

肠道菌群与心血管健康：心肠密不可分

赵心悦^{1,2}, 胡晓敏^{2,3}, 张抒扬^{1,2}

中国医学科学院北京协和医院¹ 心内科² 疑难重症及罕见病国家重点实验室³ 医学科学研究中心, 北京 100730

通信作者: 胡晓敏, E-mail: huxiaomin2015@163.com

张抒扬, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【摘要】近年来,随着多组学和下一代测序技术的发展,肠道菌群与人类心血管疾病的关系受到广泛关注。肠道菌群作为“微生物器官”,通过脂多糖等细胞成分、氧化三甲胺、短链脂肪酸等代谢物直接调节机体健康状态,也可通过细菌及其产物影响机体免疫。“肠-心轴”有望成为心血管疾病防治的新突破口。本文就肠道菌群与心血管疾病的关系、影响心血管健康的可能途径以及多种因素对肠道菌群的调控进行阐述。

【关键词】 肠道菌群; 心血管疾病; 代谢物; 免疫

【中图分类号】 R593; R714.252; R378 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)05-0725-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0444

Gut Microbiome and Cardiovascular Health: Heart and Gut are Inextricably Linked

ZHAO Xinyue^{1,2}, HU Xiaomin^{2,3}, ZHANG Shuyang^{1,2}

¹Department of Cardiology, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Disease, ³Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding authors: HU Xiaomin, E-mail: huxiaomin2015@163.com
ZHANG Shuyang, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【Abstract】 In recent years, with the progress of multi-omics and next-generation sequencing technology, the association between gut microbiome and cardiovascular diseases has attracted great attention around the world. Gut microbiota, as a “microbial organ”, directly regulates the host’s health status through lipopolysaccharide, metabolites like trimethylamine oxide and short-chain fatty acids, and affects the host’s immunity through bacteria and their products. “Gut-heart axis” may be a breakthrough in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. The paper briefly discusses the relationship between gut microbiome and cardiovascular diseases, the possible ways in which gut microbes affect cardiovascular health, and the regulation of gut microbiota by various factors.

【Key words】 gut microbiome; cardiovascular disease; metabolites; immunity

Funding: National Natural Science Foundation (8217022134); Beijing Natural Science Foundation (7202152); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-A-026)

Med J PUMCH, 2022, 13 (5): 725–731

基金项目: 国家自然科学基金(8217022134); 北京市自然科学基金(7202152); 北京协和医院中央高水平医院临床科研专项青年培优计划基金(2022-PUMCH-A-026)

引用本文: 赵心悦, 胡晓敏, 张抒扬. 肠道菌群与心血管健康: 心肠密不可分 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 725-731. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0444.

《中国心血管健康与疾病报告 2021》显示，在人口老龄化和代谢危险因素流行的双重压力下，中国内地心血管疾病总患病人数高达 3.3 亿，占人口总数的 1/5 以上，心血管疾病死亡人数已超过各类疾病死亡总数的 40%^[1]。因此，在现有研究基础上，从更广泛的角度探讨心血管疾病的发病机制、筛选具有代表性的心血管疾病生物标志物、寻求新型保护策略，是维持心血管健康、减轻心血管疾病诊疗负担至关重要的出路之一。

人体肠道是一个巨大的微生物栖息地，成人肠道含有成百上千种细菌，总数达 10^{14} ，几乎是成人细胞数量的 10 倍，而其编码基因总量是人体的 100 倍^[2]。肠道菌群在维持机体健康中发挥重要作用，被视为一种特殊的“微生物器官”和人类的“第二基因组”。近 10 年来，大量临床、基础研究深刻揭示了“肠-心轴”在多种心血管疾病中扮演重要角色，肠道菌群与心血管健康相关研究已成为至关重要的研究领域。本文将从肠道菌群与心血管疾病的关系，肠道菌群通过代谢、免疫途径对心血管疾病的影响，以及多种因素对肠道菌群的调控等方面进行阐述。

