

肠道微生物及其代谢产物与心力衰竭相关性研究进展

闫超¹, 朱凯译¹, 南朝霞¹, 张娜娜², 肖传实³

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 2. 山西医科大学第一医院国际医疗部,

3. 山西医科大学第一医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 心力衰竭; 肠道微生物; 短链脂肪酸; 胆汁酸; 氧化三甲胺

[摘要] 人体肠道微生物是人体消化系统中所有微生物的总称。越来越多研究表明, 肠道微生物的组成和多样性发生变化与心血管系统疾病密切相关。本文将讨论肠道微生物与心力衰竭之间的相关性, 包括其代谢产物(短链脂肪酸、胆汁酸、三甲胺和氧化三甲胺等)在心力衰竭发病过程中的作用, 并探讨如何精准干预肠道菌群, 以为心力衰竭患者治疗提供新思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the correlation between intestinal microorganisms and their metabolites and heart failure

YAN Chao¹, ZHU Kaiyi¹, NAN Zhaoxia¹, ZHANG Nana², XIAO Chuanshi³

(1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, 2. International Medical Department, the First Hospital of Shanxi Medical University, 3. Department of Cardiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] heart failure; intestinal microorganism; short-chain fatty acid; bile acid; trimethylamine oxide

[ABSTRACT] Human intestinal microorganisms are the collective name of all microorganisms in human digestive system. More and more studies have shown that changes in the composition and diversity of intestinal microorganisms are closely related to cardiovascular diseases. This article will discuss the correlation between intestinal microorganisms and heart failure, including the role of their metabolites (short-chain fatty acids, bile acids, trimethylamine and trimethylamine oxide) in the pathogenesis of heart failure, and explore how to precisely intervene intestinal microflora in order to provide new ideas for the treatment of heart failure patients.

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病的终末阶段,病死率呈逐年上升趋势,已成为重大公共卫生问题^[1]。HF的传统危险因素包括动脉粥样硬化、高血压、糖尿病和肥胖等^[2],目前有大量证据表明肠道微生物不仅在HF发病过程中扮演着重要作用,同样在上述传统危险因素的发病过程中不可或缺^[3-5]。然而,迄今为止这方面的研究均为关联性研究,不能证明肠道微生物与HF发病机制之间的因果联系,此外,靶向调控肠道微生物是否可以改善HF患者的心功能尚不明确。本文将对肠道微生物如何参与HF的发展及相关干预措施进行综述。

1 肠道微生物与心力衰竭

人类的肠道系统中定植着多种微生物,婴儿断奶后,肠道微生物群就牢固地建立起来,形成了健康个体的终生微生物^[6]。成人肠道微生物数量高达 10^{14} 个,所含基因组数目是人类的150倍,具有独立的代谢功能^[7]。有研究表明,在HF患者粪便中可检出更多的如念珠菌、弯曲杆菌、志贺氏杆菌和耶尔森氏菌等微生物,且与HF严重程度相关^[8]。Luedde等^[9]通过应用16S rRNA高通量测序技术,观察到HF患者肠道微生物多样性显著降低,尤其是关键肠道菌群下调。同时有研究发现,HF患者

[收稿日期] 2019-01-21

[修回日期] 2019-03-04

[作者简介] 闫超,硕士研究生,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail为954463640@qq.com。通信作者肖传实,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床、心力衰竭及心律失常的诊断与治疗,E-mail为ganxibaozhongxin@sina.com。

