

肠道菌群在类风湿性关节炎心脏损伤中的研究进展

秦琼^{1,3}, 蒋宝平¹, 韩大飞² 综述 周玲玲¹ 审核

摘要 类风湿性关节炎(RA)是一种由遗传和环境因素引起的自身免疫性疾病,可导致多器官损害,心脏损伤是RA患者治疗过程中需要考虑的一个关键因素。越来越多的研究表明,RA患者的肠道菌群组成与健康者比较有显著差异。肠道菌群、炎症和免疫反应相互关联共同影响RA心脏损伤的发生。探讨肠道菌群及其代谢产物(TMAO、SCFAs和BAs)在RA发病和治疗过程中出现心脏损伤的作用;阐述肠道菌群与RA引起心脏损伤之间的关系,提出干预的靶点,有助于降低这种严重且可能致命的心脏损伤风险。

关键词 肠道菌群;代谢产物;炎症与免疫;RA;心脏损伤机制

中图分类号 R 28;R 541.9;R593.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)02-0366-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.02.030

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性炎症疾病。研究^[1-2]显示,RA是心血管疾病发生的独立危险因素,其心血管事件相对危险性是健康人群的2~5倍。RA患者早期易发生高血压、血脂异常、动脉粥样硬化等,更容易发生心衰、缺血性心脏病、冠心病、急性冠脉综合征、深静脉血栓栓塞症,甚至瓣膜病。在RA炎症期间^[3],免疫细胞活化后产生的促炎细胞因子,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),刺激局部交感神经纤维,导致交感神经系统过度激活,过量的肾上腺素被释放,心脏功能下降。Bissell et al^[4]发现既往无心血管病史RA患者的左室收缩功能和左室质量指数下降。虽然炎症在RA晚期会消退,但心脏损伤仍在继续。

2024-01-08 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82174306);抗炎免疫药物教育部重点实验室(安徽医科大学)开放基金资助项目(编号:KFJJ-2021-16)

作者单位:¹南京中医药大学药学院,南京 210023

²安徽医科大学临床药理研究所,合肥 230000

³苏州大学附属第一医院药学部,苏州 215000

作者简介:秦琼,女,讲师,副主任药师,博士研究生;

周玲玲,女,博士,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: llzhou74@163.com

RA患者往往还会出现肠道炎症,肠道屏障被破坏,导致肠道菌群失衡,代谢产物和炎症因子释放,继而引发免疫细胞向心脏和全身迁移^[5]。高脂饮食将导致K/BxN雌性小鼠血脂异常、踝关节肿胀和主动脉根部动脉粥样硬化加重,可能与显著降低阿克曼氏菌和狄氏副拟杆菌的丰度,并增加梭状芽胞杆菌群的丰度有关^[6]。因此,全身炎症、肠道菌群和代谢产物被认为是RA致心脏损伤的关键因素。由于RA滑膜炎发生的病理生理特征与心脏损伤的病理生理特征重叠,探讨这些共同途径是RA患者防治心脏损伤的迫切需要和主要挑战。现探讨肠道菌群及其代谢产物在RA发病和治疗过程中出现心脏损伤的作用。

1 肠道菌群在RA心脏损伤中的作用

1.1 肠道菌群调节炎症与免疫反应

1.1.1 炎症反应 RA炎症因子表达模式与慢性炎症引起的心血管疾病类似,有IL-6和TNF- α 等^[7]。此外,RA引起的慢性炎症可导致高血压,这是心血管疾病的另一个危险因素^[8]。研究^[9]表明,RA患者中普氏普雷沃菌的流行引发高水平脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的生理反应,包括TOLL样受体-4(toll-like receptor-4, TLR-4)激活和IL-17升高,血小板增加, T细胞活化,蛋白尿导致慢性炎症状态和相关的心脏风险升高。随着CRP水平的升高,RA患者往往表现出与心脏风险增加相关的其他炎症标志物升高,包括红细胞沉降率,类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和抗瓜氨酸蛋白抗体(anti-citrullinated protein antibody, ACPA)^[10-11]。简而言之,RA患者中增多的普氏普雷沃菌通过LPS-CRP-蛋白尿机制增加心血管风险。

