

本文引用: 孙夕童, 陈博, 张金龙, 等. 肠道菌群失调与心血管疾病及其中医药调控研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 711-719. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.009.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-08-0711-09

· 文献综述 ·

肠道菌群失调与心血管疾病及其中医药调控研究进展

孙夕童¹, 陈博¹, 张金龙³, 张世亮²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 2. 山东中医药大学附属医院, 3. 山东中医药大学中医学院, 山东省济南市 250014)

[摘要] 心血管疾病的发病率和死亡率正随着人口老龄化及城镇化的推进而呈持续升高之势, 严重威胁人类的生命健康安全。心血管疾病的起病及病程进展受多种因素影响, 肠道菌群失调作为其中之一吸引了众多目光。肠道菌群是存在于胃肠道内与人体互利共生的微生物群, 越来越多的研究表明, 肠道菌群与心血管疾病相互影响, 二者互为因果, 通过调节肠道菌群靶向干预心血管疾病可成为新的治疗思路。现代研究发现中药复方、中药单体及针灸可有效纠正肠道菌群紊乱, 上调益生菌数量, 恢复肠道屏障功能, 减轻炎症反应。基于上述研究, 该文总结了肠道菌群及其代谢产物与心血管疾病之间的相互作用, 还对部分中医药调控肠道菌群, 恢复肠道菌群动态平衡, 从肠治心, 干预心血管疾病的治疗作用进行了归纳, 以期对心血管疾病的防治提供新的思路和可行性方案。

[关键词] 肠道菌群; 肠道菌群代谢产物; 肠道菌群失调; 心血管疾病; 中医药

[中图分类号] R5; R28

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between gut microbiota and cardiovascular diseases and the regulation of traditional Chinese medicine

SUN Xitong¹, CHEN Bo¹, ZHANG Jinlong³, ZHANG Shiliang²

(1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 3. School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China)

[ABSTRACT] With the development of population aging and urbanization, the morbidity and mortality of cardiovascular diseases are continuously increasing, posing a serious threat to human life, health and safety. The onset and course of cardiovascular diseases are affected by many factors, and the dysregulation of intestinal flora as one of them has attracted a lot of attention. Intestinal flora is a microflora that exists in the gastrointestinal tract and has a mutually-beneficial symbiosis with the human body. More and more studies have shown that the intestinal flora and cardiovascular diseases interact with each other, and the two are mutually causal, targeted intervention of cardiovascular diseases by regulating intestinal flora can become a new therapeutic idea. Modern studies have found that traditional Chinese medicine (TCM) compounds, TCM monomers and acupuncture can effectively correct the dysregulation of intestinal flora, up-regulate the number of probiotics, restore intestinal barrier function and reduce inflammation. Based on the above studies, this paper summarized the interaction between intestinal flora and its metabolites and cardiovascular diseases, and also summarized the therapeutic effects of some TCM in regulating intestinal flora, restoring the dynamic balance of intestinal flora, treating the heart with intestines and intervening in cardiovascular diseases, in order to provide new ideas and feasible schemes for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] intestinal flora; metabolites of gut microbiota; dysregulation of intestinal flora; cardiovascular disease; traditional Chinese medicine

1990 年—2019 年研究数据显示, 全球心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 患病人数由 2.71 亿

[收稿日期] 2022-11-22

[修回日期] 2022-12-13

[基金项目] 科技部十三五重大专项重大新药创制项目 (2017ZX09301003)

[作者简介] 孙夕童, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合治疗心血管疾病, E-mail: 1033039653@qq.com。通信作者张世亮, 博士, 主任医师, 研究方向为中西医结合治疗心血管疾病, E-mail: zhangshiliangsd@163.com。

增加到 5.23 亿, CVD 死亡的患者由 1 210 万增加到 1 860 万^[1]。在我国, 随着人口老龄化及城镇化进程的加快, CVD 的发病率及死亡率呈逐年增高之势, 现已成为城乡居民死亡的首要病因^[2], 加之 CVD 病程漫长, 家庭和社会经济支出较多, CVD 已然成为全世界亟待解决的重要公共卫生问题之一。

肠道菌群是存在于宿主胃肠道内数量巨大的微生物群, 参与形成肠道黏膜免疫屏障, 对防止病原菌定植, 促进新陈代谢, 维持机体内环境及免疫稳态至关重要, 人体内的肠道菌群主要分为拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和疣菌门六个门类^[3-6]。越来越多的研究发现, 肠道菌群及其代谢产物可作用于多种途径影响 CVD 的发生发展, 通过调节肠道菌群干预 CVD 已成为国内外的研究热点。中药复方、中药单体及针灸可纠正肠道菌群紊乱, 恢复其动态平衡, 维护肠道屏障功能, 抑制炎症反应, 从而起到干预 CVD 的治疗效果。由此可见, 肠道菌群可以成为中医药干预 CVD 新的治疗靶点。

