

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002481

冠心病与肠道菌群的相关性研究

李文俊, 杨云红, 谢灵芝, 方浪, 金醒昉

(昆明医科大学附属延安医院老年病科, 昆明 650000)

【摘要】肠道菌群在人体形成一个庞大而复杂的微生态系统,参与能量代谢、免疫调节等过程,有重要的生理意义,在人类健康和疾病方面发挥着重要作用。在冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的发生发展过程中,肠道菌群起着重要作用,是冠心病诊断、治疗、预后的潜在靶点。本文就冠心病与肠道菌群的相关性研究作一综述。

【关键词】冠心病;肠道菌群;诊断;治疗;预后

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-09-01

Correlation between coronary heart disease and intestinal flora

Li Wenjun, Yang Yunhong, Xie Lingzhi, Fang Lang, Jin Xingfang

(Department of Geriatrics, The Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】Intestinal flora forms a large and complex micro-ecological system in the human body, participates in energy metabolism, regulates immunity and other processes, with important physiological significance, and plays an important role in humans' health and disease. In the development of coronary atherosclerotic heart disease (referred to as coronary heart disease), intestinal flora plays an important role and is a potential target for the diagnosis, treatment and prognosis of coronary heart disease. This article reviews the relationship between coronary heart disease and intestinal flora.

【Key words】coronary heart disease; intestinal flora; diagnosis; treatment; prognosis

冠心病是当今世界威胁人类健康最重要的心血管疾病之一,其主要病理生理机制是冠状动脉粥样硬化狭窄或阻塞所致的心肌缺血坏死。目前中国心血管病患率及死亡率仍处于上升阶段,据推算患心血管病的人数为 2.9 亿,患冠心病的人数为 1 100 万;心血管病死亡率居首位,高于肿瘤及其他疾病,占居民疾病死亡构成的 40% 以上;中国心血管病负担日渐加重,已成为重大公共卫生问题,所以防治心血管病刻不容缓^[1]。近年来,国内外研究发现肠道菌群在心脑血管疾病^[2]、高血压^[3]、糖尿病^[4-5]、肿瘤等疾病的诊治方面均有重要作用,同时与冠心病密切相关,肠道菌群及代谢产物在冠心病诊断、治疗、预后方面也起着重要作用。或许在不久的将来,肠道菌群在疾病的诊断、治疗、预防等方面的作用将会对人类医学进步产生重要意义。本文就冠心病与肠道菌群的相关性研究作一综述。

1 肠道菌群概述

早在 2015 年,Alivisatos AP 等^[6]拟发起一个“联合微生物组计划”以更好地研究和利用微生物,发挥其在各领域的作用。同时,有学者提出微生物组研究是世界性的课题,并计划成立国际微生物组^[7]。肠道菌群作为微生物成员,与人类疾病的关系密不可分。由于遗传背景、饮食、文化习惯和社会经济状况等多种因素的影响,人类肠道微生物群在世界人口中差异很大。人体内栖息着大量的细菌、古细菌、病毒和单细胞真核生物,它们与人体共同存在,对人类健康有重要影响。据统计,人类微生物含量多达 10^{14} 个细菌细胞,目前为止已经发现了超过 50 种细菌,但人类肠道微生物群仅由其中的拟杆菌和厚壁菌主导,变形菌、疣杆菌、放线菌、梭杆菌以较小的比例存在,形成一个极其复杂的微生态系统,在胃肠道内与人体共同存在,影响着人类健康^[8]。

通过对全世界人群的样本分析,发现了 1 952 种人体肠道菌,使得其谱系多样性增加 281%,扩展了已知的未培养肠道细菌的多样性,强调全世界不同人群肠道菌群的组成不同^[9]。为了进一步研究人体与肠道菌群的关系,Koenig JE 等^[10]对婴儿肠道微生物组装配进行了 2.5 年的案例研究,发现微生物

作者简介:李文俊, Email: 714915856@qq.com,

研究方向:老年心脑血管病。

通信作者:金醒昉, Email: Jinxf177@126.com。

基金项目:云南省肿瘤免疫防治重点实验室开放性课题资助项目

(编号:2017DG004-01)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1621.030.html>

