

本文引用:罗佳敏,肖清玄,陈宇霞,陈杏,朱洁,张书萌,陈伶俐,李杰.从“心合小肠”探讨TGF- β /Smads信号通路与慢性心衰肠道微生态的相关性[J].湖南中医药大学学报,2023,43(3):400-404.

从“心合小肠”探讨TGF- β /Smads信号通路与慢性心衰肠道微生态的相关性

罗佳敏,肖清玄,陈宇霞,陈杏,朱洁,张书萌,陈伶俐*,李杰*
湖南中医药大学,湖南长沙410208

[摘要]慢性心力衰竭作为多种心血管疾病发展到终末期的疾病阶段,已成为当今全球高发病率和病死率的主要原因之一。肠道菌群与慢性心力衰竭的发生发展关系密切,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smads信号通路和/或肠道菌微生态失衡能诱导心肌纤维化,促进慢性心力衰竭的发生发展。本文从中医“心合小肠”理论出发,以TGF- β /Smads信号通路调控慢性心力衰竭为主线,探讨肠道微生态失衡在其中的作用机制,以期为慢性心力衰竭的治疗研究提供新思路 and 参考。

[关键词]慢性心力衰竭;转化生长因子- β ;Smads蛋白;肠道微生态;心合小肠

[中图分类号]R259 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.006

Correlation of TGF- β /Smads signaling pathways with intestinal microecological imbalance of chronic heart failure based on "the paring between the heart and small intestine" in Chinese medicine

LUO Jiamin, XIAO Qingxuan, CHEN Yuxia, CHEN Xing, ZHU Jie, ZHANG Shumeng, CHEN Lingli*, LI Jie*
Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] As the final stage in the development of various cardiovascular diseases, chronic heart failure has become one of the main causes of high morbidity and mortality worldwide. The transforming growth factor- β (TGF- β)/Smads signaling pathways and/or the intestinal microecological imbalance can induce myocardial fibrosis and promote the occurrence and development of chronic heart failure, so the condition of the intestinal flora is closely related to this disease. Therefore, based on the TCM theory of "the paring between the heart and small intestine", this paper has taken the regulation of TGF- β /Smads signaling pathways on chronic heart failure as the main line to explore the influence of the intestinal microecological imbalance on it and its mechanism, in order to provide new thoughts and reference for its treatment.

[Keywords] chronic heart failure; transforming growth factor- β ; Smads protein; intestinal microecology; the paring between the heart and small intestine

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是众多心血管疾病发展的最终阶段,以呼吸困难、胸闷气喘、乏力、水肿为主要临床表现,我国CHF的发病率在近些年来逐渐增高。《中国心血管病报告2018》指

[收稿日期]2022-06-16

[基金项目]国家自然科学基金项目(81874375);湖南省自然科学基金项目(2020JJ4464);湖南省中医药科研计划重点项目(2021024);湖南省教育厅科研计划重点项目(17A163);湖南中医药大学校级科研重点项目(2020XJJ002)。

[第一作者]罗佳敏,女,硕士研究生,研究方向:心血管病证候本质研究。

[通信作者]*李杰,男,教授,博士研究生导师,E-mail:317768870@qq.com;陈伶俐,女,教授,博士研究生导师,E-mail:28394325@qq.com。

出:根据调查统计,患有心血管病的人群在我国高达2.9亿,而心力衰竭患者将近450万^[1]。中医理论中早有“心合小肠”之说,近年有大量研究表明,肠道菌群及其代谢物影响的不仅仅是胃肠道,而且与人整体健康状况和疾病发展息息相关,其中与CHF的关系十分密切,肠道菌群与心脏病的关系和中医“心合小肠”理论似有同工异曲之妙^[2]。本团队在前期以此为方向对冠心病与肠道菌群之间的相关性进行了研究,使用养心通脉方干预冠心病血瘀证大鼠并进行粪菌移植,发现大鼠各项冠心病指标改善的同时肠道菌群丰度也发生改变、结构逐渐趋向正常^[3],养心通脉方防治冠心病血瘀证的机制可能是调节肠道微生态平衡,改善肠道菌群结构及多样性^[4]。在CHF病程的进展中,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smads 信号通路也起到了关键的调控作用^[5]。故本文拟以“心合小肠”理论为指导,探讨肠道微生态失衡和TGF- β /Smads 信号通路的相关性在CHF发生发展的作用机制。

