

肠道菌群与前列腺素关系的研究进展

Progress in the relationship between intestinal flora and prostaglandin

张晗 邓洋^{通讯作者}

Han Zhang Yang Deng^{Corresponding author}

内蒙古科技大学包头医学院 中国·内蒙古 包头 014000

Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia, 014000, China

摘要: 肠道菌群是一个复杂的微生态系统,其种类、数量、比例、定位等要素的平衡对宿主健康产生重要影响,前列腺素一直以来被认为是重要的生理和炎症介质。研究发现肠道菌群与前列腺素之间相互影响、共同作用。本文从肠道菌群多样性对前列腺素浓度的影响、肠道菌群与前列腺素相互促进合成与转化等方面进行综述,为结肠癌的防治提供理论基础。

Abstract: Intestinal flora is a complex microecosystem, and the balance of species, quantity, proportion, location and other factors has an important impact on host health. Prostaglandins have long been considered as important inflammatory mediators. It is found that intestinal flora and prostaglandin interact with each other. It is found that intestinal flora and prostaglandin interact with each other. In this paper, the influence of intestinal flora diversity on prostaglandin concentration and the mutual promotion of synthesis and transformation between intestinal flora and prostaglandin were reviewed to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of colon-cancer.

关键词: 肠道菌群;前列腺素;结肠癌

Keywords: intestinal flora; Prostaglandin; Colorectal cancer

基金项目: 所在课题组为内蒙古农业大学兽医学院曹金山教授课题组,该课题组依托农业部农村部动物疾病临床诊断技术重点实验室进行肠道菌群与疾病的相关研究,该课题组目前已完成 8 项国家及省部级科研项目研究工作,并正研国家自然科学基金项目 3 项、省部级科研项目 5 项和教育部教学改革项目 1 项。

DOI: 10. 36012/pmr. v2i6. 2964

机体的肠道微生态系统由肠道菌群、粘膜上皮细胞、食物中的益生菌成分及小分子物质(包括激素、酶、粘液、胆盐)构成一个平衡复杂的有机体^[1]。虽然每个个体间物质差异较大,但是肠道微生态系统总体为一个相对稳定生理环境,与宿主互利共生维持体内稳态。当肠道菌群失调时,肠道屏障破坏,免疫系统功能受损,引起多种疾病及前列腺素类(Prostaglandins, PGs)物质分泌的改变。前列腺素是一类有

生理活性的不饱和脂肪酸,广泛分布于身体各组织和体液中,但是当机体处在应激状态或有外源感染源入侵时,PGs 尤其以前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂) 为代表,会出现明显升高,表现为促炎作用由于其合成酶环氧合酶(cyclooxygenase, COX) 可被阿司匹林类非甾体抗炎药抑制,PGs 一直被视为一种典型的炎症介质。相关临床和实验数据表明,肠道菌群与前列腺素之间密切相关:肠道菌群可与 PGE₂ 彼此

【作者简介】张晗(1998-),预防医学专业本科生。

通讯作者:邓洋(1979-),博士,讲师,从事肠道菌群与癌症研究。

影响,相互消长,所以是否可将 PGE_2 作为肠道菌群多样性及功能性的指标,将是下一步研究的内容。所以本文综述了肠道菌群与前列腺素关系的研究进展也为以后的实验研究提供理论依据。

1 道菌群概述

人体肠道内大量微生物,包括细菌、病毒、真菌等,它们共同构成了微生物群^[2]。细菌是肠道菌群中的主要成分,有 1000 余种细菌存在于胃肠道中。肠道菌群主要分为三种:共生菌、条件致病菌、致病菌。肠道菌群失调会改变微生物与宿主之间的相互作用以及微生物代谢物和宿主的代谢过程,并以多种模式发挥作用(例如菌群数量、代谢物、组成等的变化)引起疾病^[3]。

1.1 肠道菌群的功能

肠道菌群与内部环境之间的动态平衡为宿主提供能量和营养,并参与各种物质的代谢和吸收;肠道菌群在调节人体固有免疫及特异性免疫中发挥重要作用,全身超过 70% 的免疫细胞存在于肠道淋巴组织中;正常的肠道菌群在肠道黏膜表面形成保护性生物屏障,抑制有害菌过度增殖和病毒感染,竞争性抑制致病细菌的粘附和易位^[4]。

