

本文引用: 倪文君, 王雪羽, 钟珊, 等. 肠道菌群和心血管疾病的免疫调节[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(7): 625-631. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.07.011.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-07-0625-07

· 文献综述 ·

肠道菌群和心血管疾病的免疫调节

倪文君^{1,2}, 王雪羽^{1,2}, 钟珊^{1,2}, 赵鹏^{1,2}, 张健³, 田进伟^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001; 2. 心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150001; 3. 华东理工大学药学院, 上海市 200237)

[摘要] 心血管疾病是人类健康的第一杀手, 发病率和死亡率逐年增加。数万亿微生物寄居于人类肠道, 在心血管疾病及其相关的代谢、免疫反应中发挥着至关重要的作用。先天性和适应性免疫机制都参与了心血管疾病的发生发展, 菌群组分和代谢产物可调节巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞的分化及功能, 并通过循环系统影响机体免疫稳态。本文将通过肠道菌群及其代谢产物与免疫系统的相互作用, 讨论肠道菌群与心血管疾病发展之间潜在的免疫机制, 为预防和治疗心血管疾病提供新思路。

[关键词] 肠道菌群; 免疫系统; 心血管疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Gut microbiota and immune regulation of cardiovascular diseases

NI Wenjun^{1,2}, WANG Xueyu^{1,2}, ZHONG Shan^{1,2}, ZHAO Peng^{1,2}, ZHANG Jian³, TIAN Jinwei^{1,2}

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 2. The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 3. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

[ABSTRACT] Cardiovascular disease (CVD) has become the number one killer worldwide, and the morbidity and mortality significantly increased. Trillions of microorganisms inhabit the human gut and play crucial roles in metabolism, immunity and responses to diseases. Previous studies have demonstrated a correlation between cardiovascular diseases and gut microbiota. Both innate and adaptive immune mechanisms can affect the occurrence and development of cardiovascular diseases. The specific components and metabolites of gut microorganisms can regulate the differentiation and function of immune cells such as macrophages and lymphocytes, as well as influence the immune homeostasis through circulatory system. This review discusses the potential immune mechanisms between the gut microbiota and the development of cardiovascular diseases through the interaction of the gut microbiota and its metabolites with the immune system, which provides new insights into the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] gut microbiota; immune system; cardiovascular diseases

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 作为全球首要死因, 具有高发病率及死亡率, 每年约有 1 860 万人死于此类疾病, 给社会带来了健康威胁和严重的经济负担^[1]。尽管医学的进步极大地改善了预后, 但仍然存在传统疗法无法解决的残余心血

管风险, 因此, 我们需要以新的角度探求 CVD 的防治方法。2017 年, 随着一种治疗动脉粥样硬化性疾病的有效抗炎药物 Canakinumab 的出现, 通过免疫途径的抗炎治疗在 CVD 中的作用得到了更多关注^[2]。而近些年, 越来越多研究表明肠道菌群及其

[收稿日期] 2022-11-03

[修回日期] 2023-03-11

[基金项目] 国家自然科学基金联合基金项目 (U21A20391); 黑龙江省应用技术与开发计划 (GA20C007); 京津冀基础研究合作专项 (20JCZXJC00150)

[作者简介] 倪文君, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的分子机制, E-mail: niwenjun0204@163.com。通信作者田进伟, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的分子机制, E-mail: tianjinweidr2009@163.com。通信作者张健, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病及相关代谢综合征的疾病机制研究和新靶标的发现, E-mail: zhangjian7@ecust.edu.cn。

代谢物发挥免疫调节功能参与 CVD 的调节^[3-4]。

1 肠道菌群

成人肠道内栖息着至少 1 000 多种细菌,约 10^{14} 数量级^[5]。随着宏基因组学、16S RNA、代谢组学等高通量测序技术发展,我们可以确定肠道菌群的分类和功能。肠道菌群基因组包含 900 多万万个基因^[6],可参与调节宿主营养代谢,调控宿主免疫应答,消除病原微生物等多种生理活动,肠道菌群与机体其他系统相互配合,共同维护人体健康^[7-10]。研究表明肠道菌群失衡与 CVD 的发生发展存在密切联系。Cui 及其团队^[11]对 29 例冠心病患者和 35 例健康志愿者肠道菌群进行测序,结果显示两组肠道菌群组成有显著差异,与对照组相比,冠心病患者拟杆菌门比例较低,而厚壁菌门比例较高。一些研究者在高血压人群中证实了肠道菌群失调,Verhaar 及其团队^[12]对来自不同种族 4 672 例受试者的粪便进行测序,结果显示收缩压的最佳预测因子包括罗氏菌属、梭状芽胞杆菌属、瘤胃菌科等,肠道菌群构成与血压相关,且种族群体之间存在强烈的差异关联。可见肠道菌群在冠心病、高血压等多种 CVD 中都有改变,这为寻找生物标志物或药物靶点开辟新途径。

