



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

肠道菌群与心血管疾病相关性的研究进展

张李慧¹, 孙书云¹, 李焱², 陈昊昱², 苏文革²

【摘要】 肠道菌群和人体相互作用与多种疾病的发病机制有关。近年随着临床对心血管疾病和肠道微生态研究的深入, 心血管疾病和肠道菌群间的相互关系逐渐被认识, 为治疗心血管疾病提供了新的方向。本文主要从肠道菌群失衡角度综述了肠道菌群与高血压、冠心病及心力衰竭的相关性, 旨在为进一步探究肠道菌群与心血管疾病的相关机制提供一定参考依据。

【关键词】 心血管疾病; 肠道菌群; 肠道菌群代谢物; 作用机制; 综述

【中图分类号】 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.123

张李慧, 孙书云, 李焱, 等. 肠道菌群与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 12-16. [www.syxnf.net]

ZHANG L H, SUN S Y, LI Y, et al. Relationship between intestinal flora and cardiovascular diseases [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(6): 12-16.

Relationship between Intestinal Flora and Cardiovascular Diseases ZHANG Lihui¹, SUN Shuyun¹, LI Yan², CHEN Haoyu², SU Wenge²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

Corresponding author: SU Wenge, E-mail: suwenge68@163.com

【Abstract】 The interaction between intestinal flora and human body is related to the pathogenesis of many diseases. In recent years, with the in-depth study of cardiovascular disease and intestinal microecology, the relationship between cardiovascular disease and intestinal flora has been gradually recognized, which provides a new direction for the treatment of cardiovascular disease. This paper reviews the relationship between intestinal flora and hypertension, coronary heart disease and heart failure from the perspective of intestinal flora imbalance, in order to provide some reference for further exploring the relevant mechanism of intestinal flora and cardiovascular disease.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Intestinal flora; Metabolites of intestinal flora; Mechanism; Review

心血管疾病发病机制和治疗靶点一直是人类医学的研究重点及难点。近年随着人们生活水平提高及生活方式、饮食习惯改变, 心血管疾病发病率和致死率居高不下并呈现升高趋势。肠道菌群及其代谢产物包括短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸、氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO) 可以调节人体生理病理过程, 并影响心血管疾病的发生发展过程, 其已成为近年心血管疾病治疗领域的新靶点。本文主要从肠道菌群失衡角度综述了肠道菌群与高血压、冠心病及心力衰竭的相关性, 旨在为进一步探究肠道菌群与心血管疾病的相关机制提供一定参考依据。

1 肠道菌群的概述

肠道菌群指分布在哺乳动物胃肠道的各种微生物的总称, 其是一个复杂的群落^[1]。人体肠道菌群是一个多样而复杂的生态环境系统, 栖息着数千种微生物, 而这些微生物又与宿主共同进化, 其代谢活动及与免疫系统的相互作用常影响到人体的新陈代谢、疾病和健康^[2]。肠道菌群大致可以分为有益菌、有害菌和中性菌三大类, 其中有益菌主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等, 是人体健康不可缺少的要素, 其可以合成各种维生素、参与食物消化、促进肠道蠕动、抑制致病菌群生长、分解有害/有毒物质等; 有害菌数量一旦失控就会引发多种疾病, 产生致癌物或影响免疫系统功能; 中性菌即具有双重作用的细菌, 如大肠埃希菌、肠球菌等, 正常情况下其对健康有益, 一旦增殖失控或从肠道转移到身体其他部位就可能引发疾病。

肠道菌群的早期定植是从出生开始的, 母婴垂直传播和饮食均是肠道菌群组成的驱动因素; 到成年时期肠道菌群趋

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81804045); 山东省重点产业关键技术创新工程资助项目 (2016CYJS08A01)

