

肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与子痫前期的相关性研究进展

徐子欣¹, 王翠秀^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院妇产科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月20日

摘要

子痫前期是发生于妊娠期特有的高血压, 极大地危害母婴健康。目前病因及发病机制尚未完全阐明。已有的研究表明子痫前期可能与全身炎症反应过度激活、氧化应激、免疫紊乱等有关。肠道菌群的失衡可能在炎症激活、免疫失衡、氧化应激等方面发挥作用从而参与子痫前期的发生发展。短链脂肪酸作为肠道菌群的重要代谢产物, 在血压、代谢及免疫功能调节和抑制炎症反应等方面具有积极的作用。有研究表明短链脂肪酸的成分含量构成在子痫前期状态下也发生变化, 这为进一步探究子痫前期的发病机制及防治提供了新思路。

关键词

子痫前期, 妊娠期高血压疾病, 肠道菌群, 肠道微生物, 胃肠道菌群, 胃肠道微生物, 短链脂肪酸

Research Progress on the Correlation between Short Chain Fatty Acids, Metabolites of Intestinal Microbiota, and Pre-Eclampsia

Zixin Xu¹, Cuixiu Wang^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Obstetrics and Gynecology Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 20th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 徐子欣, 王翠秀. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与子痫前期的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 928-932. DOI: 10.12677/acm.2024.14123169

Abstract

Pre-eclampsia is a unique form of hypertension that occurs during pregnancy and greatly endangers the health of the mother and child. The etiology and pathogenesis have not yet been fully elucidated. Studies have shown that preeclampsia may be associated with over-activation of systemic inflammatory response, oxidative stress, and immune disorders. Imbalance of intestinal flora may play a role in inflammatory activation, immune imbalance, oxidative stress, etc. and thus participate in the development of preeclampsia. As important metabolites of intestinal flora, short-chain fatty acids have positive effects on blood pressure, metabolism and immune function regulation, and inhibition of inflammatory response. Some studies have shown that the composition of short-chain fatty acids also changes in preeclampsia, which provides new ideas for further investigation of the pathogenesis and prevention of pre-eclampsia.

Keywords

Pre-Eclampsia, Hypertensive Disorders of Pregnancy, Intestinal Flora, Intestinal Microbiota, Gastrointestinal Flora, Gastrointestinal Microbiota, Short-Chain Fatty Acids

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期特有的以高血压为主要症状,可严重损害多系统的一种妊娠期并发症,在全球发病率可达 2%~8%,是母婴死亡率升高的主要原因[1]。但目前病因及机制尚未阐明,唯一有效的治疗方式即终止妊娠,成为医源性早产的主要原因[2]。因此亟待寻找可能与子痫前期发生发展相关的因素以降低不良孕产妇结局的发生成为了现今急需被攻克的难题。近年来肠道菌群与子痫前期之间可能存在的相关性成为了研究的热点,已有大量研究表明肠道菌群的多样性及丰度变化可能参与了子痫前期的发生发展。也有研究表明在 PE 状态下肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸((short-chain fatty acid, SCFA)的成分构成发生了变化[3],且可能与 PE 的发生发展相关。我们可以以此作为切入点探讨短链脂肪酸与子痫前期的相关性进而为进一步探究子痫前期的发病机制并为其防治提供新的方向。本文就目前肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与子痫前期的相关性研究现状进行综述。

2. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸

2.1. 概述

2.1.1. 肠道菌群

共生于人类肠道之中,可产生多种代谢产物,显著影响宿主生理、能量稳态、炎症过程和机体免疫功能,对人类健康和疾病影响深远。它的多样性与丰度普遍处于一种相对平衡的状态,但当机体的生理状态出现改变时,肠道菌群可能会受到影响,发生紊乱。

2.1.2. 短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)

短链脂肪酸是肠道菌群的主要代谢产物,包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和己酸,以及支链 SCFA: 异丁酸、异戊酸和异己酸等,其中乙酸、丙酸、丁酸含量约占整个 SCFAs 的 90%左右,丁酸主要留在肠

