

·综述·

本文引用:贺 粤,周亚滨,王 贺,客 蕊. 基于“气血水”理论探讨肠道菌群与缺血性心脏病的相关性[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(5): 803-808.

基于“气血水”理论探讨肠道菌群与 缺血性心脏病的相关性

贺 粤¹,周亚滨^{1,2},王 贺^{1,2*},客 蕊²

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

〔摘要〕缺血性心脏病为慢性、难治性疾病,“气血水”理论从人体气、血、水的生成、运化等生理及病理过程的角度,宏观地阐释人体疾病的发生发展及趋势。本文探析“气血水”与肠道菌群之间的相互作用,以及肠道菌群与缺血性心脏病的病因病机的相关性,并从“气血水调和-后天脾胃功能正常-肠道菌群-心”角度分析,认为肠道菌群的代谢产物、营养状况等改变,可促进与缺血性心脏病危险事件相关的病理改变,进而影响缺血性心脏病的病情进展与预后,主张以“调补后天脾胃功能”来改善肠道菌群,进而达到中西医结合防治缺血性心脏病的目的。

〔关键词〕肠道菌群;缺血性心脏病;气血水;调补后天;脾胃功能

〔中图分类号〕R256.2

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.05.030

Discussion on Relationship Between Intestinal Microflora and Ischemic Heart Disease Based on "Qi-Blood-Water"

HE Yue¹, ZHOU Yabin^{1,2}, WANG He^{1,2*}, QIE Rui²

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

〔Abstract〕Ischemic heart disease is a chronic and refractory disease. The theory of "Qi-blood-water" is to explain the occurrence and development of human diseases from the perspective of physiological and pathological processes such as the production, transportation and transformation of Qi, blood, and water in the human body. trend. This article explores the interaction between "Qi-blood-water" and intestinal flora, as well as the correlation between intestinal flora and the etiology and pathogenesis of ischemic heart disease, and from "harmonization of Qi, blood and water-acquired normal spleen and stomach function-intestinal flora-heart" suggests that changes in the metabolites and nutritional status of the intestinal flora can promote pathological changes related to ischemic heart disease risk events, thereby affecting the progression and prognosis of ischemic heart disease. It is suggested to improve intestinal flora by "regulating and replenishing acquired spleen and stomach function", thereby achieving the purpose of preventing and treating ischemic heart disease with integrated Chinese and western medicine.

〔Keywords〕ischemic heart disease; intestinal flora; Qi-blood-water; adjustment and supplement of acquired constitution; function of spleen and stomach

〔收稿日期〕2020-11-14

〔基金项目〕黑龙江省科学基金项目(H2017056);黑龙江省应用技术与开发计划项目(GA19C112);黑龙江中医药大学科研基金项目(博士创新基金)(2019BS04)。

〔作者简介〕贺 粤,女,在读博士研究生,研究方向:中西医结合防治重大心血管疾病。

〔通讯作者〕* 王 贺,女,主治医师,博士,E-mail: 15765529946@163.com。

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是指部分心肌处于供血、供氧不足的状态,通常在心肌细胞血氧供需失衡时发生。随着社会发展,IHD 发病率逐年升高,现已成为临床常见的、严重危害人类健康的多发病,在临床具有较高的致死率、致残率^[1]。近年来,中医药在防治缺血性心脏病中被广泛应用、效果明显,同时在发现发掘预防及治疗防治 IHD 的经济有效的新靶点方面潜力巨大,对于维系全球人民健康亦具有深远意义^[2]。现代医学临床研究^[3]发现,肠道菌群与 IHD 之间可能存在联系,如激活促炎机制、代谢毒性等,这与中医基础理论中“心主小肠”“心之脉络小肠,心与小肠相表里”等观点不谋而合。现代医学证实,肠道菌群健康是消化功能(即中医脾胃化生“气血水”的功能)正常发挥的关键因素^[4],中医亦认为“气血水”既与心密切相关,又在反向调节脾胃功能及肠道菌群中扮演重要角色,故提示可能存在以“气血水”为枢纽的“肠道菌群-后天脾胃功能-气血水-心”的潜在关系。近年来,中医基于“气血水”理论改善肠道微生物环境、调节肠道菌群代谢产物,逐渐成为预防和治疗 IHD 的潜在的研究热点^[5],而关于肠道菌群与 IHD 相关性的具体机制尚待进一步的深入研究。因此,本文将从“气血水”角度,探讨肠道菌群与 IHD 之间的相关性,旨在为中医学与现代分子生物学结合防治 IHD 提供理论依据。

