

· 前沿进展 ·

益生菌与高血压、血脂异常及心血管疾病关系的研究进展

王彤, 龙明智

【摘要】 心血管疾病是导致世界范围内居民致残及过早死亡的主要原因, 是目前威胁人类健康的“头号杀手”。近年研究表明, 特定益生菌可通过改善宿主代谢而降低心血管疾病发生风险, 益生菌联合传统药物治疗心血管疾病已显示出巨大潜力。本文综述了益生菌与高血压、血脂异常、心血管疾病的关系, 以期为进一步提高心血管疾病临床治疗效果等提供新的方法和思路。

【关键词】 益生菌; 心血管疾病; 高血压; 血脂异常; 安全性; 综述

【中图分类号】 R 453.9 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.07.002

王彤, 龙明智. 益生菌与高血压、血脂异常及心血管疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (7): 7-10. [www.syxnf.net]

WANG T, LONG M Z. Progress on correlations of probiotics with hypertension, dyslipidemias and cardiovascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (7): 7-10.

Progress on Correlations of Probiotics with Hypertension, Dyslipidemias and Cardiovascular Disease WANG Tong, LONG Ming-zhi

The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Corresponding author: LONG Ming-zhi, E-mail: longmzh@hotmail.com

【Abstract】 Cardiovascular disease, as the first "killer" that threatening human health at present, is the primary cause of disability and premature death in global. In recent years, many studies suggested that, specific probiotics can significantly reduce the risk of cardiovascular disease through improving the host metabolism, probiotics combined with conventional drugs treatment showed enormous potential in treating cardiovascular disease. This paper reviewed the correlations of probiotics with hypertension, dyslipidemias and cardiovascular disease, to provide new methods and ideas for further improving the clinical therapeutic effect of cardiovascular disease.

【Key words】 Probiotics; Cardiovascular disease; Hypertension; Dyslipidemias; Safety; Review

2011 年世界胃肠病学组织 (WGO) 全球指南指出, 益生菌是一种活的微生物, 给予足够剂量益生菌对宿主健康有利, 乳酸杆菌和双歧杆菌制剂 (包括食物、药物和食品添加剂) 是目前临床上最常用的益生菌制剂^[1]。大量临床研究证实, 益生菌具有调节肠道菌群、增强肠道免疫功能及抑制过敏反应等作用, 已广泛应用于乳制品、功能食品、膳食补充剂和发酵肉制品^[2-3]; 近年研究表明, 益生菌在改善代谢综合征^[4]、预防和治疗心血管疾病^[5]等方面具有确切效果。本文综述了益生菌与高血压、血脂异常、心血管疾病的关系, 以期为进一步提高心血管疾病临床治疗效果等提供新的方法和思路。

1 益生菌与高血压的关系

高血压是指以体循环动脉血压 (收缩压和/或舒张压) 增高为主要特征, 伴或不伴心、脑、肾等器官功能或器质性损伤的临床综合征, 是最为重要的心脑血管疾病危险因素。据统计, 2000 年全世界成人高血压患者数量约为 10 亿, 预计到

2025 年成人高血压患者数量将达到 15.8 亿。肾素-血管紧张素系统 (RAS) 在血压调节和钠代谢过程中发挥着重要作用, 乳酸杆菌和双歧杆菌等含有某些特定成分的益生菌可通过产生血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制肽、短链脂肪酸、共轭亚油酸和 γ -氨基丁酸 (GABA) 等而调控 RAS 系统, 具有一定的降压作用^[6-7]。KORHONEN^[8] 研究表明, 益生菌可在蛋白质水解过程中产生并释放 ACE 抑制肽, 进而抑制 ACE 活性并降低血压。近年来, 大量体外和体内研究表明, 益生菌和益生菌发酵食品对高血压的控制效果确切; SIPOLA 等^[9] 研究表明, 经乳酸菌 LBK-16H 菌种发酵的酸牛奶含有 ACE 抑制肽, 能有效延缓自发性高血压大鼠高血压病程进展; TSAI 等^[10] 研究结果显示, 大鼠连续 8 周口服富含较高 ACE 抑制肽的多种益生菌发酵的大豆酸奶后收缩压明显降低; SEPPO 等^[11] 研究结果显示, 36 例高血压患者连续 21 周每天口服由乳酸菌 LBK-16H 菌种发酵的酸牛奶 150 ml 后收缩压平均下降 (6.7 ± 3.0) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); MIZUSHIMA 等^[12] 研究结果显示, 46 例年龄 23 ~ 59 岁男性临界高血压患者连续 4 周每天口服经乳酸菌发酵的酸牛奶 160 g 后收缩压平均下降 5.2 mm Hg