1 肠道菌群与心血管疾病的关系

1.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease, CHD）以冠状动脉粥样硬化为病理基础，是代谢性心血管疾病的重要代表。研究发现，CHD 患者肠道中的肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*)、链球菌属 (*Streptococcus*) 丰度显著高于健康对照，菌群整体对单糖、氨基酸的转运能力增强，而对四氢叶酸等维生素的合成能力下降^[3]。肠道中的细菌并不是孤立存在的，一群细菌协同参与宿主生理代谢、在适应不断变化的环境中“共进退”，被视为生态学中的“guild”。针对 CHD 不同亚型，笔者团队对其共丰度改变的肠道菌群和血清代谢物特征进行了进一步探讨。研究表明，共丰度的肠道菌群和血清代谢物与 CHD 严重程度密切相关，肠道菌群如罗氏菌属 (*Roseburia*)、瘤胃球菌科 (*Ruminococcaceae*) 和梭菌属 (*Clostridium cluster IV*) 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^[4]。近期发表的两项大规模“背靠背”队列研究亦表明，在尚未出现缺血性心脏病的临床前阶段，代谢异常人群的肠道菌群及其代谢物已发生改变，如菌群丰度、多样性下降，菌群分解膳食纤维的产物短链

脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）合成减少等^[5-6]。

1.2 心力衰竭

心力衰竭（下文简称“心衰”）患者同样存在肠道菌群紊乱。经高通量测序发现，心衰患者肠道菌群特征主要表现为菌群多样性、丰度下降，具有 SCFAs 产生潜力的共生菌丰度减少^[7-8]。组学研究也印证了心衰患者的菌群失调，如弯曲杆菌 (*Campylobacter*)、沙门氏菌 (*Salmonella*)、志贺菌 (*Shigella*) 等潜在致病菌在慢性心衰患者肠道内过度生长^[9]。心衰是各种心脏疾病的终末阶段，心脏与肠道功能的衰竭息息相关，慢性心衰患者的肠道黏膜慢性缺血、水肿，肠道屏障功能损伤，随之继发肠道通透性下降、菌群易位，进而激发全身炎症反应，促进心衰进展^[10]。近年来，在收缩性心衰患者和主动脉结扎所致压力超负荷的心衰动物模型研究中发现，心衰引起的肠道菌群失调与持续的 T 细胞免疫激活相关^[7, 11]，但具体作用机制仍待进一步探索。

1.3 高血压

与健康人群相比，高血压前期和高血压人群的肠道菌群结构类似，肠道微生物丰度、多样性下降，以普雷沃氏菌属 (*Prevotella*) 显著增多为主要特征^[12]。同时，粪便微生物移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 相关研究证实，高血压患者的粪便菌群可使无菌小鼠的血压升高，证示了菌群对血压的直接影响^[12]。不仅如此，某些肠道菌属与高血压的严重程度或血压波动相关，普雷沃氏菌属和梭菌属的相对丰度与血压波动呈正相关，而另枝菌属 (*Alistipes*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 则具有相反效果^[13]。

迄今为止，已有大量研究探讨了肠道微生物组与人类心血管疾病的关系，但提供证据的角度、深度不尽相同：从发掘微生物与疾病表型关联的相关性研究至移除菌群对疾病表型的改变、FMT 对疾病表型的转移、特定菌株和微生物分子对疾病表型的影响等因果性研究形成了层层递进趋势^[14]。未来研究应在现有研究的基础上更多关注微生物菌株作用及其下游功能的剖析，推进肠道菌群相关疗法在心血管疾病领域的应用。

