

## 肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来

黄源春, 谭学瑞

黄源春, 汕头大学医学院第一附属医院检验科 广东省汕头市 515041

谭学瑞, 汕头大学医学院第一附属医院心血管内科 广东省汕头市 515041

谭学瑞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事心血管疾病基础与临床方面的研究。

基金项目: 广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目子课题基金资助项目, No. 2015048.

作者贡献分布: 黄源春负责课题及论文撰写; 谭学瑞负责课题设计与指导论文校稿。

通讯作者: 谭学瑞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 515041, 广东省汕头市市长平路57号, 汕头大学医学院第一附属医院心血管内科. [tanxuerui@vip.sina.com](mailto:tanxuerui@vip.sina.com)

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-06-29

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2017-01-08

### Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future

Yuan-Chun Huang, Xue-Rui Tan

Yuan-Chun Huang, Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Xue-Rui Tan, Department of Vasculocardiology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Guangdong Provincial High-level University Key Discipline Construction Fund for “Research and Control of Infectious Diseases”, No. 2015048.

Correspondence to: Xue-Rui Tan, Professor, Chief Physician, Department of Vasculocardiology, the First

Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 57 Changping Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. [tanxuerui@vip.sina.com](mailto:tanxuerui@vip.sina.com)

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-06-29

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2017-01-08

### Abstract

It has been demonstrated that gut microbiota, such as microbiota component, specific flora, and category changes, is highly associated with different diseases. This review systematically describes the association between the dysbiosis of gut microbiota and specific cardiovascular diseases, *e.g.*, hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. In addition, we discuss the category changes in gut microbiota found in these diseases and the possible pathogenic mechanisms. Gut dysbiosis may be one of the causes of cardiovascular diseases. Antibiotics and probiotics have a positive effect on blood pressure, and probiotics also work in hyperlipemia. Drugs altering the metabolic activity of gut microbiota can decrease the level of trimethylamine N-oxide and thus lower blood pressure. In addition, it has been found that the Mediterranean-style diet can prevent cardiovascular diseases. Therefore, regulation of gut microbiota might be a potential therapy for cardiovascular diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Hypertension; Atherosclerosis; Trimethylamine N-oxide; Myocardial

### 背景资料

人体的微生态变化涉及各个器官和组织, 包括大脑、肠道、肝脏、血管、脂肪等。肠道微生物的组成、基因丰度、特异性菌种或菌群的变化与各类疾病如代谢性疾病、心脑血管疾病等疾病的发生有密切的相关性。目前对肠道菌群与胃肠道疾病、肿瘤和代谢性疾病的研究较多, 对他与心血管疾病的关联性研究尤其是致病机制方面的研究尚不是太成熟。

### 同行评议者

王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心

## ■ 研究前沿

肠道菌群失调与心血管疾病相关, 调控肠道菌群来预防和治疗心血管疾病成为可能, 如应用抗生素降脂; 益生菌调节血脂、胆固醇和降低血压; 采用干扰肠道菌群代谢活性的药物, 降低氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)水平来防治心血管疾病; 通过地中海式饮食预防心血管疾病。

infarction; Heart failure; Cardiovascular disease; Association; Antibiotics; Probiotics

Huang YC, Tan XR. Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 31-42 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/31.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.31>

## 摘要

肠道菌群组成、特异性菌种或菌群的变化与各类疾病的发生有密切的相关性。本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 肠道菌群的种类变化和可能的致病机制, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一。调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗新靶点, 如应用抗生素降低血压、益生菌调节高脂血症和降压; 采用干扰肠道菌群代谢活性的药物, 如降低氧化三甲胺水平来防治心血管疾病, 通过地中海式饮食来预防心血管疾病。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 高血压; 动脉粥样硬化; 心肌梗塞; 氧化三甲胺; 心力衰竭; 心血管疾病; 相关性; 抗生素; 益生菌

**核心提要:** 人类肠道菌群是一个复杂的群落, 具有多种重要的功能。肠道菌群的构成、基因丰度、特异性菌种或菌群的变化与心血管疾病等的发生和发展有密切的相关性。调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗靶点。

黄源春, 谭学瑞. 肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 31-42 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/31.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.31>

## 0 引言

人类肠道菌群是一个复杂的群落, 据估计, 人体肠道菌群可包括500-1000种细菌。种类虽多, 但各种细菌的数量差别却很悬殊: 占总数数量99%以上的细菌是由其中30-40种细菌构成的, 其他多种细菌则只占到很小的比例<sup>[1]</sup>。肠道菌群在免疫和防御、消化和代谢、炎症和细胞增殖中起到重要作用, 不仅跟肠道上皮细胞通信, 还能与远端器官、机体其他系统相互作用

用<sup>[2,3]</sup>。据估算, 一个正常成人体内, 肠道细菌总重量可达1.0-1.5 kg, 包含的细菌数量达到10<sup>14</sup>个<sup>[4]</sup>。肠道基因组所包含的基因多达数百万, 是人类基因组的100倍之多, 其中包含多个与物质代谢、免疫、信号相关的基因群体<sup>[5]</sup>。他们除了能够影响体质量和消化能力, 抵御感染和自身免疫疾病的患病风险, 还与多种疾病存在相关性, 如炎症性肠病、糖尿病、肥胖、胃肠道癌症、肝硬化、高尿酸血症、自身免疫性疾病、过敏性疾病等<sup>[6-11]</sup>。健康的肠道菌群被视为机体健康的一个重要确定因素, 肠道菌群构成的改变和菌群失调与健康状况的改变有关。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)自2008年起就陆续投入了150亿美元进行人体微生物研究工程, 对呼吸道、皮肤、泌尿道、胃肠道、阴道的菌群进行了详尽的种群研究<sup>[12]</sup>。自美国NIH人体微生态计划和欧盟肠道微生态计划启动以来, 肠道菌群倍受人们关注, 已成为国际上的研究热点。目前, 国际上很多国家相继启动了人类微生物组计划, 其中包括加拿大、澳大利亚、法国、朝鲜、爱尔兰等<sup>[13]</sup>。

随着分子生物学实验技术的日益完善, 多种技术在肠道菌群研究方面已开展应用, 如荧光原位杂交、基于聚合酶链式反应的变性梯度凝胶电泳(polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE)技术、实时荧光定量PCR技术、基因芯片技术及测序技术等, 能更全面、更精确地分析肠道菌群, 为此领域的研究带来新的革命性的飞跃, 尤其是新一代测序技术和宏基因组研究的发展, 极大地推动了肠道微生物组学的研究<sup>[14]</sup>。

