综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003610

肠道菌群及其代谢物与肺动脉高压相关性的研究进展

常开丽，张　灿，卢祥婷，戴海龙

（昆明医科大学附属延安医院/云南省心血管疾病重点实验室/云南省心脏疾病临床医学中心心血管内科，昆明　650051）

【摘　要】肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）是一种恶性进展性肺血管疾病，特征是肺动脉周围炎症和肺动脉重塑，与多种心血管和呼吸系统等疾病有关，发病机制尚不明确。日益增多的证据表明PAH患者具有独特的肠道菌群组成，肠道菌群及其代谢产物在PAH的发生与发展中发挥重要作用。本文将综述肠道菌群及其代谢物在PAH发病中的作用，介绍基于肠道菌群及代谢物的新兴治疗方法（如粪便微生物移植、益生菌、补充短链脂肪酸）的研究进展。

【关键词】肺动脉高压；肠道微生物；肠道菌群代谢物

【中图分类号】R544.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2023-12-31

Research advances in the association of gut microbiota and its metabolites with pulmonary arterial hypertension

Chang Kaili，Zhang Can，Lu Xiangting，Dai Hailong

（*Key Laboratory of Cardiovascular Disease of Yunnan Province，Clinical Medicine Center for Cardiovascular Disease of Yunnan Province，Department of Cardiology，Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University*）

【Abstract】Pulmonary arterial hypertension（PAH） is a malignant progressive pulmonary vascular disease characterized by perivascular inflammation and pulmonary artery remodeling and is associated with various cardiovascular and respiratory diseases，with an unclear pathogenesis. Increasing evidence indicates that patients with PAH have a distinct composition of gut microbiota，and gut microbiota and its metabolites play a crucial role in the development and progression of PAH. This article reviews the role of gut microbiota and its metabolites in the pathogenesis of PAH and introduces the research advances in emerging therapies based on gut microbiota and its metabolites，such as fecal microbiota transplantation，probiotics，and supplementation of short-chain fatty acids.

【Key words】pulmonary arterial hypertension；gut microbiota；gut microbiota metabolites

肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）是一种恶性进展性肺血管疾病，由多种病因和不同发病机制导致肺血管结构或功能改变，引起肺动脉压力和肺血管阻力升高，继而发展为右心衰竭甚至死亡，预后不良[1-2]。尽管诊断策略及靶向药物治疗有所进展，但PAH仍难以根治，且靶向药物费用较高[3]。

肠道微生物群（gut microbiota，GM）是由许多细菌、古细菌、真菌、病毒和原生生物组成的复杂生态群落，可产生大量具有生物效应的代谢物影响宿主健康，被视为额外的代谢器官[4]。肠道菌群及其代谢物[短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFA）、三甲胺/三甲胺N-氧化物（trimethylamine/trimethylamine N-oxide，TMA/TMAO）、氨基酸、胆汁酸]通过影响肠道屏障、免疫反应和代谢平衡，对多种心血管疾病如冠心病[5-6]、高血压[7]和心力衰竭[8]等具有重要影响。基因组学和代谢组学的发展推动了肠道菌群及代谢物与PAH关系的深入研究，大量证据正逐渐揭示PAH独特的肠道病理学变化及菌群组成[9-10]。肠道菌群及代谢物失衡，可能参与PAH的发生与发展[10-12]。研究肠道菌群及代谢物，可能为PAH的发病机制提的研究供新的方向，有望为PAH的诊断和治疗提供新的靶点。

1　肠道菌群失衡及其代谢物改变对PAH的影响机制

肠道微生物与宿主免疫系统的相互作用错综复杂。在健康肠道中，GM维持肠道屏障功能、调节免疫反应、抑制病原微生物的感染和定植，并为宿主提供营养[13]。肠道菌群失

作者介绍：常开丽，Email：453686831@qq.com，研究方向：心血管疾病研究与治疗。

通信作者：戴海龙，Email：dhlkm@qq.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82060018、81700438）；云南省科技计划资助项目（编号：202301AY070001-300、202101AS070043、202102AA310003-7、202105AF150019）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241025.1510.002（2024-10-25）

