

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.04.012
文章编号: 1005-8982 (2021) 04-0071-05

综述

Omega-3 多不饱和脂肪酸对脓毒症相关肠道菌群失调的治疗潜力*

汪晨扬, 伍静

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 麻醉科, 湖北 武汉 430022)

摘要: 多样化的肠道菌群正常状态下可以增强宿主防御能力, 但在脓毒症状态下, 肠道菌群易受到干扰而失调, 导致患者预后不佳。如何通过改善肠道菌群失调从而提高脓毒症患者的生存率越来越受到关注。Omega-3 多不饱和脂肪酸因具有免疫调节、抗炎等作用, 成为诸多脓毒症治疗研究的焦点。该文介绍了脓毒症相关肠道菌群失调的特征, 以及Omega-3 多不饱和脂肪酸对脓毒症相关肠道菌群失调的治疗潜力, 为改善脓毒症治疗提供新视角。

关键词: 脓毒症; 胃肠道; Omega-3 多不饱和脂肪酸/脂肪酸类, 不饱和

中图分类号: R631

文献标识码: A

Therapeutic potential of omega-3 polyunsaturated fatty acids in alleviating sepsis-related intestinal microbial dysbiosis*

Chen-yang Wang, Jing Wu

(Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Under physiologic conditions, diverse intestinal flora might enhance host responses against invading pathogens. However, intestinal flora might be disturbed and collapsed in sepsis which will result in poor prognosis. How to alleviate the intestinal flora dysbiosis and therefore to improve the survival rate of patients with sepsis has drawn growing attention. Omega-3 polyunsaturated fatty acids have become one of the research highlights due to their immunomodulatory and anti-inflammatory effects. This article mainly reviews the characteristics of sepsis-related intestinal microbial dysbiosis and possible roles of omega-3 polyunsaturated fatty acids in ameliorating sepsis-related intestinal microbial dysbiosis, in order to provide a new insight into the treatment of sepsis.

Keywords: sepsis; intestinal microbial dysbiosis; omega-3 polyunsaturated fatty acids; treatment

脓毒症是宿主对感染的反应失调而引起的威胁生命的器官功能障碍, 是导致危重病患者病死的重要原因^[1]。随着高通量测序 (NGS) 技术的发展, 越来越多的研究结果表明肠道菌群在脓毒症病理生理学中扮演重要角色^[2-3]。脓毒症状态下, 肠道菌群多样性降低, 细菌移位触发机体过度炎症反应,

甚至导致多器官功能障碍综合征 (MODS)^[4-7]。如何改善肠道菌群失调从而提高患者生存率, 为脓毒症的治疗提供了新思路。Omega-3 多不饱和脂肪酸 (Omega-3 PUFAs) 具有免疫调节、抗炎等作用, 此外, 还能够影响肠道菌群及其代谢产物, 有助于改善肠道菌群失调^[8-10]。因此, 将Omega-3 PUFAs 应用于脓毒症治疗

收稿日期: 2020-08-20

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81772131)

[通信作者] 伍静, E-mail: drjingwu@hust.edu.cn; Tel: 13995650750

成为诸多研究的焦点。现将脓毒症相关肠道菌群失调的特征,以及Omega-3 PUFAs可能的治疗潜力综述如下。

1 肠道菌群

健康成人肠道中肠道菌群包括500多种,主要归类为4个门类,分别是厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门,其中98%为拟杆菌门和厚壁菌门,而变形菌门、放线菌门等占比较少^[11]。肠道菌群在调节营养代谢和吸收,肠道保护和肠道免疫等方面发挥重要功能,对于维持肠道稳态至关重要^[12]。肠道菌群根据其功能大致可以分为3类:①生理性细菌(有益菌),其是肠道的优势菌群,在维持肠道健康方面发挥关键作用,包括双歧杆菌、乳酸杆菌等;②条件致病菌(中性菌),其是肠道的次要菌群,正常情况下并不致病,在某些条件下大量繁殖则导致疾病,包括肠杆菌、肠球菌等;③致病菌(有害菌),一般情况下,数量少不足以致病,一旦数量超出正常则导致疾病,包括金黄色葡萄球菌、变形杆菌等。正常情况下,肠道菌群按照一定的比例组成,形成微生态平衡,一旦平衡被打破将会导致肠道菌群失调,表现为肠道菌群在比例、数量、种类及定位的改变^[13]。