2 肠道菌群与免疫调节

胃肠道不仅是消化和吸收的重要部位,也是体内最大的免疫器官,拥有宿主 60% ~ 80% 的免疫细胞。肠道菌群不仅可以影响肠道免疫,还可以通过循环、全身代谢和免疫调节影响黏膜远端部位的免疫应答,在维持机体免疫稳态中发挥重要作用^[13]。

2.1 T 淋巴细胞

在消化道相关淋巴组织中存在较多 T 淋巴细胞,是参与宿主体内稳态维持的主要细胞群。研究发现,肠道菌群及其代谢产物可利用直接或间接方式刺激 T 细胞调节免疫应答。

辅助性 T 淋巴细胞 17 (T helper 17, Th17) 是 $CD4^+$ T 细胞的一个重要亚群,聚集在肠道固有层中,其分化过程依赖于维甲酸相关核孤儿受体 γt (retinoic acid-related orphan receptor γt , ROR γt) 转录调控,通过分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-17A 和 IL-22 在宿主防御细胞外病原体以及自身免疫性疾病中发挥重要作用^[14]。研究表明,肠道菌群是影响 Th17 细胞分化的主要因素,无菌小鼠或抗生素处理

过的小鼠 Th17 细胞数量减少,以及 IL-17 和 IL-22 细胞因子也有所降低^[15]。

调节性 T 淋巴细胞 (regulatory T cell, Treg) 在人体广泛分布,帮助识别自身抗原并参与免疫应答。Treg 的分化、功能主要由转录因子叉头盒 P3 (forkhead box P3, FOXP3) 和 IL-2- α 链受体 (CD25) 调控。Treg 可通过产生细胞因子 IL-2、IL-10、IL-35 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 调控肠道以及机体的稳态平衡。在给予其他广谱抗生素治疗的小鼠体内或在无菌小鼠体内,结肠 Treg 细胞数量减少^[16]。脆弱拟杆菌的荚膜多糖 A (capsular polysaccharide A, PSA) 可通过与 T 淋巴细胞 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 直接作用促进 Foxp3⁺ Treg 细胞生成^[17]。

2.2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞在适应性免疫调节中同样发挥着不可替代的作用,肠道菌群和肠道特异性 B 细胞反应之间也存在密切关系。肠道菌群刺激调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg), 产生 IL-10 等抑制性细胞因子,抑制炎症并调控宿主体内的免疫应答,防止过度免疫^[18]。Rosser 等^[19]发现肠道菌群促进脾脏和肠系膜淋巴结中 Breg 细胞的分化。此外, B 细胞会产生大量分泌型 IgA (secretory immunoglobulin A, SIgA), 与肠道共生菌协同作用,保护机体免受病原菌侵入。研究发现,无菌小鼠的黏膜 IgA 分泌细胞显著减少;并且在肠道菌群定植之前,新生儿肠道中无法检测到 IgA,由此可见,肠道菌群可能提供关键刺激信号诱导黏膜产生 SIgA^[20-21]。

2.3 先天淋巴细胞

先天淋巴细胞 (congenital lymphocyte, ILC) 是一组先天免疫细胞,它们独立于体细胞重组或与主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MCH II) 呈递的同源抗原相互作用而分化,但表现出类似于 $CD4^+$ T 细胞的细胞因子谱^[22]。根据 ILC 的发育以及其对特定转录因子的选择性和依赖性可将其分为三大类: (1) ILC 由自然杀伤 (nature killer, NK) 细胞和 ILC1 组成,可产生 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ); (2) 包含 ILC2, 可以分泌 IL-5 和 IL-13 等; (3) ILC3s 包括 ILC3 和淋巴组织诱导细胞 (lymphoid tissue inducer, LTi), 可产生 IL-17 和 IL-22^[23]。共生细菌和 ILC 在空间上接近,并影响 ILC 发育。无菌小鼠的 ROR γt^+ ILC 非常少,若在 15 天内用无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 小鼠的肠道菌群移植,则可恢复无菌小鼠 ILC