上皮细胞中并被利用, 乙酸和丙酸则被运输至其他器官发挥作用[4]。

SCFAs 是结肠细胞的主要能量来源, 为宿主提供营养、少量可经门静脉作用于外周组织; SCFAs 对维持结肠上皮结构、功能完整、影响代谢和炎症反应、调节肠道局部及全身的免疫功能、维持内环境稳态、调节血压、血脂等方面具有积极的作用[5]; 能通过调节胆固醇、胆碱代谢、血清瘦素、雌激素等水平, 维持葡萄糖和脂肪稳态, 并影响药物代谢和吸收、降低结肠的 pH 值等影响多种代谢过程, 从而可在高血压、糖尿病、及免疫和代谢疾病中发挥重要作用。SCFAs 也可降低胃肠道紊乱、心血管疾病和癌症的风险, 对维持健康至关重要[6]-[8]。

SCFAs 可通过纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、G 蛋白偶联受体(GPCR)对血管舒张的直接作用来调节血压, 促使血管扩张降低血压, 这些受体包括 GPR41、GPR43 和嗅觉受体 78 (Olf78)。在 SCFAs 中丁酸被认为是最有用的短链脂肪酸之一, 具有明显的抗炎活性、可通过分泌抑制细胞 NF- κ B 信号和微生物抗炎分子, 来维持宿主微生物的内环境稳态及防止心血管疾病、还能维持肠道屏障完整、改善人体的胰岛素的敏感度、影响体内钠平衡和血压调节, 并参与肠道免疫反应。丙酸可抑制胆固醇合成、促进糖代谢, 如丙酸异常可能会增加血脂水平、心血管疾病及 2 型糖尿病风险[9] [10]。

SCFAs 的不同成分主要由不同肠道菌属产生, 已有大量研究表明在子痫前期状态下肠道菌群多样性及丰度发生显著变化, SCFAs 成分含量构成比也会随之发生变化[3] [11]。基于此, SCFAs 成分含量构成变化可能参与了 PE 的发生发展。

2.2. 健康孕妇 SCFAs 的生理变化的研究

妊娠是极其脆弱复杂的特殊生理状态, 随着营养代谢需求的增加, 激素水平的改变, 胃肠道发生系列重构, 肠道菌群组成发生适应性改变。作为肠道细菌代谢产物, 短链脂肪酸代谢变化与孕产妇健康密切相关。相对于妊娠早期, 妊娠晚期的细菌整体多样性及丰度显著降低、具有抗炎作用的产丁酸的粪杆菌属、柔嫩梭菌属丰度降低、机会性致病菌丰度增加, 由此肠道菌群代谢产物不同成分的含量构成也可能发生了适应性的改变, 研究表明妊娠晚期丁酸含量是呈下降趋势的[11]。根据以上证据表明, 在健康孕妇体内肠道菌群代谢产物也会发生适应性的改变但未达到致病的程度, PE 与健康孕妇 SCFAs 的变化对比有待进一步研究。

3. SCFAs 与 PE 的相关性研究

大量研究已表明菌群的失调参与子痫前期的发生发展, 菌群失调必然会导致其代谢产物的改变。

子痫前期的病因与机制虽未完全阐明, 但大部分研究认为其可能与全身炎症反应、免疫平衡失调、血管因素、代谢紊乱等因素有关, SCFAs 可能通过抗炎、调节机体免疫及代谢方面起作用而参与子痫前期的发生发展。

3.1. PE 状态下 SCFAs 的变化

现有研究关于 SCFAs 在 PE 中的变化方向是存在争议的。子痫前期患者肠道中产 SCFAs 菌的丰度, SCFAs 的关键酶、SCFAs 水平显著降低[12]。Altemani 等[11]研究表明, 与健康妊娠组相比, 丁酸盐含量显著降低, 且乙酸、丙酸、戊酸有下降趋势, 产乙酸属、产丁酸属尤其粪球菌明显降低, 血清中的丁酸水平也显著降低。常艳玲[3]通过 PICRUST 预测表明 G 蛋白偶联受体通路相对丰度在子痫前期组显著下降。而 Chen 等[13]研究表明 PE 组乙酸、丙酸、异丁酸、戊酸、异戊酸水平较高, 异丁酸含量均显著升高, 异戊酸水平也明显升高。Li [2]研究发现 PE 患者血清中乙酸、丙酸、异丁酸和戊酸的代谢水平显著升高, 而丁酸和己酸显著降低。由上说明 SCFAs 在 PE 中的变化如何有待进一步研究。