衡破坏肠道屏障功能，细菌及其代谢物的易位，导致循环中内毒素增加，激发炎症过程，从而促进PAH的发生发展[14]。

1.1 肠道通透性增加

肠道菌群在维持肠道屏障功能中发挥主要作用，肠黏膜层是肠道屏障的重要组成部分，肠道菌群对形成适当的黏膜层至关重要[15]，无菌小鼠在没有细菌或其代谢物的情况下，黏液无法成熟并发育成正常的黏膜层结构[16]。益生菌（如双歧杆菌、乳酸杆菌）可上调肠上皮紧密连接蛋白的表达来维持肠道屏障功能[17]，产SCFA的菌群减少，可能通过表观遗传学对肠道上皮进行修饰，从而使肠道通透性增加[18]。Sharma RK等[9]发现，PAH大鼠肠道菌群失衡会改变肠道病理，绒毛长度缩短、产生黏蛋白的杯状细胞减少、肠纤维化以及肌肉层增加，且野百合碱（monocrotaline，MCT）组大鼠血浆中代表肠道通透性标志物的肠脂肪酸结合蛋白增加。Oliveira AC等[19]在缺氧诱导的PAH小鼠中发现明显的肠道病变，包括绒毛缩短、肌肉层增厚和杯状细胞减少。这些研究提示PAH病变会与肠道通透性增加有关。

1.2 炎症反应和肺血管重塑

当肠道屏障受损、肠道通透性增加时，肠内的革兰氏阴性菌释放脂多糖（lipopolysaccharides，LPS）进入循环系统。脂多糖（又称为内毒素）是一种已知的炎症反应诱导剂，可触发Toll样受体4介导的内毒素血症，进而促进细胞因子白细胞介素4（interleukin，IL-4）、IL-13、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）及IL-6、IL-8等释放，诱发肺血管周围炎症反应，导致肺损伤和肺血管重塑，促进PAH发展[20-21]。免疫和炎症过程的改变是PAH的病理特征[22]，PAH患者体内促炎的Th1、Th2和Th17细胞增加，而抗炎的调节性T细胞（Treg细胞）减少[23]。一些有益菌可以诱导Treg并降低某些炎症因子的表达，来减轻血管炎症[9]。此外，TMAO增多可促进血管周围炎症，促进肺血管平滑肌细胞的增殖和血栓形成[24]，SCFA具有抗炎特性，SCFA可调节Treg细胞与致病性T细胞（TH1和TH17）之间的动态平衡，还可促进B细胞产生抗体[25]，胆汁酸可降低促炎细胞因子的表达[12]。炎症和免疫失调引发细胞外基质重塑和肺血管纤维化，肺动脉顺应性降低，进而导致内膜内皮细胞增殖和中膜平滑肌细胞肥大，肺血管阻力升高，促进PAH发生发展[18]。

2 肠道菌群在PAH中改变

肠道菌群通过其代谢物，对宿主产生多种生理和生化作用。人类肠道菌群主要包括厚壁菌门和拟杆菌门，其他还有放线菌门、变形杆菌门和疣状微生物门，厚壁菌门/拟杆菌门（F/B）比例失衡是肠道菌群失调的重要标志，多项PAH相关研究显示F/B值升高[9,26-29]。肠道菌群失调与肺动脉高压之间的具体相互作用机制尚未明确阐明，肺动脉高压会导致右心室肥厚、右心衰竭、全身静脉淤血、肠道通透性增加，引起细菌移位，从而改变肠道菌群，而肠道菌群失衡会破坏肠道屏障功能，LPS进入循环，促进炎症反应，进一步加重肺动脉高压[30]。交感神经过度刺激也可能是PAH诱导肠道菌群失调的机制之一[9]。此外，环境因素、饮食习惯、肠道感染等因素均可能导致肠道营养不良、引起炎症和代谢异常，从而使肠道菌群的数量和种类发生变化[31]。

