肠源性急性肺损伤的发生机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20618.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！

肠源性急性肺损伤的发生机制获揭示。近日，南方医科大学南方医院麻醉科教授刘克玄团队首次揭示了肠道菌群代谢产物琥珀酸在肠缺血再灌注（Ischemia/reperfusion,I/R）所致急性肺损伤（Acute lung injury，ALI）过程中的关键性作用，琥珀酸作为肠道菌群的重要代谢产物，通过琥珀酸受体（SUCNR1）促进肺泡巨噬细胞极化，进而导致肺损伤。相关研究以论著形式在线发表于European Respiratory Journal。

I/R是临床常见的急危重症情况，常发生在创伤、感染、休克及肠梗阻、体外循环手术等临床现象中，不仅引起肠损伤，还因肠屏障破坏后菌群失调、内毒素移位，导致脓毒症及肠外多器官功能不全甚至衰竭。ALI作为肠I/R最为常见的远隔脏器并发症，是该类患者死亡的主要原因。迄今为止，ALI的发病机制尚不明确且无有效的防治措施，是当前呼吸与危重病领域急需解决的科学问题之一。肠道菌群及其代谢产物可通过影响免疫系统功能参与许多肺部疾病的发生，然而在肠I/R所致ALI中的作用尚不清楚。

为揭示上述问题，刘克玄团队复制了小鼠肠I/R诱导的ALI模型，同时通过16S rRNA菌群测序分析发现，肠I/R引起肠道（而非肺部）产生琥珀酸的细菌丰度增加，而降解琥珀酸的细菌丰度减少。肠I/R还可导致肺内琥珀酸的聚集；且肺内琥珀酸含量与肠道内产生琥珀酸细菌/降解琥珀酸细菌的比值[(P+T+B)/(R+O+C)]呈正相关。

该团队还通过抗生素清除实验、粪菌移植实验及体内荧光素标记实验等技术方法证实：一是，广谱抗生素清除肠道菌群的伪无菌小鼠与无菌（Germ-free,GF）小鼠在肠I/R后，其肺内积聚的琥珀酸含量显著下降，肺部炎症与肺损伤显著减轻；二是，GF小鼠在移植肠I/R小鼠的粪便后肺内琥珀酸积聚、肺部炎症与肺损伤的表型得以复现；三是，采用携带绿光标记的FAM-琥珀酸对小鼠进行灌胃处理，再复制肠I/R模型，发现肠道与肺部荧光信号增强，提示肠I/R期间琥珀酸从肠转移到肺。这些研究结果均表明，肠I/R期间肺内积聚的琥珀酸来源于肠道菌群，而肠道菌群代谢物琥珀酸则是导致肠I/R后ALI的重要媒介。

通过临床验证发现，体外循环心脏手术患者术后早期血浆琥珀酸水平升高，且血浆琥珀酸含量与体外循环术后反映肺损伤的相关指标呈显著的正相关，进一步提示琥珀酸与肠I/R导致的ALI有关。进一步探讨了琥珀酸在肠I/R后ALI的作用及具体机制。通过琥珀酸体内外干预实验、氯磷酸脂质体清除小鼠巨噬细胞实验及肺泡巨噬细胞、肺泡上皮细胞共培养离体实验发现，琥珀酸可促进肺泡巨噬细胞M1极化，导致肺泡上皮细胞凋亡和ALI，且琥珀酸的作用依赖于肺泡巨噬细胞的参与。

刘克玄团队还深入探讨了琥珀酸介导肠I/R导致ALI的信号分子机制。通过SUCNR1体内外抗体中

和实验和Sucnr1基因敲除/敲减实验表明，敲除或阻断SUCNR1可减轻肠I/R导致的ALI，一系列体内体外实验结果表明琥珀酸通过其受体SUCNR1及下游PI3K/AKT/HIF-1α通路促进肺泡巨噬细胞极化，进而导致肺泡上皮细胞凋亡和ALI。

该研究不仅从肠道菌群-肠-肺轴的全新角度揭示了肠源性ALI的发生机制，同时率先提出了琥珀酸是急危重患者肠源性ALI防治的新靶点，未来靶向调控琥珀酸代谢相关的肠道菌群或是防治肠源性肺损伤的有效手段。（来源：中国科学报 朱汉斌 凌伟明）

相关论文信息：https://doi.org/10.1183/13993003.00840-2022

作者：刘克玄等 来源：《欧洲呼吸杂志》

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