1 “气血水”理论学说的研究进展

《黄帝内经》中初步描述了气与气机、血与血行以及水与水液代谢输布等生理及病理特点,是后来研究“气血水”理论的基础^[6]。张仲景在《金匮要略·水气病脉证治》中提出“气分、血分、水分”的概念,是“气血水”理论的雏形,并且动态理解“气血水”的生理与病理特点,形成了“理法方药”一体的临床思维^[7]。日本江户时代(相当于中国明末晚清时期)医家吉益南,在《伤寒论》的启发下提出“气血水学说”,认为“气血水”是构成人体的基本物质,若郁滞不行则形成“气血水三毒”,从而导致疾病的发生,并且从“气血水”角度认识疾病的阴阳表里虚实^[8]。但是吉益南的研究层次仅局限于生理学,而缺乏对中医“痰”“湿”等病理学的深入研究。

近代以来,随着人们对中医古籍的深入研究和中医理论体系的日益完善,关于“气血水”在体内生

成、循环、代谢的生理与病理过程的论述逐渐具体化、系统化,并且促进了“气血水”理论与疾病发生发展的相关性的研究进展,其中“气血水”与心系疾病的相关性研究成果尤为显著。一项文献计量分析^[9]表明,“气血水”理论相关的文献中出现心系疾病关键词的占 30%左右。现今,“气血水”理论在临床实践中被广泛应用于心系疾病的诊治,且诸多学者指出“气血水”在 IHD 的形成和发展中扮演重要角色,并以“气血水”理论为临证基础探析 IHD 的病机,指出 IHD 的初发症状常常表现为气的病变(如气短、胸闷等)^[10-12],日久气病则血病,血不利则为水,病机逐渐复杂,进而发展成气虚为本,血瘀、痰湿、水饮等邪实为标的本虚标实之证。各医家结合“气血水”在 IHD 的诊治方面亦各有发展,郭维琴教授认为重视气、血、水关系,对指导 IHD 用药有重要意义^[13]。有学者亦指出,辨治 IHD 应动态的结合“气血水”的病理特点,在临床论治中强调气血水并调^[14]。

2 肠道菌群与气血水调和对后天脾胃功能的作用

2.1 后天脾胃功能正常依赖于健康的肠道菌群

现代医学中,“小肠”是指以解剖学为基础理论而命名的消化器官。在食物消化过程中,小肠的功能与肠道菌群密切相关,肠道菌群参与了糖类、脂肪及蛋白质的代谢,将食物转化为人体所需的营养物质(如维生素、必需氨基酸),并能促进微量元素的吸收。这与中医的后天脾胃功能将饮食水谷转化成精微物质(即“气血水”),从而营养全身脏腑及经络的说法有异曲同工之妙。肠道菌群还可通过分泌细胞因子及体液调节,保证人体内免疫反应、维生素合成、短链脂肪酸产生、肠道通透性、营养物质消化吸收的代谢等。当致病因素(如饮食紊乱、滥用药物、环境暴露)与机体内在条件(遗传、神经-内分泌机制、营养等)相结合,可发生肠道菌群的失衡,如肠道营养不良、代谢失常、细胞因子分泌功能异常以及菌群生物多样性改变等^[15]。现代医学研究^[16]发现,肠道菌群的失衡可导致动脉粥样硬化、脂质代谢异常、糖耐量异常、糖尿病、消化系统功能性疾病、全身炎症、过敏反应、自身免疫性疾病以及抑郁症等各种与消化代谢功能密切相关的疾病。此外,健康的肠道菌群促进胃肠道吸收食物残渣中的多余水分,决定了粪便质地的软硬不同,也提示了肠

