

肠道菌群与心房颤动相关性的研究进展*

陈先慧¹ 高中山¹ 郭露¹ 韩嘉明¹ 马玉兰²

[摘要] 肠道微生物群是一个复杂的动态生态系统,包含数万亿微生物,它们产生影响宿主健康和疾病发展的生物活性代谢物。近年来,大量研究证明,肠道菌群及其衍生代谢物影响着心血管疾病的发生发展,其中就包括心律失常,而心房颤动作为最常见的心律失常,不乏有关于其的相关研究。本综述就心房颤动与肠道菌群及其代谢物的相关性展开叙述。

[关键词] 心房颤动;肠道菌群失调;肠道菌群代谢物;潜在干预策略

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.005

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Research progress on the relationship between intestinal flora and atrial fibrillation

CHEN Xianhui¹ GAO Zhongshan¹ GUO Lu¹ HAN Jiaming¹ MA Yulan²

(¹Graduate School of Qinghai University, Xining, 810000, China; ²Qinghai Cardio-Cerebrovascular Specialty Hospital, Qinghai High Altitude Medical Research Institute)

Corresponding author: MA Yulan, E-mail: mylfamai@163.com

Abstract The gut microbiota is a complex and dynamic ecosystem containing trillions of microorganisms that produce bioactive metabolites that affect host health and disease development. In recent years, a large number of studies have proved that the intestinal microbiota and its derived metabolites affect the occurrence and development of cardiovascular diseases, including arrhythmia, and atrial fibrillation. This review describes the association of atrial fibrillation with the gut microbiota and its metabolites.

Key words atrial fibrillation; intestinal flora disorder; intestinal flora metabolites; potential intervention strategies

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是一种以心房快速而不规则的搏动为特征的异常心律,是最常见的心律失常,其发病率和致残率在全球范围内逐年上升,显著加重了社会经济负担^[1-3]。在欧洲和美国,每4个中年人中就有1个可能发生AF^[2]。近来研究根据肠道菌群失调及其衍生代谢物的相关代谢途径考虑了其AF的潜在联系^[1],显示AF的发生发展可能与肠道菌群及其代谢物有关。本文主要总结叙述肠道菌群失调及其衍生代谢物通过相关代谢途径对AF发病进展的影响或作用机制及潜在的干预策略。

1 肠道菌群失调

肠道微生物组是一个复杂的群落,它与宿主的动态功能相互作用^[4],适当的肠道微生物群结构和代谢物功能对于维持体内平衡至关重要。若肠道菌群组成或相关活性改变即可引起肠道菌群失

调^[5]。肠道菌群中有5大菌门:拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门、疣微菌门。在生理条件下,90%以上的细菌包含拟杆菌(firmicutes, F)和厚壁菌(bacteroidetes, B),而F/B比例的升高与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)有关,包括动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心律失常、心脏肿瘤等^[6]。

2 肠道菌群失调与AF

2.1 肠道菌群失调与不同类型AF

有研究表明AF的发生进展与肠道菌群失调有关^[7]。Zuo等^[2]在AF患者的队列研究中表明AF与肠道微生物群落不平衡间存在相关性,AF患者更倾向于以拟杆菌为主的肠型,远离普氏菌突出的肠型。后来,他们发现持续性房颤(persistent atrial fibrillation, PsAF)患者也具有很大比例的肠道微生物群失调的共同特征^[6],并且在他们的最新研究中,发现阵发性房颤(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)和PsAF患者之间的肠道微生物多样性也相似^[8]。说明不同类型的AF具有相似的肠道菌群失调特征和相关代谢表型。另外,PAF和

*基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(No: 81760084)

¹青海大学研究生院(西宁,810000)

²青海省心脑血管病专科医院 青海省高原医学科学研究院
通信作者:马玉兰, E-mail: mylfamai@163.com

PsAF 患者体内 F/B 比值增高,而且这种改变并不依赖于年龄、BMI、高血压及糖尿病等 CVD 危险因素^[9]。除此之外,在 Li 等^[10]的研究中发现,AF 消融术后的患者也可因肠道菌群失调而增加复发的风险,说明肠道菌群失调也与 AF 消融术后的再发有关。