数量及功能^[24]。

3 肠道菌群对心血管疾病的免疫调节

3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性血管炎症性疾病,最终可导致严重并发症,如急性心肌梗死和脑卒中^[25]。免疫系统对 As 的发生发展具有重要作用,已有研究表明,不同类型 T 淋巴细胞会影响 As 进展,大部分在病灶中的 Th1 细胞可以分泌 IFN- γ ,促进斑块进展和不稳定斑块的形成;Treg 细胞表达抗炎因子 IL-10 和 TGF- β ,促进巨噬细胞分化,并可以减轻 As;Th2 细胞表达 IL-5 和 IL-13,发挥保护作用^[26]。而 B 淋巴细胞参与局部和全身免疫反应,导致 As 中的慢性炎症^[27]。

肠道菌群与 As 慢性炎症关系密切。Garshick 等^[28]以高脂饮食处理的 ApoE^{-/-}小鼠构建 As 模型,将其粪便移植到血脂正常的野生型小鼠并喂食抗生素,与 ApoE^{-/-}小鼠相比,喂食抗生素组小鼠斑块表达 CD68 的细胞减少了 32%,这表明肠道菌群具有影响 As 炎症的作用。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,循环中 LPS 增多可被免疫细胞表面的 TLR 识别,促进泡沫细胞形成和促炎细胞因子如 IL-6、IL-1 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 释放,推动 As 进展^[29]。除此之外,肠道菌群代谢产物也可通过诱导肠道免疫系统从而影响 As。目前有多项研究探索了氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)在 As 炎症中的作用,TMAO 可促进巨噬细胞 M2 极化及胞葬作用,增强颈动脉斑块的稳定性^[30]。丁酸盐可促进 Treg 细胞发育,抑制促炎 Th17 细胞增殖,在免疫反应中通过 Foxp3 分化调节 Treg 细胞,增强抗炎过程,在 As 中发挥保护作用^[31]。总之,不论是循环中肠道菌群的构成成分还是代谢产物,通过先天性和适应性免疫细胞介导的免疫反应参与 As 慢性炎症反应。

3.2 高血压

高血压是全球 CVD 负担和死亡率的最常见危险因素^[32]。促成高血压发病的免疫机制在不同高血压动物模型中得到了验证。Crowley 等^[33]发现患有严重联合免疫缺陷的小鼠可以预防高血压。Chan 等^[34]研究表明,血管紧张素(angiotensin, Ang)输注可增加淋巴组织中 B 细胞和浆细胞的活化,使用抗 CD20 抗体消耗 B 细胞,或 B 细胞的遗传缺陷能够治疗 Ang II 诱导的高血压。

肠道菌群可参与维持机体稳态,一旦肠道菌群失调则可激活免疫反应,引起血压改变。在 Toral 等^[35]的实验中,将自发性高血压大鼠粪便菌群移植到正常大鼠,接受组的收缩压升高,同时,高血压组的收缩压改善到正常水平,不仅血压降低,血管炎症状况也有所改善;与此同时,给予高血压小鼠鼠乳杆菌治疗,可防止盐诱导的血压升高和 Th17 细胞数量增加^[36]。Bartolomaeus 等^[37]观察到在 Ang II 诱导的高血压小鼠中,丙酸盐减弱了各种 T 细胞对 Ang II 的反应,降低了血压水平;在体外,丁酸盐不仅可降低 Ang II 引起的 IL-6 和 TNF- α 水平升高,并在体内外诱导 Treg 分化,还可以逆转高血压患者升高的 Th17 和 IL-17 水平^[38-39]。

3.3 心律失常

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上常见的心律失常,是致残和致死的重要原因,进一步了解 AF 的病理生理机制和随后的心房重构至关重要。越来越多的证据支持炎症及其相关免疫反应参与了 AF 的发生和维持^[40]。早在 2009 年 Yamashita 及其团队^[41]在 AF 患者左心耳中发现 CD3⁺T 细胞。AF 患者外周血 T 细胞 CD69 和人类白细胞抗原 DR(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)的表达均显著高于对照组,因此,CD3⁺T 细胞的激活参与了 AF 的发生^[42]。