道菌群与后天脾胃功能之“分清别浊”相关。由此看来,后天脾胃功能正常依赖于健康的肠道菌群。

2.2 后天脾胃功能正常是气血水调和的重要保障

中医学认为,人体对食物的利用是依赖于脏腑的协同作用,后天脾胃功能正常是气血水调和的重要保障。《素问·六节藏象论篇第九》曰:“脾胃大肠小肠膀胱三焦者,仓廪之本,营之居也,名曰器,能化糟粕,转味而入出者也,其华在唇四白,其充在肌,其味甘,其色黄,此至阴之类,通于土气”,从而将食入的饮食水谷逐步转化,分为水谷精微物质和糟粕,而水谷精微物质又进一步转化为营养全身的“气血水”。《素问·经脉别论》言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺”,水谷精微经过脾之运化、心肺之输布,又进一步转化为精气和津液,此为“气”和“水”的生成,其中精气之聚于胸中,贯注于心肺为宗气;行于脉动中,贯络脏腑为营气;《侣山堂类辨·辨血》说:“血乃中焦之汁,流溢于中以为精,奉心化赤而为血”,此描述了津液和营气,在心的参与下,进一步生成“血”的过程。虽然在中医学与现代医学中都有“小肠”的概念,且都在消化食物的过程中发挥重要作用,实则二者不尽相同。《素问·灵兰秘典论篇第八》曰:“小肠者,受盛之官,化物出焉”,中医之小肠,其主要功能为“受盛化物”。其中,“受盛”的功能被包含在胃的受纳功能中,指接受盛纳食糜并对食糜作进一步消化的机能,“化物”的功能则主要和脾相关,具体表现为与脾气协同将经过胃腐熟后的食糜进一步消化。故在气血水生成过程中,发挥主要作用的实为后天脾胃功能。《灵素节注类编》注:“其糟粕下传小肠,泌别清浊,清水渗入膀胱,浊滓下归大肠,又必赖三焦气化宣畅,而水火均平,则二便通调”,提出小肠“受盛化物”发挥的功能主要是“主泌别清浊”“主液”,小肠初步把食糜转化为精微物质后,将精微物质(清者)与糟粕(浊者)分开来。小肠进一步吸收“清者”的同时,也吸收了大量津液,之后由脾气转输,濡养周身。所以,中医认为通过小肠“泌别清浊”及“主液”的机能,保证了“气血水”等精微物质生化有源和二便正常。如果清浊不分,则可出现便溏、泄泻等证,但实际上中医治疗便溏、泄泻等症,多用“健脾止泻”或“利小便以实大便”等法作用于脾或膀胱,均与小肠无直接联系,所以说,中医认为气血水调和与后天脾胃功能密切相关,更强调整体观念。

2.3 气血水调和与肠道菌群之间的双向调节作用

首先,平衡稳定的肠道菌群是脾胃腐熟水谷、分清辨浊、转运输布等功能的重要保障,在后天脾胃功能的作用下,饮食水谷等被转化为水谷精微物质,进而转化成气血水,所以说肠道菌群为“气血水”的生成提供生理基础。“气血水”生化有源、运转自如,则其在人体内正常发挥温煦、推动、滋养、濡润等生理作用,从而达到气血水调和的生理状态。因此,健康的肠道菌群对人体内的气血水调和具有调节作用。其次,“气血水”生化有源、转运输布以及在人体各脏腑间运行正常,也对肠道微生物稳态具有调节作用。人体的肠道微生物稳态需要各类细胞因子、体液协同营造一个适宜内环境,同时膳食纤维的摄入量及其生物活性成分与肠道微生物之间的联系至关重要,尤其是生物活性成分,如多酚等,对肠道微生物环境发挥协同或调解作用^[17]。这一协同过程是在人体气血充足、津液化生有源、气血水运行及代谢正常的基础上进行的,研究表明,衰老和高热量致肥胖饮食可破坏小鼠肠道微生物的组成^[18],所以,气血水调和是肠道自身的营养与功能的保证,可影响和调节脂肪组织和肠道自身的营养、功能以及肠道代谢产物^[19]。综上,气血水调和与肠道微生物稳态存在双向调节作用。