1.2 肠道菌群与疾病

研究表明,在炎症性肠病患者和白血病患者肠道中菌群多样性明显低于正常人,炎症细菌增加,抗炎细菌减少^[5],条件致病菌增加,有益菌减少或缺失。结肠癌患者体内肠道菌群的表现:肠道黏膜和排泄物中多种菌属丰度显著高于正常人。肝和肠在结构和功能上广泛相连,肠道菌群失调可损害肠道并改变免疫状态。菌群失调可诱发代谢综合征,进一步引起菌群失调,形成恶性循环^[6]。



图 1 肠道微生物群的一些功能和相关疾病^[7]

2 前列腺素概述

2.1 前列腺素的合成与受体

前列腺素是通过二十碳不饱和脂肪酸花生四烯酸的酶促代谢产生的一类脂质介质。前列腺素包括五种类型, PGE_2 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 PGI_2 、 PGD_2 和血栓素 $\text{A}(\text{TXA}_2)$

(图 2)。每种前列腺素与相应的 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)相互作用,引起不同的反应。

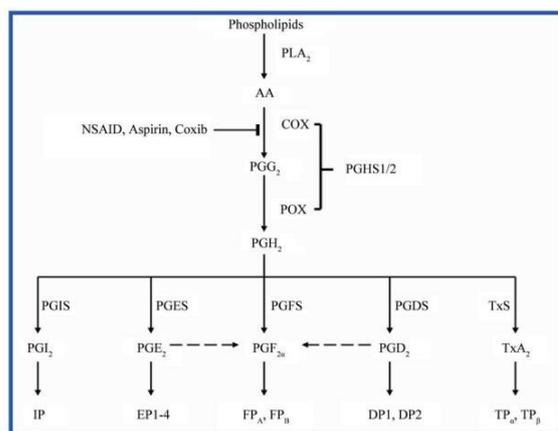


图 2 前列腺素的合成代谢通路^[8]

2.2 前列腺素 E_2 与炎症

PGE_2 由 PGH_2 通过胞质 cPGES 或通过膜结合/微粒体 mPGES-1 和 mPGES-2 合成^[9],是最常见和最具特征的 PGs 之一, PGE_2 的显著功能是它在肠道炎症和癌症中的作用以及它对免疫系统的影响^[10]。

生物合成酶 COX 可被阿司匹林类解热剂、抗炎药和镇痛药抑制,因此 PGs 一直被认为是典型的急性炎症介质^[11]。一般 PGs 在未发炎的组织中含量较低,但在急性炎症出现时会迅速增加。 PGE_2 作为一个关键的炎症信号,可以调节某些免疫反应。在炎症中, PGE_2 参与了炎症的典型症状:发红、肿胀和疼痛^[12]。此外, PGE_2 还可以对天然免疫细胞发挥抗炎作用^[13]。

3 肠道菌群与前列腺素的相互关系

3.1 利用肠道菌群的多样性预测 PGE_2 的浓度

肠道微生物群和(或)微生物代谢产物与宿主肠道黏膜的免疫信号之间的相互作用可能导致结肠炎症状态的升高^[14-17],而其特征是 PGE_2 的生成增加^[18]。

肠道内细菌多样性的变化是结肠中 PGE₂ 浓度的重要预测因子,肠道菌群多样性的增加预示着健康成年人结肠内 PGE₂ 的减少。在 Zora Djuric 等人的临床试验表明减少结肠 PGE₂ 含量补充 ω-3 脂肪酸可降低促炎过程和预防结肠癌的发生。ω-3 脂肪酸可有效结合 COX-1 的活性位点来抑制花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 的氧化作用,从而形成 PGE₂^[19-20]。其他长链 ω-3 脂肪酸 (fatty acid synthetase, FAs),包括 DHA,都是正常肠道组织中主要的环氧合酶亚型^[19-20]。COX-2、EPA 和其他 ω-3 脂肪酸都是抑制剂,通过 COX-2 的作用降低 PGE₂ 生成的有效底物。ω-3 脂肪酸补充后细菌组成变化很小,但会存在个体间的差异性。评估多样性指数变化与结肠 PGE₂ 变化之间的相关性,发现无论是使用结肠 PGE₂ 的折叠变化还是结肠 PGE₂ 的绝对差异,这些相关性都非常相似。结肠腔壁的细胞刷检结果显示:结肠 PGE₂ 的变化与刷检 (非活检标本) 的多样性呈负相关,在腔内刷样的基线上细菌多样性增加预示着结肠内 PGE₂ 的降低。

