

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.034

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.034>

肠道菌群及其代谢产物靶向治疗心力衰竭的研究进展

陈宁宁 综述 郝宁, 丁晓彤, 王姝 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 心力衰竭是心血管疾病的终末期, 是现今全球发病率和病死率的主要原因。越来越多的研究表明: 肠道菌群失调及肠道菌群代谢产物与心力衰竭的发生发展之间存在着显著相关性, 因此针对肠道菌群及其代谢产物的靶向治疗有望成为改善心力衰竭的新的治疗策略。现就肠道菌群及其代谢产物在心力衰竭中的作用以及靶向治疗心力衰竭的研究进展作一综述。

[关键词] 肠道菌群; 肠道菌群代谢产物; 心力衰竭; 靶向治疗

Research progress in the treatment of heart failure by targeting intestinal flora and its metabolites

CHEN Ningning, HAO Ning, DING Xiaotong, WANG Shu

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Heart failure is the end stage of cardiovascular disease and the leading cause of morbidity and mortality worldwide today. More and more studies have shown that there is a significant correlation between the imbalance of intestinal flora and intestinal flora and the occurrence and development of heart failure. Therefore, targeted therapy for intestinal flora and its metabolites are expected to become a new treatment strategy to improve heart failure. This article reviews the role of intestinal flora and its metabolites in heart failure and the research progress of targeted therapy for heart failure.

Keywords intestinal flora; metabolites of intestinal flora; heart failure; targeted therapy

随着世界人口生存年龄的增长和心血管疾病患者生存率的提高, 心力衰竭(以下简称心衰)已然成为当今世界患病率、住院率及病死率的主要原因。当前, 心衰被广泛认可的致病机制是由于神经内分泌系统的激活导致病理性心肌重塑, 从而导致其发生发展。尽管医疗水平在不断

提升, 但是心衰患者的再入院率及病死率仍然居高不下, 并且心衰患者的生活质量较低, 长期用药给患者带来较为沉重的经济负担, 已然成为当今全球性公共健康卫生难题。因此, 探索心衰潜在的致病机制及发现新的治疗靶点就显得尤为重要。近年来, 越来越多的研究^[1]报道了肠道菌群失

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-03

通信作者 (Corresponding author): 王姝, Email: lssw830@163.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省博士后科研启动基金 (LBH-Q17128)。This work was supported by the Heilongjiang Postdoctoral Science Foundation, China (LBH-Q17128).

调与心衰的发生、发展之间存在显著相关性。肠道菌群失调在促进心衰进展中的作用得到了广泛关注及研究,经典的学说包括肠壁血流低灌注、肠道屏障功能受损、细菌及内毒素移位。越来越多的证据表明肠道菌群的代谢产物,包括短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)和胆汁酸(bile acid, BA)通过影响多种代谢途径参与心衰的进展^[2]。近年来,越来越多的研究表明饮食、药物(抗生素)、益生菌和粪便微生物群移植(faecal microbiota transplant, FMT)可改变肠道菌群组分,为治疗心衰提供新的治疗思路^[3]。在这篇综述中,我们将探讨肠道菌群及其代谢产物在心衰发生和发展中的作用以及针对肠道菌群及其代谢产物靶向治疗心衰的研究进展。

1 心衰

心衰是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和/或射血功能受损,心排量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和/或体循环淤血,器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征,主要表现为呼吸困难、体力活动受限和体液潴留。慢性心衰是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因,同时也是心血管疾病领域面临的重大挑战。目前心衰的发病机制主要是:1)Frank-Starling机制;2)神经体液机制;3)心室重塑。

2 肠道菌群

肠道菌群是由寄居在人类肠道的多种肠道微生物组成的一个比较复杂的生态系统。人体肠道内有约100万亿个微生物,其中以细菌为主,其数量远远超过人体细胞。近年来,研究人员对肠道菌群的结构和组成进行分析得出:在健康成年人肠道菌群中厚壁菌门和拟杆菌门占优势,占肠道菌群总数的90%以上,放线菌门、变形菌门和疣微菌门次之^[4]。

