

## 中药调节糖尿病心肌病患者肠道菌群失调机制研究进展

程安然<sup>1</sup>, 崔德芝<sup>2\*</sup>

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

**摘要:** 糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 作为糖尿病患者最常见的并发症之一, 是全球范围内造成糖尿病患者死亡的主要原因, 其发病机制复杂且死亡率逐年上升。大量研究表明, 肠道菌群及其代谢产物与 DCM 的发生发展密切相关, 有望成为治疗 DCM 的潜在靶点。基于中药多成分、多靶点、多通路调控疾病的特点, 目前已证实其在改善 DCM 患者预后及生存质量方面显示出独特优势。故通过总结以肠道菌群为靶点的中药治疗 DCM 的机制与优势, 为 DCM 的基础研究、临床应用及新药研发提供新思路。

**关键词:** 肠道菌群; 糖尿病心肌病; 代谢产物; 心肌细胞; 能量代谢障碍; 炎症反应; 小檗碱; 白藜芦醇; 黄芪多糖

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)08-2792-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.028

## Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine regulating intestinal flora imbalance in patients with diabetic cardiomyopathy

CHENG Anran<sup>1</sup>, CUI Dezhi<sup>2</sup>

1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

**Abstract:** Diabetic cardiomyopathy (DCM), as one of the most common complications of diabetes, is the leading cause of death in diabetic patients worldwide. Its pathogenesis is complex and the mortality rate is increasing year by year. A large number of studies have shown that intestinal flora and its metabolites are closely related to the occurrence and development of DCM, and intestinal flora is expected to become a potential target for treatment of DCM. Based on the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway regulation of traditional Chinese medicine, it has been confirmed that it has unique advantages in improving the prognosis and quality of life of DCM patients. Therefore, this article summarizes the mechanism and advantages of traditional Chinese medicine targeting intestinal flora in treatment of DCM, in order to provide new ideas for the basic research, clinical application and new drug development of DCM.

**Key words:** Intestinal flora; diabetic cardiomyopathy; metabolite; cardiomyocytes; energy metabolism disorder; inflammatory response; berberine; resveratrol; astragalus polysaccharides

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病最常见的并发症之一, 定义为糖尿病患者在无其他明确损伤心脏因素 (如高血压、冠心病、瓣膜病等) 的前提下, 心脏出现的结构与功能受损, 主要表现为心脏脂质蓄积、心肌纤维化和心肌细胞凋亡增加<sup>[1]</sup>, 最终导致心力衰竭的发生。据报道, 在 1 型糖尿病 (diabetes mellitus type 1, T1DM) 的死

亡患者中约 44% 死于心血管并发症, 而在 T2DM 患者中这一比例甚至高达 52%, 表明心功能障碍已成为糖尿病患者死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。最新研究发现, 心血管疾病与肠道菌群间存在着一定关联, 即心血管疾病可导致肠道微生物群的种类、数量及代谢产物发生改变, 而这些变化又加速了心血管疾病的进展, 这些发现为“肠-心轴”的确立提供了理论依据<sup>[3]</sup>。

收稿日期: 2023-10-05

基金项目: 山东省中医药科技项目 (2020M011)

作者简介: 程安然, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合治疗内分泌代谢疾病。E-mail: 599967577@qq.com

\*通信作者: 崔德芝, 硕士生导师, 主任医师, 从事中西医结合治疗内分泌代谢疾病的临床研究。E-mail: dezhi1965@126.com

DCM 作为糖尿病患者晚期的心肌病变,肠道菌群及其代谢产物的改变亦是诱导宿主 DCM 发生、发展的关键促成因素。

现代医学在诊治 DCM 方面已经取得了巨大进步,但仍存在不良反应大、无法延缓或控制疾病发展等特点,局限性众多,故积极寻找有效延缓 DCM 的中药成为近年来研究的热点话题。中药单体及其有效成分、中药复方可通过靶向肠道菌群,促进 DCM 患者肠道内有益菌生长、并抑制致病菌的繁殖,保持有益菌与致病菌的动态平衡、保护肠道黏膜屏障、减少病原微生物入侵,干预“肠-心轴”延缓心肌细胞肥大、纤维化及凋亡、坏死进程。中药与肠道菌群之间存在双向调节关系,中药经口服吸收直接靶向肠道菌群发挥临床疗效,而肠道菌群通过调节复杂的生物转化来提高中药内活性成分的生物利用度。本文通过对肠道菌群及其代谢产物与 DCM 的相关性、中药对肠道菌群及其代谢产物的矫正作用进行综述,为延缓 DCM 进展提供新的方向和理论依据。

