

口腔肠道微生物与心血管疾病关系的研究进展

许振国, 赵晓静, 刘博罕, 贾倩, 刘继轩, 何昆仑
解放军总医院, 北京 100853

摘要: 肠道微生物在医学领域受到越来越多的关注。使用新一代测序技术结合生物信息学技术对微生物群进行综合分析, 扩大了对由宿主和微生物群组成的生态系统的认识。本文对口腔和肠道微生物与心血管疾病关系的研究现状进行了综述。

关键词: 心血管疾病; 口腔微生物; 肠道微生物

中图分类号: R 54 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2018)02-0175-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.02.022

网络出版时间: 2018-01-12 08:48

网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180112.0848.002.html

Advances in relationship of human oral and gut microbiota with cardiovascular diseases

XU Zhenguo, ZHAO Xiaojing, LIU Bohan, JIA Qian, LIU Jixuan, HE Kunlun

Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China

Corresponding author: HE Kunlun. Email: Hek1301@aliyun.com

Abstract: Microbes have been attracting increased attention in many fields of medicine recently. A comprehensive analysis of microbes using next-generation sequencing techniques together with bioinformatics technology has expanded our knowledge of a large ecosystem consisting of hosts and microbes. This article reviews the current research in relationship of oral and gut microbiota with cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular disease; oral microbes; gut microbiota

微生物对人体内正常的生理活动来说是必不可少的, 近10年的研究表明微生物与多种疾病的发生存在着密切关联, 如肥胖和2型糖尿病以及动脉粥样硬化和心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)。心血管疾病大部分是由于动脉粥样硬化引起的, 动脉粥样硬化斑块的发展可能会受到血管壁细胞受到远处感染或直接感染的影响, 有研究在斑块中发现了细菌DNA证实了这一机制^[1-2]。研究者在身体的其他部位也观察到了粥样硬化斑块中的细菌, 其主要分布在人体的口腔和肠道, 因此口腔和肠道可以作为这些潜在致病微生物的储存场所。牙周炎和肠道微生物代谢产物已被证明与心血管疾病有关, 但其潜在机制仍不清楚^[3]。深入研究微生物与心血管疾病的关系有望成为预防心血管疾病发生的一种新措施。

1 口腔微生物与心血管疾病

口腔是一个复杂的微生物生态系统, 称为“牙周微生物群”, 这些口腔微生物的定植对人类健康和疾病有重要影响^[4-5]。牙周炎是人类最常见的疾病之一, 许多流行病学证据证明, 牙周微生物群是牙周炎的致病因子^[6]。牙周炎促进全身性疾病的发生, 如糖尿病和心血管疾病^[7-8]。牙周

炎引起的炎症反应和免疫反应诱导产生大量的促炎性因子, 进而导致牙周上皮和结缔组织的破坏^[9]。牙周微生物通过破损的口腔黏膜进入血液循环系统, 引起全身性抗体水平的升高, 增加了各种全身性疾病发生的风险^[10-13]。由于微生物长期慢性感染, 牙周组织炎症反复发作而形成牙周疾病, 有研究表明牙周炎与CVD的死亡率独立相关^[14-20]。

牙周疾病与心血管疾病、口腔卫生不良与急性心肌梗死之间存在关联已得到证实^[3]。在一项包括近12 000例参与者的大规模研究中, 口腔不良卫生增加了致死或非致死性心血管事件(如心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉血管成形术、脑卒中和心力衰竭)的发生率和轻度炎症形成的风险^[21]。一项对92例有动脉粥样硬化症状患者(心肌梗死或卒中)的研究表明, 与健康对照组相比, 50%动脉粥样硬化患者口腔中有较高丰度的韦氏球菌(*anaeroglobus*), 同时在动脉粥样硬化斑块中检测到了几种口腔中的细菌, 包括龈紫单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)和伴放线杆菌(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)。口服或静脉注射该微生物可使动物的血管发生病变, 可能是通过促动脉硬化介质起作用的^[22-25]。美国一项前瞻性临床研究评估牙周病(periodontal disease, PD)与CVD全因死亡率的关系, 对3 105例中度PD和561例严重PD的男性患者随访长达18年, 男性PD的严重程度与30~64岁CVD死亡率($HR=2.13$)和全因死亡率风险相关($HR=1.64$);此外, PD的严重程度与CVD全因死亡率显著相关($P < 0.001$);然而, 在 ≥ 65 岁的患者中没有发现明显的相关性。该研究表明PD可能通过炎症途径影响CVD的发生发展^[26]。虽然机制不明, 但这些发现表明口腔中的细菌与心血管疾病相关, 并可能转移到血管中, 进

