

·综述·

高原肠道菌群与动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的相关性研究

柴逢梅¹, 樊青俐²

作者单位

1. 青海大学研究生院
西宁 8100012. 青海省人民医院
神经内科
西宁 810001

基金项目

青海省科技厅项目
(高海拔地区慢性
低压缺氧环境与癲
痫易感性的研究,
No. 2022-ZJ-761);
第四批青海省高端
创新人才千人计划
(培养人才-拔尖人
才)

收稿日期

2023-09-01

通讯作者

樊青俐

1628018509@qq.

com

摘要 肠道微生物组是人体内最大的微生物库,在神经发育、衰老和脑部疾病中发挥着重要作用。近年来,肠道菌群与缺血性脑卒中的关系也成为脑卒中研究者的热门研究课题。在正常情况下,肠道微生物群与人体和外部环境保持平衡状态,然而在高原地区,可能因缺氧导致消化功能紊乱致使细菌移位和肠道微生物群失衡。本文就动脉粥样硬化性缺血性脑卒中与高原肠道菌群的相关性研究进行综述,同时对其治疗前景进行展望。

关键词 高原;肠道菌群;缺血性脑卒中

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230582

本文引用格式:柴逢梅,樊青俐.高原肠道菌群与动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的相关性研究[J].神经损伤与功能重建,2024,19(2):98-100.

Research on the Correlation between Plateau Gut Microbiota and Atherosclerotic Ischemic Stroke CHAI Fengmei¹, FAN Qingli². 1. Graduate School of Qinghai University, Xining 810001, China; 2. Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810001, China

Abstract The gut microbiome is the largest microbial reservoir in the human body and plays a significant role in neural development, aging, and brain diseases. In recent years, the relationship between gut microbiota and ischemic stroke has become a hot research topic among stroke researchers. Under normal circumstances, the gut microbiota maintains a balanced state with the human body and the external environment. However, in high-altitude regions, hypoxia may lead to digestive dysfunction, causing bacterial translocation and imbalance of the gut microbiota. This article provides an overview of the correlation between atherosclerotic ischemic stroke and plateau gut microbiota and looks forward to its therapeutic prospects.

Keywords plateau; gut microbiota; ischemic stroke

脑卒中是导致全球死亡和残疾的主要原因之一。研究发现,高达50%的脑卒中患者会出现便秘、吞咽困难、胃肠道出血和大便失禁等消化道并发症^[1],导致患者恢复时间延长、死亡率增加和预后变差。这提示肠道微生物组在脑卒中的疾病过程中起重要作用^[2],影响脑卒中的预后^[3]。人类的肠道微生物群由数万亿个细菌组成,大约有1000个已知的细菌种类和300万个基因,是人类基因组的150倍^[4]。大脑和肠道由一个神经网络连接,形成复杂的脑-肠轴,具有很强的双向互动性。缺血性卒中改变了肠道微生态的组成;反之,肠道微生态可以调节卒中的结果,并在脑卒中的发展中起重要作用。海拔是改变肠道菌群组成的一个重要因素^[5],生物体进入海拔>2500米的高原地区后会发生缺氧,而缺氧会影响和限制生物体的活动和行为,改变肠道微生物的组成^[6]。因此,高原肠道菌与动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的相关性有待深入研究。

1 高原缺氧与肠道菌群的相关性

胃肠道中的细菌被分为12种不同的类型,其中93.5%属于厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌

门4种类型^[6]。肠道微生物群是维持体内平衡的关键因素,正常菌群可以增强人体免疫系统功能、排出体内毒素,并为机体提供营养物质^[7]。在正常情况下,肠道菌群与人体及外界环境保持平衡,但在海拔3000米以上的地方,大部分人不能立即适应低压、缺氧的环境会出现消化功能障碍^[8]。Zhang等^[8]的研究发现当大鼠从平原进入高原时,其粪便悬浮液中的微生物代谢活性显著降低,肠道菌群的组成也发生了明显改变。研究中 α 多样性分析表明,进入高原地区大鼠的Sobs、Chao、ACE和Shannon指数值明显低于平原对照组,而Simpson指数明显增加,说明在高原环境中大鼠的肠道微生物群数量和种类明显减少^[8]。与平原对照组相比,高原组大鼠拟杆菌属丰度显著增加,普氏菌属的丰度显著减少,高原大鼠中普雷沃特菌、瘤胃球菌和颤螺菌较丰富,蛋白菌、放线菌和疣微菌门在平原大鼠中较丰富。高原大鼠的Shannon指数和均匀度明显高于平原大鼠,包括链球菌和假单胞菌在内的8个菌属丰度随着海拔的升高而增加,表明海拔高度与大鼠的肠道微生物群落多样性方面有密切联系^[9,10]。因此推测高原环境可对人体肠道菌群的种类和丰度产生一定的影响。