1.250014 山东省济南市, 山东中医药大学

2.250011 山东省济南市, 山东中医药大学附属医院心病科

通信作者: 苏文革, E-mail: suwenge68@163.com

于相对稳定,但其代谢活动变化较大。饮食、药物及生活方式等均会影响肠道菌群,导致其比例或分布不平衡,表现为有益菌数量减少,而有害菌(如真菌或厌氧菌)数量增多,进而打破与宿主间的平衡状态,最终引发多种疾病^[3]。

稳定性、抗性及恢复力是肠道菌群的最基本生态特征,且该基本生态特征对人类健康具有重要作用。在未受到干扰的情况下,肠道菌群、宿主与环境之间处于动态平衡状态;一旦受到干扰〔包括饮食结构的剧烈改变、微生物感染及接触大量外来物质(如抗生素等)〕,肠道菌群会发生改变,干扰解除后肠道菌群会很快恢复至干扰前状态,该情况得益于肠道菌群的抗性及其恢复力^[2]。

2 肠道菌群与高血压的相关性

2.1 高血压患者肠道菌群特点 YAN等^[4]采用宏基因组学技术对60例原发性高血压病患者和60例健康对照者的粪便样本进行测序,结果发现原发性高血压病患者肠道菌群中条件致病菌如克雷伯菌属、链球菌属和粪副拟杆菌分布较多,而健康对照者肠道菌群中SCFAs产生菌如罗斯拜瑞菌属和普氏杆菌分布较多。一项动物实验结果显示,自发性高血压大鼠肠道菌群丰富度和多样性降低、厚壁菌门与拟杆菌门比值升高均与高血压发生有关^[5]。LI等^[6]研究结果显示,高血压患者肠道菌群丰富度和多样性低于健康对照者,且发现将高血压患者粪便移植到无菌小鼠体内会导致无菌小鼠血压升高。

2.2 肠道菌群对高血压的影响 肠道菌群代谢物SCFAs(主要包括乙酸、丙酸和丁酸)及其受体被认为是影响高血压的重要机制之一^[7]。有动物实验表明,SCFAs可以通过与嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olf78)和G蛋白偶联受体41(G protein-coupled receptor 41, GPR41)结合至少两种途径调控血压:首先,丙酸可通过结合肾入球小动脉的Olf78而增加肾素释放,促进血压升高;此外,丙酸还可以通过结合血管内皮上的GPR41而起到降低血压的作用^[8-9]。上述研究表明,Olf78和GPR41两个不同的受体与同一配体反应对血压调节产生了相反的作用,其机制可能如下:GPR41在较低水平丙酸中是活跃的,其主要驱动丙酸的血管舒张反应;但随着丙酸水平升高,Olf78被激活,血压会在生理范围内轻度升高以防止低血压的发生。PLUZINICK^[8]研究表明,抗生素可以升高Olf78基因缺失小鼠的血压,其机制可能为抗生素扰乱了肠道菌群及其产生的SCFAs,进而影响了血压调节。乙酸可以通过调节交感神经张力而降低大鼠的平均动脉压,既往有动物实验表明,自发性高血压大鼠丁酸吸收能力降低,下丘脑中丁酸感受器表达减少,这可能导致中枢通过丁酸调节血压的作用降低,上述可能是SCFAs通过交感神经及中枢作用而影响血压的可能机制^[10-11]。此外,肠道菌群还可能通过参与肠道上皮屏障功能障碍、免疫状态改变^[12]、抑制维生素D产生^[13]而导致血压升高。有动物实验表明,肠道菌群的定植促进了肠道屏障的成熟^[14],而小肠中潘氏细胞的分泌物(如黏液蛋白)参与了肠道屏障的构成^[15]。