2 脓毒症相关肠道菌群失调

脓毒症可导致肠道功能失调和肠道菌群失调,可先后或同时发生,又互相影响。脓毒症相关肠道菌群失调总体表现为肠道菌群多样性降低,并伴随着有益菌的减少和潜在致病菌的过度繁殖,目前其机制尚不明确,可能是脓毒症原发的肠道损伤,或者是脓毒症治疗后的继发肠道表现^[4-5]。而肠道菌群失调引起的潜在致病菌过度繁殖和肠道屏障功能受损可促进细菌移位,将进一步加重脓毒症的发展。

2.1 肠道菌群组成改变结果及定植抗力下降

多项采用NGS技术的研究结果表明,脓毒症患者的肠道菌群组成发生改变,主要表现为肠道菌群的多样性降低,厚壁菌门和拟杆菌门细菌丰度降低,而艰难梭菌、葡萄球菌、志贺氏菌、沙门氏菌和肠球菌等过度繁殖^[14-17]。脓毒症相关肠道菌群失调的机制目前尚未阐明,机械通气、肠内

或肠外营养、质子泵抑制剂、阿片类药物、血管升压药、抗生素及脓毒症应激状态等都可能是干扰脓症患者肠道菌群的因素。SHIMIZU等^[18]对18例重症脓症患者肠道菌群分析研究发现,患者肠道内双歧杆菌和乳酸杆菌等专性厌氧菌的数量明显减少,短链脂肪酸(SCFAs)水平降低,并促进全身性炎症反应。已有文献表明,以双歧杆菌为主要代表的专性厌氧菌能抑制潜在致病菌过度繁殖,并将此现象定义为定植抗力^[19]。由此可见,脓症患者通常存在肠道菌群失调并伴随定植抗力下降,导致患者对病原体的抵抗力下降。肠道菌群代谢产物SCFAs是肠上皮细胞的主要能量来源,SCFAs水平降低,可导致肠道pH值升高,促进致病菌的定植与繁殖,进一步促进肠道菌群失调。此外,OJIMA等^[2]研究发现肠道菌群失调与危重病患者预后相关。因此,这意味着干预肠道菌群或许是治疗脓症患者新的有效策略。

2.2 肠道屏障功能受损

正常的肠道屏障包括生物屏障、机械屏障、化学屏障、免疫屏障,稳定的肠道微生态与这4个部分密切相关^[20]。KLAUS等^[21]研究发现,脓症患者血浆中Zonulin水平升高,通过调节紧密连接蛋白的表达从而破坏肠道屏障功能,导致肠道通透性增加。有研究表明,肠道菌群组成改变可能通过增加肠道通透性的来调控炎症反应^[22]。这意味着,肠道菌群失调会加重脓症患者肠道屏障功能障碍,从而影响脓症的发展。此外,肠外营养会导致重症脓症患者保护性黏液层变薄,降低肠道屏障的完整性和SCFAs的利用率^[23]。SCFAs通过促进杯状细胞分泌黏液,促进B细胞分泌IgA,可维持肠道屏障功能。因此,作为维持肠内稳态的重要角色,肠道屏障在肠道菌群失调和脓症的发展中起着关键作用。

2.3 细菌移位

研究报道,肠道菌群失调和肠道屏障功能受损可促进脓症患者细菌移位^[7]。主要的移位细菌包括肠杆菌、肠球菌、表皮葡萄球菌等。脓症患者的肠胃蠕动功能减弱,促进潜在致病菌的局部过度繁殖,通过受损的肠道屏障进入门静脉和淋巴系统,亦可导致细菌移位^[24]。文献表明,细菌移位会增加脓症患者多器官功能衰竭的风险^[25]。

