

肠道菌群及其代谢产物在心力衰竭中的作用机制与靶向干预研究进展

Research progress on the mechanisms of intestinal flora and its metabolites in heart failure and targeted interventions

张婷^{1,2}, 廖行¹, 徐英^{1,2△}

ZHANG Ting, LIAO Hang, XU Ying

1. 四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西护理学院, 四川 成都 610041

【摘要】 肠道菌群是通过各种途径参与人体生理和病理活动的微生物群落的复杂集合。近年来大量研究表明, 肠道菌群通过调节心肌重构来参与心力衰竭(HF)的发生和发展, 其代谢产物在这一过程中发挥重要作用, 表明肠道菌群及其代谢产物在 HF 临床治疗中具有重要价值。本研究报道了肠道菌群与 HF 的相互作用, 并以肠道菌群代谢产物如氧化三甲胺(TMAO)、短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸(BAs)、氨基酸衍生物等为切入点, 对其在 HF 中的作用机制进行综述, 并讨论了肠道菌群及其代谢产物在 HF 临床诊治中的研究现状和发展前景。

【关键词】 肠道菌群; 心力衰竭; 动态互作; 代谢产物; 靶向调控

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)01-0207-05

心力衰竭(heart failure, HF)是心脏收缩或舒张功能降低导致静脉回心血量无法充分排出, 引起静脉血淤积、动脉血灌注不足, 出现以心肌重构为主要病理变化的心功能障碍综合征^[1]。近年来有学者提出关于 HF 的“肠道假说”, 其认为 HF 发生时的高负荷容量能引起肠道淤血、肠屏障通透性增加, 引发细菌移位, 导致菌群分泌的代谢产物进入血液, 造成循环内毒素增加, 引起全身炎症反应及免疫过度激活, 致使心肌重构, 加重 HF 进展^[2]。最新研究报道, 通过监测并调节 HF 患者肠道菌群或将成为未来精准医学治疗代谢、免疫相关疾病的新靶点, 这对改变 HF 发病现状、改善预后等有重要意义^[3]。然而, 目前关于肠道菌群参与 HF 发生发展的作用机制研究主要集中在肠道屏障功能障碍、炎症与免疫激活、关键代谢产物如三甲胺氧化物(TMAO)、短链脂肪酸(SCFAs)等介导的信号通路等领域, 且多数研究偏重于相关性描述, 其间的因果关系及关键分子靶点仍有待阐明^[4,5]。本文旨在总结 HF 患者肠道菌群及其代谢产物的研究进展,

并对未来研究方向和临床转化挑战进行探讨, 期为 HF 早期预防及后续长期治疗提供参考。

1 肠道菌群与 HF 的动态互作网络: 双向调控的病理基础

机体内定植菌群参与机体物质消化、营养摄取、能量代谢、肠道屏障稳态等多项功能, 肠道菌群包括共生细菌(双歧杆菌、乳酸杆菌等)、条件致病菌(大肠埃希菌、克雷伯菌、肠杆菌等)、致病菌(志贺杆菌、沙门氏菌)等, 菌群种类及数量繁多, 健康机体肠道菌群表现为双歧杆菌、乳酸菌为核心优势菌群^[6]。

HF 患者肠道菌群紊乱与多种因素有关, 包括饮食(如高脂、高盐)、基础性疾病(如高血压、糖尿病)、治疗药物、生活习惯、外界因素(气候、海拔)及遗传因素等。另外, HF 患者肠道组织灌注量减少, 导致肠黏膜缺血缺氧, 胃肠蠕动减少, 为致病性厌氧菌繁殖生长提供了赖以生存的环境。Jia 等^[7]通过粪便传统细菌培养法检测发现慢性 HF 患者粪便中弯曲杆菌、志贺杆菌、沙门氏菌等细菌数量较健

[28] Pérez-Köhler B, Benito-Martínez S, Gómez-Gil V, et al. New Insights into the Application of 3D-Printing Technology in Hernia Repair[J]. *Materials* (Basel, Switzerland), 2021, 14(22): 7092.