心血管疾病的发病率和死亡率在全球一直呈上升趋势, 严重危害人类的健康。我国心血管发病形势严峻, 据《中国心血管病报告2013》报道, 中国心血管病患病率处于持续上升阶段, 目前估计全国有心血管病患者2.9亿, 其中高血压2.7亿, 心肌梗塞250万人, 心力衰竭450万人, 每5个成人中有1例患心血管病<sup>[15]</sup>。中国30%的人存在≥3个心血管危险因素, 即近4亿人口同时存在≥3个的心血管危险因素<sup>[16]</sup>。如何早期预防和治疗心血管疾病, 寻找药物作用的有效靶点, 开辟新的治疗途径, 成为此领域的研究热点。近年来关于肠道菌群与疾病的

相关性研究不断涌现, 肠道菌群在人类健康中的作用也越来越得到人们关注. 研究表明, 肠道菌群与心血管疾病具有一定相关性, 通过干扰肠道细菌来预防心脏病, 调控肠道菌群有望成为治疗心血管疾病的新兴疗法.

由于肠道菌群具有多种功能, 大量学者已致力于对肠道菌群进行更深入的研究. 微生物的传统研究手段是利用体外培养和分离培养, 分析单独菌株或菌群的生理功能. 但是很多种类的肠道菌群只能在人体内生存而不能被体外培养, 因此传统手段对肠道菌群如此复杂的结构显得捉襟见肘. 不过, 随着测序技术的进步, 尤其是宏基因组学方法的日益成熟, 使得人们可以对肠道菌群所包含的所有基因进行分析, 更深层次地探究肠道菌群和人体健康的关系.

本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 肠道菌群的种类变化和可能的致病机制, 指出肠道菌群的变化与心血管疾病的发生及发展机制有一定关系, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一, 调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗靶点.

## 1 肠道菌群失调与高血压相关

高血压是一个由许多病因引起的处于不断进展状态的心血管综合征, 可导致心脏和血管功能与结构的改变, 是遗传易感性和环境因素相互作用的结果<sup>[17]</sup>. 基因遗传因素只占一小部分, 更多则取决于环境与社会因素的综合影响, 包括感染、毒素作用、药物、城市化、社会经济地位、饮食、心理压力等方面. 既往对高血压环境因素的研究主要是基于饮食和精神应激考虑, 但人体是一个整体, 与外界生态环境相适应的同时, 人体内部是否也存在一个生态系统影响血压? 肠道菌群对高血压是否存在影响?

2015年Yang等<sup>[18]</sup>报道了肠道菌群失调与高血压可能相关, 是心血管领域里的一大发现. 其研究有多项发现: (1)原发性高血压大鼠的血压水平和肠道菌群改变相关, 粪便变异程度增大, 产生酯类和丁酸的菌群显著减少. 除了厚壁菌门与拟杆菌比例增加5倍外, 微生物的丰富性、多样性和均匀分布程度和每毫升的

DNA含量均明显减少. 对粪便菌群的DNA变异度进行分析, 发现原发性高血压大鼠的粪便菌群的变异程度大大超过正常大鼠. 这些变化伴随着酯类和丁酸产生细菌减少而发生, 自发性高血压大鼠粪便中分泌乳酸的菌群显著增加, 如链球菌和乳杆菌较多, 产生丁酸盐的菌群显著减少; (2)口服米诺环素对恢复肠道菌群有效: 自发性高血压大鼠口服米诺环素治疗后, 发现除了减缓血压升高, 米诺环素主要通过降低厚壁菌门与拟杆菌比例, 从而使高血压个体的肠道菌群再平衡; 肠道微生物多样性增加, 其中产乳酸和产丁酸盐的微生物增加. 在长期血管紧张素II输注的大鼠模型中, 也发现类似改变, 表现为菌群丰富性显著降低, 厚壁菌门与拟杆菌比例显著增加; (3)对人类高血压患者小队列人群的肠道菌群进行测序分析, 发现存在肠道菌群失调, 肠道菌群丰富性及多样性减低. 患者的菌群丰度、均匀度、歧异度明显不同, 粪便菌群的变异程度大. 上述结果表明, 肠道菌群失调可能与人类高血压存在密切的相关性.

口服抗生素治疗高血压是心血管领域里的一个新发现, 目前尚欠缺临床研究的支持. 近期有学者报道了一例应用广谱抗生素如万古霉素、利福平和左旋氧氟沙星协助治疗难治性高血压的成功病例, 说明抗生素能明显改善肠道菌群, 并启动潜在的血压调控机制, 对降低血压有作用<sup>[19]</sup>. 抗生素降压的具体机制仍有待日后考究.

国内有研究<sup>[20]</sup>应用16SrDNA-PCR-DGGE技术比较哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属和梭菌属结构的差异, 结果初步确认肠道的一种细菌: 非纯培养克隆株nbwl009b01cl与哈萨克族高血压的发病有关, 肠道菌群中拟杆菌属和/或梭菌属数量的变化以及上述细菌的出现, 可能会影响新疆哈萨克族高血压的发生和发展, 高血压患者的梭菌属的数量比正常对照组增多, 并且与血清总胆固醇的量呈正性相关; 而拟杆菌属则明显减少, 并且与血清甘油三酯的量呈负性相关. 这提示肠道菌群中拟杆菌属数量减少与高血压的发生可能有联系.

高脂血症是心血管疾病的一个重要危险因素. 高蛋白、高脂肪的饮食增强肠内有害菌的繁殖, 产生促进血管收缩而使血压上升的有

## ■创新盘点

肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病相关, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一. 调控肠道菌群有望在将来作为心血管疾病的潜在治疗靶点.