## 1 DCM 的发病机制

DCM 作为糖尿病重要的并发症之一,虽然其确切的生理病理机制尚未完全明确,但当前普遍认为心肌细胞能量代谢障碍、多种炎症反应激活、自噬受损及凋亡上调、钙稳态失衡、线粒体功能障碍、氧化应激增加及心肌纤维化在 DCM 的发生发展过程中发挥了重要作用<sup>[4]</sup>。其中,胰岛素缺乏或抵抗所致的高糖状态是 DCM 患者心功能受损级联反应的起点,其通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 等通路直接参与心肌肥厚、纤维化及细胞凋亡过程<sup>[5]</sup>。葡萄糖的摄取、利用障碍还可导致线粒体内脂肪酸 $\beta$ 氧化,进而加速晚期糖基化终末产物及活性氧的积累,造成线粒体的功能障碍及氧化应激的形成。同时,营养过剩也会导致未折叠蛋白和潜在有毒脂质库的形成,导致内质网应激及诱发凋亡相关因子的分泌。此时,正常心肌细胞会通过激活自噬来缓解上述过程,但糖尿病患者心肌细胞中的能量过剩会抑制自噬、导致受损线粒体的积累、加速凋亡进程,导致心肌细胞死亡和组织损伤,进而发展为心功能障碍及心力衰竭。此外,炎症反应作为最经典的病理机制也在 DCM 进程中发挥重要

作用,高糖环境会激活心肌细胞中的炎症反应,上调促炎因子的表达,加速炎症因子、趋化因子和外泌体的分泌,引发心肌细胞肥大及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑。心肌纤维化作为 DCM 心肌组织形态学的主要表现之一,是心肌重塑的病理基础,糖尿病患者心肌局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统的异常激活会导致血管紧张素 II 大量产生,刺激心肌成纤维细胞异常增殖、分泌大量的胶原蛋白加速心肌纤维化进程,最终导致糖尿病患者心室重构。除上述提及的 DCM 的病理生理机制外,冠脉微循环障碍、细胞焦亡、钙稳态失衡、心脏自主神经病变及肠道菌群失调等皆与糖尿病患者心功能受损密切相关。由此可见,以上多种机制、多种途径相互成网、错综复杂,共同加速了糖尿病患者 DCM 的发生、发展进程。

## 2 肠道菌群与 DCM 的相关性研究

人体是与多种微生物共存的生命体,健康人体内的不同区域都存在着微生态系统,其中超过 70% 的微生物群生活在胃肠中,种类繁多,并以细菌为主。据估计,在一个健康成年人体内肠道微生物的数量高达  $1 \times 10^{14}$  个,其所编码的基因数是人体自身基因总数的 150 倍,这些庞大数量的细菌群体在肠道内构成了一个复杂的生态系统,称为肠道菌群。肠道作为人体内最大的免疫器官,肠道菌群又被称为“元基因组”或“第二基因组”。肠道微生物群与健康个体间存在着一种共生关系,与宿主相互作用,维持人体微生态平衡<sup>[6]</sup>。正常人体的肠道菌群分为以厚壁菌门和拟杆菌门为代表的优势菌种及次要菌种,并根据生理作用的不同分为益生菌、有害菌及条件致病菌<sup>[7]</sup>。此外,肠道菌群还可通过对肠上皮的作用调节机体免疫过程,防止致病菌及条件致病菌进入人体血液循环<sup>[8]</sup>。因此,当肠道微生态的动态平衡被破坏时,将会影响宿主的内分泌、免疫、神经等多系统,引起一系列的病理生理变化。

肠道微生态的失衡是加速多种内分泌代谢性疾病发生发展及转归的重要因素之一,临床研究发现糖尿病患者体内肠道微生物群的丰度区别于健康志愿者<sup>[9]</sup>,因此调节肠道菌群可能是延缓疾病进展的有效途径之一。糖尿病前期患者由于长期饮食结构的变化导致肠道菌群结构改变,加速某些异常代谢产物的积累,在各种促炎因子、氧化应激产物的刺激下又进一步恶化糖脂代谢紊乱。而糖尿病患者在长期药物治疗的影响下,会导致肠道菌群动态平衡

的破坏, 升高血糖、加剧胰岛素抵抗。在这种恶性循环的作用下, 各种糖尿病并发症会加速出现, 其中 DCM 病程进展缓慢, 使患者的病情无法受到控制, 显著加速了糖尿病患者的死亡进程。因此, 通过调节肠道菌群结构降低血糖、改善胰岛素抵抗, 可能是治疗 DCM 的有效途径之一。

另一方面, 通过干预“肠-心轴”直接减轻糖尿病患者的心肌损害也可能是延缓 DCM 进展的有效途径。研究证实, 心血管疾病患者肠道内微生物多样性及丰度均显著降低, 关键肠道菌群的表达发生显著下调<sup>[10]</sup>。陈茜等<sup>[11]</sup>发现在 T2DM 合并心血管疾病的患者中, 放线菌门和变形菌门比例显著上升, 双歧杆菌等有益菌的丰度显著降低, 大肠埃希菌等致病菌丰度显著上升, 且菌群物种多样性也显著降低。同时, “肠道渗漏学说”认为, 当糖尿病患者进展到 DCM 时, 由于心功能不全导致的肠壁水肿及肠屏障受损, 会导致肠道微生物群中的有害菌、条件致病菌及促炎因子易位进入血液循环, 引发机体的炎症反应, 形成炎症-肠道菌群失调-炎症的恶性循环。菌群结构失衡可直接导致菌群代谢产物改变, 主要包括氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO)、短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸、脂多糖等, 这些物质通过受损的肠屏障进入血液循环, 加速心肌纤维化、血管炎症进程, 进一步加剧 DCM 的发生发展。可见, 保护肠屏障完整性、改善肠道菌群失调、调节菌群代谢产物从而抑制心肌细胞炎症反应、减轻氧化应激、延缓心肌纤维化、保护心肌细胞是治疗 DCM 的新颖辅助手段。