由此可见,防治细菌移位应该作为脓毒症相关肠道菌群失调治疗的重要靶点。

3 Omega-3 PUFAs对脓毒症相关肠道菌群失调的治疗潜力

Omega-3 PUFAs主要包括 α -亚麻酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸,具有抗炎等作用,可提高肠道有益菌的比例,提高肠道菌群代谢产物SCFAs水平。因此, Omega-3 PUFAs可能通过调节肠道菌群及其代谢产物和肠道屏障功能等,达到改善肠道微生态的作用,成为针对脓毒症相关肠道菌群失调这一治疗靶标的干预措施之一。

3.1 改善肠道菌群组成并恢复宿主定植抗力

维持肠道菌群的动态平衡在恢复宿主定植抗力中尤为重要。既往研究表明,通过粪菌移植(FMT)可恢复宿主定植抗力,尽管已证明FMT疗法有效,但其仍然是具有潜在风险的不常用的复杂疗法^[26]。近年来,随着NGS技术不断发展,多项动物实验及临床研究表明, Omega-3 PUFAs可以提高肠道内有益菌(如双歧杆菌和乳酸杆菌)的比例^[27-32]。KALIANNAN等^[28]研究发现, Omega-3 PUFAs通过促进肠道碱性磷酸酶(IAP)的活性来修饰肠道菌群,减少了产生内毒素的细菌数量,如肠杆菌,提高了抑制产生内毒素细菌的数量,如双歧杆菌。有益菌(如双歧杆菌和乳酸杆菌)能够抑制潜在致病菌与肠上皮细胞的黏附^[33],这意味着,提高有益专性厌氧菌的肠内比例有助于增强宿主的定植抗力。以上研究结果说明, Omega-3 PUFA可能通过增加肠道有益菌的比例来改善肠道菌群组成,恢复宿主定植抗力。此外,有文献报道 Omega-3 PUFAs通过诱导Nrf2从Keap1解离,启动抗氧化基因如SOD、HO-1和NQO-1的表达,从而降低氧化应激水平^[34]。亦有文献报道,高氧化应激水平有利于肠杆菌和肠球菌的繁殖,而低氧化应激水平有利于乳酸杆菌等益生菌的繁殖^[35]。因此, Omega-3 PUFAs通过促进IAP活性以及抗氧化应激等机制,起到增加肠道有益菌的比例的作用,从而恢复宿主定植抗力,改善肠道菌群失调,使脓毒症患者受益。

3.2 改善肠道屏障功能

肠道屏障功能障碍是导致肠道菌群失调及细

菌移位的重要因素之一,与脓毒症的发展相关。研究表明 Omega-3 PUFAs可以减少炎症细胞因子和类花生酸的产生,从而缓解炎症引起的肠道黏膜损伤^[36]。此外,动物实验显示, Omega-3 PUFAs通过激活PPAR γ 途径,从而上调肠道紧密连接蛋白的表达,揭示了其在肠道屏障功能中的保护作用^[37]。以上研究结果表明, Omega-3 PUFAs通过调节炎症反应及紧密连接蛋白的表达来改善肠道屏障功能。

3.3 抑制细菌移位

细菌移位与MODS的发展密切相关。脓毒症患者肠道中SCFAs水平降低,动物实验发现SCFAs对脓毒症中的多器官功能衰竭具有保护作用^[38],这提示了SCFAs可能在脓毒症病理生理学机制中扮演重要角色。研究表明,SCFAs中的丁酸可能通过抑制NF- κ B介导的HMGB1基因表达,从而减弱肠道屏障功能障碍,减少炎症^[39]。HMGB1是一种晚期炎症介质,大量的HMGB1可破坏肠道屏障,促进细菌移位^[40]。由此推测,SCFAs可能是通过抑制HMGB1基因表达从而抑制细菌移位。多项临床研究表明 Omega-3 PUFAs可以提高产SCFAs的肠道菌群丰度,从而提高SCFAs水平^[29-31]。在WATSON等^[30]研究中,将20例健康志愿者随机分为 Omega-3 PUFAs干预组(4 g/d, DHA/EPA混合补充剂)和无干预组,利用NGS技术发现,提高 Omega-3 PUFAs后肠道内产丁酸的双歧杆菌、乳酸杆菌、罗斯伯里氏菌丰度,导致丁酸水平升高。另外,丁酸可以通过激活PPAR- γ 从而降低iNOS的产生,最终阻碍肠上皮细胞产生硝酸盐,在一些致病菌如沙门氏菌的繁殖中,当缺乏硝酸盐时,这些致病菌的肠道比例会降低^[41],这意味着其有助于改善肠道菌群失调。AYDOGAN等^[42]研究表明, Omega-3 PUFAs可通过刺激肠上皮细胞的生长及修复,防止肠黏膜萎缩,减少肠道细菌移位。由此可见, Omega-3 PUFAs通过调节肠道菌群及其代谢产物SCFAs,影响肠黏膜萎缩,从而抑制细菌移位,改善肠道菌群失调,降低脓毒症患者发生多器官衰竭的风险。

