

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-003

· 综述 ·
· REVIEW ·

肠道菌群与病理性衰老的研究进展

王倩楠^a, 李玉兰^b, 莫刚^a, 李大宇^a, 曹得萍^a, 陈根^{ac}

(桂林医学院 a.基础医学院, b.临床医学院, c.广西高校病原生物学重点实验室, 桂林 541199)

摘要 肠道菌群定植于胃肠道,在胃肠道会形成一个天然保护屏障。随着年龄的增长,肠道菌群受到外来因素如高盐或高脂饮食、长期服药、不良嗜好等的影响,肠道菌群的组成和丰度发生改变,有害菌群增多,从而引起机体内分泌、免疫、代谢和神经等方面出现紊乱,并诱发病理性衰老。肠道菌群中的变形菌属、埃希菌属和沙门菌属中的代谢产物,可激活 Toll 样受体 4、NF- κ B、C/EBP β /AEP 等炎症信号通路,引起 NLRP3、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的增加,导致衰老相关疾病的发生,如阿尔兹海默症、心衰、肝炎、肾衰、慢性阻塞性肺病等。本文综述肠道菌群在病理性衰老发展中的作用机制,为肠道菌群作为靶点治疗衰老相关疾病的研究提供新思路。

关键词: 肠道菌群;衰老;阿尔兹海默症;心衰

中图分类号:R592

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)01-0018-06

Research progress on intestinal flora and pathologic aging

WANG Qiannan^a, LI Yulan^b, MO Gang^a, LI Dayu^a, CAO Deping^a, CHEN Gen^{ac}

(a.College of Basic Medicine, b.College of Clinical Medicine, c.Key Experiment of Pathogen Biology, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract Intestinal flora is colonised in the gastrointestinal tract, where it forms a natural protective barrier. With age, the intestinal flora is affected by external factors such as high salt or high fat diet, long-term medication, bad habits. The composition and abundance of the intestinal flora change, and the harmful flora increase, which causes disorders in the body's endocrine, immune, metabolism and nerves, and induces pathological aging. The change of intestinal flora is one of the important mechanisms that cause pathological aging. Among them, *Proteus*, *Escherichia*, *Salmonella* and other harmful bacteria, lipopolysaccharide, and metabolite trimethylamine activate the inflammatory signaling pathways such as Toll-like receptor 4, NF- κ B, C/EBP β /AEP, and cause the production of inflammatory factors such as NLRP3, IL-6, IL-1 β , leading to the occurrence of aging-related diseases, such as Alzheimer's disease,

基金项目:国家大学生创新创业训练计划项目(202010601004)。

第一作者:王倩楠,硕士研究生,研究方向为肠道相关疾病的诊治。

通信作者:陈根, chengen1999@163.com。

heart failure, hepatitis, renal failure and chronic obstructive lung disease. This review summarizes the mechanisms of intestinal flora in the development of aging and provides new ideas for the study of using intestinal flora as a target for the treatment of aging-related diseases.

Keywords: intestinal flora; aging; Alzheimer's disease; heart failure

肠道菌群是定植在胃肠道中的微生物群落,由细菌、古细菌、真菌和病毒构成,在胃肠道中形成一个天然性保护屏障,与机体的相互作用保持着动态平衡。在机体免疫、代谢、内分泌和神经调节中,肠道菌群发挥着至关重要的作用,其数量是人体细胞的 10 倍以上,集体基因是人类基因组的 150 倍^[1-2]。当人类的饮食、年龄、居住环境、健康状况等因素发生改变时,肠道菌群的组成和结构会随之发生变化。当细菌占比的改变或肠道环境的改变,肠道菌群之间的拮抗平衡被打破,一些细菌有害代谢产物过度积累,从而导致机体器官或组织出现病理性损伤,加快机体衰老。本文综述肠道菌群的特点,探讨肠道菌群在衰老相关疾病发生发展中的机制。

1 肠道菌群与衰老的关系

变形菌门和厚壁菌门是最先出现在婴儿肠道中的细菌,随着进食,放线菌、双歧杆菌、拟杆菌等菌依次出现,进行定植^[3]。3 岁左右,肠道微生物群基本保持不变,主要由厚壁菌属和拟杆菌属组成,其次是放线菌属和疣状微生物门。