2 肠道菌群影响心血管健康的方式

2.1 肠道菌群及其成分与机体直接相互作用

通常认为健康人体血液中无细菌存在，在心血管疾病领域，微生物仅在感染性心内膜炎、心肌炎

或风湿性心脏病中发挥作用。然而，近年来的一些研究改变了这种看法，研究人员发现，即便在无感染迹象的心血管疾病患者中，也可在其血液中检测到微生物存在^[15]。与健康人群相比，心血管疾病患者血液中变形菌门 (*Proteobacteria*)、假单胞菌科 (*Pseudomonadaceae*) 丰度升高^[16]。欧洲的一项大规模纵向队列研究发现，血液中变形菌门的相对丰度与心血管疾病风险之间存在独立于传统心血管危险因素的显著正相关关系^[17]。也有研究表明，相较于健康人群和稳定型 CHD 患者，ST 段抬高型心肌梗死患者的血液菌群多样性明显增加，通过比对人类微生物组计划中肠道与口腔微生物基因组数据，发现心肌梗死患者的血液菌群中超过 12% 为肠道来源菌，如乳杆菌、拟杆菌 (*Bacteroides*)、链球菌 (*Streptococcus*) 等^[18]。除血液外，动脉粥样硬化斑块中也可检测到多种细菌 DNA，如葡萄球菌 (*Staphylococcus*)、变形杆菌 (*Proteus*)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 等，且部分斑块内细菌的种类和变化与肠道菌群检测结果一致，提示肠道来源可能^[19]。研究表明，受损的肠道黏膜屏障是微生物进入血液的重要途径，菌群或菌群碎片成分可能通过损伤的“肠漏”进入循环系统。细菌进入体循环后，可能作为病原体相关分子模式与机体的模式识别受体相互作用，并驱动机体免疫系统激活。

除细菌外，革兰氏阴性菌的细胞壁成分脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 也可引起机体低水平内毒素血症。重度心衰患者也会出现这种情况，即使通过左心室辅助装置或心脏移植实现了心功能改善，但内毒素血症仍然持续存在^[20]。这种 LPS 诱导的内毒素血症可诱导动脉壁炎症，激活白细胞、血小板、内皮细胞等多种细胞的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)，促进血栓和动脉粥样硬化斑块形成，增加心血管事件的发生风险^[21]。

总体而言，自肠道进入血液循环中的细菌或细菌成分可能引起免疫刺激、内毒素血症、炎症反应和动脉粥样硬化等改变，并最终在心血管疾病中发挥作用。

2.2 肠道菌群经代谢物影响心血管疾病

菌群自身合成或菌群与机体共同合成生物活性物质是宿主-菌群相互作用的重要方式。菌群代谢物对心血管健康的影响及影响程度，主要取决于机体的代谢状态、代谢物浓度及受影响的组织类型。

2.2.1 胆碱等代谢物

(1) 氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO):

美国克利夫兰医学中心的 Stanley L. Hazen 教授是肠道微生物与心血管疾病风险研究领越的先驱，早在 2011 年，其即通过大样本流行病学研究和动物实验首次发现在心血管疾病中发挥致病作用的细菌代谢物——TMAO^[22-23]。西式饮食中的营养物质胆碱、甜菜碱、肉碱等物质被肠道厌氧微生物代谢，产生三甲胺 (trimethylamine, TMA)，其进一步被肝脏黄素单氧化酶转化为 TMAO^[23]。研究表明，TMAO 增加巨噬细胞清道夫受体 CD36、清道夫受体 A 的表达，造成细胞内胆固醇堆积，降低细胞色素 P450 家族中的 CYP7A1 表达，从而抑制胆固醇转运、增加泡沫细胞形成沉积，从而引起动脉粥样硬化的形成^[23]。此外，血小板直接暴露于 TMAO 下可刺激细胞内 Ca²⁺ 依赖性释放，从而诱导血小板的高反应性、增加血栓形成风险^[24]。Stanley L. Hazen 教授团队将 TMAO 作为潜在靶点，应用 TMA 裂解酶 3, 3-二甲基-1-丁醇 (3, 3-dimethyl-1-butanol, DMB)，在不影响细菌生长的情况下抑制肠道 TMA 生成，最终减轻动脉粥样硬化^[25]。