### 3 中药靶向肠道菌群治疗 DCM 的机制

#### 3.1 改善心肌细胞能量代谢障碍

能量代谢重构是连接糖尿病与心力衰竭的核心上游枢纽, 是导致心肌损伤的重要因素<sup>[12]</sup>。心肌细胞异常的糖脂代谢会加速炎症反应、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍等病理过程, 相互促进形成恶性循环, 加速 DCM 进程。传统中药不仅可直接辅助控制血糖, 延缓糖尿病各种并发症的发生发展; 另一方面还可通过调节肠道菌群、改善菌群结构及其代谢产物减轻胰岛素抵抗, 在一定程度上缓解心肌细胞的能量代谢障碍, 而独立于其本身对血糖的控制效果。

越来越多的证据表明, 黄连的抗糖尿病作用可能与小檗碱能调节肠道代谢产物 SCFAs 和胆汁酸

的生成相关。Zhang 等<sup>[13]</sup>证实小檗碱联合益生菌在改善 T2DM 患者血糖方面作用效果显著优于单独使用小檗碱或益生菌, 其机制可能与布氏瘤胃球菌/脱氧胆酸轴密切相关, 通过减少肠道微生物胆汁酸的转化、降低法尼酯 X 受体活性, 从而改善糖化血红蛋白水平。研究发现黄芪水煎液中囊泡纳米颗粒口服不能直接吸收入血, 但其可有效降低糖尿病小鼠血糖, 且疗效优于黄芪多糖, 进一步实验证实其通过降低厚壁菌门/拟杆菌门的值、提高有益菌相对丰度、调节肠道菌群结构来发挥降低血糖功效<sup>[14]</sup>。中成药降糖三黄片长期用于临床治疗 T2DM, 但其潜在的抗糖尿病机制尚未完全明确。Tawulie 等<sup>[15]</sup>证实其通过增加具有胆盐水解酶活性的细菌 (如拟杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌等) 的丰度来调节菌群紊乱, 加速回肠未结合胆汁酸的积累, 进一步上调肠道法尼酯 X 受体/成纤维细胞生长因子 15 轴及 G 蛋白偶联受体 5/胰高血糖素样肽-1 信号通路的活性, 通过介导胆汁酸与肠道菌群间的相互作用来延缓 T2DM 进展。

此外, 肠道菌群代谢产物 SCFAs 可加速脂肪分解、增加胰岛素敏感性, 而心力衰竭患者参与 SCFAs 代谢的菌群丰度显著降低, 造成心衰与糖脂代谢紊乱的恶性循环。金芪降糖片是一种临床用于治疗气阴两虚型消渴的中成药, Cao 等<sup>[16]</sup>在糖尿病小鼠体内证实了其通过提高肠道内阿克曼菌属、降低脱硫弧菌丰度进而增加乙酸、丙酸、丁酸浓度, 降低与胰岛素抵抗有关的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的水平, 显著改善 T2DM 小鼠的胰岛素抵抗。且由于丁酸在 SCFAs 总含量中最高, 故 SCFAs 的减少主要归因于丁酸水平下降, Sun 等<sup>[17]</sup>观察到茯苓中的不溶性多糖可显著改善糖尿病小鼠的糖脂代谢紊乱及肝脏脂肪变性, 并通过粪菌移植 (faecal microbiota transplantation, FMT) 证实其通过提高肠道中丁酸盐水平、增强肠道黏膜屏障并激活肠道过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 通路来发挥益生元功效。

#### 3.2 抑制心肌细胞炎症反应

T2DM 患者肠道菌群的主要特征是有害菌增多、有益菌减少, 菌群呈现失调状态, 参与氧化应激微生物的基因过度表达, 代谢产物改变, 加速促

炎因子的产生, 恶化肠道屏障功能。同时, 糖脂代谢紊乱也会导致肠道屏障通透性的增加, 肠道菌群代谢产物透过受损的肠屏障进入循环系统, 特异性的结合 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活相关信号通路, 诱导下游炎症介质的产生, 如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等, 引起代谢性内毒素血症, 加速心肌细胞的凋亡、肥大及纤维化进程<sup>[18]</sup>。

