

基于肠心轴学说探讨肠道菌群在心血管疾病中的作用

杨开燕, 魏惠平*, 王记, 徐鑫, 李淑玲, 王洁, 王新强(甘肃中医药大学附属医院心血管一病区, 兰州 730000)

摘要: 肠道内庞大的菌群之间相互依存、相互制约, 协同参与机体生理代谢和营养物质的消化。肠道菌群与心血管健康相关研究已成为十分重要的研究领域, 肠道菌群组成的改变、肠道菌群产生的代谢产物和毒素都能引发心血管系统的病变。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)因高发病率和死亡率已成为一个主要的健康问题, CVD 的发生、发展中肠道特定菌群的改变已被确定为疾病发生的关键因素。然而, 肠道菌群及其代谢产物如何产生及影响 CVD 的潜在机制仍不清楚。本文就肠道菌群通过肠心轴调节 CVD 的最新研究进展进行综述, 重点总结肠道微生物及其代谢产物与 CVD 发生发展之间复杂的相互作用, 以及肠道菌群失调的改变对心血管事件发生的影响, 探讨肠道菌群与 CVD 发病机制之间的因果联系。

关键词: 肠心轴; 肠道菌群; 心血管疾病; 代谢物

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)24-3467-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224127

引用本文: 杨开燕, 魏惠平, 王记, 等. 基于肠心轴学说探讨肠道菌群在心血管疾病中的作用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3467-3472.

Investigate the Role of Intestinal Flora in Cardiovascular Diseases Based on the Intestinal Axis Theory

YANG Kaiyan, WEI Huiping*, WANG Ji, XU Xin, LI Shuling, WANG Jie, WANG Xinqiang(Cardiovascular Ward I, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: The large intestinal flora is interdependent and mutually restricted, and synergistically participates in the physiological metabolism of the body and the digestion of nutrients. The study on intestinal flora and cardiovascular health has become a very important research field. Changes in intestinal flora composition, metabolites and toxins produced by intestinal flora can cause cardiovascular system lesions. Cardiovascular disease(CVD) has become a major health problem due to high morbidity and mortality. The changes in specific intestinal flora have been identified as the key factors in the occurrence and development of CVD. However, the underlying mechanism of how intestinal flora and metabolites produce and affect CVD remains unclear. In this paper, the latest research progress of intestinal flora in regulating CVD through the intestinal cardiac axis are reviewed, focusing on the complex interaction between intestinal microorganisms and their metabolites and the occurrence and development of CVD, as well as the effect of changes in intestinal flora imbalance on the occurrence of cardiovascular events, to discuss a causal link between intestinal flora and the pathogenesis of CVD.

KEYWORDS: intestinal axis; intestinal flora; cardiovascular disease; metabolites

随着人口老龄化的加剧, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病率处于持续上升状态, 根据《中国心血管健康与疾病报告》显示, 中国 CVD 患病总人数高达 3.3 亿^[1], 死亡人数超过各类疾病的 40%^[2]。因此, 寻求新的预防和治疗策略对于 CVD 患者至关重要。肠心轴在 CVD 中扮演着重要角色, 肠道菌群与心血管健康相关研究已成为十分重要的研究领域^[3]。肠心轴主要包括肠道、肠道微生物、心脏、心血管组织等; 肠心轴是以肠道菌群及代谢物为着眼点, 心脏功能的变化为落脚点, 阐述肠道菌群及代谢物对心脏功能的作用机制, 见图 1。

肠道菌群被认为是一种新型的内分泌器官, 通过产生生物活性代谢产物, 在调节心脏代谢中发挥关键作用^[4]。在许多 CVD 患者中报道了肠道菌群组成的改变, 当首个揭示肠道菌群和 CVD 之间存在因果关系的研究报道后^[5], 肠道菌群对 CVD 调节的研究迅速延伸到多个方向, 并证明了肠道菌群对 CVD 的深远影响^[6]。基于此, 本研究通过关注肠道菌群微生态的变化对 CVD 的发病机制进行探究^[7], 并为预防和治疗 CVD 提供新的方法和策略。