(2) 三甲基-5-氨基戊酸 (N, N, N-trimethyl-5-aminovaleric acid, TMAVA): 除 TMAO 外，TMAO 的前体三甲基赖氨酸 (trimethyl-lysine, TML) 也可提供近期、远期心血管疾病风险预测价值^[26-27]。不仅如此，肠道共生细菌代谢 TML 产生的活性代谢成分 TMAVA 也可通过抑制肉碱摄取、脂肪酸氧化，从而加重心脏脂质沉积和功能障碍，可与 TMAO、TML 共同预测心血管疾病风险^[28]。

2.2.2 SCFAs

多项研究发现，在高血压、心肌梗死、心衰患者及动物模型的粪便中，细菌发酵膳食纤维产生的 SCFAs 含量减少或具备 SCFAs 产生潜力的细菌丰度减少^[29]。SCFAs 是机体的一种能量来源。研究表明，心脏衰竭后，心肌细胞对于长链脂肪酸、葡萄糖等能量代谢底物的利用受损，转而利用酮体供能^[30]。而近期研究表明，与酮体相比，SCFAs 可为衰竭心脏提供更好的能量供给^[31]。在缺血性心脏病方面，膳食补充 SCFAs 可改善心肌梗死模型小鼠的生理状态和存活率^[32-33]，SCFAs 中的丁酸还可降低心肌梗死模型小鼠的组蛋白去乙酰化酶活性，缓解心脏不良重塑^[33]。此外，SCFAs 对血压也有调节作用，可通过 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPR，如 GPR41、GRP43)、嗅觉受体 (如 OR51E2) 等识别并调节机体血压^[34-35]。SCFAs 中的丙酸同样可通过调节免疫系统，如减少脾脏 Th17 细胞数量，缓解

系统炎症反应，减轻高血压模型小鼠的心血管疾患，如心脏肥大、纤维化、血管功能障碍和高血压等^[36]。

2.2.3 次级胆汁酸

在肠道中，初级胆汁酸-胆酸、鹅去氧胆酸可被拟杆菌、梭菌等肠道细菌转化为次级胆汁酸，进而通过肠肝循环被重吸收入血，完成正常胆汁酸循环。研究发现，心衰患者的血液中初级胆汁酸水平普遍较正常人低，次级胆汁酸总量虽无明显改变，但甘氨熊脱氧胆酸、甘氨石胆酸、牛磺石胆酸显著增多^[37]。因此，次级胆汁酸水平可能为人类心血管健康的重要生物标志物。同时，随着胆汁酸受体的发现，对胆汁酸生理功能的认识不断加深，尤其认识到胆汁酸和胆汁酸受体构成的信号通路可能是动脉粥样硬化产生的关键环节。其中研究最为深入的是胆汁酸代表性受体之一——法尼醇受体（farnesoid X receptor, FXR）。FXR 被认为与动脉粥样硬化的形成密切相关。笔者团队前期研究发现，肠道 FXR 缺乏或使用 FXR 拮抗剂可经 FXR-鞘磷脂磷酸二酯酶 3 轴，调控肝胆固醇分解和肠神经酰胺的合成，从而延缓动脉粥样硬化进程^[38]。

2.2.4 氨基酸代谢物

(1) 色氨酸代谢物：肠道菌群可直接利用色氨酸，将其代谢为吲哚、吲哚丙酮酸、吲哚乙醛、吲哚乳酸等。近年来，吲哚衍生物与机体心血管健康的关系受到重视。如色氨酸代谢物吲哚-3-乳酸通过降低 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th17 方向极化等调节机体免疫反应，从而改善盐敏感性高血压模型小鼠的血压^[39]。近日，国内一项研究关注到吲哚-3-丙酸水平在 CHD 患者肠道内显著下降；进一步动物实验研究发现，吲哚-3-丙酸通过上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的表达，促进巨噬细胞胆固醇反向转运，从而缓解动脉粥样硬化进展^[40]。除上述有益效果外，进入门静脉循环的吲哚在肝脏中可被转化为硫酸吲哚酚，进而损害心血管健康，而硫酸吲哚酚是一种尿毒素类有害成分，是肾功能不全患者主要心血管不良事件的预测指标^[41]。