**3.2.1 改善肠道菌群结构、减少炎症因子释放** 研究发现中药可通过提高有益菌、降低致病菌的丰度及调节相关代谢产物 SCFAs、TMAO 的水平来抑制炎症反应的激活。归脾汤可减少慢性心衰患者肠道内拟杆菌门、放线菌门、变形菌门丰度, 提高厚壁菌门丰度, 显著逆转心衰相关菌门的表达, 降低脂多糖诱导产生的促炎因子, 在一定程度上延缓慢性心衰的进展, 实现对心脏的保护作用<sup>[19]</sup>。复方丹参滴丸可缓解 T2DM 伴认知功能障碍小鼠肠道菌群紊乱及丁酸、己酸、异己酸等代谢产物的异常增加, 抑制 TLR4/髓分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, Myd88) /核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路激活导致的炎症反应<sup>[20]</sup>。通心络可增加动脉粥样硬化兔肠道内有益菌的相对丰度及粪便中反式阿魏酸等有益代谢物的含量, 改变肠道菌群的结构和功能, 抑制巨噬细胞中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体激活及下游因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteine-aspartate protease-1, Caspase-1)、IL-1 $\beta$ 、IL-18 在血管组织中的表达, 减轻血管及心肌细胞的炎症状态<sup>[21]</sup>。

此外, 研究发现 T2DM 患者体内 TMAO 水平异常升高, 对主要心血管不良事件及死亡存在一定预测价值, 肠道菌群-TMAO-炎症轴可能是慢性心力衰竭发病的重要病理机制<sup>[22]</sup>。辛来运<sup>[23]</sup>证实健脾益心方改善心衰大鼠心功能的机制可能与丰富肠道菌群多样性、抑制 TMAO 的生成及转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) /Smad3 通路的激活, 降低 NLRP3 及其介导的炎症反应相关。左归降糖舒心方可重塑肠道菌群结构, 降低与 TMAO 正相关的肠道细菌丰度, 通过抑制 TMAO/蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) /叉头转录因子信号通路基因及蛋白表达, 抑制心肌细胞凝血性坏死、间质心肌小局灶性炎细胞浸润和心肌纤维化, 减少心肌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

**3.2.2 增强肠道屏障、减少内毒素入血** 机械屏障作为维持肠黏膜屏障的第 1 道防线, 主要由肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接、菌膜构成, 可有效抵御肠道细菌及病原体的入侵。其中细胞间紧密连接主要依靠紧密连接蛋白-1 (claudin-1)、咬合蛋白 (occludin)、闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1)、连接黏附分子等实现。中药可上调肠壁紧密连接蛋白的表达来增强肠道屏障, 减少内毒素入血导致的炎症反应。

实验证明白藜芦醇可上调空肠及回肠紧密连接蛋白 ZO-1、claudin-1、occludin 的 mRNA 和蛋白水平<sup>[25]</sup>, 而丹参则可上调回肠及结肠 ZO-1、occludin、claudin-5 的表达<sup>[26]</sup>, 二者在增强肠道物理屏障方面各有优势。小檗碱可逆转糖尿病大鼠体内下调的 claudin-1、occludin、ZO-1 和上调的 TLR-4、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  表达, 减轻肠漏、增强肠黏膜屏障来减少细菌及细菌成分向血液的易位, 维持宿主的代谢稳态<sup>[27]</sup>。小青龙汤一方面可提高小肠中 ZO-1 mRNA 表达提高小肠组织紧密连接; 另一方面降低变形杆菌与拟杆菌的丰度增加乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐水平, 减轻肠黏膜损伤, 减少内毒素入血, 进而下调 MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达, 减轻高血压大鼠的炎症反应<sup>[28]</sup>。四君子汤可增加大鼠肠道厚壁菌门丰度, 加速将食物中纤维转化为 SCFAs 的进程, 改善肠黏膜能量供应, 从而增强其屏障功能<sup>[29]</sup>。分泌型免疫球蛋白与肠碱性磷酸酶在维持肠黏膜免疫屏障方面也发挥了重要作用, 参苓白术散通过提高小鼠肠道黏膜中二者的水平, 改善肠道黏膜屏障结构和肠道免疫内环境, 减少肠上皮中二胺氧化酶及 D-乳酸的释放, 缓解肠道黏膜充血导致的屏障损伤及肠道通透性的改变<sup>[30]</sup>。

### 3.3 抑制心肌细胞氧化应激

心肌细胞异常的能量代谢障碍会加速线粒体内活性氧的过量产生, 导致抗氧化防御能力降低, 氧化应激形成, 加速细胞色素 C 的大量释放, 激活促凋亡因子产生, 启动细胞凋亡程序。目前已有研究证明, 肠道上皮细胞与某些肠道共生菌落间的相互关系会加速宿主细胞快速产生活性氧, 诱发氧化应激级联反应, 损伤心肌细胞<sup>[31]</sup>。因此, 通过改变或调整肠道微生物中菌落属性、降低氧自由基水平、抑制心肌细胞的氧化应激有望成为延缓 DCM 进展的全新靶点。