2.2 肠道菌群失调与年龄相关性 AF

高龄是 AF 重要的独立危险因素之一,随着年龄的增长,AF 的发病率稳步上升。据报道,老年人和年轻人的肠道菌群组成不同,老年人肠道微生物中双歧杆菌和厚壁菌减少,拟杆菌和肠杆菌增加^[3]。Zhang 等^[3]主要通过粪便菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 的方法分析了老龄和幼龄大鼠的粪便微生物群,发现 AF 易感性的增加与衰老过程中肠道菌群失调的发展密切相关,并证实年龄相关的微生物失调通过导致肠道屏障功能障碍、循环脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 异常升高、糖耐量受损、心房 NOD 样受体蛋白-3 (NOD like receptor protein 3, NLRP3) 炎性体活性增强,导致 AF 易感性增加。

以上的研究均可说明肠道菌群失调可能与不同类型 AF、消融术后复发的 AF 以及年龄相关性 AF 有一定的关系,尽管机制尚不明确,但肠道菌群仍可能成为未来 AF 干预治疗的潜在靶点。

3 肠道菌群代谢物与 AF

许多研究认为肠道菌群的衍生代谢物是 AF 发生发展的调节剂。LPS、三甲胺氮氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO)、初级胆汁酸 (primary bile acids, PBA)、短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 等肠道代谢物被宿主肠道吸收后,进入循环作为信号分子,影响重要的代谢途径。

3.1 LPS 与 AF

LPS 是革兰阴性细菌的一种细胞壁结构成分,由疏水性脂质 a 和带有多糖 O 抗原的亲水性碳水化合物组成,它被认为是人类最强大的病原体相关分子模式。多项研究报道,LPS 可通过细胞旁或跨细胞机制从肠道黏膜进入循环,加重慢性炎症,慢性低度炎症是促纤维化途径的潜在中介,在 AF 基质形成中起着重要作用^[11]。

研究发现,当循环中的 LPS 被 toll 样受体 4 (toll-like receptors 4, TLR4) 识别后^[3],TLR4 随后激活 B 细胞中 κ 轻链基因附近的核因子结合信号通路 (nuclear factor kappa-B, NF- κ B),导致 NLRP3 炎性体的“启动”和“触发”,改变心房电生理稳定性,从而参与 AF 的发展^[12]。此外,TLR4 被 LPS 激活触发连续的 MyD88 和 trf 依赖信号通路,协同促进促炎反应^[13]。动物实验发现,LPS 可刺激 M1 巨噬细胞极化产生多种促炎细胞因子,炎性细胞因子的旁分泌作用或远处器官的传递可能

导致全身炎症状态,从而导致心房重塑并导致 AF 的发生^[14]。此外,有研究发现在犬模型中,给予 LPS 会增加促炎细胞因子在心房中的浓度,从而增加连接蛋白 43 的表达并导致连接蛋白的侧化^[11],导致连接蛋白调节异常。还可下调 L 型钙通道 (a1C 和 b2 亚单位) 的表达,缩短有效不应期^[15],导致钙处理异常。有研究表明这两种异常均是诱发 AF 的潜在机制^[1]。

3.2 SCFA 与 AF

人体肠道微生物组能够以膳食不可消化纤维的形式发酵碳水化合物,从而产生 SCFA,其主要包括丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐^[16]。研究发现 SCFA 是 AF 发病的潜在因素,并且其包含的代谢产物对 AF 的作用性质各不相同^[1]。丁酸盐被认为通过抗炎和增加胰岛素敏感性发挥有益的作用。丙酸盐一方面刺激胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和肠道激素肽 YY (peptide YY, PYY) 的释放,降低肥胖风险,另一方面又增加肾素的释放,升高血压^[1],对 AF 的两个重要危险因素有着不同的作用。此外,用丙酸盐处理的小鼠还能降低心律失常的易感性,说明 SCFA 与 AF 发展之间存在可行的联系^[17]。乙酸盐既能导致血脂异常^[18],还能通过激活副交感神经系统分别促进胰腺分泌胰岛素、胃黏膜分泌生长激素释放肽来调节食欲,导致肥胖,间接引发 AF^[1]。