(2) 苯丙氨酸代谢物：微生物的 porA 基因可将膳食中的苯丙氨酸转化为苯乙酸，随后在人体肝脏中被转化为苯乙酰谷氨酰胺（phenylacetylglutamine, PAGln）^[42]。Stanley L. Hazen 教授团队再一次通过大样本人群的非靶向代谢组学数据研究发现，菌群与宿主的共代谢物 PAGln 与心血管疾病和主要心血管不良事件显著相关，进一步机制探究发现其通过多种肾上腺素受体介导血小板活化、促进血栓形成^[43]。

(3) 支链氨基酸（branched-chain amino acids, BCAAs）代谢物：BCAAs 包括亮氨酸、缬氨酸、异亮氨酸，共生菌可将其代谢为支链短链脂肪酸（branched short chain fatty acids, BSCFAs），包括异丁酸、2-甲基丁酸、异戊酸和异己酸。大规模流行病学调查和基础实验数据显示，血浆 BCAAs 升高是心血管疾病的独立风险因素^[44-45]，但 BSCFAs 如何影响宿主心血管健康目前尚不明确。近期一项实验研究显示，粪副拟杆菌（*Parabacteroides merdae*）肠道定植可显著改善 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化症状，同时粪便、血液代谢物检测发现，粪副拟杆菌定植增强了 BCAAs 的分解代谢，BSCFAs 也相应增加^[46]。研究团队将该菌基因组的 BCAAs 分解基因敲除后，粪副拟杆菌对动脉粥样硬化的改善作用消失，证实了该菌对 BCAAs 的分解代谢有助于减轻宿主动脉粥样硬化^[46]。

2.3 肠道菌群可通过交叉免疫影响心血管疾病

长久以来宿主与共生菌共同进化、互相适应。然而，这种免疫耐受在某些条件下可能被打破，如共生菌表面或分泌的蛋白导致的交叉免疫即是典型代表。化脓性链球菌的 M 蛋白由于在结构上与人心肌肌球蛋白相似，导致自身抗体在抗化脓性链球菌的同时，也对心脏肌球蛋白产生交叉反应，引起风湿性心脏病^[47]。这种情况并非个例，肠道常见共生菌多形拟杆菌（*Bacteroides thetaiotaomicron*）也存在类似情况。多形拟杆菌分泌的一种肽类物质可激活肌球蛋白特异性 CD4⁺ T 细胞，并介导 IgA、IgG 产生，这种抗原模拟打破了免疫耐受，肠道局部形成的 Th17 免疫反应进而迁移至心脏，诱发炎症性心肌病。遗传背景、初始的心血管损伤和共生菌的免疫模仿三者可共同导致心肌病进展^[48]。针对此种情况，对于有遗传易感性的心肌损伤患者予以抗生素或噬菌体靶向抑制细菌治疗，可能为阻止患者心脏病恶化的可靠方式。

3 肠道菌群在多种因素的影响下调节心血管健康

肠道菌群具有与宿主协同进化、相互作用的特性。机体自身的遗传因素、饮食、疾病、药物、生活习惯和外界因素（如气候、海拔）可招募具有特定功能的微生物，而菌群快速响应环境变化，通过对自身的代谢和生理调节，改变环境对宿主的选择性压力，帮助宿主适应相应的外界改变^[49]。鉴于菌群受复杂因素的影响，进一步抽丝剥茧、观察不同因素对