210011 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院

通信作者: 龙明智, E-mail: longmzh@hotmail.com

[95% CI (-10.1, -0.3)], 舒张压平均下降 2.0 mm Hg [95% CI (-5.4, 1.5)]; INOUE 等^[13] 研究结果显示, 39 例轻度高血压患者连续 12 周每天服用经乳酸杆菌 Shirota 株发酵的富含 GABA (1 mg/ml) 的酸牛奶 100 ml 后收缩压平均降低 (17.4 ± 4.3) mm Hg, 舒张压平均降低 (7.5 ± 5.7) mm Hg。一项基于 14 项随机安慰剂对照临床试验的 Meta 分析结果显示, 702 例受试者服用益生菌发酵乳后收缩压平均下降 3.10 mm Hg [95% CI (-4.64, -1.56)], 舒张压平均下降 1.09 mm Hg [95% CI (-2.11, -0.06)], 表明益生菌可有效降低高血压前期和轻度高血压患者收缩压和舒张压, 有效预防心脑血管事件的发生^[14]。

2 益生菌与血脂异常的关系

血脂异常是指脂肪代谢过程中以总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 为代表的脂质水平异常升高。研究表明, 动脉粥样硬化是导致心脑血管疾病发生发展的主要原因, 而脂质代谢异常是最重要的动脉粥样硬化危险因素; 血清 TC 水平每较其参考范围上限 (5.2 mmol/L) 升高 1.0 mmol/L 则冠心病发生风险升高 35%, 而血清 TC 水平降低 1% 则心脑血管疾病发生风险降低 2% ~ 3%^[15]。目前, 益生菌降脂的确切作用机制尚不十分明确, 可能与以下几个方面有关: (1) 益生菌可吸收胆固醇并黏附、渗入菌体细胞膜或细胞壁^[16]; (2) 益生菌可产生胆盐水解酶并促进胆汁酸排泄^[17]; (3) 益生菌可分泌胞外多糖并与去结合型胆酸盐结合, 进而减少肠道对胆固醇的吸收^[18]; (4) 益生菌可通过发酵碳水化合物而产生丙酸等短链脂肪酸, 进而抑制脂肪酸及胆固醇合成^[19]。近年来, 关于益生菌降脂作用的临床研究报道较多。AL-SHERAJI 等^[20] 研究结果显示, 采用益生菌饲喂高脂膳食大鼠 8 周后其血浆 TC、LDL-C 和丙二醛 (MDA) 水平低于单纯高脂膳食大鼠。AL-MUZAFAR 等^[21] 研究表明, 摄入益生菌制剂 16 周可有效改善非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 雄性大鼠脂质代谢及胰岛素抵抗, 并具有一定的抗炎作用。KIM 等^[22] 研究表明, 益生菌合剂可有效降低高胆固醇大鼠 TC、TG 和 LDL-C。FUENTES 等^[23] 进行的一项随机双盲试验将 60 例志愿者分为安慰剂组、益生菌组及试验组 (服用含 3 种植物杆菌成分的益生菌合剂), 12 周后试验组受试者胆固醇水平下降 13.6%, 且基线胆固醇水平较高者 (2 510 ~ 3 000 mg/L) 12 周后 TC、LDL-C 及氧化修饰低密度脂蛋白胆固醇 (ox-LDL-C) 分别下降 17.4%、17.6% 及 15.6%, 基线胆固醇水平较低者 (2 000 ~ 2 500 mg/L) TC 下降 9.4%, 证实益生菌及益生菌合剂可有效降脂, 且更适用于基线胆固醇水平较高者。张泽生等^[24] 研究结果显示, 高脂饮食仓鼠分别采用鼠李糖乳杆菌、双歧杆菌、植物乳杆菌和嗜酸乳杆菌菌液灌胃 6 周后其血清 TC、TG 水平, 肝脏中 TC、TG 含量及动脉粥样硬化指数 (AI) 均有效降低, 血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平均有效升高, 其中以鼠李糖乳杆菌作用最强。刘瑞芳等^[25] 对 60 例危重症患者进行研究, 添加益生菌制剂 (金双歧) 可有效改善患者脂代谢, 且与益生菌牛奶联用具有协同增效作用。一项纳入 11 项随机对照试验、包含 641 例 2 型糖尿病患者的 Meta 分析结果显示, 与安慰剂组相比, 服用益生菌者

