

炎症性肠病与心力衰竭的肠心轴调控机制

程 弦 魏鹏成*

湖南省人民医院 湖南 长沙 410005

摘要: 本研究旨在阐明炎症性肠病 (IBD) 与心力衰竭 (HF) 之间潜在的细胞和分子机制, 为临床识别 IBD 患者心血管风险及制定干预策略提供理论依据。研究通过梳理大规模流行病学研究数据, 并结合细胞因子调控机制分析、动物模型试验等手段, 系统探究 IBD 介导 HF 发生的病理通路。研究内容聚焦于全身性炎症维度, 剖析 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等关键促炎细胞因子对心肌结构与功能的损伤作用, 包括诱导心肌舒张功能异常、降低心肌收缩效能、加速动脉粥样硬化及心室重构等; 同时验证了慢性肠道炎症诱导小鼠心肌纤维化的实验证据, 以及粪菌移植对肠心病理改变的改善效应。研究结论表明, IBD 中异常升高的促炎细胞因子是连接肠心病理关联的核心介质, NLRP3 炎症小体、IL-33/ST2L/sST2 通路等分子机制参与其中, 且粪菌移植可通过调节肠道微生态改善 IBD 相关心脏损伤, 内源性 IL-10 具有重要心脏保护作用。

关键词: 炎症性肠病; 心力衰竭; 促炎细胞因子; 心肌纤维化

1 引言

炎症性肠病 (IBD) 主要包括克罗恩病 (CD) 和溃疡性结肠炎 (UC), 传统上被定义为胃肠道疾病, 但目前已被广泛认知为一种全身性疾病, 可累及多个器官系统并引发多种肠外表现^[1]。其中, 心肌炎、心包炎、心律失常、心肌梗死及心力衰竭 (HF) 等心血管并发症已成为临床关注的重点^[2]。

心力衰竭作为以心功能受损为特征的临床综合征, 已成为炎症性肠病患者重要的心血管结局。多项大规模流行病学研究已在不同人群和医疗体系中一致证实了二者的关联。明尼苏达州一项基于人群的研究发现, 尽管炎症性肠病患者传统心血管危险因素患病率更低, 但其新发心力衰竭的发生率显著升高^[3]。瑞典一项纳入 8 万余名经活检确诊炎症性肠病患者的大型队列研究进一步证实, 这类患者发生心力衰竭的风险增加 19%, 且该风险在所有炎症性肠病亚型及不同人口学特征的患者中均持续存在^[4]。近期一项纳入 5.9 万余名炎症性肠病患者的荟萃分析发现, 患者存在明确的舒张功能受损表现, 具体体现为 E/A 比值降低、E/e' 升高及整体纵向应变下降^[5]; 同时还观察到左心房扩大、心房机电传导异常等结构性改变。

这些流行病学发现凸显了阐明炎症性肠病与心力衰竭之间机制性关联的关键意义。尽管观察性数据充分证实了二者的关联, 但潜在的生物学通路尚未得到完整阐

释。本综述探讨了可能介导炎症性肠病向心力衰竭发展的若干关键分子与细胞机制。

2 全身性炎症

2.1 细胞因子介导的心肌功能障碍

炎症性肠病 (IBD) 的特征是细胞因子生成失调, 促炎细胞因子水平显著升高。这些细胞因子构建的全身性炎症微环境通过多条相互关联的通路, 直接影响心脏结构与功能。炎症性肠病中水平升高且与心力衰竭 (HF) 相关的关键细胞因子, 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-12 (IL-12)、白细胞介素-23 (IL-23) 及白细胞介素-17 (IL-17)。