微生物群和疾病的影响，将有助于更好地理解菌群与疾病的联系。

自 20 世纪 70 年代发现柳氮磺胺吡啶可被肠道菌群代谢后，药物对于人体和菌群的影响引起了广泛关注。研究发现，药物对菌群的影响甚至大于疾病^[50]。*Nature* 发表的一项研究显示，心血管疾病的常用药物——他汀类药物，与代表肠道菌群失调的肠型（拟杆菌属占比较高、粪杆菌属占比较低，微生物密度较小）呈明显负相关^[51]。笔者团队同样观察到他汀类药物对于肠道菌群稳态的重建作用，服用他汀类药物的急性冠脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）患者肠道中的潜在致病菌减少、疾病预后较好，可能为他汀类药物通过调节肠道菌群组成和功能进而使 ACS 患者受益。可以乐观推测，量化心血管代谢疾病中单药或多药协同作用对于机体的影响，将为药物-宿主-肠道菌群的相互作用提供新思路。此外，笔者团队发现，吸烟、饮酒、合并 2 型糖尿病或非酒精性脂肪肝等疾病对 CHD 患者的肠道菌群结构、血清代谢物特征和疾病预后亦有明显影响^[52-55]。

当然，肠道微生态的结构和功能受多元、复杂的干扰因素影响。精细的亚组分析有助于厘清各种因素对菌群及疾病的影响。需明确的是，上述研究是针对特定人群的相关性研究，如将结果推而广之进行验证，则需大规模的队列研究和机制研究进一步解释。

4 小结

综上，越来越多的研究数据表明了肠道微生物群与心血管疾病之间的重要联系。但目前的研究发现可能仅是“肠-心对话”的冰山一角，更多解读仍在路上。在精准医学时代，以丰富的多组学大数据为依托，进一步揭示肠道菌群与心血管健康之间的复杂因果关系，实现从基础向临床转化，为心血管疾病提供有效的治疗策略。

作者贡献：赵心悦负责查阅文献、起草并修订论文；胡晓敏负责设计论文框架、修订论文；张抒扬提出研究思路、指导并审校论文。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37:

553-578.

The 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]. Zhongguo Xunhuan Zazhi, 2022, 37: 553-578.

- [2] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans [J]. Cell, 2016, 164: 337-340.
- [3] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The Gut Microbiome in Atherosclerotic Cardiovascular Disease [J]. Nat Commun, 2017, 8: 845.
- [4] Liu H, Chen X, Hu X, et al. Alterations in The Gut Microbiome and Metabolism with Coronary Artery Disease Severity [J]. Microbiome, 2019, 7: 68.
- [5] Talmor-Barkan Y, Bar N, Shaul AA, et al. Metabolomic and Microbiome Profiling Reveals Personalized Risk Factors for Coronary Artery Disease [J]. Nat Med, 2022, 28: 295-302.
- [6] Fromentin S, Forslund SK, Chechi K, et al. Microbiome and Metabolome Features of the Cardiometabolic Disease Spectrum [J]. Nat Med, 2022, 28: 303-314.
- [7] Kummen M, Mayerhofer CCK, Vestad B, et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined from Profiling of 2 Independent Cohorts [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71: 1184-1186.
- [8] Beale AL, O'Donnell JA, Nakai ME, et al. The Gut Microbiome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10: e020654.
- [9] Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients with Chronic Heart Failure [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4: 220-227.
- [10] 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: 1092-1102.
- [11] Carrillo-Salinas FJ, Anastasiou M, Ngwenyama N, et al. Gut Dysbiosis Induced by Cardiac Pressure Overload Enhances Adverse Cardiac Remodeling in a T Cell-dependent Manner [J]. Gut Microbes, 2020, 12: 1-20.
- [12] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Contributes to the Development of Hypertension [J]. Microbiome, 2017, 5: 14.
- [13] 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: 1690-1701.
- [14] Chaudhari SN, McCurry MD, Devlin AS. Chains of Evidence from Correlations to Causal Molecules in Microbi-