正常生理条件下,共生细菌可形成肠道免疫并维持稳态。一旦肠道菌群失调会影响肠道屏障,激活免疫反应及引发炎症反应,进而导致血压升高。因此,通过粪菌移植可能发挥

调节免疫系统和交感神经系统、影响血管功能和控制血压等作用^[16-17]。

3 肠道菌群与冠心病的相关性

3.1 冠心病患者肠道菌群特点 冠心病患者肠道菌群组成与健康人群有所不同。CUI等^[18]通过高通量测序手段分析29例冠心病住院患者和35例健康志愿者的肠道菌群发现,冠心病患者拟杆菌门所占比例低于健康志愿者,厚壁菌门所占比例高于健康志愿者。

3.2 肠道菌群对冠心病危险因素的影响

3.2.1 肠道菌群与肥胖 既往研究表明,与宿主相比,肠道菌群有更多的降解酶及更强的代谢能力,其能够发酵复杂的不可消化的膳食碳水化合物,为宿主提供能量;此外,肠道菌群产生的SCFAs可以作为葡萄糖、胆固醇和脂肪的代谢底物^[19-20]。肠道菌群主要通过以下3种途径诱导肥胖的发生:

(1)肠道菌群可以分解宿主不能消化的食物,并将其转化为SCFAs,进而促进脂肪积累;(2)肠道菌群可以通过使禁食诱导脂肪细胞因子(fasting-induced adipocyte factor, FIAF)表达减少而增加脂蛋白脂肪酶的表达,从而增加三酰甘油的储存量并诱发肥胖;(3)肠道菌群还可以通过调节内源性大麻素系统而使紧密连接蛋白在肠黏膜的定植分布发生改变,导致肠道通透性增强,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)增多,进而促进炎症反应并诱导肥胖发生^[21-23]。

3.2.2 肠道菌群与糖尿病 既往研究表明,糖尿病患者冠心病发生风险明显高于非糖尿病患者,且病程越长,患者发生冠心病的风险越高,提示糖尿病与冠心病密切相关^[24]。目前关于肠道菌群参与糖尿病发病机制的研究报道较多,主要认为肠道菌群失调可能导致糖尿病患者存在“肠漏”(肠道屏障被破坏),而SCFAs和胆汁酸可通过破坏的肠道屏障进入循环,进而导致循环中SCFAs和胆汁酸升高^[25];另外,肠道菌群失调还可以通过使SCFAs结构改变、LPS释放增多、参与胆汁酸代谢而引起胰岛细胞功能损伤、胰岛慢性炎症反应,进而影响糖及脂肪代谢,最终导致糖尿病的发生^[25-26]。

3.2.3 肠道菌群与血脂异常 血脂异常与冠心病关系密切。动脉粥样硬化是一种脂质驱动的慢性炎症性疾病,是冠心病的主要发病机制之一。既往研究表明,肠道菌群中的脂质代谢产物(如胆碱、TMAO)会促进动脉粥样硬化并增加心血管疾病风险^[27]。肠道菌群紊乱会导致SCFAs水平降低及TMAO合成减少,进而影响肝脏和脂质代谢,导致血脂异常^[28]。FU等^[29]通过对839名受试者的宿主基因组、肠道微生物群、体质指数(body mass index, BMI)和血脂指标进行系统分析发现,肠道菌群丰富度增加伴随BMI、三酰甘油降低及高密度脂蛋白升高,提示通过改变肠道菌群可能降低体质量、纠正血脂异常,进而达到预防冠心病的目的。

3.2.4 肠道菌群诱发冠心病的可能机制 目前,随着对心血管病和肠道微生态研究的深入,心血管病和肠道菌群之间的相互关系逐渐被认识,笔者总结肠道菌群参与冠心病的潜在作用机制可能如下:(1)肠道菌群通过促进TMAO产生而增加冠心病发生风险;一项前瞻性队列研究旨在探讨血浆TMAO水平与冠心病复杂性、负荷及亚临床心肌损伤程度