肠道微生物群代谢产生的保护性代谢产物(如丁酸盐)和有害代谢物(如氧化三甲胺)之间显著不平衡^[10];针对老年充血性 HF 患者的研究发现,主要的产丁酸菌种普氏粪杆菌水平明显降低^[11]。以上研究均表明肠道微生物与 HF 的发病过程密切相关,但具体作用机制尚不明确。目前人们普遍认为,在 HF 期间由于心输出量减少和交感神经兴奋,刺激血管收缩,全身循环重新分配,导致肠灌注下降与肠屏障功能受损,因此,微生物群和内毒素易位进入血液循环,加剧全身炎症反应,进一步破坏黏膜屏障功能和加重 HF^[12]。然而这也只是一种假说,并没有从本质上揭示肠道微生物与 HF 发病之间的联系,并且肠道菌群特定分类群与 HF 易感性和严重性的关系亦无统一定论,因此关于 HF 患者肠道菌群功能失调仍需大量数据支持。

2 肠道微生物代谢产物

2.1 短链脂肪酸

人体摄入的膳食纤维不能由肠道直接消化,而是通过远端肠道内的菌群发酵产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),通过 SCFA 传感受体调控着肠道内营养物质的吸收及激素产生,广泛参与大肠细胞能量代谢^[13-14], Canfora 等^[15]发现将 3 种 SCFA(乙酸、丙酸和丁酸)的混合物应用于血糖正常的观察对象,可以有效控制体质量、促进空腹脂肪氧化、增加静息能量消耗、降低空腹血糖、改善糖脂代谢紊乱。此外,产酸细菌也被鉴定为治疗高血压、心脏不良肥厚和纤维化发展的潜在保护性干预措施;在高血压小鼠模型中,高纤维和醋酸盐喂养均导致血压降低、心脏和肾脏纤维化以及心血管功能改善^[16]。在最新的一项研究中, Tang 等^[17]使用了一种吸收不良的广谱抗生素来抑制肠道微生物群,显著增强了小鼠心肌梗死心室破裂和死亡的发生率,而在心肌梗死后 1 天提供 SCFA 膳食补充剂可显著逆转抗生素对小鼠死亡率和心室破裂率的不利影响;研究同时证明,产生 SCFA 的益生菌混合物(嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌和鼠李糖乳杆菌)与抗生素治疗中心脏射血分数的改善有关。但是大多数研究数据来源于动物和体外研究, SCFA 在人类能量和基质代谢中的重要性还有待进一步确定。

2.2 胆汁酸

胆汁酸是反映代谢健康和疾病的生物标志物。胆固醇在肝细胞内合成胆汁酸,胆汁酸每天循环 4

~12 次,分泌的胆汁酸被排出的不足 5%;肠道微生物组成员对胆汁的修饰可以极大地影响胆汁酸的再吸收和再循环的效率^[18]。研究表明 HF 患者胆汁酸池的组成和大小都有改变,表现为初级胆汁酸与次级胆汁酸的比例降低^[19]。目前针对预防动脉粥样硬化的胆汁酸受体即法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)配体有 2 种:第 1 种是 WAY-362450,这是一种强有力的 FXR 激动剂,在预防高脂肪饮食诱导的动脉粥样硬化、减少斑块形成以及在载脂蛋白 E 缺乏小鼠模型中与心血管疾病进展相关的几个炎症标志物方面显示出了积极作用^[20];第 2 种是 G-蛋白偶联胆汁酸受体(G-protein-coupled bile acid receptor 1, TGR5),其通过抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)来拮抗炎症反应, NF- κ B 信号转导可独立于高血压等过程而导致心肌肥大,这为 FXR 靶向治疗改善 HF 提供了间接证据^[21]。从心血管疾病风险和 HF 保留射血分数的角度来看,高血压、HF 和心房颤动之间存在明显的关系,由于改变血清胆汁酸的组成已知会引起心房颤动患者的房性心律失常^[22],并且 FXR 激动剂鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)已被证明可以降低自发性高血压大鼠模型的血压^[23],因此我们很容易推测,改变血清胆汁酸的组成可能对高血压引起的 HF 患者房性结构改变有额外的有益作用。