(2020-05-08)

组的系统多样性随时间增加,食物摄入会导致拟杆菌的丰度持续增加、形成稳定的群落。多种因素的综合作用,使得不同种族人的肠道菌群也不相同,例如不同饮食习惯和生活环境导致了蒙古族人肠道独特的基因型^[11]。

人体肠道菌群的组成与健康 and 疾病密切相关,越来越多的研究报道了早期人肠道微生物群组成、发育影响人体健康状况,在婴儿肠道微生物群中,特别是双歧杆菌等关键微生物维持着机体的平衡^[12]。近年来,关于肠道菌群与疾病的研究层出不穷,其与糖尿病、高血压、脑梗死、肥胖、哮喘、抑郁症、肠道疾病等都有千丝万缕的联系。例如,通过改变肠道菌群的组成和肠道屏障功能可以控制糖尿病,成为治疗 2 型糖尿病的另一个新领域^[13],而粪便微生物群移植、益生菌和益生元的使用也将成为治疗糖尿病的新策略^[14];肠道菌群还可直接影响宿主血压,将高血压患者的粪便移植到无菌小鼠,观察到微生物群移植可使小鼠血压升高,说明肠道菌群的改变影响血压^[15],有研究显示通过饮食干预纠正肠道菌群失调是一种新的高血压营养治疗策略^[16],并且益生元和益生菌改变肠道菌群可降低高血压,改善慢性肾脏病症状^[17];通过肠道菌群可对肥胖进行干预^[18],动物实验发现早期干预气道微生物组可预防、治疗哮喘^[19];肠道菌群还可用作脑梗死的判断指标^[20],通过代谢、内分泌、免疫和神经通路向宿主传播细菌可影响抑郁症等各种精神障碍疾病^[21]。

近年来,国内外研究均证明心血管疾病与肠道菌群有密切关系,肠道菌群或许可在冠心病诊断、治疗、预防方面取得进一步突破,从而早期发现或减少冠心病的发生,减少心肌梗死发病率、死亡率,改善患者生活质量。因此,肠道菌群与冠心病的关系引起了国内外学者的关注。

2 肠道菌群与冠心病的关系

根据《中国卫生和计划生育统计年鉴(2017)》,2016 年中国城市和农村居民冠心病死亡率继续保持 2012 年以来的上升趋势,农村地区冠心病死亡率上升趋势明显,男性冠心病死亡率高于女性^[22]。

冠心病(coronary heart disease,CHD)患者肠道菌群的改变主要为拟杆菌和厚壁菌,其中拟杆菌比例降低、厚壁菌比例升高;肠道菌群通过增加益生菌、减少致病菌实现对 CHD 患者的保护作用。CHD 的发病率与肠道菌群的改变有关,肠道菌群的多样性和组成在 CHD 患者和健康对照之间不同,即 CHD 患者的拟杆菌门(56.12%)比例较低,而厚壁菌门比例较高(37.06%)^[23];从粪便样品中提取肠道菌群 DNA,发现 CHD 患者乳杆菌增加,而拟杆菌降低^[24];冠状动脉疾病(coronary artery disease,CAD)患者肠道菌群中肠杆菌科和链球菌属增加影响机体的健康状态^[25];拟杆菌有助于预防动脉粥样硬化^[26]。以下从肠道菌群在冠心病诊断、治疗、预后 3 个方面的作用进行综述。

