



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

# 乳杆菌在冠心病预防及治疗中的研究进展

高中山<sup>1</sup>, 马玉兰<sup>2</sup>

**【摘要】** 冠心病是目前造成人类死亡的主要疾病之一, 据全球死亡率和疾病负担预测 2030 年全球将会有 2 330 万人死于冠心病, 因此寻找能有效防治冠心病的药物及治疗方案仍非常重要。研究表明, 乳杆菌在降低血脂指标、减少三甲胺 N-氧化物 (TMAO)、控制血压、治疗肥胖及控制血糖等方面具有明显效果, 其能有效治疗动脉粥样硬化, 改善冠心病引起的严重并发症。本文以冠心病的危险因素、发病机制、并发症为切入点, 综述了乳杆菌在冠心病预防及治疗中的研究进展, 以期为乳杆菌治疗冠心病提供一定理论依据。

**【关键词】** 冠心病; 乳杆菌; 动脉粥样硬化

**【中图分类号】** R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.023

高中山, 马玉兰. 乳杆菌在冠心病预防及治疗中的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (2): 12-15. [www.syxnf.net]

GAO Z S, MA Y L. Research progress on Lactobacillus in prevention and treatment of coronary heart disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (2): 12-15.

## Research Progress on Lactobacillus in Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease GAO Zhongshan<sup>1</sup>, MA Yulan<sup>2</sup>

1. Qinghai University, Xining 810000, China

2. Department of Cardiology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China

Corresponding author: MA Yulan, E-mail: mylfamai@163.com

**【Abstract】** Coronary heart disease is currently one of the main diseases that causing human deaths. According to the global mortality and disease burden prediction data, it is predicted that 23.3 million people will die of coronary heart disease in 2030. Therefore, it is still very important to find drugs and other treatment strategies that can effectively prevent and treat coronary heart disease. Studies have shown that Lactobacillus had significant effects in reducing blood lipids, reducing trimethylamine N-oxide (TMAO), controlling blood pressure, treating obesity, and controlling blood sugar. It can effectively treat atherosclerosis and improve the severity complications of coronary heart disease. Based on the risk factors, pathogenesis and complications of coronary heart disease, this article reviews the potential mechanism of Lactobacillus in the prevention and treatment of coronary heart disease, providing evidences in the treatment of coronary heart disease by Lactobacillus.

**【Key words】** Coronary heart disease; Lactobacillus; Atherosclerosis

冠心病是目前造成人类死亡的主要疾病之一, 据全球死亡率和疾病负担预测 2030 年全球将会有 2 330 万人死于冠心病<sup>[1]</sup>。目前, 临床上针对冠心病主要采用药物、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 等综合治疗方案, 经治疗部分患者病情得到了控制, 但全球范围内冠心病发病率仍呈逐年增长趋势, 因此寻找能有效防治冠心病的药物及治疗方案仍非常重要。近年研究表明, 乳杆菌在冠心病的预防和治疗中具有明显效果<sup>[2]</sup>。本文以冠心病的危险因素、发病机制、并发症为切入点, 综述了乳杆菌在冠心病预防及治疗中的研究进展, 以期为乳

杆菌治疗冠心病提供一定理论依据。

### 1 乳杆菌

乳杆菌是常见的益生菌, 为革兰阳性菌, 属厚壁菌门, 耐酸, 无芽孢, 很少致病, 种类繁多, 其可广泛存在于含碳水化合物动植物发酵产品中, 也可见于温血动物的口腔、肠道和阴道内。目前, 临床上研究最多的乳杆菌有植物乳杆菌、发酵乳杆菌、嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、瑞士乳杆菌及鼠李糖乳杆菌等。

### 2 乳杆菌在冠心病预防及治疗中的研究进展

2.1 乳杆菌可改善血脂异常 众所周知, 血脂异常是冠心病的重要危险因素之一, 其中总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高在冠心病进展中起重要作用。目前, 血脂达标尤其是 LDL-C 达标已成为冠心

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (81760084); 青海省科技计划项目 (2018-ZJ-934Q)