2.2 肿瘤坏死因子- α

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 作为炎症性肠病 (IBD) 与心肌功能障碍领域研究最为深入的细胞因子, 亦是临床干预 IBD 的核心靶点之一。TNF- α 的异常高表达可通过抑制心肌细胞肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶的基因转录, 引发左心室病理性重构; 该过程中舒张期肌浆网对 Ca²⁺ 的重摄取能力受损, 最终导致心肌舒张功能异常^[6]。除此之外, TNF- α 可经由 G 蛋白偶联受体激酶 2 (GRK2) 介导 β -肾上腺素能受体脱敏, 削弱心肌的变力性反应, 从而降低心肌收缩效能^[7]。同时, TNF- α 还会诱导细胞内活性氧 (ROS) 的过量生成, 一方面引发内皮功能损伤, 另一方面触发心肌细胞凋亡; 而氧化应激进一步导致线粒体功能紊乱, 形成恶性循环并加剧心功能损伤^[8]。在血管系统层面, TNF- α 可促进低密度脂蛋白 (LDL) 的跨内皮转

*通讯作者: 魏鹏成 (1996-), 男, 医师, 研究方向 心肌损伤治疗

运及泡沫细胞的形成,加速动脉粥样硬化的病理进程,增大粥样硬化斑块体积,提升心肌缺血的发生风险^[9]。此外,TNF- α 能够上调心肌成纤维细胞中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达水平,加速细胞外基质的降解重塑,最终推动心室发生病理性重构。

2.3 细胞因子介导肠心关联

不同促炎细胞因子通过特异性通路介导炎症性肠病(IBD)与心力衰竭(HF)的病理关联。白细胞介素-1 β (IL-1 β)可损伤心肌钙处理过程、诱导一氧化氮介导的线粒体功能障碍,产生心肌抑制效应;IBD中NLRP3炎症小体调控异常导致IL-1 β 释放增加并诱导焦亡,过度焦亡破坏肠屏障加剧肠道炎症,而心肌细胞内NLRP3炎症小体激活同样诱导焦亡,造成心肌细胞丢失并推动HF进展。白细胞介素-6(IL-6)在IBD与HF患者中均呈高表达,IBD中肠黏膜活化免疫细胞分泌的IL-6驱动慢性肠道炎症,而HF中IL-6通过JAK2/STAT3通路降低 β -肾上腺素能反应性与心肌收缩力,其与受体结合激活的下游通路可上调心脏炎症及纤维化相关基因表达。白细胞介素-12(IL-12)与IL-23作为促炎细胞因子,参与IBD肠道稳态调控与炎症反应,二者共享的p40亚基是临床治疗靶点;IL-12 α 或IL-23p19基因敲除可通过抑制心脏炎症、巨噬细胞极化及铁死亡,改善压力超负荷诱导的心脏重构与HF进展。IL-17A/F在IBD患者肠黏膜及外周循环中高表达,其介导的免疫激活与心血管死亡相关,可通过破坏钙处理、激活NF- κ B通路损害心肌收缩力并推动心脏重构,还会加剧心肌缺血/再灌注损伤,是IBD患者心脏并发症的关键介导因子。白细胞介素-33(IL-33)可调控免疫反应,其与受体ST2结合激活的下游通路在IBD中具有活性;虽IL-33可降低心肌细胞中NF- κ B的异常激活,但其基因敲除会导致小鼠心脏重构与心功能受损,而IBD患者血清IL-33降低、sST2升高,IL-33/ST2L/sST2通路异常或为连接IBD与HF的核心机制。

3 相关试验结果

近期一项小鼠模型研究为炎症性肠病(IBD)与心力衰竭(HF)的关联提供了机制性证据^[11]。该研究采用两种小鼠模型:其一为通过给予2%葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠慢性结肠炎;其二为129/Sv背景的白细胞介素10(IL-10)基因敲除小鼠,此类小鼠可自发形成结肠炎。研究发现,两种模型中慢性肠道炎症均会诱导产生相似的心脏表型:经经胸超声心动图检测,小鼠左心室射血分数与短轴缩短率显著降低,同时伴随心肌炎性细胞浸润、肌原纤维排列紊乱、间质水肿及心肌纤维化程度增加^[11];分子层面分析证实,小鼠心肌组织出现促纤维化