1 肠道菌群与 CVD 的关系

CVD 主要包括高血压、冠状动脉粥样硬化性

基金项目: 甘肃省中医药科研课题(GZKZ-2020-9); 甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA581)

作者简介: 杨开燕, 女, 硕士, 主治医师
huipingwei78@163.com

E-mail: yangkaiyan2000@163.com

*通信作者: 魏惠平, 女, 博士, 主任医师, 硕士

E-mail:

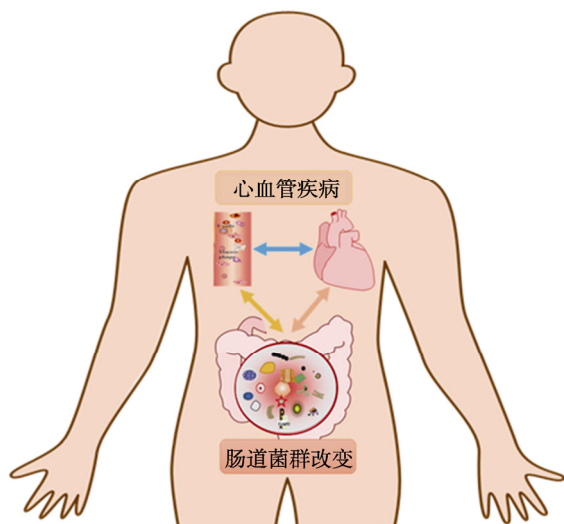


图1 肠心轴学说示意图

Fig. 1 Schematic diagram of gut-heart axis theory

心脏病、心力衰竭和心肌梗死等^[8]。高血压是 CVD 发病和死亡的主要危险因素^[9], 肠道菌群失调与高血压的严重程度相关, 普雷沃氏菌属和梭菌属的相对丰度与血压升高呈正相关, 而另枝菌属、乳杆菌属则具有相反效果^[10]。同时, 高血压与肠道菌群产生醋酸和丁酸的细菌减少有关^[11]。动物实验表明, 醋酸和丁酸通过 G 蛋白偶联受体影响肾素释放和血压调节来降低血压, 而对血压正常的大鼠没有明显的降压作用^[12]。在大量高血压患者研究中, 研究者也发现了罗氏菌、粪杆菌与丁酸盐的丧失相关^[13]。因此, 调节血压相关肠道菌群可成为调节血压的一种新选择^[14]。

动脉粥样硬化作为冠状动脉粥样硬化性心脏病的病理基础, 主要表现为血管壁和血管外感染, 从而导致动脉内膜增厚^[15]。动脉粥样硬化可通过特定菌群激活中性粒细胞, 促进炎症因子的释放从而诱发冠心病^[16]。冠状动脉粥样硬化性心脏病患者肠道中的肠杆菌科、链球菌属可能通过调节胆汁酸、芳香类化合物的代谢活性, 进而影响动脉粥样硬化进展^[2]。心力衰竭患者射血能力受损, 导致肠内缺血性水肿, 肠上皮细胞通透性增加, 主要表现为菌群多样性、丰度下降。其中, 毛螺菌科和普氏粪杆菌等共生菌丰度减少^[17], 志贺菌、沙门氏菌、胃瘤球菌和弯曲菌的丰度增加^[18]。心肌梗死患者的肠道微生物群也发生了显著变化, 厚壁杆菌门丰度减少, 拟杆菌门丰度增加^[19], ST 段抬高型心肌梗死患者的血液菌群多样性明显增加, 如拟杆菌、链球菌等^[20], 见表 1。

