

肠道菌群代谢产物与心肌纤维化关系的研究进展

韩冰清¹, 白春林²

(1. 山西医科大学, 山西省太原市 030001; 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030013)

[关键词] 心肌纤维化; 肠道菌群代谢产物; 发病机制

[摘要] 心肌纤维化(MF)以细胞外基质积聚、成纤维细胞活化、转化为肌成纤维细胞为特征,是心脏损伤后心脏重构的特征之一,MF包括两种基本类型:反应性纤维化和修复性纤维化,在心室重构的过程中,两种纤维化常合并存在,MF可导致充血性心力衰竭、恶性心律失常和猝死,成为心室重构持续发展和难以逆转的重要原因。一些研究表明,肠道菌群代谢产物,包括氧化三甲胺、短链脂肪酸、吲哚氧基硫酸盐和对甲酚硫酸盐等参与到心肌纤维化的过程中并起到了重要的作用,有望成为治疗心力衰竭的新靶点。本文将对肠道菌群代谢产物在心肌纤维化中的作用机制进行阐述,同时介绍通过干预肠道菌群改善心肌纤维化的研究进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between metabolites of intestinal microflora and myocardial fibrosis

HAN Bingqing¹, BAI Chunlin²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030013, China)

[KEY WORDS] myocardial fibrosis; metabolites of intestinal flora; pathogenesis

[ABSTRACT] **Aim** Myocardial fibrosis(MF) is characterized by extracellular matrix accumulation, fibroblast activation, and transformation into myofibroblast, which is one of the features of cardiac remodeling after cardiac injury. MF includes two basic types; reactive fibrosis and repair fibrosis. Two kinds of fibrosis often coexist in the process of ventricular remodeling. MF can lead to congestive heart failure, malignant arrhythmia and sudden death, and become an important cause of sustainable development and irreversible ventricular remodeling. Some studies have shown that metabolites of intestinal flora, including trimethylamine oxide, short chain fatty acids, indole oxyl sulfate and p cresol sulfate, are involved in the process of myocardial fibrosis and play an important role in the treatment of heart failure. It is expected to become a new target for the treatment of heart failure. In this paper, the mechanism of intestinal flora metabolites in myocardial fibrosis is described, and the research progress of improving myocardial fibrosis by intervention of intestinal flora is also introduced.

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心血管疾病的终末期表现,也是导致心血管疾病患者死亡的主要原因。心力衰竭的进展部分源于心肌纤维化的发展。“心力衰竭肠道假说”认为心力衰竭时肠道缺血和水肿造成的肠道菌群移位和循环内毒素水平升高,增强了炎症反应和氧化应激,从而加重了心力衰竭。目前这方面研究尚处于初级阶段,对于肠道菌群及其代谢产物作用于心力衰竭的具体机

制尚未阐明。本文将对肠道菌群代谢产物在心肌纤维化中的作用机制进行阐述。

1 肠道菌群及其代谢产物的概述

人体肠道含有数万亿个微生物细胞,是人体健康生理生态系统的重要组成部分。这些细菌、真菌、古菌和病毒的群落通常被统称为“微生物区

[收稿日期] 2019-12-10

[修回日期] 2020-03-26

[基金项目] 山西省回国留学人员重点科研资助项目(2015-重点5)

[作者简介] 韩冰清,硕士研究生,研究方向为心力衰竭,E-mail为1062646850@qq.com。通信作者白春林,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心力衰竭,E-mail为bcl602@126.com。

系”,它们的基因组被称为“微生物组”^[1]。根据对人体的影响,这些细菌大致可分为三类:①生理细菌(与宿主共生),如双歧杆菌、乳酸菌;②有条件的病原体,例如肠杆菌科、肠球菌;③病原体,如变形杆菌、金黄色葡萄球菌。肠道内的微生物群在维持人体健康的过程中起到了重要的作用,并通过不同的途径影响宿主,它作为一个具有巨大代谢能力的生物反应器,在许多生物学功能中与宿主协同形成一个共生的哺乳动物超生物体^[2]。肠道微生物群结构的改变可能会对宿主生物化学途径和代谢网络的调控产生重要影响。美国的一项全国性分析显示,心力衰竭患者的迪氏梭状芽孢杆菌感染率较高,并与明显较高的住院死亡率有关^[3]。而在另一项基于宏基因组学和代谢组学的慢性心力衰竭患者肠道菌群的研究中表明,普拉梭菌减少而活泼瘤胃球菌增加是慢性心力衰竭患者肠道菌群紊乱最为重要的特征,普拉梭菌是肠道中丰度最高的产丁酸盐菌,丁酸盐在抗炎和维持肠道屏障功能完整性中具有极为重要的作用。而活泼瘤胃球菌具有促炎特性,进一步加剧慢性心力衰竭患者的慢性炎症状态^[4]。