在 AF 患者中,循环中的 LPS 可有效地促进心房中 NLRP3 炎症小体表达,并激活 IL-1 β 等细胞因子加快心房纤维化,将年轻大鼠的肠道菌群移植到老年大鼠,可恢复老年大鼠肠道结构和心房 NLRP3 炎症小体活性,抑制老年相关 AF 的发展^[43];此外, LPS 可诱导促炎巨噬细胞分泌 IL-1 β 促进心房电重构,减少 L 型钙电流,缩短心房有效不应期,导致 AF 发生率增加^[44]。研究发现 AF 患者肠道产生 TMAO 的菌群显著增加^[45],在犬类模型中,将 TMAO 局部注射至心脏自主神经节丛,其可通过 p65/NF- κ B 通路增加右前部神经节丛中的炎症细胞因子表达,以促进心房颤动易感性^[46]。尽管现有研究发现肠道菌群可直接或间接影响 AF 的发生,但仍有较多问题亟需进一步探索:如肠道菌群与其他类型心律失常之间的联系;肠道菌群通过先天性与适应性免疫调节 AF 或其他类型心律失常的分子机制;肠道菌群治疗 AF 的基础研究向临床应用的转化。

3.4 心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)是心脏充盈和(或)射血功能受损,心排血量不足引起的临床综合征。近年来,免疫调节在 HF 的发病机制中可能发挥重

要作用引起了研究者的关注^[47]。Sager 及其团队^[48]证明抑制心肌梗死后心脏的巨噬细胞募集可减轻 HF,与此同时,Bansal 等^[49]也验证了 CD4⁺T 细胞在慢性缺血性 HF 患者体内显著增加并活化,在衰竭的心脏中以 Th2 和 Th17 为主。

早在 21 世纪初,Anker 等^[50]首次提出肠道与 HF 发病机制有关。心内充盈压力升高和全身静脉充血可引起肠壁水肿,导致肠黏膜屏障破坏、肠通透性增加以及随之而来的细菌异位增加和循环内毒素增加从而激活免疫反应。例如,LPS 通过肿胀的肠壁进入血液,在 HF 患者体内聚积,通过 TLR4 直接作用于心肌细胞、心脏成纤维细胞和巨噬细胞,诱导下游炎症因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的产生^[51-52]。研究发现 Treg 细胞有助于防止不良心室重塑,并通过抑制炎症和直接保护心肌细胞来改善心肌梗死后的心脏功能^[53],Levy 等^[54]证明 Treg 细胞可分泌抑炎细胞因子 TGF- β 和 IL-10,抑制肠道炎症,调节肠黏膜免疫稳定性。因此对未来肠道屏障功能的评估有助于了解 HF 的发生和发展,靶向肠黏膜免疫有望作为治疗 HF 的方案。

4 肠道菌群移植在心血管疾病中的应用

对于人体健康与疾病而言,调节肠道菌群至关重要,且有望成为处理肠道生态失调相关疾病的新方法。目前靶向肠道菌群的途径包括 4 类:饮食、益生菌与益生元、抗生素和肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)。FMT 作为一种有效的治疗方法格外受到关注,FMT 是将健康人粪便中的功能肠道菌群移植到患者肠道内,以治疗与肠道菌群改变相关的特定疾病^[55]。Suez 等^[56]比较了自体 FMT 与益生菌法重建小鼠和人类黏膜微生物群的益处,发现与补充益生菌相比,自体 FMT 有助于快速彻底恢复人类肠道菌群和宿主肠道转录组。Schwan 及其团队^[57]于 1983 年报告了第 1 例记录在案,用 FMT 治疗艰难梭菌感染,由此 FMT 引起了国际和国内众多研究团队的关注。近年来,越来越多的疾病如溃疡性结肠炎^[58]、系统性红斑狼疮^[59]、糖尿病^[60]等也可通过 FMT 的方法治疗。

目前关于 FMT 的可能机制如下:(1)FMT 通过生态竞争抑制病原微生物的定植,增强宿主对病原体的抵抗力;(2)FMT 重新补充肠道定植菌群,有助于恢复免疫功能;(3)FMT 有助于恢复用于宿主代谢的必需代谢物^[61]。现已有较多研究针对 FMT 对机体免疫调节进一步展开,对 FMT 的系统性红斑狼

疮患者外周血单核细胞进行单细胞测序,结果显示,FMT 治疗后系统性红斑狼疮患者外周 T 淋巴细胞减少,CD4⁺T、CD8⁺T 和 B 细胞中 IFN 相关基因的表达降低^[59]。Wang 及其团队^[62]在免疫检查点抑制剂相关结肠炎中移植肠道菌群后发现,患者的肠道菌群得以重建,结肠黏膜内 Treg 细胞的比例也相对增加。那么 FMT 对于多种疾病状态免疫功能的改善效应,是否可用于 CVD 治疗?