近年来，多种动物模型和PAH患者的研究证明了肠道菌群存在异常改变（表1）。Callejo M等[26]研究发现Su/Hx大鼠PAH模型中拟杆菌门所有科水平的细菌含量均较低，且产生乙酸的相关细菌显著减少。Hong W等[32]研究发现，MCT诱导的PAH大鼠微生物多样性显著降低，且肠道菌群的丰度改变，PAH组中厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、梭菌属等丰度较高，而拟杆菌门、螺旋体和乳酸杆菌属等在对照组富集。其他研究[9,27]也发现PAH大鼠有益共生菌减少。对PAH患者的临床研究也显示了相似的结果，Kim S等[10]研究发现，PAH患者肠道菌群多样性、均匀度、丰富度均有所降低，与产生有害的TMA/TMAO相关的菌群在PAH队列增加，而与产生有益的SCFA（丁酸和丙酸）相关的菌群（如丁酸弧菌属、粪球菌属、阿克曼菌、毛螺菌科等）则减少。慢性血栓栓塞性肺高血压（chronic thromboembolic pulmonary hypertension，CTEPH）患者的肠道菌群组成也存在差异，CTEPH患者中产丁酸的细菌玫瑰杆菌和粪杆菌明显减少[33]。虽然存在一定争议，但多个PAH动物模型及PAH患者的肠道菌群却展现出相似的变化特点，即益生菌减少、病原微生物增加，这提示肠道菌群的失衡与PAH之间存在着密切联系。Sharma RK等[9]比较了PAH和高血压大鼠的肠道菌群，发现2种疾病模型中存在差异，高血压动物的双歧杆菌和链球菌显著增加，而PAH动物的颤螺旋菌、罗氏菌属和阿克曼菌属增加，这表明每种疾病都有几个独特的属，且Kim S等[10]和Ikubo Y等[33]均使用随机森林模型，根据肠道菌群组成预测PAH，准确率分别达到83%、80.3%。在现有研究结果的基础上，需要动态监测大规模PAH患者的肠道菌群组成，并将PAH与多种心血管疾病进行对比研究，进一步确定PAH特异的菌群改变，未来有望根据肠道菌群的变化筛选出有价值的生物标志物进行临床诊断。然而，未来的研究需证实其可重复性，以提高肠道菌群作为PAH诊断标志物的稳定性和可行性。此外，抗生素治疗可抑制PAH大鼠右心室收缩压升高、右心室肥厚和肺血管重塑[27]，添加钙敏感受体拮抗剂NPS2143亦可在一定程度上改善PAH大鼠肠道菌群紊乱，逆转代谢物的异常，并改善大鼠PAH[32]。基于上述研究结果，提示分析PAH患者肠道菌群的独特组成，可能有助于开发新的疾病筛查方法，并在PAH患者的新兴治疗方面有着巨大的开发潜力及应用前景。

3 肠道菌群代谢物在PAH中改变

小肠中未完全消化吸收的食物如膳食纤维、蛋白质和脂肪等，将进入结肠，被肠道中的微生物转化为具有一定生物活性的代谢产物，主要包括SCFA、TMAO、氨基酸、胆汁酸等。肠道菌群通过这些代谢产物与机体远端器官沟通，影响宿主的某些代谢与生理过程。