1.810000 青海省西宁市, 青海大学

2.810000 青海省西宁市, 青海大学附属医院心血管内科

通信作者: 马玉兰, E-mail: mylfamai@163.com

病治疗的重要目标之一。近期有实验结果表明,植物乳杆菌 FZU3013 能有效降低高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝小鼠的血清 TC、TG 和 LDL-C 水平<sup>[2]</sup>。一项双盲、随机、安慰剂对照研究将 70 名 20 岁及以上受试者随机分配到安慰剂组(每天服用安慰剂胶囊)或植物乳杆菌 Q180 组(每天服用植物乳杆菌 Q180),12 周后植物乳杆菌 Q180 组受试者 LDL-C、餐后 TG 水平低于安慰剂组<sup>[3]</sup>。BAO 等<sup>[4]</sup>研究表明,植物乳杆菌 FB003 在降低胆固醇水平方面具有巨大潜力,其可以通过上调过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$ , PPAR  $\alpha$ ) 表达而抑制胆固醇吸收的主要载体基因 NPC1L1 的 mRNA 表达,进而降低 Caco-2 细胞中胆固醇水平。HUANG 等<sup>[5]</sup>研究表明,植物乳杆菌 TCI378 代谢产物可抑制脂肪细胞特异性基因表达,进而发挥降脂作用。HEO 等<sup>[6]</sup>进行的动物实验表明,植物乳杆菌可通过增加小肠胆固醇和胆汁酸排泄而改善小鼠高胆固醇血症。

上述研究表明,植物乳杆菌可有效改善血脂异常,是预防和治疗冠心病患者血脂异常的一个潜在靶点,但其在人体中的降脂机制尚不明确,仍需要大量临床试验证实。

**2.2 乳杆菌可降低血压** 高血压是冠心病最重要的危险因素之一<sup>[7]</sup>。近期一项调查研究旨在通过分析 352 名 65~93 岁受试者 5 年期间频繁摄入含有干酪乳杆菌发酵乳制品情况而探讨乳杆菌与高血压之间的关系,结果显示,与每周摄入 < 3 次含有干酪乳杆菌发酵乳制品的老年人相比,每周摄入  $\geq$  3 次含有干酪乳杆菌发酵乳制品的老年人高血压发生风险明显下降<sup>[8]</sup>。ROBLES-VERA 等<sup>[9]</sup>研究发现,发酵乳杆菌和双歧杆菌可预防遗传性高血压患者微生态失调、内皮功能障碍,究其原因可能与发酵乳杆菌和双歧杆菌可减少内毒素、增加调节性 T 淋巴细胞在血管系统中积聚有关。另有一项动物实验结果表明,自发性高血压大鼠给予干酪乳杆菌 C1 菌株 8 周后,大鼠血压明显降低<sup>[10]</sup>。

上述研究表明,乳杆菌在降低血压方面具有很大潜力,可能是预防和治疗冠心病患者的一个潜在靶点。

**2.3 乳杆菌可降低血糖** 近年糖尿病发病率呈现上升趋势,故其导致的心血管疾病也逐渐增多。近期一项动物实验结果表明,发酵乳杆菌 ME-3 菌株具有调控血糖、防止或减轻糖尿病并发症等作用,且 ME-3 并未扰乱肠道微生物区系<sup>[11]</sup>。众所周知,氧化应激在糖尿病发病机制中扮演着重要角色,其可导致胰腺  $\beta$  细胞破坏、胰岛素分泌减少和血糖升高,而乳杆菌被证实具有抗氧化活性的作用<sup>[12]</sup>。白介素 1 (interleukin-1, IL-1) 是引起胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍的重要因子。研究表明,乳杆菌可降低 IL-1 等炎性因子,进而减轻炎症反应及胰岛  $\beta$  细胞功能障碍,此外乳杆菌与二甲双胍联用还可以调节免疫功能<sup>[13]</sup>。LI 等<sup>[14]</sup>研究表明,乳酸杆菌 A12 可通过下调蔗糖异麦芽糖酶 mRNA 表达、抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性而调节糖代谢和胰岛素敏感性,提高胰高血糖素原并下调谷氨酰胺转运蛋白 2 mRNA 表达,进而刺激胰高血糖素样肽 1 表达、分泌,最终发挥降低血糖的作用。