1 中医“心合小肠”之理论

“心合小肠”理论首见于《灵枢·本输》,指的是心与小肠在经络上相互关联,生理上互相为用,病理上彼此影响。《素问·灵兰秘典论》中有云:“心者,君主之官,神明出焉……小肠者,受盛之官,化物出焉。”心阳温煦使得小肠能够维持自身正常的受盛化物以及泌别清浊的生理功能,而小肠通过消化食糜后摄取精微物质从而滋养心脉^[6]。在经络上,心与小肠的关系可见于《灵枢·经脉》:“心手少阴之脉,起于心中……络小肠”“小肠手太阳之脉,起于小指……络心”。心经和小肠经彼此相互联系的生理、互相影响的病理和发病机制,都可以看作是两经于经络上的关联性^[7],也有大量针灸文献记载将小肠经的腧穴用在神志疾病的医治上。《血证论·脏腑病机论》中曰:“心与小肠相为表里,遗热于小肠则小便赤涩。”心火旺会出现舌尖糜烂生疮的症状;而心火可下移小肠出现小肠热证,如热淋、尿痛、尿赤等;如若小肠有热也可上循于心,表现出心烦失眠的心火证候^[8]。中医“心合小肠”理论源远流长,为从小肠微生态出发治疗CHF提供了确切的依据。

2 肠道微生态与CHF发生发展的相关性

肠道微生态系统由肠道内的微生物群和肠壁屏障共同组成^[9],在维护人体正常机体功能和免疫疾病的功能方面发挥了极其重要的作用,当肠道微生态平衡遭到破坏时,肠道炎症以及对疾病的易感性将大大增加^[10]。大量研究表明,肠道微生态失衡与CHF的发生发展关系密切,肠道微生态与CHF之间相互作用的主要途径为肠壁屏障功能损害、肠道菌群失调以及其代谢产物水平变化^[11]。

2.1 肠壁屏障功能损害

CHF时心输出量减少,导致肠道缺血、肠黏膜充血水肿,引起肠上皮细胞损伤,肠壁屏障功能受到破坏^[12]。肠壁屏障功能破坏后能够增加肠道通透性,使得肠道菌群移位以及内毒素水平增加,从而引起炎症因子的产生和释放,造成炎症刺激以及免疫反应,进而诱导心肌纤维化和心肌细胞凋亡,促进CHF的发生发展^[13]。

2.2 肠道菌群失调

肠道菌群的数量庞大,在健康的成年人中,肠道菌群主要是以厚壁菌门和拟杆菌门为主,所占据的比例超过总体的90%,其次是放线菌门、变形菌门和疣微菌门^[14]。在机体肠道菌群的种属中,若以有益菌占比较大(如乳杆菌、双歧杆菌等),则人体相对更健康而且长寿的可能性也会大大增加^[15]。有研究表明,CHF的发生发展与肠道菌群失调之间具有显著相关性^[16]。与健康人群相比较,CHF患者肠道内的菌群多样性相对降低并且菌群结构也发生了改变。CHF患者肠道内的致病菌数量增多(如弯曲杆菌、志贺菌、念珠菌等),而有益菌的数量相对减少^[17]。在对CHF患者的临床研究中发现,使用益生菌治疗后患者的左室射血分数有所改善,左房直径减小,血清肌酐、尿酸、高敏C反应蛋白水平均有所降低^[18]。

2.3 肠道菌群代谢产物

肠道菌群的代谢产物种类很多,包括氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、胆汁酸等,其中主要以氧化三甲胺、短链脂肪酸与CHF的发展最为密切^[19]。

TMAO由肠道微生物群通过包含胆碱、肉碱的物质进行代谢形成三甲胺后到达肝脏,被肝黄素单

氧化酶氧化而成,具有生物活性^[20]。大量研究表明,TMAO 可以引起心肌纤维化以及心肌细胞肥大,还可以造成内皮细胞乃至血管炎症,促进 CHF 的发生发展^[21],补充 TMAO 或高胆碱饮食也会加重压力超负荷,引起心脏的增大或肥大,从而导致 CHF。在基础研究中也发现,抑制 TMAO 的合成可以减轻大鼠的心肌纤维化和心肌肥大^[22]。如今 TMAO 已经被证明是心肌梗死后 CHF 的重要预测指标,在临床上能够起到筛查不良预后 CHF 患者的作用^[23]。