大量研究表明,与年轻人相比,衰老患者的菌群结构会发生明显改变,代谢过程也会随之变化。根据代谢类型,肠道细菌被分为两大类:蛋白水解菌和糖酵解菌。糖酵解菌会发酵胃肠道中的食物,产生有益的代谢终产物,其最重要的是短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs)。短链脂肪酸主要由厚壁菌和拟杆菌发酵膳食纤维产生,包括甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等。丁酸盐与衰老的关系最密切,其可通过抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)活性来调节表观遗传的过程,并可抑制 NF- κ B 的激活,也能增加 ERK 的磷酸化,并调节影响细胞增殖的 MAPK 通路,从而延缓衰老的发展^[4]。HDAC 是一种全局性转录调控因子,通过组蛋白的去乙酰化作用影响基因表达,还可通过包括转录因

子在内的非组蛋白的去乙酰化来影响基因表达,参与信号转导、细胞周期和细胞生长、DNA 损伤反应、细胞凋亡和分化的调节,进而影响机体衰老^[5]。HDAC 还可与共生菌通过增加全基因组组蛋白 H3 乙酰化,上调小鼠 *Foxp3* 基因,促进 Treg 细胞的基因转录,增加 IL-10 的产生,抑制肠道黏膜组织的炎症反应^[5]。有研究显示,当肠道微生物产生更高水平的丁酸盐时,慢性肾病的肾功能损伤减轻,说明二者具有相关性^[6]。

机体衰老时,糖酵解菌减少,蛋白水解菌在肠道菌群中占比增加,人体摄入的蛋白质被蛋白水解菌过度消耗,从而减少肠道消化酶对赖氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸等必需氨基酸的生产,而这些氨基酸的缺乏会加剧机体衰老^[7]。一些蛋白水解菌蛋白质代谢产物甚至对人体是有害的。例如,三甲胺(trimethylamine, TMA)是蛋白水解菌的代谢蛋白质后的产物,其经肠道吸收,在肝脏被黄素单加氧酶 1 和黄素单加氧酶 3 转化为三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO),通过氧化应激通路加速内皮细胞衰老和血管的衰老^[8]。同时,蛋白水解菌还可以通过代谢色氨酸产生有害代谢产物吲哚,吲哚会导致炎症性肠病、结直肠癌和肾功能障碍等。另外,肠道菌群结构的改变也会促进机体衰老进程。例如,变形杆菌的丰度增加会引发低度炎症,其炎症因子反应也与年龄相关的肠道通透性增加相关,引起机体的损伤^[9]。老年人群肠道微生物组的特征是短链脂肪酸产生基因的丢失和糖酵解水平的整体下降,而蛋白质分解功能比年轻人的肠道代谢基因组更丰富^[10]。

与年轻人相比,老年人的双歧杆菌在肠道菌群占比减少,而拟杆菌增加。瘤胃球菌属、拟杆菌属、毛螺菌科占主导,粪球菌属、罗氏菌属、栖粪杆菌的丰度与年龄呈负相关,而颤螺菌属、拟杆菌与年龄呈正相关^[11]。肠道菌群与机体衰老有着重要联系,肠

道菌群及其代谢物的紊乱会引起机体肠道通透性增加、必需氨基酸减少、炎性细胞因子增加等。

2 肠道菌群在衰老相关疾病发生发展中的机制

机体衰老主要表现为组织器官的细胞衰老、细胞周期停滞、衰老相关分泌表型增加,并分泌促炎因子、趋化因子等,引起慢性炎症反应,诱导器官明显损伤并显示与年龄相关性。衰老相关性疾病常见于阿尔兹海默症、心血管疾病、2 型糖尿病、自身免疫疾病等^[12]。近年研究发现,肠道菌群在衰老相关疾病中发挥重要作用。

