

基于“心合小肠”探讨肠道菌群与糖尿病性心肌病的关系

吕超^{1,2} 袁鹏^{1,2} 朱峰^{1,2} 马治^{1,2} 李慧慧^{1,2} 齐新²

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2. 天津市人民医院心脏科, 天津 300121)

摘要 糖尿病性心肌病(DCM)是影响糖尿病患者寿命的重要原因,但其特异性治疗方法尚处于探索阶段。“心合小肠”理论为中医学重要基础理论之一,心与小肠互为表里,经络相通,生理、病理上相互影响,与现代医学所证实的肠道菌群与DCM发生发展密切相关理论相契合。肠道菌群影响营养物质吸收和有害代谢产物排出,其异常情况会引起DCM患者小肠分清别浊功能受损,从而导致心血不足、心脉不通。中药具有多靶点效应,其进入肠道后与肠道菌群之间的作用可能成为认识DCM防治效应机制的突破口。

关键词 糖尿病性心肌病;胃肠道微生物组;心合小肠

中图分类号 R587.2 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)08-0052-03

基金项目 天津市科委慢性疾病预防科技重大专项(16ZXMJYS00060);天津中医药大学中西医结合学院2019年度研究生创新基金(ZXYCXLX201917)

近年来糖尿病患病率逐年上升,流行病学调查显示目前全球约有4.25亿糖尿病患者,预计到2045年这一数字将达到7亿^[1]。糖尿病最大的危害在于可导致多个器官慢性进行性损害,糖尿病并发心血管疾病为临床常见并发症,也是导致患者死亡的主要原因^[2]。糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病常见的并发症之一,其发病机制尚未完全明确,目前认为是以糖尿病引起的糖脂代谢紊乱为发病基础,导致氧化应激增强,炎症通路被激活后损伤心肌细胞,造成病理性心肌重构,心脏舒张及收缩功能障碍。DCM主要病理改变为心肌细胞肥大、间质纤维化及心肌脂质蓄积,病变过程经历由早期舒张功能障碍逐渐到收缩功能障碍,最终形成临床心力衰竭^[3]。国内外流行病学调查证实,糖尿病患者排除其他危险因素影响的情况下,心力衰竭的发生风险增加2~5倍^[2,4]。虽然现代医学认识DCM有近50年,但其特异性治疗方法仍处于探索阶段,多种传统降糖药在降低血糖的同时并未能降低心血管事件的发生率,如磺酰脲类及噻唑烷二酮类等^[5-6]。中医学在整体观念防治糖尿病并发症方面拥有较为丰富的经验。

“心合小肠”源于中医藏象基础理论,早在《黄帝内经·灵枢》便有记载:“心合小肠,小肠者,脉其应。”合有相合之意,指出了心与小肠互为表里的内在联系。

近年来研究发现肠道菌群与DCM的发生密切相关^[7-8],一方面是对“心合小肠”中医经典理论的重要科学阐释,另一方面提示从调节肠道菌群论治DCM的可能。笔者立足于“心合小肠”理论,探索肠道菌群与DCM的关系,为调节肠道菌群论治DCM提供理论依据。

1 心合小肠的理论依据

“心合小肠”指心与小肠互为表里,二者关系主要体现在经络循行、生理功能及病理状态。在经络上,小肠与心存在络属关系,手太阳小肠经属小肠络心,手少阴心经属心络小肠。在生理功能上,心主血脉,心脏不停跳动,通过经脉将血液运输至小肠,发挥营养和滋润作用,以维持小肠的正常生命活动;小肠泌清别浊,吸收水谷精微和津液,通过脾的运化功能,上输营养物质至心脏以维持其功能。因此,二者相互为用,心为小肠行濡养之功,小肠为心司化气之权。在病理上,心经实火,可移热于小肠,小肠有热又可上熏于心,此外,小肠有恙,化物失职,水谷精微不生,日久可出现心脉不通及心血不足之症。

2 “心合小肠”理论为治疗DCM提供新思路

2.1 “心合小肠”功能正常是气血调和的重要条件 心与小肠经络相连,互为表里,生理上相互依赖,病理上相互影响。《中西汇通医经精义·脏腑之官》曰:“小肠中所受盛者,只是食物,乃阴质也。饮主化气,食主化血,食物在小肠,皆化为液以出于连网遂上奉

心而生血,所以小肠为心之腑,乃心所取材处也。”小肠居于胃之下,受盛胃中水谷而分清别浊,所化之清者在小肠气化作用下可被吸收为人体可利用的精微物质,浊者可由此渗于前流入膀胱,浊之糟粕可归于后转入大肠。就饮食物进入体内后消化吸收过程而言,“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精”(《素问·经脉别论》),胃主受纳腐熟水谷,小肠与胃相连,承胃之下,水谷精微及津液有赖于小肠的消化吸收,小肠属腑,上接幽门与胃相连,下接阑门与大肠相连,受盛化物是其基本生理功能。只有小肠化物的功能正常,才可将食物化生为水谷精微,上输于脾,小肠与脾胃相互配合,完成升清降浊,构成机体升降之枢,将精微物质经脾气上输于心,心化血以养心脉。