2 高原肠道菌群与动脉粥样硬化性缺血性卒中的相关性

血小板的激活和聚集及动脉粥样硬化斑块的形成是缺血性卒中的重要发病机制。肠道微生物群已被证明在动脉粥样硬化斑块的形成发展中起着重要作用。肠道微生物群通过3种不同方式影响动脉粥样硬化:①细菌感染通过影响不同的免疫细胞激活免疫系统^[11,12],巨噬细胞表达TOLL样受体(Toll-like receptors, TLR)导致炎症细胞因子和趋化因子的增加,加速动脉粥样硬化斑块的进展,导致易损斑块形成。②肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸减少会增加炎症反应,促进动脉粥样硬化的形成^[13]。③肠道菌群的代谢产物氧化三甲胺通过激活血小板活性促进动脉粥样硬化斑块的形成。氧化三甲胺途径被认为是影响动脉粥样硬化最直接的途径^[14]。我们认为高原肠道菌群对动脉粥样硬化性缺血性卒中的发生机制可以从以下几个方面进行阐述:

2.1 炎症反应与动脉粥样硬化性缺血性卒中

胃肠道是免疫反应的主要器官,含有丰富的免疫细胞,负责整个免疫系统70%以上的活动,而肠道微生物菌群已被证明在免疫系统调节中发挥重要作用^[15]。小鼠模型显示,肠道微生物群稳态破坏是卒中中发展及预后的一个重要因素^[15]。高原特殊的环境更容易破坏肠粘膜屏障,导致细菌和内毒素渗透到肠外组织,从而激活身体的免疫系统,释放出炎症介质^[16]。肠道菌群的平衡被肠道炎症和肠道细菌过度生长所改变,它们分泌的毒素破坏了上皮细胞之间的紧密连接,诱发细菌和内毒素迁移,降低肠道粘膜的屏障功能,导致肠毒症^[17]。当肠粘膜的通透性增加到一定程度时,大分子的细菌和脂多糖可以穿过受损的肠粘膜迁移到组织中,诱导神经炎症、增加血脑屏障通透性,诱发脑水肿^[18]。Chen等^[19]的研究发现局灶性脑缺血12个月,血浆中仍可观察到促炎细胞因子干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)的水平升高,这表明卒中后全身性炎症会长期持续存在。因此高原继发肠道菌群的改变可能通过全身炎症参与动脉粥样硬化性缺血性卒中的发展。

2.2 短链脂肪酸与动脉粥样硬化性缺血性卒中

短链脂肪酸是产生促进卒中中恢复的代谢物,人体中的短链脂肪酸包括乙酸、丙酸和丁酸盐^[20]。短链脂肪酸通过单羧酸转运蛋白^[21]主动吸收进入血液循环,并可通过被动和主动途径穿过血脑屏障,进入中枢神经系统穿过细胞膜到达细胞内,对中枢神经系统功能产生广泛影响^[21],如改变神经递质的产生、线粒体功能、免疫激活、脂质代谢和基因表达^[22]。临床研究发现,较低的短链脂肪酸水平与卒中中密切相关^[23]。粪便移植或补充短链脂肪酸可改善卒中预后,其中丁酸的作用最为显著,丁酸可增加有益乳酸杆菌的丰度,降低肠黏膜通透性^[24]。分别检测小鼠和大鼠的肠道微生物群,可在小鼠的粪便中观察到短链脂肪酸及其产生菌种的浓度很高。移植产生短链脂肪酸的细菌(长双歧杆菌、共生梭菌、粪杆菌和发酵乳杆菌)可维护肠黏膜屏障的完整性,通过增加血液和脑组织中的短链脂肪酸、调节性T细胞