2.1 诊断

目前诊断冠心病的金标准为冠状动脉造影,但其为有创操作,不能广泛应用于临床。研究发现肠道菌群是冠状动脉疾病的诊断标志物^[27],其代谢产物也起着重要作用。

通过临床病例研究 ST 抬高型心肌梗死(ST elevated myocardial infarction,STEMI)患者全身微生物组的微生物丰度和多样性,发现超过 12% 的 STEMI 患者血液中的细菌以肠道微生物群(乳杆菌、拟杆菌和链球菌)为主,肠道菌群移位与全身性炎症和不良心血管事件相关^[28]。目前发现的可以确诊冠心病肠道菌群种类的研究较少,而肠道菌群的代谢物三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide,TMAO)是近年来国内外研究的热点,其与冠状动脉疾病密切相关,正在成为心血管风险增加的新潜在危险因子及重要原因。肠道菌群将膳食胆碱和左旋肉碱转化为三甲胺,该代谢物在肝脏中进一步被氧化成 TMAO 并促进动脉粥样硬化形成、发展和促血栓形成,增强血栓形成潜力,可预测原发性和继发性心血管事件风险^[29]。同时,He Z 等^[30]研究发现 TMAO 可影响胆固醇代谢,导致胰岛素抵抗,促进血小板高聚集,增加血栓形成,促进血管炎症反应及直接导致动脉斑块形成等,降低 TMAO 水平可以治疗、预防动脉粥样硬化相关疾病,降低心脑血管疾病发病率。是否可通过监测冠心病患者的肠道菌群变化和 TMAO 水平来预测、诊断冠心病呢?有动物实验证实了肠道菌群和 TMAO 在调节血小板高反应性和血栓形成潜力中起着重要作用^[31],可用来预测急性冠状动脉综合征、外周动脉疾病,预测胸痛患者心血管事件发生的近期和长期风险,为疑似 ACS 患者的危险分层提供临床效用^[32-33]。目前并未发现 TMAO 是所有肠道菌群共同作用的结果,抑或与某类肠道菌群有直接关系,未来的研究应侧重于确定肠道微生物群的主要细化种类及其在冠心病中的确切作用,从而通过肠道特定菌群的移植或将其作为靶点来实现冠心病的治疗。

所以,可以通过检测肠道菌群和测定 TMAO 水平实现对冠心病的预测、诊断。怀疑患者有冠心病时,若能在冠状动脉造影检查之前实现冠心病的预测和诊断,将减少有创检查对患者造成的伤害。

2.2 治疗

通过调节肠道菌群(益生菌、抗生素、药物、含多酚类物质等)、粪便移植可实现对冠心病的治疗。心肌梗死(myocardial infarction,MI)后的心血管结果受肠道菌群转运到体循环影响,保护肠道屏障和消除肠道细菌移位可减少甚至预防 MI 后的心血管事件^[28]。调节肠道菌群作为冠心病的一种治疗新策略,可通过益生菌、益生元、药物等间接调节肠道菌群,也可通过粪便移植改变或影响患者肠道菌群,从而实现对冠心病的治疗。

2.2.1 调节肠道菌群 可通过益生菌、抗生素、药物、含多酚类物质等调节肠道菌群,从而实现对冠心病的治疗。肠道菌群的组成受生物活性分子如益生菌、益生元和多酚等影响,而肠道菌群的改变可影响冠心病的发生和发展。Shimizu Y^[34]发现益生菌或益生元通过影响营养物的吸收、微生物代谢物的产生调节免疫系统,通过破坏的黏膜屏障转移细菌、细菌产物来影响远端器官,影响肠道菌群的组成及多样性,对阿尔茨海默病、骨质疏松症、肌肉减少症、动脉粥样硬化性脑血管疾病和心血管疾病等产生有利影响,维持机体健康状况,为以上疾病的治疗提供远大前景。许多报道已经确定了某些益生菌菌株降低胆固醇和高血压的有益能力^[35]。血清中的高

胆固醇水平作为冠心病的主要危险因素,一些乳酸菌可以降低胆固醇,菌株 LP96 明显降低血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和肝脏 TC 和 TG 的水平,使血清高密度脂蛋白胆固醇水平增加,因此是具有潜在降胆固醇能力的有前景的益生菌^[36]。在糖尿病冠心病患者进行 12 周后维生素 D 和益生菌共同补充治疗后,患者胆固醇水平降低^[37];益生菌影响 LDL-C 水平^[38]。尽管已经提出了这些利用益生菌去除胆固醇的机制,但还需要进一步研究才能得到验证^[39],该研究组经 Meta 分析,得出益生菌补充剂可明显降低血清 TC 和 LDL-C,从而降低患冠心病的危险因素^[40]。同时益生菌预处理还可使脑梗死面积明显减少 52% ($P=0.001$)^[41]。可见,益生菌为冠心病治疗、预防提供一条新路径。