《诸病源候论·心痛病诸候》记载“心痛而多唾者,停饮乘心之络故也。停饮者,水液之所为也。……小肠,心之腑也,其水气下行于小肠,为溲便,则心络无有停饮也。……若冷热相乘,致脏腑不调,津液水饮停积,上迫于心,令心气不宣畅,故痛而多唾也。”若小肠失去泌别清浊之功,则会出现清者不升,浊者不降,精微不生,心失所养;糟粕不降,浊者入血则生痰浊、瘀血等病理产物,心脉不通。这与DCM病机相似。中医虽无DCM这一病名,但根据其临床证候表现,可认为其辨证属虚实夹杂、消渴日久:一者耗气伤阴,心脉不足,气血生化乏源;二者病久入络,血脉瘀滞,影响气血运行。病机示意图见图1。

2.2 肠道菌群失衡与DCM相关性探讨 肠道菌群是微生物与人体共同进化、相互依存的产物,其构成受到遗传、地域和饮食等多方面因素影响。饮食物进入消化道后,在小肠里停留时间最长,在功能上可帮助宿主消化吸收食物的营养物质,代谢产生有毒废物排出体外。部分营养物质吸收过程,肠道菌群的参与甚至是不可或缺的,如膳食纤维有赖于肠道菌群中拟杆菌等分解后吸收,短链脂肪酸、维生素及部分无机盐离子的吸收也需要肠道菌群参与。可见肠道菌群对饮食物代谢过程与中医学小肠主化物的生理功能相契合。

人体肠道寄居着大量以细菌为主的微生物,正常情况下,菌群组成及其代谢产物之间维持着复杂的动态平衡^[9]。当宿主环境改变时可影响到肠道菌群组成,引起肠道内环境失衡,条件致病菌增多,通过多种途径形成或加重疾病。近年来研究发现,肠道菌群失调在糖尿病及其并发症的发生发展中发挥着重要作用^[10-12]。肠道菌群与DCM发生发展存在紧密而又复杂的联系:首先,肠道菌群全程调控游离脂肪酸代谢,促进氧化应激反应^[13];再者,菌群代谢形成的短链脂肪酸降低可显著增加胰岛素抵抗^[14];同时,长期菌群结构紊乱必然造成大量有害代谢产物

增多,炎症因子透过受损的肠壁进入血液,形成内毒素血症^[15]。这些都是DCM的加速发展因素。研究表明在DCM小鼠体内,肠道屏障功能及菌群的组成发生较大改变,其中有益菌罗伊氏乳杆菌及异杆菌属丰度降低,而致病菌瘤胃球菌属、狄氏副拟杆菌、多尔氏菌及梭状杆菌数量增加^[16]。病理示意图见图1。

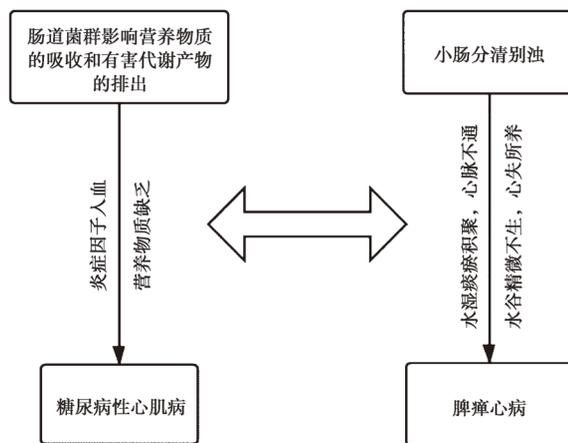


图1 “心合小肠”理论阐释DCM与肠道菌群的关系

2.3 基于“心合小肠”调节肠道菌群治疗DCM 肠道菌群和DCM的关系与“心合小肠”理论有诸多相通之处。小肠主液,中医认为液在人体内流动性小,浊而稠,灌注于脏腑(心)、骨节、脑、髓等器官,起濡养作用。津液以水为主体,富含丰富的营养物质,对滋养机体、化生血液、调节阴阳平衡、排泄废物等功能具有重要影响。小肠有恙,则不能濡养心脉,心之气血生化乏源;小肠不能主液,则易生病理有形之痰饮水湿,阻滞心脉。肠道菌群不仅能调节营养物质的吸收,在病理状态下,可产生多个损害心血管系统的产物,如氧化三甲胺、内毒素等。氧化三甲胺是由肠道菌群代谢膳食中胆碱和L-肉碱产生的,研究发现较高浓度的血浆氧化三甲胺为糖尿病患者心血管不良事件的独立危险因素^[17]。肠道菌群主要由革兰氏阴性菌组成,因此肠道菌群的失衡常伴随着细菌内毒素及促炎因子进入循环系统。DCM以慢性心肌炎症为特征,血液循环中促炎因子的增加可导致心肌细胞凋亡及间质纤维化,从而影响心脏功能^[18]。

肠道菌群恒动性、整体性的特点是中医理论平衡观、整体观的重要体现。肠道菌群动态平衡在维持人体健康中起着至关重要的作用,也是中医学阴阳平衡观念的重要体现。“阴平阳秘,精神乃至”,而一旦这种平衡被打破,则导致阴阳失调,出现病态。在DCM患者体内,肠道菌群组成及数量在疾病早期便已出现较大改变,导致菌群代谢产物进入血液引发一系列免疫炎症反应,出现心肌损伤;同时,心力衰竭的不断加重又可进一步恶化肠道菌群丰度,形成恶性循环。这

是对心与小肠经络相连、血气相通的重要科学阐释,若是以调节肠道菌群为切入点治疗DCM,便可打破这种恶性循环,为治疗DCM提供了有效手段。

中药汤剂多以口服方式进入人体,离不开肠道菌群的代谢转化作用。肠道菌群与中药成分之间存在相互作用,一方面肠道菌群可对中药成分进行分解代谢形成活性物质,另一方面中药成分可调节肠道菌群恢复其稳态。近年来,针对DCM与肠道菌群的研究日益增多,为通过调节肠道菌群防治DCM提供了新思路^[19]。随着中医药的发展,中药治疗DCM的优势逐渐凸显,中药进入肠道后与肠道菌群之间的作用可能是认识效应机制的突破口。

3 结语

心与小肠在经络上相互联系,生理上相互为用,病理上相互影响。现代医学研究发现肠道菌群与DCM存在密切联系,丰富了中医“心合小肠”这一经典理论的科学依据,同时提示调节肠道菌群是防治DCM的有效手段。中药与肠道菌群的相互作用可打破DCM与肠道微生态之间的恶性循环,为DCM的防治提供了新思路。

参考文献

- [1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas : Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138 : 271.
- [2] FERRINI M, JOHANSSON I, ABOYANS V. Heart failure and its complications in patients with diabetes : Mounting evidence for a growing burden[J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26 (2_suppl) : 106.
- [3] 刘红霞, 戚本玲, 刘丽华. 脂毒性在糖尿病心脏病发病机制中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36 (5) : 406.
- [4] 李杰, 王磊. 硫酸辛对糖尿病心脏病患者心率变异性及心功能的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33 (7) : 653.
- [5] RUBLER S, DLUGASH J, YUCEOGLU Y Z, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. Am J Cardiol, 1972, 30 (6) : 595.
- [6] SEFEROVIĆ P M, COATS A J S, PONIKOWSKI P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22 (2) : 196.
- [7] YANG G, WEI J, LIU P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases[J]. Metabolism, 2021, 117 : 154712.
- [8] ZHANG S, CAI Y, MENG C, et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 172 : 108645.
- [9] WU J, WANG K, WANG X, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases[J]. Protein Cell, 2021, 12 (5) : 360.
- [10] HUANG Y, WANG Z, MA H, et al. Dysbiosis and implication of the gut microbiota in diabetic retinopathy[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11 : 646348.
- [11] GRADISTEANU PIRCALABIORU G, CORCIONIVOSCHI N, GUNDOGDU O, et al. Dysbiosis in the development of type I diabetes and associated complications : from mechanisms to targeted gut microbes manipulation therapies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (5) : 2763.
- [12] SNELSON M, DE PASQUALE C, EKINCI E I, et al. Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35 (3) : 101507.
- [13] RACHEK L I. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 121 : 267.
- [14] ZHAO L, ZHANG F, DING X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. Science, 2018, 359 (6380) : 1151.
- [15] COHEN L J, ESTERHAZY D, KIM S H, et al. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules[J]. Nature, 2017, 549 (7670) : 48.
- [16] YANG Y, ZHAO M, HE X, et al. Pyridostigmine protects against diabetic cardiomyopathy by regulating vagal activity, gut microbiota, and branched-chain amino acid catabolism in diabetic mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 12 : 647481.
- [17] WINTHER S A, ØLLGAARD J C, TOFTE N, et al. Utility of plasma concentration of trimethylamine N-oxide in predicting cardiovascular and renal complications in individuals with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 42 (8) : 1512.
- [18] JIN L, DENG Z, ZHANG J, et al. Mesenchymal stem cells promote type 2 macrophage polarization to ameliorate the myocardial injury caused by diabetic cardiomyopathy[J]. J Transl Med, 2019, 17 (1) : 251.
- [19] ZHENG Y, DING Q, WEI Y, et al. Effect of traditional Chinese medicine on gut microbiota in adults with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis[J]. Phytomedicine, 2021, 88 : 153455.

第一作者:吕超(1994—),男,博士研究生在读,主要从事中医药防治心血管疾病研究。

通讯作者:齐新,医学硕士,主任医师,博士研究生导师。qixinx2011@126.com

收稿日期:2021-04-05

编辑:傅如海 蔡强