1 肠道菌群概述

自婴儿时期开始, 微生物群就已在胃肠道定植并参与人体的生理活动。肠道菌群与宿主处于互利共生, 相互制约的动态平衡状态, 产生多种机体所需维生素和酶, 参与营养物质消化代谢, 还具有生成防御素、C 型凝集素、抗菌肽等抗微生物肽, 发挥保护机体免受病原体入侵的作用^[7]。此外, 肠道菌群的重要代谢产物短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 可作用于促炎细胞因子, 抑制炎症反应, 维持肠黏膜的完整及稳态^[8]。

遗传、环境、饮食、疾病、抗生素等因素均可导致肠道菌群失调, 表现为肠道菌群的组成结构改变和多样性异常; 致病性及条件性致病病原微生物占据优势; 肠道屏障功能障碍, 肠壁通透性增加, 细菌易位进入体循环, 进而诱发机体的炎症反应和代谢紊乱^[9-10]。

2 肠道菌群对 CVD 的影响具有双向性

肠道菌群与 CVD 相互影响, 互为因果。失调的肠道菌群及三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine-N-oxide, TMAO)、SCFA、胆汁酸 (bile acid, BA)、硫化氢 (hydrogen sulfide, H₂S) 等代谢产物通过破坏肠道完整性, 增加肠壁通透性, 诱发免疫炎症反应, 扰乱

人体免疫稳态, 参与心肌细胞凋亡、肥大及纤维化等过程, 从而促进 CVD 的发生发展; 而 CVD 发生时引起的病理变化亦可改变肠道菌群的组成结构, 影响菌属的种类、数量及多样性, 进而导致肠道屏障功能障碍, 加重 CVD 病变, 形成恶性循环。

2.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病

人体内的肠道菌群主要是拟杆菌门和厚壁菌门两类, 占比达 90% 以上^[11], 厚壁菌门/拟杆菌门 (firmicutes/bacteroidetes, F/B) 比值是肠道菌群失调的重要参考^[12]。

冠心病是冠状动脉粥样硬化性心脏病的简称, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是其发病的病理基础, 表现为血管壁的慢性炎症反应^[13]。一项基于肠道菌群的 16S 核糖体 RNA 高通量测序研究^[14]中, 对 29 名冠心病患者、35 名健康志愿者的粪便样本提取物检测发现, 冠心病患者拟杆菌门、变形菌门丰度显著降低, 厚壁菌门和梭杆菌门丰度增加, F/B 比值上升, 在此前已有研究证实冠心病的发生与肠道菌群菌属的多样性呈负相关^[15]。Koren 等^[16]在 As 斑块中发现了细菌 DNA, 这些细菌可能来自口腔或肠道, 且其表达与斑块内白细胞的数量相关, 说明细菌与 As 之间存在很强的相关性, 细菌可能通过先天免疫系统激活巨噬细胞以促进炎症状态并影响斑块的稳定性。

肠道菌群代谢产物 TMAO 作为冠心病的独立危险因素之一受到广泛关注。三甲胺 (trimethylamine, TMA) 由肠道菌群代谢胆碱、磷脂酰胆碱和左旋肉碱产生, 随后在肝脏内经含黄素单加氧酶 (flavin-containing monooxygenase, FMO) 氧化成 TMAO, TMAO 可促进与 As 相关的多种巨噬细胞清除受体的上调和血浆胆固醇的积累, 此外, TMAO 还能够增加细胞热休克蛋白和促炎细胞因子的表达, 引发炎症反应, 促进 As 生成。因此, 血浆 TMAO 水平可能有助于动脉粥样硬化性冠状动脉疾病的诊断并成为潜在的治疗靶点^[17-20]。

以上研究结果表明, 冠心病的发生会引起肠道菌群 F/B 比值的上调及菌属多样性的降低, 而易位至体循环中的肠道细菌又能够诱导 As 斑块内巨噬细胞向具有促炎性质的 M1 型转化, 破坏斑块的稳定性并增加其破裂的风险。此外, 肠道菌群代谢产物 TMAO 具有促炎特性, 同样可促进 As 的发生, 最终导致冠心病的发生及病程进展。

2.2 心力衰竭

心力衰竭是各种心脏结构或功能性改变导致心室收缩或舒张功能障碍的终末期疾病, 是 CVD 患

者死亡的主要病因^[21]。有研究对处于心力衰竭不同阶段的 452 名患者进行脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、C 反应蛋白、异前列腺素等生物标志物及粪便的检测,结果发现心力衰竭患者肠道菌群的多样性随心力衰竭 I 级进展到 IV 级(NYHA 分级)而逐渐降低,同时伴随着内毒素血症、炎症反应和氧化应激^[22]。

在心力衰竭的病理状态下,由于心输出量减少,体循环血流再分配,肠上皮的血液供应减少,引发肠壁缺血、水肿,肠道微生物易位,最终导致肠道屏障功能障碍和通透性增加^[23]。Drapala 等^[24]发现自发性高血压心力衰竭小鼠的肠壁血流显著减少,结肠黏膜厚度降低和紧密连接蛋白紊乱,肠道缺血会导致肠道屏障功能受损,肠壁通透性增加,使得 TMA 从肠道进入体循环增多,继而 TMAO 水平升高。Wang 等^[25]认为 NLRP3 炎症小体是心力衰竭的中心环节,而能量代谢紊乱和肠道菌群代谢紊乱可激活 NLRP3 炎症小体释放白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18),进一步加重心力衰竭。