[29] Kouzu K, Kabata D, Shinkawa H, et al. Association between skin suture devices and incidence of incisional surgical site infection after gastrointestinal surgery: systematic review and network meta-analysis[J]. *The Journal of Hospital Infection*, 2024, 150: 134-144.

[30] Shen Y mo, Sun W bing, Chen J, et al. NBCA medical adhesive (n-butyl-2-cyanoacrylate) versus suture for patch fixation in Lichtenstein inguinal herniorrhaphy: a randomized controlled trial[J]. *Surgery*, 2012, 151(4): 550-555.

[31] 郭雪艳, 邓兆凯, 桑岭. 基于生物标志物和微流控技术的脓毒症早期诊断研究进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2024, 21(4): 33-38.

[32] Aravind B, Cook A. Intra-abdominal giant infected seroma following laparoscopic inguinal hernia repair[J]. *Hernias*, 2015, 19(5): 795-797.

[33] Guo C, Cheng T, Li J. Prophylactic negative pressure wound therapy for closed laparotomy incisions after ventral hernia repair: a systematic review and meta-analysis[J]. *International Journal of Surgery*, 2022, 97: 106216.

(收稿日期: 2025-05-20; 修回日期: 2025-06-22)

(本文编辑: 彭羽)

康人体升高。

有研究发现, HF 患者肠道菌群与患者疾病程度及炎症因子水平显著相关, 肠道菌群紊乱可能造成患者心肌重构, 从而引发甚至加重 HF^[8]。心肌重构是心力衰竭疾病发生及进展的关键性步骤, 这一过程涉及到炎症细胞浸润、心肌细胞凋亡、心肌纤维化、电生理重构等多方面。当肠道菌群紊乱时, 肠道屏障被破坏, 黏膜通透性升高, 导致定植于肠壁的菌群及其有毒代谢物易位入血, 诱发局部乃至全身的炎症反应, 引起靶器官损伤, 最终加重心肌重构。研究报道, 冠心病患者肠道致病菌能通过介导固有层辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)/调节性 T 细胞 (T regulatory cells, Tregs) 失衡和恶化肠道屏障通透性来诱发全身炎症, 增加心肌细胞凋亡及心肌纤维化^[9]。此外, HF 患者肠道通透性增加, 致病菌及内毒素脂多-糖 (lipopolysaccharide, LPS) 易位入血, 可刺激淋巴细胞释放大量促炎因子, 这些因子能诱导肌球蛋白轻链磷酸化, 抑制肌动蛋白细胞骨架及紧密连接蛋白的合成, 从而导致心肌细胞凋亡, 恶化心肌重构^[10]。

以上研究揭示了肠道菌群与心力衰竭的深层的相互作用及双向调控的病理基础。看似毫不相关的两部分身体系统之前确存在着千丝万缕的联系, 并且现有研究已提示明确分子层面的机制, 为肠道菌群及心脏健康提供了有力的证据支持。这种 HF 导致肠道屏障受损, 而肠道菌群紊乱及其产物反过来加剧心肌重构的恶性循环, 构成了“肠-心轴”失衡的核心病理环节, 提示切断此循环可能是 HF 治疗的潜在突破口。

2 代谢产物介导的多维度机制: 从信号通路到心肌重构

由于 HF 与免疫调节及炎症反应密切相关, 肠道菌群分泌的有害代谢产物分解代谢氧化 TMAO 及氨基酸代谢物硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate, IS)、对甲酚硫酸酯 (p-cresyl sulfate, PCS) 等可能作为介质促使 HF 发生, 其通过肠屏障障碍参与 HF 的炎症及免疫应答, 导致促进动脉粥样硬化形成, 另有胆汁酸 (bile acids, BAs)、代谢产物 SCFAs、吲哚-3-乙酸 (Indole-3-acetic acid, IAA) 等通过抗炎作用, 改善 HF 血管纤维化。