在人类进化过程中,肠道菌群与宿主形成了互利共生的关系,宿主为肠道菌群提供了适宜的生存环境,而肠道菌群又通过调节机体营养物质的消化以及宿主能量代谢、炎症和激素分泌维持宿主内环境的平衡^[5]。肠道菌群的动态平衡对维持人类健康、形成黏膜免疫屏障以及防止病原菌定植至关重要。不合适的饮食、环境因素及抗生素使用可引起肠道菌群失衡,导致肠道菌群多样

性、组成及功能发生改变,即肠道菌群失调。越来越多的证据^[6]表明:肠道菌群失调会导致致病性微生物的异常优势超过非致病性微生物及诱导条件性致病病原微生物致病,进而引起机体炎症及代谢紊乱,影响各种慢性疾病的进展和发病机制,其中包括心衰。

3 肠道菌群与心衰

目前的研究已经总结了肠道菌群与心衰之间相互作用的三种关系。首先,肠道菌群的失调会导致心衰并促进其进展。其次,肠道菌群的代谢产物也参与心衰的致病机制。最后,心衰本身的症状和病理生理学特点亦可导致肠道菌群的失调及有毒代谢物和病原菌的积聚^[3,7]。

3.1 肠道菌群失调与心衰之间的相互作用

基于对肠道菌群与心衰相互作用的研究,研究人员提出了“肠道假说”^[8]。该假说指出心衰患者的心脏泵功能受损,心输出量减少,进而导致组织低灌注及组织充血。这种组织血流灌注减少及充血可导致肠道缺血和/或水肿,使得肠壁增厚及肠上皮细胞绒毛末端缺氧造成肠上皮细胞损害^[9],故而肠道屏障功能受损及肠道通透性增加,肠道细菌及其产生的内毒素(如脂多糖)会通过受损的肠黏膜从肠腔进入血液循环,引起肠道细菌移位及内毒素血症,启动信号转导通路,导致信号级联通过瀑布效应增加炎症因子(肿瘤坏死因子、白细胞介素、C反应蛋白等)的产生及释放,使得炎症反应增强以及出现氧化应激,进而抑制心肌收缩、促进心肌纤维化、促进心肌细胞凋亡和坏死、诱导心衰的发生与进展^[7,10]。

有研究^[11-12]表明:心衰患者存在肠道菌群失调,其中可表现为肠道菌群的多样性降低,肠道菌群的丰度发生改变。Pasini等^[11]的研究证明:在心衰患者的粪便中,弯曲杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、耶尔森菌和念珠菌等致病菌的数量增加,而双歧杆菌、乳酸菌等有益菌的数量减少。还有研究^[13-14]表明:心衰患者中生成具有在肠黏膜发挥局部抗炎作用的丁酸盐(保护性代谢产物)的细菌减少,而生成TMAO(有害性代谢产物)的细菌增多。由此可见,心衰的发生和发展可能与有益菌的减少和致病菌的增加有关,亦可能与产生SCFA的细菌数量减少和产生TMAO的细菌数量增多有关,具体机制仍需要深入研究。

3.2 肠道菌群的代谢产物与心衰

3.2.1 SCFA

SCFA是在肠道中由肠道细菌发酵复杂碳水化合物和不可消化膳食纤维而产生的肠道菌群代谢产物, 其中最为丰富的是乙酸、丙酸和丁酸^[15]。SCFA主要通过门静脉进入血液循环^[5], 其可以通过与受体结合为肠上皮细胞提供能量, 也可以作为信号分子参与机体代谢、免疫反应及抗炎作用来调节多种宿主生理功能^[3]。这些受体包括G-蛋白偶联受体(G-protein-coupled-receptors, GPCRs), 如GPR41、GPR43、GPR109A以及血管嗅觉受体78(vascular olfactory receptor 78, Olfr78)等^[16]。SCFA可通过抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)调节基因表达以使得Treg细胞的数量增加并增强其功能发挥抗炎作用^[17]。SCFA还可调节宿主血压, SCFA可与Olfr78结合升高血压, 亦可与GPR41结合降低血压^[18]。此外, SCFA亦可通过诱导CX3CR1+单核细胞在心肌梗死周围区域的浸润以促进梗死后的心肌修复^[19]。有临床研究^[20-21]证实, 在高血压性心衰的实验模型中, 膳食纤维的摄入不仅增加了产生SCFA的细菌的数量, 而且还减少了心肌纤维化和心肌肥厚, 进而改善心脏功能。总之, SCFA通过多种机制参与机体生理功能, 有望改善心衰的发生和发展, 故而亦成为当前治疗心衰新的研究热点。