3.1 SCFA

短链脂肪酸指含1~6个碳原子的脂肪酸，由肠道菌群发酵未消化的膳食纤维产生，主要为乙酸、丙酸和丁酸。乙酸

表1 PAH肠道菌群的动物实验和临床研究结果

文献	研究对象（PAH动物/患者）	F/B	升高菌群	下降菌群
Callejo M等[26]	SU5416/缺氧Wistar大鼠	升高	消化科链球菌	拟杆菌门所有科水平均减低；Butyricimonas、Odoribacter、丁酸弧菌属、Porphyromonas、副拟杆菌
Sanada TJ等[27]	SU5416/缺氧大鼠	升高	未培养毛螺菌科、真杆菌、粪球菌属、聚乙酸菌属、毛螺菌科NK4A136组、双歧杆菌属、瘤胃球菌科、普拉梭菌属、异杆菌属、普雷沃菌属、副拟杆菌、罗氏菌属、Parvibacter、Parasutterella	厚壁菌门、放线菌门、蓝细菌门；脱卤杆菌、阿克曼菌、肠球菌属、拟杆菌属、Marvinbryantia
Sharma RK等[9]	MCT大鼠	升高	棒状杆菌科、棒状杆菌属、丹毒丝菌科、梭菌属、Turicibacter、软体纲属、颤螺旋菌、罗氏菌属和阿克曼菌属	双歧杆菌、链球菌、拟杆菌门、肠杆菌科
sharma RK等[34]	缺氧小鼠	降低	变形菌门；普雷沃菌属、颤螺菌属、瘤胃球菌属	乳杆菌属
Kim S等[10]	PAH患者	–	放线菌门尤其是双叉型比菲德氏菌；红蜡菌目、柯林斯菌、梭菌属 、脱硫弧菌属、肠杆菌属、埃希菌属、克雷伯菌属、假单胞菌属、罗氏菌属、普雷沃菌属、梭菌属、葡萄球菌属、柠檬酸杆菌属	毛螺旋菌科；拟杆菌属、粪球菌属、丁酸弧菌属、惰性真杆菌、真杆菌、阿克曼菌属、嗜黏蛋白阿克曼菌、梭状芽孢杆菌、纤维素双歧杆菌、普通双歧杆菌
Hong W等[32]	MCT大鼠	–	厚壁菌门、变形菌门、放线菌门；梭菌属、异杆菌属、罗氏菌属、双歧杆菌属	拟杆菌门和螺旋体门；乳酸杆菌属、罗姆布茨菌属
Karoor V等[18]	缺氧大鼠	–	粪球菌属、经黏液真杆菌属、普雷沃菌科、Oscillinacter、Anairtruncus、Papillibacter	双歧杆菌、肠杆菌属、副杆菌、厌氧菌属、异杆菌属
Luo LJ等[28]	缺氧小鼠	升高	厚壁菌门、黑素菌、unidentified_Bacteria	毛螺菌科；拟杆菌科、普雷沃菌科和坦纳菌科的丰度降低
Ikubo Y等[33]	CTEPH患者	–	–	粪杆菌、玫瑰杆菌、梭菌
Jose A等[35]	PAH患者	无差异	鼠李糖类厌氧菌	毛螺旋菌
Zhang CT等[29]	唾液链球菌诱导大鼠	升高	消化链球菌科	毛螺菌科、梭菌科和拟杆菌目
Moutsoglou DM等[12]	PAH患者	–	拟杆菌门和变形菌门；多形似杆菌，副拟杆菌、普通拟杆菌	厚壁菌门、放线菌门；普拉梭菌、直肠真杆菌、瘤胃球菌、罗氏菌属、双歧杆菌

注：–，未提及

和丙酸主要存在于小肠和大肠中，丁酸盐主要存在于结肠和盲肠中[36-37]。在无菌小鼠血浆中几乎检测不到SCFA，因此SCFA被认为是肠道菌群代谢的产物[38]。SCFA是肠上皮细胞的主要能量来源，在帮助结肠细胞维持肠道黏膜屏障功能中发挥重要作用[39]。PAH患者血浆SCFA明显降低[12]，且产SCFA的有益菌也减少（如毛螺菌、丁酸弧菌、粪球菌等），肠道通透性增加[10]。

SCFA主要由结肠上皮细胞吸收[37]，经门静脉循环参与宿主的各种生理过程。SCFA可激活或诱导G蛋白耦联受体或抑制组蛋白脱乙酰酶，通过调节丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路发挥抗炎作用，SCFA还可激活或诱导调节性T细胞的分化[39-40]，从而增强IL-10的产生，发挥免疫调节作用[41]。此外，SCFA对心血管系统具有保护作用，研究[39]发现丙酸盐能减轻高血压小鼠模型的心脏肥大、纤维化、血管功能障碍和血压升高。Sugen 5416/缺氧诱导的PAH大鼠血清乙酸盐水平降低[26]，补充丁酸可减轻缺氧诱导的PAH大鼠的肺血管重塑和炎症[18]。这些研究提示，SCFA作为一种信号分子，在调节免疫功能和维持肠道黏膜屏障中发挥重要作用。肠道菌群失调会影响SCFA的代谢，可能导致或加重PAH的发生发展。

3.2 TMAO

TMAO是一种来源于肠道菌群的具有生物活性的间接产物。食物中的肉碱或胆碱在结肠中被肠道菌群分解为三甲胺（trimethylamine，TMA），约95%的TMA通过肠上皮细胞吸收进入门脉系统，被转运至肝脏，在含黄素单加氧酶3的作用下氧化生成TMAO[42]。TMAO可激活蛋白激酶C和NF-κB，促进IL-1B、IL-6和TNF-α等炎症因子和内皮细胞黏附因子1的表达，进而导致慢性炎症和内皮功能障碍[43]。TMAO可增强巨噬细胞炎症反应，促进肺动脉平滑肌细胞的