SCFA 是一种有机脂肪酸,肠道微生物通过发酵一些肠道不能消化吸收的碳水化合物所产生的代谢产物,其中乙酸、丙酸、丁酸占总量的 90%~95%^[24]。SCFA 能够维持正常的肠壁屏障功能,具有抗炎以及调节血压的作用,高水平的 SCFA 可以改善心肌纤维化和心室肥厚,在一定程度上能够延缓 CHF 的发展^[25]。CHF 患者肠道内生成 SCFA 的肠道微生物(如直肠真杆菌、长链多利亞菌等)均有不同幅度的减少,导致机体 SCFA 的水平比健康人群低^[26]。也有研究表明,小鼠在添加高纤维和醋酸盐的饮食喂养后肠道菌群发生了显著变化,其 SCFA 水平显著增加,心肌纤维化程度和左心室肥大情况也有显著改善^[27]。

3 TGF- β /Smads 信号通路对 CHF 的影响

TGF- β 是一个多肽类细胞因子,为转化生长因子中的一种,目前被发现有 4 种亚型(TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 4),其存在于机体的各类病理生理进程中,控制细胞的生长、分化、凋亡以及免疫调节等。Smads 蛋白家族是 TGF- β 超家族信号传导的主要介质,同样也是 TGF- β 1 下游最关键的调控因子^[28]。目前已有研究表明,TGF- β 1 在心肌细胞损伤修复和心室重构的进程中起到非常关键的作用,与下游受体在结合之后能够磷酸化以及活化 Smads 蛋白,Smads 蛋白则启动转录因子,调控有关细胞因子的基因表达,造成心肌细胞纤维化^[29]。

孟立立^[30]研究发现,枸杞多糖能够改善 CHF 大鼠心功能的作用机制很可能是通过降低 TGF- β /Smads 通路的表达,使得心肌组织纤维蛋白沉积改善,控制心肌纤维化,最终减少心肌细胞损伤。有研究发现,生脉散能够制止肌成纤维细胞增殖,达到控制心肌纤维化、心脏重构发展的目的,其作用机制可

能与 TGF- β 1/Smad3 信号通路表达的下调相关^[31]。在槲皮素降低 CHF 大鼠心室代偿性增大、抑制心室重构的研究中,也发现了 TGF- β 1/Smad3 通路表达的下调^[32]。心肌纤维化是 CHF 发生发展的关键原因,通过抑制心肌纤维化预防心室重构,能够有效缓解甚至遏制 CHF 的发展进程。因此,如何通过靶向调控 TGF- β /Smads 信号通路的表达缓解 CHF 病程进展是研究的一个热点方向。

4 TGF- β /Smads 信号通路对肠道微生态对 CHF 发生发展的作用

4.1 TGF- β /Smads 信号通路对肠壁屏障

TGF- β 通过调控干扰素- γ 、白细胞介素 1 受体和 Toll 样受体的信号传导,从而抑制肠道炎症,此外 TGF- β 还能明显促进黏膜损伤愈合。在肠道炎症等组织损伤时,机体分泌 TGF- β 通过促进肠壁细胞外基质的合成,以及促进间质细胞的收缩来达到愈合创伤和修复组织的目的,而肠道黏膜 TGF- β 表达减少将导致肠道炎性疾病迁延难愈^[33]。因此,TGF- β /Smads 信号通路对 CHF 的发展存在双向调节作用。TGF- β /Smads 信号通路能够通过抑制炎症反应维护肠黏膜屏障完整性,缓解 CHF 病程的进展,但是其过度表达能诱导间质细胞不断增加,促使心肌纤维化导致心室重构加重 CHF。

4.2 TGF- β /Smads 信号通路对肠道菌群失调

大量研究显示,在各类疾病中肠道菌群结构和数量的改变往往伴随着 TGF- β /Smads 信号通路蛋白表达的变化。李涛等^[34]在对胆汁淤积性肝病患儿进行治疗时,观察发现一组患儿肠道菌群中双歧杆菌/大肠杆菌、双歧杆菌以及乳酸杆菌数量较另一组显著增高,血清 TGF- β 1 表达的变化幅度也较另一组大。幽门螺杆菌感染的慢性胃炎在治疗时使用的三联/四联疗法会杀灭胃肠道中的部分有益菌,导致胃肠中内环境改变使得菌群失调,在联合服用了双歧杆菌三联活菌散调节肠道菌群后,TGF- β 1 的表达水平显著下降^[35-36]。在 CHF 患者中往往也同时存在 TGF- β /Smads 通路上调和肠道菌群失调,证明肠道菌群失调通过促进 TGF- β /Smads 表达影响疾病的进程,其中也包括 CHF。