3.2.2 TMAO

TMAO是由肠道菌群(主要是TMA裂解酶)将富含胆碱、磷脂酰胆碱和左旋肉碱的食物代谢产生三甲胺(trimethylamine, TMA), 然后TMA经门静脉入肝并在肝脏中黄素单加氧酶(flavin monooxygenases, FMO; 主要是FMO₃)的氧化作用下产生的又一重要的肠道代谢产物^[22]。与无心衰患者相比, 心衰患者的TMAO水平更高, 且与心衰的严重程度直接相关, 与心衰患者的不良结局直接相关^[23]。动物实验、临床研究、机制研究等^[22]表明TMAO水平升高可导致泡沫细胞聚集, 促进动脉粥样硬化斑块的形成。TMAO可以通过刺激依赖性钙信号促进Ca²⁺释放来增强血小板对多种不同激动剂(ADP、凝血酶和胶原)的反应性, 引起血小板聚集增加^[24]。TMAO还可加重心肌肥厚和心肌纤维化, 导致恶性心室重构^[25]。这些研究都表明TMAO可以通过增加动脉粥样硬化、血栓形成及促使心肌重构来促进心衰的发展。同时, 临床试验研究^[26]发现, 应用抗生素干预可减少TMAO合成, 进而减轻心肌肥厚和心肌纤维化。然而, 心衰患者TMAO水平升高的机制以及TMAO在心血管

疾病的作用机制仍有待进一步探索, 通过药物干预降低TMAO水平是否可以改善心衰仍需要大量的临床研究来证实。

3.2.3 BA

BA是另一类重要的肠道菌群代谢产物。初级BA是在肝脏中由胆固醇氧化合成的。大部分的BA在肠道内被重新吸收经门静脉入肝。然而, 未吸收的BA经肠道菌群的作用代谢产生次级BA, 这些次级BA也进入肠肝循环, 作为信号分子通过法尼醇X受体(the farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体1(G-protein coupled bile acid receptor 1, TGR5)介导发挥作用^[27-28]。有研究^[29]表明: 与对照组相比, 心衰患者的血清中初级BA的水平降低, 次级BA与初级BA的比率增加, 但这种增加的比率与心衰患者的生存率之间有无关联还需要大量的实验数据加以研究。进一步的研究^[30]推测, FXR的激活可导致BA比率失衡, 通过抑制核因子(NF- κ b)减轻炎症反应, 改善心肌功能。FXR的激活可刺激心肌细胞凋亡, 产生心肌毒性作用^[31]。通过药物抑制或基因消融FXR可减少心肌细胞凋亡, 改善心肌功能。TGR5的激活可改善心衰动物模型的心室重构^[32]。到目前为止, BA在心衰发病中所起到的作用尚不完全清楚, 因此, 探索BA对心衰的影响成为一个新的研究热点, TGR5激动剂和FXR可能成为心衰治疗新的干预途径。

4 治疗

探索肠道菌群及其代谢产物与心衰之间相互作用机制, 探索肠道菌群的改善及干预成为改善心衰的新的靶点, 现也成为当下的研究热点, 主要包括饮食干预、药物(抗生素)干预、益生菌干预及FMT干预。

4.1 饮食干预

对肠道的一个巨大的环境暴露因素是我们的饮食, 因此, 采用平衡饮食是改善肠道菌群最安全、有效的途径。如前所述, 人体所摄取的营养物质会在肠道内消化以及吸收, 并会在肠道菌群的作用下产生肠道代谢产物(如调节机体代谢、免疫反应及抗炎作用的SCFA和增加动脉粥样硬化、血栓形成及促进心肌重构的TMAO)参与心衰的发生与发展。故而, 通过调整饮食, 以增加SCFA的产生和减少TMAO的生成, 有望改善心衰的症状。

