 7629-7640.

[20] ARON-WISNEWSKY J, WARMBRUNN M V, NIEUWDORP M, et al. Metabolism and metabolic disorders and themicrobiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies[J]. Gastroenterology, 2021, 160(2): 573-599.

[21] DEHGHAN P, FARHANGI M A, NIKNIAZ L, et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: an exploratory systematic review and dose-response meta-analysis[J]. Obes Rev, 2020, 21(5): e12993.

[22] SONG X, SUN X, OH S F, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORγ + regulatory T cell homeostasis[J]. Nature, 2020, 577(7790): 410-415.

[23] AGUS A, CLEMENT K, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. Gut, 2021, 70(6): 1174-1182.

[24] HOVING L R, KATIRAEI S, HEIJINK M, et al. Dietary mannan oligosaccharides modulate gut microbiota, increase fecal bile acid excretion, and decrease plasma cholesterol and atherosclerosis development[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(10): e1700942.

[25] WU J Y, WANG K, WANG X M, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases[J]. Protein Cell, 2021, 12(5): 360-373.

[26] HAGHIKIA A, ZIMMERMANN F, SCHUMANN P, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism[J]. Eur Heart J, 2021, ehab644.

[27] WANG Y, NAN X M, ZHAO Y G, et al. Dietary supplementation of inulin ameliorates subclinical mastitis via regulation of rumen microbial community and metabolites in dairy cows[J]. Microbiology Spectrum, 2021, 9(2): e00105-21.

[28] KOETH R A, WANG Z N, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 576-585.

[29] TAJIRI K, SHIMIZU Y. Branched-chain amino acids in liver diseases[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(43): 7620-7629.

[30] JIMENEZ-TORRES J, ALCALA-DIAZ J F, TORRES-PENA J D, et al. Mediterranean diet reduces atherosclerosis progression in coronary heart disease: an analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial[J]. Stroke, 2021, 52(11): 3440-3449.

[31] IBSEN D B, LEVITAN E B, AKESSON A, et al. The Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet is associated with a lower risk of heart failure: a cohort study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, zwac003.

[32] GALIE S, GARCIA-GAVILAN J, CAMACHO-BARCIA L, et al. Effects of the mediterranean diet or nut consumption on gut microbiota composition and fecal metabolites and their relationship with cardiometabolic risk factors[J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(19): e2000982.

[33] SANDERS M E, MERENSTEIN D J, REID G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 605-616.

[34] WANG S J, REN H H, ZHONG H Z, et al. Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: a double blinded placebo controlled randomized study[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2003176.

[35] DENG X L, MA J, SONG M T, et al. Effects of products designed to modulate the gut microbiota on hyperlipidaemia[J]. Eur J Nutr, 2019, 58(7): 2713-2729.

[36] FUJIMOTO K, KIMURA Y, ALLEGRETTI J R, et al. Functional restoration of bacteriomes and viromes by fecal microbiota transplantation[J]. Gastroenterology, 2021, 160(6): 2089-2102.

[37] MENG Q H, MA M H, ZHANG W W, et al. The gut microbiota during the progression of atherosclerosis in the perimenopausal period shows specific compositional changes and significant correlations with circulating lipid metabolites[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-27.

[38] HANSSEN N M J, DE VOS W M, NIEUWDORP M. Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: from a murky past to a bright future?[J]. Cell Metab, 2021, 33(6): 1098-1110.