

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.23.008

基于“心合小肠”论动脉粥样硬化与肠道微环境的关系

曲华, 姜众会, 杨巧宁, 张暄尧, 谭颖子, 高铸焯*

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

摘要 基于中医“心合小肠”理论, 通过对小肠生理病理的分析, 结合现代医学肠道微环境研究进展, 总结动脉粥样硬化和小肠功能、肠道微环境之间的病理生理关系。认为肠道微环境的稳态是小肠发挥正常生理功能的基础, 动脉粥样硬化的发生发展与小肠“泌别清浊”“受盛化物”功能异常和肠道微环境稳态失调密切相关。运用“心合小肠”理论从肠道微环境探讨动脉粥样硬化的防治具有重要的理论及临床价值。

关键词 动脉粥样硬化; 肠道菌群; 心主血脉; 泌别清浊; 受盛化物

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是冠心病、脑卒中等心脑血管疾病发生发展的共同病理基础, 其发病机制复杂, 涉及内皮细胞损伤、脂质沉积、炎症细胞的聚集浸润、炎症因子的释放、血小板的聚集活化、血管平滑肌增殖迁移等多种病理过程^[1]。AS 与人体衰老过程密切相关, 相关疾病所导致的死亡居首位^[2]。AS 属于中医学血脉病症的范畴, 与中医学“脉痹”“脉痿”等疾病相类似。近年来, 中医药在 AS 防治过程中取得了一定进展, 但其作用机制、作用通路及靶点尚不十分明确。结合现代医学肠道菌群研究进展, 从“心合小肠”理论探讨 AS 与肠道微环境的关系, 以期从小肠论治 AS 提供理论依据。

1 “心合小肠”的渊源与含义

《灵枢·本输》曰“心合小肠, 小肠者, 受盛之腑”, 首次提出“心合小肠”理论。心与小肠生理上互为表里, 经络上相互络属, 病理上互相影响。在生理状态下, 心主血脉, 心阳之温煦, 心血之濡养, 有助于小肠的化物功能; 小肠主化物, 泌别清浊, 吸收水谷精微和水液, 其中浓厚部分经脾气转输于心, 化血以养其心脉, 重浊之糟粕、水液下输大肠和膀胱^[3]。在经络上, 手少阴心经属心络小肠。《诸病源候论》曰“心与小肠合, 俱象火; 小肠, 心之腑也, 其水气下行于小肠, 为洩

便。”《医经精义》曰“心为火脏, 火气宣明, 则能化生血液, 流畅筋脉, 血脉流行, 则其志常喜”; “小肠中所盛者, 只是食物, 乃阳质也, 饮主化气, 食主化血, 食物在小肠皆化为液以出于连络, 遂上奉心而生血, 所以小肠为心之腑, 乃心所取材处”。《本草述钩元》曰“阳得阴以行其化, 小肠因为心主行其气化者也”; “夫心为火主, 气者火之灵也, 而小肠与之合, 心不司气化, 而小肠为心司气化之权, 又心生血, 而小肠即为血化之府”。心为“阳中之太阳”, 称为“火脏”, 其意在于心有主持阳气的功能特性。在病理表现上, 心病可传小肠。《医宗金鉴》曰“心与小肠为表里也, 然所见口舌生疮, 小便赤黄, 茎中作痛, 热淋下利等证, 皆心移热于小肠之证。”小肠之病也可上传于心, 如小肠主液的功能失调, 则停饮上犯于心, 如《诸病源候论》曰“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, 为洩便, 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”。小肠之热上乘于心亦可影响心主神明的功能, 如《王氏医存·卷八》曰“脏中, 小肠热皆上行, 故不能眠也”。心主血脉的功能作为人体最重要的生命活动之一, 在生、长、壮、老、已的过程中起着决定性的作用; 小肠泌别清浊, 奉心主血; 心合小肠, 方可血脉流畅、心有所养。心与小肠失其和合, 则见痰浊、血瘀、痹阻等证。

基金项目: 中国中医科学院自主选题项目 (ZZ11-066)

* 通讯作者: zhuyegao@126.com, (010) 62835392

2 “心合小肠”的功能正常是血脉调和的先决条件

《素问·灵兰秘典论篇》曰“小肠者，受盛之官，化物出焉。”受盛化物，即指小肠可接受、盛纳胃中传导来的腐熟水谷，并将其进一步化生，产生可被人体利用的精微与应当排出体外的糟粕。精微与糟粕的正常代谢与小肠泌别清浊的生理功能密切相关。《医学入门》云“小肠上接胃口，受盛其糟粕传化，下达膀胱、大肠，泌别其清浊宣通”，指出小肠所化生的精微吸收、糟粕排泄与小肠“泌别清浊”的功能密切相关。小肠“泌别清浊”是人体消化、吸收、排泄等功能得以实现的关键环节。小肠“受盛化物”“泌别清浊”功能的正常发挥，是血脉调和、五脏得养的重要条件。小肠功能正常，则精微可经脾入血脉，周营全身，糟粕杂物也可以正常排泄。张景岳《类经·藏象》曰“脾气化而上升，小肠化而下降”，说明小肠与脾、胃互相配合，共同完成消化功能。