1.1.2 免疫反应 在RA心肌病的动物模型K/BxN F1小鼠中,人重组膜联蛋白A1(recombinant human annexin A1, hrANXA1)通过调节心脏内的成纤维细胞和炎症细胞表型,纠正心脏舒张功能障碍^[12]。研究^[13]表明,分节丝状菌可以诱导肠道滤

泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, Tfh) 分化和迁移到系统性淋巴细胞位点, 导致自身抗体的产生, 促进 K/BxN 小鼠模型关节炎进展。并通过限制 IL-2 进入 CD4⁺ T 细胞诱导派尔集合淋巴结中的 Tfh 细胞分化。菌群失调通过影响 T 细胞亚群分化, 导致 Th17/Treg 细胞比例失衡而诱发关节炎。随着 Th17 细胞的发育, 组织损伤和易感个体激活局部免疫级联反应, 可发展为系统性自身免疫反应, 涉及心脏等多个器官。

1.2 肠道菌群代谢产物

1.2.1 氧化三甲胺 (trimethylamine N-oxide, TMAO)

有害代谢产物 TMAO 参与 RA 心脏损伤的病理机制包括^[14-16]: ① TMAO 促进胆固醇前向运输, 抑制胆固醇逆向运输, 并改变巨噬细胞、泡沫细胞、内皮细胞的功能; ② TMAO 促进血小板聚集; ③ TMAO 激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和活化 B 细胞的核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)-炎性小体、促炎细胞因子和黏附分子途径, 并在内皮细胞和白细胞中驱动这些信号通路。在 RA 中, 单核细胞和中性粒细胞在局部病变关节内产生促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β , 进入循环引发血管炎症和心脏损伤。因此, 选择性作用于 TMAO 成为一个潜在的 RA 心脏损伤治疗策略。

1.2.2 短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs)

研究^[17]表明, RA 患者心血管死亡风险与膳食纤维摄入量呈负相关。SCFAs 可利用宿主无法消化的纤维。SCFAs 维持肠道免疫稳态的主要机制包括调节血小板免疫功能和调控 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPR) 信号传导, 参与动脉粥样硬化和高血压过程, 进而影响心脏功能。活动性 RA 患者的血小板反应性显著升高^[18]。在 CIA 小鼠模型中, SCFAs 通过调节巨核细胞数量和血小板免疫调节功能, 直接减轻关节炎症状^[19]。SCFAs 可以调节 GPRs 的活性, 包括 GPR41、GPR43 和 GPR109A, 影响血管紧张素-肾素系统合成肾素来控制血压^[20]。与野生型小鼠相比, GPR41 基因敲除小鼠的收缩压较高, SCFAs 通过激活内皮 GPR41 降低血压^[21]。然而, SCFAs 作为治疗靶点的潜力还需要进一步的深入研究。

1.2.3 胆汁酸 (bile acids, BAs) BAs 可引起心脏重构和电生理改变, 导致致命的心律失常。肠道菌

群介导的胆盐水解酶 (bile salt hydrolase, BSH) 活性可以通过刺激胆固醇集聚、泡沫细胞形成和增加斑块大小, 促进动脉粥样硬化进展^[22]。BAs 也可诱导 T 细胞向 Treg 分化, 促进抗炎因子 IL-10 分泌, 抑制促炎因子 TNF- α 、IL-2、IL-6 和 IL-17 分泌^[23]。在关节炎大鼠中, 参与 BAs 代谢的双歧杆菌丰度增加, 可以缓解炎症^[24]。假小链双歧杆菌通过保护 CIA 小鼠肠道屏障和重塑肠道菌群组成, 从而提高 BSH 活性和增加未结合的 BAs 水平, 以抑制异常的 Th1/Th17 免疫应答, 从而防止关节损伤; 然而, 这些作用可被胆汁酸受体 TGR5 (Takeda G protein-coupled receptor 5) 拮抗剂消除^[25]。因此, BAs 可能通过激活 TGR5 来驱动代谢和炎症机制。