另一方面,研究显示茶叶可预防冠状动脉心脏疾病和癌症,生物医学研究揭示了茶叶中的活性成分是多酚,在其促进健康并降低主要慢性疾病(如心脏病和多种癌症)风险的机制中,茶多酚是强大的抗氧化剂,可降低胆固醇的氧化,降低患心脏病风险,改变肠道细菌菌群,抑制不良细菌生长,促进有益细菌的生长^[42]。同时,多酚可以促进有益细菌的生长和抑制病原菌,改变细菌酶活性从而影响肠上皮细胞的吸收和分泌,改变肠黏膜免疫系统,调节肠道微生态^[43]。病例对照研究发现壳聚糖寡糖通过增加肠道菌群中的益生菌来改善抗氧化能力和脂质,从而改善冠心病患者的症状^[44]。一项前瞻性单中心研究发现肠源性脂多糖可通过增加血小板活化而导致心房颤动中的主要不良心血管事件发病率^[45],而血管活性肠肽可通过减少 S100 β 蛋白过度表达来实现对脑缺血后的神经保护作用,减轻缺血大鼠的脑损伤^[46],而黄芩汤可通过调控 G 蛋白偶联受体 APJ 的内源性配体 Apelin-13、胃饥饿素、肥胖抑制素的体内表达和改变 CHD 患者的厚壁菌门和拟杆菌门两种细菌的构成改善 CHD^[47]。因此,可使用药物、含多酚类物质等实现对肠道菌群的调节,达到疾病治疗的目的。

2.2.2 粪便移植 粪便微生物群移植也称为粪便移植(fecal microbiota transplantation, FMT),是将来自健康供体的粪便放入另一个患者肠道的过程^[48]。通过 FMT 调节肠道菌群,可实现对冠心病的治疗。近年来,通过 FMT 恢复肠道微生态平衡来治疗不同疾病得到广泛关注,其最佳适应证是难治性和复发性梭状芽孢杆菌感染。但是粪便治疗疾病并不能被大众所接受,直至 1958 年美国科罗拉多大学医学院的外科医生 Eiseman B 等^[49]使用患者健康家属的大便制成粪水灌肠、重建平衡,使 4 例严重伪膜性小肠炎结肠炎的患者奇迹般地康复, FMT 才再一次被医学界广泛关注。有学者通过临床实验表明 FMT 是原发性梭状芽孢杆菌感染中抗生素治疗的替代方案,目前该研究组正在进行 3 期试验性微生物移植,未来可能作为梭状芽孢杆菌感染的主要治疗方法^[50]。近年来, FMT 对疾病治疗的相关研究逐渐增多。

2 名患者在脑血管疾病后出现全身多功能脏器衰竭、感染性休克和严重水样腹泻,且肠道菌群失调,在接受健康供体的 FMT 后症状好转,表明肠道微生物群屏障的恢复可以减轻感染并调节免疫反应,提出 FMT 可作为治疗微生物群

相关疾病的新疗法^[51]。虽然 FMT 的副作用有轻度和自限性腹部不适、痉挛、腹胀、腹泻,以及传播某些难以检测的疾病^[48]。但是, FMT 在疾病的治疗方面起着重要作用,影响、改变肠道微生物群可以减轻肥胖的神经系统并发症,作为治疗肥胖症的方法^[52]。通过将健康的供体微生物群转移到患者的微生物生态系统中可对人胃肠道微生物群进行操纵^[53]。虽然目前 FMT 治疗冠心病的国内外研究较少,相信在不久的将来, FMT 将成为新兴、有效的疾病治疗方法。

益生菌、抗生素、药物、FMT 等的合理应用将为冠心病的防治带来新的可能,肠道菌群与人体作为一个整体,经过与机体、外界环境、不同菌种的相互适应、相互影响、相互制约,共同维持机体的动态平衡。

2.3 预后

对肠道菌群代谢产物 TMAO 的监测可实现对冠心病预后的评估。目前尚未报道血浆 TMAO 预测稳定性冠状动脉疾病患者 5 年死亡率风险的能力, Senthong V 等^[54]检验了 TMAO 在稳定性冠状动脉疾病患者中的临床预后价值,通过 5 年随访研究发现血浆 TMAO 水平升高预示着稳定冠状动脉疾病患者的长期死亡率风险较高。血浆 TMAO 水平对外周动脉疾病患者危险分层的效用尚未见报道,该研究组要研究空腹血浆 TMAO 与全因死亡率(5 年)之间的关系,发现 TMAO 可预测外周动脉疾病患者的长期不良事件风险和预后价值^[53]。