表型转换,表现为胶原纤维沉积增加及纤维化相关蛋白表达上调,提示慢性结肠炎可促进心肌纤维化进程^[11]。而心肌纤维化是射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)发生的重要机制^[12]。

粪菌移植(FMT)是将健康供体的肠道菌群移植至受体体内,以恢复受体肠道菌群平衡并干预疾病进程的治疗手段^[13]。研究证实,向结肠炎模型小鼠移植健康供体粪菌可显著改善其肠道与心脏病理改变:粪菌移植能下调结肠组织中IL-1 β 的表达及髓过氧化物酶活性,改善小鼠心室收缩功能指标,并降低心肌胶原沉积水平;其中DSS诱导的结肠炎小鼠症状逆转程度接近完全,而IL-10基因敲除小鼠仅部分逆转,这一结果凸显了内源性IL-10的心脏保护作用^[11]。

4 结论

1)炎症性肠病中异常升高的促炎细胞因子可通过损伤心肌结构与功能、加速血管病变等通路介导心力衰竭发生。

2)慢性肠道炎症可诱导小鼠心肌纤维化及心功能下降,粪菌移植可改善该病理进程且内源性IL-10具心脏保护作用。

3)NLRP3炎症小体、IL-33/ST2L/sST2通路等分子机制参与炎症性肠病与心力衰竭的病理关联。

参考文献

- [1]崔子焯,谭妍妍,丁康.饮食干预与炎症性肠病相关性的中西医研究进展[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(02):151-156.
- [2]袁雪梅,周瑞杰,吴宝康,等.不同益生菌对缓解DSS诱导的炎症性肠病的影响研究[C]//中国营养学会益生菌益生元与健康分会.第五届益生菌益生元科学大会论文集.武汉轻工大学生命科学与技术学院,2023:47-49.
- [3] Patel R S, Reddy S R, Llukmani A, et al. Cardiovascular manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review of the pathogenesis and management of pericarditis[J]. Cureus, 2021, 13(3).
- [4] Sun J, Yao J, Olén O, et al. Risk of heart failure in inflammatory bowel disease: a Swedish population-based study[J]. European heart journal, 2024, 45(28): 2493-2504.
- [5]廖锦文,赵伟,张静,等.双气囊小肠镜对不全性粘连性小肠梗阻的治疗价值[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(48):9323-9324.
- [6] Tsai C T, Wu C K, Lee J K, et al. TNF- α down-regulates sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase expression and leads to left ventricular diastolic dysfunction through binding

of NF- κ B to promoter response element[J]. Cardiovascular research, 2015, 105(3): 318-329.

[7] 李佳玉, 王萍, 陈晖. GRK2与心肌纤维化关系的研究进展[J]. 心脏杂志, 2020, 32(01):88-92+98.

[8] 徐敏. 基于多功能递送体系的活性氧调控策略用于肿瘤及心血管疾病治疗研究[D]. 天津大学, 2022.

[9] 赵彦蓉, 朴丽兵, 魏丽萍. 中药单体调控血管内皮细胞凋亡干预动脉粥样硬化的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(11):1601-1606.

[10] 阮承少. 骨化三醇通过NF- κ B途径改善小鼠心肌梗死诱导的心力衰竭[D]. 安徽医科大学, 2021.

[11] Zhong X S, Lopez K M, Krishnachaitanya S S, et al. Fecal microbiota transplantation mitigates cardiac remodeling and functional impairment in mice with chronic colitis[J]. bioRxiv, 2025.

[12] Nouraei H, Rabkin S W. A new approach to the clinical subclassification of heart failure with preserved ejection fraction[J]. International Journal of Cardiology, 2021, 331: 138-143.

[13] Oliva-Hemker M, Kahn S A, Steinbach W J, et al. Fecal Microbiota Transplantation: Information for the Pediatrician[J]. Pediatrics, 2023, 152, e2023062922.