3.3 TMAO 与 AF

最近,一些研究证明 TMAO 与 AF 的发生、进展及预后相关, Svingen 等^[19]也明确提出血浆 TMAO 水平与 AF 之间有明确关系。很多研究表明血浆 TMAO 水平升高会以不同的方式促进 AF 的发生发展^[20]。

3.3.1 TMAO 与炎症反应

TMAO 是一种重要的体循环促炎刺激物。有证据表明,在 AF 患者以及诱发 AF 的情况下,NLRP3 炎症信号会增强^[21]。NLRP3 介导全身炎症的持续进展是 AF 的潜在发病机制。研究表明,TMAO 不仅可以直接激活 NLRP3 炎症体^[12],而且还可以通过引起氧化应激,间接激活 NLRP3 炎症体和转化生长因子 β -1 (transforming growth factor β -1, TGF β -1)/Smad3 信号通路^[1],促进炎症发生,使心肌纤维化并诱导心律失常^[20]。Seldin 和 Chen 等发现 TMAO 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和去乙酰化酶-3-超氧化物歧化酶 2-线粒体活性氧物种 (Sirtuin-3-Superoxide dismutase2-mitochondrial reactive oxygen species, SIRT3-SOD2 mtROS),进而启动和激活 NLRP3 炎症体和 NF- κ B 通路,促进炎症因子的释放,加速心脏炎症和纤维化致使心房结构重构引起 AF^[16]。此外,TMAO 还可通过“肠道-脑-心”轴途

径,直接或通过激活中枢神经系统间接激活心房自主神经节丛^[22]。Yu等^[23]在犬模型中发现,在心房自主神经节丛中注射 TMAO 后,TMAO 可激活 p65NF- κ B 途径增加炎症因子的释放并进一步促进神经生长因子(nerve growth factor,NGF)表达,刺激心房丛发生电重构和自主神经重构^[20],从而诱发 AF 的发生。

3.3.2 TMAO 与心脏纤维化 众所周知,包括 AF 在内的心律失常,通常发生在心脏肥大和纤维化患者中^[15],心房纤维化被认为是治疗 AF 的潜在关键因素^[24]。一项动物研究发现,TMAO 直接诱发心肌肥大和纤维化^[25],导致结构性心脏重塑而致 AF。在饲喂高糖和高脂肪饲料的小鼠血浆中发现 TMAO 水平升高,同时伴有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高和 IL-10 水平的降低,从而导致心肌纤维化^[26]。在探讨 3, 3-二甲基-1-丁醇(3, 3-dimethyl-1-butanol, DMB)过载诱导小鼠心力衰竭的研究中表明,DMB 通过抑制 p65NF- κ B 和 TGF- β 1/Smad3 信号通路来降低血浆 TMAO 水平,并减轻了压力超负荷诱导的心脏肥大、心脏纤维化^[27],间接说明了 TMAO 能诱导心脏肥大和纤维化。

3.3.3 TMAO 与血管老化 既往研究表明,血管老化和内皮细胞功能障碍通过多种途径与 AF 相关。有研究表明 TMAO 通过介导抑制 sirtuin1 (SIRT1)表达,激活 p53/p21/Rb(Retinoblastoma) 通路途径,导致 p53, p21 乙酰化增加,减少了周期蛋白依赖激酶 2 (Cyclin Dependent Kinase 2, CDK2),细胞周期蛋白 E1(cyclinE1)和 Rb 蛋白磷酸化,从而导致内皮细胞衰老和血管老化^[20]。这表明 TMAO 可能通过加速血管老化与内皮细胞障碍来提高 AF 易感性。类似研究尚有一定疑问,需要大量的研究证据来支持 TMAO 诱导的这一途径与 AF 间的联系。