表 1 代表性肠道菌群在主要 CVD 中的改变

Tab. 1 Changes of representative intestinal flora in major CVD

心血管疾病	菌群增加	菌群减少
高血压	普雷沃氏菌属、梭菌属、克雷伯氏菌	另枝菌属、乳杆菌属、罗氏菌、粪杆菌
冠状动脉粥样硬化性心脏病	链球菌、变形杆菌、肠球菌、大肠杆菌、柯林斯氏菌	拟杆菌
心力衰竭	胃瘤球菌、弯曲杆菌、沙门氏菌、志贺菌	毛螺菌科、普氏粪杆菌
心肌梗死	拟杆菌、链球菌	厚壁杆菌

2 肠道菌群代谢物影响 CVD 的发展

肠道菌群通过产生代谢物在维持机体的健康状态和脏器功能的正常运转中发挥重要作用^[21]。其中, 首个揭示肠道菌群和 CVD 之间存在因果关系的肠道菌群代谢物集中在氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)上。研究者通过流行病学和实验研究首次发现营养物质胆碱、肉碱等通过肠道菌群代谢产生三甲胺, 再通过肝脏黄素单氧化酶转化为 TMAO^[5]。TMAO 被认为是肠道菌群来源的血管毒素, 研究表明 TMAO 可以激活 NLRP3 炎症小体和 NF- κ B 信号通路, 导致炎症细胞因子释放, 从而加速动脉粥样硬化^[22], 见图 2, 通过揭示 TMAO 的分泌和运输将可能找到治疗 CVD 的新靶点^[23]。

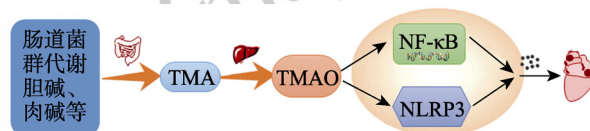


图2 TMAO 参与 CVD 的发生机制

Fig. 2 TMAO involved in the occurrence mechanism of CVD

短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)主要由肠道菌群通过膳食纤维的厌氧发酵产生, 最常见的 SCFAs 包括乙酸、丙酸和丁酸, 其与心肌修复、血压稳态的改变和炎症密切相关^[24]。SCFAs 除了作为肠上皮细胞的能量来源外, 还参与 CVD、肠道炎症和葡萄糖稳态, 心脏主要依赖于长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFA)的氧化生成 ATP。随着心力衰竭的发展, LCFA 对氧化 ATP 生成的贡献减少, 使得酮体和 SCFAs 利用增加, 研究表明 SCFAs 是比酮体更优选的能量来源^[25]。尽管酮体代表了衰竭心脏潜在的内源性燃料来源, 但 SCFAs 能够更有效地规避病理应激从而改善心功能^[26]。同时, 大量临床研究报告指出, 纤维摄入与血压下降有关, 并支持 SCFAs 参与血压的调

节。因此, SCFAs 有助于调节心功能和血压, 并参与缺血再灌注损伤、心肌梗死后的心脏修复和动脉顺应性受损的过程。

胆汁酸(bile acids, BAs)在肝脏中由胆固醇合成, 并形成胆汁的主要成分, 储存在胆囊中, 在进食后释放到肠道中, 促进脂质和脂溶性维生素吸收^[27]。越来越多的证据表明, BAs 可能通过影响脂质代谢和炎症在肠道菌群与心血管健康之间发挥作用, BAs 被认为是调节 CVD 风险的潜在新型标志物^[28]。

3 肠道菌群通过肠心轴参与 CVD 的发生

3.1 肠道菌群影响心血管炎症和动脉粥样硬化的形成

在健康状态下, 肠黏膜屏障由肠上皮细胞、黏液层和免疫细胞共同构成^[29]。肠道菌群失调会破坏肠道完整性, 导致肠道屏障受损、肠黏膜通透性增加, 引起细菌、微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMP)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等进入血液循环。其中, LPS 作为内毒素的主要成分, 可被免疫细胞表面的 Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)识别^[30], 并激活 NLRP3 等炎症信号通路, 引起细胞因子、趋化因子等大量释放^[31]; 同时, LPS 通过激活 MAPK/NF- κ B 信号通路促进炎症基因的表达^[32], 并增加氧化应激和血管衰老^[33], 导致心血管炎症的发生^[34-35], 见图 3。