研究发现小肠细菌过度生长是冠状动脉疾病的独立危险因素,小肠细菌过度生长患者的冠状动脉受累数量增加^[55]。越来越多的证据表明肠道菌群及其代谢产物在调节心血管疾病的发展中有关键作用,可通过测定患者肠道菌群和 TMAO 水平来评估冠心病预后及病情严重程度^[56]。同时, Schiattarella GG 等^[57]通过荟萃分析,系统地估计和量化 TMAO 血浆水平、死亡率和主要不良心血管和脑血管事件之间的关联,发现高 TMAO 血浆水平与全因死亡率增加相关,即剂量反应荟萃分析显示 TMAO 每增加 10 $\mu\text{mol/L}$,全因死亡率的相对风险增加 7.6%,在所有检查的亚组和所有受试者群体中, TMAO 和死亡率的持续存在关联,证明 TMAO 血浆水平与心血管风险和死亡率增加之间的正剂量依赖性关联。研究 400 名接受选择性冠状动脉造影的患者在 3 年随访期间空腹血浆 TMAO 水平与发生的主要不良心血管事件(死亡、心肌梗死或中风)之间的关系,发现使用抗生素后 TMAO 的血浆水平明显下降,而停用抗生素后再次升高,即通过影响肠道菌群而使血浆 TMAO 水平升高,产生不良心血管事件风险增加^[58]。

综上所述,根据 TMAO 与肠道菌群的关系可见,通过影响肠道菌群可改变 TMAO 水平,减少肠道微生物代谢和含有三甲胺的营养素(如胆碱或肉碱)可使 TMAO 减少,实现对动脉粥样硬化相关疾病的预防,降低心脑血管疾病发病率,对冠心病的诊断、治疗和降低其死亡率有着重要的作用。

但是,对于肠道菌群的研究,也曾有学者提出不同的意见,认为近几年来肠道菌群的研究过于热门,肠道菌群在疾病诊断、治疗、预后过程中的作用被夸大,但没有足够的证据支持。我们应该对其他领域进行深入学习,认识到肠道微生物组新兴领域研究的局限性,从这些知识中汲取经验,开发新的中枢神经系统疾病的治疗策略^[59]。基于人群的研究表明

TMAO与动脉粥样硬化的测量无关,TMAO 并没有增加早期动脉粥样硬化疾病风险^[60]。而 Jensen AB 等^[61]提出假设:若肠道微生物群参与动脉粥样硬化性心脑血管疾病(atherosclerotic cardio-cerebral vascular disease,CVD)的发展,全结肠切除术可能会降低 CVD 的长期风险,但是通过对没有 CVD 行全结肠切除术后存活 1 000 d 的患者研究发现,结肠切除术并未降低心血管疾病的风险,这些结果提示需再次评估肠道微生物群与 CVD 之间的关联。但该研究缺乏关于 CVD 危险因素的信息,并且缺乏关于手术前后肠道微生物群组成的信息,因此对于肠道菌群与心脑血管疾病的影响仍存在争议。可见,近年来国内外学者对肠道菌群的研究处于热门阶段,不可否认,肠道微生物组在促进或预防动脉粥样硬化性心血管疾病及其他相关疾病中起着重要作用^[25],但其具体机制仍需进一步研究。