(regulatory T cells, Tregs),减少白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)和神经炎症来改善行为评分^[25]。Sadler等^[26]的报告发现:①卒中后血液中的短链脂肪酸水平下降;②人工补充短链脂肪酸可降低小胶质细胞CD68的表达,减少活化的小胶质细胞数量,从而减少了卒中后脑组织的炎症反应。这反过来又可以增加皮质半暗区的突触可塑性并改善卒中预后和皮质重建。这表明,肠道菌群产生的短链脂肪酸物种可发挥神经保护作用^[27,28]。高原低氧暴露会导致小鼠肠道菌群中致病菌的相对丰度增加,而益生菌的相对丰度减少,主要表现为短链脂肪酸短链脂肪酸产生菌,如罗斯氏菌、紫单胞菌科、毛螺菌属、丁酸菌属的相对丰度显著下降^[29]。这表明在高海拔地区肠道菌群丰度的改变是动脉粥样硬化性缺血性卒中发展的一个重要风险因素。

2.3 氧化三甲胺与动脉粥样硬化性缺血性卒中

氧化三甲胺以依赖血小板活化因子的方式促进细胞内 Ca^{2+} 的释放,导致血小板的超敏反应和血栓形成的风险增加^[30,31],与卒中密切相关。在中国高血压人群中的一项临床试验显示,氧化三甲胺水平的升高与首次卒中的风险增加有关^[32]。由于高原气候和地理条件的限制,青海农牧区大多数藏族人的饮食一般都很单调,大多数藏族人以牲畜为生,喜欢进食风干的牛羊肉。而风干的牛羊肉的饱和脂肪酸较多,肉碱含量较高,导致体内产生较多的氧化三甲胺^[33]。临床研究表明氧化三甲胺与动脉粥样硬化的发展有关,并与心脑血管事件的风险显著相关。一项涉及4007例受试者,随访时间为3年的研究显示了血浆氧化三甲胺浓度与脑血管事件风险之间的关系^[34]。氧化三甲胺与缺血性卒中患者的不良治疗结果直接相关,即使在调整了传统的脑血管疾病危险因素后,这种关系仍然存在。在Yin等^[35]的研究中,与无症状动脉粥样硬化患者相比,卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attacks, TIA)患者的肠道微生物菌群存在明显失调,但卒中和TIA患者的氧化三甲胺的浓度低于无症状动脉粥样硬化患者。作者认为对卒中或TIA的处理(比如治疗卒中中的药物)可能会降低氧化三甲胺水平^[34]。因此,氧化三甲胺与缺血性卒中的相关性需要进一步深入研究。

2.4 饮食与动脉粥样硬化性缺血性卒中

饮食对大脑健康和认知功能的重要性日益得到认可,饮食干预对脑血管疾病的预防和治疗有很大的潜力^[36]。在饮食预防卒中方面,克里特岛的地中海饮食是预防卒中中最有效的方法。在一项七国研究中发现,克里特岛居民罹患冠状动脉相关疾病的风险是芬兰的1/15,日本的2/5^[37]。地中海饮食含有大量水果、蔬菜、有益脂肪、全谷物和豆类,该类饮食具有低血糖、高血脂的特点,其中40%的热量来自有益脂肪,如橄榄油和菜籽油。在中国,随着生活水平的提高和生活方式的改变,人们的饮食方式也发生了巨大的变化,近年来肉类和蛋类的消费大幅增加,而全谷物、蔬菜和水果的消费却大幅下降。由于地理条件的限制,青海高海拔地区的游牧民往往缺乏蔬菜和水果的摄入,这种饮食特点可能导致肠道菌群中有益细菌(如乳酸菌和双歧杆

菌)的数量减少,而致病菌(如沙门氏菌和曲霉菌)的数量增加。因此为了提高青海高海拔地区游牧民肠道菌群的健康水平,应鼓励以新鲜蔬菜、水果和全谷物为主食,并适当添加益生菌产品,降低缺血性脑卒中患者发生肠道菌群失调的几率。

3 展望

综上所述,缺氧环境下动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的肠道微生物群需要进一步研究,确定缺氧机制和动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的肠道微生物群之间是否存在进一步的关系,为高原环境中动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者找到针对性和个体化治疗的新策略。

