改善动脉粥样硬化的“新钥匙”藏在这里

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20442.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

改善动脉粥样硬化的“新钥匙”藏在这里。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、外周血管病等疾病。

中药天然药物是我国宝贵的药物资源。中国科学院微生物研究所研究员刘宏伟与研究员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，进一步研究中他们发现秘密藏在肠道菌群里，并找到了那把改善动脉粥样硬化的肠菌钥匙。相关研究10月17日发表于《自然—代谢》。

我们的研究说明，人体肠道菌群在心血管疾病中扮演关键作用。靶向调控肠道菌群微生态在治疗心血管疾病疾病中的重要潜力，为临床治疗提供了新的思路。论文通讯作者刘宏伟对《中国科学报》说。

惊人的420倍!

据中国心血管健康与疾病报告2020，国人心脑血管疾病患病人数达3.3亿，每年有300万人死于心脑血管疾病，且存活的患者中有75%都遗留不同程度的后遗症，重残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。

由于该病发病机制复杂，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。

在进一步探寻其背后机理的过程中，通过给小鼠口服该化合物后，团队发现一个惊人的现象：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《中国科学报》解释。

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人源粪副拟杆菌后，显著减轻了动脉硬化症状。

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?通过什么样机制在起作用?从而在科学层面上为提供确凿的证据。刘宏伟说，研究团队的目标是希望能找到功能性的菌株，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，粪副拟杆菌定植后，小鼠粪便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经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，一般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改善效果优于对高胆固醇饮食造成的动脉粥样硬化模型。

人群心血管疾病队列进一步分析表明，心血管疾病病人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疾病中的重要潜力。

过去几年里，肠道菌群和动脉粥样硬化的关系引起了广泛关注，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。

发挥第二基因组的作用

中医药发挥作用的一个很重要的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《中国科学报》说，从这一方面看，研究肠道微生物对于有助于解析中医药药效机制。

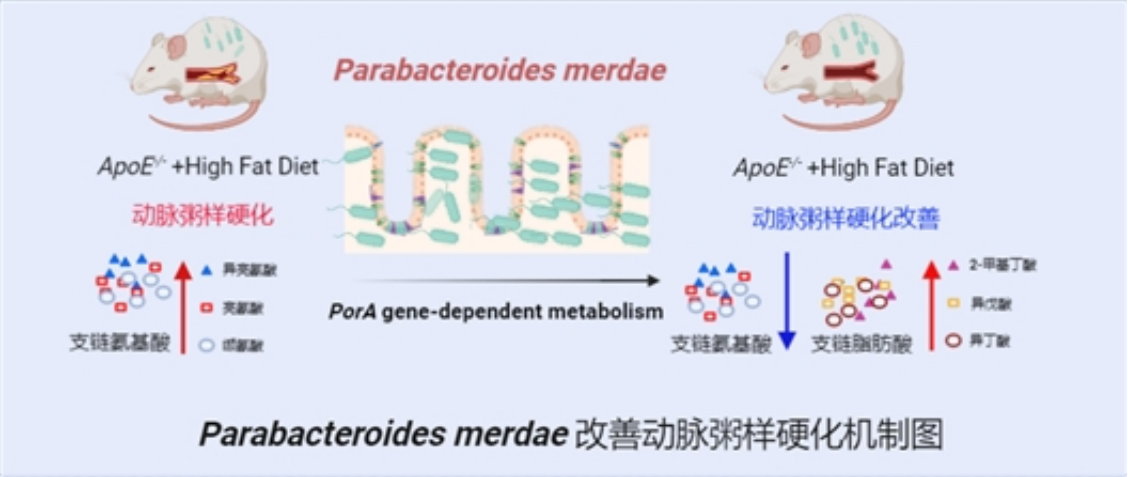
随着近年来肠道微生物研究热潮的兴起，肠道又被称为人和动物的第二基因组和新的代谢器官，据介绍，这是因为肠道微生物群特别复杂，管得特别多，尽管显现效果可能需要较长时间，但肠道菌的功能的确非常强大。例如肠道微生物可以通过自身组份或产生特定代谢产物等方式与宿主免疫系统、神经系统、循环系统等发生相互作用进而对肝脏、大脑等重要器官进行复杂调控，影响宿主的各种生理活动。这些肠道菌群与宿主互作模式也被形象的成为肠-脑轴、肠-肝轴。

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实验证明其有效性。进一步需要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，才能够真正解决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的基础。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，从最初的仅包含健康人群肠道菌株的保藏库，发展到现在的集慢性疾病患者以及小鼠、灵长类模式动物肠道菌株在内的更广泛的保藏。

刘双江表示，通过对比健康肠道菌和慢性疾病肠道菌，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研究微生物与宿主的互作机制，进而推及到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，目前还有将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。他呼吁加强肠道菌生物学和保藏等基础研究。



受访对象供图

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，将来如何在临床上开发利用，仍有许多挑战待解决。正如这种药物仅对肥胖伴随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，药效的稳定性和靶向性等方面要做深层次的研究。他希望下一步与相关企业或医疗机构进一步开展更深层次的探索。(来源：中国科学报冯丽妃)

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

作者：刘宏伟等 来源：《自然—代谢》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发