收稿日期: 2017-11-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81270272); 国家高技术研究发展计划项目基金(2015AA033702)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81270272); National High Technology Research and Development Program of China (2015AA033702)

作者简介: 许振国, 男, 在读硕士。研究方向: 心力衰竭; 心血管疾病。Email: 18730223018@163.com

通信作者: 何昆仑, 男, 博士, 主任医师, 教授。Email: Hek1301@aliyun.com

而影响斑块的稳定及生长。

2 肠道微生物与心血管疾病

除了口腔微生物之外,与心血管疾病相关的微生物(衣原体肺炎、幽门螺杆菌和牙龈卟啉单胞菌)也可能来源于肠道。动脉粥样硬化是一种涉及炎症和代谢途径改变的复杂疾病,其发生发展可能受到肠道菌群的调节。一项纳入39例冠心病(coronary artery disease, CAD)患者、30例年龄性别匹配的无冠心病患者(Ctrl组)和50例健康志愿者(HV组)的研究,从粪便样品中提取细菌DNA并通过末端限制性片段长度多态性分析,在CAD患者中观察到肠道微生物群的特征性变化,其中乳酸杆菌增加(CAD $13.6\% \pm 12.0\%$ vs Ctrl $6.2\% \pm 7.7\%$ 和 HV $4.1\% \pm 5.9\%$, $P < 0.001$),不能否认某些药物可能影响肠道菌群的类型,肠道微生物根据其组成类型被分为三型,与Ctrl或HV组相比,CAD组肠型III过表达($P < 0.001$)。虽然这项研究有一定的局限性,但证明了CAD的发生与肠道微生物群的变化有关^[27-28]。2017年10月,华大基因、解放军总医院等团队对218例动脉粥样硬化患者及187例健康对照者的粪便菌群进行对比分析,发现患者的肠杆菌科、链球菌属丰度显著增加,有益菌群(如柔嫩梭菌)减少,两组肠道微生物群属水平有差异,动脉粥样硬化组类杆菌和普雷沃氏菌相对减少,富集链球菌和大肠埃希菌;链球菌属的丰度与血压呈正相关,肠杆菌科的丰度与心肌指标呈正相关;并基于47种肠道细菌构建了中国动脉粥样硬化风险预测模型^[29-31]。这些发现需要进一步的独立的队列研究来证实,在机制方面需要确定微生物群改变是导致冠状动脉疾病的原因,还是该疾病存在时的反映^[27]。微生物产生的氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)可能是形成心血管疾病的一个新机制。2016年的一项研究在对稳定性冠心病患者进行冠状动脉造影和斑块特征检查中发现,SYNTAX评分($r=0.61$)和hs-cTnT($r=0.29$)与血浆TMAO水平相关(P 均 < 0.0001);血浆中TMAO水平升高(中位水平 $5.5 \mu\text{mol/L}$)可以起到预测冠状动脉粥样硬化疾病的作用,其预测作用较传统的心血管危险因素更有说服力^[32]。2017年一项Meta分析,定量评估了TMAO与MACE发展或死亡的关系,与TMAO低水平组相比,TMAO浓度升高组($> 3.7 \mu\text{mol/L}$)与MACE事件的RR为1.62,此外TMAO浓度升高($> 3.7 \mu\text{mol/L}$)与全因死亡率的RR为1.63,TMAO前体(左旋肉碱,胆碱或甜菜碱)浓度较高的个体MACE发病风险高出正常者1.3~1.4倍^[33]。在人类和其他动物体内TMAO将饮食和特定的肠道菌群联系起来,进而诱导血小板的应答和增强体内血栓形成。有临床研究报告,TMAO血浆水平升高与主要不良心血管事件风险增加有关(TMAO最高四分位数/最低四分位风险比,2.54;95% CI:1.96~3.28; $P < 0.001$),血浆TMAO水平可独立预测血栓事件形成的风险^[34]。随后的机制研究表明,TMAO多种激动剂通过增强细胞内 Ca^{2+} 的释放来刺激血小板的活化。肠道菌群与体内TMAO水平、血小板反应性及血栓形成风险之间联系的研究显示,血浆TMAO水平与血栓形成事件(心肌梗死或脑卒中)的发生率(3年)呈线性相关;动物研究中,通过对比胆