3.3.4 TMAO 与预后 TMAO 除了上述一系列机制诱发 AF 外,它还与 AF 的预后有关。Huynh^[28]将富含 TMAO 的肠道微生物群移植到无菌小鼠的粪便中发现其可以促进血小板功能和动脉血栓的形成,表明 TMAO 与 AF 血栓栓塞相关。Gong 等^[29]也发现 AF 患者的 TMAO 水平升高会诱导血小板高反应性,促进血栓形成,并且其被确定为 AF 患者缺血性卒中的风险标志物^[30]。还有研究表明,TMAO 与 CHA₂DS₂-VASc 评分系统密切相关^[31],并指出,TMAO 升高在识别低风险评分患者的栓塞风险中起着至关重要的作用^[30]。此外,TMAO 除了与 AF 血栓栓塞有关,还与消融术后 AF 的复发有着密切联系。一项人体研究表明,TMAO 合成的增加,提高了血小板活性,导致消融手术后 AF 复发的高风险^[32]。同样,

另一项研究发现 AF 导管消融 12~18 个月后 TMAO 水平升高,促进 AF 复发^[33],但这种关联的有效性和重要性需要在更多的 AF 人群中进一步评估。

3.4 BA 与 AF

BA 包括初级胆汁酸和次级胆汁酸,目前研究最多的是初级胆汁酸中的鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acids, CDCA)和熊去氧胆酸,CDCA 已被证明与左心房低电压区呈正相关^[34],并促进心房肌细胞凋亡,从而促进结构重塑加速 AF 的演变进程。此外,CDCA 通过法尼样 X 受体促进心脏损伤和纤维化,并通过激活 NLRP3 炎症小体加重炎症过程,以及通过毒蕈碱 M2 受体的激活,降低环磷酸腺苷(cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)的生成,从而改变细胞内 Ca²⁺ 的稳态导致 AF 的发生。BA 还可能通过葡萄糖和脂质代谢,间接诱发 AF^[1]。而熊去氧胆酸则是通过稳定心肌细胞膜电位来预防心律失常^[1]。

3.5 硫酸吡啶氧基与 AF

硫酸吡啶氧基是最常见的尿毒毒素,来源于饮食中色氨酸的代谢。Chen 等^[35]在离体兔心房中发现硫酸吡啶氧酯有助于增加心房炎症和纤维化,并通过氧化应激和心肌细胞钙处理失调,促进肺静脉触发,增加左心房心律失常的发生^[1],其浓度也可独立预测 AF 消融后复发的风险^[16]。

3.6 胆碱与 AF

据报道,肠道菌群可通过脂质磷脂酰胆碱代谢产生胆碱^[36]。胆碱与心房扩大显著相关,而心房扩大是 AF 患者不可逆结构重塑的标志。在犬和豚鼠心房肌细胞中,高浓度胆碱已被证明能以电压依赖方式激活乙酰胆碱,从而激活内向整流钾电流(IKACH)^[8],缩短有效不应期^[1],增加 AF 敏感性。

3.7 苯乙酰谷氨酰胺与 AF

苯乙酰谷氨酰胺(Phenylacetylglutamine, PA-Gln)是一种苯丙氨酸衍生代谢物,Fang 等^[37]研究发现 PAGln 与左房直径呈正相关,且受试者特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析显示,血浆 PAGln 具有预测 AF 的潜力,它能加重心房肌细胞氧化应激和凋亡,并可以诱导心房肌细胞激活钙调素激酶 II (calmodulin kinase II, CaMK II)和肌浆网兰尼碱受体 2 (recombinant ryanodine receptor2, RyR2),而 CaMK II 和 RyR2 活化和磷酸化在 AF 中的关键作用已经得到证实^[37]。

3.8 尿石素 B 与 AF

尿石素 B(urolithin B, UB)是一种抗氧化剂多酚类鞣花素的肠道代谢物^[38],之前有研究表明,UB 通过激活苏氨酸蛋白激酶/雷帕霉素(threonine protein kinase, AKT/mammalian target of ra-

pamycin, mTOR) 通路抑制心肌细胞的凋亡^[39],并能抑制炎性细胞因子,如 IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[40],而 IL-6 可能促进神经重构并抑制缝隙连接通道表达^[38],从而减少心律失常的发生,可以推测 UB 可能以这样的机制对 AF 起预防作用。