3.2. 在 PE 中 SCFAs 不同成分含量构成变化可能促使血压升高

SCFAs 可通过降低血脂、抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、刺激 G 蛋白偶联受体(GPCR)及对血管舒张的直接作用来调节血压, 导致血压降低[9]。而在 PE 中 SCFAs 作用的可降低血压的 G 蛋白偶联受体(GPCR)丰度下降。丙酸可通过结合 Olfr78 和 Gpr41 诱导肾素释放来控制血压, 而肾素释放是由环 AMP 产生介导的。丙酸能在体外诱导血管舒张, 丁酸主要是通过抑制肾素-血管紧张素系统的激活进而降低血压[14], 乙酸通过活化 Gpr43 具有代谢的有益作用。杨玥[15]等研究表明 SCFAs 中的乙酸、丙酸、丁酸水平与高血压的发生呈负相关。产丁酸盐细菌丰度及丁酸产物与孕妇血压水平显著负相关[14]。

3.3. 在 PE 中 SCFAs 不同成分含量构成变化可能诱导全身炎症反应过度激活

在 PE 中, 与正常孕妇相比, 血清中的 TNF- α 诱导的促炎症因子 IL-6、IL-8 含量显著增加, 而抗炎细胞因子如 IL-10 水平较低, SCFAs 作为组蛋白去乙酰酶抑制剂能抑制机体的炎症反应, 其中丁酸通过抑制组蛋白去乙酰化促进调节性 T 细胞的功能及抑制性细胞因子 IL-10 的产生发挥抗炎作用[3]。在靳佳佳等[12]研究中表明 PE 患者肠道中产 SCFAs 菌、产 SCFAs 的多种关键酶的丰度及与肠杆菌属产生的 SCFAs 可调节巨噬细胞产生的炎症介质, 抑制 LPS 和 TNF- α 、IL-6 等促炎症因子的产生。研究发现 PE 患者的循环中 PAI-1 水平异常升高[16], PE 患者血清中促炎症因子如 IL-8、IL-1 β 、IL-6 显著升高[9][17][18], 以上可说明肠道菌群失调引发的短链脂肪酸的变化可能与 PE 炎症反应有关[19]。

4. 小结与展望

综上所述, 可以得知短链脂肪酸的成分含量构成在 PE 中是发生变化的, 并且可能在 PE 的发生发展中发挥重要作用, 但关于短链脂肪酸在 PE 中各成分的变化情况还需进一步研究, 关于其是否影响及如何影响 PE 的具体机制仍需进一步研究明确。

既往的研究主要集中在研究肠道菌群和子痫前期的关系, 许多研究[20]-[23]表明肠道菌群的变化与 PE 密切相关, 但关于肠道菌群的重要代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)与子痫前期的关系研究甚少。以期未来能有更多学者加以探索。