慢性心力衰竭患者存在丁酸盐减少和 TMAO 增多的肠道菌群失衡,而丁酸盐主要由 SCFA 产生,SCFA 具有抑制心室重构、改善心力衰竭预后的作用^[26]。TMAO 作为一种对心血管有害的代谢产物可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路显著增加炎症标志物水平,诱导血管炎症,加重心肌纤维化和血流动力学紊乱^[27]。肠道菌群另一代谢产物胆汁酸现已证明与心力衰竭的严重程度有关,次级胆汁酸是由肠道菌群作用于初级胆汁酸生成的代谢产物,生理状态下 95% 的胆汁酸被重吸收,而慢性心力衰竭患者的初级胆汁酸水平降低,次级胆汁酸水平升高^[28-29]。

综上所述,心力衰竭所致体循环血流的再分配虽属机体的代偿机制,但却引发了肠壁血流减少,甚至缺血、水肿等病理改变及继发的肠道菌群紊乱,肠壁通透性增加,细菌及代谢产物入血增多等一系列不良后果。同样,TMAO 和胆汁酸等代谢产物生成增多彰显了肠道菌群的不稳定状态,随之而来的肠道屏障功能障碍和通透性增加允许细菌易位入血,成为加重心力衰竭最重要的危险因素。

2.3 高血压

高血压是体循环动脉压力持续增加,患病率和致死率均较高,是多种 CVD 的危险因素。Li 等^[30]利用宏基因组和代谢组学分析发现高血压及高血

压前期人群肠道微生物群的多样性和丰度显著降低,并且普氏菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属较健康人群升高,而粪杆菌属、震荡杆菌属、双歧杆菌属、粪球菌属和丁酸弧菌属等有益菌数量降低。Torralba 等^[31]实验研究也表明,高血压大鼠的紧密连接蛋白 mRNA 水平较低,肠道通透性更高,这与其肠道菌群组成结构发生变化相关。表明肠道菌群的异常改变与高血压存在相关性,且其可成为早期高血压的诱发因素之一。

TMAO 血浆水平升高会增加心血管不良事件风险。动物实验表明 TMAO 与血管紧张素 II(angiotensin II, AngII)联合应用产生持续升高血压的作用,延长高血压效应,而且 TMAO 能够降低一氧化氮生物利用度,促进炎症反应和氧化应激,导致血管内皮功能障碍引发妊娠大鼠的血压升高^[32-33]。TMAO 升压的另一机制可能是通过增加血浆渗透压,触发 TMAO-AVP-AQP-2 轴,引发水钠潴留,最终引起血压升高^[34]。

SCFA 由肠道菌群代谢膳食纤维产生,主要为乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,对维持肠道完整性和宿主免疫稳态等方面起至关重要的作用^[35]。SCFA 与 Olfr78 受体结合可刺激肾素分泌,导致血压升高;若与 Gpr41 受体相结合则会促进血管舒张,产生降压效应;除此之外,SCFA 还具有强大的抑制免疫细胞活性和抗炎作用^[36]。一项针对丙酸盐对高血压心血管损伤小鼠作用的研究显示,丙酸盐显著抑制小鼠血管内皮功能障碍形成,从而阻碍高血压的发生发展^[37];另有研究表明 SCFA 的心脏保护作用是通过同源 SCFA 受体 GPR43/GPR109A 介导的,并通过 DNA 甲基化调节 L-3,4-二羟基苯丙氨酸水平和 T 细胞的丰度^[38]。

H₂S 作为肠道菌群代谢产物之一,一方面通过开放血管平滑肌的 K_{ATP} 通道舒张血管,以及抑制 L-Ca²⁺通道的电流进而降低血压;另一方面 H₂S 能够降低白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)水平达到舒张血管、降低血压的效果。一项旨在阐明 H₂S 对血管内皮依赖性舒张功能障碍的研究中,在自发性高血压大鼠与 Wistar-Kyoto 结肠内分别给予 NaHS(H₂S 供体),前者平均动脉血压下降更明显,给予大鼠外源性 NaHS,血压下降并不显著^[39],这提示结肠来源的 H₂S 可作为控制血压的有效物质。

由此可见,高血压对肠道菌群及其代谢产物的改变较为敏感,菌属多样性的降低引起有益菌数量减少,菌群结构的变化诱发肠壁通透性增大,由此

诱发的炎症反应和氧化应激参与形成血管内皮功能障碍,成为高血压的始发因素。肠道菌群的代谢产物因其生理特性的不同,对高血压的影响亦不同,TMAO通过作用于不同途径升高血压,SCFA会呈现出升高或降低血压两种截然相反的效应,取决于与其结合的受体不同,而H₂S则能够通过舒张血管抑制炎症反应,发挥降低血压的作用。

2.4 心房颤动

心房颤动是临床上最常见的快速性心律失常,给患者和社会医疗造成较大的负担^[40]。Zuo等^[41]对50名心房颤动患者和50名健康对照者的粪便标本进行检测后发现,心房颤动患者的益生菌种类减少,有害菌数量增加,肠道菌群菌属的丰度和多样性显著上升,证实了心房颤动的发生伴随着肠道菌群菌属及多样性的失调。