LDL-C 下降 8.32 mg/dl [95% CI (-15.24, -1.40)]、TC 下降 12.19 mg/dl [95% CI (-17.62, -6.75)]^[26]。一项纳入 12 项随机对照试验 (共包括 14 项研究) 的 Meta 分析结果显示, 606 例正常者/高胆固醇患者补充益生菌后 TC 净变动 8.40 mg/dl [95% CI (-13.63, -3.61), $P=0.02$], 低密度脂蛋白 (LDL) 净变动 6.63 mg/dl [95% CI (-10.63, -2.63), $P=0.01$], 高密度脂蛋白 (HDL) 净变动 0.59 mg/dl [95% CI (-0.92, 2.09), $P=0.84$], TG 净变动 -1.32 mg/dl [95% CI (-6.49, 3.85), $P=0.51$], 表明补充益生菌可有效降低正常者/高胆固醇血症患者血清 TC 和 LDL 水平, 有利于降低心血管事件发生风险^[27]。

3 益生菌与心血管疾病的关系

心血管疾病是指以心脏和血管疾病、肺循环疾病及脑血管疾病为主的一组循环系统疾病, 近年来其在全世界因病死亡原因构成中所占比例逐年升高, 目前已成为威胁人类健康的“头号杀手”。心血管疾病致病原因多种多样, 微生物占有一席之地, 如肠道微生物对能量代谢和肥胖的局部影响、牙周疾病与冠心病的远端关联等。近年来研究发现, 肠道微生物衍生的具有生物活性的代谢产物三甲胺 N-氧化物 (TMAO) 可导致动脉粥样硬化^[28-29], 并可以作为预测急性冠脉综合征患者远期心血管事件发生风险的独立预测因子^[30], 这打破以往认为益生菌在心血管疾病的应用方面仅限于代谢和饮食相关过程的传统观念, 提示益生菌具有直接的心脏保护作用, 有利于改善心肌缺血损伤和心功能。近期, 有学者在研究炎症性肠病机制过程中发现肠细胞上存在鼠李糖乳杆菌, 纯化后提取其上清液发现了一种新蛋白 p75, 而术前 30 min 采用由鼠李糖乳杆菌分离纯化的 p75 蛋白进行预处理可有效减轻缺血/再灌注 (I/R) 大鼠心肌梗死面积并呈剂量依赖性, 提示鼠李糖乳杆菌可通过激活抗凋亡 Akt 和抑制促凋亡 p38 丝裂原活化蛋白激酶两条途径而增强 p75 蛋白对 I/R 诱导的心肌细胞损伤的保护作用^[31]。LAM 等^[32] 研究表明, 在心肌梗死大鼠饮用水中连续添加含有植物乳杆菌的益生菌饮料 14 d 后, 其心肌缺血面积减少 29%, 缺血后恢复速度升高 23%, 证实益生菌具有一定的心脏保护作用。