- ome-Linked Diseases [J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17: 1046-1056.
- [15] Khan I, Khan I, Kakakhel MA, et al. Comparison of Microbial Populations in the Blood of Patients with Myocardial Infarction and Healthy Individuals [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 845038.
- [16] Rajendhran J, Shankar M, Dinakaran V, et al. Contrasting Circulating Microbiome in Cardiovascular Disease Patients and Healthy Individuals [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 5118-5120.
- [17] Amar J, Lange C, Payros G, et al. Blood Microbiota Dysbiosis Is Associated with the Onset of Cardiovascular Events in A Large General Population: The D. E. S. I. R. Study [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e54461.
- [18] Zhou X, Li J, Guo J, et al. Gut-Dependent Microbial Translocation Induces Inflammation and Cardiovascular Events After ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. *Microbiome*, 2018, 6: 66.
- [19] Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, et al. Detection of Diverse Bacterial Signatures in Atherosclerotic Lesions of Patients with Coronary Heart Disease [J]. *Circulation*, 2006, 113: 929-937.
- [20] Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M, et al. Gut Microbiota, Endotoxemia, Inflammation, And Oxidative Stress in Patients with Heart Failure, Left Ventricular Assist Device, And Transplant [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39: 880-890.
- [21] Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, et al. Gut-Derived Low-Grade Endotoxaemia, Atherothrombosis and Cardiovascular Disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 15: 1-14.
- [22] Wang Z, Tang WHW, Buffa JA, et al. Prognostic Value of Choline and Betaine Depends on Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 904-910.
- [23] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease [J]. *Nature*, 2011, 472: 57-63.
- [24] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk [J]. *Cell*, 2016, 165: 111-124.
- [25] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163: 1585-1595.
- [26] Li XS, Wang Z, Cajka T, et al. Untargeted Metabolomics Identifies Trimethyllysine, A TMAO-Producing Nutrient Precursor, As A Predictor of Incident Cardiovascular Disease Risk [J]. *JCI Insight*, 2018, 3: e99096.
- [27] Li XS, Obeid S, Wang Z, et al. Trimethyllysine, A Trime-thylamine N-Oxide Precursor, Provides Near- and Long-Term Prognostic Value in Patients Presenting with Acute Coronary Syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40: 2700-2709.
- [28] Zhao M, Wei H, Li C, et al. Gut Microbiota Production of Trimethyl- 5-Aminovaleric Acid Reduces Fatty Acid Oxidation and Accelerates Cardiac Hypertrophy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1757.
- [29] Li L, Zhong SJ, Hu SY, et al. Changes of Gut Microbiome Composition and Metabolites Associated with Hypertensive Heart Failure Rats [J]. *BMC microbiol*, 2021, 21: 141.
- [30] Kadir AA, Clarke K, Evans RD. Cardiac Ketone Body Metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866: 165739.
- [31] Carley AN, Maurya SK, Fasano M, et al. Short-Chain Fatty Acids Outpace Ketone Oxidation in the Failing Heart [J]. *Circulation*, 2021, 143: 1797-1808.
- [32] Tang TWH, Chen HC, Chen CY, et al. Loss of Gut Microbiota Alters Immune System Composition and Cripples Postinfarction Cardiac Repair [J]. *Circulation*, 2019, 139: 647-659.
- [33] Song T, Guan X, Wang X, et al. Dynamic Modulation of Gut Microbiota Improves Post-Myocardial Infarct Tissue Repair in Rats Via Butyric Acid-Mediated Histone Deacetylase Inhibition [J]. *FASEB J*, 2021, 35: e21385.
- [34] Pluznick J. A Novel SCFA Receptor, The Microbiota, and Blood Pressure Regulation [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5: 202-207.
- [35] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut Dysbiosis is Linked to Hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65: 1331-1340.
- [36] Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects from Hypertensive Cardiovascular Damage [J]. *Circulation*, 2019, 139: 1407-1421.
- [37] Mayerhofer CCK, Ueland T, Broch K, et al. Increased Secondary/Primary Bile Acid Ratio in Chronic Heart Failure [J]. *J Card Fail*, 2017, 23: 666-671.
- [38] Wu Q, Sun L, Hu X, et al. Suppressing the Intestinal Farnesoid X Receptor/Sphingomyelin Phosphodiesterase 3 Axis Decreases Atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131: e142865.
- [39] Wilek N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-Responsive Gut Commensal Modulates TH17 Axis and Disease [J]. *Nature*, 2017, 551: 585-589.
- [40] Xue H, Chen X, Yu C, et al. Gut Microbially Produced Indole-3-Propionic Acid Inhibits Atherosclerosis by Promoting Reverse Cholesterol Transport and Its Deficiency Is Causally Related to Atherosclerotic Cardiovascular Disease [J]. *Circ*