参考文献

- [1] Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 346(1-2): 20-25.
- [2] Nam HS. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide[J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 151-159.
- [3] Li N, Wang X, Sun C, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 191.
- [4] Senapati T, Kothidar A, Banerjee SK, et al. Insights into the gastrointestinal tract microbiomes of Indian population[J]. *J Biosci*, 2019, 44(5): 113.
- [5] Han N, Pan Z, Liu G, et al. Hypoxia: The "Invisible Pusher" of Gut Microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 690600.
- [6] Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, et al. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Dialogue in Diabetes and Obesity[J]. *Front Nutr*, 2019, 6: 21.
- [7] Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2187-2193.
- [8] Zhang J, Chen Y, Sun Y, et al. Plateau hypoxia attenuates the metabolic activity of intestinal flora to enhance the bioavailability of nifedipine[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1175-1181.
- [9] Li H, Qu J, Li T, et al. Diet simplification selects for high gut microbial diversity and strong fermenting ability in high-altitude pikas[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102(15): 6739-6751.
- [10] Li H, Zhou R, Zhu J, et al. Environmental filtering increases with elevation for the assembly of gut microbiota in wild pikas[J]. *Microb Biotechnol*, 2019, 12(5): 976-992.
- [11] Haghikia A, Li XS, Liman TG, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Predicts Risk of Cardiovascular Events in Patients With Stroke and Is Related to Proinflammatory Monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2225-2235.
- [12] Chistiakov DA, Kashirskikh DA, Khotina VA, et al. Immune-Inflammatory Responses in Atherosclerosis: The Role of Myeloid Cells[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1798.
- [13] Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 94-100.
- [14] Din AU, Hassan A, Zhu Y, et al. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(23-24): 9217-9228.
- [15] Stanley D, Moore RJ, Wong C. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 568.
- [16] 汪冬, 周其全. 高原缺氧环境下肠道菌群紊乱与急性重症高原病[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(2): 222-226.
- [17] 杨文翠, 张方信, 吴文明, 等. 急进高原大鼠肠道微生态变化的探讨[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2010, 19(6): 543-545.
- [18] Denes A, Ferenczi S, Kovacs KJ. Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood- brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 164.
- [19] Chen Y, Liang J, Ouyang F, et al. Persistence of Gut Microbiota Dysbiosis and Chronic Systemic Inflammation After Cerebral Infarction in Cynomolgus Monkeys[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 661.
- [20] Morris G, Berk M, Carvalho A, et al. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4432-4451.
- [21] 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.
- [22] Maurer MH, Canis M, Kuschinsky W, et al. Correlation between local monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and glucose transporter 1 (GLUT1) densities in the adult rat brain[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 355(1-2): 105-108.
- [23] Xia GH, Zhang MS, Wu QH, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Is an Independent Risk Factor of Stroke-Associated Pneumonia: A Chinese Pilot Study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 715475.
- [24] Chen R, Xu Y, Wu P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104403.
- [25] Lee J, D' Aigle J, Atadja L, et al. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Poststroke Recovery in Aged Mice[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 453-465.
- [26] Sadler R, Cramer JV, Heindl S, et al. Short-Chain Fatty Acids Improve Poststroke Recovery via Immunological Mechanisms[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(5): 1162-1173.
- [27] Ziemka-Nalecz M, Jaworska J, Sypecka J, et al. Sodium Butyrate, a Histone Deacetylase Inhibitor, Exhibits Neuroprotective/Neurogenic Effects in a Rat Model of Neonatal Hypoxia-Ischemia[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5300-5318.
- [28] Patnala R, Arumugam TV, Gupta N, et al. HDAC Inhibitor Sodium Butyrate-Mediated Epigenetic Regulation Enhances Neuroprotective Function of Microglia During Ischemic Stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6391-6411.
- [29] Li XW, Chen HP, He YY, et al. Effects of Rich-Polyphenols Extract of *Dendrobium loddigesii* on Anti-Diabetic, Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant, and Gut Microbiota Modulation in db/db Mice[J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3245.
- [30] 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.
- [31] Fedotcheva N, Olenin A, Beloborodova N. Influence of Microbial Metabolites on the Nonspecific Permeability of Mitochondrial Membranes under Conditions of Acidosis and Loading with Calcium and Iron Ions[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 558.
- [32] Nie J, Xie L, Zhao BX, et al. Serum Trimethylamine N-Oxide Concentration Is Positively Associated With First Stroke in Hypertensive Patients[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2021-2028.
- [33] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [34] Tang WH, Wang Z, Levison B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [35] Yin J, Liao SX, He Y, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11): e002699.
- [36] Gudden J, Arias VA, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3166.
- [37] Willett WC, Stampfer MJ. Rebuilding the food pyramid[J]. *Sci Am*, 2003, 288(1): 64-71.

(本文编辑:唐颖馨)