2.1 TMAO: 促炎—代谢紊乱的交叉调控因子

肠道菌群可将左旋肉碱、磷脂酰胆碱和代谢胆碱转化为三甲胺 (trimethylamine, TMA), TMA 经肝脏氧

化为 TMAO, TMAO 能促进胆固醇累积和泡沫细胞形成, 参与冠状动脉粥样硬化的发生发展。研究报道, TMAO 可用于预测 HF 发生风险及临床结局, HF 患者血浆 TMAO 浓度增高与死亡风险显著相关, 高浓度血浆 TMAO 的慢性 HF 患者心血管死亡事件发生风险是低浓度 TMAO 患者的 1.47 倍^[11]。Dalla Via 等^[12]通过检测 TMAO 关键酶胆碱三甲胺裂解酶的有害基因簇 (CutC) 发现, CutC 基因可编码肠杆菌的胆碱三甲胺裂解酶。血浆 TMAO 升高可干扰机体糖脂代谢, 高浓度 TMAO 可促进高脂喂养小鼠糖耐量异常, 导致小鼠高血糖和代谢功能障碍, 高血糖可增加柠檬酸循环中的葡萄糖氧化, 加重机体氧化应激反应, 并通过上调 Runx2 基因表达来促进血管钙化^[13]。免疫激活也是 TMAO 加剧 HF 进展的因素之一, 研究发现, TMAO 可能通过激活 NOD 样受体蛋白 3/核转录因子- κ B 信号通路介导炎症反应, 刺激促炎因子大量分泌, 也通过激活 TGF- β 相关信号通路, 促进成纤维细胞增殖、胶原蛋白分泌来加剧心肌组织纤维化, 加速 HF 进展^[14]。由此可见, TMAO 可通过促进心血管钙化以及心肌组织纤维化两种方式损害心脏健康。综合来看, TMAO 作为连接饮食、肠道菌群与宿主代谢的关键致病介质, 其通过多通路、多环节协同作用于心血管系统, 构成了“肠-心轴”病理生理学中的一个核心驱动因素。

2.2 胆汁酸 (BAs): FXR/TGR5 介导的代谢—炎症平衡调控 BAs 是胆汁重要成分, 包含初级 BAs 和次级 BAs, 初级 BAs 由肝脏胆固醇氧化合成, 如胆酸和鹅去氧胆酸, 而不能被肝脏代谢的 BAs 则由结肠菌群转化为脱氧胆酸、石胆酸盐、熊去氧胆酸盐等次级 BAs^[15]。胆汁酸具有介导法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 活化及调节 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5) 的作用。研究显示, 胆汁酸和 FXR 结合后可直接参与脂质、葡萄糖、炎症反应及纤维化等多种蛋白质的基因编码调控, 其中胆汁酸合成途径可能参与 HF 形成和发展, 初级 BAs 可激活 FXR 受体通路发挥抗炎和抗纤维化作用, 故胆酸和鹅脱氧胆酸可能成为 HF 预测标志物及治疗新靶点^[16]。由于胆汁酸合成受肠道菌群的影响^[17], 肠道厌氧菌通过与 BAs 相互作用, 间接参与调节 HF 患者代谢、免疫、炎症及纤维化等过程, 因此肠道菌群可能也参与 HF 疾病进展。这表明, 肠道菌群对 BAs 的转化调节是维持心血管稳态的重要一环, 菌群失调导致的 BAs 谱改变可能成为打破代谢-炎症平衡、驱动 HF 病程的关键扳机。

【基金项目】四川省自然科学基金资助项目 (编号: 2023NSFSC1632)