3 基于“气血水”探讨肠道微生态与缺血性心脏病的关系

现代医学认为,肠道菌群是人体中最大、最复杂的微生物群落,包含有的细菌有数百种,因其代谢产物和免疫因子、体液环境等故也被称作“人体虚拟的内分泌器官”^[20]。越来越多的证据表明,肠道菌群组成的异常、功能的改变、产生的某些代谢产物具有病理学意义,可直接或间接影响宿主的新陈代谢、免疫防御以及神经系统调节等^[21],进而影响缺血性心脏病各种危险事件的发生和发展^[22]。因此,以肠道菌群与缺血性心脏病相关性为切入点,发掘新的临床生物标志物对寻找临床治疗新靶点、新手段具有积极意义。

3.1 肠道菌群失衡与缺血性心脏病的相关性探讨

目前,有研究^[23]发现,肠道菌群可能与IHD的症状发作和病理生理存在联系,并提出“心肠互动”的理论,指出心脏与消化系统之间存在确切的相互作用。一方面,由肠道菌群的失衡引起的肠道营养不良

可导致蛋白质表达发生改变,影响糖脂和蛋白质的代谢过程,诱发与 IHD 发病相关的代谢异常,如动脉粥样硬化、肥胖、糖尿病、肾脏疾病和高血压,最终导致 IHD 的发生和心血管危险因素进一步发展;另一方面,由肠道菌群失衡导致的消化系统疾病,也是诱发与 IHD 发病相关危险因素主要原因,如便秘引起的肠道菌群变化可引起动脉粥样硬化、血压升高和心血管事件^[24],而肠屏障的破坏和细菌易位引起的炎症和免疫反应可加剧 IHD 的病情进展^[25]。此外,肠道菌群作为复杂的代谢器官,能够通过产生生物活性代谢产物来影响心脏代谢表型,有学者指出肠道营养不良继发的全身性炎症是表型差异的一种潜在解释^[26]。

IHD 患者的肠道菌群的各种细胞因子的分泌与表达水平可发生变化。肠道菌群可产生神经递质,肠道菌群组成的变化可通过代谢和免疫途径扩散到远端器官,影响宿主的新陈代谢和免疫力,并且达到与心脏等重要器官对话的目的^[27],如 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱、多巴胺、血清素、维生素、肠毒素,以及肠道微生物依赖性代谢产物,如三甲胺和三甲胺 N-氧化物^[28],研究表明^[29]三甲胺和三甲胺 N-氧化物参与了 IHD 的疾病发展的病理过程,并且可以作为识别有心血管疾病高风险的个体的预警标志物。

IHD 患者的肠道菌群的生物多样性存在实质性、多维性异常^[21],包括肠道菌群的组成和代谢的变化,如细菌类杆菌和变形菌门(Proteobacteria)的增加、厚壁菌群(Firmicutes)和梭菌(Fusobacteria)的减少^[30],IHD 患者的肠道菌群在核心可测微生物群(core measurable microbiota, CMM)个体丰度以及属水平上,多样性显著降低,主要肠道菌群的调节水平也降低^[31]。研究^[32]表明,肠道菌群的变化可能会影响宿主对胰岛素、体质量、脂质和碳水化合物代谢的敏感性,肠道的营养不良会激活促炎机制、代谢毒性以及胰岛素抵抗,这可能解释了肠道菌群的失衡与缺血性心脏病不良事件发生的相关性。

3.2 调节肠道菌群在防治缺血性心脏病中的研究进展

鉴于肠道菌群的失衡与 IHD 不良事件的发生存在密切的相关性,提示或许可将监测(疑似或确诊)IHD 患者的肠道菌群为新的突破点,发现新型临床生物标志物,帮助临床判断缺血性心脏病的发生发展。研究^[33]发现,肠道菌群的改变可导致发生与

IHD 发生相关的代谢途径,如三甲胺、TMAO、SCFA 和胆汁酸途径的改变。其中,肠道菌群失调的敏感代谢产物 GlcNAc-6-P 和甘露醇等在 IHD 患者中有明显代谢异常表现,具有良好的诊断能力^[34];受肠道菌群影响的胆汁酸(BAs)作为信号分子亦可显著影响心血管功能^[35]。相关研究^[36]表明,利用微观调控肠道菌群的手段,也逐渐成为防治 IHD 的新方向,可能具有改善心血管疾病预后的潜力。如通过饮食组成、肠道菌群组成、肠道屏障、肠道细菌易位等针对肠道菌群的干预措施,调节患者的肠道微生物群、免疫系统、肠内分泌以及神经激素激活与表达,肠道微生物群,进而可减少 IHD 的病理改变,进而最终达到减少甚至预防 IHD 的心血管事件的治疗目的。