如前所述, 富含胆碱、磷脂酰胆碱和左旋肉碱的食物经代谢及氧化可产生TMA和TMAO。故

而, 少食富含上述物质的鸡蛋、肝、红肉、家禽和鱼类等食物可能使TMAO的产生减少, 从而改善心脏功能, 延缓心衰进展。有研究证明, 在葡萄和浆果中提取的白藜芦醇, 可抑制TMA的产生进而减轻TMAO对心脏结构和功能的影响^[33]。有临床研究证明, Marques等^[20]给予心衰小鼠高纤维饮食或添加醋酸盐饮食干预, 可致使SCFA水平升高, 进而使血压水平得到有效控制, 并减轻心肌肥厚及心肌纤维化, 改善心脏功能。因此, 调整饮食对延缓心衰的进展是至关重要的。地中海饮食: 富含水果、蔬菜、豆类、全谷类以及低红肉的饮食结构有利于延缓心脏衰竭的进展^[34]。相反, 西方饮食: 富含饱和脂肪酸、动物蛋白以及低纤维的饮食结构显然会增加心衰的风险^[35]。

总的来说, 通过饮食干预对肠道菌群产生积极影响, 是预防和改善心衰最安全、健康的方式。

4.2 抗生素干预

应用抗生素干预是临床上调节肠道菌群最有效和最常用的实验策略之一。现有的研究^[36]表明: 与未经治疗的大鼠相比, 口服万古霉素治疗后的鼠的心肌梗死面积较小。利福昔明通过杀菌、抑菌及抗炎作用促进双歧杆菌和乳酸杆菌等肠道有益菌的生长^[33]。多黏菌素B和妥布霉素可降低体内IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子的水平^[37]。但是, 其对于改善心衰的效果尚有待商榷, 而且, 抗生素的不当使用会导致肠道菌群失调, 也会使病原体产生耐药性, 引起各种不良反应, 故而成为抗生素临床应用的局限性。正因如此, 在应用抗生素的过程中需要权衡利与弊。

4.3 益生菌干预

益生菌是一类与宿主互利共生、有利于宿主健康的肠道生理细菌。常见的益生菌包括乳酸杆菌、双歧杆菌、乳球菌^[38]。益生菌可以在肠道繁殖, 阻止致病菌的黏附定植, 调节肠道菌群紊乱, 改善肠道炎症反应。益生菌在改变肠道微生态方面的应用已成为预防和治疗心血管疾病的新目标。最近的研究^[39]发现: 在冠状动脉闭塞6周的大鼠急性心肌梗死模型中, 给予鼠李糖乳杆菌GR-1治疗后可以显著改善左心室肥厚, 提高左心室射血分数。在自发性高血压的大鼠模型中, 益生菌可以减少心肌细胞的凋亡, 改善心室重塑^[40]。一项随机、双盲对照研究^[41]中, 给予心衰患者布拉氏酵母菌治疗后其左心室射血分数提高。有研究^[39]证实, 益生菌可通过降低瘦素水平来减轻心肌肥厚

和心肌重塑, 延缓心衰的发生, 增加射血分数。但具体的机制仍需要进一步探索。与抗生素干预的局限性相较, 益生菌干预就显现出它的优势。探索益生菌干预在改善肠道菌群后改善心衰的潜在机制, 成为当前一项可行性研究, 这也将为改善心衰提供新的治疗思路。

4.4 FMT

FMT是指将健康人粪便中的功能性细菌移植到患者的胃肠道, 从而改善肠道菌群的结构和组成, 可以恢复肠道菌群失调, 重建肠道菌群的正常功能。目前, FMT主要用于治疗胃肠道疾病, 如艰难梭菌感染和炎症性肠病^[3], 但是FMT在其他疾病中的治疗作用尚不明确。对于心衰患者, 通过移植有益菌、低产量的TMAO肠道菌群、高产量的SCFA肠道菌群形成改善心衰的肠道菌群结构还是有可能的, FMT能否通过恢复肠道菌群的多样性及功能进而改善心衰仍需要进行大量的实验及临床研究。最近的一项研究^[42]表明: 在用抗生素预处理的小鼠中, FMT比益生菌更能有效地恢复肠道菌群。但是, FMT也有可能将未知的细菌和病毒移植给受者, 故而使得FMT的应用受到相应的限制。所以, 在应用FMT治疗疾病时也要平衡其利与弊。