△通讯作者

2.3 SCFAs:肠屏障保护与免疫调节的关键介质

SCFAs 多为醋酸盐、丙酸盐及丁酸盐,可存在于结肠和循环血液中,是维持肠屏障完整性及调节紧密连接蛋白表达的关键因子。研究显示,厚壁菌与拟杆菌比值升高导致肠道菌群结构改变,导致抑制炎症反应的代谢产物短链脂肪酸分泌减少,造成患者免疫失调、促炎因子与抑炎因子失衡,加重动脉内皮细胞损伤,驱动冠状动脉粥样硬化发展^[18]。SCFAs 还通过诱导 Treg 细胞增殖来减轻心肌纤维化,减少心肌细胞凋亡,改善心肌收缩功能^[19]。Shi 等^[20]采用丹皮酚治疗动脉粥样硬化小鼠,结果显示丹皮酚通过调节肠道菌群代谢产物 SCFAs 水平,来发挥抗纤维化作用,丹皮酚对肠道菌群的干预促使心肌组织 Th17/Treg 细胞平衡恢复,间接下调基质金属蛋白酶-2、胶原蛋白等纤维化相关指标表达水平,从而改善血管纤维化。因此,肠道有益菌,如双歧杆菌等在肠道产生的 SCFAs,不仅能够维持肠道屏障完整性,还能通过进入血液诱导相关细胞来减少心肌纤维化,是一种既有利于肠道健康,又有利于心肌健康的优质代谢产物。由此可见,SCFAs 是“肠-心轴”中的核心保护性分子,其水平的降低可能是连接肠道菌群紊乱与心血管病理损伤的重要机制之一,靶向提升 SCFAs 水平成为一种极具吸引力的 HF 干预策略。

2.4 氨基酸衍生物:保护与损伤的双重角色 来源于外源性蛋白质食物的色氨酸在人体结肠位置被菌群分解代谢,由于肠道细菌编码的色氨酸酶有所差异,因此会产生不同性质的吲哚及其衍生物。有研究发现,肠道菌群氨基酸代谢物还包括肠源性尿素症毒素,这类分子与肾脏相关疾病进展密切相关,由磺基转移酶家族 1A 成员 1 分解代谢的 IS 与苯丙氨酸代谢衍生物 PCS 同属肠源性尿素症毒素,二者可引起内皮功能障碍,刺激单核细胞趋化蛋白及 M1 巨噬细胞极化,诱使促炎因子分泌增加,增强局部组织炎症反应^[21]。一项研究显示,在冠心病患者中血清 IS 明显升高,IS 水平疾病严重程度相关,高水平 IS 水平可能参与了心肌重构过程^[22]。但目前,关于 PCS 的研究仍集中于其与慢性肾脏疾病的关系,PCS 对心肌重构是否有影响及其机制需要更多实验去探索。相较于 TMAO 和 SCFAs,氨基酸衍生物在 HF 中的作用研究尚处起步阶段,但其作为肠源性尿毒症毒素的潜在心血管毒性,尤其是在肾综合征患者中,可能扮演着被低估的病理角色,值得未来深入研究。

总之,肠道菌群易位及其代谢产物网络是连接肠道与心脏的关键桥梁。当肠道屏障通透性增加

时,细菌、内毒素及其代谢产物(如 TMA 转化为 TMAO、改变的胆汁酸、短链脂肪酸以及氨基酸衍生物等)进入循环系统。这些物质通过介导炎症反应、氧化应激、免疫失衡等多种途径,直接或间接地导致心肌细胞凋亡与纤维化,最终促进心肌重构,加重 HF 患者病情。基于上述机制,临床已开始将肠道菌群作为治疗 HF 的新靶标。

3 靶向调控研究新进展:从机制验证到临床转化

人体内肠道菌群紊乱及其分泌代谢产物可影响组织代谢、免疫功能及炎症反应,由于 HF 与免疫调节及炎症反应密切相关,肠道菌群可能作为免疫介质加速 HF 发病及进展,监测并调节 HF 患者肠道菌群及代谢产物水平或将成为未来精准医学诊治代谢、免疫相关性疾病的新靶点。