肠道菌群的预防性调节包括改变生活方式,如限制吸烟史、糖尿病、血脂代谢异常、高血压等相关危险因素,以及以改善肠道微生物稳态为目的进行饮食结构调整^[37]。最近的研究^[38]表明,饮食中的磷脂酰胆碱和肉碱具有微生物群依赖性的代谢产物三甲胺 N-氧化物与 IHD 的缺血性病因和不良预后相关。其次,抗生素、益生菌、益生元等调节肠道菌群被证明有较好的选择性肠调节和营养干预作用,有利于通过改变菌群组成调节免疫反应,指导甚至强化 IHD 的药物治疗,临床有望将其作为 IHD 的新型治疗靶标^[39]。一项随机双盲对照临床实验^[40]发现,通过益生菌给药的选择性肠道调节,能改善心肌梗死患者的代谢功能、延缓心肌重塑。此外,粪便移植调节肠道菌群也是有效方法之一。粪便微生物菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是从健康供体的粪便中获得的肠道菌群导入(移植)到患者的胃肠道中。大多数情况下,这种疗法用于治疗由致病性或条件致病性微生物的活动引起的胃肠道疾病,但是,最近越来越多的研究报道了将粪便微生物群移植用于治疗代谢综合征、糖尿病以及心血管疾病等。相关研究^[41]表明 FMT 可通过调节人体神经-免疫系统和治疗胃肠道疾病,从而改善与 IHD 相关的代谢疾病。

3.3 气血水调和-后天脾胃功能正常-肠道菌群-心

IHD 是一种心肌供血供氧不足或供需失衡的状态,初期常表现为气短、乏力或者胸闷,随着病程逐渐发展,可表现为胸部闷痛、绞痛,甚至疼痛剧烈不缓解,伴有濒死感。中医学无此病名,在《黄帝内经》中有“心病者,胸中痛,胁支满,胁下痛,膺背肩胛间

痛,两臂内痛”“真心痛,手足青至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死”等症候描述,与现代医学中 IHD 的临床表现比较符合,故常将 IHD 对应于中医学之“胸痹心痛病”“真心痛”等。《金匮要略》中将“胸痹病”基本病机的概括为“阳微阴弦”,通过辨胸痹病机中“气血水”之标本虚实,拟方十余,以辨治心痛,提示 IHD 基本病机为本虚标实、虚实夹杂。脏腑“气血水”亏虚为本,血瘀、痰浊、水饮等邪兼夹为标。脏腑“气血水”亏虚,脏腑功能失调,则可见“气血水”失常:气为血之母,气虚常累及血虚,血不足则脉道不充,气不足则无以推动血行,而致血瘀,气虚血瘀,瘀阻血脉则发为缺血性心脏病;津液代谢失常,或凝聚而成痰湿、痰浊,或停聚而成水湿、水饮,痰湿、痰浊、水湿、水饮等郁而化热,灼伤血络而致瘀,或痰瘀互结,或水热互结,痹阻脉络亦发为本病。由此可见,IHD 之病机与“气血水”密切相关,表现为气之虚实升降,血之瘀滞凝结,痰饮寒热及水湿等病理产物,瘀阻脉道,致使脉道不畅,心的正常功能受阻。“气血水”之间亦常常相互影响,相互兼夹,合而为病,形成虚实夹杂之候^[12]。“气血水调和”和肠道菌群之间存在双向调节作用,这种互相调控的关系,保证了人体各脏腑的机能正常。现代医学认为,肠道菌群对人体新陈代谢的调节功能可影响心血管疾病的预后及临床结局^[42],调节肠道菌群对防治 IHD 意义重大。随着分子生物学研究的深入,越来越多的证据表明,肠道菌群出现的病理性应激、菌群失衡可诱发机体免疫失调和神经-内分泌激素的紊乱^[43],可能导致 IHD 相关危险事件的发生^[44]。诸多医家以健脾益气兼以活血、祛痰、利水为治疗原则辨治 IHD 屡屡取得良效,因此,可以推测中医调补后天脾胃功能,可改善肠道菌群功能,进而防治 IHD。