肠道菌群可产生一些具有生物活性的代谢产物,这些具有生物活性的代谢产物可以被肠黏膜细胞吸收使用,或者被吸收入血液循环后运送到肝脏,在那里被转化。这些代谢产物主要来源于2种参与食物消化的分解代谢途径,第一条代谢途径为糖代谢途径,在此途径中,肠道微生物群分解糖并产生大部分短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA);第二条分解代谢途径为蛋白质代谢途径,此途径可生成氨、各种胺、硫醇、酚类、吲哚及少量 SCFA,其中一些代谢物主要由肾脏清除,被称为尿毒症毒素^[5-6]。

2 肠道菌群代谢产物与心肌纤维化

2.1 氧化三甲胺

研究表明,膳食中的胆碱和 L-肉碱可以通过肠道微生物代谢为三甲胺(trimethylamine, TMA),随后,TMA 被吸收入血并通过门静脉循环进入肝脏,并迅速被肝 Flavin 单加氧酶(flavin monooxygenase enzyme, FMO)家族,特别是 FMO3 氧化为氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)^[7]。在 Cui 等^[4]的研究中发现,慢性心力衰竭患者的肠道菌群中与脂多糖合成、色氨酸代谢、脂类代谢以及氧化三甲胺生成相关的细菌基因呈显著增加,且细菌的胆碱三

甲胺裂解酶(TMAO 生成的关键酶)的基因呈显著增加。多项研究表明,升高的 TMAO 水平与心血管不良结果的风险增加有关,包括心脏病发作和死亡风险^[8-9]。有动物模型研究结果表明,在心肌梗死的小鼠模型中,TMAO 和高胆碱饲料对小鼠心功能和心肌纤维化均有明显影响,其机制可能为通过促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,从而激活转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 受体 I/Smad 2 通路,TMAO 增加了 TGF- β RI 的表达,促进了 Smad 2 的磷酸化,上调了 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和 I 型胶原的表达,降低了新生鼠成纤维细胞中 TGF- β 受体 I 的泛素化,TMAO 还能抑制 Smurf 2 的表达^[10]。而 Li 等^[11]的研究也证实了 TMAO 可以直接引起心肌肥厚和纤维化,主动脉缩窄(transverse aortic constriction, TAC)诱导的大鼠心肌肥厚模型血浆中 TMAO 水平显著升高,TMAO 在体内外直接刺激心肌肥厚和纤维化,抗体治疗可降低 TAC 大鼠血浆 TMAO 水平,减轻心肌肥厚,在 TMAO 诱导的心肌肥厚中,Smad 3 信号被激活,Smad 3 抑制剂 SIS 3 对 Smad 3 的抑制作用可减弱 TMAO 所致的心肌肥厚。此前一项动物模型研究表明,给予主动脉缩窄致心力衰竭的小鼠模型高胆碱饮食或含有 TMAO 的饮食 12 周后,评估心脏和血管纤维化及心脏脑钠素、胆碱和 TMAO 水平的血样。与对照组相比,喂食 TMAO 或胆碱补充饮食的小鼠肺水肿、心脏增大和左心室射血分数明显差,心肌纤维化也明显更大^[12](图 1)。

但 Tomasz 等^[13]研究表明,在自发高血压大鼠模型中,血浆 TMA 升高 4~5 倍不会对循环系统产生负面影响,相反,增加的饮食 TMAO 似乎降低了大鼠在压力超负荷的心脏中的舒张期功能障碍。其机制可能为 TMAO 与心脏蛋白的相互作用,即 TMAO 作为压电电解质使大鼠心肌细胞对于心室舒张收缩期变化所引起的静水压变化具有更强抵抗力,从而使心肌细胞的生物力学功能得以保存,纤维化程度降低。既往研究表明,TMAO 在增加的静水压力的条件下稳定脱氧核糖核酸(DNA)^[14],而暴露在高静水压力和(或)渗透压下的生物体会积累 TMAO,以保护其细胞免受渗透压力和静水压力的胁迫^[15-17]。因此,TMAO 对心肌纤维化的具体作用机制仍需进一步研究。