3.1 菌群—代谢产物标志物:HF 诊断与预后评估的新工具

宏基因组学和代谢组学检测技术的快速发展为肠道菌群失衡及富集菌群基因变化提供了直接证据。Beale 等^[23]对 26 例 HF 患者及 67 名健康人群采用细菌 16S rRNA 测序评估肠道微生物群,结果发现健康人群和 HF 患者肠道菌群的 α -多样性和 β -多样性均有所差异,HF 患者厚壁菌门与拟杆菌门比率较低,缺乏产短链脂肪酸的细菌,其结果证明 HF 患者肠道微生物群的关键变化,以此可作为鉴别 HF 患者与健康人群的检测手段。一项涉及 11 个欧洲国家的多中心研究表明,血浆 TMAO 水平较低的慢性 HF 患者存活率较高,治疗前后持续升高的 TMAO 水平与较高的死亡率及再住院率相关^[24]。然而,机体 TMAO 水平会受饮食的显著影响,血浆中 TMAO 水平在不同地区和种族群体中也存在差异,因此 TMAO 正常值尚无具体标准,仍需进一步临床试验来评估 TMAO 与其他指标联合预测 HF 的有效性。因此,某些肠道菌群代谢产物的数值,可以作为辅助医生判断 HF 患者预后的指标,同时,对于肠道菌群不理想的患者可通过及时益生菌干预对患者进行个体化的精细管理。未来的研究方向应致力于开发结合菌群特征与多代谢物谱(而不仅是单一 TMAO)的复合生物标志物模型,以期提高 HF 诊断和预后评估的准确性和稳定性。

3.2 靶向干预策略:从菌群调节到代谢产物调控

目前,临床已开发了多种肠道菌群重建手段治疗心功能障碍患者,包括饮食调整、抗生素、益生菌与益生元、粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、靶向治疗等。

3.2.1 饮食与营养干预 研究表明,食用富含纤维食物与 HF 患者健康肠道菌群及低死亡率有关,蔬

菜、水果、全谷类和低红肉等构成的地中海饮食可将 HF 发病率降低 70%^[25]。特定的膳食成分亦显示出靶向干预潜力,如初榨橄榄油中的天然 3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-Dimethyl-1-Butanol, DMB)成分可通过抑制 TMA 产生,降低血浆 TMAO 水平,减轻压力超负荷诱导的心力衰竭小鼠心脏重构^[26]。由此可见,蔬菜当中的膳食纤维以及天然植物化学素能够通过某些通路间接提升心脏健康。

3.2.2 抗生素 抗生素作为一种强效的菌群调节工具,可通过抑制或杀灭特定菌群,直接干预有害代谢产物的生成。例如,一些广谱或肠道低吸收的抗生素能够显著减少肠道内将胆碱和左旋肉碱转化为 TMA 的细菌数量,从而有效降低循环中 TMAO 的水平^[27]。此外,通过抑制革兰氏阴性菌的生长,抗生素还能减少 LPS 的产生和入血,减轻 LPS 介导的全身性炎症反应,这对改善 HF 患者的炎症状态和心肌功能具有积极意义^[28]。然而,目前临床常用的广谱抗生素普遍存在选择性差的问题。在清除致病菌群的同时,它们也可能误伤产生 SCFAs 等有益代谢产物的共生菌群,导致肠道微生态失衡,长期来看反而可能增加心血管疾病风险^[29]。因此,如何实现精准干预,最大化治疗效益并减少脱靶效应,是当前抗生素疗法面临的核心挑战。

3.2.3 益生菌与益生元 研究显示,对于冠心病合并 HF 患者给予益生菌干预能调节肠道菌群,增加心肌耐缺氧力,恢复心肌血流量,使 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平明显降低^[30]。给予患有实验性心力衰竭的雌性大鼠用益生元复合物治疗,结果显示其内毒素、真菌菌、丙酸杆菌浓度显著降低,纠正了大鼠肠道生态失调和内毒素血症^[31]。该研究提示,对于脓毒血症的心衰患者,可以采用益生菌的联合治疗以调整患者的肠道健康,降低内毒素等致病物质的浓度。

3.2.4 FMT 在一项关于动脉粥样硬化发病机制的实验中,从正常小鼠上移植的粪便微生物群可改善动脉粥样硬化倾向小鼠肠道微生物群组成,并降低其动脉粥样硬化水平^[32]。然而,FMT 程序和操作仍需要进一步标准化和优化,包括筛选合适供体,开发更温和的非侵入性给药方法,及提取更具成分用于个体化治疗策略中。未来的发展方向可能转向更精准的“菌群制品”,如利用特定的功能菌株组合或工程改造菌,以实现更安全、可控的治疗效果^[33]。