肠道菌群参与 RA 心脏损伤的机制^[5,13]: ① 细菌抗原引发滑膜炎, 吸引白细胞浸润组织; ② 自身反应性细胞激活巨噬细胞, 分泌细胞因子; ③ 细胞因子诱导成纤维细胞产生基质金属蛋白酶和核因子 κ B 配体受体激活因子, 介导关节损伤, 导致 RA 的发生; ④ 炎症部位的 CD4⁺ T 细胞活化, 如 RA 患者滑膜近端淋巴结, 导致 CD4⁺ T 细胞分化, 这些细胞通过循环向心脏迁移, 导致心肌炎症和纤维化; ⑤ 此外, TMAO、SCFAs、BAs 途径可介导心脏损伤。如图 1 所示。

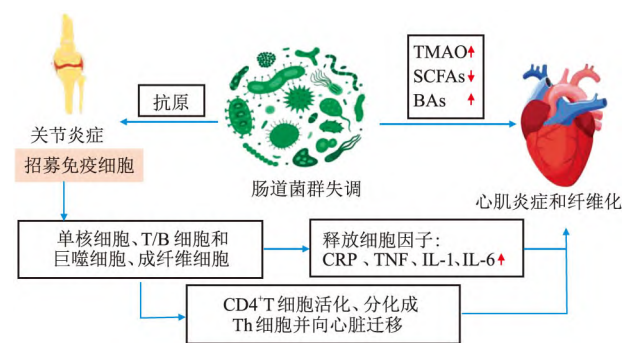


图 1 肠道菌群介导的 RA 和心脏损伤机制

2 肠道菌群的治疗调节

2.1 直接调节肠道菌群

2.1.1 补充益生菌 益生菌通过调节肠道菌群, 维持适当的肠道通透性, 下调异常的炎症反应。有证据^[25-26]表明, 补充嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌有助于降低血液中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇以及 CRP 水平。益生菌附着到上皮细胞的信号级联调节免疫系统, 减少氧化应激, 从而减少与 RA 慢性炎症相关的心脏问题。

2.1.2 粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗 FMT 被用于改善自身免疫性疾病的发病、减缓进展或抑制症状^[27]。1 例难治性 RA 患者经 FMT 成功治疗,RF 降低,疾病活动度评分-28 和残疾指数改善,提示 FMT 对 RA 可能有较好的治疗效果^[28]。但是,FMT 可接受性不高,男性较女性更能接受 FMT^[29]。目前,验证 FMT 在 RA 患者中疗效和可接受性的临床研究还在进行中。

2.2 间接调节肠道菌群

2.2.1 化学抗风湿药物 控制 RA 的全身炎症和疾病活动性,以降低患者心脏损伤风险,是目前公认的防治观点^[30]。RA 患者肠道菌群的差异可能部分决定抗风湿药物的生物利用度和临床结局^[31]。其中,MTX 和 TNF- α 抑制剂被证明可以部分恢复 RA 患者正常肠道菌群组成^[32-33]。MTX 还可以通过释放腺苷,参与减少心梗后的梗死面积、炎症、心肌肥厚和心肌纤维化^[34]。然而,有研究^[35]认为这种治疗效果较小,不足以减少心肌梗死面积或改善心功能。因为炎症减少,RA 患者通常受益于抗 TNF- α 治疗,这种影响在年轻患者和女性中尤为明显。不幸的是,在老年人群中,使用抗 TNF- α 与心衰恶化的风险增加有关。在 RA 治疗中,通过减少非甾体类消炎药和糖皮质激素的使用,也可以减少患者心血管风险^[36]。低剂量、短期强的松龙(<7.5 mg/d)可能有助于降低 RA 患者心衰的发生率, ≥ 7.5 mg/d 治疗组心衰的发生率增加^[37]。因此,RA 会导致心脏损伤,而迄今为止使用的任何治疗方法(生物制剂和 MTX)都不足以阻止这种进展。

