

• 综述 •

肠道菌群调节免疫系统影响心血管疾病的研究进展*

晏家升¹ 吕冰洁¹ 程翔¹

[提要] 既往研究证实,定居在消化道内的肠道菌群能产生活性代谢物直接影响心血管疾病(CVD)进展。但近年来大量研究表明肠道菌群对免疫系统的调节作用同样影响CVD的发病。本文重点介绍肠道菌群及其代谢产物对免疫系统的影响以及对CVD发病的作用。加深对“肠-心轴”的认识与研究,为微生物治疗疾病寻找新的方向。

[关键词] 肠道微生物;心血管疾病;免疫系统;菌群代谢产物

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.08.004

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

Research progress on the regulation of immune system by gut microbiota in cardiovascular disease

YAN Jiasheng LV Bingjie CHENG Xiang

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Key Laboratory of Biological Targeted Therapy, Hubei Provincial Engineering Research Center of Immunological Diagnosis and Therapy for Cardiovascular Diseases, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHENG Xiang, E-mail: nathanx@hust.edu.cn

Summary Previous studies have shown that the active metabolites produced by the gut microbiota living in the intestinal tract can directly drive cardiovascular disease (CVD). But recently, qualitative studies have confirmed that the gut microbiota also leads to CVD development through immunomodulatory. This review focus on the impact of gut microbiota and microbial-derived metabolites on immune function and CVD pathology. A complete understanding and further research of the gut-heart axis can lead to a novel direction of microbiome-based therapy.

Key words gut microbiota; cardiovascular disease; immune system; microbial derived metabolites

自人类出生时,微生物便“占领”了肠道并随着年龄的增长、地域的转变而呈现出多样性^[1]。在漫长的进化过程中,肠道菌群与人类友好相处、互利共生,维系着宿主生态平衡,也控制着疾病的开关^[2]。肠道菌群具有内分泌器官的特征,能将膳食营养转化为大量活性代谢物,进而产生激素样信号驱动疾病的发生发展。但肠道菌群与疾病之间复杂的因果联系,远不止代谢途径的直接作用这一种发病机制所能阐述清楚。近年来越来越多的研究表明肠道菌群与宿主免疫系统相互作用,不仅维持肠道稳态,也通过激活免疫系统介导炎症反应而参与对疾病的调控^[3]。本文就肠道菌群通过自身成

分或代谢物作用于免疫系统而影响心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的角度作一综述,深入探讨“肠-心轴”的临床意义。

1 肠道菌群通过调控免疫系统影响CVD的机制

在肠道局部,微生物参与了早期肠黏膜淋巴组织的构建并影响其发育。此外,由肠道黏膜上皮、免疫细胞和微生物群组成的肠屏障能够有效抵御微生物及其毒素的侵害。免疫细胞对肠道微生物做出“选择”,控制着微生物群落的发展^[4]。同时,肠道菌群营造的微生态环境也能对免疫细胞进行“早教”,调控微生物特异性免疫细胞的分化^[5]。因此,肠道菌群能够通过作用于免疫系统、启动炎症反应,最终导致CVD发生发展。

1.1 肠道渗漏及菌群驱动CVD的微生物相关分子模式

肠道渗漏,是指肠上皮细胞紧密连接的肠屏障

*基金项目:国家自然科学基金(No:82100298)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科 生物靶向治疗研究湖北省重点实验室 心血管疾病免疫诊疗湖北省工程研究中心(武汉,430022)

通信作者:程翔, E-mail: nathanx@hust.edu.cn

功能降低、肠道通透性升高的状态。微生物群数量、结构发生改变和肠道渗漏是触发局部炎症反应的主要机制^[3]。生理状态下,肠上皮细胞能够隔绝并通过宿主模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)感知微生物的活动;当屏障折损、肠漏时,大量促炎物质,如肽聚糖(peptidoglycan, PG)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)穿过通透性升高的肠屏障进入血循环量增加,发生移位并诱导炎症。病原相关模式分子(pathogen associated molecular pattern, PAMP),包括微生物相关模式分子(microorganism-associated molecular pattern, MAMP)和 LPS 是肠道菌群与宿主交流的主要信号,在上述过程中与宿主 PRR 结合、直接作用于免疫系统,帮助机体导航定位病原菌并引发免疫级联效应,驱动 CVD 进展^[3,6]。

Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)是 PRR 家族中的一员,也是 PRR-PAMP 相互识别、刺激机体免疫应答并调节 CVD 发病机制中最重要的环节。现已发现 TLR2 和 TLR6 的异源二聚体是识别细菌双酰化和三酰化肽的核心受体;其中 TLR6 基因可能与左心室壁增厚和炎症标志物有关^[7]。在 *Ldlr*^{-/-}^[8] 或 *Apoc*^{-/-}^[9] 小鼠模型中,敲除 TLR4 可以减轻动脉粥样硬化。在高盐高脂饮食环境下,肠道菌群能通过 TLR 信号途径激活脾脏中的 B2 细胞,并通过分泌如 IgG、IgG3 等活性抗体来介导体液免疫而加速疾病进程^[10]。因此,肠道菌群能通过作用于不同的 MAMP-PRR 通路而影响动脉粥样硬化,但其在免疫反应中的核心作用仍需深入探讨。

1.2 肠道菌群与免疫细胞迁移

肠道菌群发生改变、生态失衡或肠道局部炎症反应能激活肠道固有层免疫细胞并驱使免疫细胞向远隔组织、器官迁移^[11]。在脑缺血^[12]、肺部感染及肺缺血再灌注损伤^[13]、肾小球肾炎^[14]、糖尿病^[15]中的研究表明,改变肠道菌群可使适应性免疫、固有免疫中多种细胞活化,肠道中部分细胞(如 Treg 细胞、TH17 细胞、IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞、ILC2)高表达趋化因子受体并定向迁移至发生炎症的靶器官,从而进行肠道-靶器官组织间的交流。同样在 CVD 的研究中也发现肠道菌群能激活肠道局部 TH17 细胞,并驱使其向心脏迁移^[16]。在各个器官组织和疾病中,不同的肠道菌群及其代谢产物究竟是如何调节、诱导免疫细胞向外迁移的? 其中的机制仍需进一步探究。

1.3 肠道菌群代谢产物调控免疫系统

肠道菌群对食物进行“过滤处理”产生的代谢物,除了能作为信号分子直接参与疾病的调控以

外,也可以通过作用于免疫系统而影响 CVD 发病^[3]。短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)中的丁酸盐能诱导脾脏和淋巴结中的 Treg 细胞增殖,而丙酸盐不仅能诱导外周血 Treg 细胞分化,还能促进 Treg 细胞在结肠中募集,从而控制免疫反应向抗炎状态倾斜^[17]。

另一类衍生物三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)同样也与动脉粥样硬化的形成关系紧密^[18]。在小鼠颈动脉内皮细胞中发现 TMAO 能够诱导并激活 NLRP3 炎症小体,介导内皮细胞损伤,从而成为动脉粥样硬化的始动因素^[19]。而在对人脐静脉内皮细胞的研究中发现了另一条通路:即激活内皮细胞 PKC/NF- κ B/VCAM-1 信号,导致单核细胞黏附增加、内皮细胞自我修复能力降低,最终使内皮功能失调和动脉粥样硬化进展^[20]。

2 肠道菌群对 CVD 的影响

以流行病学和动物模型为基础的研究表明,在宿主 CVD 的发展中微生物并不是“袖手旁观者”,相反,它们深度参与对疾病的调控,甚至是“始动者”^[3,7],但其究竟在哪一环节扮演了怎样的角色还需进一步探究。

2.1 高血压

高盐、高钠饮食的摄入改变了肠道菌群的组成和功能,导致菌群生态失调,表现为厚壁菌门与拟杆菌门的比例(firmicutes to bacteroidetes, F/B)升高,且多种肠道益生菌如脆弱拟杆菌、乳酸杆菌等数量减少。脆弱拟杆菌的减少,削弱了其对肠内皮质酮的抑制,导致血皮质酮水平升高,促进高血压^[21]。而乳杆菌降低血压的机制与抑制小肠、结肠固有层及脾脏中 TH17 细胞激活、减少 IL-17A 分泌有关^[22]。虽然菌群代谢物 SCFA 在高血压患者血浆中的含量也减少,但在不同浓度下发挥的作用可能相反:较低浓度的 SCFA 主要通过 GPR41 结合而降低血压;当 SCFA 浓度显著升高时,能激活 Olf78 受体拮抗 GPR41 过度的降压效应,导致血压升高、维持血压平衡^[23]。