4 总结与展望

脓毒症相关肠道菌群失调作为脓毒症常见的

并发症,其机制目前尚不明确,并且可能导致脓毒症患者预后较差,而重新建立稳定的肠道微生态可能是治疗脓毒症的一种有效方法。尽管证明FMT是恢复宿主定植抗力的有效治疗方式,但是其质量和安全性都难以控制,而且对于供体的要求高,流程复杂,目前仍然是具有潜在风险的不常用的复杂疗法。然而, Omega-3 PUFAs在安全性、管理性、潜在益处等方面与FMT比较,都具有一定程度的优势。

综上所述, Omega-3 PUFAs通过调节肠道菌群及其代谢产物,改善肠道屏障功能,抑制细菌移位,从而达到改善肠道微生态的作用,对脓毒症相关肠道菌群失调具有一定的治疗潜力。在今后的研究中, Omega-3 PUFAs是否能在改善脓毒症患者相关肠道菌群失调中取得真正的医学突破,仍然有待观察。尽管面临着巨大的挑战,但是可以预见到以肠道菌群为靶标的治疗方向为脓毒症患者的治疗提供了新策略。

参 考 文 献 :

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] OJIMA M, MOTOOKA D, SHIMIZU K, et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1628-1634.
- [3] LIU Z G, LI N, FANG H, et al. Enteric dysbiosis is associated with sepsis in patients[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12299-12310.
- [4] FAY K T, FORD M L, COOPERSMITH C M. The intestinal microenvironment in sepsis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10): 2574-2583.
- [5] HAAK B W, WIERSINGA W J. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 135-143.
- [6] VAISHNAVI C. Translocation of gut flora and its role in sepsis[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2013, 31(4): 334-342.
- [7] ASSIMAKOPOULOS S F, TRIANTOS C, THOMOPOULOS K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment[J]. *Infection*, 2018, 46(6): 751-760.
- [8] MARTIN J M, STAPLETON R D. Omega-3 fatty acids in critical illness[J]. *Nutr Rev*, 2010, 68(9): 531-541.
- [9] WOLBRINK D R J, GRUNDELL J R, WITTEMAN B, et al. Are omega-3 fatty acids safe and effective in acute pancreatitis or sepsis? A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nutr*, 2019, 9(39): 2686-2694.
- [10] COSTANTINI L, MOLINARI R, FARINON B, et al. Impact of Omega-3 fatty acids on the gut microbiota[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2645.
- [11] ARUMUGAM M, RAES J, PELLETIER E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2011, 473(7346): 174-180.
- [12] LIN L, ZHANG J Q. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 2.
- [13] 谢吐秀, 吕菁君, 魏捷, 等. 脓毒症致肠道菌群失调机制与治疗的研究[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(8): 184-187.
- [14] JACOBS M C, HAAK B W, HUGENHOLTZ F, et al. Gut microbiota and host defense in critical illness[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(4): 257-263.
- [15] 张欢, 王敏, 张莉, 等. 脓毒症患者血浆内毒素水平及肠道菌群变化分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(33): 9-11.
- [16] WAN Y D, ZHU R X, WU Z Q, et al. Gut microbiota disruption in septic shock patients: a pilot study[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8639-8646.
- [17] LANKELMA J M, van VUGHT L A, BELZER C, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1): 59-68.
- [18] SHIMIZU K, OGURA H, GOTO M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS[J]. *J Trauma*, 2006, 60(1): 126-133.
- [19] KIM S, COVINGTON A, PAMER E G. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens[J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 90-105.
- [20] YOSEPH B P, KLINGENSMITH N J, LIANG Z, et al. Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis[J]. *Shock*, 2016, 46(1): 52-59.
- [21] KLAUS D A, MOTAL M C, BURGER-KLEPP U, et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2013, 23(1): 107-111.
- [22] CANI P D, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [23] FENG Y, RALLS M W, XIAO W, et al. Loss of enteral nutrition in a mouse model results in intestinal epithelial barrier dysfunction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1258(1): 71-77.
- [24] ROMANOWSKI K, ZABORIN A, FERNANDEZ H, et al. Prevention of siderophore-mediated gut-derived sepsis due to *P. aeruginosa* can be achieved without iron provision by maintaining local phosphate abundance: role of pH[J]. *BMC Microbiol*, 2011, 11: 212.
- [25] ASSIMAKOPOULOS S F, TRIANTOS C, THOMOPOULOS K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment[J]. *Infection*, 2018, 46(6): 751-760.
- [26] PAMER E G. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(2): 210-214.
- [27] CAESAR R, TREMAROLI V, KOVATCHEVA-DATCHARY P,