## 应用要点

改善肠道菌群来预防和治疗心血管疾病: 应用抗生素、益生菌、膳食干预, 采用干扰肠道菌代谢活性的药物来降低TMAO水平来防治心血管疾病。

毒物质<sup>[21]</sup>。动物实验研究<sup>[22]</sup>表明高脂饮食能显著改变健康小鼠肠道菌群的结构从而引发慢性低度炎症。高脂饲料饲喂的鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌的数量显著降低, 而肠道中肠杆菌的数量呈上升趋势。另有研究<sup>[23]</sup>发现大鼠高脂血症时也有上述肠道菌群的变化, 说明高脂血症可以导致菌群失调, 而肠道菌群失调又加重脂质代谢紊乱。Martínez等<sup>[24]</sup>报道了仓鼠肠道双歧杆菌浓度与高密度脂蛋白呈正相关, 而高密度脂蛋白是一种抗动脉粥样硬化的脂蛋白。可见, 高脂饮食会影响肠道菌群结构, 这种构成变化又会促进高脂血症的形成。

近期研究<sup>[25]</sup>发现, 人体消化道内存在34种细菌对体质量、血脂和胆固醇水平产生影响, 进而影响心脏健康。肠道菌群构成能解释4%的高密度胆固醇水平差异, 5%的体质量差异和高达6%的甘油三酯水平差异。研究表明, 肠道菌群多样性高的人, 通常血脂水平更健康。

Durgan等<sup>[26]</sup>研究表明, 高脂饮食与肠道菌群失调可导致阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)引起的高血压, 指出OSA是一种重要的心血管疾病的危险因素, 约80%耐药性顽固性高血压患者可能患有OSA。研究人员在大鼠上通过在睡眠周期反复充气和放气气囊做模拟实验。动物给予正常饲养时, OSA对血压无明显影响。然而, 当动物被给予高脂饮食, 7 d后血压升高24 mmHg、14 d后升高29 mmHg。14 d前后的OSA粪便分离检查显示正常饲料和高脂喂养大鼠肠道菌群明显不同。此外, 高血压OSA大鼠的菌群失调盲肠移植到正常饲养的大鼠上, 后者引起的高血压事件类似高血压OSA大鼠。此项研究表明, 肠道菌群失调是阻塞性睡眠呼吸暂停诱导的高血压发展的重要原因, 提示调控肠道菌群也许可以作为一种潜在治疗阻塞性睡眠呼吸暂停诱导高血压或者其他高血压的方法。

目前为止, 肠道菌群对高血压的影响机制研究甚少。一项研究<sup>[27]</sup>发现, 肠道菌群产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)通过多种受体和途径来调控血压。肠道菌群对高血压的影响可能通过两个主要的SCFAs受体-嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olfr78)和G蛋白偶联受体孤儿型(Gpr41)起作用, 这两个受体犹如一对调控血压的对冲体系-前者升压而后者降压。肠道微生物群产生的醋酸盐和丙酸

盐通过Olfr78受体诱导肾素释放起升高血压作用, 而Gpr41参与对丙酸盐响应来降低血压, 其降压机制目前尚未明了, 有待研究人员进一步探索。有研究提示, 抑制胃肠道钠盐的传输可以治疗原发性高血压<sup>[28]</sup>, 肠道菌群能够改变高血压表型的表达<sup>[29,30]</sup>。

血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)在高血压的病理生理过程中有重要作用。体内血压的调节主要是由肾素-血管紧张素系统和激肽-激肽生成酶系统一对拮抗体系相互作用控制的<sup>[31]</sup>。如果能够抑制ACE的活性, 就可以实现降压作用。有研究<sup>[32]</sup>认为ACE2对肠道微生物稳态、自然免疫、结肠炎的遗传易感性起关键调节作用。而寄居于人体肠道的细菌可以产生人体自身无法合成的物质, 并通过物质代谢影响血压的水平。乳酸菌在发酵过程将食物蛋白如乳蛋白中具有降压活性的肽片段释放出来, 如ACE抑制肽, 阿片活性肽等, 他们能与ACE活性中心结合, 竞争性抑制ACE活性, 使血管紧张素 I 不能转化为血管紧张素 II, 从而起到降血压的作用。

## 2 肠道菌群的变化与动脉粥样硬化相关

动脉粥样硬化是一组动脉硬化的血管病中常见的最重要的一种, 对本病发病机制的研究<sup>[33]</sup>曾有多种学说, 包括脂质浸润学说、血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说、炎症学说和感染学说等。近年多数学者支持内皮损伤反应学说, 认为本病主要危险因素最终都损伤动脉内膜, 而粥样硬化病变的形成是动脉对内膜损伤作出的炎症反应的结果<sup>[34]</sup>, 炎症在动脉粥样硬化发生、发展和演变中起到关键作用。目前, 细菌已被认为是该病的一种致病因素。

肠道菌群的新陈代谢与宿主能量代谢有关, 有利于宿主能量的获得并启动炎症反应。肠道菌群失调可触发和促进慢性炎症, 通过增加食物中的能量吸收、引起慢性低度炎症、调节脂肪酸代谢、分泌肠衍生肽等机制影响动脉粥样硬化的形成和发展<sup>[35]</sup>。其机制可能为: 菌体死亡后释放出的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与其他细菌碎片能够移位到靶组织如血液、肝脏、脂肪细胞和血管壁, 从而干扰免疫系统, 通过诱导系统性慢性低度炎症而促发动脉粥样硬化的形成<sup>[36,37]</sup>。LPS与其受体CD14形成复合物并被免疫细胞

表面Toll样受体4识别,引起一系列非特异性炎症反应<sup>[38-41]</sup>。研究<sup>[42]</sup>认为定居于肠道的革兰阴性杆菌产生的LPS是一个连接炎症与高脂饮食诱导型代谢综合征的触发因素。LPS嵌入乳糜微粒,通过肠黏膜屏障进入淋巴系统后再进入血液,被脂蛋白和LPS结合蛋白分别转运至靶组织-脂肪组织、肝脏和血管内皮细胞。在血管内皮细胞中,LPS可导致动脉粥样硬化斑块形成和破裂,最终引发心血管事件。

在有症状的动脉粥样硬化患者肠道中,存在一些菌属的变化,如柯林斯菌属增多,而在健康对照者中罗氏菌属和优杆菌属增多。这种差异提示了肠道菌群的变化可能与动脉硬化相关,肠道菌群还可能改变一些物质的代谢产物<sup>[43]</sup>。此外,有学者在粥样硬化斑块中鉴定出单胞菌、韦荣菌属和链球菌<sup>[44]</sup>。

肠道菌群对胆汁酸以及胆固醇的代谢与吸收直接影响着血胆固醇的水平,而胆固醇水平的高低又是影响动脉粥样硬化发生、发展的重要因素。其影响胆固醇代谢的机制可能是通过产生胆固醇氧化酶、抑制肝脂肪合成酶的活性、调节胆固醇在血与肝脏中的重分布、影响胆盐的肝肠循环等进而发挥调节血脂作用<sup>[45]</sup>。此外,肠道菌群依赖性氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)的形成改变了人体内清除胆固醇的主要途径<sup>[46]</sup>。TMAO是三甲胺(trimethylamine, TMA)被肠道吸收后在肝脏内被代谢产生的物质。Febbraio等<sup>[47]</sup>研究发现TMAO可以通过增加动脉粥样硬化前清除受体分化抗原36和清道夫受体A的表达,造成胆固醇在细胞内的堆积。食物来源产生TMAO的动物实验组中,肝脏表达的胆汁酸合成酶细胞色素p450、27家族、a亚家族、Cyp7a1明显减少,Cyp7a1是胆汁酸合成主要的酶,其表达上调有助于扩大胆汁酸池,增加胆固醇的转运,最终减少动脉粥样硬化斑块的形成,而TMAO能降低Cyp7a1的表达,抑制胆固醇的转运,造成胆固醇在细胞内的堆积,以及泡沫细胞的形成,从而成为动脉粥样硬化的危险因素<sup>[48-50]</sup>。