2.2.2 传统中草药 黄芪、雷公藤、三七等均能通过调节肠道菌群,保护肠道屏障功能,从而防治心脏损伤。研究^[38]显示,黄芪桂枝五物汤(huangqi guizhi wuwu decoction, HGWD)可减轻 TNF-Tg 小鼠踝关节滑膜炎,减轻心肌肥大、心脏炎症浸润和纤维化,减轻肺部炎症和纤维化。HGWD 能减少脱硫弧菌科、拟杆菌科的丰度,而这 2 个科的菌群与炎症密切相关,丰度越高,炎症越严重。HGWD 有可能通过抑制肠道内炎症相关的菌群,进而达到治疗 RA 心脏损伤的作用。另外,雷公藤减少 RA 患者丝状芽孢杆菌和拟杆菌丰度^[39]。体外实验^[40]表明,雷公藤没有抗菌活性,对肠道菌群的影响可能是通过破坏胃肠道中的宿主细胞。来自于三七的人参皂苷 Rh4 显著抑制 TLR4-M γ D88-MAPK 信号通路,增加 SCFAs 和 BAs 的水平,伴随着菌群多样性的改变^[41]。

2.2.3 膳食干预 大多数 RA 患者通过药物治疗降低心血管危险因素,针对 RA 患者可采取有针对性的生活方式干预^[42]。除治疗药物外,膳食营养物质也会影响肠道菌群的组成和功能。素食中富含膳食纤维,可以改善 RA 患者的肠道菌群组成,减少关节疼痛。减少碳水化合物的摄入有助于改善肠道菌群和免疫功能的平衡。因此,膳食干预可能对 RA 心脏损伤的防治产生重要影响。

参考文献

- [1] Peters M J, Symmons D P, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 325-31.
- [2] Farhat H, Irfan H, Muthiah K, et al. Increased risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: A systematic review[J]. *Cureus*, 2022, 14(12): e32308.
- [3] Zhu Z D, Zhang M, Wang Z, et al. Chronic β -adrenergic stress contributes to cardiomyopathy in rodents with collagen-induced arthritis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 1989-2003.
- [4] Bissell L A, Erhayiem B, Hensor E M A, et al. Cardiovascular MRI evidence of reduced systolic function and reduced LV mass in rheumatoid arthritis: impact of disease phenotype[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(3): 491-501.
- [5] Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: promoters and opponents[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(1): 1-14.
- [6] Shi N, Zhang S, Silverman G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis[J]. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(2): 98-106.
- [7] Santos-Moreno P, Burgos-Angulo G, Martinez-Ceballos M A, et al. Inflammation as a link between autoimmunity and cardiovascular disease: the case of rheumatoid arthritis[J]. *RMD Open*, 2021, 7(1): e001470.
- [8] Pope J E, Choy E H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 219-29.
- [9] Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(7): 679-90.
- [10] Kasselman L J, Vernice N A, DeLeon J, et al. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 203-13.
- [11] Berendsen M L T, van Maaren M C, Arts E E A, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor as risk factors for 10-year cardiovascular morbidity in patients with rheumatoid arthritis: A large inception cohort study[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(9): 1325-30.
- [12] Chen J, Norling L V, Mesa J G, et al. Annexin A1 attenuates cardiac diastolic dysfunction in mice with inflammatory arthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(38): e2020385118.