4 结语

综上所述,基于“气血水”探讨肠道菌群与 IHD 的相关性,有助于中医药以“气血水”为理论依据,灵活认识 IHD 病理过程中气、血、水之间的主次关系,并指导中西医结合辨治 IHD 应基于“气血水”理论,改善肠道菌群环境,以调补后天脾胃功能,从而保证“气血水”生化有源,转运输布正常,最终改善心血管功能,达到中西医有机结合防治 IHD 的目的。此外,基于“气血水”理论获悉肠道菌群与 IHD 存在相关性,故应在中医在辨治 IHD 时,提高对患者的舌苔

与二便变化的警惕性,深入 IHD 的中医诊断学的相关研究。

参考文献

- [1] 陈亦晨,孙良红,李小攀,等.2002—2018 年上海市浦东新区居民缺血性心脏病死亡特征及减寿率分析[J].中国全科医学,2020,23(18):2242-2248.
- [2] 辛高杰,付建华,李 磊,等.中药调控自噬与缺血性心脏病关系的研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(16):3784-3789.
- [3] 杨 光,何浩强,陈 光,等.中药调节肠道菌群干预冠心病及其危险因素的研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(1):29-36.
- [4] 马祥雪,王凤云,符峻杰,等.基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):210-215.
- [5] JIA Q J, WANG L R, ZHANG X N, et al. Prevention and treatment of chronic heart failure through traditional Chinese medicine: Role of the gut microbiota[J]. Pharmacological Research, 2020, 151: 104552.
- [6] 刘辅庭,杨文喆.中医学中的气、血、津液和日本汉方中的气、血、水[N].上海中医药报,2017-11-10(11).
- [7] 魏向东.从《金匮要略·水气病》浅谈气血水[J].中医临床研究,2020,12(33):44,127.
- [8] 唐玲玲.吉益南涯学术思想研究[D].北京:中国中医科学院,2009:1-3.
- [9] 曹 珊,林连美,蔡 蓉,等.基于文献计量学分析气血水理论研究现状[J].河南中医,2019,39(8):1226-1230.
- [10] 顾婷婷,夏玉东,王 杰,等.曾学文“气血水厥理论”辨治急性心肌梗死验案 1 则[J].江苏中医药,2020,52(10):59-60.
- [11] 郭子怡,周亚滨,张 琪,等.周亚滨教授运用气血水理论治疗缺血性心肌病经验采撷[J].四川中医,2019,37(1):8-10.
- [12] 崔向宁,武 婧.从气血水探讨胸痛辨治思路[J].中华中医药杂志,2018,33(10):4505-4508.
- [13] 解琳莉,赵 勇,张 为,等.从气、血、水关系探析心水之病机与治疗[J].中华中医药杂志,2012,27(8):2113-2115.
- [14] 安佰海,吉中强,纪文岩,等.吉中强教授治疗冠心病经验[J].中华中医药学刊,2013,31(2):383-384.
- [15] WANG Y Q, ZHOU Y T, XIAO X, et al. Metaproteomics: A strategy to study the taxonomy and functionality of the gut microbiota[J]. Journal of Proteomics, 2020, 219: 103737.
- [16] MALAGUARNERA L. Vitamin D and microbiota: Two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects[J]. International Immunopharmacology, 2020, 79: 106112.
- [17] MENA P, BRESCIANI L. Dietary fibre modifies gut microbiota: What's the role of (poly)phenols?[J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2020, 71(7): 783-784.
- [18] KAIN V, VAN DER POL W, MARIAPPAN N, et al. Obesogenic diet in aging mice disrupts gut microbe composition and alters neutrophil: Lymphocyte ratio, leading to inflamed milieu in acute heart failure[J]. FASEB Journal, 2019, 33 (5): 6456-