上述研究表明,乳杆菌有望在临床上用于治疗糖尿病,也是预防冠心病的新靶点。

**2.4 乳杆菌可治疗肥胖** 肥胖是冠心病的另一个主要危险因素。研究表明,植物乳杆菌 LG42、巴西乳杆菌 SBT2055 和植物乳杆菌 KY103、弯曲乳杆菌 HY7601 联合用于动物模型具有减肥作用<sup>[15]</sup>。乳酸杆菌 GCL2505<sup>[16]</sup>、鼠李糖乳杆菌 GG<sup>[17]</sup> 等也被证实具有明显治疗肥胖的作用,分析其主要原因可能如下:乳酸杆菌 GCL2505 可在肠道内增殖并产生单链脂肪酸,激活 GPR43 并抑制脂肪组织中的胰岛素信号,进而增加了宿主的能量消耗、抑制了体内脂肪的积累;鼠李糖乳杆菌 GG 可通过增加脂肪分解而减少脂肪细胞,并通过减少促炎细胞因子而减轻脂肪炎症,可明显改善代谢紊乱指标,包括脂肪质量、能量消耗、糖耐量、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性增加和肝损伤,进而增加能量消耗、降低体质量。最近一项研究发现,植物乳杆菌 ZJUFT17 能减轻高脂饲养所致的小鼠体质量增加,其机制可能是通过调节肠道微生物区系而减轻全身炎症反应和胰岛素抵抗,此外服用植物乳杆菌 ZJUFT17 还可以降低动脉粥样硬化指数<sup>[18]</sup>。

上述研究表明,乳杆菌可治疗肥胖,为冠心病的预防提供了一条新的途径。

### 3 乳杆菌在冠心病发病机制中的作用

**3.1 乳杆菌可减少肠道菌群代谢产物三甲胺 N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO)** TMAO 在动脉粥样硬化病理生理机制中起重要作用,而动脉粥样硬化是冠心病的主要发病原因<sup>[19]</sup>。因此,降低血清 TMAO 水平可能是预防冠心病的潜在方法<sup>[20]</sup>。QIU 等<sup>[21]</sup>进行的动脉实验结果显示,植物乳杆菌 ZDY04 可通过调节乳螺科、白藜芦科、拟杆菌科和木螺菌科的相对丰度而明显降低小鼠血清 TMAO 水平,进而抑制 TMAO 诱导的动脉粥样硬化。CHEN 等<sup>[22]</sup>研究表明,摄入白藜芦醇能促进乳杆菌等有益细菌生长,降低血清 TMAO 水平并抑制动脉粥样硬化发展。上述研究表明,乳杆菌可用于治疗动脉粥样硬化并预防动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。但还有研究表明,代谢综合征患者补充干酪乳杆菌 Shirota 12 周对 TMAO 形成没有影响<sup>[23]</sup>,分析其与上述研究结果不同的原因可能是乳杆菌菌株不同。因此,乳杆菌通过降低血清 TMAO 水平而预防冠心病发生是否可行还需要更多研究证实。

**3.2 乳杆菌控制炎症反应** 动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症性疾病。研究表明,嗜酸乳杆菌 ATCC4356 可通过减轻炎症反应而影响小鼠动脉粥样硬化发展<sup>[24]</sup>。一项研究共纳入 20 例稳定型冠心病患者,患者均口服含有植物乳杆菌 Lp299v 的饮料,1 次/d,连续服用 6 周,结果表明,植物乳杆菌 Lp299v 可通过增加一氧化氮 (NO) 的生物利用度而改善稳定型冠心病患者的血管内皮功能;此外,研究还发现,补充植物乳杆菌 Lp299v 还可抑制全身炎症反应<sup>[25]</sup>,该发现提示补充植物乳杆菌 Lp299v 可能会降低稳定型冠心病患者心血管事件发生风险。上述结果表明,服用植物乳杆菌可控制炎症反应,预防和治疗动脉粥样硬化,进而降低冠心病发病率。但有研究发现,干酪乳杆菌细胞壁提取物能加速川崎病小鼠冠状动脉炎后动脉粥样硬化<sup>[26]</sup>。因此,植物乳杆菌对动脉粥样硬化的防治效果仍有待进一步研究证实。

#### 4 乳杆菌在冠心病并发症预防及治疗中的研究进展

4.1 乳杆菌可减轻心肌缺血再灌注损伤 心肌缺血再灌注损伤是冠心病的严重并发症,其与氧化应激、炎性细胞因子等密切相关。研究表明,嗜酸乳杆菌 ATCC4356 可以减轻氧化应激和炎性反应<sup>[24]</sup>,进而减轻心肌缺血再灌注损伤。另有动物实验表明,小鼠接受灭活瑞士乳杆菌治疗后肠道微生物失调得到纠正,组织中脂肪含量增加,自由水和束缚水减少,缺血再灌注损伤引起的心肌梗死范围缩小<sup>[27]</sup>,提示乳杆菌有利于减轻心肌缺血再灌注损伤。