2.2 肠源性尿毒症毒素

色氨酸被大肠杆菌等肠道细菌转化为吲哚后进入肝循环,在肝细胞内由细胞色素 P450 介导的

羟基化转化为吲哚酚,随后通过磺基转移酶在肝细胞中与硫酸盐结合生成硫酸吲哚酚(Indoleol sulfate, IS)^[18],苯丙氨酸或酪氨酸由肠道细菌代谢为4-羟基苯乙酸,经脱羧反应生成对甲酚,随后在肝脏发生磺基转移酶介导的硫酸化,形成对甲酚硫酸盐(P-cresol sulfate, PCS)^[19],这些尿毒症毒素因与白蛋白结合而不容易被血液透析滤过。一项研究显示,进行血液透析的老年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^[20]。

Yisireyli 等^[21]的研究表明 IS 具有促纤维化和促肥厚作用,高血压大鼠模型心脏和左心室质量增加,心肌细胞增大,纤维化面积增大,TGF- β 1、I 型胶原和 α -SMA 等纤维标记物染色增多。同时,一些研究表明,在 IS 介导的肾大部切除术模型中,促纤维化基因和心脏成纤维细胞中的表达与核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、TGF- β 1、凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulated kinase 1,

ASK1) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 激活有关^[22-24],也增加 miRNA 21 和 miRNA 29b 在心肌梗死后的表达^[25]。而体外的一些研究同样观察到肠源性尿毒症毒素的促肥厚作用。ASK1、细胞外调节激酶 1/2 (extracellular regulated kinase 1/2, ERK 1/2)、p38 MAPKs 和 NF- κ B 活化被证明可介导 IS 和 PCS 诱导新生大鼠心肌细胞肥大和纤维化,同时还可引起心肌细胞的促肥厚基因,包括心房钠素和肌球蛋白重链,以及促纤维化基因如 TGF- β 1 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)^[26]。此外,AMP 激活的蛋白激酶-解偶联蛋白 2 信号也在 IS 的影响下减弱,伴随着心房钠尿肽 (atrial natriuretic factor, ANF)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和 β -肌球蛋白重链 (beta myosin heavy chain, β -MHC) 的上调^[27],这可能是肠源性尿毒症毒素介导的肥大的另一个机制(图 1)。

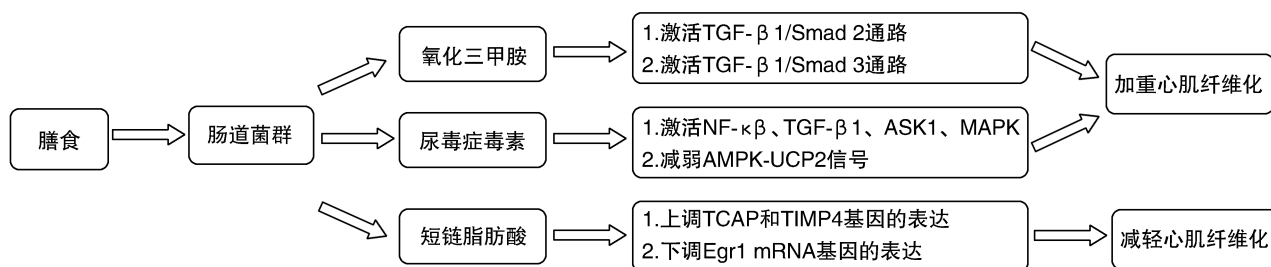


图 1. 肠道菌群代谢产物影响心肌纤维化的机制

肠道菌群通过两种主要的参与食物代谢的途径产生一些活性物质如短链脂肪酸、氨、各种胺、尿毒症毒素等,其中氧化三甲胺可通过激活 TGF- β 1/Smad 2 及 TGF- β 1/Smad 3 通路加重心肌纤维化,尿毒症毒素在激活 NF- κ B、TGF- β 1、ASK1、MAPK 的同时还可减弱 AMPK-UCP2 信号来加重心肌细胞肥大和纤维化,而短链脂肪酸则通过上调 TCAP 和 TIMP4 基因的表达及下调 Egr1 mRNA 基因的表达来减轻心肌纤维化。