部分中药及其有效成分可直接干预肠道菌群,

提高抗氧化酶如过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide peroxide dismutase, SOD) 的活性来平衡过量产生的活性氧, 保护受损的心肌细胞。石斛多酚类化合物通过提高拟杆菌/厚壁菌的值及普雷沃氏菌、阿克曼菌的相对丰度, 降低 S24-7、里肯氏菌、大肠杆菌的相对丰度, 调节肠道微生物群的组成及多样性, 提高血浆中 SOD、CAT、降低丙二醛、活性氧水平, 显著改善小鼠糖尿病和并发症的症状<sup>[32]</sup>。Du 等<sup>[33]</sup>发现抑菌条件可显著降低保元汤对心衰大鼠的治疗效果, 进一步使用代谢组学证实保元汤可通过逆转肠道微生物群结构、丰度及多样性的下降, 抑制精氨酸和色氨酸衍生物及下游促氧化通路的激活, 通过对肠-心轴的双向干预来维持心肌细胞的稳定。Zhang 等<sup>[34]</sup>发现脑心通胶囊长期给药可增加高脂饮食喂养的巴马小型猪肠道菌群多样性, 稳定调节肠道微生物群的结构及组成, 降低丙二醛水平, 增加 SOD 活性, 减轻氧化应激反应, 有效缓解局部心肌纤维坏死和炎症细胞浸润, 改善心肌组织的损伤。

肠道菌群还可参与调节中药中某些成分的代谢, 进而参与心肌细胞的氧化过程, 薯蓣摄入人体后经肠道菌群转化为有生理活性的薯蓣皂苷元, 并以剂量相关性增加体内酶促和非酶抗氧化剂 SOD、CAT、总抗氧化能力活性、减少脂质过氧化, 减轻氧化应激导致的心肌细胞损伤<sup>[35]</sup>。综上, 中药与肠道菌群间存在着双向调节关系, 二者互为调节靶点, 最终实现治疗目标。

### 3.4 调节心肌细胞的自噬凋亡

细胞自噬与凋亡是维持机体生命活动必不可少的生理活动, 细胞凋亡与自噬皆与细胞死亡有关, 但自噬还与细胞存活密切相关。在正常情况下, 细胞内存在轻度的内质网应激作为一种防御机制来维持细胞和机体的稳态。但当内质网应激持续存在时, 内质网腔内累积大量未折叠或错误蛋白及受损细胞器, 过度的细胞自噬又会诱发细胞凋亡。而肠道菌群、代谢产物及二者的相互作用对于维持内质网稳态及细胞正常的自噬、凋亡水平至关重要<sup>[36]</sup>。

研究表明, 黄芪多糖可通过下调内质网应激通路, 激活转录因子 6 和 PERK 等相关应激因子的蛋白表达, 抑制心肌细胞凋亡改善 DCM 大鼠模型的心脏功能<sup>[37]</sup>。同时, Li 等<sup>[38]</sup>发现黄芪多糖可显著增加 T2DM 小鼠肠道微生物群丰度及多样性, 限制乳酸杆菌及双歧杆菌丰度增加, 但其调控内质网应激

的机制与肠道菌群间的相关性仍需进一步实验验证。线粒体的裂变、融合平衡及自噬失调导致的心肌细胞线粒体功能障碍在心血管疾病的发生和发展中发挥了重要作用。人参定志汤通过调节主动脉弓缩窄术后小鼠肠道菌群的分布和丰度来抑制 NLRP3 炎症小体的活化及活性氧的过度积累, 阻断细胞凋亡 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 诱导的心肌细胞凋亡, 上调跨膜 Bax 抑制剂母体 6 蛋白的活性来增加线粒体自噬、抑制线粒体裂变、维持线粒体稳态, 提高心肌细胞的活性<sup>[39]</sup>。铁死亡作为一种铁依赖性调节性细胞死亡也可加速 DCM 的发生发展过程, 而抑制铁死亡的发生可以保护心肌细胞<sup>[40]</sup>。红景天苷可通过降低厚壁菌门/拟杆菌门的值及乳酸杆菌的丰度来改善心肌细胞中的铁过载, 限制铁代谢相关基因溶质载体家族 7 成员 11、微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 在心肌组织中的过表达, 缓解线粒体肿胀及嵴溶解, 抑制铁死亡的发生及其诱导的心肌细胞凋亡<sup>[41]</sup>。此外, 部分中药有效成分可直接调节肠道菌群相关代谢产物参与凋亡过程, 黄酒多酚、黄酒多肽重塑厚壁菌属与疣微菌门分布及调控相关代谢产物色氨酸、苯丙氨酸及初级胆汁酸的生物合成, 上调 LC3-II/LC3-I 的值及自噬相关基因 5 表达, 降低 Bax/Bcl-2 的值, 一定程度上缓解了 DCM 小鼠心肌细胞的自噬受损和过度凋亡<sup>[42]</sup>。

### 3.5 抑制心肌纤维化

DCM 的主要病理改变为心肌纤维化及其导致的功能失调性重构, 早期表现为舒张功能障碍, 逐渐进展为收缩障碍, 末期出现心力衰竭, 严重影响患者预后生存情况。糖尿病患者肠道菌群的失调可导致其代谢产物转移到血液循环中, 从而直接或间接诱导组织损伤免疫和激活全身炎症反应过程, 影响心肌正常生理活动, 导致心肌纤维化。中药复方、单体及其有效成分可通过干预上述过程延缓心肌纤维化的进展。