高脂饮食可诱导肠道菌群失调, 促进失调菌群对 MAMP 的摄取, 从而增加代谢性内毒素的产生, 加速动脉粥样硬化斑块形成, 增加冠心病的发生风险^[36]。益生菌则可通过减少循环状态的胆固醇, 抑制动脉粥样硬化斑块的形成, 如乳酸菌有着

很强的胆盐水解酶活性, 可以有效抵抗冠心病的发展^[37]。临床分析指出, 高血压患者膳食纤维总摄入量增加, 其收缩压和舒张压的控制效果更为明显^[38]。研究表明肠道共生菌粪副拟杆菌丰度上升, 可增强肠道支链氨基酸分解代谢, 抑制动脉斑块巨噬细胞 mTORC1 通路激活, 发挥抗动脉粥样硬化作用^[39]。同时, 研究发现从中药灵芝中提取的灵芝破壁孢子多糖可以抑制高脂饮食诱导的 C57BL/6J 小鼠的肥胖、高脂血症、炎症和脂肪积累, 可改善 LPS 导致的内毒素血症, 表现为血清脂多糖水平和肠道菌群 MAMP 降低, 增加回肠紧密连接蛋白和抗菌肽的表达^[40]。黄连的主要活性成分小檗碱使三甲胺向 TMAO 转化被抑制, 从而改善动脉粥样硬化^[41]。

3.2 肠道菌群参与心血管血栓和心脏病理改变的发生

血栓是血液成分在血液循环中凝聚后所形成的一种半固体, 可以发生在血液循环中的任何部位^[42]。血栓形成是人体组织血管损伤时形成血凝块的过程。当凝血功能异常时, 血管内皮增生或损伤处形成血栓小块, 并成为诱发 CVD 的主要因素^[43]。研究发现肠道菌群通过产生 TMAO 提高了血栓形成率, 缩短了动脉损伤后血流停止的时间^[44]; 其次, 血小板直接暴露于 TMAO 有助于细胞内钙库释放 Ca^{2+} , 增强血小板高反应性, 从而导致心肌梗死风险增加^[45]。因此, 通过影响肠道菌群抑制 TMAO 的生成, 降低 CVD 风险和改善心脏功能障碍, 是一种可行的选择。研究表明, 肠道菌群来源的苯乙酰谷氨酰胺与心肌梗死密切相关。苯乙酰谷氨酰胺通过 G 蛋白耦联受体提高血小板反应性, 促进血小板活化, 从而增加血栓的风