肠道菌群代谢产物亦对心房颤动的发生发展产生影响。Zhang等^[42]通过临床研究发现,非瓣膜性心房颤动患者的肠道菌群代谢产物SCFA相较于非心房颤动患者含量显著降低,参与SCFA相关合成的微生物基因有显著差异,究其原因在于参与SCFA合成的酶基因减少,进而引起肠道菌群失调,增加炎症反应发生风险,影响心房重构,构成了心房颤动发生的条件。另有实验研究表明,模型犬经注射TMAO后导致了心房电生理的不稳定性,心房颤动发生率明显提高,可能与TMAO能够激活NF- κ B信号通路,诱导急性电重构有关^[43]。胆酸和鹅脱氧胆酸等初级胆汁酸可在胆汁盐水解酶和7 α / β -去羟化酶的作用下转化为次级胆汁酸、脱氧胆酸和石胆酸^[44]。Wang等^[45]通过临床及实验研究后发现,心房颤动患者血清中胆酸和鹅脱氧胆酸水平明显升高,且鹅脱氧胆酸的含量与心房颤动患者左心房低电压呈正相关,并可诱导心房肌细胞凋亡。除前文所提及的肠道菌群代谢产物外,LPS作为革兰氏阴性菌细胞壁的结构成分也是其中的一员^[46]。LPS对调节炎症反应至关重要,有研究认为慢性炎症加重可能是LPS诱发心房颤动复发的重要机制,肠道菌群失调引起的LPS水平增加可能通过激活心房细胞中NLRP3炎症小体或诱发全身炎症状态,促进心房纤维化和心房重构,最后导致心房颤动,并且此种现象随年龄增长而更加明显^[47]。以上研究结果表明,肠道菌群失调及其代谢产物可介导炎症反应、心房重构和心房纤维化等病理过程,扰乱正常心房电活动,促进心房颤动的病理进程。

2.5 急性心肌梗死

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由于心肌严重缺血导致局部性坏死的一种心血管疾病,还可导致恶性心律失常、心力衰竭等严重并发症,近年来多项研究发现肠道菌群及其代谢产物与AMI存在密切的相关性^[48]。Zhou等^[49]通过对照实验和宏基因组研究发现,ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者的血液中含有更高的微生物丰度和多样性,并且大于12%的细菌来源于肠道菌群,主要为乳酸杆菌、类杆菌和链球菌,这说明心肌梗死后的心血管结局是由肠道菌群易位至体循环所驱动的。袁晓宇等^[50]纳入103例STEMI患者与60例健康对照者进行临床对照试验发现,STEMI患者TMAO含量较健康对照者升高,且TMAO除与左心室心肌质量指数呈负相关外,均与其他心室重构参数呈正相关,说明TMAO可能参与了AMI的病理过程,并且与心室重构密切相关,早期检测TMAO血浆水平可作为临床辅助诊断AMI病情严重程度及预后评估的重要参考。此外,AMI发生风险尚与LPS含量联系紧密,其机制可能在于LPS增加肠道通透性,促进细菌易位入体循环,进而导致内毒素血症和炎症反应,增加了AMI的发生风险^[51]。由此可以发现,肠道菌群及其代谢产物对AMI而言具有一定的预见作用,监测其含量可取得心血管获益。

2.6 主动脉缩窄

Boccella等^[52]研究提出,肠道微生物群的改变可能是横向主动脉缩窄(transverse aortic constriction, TAC)引起的心功能不全发生和进展中的一个重要变量,实验结果显示TAC小鼠肠道菌群的组成发生了改变,肠道屏障完整性受损,内毒素和促炎细胞因子的血清水平增加,证实了紊乱的肠道菌群诱发的炎症反应可影响心脏正常生理功能的发挥。

3 中医药基于调控肠道菌群对CVD的治疗作用

根据CVD临床症状不同可归属于“胸痹心痛”“心衰”“眩晕”“心悸”等范畴,主要病位在心,涉及肝脾肾诸脏。随着“心-肠”轴^[53]及“心-脾-肠”轴^[54]理论的深入研究,中药复方、中药单体及针灸可调控肠道菌群,促进有益菌丰度上调,抑制有害菌定植,减轻炎症反应,恢复肠道屏障功能,从肠治