心肌纤维化主要表现为心脏 ECM 过量沉积, 以心肌间质胶原含量升高、比例失调及排列紊乱为特征, 其中 TGF- $\beta$  家族是纤维化过程中的关键的启动子。人参定志汤可通过增加抗炎细菌、降低条件病原体的比例, 直接抑制 TGF- $\beta$  合成及心肌胶原酶过度沉积, 干预心肌细胞和成纤维细胞的表型转化<sup>[39]</sup>。

而菌群代谢产物 TMAO 也可通过参与 TGF-β1/Smad3 通路来诱导心肌肥大与纤维化<sup>[43]</sup>，鹿芪颗粒可显著增加心衰大鼠肠道内疣微菌门及阿克曼氏菌属的丰度，抑制 TMAO 介导的 TLR4/NF-κB 过度激活诱导的心肌细胞凋亡，并通过降低 IL-1β 及 TNF-α 水平抑制 TGF-β1/Smad3 通路改善心肌纤维化<sup>[44]</sup>。健脾益心方可在一定程度上丰富心衰大鼠的肠道菌群、恢复受损的肠形态，抑制 TGF-β1/Smad3 通路的激活，缓解 ECM 形成及降解失衡，减轻 ECM 沉积<sup>[23]</sup>。此外，SCFAs 也可通过免疫调节和下调氧化应激改善心肌纤维化，发挥心脏保护作用。Zhou 等<sup>[28]</sup>发现小青龙汤可提高慢性心衰大鼠乙酸盐和丁酸盐含量，降低心肌组织中 I 型和 III 型胶原水平，有效预防心肌纤维化、心脏肥大和炎性细胞浸

润，将口服小青龙汤大鼠的粪便移植给心衰大鼠也具有类似功效。

#### 4 结语与展望

随着测序技术及质谱技术的发展，在肠道微生物研究领域已取得重大突破，越来越多的研究表明，肠道微生物群与宿主稳态密切相关<sup>[45]</sup>。DCM 患者与健康人在肠道菌群上存在客观差异，“肠-心轴”概念的提出也为本病的治疗提供了全新的干预靶点。各种疗法可通过调节肠道菌群结构及其代谢产物，从而改善心肌细胞能量代谢障碍、抑制炎症反应及氧化应激、延缓心肌纤维化，保护心肌细胞、减少凋亡，给 DCM 患者带来较大的临床获益<sup>[46]</sup>。目前以肠道 FMT、益生菌补充、中药干预等为代表的各种微生物相关治疗手段已在临床上获得一定成效（图 1）。

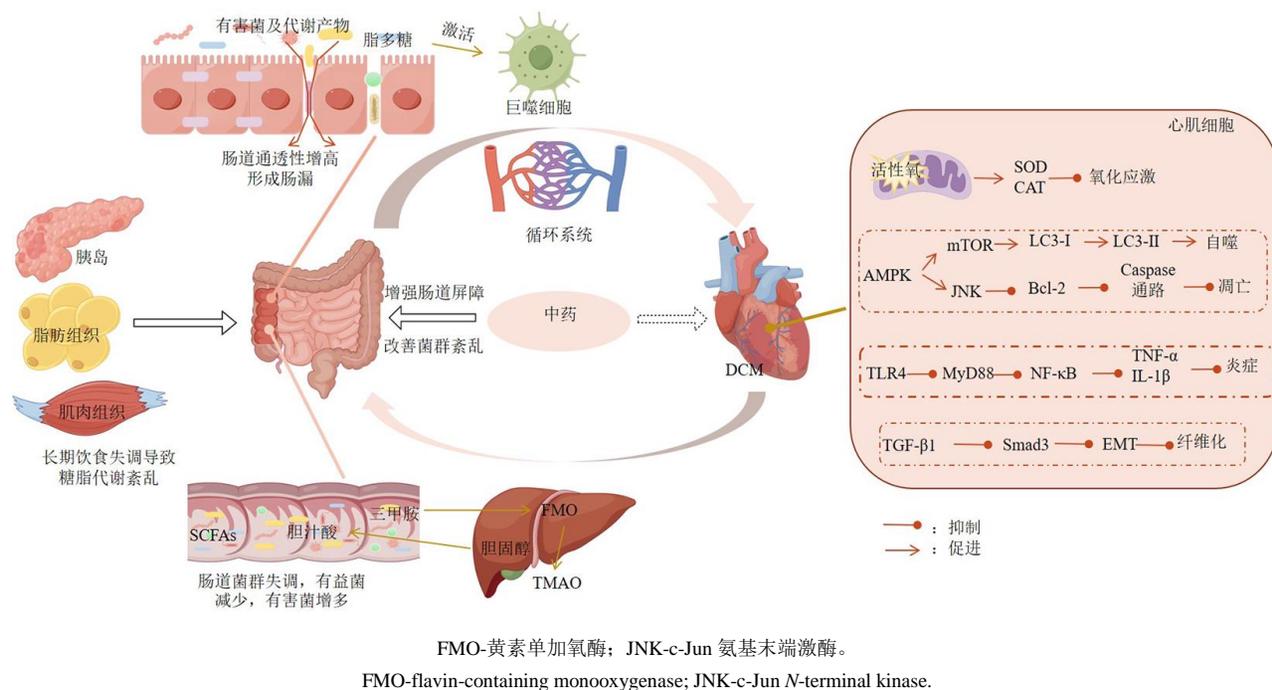


图 1 中药调节肠道菌群失调改善 DCM 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine regulating intestinal flora to improve DCM