增殖和巨噬细胞迁移，加剧肺血管重塑[44]。此外，TMAO还可通过增加血小板Ca^{2+}的释放，继而引起血小板高反应性，促进血栓形成且具剂量依赖性[24]。

TMAO与PAH高度相关，PAH患者中与TMA/TMAO产生呈正相关的细菌显著增加，包括梭菌属、脱硫弧菌属、肠杆菌属、埃希菌属、克雷伯菌属、假单胞菌属、罗氏菌属、普氏菌属、葡萄球菌属、链球菌属等[10]，动物模型中也观察到相似趋势[26]。相较于喂食常规饮食的小鼠，喂食高脂肪、高胆碱饮食的小鼠患有与肺血管重塑相关的肺动脉高压。胆碱作为TMAO的前体，可能通过肠道微生物促进了该模型中肺动脉重塑和肺动脉高压的发展[45]。Huang YH等[44]发现中高风险特发性肺动脉高压患者的血浆TMAO明显增高，而低风险组与对照组无差异，动物模型的结果与此相似，温和缺氧PAH小鼠TMAO增加但无统计学意义，而在更严重的MCT大鼠模型中，TMAO明显增加，表明TMAO可能仅在严重的PAH中增加。该研究还发现，在饮用水中添加TMAO会增加缺氧小鼠模型中的右心室收缩压和血管壁厚度，而给予3,3-二甲基-1-丁醇减少TMAO产生，则可改善MCT大鼠的RVSP和RV肥大。这些研究提示TMAO可能是PAH发展的直接诱因，也许是治疗PAH的新靶点。

3.3 氨基酸

特定氨基酸的代谢影响肺动脉高压的发展。PAH患者血清精氨酸水平降低[46]，精氨酸、脯氨酸和鸟氨酸的合成途径增加，嘌呤代谢相关的菌群也增加[10]。精氨酸可生成一氧化氮（nitric oxide，NO）和多胺，NO是一种有效的血管扩张剂，有助于降低血压[46]，多胺（主要是腐胺、亚精胺、精胺）可促进肠黏膜和常驻免疫细胞的维持，抑制炎症因子表达[47]。Hong W等[32]发现，在PAH大鼠中，包括D-精氨酸和D-鸟氨酸代谢在内的22条通路参与肺动脉高压的发生和发展。

色氨酸可在乳杆菌、拟杆菌、双歧杆菌等的作用下转化为色胺和吲哚及衍生物[48-49]，包括吲哚-3-丙酸（indole-3-carboxylic acid，IPA）、吲哚-3-丁酸（indole-3-butyric acid，IBA）、吲哚-3-乳酸（indole-3-lactic acid，ILA）、吲哚-3-乙醇（3-indoleethanol，IE）、吲哚乙酸（indole-3-acetic acid，IAA）、吲哚丙烯酸（3-indoleacrylic acid，IA）和吲哚-3-醛（indole-3-aldehyde，IAld）[50]。部分吲哚代谢物可阻止T淋巴细胞分化成TH17并增加Treg的生成，发挥抗炎作用，还可以增加上皮连接复合物分子的表达，维持肠上皮细胞屏障功能[51]。高血压小鼠粪便中有益菌乳杆菌和吲哚代谢物减少，通过补充乳杆菌或IPA可减少TH17、增加Treg并降低血压[52]。此外，ILA还有助于调节肠道菌群稳定，Zhou QQ等[53]发现补充ILA可以促进双歧杆菌和粪杆菌等益生菌的生长，并且抑制埃希菌和裂头杆菌等致病菌。同时，ILA干预后，肠道SCFA（乙酸、丙酸和丁酸）含量增加。这些证据表明，肠道微生物组或许可通过调节氨基酸代谢来影响PAH。

3.4 胆汁酸

肠道菌群能促进胆汁酸的代谢。胆汁酸是胆汁的主要有机成分，首先由宿主产生初级胆汁酸，然后与甘氨酸和牛磺酸结合形成胆盐，在双歧杆菌、梭状芽孢杆菌、消化球菌等细菌和胆盐水解酶的共同作用下，进一步转化为石胆酸和脱氧胆酸等次级胆汁酸[54]。次级胆汁酸可与胆汁酸受体（FXR受体）和特异性G蛋白偶联受体结合，具有抗炎特性[55]。Levy M等[47]发现，牛磺酸可促进NLRP6炎症小体的活化，增加肠上皮IL-18的水平，维护上皮屏障功能。Moutsoglou DM等[12]发现，PAH患者与次级胆汁酸产生相关的肠道微生物基因数量减少，血浆中次级胆汁酸（糖胆酸、缬草酸、牛磺酸脱氧胆酸和糖乙酸胆酸）水平也明显降低。然而，由于证据有限，胆汁酸对PAH的确切影响尚不清楚，需要进一步开展研究，以阐明胆汁酸在PAH发展中的作用。