3.2.5 代谢产物靶向治疗 进入体循环的 SCFAs 被证明具有调节心血管疾病风险因素的能力,可降低核转录因子的反转录激活,从而挽救炎症诱导的

HepG2 细胞中载脂蛋白 A-I 转录,降低血压和调节血糖和血脂稳态^[34]。针对 TMAO 的靶向治疗是当前研究的前沿领域。除了 DMB,一些新型微生物 TMA 裂解酶抑制剂正在研发中,它们能特异性地阻断肠道菌群将胆碱等前体物转化为 TMA 的过程,从源头上减少 TMAO 的生成,目前部分候选药物已进入临床前或早期临床试验阶段,展现出作为心血管保护剂的潜力^[35]。这种从“调节菌群”到“调节菌群功能(代谢)”的策略转变,代表了更为精准的干预思路,有望开发出特异性强、副作用小的新型心血管药物。

4 小结与展望

肠道菌群与 HF 通过动态互作网络形成“肠-心轴”调控体系,代谢产物是该网络的核心介导者,其多维度机制(炎症、代谢、免疫)为 HF 发病提供了全新解释。HF 患者肠道菌群多样性降低,特定菌群丰度变化及其代谢产物 TMAO、BAs、SCFAs、IS 等,通过介导多条信号通路参与心肌重构的发生发展。尽管现有研究取得了显著进展,但将这些发现转化为有效的临床策略仍面临诸多挑战与机遇。首先,厘清因果关系是关键。目前大多数研究仍停留在相关性层面,未来需借助更精巧的动物模型和设计严谨的纵向队列研究及随机对照试验,以确立肠道菌群失调在 HF 发生发展中的确切因果地位。其次,个体化差异是研究难点。HF 患者的肠道菌群组成受遗传、饮食、地理环境和并用药物等多重因素影响,差异巨大。因此,“一刀切”的菌群干预方案可能效果有限,未来的方向应是发展基于多组学(宏基因组学、代谢组学、转录组学)的个体化诊断,精准识别每位患者的核心致病菌群或代谢通路,并据此制定个性化的靶向干预措施。综上所述,肠道菌群作为 HF 防治的潜在靶点,展现了广阔的应用前景。未来的研究需聚焦于阐明因果机制、克服个体化差异,并借助前沿技术开发精准的诊断与干预策略,为攻克 HF 提供创新解决方案。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] 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(9): 880-890.
- [3] Lewis CV, Taylor WR. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(6): H1227-H1233.