其中，FMT 作为重建肠道菌群的方式之一，已成为靶向重建肠道微生物群系的有效手段，并已衍生出洗涤菌群移植（washed microbiota transplantation, WMT）、选择性菌群移植（selective microbiota transplantation, SMT）等多种方式，在提高安全性的同时并未降低有效性<sup>[47]</sup>。但目前 WMT 用于临床治疗时仍对受体状态、治疗策略等方面存在要求，且每次治疗剂量需以足量为前提，因此提高 WMT 重建的疗效仍是亟待解决的关键问题。而

SMT 由于其可选择特定菌株组成的菌群移植的特点，目前被广泛用于消化道、生殖道、皮肤等各种肠内外部位<sup>[48]</sup>，但由于其目前仍处于研发阶段，因此未来应积极探索更加具有治疗价值的新型益生菌株，明确菌群代谢产物影响各器官的作用机制，为后续菌群重建、菌群代谢产物移植提供更加坚实可靠的理论基础，进一步提高其有效性及安全性，从而推动微生物群系研究技术的飞速发展。

尽管目前已证实中药可通过多种途径调节肠道

菌群，发挥对心肌细胞的保护作用，但也存在诸多不足：（1）中药及其组方有效成分繁多，尽管部分药物已明确在调节肠道菌群方面具有显著疗效，但其发挥作用的具体成分或浓度尚未明晰，因此需要对药物进行深入的分子机制研究，确保药物发挥作用时的肯定性与一致性，为药物质量控制提供基础数据支持，为进一步研发新药提供理论依据；（2）目前对中药干预肠道菌群延缓 DCM 的机制研究仍主要局限于动物实验，缺乏临床实验数据。因此，未来应结合生物信息学、代谢组学、蛋白组学等多组学整合系统研究方法，联系现代分子生物学与中医辨证论治设计相关临床试验，扩大样本量，加大后续研究的广度及深度，建立更加全面、准确的药物数据库；（3）目前仍缺乏对 DCM 患者肠道菌群特征进行定量及定性的分析，DCM 患者肠道菌群种类、丰度及代谢产物均与健康人存在差异，因此仍需进一步检测 DCM 患者肠道菌群不同，监测药物在肠道菌群中的代谢过程，深入研究肠道菌群组学与中药在 DCM 防治中的关联，为 DCM 临床治疗提供全新的思路和策略，使中药在 DCM 管理中发挥更大的优势。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Rubler S, Dlugash J, Yucooglu Y Z, *et al.* New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6): 595-602.
- [2] Wang M R, Li Y S, Li S, *et al.* Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 851941.
- [3] Kitai T, Tang W H W. Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(1): 85-91.
- [4] Bugger H, Abel E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 660-671.
- [5] Avagimyan A, Popov S, Shalnova S. The pathophysiological basis of diabetic cardiomyopathy development [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(9): 101156.
- [6] Qin J J, Li R Q, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [7] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
- [8] Zhou B L, Yuan Y T, Zhang S S, *et al.* Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575.
- [9] Ahmad A, Yang W W, Chen G F, *et al.* Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226372.
- [10] Yang T, Santisteban M M, Rodriguez V, *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331-1340.
- [11] 陈茜, 薛勇, 宋晓峰, 等. 糖尿病及糖尿病心血管并发症患者肠道菌群的特征 [J]. *微生物学报*, 2019, 59(9): 1660-1673.
- [12] Chong C R, Clarke K, Levelt E. Metabolic remodelling in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 422-430.
- [13] Zhang Y F, Gu Y Y, Ren H H, *et al.* Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTe study) [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 5015.
- [14] 高文静. 黄芪囊泡样纳米颗粒的药效学初步研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [15] Tawulie D, Jin L L, Shang X, *et al.* Jiang-Tang-San-Huang pill alleviates type 2 diabetes mellitus through modulating the gut microbiota and bile acids metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154733.
- [16] Cao Y, Yao G W, Sheng Y Y, *et al.* JinQi Jiangtang Tablet regulates gut microbiota and improve insulin sensitivity in type 2 diabetes mice [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 1872134.
- [17] Sun S S, Wang K, Ma K, *et al.* An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1): 3-14.
- [18] Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed H S, *et al.* The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 175-182.
- [19] 张成英, 杨翠, 陈少军. 归脾汤加减治疗慢性心力衰竭的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(9): 1664-1668.
- [20] Fan X J, Zhang Y Y, Song Y, *et al.* Compound Danshen Dripping Pills moderate intestinal flora and the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in alleviating cognitive dysfunction in type 2 diabetic KK-Ay mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154656.
- [21] Qi Y, Liu W Z, Yan X F, *et al.* Tongxinluo may alleviate inflammation and improve the stability of atherosclerotic plaques by changing the intestinal flora [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 805266.
- [22] 李琳, 曾逸笛, 叶家豪, 等. 基于益气养阴法探讨参麦注射液调控肠道菌群-TMAO-炎症轴防治慢性心力衰竭的思路与策略 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(7): 1258-1262.