CVD 的主要发生机制之一是免疫炎症,菌群失调可引起 CVD 免疫系统紊乱,因此通过 FMT 调节免疫功能干预治疗 CVD,引起了较多关注与研究。在 C1q/TNF 相关蛋白 9 基因敲除(C1q/TNF-related protein 9-knockout, CTRP9-KO)的 As 易感小鼠模型中,移植野生型小鼠的肠道菌群可使 As 减轻,同时 FMT 帮助 CTRP9-KO 小鼠恢复巨噬细胞和淋巴细胞,该实验证明 FMT 通过调节免疫细胞成为治疗 As 的一种有效策略^[63]。同时,从正常大鼠到自发性高血压大鼠的 FMT 降低了基础收缩压,恢复了肠系膜淋巴结和主动脉中 Th17/Treg 之间的平衡,改善了自发性高血压大鼠的内皮功能障碍和血管氧化状态^[35]。基于上述研究,可以发现 FMT 在 CVD 的治疗过程中发挥较大作用,为后期 CVD 的治疗提供了一个新的研究方向。

5 展 望

随着高通量测序技术的发展,肠道菌群的神秘面纱被渐渐揭开,数以万计的肠道菌群与宿主之间存在着一种微妙的平衡,近些年,越来越多的研究表明,肠道菌群与 CVD 之间具有重要联系。肠道菌群群落的改变、组成成分及其代谢物可直接或间接调节免疫系统影响 CVD,使肠道菌群成为一个潜在的新治疗靶点(图 1)。目前,临床多用饮食干预以辅助治疗一些慢性代谢性疾病,除此之外,其他调控肠道菌群的方法包括菌群移植、益生菌与益生元和抗生素干预、小分子抗菌酶疗法等,然而仍需要强有力的研究来验证这些新的治疗方法,以期可以早日应用于临床。

[参考文献]

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990—2019; update from the GBD 2019 study [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [2] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Anti-

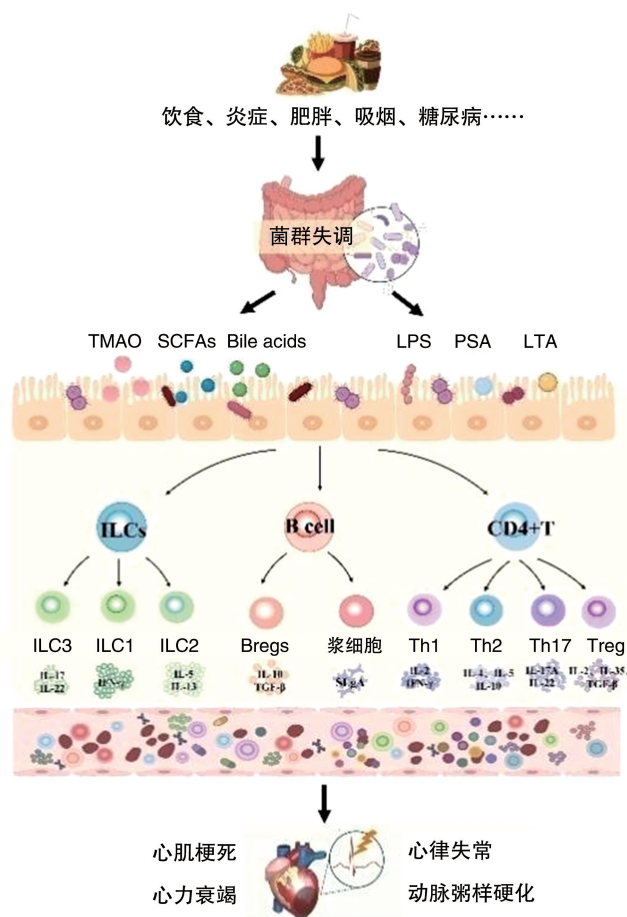


图 1. 肠道菌群与心血管疾病的免疫调节

Figure 1. Gut microbiota and the immune regulation of cardiovascular diseases

inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.