心,对 CVD 进行干预。

3.1 中药方剂对肠道菌群的调控作用

3.1.1 上调有益菌属数量,纠正肠道菌群失衡

一项关于大柴胡汤(柴胡、枳实、黄芩、大黄、半夏、白芍、丹参、茯苓、陈皮、甘草)对冠心病不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)治疗机制的前瞻性研究显示,大柴胡汤能逆转 UAP 导致的 F/B 比值升高,上调有益菌数量,说明大柴胡汤能通过纠正肠道菌群失调,增加有益菌的种类及丰度,对 UAP 起到治疗作用^[55]。养心通脉方(人参、丹参、桂枝、枳实、泽泻)能提高冠心病血瘀证大鼠肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌的丰度,降低大肠杆菌等有害菌的数量,并且甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)等冠心病的危险指标也随之下降^[56],这表明养心通脉方基于“心与小肠相表里”理论,以纠正失调的肠道菌群为切入点,维持肠道菌群的多样性,可有效减少血脂的积聚,改善血液流变指数,对冠心病产生治疗效果。马晓聪等^[57]发现黄连解毒汤(黄连、黄柏、黄芩、栀子)可增加自发性高血压大鼠的肠道菌群多样性,降低厚壁菌门丰度,增加乳酸杆菌丰度,因此推测黄连解毒汤可能通过增加益生菌数量产生降压效果。卢永康等^[58]研究发现补气健脾的基础方四君子汤(人参、白术、茯苓、甘草)可上调乳杆菌属和厌氧芽孢杆菌属丰度,有效改善大鼠菌群紊乱现象,对心力衰竭产生治疗效果,证明了四君子汤通过作用于“心-脾-肠”轴可调节大鼠失衡的肠道菌群,从而改善心功能。无论是“心与小肠相表里”还是“心-脾-肠”轴理论,中药复方通过纠正肠道菌群的结构及多样性对 CVD 产生治疗效果,均体现了“整体观念”这一中医学理论体系的基本特点。

3.1.2 恢复肠道屏障功能,减少细菌易位入血

Zhou 等^[59]发现小青龙汤(麻黄、白芍、细辛、甘草、生姜、桂枝、五味子、半夏)可以预防盐敏感性大鼠心肌纤维化、心脏肥大、炎症反应和射血分数保留的心力衰竭的发生,其机制与小青龙汤减轻肠黏膜损伤,恢复肠道屏障功能,改善肠道菌群组成结构,增加 SCFA 水平有关。Yu 等^[60]通过实验发现镇肝熄风汤(龙骨、牡蛎、牛膝、代赭石、龟板、白芍、玄参、天门冬、川楝子、麦芽、茵陈、甘草)可维护自发性高血压大鼠肠道屏障的完整性,上调产 SCFA 细菌的百分比,除此之外,镇肝熄风汤还可以降低肺血管紧张素转换酶的表达,减少 Ang II 生成,从而降低血压。以上研究结果均表明,中药复方可作用

于肠道菌群代谢产物 SCFA,增加其含量,放大其在维持肠道屏障完整性方面的作用,从而减少细菌易位入血,减轻炎症反应对心血管的损害,这正是中医“扶正祛邪”法则的体现。

3.2 中药单体对肠道菌群的调控作用

3.2.1 人参 人参皂苷作为人参的主要活性成分,具有抗肿瘤、抗衰老、抗氧化、抗细胞凋亡等药理作用^[61]。研究表明,人参皂苷可以促进肠道菌群中的双歧杆菌属、异芽孢杆菌属、乳杆菌属和梭菌属等优势菌增殖,抑制肠道病原菌的定植生长,并具有阻碍心室重构、增强左心室射血、促进心肌梗死后血管新生、延缓心力衰竭病程的作用^[62-63]。Bai 等^[64]通过实验证实,人参皂苷 Rk3 可上调拟杆菌属,拟普雷沃菌属和布劳特氏菌属的丰度,显著降低 F/B 比值,改善由抗生素诱导的肠道菌群紊乱,此外,人参皂苷 Rk3 还可以抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 的生成,改善肠道屏障功能障碍。

3.2.2 丹参 现代药理研究发现丹参具有扩张血管、改善缺血、抗凝血、抗氧化、调节血脂、抗菌消炎、抗肿瘤等作用,广泛应用于 CVD 的临床治疗^[65]。随着研究的深入,其通过调控肠道菌群干预 CVD 的作用机制逐渐被阐明,主要表现为促进双歧杆菌等益生菌数量增加,抑制肠杆菌等致病菌增殖,调节肠道微环境^[66]。

3.2.3 黄芪 黄芪的主要活性成分多糖类、黄酮类及皂苷类具有抗肿瘤、调节机体代谢、增强免疫、保护心脑血管等作用^[67]。研究发现,黄芪的活性成分能改善肠道菌群的组成结构及代谢,维持肠道菌群稳态^[68]。韩聪等^[69]给自发性高血压大鼠灌胃黄芪、丹参 28 天后发现,其乳杆菌属、双歧杆菌属等益生菌的丰度提高,肠道菌群多样性有不同程度的回调, F/B 比值下降,说明黄芪-丹参药对可以通过纠正肠道菌群紊乱、改变肠道菌群的组成及多样性来降低血压。

3.3 针灸对肠道菌群的调控作用

针灸作为中医特色外治疗法,在改善 CVD 临床症状、延缓疾病进展、减少靶器官损害等方面起重要作用。针灸调控肠道菌群主要体现在两个方面:一是调节肠道菌群稳态,二是抑制免疫炎症反应。