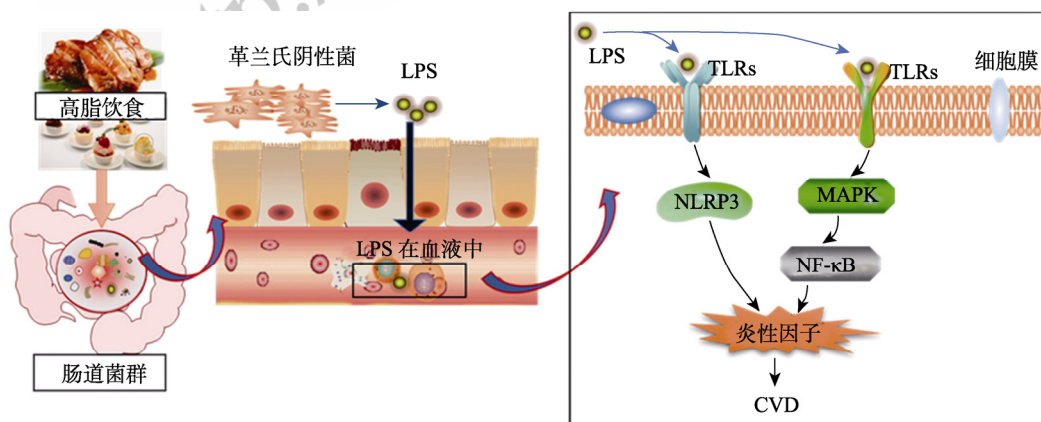


图 3 肠道菌群参与心血管炎症的发生

Fig. 3 Intestinal flora involved in the development of cardiac inflammation

险^[46]。实验发现,在冠状动脉结扎前用植物乳杆菌处理的大鼠心肌梗死面积减少,心脏功能亦相应改善^[47]。

越来越多的证据表明,肠道菌群产生的三甲基-5-氨基戊酸能够增加心脏中脂质积累,改变线粒体结构,减少脂肪酸氧化,并抑制肉碱相关代谢途径,加速心肌肥大,外源性肉碱补充剂可以逆转三甲基-5-氨基戊酸诱导的心肌肥大^[48]。肠道菌群失衡被认为是心力衰竭发生发展的关键因素,研究表明肠道菌群代谢产物苯乙酰谷氨酰胺水平与心力衰竭严重程度呈正相关,苯乙酰谷氨酰胺循环水平越高,心力衰竭越严重^[49]。与此同时,多项研究表明心力衰竭患者心排量降低导致静脉血液过载,适应性交感神经激活导致体循环重新分配,进一步造成肠黏膜水肿和屏障功能受损^[50],从而促进肠道致病菌和毒性分子的转运。在一项关于慢性收缩性心力衰竭的队列研究中,持续3个月每天口服布拉酵母菌可改善干预组的左心室射血分数,并减少左心房直径^[47]。因此,在肠道微生物领域的研究成果若能及时进行临床转化,将对CVD的防治具有重要意义。

4 中医理论对肠心轴的认识

近年来研究表明,肠心轴与中医理论“心与小肠相表里”有诸多共通之处。小肠受盛化物,泌别清浊,清者上输心肺化血以养心脉^[51],心与小肠一脏一腑,构成表里关系。心主血脉,心血的濡养有助于小肠化物的功能。病理表现上,心火可下移于小肠,使其泌别清浊功能失司,出现小便短赤、淋沥涩痛等;而小肠有热亦可上炎于心,出现胸闷、心烦等。同时,中医理论中脾与人体消化系统功能相对应,小肠的功能包含其中,因此,健运脾胃与调节肠道菌群密切相关^[52]。脾为后天之本,气血生化之源,顾护脾胃应贯穿CVD治疗始终;临床运用血府逐瘀汤、归脾汤等化裁,以益气健脾以护心。

肠道菌群失调是益生菌与致病菌之间的失衡,与中医正邪失衡致病的理论十分相似。很多中药在进入人体后通过肠道菌群分解成生物利用度低的活性成分,如黄连素、寡糖等,并能够通过调节肠道菌群异常而发挥治疗作用^[53]。越来越多的证据表明肠道菌群微生态系统失衡是导致或促进CVD发生发展的危险因素。保元汤通过逆转SCFAs、BAs和氨基酸等肠道菌群代谢产物预防和

治疗CVD^[54]。参附注射液是中医补气温阳的经典方剂,研究表明参附提取物对LPS诱导的心肌炎症和凋亡具有保护作用^[55]。中药黄芪的有效成分黄芪甲苷可有效减轻高脂饮食引起的代谢紊乱,包括抑制体质量增加和改善胰岛素抵抗。体外实验表明,黄芪多糖可使SCFAs含量升高,抑制肝脏葡萄糖激酶、脂肪酸转移酶和脂肪酸合酶的表达,从而抑制脂肪酸合成和促进脂肪酸的 β 氧化^[56]。中药预防和治疗心血管疾病具有多组分、多效用、多靶点等特点。目前,研究发现中药通过调控肠道菌群等发挥对CVD的治疗和预防作用,通过肠心轴将有助于明确其作用的分子机制和潜在靶点,更好地支持中药在CVD预防和治疗中的应用,并为中医药的现代化研究提供了新视角。