4.3 TGF- β /Smads 信号通路与肠道菌群代谢产物

肠道菌群的代谢产物 TMAO 可以加重及推进血管重构,其作用机制或许和胶原增生还有其信号通路 TGF β 1/Smad3 有关^[37]。有研究者使用 TMAO 或高胆碱饲料喂养小鼠,发现小鼠心肌细胞坏死和巨噬细胞浸润情况显著增加,心肌纤维化程度明显加剧,而在血液检测中发现 TGF- β 1/Smad2 的表达增加,推测 TMAO 可以增加 TGF- β 1/Smad2 的表达,加速成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,促进心肌纤维化^[38]。在 TMAO 对慢性肾脏疾病影响的临床研究发现,慢性肾病患者 Smad3 蛋白表达水平较健康人高,体内 TGF- β 1 通路表达和 TMAO 含量也有显著升高^[39]。TANG 等^[40]认为肾小管间质纤维化和肾功能损害与 TMAO 水平相关联,并且两者之间存在持续的剂量依赖性关系,高胆碱以及 TMAO 饮食可以促进 Smad3 的磷酸化,引起肾纤维化和肾损害。Smad3 不仅是肾纤维化的重要调节因子,而且已经被证实 TGF- β /Smads 信号通路表达上调与诸多器官以及组织的纤维化有显著相关性,心肌纤维化的进程 Smad3 也参与在内。

5 结语与展望

CHF 在我国患病率越来越高,以其高发病率和死亡率高使得患病人群的身体和生活质量大大降低,如何有效延缓或阻止 CHF 病程成为现代医学领域严峻的挑战。中医学的“心合小肠”理论强调心肠并治,为心血管疾病的现代化研究开拓了新的思路。目前,肠道微生态与 CHF 的关系成为了研究热点,近年来大量研究表明,TGF- β /Smads 信号通路在 CHF 的发生发展过程中至关重要,而肠道菌群在其中起到了关键的调控作用。在今后的研究中,应该进一步探索肠道微生态和 TGF- β /Smads 信号通路的相互作用机制,为中医药通过调控肠道微生态和 TGF- β /Smads 信号通路治疗 CHF 提供新的思路和方法。

参考文献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
[2] 张伟,张艳,康伊,等.基于“心合小肠”论治心力衰竭[J].中医学报,2021,36(1):22-25.

[3] 王诗,李杰,刘垠杏,等.基于小肠黏膜菌群及肠紧密连接探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠的作用机制[J].中国中医药信息杂志,2022,29(8):85-92.
[4] 曾雪芹.从“心—肠—菌”出发探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠模型肠道微生态平衡的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
[5] 康伊,张艳.TGF- β 信号通路在心力衰竭中的作用[J].医学综述,2019,25(8):1495-1500.
[6] 曲华,姜众会,杨巧宁,等.基于“心合小肠”论动脉粥样硬化与肠道微环境的关系[J].中医杂志,2018,59(23):2009-2012.
[7] 郭宗耀,刘芸,高玉萍,等.“心与小肠相表里”理论的源流与发展[J].中医杂志,2017,58(2):96-99.
[8] 何佳美,银子涵,梁繁荣.基于“心合小肠”理论探讨针灸调控肠道菌群治疗心血管疾病的可行性[J].陕西中医,2021,42(11):1581-1585.
[9] 聂源,朱莹.肠道微生态在肝癌诊疗应用中的研究进展[J].中国微生态学杂志,2021,33(8):967-970,984.
[10] 文雯,程祖强,侯凯.基于肠道微生态的白术散作用机制研究进展[J].微生物学通报,2022,49(2):769-780.
[11] TANG W H, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. Circulation Research, 2017, 120(7): 1183-1196.
[12] KAMO T, AKAZAWA H, SUZUKI J I, et al. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure[J]. Korean Circulation Journal, 2017, 47(5): 663-669.
[13] LUEDDE M, WINKLER T, HEINSEN F A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota[J]. ESC Heart Failure, 2017, 4(3): 282-290.
[14] TAP J, MONDOT S, LEVENEZ F, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core[J]. Environmental Microbiology, 2009, 11(10): 2574-2584.
[15] 胡旭,王涛,王沂,等.肠道共生微生物与健康与疾病[J].中国微生态学杂志,2012,24(12):1134-1139.
[16] CUI X, YE L, LI J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 635.
[17] PASINI E, AQUILANI R, TESTA C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. JACC Heart Failure, 2016, 4(3): 220-227.
[18] COSTANZA A C, MOSCAVITCH S D, FARIA NETO H C C, et al. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. International Journal of Cardiology, 2015, 179: 348-350.
[19] 吕仕超,贾秋瑾,张晓因,等.中医药治疗慢性心衰的新靶标:肠道微生态[J].中国中西医结合杂志,2022,42(11):1387-1391.