2.3 三甲胺-氧化三甲胺通路

三甲胺-氧化三甲胺通路是心血管发病与肠道微生物之间的重要连接点。在动物性食物中存在大量的左旋肉碱和胆碱,经肠道微生物代谢生成三甲胺(trimethylamine, TMA),进一步在肝脏中通过黄素单加氧酶(flavin monooxygenase, FMO)氧化为氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO);诸多研究表明 TMAO 对心血管系统产生有害影响^[24]。不同的研究均表明,慢性 HF 患者体内 TMAO 及其前体(甜菜碱和胆碱)的浓度较高,其水平与心功能 NYHA 分级有关^[25-26]。Tang 等^[27]研究发现, TMAO 与 HF 标志物脑钠肽存在相关性, TMAO 水平升高预示着 5 年死亡率风险的升高。在动物 HF 模型中,补充胆碱或直接喂食 TMAO,均会导致全身 TMAO 升高、主动脉缩窄、心肌纤维化增加、血流动力学和解剖学参数恶化^[28]。经主动脉缩窄造模成功的小鼠,去除 TMAO 饮食可改善小鼠心肌恢复^[29];而给喂食西方饮食的小鼠喂食 3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB)(一种 TMA 裂解酶抑制剂),可以抑制 TMA 和 TMAO 的产生,显

著减少小鼠心室重构,改善血流动力学参数^[30]。Zhu 等^[31]发现循环中 TMAO 水平升高会增加血小板聚集,并部分抵消小剂量阿司匹林抗血小板聚集的作用,这可能是心血管疾病高危人群在预防性服用药物(如阿司匹林)后,发病风险仍然居高不下的很重要的一个原因。需要注意的是,40%~50% 的 HF 患者合并程度不同的慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)^[32],因此,HF 的管理也需要密切关注任何潜在的肾功能障碍。有研究发现 CKD 患者 TMAO 水平升高与死亡风险增加相关^[33]。在小鼠模型中,长期喂养 TMAO 或胆碱可导致肾纤维化,同时肾小管损伤标志物水平升高^[33]。然而到目前为止,所有临床试验都只是针对住院患者和高危人群,并未针对一般人群或心血管风险因素较低的患者群体,这可能导致对结果的解释存在偏差,将 TMAO 视为心血管预防的一种新的生物标志物还需要进一步的研究。

2.4 其他代谢产物

除上述代谢物外,还有多种代谢物与 HF 发病过程密切相关。结肠中的微生物将膳食中色氨酸分解生成吲哚,经血液循环在肝脏中形成硫酸吲哚酚,可诱导心肌重塑,导致心室肥厚,促进心肌纤维化,加重心脏损伤^[34];酪氨酸和苯丙氨酸经结肠微生物代谢生成对甲酚,在肝脏中与硫酸盐结合形成对甲酚硫酸盐,有研究显示老年血液透析患者体内对甲酚硫酸盐的水平可以预测心血管事件的发生率和全因死亡率^[35];同样,食物中的苯丙氨酸也以上述方式生成苯乙酰谷氨酰胺,其高水平被认为是慢性肾脏病患者心血管事件和死亡率的一个强大而独立的危险因素^[36]。另外,原儿茶酸(3,4-二羟基苯甲酸),是花青素和原花青素等复杂多酚的主要代谢产物之一,可通过调节心脏自主神经平衡,预防心肌线粒体功能障碍和增加抗凋亡蛋白来改善心功能^[37]。

3 肠道微生物干预策略

3.1 微生态疗法

对宿主健康产生有益作用的微生物统称为益生菌,主要包括乳杆菌、双歧杆菌、酪酸梭菌以及布拉氏酵母菌等。有研究显示,口服布拉氏酵母菌的 HF 患者左心室射血分数在短期内得到改善,血清肌酐和炎症标志物水平降低^[38];口服植物乳杆菌可有效减少大鼠心肌梗死面积和再灌注损伤^[39]。益生元是一种可以通过特异性改变肠道菌群活性而