4 肠道菌群及代谢物在PAH中的治疗应用

4.1 粪便微生物群移植

粪便微生物群移植（fecal microbiota transplantation，FMT）指将健康供体粪便中的功能性细菌转移到患者的胃肠道中，是恢复微生物稳态的有效手段[56]。Sharma RK等[34]将过表达ACE2小鼠的粪便微生物口服移植给缺氧诱导的PAH小鼠，缓解了PAH小鼠右心室收缩压和右心室肥大。Moutsoglou DM[13]提出将健康供体粪便中的纯化细菌冻干并以胶囊形式口服用于治疗肺动脉高压患者，以评估FMT治疗PAH的安全性和可行性。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准了这项Ⅰ期试验，这是研究FMT治疗PAH有效性的第1步，未来需要大规模的多中心临床研究以获得明确的结论。

4.2 饮食

饮食习惯会影响肠道菌群组成。高热量饮食会导致大鼠肠道微生物多样性降低，尤其是与SCFA产生相关的肠道微生物群减少，进而减少大鼠SCFA的水平（特别是乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐明显降低），这种饮食还通过破坏Th17/Treg平衡来加重LPS诱导的肺炎[57]。相反，富含膳食纤维的饮食模式可减少炎症和调节肠道微生物群及其代谢物，在维持肠道稳态和心血管保护方面发挥着重要作用。坚持地中海饮食（一种主要包括水果、蔬菜为主，富含高不饱和脂肪酸的饮食模式），可使SCFA升高、TMAO降低，改善肠道菌群失调，缓解肺血管疾病[58]。因此，通过调整饮食模式来调节肠道微生物及其代谢物，可能在预防PAH方面具有潜在益处。

4.3 益生菌和SCFA

如乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌，有助于调节免疫和代谢，并能抑制有害菌，改善菌群失衡[17]。补充外源性SCFA（丁酸）可减轻缺氧诱导的肺动脉高压大鼠的肺血管重塑和炎症反应[18]。一项研究发现，在富含植物多糖的饮食模式下，肠道罗氏菌可调节结肠表观遗传，使肠细胞从糖酵解向利用脂肪酸转变，降低炎症反应，延缓动脉粥样硬化发展[59]。Qiu L等[60]发现植物乳杆菌ZDY04能明显降低小鼠血浆TMAO，抑制动脉粥样硬化，可能是因为其重塑了GM稳态。Wedgwood S等[61]的研究表明，给予出生后生长受限相关肺动脉高压大鼠幼崽益生菌罗伊氏乳杆菌DSM 17938治疗，可明显降低右心室肥厚。虽然目前尚缺乏强有力的数据证明益生菌可以预防PAH，但从目前的研究来看，益生菌具备一定治疗潜力，可能是PAH有益的非药物预防策略。

5 展 望

肺动脉高压是涉及多个系统的临床综合征。肠道菌群及代谢物失调，可增加肠道通透性，导致细菌及内毒素的移位，加重炎症反应，导致肺血管重塑，进而影响PAH的进展。目前的研究主要致力于确定PAH与特定微生物和代谢物的联系，并探索基于此的新兴治疗方法（如粪便移植、饮食疗法、益生菌治疗）。但肠道菌群及代谢物在PAH中的确切分子机制尚未明确，未来需要大量的研究来确定特定的肠道细菌种类和代谢途径失调与PAH的因果关系，以及相关治疗措施的安全性和有效性。

参 考 文 献

[1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J, 2022, 43(38): 3618-3731.

[2] 杨 舟，左 超，向金星，等. 波生坦结合介入封堵治疗儿童中重度先天性心脏病相关性肺动脉高压疗效观察[J]. 中国介入心脏病学杂志，2021，29(7)：375-379.
Yang Z, Zuo C, Xiang JX, et al. Bosentan combined with transcatheter closure in the treatment of moderate and severe congenital heart disease-related pulmonary hypertension in children[J]. Chin J Interv Cardiol, 2021, 29(7): 375-379.