- [20] KASAHARA K, REY F E. The emerging role of gut microbial metabolism on cardiovascular disease [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2019, 50: 64–70.
- [21] ZHANG Y X, WANG Y, KE B B, et al. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure [J]. *Translational Research*, 2021, 228: 109–125.
- [22] LI Z H, WU Z Y, YAN J Y, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Laboratory Investigation*, 2019, 99(3): 346–357.
- [23] ZHOU X, JIN M C, LIU L, et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction [J]. *ESC Heart Failure*, 2020, 7(1): 188–193.
- [24] BLACHER E, LEVY M, TATIROVSKY E, et al. Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity [J]. *Journal of Immunology*, 2017, 198(2): 572–580.
- [25] MARQUES F Z, NELSON E, CHU P Y, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964–977.
- [26] BRANCHEREAU M, BURCELIN R, HEYMES C. The gut microbiome and heart failure: A better gut for a better heart [J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2019, 20(4): 407–414.
- [27] JIA Q J, LI H, ZHOU H, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure [J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2019, 2019: 5164298.
- [28] 杨鹏,刘铜华,秦灵灵,等.中药基于 TGF- β /Smad 信号通路改善糖尿病心肌病的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(1): 215–226.
- [29] CHEN K Y, CHEN W, LIU S L, et al. Epigallocatechingallate attenuates myocardial injury in a mouse model of heart failure through TGF- β /Smad3 signaling pathway [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(6): 7652–7660.
- [30] 孟立立.枸杞多糖通过 TGF β 1/Smad3 信号通路改善慢性心衰大鼠心肌纤维化 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(2): 242–247.
- [31] 齐静,陈韦,周鑫,等.生脉散对心衰大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1/Smad3 通路的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(5): 583–586, 590.
- [32] 焦美,钟涵宇,陈克研,等.槲皮素通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路改善慢性心衰大鼠心肌纤维化 [J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(4): 391–395.
- [33] 李苾,黄德强. TGF- β 在炎症性肠病肠纤维化中的作用 [J]. *实用临床医学*, 2017, 18(5): 104–107.
- [34] 李涛,程旻,买斯吐热·尼加提.复方甘草酸苷联合微生态制剂对胆汁淤积性肝病婴儿肠道菌群及血清 TGF- β 1、IL-6 的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(2): 131–134, 149.
- [35] 孙广慧.双歧杆菌三联活菌散治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效及对患者血清 IL-6、TGF- β 1、G17、PG I 表达的影响 [J]. *中国医学创新*, 2019, 16(21): 40–43.
- [36] 华荣富.双歧杆菌三联活菌散联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的临床疗效研究 [J]. *吉林医学*, 2020, 41(9): 2151–2152.
- [37] 曾爱萍.氧化三甲胺(TMAO)促进小鼠血管重构及其可能机制研究 [D]. 福州:福建医科大学, 2017.
- [38] YANG W L, ZHANG S N, ZHU J B, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2019, 134: 119–130.
- [39] EL-DEEB O S, ATEF M M, HAFEZ Y M. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, transforming growth factor β /SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: A new mechanistic perspective [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(9): 14476–14485.
- [40] TANG W H, WANG Z N, KENNEDY D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease [J]. *Circulation Research*, 2015, 116(3): 448–455.

(本文编辑 匡静之)