有益于宿主的无生命的食品成分,主要包括多糖(寡糖)、膳食纤维、抗性淀粉以及其他不被消化的低聚糖^[40]。当前的观点认为益生菌在肠道定植,可以特异性利用益生元,发挥协同作用进而改善肠道微生态环境,激活宿主免疫功能,预防和阻止菌群易位^[41]。益生菌、益生元和共生元改善肠道微生态的作用已被证实,并且临床应用安全性高,但应用于具体心血管疾病的预防和治疗仍需进一步研究。不可否认的是,肠道微生态制剂应用于临床前景可观。

3.2 膳食纤维

众所周知,膳食纤维是一种健康饮食方式,可人体不能直接消化膳食纤维,而是经我们消化道中的“常客”——肠道微生物分解代谢。摄入的水果与全谷物食品中富含纤维素和菊粉纤维,经肠道菌群代谢可产生丙酸盐。最新研究^[42]发现,给高血压心血管损伤模型小鼠喂食丙酸盐,通过消耗调节性 T 细胞,可有效减轻全身炎症状态、减少主动脉粥样硬化面积、降低室性心律失常易感性、改善心肌肥大和纤维化。这项研究证明,丙酸盐可通过免疫调节保护心血管损伤,而多年来将丙酸盐应用于防腐剂和食品添加剂,这说明丙酸盐在恰当的剂量范围是安全的,并且没有高昂的生产成本。在未来,如果可以检测到心血管疾病的患者体内缺乏这些保护物质,将丙酸盐或其化学前体作为药物直接给人,必将为患者带来新的选择。

3.3 靶向抑制 TMA-TMAO 通路

上文已提到,体内 TMAO 含量越高,患心血管疾病的风险越大,抑制 TMA-TMAO 通路或许是治疗心血管疾病的潜在靶点。2015 年,一篇发表在《Cell》的研究^[43]发现,DMB 可抑制 TMA 合成过程中的关键酶进而缓解动脉粥样硬化发生,但对高浓度胆碱诱导的血栓形成所起作用有限,随后对 DMB 进行改造,找到了 2 种效果更好的胆碱类似物:碘甲基胆碱和氟甲基胆碱。相比于 DMB,首先,碘甲基胆碱和氟甲基胆碱更高效,在较低浓度即可抑制血栓形成;其次,由于目前临床抗血小板聚集药物易导致出血,而两者则不影响小鼠的凝血功能;第三,相比于抗生素会不加选择地破坏所有肠道细菌,两者只抑制细菌合成 TMAO 的能力,并不会影响细菌生长^[43-44]。鉴于此类药物的诸多优势,我们很期待这种新型疗法应用于人类心血管疾病的治疗。

3.4 粪菌移植

粪菌移植(粪菌胶囊)是把健康人的粪菌移植到患者体内,将严格筛选的粪便处理后制成粪便悬

液,通过消化道插管等方式实现粪菌移植。目前已知粪菌移植对复发性艰难梭菌感染有奇效,并且已经被纳入临床指南^[45]。代谢综合征是一系列复杂的代谢紊乱病症,是导致糖尿病、心脑血管疾病的危险因素;Vrieze 等^[46]发现将瘦人的粪菌移植到患有代谢综合征男性患者的体内,可显著提高胰岛素敏感性。但粪菌移植如何选择合适的供体以避免无效移植和医源性感染及如何长期保持菌群活力仍是亟待解决的问题。

4 展 望

近年来,越来越多的基础和临床研究均证实肠道菌群及其代谢产物在 HF 发病过程中扮演了十分重要的角色,但具体机制尚不明确。未来的研究必须将微生物组学与全面的临床资料和环境因素进行整合,进一步阐明肠道菌群及其代谢物促进 HF 发生发展的病理生理机制。同时,将靶向干预微生物群纳入精准医疗模式势在必行。未来希望通过肠道微生物组学预测 HF 易感性、治疗敏感性及潜在的不良反应,并针对不同患者设计个体化治疗方案。

[参考文献]