- [3] BRANDSMA E, KLOOSTERHUIS N J, KOSTER M, et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 94-100.
- [4] KASAHARA K, KRAUTKRAMER K A, ORG E, et al. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model[J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(12): 1461-1471.
- [5] CLEMENTE J C, URSELL L K, PARFREY L W, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270.
- [6] LI J H, JIA H J, CAI X H, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 834-841.
- [7] 赵鹏, 刘新新, 田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(12): 1094-1098.
- ZHAO P, LIU X X, TIAN J W. Research progress in the

relationship between intestinal flora metabolites and cardiovascular disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(12): 1094-1098.

- [8] HOOPER L V, LITTMAN D R, MACPHERSON A J. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [9] JIA W, LI H K, ZHAO L P, et al. Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(2): 123-129.
- [10] QUIGLEY E M M. Gut bacteria in health and disease[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2013, 9(9): 560-569.
- [11] CUI L, ZHAO T T, HU H B, et al. Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3796359.
- [12] VERHAAR B J H, COLLARD D, PRODAN A, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(44): 4259-4267.
- [13] ZHOU C B, ZHOU Y L, FANG J Y. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(7): 647-660.
- [14] STOCKINGER B, OMENETTI S. The dichotomous nature of T helper 17 cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 535-544.
- [15] IVANOV II, ATARASHI K, MANEL N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria[J]. *Cell*, 2009, 139(3): 485-498.
- [16] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [17] ROUND J L, MAZMANIAN S K. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(27): 12204-12209.
- [18] BOTIA-SANCHEZ M, ALARCON-RIQUELME M E, GALICIA G. B cells and microbiota in autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4846.
- [19] ROSSER E C, OLEINIK K, TONON S, et al. Regulatory B cells are induced by gut microbiota-driven interleukin-1 β and interleukin-6 production[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1334-1339.
- [20] ROUND J L, MAZMANIAN S K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5): 313-323.
- [21] PLANER J D, PENG Y Q, KAU A L, et al. Development of the gut microbiota and mucosal IgA responses in twins and

- gnotobiotic mice[J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 263-266.
- [22] ISHIZUKA I E, CHEA S, GUDJONSON H, et al. Single-cell analysis defines the divergence between the innate lymphoid cell lineage and lymphoid tissue-inducer cell lineage[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 269-276.
- [23] VIVIER E, ARTIS D, COLONNA M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on[J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1054-1066.
- [24] SATOH-TAKAYAMA N, VOSSHENRICH C A J, LESJEAN-POTTIER S, et al. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46⁺ cells that provide innate mucosal immune defense[J]. *Immunity*, 2008, 29(6): 958-970.
- [25] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [26] ROY P, ORECCHIONI M, LEY K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(4): 251-265.
- [27] SAGE A P, TSIANTOULAS D, BINDER C J, et al. Functional role of B cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 180-196.
- [28] GARSHICK M S, NIKAIN C, TAWIL M, et al. Reshaping of the gastrointestinal microbiome alters atherosclerotic plaque inflammation resolution in mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8966.
- [29] MANCO M, PUTIGNANI L, BOTTAZZO G F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(6): 817-844.
- [30] SHI W H, HUANG Y J, YANG Z, et al. Reduction of TMAO level enhances the stability of carotid atherosclerotic plaque through promoting macrophage M2 polarization and efferocytosis[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(6): BSR20204250.
- [31] YOO J Y, SNIFFEN S, MCGILL PERCY K C, et al. Gut dysbiosis and immune system in atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(1): 108.
- [32] PARATI G, GONCALVES A, SOERGEL D, et al. New perspectives for hypertension management: progress in methodological and technological developments[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(1): 48-60.
- [33] CROWLEY S D, SONG Y S, LIN E E, et al. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(4): R1089-R1097.
- [34] CHAN C T, SOBEY C G, LIEU M, et al. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 66(5): 1023-1033.
- [35] TORAL M, ROBLES-VERA I, DE LA VISITACIÓN N, et al. Role of the immune system in vascular function and blood pressure control induced by faecal microbiota transplantation in rats [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227(1): e13285.
- [36] WILCK N, MATUS M G, KEARNEY S M, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 585-589.
- [37] 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.
- [38] KIM S, GOEL R, KUMAR A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(6): 701-718.
- [39] WANG L, ZHU Q, LU A H, et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(9): 1899-1908.
- [40] HU Y F, CHEN Y J, LIN Y J, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230-243.
- [41] YAMASHITA T, SEKIGUCHI A, IWASAKI Y K, et al. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2010, 74(2): 262-270.
- [42] LIU L, LEE J, FU G Q, et al. Activation of peripheral blood CD3⁺ T-lymphocytes in patients with atrial fibrillation[J]. *Int Heart J*, 2012, 53(4): 221-224.
- [43] ZHANG Y, ZHANG S, LI B L, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 785-797.
- [44] SUN Z W, ZHOU D C, XIE X D, et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(6): 63.
- [45] ZUO K, LIU X Q, WANG P, et al. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients[J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 526.
- [46] YU L L, MENG G N, HUANG B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255: 92-98.
- [47] ZHANG Y, BAUERSACHS J, LANGER H F. Immune mechanisms in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11): 1379-1389.

