

子痫前期患者肠道菌群的改变及其对疾病发生发展的影响

孙悦¹, 王小青², 孙曼璠³

1. 长治医学院, 山西长治 046000; 2. 大同市第三人民医院, 山西大同 037008; 3. 山西大同大学医学院, 大同 037008

摘要:子痫前期是常见的妊娠期特发性疾病, 严重危害母婴健康, 其发病机制尚未完全阐明, 多数认为与血管内皮细胞受损、子宫螺旋动脉重铸不足及炎症反应等相关。肠道菌群随着宿主的年龄、生理状况和所处环境发生变化, 并可通过各种代谢产物水平的变化来影响宿主。本文综述了子痫前期患者体内肠道菌群的改变, 以及这些改变对于子痫前期的发病及病情进展的影响, 让临床医生从另一个角度了解子痫前期与肠道菌群的相互关系。

关键词:子痫前期; 肠道菌群; 短链脂肪酸; 脂多糖

DOI: 10. 19757/ j. cnki. issn1674-7763. 2023. 01. 014

Intestinal flora changes among patients with preeclampsia and their impact on the development of disease

SUN Yue¹, WANG Xiao Qing², SUN Man Luan³

1. Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China; 2. The Third People's Hospital of Datong, Datong 037008, Shanxi Province, China; 3. Shanxi Datong University of Medicine, Datong 037008, Shanxi Province, China

Abstract: Being a common complication of pregnancy, preeclampsia seriously endangers mothers' and children's health. But its pathogenesis is still unclear. It's mainly considered to be associated with vascular endothelial injury, insufficient recasting of uterine spiral artery and inflammatory reaction. The intestinal flora changes with age, physiological status and environment of the host, and can affect the host through changes in the level of various product of metabolism. This article reviews the changes in the intestinal flora among patients with preeclampsia and their impact on the development and progression of preeclampsia, so that clinicians can understand the association between preeclampsia and intestinal flora from another perspective.

Key words: preeclampsia; intestinal flora; short-chain fatty acids; lipopolysaccharide

子痫前期(preeclampsia, PE)是较为常见的妊娠期特发性疾病,多发生在妊娠第20周后,主要表现为高血压、蛋白尿和器官损伤,全球发病率为2%~8%^[1]。重度子痫前期可能引起子痫和溶血-肝酶升高-血小板减低综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, HELLP syndrome, HELLP综合征)等严重并发症,对母婴健康极为不利。但目前对于子痫前期的病因及发病

机制的研究尚不完全清楚,对其治疗只能是对症治疗,做到控制病情、尽量延长孕周。

肠道菌群随着宿主的年龄、生理状况和所处环境发生变化,并可通过各种代谢产物水平的变化来影响宿主。关于肠道菌群状况与妊娠期糖尿病的研究较多,普遍认为肠道菌群对调节胰岛素抵抗和炎症反应有关键作用^[2]。肠道菌群的变化还诱导其他慢性疾病及代谢性疾病的发生,包括妊娠期糖尿

基金项目:2021年度山西省基础研究计划(自由探索类)第二批项目(20210302123339)

通信作者:王小青,Email:wqxiaoqing333@126.com

收稿日期:2023-02-01

病、心血管疾病、肾脏疾病等,这些疾病均为子痫前期的高风险因素,近年来国内外对于子痫前期与肠道菌群的研究均有涉及。本文重点综述子痫前期患者体内肠道菌群的改变,以及这些改变对于子痫前期的发病及病情进展的影响,以期临床医生能从另一个角度了解子痫前期与肠道菌群的相互关系。

1 肠道菌群的作用

肠道菌群是一种微生态系统,被认为是人体的“虚拟器官”,其拥有着数量庞大的细菌成员,从出生后就定植于宿主肠道,伴其一生。肠道菌群随着宿主年龄、环境以及生理状况的不同而呈现出不同的特点。

肠道菌群的有益作用主要有:①分解难以消化的食物成分。肠道中的细菌含有丰富的酶,可以降低结构复杂的碳水化合物以获取能量^[3]。②提供一些有益的代谢产物。如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),除了可以提供能量,一部分 SCFAs 还具有抗炎活性^[4]。此外,维生素 K 和维生素 B 均可以由肠道菌群合成,在宿主体内发挥作用。③保护肠道屏障。肠道细菌的代谢产物可以增强肠道黏液层的功能,加强由单层上皮细胞和黏液层组成的肠屏障的作用^[5]。④增强免疫。肠道菌群可以促进肠道淋巴组织的发育,同时其产物 SCFAs 可以激活 G 蛋白偶联受体,提高肠上皮细胞合成参与免疫过程的酶和转录因子的水平,以及白细胞的发育^[6]。

健康的孕妇在妊娠早期肠道微生物组成与非孕期女性并无明显差别,在妊娠晚期则会出现微生物多样性的减少以及粪杆菌水平的降低^[7]。但有一项研究表明,将妊娠晚期孕妇的肠道菌群移植到无菌小鼠身上,这些小鼠会出现体重增加、胰岛素抵抗以及炎症反应加重的表现^[2]。该研究提示,妊娠晚期肠道菌群的变化在一定程度上可能有利于机体适应妊娠所需的生理变化。

