

改善动脉粥样硬化的“钥匙”藏在这里

● 本报记者 冯丽妃

动脉粥样硬化,这种因年龄增长及不良生活习惯等导致的动脉内膜病变,往往会在动脉壁形成“添堵的斑块”,导致心血管疾病、脑梗死、外周血管病等。

中科院微生物研究所研究员刘宏伟团队与刘双江团队合作发现,来源于一种药用真菌的有效成分可以显著改善小鼠动脉粥样硬化症状。他们进一步在肠道菌群里发现“秘密”,并找到了那把改善动脉粥样硬化的肠菌“钥匙”。相关研究近日发表于《自然-代谢》。

“我们的研究表明,人体肠道菌群在心血管疾病中扮演着关键角色。靶向调控肠道菌群微生态对治疗心血管疾病潜力巨大,也为临床治疗提供了新思路。”论文通讯作者刘宏伟对记者说。

惊人的 420 倍!

据《中国心血管健康与疾病报告2020》,我国心脑血管疾病患病人数达3.3亿,每年有300万人死于该疾病,且存活的患者中75%有不同程度的后遗症。重症患者会丧失劳动能力,生活无法自理。而心脑血管疾病发病的主要原因之一就是动脉粥样硬化。

由于该病发生机制复杂,临床以降脂、抗炎治疗为主,缺乏针对性的治疗药物和手段。在长期从事药用真菌的研究过程中,刘宏伟团队发现一种萜类成分能够显著改善小鼠动脉粥样硬化症状。研究人员通过给小鼠口服该化合物后,又发现了一个惊人的现象:肠道核心细菌——粪副拟杆菌的丰度上升了420倍!

通过对来自中国的405名动脉粥样硬化患者和来自欧洲的647名心血管疾病患者进行队列分析,研究团队发现,肠道粪副拟杆菌丰度与心血管疾病显著负相关。

“简言之,菌群不好了,就可能引起疾病的发生发展;反之,菌群调整好了,疾病就会改善。”论文共同第一作者、山东大学微生物技术学院研究员刘畅向记者解释说。

他们进一步通过模式动物实验发现,动脉粥样硬化的小鼠在定植一株



图片来源:摄图网

人源粪副拟杆菌后,动脉粥样硬化症状显著减轻。

“钥匙”这样发挥功能

找到菌群与疾病的相关性并不是研究团队的目标。

“现在,国际上对肠道菌群的研究从关联性分析逐渐转向功能和机制研究。其根本还是要回答更深入的问题,如哪些菌在起作用、通过什么机制起作用,从而在科学层面提供确凿证据。”刘宏伟说,研究团队的目标是找到功能性菌株,解释它发挥功能的机制,在此基础上了解其治病潜力。

他们进一步靶向代谢组分析发现,定植粪副拟杆菌后,小鼠粪便中支链短链脂肪酸水平显著升高,粪便和血液中支链氨基酸显著降低。

“血液支链氨基酸水平升高已被证实与胰岛素抵抗、脂肪肝和心血管疾病的发生发展密切相关。”刘宏伟介绍,通过基因组分析和体外发酵实验,研究证实了粪副拟杆菌具有将支链氨基酸降解为支链短链脂肪酸的能力,而将粪副拟杆菌支链氨基酸分解关键基因 porA 敲除后,该菌的抗动脉粥样硬化作用消失。

研究还证实,粪副拟杆菌可通过促进肠道支链氨基酸的分解代谢,降低血液支链氨基酸浓度,改善胰岛素抵抗,抑制动脉斑块巨噬细胞 mTORC1 信号通路激活,发挥抗动脉粥样硬化作用。

不过,刘畅告诉记者,由于其作用

机制是靶向调节体内异常升高的支链氨基酸,而造成此类情况的主要原因是高脂饮食和肥胖引起的动脉粥样硬化。因此,粪副拟杆菌对高脂诱导肥胖伴随胰岛素抵抗的动脉粥样硬化的改善效果,优于由高胆固醇饮食造成的动脉粥样硬化模型。

对人群心血管疾病队列进一步分析表明,心血管疾病患者的血液支链氨基酸水平显著高于健康人群,肠道菌群 porA 基因丰度显著低于健康对照人群。

研究揭示了肠道微生物失调,特别是肠道支链氨基酸代谢异常在心血管疾病发生发展中的关键作用,证明了靶向调控肠道菌群微生态在治疗心血管疾病中的重要潜力。

“过去几年,肠道菌群和动脉粥样硬化的关系引起广泛关注,一些肠道菌群相关的通路已经被确定。”论文审稿人评价说,“研究人员报道了粪副拟杆菌对心血管疾病的潜在保护作用。这些发现既吸引人,又新颖。”

发挥“第二基因组”作用

“中医药发挥作用的一个重要方面是作用于肠道微生物菌群,我们这项研究再次证明了这一点。”论文共同通讯作者刘双江对记者说,从这一方面看,研究肠道微生物有助于解析中医药药效机制。

随着近年来肠道微生物研究热潮的兴起,肠道被称为人和动物的“第二基因组”和“新的代谢器官”。据介绍,这是因为肠道微生物群特别复杂,例如,肠道微生物可以通过自身组分或产生特定代谢产物等方式与宿主免疫系统、神经系统、循环系统等发生相互作用,进而对肝脏、大脑等重要器官进行复杂调控,影响宿主的各种生理活动。这种肠道菌

群与宿主的互作模式被形象地称为“肠-脑轴”“肠-肝轴”。

不过,要找到一个明确的微生物“靶标”并不容易。刘宏伟介绍,首先可以通过分析不同队列或干预治疗后菌群组成的变化,找出发生显著变化的肠道细菌,并将其培养出来。其次,需要通过动物与临床试验证明其有效性。此外,还需要进一步知道肠道微生物发挥作用的物质基础和关键基因,并在宿主端了解其作用的通路和靶标。只有这样,才能真正建立肠道微生物的因果机制。

2017年底启动的中国科学院微生物组计划为肠道微生物研究提供了重要基础。据悉,经过5年的发展,基于该计划的肠道活菌菌株库已经升级到“2.0版本”,从最初仅包含健康人群肠道菌株的保藏库,发展到现在包括慢性病患者以及小鼠、灵长类模式动物肠道菌株在内的保藏库。

刘双江表示,通过对比健康肠道菌和慢性肠道菌,可以更加快捷地解释肠道微生物在健康和疾病中的作用。而模式动物微生物肠道菌则有助于研究微生物与宿主的互作机制,进而推及其与人类宿主的相互作用。据介绍,该保藏库的活菌菌株大都已完成基因组测序,且对全国科学家开放共享。

不过,刘双江表示,目前还有近一半的肠道微生物尚未被分离培养,因为很难完全模拟肠道环境,了解其营养代谢等生长条件。另外,肠道菌的活菌保藏也面临挑战。为此,他呼吁加强肠道菌生物学和保藏等基础研究。

据介绍,研究团队目前已经能大规模培养、生产粪副拟杆菌。不过,刘宏伟表示,未来如何在临床上开发利用,仍面临许多挑战。正如这种药物仅对肥胖伴随的动脉粥样硬化动物更有效一样,做到精准医疗要考虑多重因素。而且,肠道是一个很复杂的生态系统,在药效的稳定性和靶向性等方面有待深层次的探索。为此,他希望与相关企业或医疗机构开展进一步研究。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00649-y>