Karlsson等<sup>[43]</sup>对中风患者和健康人肠道微生物的宏基因组进行比较发现,其肠道菌群存在明显差异。患者的宏基因组中富含编码肽聚糖生物合成的基因,肽聚糖是革兰氏阳性细菌细胞壁的主要成分,约占壁重的40%-90%,对细胞壁的结构起支持作用<sup>[51]</sup>。肽聚糖有促炎症

特性,有研究<sup>[52]</sup>表明他是人类免疫系统的免疫增强剂,他能刺激单核噬菌细胞和内皮细胞释放免疫调控物质,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-12、干扰素 $\alpha$ 等。而健康对照组中富含编码八氢番茄红素脱氢酶的基因,此基因为合成类胡萝卜素所需,证实人肠道菌群变化与动脉粥样硬化和中风相关联。类胡萝卜素作为抗氧化剂,具有抗心绞痛、脑卒中作用。肠道菌群紊乱引起含有合成类胡萝卜素基因的细菌减少,血类胡萝卜素水平降低,产生的抗氧化作用减弱,从而促进动脉粥样硬化发展。

肠道菌群的变化与动脉粥样硬化的相关机制的研究提示了防治动脉粥样硬化的潜在治疗靶点<sup>[53]</sup>。肠道菌群可降低胆固醇,其机制主要包括:(1)共沉淀作用:细菌产生的胆盐水解酶将结合型胆酸盐分解为去结合型胆酸盐,在pH 5.5时胆固醇与胆酸发生共沉淀,减少了胆固醇进入血液的机会<sup>[54]</sup>;(2)细菌对胆固醇的吸收:这一方式是细菌去除胆固醇的主要机制。各菌株吸收胆固醇的能力不同,双歧杆菌能吸收胆固醇从而降低血清胆固醇浓度<sup>[55,56]</sup>;(3)共沉淀与细菌吸收的共同作用。因此,改变肠道菌群可用于预防和治疗动脉粥样硬化。哺乳动物肠道双歧杆菌和乳酸杆菌能利用游离亚油酸活性异构体合成共轭亚油酸,后者有抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、免疫调节和对抗肥胖作用<sup>[57]</sup>。

### 3 肠道菌群失调与心肌梗塞相关

与正常人相比,患有心肌梗塞或者中风的患者摄入了过多的磷脂酰胆碱代谢产物<sup>[58]</sup>,即血浆胆碱、TMAO和甜菜碱,这3种物质与心血管疾病发生明显相关。有学者发现<sup>[59]</sup>,他们不仅在食物来源磷脂酰胆碱代谢通路上,且其代谢必须依赖肠道菌群参与。在动脉粥样硬化的小鼠饮食中添加上述3种物质,可使腹腔巨噬细胞CD36、SR-A1的mRNA和表面蛋白水平显著提高。应用广谱抗生素后,小鼠血浆TMAO水平显著下降,且巨噬细胞胆固醇含量明显降低。高胆碱饮食显著扩大动脉粥样硬化的小鼠斑块面积,而应用广谱抗生素后这种作用同样可被抑制。因此胆碱代谢产物很有可能是通过扩大泡沫细胞产生而促进动脉粥样硬化,进而增加心血管疾病发病风险的。此项研

### ■名词解释

Killip分级:用于评估急性心肌梗死患者的心功能状态。I级:无肺部啰音和第三心音。II级:肺部有啰音,但啰音的范围小于1/2肺野。III级:肺部啰音的范围大于1/2肺野(肺水肿)。IV级:休克。

**同行评价**

本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 结合心血管疾病菌群与正常人菌群对比, 指出肠道菌群的变化与心血管疾病的发生及发展机制有一定关系, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一, 对心血管疾病的预防和治疗有一定的启示作用。

究不仅为心血管疾病风险的预测提出了一个标志物, 还揭示了肠道菌群在心血管疾病发生中的作用, 为心血管疾病治疗又找到了一个潜在靶点。

在一项为期3年的随访研究<sup>[60]</sup>中, 研究人员分析了4007例接受择期冠脉血管造影患者的空腹血浆TMAO水平与主要心血管偶发不良事件(死亡、心肌梗塞或卒中)的关系。结果发现, 磷脂酰胆碱激发后, TMAO及其同位素异构体以及其他胆碱代谢产物的水平呈时间依赖性增加, 在使用抗生素后TMAO水平显著下降, 停用抗生素后又得以恢复。研究者认为, 饮食磷脂酰胆碱所致的TMAO产生取决于肠道菌群的代谢, TMAO水平增高与主要心血管偶发不良事件危险增加相关。TMAO的生成量与人类肠道菌群的种类有关, 含有普氏菌属多的肠道菌群要比含有拟杆菌属的肠道菌群生成的TMAO量高<sup>[61]</sup>。

国内对急性心肌梗塞患者肠道优势菌群的研究<sup>[62]</sup>发现急性心肌梗塞患者呈现典型的肠道菌群紊乱, 且与患者疾病严重程度相关。急性心肌梗塞患者肠道优势菌群显著改变, 肠道肠杆菌以及肠球菌细菌数量较对照组显著增加, 均与脑钠肽前体、肌钙蛋白、Killip分级显著正相关, 而双歧杆菌、乳酸杆菌等细菌数量显著降低, 与脑钠肽前体、肌钙蛋白、Killip分级显著负相关。另有研究<sup>[63]</sup>表明, 冠心病患者肠道菌群结构失衡, 大肠杆菌、幽门螺杆菌、链球菌含量增加, 双歧杆菌、乳酸杆菌含量减少; 肠道菌群对尿酸的分解活性与大肠杆菌的含量呈正相关, 且血尿酸水平增高。机体自身可维持尿酸代谢的平衡, 肠道菌群结构改变增强尿酸分解活性, 尿酸经肠道排泄增多, 导致血尿酸增高, 从而诱导氧化应激<sup>[64]</sup>, 产生血管内皮功能障碍, 参与炎症反应, 促进动脉粥样硬化发生。