的关系, 该研究纳入了 353 例经选择性冠状动脉造影发现的稳定型冠心病患者, 结果显示, 空腹血浆 TMAO 水平升高可能加重亚临床心肌损伤严重程度及动脉粥样硬化负荷^[30], 该研究对全身 TMAO 水平升高的致动脉粥样硬化作用提供了有力支持。有动物实验也证实, 在小鼠饮食中添加 TMAO 或胆碱后血浆 TMAO 水平升高, 动脉壁和主动脉根部动脉粥样硬化斑块面积随之增大^[31], 其机制可能与 TMAO 具有直接生物活性, 可促进动脉粥样硬化斑块形成或增殖及抑制胆固醇反向转运有关^[32]。但膳食磷脂酰胆碱产生 TMAO 需要依赖肠道菌群的代谢作用, TMAO 来源于三甲胺, 而三甲胺是由肠道微生物代谢含有 L-肉碱或磷脂酰胆碱等营养物质时产生的, 然后被肝脏中含有黄素的单加氧酶氧化成 TMAO^[33]。(2) 肠道菌群可以通过参与尿酸代谢而促进冠心病进展: 肠道菌群可以分解尿酸^[34]。一项关于冠心病患者尿酸代谢与肠道菌群关系的研究发现, 冠心病患者血尿酸水平高于健康对照者, 且冠心病患者存在肠道菌群紊乱^[35], 推测肠道菌群失调可能增加血尿酸水平, 损伤血管内皮功能, 进而促进冠心病的进展。

4 肠道菌群与心力衰竭的相关性

4.1 心力衰竭患者肠道菌群特点 近年越来越多的证据表明, 心力衰竭患者肠道菌群组成与健康人群存在差异, 如 MAYERHOFER 等^[36]通过测定 16S rRNA 基因序列发现, 与健康对照者相比, 心力衰竭患者肠道菌群丰富度降低, 主要菌群发生移位, 厚壁菌门与拟杆菌门比值降低。CUI 等^[37]通过对 53 例慢性心力衰竭患者和 41 例健康志愿者的粪便样本进行宏基因组学分析发现, 慢性心力衰竭患者和健康志愿者肠道菌群组成存在差异, 其中慢性心力衰竭患者肠道菌群中普氏杆菌减少、瘤胃球菌增多。

4.2 肠道菌群对心力衰竭的影响 既往研究表明, 肠道菌群可能通过细菌移位或影响多个代谢途径(包括 TMAO、SCFAs 和胆汁酸代谢)而导致心力衰竭^[38]。心力衰竭患者因心输出量减少而导致肠壁缺血, 肠壁屏障受损、通透性增加, 可能导致一些致病菌及微生物产物(如革兰阴性菌产生的 LPS)通过肠道移位至体循环, 进而引发全身性炎症反应, 促进心力衰竭进展^[39-40]。近期一项荟萃分析纳入 7 项研究共 6 879 例心力衰竭患者, 结果显示, 调整多个危险因素后发现 TMAO 水平与主要不良心脏事件(如心肌梗死)和全因死亡率呈正相关, 提示 TMAO 可以作为心力衰竭预后不良的独立预测因素^[41]。CUI 等^[37]研究表明, 心力衰竭患者肠道菌群产生的有益代谢物(如丁酸盐)和有害代谢物(如 TMAO)比例失衡, 主要表现为产生 SCFAs 的细菌(如普氏杆菌)减少, 普氏杆菌是最丰富的丁酸产生菌之一, 而丁酸盐在抗炎和维持肠道屏障完整性方面具有重要作用, 故肠道中丁酸盐水平降低可促进局部炎症反应, 加重生物失调, 导致肠道屏障功能受损, 使细菌毒素(如 LPS)渗漏, 进一步加剧局部和全身性炎症反应; TMAO 可直接导致进行性肾小管间质纤维化和功能障碍, 这可能是促进心力衰竭进展的潜在机制之一。目前, 胆汁酸被认为是一种信号分子, 研究表明慢性心力衰竭患者血清次级与初级胆汁酸比例升高, 而血清次级与初级胆汁酸比例升高又与患者存活率降低有关^[42]。因此, 推测维持次级与初级胆