若小肠失“受盛化物”之能、运化无力，则精微不生，血脉无以为养，气虚血亏，无力推动血液运行，可导致血液运行缓慢，浊邪沉积，日久渐致瘀滞，发为脉痹等病。若小肠失于“泌别清浊”之功，则清浊纳排失常，清者不升，可生为飧泄，浊者不降，内入血脉，则可导致浊毒污于血脉，久可酿生痰浊、血瘀，使得血失清浊，脉失柔和。由此可以看出，“心合小肠”的生理功能失常可导致血脉疾病，这为从小肠论治 AS 提供了新视角。

3 “心合小肠”理论为阐释 AS 与肠道菌群的关系提供了新思路

肠道菌群及其代谢产物与 AS 的研究显示，肠道微环境与 AS 的发生发展密切相关^[4]，基于中医学“心合小肠”理论认识和现代医学肠道菌群研究进展，我们认为，肠道菌群是小肠生理功能正常发挥的生物学基础。研究发现，肠道菌群在人体营养物质的消化、吸收及排泄过程中扮演着重要角色，一方面可以促进营养物质的吸收入血，另一方面，还可以辅助将消化过程中所产生的代谢产物即糟粕排泄出体外^[4-5]。这与小肠“受盛化物”“泌别清浊”的功能相切合。肠道菌群为研究小肠与血脉的关系提供了新的切入点，有关肠道菌群的深入研究将为阐明中医药防治冠心病等 AS 相关疾病的作用机制提供新的途径和靶点。

研究发现，肠道菌群组成和功能的失调在 AS 的发生发展中起重要作用，已成为 AS 防治的新靶点^[6]。肠道菌群与 AS 的相关性研究显示，AS 的

发生与肠道菌群组成特异性改变密切相关，AS 患者肠道菌群组成中 *Collinsella* 菌属的丰度显著增加^[7]。进一步研究发现，肠道菌群能将动物性食物中的卵磷脂代谢生成三甲胺 (trimethylamine, TMA)，后者经肝黄素单加氧酶 (flavin monooxygenases, FMOs) 作用活化产生氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO)，进而诱发 AS^[8]。大样本人群队列研究及动物实验分别证明，TMAO 与 AS 的发生密切相关，已被公认为新的独立的 AS 危险因素之一^[9-10]。研究发现，细菌介导的代谢产物 TMAO 可以导致 AS 的发生，并可增加心血管事件，这使 TMAO 在临床上的重要性受到了广泛的关注^[11]。TMAO 可促进巨噬细胞清道夫受体 A、Cluster of Differentiation 36 (CD36) 的表达，导致巨噬细胞吞噬更多的被氧化或氨基甲酰化修饰的低密度脂蛋白，积累更多的胆固醇，增加血栓事件的发生，如心肌梗死、脑卒中以及死亡^[11-13]。

肠道菌群的稳态在维持机体的物质代谢及防御功能等方面起着重要作用^[14]。AS 常见危险因素包括高血压病、糖尿病、肥胖、血脂异常等，现代研究显示，肠道菌群与血压水平、血糖代谢、血脂代谢等密切相关^[15]。有研究分析发现，高血压病患者肠道菌群丰度和多样性降低，厚壁菌和拟杆菌比值升高，产生乙酸、丁酸等短链脂肪酸 (SCFA) 的细菌数量减少，而乙酸、SCFA 可通过多条受体途径影响血压水平^[16]。此外，研究还报道，肠道菌群能够影响血清素、多巴胺和去甲肾上腺素等血管活性激素的水平从而调节血压^[17]。肥胖作为 AS 的重要危险因素，与肠道菌群结构和功能改变密切相关。动物研究显示，肥胖小鼠与体瘦小鼠相比，其盲肠段厚壁杆菌数量增加，拟杆菌数量下降^[18]；将肥胖小鼠和正常小鼠的盲肠内容物分别移植入无菌小鼠，结果显示，接受肥胖小鼠盲肠内容物的无菌小鼠体质量增加更加明显，提示肥胖显性可通过肠道菌群移植实现^[19]。临床队列研究证实，肥胖患者菌群丰度明显降低^[20]。与此同时，肠道菌群与糖尿病的发生也存在一定联系。通过宏基因组关联分析 345 例中国糖尿病患者肠道菌群 DNA，结果显示，2 型糖尿病患者存在中度菌群失调，一些产丁酸的共生菌数量减少，而多种条件致病菌数量增加^[21]。另一项对 145 例欧洲女性糖尿病患者肠道菌群的研究也显示，能产生丁酸的罗氏菌数量减少，乳杆菌与链球菌丰度增加。肠道菌群引起糖尿病的机制与普氏菌属、拟杆菌属细菌导致支链氨基酸合成增多及胰岛素抵抗相关^[22]。此外，因肠道