- [1] Krittanawong C, Kucin ML. Current management and future directions of heart failure with preserved ejection fraction: a contemporary review[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018, 20(4): 28-49.
- [2] Metra M, Teerlink JR. Heart failure[J]. *Lancet*, 2017, 390(10106): 1981-1995.
- [3] Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hypertension: from pathogenesis to new therapeutic strategies[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(2): 110-117.
- [4] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845-856.
- [5] Lone JB, Koh WY, Parry HA, et al. Gut microbiome: microflora association with obesity and obesity-related comorbidities[J]. *Microb Pathog*, 2018, 124: 266-271.
- [6] Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 392-400.
- [7] Carroll IM, Threadgill DW, Threadgill DS. The gastrointestinal microbiome: a malleable, third genome of mammals[J]. *Mamm Genome*, 2009, 20(7): 395-403.
- [8] 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.
- [9] Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(3): 282-290.
- [10] 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): 635-649.
- [11] Takehiro K, Hiroshi A, Wataru S, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174099.
- [12] Nagatomo Y, Tang WH. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(12): 973-980.
- [13] Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation[J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2839-2849.
- [14] Hu J, Lin S, Zheng B, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(8): 1243-1249.
- [15] Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2360-2371.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Martin FP, Dumas ME, Wang Y, et al. A top-down systems biology view of microbiome-mammalian metabolic interactions in a mouse model[J]. *Mol Syst Biol*, 2007, 3(1): 112-127.
- [19] 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.
- [20] Mencarelli A, Renga B, Distrutti E, et al. Antiatherosclerotic effect of farnesoid X receptor[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(2): H272-H281.
- [21] Pols TH, Nomura M, Harach T, et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6): 745-757.
- [22] Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S, et al. Bile

- acids induce arrhythmias in human atrial myocardium--implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2013, 99 (22): 1685-1692.
- [23] Li C, Li J, Weng X, et al. Farnesoid X receptor agonist CDCA reduces blood pressure and regulates vascular tone in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(7): 507-516.
- [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] Tang WW, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18): 1908-1914.
- [26] Trøseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6): 717-726.
- [27] Tang WH, Wang Z, Shrestha K, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(2): 91-96.
- [28] Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002314.
- [29] Organ CL, Li Z, Zibilich C, et al. Removal of dietary trimethylamine N-oxide (TMAO) attenuates cardiac dysfunction in pressure overload induced heart failure [J]. *Circulation*, 2018, 134 (Suppl 1): A19293.
- [30] Chen K, Zheng X, Feng MC, et al. Gutmicrobiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 139-147.
- [31] Zhu WF, Wang ZN, Tang WHW, et al. Gut microbe-generated trimethylamine N-oxide from dietary choline is prothrombotic in subjects [J]. *Circulation*, 2017, 135 (17): 1671-1673.
- [32] van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1): 103-111.
- [33] Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 448-455.
- [34] Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, et al. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(14): 1771-1779.
- [35] Lin CJ, Chuang CK, Jayakumar T, et al. Serum p-cresyl sulfate predicts cardiovascular disease and mortality in elderly hemodialysis patients[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9 (4): 662-668.
- [36] Poesen R, Claes K, Evenepoel P, et al. Microbiota-derived phenylacetylglutamine associates with overall mortality and cardiovascular disease in patients with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3479-3487.
- [37] Semaming Y, Kumfu S, Pannangpetch P, et al. Protocatechuic acid exerts a cardioprotective effect in type 1 diabetic rats[J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(1): 13-23.
- [38] Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, 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.
- [39] 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.
- [40] Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits[J]. *Nutrients*, 2013, 5(4): 1417-1435.
- [41] Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics--a review[J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(12): 7577-7587.
- [42] Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage [J]. *Circulation*, 2019, 139 (11): 1407-1421.
- [43] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [44] Roberts AB, Gu XD, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1407-1417.
- [45] Gupta S, Allenvercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(2): 229-239.
- [46] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-916. e7.
- (此文编辑 曾学清)