3 展 望

通过更深入的研究,肠道菌群会成为干预冠心病的新靶点,但具体的发病机制还需要更深入的研究,继续挖掘对脑梗死有特殊影响的肠道菌群种类(包括有益菌、有害菌),以及益生菌群对其预防和治疗的作用将为冠心病提供新的诊断方法和治疗途径。目前仍有一些问题需要解决,如大多数研究是在小鼠、大鼠模型上进行,动物肠道菌群的种类、数量与人类存在差异,所得结果并不完全适用于人体。其次,目前已进行的临床研究仅鉴于宏观层面的研究,肠道菌群在冠心病诊断、治疗、预防方面还需进一步行基础实验、动物实验、临床实验结果的支持及深入研究。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Ascher S,Reinhardt C. The gut microbiota;an emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease[J]. Eur J Immunol,2018,48(4):564-575.
- [3] Liu J,An N,Ma C,et al. Correlation analysis of intestinal flora with hypertension[J]. Exp Ther Med,2018,16(3):2325-2330.
- [4] Rad AH,Abbasalizadeh S,Vazifekhan S,et al. The future of diabetes management by healthy probiotic microorganisms[J]. Curr Diabetes Rev,2017,13(6):582-589.
- [5] Horie M,Miura T,Hirakata S,et al. Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice[J]. Exp Anim,2017,66(4):405-416.
- [6] Alivisatos AP,Blaser MJ,Brodie EL,et al. Microbiome. A unified initiative to harness Earth's microbiomes[J]. Science,2015,350(6260):507-508.
- [7] Dubilier N,McFall-Ngai M,Zhao L. Microbiology:create a global microbiome effort[J]. Nature,2015,526(7575):631-634.
- [8] Sekirov I,Russell SL,Antunes LC,et al. Gut microbiota in health and disease[J]. Physiol Rev,2010,90(3):859-904.
- [9] Almeida A,Mitchell AL,Boland M,et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota[J]. Nature,2019,568(7753):499-504.
- [10] Koenig JE,Spor A,Scafone N,et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108(S 1):4578-4585.
- [11] Liu W,Zhang J,Wu C,et al. Unique features of ethnic mongolian gut microbiome revealed by metagenomic analysis[J]. Sci Rep,2016,6:34826.
- [12] Milani C,Duranti S,Bottacini F,et al. The first microbial colonizers of the human gut;composition,activities,and health implications of the infant gut microbiota[J]. Microbiol Mol Biol Rev,2017,81(4):e00036-17.
- [13] Pasini E,Corsetti G,Assanelli D,et al. Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes[J]. Minerva Med,2019,110(1):3-11.
- [14] He C,Shan Y,Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes[J]. Nutr Res,2015,35(5):361-367.
- [15] Li J,Zhao F,Wang Y,et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. Microbiome,2017,5(1):14.
- [16] Yang T,Santisteban MM,Rodriguez V,et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. Hypertension,2015,65(6):1331-1340.
- [17] Antza C,Stabouli S,Kotsis V. Gut microbiota in kidney disease and hypertension[J]. Pharmacol Res,2018,130:198-203.
- [18] Liu R,Hong J,Xu X,et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. Nat Med,2017,23(7):859-868.
- [19] Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients:a target for prevention and treatment[J]. J Allergy Clin Immunol,2017,139(4):1071-1081.
- [20] Wang W,Li X,Yao X,et al. The characteristics analysis of intestinal microecology on cerebral infarction patients and its correlation with apolipoprotein E[J]. Medicine(Baltimore),2018,97(41):e12805.
- [21] Knudsen JK,Jensen ZF,Christensen AH,et al. Gut microbiota and depressive symptoms[J]. Ugeskr Laeger,2017,179(47):11160854.
- [22] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴 2017[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2017.
- [23] Cui L,Zhao T,Hu H,et al. Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing[J]. Biomed Res Int,2017,2017:3796359.
- [24] Emoto T,Yamashita T,Sasaki N,et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients;a possible link between gut microbiota and coronary artery disease[J]. J Atheroscler Thromb,2016,23(8):908-921.
- [25] Jie Z,Xia H,Zhong SL,et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nat Commun,2017,8(1):845.
- [26] Yamashita T,Emoto T,Sasaki N,et al. Gut microbiota and coronary artery disease[J]. Int Heart J,2016,57(6):663-671.
- [27] Emoto T,Yamashita T,Kobayashi T,et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism;gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease[J]. Heart Vessels,2017,32(1):39-46.
- [28] 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(1):66.