2.1 神经和精神疾病中的肠道菌群

肠道菌群中的大肠埃希菌、志贺菌和铜绿假单胞菌等是促炎细菌,真细菌、哈利真细菌、普氏杆菌和脆弱类杆菌等是抗炎细菌^[13]。当促炎细菌与抗炎细菌的比值增大时,机体会发生慢性炎症性衰老。研究发现,阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)患者的肠道菌群结构中,促炎细菌(大肠杆菌/志贺菌属)增加,抗炎细菌(结肠直杆菌)减少,体内炎症细胞因子如 IL-6, CXCL2, NLRP3 和 IL-1 β 等也增加,并且这些炎症因子与大肠杆菌和志贺菌的丰度呈正相关,与抗炎细菌的丰度呈负相关,表明阿尔兹海默症的形成可能与肠道菌群的促炎细菌增加有关^[14]。通过对小鼠肠道菌群检测试验中发现,与对照组比较,AD 模型组的变形杆菌、拟杆菌、瘤胃球菌的丰度增加,而厚壁菌和蓝藻的丰度降低,SCFAs 的产量减少^[15]。与 AD 患者肠道菌群定植 AD 模型小鼠相比,肠道无特定病原体 AD 模型小鼠的脑淀粉样蛋白 β 斑块和神经元纤维缠结明显减少,认知功能有所改善,说明肠道菌群与 AD 的形成密不可分,肠道菌群的改变可能直接或间接诱导 AD 的产生^[15]。除了在 AD 患者中观察到肠道菌群的紊乱,也可以在抑郁症患者的肠道菌群里发现,与炎症相关的另枝杆菌和颤螺菌的占比升高,这可能与产生的戊酸相关^[16]。在自闭症患者的肠道菌群中拟杆菌和副拟杆菌丰度较正常人群降低,而阿克曼氏菌、萨特氏菌、毛螺菌科丰度增加^[17],表明肠道菌群在神经性疾病和精神疾病发生和发展中起着至关重要

的作用。肠道菌群在阿尔兹海默症中的作用机制如图 1 所示。

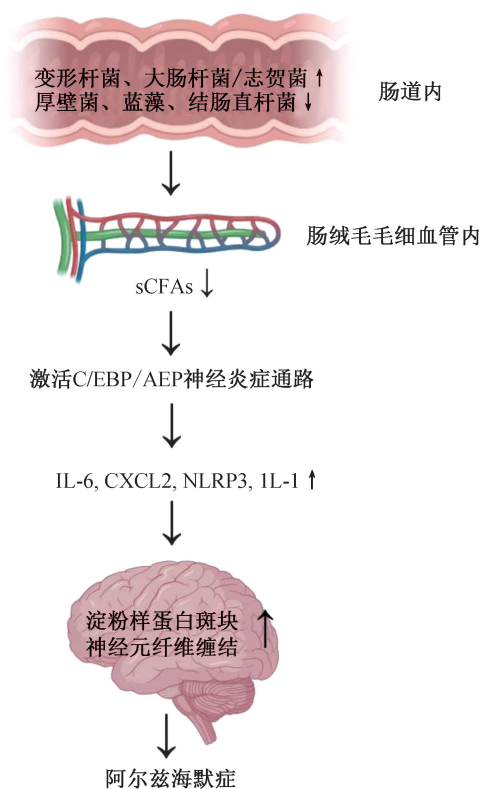


图 1 肠道菌群在阿尔兹海默症中的作用机制

2.2 心血管疾病中的肠道菌群

心血管疾病是全球排在第一位的致死疾病。已有研究^[18]证实,心血管疾病的发生与肠道菌群的失调有密切的关系。肥胖、高血压、糖尿病是导致心血管疾病发生的主要原因,而这些原因又和肠道菌群密切相关。肠道菌群产生的 SCFAs 可刺激宿主 G 蛋白偶联受体途径,影响肾素分泌和血压调节,从而降低血压,减少心血管疾病的发病率^[19]。肠道菌群与血糖水平有关,心血管疾病患者会出现肠道菌群紊乱。而拟杆菌的丰度与心血管疾病有关,肠道菌群的丰度可能影响机体的血糖水平^[20]。TMAO 是肠道菌群的蛋白水解细菌的代谢产物 TMA 在肝脏氧化后的产物,也是心血管疾病发病机制的关键因素^[21]。当给予小鼠高脂和高糖饮食,会增加血液循环中的 TMAO 水平,从而导致心脏炎症和纤维化,导致心功能障碍^[21]。TMAO 可以在心脏积累,通过 Smad3 信号通路促进心肌肥大和心肌纤维化^[22],也