另一种肠道代谢物 TMAO 对 CVD 有潜在致病性。一项纳入 11 750 例参与者(其中高血压患者 6176 例)的 meta 分析研究显示,循环 TMAO 浓度升高与高血压患病率呈正相关,且外周血 TMAO 浓度与高血压风险之间存在剂量依赖关联^[24]。

2.2 冠心病/心肌梗死

与健康个体相比,早在 2006 年就发现冠心病(coronary heart disease, CHD)患者粥样硬化斑块中存在至少 50 种以上的菌群,其中以葡萄球菌、寻

常变形杆菌、肺炎克雷伯菌和链球菌的丰度增加为主。该研究虽然还不能明确菌群改变是 CHD 的直接发病原因,但却第一个提出了肠道菌群可能参与疾病进展的观点^[25]。随后众多学者发现,在 CHD 患者中减少的肠道菌群如粪杆菌属、玫瑰杆菌属及部分产丁酸盐的细菌具有抗炎并减轻动脉粥样硬化的作用^[3]。现有的研究表明,肠道菌群失衡(包括菌群组成和功能改变)介导 CHD 的发病机制包括:诱导局部和全身炎症反应、产生代谢产物、改变脂质代谢。引发上述改变最重要的分子机制为:激活免疫细胞并分泌炎症因子、肠道菌群的 PAMP 与 PRR 特别是 TLR 的相互识别、菌群代谢产物如 TMAO、SCFA、胆汁酸直接作用于宿主细胞^[26]。

2020 年来自多家机构的研究人员评估了 10 年间 CHD 患者和对照组血浆 TMAO 的浓度变化,结果显示长期高水平 TMAO 与 CHD 高风险具有显著相关性^[27]。人和动物实验的研究结果显示 TMAO 与斑块大小和主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的风险呈正相关,揭示了 TMAO 不仅能导致动脉粥样硬化进展,且具有强大的临床 CVD 预测价值,可作为冠心病患者远期死亡风险的预测因子^[7,28],其免疫学机制涉及提高血小板反应性从而促进血栓形成、激活炎症通路导致内皮细胞损伤^[19-20,29]、抑制胆固醇逆向转运至肝脏以及上调巨噬细胞表面清道夫受体的表达,促进泡沫细胞形成^[28]。

SCFA 能降低小鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)后心室破裂和死亡的风险,这种保护效应可能部分是 SCFA 诱导了循环中免疫细胞,如通过 CX3C 趋化因子受体 1(CX3CR1)诱导中性粒细胞向心脏募集并参与 MI 后修复所致^[30]。SCFA 除了能通过降低胆固醇水平调节脂质代谢,也能通过抑制血管内皮细胞 NF- κ B 等炎症通路而减轻动脉粥样硬化^[31-32]。然而 SCFA 通过免疫系统调节 CHD 的机制尚不明确。

2.3 心肌缺血再灌注损伤

使用万古霉素处理或者给予益生菌喂养的大鼠外周血瘦素水平降低、心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)程度明显减轻。因此推测肠道微生物可能通过改变瘦素水平来影响 MIRI^[31]。此外,食物中的鞣花单宁经肠道微生物水解后的产物尿石素 B 也能减轻 MIRI 大鼠的心脏损伤,其发挥保护作用的机制可能是:尿石素 B 激活 p62/Keap1/Nrf2 通路而减少活性氧的产生、激活 PI3K/Akt 通路抑制了细胞的

自噬^[33]。另有研究认为肠道微生物的产物 SCFA 具有抗炎以及抑制组蛋白去乙酰化酶的作用,可通过减轻炎症反应而保护 MIRI^[34]。然而,目前还需要临床研究的证实。

2.4 心力衰竭

早在 2006 年研究人员就发现了肠道菌群在心力衰竭(心衰)患者体内的改变:心衰患者肠道念珠菌、沙门菌、志贺菌等致病菌大量增殖,且与肠壁增厚、肠道通透性增加及心衰的严重程度相关;同时,一些具有抗炎特性的细菌如布劳特氏菌明显减少^[28]。曾经提出的“心衰-肠道”假说认为,心衰患者心输出量减少而引起肠黏膜缺血和肠壁水肿,缺血缺氧导致的氧化应激进一步破坏肠屏障并促使肠道微生物失调、易位,最终进入循环血中的 LPS 诱导患者出现全身低度炎症反应^[35]。