2 子痫前期影响母亲与子代的肠道菌群

2.1 子痫前期患者肠道菌群的变化

子痫前期与代谢性疾病如肥胖、糖尿病、动脉硬化、胰岛素抵抗等密切相关。研究发现,子痫前期患者中,肠道菌群发生了一些改变^[8]。Wang 等^[4]对 48 名子痫前期患者的大便样本与 48 名正常健康孕妇的大便样本进行比较。结果显示,子痫前期患者的 β 多样性指数与健康组有很大差异。主要表现

为:子痫前期患者的肠道菌群中厚壁菌门相对丰度较低,而拟杆菌门、变形菌门、放线菌门的含量远高于健康孕妇。Chen 等^[8]的研究也有相同结果。这些结果表明子痫前期患者的肠道菌群存在明显失调。

2.2 子痫前期患者肠道菌群失调对胎盘微生物的影响

一项基于 16S 核糖体 DNA (16S ribosomal DNA, 16S rDNA) 的宏基因组学研究揭示了胎盘中典型的微生物群,包括厚壁菌门、软壁菌门、变形菌门、拟杆菌门和梭菌门,类似于人类口腔中的菌群^[9]。此外,胎盘、婴儿胎粪和羊水中微生物的门系特异性、相似性的证据表明,来自子宫内胎盘的微生物群是发育中的胎儿补体的来源,而脐带血中检测到的细菌也可能来自胎盘^[10]。

子痫前期患者胎盘中的微生物群有明显变化,实验发现子痫前期的胎盘样品中梭杆菌的 DNA 含量明显高于非子痫前期胎盘样品^[8],且肠道菌群与肠道屏障功能、免疫指数之间存在着显著相关性。因此,学者们推测子痫前期患者体内的肠道菌群失调导致肠道屏障功能受损,继而引起致病菌从肠道移植至胎盘,从而引发异常的免疫反应^[8]。

2.3 子痫前期患者子代肠道菌群的变化

一项研究表明,如婴儿的母亲患有子痫前期,其出院时埃希菌或志贺菌数量明显较低^[11]。由于子痫前期母亲的微生物群有所改变^[12],推测婴儿出现的微生物群变化在一定程度上与母亲有关。

3 肠道菌群变化对子痫前期疾病发生、发展的影响

Chen 等^[8]的一项研究发现,在为妊娠小鼠移植子痫前期患者的肠道菌群 6 周后,其收缩压明显大于对照组小鼠,且至妊娠结束后进一步升高。除高血压外,实验组的小鼠尿蛋白浓度也显著升高。验证了子痫前期患者肠道菌群发生的变化对疾病的发生、发展有极大影响。微生物群可通过多种机制作用于母体全身或影响胎盘局部,最终影响妊娠结局。

3.1 微生物群失调导致肠道代谢产物的异常表达在子痫前期的发生中发挥作用

SCFAs 可以降低心血管疾病发生的风险,对维持宿主健康状态有重要作用,还可通过作用于白细胞和内皮细胞影响代谢和炎症反应^[4]。尤其是丁酸盐(短链脂肪酸的一种),在维持宿主免疫稳态方面

发挥着重要作用,与全身和局部免疫调节特性相关^[4]。另一种短链脂肪酸丙酸可以显著抑制滋养层抗血管生成因子和炎症因子的表达并促进滋养层细胞侵袭^[13]。研究表明,粪杆菌为产生短链脂肪酸的主要细菌,而在子痫前期患者体内,机会致病菌增多,有益菌明显减少,其中就包括粪杆菌及阿克曼菌^[14]。同时,Jin 等^[13]的研究发现,肠道细菌中产生短链脂肪酸的关键酶水平也显著降低。这些均表明子痫前期患者肠道中产生短链脂肪酸的能力下降。SCFAs 水平的降低可能导致血压升高,从而增加孕妇发生子痫前期的风险^[12]。

此外,细菌产物脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)被认为有高度致炎性,且可以激发先天免疫反应,加剧炎症反应。在一项涉及 96 份大便样本的实验中,观察到子痫前期患者体内的 LPS 生物合成途径显著增强^[4]。且在另一项啮齿类动物实验中发现,向啮齿类动物体内注射 LPS 可导致子痫前期样症状,如高血压、蛋白尿、不良妊娠结局和母体炎症反应^[4]。LPS 注射可导致胎盘螺旋动脉重塑不足,以及全身和局部炎症反应^[3]。