- [29] Nie J, Xie L, Zhao BX, et al. Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2021–2028.
- [30] He Z, Chen ZY. What are missing parts in the research story of trimethylamine-N-oxide(TMAO)?[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(26): 5227–5228.
- [31] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111–124.
- [32] Li XS, Obeid S, Klingenberg R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 814–824.
- [33] Senthong V, Wang Z, Fan Y, et al. Trimethylamine N-oxide and mortality risk in patients with peripheral artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004237.
- [34] Shimizu Y. Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(42): 4750–4758.
- [35] Ettinger G, MacDonald K, Reid G, et al. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(6): 719–728.
- [36] Liu Y, Zhao F, Liu J, et al. Selection of cholesterol-lowering lactic acid bacteria and its effects on rats fed with high-cholesterol diet[J]. *Curr Microbiol*, 2017, 74(5): 623–631.
- [37] Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, et al. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84(Pt A): 50–55.
- [38] DiRienzo DB. Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets[J]. *Nutr Rev*, 2014, 72(1): 18–29.
- [39] Sharma S, Puri S, Kurpad AV. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: a review of *in vitro* and *in vivo* findings[J]. *Altern Ther Health Med*, 2018, 24(2): 36–43.
- [40] Sharma S, Kurpad AV, Puri S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: a meta-analysis[J]. *Indian J Public Health*, 2016, 60(4): 280–286.
- [41] Akhoundzadeh K, Vakili A, Shadnough M, et al. Effects of the oral ingestion of probiotics on brain damage in a transient model of focal cerebral ischemia in mice[J]. *Iran J Med Sci*, 2018, 43(1): 32–40.
- [42] Weisburger JH. Prevention of coronary heart disease and cancer by tea, a review[J]. *Environ Health Prev Med*, 2003, 7(6): 283–288.
- [43] Lin S, Wang Z, Lam KL, et al. Role of intestinal microecology in the regulation of energy metabolism by dietary polyphenols and their metabolites[J]. *Food Nutr Res*, 2019, 2: 63.
- [44] Jiang T, Xing X, Zhang L, et al. Chitosan oligosaccharides show protective effects in coronary heart disease by improving antioxidant capacity via the increase in intestinal probiotics[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7658052.
- [45] Pastori D, Carnevale R, Nocella C, et al. Gut-derived serum lipopolysaccharide is associated with enhanced risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation: effect of adherence to mediterranean diet[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005784.
- [46] Yang J, Song TB, Zhao ZH, et al. Vasoactive intestinal peptide protects against ischemic brain damage induced by focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2011, 1398: 94–101.
- [47] 程 艳, 王 浩, 陈文静, 等. 黄芩汤基于调控 Apelin-13、Ghrelin、Obestatin 的表达及肠道菌群构成改善冠心病机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9): 2089–2092, 2308.
- [48] Gupta A, Khanna S. Fecal microbiota transplantation[J]. *JAMA*, 2017, 318(1): 102.
- [49] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. *Surgery*, 1958, 44(5): 854–859.
- [50] Juul FE, Carborg K, Bretthauer M, et al. Fecal microbiota transplantation for primary clostridium difficile Infection[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2535–2536.
- [51] Wei Y, Yang J, Wang J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 332.
- [52] Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(7): 607–615.
- [53] Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy[J]. *Hormones (Athens, Greece)*, 2017, 16(3): 223–234.
- [54] Senthong V, Wang Z, Li XS, et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6): e002816.
- [55] Fialho A, Fialho A, Kochhar G, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth by glucose breath test and coronary artery disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(2): 412–421.
- [56] Lacroix S, Cantin J, Nigam A. Contemporary issues regarding nutrition in cardiovascular rehabilitation[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2017, 60(1): 36–42.
- [57] Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(39): 2948–2956.
- [58] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575–1584.
- [59] Winek K, Meisel A, Dirnagl U. Gut microbiota impact on stroke outcome: fact or fact?[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(5): 891–898.
- [60] Meyer KA, Benton TZ, Bennett BJ, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and coronary artery calcium in the coronary artery risk development in young adults study (CARDIA)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e003970.
- [61] Jensen AB, Ajslev TA, Brunak S, et al. Long-term risk of cardiovascular and cerebrovascular disease after removal of the colonic microbiota by colectomy: a cohort study based on the Danish National Patient Register from 1996 to 2014[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e008702.

(责任编辑:唐秋姗)