碱或TMAO饮食的无菌小鼠与微生物移植的无菌小鼠,确认了肠道菌群和TMAO在体内具有激活血小板和形成血栓的潜力,并确定微生物类群与血浆TMAO和血栓形成的潜在关联^[35]。在摄入胆碱类食物的过程中,抑制微生物产生TMAO的TMA裂解酶活性可以治疗动脉粥样硬化^[36]。

最近研究发现,L-肉碱在微生物作用下代谢为TMA和TMAO的过程中, γ -丁内酯是主要的致动脉粥样硬化的中间体。TMAO致动脉粥样硬化机制之一可能是增加巨噬细胞泡沫细胞的形成和抑制体内反向胆固醇转运(reverse cholesterol transport, RCT)。肠道内梭菌科和链球菌科的细菌数目与人类TMAO的浓度呈正相关,表明代谢左旋肉碱的细菌可能属于这些家族。但通过其肠道微生物形成的TMAO抑制RCT的分子机制并不完全清楚。此外,这可能部分解释了为什么过量的红肉摄入与CVD和死亡风险增加有关^[37]。

人体肠道菌群组成失衡被称为菌群失调,粪便微生物群在代谢紊乱和心血管疾病的发展过程中起到了重要的作用。将较瘦人体内的肠道菌移植到代谢综合征患者的肠道可以提高后者胰岛素敏感性,同时伴有产丁酸类型肠道菌数目的增加^[38]。目前基于动物和人类的小规模队列研究,总结出菌群影响动脉粥样硬化形成的主要3条路径:1)病灶处或远端的感染可能造成有害炎症响应,加剧斑块发展或触发斑块破裂;2)肠道菌群代谢胆固醇和脂肪会影响动脉粥样硬化斑块发展;3)被菌群代谢的饮食和特定成分可能会对动脉粥样硬化有不同影响,如膳食纤维是有益的,而细菌代谢产物三甲胺则被认为是有害的;4)尽管一些特定细菌分类被认为与动脉粥样硬化有关,但关于肠道菌群是如何促进动脉粥样硬化和心血管疾病的几个关键性问题仍有待解答。

3 结语

口腔、肠道作为人体内最主要的两大微生物的储存场所,以往只认识到其与口腔或肠道本身的疾病有关,随着新一代研究技术的进步及宏基因组测序技术的发展,研究者意识到了其与全身性疾病之间存在着关联。在微生物与动脉粥样硬化关系的研究中,研究者们更多地关注可能涉及到动脉粥样硬化及其相关疾病发病机制的肠道细菌类型。尽管明确了一部分肠道菌群与心血管疾病的相关性并尝试将微生物的宏基因组测序与疾病关联起来,但具体的机制还需要进一步的研究,更需要大量的临床研究为其应用于疾病的早期预防提供证据支持。希望在不久的将来对口腔、肠道菌群进行干预治疗的策略可以用来预防动脉粥样硬化及心血管疾病,对人类的健康做出贡献。

参考文献

- 1 Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2006, 113 (7): 929-937.
- 2 Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 108 (1): 4592-4598.
- 3 Trevisan M, Dorn J. The relationship between periodontal disease (pd) and cardiovascular disease (cvd) [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2010, 2 (3): e2010030.