- [23] 辛来运. 健脾益心方治疗心衰心脾两虚证的临床疗效评价及对心衰大鼠肠道菌群和炎症反应的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [24] Huang Y L, Xiang Q, Zou J J, *et al.* Zuogui Jiangtang Shuxin Formula ameliorates diabetic cardiomyopathy mice via modulating gut-heart axis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1106812.
- [25] Song X, Liu L, Peng S W, *et al.* Resveratrol regulates intestinal barrier function in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice [J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(3): 1205-1215.
- [26] Gu J F, Su S L, Guo J M, *et al.* The aerial parts of *Salvia miltiorrhiza* Bge. strengthen intestinal barrier and modulate gut microbiota imbalance in streptozocin-induced diabetic mice [J]. *J Funct Foods*, 2017, 36: 362-374.
- [27] Wang Y, Liu H Y, Zheng M Y, *et al.* Berberine slows the progression of prediabetes to diabetes in zucker diabetic fatty rats by enhancing intestinal secretion of glucagon-like peptide-2 and improving the gut microbiota [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 609134.
- [28] Zhou G F, Jiang Y H, Ma D F, *et al.* Xiao-qing-long Tang prevents cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and the development of heart failure with preserved ejection fraction in rats by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9637479.
- [29] 卢永康, 陈窈圆, 庄贤勉, 等. 基于调节肠道菌群失衡的四君子汤干预心力衰竭大鼠机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(4): 81-87.
- [30] 汪舒云, 谢曼丽, 孙可向, 等. 参苓白术散对大肠癌移植瘤模型小鼠化学疗法后肠道黏膜屏障的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(4): 57-64.
- [31] Jones R M, Neish A S. Redox signaling mediated by the gut microbiota [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 105: 41-47.
- [32] Li X W, Chen H P, He Y Y, *et al.* Effects of rich-polyphenols extract of *Dendrobium loddigesii* on anti-diabetic, anti-inflammatory, anti-oxidant, and gut microbiota modulation in db/db mice [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3245.
- [33] Du Z Y, Wang J L, Lu Y Y, *et al.* The cardiac protection of Baoyuan Decoction via gut-heart axis metabolic pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153322.
- [34] Zhang W J, Su W W, Li P B, *et al.* Naoxintong capsule inhibits the development of cardiovascular pathological changes in *Bama* minipig through improving gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1128.
- [35] Feng J F, Tang Y N, Ji H, *et al.* Biotransformation of *Dioscorea nipponica* by rat intestinal microflora and cardioprotective effects of diosgenin [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4176518.
- [36] Ke X B, You K, Pichaud M, *et al.* Gut bacterial metabolites modulate endoplasmic reticulum stress [J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 292.
- [37] Sun S Q, Yang S, An N N, *et al.* *Astragalus* polysaccharides inhibits cardiomyocyte apoptosis during diabetic cardiomyopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111857.
- [38] Li X Y, Shen L, Ji H F. *Astragalus* alters gut-microbiota composition in type 2 diabetes mice: Clues to its pharmacology [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 771-778.
- [39] Wang J Y, Chen P W, Cao Q Y, *et al.* Traditional Chinese medicine ginseng Dingzhi Decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9205908.
- [40] Wang X, Chen X X, Zhou W Q, *et al.* Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 708-722.
- [41] Shi J, Zhao Q, Hao D D, *et al.* Gut microbiota profiling revealed the regulating effects of salidroside on iron metabolism in diabetic mice [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1014577.
- [42] Yang J J, Song J Y, Zhou J D, *et al.* Functional components of Chinese rice wine can ameliorate diabetic cardiomyopathy through the modulation of autophagy, apoptosis, gut microbiota, and metabolites [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 940663.
- [43] 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.
- [44] 杨天舒. 鹿芪颗粒改善肠道菌群及其代谢产物 TMAO 延缓心室重构的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [45] 程安然, 王钰滢, 华健, 等. 黄芪-葛根药对治疗糖尿病心肌病的理论探讨 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7853-7861.
- [46] 孟祥慧, 张伯礼, 李玉红, 等. 中药基于 Nrf2/ARE 通路改善糖尿病心肌病的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 250-260.
- [47] 陆高辰, 张发明. 肠道菌群重建的层次及其核心介入途径 [J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(5): 582-593.
- [48] Hoffmann D, Palumbo F, Ravel J, *et al.* Improving regulation of microbiota transplants [J]. *Science*, 2017, 358: 1390-1391.