5 总结与展望

肠道菌群通过参与机体营养物质的消化,调节和平衡机体免疫和代谢功能,已成为影响人类健康和疾病的中心因素^[57]。肠道菌群组成的改变、肠道菌群产生的代谢产物、毒素和肽类都能引发心血管系统的病变^[58],肠道菌群的代谢产物包括TMAO、SCFAs、BAs和LPS等,这些中间代谢产物与CVD的进展及预后存在确切相关性,调控肠道菌群可以起到干预CVD及其危险因素的作用^[59]。随着多种微生物途径的研究不断深入,通过益生菌和肠道代谢物调控肠道菌群可作为防治CVD的有效手段,值得进一步探究。

目前已知的信息显示,肠道菌群在CVD的改善过程中发挥了非常重要的作用^[60]。人们可以通过个性化的膳食干预、益生菌、益生元和服用微生物抑制剂等方式预防CVD,比如通过SCFAs、BAs等功能型物质,改善CVD的症状。因此,肠道菌群及代谢产物可用于开发有效的治疗策略^[61],但需要大量前瞻性研究阐明肠道菌群与CVD之间的因果关系,并深入探究肠道菌群作用机制的科学内涵和新型靶向治疗药物,以确定CVD患者干预的最佳方式及预后。同时,利用好传统医学,并为促进中医药现代化提供参考。

综上所述,本文通过阐释CVD与肠道菌群微生态之间的相关性,为肠心轴的假说提供了直接证据。但在验证肠道菌群与CVD的因果关系及治疗上,仍需要大量的临床研究及结合现代生物学信息学手段,运用多学科交叉、菌群分析与代谢组学等方法形成对CVD防治与调控的具体方