- 4 Darveau RP. Periodontitis : a polymicrobial disruption of host homeostasis [J] . Nat Rev Microbiol, 2010, 8 (7) : 481–490.
- 5 Honda K. Porphyromonas gingivalis sinks teeth into the oral microbiota and periodontal disease [J] . Cell Host Microbe, 2011, 10 (5) : 423–425.
- 6 Chapple IL. Time to take periodontitis seriously [J] . BMJ, 2014, 348 : g2645.
- 7 Chapple IL, Genco R, . Diabetes and periodontal diseases : consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases [J] . J Periodontol, 2013, 84 (4 Suppl) : S106–S112.
- 8 Demmer RT, Jacobs DR Jr, Singh R, et al. Periodontal Bacteria and Prediabetes Prevalence in ORIGINS : The Oral Infections, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance Study [J] . J Dent Res, 2015, 94 (9 Suppl) : 201–211S.
- 9 Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction [J] . J Periodont Res, 1993, 28 (6 Pt 2) : 500–510.
- 10 Choi HM, Han K, Park YG, et al. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control : The 2008 to 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J] . J Periodontol, 2015, 86 (7) : 866–873.
- 11 Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis : a tale of two common interrelated diseases [J] . Nat Rev Endocrinol, 2011, 7 (12) : 738–748.
- 12 Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease [J] . PLoS ONE, 2014, 9 (12) : e114959.
- 13 Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, et al. Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease : NHANES III and linked mortality study [J] . J Clin Periodontol, 2016, 43 (2) : 104–113.
- 14 Albert DA, Ward A, Allweiss P, et al. Diabetes and oral disease : implications for health professionals [J] . Ann N Y Acad Sci, 2012, 1255 : 1–15.
- 15 Chen LP, Chiang CK, Peng YS, et al. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis [J] . Am J Kidney Dis, 2011, 57 (2) : 276–282.
- 16 de Souza CM, Braosi AP, Luczynsyn SM, et al. Association among oral health parameters, periodontitis, and its treatment and mortality in patients undergoing hemodialysis [J] . J Periodontol, 2014, 85 (6) : e169–e178.
- 17 Garcia RI, Krall EA, Vokonas PS. Periodontal disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal Study [J] . Ann Periodontol, 1998, 3 (1) : 339–349.
- 18 Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease [J] . Kidney Int, 2009, 75 (7) : 746–751.
- 19 Li Q, Chalmers J, Czernichow S, et al. Oral disease and subsequent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes : a prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified–Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial [J] . Diabetologia, 2010, 53 (11) : 2320–2327.
- 20 Saremi A, Nelson RG, Tulloch–Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes [J] . Diabetes Care, 2005, 28 (1) : 27–32.
- 21 de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease : results from Scottish Health Survey [J] . BMJ, 2010, 340 (27) : e2451–e2451.
- 22 Hayashi C, Madrigal AG, Liu X, et al. Pathogen-mediated inflammatory atherosclerosis is mediated in part via Toll-like receptor 2-induced inflammatory responses [J] . J Innate Immun, 2010, 2 (4) : 334–343.
- 23 Hayashi C, Viereck J, Hua N, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice [J] . Atherosclerosis, 2011, 215 (1) : 52–59.
- 24 Zhang T, Kurita–Ochiai T, Hashizume T, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice [J] . FEMS Immunol Med Microbiol, 2010, 59 (2) : 143–151.
- 25 Xu F, Lu B. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality : NHANES III follow-up study [J] . Atherosclerosis, 2011, 218 (2) : 536–542.
- 26 Pasini E, Aquilani R, Corsetti G, et al. Malnutrition and Gut Flora Dysbiosis : Specific Therapies for Emerging Comorbidities in Heart Failure [J/OL] . <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/382585>.
- 27 Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients : a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease [J] . J Atheroscler Thromb, 2016, 23 (8) : 908–921.
- 28 Yamashita T. Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis [J] . J Atheroscler Thromb, 2017, 24 (2) : 110–119.
- 29 Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome [J] . Nat Commun, 2012, 3 : 1245.
- 30 Barrington WT, Lusis AJ. Atherosclerosis : Association between the gut microbiome and atherosclerosis [J] . Nat Rev Cardiol, 2017, 14 (12) : 699–700.
- 31 Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease [J] . 2017, 8 (1) : 845.
- 32 Senthong V, Li XS, Hudec T, et al. Plasma Trimethylamine N–Oxide, a Gut Microbe–Generated Phosphatidylcholine Metabolite, Is Associated With Atherosclerotic Burden [J] . J Am Coll Cardiol, 2016, 67 (22) : 2620–2628.
- 33 Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death : A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies [J] . J Am Heart Assoc, 2017, 6 (7) : e004947.
- 34 Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J] . N Engl J Med, 2013, 368 (17) : 1575–1584.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 Weingarden AR, Dosa PI, DeWinter E, et al. Changes in Colonic Bile Acid Composition following Fecal Microbiota Transplantation Are Sufficient to Control Clostridium difficile Germination and Growth [J] . PLoS One, 2016, 11 (1) : e0147210.