据报道,有研究者观察了 50 例 AF 患者的右心房心肌标本,发现大多标本有心肌细胞凋亡^[38]。这为我们研究 UB、CDCA 和 PAGln 与房颤更具体的联系提供了一定的支持。

4 AF 干预治疗策略

根据肠道菌群失调及其代谢物与 AF 的相关机制,可直接口服微生物干预,如口服益生菌、益生元、合生素等。益生菌可能通过抑制与肠道菌群失调相关的 AF 风险因素发挥作用^[41],益生元可增加 SCFA 并减少高脂肪饮食诱导的 LPS 生成^[42]而预防 AF 的发生。除了直接干预外,也可以用 FMT 方法改变肠道菌群,从源头上干预 AF 的发生或阻止 AF 的进一步发展,但这一方法仍需大量研究支持。肠道代谢物大部分均来自于饮食代谢,饮食来源的营养素可以通过直接影响心房的相关血流动力学变化来减低 AF 风险^[1],在 AF 的背景下,有研究证明坚持地中海饮食 (mediterranean diet, Med) 可能有利于改变肠道微生物群,降低氧化应激标记物和 LPS 水平,从而降低 AF 的风险^[43]。口服抗生素(如环丙沙星、万古霉素、甲硝唑)可通过抑制 L-肉碱转化为三甲胺 (trimethylamine, TMA) 来减少 TMAO 的生成^[1],抗生素治疗还可以缓解葡萄糖耐受量^[44]并降低胆固醇浓度^[45],有可能降低 AF 风险因素。以上研究为 AF 的早期预防或新型治疗方式的出现奠定了基础。

5 小结与展望

本文在肠道菌群失调及其代谢物方面,总结了 很多 AF 发生的潜在机制,但由于很多研究都存在一定的局限性,对肠道菌群具体影响 AF 的机制并不清楚,仍然需要大量的研究去探索。目前,AF 主要的治疗为抗凝、药物控制心室率、转复窦律及消融治疗,其治疗及预后并不理想,期望未来有更多的研究去关注肠道菌群方面,为 AF 的预防与治疗提供更多可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gawałko M, Agbaedeng TA, Saljić A, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(11):2415-2427.
[2] Zuo K, Li J, Li K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation [J]. *Gigascience*, 2019, 8(6):110.
[3] Zhang Y, Zhang S, Li B, et al. Gut microbiota dysbio-

sis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3):785-797.
[4] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. [J]. *Cell*, 2012, 148(6):1258-1270.
[5] Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16):2959-2977.
[6] Zhou W, Cheng Y, Zhu P, et al. Implication of gut microbiota in cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:5394096.
[7] Tabata T, Yamashita T, Hosomi K, et al. Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs [J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(1):105-114.
[8] Zuo K, Yin X, Li K, et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis [J]. *mSphere*, 2020, 5(2):110.
[9] 晏家升, 吕冰洁, 程翔. 肠道菌群调节免疫系统影响心血管病的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8):614-618.
[10] Li J, Zuo K, Zhang J, et al. Shifts in gut microbiome and metabolome are associated with risk of recurrent atrial fibrillation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22):13356-13369.
[11] Blöbaum L, Witkowski M, Wegner M, et al. Intestinal barrier dysfunction and microbial translocation in patients with first-diagnosed atrial fibrillation [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1):110.
[12] Yao C, Veleva T, Scott L Jr, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2018, 138(20):2227-2242.
[13] Wang M, Xiong H, Lu L, et al. Serum lipopolysaccharide is associated with the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation by increasing systemic inflammation and atrial fibrosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:2405972.
[14] Zhang Y, Zhang S, Li B, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3):785-797.
[15] Linz D, Gawałko M, Sanders P, et al. Does gut microbiota affect atrial rhythm? Causalities and speculations [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35):3521-3525.
[16] Xu J, Yang Y. Gut microbiome and its meta-omics perspectives; profound implications for cardiovascular diseases [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1936379.
[17] Bartolomeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage [J]. *Circulation*, 2019, 139(11):1407-1421.
[18] Gao X, Lin SH, Ren F, et al. Acetate functions as an

- epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11960.
- [19] Svingen G, Zuo H, Ueland PM, et al. Increased plasmaltrimethylamine-N-oxide is associated with incident atrialfibrillation[J]. *Inter J Cardiol*, 2018, 267: 100-106.
- [20] Huang R, Yan L, Lei YH. The Gut Microboal-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Atrial Fibrillation: Relationships, Mechanisms, and Therapeutic Strategies[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2021, 16:1975-1986.
- [21] Tabata T, Yamashita T, Hosomi K, et al. Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs[J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(1):105-114.
- [22] Meng G, Zhou X, Wang M, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways[J]. *E Bio Medicine*, 2019, 44:656-664.
- [23] Yu L, Meng G, Huang B, et al. A potential relationship between gutmicrobes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derivedmetabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255:92-98.
- [24] Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41:1123-1131.
- [25] Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethy lamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3): 346-357.
- [26] Zhen J, Zhou Z, He M, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1085041.
- [27] Wang G, Kong B, Shuai W, et al. 3, 3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 78:108341.
- [28] Huynh K. Novel gut microbiota-derived metabolite promotes platelet thrombosis via adrenergic receptor signalling[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5):265.
- [29] Gong D, Zhang L, Zhang Y, et al. Gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide is relatedto thrombus formation in atrial fibrillation patients[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 358(6):422-428.
- [30] Yang WT, Yang R, Zhao Q, et al. A systematic review and meta-analysis of the gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide with the incidence of atrial fibrillation[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11):11512-11523.
- [31] Fang C, Zuo K, Zhang W, et al. Association between Gut Microbiota Dysbiosis and the CHA2DS2-VASc Score in Atrial Fibrillation Patients[J]. *Int J Pract*, 2022, 10:7942605.
- [32] Zuo K, Li J, Wang P, et al. Duration of persistent atrial fibrillation is associated with alterations in human gut microbiota and metabolic phenotypes[J]. *mSystems*, 2019, 4(6):e00422-00419.
- [33] Zuo K, Fang C, Liu Z. Commensal microbederived SCFA alleviates atrial fibrillation via GPR43/NLRP3signaling[J]. *Int J Bio Sci*, 2022, 18(10): 4219-4232.
- [34] Lu D, Zou X, Zhang H. The relationship between atrial fibrillation and intestinal flora with its metabolites [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:948755.
- [35] Chen WT, Chen YC, Hsieh MH, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26:203-210.
- [36] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341):57-63.
- [37] Fang C, Zuo K, Jiao K, et al. PAGln, an atrial fibrillation-linked gut microbial metabolite, acts as a promoter of atrial myocyte injury[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8):110.
- [38] Huang X, Gao H, Jiang X, et al. Urolithin B, a gut microbiota metabolite, reduced susceptibility to myocardial arrhythmic predisposition after hypoxia [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:6517266.
- [39] 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.
- [40] Gao H, Huang X, Tong Y, et al. Urolithin B improves cardiac function and reduces susceptibility to ventricular arrhythmias in rats after myocardial infarction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 871:172936.
- [41] Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, et al. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases[J]. *Molecules*, 2021, 26:1172.
- [42] Chen Q, Liu M, Zhang P, et al. Fucoidan and galactooligosaccharides ameliorate high-fat diet-induced dyslipidemia in rats by modulating the gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Nutrition*, 2019, 65:50-59.
- [43] Long MT, Darae K, Arnold LM, et al. Gastrointestinal and liver diseases and atrial fibrillation; a review of the literature[J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2019, 12:1-19.
- [44] Sun L, Pang Y, Wang X, et al. Ablation of gut microbiota alleviates obesity-induced hepatic steatosis and glucose intolerance by modulating bile acid metabolism in hamsters[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4): 702-710.
- [45] Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis [J]. *BMC Biol*, 2019, 17(1):94.