案,将肠道菌群失衡作为一种常规预防措施来改善 CAD 的发生及预后。

REFERENCES

- [1] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health, WANG Z W, HU S T. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: An updated summary[J]. *Chin Circ J(中国循环杂志)*, 2022, 37(6): 553-578.
- [2] Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: An updated summary[J]. *Biomed Environ Sci*, 2022, 35(7): 573-603.
- [3] WANG J L, DU Z Y, LU Y Y, et al. Research progress on the relationship between intestinal flora and cardiovascular diseases and the treatment scheme based on flora[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析)*, 2018, 18(6): 721-724.
- [4] BROWN J M, HAZEN S L. Microbial modulation of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 171-181.
- [5] WANG Z N, WILSON 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.
- [6] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 553-570.
- [7] CHATELIER E L, NIELSEN T, QIN J J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 541-546.
- [8] LU J, JIN X, YANG S J, et al. Immune mechanism of gut microbiota and its metabolites in the occurrence and development of cardiovascular diseases[J]. *Front Microbiol*, 2022(13): 1034537.
- [9] AARON L, CHRISTIAN S, TORSTEN M. Feed your microbiome and your heart: The gut-heart axis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(3): 468-477.
- [10] DINAKIS E, NAKAI M, GILL P, et al. Association between the gut microbiome and their metabolites with human blood pressure variability[J]. *Hypertension*, 2022, 79(8): 1690-1701.
- [11] ZUO K, LI J, XU Q H, et al. Dysbiotic gut microbes may contribute to hypertension by limiting vitamin D production[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(8): 710-719.
- [12] ELIJOVICH F, LAFFER C L, SAHINOZ M, et al. The gut microbiome, inflammation, and salt-sensitive hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(10): 79.
- [13] CHAKAROUN R M, OLSSON L M, BÄCKHED F. The potential of tailoring the gut microbiome to prevent and treat cardiometabolic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(4): 217-235.
- [14] AFSAR B, VAZIRI N D, ASLAN G, et al. Gut hormones and gut microbiota: Implications for kidney function and hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(12): 954-961.
- [15] SU G S, PANG W Y. Research progress of icosapent ethyl in reducing ischemic cardiovascular events[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2022, 39(12): 1655-1660.
- [16] PICCIONI A, CUNZO T D, VALLETTA F, et al. Gut microbiota and environment in coronary artery disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8): 4242.
- [17] BEALE A L, O'DONNELL J A, NAKAI M E, et al. The gut microbiome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(13): e020654.
- [18] HAN Y, GONG Z W, SUN G Z, et al. Dysbiosis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction[J]. *Front Microbiol*, 2021(12): 680101.
- [19] ZHANG S Y, ZENG B, CHEN Y F, et al. Gut microbiota in healthy and unhealthy long-living people[J]. *Gene*, 2021(779): 145510.
- [20] ZHOU X, LI J, GUO J L, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 66.
- [21] YAMASHITA T, YOSHIDA N, EMOTO T, et al. Two gut microbiota-derived toxins are closely associated with cardiovascular diseases: A review[J]. *Toxins*, 2021, 13(5): 297.
- [22] LIN T L, LU C C, LAI W F, et al. Role of gut microbiota in identification of novel TCM-derived active metabolites[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 394-410.
- [23] ZHANG X, LI Y, YANG P, et al. Trimethylamine-*N*-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765.
- [24] DEEHAN E C, YANG C, PEREZ-MUÑOZ M E, et al. Precision microbiome modulation with discrete dietary fiber structures directs short-chain fatty acid production[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(3): 389-404.e6.
- [25] LEWANDOWSKI E D, KUDEJ R K, WHITE L T, et al. Mitochondrial preference for short chain fatty acid oxidation during coronary artery constriction[J]. *Circulation*, 2002, 105(3): 367-372.
- [26] CARLEY A N, MAURYA S K, FASANO M, et al. Short-chain fatty acids outpace ketone oxidation in the failing heart[J]. *Circulation*, 2021, 143(18): 1797-1808.
- [27] LONG S L, GAHAN C G M, JOYCE S A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2017(56): 54-65.
- [28] PUSHPASS R G, ALZOUFAIRI S, JACKSON K G, et al. Circulating bile acids as a link between the gut microbiota and cardiovascular health: Impact of prebiotics, probiotics and polyphenol-rich foods[J]. *Nutr Res Rev*, 2022, 35(2): 161-180.
- [29] CHEN Y G, CABRERA S M, JIA S, et al. Molecular signatures differentiate immune states in type 1 diabetic families[J]. *Diabetes*, 2014, 63(11): 3960-3973.
- [30] HUG H, MOHAJERI M H, LA FATA G. Toll-like receptors: Regulators of the immune response in the human gut[J]. *Nutrients*, 2018, 10(2): E203.
- [31] XU L H, ZHOU X, JIANG F, et al. Prediction and verification of the effect and mechanism of Baoyuan Huoluo prescription on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2022, 39(3): 300-311.
- [32] SELDIN M M, MENG Y H, QI H X, et al. Trimethylamine