3.2 肠道菌群通过 PGE₂ 改变免疫反应

肠道细菌菌群的过度生长可能通过 PGE₂ 改变免疫反应。例如,肠道共生念珠菌过度生长后,血浆中 PGE₂ 水平的升高,导致 M₂ 表型巨噬细胞极化, M₂ 表型巨噬细胞作为抗炎型巨噬细胞出现极化,则会改变巨噬细胞的表型所处的动态平衡,增加气道过敏性炎症细胞浸润,因为 commensal-derived 信号可以系统地刺激免疫细胞。反之,腹腔注射 PGE₂ 可显著增强肺泡 M₂ 型巨噬细胞标志物的表达,增加经蛋白酶诱导的气道炎症细胞浸润。此外,抗生素 (antibiotic, ABX) 处理小鼠的血清和支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BAL) 中 PGE₂ 代谢物水平均显著高于对照组, ABX 处理的小鼠与人类分离的念珠菌物种的联合培养也增加了血浆 PGE₂ 水平。此外,有研究显示,过量抗生素破坏机体的平衡,从而导致机体内真菌滋生。这些结果表明, ABX 治疗可导致肠道内特定真菌种类的过度生长,促进 M₂ 巨噬细胞在位点的过度活化,从而影响包括过敏性炎症在内的全身反应。特定真菌在肠道的过度生长增加了系统和局部的 PGE₂ 水平,通过巨噬细胞极化进入替代 M₂ 型巨噬细胞参与气道炎症。抑制 PGE₂ 的合成似乎可以防止 ABX 处理小鼠的过敏性炎症细胞浸润的增加。综上所述,肠道特定真菌产生的过量的 PGE₂ 通过改变 M₂ 巨噬细胞的表型,加剧嗜酸性粒细胞介导的气道炎症。

3.3 肠道菌群与前列腺素互相促进合成与转化

研究表明,致病酵母、新酵母和白色念珠菌合成并分泌前列腺素,包括 PGE 系列化合物 (PGE_x)。同时,新形态支原体和白色支原体也可直接或间接通过外源性花生四烯酸的转化分泌前列腺素。使用 COX 抑制剂的处理显著降低了酵母的活力和前列腺素的生成,这表明 COX 合成酶或其类似物在真菌前列腺素的生成过程中是必须的。从白念珠菌和新生念珠菌中均纯化出 PGE 系列脂质,该脂质在真菌和哺乳动物细胞上均具有生物活性。采用单克隆抗 PGE₂ 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测天冬酰胺肉汤培养物,发现当新型隐球菌在天冬酰胺肉汤中进行培养时,上清中可检测到 PGE_x,且在脂质提取物中也检测到高水平的 PGE_x。上述结果表明,在没有外源性花生四烯酸的情况下,真菌自身可以产生和分泌 PGE_x 到周围环境中,并且可以合成 PGE_x。此外,白念珠菌菌株 CHN1 也可分泌大量的前列腺素,包括 PGE_x (130 pg/mL),可与新型细球菌产生 PGE_x (120 pg/mL) 的水平相媲美。致病酵母新酵母 (核对其正确性) 和白念珠菌合成并分泌前列腺素,包括 PGE_x。使用动物模型和人类进行的研究表明,艰难梭菌及其毒素可诱导产生 PGE₂。Kim 等人已经证明, TcdA 毒素以剂量和时间依赖的方式诱导 COX-2 表达,并释放 PGE₂。此外, Meyer 等报道 TcdB 也可以直接刺激肥大细胞通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) - 依赖途径合成 PGE₂/PGD₂。

真菌合成的 PGE_x 和 PGE₂ 反过来也可加速白念珠菌从酵母到菌丝的转化过程。亲和纯化的假丝酵母菌 PGE_x 加入白念珠菌酵母细胞后,促进了白念珠菌生殖管的形成。亲和纯化的隐球菌 PGE_x 和合成 PGE₂ 也可促进白念珠菌生殖管的形成。