[3] Wedgwood S, Gerard K, Halloran K, et al. Intestinal dysbiosis and the developing lung: the role of Toll-like receptor 4 in the gut-lung axis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 357.

[4] Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners?[J]. Gut, 2020, 69(12): 2232-2243.

[5] 戴海龙，王 南，陈晓晴，等. 冠心病患者肠道菌群的特征[J]. 昆明医科大学学报，2020，41(12)：36-41.
Dai HL, Wang N, Chen XQ, et al. Characteristics of intestinal microflora in patients with coronary heart disease[J]. J Kunming Med Univ, 2020, 41(12): 36-41.

[6] Li XS, Obeid S, Wang ZN, et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2019, 40(32): 2700-2709.

[7] Jiang S, Shui YJ, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin Ⅱ-induced hypertension[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102115.

[8] Romano KA, Nemet I, Saha PP, et al. Gut microbiota-generated phenylacetylglutamine and heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2023, 16(1): e009972.

[9] Sharma RK, Oliveira AC, Yang T, et al. Pulmonary arterial hypertension-associated changes in gut pathology and microbiota[J]. ERJ Open Res, 2020, 6(3): 253-259.

[10] Kim S, Rigatto K, Gazzana MB, et al. Altered gut microbiome profile in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Hypertension, 2020, 75(4): 1063-1071.

[11] Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M, et al. Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant[J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(9): 880-890.

[12] Moutsoglou DM, Tatah J, Prisco SZ, et al. Pulmonary arterial hypertension patients have a proinflammatory gut microbiome and altered circulating microbial metabolites[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(6): 740-756.

[13] Moutsoglou DM. 2021 American thoracic society BEAR cage winning proposal: microbiome transplant in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(1): 13-16.

[14] Knafl D, Gerges C, King CH, et al. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review[J]. Eur Respir Rev, 2020, 29(155): 190089.

[15] Jakobsson HE, Rodríguez-Piñeiro AM, Schütte A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier[J]. EMBO Rep, 2015, 16(2): 164-177.

[16] Rodríguez-Piñeiro AM, Johansson MEV. The colonic mucus protection depends on the microbiota[J]. Gut Microbes, 2015, 6(5): 326-330.

[17] Hu J, Chen LL, Zheng WY, et al. *Lactobacillus frumenti* facilitates intestinal epithelial barrier function maintenance in early-weaned piglets[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 897.

[18] Karoor V, Strassheim D, Sullivan T, et al. The short-chain fatty acid butyrate attenuates pulmonary vascular remodeling and inflammation in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9916.

[19] Oliveira AC, Yang T, Li J, et al. Fecal matter transplant from ACE2 overexpressing mice counteracts chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Pulm Circ, 2022, 12(1): e12015.

[20] Wu PY, Zhu TT, Tan Z, et al. Role of gut microbiota in pulmonary arterial hypertension[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 812303.

[21] Hug H, Mohajeri MH, La Fata G. Toll-like receptors: regulators of the immune response in the human gut[J]. Nutrients, 2018, 10(2): 203.

[22] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. Circ Res, 2014, 115(1): 165-175.

[23] Qiu HH, He Y, Ouyang F, et al. The role of regulatory T cells in pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(23): e014201.

[24] Zhu WF, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. Cell, 2016, 165(1): 111-124.

[25] Kim M, Qie YQ, Park J, et al. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses[J]. Cell Host Microbe, 2016, 20(2): 202-214.

[26] Callejo M, Mondejar-Parreño G, Barreira B, et al. Pulmonary arterial hypertension affects the rat gut microbiome[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9681.

[27] Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, et al. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model[J]. Pulm Circ, 2020, 10(3): 2045894020929147.

[28] Luo LJ, Chen QH, Yang L, et al. MSCs therapy reverse the gut microbiota in hypoxia-induced pulmonary hypertension mice[J]. Front Physiol, 2021, 12: 712139.

[29] Zhang CT, Zhang TT, Xing Y, et al. Airway delivery of *Streptococ-*

cus salivarius is sufficient to induce experimental pulmonary hypertension in rats[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(16): 2102-2119.

[30] Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6402.