Figure 1. Mechanism of intestinal flora metabolites affecting myocardial fibrosis

2.3 短链脂肪酸

SCFAs 是由盲肠和近端结肠中的厌氧肠道细菌发酵膳食纤维(如非淀粉多糖和低可消化糖类)及少量蛋白质和多肽产生的^[28],其中含量最丰富的是丁酸盐、乙酸酯和丙酸盐^[29]。SCFAs 可作为肠黏膜细胞的能量来源,或者转移到循环中,为机体产生重要的热量和能量,还可以充当信号分子。丙酸和丁酸经肠道菌群合成后具有局部效应,可作为肠道黏膜细胞(丁酸盐)和通过不同机制激活肠糖异生物(丙酸盐)的主要能量来源^[30-31]。SCFAs 的信号转导由 G 蛋白偶联受体 GPR41 和 GPR43 介导,主要表达于脂肪组织、肠道和免疫细胞^[32]。来自随机

对照试验的两个独立荟萃分析的结果表明,摄入益生菌或膳食纤维引起的 SCFAs 增加与高血压患者的血压降低有关^[33-34]。在 Cui 等^[4]研究中显示,慢性心力衰竭患者的肠道菌群中,与包括甲酸盐、丙酸盐以及丁酸盐等在内的短链脂肪酸生成相关的细菌显著减低,并且发现在慢性心力衰竭患者的肠道菌群中生成丁酸盐关键酶(丁酰辅酶 A/乙酸辅酶 A 转移酶)的基因显著减少。

一项动物研究表明,去氧皮质酮处理后的小鼠模型心脏和肾脏的质量比增加,左心室壁厚度和收缩尺寸较对照组明显增加,出现了广泛的血管周围和间质心脏纤维化^[35]。高纤维饮食和醋酸纤维饮

食均能显著降低左心室壁厚度的增加,高纤维处理使左心室舒张功能恢复到正常水平,醋酸纤维处理的小鼠模型左心室舒张功能恢复到或接近正常水平。其机制一方面可能为上调了对心脏病有预防作用基因的表达,如肌联蛋白 capc (titin-capc, TCAP)和组织金属肽酶抑制剂4 (tissue metalloproteinase inhibitor 4, TIMP4),并且下调了早期生长反应蛋白1 (early growth response protein, Egr1) mRNA (心血管病理的主要调节因子)基因的表达(图1),另一方面可能为降低了小鼠模型的血压间接减轻了心肌纤维化。

3 干预肠道微生物治疗心肌纤维化

3.1 调节肠道微生物相关代谢产物

既往已有动物实验证据表明,给予心力衰竭合并慢性肾衰竭的小鼠模型一定量的 AST-120 能吸附肠道内的 TMA 及吡啶硫酸酚,降低这些代谢产物在血液中的水平,从而延缓小鼠心室肥大及心肌纤维化进程^[23]。最近的一项研究表明,在心力衰竭的犬模型中,使用 AST-120 降低血浆硫酸吡啶酯水平可以减轻心肌纤维化,改善心功能,且 AST-120 可以有效地抑制了 TGF- β 1 的表达和 ERK 的磷酸化,但以上研究结果尚未在临床试验中进行验证^[36]。3,3-二甲基-1-丁醇是一种胆碱类似物,存在于一些冷榨特级纯橄榄油中(地中海饮食的主要组成部分),通过抑制微生物的 TMA 裂解酶,降低 TMA 的产生,并降低高水平肉碱或胆碱饮食小鼠的 TMAO 水平可逆转高胆碱饮食对心功能的损害,从而辅助冠心病治疗,有望进入临床试验成为治疗冠心病的新药物^[9,37-38]。