菌群失调导致的 SCFA 水平紊乱、脂多糖 (LPS) 水平升高及生长因子 (GLP-1) 分泌障碍也是糖尿病发生的重要原因^[22]。研究显示, 肠道菌群与血脂异常亦密切相关。通过比较无菌小鼠与正常喂养小鼠血清、肝脏和脂肪细胞脂质的研究^[23]显示, 肠道菌群具有调节宿主脂质代谢的作用。进一步临床队列研究^[24]显示, 厚壁杆菌与拟杆菌是影响血脂变化的主要菌门, 其对血清三酰甘油与高密度脂蛋白胆固醇水平影响较大。其相关的机制主要为肠道菌群产生胆盐水解酶, 将结合胆汁酸转化为次级游离胆汁酸, 次级游离胆汁酸可通过 G-蛋白偶联受体调节肝脏与全身脂质代谢^[25], 菌群失调导致胆汁酸分泌紊乱, 从而造成血脂异常。此外, 还与 TMAO 影响胆固醇的转运与胆汁酸水平相关^[26]。

4 基于肠道菌群代谢及小肠病理特征论治 AS 的启示

肠道菌群是膳食依赖的 AS 易感性的中心环节, 在人体内发挥动态且有弹性的内分泌器官功能, 其可产生大量代谢依赖性及非代谢依赖性的信号, 直接或间接作用于机体, 是外界食物及药物因素影响 AS 发生发展的重要环节, 是心血管疾病防治的新靶点^[6]。既往药物研究多以机体内的酶类作为靶点, 在未来可开发针对某种肠道细菌或肠道细菌中的某种酶类为靶标的药物, 这为心血管疾病的防治提供了新的视角。肠道菌群及其代谢产物研究为探索小肠与血脉的关系提供了新的切入点, 肠道菌群的深入研究将为阐明中医药防治冠心病等心脑血管疾病的作用机制提供新的途径和靶点。

中医药干预 AS 具有多靶点、多环节、多层次的特点, 其作用的机制阐释相对困难。大量研究结果证明, 丹参、红花、川芎、黄连、大黄等中药及其组方具有抗 AS、降低心血管疾病事件发生率、改善心血管预后的作用, 并从血小板、炎症因子、内皮细胞功能等方面进行了相关的机理阐释^[27-31]。但药物代谢动力学研究却发现, 此类中药组分及配伍生物利用度较低, 如口服黄连素胃肠道吸收率差、血浆浓度低^[32], 川芎嗪的半衰期短、代谢速率快^[33]等, 其较低的生物利用率难以直接解释其抗 AS 作用, 中药组分是否是通过作用于肠道菌群来发挥疗效? 其相应的机制如何? 这些问题亟待阐释。针对小肠病理特征及肠道菌群代谢特点进行中医治法及用药探析, 并在此基础上进行相关机制探讨, 可能是下一步中医药防治 AS 研究的关键环节。

参考文献

[1] ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. N

Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.

- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2015》概要 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.
- [3] 张晓梅, 刘天浩, 卫娜, 等. 基于肠道微环境探讨“心主神明”的内涵与外延 [J]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1629-1632.
- [4] JONSSON AL, BÄCKHED F. Role of gut microbiota in atherosclerosis [J]. Nature Reviews Cardiology, 2017, 14(2): 79.
- [5] 《中华消化杂志》编委会. 肠道菌群失调诊断治疗建议 [J]. 中华消化杂志, 2009, 29(5): 335-337.
- [6] NAGPAL R, KUMAR M, YADAV AK, et al. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation [J]. Benef Microbes, 2015, 7(2): 1-14.
- [7] KARLSSON FH, FÅK F, NOOKAEW I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome [J]. Nat Commun, 2012, 3: 1245. doi: 10.1038/ncomms2266.
- [8] BENNETT BJ, DE AGUIAR VALLIM TQ, WANG Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation [J]. Cell Metab, 2013, 17(1): 49-60.
- [9] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. [J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [10] TANG WH, WANG Z, LEVISON BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. N Engl J Med, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [11] WANG D, XIA M, YAN X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b [J]. Circ Res, 2012, 111(8): 967-981.
- [12] ZHU W, GREGORY JC, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. Cell, 2016, 165(1): 111-124.
- [13] SELDIN MM, MENG Y, QI H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-κB [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(2). pii: e002767. doi: 10.1161/JAHA.115.002767.
- [14] JONSSON AL, BÄCKHED F. Role of gut microbiota in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(2): 79-87.
- [15] YAMASHITA T, KASAHARA K, EMOTO T, et al. Intestinal immunity and gut microbiota as therapeutic targets for preventing atherosclerotic cardiovascular diseases. [J]. Circ J, 2015, 79(9): 1882-1890.
- [16] PLUZINICK J. A novel SCFA receptor, the microbiota,