参考文献

- [1] Tang, R., Xiao, G., Jian, Y., Yuan, Q., Jiang, C. and Wang, W. (2022) The Gut Microbiota Dysbiosis in Preeclampsia Contributed to Trophoblast Cell Proliferation, Invasion, and Migration via lncRNA Bc030099/NF-K β Pathway. *Mediators of Inflammation*, 2022, Article ID: 6367264. <https://doi.org/10.1155/2022/6367264>
- [2] Li, J., Wang, L., Chen, H., Yang, Z., Chen, S., Wang, J., et al. (2022) The Diagnostic Potential of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids in Preeclampsia. *Frontiers in Pediatrics*, 10, Article ID: 878924. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.878924>
- [3] 常艳玲. 伴随肠道微生物改变的短链脂肪酸促进子痫前期高血压发生的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [4] 崇洁, 马继登, 张进威, 等. SCFAs 对肠道免疫调控的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(5): 663-670.
- [5] Wang, J., Shi, Z., Yang, J., Wei, Y., Wang, X. and Zhao, Y. (2020) Gut Microbiota Dysbiosis in Preeclampsia Patients in the Second and Third Trimesters. *Chinese Medical Journal*, 133, 1057-1065. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000734>
- [6] 赵诚, 王伽略, 赵扬玉. 肠道菌群与子痫前期相关性的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(7): 479-482.
- [7] 杨玥. 子痫前期对母婴肠道菌群影响的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 102-107.
- [8] Liu, Z., Sun, J. and Wang, W. (2022) Gut Microbiota in Gastrointestinal Diseases during Pregnancy. *World Journal of Clinical Cases*, 10, 2976-2989. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i10.2976>
- [9] 石春艳. 子痫前期患者肠道菌群失调及血清炎症因子的分析研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022.

- [10] 刘柯伶. 子痫前期微生物的群落特征和功能基因识别的生物信息学分析[D]: [博士学位论文]. 温州: 南方医科大学, 2021.
- [11] Altemani, F., Barrett, H.L., Gomez-Arango, L., Josh, P., David McIntyre, H., Callaway, L.K., *et al.* (2021) Pregnant Women Who Develop Preeclampsia Have Lower Abundance of the Butyrate-Producer *Coprococcus* in Their Gut Microbiota. *Pregnancy Hypertension*, **23**, 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.pregbv.2021.01.002>
- [12] 靳佳佳. 肠道菌群失衡在子痫前期患者高血压中的作用和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [13] Chen, S., Li, J., Ren, S., Gao, Y., Zhou, Y. and Xuan, R. (2023) Expression and Clinical Significance of Short-Chain Fatty Acids in Pregnancy Complications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 1071029. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1071029>
- [14] 李晶晶, 孙晓彤, 柳婷婷, 等. 短链脂肪酸在妊娠期高血压疾病中的作用和机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10333-10341.
- [15] 杨玥, 袁天明. 子痫前期对母婴肠道菌群影响的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 102-107.
- [16] Gomez-Arango, L.F., Barrett, H.L., McIntyre, H.D., Callaway, L.K., Morrison, M. and Dekker Nitert, M. (2016) Connections between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*, **65**, 2214-2223. <https://doi.org/10.2337/db16-0278>
- [17] 张春阳. 子痫前期与肠道菌群的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [18] 许燕珊, 何泉金, 胡吉霞. 子痫前期患者肠道菌群变化与炎症反应和血管内皮功能的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(2): 206-210.
- [19] 谢艳艳, 杜楠, 姚延娇, 等. 子痫前期与肠道菌群相关性的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 103-105.
- [20] Miao, T., Yu, Y., Sun, J., Ma, A., Yu, J., Cui, M., *et al.* (2021) Decrease in Abundance of Bacteria of the Genus *Bifidobacterium* in Gut Microbiota May Be Related to Pre-Eclampsia Progression in Women from East China. *Food & Nutrition Research*, **65**, Article No. 5781. <https://doi.org/10.29219/fnr.v65.5781>
- [21] Ishimwe, J.A., Akinleye, A., Johnson, A.C., Garrett, M.R. and Sasser, J.M. (2021) Gestational Gut Microbial Remodeling Is Impaired in a Rat Model of Preeclampsia Superimposed on Chronic Hypertension. *Physiological Genomics*, **53**, 125-136. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00121.2020>
- [22] Huang, L., Liu, Z., Wu, P., Yue, X., Lian, Z., He, P., *et al.* (2022) *Puerariae lobatae* Radix Alleviates Pre-Eclampsia by Remodeling Gut Microbiota and Protecting the Gut and Placental Barriers. *Nutrients*, **14**, Article No. 5025. <https://doi.org/10.3390/nu14235025>
- [23] 湛志强. 妊高征孕妇及其新生儿肠道菌群的改变[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2021.