- Res, 2022, 131: 404-420.
- [41] Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Serum Indoxyl Sulfate Is Associated with Vascular Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease Patients [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4: 1551-1558.
- [42] Poesen R, Claes K, Evenepoel P, et al. Microbiota-Derived Phenylacetylglutamine Associates with Overall Mortality and Cardiovascular Disease in Patients with CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27: 3479-3487.
- [43] Nemet I, Saha PP, Gupta N, et al. A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors [J]. Cell, 2020, 180: 862-877. e22.
- [44] Bhattacharya S, Granger CB, Craig D, et al. Validation of The Association Between a Branched Chain Amino Acid Metabolite Profile and Extremes of Coronary Artery Disease in Patients Referred for Cardiac Catheterization [J]. Atherosclerosis, 2014, 232: 191-196.
- [45] Shah SH, Sun JL, Stevens RD, et al. Baseline Metabolomic Profiles Predict Cardiovascular Events in Patients at Risk for Coronary Artery Disease [J]. Am Heart J, 2012, 163: 844-850. e1
- [46] Qiao S, Liu C, Sun L, et al. Gut Parabacteroides Merdae Protects Against Cardiovascular Damage by Increasing Commensal Bacteria-Driven Branched-Chain Amino Acid Catabolism [J/OL]. (2021-09) [2022-08-10]. https://www.researchgate.net/publication/356941523_Gut_Parabacteroides_merdeae_protects_against_cardiovascular_damage_by_increasing_commensal_bacteria-driven_branched-chain_amino_acid_catabolism.
- [47] Gowthaman U, Eswarakumar VP. Molecular Mimicry: Good Artists Copy, Great Artists Steal [J]. Virulence, 2013, 4: 433-434.
- [48] Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A, et al. Microbiota-Derived Peptide Mimics Drive Lethal Inflammatory Cardiomyopathy [J]. Science, 2019, 366: 881-886.
- [49] Suzuki TA, Ley RE. The Role of The Microbiota in Human Genetic Adaptation [J]. Science, 2020, 370: eaaz6827.
- [50] Forslund SK, Chakaroun R, Zimmermann-Kogadeeva M, et al. Combinatorial, Additive and Dose-Dependent Drug-Microbiome Associations [J]. Nature, 2021, 600: 500-505.
- [51] Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, et al. Statin Therapy Is Associated with Lower Prevalence of Gut Microbiota Dysbiosis [J]. Nature, 2020, 581: 310-315.
- [52] Hu X, Fan Y, Li H, et al. Impacts of Cigarette Smoking Status on Metabolomic and Gut Microbiota Profile in Male Patients with Coronary Artery Disease: A Multi-Omics Study [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 766739.
- [53] Zhao X, Zhou R, Li H, et al. The Effects of Moderate Alcohol Consumption on Circulating Metabolites and Gut Microbiota in Patients with Coronary Artery Disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 767692.
- [54] Tian R, Liu H, Feng S, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Stable Coronary Artery Disease Combined with Type 2 Diabetes Mellitus Influences Cardiovascular Prognosis [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31: 1454-1466.
- [55] Hu X, Zhou R, Li H, et al. Alterations of Gut Microbiome and Serum Metabolome in Coronary Artery Disease Patients Complicated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease Are Associated with Adverse Cardiovascular Outcomes [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 8: 805812.

(收稿: 2022-08-12 录用: 2022-08-24 在线: 2022-09-07)

(本文编辑: 李玉乐)