4.2 乳杆菌可减轻心室重构 冠心病患者心肌缺血缺氧可导致心室重构,进而严重影响患者心室功能及预后。研究表明,TMAO 可促进大鼠心室重构<sup>[28]</sup>,而降低血液循环中 TMAO 水平可有效改善心室重构<sup>[29]</sup>。QIU 等<sup>[21]</sup>研究表明,植物乳杆菌 ZDY04 可以有效降低血清 TMAO 水平。LAM 等<sup>[30]</sup>研究发现,服用含有植物乳杆菌 Lp299v 饮料可以改变肠道微生物区系,降低血液循环中瘦素水平,减轻心肌肥厚和心室重构。上述研究表明,乳杆菌具有抑制心室重构的作用,但其作用机制及效果仍需更多研究证实。

4.3 乳杆菌可减轻心力衰竭 心力衰竭是冠心病的严重期和终末期,而 TMAO 是心力衰竭新的危险因素。研究表明,TMAO 升高可加重小鼠心力衰竭严重程度<sup>[28]</sup>。TROSEID 等<sup>[31]</sup>研究证实,慢性心力衰竭患者 TMAO 水平更高,提示心力衰竭与 TMAO 水平升高有关。GAN 等<sup>[32]</sup>实验表明,缺血性心力衰竭大鼠饮用添加鼠李糖乳杆菌 GR-1 的水 4~6 周后,大鼠预后明显改善,与 GRACE 等<sup>[33]</sup>研究结果相一致,究其原因可能与鼠李糖乳杆菌 GR-1 可降低大鼠血浆瘦素/脂联素浓度比有关。以上研究表明,乳杆菌为减轻心力衰竭提供了一种潜在的治疗方法。

#### 5 小结

乳杆菌在降低血脂指标、减少 TMAO、控制血压、治疗肥胖及控制血糖等方面具有明显效果,其能有效治疗动脉粥样硬化,改善冠心病引起的严重并发症,因此乳杆菌制剂可能是预防和治疗冠心病的一条非常有潜力的途径。但乳杆菌在冠心病预防及治疗中的作用仍存在一些问题需要研究,如乳杆菌的最佳使用剂量、服用乳杆菌对自身菌群的影响及服用乳杆菌的安全性等<sup>[34]</sup>。此外,目前有关乳杆菌在冠心病预防及治疗中作用的研究大部分为动物实验,而如何从动物实验转换到临床应用中仍需要进行大量的临床研究。

作者贡献:高中山、马玉兰进行文章的构思、设计及可行性分析;高中山进行文献/资料收集、整理,并撰写论文;马玉兰负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.

[2] CHEN M, GUO WL, LI Q Y, et al. The protective mechanism of *Lactobacillus plantarum* FZU3013 against non-alcoholic fatty liver

associated with hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3316-3331. DOI: 10.1039/c9fo03003d.

- [3] PARK Y E, KIM M S, SHIM K W, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* Q180 on postprandial lipid levels and intestinal environment: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 255. DOI: 10.3390/nu12010255.
- [4] BAO L, YANG S H. Identification of a novel potential probiotic *Lactobacillus plantarum* FB003 isolated from salted-fermented shrimp and its effect on cholesterol absorption by regulation of NPC1L1 and PPAR $\alpha$  [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(3): 785-793. DOI: 10.1007/s12602-018-9469-9.
- [5] HUANG C H, HO C Y, CHEN C T, et al. Probiotic BSH activity and anti-obesity potential of *Lactobacillus plantarum* strain TCI378 isolated from Korean kimchi [J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2019, 24(4): 434-441. DOI: 10.3746/pnf.2019.24.4.434.
- [6] HEO W, LEE E S, CHO H T, et al. *Lactobacillus plantarum* LRCC 5273 isolated from Kimchi ameliorates diet-induced hypercholesterolemia in C57BL/6 mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(11): 1964-1972. DOI: 10.1080/09168451.2018.1497939.
- [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] AOYAGI Y, PARK S, MATSUBARA S, et al. Habitual intake of fermented milk products containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people [J]. *Benef Microbes*, 2017, 8(1): 23-29. DOI: 10.3920/BM2016.0135.
- [9] ROBLES-VERA I, TORAL M, DE LA VISITACION N, et al. Probiotics prevent dysbiosis and the rise in blood pressure in genetic hypertension: role of short-chain fatty acids [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(6): e1900616. DOI: 10.1002/mnfr.201900616.
- [10] YAP W B, AHMAD F M, LIM Y C, et al. *Lactobacillus casei* strain C1 attenuates vascular changes in spontaneously hypertensive rats [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(6): 621-628. DOI: 10.4196/kjpp.2016.20.6.621.
- [11] GUILBAUD A, HOWSAM M, NIQUET-LERIDON C, et al. The effect of *Lactobacillus fermentum* ME-3 treatment on glycation and diabetes complications [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(6): e1901018. DOI: 10.1002/mnfr.201901018.
- [12] KHAN I T, NADEEM M, IMRAN M, et al. Antioxidant properties of milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 41. DOI: 10.1186/s12944-019-0969-8.
- [13] TIAN P J, LI B L, HE C, et al. Antidiabetic (type 2) effects of *Lactobacillus* G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota [J]. *Food Funct*, 2016, 7(9): 3789-3797. DOI: 10.1039/c6fo00831c.
- [14] LI T, YANG J, ZHANG H, et al. *Bifidobacterium* from breastfed