国内有研究<sup>[65]</sup>指出了小鼠患急性心肌梗塞后肠道通透性增加, 肠道细菌崩解产物内毒素主要成分LPS入血能够激活机体的免疫细胞如单核细胞、中性粒细胞等, 进而引发全身性炎症反应。LPS清除剂多黏菌素B可降低心肌梗塞后外周血LPS浓度, 并降低经典的Ly6Chi单核细胞的比例, 同时伴随着心肌梗塞面积和梗死区域胶原沉积量的减少。上述结果提示, 心肌梗塞后继发的一过性内毒素血症可能是心肌梗

塞后心室重塑的一个新的潜在治疗靶点。

**4 肠道菌群失调和心力衰竭相关**

正常情况下, 肠道菌群保持平衡并在维持肠道屏障功能中起着重要的作用, 但在心力衰竭患者中, 由于内脏循环充血、宿主免疫力下降等因素, 肠道功能发生改变, 出现肠道菌群失调。一项新的研究<sup>[66]</sup>显示, 心力衰竭患者空腹血浆肠道微生物代谢产物TMAO水平升高, 而较高的TMAO水平预示着5年死亡风险增加, 且与传统心血管危险因素及心肾功能指标无关, 说明TMAO成为一独立的危险预测因素, 而与其他传统心力衰竭危险因素、肾功能、脑钠肽和高敏C反应蛋白无相关性。研究人员对720例稳定型心力衰竭患者(近期未发生急性冠状动脉综合征或接受冠状动脉造影)和300例健康受试者检测空腹血浆TMAO、脑钠肽、高敏C反应蛋白、血脂、尿酸和肌酐等指标, 采用Cox比例风险回归模型评估空腹血浆TMAO与5年全因死亡率之间的关系。研究结果表明心力衰竭患者平均TMAO为5.0  $\mu\text{mol/L}$ , 高于无心力衰竭患者(3.5  $\mu\text{mol/L}$ )。TMAO水平与脑钠肽之间存在显著相关性。血浆TMAO水平较高患者死亡风险增加3.4倍。校正传统心血管危险因素和脑钠肽之后, TMAO水平升高, 依然预示着5年死亡率增加。TMAO增加死亡风险呈连续性, 每增加1个标准差, 调整后死亡风险增加18%。该研究首次证实TMAO水平升高和心力衰竭患者预后不良的关系, 提出了心脏病理生理的肠道假说, 即肠道菌群产生的炎性介质可能导致心血管疾病。

意大利最新研究<sup>[67]</sup>显示, 慢性心力衰竭的患者可能存在致病性肠道菌群的过度生长及肠道通透性增加, 而这与其心力衰竭严重程度有关。研究发现, 慢性心力衰竭患者比健康对照组的致病性肠道细菌和念珠菌含量明显更多, 粪便样本中的弯曲杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、小肠结肠炎耶尔森菌和念珠菌等病原菌均增加。这些慢性心力衰竭患者的炎症、肠道通透性和右房压力均显著增高, 而他们都是静脉充血的信号。另外, 这些相关性在中重度心力衰竭(NYHA心功能III-IV级)患者中比在轻度心力衰竭(NYHA心功能I-II级)患者中更强。研究提示, 在慢性心力衰竭诊断之初, 就需对其肠道菌群进行研究。使用简单、非侵



入、可复制的方法检测肠道菌群变化能为治疗复杂多器官综合征提供重要临床信息. 此项研究发现, 慢性心力衰竭组的所有患者肠道通透性均增加, 其中78.3%的患者存在肠道菌群的变化. 与轻度心力衰竭患者相比, 中重度慢性心力衰竭患者的念珠菌、弯曲杆菌和志贺氏菌的数量更多, 肠道通透性更严重. 此外, 慢性心力衰竭组的右房压增高和全身炎症症状加重, 后者表现为C反应蛋白和肠道通透性增加. 研究认为, 心力衰竭患者肠道环境存在异常, 且依赖于心力衰竭严重程度. 然而, 致病性肠道菌群和慢性心力衰竭严重程度的相关机制研究有待进一步证实.

## 5 改善肠道菌群防治心血管疾病

5.1 益生菌调节血脂和降血压 具有免疫调控、促进吸收、疾病预防等益生作用的乳酸菌在高血脂、高血压干预方面的作用已受到关注. 国内外的研究<sup>[68,69]</sup>已经发现了多种具有降血压作用的乳酸菌, 其中主要以瑞士乳杆菌为主. 小鼠的动物实验提示鼠李糖乳杆菌能降胆固醇、调节血脂和治疗非酒精性脂肪性肝病<sup>[70]</sup>. 有研究<sup>[71,72]</sup>提示乳酸菌在原发性高血压大鼠体内能够发挥一定的降血压作用, 且能顺利通过胃肠道, 达到促进健康的作用.

近期国外有学者发表综述, 阐述了益生菌对调节血脂有作用<sup>[73]</sup>. 从食物来源进入肠道的益生菌群体(主要是双歧杆菌、乳酸菌和丙酸杆菌)会导致产SCFAs菌群增加, 使得产蛋白菌群数量减少, 从而促进SCFAs和丁酸盐的合成增加, 减少蛋白质的合成量, 导致碳水化合物代谢发生变化. 益生菌调节血脂功能已经被证实, 但其作用机制至今尚未定论, 目前主要有以下观点<sup>[74]</sup>: 益生菌可以直接吸收胆固醇而降低介质中胆固醇的含量; 乳酸菌等益生菌在生长过程中, 促进胆固醇的分解代谢, 从而降低胆固醇含量. 此外, 乳酸菌的降血脂作用还与调控胆固醇合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰CoA还原酶表达有关.

大量研究已证实, 益生菌及其发酵产品(如酸奶等)具有明显的降血压功效. Khalesi等<sup>[75]</sup>研究表明, 每天摄入 $\geq 10$ 亿益生菌集落的人群血压(包括收缩压和舒张压)显著降低. 这间接证明了肠道菌群对维持血压稳定起着重要作用. 他们认为益生菌制品的降血压作用机制

主要基于2个方面: (1)通过其胞外蛋白酶、肽酶(羧肽酶、氨肽酶)的水解作用, 将食物蛋白如乳蛋白中具有降压活性的肽片段如ACE抑制肽、阿片活性肽等释放出来而表现降血压作用; (2)益生菌的菌体成分, 部分乳酸菌、尤其是可以活菌形式达到肠道的乳杆菌, 在肠道内促进机体对部分可以调节血压的矿物质的吸收, 表现出降血压作用. 应用益生菌调整肠道菌群结构, 成为心血管疾病治疗的一个潜在靶点.