4 益生菌的安全性

目前, 益生菌已逐渐广泛应用于临床, 但对其安全性的评价莫衷一是。2011 年, 美国卫生保健研究与质量管理署 (AHRQ) 在详尽回顾了 622 项包括乳酸杆菌、双歧杆菌等在内的 6 大属益生菌相关研究后发布报告称, 现有益生菌相关临床试验没有发现其增加安全性风险的证据^[33], 但批评家们认为, 这一结论是以益生菌悠久的历史、对大多数人群是安全的这一假设为前提并在一系列动物实验和在体实验基础上得出的, 而现实中已有许多益生菌带来诸如全身感染、过度免疫应答、不良代谢及胃肠道反应等的病例报告。因此, 益生菌相关不良事件发生率及其严重程度等还需更多研究进一步深入探讨。

5 小结与展望

传统心血管疾病治疗药物如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和 β -受体阻滞剂易引起咳嗽、头晕、低血压和心动

过缓等不良反应,而随着益生菌在功能性食品和保健品中的市场化扩大,益生菌制剂逐渐成为普通民众可以负担得起的健康产品,其与传统心血管疾病治疗药物相比作用更加温和,与心血管疾病治疗药物联用的潜力巨大、前景广阔。关于肠道微生物及益生菌与高血压、血脂异常及心血管疾病关系的基础研究、临床研究仍是未来发展方向,可为进一步提高心血管疾病临床治疗效果等提供新的方法和思路。