可以直接激活 NLRP3 炎症小体和 NF- κ B 信号通路,诱导心脏炎症反应和血管钙化^[23],促进心血管疾病发展和心衰发生。

2.3 肝脏疾病中的肠道菌群

肝脏产生胆汁酸排入肠道,影响肠道菌群的组成,同时,肠道菌群会经肝门静脉影响肝脏功能,肝脏与肠道菌群息息相关^[24]。非酒精性脂肪肝病目前已是常见的慢性肝病。在非酒精性脂肪肝病发展过程中,肠道菌群的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/TLR4 轴发挥着重要作用。TLR4 作为 LPS 的受体,诱导肝巨噬细胞过度激活,增强促炎细胞因子的释放,炎性因子不断刺激肝脏,逐渐导致肝脏纤维化,最终可能发展为肝硬化和肝细胞癌^[25]。酒精性肝病是因过量酒精导致肝细胞损伤,合并出现脂肪肝等肝脏疾病,其肠道菌群中拟杆菌、普雷沃氏菌和阿克曼氏菌占比降低,韦荣氏球菌和粪肠球菌占比增加,说明这些细菌与酒精性肝病关联^[26]。在非酒精性脂肪肝病-肝硬化的肠道菌群中,真杆菌和毛杆菌丰度增加,拟杆菌 S24-7、紫单胞菌和普雷沃氏菌丰度减少。非酒精性脂肪肝病-肝细胞癌的发病率在世界范围内呈增长趋势,其肠道菌群特点是变形杆菌和肠杆菌科的丰度增加,螺旋体科和丹毒科的丰度减少^[27]。非酒精性脂肪肝病-肝细胞癌研究对象的粪便及血清中的 SCFAs 特异性增加,其粪便的细菌提取物可显著抑制促炎细胞因子和 IL-4 的产生,直接促进免疫抑制反应^[27],这可能与促进肝癌发展有很大的关系。

2.4 肾脏疾病中的肠道菌群

慢性肾病患者的粪便微生物群的丰富度和结构显著降低,在门水平上,放线菌丰度降低,但疣状微生物丰度增加^[28]。此外,乳酸杆菌属、梭菌 IV 属、帕拉普氏菌、艰难梭状杆菌、脱硫菌和拟普雷沃氏菌富集,而阿克曼氏菌和巴氏杆菌丰度降低^[28]。研究表明,肾结石患者肠道菌群中拟杆菌丰度增加,普雷沃氏菌丰度降低,而肠道菌群中草酸杆菌丰度增加。当降解肠道中的草酸盐时,草酸盐的排出减少,进而降低肾草酸钙结石的发病率,表明肾结石的发生与肠道菌群有关^[29]。

2.5 肺部疾病中的肠道菌群

肺部疾病也与肠道菌群关系密切。哮喘患者肠道中毛螺菌、卫荣氏球菌、栖粪杆菌和罗斯氏菌占比显著降低^[30]。慢性阻塞性肺病患者肠道菌群中放线菌和厚壁菌减少,拟杆菌占比增加^[31]。肺纤维化患者肠道中拟普雷沃氏菌、螺杆菌和文肯菌占比降低,丁酸梭菌、普雷沃氏菌、巴氏杆菌占比增加^[32]。这些肠道菌群可能是通过细菌 LPS 激活 TLR4/NF- κ B 信号通路损伤肺组织,导致肺部疾病的发生^[33]。

3 结语

肠道菌群紊乱是机体衰老的重要原因,也是诊断和治疗衰老的重要依据之一。肠道菌群紊乱导致脏器病理损伤机体的主要原因有两个方面,一方面肠道菌群拮抗平衡失调,细菌有毒代谢产物过渡积累,引起机体组织器官病变;另一方面是肠道菌群失衡导致 LPS 的积累,诱导 TLR4 信号通路,从而激活 NF- κ B 等炎症通路,进而造成机体组织器官炎性损伤。通过减少有害菌群的占比,可减少有毒代谢产物和 LPS 的积累,降低炎性细胞因子的产生。因此,提高对肠道菌群平衡有益菌群的占比,可治疗和延缓机体衰老^[34],减少与年龄相关的微生物区系,可改善衰老相关疾病,提高机体对氧化应激的抵抗力。

综上所述,肠道菌群作为衰老的治疗靶点,是一种新型且无创伤的治疗方法,有很大的发展空间。本研究可为以肠道菌群为治疗靶点的衰老相关疾病研究提供新思路。然而,肠道菌群与衰老之间的关联机理尚未得出确切结论,还需进一步探索。

参考文献

- [1] LIU X Y, CHEN Y J, ZHANG S, et al. Gut microbiota-mediated immunomodulation in tumor[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021,40(1):221.
- [2] 黄晓春,莫秋玉,黄银燕,等. 益生菌治疗难治性原发性免疫性血小板减少症的效果观察[J]. *华夏医学*, 2022, 35(1):60-63.
- [3] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota[J].