- [48] SAGER H B, HULSMANS M, LAVINE K J, et al. Proliferation and recruitment contribute to myocardial macrophage expansion in chronic heart failure[J]. *Circ Res*, 2016, 119(7): 853-864.
- [49] BANSAL S S, ISMAHIL M A, GOEL M, et al. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(3): e003688.
- [50] ANKER S D, EGERER K R, VOLK H D, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(10): 1426-1430.
- [51] CONRAADS V M, JORENS P G, DE CLERCK L S, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(4): 483-491.
- [52] BRANCHEREAU M, BURCELIN R, HEYMES C. The gut microbiome and heart failure: a better gut for a better heart[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 407-414.
- [53] TANG T T, YUAN J, ZHU Z F, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(1): 232.
- [54] LEVY M, KOLODZIEJCZYK A A, THAISS C A, et al. Dysbiosis and the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 219-232.
- [55] CAMMAROTA G, IANIRO G, TILG H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580.
- [56] 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.
- [57] SCHWAN A, SJÖLIN S, TROTTESTAM U, et al. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces[J]. *Lancet*, 1983, 2(8354): 845.
- [58] COSTELLO S P, HUGHES P A, WATERS O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 156-164.
- [59] ZHENG M L, ZHOU W H, HUANG C C, et al. A single-cell map of peripheral alterations after FMT treatment in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2023, 135: 102989.
- [60] ZHANG S, DENG F Y, CHEN J X, et al. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes: a systematic review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1075201.
- [61] HOU K J, WU Z X, CHEN X Y, et al. Microbiota in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135.
- [62] WANG Y H, WIESNOSKI D H, HELMINK B A, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804-1808.
- [63] KIM E S, YOON B H, LEE S M, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 103-114.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 605 页)

- [19] LAN J, ZHU Y, RAO J, et al. MTOR gene polymorphism may be associated with microscopic polyangiitis susceptibility in a Guangxi population of China[J]. *Gene*, 2023, 854: 147101.
- [20] DE LIMA J D, DE PAULA A G P, YUASA B S, et al. Genetic and epigenetic regulation of the innate immune response to gout[J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(3): 364-397.
- [21] BIGHAM A W, JULIAN C G, WILSON M J, et al. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude[J]. *Physiol Genomics*, 2014, 46(18): 687-697.
- [22] DONATO A J, MACHIN D R, LESNIEWSKI L A. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease[J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 825-848.
- [23] LIU Z, FAN Y, ZHANG Z, et al. mTOR in the mechanisms of atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *Discov Med*, 2021, 31(164): 129-140.
- [24] KALDIRIM M, LANG A, PFEILER S, et al. Modulation of mTOR signaling in cardiovascular disease to target acute and chronic inflammation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 907348.
- [25] KURDI A, MARTINET W, DE MEYER G R Y. mTOR inhibition and cardiovascular diseases: dyslipidemia and atherosclerosis[J]. *Transplantation*, 2018, 102(2S Suppl 1): S44-S46.
- [26] OWENS W A, WALASZCZYK A, SPYRIDOPOULOS I, et al. Senescence and senolytics in cardiovascular disease: promise and potential pitfalls[J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 198: 111540.
- [27] 郑玉琪, 朴明慧, 田进伟. 非编码 RNA 对心血管衰老调节的作用及进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(2): 111-116.
- ZHENG Y Q, PIAO M H, TIAN J W. The role of non-coding RNA in the regulation of cardiovascular aging and its progress[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(2): 111-116.

(此文编辑 文玉珊)