汁酸比例平衡可能改善慢性心力衰竭患者预后, 且该推测也得到了临床研究的证实, 如 TANG 等^[43]研究表明, 胆汁酸受体可以纠正胆汁酸比例失衡, 进而抑制核因子(NF)- κ B 表达, 减轻炎症反应, 改善心肌功能。

5 肠道菌群的潜在靶点作用

王燕等^[44]研究表明, 益生菌和抗生素可通过调节肠道菌群而产生降低血压的潜在作用。既往有病例报告描述过 1 例难治性高血压患者经过一段时间的抗生素治疗后, 出现低血压症状, 且之后的 2 周末服用任何降压药物和 6 个月内仅服用了一类降压药物, 但血压均控制在参考范围内, 分析其机制可能为抗生素影响了肠道菌群, 进而启动了血压调节的潜在机制^[45]。LAM 等^[46-47]研究表明, 补充益生菌可以缩小心肌梗死范围。GAN 等^[48]研究发现, 补充益生菌能改善心肌梗死小鼠心肌肥大。TANG 等^[28]通过检测受试者服用广谱抗生素(甲硝唑和环丙沙星)前后血浆 TMAO 水平发现, 抗生素可抑制 TMAO 产生, 而停用抗生素后血浆 TMAO 水平恢复正常。三甲氨基尿症又称“鱼腥症”, 是一种由黄素单氧化酶 3 基因突变失活而引起的代谢紊乱, 其特征是汗液、尿液和呼吸中存在三甲胺。既往研究表明, 针对三甲胺尿症患者, 新霉素和甲硝唑等抗菌药是一种治疗选择, 建议患者循环服用低剂量抗生素以免抗生素耐药^[49]。基于上述证据, 推测非全身性抗生素的短程治疗(如新霉素和甲硝唑的短程治疗)可能通过改变肠道菌群而有助于降低心血管风险。MAYERHOFER 等^[50]将 150 例左心室射血分数 < 40% 的稳定期心力衰竭患者随机分成 3 组, 分别给予抗生素利福昔明、益生菌布拉迪酵母及不接受治疗(对照), 结果显示, 给予抗生素利福昔明、益生菌布拉迪酵母者心功能均得到改善, 该试验为将肠道菌群作为心力衰竭患者治疗靶点提供了试验证据。MAYERHOFER 等^[36]研究发现, 心力衰竭患者肠道菌群的改变可能与低纤维摄入量有关, 该研究为通过改变饮食干预肠道菌群, 进而干预心力衰竭的思路提供了一定理论支持。

6 小结

综上所述, 肠道菌群失衡与心血管疾病发生密切相关, 二者可以相互影响。肠道菌群给心血管疾病患者提供了一种新的有效的治疗靶点, 但通过益生菌、抗生素或其他方式调控肠道菌群是否可以作为防治心血管疾病的有效手段值得进一步探究。

作者贡献: 张李慧进行文章的构思与设计, 文献/资料收集, 并撰写论文; 苏文革进行文章的可行性分析, 并对文章整体负责、监督管理; 孙书云进行文献/资料整理; 李焱进行论文的修订; 张李慧、孙书云、陈昊昱进行英文的修订; 李焱、陈昊昱、苏文革负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] VEMURI R, GUNDAMARAJU R, SHASTRI M D, et al. Gut microbial changes, interactions, and their implications on human lifecycle: an ageing perspective [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4178607. DOI: 10.1155/2018/4178607.