然而最新的证据显示,肠道菌群代谢产物作为调控心衰的中心环节,在疾病发病机制中更占有主导地位。心衰患者肠道中产生三甲胺(trimethylamine, TMA)的菌群比例增加、外周血 TMAO 水平升高^[35]。TMAO 不仅能激活心肌细胞 TGF- β /Smad3、NF- κ B 通路,导致心肌细胞肥大及纤维化,还能抑制血管内皮细胞 SIRT3-SOD2 通路、激活 NLRP3 炎性小体,导致内皮细胞功能障碍^[35]。因此, TMAO 也是评估心衰患者预后的重要指标^[31]。

此外,高纤维饮食及乙酸的摄入能减少心肌纤维化和左心室肥厚,从而改善心功能^[36]。也有学者认为 SCFA 在心衰时比酮类更易被氧化,因而推测可能是一种供给心脏能量的碳源,但尚未被开发^[37]。

在慢性心衰患者中发现初级胆汁酸减少,而次级胆汁酸含量增加^[38]。虽然动物实验证明胆汁酸能明显改善主动脉缩窄模型诱导的心衰小鼠心功能^[39],但在心衰患者中,接受熊去氧胆酸的治疗并不能使患者 6 min 步行试验及美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级发生改变^[40]。因此,胆汁酸在心衰中的作用及机制还需进一步探究。

2.5 心律失常

在阵发性和持续性心房颤动(房颤)患者体内 F/B 比值增高,其改变并不依赖于年龄、BMI、高血压及糖尿病等 CVD 危险因素。此外,扩张的心房直径与全孢菌属密切相关,说明肠道微生物参与了房颤的发病及维持机制^[26]。在房颤患者的心房组织、血浆样本中都发现了高浓度的 TMAO 胆碱前体物质,其致病机制可能为:TMAO 增加心房局部促炎因子表达,使心脏神经丛活性增加、房性心动过速所致的心房不应期缩短,最终增加了房颤的发生率^[41]。

此外,房颤患者外周血初级胆汁酸的浓度与心房重塑有关,其机制与激活炎症反应,改变心肌细胞

电流、缩短心房不应期有关。相反,次级胆汁酸(如熊去氧胆酸)能通过稳定人心肌细胞膜而抑制心律失常的发生^[41]。

2.6 心肌炎/心肌病

2019年 Gil-Cruz 等^[16]研究员利用 TCRM 转基因小鼠进行实验,揭示出肠道微生物参与了炎症性心肌病的发生,并且首次证明在肠道菌群的作用下肠道免疫细胞向心脏迁移。TCRM 转基因小鼠体内 95% 以上的 CD4⁺ T 细胞表达肌球蛋白重链 6(myosin heavy chain 6, MYH6) 特异性 T 细胞受体。研究发现,相对于无菌环境而言,TCRM 鼠在无特定病原体(specific pathogen free, SPF) 环境下更容易出现致死性心肌病,且抗生素治疗可明显减轻心脏炎症、降低小鼠死亡率。机制研究表明,肠道多形拟杆菌中的模拟肽成分(β -半乳糖苷酶)通过激活心肌肌球蛋白特异性 CD4⁺ T 细胞,诱导免疫系统对肠道进行攻击,从而触发局部炎症,后者驱使肠道来源的 TH17 细胞向心脏迁移,并在心肌组织中与相似的宿主肽发生交叉反应而损伤心肌。