[31] Mason T, Mukherjee B, Marino P. Pulmonary hypertension and the gut microbiome[J]. Biomedicines, 2024, 12(1): 169.

[32] Hong W, Mo QD, Wang LY, et al. Changes in the gut microbiome and metabolome in a rat model of pulmonary arterial hypertension[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5173-5183.

[33] Ikubo Y, Sanada TJ, Hosomi K, et al. Altered gut microbiota and its association with inflammation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single-center observational study in Japan[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 138.

[34] Sharma RK, Oliveira AC, Yang T, et al. Gut pathology and its rescue by ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Hypertension, 2020, 76(1): 206-216.

[35] Jose A, Apewokin S, Hussein WE, et al. A unique gut microbiota signature in pulmonary arterial hypertension: a pilot study[J]. Pulm Circ, 2022, 12(1): e12051.

[36] Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, et al. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans[J]. Nutr Diabetes, 2014, 4(6): e121.

[37] Sun MM, Wu W, Liu ZJ, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(1): 1-8.

[38] Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota[J]. Environ Microbiol, 2017, 19(1): 29-41.

[39] Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. Circulation, 2019, 139(11): 1407-1421.

[40] Yuille S, Reichardt N, Panda S, et al. Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors *in vitro* through production of butyric acid and valeric acid[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0201073.

[41] Park J, Kim M, Kang SG, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(1): 80-93.

[42] Kasahara K, Rey FE. The emerging role of gut microbial metabolism on cardiovascular disease[J]. Curr Opin Microbiol, 2019, 50: 64-70.

[43] Heianza Y, Ma WJ, DiDonato JA, et al. Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and coronary heart disease risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(7): 763-772.

[44] Huang YH, Lin FJ, Tang RD, et al. Gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide aggravates pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 66(4): 452-460.

[45] Lawrie A, Hameed AG, Chamberlain J, et al. Paigen diet-fed apolipoprotein E knockout mice develop severe pulmonary hypertension in an interleukin-1-dependent manner[J]. Am J Pathol, 2011, 179(4): 1693-1705.

[46] Gamil S, Erdmann J, Schwedhelm E, et al. Increased serum levels of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine and decreased levels of arginine in sudanese patients with essential hypertension[J]. Kidney Blood Press Res, 2020, 45(5): 727-736.

[47] Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling[J]. Cell, 2015, 163(6): 1428-1443.

[48] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease[J]. Nature, 2017, 551(7682): 585-589.

[49] Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, et al. *Bifidobacterium* species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(11): 1367-1382.

[50] Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3294.

[51] Huang LL, Zhang HD, Liu YJ, et al. The role of gut and airway microbiota in pulmonary arterial hypertension[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 929752.

[52] Baranwal G, Goodlett BL, Arenaz CM, et al. Indole propionic acid increases T regulatory cells and decreases T helper 17 cells and blood pressure in mice with salt-sensitive hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9192.

[53] Zhou QQ, Xie ZR, Wu DL, et al. The effect of indole-3-lactic acid from *Lactiplantibacillus plantarum* ZJ316 on human intestinal microbiota *in vitro*[J]. Foods, 2022, 11(20): 3302.

[54] Yin C, Zhong RQ, Zhang WD, et al. The potential of bile acids as biomarkers for metabolic disorders[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12123.

[55] Fuchs CD, Trauner M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(7): 432-450.

[56] Mu CL, Zhu WY. Antibiotic effects on gut microbiota, metabolism, and beyond[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(23/24): 9277-9285.

[57] Liu H, Bai C, Xian FY, et al. A high-calorie diet aggravates LPS-induced pneumonia by disturbing the gut microbiota and Th17/Treg balance[J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(1): 127-141.

[58] Wang DD, Nguyen LH, Li YP, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk[J]. Nat Med, 2021, 27(2): 333-343.

[59] Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, et al. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model [J]. Nat Microbiol, 2018, 3(12): 1461-1471.

[60] Qiu L, Tao XY, Xiong H, et al. Lactobacillus plantarum ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice[J]. Food Funct, 2018, 9(8): 4299-4309.

[61] Wedgwood S, Warford C, Agvatisiri SR, et al. The developing gut-lung axis: postnatal growth restriction, intestinal dysbiosis, and pulmonary hypertension in a rodent model[J]. Pediatr Res, 2020, 87(3): 472-479.

（责任编辑：曾　玲）