- [2] FASSARELLA M, BLAAK E E, PENDERS J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health [J]. *Gut*, 2021, 70(3): 595–605. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321747.
- [3] GILBERT J A, BLASER M J, CAPORASO J G, et al. Current understanding of the human microbiome [J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 392–400. DOI: 10.1038/nm.4517.
- [4] YAN Q, GU Y, LI X, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 381. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00381.
- [5] PLUZNICK J L. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(6): 1191–1198. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.033.
- [6] LI J, ZHAO F, WANG Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x.
- [7] MIYAMOTO J, KASUBUCHI M, NAKAJIMA A, et al. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(5): 379–383. DOI: 10.1097/mnh.0000000000000246.
- [8] PLUZNICK J A. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(2): 202–207. DOI: 10.4161/gmic.27492.
- [9] NATARAJAN N, HORI D, FLAVAHAN S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(11): 826–834. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00089.2016.
- [10] YANG T, MAGEE K L, COLON-PEREZ L M, et al. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. *Acta Physiol: Oxf*, 2019, 226(2): e13256. DOI: 10.1111/apha.13256.
- [11] POLL B G, XU J, JUN S, et al. Acetate, a short-chain fatty acid, acutely lowers heart rate and cardiac contractility along with blood pressure [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(1): 39–50. DOI: 10.1124/jpet.120.000187.
- [12] KIM S, GOEL R, KUMAR A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure [J]. *Clin Sci: Lond*, 2018, 132(6): 701–718. DOI: 10.1042/cs20180087.
- [13] ZUO K, LI J, XU Q, et al. Dysbiotic gut microbes may contribute to hypertension by limiting vitamin D production [J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(8): 710–719. DOI: 10.1002/clc.23195.
- [14] HAYES C L, DONG J, GALIPEAU H J, et al. Commensal microbiota induces colonic barrier structure and functions that contribute to homeostasis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14184. DOI: 10.1038/s41598-018-32366-6.
- [15] JAKOBSSON H E, RODRÍGUEZ-PINEIRO A M, SCHÜTTE A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier [J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(2): 164–177. DOI: 10.15252/embr.201439263.
- [16] TORAL M, ROBLES-VERA I, DE LA VISITACION N, et al. Critical role of the interaction gut microbiota–sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 231. DOI: 10.3389/fphys.2019.00231.
- [17] TORAL M, ROBLES-VERA I, DE LA VISITACION N, et al. Role of the immune system in vascular function and blood pressure control induced by faecal microbiota transplantation in rats [J]. *Acta Physiol: Oxf*, 2019, 227(1): e13285. DOI: 10.1111/apha.13285.
- [18] CUI L, ZHAO T T, HU H B, et al. Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3796359. DOI: 10.1155/2017/3796359.
- [19] DEN BESTEN G, LANGE K, HAVINGA R, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(12): G900–910. DOI: 10.1152/ajpgi.00265.2013.
- [20] FLINT H J, SCOTT K P, DUNCAN S H, et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(4): 289–306. DOI: 10.4161/gmic.19897.
- [21] QIAO Y, SUN J, XIA S, et al. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity [J]. *Food Funct*, 2014, 5(6): 1241–1249. DOI: 10.1039/c3fo60630a.
- [22] KOBYLIAK N, VIRCHENKO O, FALALYEYEVA T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity [J]. *Nutr J*, 2016, 15: 43. DOI: 10.1186/s12937-016-0166-9.
- [23] ZHI C, HUANG J, WANG J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(11): 1987–1998. DOI: 10.1007/s10096-019-03623-x.
- [24] 林春生. 2型糖尿病合并冠心病的流行状况和相关因素研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [25] ZHAO L, LOU H, PENG Y, et al. Elevated levels of circulating short-chain fatty acids and bile acids in type 2 diabetes are linked to gut barrier disruption and disordered gut microbiota [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 169: 108418. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108418.
- [26] 申金付, 王卓群, 李茂, 等. 肠道菌群与2型糖尿病关系的研究进展 [J]. *安徽医学*, 2019, 40(9): 1069–1071. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2019.09.032.
- [27] WANG Z, TANG W H, BUFFA J A, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(14): 904–910. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002.
- [28] TANG W H, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial

- metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (17): 1575–1584. DOI: 10.1056/nejmoa1109400.
- [29] FU J, BONDER M J, CENIT M C, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids [J]. *Circ Res*, 2015, 117 (9): 817–824. DOI: 10.1161/circresaha.115.306807.
- [30] SENTHONG V, LI X S, HUDEC T, et al. Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe-generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden [J]. *J Coll Cardiol*, 2016, 67 (22): 2620–2628. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.546.
- [31] WANG Z, KLIPFELL 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.
- [32] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (5): 576–585. DOI: 10.1038/nm.3145.
- [33] TRØSEID M, ANDERSEN G Ø, BROCH K, et al. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: current knowledge and future directions [J]. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102649. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102649.
- [34] 王玲, 李群. 冠心病患者肠道菌群分布及其与尿酸代谢的关系分析 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2012, 17 (6): 327–330.
- WANG L, LI Q. Imbalance of fecal microbiota in patients with coronary heart disease is correlated with uric acid metabolism [J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2012, 17 (6): 327–330.
- [35] 赵琼琼, 沈延保, 李东方. 冠心病患者尿酸代谢与肠道菌群分布的关系 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2018, 13 (5): 524–527. DOI: 10.13350/j.cjpb.180516.
- ZHAO Q Q, SHEN Y B, LI D F. The relationship between uric acid metabolism and the composition of intestinal flora in patients with coronary artery disease [J]. *Journal of Parasitic Biology*, 2018, 13 (5): 524–527. DOI: 10.13350/j.cjpb.180516.
- [36] MAYERHOFER C C K, KUMMEN M, HOLM K, et al. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (2): 456–466. DOI: 10.1002/ehf2.12596.
- [37] CUI X, YE L, LI J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 635. DOI: 10.1038/s41598-017-18756-2.
- [38] YISSACHAR N, ZHOU Y, UNG L, et al. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk [J]. *Cell*, 2017, 168 (6): 1135–1148. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009.
- [39] SANDEK A, SWIDSINSKI A, SCHROEDL W, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (11): 1092–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1179.
- [40] JIA Q, LI H, ZHOU H, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure [J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019: 5164298. DOI: 10.1155/2019/5164298.
- [41] LI W, HUANG A, ZHU H, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide is associated with poor prognosis in patients with heart failure [J]. *Med J Aust*, 2020, 213 (8): 374–379. DOI: 10.5694/mja2.50781.
- [42] MAYERHOFER C C K, UELAND T, BROCH K, et al. Increased secondary/primary bile acid ratio in chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2017, 23 (9): 666–671. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.06.007.
- [43] TANG W H W, LI D Y, HAZEN S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (3): 137–154. DOI: 10.1038/s41569-018-0108-7.
- [44] 王燕, 蔡军. 肠道菌群与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37 (5): 729–733. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2017.05.029.
- WANG Y, CAI J. Gut microbiota and cardiovascular disease [J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2017, 37 (5): 729–733. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2017.05.029.
- [45] QI Y, ARANDA J M, RODRIGUEZ V, et al. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension—a case report [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 157–158. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.078.
- [46] 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.
- [47] LAM V, SU J, HSU A, et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8): e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840.
- [48] 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.
- [49] MACKAY R J, MCENTYRE C J, HENDERSON C, et al. Trimethylaminuria: causes and diagnosis of a socially distressing condition [J]. *Clin Biochem Rev*, 2011, 32 (1): 33–43.
- [50] MAYERHOFER C C K, AWOYEMI A O, MOSCAVITCH S D, et al. Design of the GutHeart—targeting gut microbiota to treat heart failure—trial: a Phase II, randomized clinical trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5 (5): 977–984. DOI: 10.1002/ehf2.12332.

(收稿日期: 2021-01-16; 修回日期: 2021-03-24)

(本文编辑: 谢武英)