3.2 饮食调节

饮食模式通过为肠道微生物提供基质来影响肠道菌群的组成。目前,饮食调节是临床治疗慢性代谢性疾病的主要治疗手段。地中海饮食的主要组成部分包括水果、蔬菜、豆类、橄榄油、坚果、海鲜和葡萄酒。研究^[39]表明,地中海饮食依从性较高的参与者粪便大肠埃希菌数较低,双歧杆菌与大肠杆菌的比例较高,白色念珠菌数和流行率较高。而鱼类和红肉含有高浓度的 TMA 前体和 TMAO,并且,富含鱼和红肉的饮食还会改变肠道菌群的组成,如梭菌和前肠杆菌,从而提高血液中 TMAO 的水平。遵循地中海式饮食与 SCFAs 浓度增加及 TMAO 水平减低有关,地中海饮食依从性较高的个体粪便

SCFAs 浓度较高^[39-40]。同时有研究表明,高纤维饮食和醋酸纤维饮食均能显著降低去氧皮质酮处理后的小鼠模型左心室壁厚度的增加,高纤维处理使左心室舒张功能恢复到正常水平,醋酸纤维处理的小鼠模型左心室舒张功能恢复到或接近正常水平^[35]。然而,支持这些饮食与肠道菌群成分和代谢物变化之间相关性的大多数证据主要来自流行病学研究,需要进一步的研究以提高我们对饮食模式如何改变肠道菌群及其代谢产物的理解。

3.3 益生菌与益生元

乳酸菌、双歧杆菌是最常见的益生菌种类。最近一项研究证明,植物乳杆菌 ZDY 04 通过调节毛螺旋菌属、丹毒丝菌科、拟杆菌科和牧斯皮氏菌属在小鼠体内的相对丰度而降低血清 TMAO 和盲肠 TMA 水平,而不影响肝脏 FMO 3 的表达水平和代谢胆碱、TMA 和 TMAO^[41]。益生元是通过选择性发酵导致肠道微生物群的组成和(或)活性特异性改变,赋予宿主健康的成分,包括菊粉、大豆低聚糖、低聚木糖、低聚异麦芽糖、乳果糖、焦糊精、膳食纤维、抗性淀粉以及其他不被消化的低聚糖。有动物实验表明增加益生元摄入有利于降低体脂、控制血糖,其可通过改善心血管疾病危险因素而延缓疾病进程^[42-43],未来还需更多大规模临床、基础研究进一步探讨。

4 小结

在过去的几年里,不断有证据表明肠道微生物群与心血管疾病之间存在着重要的联系,然而大多数研究都集中在微生物组成的特征化上,而不是它们的功能改变和下游物质。我们现在认识到,肠道微生物群依赖的代谢也可能导致代谢产物产生潜在的心血管不良影响,这些研究为预防和治疗心血管疾病提供了新的治疗策略,包括个性化的饮食干预、益生菌和益生元,而一旦确定生成它们的特定途径(例如 TMA 的产生),针对生成途径的药物也将具有多项潜在的治疗效果,包括减少许多高危人群(2型糖尿病、慢性肾脏病和 HF 患者)的肾功能下降、HF 进展和不良结果。然而,目前仍需要强有力的前瞻性研究来验证这一新的治疗方法。同样需要强调的是,心脏代谢疾病很可能是由几种代谢物引起的,这些代谢物可能在不同的高或低易感性个体中造成不同程度的变化,而 TMAO、肠源性尿毒症毒素、短链脂肪酸很可能只是“冰山一角”。未来微生物产生的代谢物的鉴定以及它们是否与心脏代

谢疾病有因果关系,将为改善心血管健康和预防提供令人兴奋的潜在的新机会。

[参考文献]