5 结语

总之, 越来越多的研究证据表明肠道菌群失调及肠道菌群代谢产物与心衰的发生和发展相关, 尤其是在心衰患者中发现产生SCFA的细菌数量减少和产生TMAO的细菌数量增多。通过改善肠道菌群失调, 优化肠道菌群使得产生SCFA的细菌数量增多和产生TMAO的细菌数量减少的针对肠道菌群及其代谢产物的靶向治疗(包括饮食、抗生素、益生菌及FMT)有望成为改善心衰的新的治疗策略。虽然, 这些治疗措施各有利弊, 但是, 它们治疗潜力仍有待我们发掘。在未来, 我们将进行更多的动物及临床实验进一步了解肠道菌群及其代谢产物在心衰中的作用以及靶向治疗的可行性和安全性, 更好地促进心衰诊断和治疗的发展。

参考文献

1. Kitai T, Tang WHW. Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(1): 85-91.

2. Smolinska A, Tedjo DI, Blanchet L, et al. Volatile metabolites in breath strongly correlate with gut microbiome in CD patients[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1025: 1-11.
3. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1183-1196.
4. Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core[J]. *Environ Microbiol*, 2009, 11(10): 2574-2584.
5. Li L, Ma L, Fu P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and kidney diseases[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3531-3542.
6. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): 859.
7. Zabell A, Tang WHW. Targeting the microbiome in heart failure[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(4): 27.
8. Nagatomo Y, Tang WHW. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(12): 973-980.
9. Kamo T, Akazawa H, Suzuki J, et al. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure[J]. *Korean Circ J*, 2017, 47(5): 663-669.
10. Mayerhofer CCK, Awoyemi AO, Moscovitch SD, et al. Design of the gut heart-targeting gut microbiota to treat failure-trial: a Phase II, randomized clinical trial[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(5): 977-984.
11. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(3): 220-227.
12. Kerley CP. Dietary patterns and components to prevent and treat heart failure: a comprehensive review of human studies[J]. *Nutr Res Rev*, 2019, 32(1): 1-27.
13. Kummén M, Mayerhofer CCK, Vestad B, et al. Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(10): 1184-1186.
14. Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 635.
15. Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, et al. Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 572-580.
16. Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 25.
17. Huang J, Wang L, Dahiya S, et al. Histone/protein deacetylase 11 targeting promotes Foxp3+ Treg function[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8626.
18. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(2): 202-207.
19. Tang TWH, Chen HC, Chen CY, et al. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair[J]. *Circulation*, 2019, 139(5): 647-659.
20. 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.
21. Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1393-1403.
22. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
23. Salzano A, Cassambai S, Yazaki Y, et al. The gut axis involvement in heart failure: focus on trimethylamine N-oxide[J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1): 23-31.
24. 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.
25. Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3): 346-357.
26. Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, et al. Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure[J]. *Circ J*, 2018, 83(1): 182-192.
27. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 147-191.
28. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50.
29. 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): 666-671.
30. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 137-154.
31. Gao J, Liu X, Wang B, et al. Farnesoid X receptor deletion improves cardiac function, structure and remodeling following myocardial infarction in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 673-679.
32. 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.
33. Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO

- synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. *mBio*, 2016, 7(2): e02210-e02215.
34. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, et al. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99(1): 172-180.
 35. Battson ML, Lee DM, Jarrell DK, et al. Suppression of gut dysbiosis reverses Western diet-induced vascular dysfunction[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 314(5): E468-E477.
 36. 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.
 37. Conraads VM, Jorens PG, Clerck LSD, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(4): 483-491.
 38. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 1021.
 39. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat[J]. *Circ Heart fail*, 2014, 7(3): 491-499.
 40. Lin PP, Hsieh YM, Kuo WW, et al. Probiotic-fermented purple sweet potato yogurt activates compensatory IGF-IR/PI3K/Akt survival pathways and attenuates cardiac apoptosis in the hearts of spontaneously hypertensive rats[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(6): 1319-1328.
 41. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HCC, et al. Probiotic therapy with *saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 348-350.
 42. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT[J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1406-1423.

本文引用: 陈宁宁, 郝宁, 丁晓彤, 王姝. 肠道菌群及其代谢产物靶向治疗心力衰竭的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1679-1684. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.034

Cite this article as: CHEN Ningning, HAO Ning, DING Xiaotong, WANG Shu. Research progress in the treatment of heart failure by targeting intestinal flora and its metabolites[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(7): 1679-1684. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.034