研究发现电针预处理双侧内关、足三里、关元穴,上调了 As 兔模型有益菌的丰度,降低了有害菌的丰度,促进了肠道菌群的稳态,从而对 As 起到预防效果^[70]。苗嘉芮等^[71]研究发现电针足三里、曲池穴可降低高血压前期大鼠 Toll 样受体 4(Toll-like

receptor 4, TLR4) 信号通路中 TLR4、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor-6, TRAF-6)、活化蛋白 1 (activating protein-1, AP-1) 的基因表达, 从而改善免疫功能紊乱。

4 小 结

肠道菌群及其代谢产物是肠道微生态的重要组成部分, 对维持宿主肠道内环境稳态和肠道黏膜免疫屏障起到关键作用。现代研究发现, 肠道菌群失调可导致肠道屏障功能障碍、细菌易位、炎症反应, 促进血管内的脂质堆积及炎性损伤, 进而诱导 CVD 发病及病程进展, 而 CVD 所引发的病理改变如肠壁缺血、水肿、体循环压力增高等又可引起肠道菌群菌属结构、数量及多样性的改变, 肠壁通透性增加, 促发细菌易位及继发的炎症反应, 因此, 肠道菌群及其代谢产物与 CVD 之间存在相互影响的双向调节作用, 调控肠道菌群成为防治 CVD 新的靶点。

越来越多的研究表明中药复方、单味中药有效成分及针灸可通过纠正肠道菌群失衡, 上调有益菌丰度, 保护肠黏膜屏障功能和减轻免疫炎症反应等对 CVD 产生治疗效果, 这为中医药精准医疗在 CVD 中的应用奠定了理论基础。中药的传统给药方式主要为口服汤剂, 而肠道是中药汤剂在体内重要的代谢场所, 中药的有效成分可以与肠道菌群发生相互作用, 肠道菌群亦可以代谢中药中的有效物质, 从而提高中药的口服生物利用度^[72-73]。然而, 目前针对中医药调控肠道菌群治疗 CVD 的研究多停留于中医药可提高益生菌数量、调节菌属多样性、纠正肠道菌群失衡等广义层面, 未来可进一步从分子层面揭示不同的肠道菌群失衡与相应 CVD 证型的对应关系, 继续探索中医药通过肠道菌群治疗 CVD 的潜在机制。

[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] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.

HU S S, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of China cardiovascular disease report 2018 [J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(3): 209-220.

[3] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota [J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt B): 128-133.

[4] PATTERSON E, RYAN P M, CRYAN J F, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1087): 286-300.

[5] 洪于兴, 宁美, 颜习武, 等. 中医药干预肠道菌群防治高血压合并认知障碍的探讨 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1): 140-144.

HONG Y X, NING M, YAN X W, et al. Discussion on the prevention and treatment of hypertension with cognitive impairment by intervention of intestinal flora with traditional Chinese medicine [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 37(1): 140-144.

[6] 陈宁宁. 肠道菌群及其代谢产物靶向治疗心力衰竭的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(7): 1679-1684.

CHEN N N. Research progress in the treatment of heart failure by targeting intestinal flora and its metabolites [J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2021, 41(7): 1679-1684.

[7] ILLIANO P, BRAMBILLA R, PAROLINI C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease [J]. *FEBS J*, 2020, 287(5): 833-855.

[8] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIÈRE H M, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut [J]. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80(1): 37-49.

[9] 罗宏扬, 周昕, 沈涛, 等. 基于肠道菌群探讨“饮食自倍, 肠胃乃伤”在代谢性疾病发生中的作用 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(2): 425-428.

LUO H Y, ZHOU X, SHEN T, et al. Discussion “irregular diet, gastrointestinal injury” role in the development of metabolic diseases based on intestinal flora [J]. *Lishizhen Med Mat Med Res*, 2022, 33(2): 425-428.

[10] JIN M C, QIAN Z Y, YIN J Y, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2343-2350.

[11] QIN J J, LI R Q, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.

[12] 许杰, 王伊龙, 王拥军. 肠道菌群与高血压 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(2): 175-178.

XU J, WANG Y L, WANG Y J. Gut microbiome and hypertension [J]. *Chin J Stroke*, 2017, 12(2): 175-178.

[13] 李昕, 曹晓婷, 师宇, 等. 冠心病患者的肠道菌群结构与舌苔相关性研究 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(1): 151-154.

LI X, CAO X T, SHI Y, et al. Correlation between intestinal flora structure and tongue coating in patients with coronary heart disease [J]. *Lishizhen Med Mat Med Res*, 2022, 33(1): 151-154.

[14] 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.
- [15] KELLY T N, BAZZANO L A, AJAMI N J, et al. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among Bogalusa Heart Study participants[J]. *Circ Res*, 2016, 119(8): 956-964.
- [16] KOREN O, SPOR A, FELIN J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(Suppl 1): 4592-4598.
- [17] JIE Z Y, XIA H H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845.
- [18] 苏广胜, 王少君, 庞文跃. 肠道菌群代谢产物 TMAO 与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(34): 104-107.
- SU G S, WANG S J, PANG W Y. Research progress on the relationship between intestinal flora metabolite TMAO and coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Shandong Med J*, 2020, 60(34): 104-107.
- [19] WANG Z N, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [20] TANG W H W, WANG Z N, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [21] 何卫斌, 段新杰, 王耀辉. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺联合左室射血分数在慢性心力衰竭患者预后中的价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(4): 443-446.
- HE W B, DUAN X J, WANG Y H. Prognostic value of trimethylamine oxide combined with left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure[J]. *Chin J Evid-Based Cardiovasc Med*, 2021, 13(4): 443-446.
- [22] YUZEFPOLSKAYA M, BOHN B, NASIRI M, et al. Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(9): 880-890.
- [23] NAGATOMO Y, TANG W H W. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(12): 973-980.
- [24] DRAPALA A, SZUDZIK M, CHABOWSKI D, et al. Heart failure disturbs gut-blood barrier and increases plasma trimethylamine, a toxic bacterial metabolite [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6161.
- [25] WANG S C, ZHANG J Q, WANG Y L, et al. NLRP3 inflammasome as a novel therapeutic target for heart failure [J]. *Anatol J Cardiol*, 2022, 26(1): 15-22.
- [26] 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.
- [27] ZHOU W Y, CHENG Y Y, ZHU P, et al. Implication of gut microbiota in cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5394096.
- [28] ZHANG R, MA W Q, FU M J, et al. Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(2): 308-320.
- [29] MAYERHOFER C C K, UELAND T, BROCH K, et al. Increased secondary/primary bile acid ratio in chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(9): 666-671.
- [30] LI J, ZHAO F Q, WANG Y D, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [31] TORAL M, ROBLES-VERA I, DE LA VISITACIÓN N, et al. Critical role of the interaction gut microbiota-sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 231.
- [32] UFNAL M, JAZWIEC R, DADLEZ M, et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(12): 1700-1705.
- [33] CHEN H, LI J B, LI N, et al. Increased circulating trimethylamine N-oxide plays a contributory role in the development of endothelial dysfunction and hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2019, 38(2): 96-104.
- [34] LIU M, HAN Q H, YANG J L. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) increased aquaporin-2 expression in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(4): 312-322.
- [35] MA J L, LI H K. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1082.
- [36] ZUBCEVIC J, RICHARDS E M, YANG T, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 104-116.
- [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] KAYE D M, SHIHATA W A, JAMA H A, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1393-1403.
- [39] XIAO L, DONG J H, TENG X, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction in hypertension by activating peroxisome proliferator-activated receptor delta/en-

- dothelial nitric oxide synthase signaling[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3): 651-665.
- [40] 林秋珍, 韩冰, 刘启明. 心房颤动诊断管理指南更新解读[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(5): 485-488.
LIN Q Z, HAN B, LIU Q M. Interpretation of the diagnosis and management of atrial fibrillation[J]. *J Clin Cardiol*, 2021, 37(5): 485-488.
- [41] ZUO K, LI J, LI K B, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation[J]. *Gigascience*, 2019, 8(6): giz058.
- [42] ZHANG J, ZUO K, FANG C, et al. Altered synthesis of genes associated with short-chain fatty acids in the gut of patients with atrial fibrillation[J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 634.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] WANG X H, LI Z, ZANG M H, et al. Circulating primary bile acid is correlated with structural remodeling in atrial fibrillation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 57(3): 371-377.
- [46] WANG M, XIONG H, LU L, et al. Serum lipopolysaccharide is associated with the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation by increasing systemic inflammation and atrial fibrosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2405972.
- [47] 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.
- [48] 张占帅, 秦少强, 王亚玲, 等. 急性心肌梗死患者血清人软骨糖蛋白 39、可溶性肿瘤坏死因子受体 1 水平与心功能及预后的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 243-247.
ZHANG Z S, QIN S Q, WANG Y L, et al. Correlation between serum levels of human cartilage glycoprotein 39, soluble tumor necrosis factor receptor 1 and cardiac function, prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 243-247.
- [49] ZHOU X, LI J, GUO J L, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 66.
- [50] 袁晓宇, 潘闵, 杨鹏, 等. 血浆氧化三甲胺检测对急性心肌梗死患者心室重构及预后的评估价值[J]. *山东医药*, 2019, 59(4): 10-13.
YUAN X Y, PAN M, YANG P, et al. Evaluation value of plasma trimethylamine oxide determination for ventricular remodeling and prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(4): 10-13.
- [51] CARRERA-BASTOS P, PICAZO Ó, FONTES-VILLALBA M, et al. Serum zonulin and endotoxin levels in exceptional longevity versus precocious myocardial infarction[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 317-321.
- [52] BOCCCELLA N, PAOLILLO R, CORETTI L, et al. Transverse aortic constriction induces gut barrier alterations, microbiota remodeling and systemic inflammation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7404.
- [53] 谭展飞, 李浩, 马晓昌, 等. 基于“心-肠”轴理论重塑肠道菌群干预动脉粥样硬化的研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(6): 174-177.
TAN Z F, LI H, MA X C, et al. Research progress of intervention in atherosclerosis through gut flora based on “Heart-Gut” axis[J]. *Pharmacol Clin Chin Mat Med*, 2021, 37(6): 174-177.
- [54] 王雅琴, 张艳, 张伟, 等. 从心-脾-肠轴理论探讨冠心病的诊疗[J]. *中医学报*, 2022, 37(2): 289-292.
WANG Y Q, ZHANG Y, ZHANG W, et al. Discussion on diagnosis and treatment of coronary heart disease with theory of heart-spleen-gut axis[J]. *Chin J Chin Med*, 2022, 37(2): 289-292.
- [55] 陈维, 孟宪萌, 关乐, 等. 大柴胡汤对冠心病不稳定型心绞痛血清 Ghrelin 和 Obestatin 的表达及肠道菌群构成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12): 169-174.
CHEN W, MENG X M, GUAN L, et al. Effect of Da Chaihutang on expression of serum Ghrelin and Obestatin and intestinal flora in unstable angina of coronary heart disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2018, 24(12): 169-174.
- [56] 郭宗耀. 基于“心与小肠相表里”探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠肠道菌群的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
GUO Z Y. Exploring the effect of Yangxin Tongmai decoction on the intestinal microflora in rats of coronary heart disease with blood stasis syndrome based on the theory of “heart and small intestine share a paired relationship”[D]. Changsha: Hunan University of Traditional Chinese Medicine, 2017.