- Microbiol Mol Biol Rev, 2017,81(4):e00036-e00017.
- [4] OHIRA H, FUJIOKA Y, KATAGIRI C, et al. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages [J]. J Atheroscler Thromb, 2013,20(5):425-442.
- [5] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. Nature, 2013,504(7480):446-450.
- [6] LI H B, XU M L, XU X D, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* attenuates CKD via butyrate-renal GPR43 axis [J]. Circ Res, 2022,131(9):e120-e134.
- [7] DILLON E L. Nutritionally essential amino acids and metabolic signaling in aging [J]. Amino Acids, 2013,45(3):431-441.
- [8] KE Y L, LI D, ZHAO M M, et al. Gut flora-dependent metabolite Trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress [J]. Free Radic Biol Med, 2018,116:88-100.
- [9] BIAGI E, NYLUND L, CANDELA M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians [J]. PLoS One, 2010,5(5):e10667.
- [10] RAMPELLI S, CANDELA M, TURRONI S, et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing [J]. Aging (Albany NY), 2013,5(12):902-912.
- [11] BIAGI E, FRANCESCHI C, RAMPELLI S, et al. Gut microbiota and extreme longevity [J]. Curr Biol, 2016,26(11):1480-1485.
- [12] YOUSEFZADEH M J, FLORES R R, ZHU Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs [J]. Nature, 2021,594(7861):100-105.
- [13] FRIEDLAND R P. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration [J]. J Alzheimers Dis, 2015,45(2):349-362.
- [14] CATTANEO A, CATTANE N, GALLUZZI S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly [J]. Neurobiol Aging, 2017,49:60-68.
- [15] CHEN C, LIAO J M, XIA Y Y, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation [J]. Gut, 2022,71(11):2233-2252.
- [16] NASERIBAFROUEI A, HESTAD K, AVERSHINA E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression [J]. Neurogastroenterol Motil, 2014,26(8):1155-1162.
- [17] SHARON G, CRUZ N J, KANG D W, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice [J]. Cell, 2019,177(6):1600-1618.
- [18] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut microbiota and cardiovascular disease [J]. Circ Res, 2020,127(4):553-570.
- [19] EVANS J M, MORRIS L S, MARCHESI J R. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host [J]. J Endocrinol, 2013,218(3):R37-R47.
- [20] GAO S, ZHAO L H, TIAN X, et al. Characteristics of gut microbiota in female patients with diabetic microvascular complications [J]. J Diabetes Res, 2022,2022:2980228.
- [21] CHEN K, ZHENG X Q, FENG M C, et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice [J]. Front Physiol, 2017,8:139.
- [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]. Lab Invest, 2019,99(3):346-357.
- [23] ZHANG X L, LI Y N, YANG P Z, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020,40(3):751-765.
- [24] ALBHAI S A M, BAJAJ J S, SANYAL A J. Role of gut microbiota in liver disease [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020,318(1):G84-G98.
- [25] WU X Y, SUN R, CHEN Y Y, et al. Oral ampicillin inhibits liver regeneration by breaking hepatic innate immune tolerance normally maintained by gut commensal bacteria [J]. Hepatology, 2015,62(1):253-264.
- [26] LANG S, FAIRFIELD B, GAO B, et al. Changes in the fe-

- cal bacterial microbiota associated with disease severity in alcoholic hepatitis patients [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1):1785251.
- [27] BEHARY J, AMORIM N, JIANG X T, et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):187.
- [28] LI F X, WANG M H, WANG J P, et al. Alterations to the gut microbiota and their correlation with inflammatory factors in chronic kidney disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 206.
- [29] STERN J M, MOAZAMI S, QIU Y P, et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers[J]. *Urolithiasis*, 2016, 44(5):399-407.
- [30] ARRIETA M C, STIEMSMA L T, DIMITRIU P A, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307): 307ra152.
- [31] WU X, LI R F, LIN Z S, et al. Coinfection with influenza virus and non-typeable *Haemophilus influenzae* aggregates inflammatory lung injury and alters gut microbiota in COPD mice[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1137369.
- [32] GONG G C, SONG S R, SU J. Pulmonary fibrosis alters gut microbiota and associated metabolites in mice; an integrated 16S and metabolomics analysis[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118616.
- [33] TANG J, XU L Q, ZENG Y W, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272.
- [34] 沈婷婷, 陈瑞峰, 刘海萍. 早期益生菌联合粪菌移植对肠易激综合征患者肠道菌群组成和肠道功能的影响分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(2):197-201.

[收稿日期:2023-09-12]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿]