

本文引用: 陈倩, 唐子淇, 丁银元. 肠道菌群影响代谢性疾病血管钙化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(3): 194-201. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.03.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-03-0194-08

肠道菌群影响代谢性疾病血管钙化的研究进展

陈倩, 唐子淇, 丁银元

重庆医科大学脂质研究中心 脂糖代谢性疾病重庆市重点实验室, 重庆市 400016

[专家简介] 丁银元, 北京大学博士, 重庆医科大学特聘教授, 博士研究生导师, 重庆市海外高层次人才, 曾任美国得克萨斯大学西南医学中心研究助理教授。担任中国病理生理学会第九届动脉粥样硬化专业委员会委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会理事、《中国动脉硬化杂志》第七届编委等学术职务。主要研究方向为糖脂代谢调控及糖脂代谢紊乱性疾病的机制研究。主持国家自然科学基金面上项目1项、重庆市自然科学基金等省部级项目2项, 曾获重庆市“留创计划”项目资助。以第一作者(含共同)或通信作者在 *Advanced Science*、*EBioMedicine*、*Elife*、*Science Signaling* 等国际高水平杂志发表多篇论文, 获美国专利1项。担任 *Journal of Physiology*、*Medcomm* 等近十种SCI期刊审稿人。



[摘要] 肠道菌群参与调节宿主免疫、消化、肠道内分泌系统功能, 且通过代谢产物影响宿主神经信号传导及营养物质代谢。血管钙化是指磷酸钙在血管壁沉积, 可继发于慢性肾病、动脉粥样硬化、糖尿病及骨质疏松症等代谢性疾病。近二十年研究表明, 肠道菌群的组成和功能改变及其代谢产物与上述代谢性疾病血管钙化的发生存在密切联系。文章针对肠道菌群的作用及其机制进行综述。

[关键词] 肠道菌群; 血管钙化; 慢性肾病; 动脉粥样硬化; 糖尿病; 骨质疏松症

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in the influence of the gut microbiota on metabolic disease-related vascular calcification

CHEN Qian, TANG Ziqi, DING Yinyuan

Centre for Lipid Research & Chongqing Key Laboratory of Metabolism on Lipid and Glucose, Chongqing Medical University, Chongqing 400016

[ABSTRACT] The gut microbiome actively regulates host immunity, digestive processes, and the function of the intestinal endocrine system. Additionally, it modulates host neural signal transmission and nutrient metabolism through metabolite generation. Vascular calcification involves the deposition of calcium phosphate in blood vessel walls, secondary to metabolic disorders such as chronic kidney disease, atherosclerosis, diabetes, and osteoporosis. Recent research spanning the past two decades has indicated a close correlation between shifts in the composition and functionality of the gut microbiota, along with its metabolites, and the onset of metabolic disease-related vascular calcification. This paper presents a comprehensive review of the roles and mechanisms of the gut microbiota in this context.

[KEY WORDS] gut microbiota; vascular calcification; chronic kidney disease; atherosclerosis; diabetes mellitus; osteoporosis

钙化是指在组织或细胞内羟基磷灰石结晶沉积的过程, 分为生理性钙化和病理性钙化。生理性钙化通常发生在骨骼中, 以维持骨骼的正常强度和

结构。相反, 病理性钙化发生在动脉血管、肺、肾脏等多部位, 可导致器官或组织功能异常, 其形成原因与多种因素有关, 包括钙(Ca)或磷酸盐(Pi)代谢

[收稿日期] 2024-03-26

[修回日期] 2024-06-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82270854); 重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0408)

[作者简介] 陈倩, 硕士研究生, 研究方向为糖脂代谢紊乱与动脉粥样硬化, E-mail: c2214046852@163.com。通信作者丁银元, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为糖脂代谢紊乱与动脉粥样硬化, E-mail: yinyuanding@cqmu.edu.cn。

失调、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的成骨/软骨分化、氧化应激、炎症、铁稳态失衡等^[1]。发生在血管的病理性钙化是一种主动过程,常继发于慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、糖尿病(diabetes mellitus, DM)和骨质疏松症(osteoporosis, OP)等代谢性疾病。深入开展血管钙化(vascular calcification, VC)的发病机制研究,对临床预防和逆转 VC 并减少代谢性疾病并发症的发生具有十分重要的意义^[1]。

肠道微生物群是指宿主肠道内存在数量庞大的微生物群,可达到 10~100 万亿种,包括细菌、病毒、真菌和蠕虫等^[2]。其中,肠道菌群参与调控宿主多项生理功能,在维持肠道功能稳态、抵御外部病原体等侵袭、调节免疫反应中扮演着多重角色。近年来,研究^[2-6]发现肠道菌群及其代谢物如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)、胆汁酸(bile acid, BA)及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等,影响宿主代谢性疾病(例如 CKD、As、DM 和 OP)的发病和进展及 VC 的形成。肠道菌群在宿主内不断进化,并在外部环境(包括抗生素滥用及饮食在内等多种因素)影响下发生变化,当其数量和比例失衡,出现“生态失调”时,可促进代谢性疾病 VC 的形成和发展。在本综述中,我们将介绍肠道菌群的特征和相关代谢物,以及肠道菌群影响代谢性疾病 VC 的最新研究进展。

1 肠道菌群与宿主代谢调节

肠道菌群被认为是调节宿主健康的关键因素之一。肠道菌群可产生多种代谢物,通过与宿主细胞上受体结合,调节宿主能量稳态、糖脂代谢、免疫系统,影响肠道及远处器官(如肝脏、脂肪、肌肉和大脑)的生理功能。主要包括三大类代谢物^[2]:(1) SCFA。除了少部分来源于食物,大多数 SCFA 在盲肠和大肠由厌氧微生物发酵而成^[7],拟杆菌门主要产生乙酸盐,而厚壁菌门主要产生丁酸盐。(2)胆汁酸代谢产物。肝脏中的胆固醇合成胆汁酸,随后运输到肠道被肠道菌群代谢形成多种代谢产物。研究表明厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门菌群能促进胆汁酸代谢,发挥抗高脂血症的作用^[8]。(3) TMAO。TMAO 不仅可以从食物中直接摄取,食物中的胆碱还可在结肠通过厚壁菌和变形杆菌等代谢

转化成 TMAO^[2]。

肠道菌群失调可导致慢性疾病如肥胖、DM、脂肪肝变性、炎症性肠道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)和肿瘤的发生^[2]。重症炎症性肠病患者肠道中检测到肠杆菌科菌群丰度明显增加^[9]。也有研究认为,上述疾病与产生 SCFA(丙酸酯和丁酸酯)的细菌数量减少有关^[7]。LPS/病原体相关分子模式是最典型的引起炎症反应的信号通路,通过 LPS 激活特异性模式识别受体对外来物质发出防御反应的信号^[10]。胆汁酸通过激活多种受体调控上皮细胞增殖、基因表达、物质和能量代谢,这些受体包括维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)、孕烷 X 受体、组成雄烷受体、法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、G 蛋白偶联受体 5(G-protein coupled receptor 5, GPCR5/TGR5)。此外,氨基酸代谢产物可与芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)结合并激活下游信号转导,参与调控免疫和炎症相关基因的转录^[11]。

2 血管钙化形成的病理生理机制

VC 是衰老导致血管结构和功能变化的主要结果,也是一种极其普遍且复杂的生物过程^[1]。VC 发生的病理生理机制主要包括以下几点^[12]:(1)钙磷代谢改变、钙化和矿化抑制剂的缺失、VSMC 的成骨分化、基质囊泡产物促进磷酸钙沉积、凋亡体或坏死碎片释放形成的磷灰石成核、矿物质稳态异常导致磷酸钙羟基磷灰石沉积、骨重塑促进异位矿化和成核复合物形成、基质降解或修饰。(2)慢性炎症、内质网应激、线粒体功能障碍、铁稳态、程序性细胞死亡以及其他细胞代谢改变促进上述过程发生^[13-14]。炎症反应能够促进 VSMC 成骨分化,同时通过多种途径调节矿化过程^[14]。内质网应激对 VC 发生发展也至关重要,三种内质网未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)途径在 VSMC 转化过程中发挥重要作用^[15],分别是肌醇需求酶 1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)/X-框结合蛋白 1(X-box binding protein 1, XBP1)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/真核生物翻译起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)/转录激活因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)及 PERK/eIF2 α /ATF6 信号转导通路。

3 肠道菌群影响代谢性疾病血管钙化的发生

代谢性疾病是一类由遗传或环境因素导致体内代谢过程异常引起的疾病,包括 CKD、As、T2DM、OP 等疾病。近年来研究表明,肠道菌群构成及菌群代谢异常可改变肠道屏障功能,通过肠道菌群-FXR 轴、肠道菌群-宿主-免疫轴等方式,影响代谢性疾病的发生发展。大量流行病学数据表明,慢性代谢性疾病患者患心血管疾病的风险增加,其中 VC

可作为其死亡率的重要预后指标。近年来关于代谢性疾病与肠道菌群的研究较多,同时也有文献相继报道肠道菌群在代谢性疾病相关 VC 形成中发挥着重要作用^[16],然而在 PubMed 数据库中检索肠道菌群和各类代谢性疾病 VC 的相关文献不足 50 篇,这同时意味着此方面具有较大的研究前景。在表 1 中对比了不同代谢性疾病 VC 与肠道菌群的作用机制,下文将详述这些作用机制。

表 1. 肠道菌群影响不同代谢性疾病血管钙化形成的作用机制对比

Table 1. Comparison of the mechanisms by which the gut microbiota affects vascular calcification formation in different metabolic diseases

异同点	慢性肾病血管钙化	动脉粥样硬化血管钙化	2 型糖尿病血管钙化	骨质疏松症血管钙化
相同点	肠道菌群组成失调(有益菌种减少,有害菌种增加); 肠道菌群代谢紊乱(代谢产物异常激活受体促进钙化形成或经肠瘘进入体循环诱发全身炎症)			
不同点	出现高磷血症和低钙血症; 激活 VDR/CLDN3 信号通路; 诱发尿毒症	胆汁酸排泄障碍出现高胆 固醇血症; 异常代谢产物激活炎症通 路调节胆固醇和甾醇代谢	肠道脆弱拟杆菌分泌 TMCA 促进巨噬细胞 M1 型极化和 VSMC 成骨分化	文献提示肠道菌群可 能通过影响 OP 进而 影响 VC 形成

注:CLDN3:紧密连接蛋白 3(claudin 3);TMCA:3,4,5-三甲氧基肉桂酸(3,4,5-trimethoxycinnamic acid)。

3.1 肠道菌群与 CKD 患者血管钙化形成

CKD 是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能异常,随着肾功能的持续损害,继而出现高磷血症、低钙血症和甲状旁腺功能亢进,VC 是 CKD 最常见并发症^[6]。肾脏排泄和重吸收功能障碍会扰乱机体代谢产物平衡,导致冠状动脉和/或其他外周动脉矿物质沉积^[14]。高磷血症和低钙血症会促进甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌,加速动脉血管壁钙沉积,同时刺激 VSMC 成骨/软骨基因表达上调,促进细胞从收缩表型向成骨/成软骨样表型分化。在氧化应激和炎症状态下,这些成骨细胞/成软骨样细胞主动诱导细胞凋亡,释放基质小泡(membrane vesicle, MV)作为钙化起始点,合成大量胶原蛋白,促进细胞外基质重塑^[17]。大量研究证实^[17-18],肠道菌群可通过多种途径影响成骨标志物表达并调节 VSMC 成骨分化。

CKD 伴 VC 患者通常存在不同程度的肠道菌群失调及代谢紊乱^[16, 19],CKD 动物模型也证实肠道菌群与 CKD 的 VC 形成具有明显相关性。CKD 大鼠血液中不动杆菌属与肠道微生物群呈正相关,血液中丰富的不动杆菌属可作为 CKD 及其伴随 VC 的潜在危险因素^[19]。此外,胆汁酸代谢产物与 CKD 进展密切相关^[20-21]。终末期肾病患者肠道瘤胃球

菌与迟缓埃格特菌含量明显增加,导致血清中的次级胆汁酸浓度升高^[20]。Hashimoto 等^[22]指出,石胆酸增加肠道钙和磷酸盐吸收,以维生素 D 受体-紧密连接蛋白 3(VDR-claudin 3, VDR-CLDN3)依赖的方式加重 VC。Miyazaki 等^[18]证明脱氧胆酸通过激活 ATF4 诱导 VSMC 成骨分化和矿化,并且这种作用可被 FXR 激动剂 PX20606 逆转。FXR 激活调节脂质代谢,抑制纤维化、炎症和氧化应激^[6]。转化生长因子 β 受体 1(transforming growth factor beta receptor 1, TGFβR1)/转化生长因子 β 活化激酶 1(transforming growth factor beta activated kinase 1, TAK1)通路也参与钙化过程,FXR 激活可阻断该通路激活,延缓血管内皮细胞和 VSMC 的 VC 形成^[23]。TMAO 通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体和核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号^[24],上调炎症基因表达促进 VC。Merion-Ribas 等^[25]发现单核细胞活化非特异性标志物可溶性 CD14 与 CKD 的 VC 严重程度呈正相关。

尽管如此,肠道菌群影响 CKD 患者 VC 形成的具体机制仍不清楚。目前认为,CKD 患者肠道异常诱发 VC 可能与尿毒症毒素^[25]、维生素 K 和

SCFA^[4]有关。肠道菌群通过肠道内蛋白质发酵产生对甲酚硫酸盐(p-cresol sulfate, P-CS)、吲哚酚硫酸盐(indoxyl sulfate, IS)和 TMAO^[24, 26], 这些尿毒症毒素都具有促炎作用。此外, 研究发现 CKD 患者肠道主要毒素生产菌群(迟缓埃格特菌、产气荚膜梭菌及艰难梭菌等)及产 TMAO 的变形菌的丰度显著升高^[20]。另一方面, CKD 患者还存在肠道菌群组成失调, 主要表现为保护性菌种(如乳酸杆菌^[25]、双歧杆菌^[20])减少, 导致抗炎因子和细胞保护分子(如 SCFA)合成降低。同时 CKD 引起肠道菌群组成和功能的变化, 损害肠道屏障功能, 导致肠瘘^[27], 引发细菌易位, 最终促发 CKD 并发全身性炎症。

靶向肠道菌群治疗可减轻肾损伤和 CKD 诱导的 VC 形成, 其作用机制及治疗方式选择尚有待进一步研究。

3.2 肠道菌群与 As 患者 VC 形成

VC 被认为是晚期 As 的标志^[28]。脂质沉积、巨噬细胞浸润和泡沫细胞形成启动 As 斑块形成^[28]。与之相反, 减轻炎症、调节脂质和葡萄糖代谢以及增加一氧化氮(nitric oxide, NO)生成是改善 As 的主要途径。VC 常好发于颈动脉、冠状动脉、近端和远端主动脉以及髂动脉, 内膜钙化是最常见形式。在炎症、细胞凋亡和氧化应激的刺激下, VSMC 分化为骨/软骨表型, 并上调骨/软骨形成标志物表达, 如 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、骨钙素(osteocalcin, OCN)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、II 型和 X 型胶原等, 促进微钙化形成, 从而减弱 As 斑块的稳定性^[29]。

肠道菌群主要通过三种方式影响 As 继发性 VC 形成:(1)调节胆固醇代谢。高胆固醇血症是 As 的独立危险因素, 可促进脂质积聚和斑块形成。胆固醇清除的主要途径是胆汁酸代谢, 肠道菌群可影响胆汁酸排泄, 促进 As 发生^[6]。(2)由肠道菌群产生的重要代谢产物(如 TMAO、胆碱、丙酸等)作用于特定受体(如 AhR、GPCR 等), 对 As 产生不同影响^[2]; TMAO 可通过调节胆固醇和甾醇代谢、激活血管内皮细胞炎症通路、诱导单核细胞损伤以促进 As 发生和发展^[30]。尽管回顾性研究^[31]表明 TMAO 可能不增加早期 As 的风险, 但血浆 TMAO 水平与 As 斑块不稳定性之间存在明显的相关性。TMAO 能促进巨噬细胞炎症或细胞外钙离子释放, 进而导致 As 斑块不稳定。此外, 肠杆菌科、黄杆菌属及大肠杆菌、志贺氏菌与血浆和粪便中的 SCFA 含量呈负相

关, 与血浆 LPS 水平呈正相关, 而外源性补充丙酸可通过重建肠道菌群改善 VC^[32]。(3)产生炎症反应。肠道菌群通过激活宿主免疫系统, 促进 As 发展并形成易损斑块^[33]。胆汁酸参与心血管疾病患者全身免疫的调节。已知 TGR5 和 FXR 在内的胆汁酸受体可在多种免疫细胞中表达, 如巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和自然杀伤 T 细胞等^[33]。TGR5 及 FXR 的激活可调节巨噬细胞炎症反应^[34]。Nesci 等^[35]认为, 除了抗炎作用外, FXR 激活还以 FXR-小异二聚体伴侣(FXR-small heterodimer partner, FXR-SHP)依赖的方式抑制 VSMC 增殖和迁移并增强斑块稳定性。此外, FXR 能够诱导 ATP 结合盒转运体 G5(ATP-binding cassette transporter G5, ABCG5)和 ABCG8, 促进胆固醇外排^[36]。

As 与 VC 联系密切, 靶向肠道菌群治疗可能有利于逆转 As 发展, 减少 VC 形成。

3.3 肠道菌群与 DM 患者 VC 形成

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的病理生理特征表现为胰岛素分泌相对不足和胰岛素抵抗。VC 是 T2DM 患者心血管死亡的独立因素, 迄今为止仍缺乏有效的治疗方法。T2DM 患者 VC 形成由过度促炎和成骨重编程介导, 高血糖导致的氧化应激、晚期糖基化终产物、Ca-Pi 晶体的形成、O-GlcN 酰化和内皮功能障碍为 VC 形成营造了有利环境。高糖会促进 VSMC 分化为成骨细胞样表型并分泌一系列骨相关蛋白。Boström 等^[37]发现骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)在 DM 中显著增加, 刺激 VC 发生, 同时在促钙化信号的刺激下, VSMC 和巨噬细胞凋亡增加并出现微钙化。

肠道菌群以及远端肠道的激素分泌能力可能参与血糖调节, T2DM 患者体内肠道菌群变化和 T2DM 的肠-肝轴调节异常也得到证实。肠道菌群主要通过代谢产物(SCFA、LPS、氨基酸代谢物等)影响宿主能量稳态、葡萄糖耐量、胰岛素敏感性、炎症以及内分泌, 参与 T2DM 发展^[3]。Sannna 等^[38]发现, SCFA 可通过结肠黏膜上的非酯化脂肪酸受体 2 调节血糖, 同时也可作为能量调节信号分子激活 GPCR41 和 GPCR43, SCFA 与 GPCR41 的结合能够促进酪酪肽产生, 抑制肠道蠕动并提高胰岛素敏感性; SCFA 与 GPCR43 结合可抑制炎症反应, 诱导胰高血糖素样肽 1 产生, 调节血糖稳态。LPS 是革兰氏阴性杆菌细胞壁主要活性成分, 当肠道屏障破坏后, 免疫细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)与细菌配体结合, TLR 信号传导会诱导白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子释放,使宿主进入代谢性炎症状态,促进胰岛素抵抗和T2DM发展^[10]。此外,肠道菌群产生的氨基酸代谢物,如硫酸吡啶酚的减少也能影响葡萄糖稳态^[39]。

另一方面,肠道菌群紊乱会导致T2DM发生^[3]。在T2DM早期未接受药物治疗的个体中,肠道菌群表现出产丁酸菌和嗜黏蛋白阿克曼氏菌丰度的减少以及具有促炎性细菌丰度的增加,补充该菌可改善小鼠肥胖、胰岛素抵抗和肠道通透性^[40]。具有产生SCFA的有益细菌属(如芽杆菌属、拟杆菌属、布劳特氏菌属、丁酸球菌属和褐藻菌属)已被证明可改善高脂肪饮食导致的肥胖和胰岛素抵抗^[41]。动物实验表明,丁酸盐通过增加能量消耗和改善线粒体功能,缓解高脂诱导的小鼠胰岛素抵抗^[40]。肠道菌群代谢功能异常也能导致胰岛素抵抗发生。拟杆菌、乳杆菌、双歧杆菌、梭状芽孢杆菌和消化链球菌等肠道厌氧菌能将芳香族氨基酸代谢为吡啶和酚类,这些代谢产物影响心血管疾病的发生和发展,例如吡啶丙酸与胰岛素敏感性有关,可降低糖尿病患病风险^[42]。Mishra等^[43]发现,肥胖小鼠和人类的微生物群乙醇胺代谢能力降低,导致乙醇胺在肠道内蓄积,诱导肠痿发生。乙醇胺水平升高可促进转录因子ARID3a与miRNA启动子结合并上调miR-101a-3p表达,进一步削弱肠道屏障并诱导肠道炎症和葡萄糖代谢异常^[43]。

值得注意的是,有研究表明肠道菌群紊乱与T2DM患者主动脉弓钙化(aortic arch calcification, AoAC)严重程度相关^[16]。16S rRNA基因测序分析发现,T2DM患者AoAC高分组肠道菌群生物多样性显著降低,芽孢杆菌类相对丰度增加,菌群失调指数显著升高;而T2DM患者AoAC低评分组丁酸盐产生菌丰度明显增加。普伐他汀通过激活肠道脆弱拟杆菌分泌3,4,5-三甲氧基肉桂酸(3,4,5-trimethoxycinnamic acid, TMCA)促进骨髓中巨噬细胞M1型极化和主动脉细胞的成骨分化,导致T2DM血管钙化的发生^[44]。尽管如此,特定肠道菌群以及肠道菌群紊乱如何影响T2DM患者VC形成并不清楚,靶向肠道菌群及其代谢产物在治疗DM同时是否可以减少DM患者VC发生尚有待进一步研究。

3.4 肠道菌群与OP患者VC形成

OP是一种以骨量低下、骨组织微结构损坏导致骨质疏松性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病。大量研究证明,OP中骨的丢失与主动脉、颈动脉和

腹主动脉钙化发生率增加密切相关,并由此产生了一个新的研究领域,称为钙化悖论。VC和OP有许多共同的危险因素和病理生理变化,如钙磷代谢功能障碍、激素失衡、慢性炎症和氧化应激^[45]。钙缺乏会刺激PTH分泌,反过来增强肠钙吸收、肾钙重吸收,随后骨骼释放钙和磷入血,加剧血管壁中羟基磷灰石晶体沉积。然而,VC过程和骨钙化过程之间存在显著差异。例如,成骨细胞依赖组织非特异性碱性磷酸酶(non-specific alkaline phosphatase, TNAP)来维持约90%的矿化能力,而VSMC发生钙化时对TNAP的依赖性很小,它主要通过骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/NF- κ B受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)/NF- κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)(NF- κ B配体受体激活剂)三联体分化成破骨细胞样细胞,从而在斑块内发生类似于骨重塑的病理变化^[46]。

肠道微生物组是骨骼和心血管健康的关键调节因子,肠道菌群改变可能通过骨-血管轴影响骨质疏松及VC的发生和进展^[47]。肠道菌群及其相关代谢物改变破骨细胞和成骨细胞的相对活性,影响骨代谢和骨量调节^[48]。Liu等^[49]研究发现,OP患者与健康人群的肠道菌群在组成和分布上存在显著差异。肠道菌群失调所引起的肠痿,导致LPS进入体循环,诱导细胞炎症因子大量释放,并借助血液循环与骨免疫细胞相互作用上调NF- κ B表达,促进破骨细胞分化,诱导骨关节炎和骨质流失发生。同时,NF- κ B信号通路激活也能诱导成骨细胞凋亡以及影响骨髓间充质干细胞的成骨迁移,最终导致OP发生^[50]。此外,TNF- α 、可溶性TNF受体2和IL-1 β 等促炎细胞因子水平升高与血浆中TMAO浓度呈正相关^[51]。Wang等^[52]研究证实,肠道菌群失调产生过量的TMAO能诱导氧化应激和加剧炎症反应,进而上调降钙素受体、TNF受体相关蛋白6、树突表达特异性7跨膜蛋白、酸性磷酸酶5和活化T细胞核因子1等破骨细胞相关蛋白表达,加速骨质流失。近年来随着对脑-肠-骨环路各环节的深入探究,发现肠道菌群通过化学信号(如乙酰胆碱和血清素)在大脑与肠道之间传递信息^[53],其形成的脑-肠-骨轴在OP的发生、发展中发挥关键作用^[54]。脑-肠信号可以通过单一或整合的形式直接或间接作用于骨骼,调节各类骨细胞(特别是成骨细胞和破骨细胞)的活性和数量,从而影响骨形成^[55]。

然而,目前尚无证据表明肠道菌群能直接影响OP患者VC形成。考虑到OP与VC的病理生理机

制之间存在许多相似性,肠道菌群对 OP 的影响机制可能也在肠道菌群-OP-VC 病理生理过程中发挥作用。

4 总结与展望

VC 是衰老和衰老相关疾病中常见的病理现象。肠道菌群与 VC 的研究目前主要集中在 CKD 和 As,多种肠道菌群代谢产物及相关受体已被证明通过参与钙磷代谢、VSMC 分化、胆固醇代谢及炎症

反应而影响 VC 形成。肠道菌群与 T2DM、OP 的相关研究较少,考虑到 VC 与骨钙化之间的相似性,研究肠道菌群与骨代谢之间的关系将为进一步阐明肠道菌群影响 VC 形成的作用机制提供参考。最近研究表明肠道菌群相关物质可能通过各种机制促进 VC 和血管病变,包括调节能量代谢、脂质代谢、炎症反应和细胞功能(图 1),但具体机制仍不清楚。总之,基于肠道菌群的靶向治疗在预防、诊断和治疗代谢性疾病 VC 形成和减少 VC 并发症方面具有很大的发展前景。

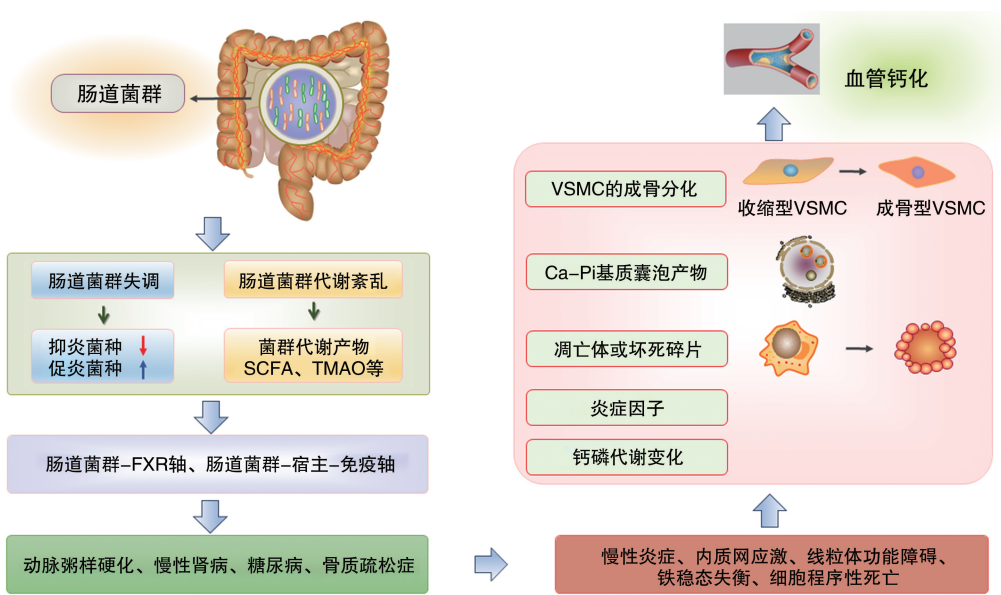


图 1. 肠道菌群-代谢性疾病-血管钙化作用机制图

Figure 1. A model of potential mechanisms of gut microbiota effect on vascular calcification in metabolic diseases

[参考文献]

[1] PAN W, JIE W, HUANG H. Vascular calcification: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. MedComm (2020), 2023, 4(1): e200.

[2] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. Gut, 2022, 71(5): 1020-1032.

[3] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(1): 55-71.

[4] BAO W H, YANG W L, SU C Y, et al. Relationship between gut microbiota and vascular calcification in hemodialysis patients[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2148538.

[5] CHEN Z, LV M, LIANG J, et al. Neuropeptide Y-mediated gut microbiota alterations aggravate postmenopausal osteoporosis[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(33): e2303015.

[6] WANG C, MA Q, YU X. Bile acid network and vascular calcification-associated diseases: unraveling the intricate connections and therapeutic potential[J]. Clin Interv Aging, 2023, 18: 1749-1767.

[7] SHEN W D, LIN X, LIU H M, et al. Gut microbiota accelerates obesity in peri-/post-menopausal women via Bacteroides fragilis and acetic acid[J]. Int J Obes (Lond), 2022, 46(10): 1918-1924.

[8] JIANG T, XU C, LIU H, et al. Linderæ radix ethanol extract alleviates diet-induced hyperlipidemia by regulating bile acid metabolism through gut microbiota[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 627920.

[9] LEE C, LEE S, YOO W. Metabolic interaction between host and the gut microbiota during high-fat diet-induced colorectal cancer[J]. J Microbiol, 2024, 62(3): 153-165.

[10] CRUDELE L, GADALETA R M, CARIELLO M, et al. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes[J]. EBioMedicine, 2023, 97: 104821.

[11] HEZAVEH K, SHINDE R S, KLÖTGEN A, et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity[J]. Immunity, 2022, 55(2): 324-340.

[12] 胡春燕, 张赛, 靳晶晶, 等. 维持性血液透析患者全血 Runx2 甲基化水平与血管钙化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 517-523.

HU C Y, ZHANG S, JIN J J, et al. The relationship between Runx2 methylation level and vascular calcification in maintenance

- hemodialysis patients [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30 (6): 517-523.
- [13] WANG P, WU B, YOU S, et al. DNA polymerase gamma recovers mitochondrial function and inhibits vascular calcification by interacted with p53[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 409-425.
- [14] VIEGAS C, ARAÚJO N, MARREIROS C, et al. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in chronic kidney disease (CKD): challenging old concepts with new facts[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(12): 4274-4299.
- [15] HE M, WEI W, ZHANG Y, et al. Gut microbial metabolites SCFAs and chronic kidney disease[J]. *J Transl Med*, 2024, 22 (1): 172.
- [16] LIU Y H, PENG P, HUNG W C, et al. Comparative gut microbiome differences between high and low aortic arch calcification score in patients with chronic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5673.
- [17] SUTTON N R, MALHOTRA R, ST HILAIRE C, et al. Molecular mechanisms of vascular health: insights from vascular aging and calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43 (1): 15-29.
- [18] MIYAZAKI-ANZAI S, MASUDA M, SHIOZAKI Y, et al. Free deoxycholic acid exacerbates vascular calcification in CKD through ER stress-mediated ATF4 activation [J]. *Kidney360*, 2021, 2 (5): 857-868.
- [19] SUN M, FANG Y, ZHENG J, et al. Role of symbiotic microbiota dysbiosis in the progression of chronic kidney disease accompanied with vascular calcification [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 14: 1306125.
- [20] WANG X, YANG S, LI S, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2131-2142.
- [21] ZHANG Z M, YANG L, WAN Y, et al. Integrated gut microbiota and fecal metabolomics reveal the renoprotective effect of rehmanniae radix preparata and corni fructus on adenine-induced CKD rats[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1174: 122728.
- [22] HASHIMOTO N, MATSUI I, ISHIZUKA S, et al. Lithocholic acid increases intestinal phosphate and calcium absorption in a vitamin D receptor dependent but transcellular pathway Independent manner[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(6): 1164-1180.
- [23] LI C, ZHANG S, CHEN X, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits TGFBR1/TAK1-mediated vascular inflammation and calcification via miR-135a-5p[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 327.
- [24] HAO Q Y, YAN J, WEI J T, et al. Prevotella copri promotes vascular calcification via lipopolysaccharide through activation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2351532.
- [25] MERINO-RIBAS A, ARAUJO R, PEREIRA L, et al. Vascular calcification and the gut and blood microbiome in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis: a pilot study[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 867.
- [26] 韦金涛. 鼠李糖乳杆菌 GG 对 CKD 大鼠血管钙化的影响及其机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- WEI J T. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on CKD rat vascular calcification and the mechanisms exploration[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2022.
- [27] EVENEPOEL P, DEJONGH S, VERBEKE K, et al. The role of gut dysbiosis in the bone-vascular axis in chronic kidney disease [J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(5): 285.
- [28] HAGHIKIA A, ZIMMERMANN F, SCHUMANN P, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6): 518-533.
- [29] DURHAM A L, SPEER M Y, SCATENA M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 590-600.
- [30] 王焕辉, 王 蓓, 覃咏梅, 等. 氧化三甲胺致动脉粥样硬化作用及其防治的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(2): 175-179.
- WANG H H, WANG B, QIN Y M, et al. Research progress on atherosclerosis induced by trimethylamine oxide and its prevention and treatment[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(2): 175-179.
- [31] HE L, YANG W, YANG P, et al. Higher serum trimethylamine-N-oxide levels are associated with increased abdominal aortic calcification in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 2019-2027.
- [32] YAN J, PAN Y, SHAO W, et al. Beneficial effect of the short-chain fatty acid propionate on vascular calcification through intestinal microbiota remodelling [J]. *Microbiome*, 2022, 10 (1): 195.
- [33] GUAN B, TONG J, HAO H, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2129-2149.
- [34] MIYAZAKI-ANZAI S, MASUDA M, KOHNO S, et al. Simultaneous inhibition of FXR and TGR5 exacerbates atherosclerotic formation[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9): 1709-1713.
- [35] NESCI A, CARNUCCIO C, RUGGIERI V, et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 9087.
- [36] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(3): G554-G573.
- [37] BOSTRÖM K I, JUMABAY M, MATVEYENKO A, et al. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus[J]. *Circ Res*, 2011, 108(4): 446-457.
- [38] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 600-605.
- [39] KRISKO T I, NICHOLLS H T, BARE C J, et al. Dissociation of adaptive thermogenesis from glucose homeostasis in microbiome-deficient mice[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 592-604.
- [40] ZHONG H, REN H, LU Y, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naïve type 2 diabetics[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 373-383.
- [41] ZHANG J, GUO Z, XUE Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geog-

- raphy and ethnicities[J]. ISME J, 2015, 9(9): 1979-1990.
- [42] TUOMAINEN M, LINDSTRÖM J, LEHTONEN M, et al. Associations of serum indolepropionic acid, a gut microbiota metabolite, with type 2 diabetes and low-grade inflammation in high-risk individuals[J]. Nutr Diabetes, 2018, 8(1): 35.
- [43] MISHRA S P, WANG B, JAIN S, et al. A mechanism by which gut microbiota elevates permeability and inflammation in obese/diabetic mice and human gut[J]. Gut, 2023, 72(10): 1848-1865.
- [44] CHEN C, LIANG Z F, HE Y Q, et al. Pravastatin promotes type 2 diabetes vascular calcification through activating intestinal *Bacteroides fragilis* to induce macrophage M1 polarization[J]. J Diabetes, 2024, 16(6): e13514.
- [45] CHEN Y, WANG Y, TANG R, et al. Dendritic cells-derived interferon- λ 1 ameliorated inflammatory bone destruction through inhibiting osteoclastogenesis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(6): 414.
- [46] AKERS E J, NICHOLLS S J, DI BARTOLO B A. Plaque calcification: do lipoproteins have a role? [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(10): 1902-1910.
- [47] OZAKI D, KUBOTA R, MAENO T, et al. Association between gut microbiota, bone metabolism, and fracture risk in postmenopausal Japanese women[J]. Osteoporos Int, 2021, 32(1): 145-156.
- [48] CHEN Y, YANG C, DAI Q, et al. Gold-nanosphere mitigates osteoporosis through regulating TMAO metabolism in a gut microbiota-dependent manner[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 125.
- [49] LIU S, LI G, XU H, et al. "Cross-talk" between gut microbiome dysbiosis and osteoarthritis progression: a systematic review[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1150572.
- [50] PARK J H, LEE J, LEE G R, et al. Cholesterol sulfate inhibits osteoclast differentiation and survival by regulating the AMPK-Sirt1-NF- κ B pathway [J]. J Cell Physiol, 2023, 238(9): 2063-2075.
- [51] CHOU R H, CHEN C Y, CHEN I C, et al. Trimethylamine N-Oxide, circulating endothelial progenitor cells, and endothelial function in patients with stable angina [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4249.
- [52] WANG N, HAO Y, FU L. Trimethylamine-N-oxide promotes osteoclast differentiation and bone loss via activating ROS-dependent NF- κ B signaling pathway[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 3955.
- [53] DENG Y, ZHOU M, WANG J, et al. Involvement of the microbiota-gut-brain axis in chronic restraint stress: disturbances of the kynurenine metabolic pathway in both the gut and brain[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-16.
- [54] DOHNALOVÁ L, LUNDGREN P, CARTY J R E, et al. A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise[J]. Nature, 2022, 612(7941): 739-747.
- [55] IBRAHIM I, SYAMALA S, AYARIGA J A, et al. Modulatory effect of gut microbiota on the gut-brain, gut-bone axes, and the impact of cannabinoids[J]. Metabolites, 2022, 12(12): 1247.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 193 页)

- [70] ZHANG Y, JIN C, XU X, et al. The role of liquid-liquid phase separation in the disease pathogenesis and drug development[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117448.
- [71] SONG S, IVANOV T, YUAN D, et al. Peptide-based biomimetic condensates via liquid-liquid phase separation as biomedical delivery vehicles[J]. Biomacromolecules, 2024, 25(9): 5468-5488.
- [72] CHEN Z, HOU C, WANG L, et al. Screening membraneless organelle participants with machine-learning models that integrate multimodal features[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(24): e2115369119.
- [73] GUO G, WANG X, ZHANG Y, et al. Sequence variations of phase-separating proteins and resources for studying biomolecular condensates[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023, 55(7): 1119-1132.
- [74] SUN Y, LAU S Y, LIM Z W, et al. Phase-separating peptides for direct cytosolic delivery and redox-activated release of macromolecular therapeutics[J]. Nat Chem, 2022, 14(3): 274-283.
- [75] MAO S, LIU Z Y, LIU Z Y, et al. Phase separation of epigenetic landscape in cardiovascular diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 181: 117654.
- [76] ZHANG H, JI X, LI P, et al. Liquid-liquid phase separation in biology: mechanisms, physiological functions and human diseases [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(7): 953-985.
- [77] 杨娟, 许佼. 浅谈动脉粥样硬化相关生物标志物研究进展 [J]. 实验与检验医学, 2020, 38(1): 46-49, 155.
- YANG J, XU J. Discussion on the research progress of atherosclerosis-related biomarkers [J]. Exp Lab Med, 2020, 38(1): 46-49, 155.
- [78] LIN A, HU Q, LI C, et al. The LINK-A lncRNA interacts with PtdIns (3,4,5) P3 to hyperactivate AKT and confer resistance to AKT inhibitors[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(3): 238-251.
- [79] WANG C, DUAN Y, DUAN G, et al. Stress induces dynamic, cytotoxicity-antagonizing TDP-43 nuclear bodies via paraspeckle lncRNA NEAT1-mediated liquid-liquid phase separation[J]. Mol Cell, 2020, 79(3): 443-458.
- [80] ALBERTI S, GLADFELTER A, MITTAG T. Considerations and challenges in studying liquid-liquid phase separation and biomolecular condensates[J]. Cell, 2019, 176(3): 419-434.
- [81] GASSET-ROSA F, LU S, YU H, et al. Cytoplasmic TDP-43 Demixing independent of stress granules drives inhibition of nuclear import, loss of nuclear TDP-43, and cell death [J]. Neuron, 2019, 102(2): 339-357.
- [82] POLLARD T D, COOPER J A. Actin, a central player in cell shape and movement[J]. Science, 2009, 326(5957): 1208-1212.
- [83] ZHENG X, HAN H, LIU G P, et al. LncRNA wires up hippo and hedgehog signaling to reprogramme glucose metabolism[J]. EMBO J, 2017, 36(22): 3325-3335.

(此文编辑 文玉珊)