- et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 658-668.
- [28] KALIANNAN K, WANG B, LI X Y, et al. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: DOI: 10.1038/srep11276.
- [29] MENNI C, ZIERER J, PALLISTER T, et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11079.
- [30] WATSON H, MITRA S, CRODEN F C, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 1974-1983.
- [31] NORIEGA B S, SANCHEZ-GONZALEZ M A, SALYAKINA D, et al. Understanding the impact of Omega-3 rich diet on the gut microbiota[J]. *Case Rep Med*, 2016, 2016: DOI: 10.1155/2016/3089303.
- [32] PAROLINI C. Effects of fish n-3 PUFAs on intestinal microbiota and immune system[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(6): 374.
- [33] KAMADA N, SEO S U, CHEN G Y, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 321-335.
- [34] ISHIKADO A, MORINO K, NISHIO Y, et al. 4-Hydroxy hexenal derived from docosahexaenoic acid protects endothelial cells via Nrf2 activation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): DOI: 10.1371/journal.pone.0069415.
- [35] QIAO Y, SUN J, DING Y Y, et al. Alterations of the gut microbiota in high-fat diet mice is strongly linked to oxidative stress[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 97(4): 1689-1697.
- [36] CALDER P C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes[J]. *Nutrients*, 2010, 2(3): 355-374.
- [37] WANG X Y, PAN L Y, LU J, et al. N-3 PUFAs attenuate ischemia/reperfusion induced intestinal barrier injury by activating I-FABP-PPAR γ pathway[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(6): 951-957.
- [38] NI Y F, WANG J, YAN X L, et al. Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 33.
- [39] QUIVY V, van LINT C. Regulation at multiple levels of NF-kappa B-mediated transactivation by protein acetylation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(6): 1221-1229.
- [40] CAI B, DEITCH E A, ULLOA L. Novel insights for systemic inflammation in sepsis and hemorrhage[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: DOI: 10.1155/2010/642462.
- [41] RUSSO R, de CARO C, AVAGLIANO C, et al. Sodium butyrate and its synthetic amide derivative modulate nociceptive behaviors in mice[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 103: 279-291.
- [42] AYDOGAN A, KISMET K, KILICOGU B, et al. Effects of various enteral nutrition solutions on bacterial translocation and intestinal morphology during the postoperative period[J]. *Adv Ther*, 2007, 24(1): 41-49.

(李科 编辑)

本文引用格式: 汪晨扬, 伍静. Omega-3多不饱和脂肪酸对脓毒症相关肠道菌群失调的治疗潜力[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(4): 71-75.

Cite this article as: WANG C Y, WU J. Therapeutic potential of omega-3 polyunsaturated fatty acids in alleviating sepsis-related intestinal microbial dysbiosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(4): 71-75.