4 总结与展望

目前,随着医疗科研技术的不断发展,分子生态学方法不断应用于肠道菌群的分析,逐步证明肠道菌群与前列腺素之间有着紧密的联系。目前的研究主要集中在肠道菌群与结直肠癌的关系上,但是,肠道菌群与结直肠癌的关系具体的机理尚不清楚。当肠道菌群与宿主间的动态平衡被破坏时,整个微生态系统就会发生非常严重的改变。肠道菌群间的协同作用的破坏、代谢产物等等均会促进结直肠癌的发生和发展。研究肠道菌群的代谢产物的进一步明晰如 PGE₂ 等可为恢复肠道微生态系统预防结直肠癌的发生提供帮助,然而,这需要进行进一步的试验。目前的研究更倾向于将 PGs 尤其是 PGE₂ 作为一项炎症指标进行测量,然而在

PGE₂代谢过程中究竟有哪些关键酶(mPGES-1/2/cPGES、COX-1/2),受体(EPI/2/3/4)及是否有其他的前列腺素及其限速酶及受体参与或其存在 cross-talk 并不清楚。同时,相关的信号通路也有待于进一步查明。所以肠道菌群与前列腺素互相作用致病领域还存在盲区,现在可用非甾体抗炎药来治疗疾病,但希望通过更精准的分子靶标去改变微生物群来调节疾病,这一猜测尚需证实。本文对肠道菌群与前列腺素关系的深入探究,为解析肠道菌群与前列腺素的生成来源、两者的协同致病作用提供新的思路和理论基础。

参考文献

- [1] Gomez A, Petrzalkova K, Yeoman CJ, et al. Gut microbiome composition and metabolomic profiles of wild western lowland gorillas (*Gorilla gorilla gorilla*) reflect host ecology. *Mol Ecol*. 2015; 24(10):2551-2565.
- [2] Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:759-795.
- [3] Cani PD. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises [J]. *Gut*, 2018, 67:1716-1725.
- [4] Shen Z, Zhu C, Quan Y, et al. Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(11): 1804-1812.
- [5] Frank DN, St AA, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(34):13780-13785.
- [6] 任巧盈,王香懿,李曜存,等. 肠道菌群对代谢综合征影响的研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(14):112-114.
- [7] Lynch S V, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(24):2369-2379.
- [8] Zhang J, Gong Y, Yu Y. PG F2 α receptor: a promising therapeutic target for cardiovascular disease. *Front Pharmacol*, 2010, 1: 116
- [9] Narumiya S. Physiology and pathophysiology of prostanoid receptors. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2007, 83(9-10):296-319.
- [10] Schumacher Y, Aparicio T, Ourabah S, et al. Dysregulated CRTCL1 activity is a novel component of PGE2 signaling that contributes to colon cancer growth [J]. *Oncogene*, 2016, 35(20): 2602-2614.
- [11] Loynes C A, Lee J A, Robertson A L, et al. PGE2 production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo [J]. *Science advances*, 2018, 4(9): eaar8320.
- [12] Yao C, Sakata D, Esaki Y, et al. Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through TH1 cell differentiation and TH17 cell expansion [J]. *Nature medicine*, 2009, 15(6): 633.
- [13] Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes; advances in eicosanoid biology. *Science* 2001, 294:1871-5.
- [14] Harris SG, Padilla J, Koumas L, et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol* 2002, 23:144-50.
- [15] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009, 9:313-23.
- [16] Chen L, Wilson JE, Koenigsnecht MJ, et al. NLRP12 attenuates colon inflammation by maintaining colonic microbial diversity and promoting protective commensal bacterial growth. *Nat Immunol* 2017, 18:541-51.
- [17] O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016, 13:691-706.
- [18] Plovier H, Cani PD. Microbial impact on host metabolism: opportunities for novel treatments of nutritional disorders? *Microbiol Spectr* 2017, 5(3).
- [19] Dubois RN. Role of inflammation and inflammatory mediators in colorectal cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014, 125: 358-72; discussion 372-3.
- [20] Dong L, Zou H, Yuan C, Hong YH, Kuklev DV, Smith WL. Different fatty acids compete with arachidonic acid for binding to the allosteric or catalytic subunits of cyclooxygenases to regulate prostanoid synthesis [J]. *Biol Chem* 2016, 291:4069-78.