- [4] Zhang Y, Wang Z, Chen H, et al. Gut microbiota and heart failure: a review of the contemporary evidence and a look forward [J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(5): 1083-1103.
- [5] Yu W, Gao D, Jin W, et al. Intestinal flora dysbiosis aggravates cognitive dysfunction associated with neuroinflammation in heart failure[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(10): 885-894.
- [6] Yan Q, Zhai W, Yang C, et al. The relationship among physical activity, intestinal flora, and cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Ther*, 2021, 2021(1): 3364418.
- [7] Jia Q, Li H, Zhou H, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure [J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019(1): 5164298.
- [8] 熊艳华, 曾文平, 方娟. 老年慢性心力衰竭程度与肠道菌群的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(6): 662-665.
- [9] Liu H, Tian R, Wang H, et al. Gut microbiota from coronary artery disease patients contributes to vascular dysfunction in mice by regulating bile acid metabolism and immune activation [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 382.
- [10] Tang N, Tian W, Ma GY, et al. TRPC channels blockade abolishes endotoxemic cardiac dysfunction by hampering intracellular inflammation and Ca²⁺ leakage [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7455.
- [11] Wei H, Zhao M, Huang M, et al. FMO3-TMAO axis modulates the clinical outcome in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction: evidence from an Asian population [J]. *Front Med*, 2022, 16(2): 295-305.
- [12] Dalla Via A, Gargari G, Taverniti V, et al. Urinary TMAO levels are associated with the taxonomic composition of the gut microbiota and with the choline TMA-lyase gene (cutC) harbored by enterobacteriaceae [J]. *Nutrients*, 2019, 12(1): 62.
- [13] Chen S, Henderson A, Petriello MC, et al. Trimethylamine N-Oxide binds and activates perK to promote metabolic dysfunction [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(6): 1141-1151.
- [14] Li X, Geng J, Zhao J, et al. Trimethylamine N-Oxide exacerbates cardiac fibrosis via activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Front Physiol*, 2019, 10(1): 866.
- [15] 于坚, 王小红, 王江涛, 等. 慢性心力衰竭患者血清胆汁酸与炎症因子及心功能指标的相关性研究 [J]. *实用心肺脑血管病杂志*, 2023, 31(1): 22-26.
- [16] 董博, 谭兰兰, 胡骏豪, 等. 初级胆汁酸合成途径参与左心衰竭大鼠肺动脉高压的形成 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(10): 1747-1754.
- [17] Peng YL, Wang SH, Zhang YL, et al. Effects of bile acids on the growth, composition and metabolism of gut bacteria [J]. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2024, 10(1): 112.
- [18] He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6356.
- [19] Zhao P, Zhao S, Tian J, et al. Significance of gut microbiota and short-chain fatty acids in heart failure [J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3758.
- [20] Shi X, Huang H, Zhou M, et al. Paeonol attenuated vascular fibrosis through regulating Treg/Th17 Balance in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(1): 765482.
- [21] Song JY, Shen TC, Hou YC, et al. Influence of resveratrol on the cardiovascular health effects of chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6294.
- [22] 潘海林, 李锋进, 郭凯. 血清硫酸吡啶酚水平与冠心病严重程度的关系研究 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(3): 385-389.
- [23] 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(13): e020654.
- [24] Suzuki T, Yazaki Y, Voors AA, et al. Association with outcomes and response to treatment of trimethylamine N-oxide in heart failure: results from BIostat-CHF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7): 877-886.
- [25] Strengers JG, den Ruijter HM, Boer JMA, et al. The association of the Mediterranean diet with heart failure risk in a Dutch population [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(1): 60-66.
- [26] 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(1): 108341.
- [27] Day-Walsh P, Shehata E, Saha S, et al. The use of an in-vitro batch fermentation (human colon) model for investigating mechanisms of TMA production from choline, L-carnitine and related precursors by the human gut microbiota [J]. *European Journal of Nutrition*, 2021, 60(7): 3987-3999.
- [28] Kumar P, Schroder EA, Rajaram MVS, et al. The battle of LPS clearance in host defense vs. inflammatory signaling [J]. *Cells*, 2024, 13(18): 1590.
- [29] Loosen SH, Krieg S, Gaensbacher J, et al. The association between antibiotic use and the incidence of heart failure: a retrospective case-control study of 162,188 outpatients [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 260.
- [30] 于辉, 董安琴, 赵阳, 等. 肠道菌群在冠心病合并心衰患者中的变化及益生菌干预效果研究 [J]. *军事医学*, 2021, 45(6): 443-448.
- [31] Vlasov AA, Shperling MI, Terkin DA, et al. Effect of prebiotic complex on gut microbiota and endotoxemia in female rats with modeled heart failure [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 168(4): 435-438.
- [32] Kim ES, Yoon BH, Lee SM, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 103-114.
- [33] Seelman R, Meijer B, Van Der Meulen T, et al. The potential of next-generation probiotics as a therapeutic strategy for cardiovascular disease [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 269.
- [34] Tayyeb JZ, Popeijus HE, Mensink RP, et al. Short-chain fatty acids (except hexanoic acid) lower nf-kb transactivation, which rescues inflammation-induced decreased apolipoprotein a-i transcription in hepg2 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5088.
- [35] Roberts AB, Guazzo FM, Brown JM. Targeting the gut-heart axis: therapeutic potential of TMA-lyase inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(3): 179-180.

(收稿日期:2025-09-07;修回日期:2025-10-10)

(本文编辑:彭羽)