- 6469.
- [19] NAKAMURA A, YOKOYAMA Y, TANAKA K, et al. Asperulose improves obesity and type 2 diabetes through modulation of gut microbiota and metabolic signaling[J]. *iScience*, 2020, 23(9): 101522.
- [20] 田也, 麦旭东, 马凯, 等. 肠道菌群调控代谢性疾病发生和发展[J/OL]. *科学通报*: 1–12 [2021–04–30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1784.N.20210426.1107.002.html>.
- [21] FORMIGA F, FERREIRA TELES C I, CHIVITE D. Impact of intestinal microbiota in patients with heart failure: A systematic review[J]. *Medicina Clínica*, 2019, 153(10): 402–409.
- [22] THENAPPAN T, KHORUTS A, CHEN Y J, et al. Can intestinal microbiota and circulating microbial products contribute to pulmonary arterial hypertension? [J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2019, 317(5): H1093–H1101.
- [23] BORGHI C, STROCCHI E. Heart–gut interactions[J]. *Giornale Italiano Di Cardiologia* (2006), 2018, 19(4): 203–208.
- [24] ISHIYAMA Y, HOSHIDE S, MIZUNO H, et al. Constipation–induced pressor effects as triggers for cardiovascular events[J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2019, 21(3): 421–425.
- [25] JIA Q J, LI H, ZHOU H, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure[J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2019, 2019: 5164298.
- [26] KAPPEL B A, LEHRKE M. Microbiome, diabetes and heart: A novel link? [J]. *Herz*, 2019, 44(3): 223–230.
- [27] LUC M, MISIAK B, PAWŁOWSKI M, et al. Gut microbiota in dementia. Critical review of novel findings and their potential application [J]. *Progress in Neuro–Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021, 104: 110039.
- [28] LIU L, HE X Y, FENG Y Q. Coronary heart disease and intestinal microbiota [J]. *Coronary Artery Disease*, 2019, 30(5): 384–389.
- [29] ZHANG Y X, WANG Y, KE B B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Translational Research*, 2021, 228: 109–125.
- [30] KATSIMICHAS T, OHTANI T, MOTOOKA D, et al. Non–ischemic heart failure with reduced ejection fraction is associated with altered intestinal microbiota[J]. *Circulation Journal*, 2018, 82(6): 1640–1650.
- [31] LUEDDE M, WINKLER T, HEINSEN F A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota [J]. *ESC Heart Failure*, 2017, 4(3): 282–290.
- [32] LEUSTEAN A M, CIOCOIU M, SAVA A, et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 2018: 5205126.
- [33] 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.
- [34] FENG Q, LIU Z P, ZHONG S L, et al. Integrated metabolomics and metagenomics analysis of plasma and urine identified microbial metabolites associated with coronary heart disease[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 22525.
- [35] MAYERHOFER C C K, UELAND T, BROCH K, et al. Increased secondary/primary bile acid ratio in chronic heart failure [J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2017, 23(9): 666–671.
- [36] SATA Y, MARQUES F Z, KAYE D M. The emerging role of gut dysbiosis in cardio–metabolic risk factors for heart failure[J]. *Current Hypertension Reports*, 2020, 22(5): 38.
- [37] COSOLA C, ROCCHETTI M T, CUPISTI A, et al. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease[J]. *Pharmacological Research*, 2018, 130: 132–142.
- [38] TRØSEID 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]. *Journal of Internal Medicine*, 2015, 277(6): 717–726.
- [39] BU J, WANG Z H. Cross–talk between gut microbiota and heart via the routes of metabolite and immunity[J]. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018, 2018: 6458094.
- [40] MOLUDI J, ALIZADEH M, DAVARI M, et al. The efficacy and safety of probiotics intervention in attenuating cardiac remodeling following myocardial infarction: Literature review and study protocol for a randomized, double–blinded, placebo controlled trial [J]. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2019, 15: 100364.
- [41] ANTUSHEVICH H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 503: 90–98.
- [42] XU J, ZHANG Y W, WANG X M, et al. Changes and roles of intestinal fungal microbiota in coronary heart disease complicated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(7): 3445–3460.
- [43] 成泽东, 覃佩兰. 基于应激–肠道菌群–心脏互动探讨针刺防治心血管疾病[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(9): 2064–2066.
- [44] JIA Q J, XIE Y Y, LU C M, et al. Endocrine organs of cardiovascular diseases: Gut microbiota[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(4): 2314–2323.

(本文编辑 匡静之)