- N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(2): e002767.
- [33] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(9): e006347.
- [34] LAWLER P R, BHATT D L, GODOY L C, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(1): 113-131.
- [35] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: Overview and updates[J]. Clin Sci, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [36] ASCHER S, REINHARDT C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(4): 564-575.
- [37] JIE Z Y, XIA H H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 845.
- [38] ZHANG W L, ZHANG S Y, DENG Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension[J]. N Engl J Med, 2021, 385(14): 1268-1279.
- [39] QIAO S S, LIU C, SUN L, et al. Gut *Parabacteroides merdae* protects against cardiovascular damage by enhancing branched-chain amino acid catabolism[J]. Nat Metab, 2022, 4(10): 1271-1286.
- [40] SANG T T, GUO C J, GUO D D, et al. Suppression of obesity and inflammation by polysaccharide from sporoderm-broken spore of *Ganoderma lucidum* via gut microbiota regulation[J]. Carbohydr Polym, 2021(256): 117594.
- [41] MA S R, TONG Q, LIN Y, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamin-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 207.
- [42] BAYS H E, TAUB P R, EPSTEIN E, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors[J]. Am J Prev Cardiol, 2021(5): 100149.
- [43] TAN J W C, CHEW D P, BRIEGER D, et al. 2020 Asian Pacific society of cardiology consensus recommendations on antithrombotic management for high-risk chronic coronary syndrome[J]. Eur Cardiol, 2021(16): e26.
- [44] ZHU W F, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. Cell, 2016, 165(1): 111-124.
- [45] KOETH R A, WANG Z N, 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.
- [46] ZHU Y J, DWIDAR M, NEMET I, et al. Two distinct gut microbial pathways contribute to meta-organismal production of phenylacetylglutamine with links to cardiovascular disease[J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(1): 18-32.e9.
- [47] KELLY T N, BAZZANO L A, AJAMI N J, et al. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants[J]. Circ Res, 2016, 119(8): 956-964.
- [48] ZHAO M M, WEI H R, LI C Z, et al. Gut microbiota production of trimethyl-5-aminovaleric acid reduces fatty acid oxidation and accelerates cardiac hypertrophy[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1757.
- [49] ROMANO K A, NEMET I, PRASAD SAHA P, et al. Gut microbiota-generated phenylacetylglutamine and heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2023, 16(1): e009972.
- [50] POLSINELLI V B, SINHA A, SHAH S J. Visceral congestion in heart failure: Right ventricular dysfunction, splanchnic hemodynamics, and the intestinal microenvironment[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(6): 519-528.
- [51] LI X X, LIU W, FAN Z J, et al. On the biological connotation of the pathogenesis of heart failure based on the "heart-intestine axis"[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志), 2023, 21(2): 379-382.
- [52] YUAN J, YIN L M, CHEN K, et al. Discussion on prevention and treatment of coronary heart disease based on the theory of blood stasis and toxin in the heart and small intestine[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2022, 33(4): 928-930.
- [53] ZHANG C G. Human microecology, especially gut microflora provides unprecedented opportunities and challenges for new drug research and development[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2016, 30(7): 703-713.
- [54] DU Z Y, WANG J L, LU Y Y, et al. The cardiac protection of Baoyuan Decoction via gut-heart axis metabolic pathway[J]. Phytomedicine, 2020(79): 153322.
- [55] CHEN R J, RUI Q L, WANG Q, et al. Shenfu injection attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial inflammation and apoptosis in rats[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(3): 226-233.
- [56] SANG T T, GUO C J, GUO D D, et al. Effect of traditional Chinese medicine in inhibiting obesity and inflammatory diseases by regulating gut microbiota[J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(16): 3235-3242.
- [57] SONNENBURG J L, BÄCKHED F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. Nature, 2016, 535(7610): 56-64.
- [58] ZHANG X, GÉRARD P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022(20): 1528-1540.
- [59] DU L Y, LI Q Y, CHEN W Z, et al. Progress in research on the relationship between pro-inflammatory gut microbiota and atherosclerosis[J]. Food Sci(食品科学), 2022, 43(3): 325-332.
- [60] WANG R, BAO H X. Metabolites of intestinal flora and host diseases[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(23): 2936-2944.
- [61] GUO C J, ALLEN B M, HIAM K J, et al. Depletion of microbiome-derived molecules in the host using *Clostridium* genetics[J]. Science, 2019, 366(6471): eaav1282.

收稿日期: 2022-12-09
(本文责编: 曹粤锋)