5.2 采用干扰肠道菌代谢活性的药物降低TMAO水平来防治心血管疾病 长期以来, 大量存在于红肉(如牛肉、羊肉等)里的左旋肉碱曾一度与胆碱和卵磷脂一起被认为属于营养成分, 但两年前美国的一项研究<sup>[76]</sup>指出, 左旋肉碱可能在肠道细菌作用下, 由利变害, 导致动脉硬化. 原因是这类物质能被大肠内的细菌代谢产生TMA, TMA被肠道吸收后在肝脏内被代谢成能促进动脉硬化的TMAO, 研究发现, 摄取同样数量的左旋肉碱, 杂食性人比素食者可产生更多的TMAO, 这是因为杂食性人肠道内有特殊的细菌类型.

既然肠道细菌是导致TMAO产生的一个环节, 那么能不能通过药物干扰微生物代谢, 减少TMAO产生, 实现预防心脏病的目的呢? 2015年一项由克利夫兰医学中心开展的研究<sup>[46]</sup>, 首次采用干扰肠道菌代谢活性的药物, 提出通过调节肠道菌群来治疗心脏病的新策略, 即直接靶标肠道菌, 从源头阻止TMA形成. 他们筛选出能够抑制TMA产生的化合物3,3-二甲基丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB), 建立小鼠动脉硬化模型, 并为其提供富含胆碱的饮食. 结果显示, DMB通过抑制TMA的形成来降低小鼠的TMAO水平, 抑制动脉斑块形成, 并且没有不良反应. DMB不杀死肠道细菌, 只是降低与高水平TMA、TMAO和动脉硬化有关的特定细菌在肠道菌中所占的比例. 此前, 靶标这一通路的方式主要是抑制肝脏转化TMA的酶, 但这种方式会引起肝脏损伤和TMA累积. DMB治疗和降胆固醇药物(如立普妥)不同, 他靶标的是肠道菌的分子通路而不是人类细胞内的代谢酶. 与抗生素相比, 非致死性药物面临的选择压力更小, 不容易引发耐药性, 而使用抗生素对机体有一定的不良反应. 目前, 重建肠道菌群可能是逆转肠道微生态失调的一

种选择, 这有可能在未来成为心血管和代谢疾病的全新治疗策略。

5.3 地中海式饮食预防心血管疾病 膳食干预, 纠正肠道菌群失调可能成为心血管疾病的一个治疗策略。生活方式能影响细菌传播, 尤其是环境卫生和饮用水处理, 可能是肠道菌群变化的重要诱因。地中海式饮食以鱼类、豆类、蔬菜、水果、坚果、橄榄油为主, 搭配适量红酒<sup>[77,78]</sup>。这种饮食搭配近年来特别受人青睐, 被认为能预防心血管疾病, 能够降低男女心血管疾病的死亡率<sup>[79,80]</sup>。对大多数人而言, 通过地中海式饮食来延缓心脏病和其他健康问题, 不失为一个有效可行的饮食疗法。

## 6 结论

人类微生物组计划建立的以基因和微生物分类为基础的研究方式将有助于学者们逐步揭秘人类微生物组和疾病状态之间的相互影响、肠道菌群的特殊功能和致病机制。纵向研究和干预方法指导我们从关联性深入到机制的揭示, 进而寻找疾病预防和治疗的干预靶点。靶向药物治疗与饮食调控协同或是使用已知组成的肠道菌群混合物将会是未来的治疗手段。采用细菌治疗法来治疗复发艰难梭菌感染已取得疗效, 短期研究证明移植肠道菌群是可行的, 但还需要进行长期试验评价其安全性和有效性。

2015年第五届国际人类微生物组联盟学术会议在欧洲卢森堡首都卢森堡市举行后, 学者们总结出对于人类微生物组领域的建议<sup>[81]</sup>:(1)加强人类微生物组研究中的方法学的建立, 设立国际统一的标准化研究方法、分析标准和参照体系;(2)建立标准化动物模型, 尤其是无菌动物和定植人源性肠道菌群的动物模型, 完善对全部肠道微生物进行培养的技术体系;(3)加强各国在人类微生物组研究方面的合作, 结合流行病学资料, 全面揭示人体微生物组与人类感染及重大慢性疾病的关系;(4)促进人类微生物组研究从分类学向功能学发展, 对不同个体、生命不同阶段、不同生态环境下的微生态动态发育过程进行探索, 寻找与疾病发生、发展直接相关的微生物及其功能基因;(5)研究多种致病因素(如原发病、抗生素、化学毒物、应激等)对不同年龄阶段人体微生物组的影响, 采用动物模型进行人类微生物组与相

关疾病发生、发展、转归的作用机制和干预措施的研究;(6)建立微生态失衡的评价标准和技术方法, 开发微生态调节剂, 并进行随机对照临床研究, 使微生态治疗成为一种可供使用的规范治疗手段。

肠道菌群和疾病的相关性研究方兴未艾, 目前与心血管疾病的相关性研究尚处于初级阶段, 许多关键的科学技术和问题尚需要深入探索, 分子机制等方面仍存在许多未知之处。调控肠道菌群来作为心血管疾病的潜在治疗靶点, 这个疗法需进一步被研究评估, 治疗适应证和具体策略也需要进一步被论证。随着肠道菌群与疾病的相关性研究逐步深入, 肠道菌群的特殊功能、致病机制和致病机制也将一一被揭示。

## 7 参考文献

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519 [PMID: 12583961 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0]
- Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1816-1819 [PMID: 21029802 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.036]
- Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, Karisola P, Auvinen P, Paulin L, Mäkelä MJ, Vartiainen E, Kosunen TU, Alenius H, Haahtela T. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 8334-8339 [PMID: 22566627 DOI: 10.1073/pnas.1205624109]
- Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709]
- Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-818 [PMID: 17943117 DOI: 10.1038/nature06245]
- Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, Yu P, Zhao C, Li L, Zhou A, Wang J, Moore JE, Millar BC, Xu J. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010; 61: 69-78 [PMID: 20087741 DOI: 10.1007/s00284-010-9582-9]
- Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone



- CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- 9 Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, Jia W, Cai S, Zhao L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J* 2012; 6: 320-329 [PMID: 21850056 DOI: 10.1038/ismej.2011.109]
- 10 Fox JG, Feng Y, Theve EJ, Raczynski AR, Fiala JL, Doernte AL, Williams M, McFaline JL, Essigmann JM, Schauer DB, Tannenbaum SR, Dedon PC, Weinman SA, Lemon SM, Fry RC, Rogers AB. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. *Gut* 2010; 59: 88-97 [PMID: 19850960 DOI: 10.1136/gut.2009.183749]
- 11 Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087-1094; quiz 1095-1096 [PMID: 21419479 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.015]
- 12 Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JI. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 776-788 [PMID: 18794915 DOI: 10.1038/nrmicro1978]
- 13 Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J, Huttenhower C. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput Biol* 2012; 8: e1002606 [PMID: 22807668 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002606]
- 14 黄卫强, 张和平. 分子生物学技术在肠道菌群研究中的进展. *微生物学通报* 2014; 41: 1195-120
- 15 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 吴兆苏, 胡盛寿. 中国心血管病报告2013概要. *中国循环杂志* 2014; 29: 487-491
- 16 Wang W, Hu SS, Kong LZ, Gao RL, Zhu ML, Wang WY, Wu ZS, Chen WW, Yang JG, Ma LY, Liu MB. Summary of report on cardiovascular diseases in China, 2012. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 552-558 [PMID: 25073915 DOI: 10.3967/bes2014.085]
- 17 Egan BM, Lackland DT, Igbo-Pemu P, Hendrix KH, Basile J, Rehman SU, Okonofua EC, Quarshie A, Oduwale A, Onwuanyi A, Reed J, Obialo C, Ofili EO. Cardiovascular risk factor control in communities--update from the ASH Carolinas-Georgia Chapter, the Hypertension Initiative, and the Community Physicians' Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 879-886 [PMID: 17170614 DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.05677.x]
- 18 Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzaheh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331-1340 [PMID: 25870193 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315]
- 19 Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, Raizada MK, Pepine CJ. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *Int J Cardiol* 2015; 201: 157-158 [PMID: 26301638 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.078]
- 20 刘金宝, 王焯, 王长辉, 胡梦颖, 李建娥, 刘晶, 毛新民, 李琳琳. 新疆哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属结构特征分析. *中国微生物学杂志* 2010; 22: 420-422
- 21 Broxmeyer L. Heart disease: the greatest 'risk' factor of them all. *Med Hypotheses* 2004; 62: 773-779 [PMID: 15082105 DOI: 10.1016/j.mehy.2003.12.018]
- 22 刘雪姬, 陈庆森, 闫亚丽. 高脂饮食对小鼠肠道菌群的影响. *食品科学* 2011; 32: 306-311
- 23 王芳, 房建伟, 王泽宇, 斗章. 高脂血症大鼠肠道菌群变化的试验研究. *黑龙江医药科学* 2005; 28: 52-53
- 24 Martínez I, Wallace G, Zhang C, Legge R, Benson AK, Carr TP, Moriyama EN, Walter J. Diet-induced metabolic improvements in a hamster model of hypercholesterolemia are strongly linked to alterations of the gut microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 4175-4184 [PMID: 19411417 DOI: 10.1128/AEM.00380-09]
- 25 Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, Brandsma E, Marczyńska J, Imhann F, Weersma RK, Franke L, Poon TW, Xavier RJ, Gevers D, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res* 2015; 117: 817-824 [PMID: 26358192 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807]
- 26 Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF, Hollister EB, Bryan RM. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension. *Hypertension* 2016; 67: 469-474 [PMID: 26711739 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672]
- 27 Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5: 202-207 [PMID: 24429443 DOI: 10.4161/gmic.27492]
- 28 Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, Plato CF, Carreras CW, Leadbetter MR, Kozuka K, Kohler J, Koo-McCoy S, He L, Bell N, Tabora J, Joly KM, Navre M, Jacobs JW, Charmot D. Intestinal inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na<sup>+</sup> uptake in humans. *Sci Transl Med* 2014; 6: 227ra36 [PMID: 24622516 DOI: 10.1126/scitranslmed.3007790]
- 29 Garcia-Perez I, Villaseñor A, Wijeyesekera A, Posma JM, Jiang Z, Stamler J, Aronson P, Unwin R, Barbas C, Elliott P, Nicholson J, Holmes E. Urinary metabolic phenotyping the slc26a6 (chloride-oxalate exchanger) null mouse model. *J Proteome Res* 2012; 11: 4425-4435 [PMID: 22594923 DOI: 10.1021/pr2012544]
- 30 Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, Brunet I, Wan LX, Rey F, Wang T, Firestein SJ, Yanagisawa M, Gordon JI, Eichmann A, Peti-Peterdi J, Caplan MJ. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 4410-4415 [PMID: 23401498 DOI: 10.1073/pnas.1215927110]
- 31 Ohman KP, Karlberg BE, Nilsson OR, Wettre S. Captopril in primary hypertension. Effects related to the renin-angiotensin-aldosterone and