- infant faeces prevent high-fat-diet-induced glucose tolerance impairment, mediated by the modulation of glucose intake and the incretin hormone secretion axis [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(8): 3308–3318. DOI: 10.1002/jsfa.10360.
- [15] ROUXINOL-DIAS A L, PINTO A R, JANEIRO C, et al. Probiotics for the control of obesity—its effect on weight change [J]. *Porto Biomed J*, 2016, 1(1): 12–24. DOI: 10.1016/j.pbj.2016.03.005.
- [16] HORIUCHI H, KAMIKADO K, AOKI R, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL2505 modulates host energy metabolism via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4158. DOI: 10.1038/s41598-020-60984-6.
- [17] LIU Q, LIU Y, LI F, et al. Probiotic culture supernatant improves metabolic function through FGF21–adiponectin pathway in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 75: 108256. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.108256.
- [18] LIU T J, LI Y, ZHAO M J, et al. Weight-reducing effect of *Lactobacillus plantarum* ZJUFT17 isolated from sourdough ecosystem [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 977. DOI: 10.3390/nu12040977.
- [19] WU P, CHEN J N, CHEN J J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes ApoE<sup>-/-</sup> mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6582–6591. DOI: 10.1002/jcp.29518.
- [20] GREGORY J C, BUFFA J A, ORG E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(9): 5647–5660. DOI: 10.1074/jbc.M114.618249.
- [21] QIU L, TAO X Y, 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. DOI: 10.1039/c8fo00349a.
- [22] CHEN M L, YI L, ZHANG Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota [J]. *mBio*, 2016, 7(2): e02210–02215. DOI: 10.1128/mBio.02210-15.
- [23] TRIPOLT N J, LEBER B, TRIEBL A, et al. Effect of *Lactobacillus casei* Shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome: an open-label, randomized study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 141–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.005.
- [24] CHEN L, LIU W, LI Y, et al. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 attenuates the atherosclerotic progression through modulation of oxidative stress and inflammatory process [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(1): 108–115. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.05.018.
- [25] MALIK M, SUBOC T M, TYAGI S, et al. *Lactobacillus plantarum* 299v supplementation improves vascular endothelial function and reduces inflammatory biomarkers in men with stable coronary artery disease [J]. *Circ Res*, 2018, 123(9): 1091–1102. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313565.
- [26] CHEN S, LEE Y, CROTHER T R, et al. Marked acceleration of atherosclerosis after *Lactobacillus casei*-induced coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): e60–71. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.249417.
- [27] BORSHCHEV Y Y, SINITS A V, ZAKHARCHENKO M M, et al. Effect of antibiotic-induced dysbiosis and its correction with probiotics on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in SPF rats [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 166(4): 440–443. DOI: 10.1007/s10517-019-04368-5.
- [28] ORGAN C L, OTSUKA H, BHUSHAN S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002314. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314.
- [29] YANG T, QU H, SONG X, et al. Luhong granules prevent ventricular remodeling after myocardial infarction by reducing the metabolites TMAO and LPS of the intestinal flora [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 8937427. DOI: 10.1155/2019/8937427.
- [30] 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.
- [31] TROSEID M, UELAND T, HOV J R, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure [J]. *J Intern Med*, 2017, 277(6): 717–726. DOI: 10.1111/joim.12328.
- [32] GAN X T, ETTINGER G, HUANG C X, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3): 491–499. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
- [33] GRACE E, JEREMY P B, GREGORY B G, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 attenuates induction of hypertrophy in cardiomyocytes but not through secreted protein MSP-1 (p75) [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168622. DOI: 10.1371/journal.pone.0168622.
- [34] AROUTCHEVA A, AUCLAIR J, FRAPPIER M, et al. Importance of molecular methods to determine whether a probiotic is the source of *Lactobacillus* bacteremia [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2016, 8(1): 31–40. DOI: 10.1007/s12602-016-9209-y.

(收稿日期: 2020-11-15; 修回日期: 2021-01-06)

(本文编辑: 谢武英)