3.2 胎盘微生物在子痫前期中的作用

胎盘微生物在正常妊娠中发挥代谢和免疫调节的功能。胎盘微生物在子痫前期中有重要的病因学作用,可能是通过分泌脂多糖或脂蛋白等炎性分子导致胎盘功能异常和激活母体内皮细胞炎症级联反应实现的^[10]。巨噬细胞是胎盘炎症中关键的调节因子,Jin 等^[13]在实验中发现,在子痫前期大鼠的胎盘中,阿克曼菌及其产生的丙酸和丁酸(均为短链脂肪酸)显著减少,LPS 水平明显升高,导致 M2 巨噬细胞比例下降,促进巨噬细胞的 M1 极化,抑制其自噬作用。M1 巨噬细胞可以抑制细胞增殖、促进炎症反应,M2 巨噬细胞有着与之相反的作用。巨噬细胞局部进行吞噬、处理抗原时引起的免疫反应,以及较多的 M1 巨噬细胞的促炎作用,可导致血管内皮和组织的损伤,均与子痫前期的发病相关。

4 纠正肠道菌群失调与子痫前期的关系

联合国粮食及农业组织和世界卫生组织将益生菌定义为“摄入足量时对宿主健康有益的活微生物”^[15]。子痫前期患者的肠道菌群失调,加剧炎症反应,使子痫前期患者高血压恶化。因此,可以探究补充益生菌、纠正患者肠道菌群失调是否可控制子痫前期病情的发展。

一项对 33 399 名初产妇的研究表明,在怀孕期间每天或每周摄入乳酸菌或酸奶产品可显著降低患子痫前期的风险^[16]。另一项对 70 149 名挪威母亲的研究表明,在妊娠后期补充益生菌奶与降低患子痫前期风险之间存在显著相关性^[16]。类似结果也可以在其他研究和动物模型中见到^[12,17]。以上研究结果也从一定程度上验证了子痫前期与肠道菌群的相关性。

综上所述,国内外诸多研究均揭示了子痫前期患者的肠道菌群中,多种有益菌减少,而机会致病菌增多。引起菌群的有益代谢产物 SCFAs 合成减少,而有害代谢产物 LPS 增多,加剧子痫前期患者的高血压恶化。此外,子痫前期患者肠道菌群的改变与胎盘微生物的相互作用也可使疾病发生发展,并影响子代的身体状况。因此,未来可据此展开研究,观察孕前和孕期适当补充益生菌是否可以预防子痫前期的发生发展,对于母亲患有子痫前期的新生儿给予益生菌对其生命早期的健康状况是否有利,以此来考虑维持肠道菌群的平衡能否运用到子痫前期患者的临床治疗中。

参考文献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6):1492-1495.
- [2] Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy [J]. *Cell*, 2012, 150(3):470-480.
- [3] Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(4):289-306.
- [4] Wang J, Gu X, Yang J, et al. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9(1):409-420.
- [5] Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection [J]. *Biochem J*, 2009, 420(2):211-219.
- [6] Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(4):e73-e81.
- [7] Torres J, Hu J, Seki A, et al. Infants born to mothers with IBD present with altered gut microbiome that transfers abnormalities of the adaptive immune system

- to germ-free mice[J]. Gut, 2020, 69(1):42-51.
- [8] Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation[J]. Gut, 2020, 69(3):513-522.
- [9] Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(237):237.
- [10] Olaniyi KS, Moodley J, Mahabeer Y, et al. Placental microbial colonization and its association with pre-eclampsia [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10(1):413-424.
- [11] Westaway J, Huerlimann R, Kandasamy Y, et al. The bacterial gut microbiome of probiotic-treated very-preterm infants: changes from admission to discharge [J]. Pediatr Res, 2022, 92(1):142-150.
- [12] Lv LJ, Li SH, Li SC, et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9(1):224-239.
- [13] Jin J, Gao L, Zou X, et al. Gut dysbiosis promotes preeclampsia by regulating macrophages and trophoblasts [J]. Circ Res, 2022, 131(6):492-506.
- [14] Hampton T. Do gut bacteria play a role in preeclampsia? [J]. JAMA, 2020, 323(21):2120-2121.
- [15] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(8):506-514.
- [16] Huang L, Cai M, Li L, et al. Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1):265.
- [17] Sun BM, Meng L, Liu H, et al. Changes in intestinal flora in preeclampsia rats and effects of probiotics on their inflammation and blood pressure[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19):10155-10161.

《中国妇幼卫生杂志》通告

尊敬的各位专家、读者和作者：

编辑部近日收到作者反馈,有人冒充本刊编辑发送不实邮件,要求已刊登文章的作者添加工作人员微信。在此,编辑部特向广大专家/作者严正声明:本刊官方唯一邮箱为 zgyws@chinawch.org.cn;唯一投稿渠道为中国妇幼卫生杂志网上投稿采编系统,投稿链接为:<https://yzws.cbpt.cnki.net/>;编辑部地址:北京市海淀区大慧寺路12号。

本刊没有与任何论文代理、中介机构合作,也不接受任何论文代理、中介机构的投稿;任何以个人名义要求汇款或转账的信息均为虚假诈骗行为。

请广大专家/作者相互转告,仔细甄别,以免上当受骗。如有疑问,请及时与本刊编辑部联系,电话:010-6217 0907/6217 0910。

《中国妇幼卫生杂志》编辑部