参考文献

- [1] GUARNER F, KHAN A G, GARISCH J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011 [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46 (6): 468 - 481. DOI: 10. 1097/MCG. 0b013e3182549092.
- [2] NEEF A, SANZ Y. Future for probiotic science in functional food and dietary supplement development [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16 (6): 679 - 687. DOI: 10. 1097/MCO. 0b013e328365c258.
- [3] 毛友辉, 朱薇, 邓放明, 等. 益生菌的研究进展及其在食品中的应用 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11 (20): 3978 - 3980, 3977.
- [4] 郭俊霞, 张艳贞, 陈文. 益生菌改善代谢综合症研究进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2014, 5 (6): 1583 - 1588.
- [5] THUSHARA R M, GANGADARAN S, SOLATI Z, et al. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies [J]. *Food Funct*, 2016, 7 (2): 632 - 642. DOI: 10. 1039/c5fo01190f.
- [6] UPADRASTA A, MADEMPUDI R S. Probiotics and blood pressure: Current insights [J]. *Integr Blood Press Control*, 2016, 9: 33 - 42. DOI: 10. 2147/IBPC. S73246. eCollection 2016.
- [7] ROBLES - VERA I, TORAL M, ROMERO M, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19 (4): 26. DOI: 10. 1007/s11906 - 017 - 0723 - 4.
- [8] KORHONEN H. Milk - derived bioactive peptides: From science to applications [J]. *J Funct Foods*, 2009, 1 (2): 177 - 187.
- [9] SIPOLA M, FINCKENBERG P, SANTISTEBAN J, et al. Long - term intake of milk peptides attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2001, 52 (4 Pt 2): 745 - 754.
- [10] TSAI J S, LIN Y S, PAN B S, et al. Antihypertensive peptides and γ - aminobutyric acid from prozyme 6 facilitated lactic acid bacteria fermentation of soy milk [J]. *Process Biochemistry*, 2006, 41 (6): 1282 - 1288.
- [11] SEPPO L, KEROJOKI O, SUOMALAINEN T, et al. The effect of a *Lactobacillus helveticus* lbk - 16 h fermented milk on hypertension: A pilot study on humans [J]. *Milchwissenschaft*, 2002, 57 (3): 124 - 127.
- [12] MIZUSHIMA S, OHSHIGE K, WATANABE J, et al. Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (8): 701 - 706.
- [13] INOUE K, SHIRAI T, OCHIAI H, et al. Blood - pressure - lowering effect of a novel fermented milk containing gamma - aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2003, 57 (3): 490 - 495.
- [14] DONG J Y, SZETO I M, MAKINEN K, et al. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta - analysis of randomised controlled trials [J]. *Br J Nutr*, 2013, 110 (7): 1188 - 1194. DOI: 10. 1017/S0007114513001712.
- [15] MANSON J E, TOSTESON H, RIDKER P M, et al. The primary prevention of myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326 (21): 1406 - 1416.
- [16] MARIUSH T M, ISMAIL S H. Clinical Effects of Probiotic Supplementation on Type - 2 Diabetic Iraqi Patients Associated with Dyslipidemia [J]. *J Phys Pharm Adv*, 2013, 3 (9): 239 - 246.
- [17] HUANG Y, WANG X, WANG J, et al. *Lactobacillus plantarum* strains as potential probiotic cultures with cholesterol - lowering activity [J]. *J Dairy Sci*, 2013, 96 (5): 2746 - 2753. DOI: 10. 3168/jds. 2012 - 6123.
- [18] HOMAYOUNI A, PAYAHOO L, AZIZI A. Effects of Probiotics on Lipid Profile: A Review [J]. *Am J Food Tech*, 2012, 7: 251 - 265.
- [19] REN T, ZHU J, ZHU L, et al. The Combination of Blueberry Juice and Probiotics Ameliorate Non - Alcoholic Steatohepatitis (NASH) by Affecting SREBP - 1c/PNPLA - 3 Pathway via PPAR - α [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (3). pii: E198. DOI: 10. 3390/nu9030198.
- [20] AL - SHERAJI S H, ISMAIL A, MANAP M Y, et al. Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing *Bifidobacterium pseudocatenulatum* G4 or *Bifidobacterium longum* BB536 [J]. *Food Chem*, 2012, 135 (2): 356 - 361. DOI: 10. 1016/j. foodchem. 2012. 04. 120.
- [21] AL - MUZAFAR H M, AMIN K A. Probiotic mixture improves fatty liver disease by virtue of its action on lipid profiles, leptin, and inflammatory biomarkers [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17 (1): 43. DOI: 10. 1186/s12906 - 016 - 1540 - z.
- [22] KIM S J, PARK S H, SIN H S, et al. Hypocholesterolemic Effects of Probiotic Mixture on Diet - Induced Hypercholesterolemic Rats [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (3). pii: E293. DOI: 10. 3390/nu9030293.
- [23] FUENTES M C, LAJO T, CARRIÓN J M, et al. Cholesterol - lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109 (10): 1866 - 1872.
- [24] 张泽生, 王俊辉, 李健, 等. 四株益生菌对高脂血症仓鼠降血脂作用的研究 [J]. *食品工业科技*, 2012, 33 (12): 365 - 367, 381.
- [25] 刘瑞芳, 程青虹, 李建华, 等. 金双歧和益生菌酸奶对危重患者脂代谢影响的研究 [J]. *中国急救医学*, 2016, 36 (7): 628 - 633. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002 - 1949. 2016. 07. 012.

· 前沿进展 ·

辅助诊断哮喘 - 慢阻肺重叠综合征的炎性标志物的研究进展

吴宇晗, 陈宏

【摘要】 哮喘-慢阻肺重叠综合征 (ACOS) 发病率高、病情进展迅速且预后差, 目前 ACOS 尚缺乏统一的、公认的诊断标准。全球哮喘防治倡议 (GINA) 指出, 与哮喘和 COPD 相关的炎性标志物包括呼出气一氧化氮、嗜酸粒细胞、痰中炎性细胞、白介素 6、白介素 13、髓过氧化物酶、中性粒细胞明胶酶蛋白、几丁质酶 3 样蛋白 1 等, 但上述炎性标志物是否与 ACOS 有关尚未明确。本文检索近年有关哮喘或慢性阻塞性肺疾病相关炎性标志物辅助诊断 ACOS 的文献, 旨在综述辅助诊断 ACOS 的炎性标志物的研究进展, 为 ACOS 寻找科学、可靠的诊断方法提供参考。

【关键词】 哮喘-慢阻肺重叠综合征; 炎性标志物; 综述

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.07.003

吴宇晗, 陈宏. 辅助诊断哮喘-慢阻肺重叠综合征的炎性标志物的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (7): 10-12. [www.syxnf.net]

WU Y H, CHEN H. Progress on inflammatory marks in auxiliary diagnosis of asthma - COPD overlap syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (7): 10-12.