- and blood pressure regulation [J]. Gut Microbes, 2014, 5 (2): 202-207.
- [7] CHEN Y, LIU W, XUE J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of lactobacillus helveticus, strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9 [J]. JDairy Sci, 2014, 97(11): 6680-6692.
- [8] LE CHATELIER E, NIELSEN T, QIN J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. Nature, 2013, 500(7464): 541-546.
- [9] HAFFNER SM. Coronary heart disease in patients with diabetes [J]. N Engl J Med, 2000, 342(14): 1040-1042.
- [10] NOBLE D, MATHUR R, DENT T, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review [J]. BMJ, 2011, 343: d7163. doi: 10.1136/bmj.d7163.
- [11] 张静, 吕毅. 肠道菌群失调诱发 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(1): 113-116.
- [12] AMYOT J, SEMACHE M, FERDAOUSI M, et al. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of langerhans via toll-like receptor-4 and NF-κB signalling [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e36200. doi: 10.1371/journal.pone.0036200.
- [13] FU J, BONDER MJ, CENIT MC, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids [J]. Circ Res, 2015, 117(9): 817-824.
- [14] RYAN KK, TREMAROLI V, CLEMMENSEN C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy [J]. Nature, 2014, 509(7499): 183-188.
- [15] THOMAS C, GIOIELLO A, NORIEGA L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. Cell Metab, 2009, 10(3): 167-177.
- [16] WARRIER M, SHIH DM, BURROWS AC, et al. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance [J]. Cell Rep, 2015, pii: S2211-1247(14)01065-1. doi: 10.1016/j.celrep.2014.12.036.
- [17] 鹿小燕, 史大卓, 徐浩, 等. 芎苳胶囊干预冠心病介入治疗后再狭窄的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1): 13-17.
- [18] 徐浩, 史大卓, 陈可冀, 等. 芎苳胶囊预防冠状动脉介入治疗后再狭窄的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(7): 494-497.
- [19] 曲华, 郭明, 柴华, 等. 冠心丹参滴丸对慢性稳定型心绞痛血瘀证患者血瘀证计分及血清相关黏附因子水平的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 394-397.
- [20] 马晓娟, 郭春雨, 殷惠军, 等. 活血及活血解毒配伍中药对急性心肌梗死大鼠模型血小板活化、炎症反应及凝血状态的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11): 1329-1334.
- [21] 王铭铭, 薛梅, 杨琳, 等. 益气活血中药配伍双联抗血小板药物对人脐静脉内皮细胞损伤和内皮血小板黏附的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 842-848.
- [22] 包丽华, 李宝馨, 杨宝峰, 等. 人口服黄连素的药代动力学研究 [J]. 中国药理学通报, 1997, 13(1): 95-95.
- [23] GUO M, LIU Y, SHI D. Cardiovascular actions and therapeutic potential of tetramethylpyrazine (active component isolated from rhizoma Chuanxiong): roles and mechanisms [J]. Biomed Res Int, 2016; 2430329. doi: 10.1155/2012/2430329.

Discussion on the Association between Atherosclerosis and Intestinal Microenvironment Based on the Theory of “Heart Connecting with Small Intestine”

QU Hua, JIANG Zhonghui, YANG Qiaoning, ZHANG Xuanyao, TAN Yingzi, GAO Zhuye

(Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT Based on the theory of “heart connecting with small intestine” in traditional Chinese medicine and the analysis of the physiology and pathology of the small intestine combined with the research progress of the intestinal microenvironment in modern medicine, the pathophysiological relation between atherosclerosis, small intestine function, and intestinal microenvironment are summarized. From the summarization, the conclusion are drawn that the homeostasis of intestinal microenvironment is important for maintaining normal physiological function of the small intestine, and the occurrence and development of atherosclerosis are closely associated with the functions of “containing and digesting” and “separating the clear from the turbid”, and they are also related to imbalance of intestinal microenvironment. Therefore, it is important and valuable for the theory study and clinical practice to discuss the prevention and treatment of atherosclerosis based intestinal microenvironment.

Keywords atherosclerosis; intestinal flora; heart controlling blood circulation; separating the clear from the turbid; containing and digesting

(收稿日期: 2018-06-10; 修回日期: 2018-07-25)

编辑: 黄 健