3 展望

肠道菌群与宿主和平共处,宿主为肠道菌群提供定植生长环境,肠道菌群回报宿主以丰富的营养物质,同时也帮助机体抵御有害物质的入侵。可一旦菌群组成改变、微生态平衡被打乱,就会激活免疫系统、参与对疾病的调控。虽然有饮食干预、抗生素治疗、肠道菌群移植、益生菌及益生元等方式应用于疾病并取得了一定进展^[3],但在对肠道菌群如何精准调控免疫系统,从而影响 CVD 的机制上仍存在大量空白。因此,深入研究肠-心轴,利用微生物进行免疫治疗可望成为未来医疗的新前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chu DM, Ma J, Prince AL, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery [J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 314-326.
- [2] Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [3] Kim M, Huda MN, Bennett BJ. Sequence meets function-microbiota and cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2): 399-412.
- [4] Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 23-48.
- [5] Zegarra-Ruiz DF, Kim DV, Norwood K, et al. Thymic development of gut-microbiota-specific T cells [J]. *Nature*, 2021, 594(7863): 413-417.
- [6] Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 343-359.
- [7] Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 171-181.
- [8] Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(29): 10679-10684.
- [9] Ding Y, Subramanian S, Montes VN, et al. Toll-like receptor 4 deficiency decreases atherosclerosis but does not protect against inflammation in obese low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1596-1604.
- [10] Chen L, Ishigami T, Doi H, et al. Gut microbiota and atherosclerosis: role of B cell for atherosclerosis focusing on the gut-immune-B2 cell axis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(9): 1235-1244.
- [11] Bu J, Wang Z. Cross-Talk between Gut Microbiota and Heart via the Routes of Metabolite and Immunity [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 6458094.
- [12] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells [J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523.
- [13] Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 114-119.
- [14] Emal D, Rampanelli E, Stroo I, et al. Depletion of Gut Microbiota Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1450-1461.
- [15] Yu H, Gagliani N, Ishigame H, et al. Intestinal type 1 regulatory T cells migrate to periphery to suppress diabetogenic T cells and prevent diabetes development [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(39): 10443-10448.
- [16] Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A, et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy [J]. *Science*, 2019, 366(6467): 881-886.
- [17] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455.
- [18] Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 36.
- [19] Boini KM, Hussain T, Li PL, et al. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 152-162.
- [20] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. *Biosci Rep*, 2017,

- 37(2).
- [21] Yan X, Jin J, Su X, et al. Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension [J]. *Circ Res*, 2020, 126(7): 839-853.
- [22] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 585-589.
- [23] Pluznick JL. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 25.
- [24] Ge X, Zheng L, Zhuang R, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(1): 66-76.
- [25] 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(7): 929-937.
- [26] Kumar D, Mukherjee SS, Chakraborty R, et al. The emerging role of gut microbiota in cardiovascular diseases [J]. *Indian Heart J*, 2021, 73(3): 264-272.
- [27] Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, et al. Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(7): 763-772.
- [28] Tang W, Bäckhed F, Landmesser U, et al. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(16): 2089-2105.
- [29] 朱媛媛, 唐路, 邱雪婷, 等. 氧化三甲胺: 肠道微生物、内皮功能障碍和动脉粥样硬化之间的联系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(10): 879-881.
- [30] McMillan A, Hazen SL. Gut Microbiota Involvement in Ventricular Remodeling Post-Myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 660-662.
- [31] 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.
- [32] 高中山, 任明, 刘杏利, 等. 短链脂肪酸在冠心病防治中的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(11): 1062-1066.
- [33] Zheng D, Liu Z, Zhou Y, et al. Urolithin B, a gut microbiota metabolite, protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via p62/Keap1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104655.
- [34] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Ischemia/reperfusion [J]. *Compr Physiol*, 2016, 7: 113-170.
- [35] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure [J]. *Transl Res*, 2021, 228: 109-125.
- [36] Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.
- [37] Carley AN, Maurya SK, Fasano M, et al. Short-Chain Fatty Acids Outpace Ketone Oxidation in the Failing Heart [J]. *Circulation*, 2021, 143(18): 1797-1808.
- [38] Mayerhofer CCK, Ueland T, Broch K, et al. Increased Secondary/Primary Bile Acid Ratio in Chronic Heart Failure [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(9): 666-71.
- [39] Eblimit Z, Thevananther S, Karpen SJ, et al. TGR5 activation induces cytoprotective changes in the heart and improves myocardial adaptability to physiologic, inotropic, and pressure-induced stress in mice [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(5): e12462.
- [40] von Haehling S, Schefold JC, Jankowska EA, et al. Ursoodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(6): 585-592.
- [41] Linz D, Gawalko M, Sanders P, et al. Does gut microbiota affect atrial rhythm? Causalities and speculations [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35): 3521-3525.

(收稿日期: 2022-06-08)