2014 年, 全球哮喘防治倡议 (Global INitiative for Asthma, GINA) 和慢性阻塞性肺疾病全球倡议委员会 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 指出, 哮喘-慢阻肺重叠综合征 (ACOS) 是一种以持续性气流受限为临床特征并伴有哮喘或慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 相关症状的临床综合征, 且 COPD 和哮喘患者 ACOS 发病率较高^[1]。临床研究表明, ACOS 患者肺功能减弱^[2]、住院率较高^[3]、易急性发作^[3-4]、生活质量差^[2,5], 且需采用多种药物联合治疗, 常用

药物包括吸入性糖皮质激素 (ICS) 和茶碱类药物^[6-7], 导致患者经济负担较重^[8]。与 COPD 患者相比, ACOS 患者发病年龄较小^[9], 故及时诊断和有效治疗 ACOS 具有重要的临床意义。尽管 ACOS 患者预后差, 但有研究表明, 与未合并哮喘的 COPD 患者相比, ICS 治疗合并哮喘的 COPD 患者的临床疗效更好^[10]。目前, ACOS 尚缺乏统一、公认的诊断标准, 其不能单纯依据肺功能、痰中细胞计数或肺部影像学检查确诊^[11]。

GINA 指出, 与哮喘和 COPD 相关的炎性标志物包括呼出气一氧化氮 (FeNO)、嗜酸粒细胞、痰中炎性细胞, 其中嗜酸粒细胞增多是支气管哮喘的诊断依据之一; 除此之外, 与哮喘或 COPD 相关的炎性标志物还包括白介素 6 (IL-6)、白介素 13 (IL-13)、髓过氧化物酶 (MPO)、中性粒细胞明胶酶蛋

150001 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸科
通信作者: 陈宏, E-mail: chen hong744563@aliyun.com

[26] HENDIJANI F, AKBARI V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta - analysis [J]. Clin Nutr, 2017. pii: S0261 - 5614 (17) 30065 - 1. DOI: 10.1016/j.clnu. 2017. 02. 015.

[27] SHARMA S, KURPAD A V, PURI S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta - analysis [J]. Indian J Public Health, 2016, 60 (4): 280 - 286.

[28] WANG Z, KLIPPELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. Nature, 2011, 472 (7341): 57 - 63. DOI: 10.1038/nature09922.

[29] BENNETT B J, DE AGUIAR VALLIM T Q, WANG Z, et al. Trimethylamine - N - oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation [J]. Cell Metab, 2013, 17 (1): 49 - 60. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.011.

[30] LI X S, OBEID S, KLINGENBERG R, et al. Gut microbiota - dependent trimethylamine N - oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors [J]. Eur Heart J, 2017, 38 (11): 814 - 824. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw582.

[31] ZHAO B, SUN G, FENG G, et al. Carboxy terminus of heat shock protein (HSP) 70 - interacting protein (CHIP) inhibits HSP70 in the heart [J]. J Physiol Biochem, 2012, 68 (4): 485 - 491. DOI: 10.1007/s13105 - 012 - 0161 - 3.

[32] LAM V, SU J, KOPROWSKI S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats [J]. FASEB J, 2012, 26 (4): 1727 - 1735. DOI: 10.1096/fj.11 - 197921.

[33] HEMPEL S, NEWBERRY S, RUELAZ A, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease [J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011 (200): 1 - 645.

(收稿日期: 2017 - 04 - 15; 修回日期: 2017 - 07 - 10)
(本文编辑: 鹿飞飞)