- [1] Cerf BN, Gaboriau RV. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10): 735-744.
- [2] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
- [3] Mamic P, Heidenreich PA, Hedlin H, et al. Hospitalized patients with heart failure and common bacterial infections: a nationwide analysis of concomitant clostridium difficile infection rates and in-hospital mortality [J]. *J Card Fail*, 2016, 22(11): 891-900.
- [4] 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): 635-650.
- [5] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904.
- [6] Nallu A, Sharma S, Ramezani A, et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities [J]. *Transl Res*, 2017, 179: 24-37.
- [7] Tang WH, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 137-154.
- [8] Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18): 1908-1914.
- [9] Lever M, George PM, Slow S, et al. Betaine and trimethylamine-N-oxide as predictors of cardiovascular outcomes show different patterns in diabetes mellitus: an observational study [J]. *PloS One*, 2014, 9(12): e114969.
- [10] Yang WL, Zhang SN, Zhu JB, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134: 119-130.
- [11] Li ZH, Wu ZY, Yan JY, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3): 346-357.
- [12] 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.
- [13] Tomasz H, Adrian D, Marta G, et al. Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1805-H1820.
- [14] Patra S, Anders C, Schummel PH, et al. Antagonistic effects of natural osmolyte mixtures and hydrostatic pressure on the conformational dynamics of a DNA hairpin probed at the single-molecule level [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2018, 20(19): 13159-13170.
- [15] Yancey PH, Siebenaller JF. Co-evolution of proteins and solutions: protein adaptation versus cytoprotective molecules and their roles in marine organisms [J]. *J Exp Biol*, 2015, 218(Pt 12): 1880-1896.
- [16] Yancey PH, Speers RB, Atchinson S, et al. Osmolyte adjustments as a pressure adaptation in deep-sea chondrichthyan fishes: an intraspecific test in arctic skates (*amblyraja hyperborea*) along a depth gradient [J]. *Physiol Biochem Zool*, 2018, 91(2): 788-796.
- [17] Yin QJ, Zhang WJ, Qi XQ, et al. High hydrostatic pressure inducible trimethylamine N-oxide reductase improves the pressure tolerance of piezosensitive bacteria *Vibrio fluvialis* [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2646.
- [18] Wang WJ, Cheng MH, Sun MF, et al. Indoxyl sulfate induces renin release and apoptosis of kidney mesangial cells [J]. *J Toxicol Sci*, 2014, 39(4): 637-643.
- [19] Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients [J]. *Toxins (Basel)*, 2014, 6(2): 665-678.
- [20] 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.
- [21] Yisireyili M, Shimizu H, Saito S, et al. Indoxyl sulfate promotes cardiac fibrosis with enhanced oxidative stress in hypertensive rats [J]. *Life Sci*, 2013, 92(24-26): 1180-1185.
- [22] Aoki K, Teshima Y, Kondo H, et al. Role of indoxyl sulfate as a predisposing factor for atrial fibrillation in renal dysfunction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(10): e002023.
- [23] Lekawanvijit S, Kompa AR, Manabe M, et al. Chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis is ameliorated by reducing circulating levels of a non-dialysable uremic toxin, indoxyl sulfate [J]. *PloS One*, 2012, 7(7): e41281.
- [24] Savira F, Cao L, Wang L, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibition attenuates cardiac hypertrophy and cardiorenal fibrosis induced by uremic toxins: Implications for cardiorenal syndrome [J]. *PloS One*, 2017, 12(11): e0187459.
- [25] Rana I, Kompa AR, Skommer J, et al. Contribution of microRNA to pathological fibrosis in cardio-renal syndrome: impact of uremic toxins [J]. *Physiol Rep*, 2015,

- 3(4): e12371.
- [26] 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.
- [27] Yang K, Xu X, Nie L, et al. Indoxyl sulfate induces oxidative stress and hypertrophy in cardiomyocytes by inhibiting the AMPK/UCP2 signaling pathway [J]. *Toxicology Letters*, 2015, 234(2): 110-119.
- [28] Koh A, De VF, Kovatcheva DP, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [29] LeBlanc JG, Chain F, Martín R, et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria [J]. *Microb Cell Fact*, 2017, 16(1): 79.
- [30] De VF, Kovatcheva DP, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits [J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 84-96.
- [31] Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon [J]. *Cell Metabolism*, 2011, 13(5): 517-526.
- [32] Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(13): 11312-11319.
- [33] Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, et al. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(3): 475-481.
- [34] Khalesi S, Sun J, Buys N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 897-903.
- [35] 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.
- [36] Hiroshi A, Hyemooon C, Shin I, et al. AST-120, an Adsorbent of uremic toxins, improve the path physiology of heart failure in conscious dogs [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(3): 277-286.
- [37] 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.
- [38] Wang ZN, 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.
- [39] McGuire Shelley. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015 [J]. *Adv Nutr (Bethesda)*, 2016, 7(1): 202-204.
- [40] De FF, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome [J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1812-1821.
- [41] Qiu L, Tao XY, Xiong H, et al. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice [J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4299-4309.
- [42] Cani PD, Possemiers S, Van WT, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability [J]. *Gut*, 2009, 58(8): 1091-1103.
- [43] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2374-2383.

(此文编辑 朱雯霞)