- kallikrein-kinin systems. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 646: 98-105 [PMID: 7018190]
- 32 Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-481 [PMID: 22837003 DOI: 10.1038/nature11228]
- 33 Shantsila E, Kamphuisen PW, Lip GY. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2358-2368 [PMID: 20695980 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04007.x]
- 34 Philippova M, Suter Y, Toggweiler S, Schoenenberger AW, Joshi MB, Kyriakakis E, Erne P, Resink TJ. T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 760-771 [PMID: 20584775 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq206]
- 35 Stancu CS, Sanda GM, Deleanu M, Sima AV. Probiotics determine hypolipidemic and antioxidant effects in hyperlipidemic hamsters. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 559-568 [PMID: 24105997 DOI: 10.1002/mnfr.201300224]
- 36 Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasque-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol* 2011; 48: 257-273 [PMID: 21964884 DOI: 10.1007/s00592-011-0333-6]
- 37 Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Scott-Algara D. Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. *FEBS Lett* 2002; 519: 23-29 [PMID: 12023012 DOI: 10.1016/s0014-5793(02)02692-3]
- 38 Neal MD, Leapheart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, Li J, Cetin S, Ford H, Schreiber A, Hackam DJ. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol* 2006; 176: 3070-3079 [PMID: 16493066 DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.3070]
- 39 Vreugdenhil AC, Rousseau CH, Hartung T, Greve JW, van 't Veer C, Buurman WA. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. *J Immunol* 2003; 170: 1399-1405 [PMID: 12538700 DOI: 10.4049/jimmunol.170.3.1399]
- 40 Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433 [PMID: 1698311 DOI: 10.1126/science.1698311]
- 41 Sweet MJ, Hume DA. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 8-26 [PMID: 8699127 DOI: 10.1002/(issn)1615-4061]
- 42 Sivapalaratnam S, Farrugia R, Nieuwdorp M, Langford CF, van Beem RT, Maiwald S, Zwaginga JJ, Gusnanto A, Watkins NA, Trip MD, Ouwehand WH. Identification of candidate genes linking systemic inflammation to atherosclerosis; results of a human in vivo LPS infusion study. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 64 [PMID: 21827714 DOI: 10.1186/1755-8794-4-64]
- 43 Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3: 1245 [PMID: 23212374 DOI: 10.1038/ncomms2266]
- 44 Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4592-4598 [PMID: 20937873 DOI: 10.1073/pnas.1011383107]
- 45 李超, 崔立红. 高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1273-1277
- 46 Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, Huang Y, Zamanian-Daryoush M, Culley MK, DiDonato AJ, Fu X, Hazen JE, Krajcik D, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163: 1585-1595 [PMID: 26687352 DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.055]
- 47 Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, Sharma K, Silverstein RL. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1049-1056 [PMID: 10772649 DOI: 10.1172/JCI9259]
- 48 Miyake JH, Duong-Polk XT, Taylor JM, Du EZ, Castellani LW, Lusis AJ, Davis RA. Transgenic expression of cholesterol-7-alpha-hydroxylase prevents atherosclerosis in C57BL/6J mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 121-126 [PMID: 11788471 DOI: 10.1161/hq0102.102588]
- 49 Post SM, de Crom R, van Haperen R, van Tol A, Princen HM. Increased fecal bile acid excretion in transgenic mice with elevated expression of human phospholipid transfer protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 892-897 [PMID: 12649089 DOI: 10.1161/01.ATV.0000067702.22390.20]
- 50 Zong C, Yu Y, Song G, Luo T, Li L, Wang X, Qin S. Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor BI and CYP7A1 in mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 194-200 [PMID: 22302708 DOI: 10.1258/ebm.2011.011275]
- 51 Schleifer KH, Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *Bacteriol Rev* 1972; 36: 407-477 [PMID: 4568761]
- 52 Jin Y, Gupta D, Dziarski R. Endothelial and epithelial cells do not respond to complexes of peptidoglycan with soluble CD14 but are activated indirectly by peptidoglycan-induced tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 from monocytes. *J Infect Dis* 1998; 177: 1629-1638 [PMID: 9607843 DOI: 10.1086/515318]
- 53 Georgiadi A, Wang Y, Stienstra R, Tjeerdema N, Janssen A, Stalenhoef A, van der Vliet JA, de Roos A, Tamsma JT, Smit JW, Tan NS, Müller M, Rensen PC, Kersten S. Overexpression of angiopoietin-like protein 4 protects against atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb*

- Vasc Biol* 2013; 33: 1529-1537 [PMID: 23640487 DOI: 10.1161/ATVBA.113.301698]
- 54 Tahri K, Grill JP, Schneider F. Bifidobacteria strain behavior toward cholesterol: coprecipitation with bile salts and assimilation. *Curr Microbiol* 1996; 33: 187-193 [PMID: 8672088 DOI: 10.1007/s002849900098]
- 55 吕锡斌, 何腊平, 张汝娇, 李翠芹, 张玲, 朱秋劲. 双歧杆菌生理功能研究进展. *食品工业科技* 2013; 6: 353-358
- 56 Bordoni A, Amaretti A, Leonardi A, Boschetti E, Danesi F, Matteuzzi D, Roncaglia L, Raimondi S, Rossi M. Cholesterol-lowering probiotics: in vitro selection and in vivo testing of bifidobacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 8273-8281 [PMID: 23872958 DOI: 10.1007/s00253-013-5088-2]
- 57 Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 352-361 [PMID: 14985207]
- 58 Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, Levison BS, Fan Y, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014; 35: 904-910 [PMID: 24497336 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002]
- 59 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
- 60 Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584 [PMID: 23614584 DOI: 10.1056/NEJMoa1109400]
- 61 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
- 62 黄莹, 谭超超. 急性心肌梗死患者肠道优势菌群分析. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 1004-1008
- 63 李林岭, 谢文光, 李敏, 吕湛. 冠心病患者肠道对尿酸代谢的活性分析. *心脏杂志* 2012; 24: 503-506
- 64 王玲, 李群. 冠心病患者肠道菌群分布及其与尿酸代谢的关系分析. *现代消化及介入诊疗* 2012; 17: 327-330
- 65 李金龙. 肠道菌群移位在小鼠急性心肌梗死后单核细胞亚群表型调节中的作用及意义. 天津: 天津医科大学, 2015
- 66 Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1908-1914 [PMID: 25444145 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.617]
- 67 Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, Verri M, Dioguardi F. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 220-227 [PMID: 26682791 DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009]
- 68 Nakamura Y, Masuda O, Takano T. Decrease of tissue angiotensin I-converting enzyme activity upon feeding sour milk in spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 488-489 [PMID: 8901109 DOI: 10.1271/bbb.60.488]
- 69 Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takano T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1253-1257 [PMID: 7673515 DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(95)76745-5]
- 70 Kim B, Park KY, Ji Y, Park S, Holzapfel W, Hyun CK. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 530-536 [PMID: 27018382 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.107]
- 71 吴正钧. 干酪乳杆菌LC2W菌体的抗高血压作用. *天然产物研究与开发* 2011; 23: 228-231, 257
- 72 徐丽丹, 邹积宏, 文姝, 李华军, 袁杰利. 降血压乳酸菌发酵乳对原发性高血压大鼠的降压效果. *中国微生态学杂志* 2011; 22: 880-882
- 73 Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2015; 23: 354-366 [PMID: 25840765]
- 74 Ebel B, Lemetais G, Beney L, Cachon R, Sokol H, Langella P, Gervais P. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 175-189 [PMID: 24188267 DOI: 10.1080/10408398.2011.579361]
- 75 Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014; 64: 897-903 [PMID: 25047574 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469]
- 76 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585 [PMID: 23563705 DOI: 10.1038/nm.3145]
- 77 Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1402S-1406S [PMID: 7754995]
- 78 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-1196 [PMID: 20810976 DOI: 10.3945/ajcn.2010.29673]
- 79 Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung TT, Li S, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 172-180 [PMID: 24172306 DOI: 10.3945/ajcn.113.068106]



- 80 Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008; 56: 305-309 [PMID: 18178333 DOI: 10.1016/j.patbio.2007.09.008]

- 81 李兰娟. 国际人类微生物组最新研究进展-第五届中国人类微生物组联盟学术会议纪要. *中华临床感染病杂志* 2015; 8: 188-190

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