- [13] Bates N A, Li A, Fan T, et al. Gut commensal segmented filamentous bacteria fine-tune T follicular regulatory cells to modify the severity of systemic autoimmune Arthritis [J]. *J Immunol*, 2021, 206(5): 941–52.
- [14] Canyelles M, Tondo M, Cedó L, et al. Trimethylamine N-Oxide: A link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3228.
- [15] Chan M M, Yang X, Wang H, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-Oxide links vascular dysfunctions and the autoimmune disease rheumatoid arthritis [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1821.
- [16] Dong X, Zheng Z, Lin P, et al. ACPAs promote IL-1 β production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(3): 261–71.
- [17] Soliman G A. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1155.
- [18] Mac Mullan P A, Peace A J, Madigan A M, et al. Platelet hyperactivity in active inflammatory arthritis is unique to the adenosine diphosphate pathway: a novel finding and potential therapeutic target [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(2): 240–5.
- [19] Dürholz K, Schmid E, Frech M, et al. Microbiota-Derived propionate modulates megakaryopoiesis and platelet function [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 908174.
- [20] Duttaroy A K. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: A review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 144.
- [21] Natarajan N, Hori D, Flavahan S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure *via* endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(11): 826–34.
- [22] Chen M L, Takeda K, Sundrud M S. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 851–61.
- [23] Wang Z, Yu Y, Liao J, et al. S-Propargyl-Cysteine remodels the gut microbiota to alleviate rheumatoid arthritis by regulating bile acid metabolism [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 670593.
- [24] Zhao Q, Ren H, Yang N, et al. Bifidobacterium pseudocatenulatum-mediated bile acid metabolism to prevent rheumatoid arthritis *via* the gut-joint axis [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 255.
- [25] Bungau S G, Behl T, Singh A, et al. Targeting probiotics in rheumatoid arthritis [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3376.
- [26] Cannarella L A T, Mari N L, Alcantara C C, et al. Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis [J]. *Nutrition*, 2021, 89: 111282.
- [27] Belvoncikova P, Maronek M, Gardlik R. Gut dysbiosis and fecal microbiota transplantation in autoimmune diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10729.
- [28] Zeng J, Peng L, Zheng W, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report [J]. *Clin Case Rep*, 2020, 9(2): 906–9.
- [29] Benech N, Legendre P, Radoszycki L, et al. Patient knowledge of gut microbiota and acceptability of fecal microbiota transplantation in various diseases [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(8): e14320.
- [30] Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa C D, et al. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(5): 270–90.
- [31] Mei L, Yang Z, Zhang X, et al. Sustained drug treatment alters the gut microbiota in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 704089.
- [32] Yan H, Su R, Xue H, et al. Pharmacomicrobiology of methotrexate in rheumatoid arthritis: gut microbiome as predictor of therapeutic response [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 789334.
- [33] Picchianti-Diamanti A, Panebianco C, Salemi S, et al. Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease related dysbiosis and modifications induced by etanercept [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2938.
- [34] Headrick J P, Ashton K J, Rosemeyer R B, et al. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(1): 92–111.
- [35] Dannenberg L, Trojovský K, Ayhan A, et al. MTX treatment does not improve outcome in mice with AMI [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(3-4): 225–32.
- [36] van Breukelen-van der Stoep D F, Klop B, van Zeben D, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(1): 163–72.
- [37] Da Silva J A, Jacobs J W, Kirwan J R, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(3): 285–93.
- [38] Wang Y, Chen T, Yang C, et al. Huangqi Guizhi Wuwu decoction improves arthritis and pathological damage of heart and lung in TNF-Tg mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 871481.
- [39] Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 895–905.
- [40] Koo H, Morrow C D. Perturbation of the human gastrointestinal tract microbial ecosystem by oral drugs to treat chronic disease results in a spectrum of individual specific patterns of extinction and persistence of dominant microbial strains [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0242021.
- [41] Bai X, Fu R, Duan Z, et al. Ginsenoside Rh4 alleviates antibiotic-induced intestinal inflammation by regulating the TLR4-MyD88-MAPK pathway and gut microbiota composition [J]. *Food Funct*, 2021, 12(7): 2874–85.
- [42] Sinnathurai P, Capon A, Buchbinder R, et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid and psoriatic arthritis: online survey results from a national cohort study [J]. *BMC Rheumatol*, 2018, 2: 25.