- [57] 马晓聪, 熊兴江, 莫毅, 等. 基于 16S rDNA 测序技术的自发性高血压大鼠肠道菌群结构变化及中药干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 71-74.
- MA X C, XIONG X J, MO Y, et al. Study on changes of intestinal microflora in spontaneously hypertensive rats based on 16S rDNA sequencing and intervention of traditional Chinese medicine[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(8): 71-74.
- [58] 卢永康, 陈窈圆, 庄贤勉, 等. 基于调节肠道菌群失衡的四君子汤干预心力衰竭大鼠机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(4): 81-87.
- LU Y K, CHEN T Y, ZHUANG X M, et al. Mechanism study of Sijunzi decoction on rats with heart failure through regulating the imbalance of intestinal flora[J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2021, 28(4): 81-87.
- [59] ZHOU G F, JIANG Y H, MA D F, et al. Xiao-Qing-Long tang prevents cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and the development of heart failure with preserved ejection fraction in rats by modulating the composition of the gut microbiota[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9637479.
- [60] YU X Y, ZHANG X D, JIN H, et al. Zhengganxifeng decoction affects gut microbiota and reduces blood pressure via renin-angiotensin system[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(9): 1482-1490.
- [61] 李贵明, 李燕. 人参皂苷药理作用研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 1024-1027.
- LI G M, LI Y. Current status of research on the pharmacological effects of ginsenosides[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(8): 1024-1027.
- [62] 孙艺凡, 张霞, 王晓艳, 等. 长期服用人参提取物对大鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3927-3932.
- SUN Y F, ZHANG X, WANG X Y, et al. Effect of long-term intake of ginseng extracts on gut microbiota in rats[J]. Chin J Chin Mat Med, 2018, 43(19): 3927-3932.
- [63] YIN H, LIU Z, LI F, et al. Ginsenoside-Rg1 enhances angiogenesis and ameliorates ventricular remodeling in a rat model of myocardial infarction[J]. J Mol Med (Berl), 2011, 89(4): 363-375.
- [64] BAI X, FU R, DUAN Z, et al. Ginsenoside Rk3 alleviates gut microbiota dysbiosis and colonic inflammation in antibiotic-treated mice[J]. Food Res Int, 2021, 146: 110465.
- [65] 蔡红蝶, 宿树兰, 郭建明, 等. 丹参对糖尿病肾损伤大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 426-435.
- CAI H D, SU S L, GUO J M, et al. Effect of salviae miltiorrhizae radix et rhizoma on diversity of intestinal flora in diabetic nephropathy rats[J]. Chin J Chin Mat Med, 2021, 46(2): 426-435.
- [66] 罗晓雅, 杨志宏. 肠道菌群与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(8): 1037-1041.
- LUO X Y, YANG Z H. Research progress on correlation between intestinal flora and cardiovascular diseases[J]. Chin Pharmacol Bull, 2018, 34(8): 1037-1041.
- [67] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.
- MA Y C, HU J H, WU W X, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of radix astragali[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2022, 50(4): 92-95.
- [68] 田雨, 丁艳平, 邵宝平, 等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2486-2492.
- TIAN Y, DING Y P, SHAO B P, et al. Interaction between homologous functional food astragali radix and intestinal flora[J]. Chin J Chin Mat Med, 2020, 45(11): 2486-2492.
- [69] 韩聪, 姜月华, 李伟, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探索黄芪-丹参药对干预自发性高血压大鼠肠道菌群的机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2233-2237.
- HAN C, JIANG Y H, LI W, et al. Study on the mechanism of astragalus and salvia miltiorrhiza on intestinal flora of spontaneously hypertensive rats based on 16S rDNA sequencing technology[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(5): 2233-2237.
- [70] 王芮. 基于肠道菌群研究电针预处理对动脉粥样硬化的预防作用[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- WANG R. Study on the preventive effect of electro-acupuncture pretreatment on atherosclerosis based on intestinal flora[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [71] 苗嘉芮, 王多. 电针对高血压病前期大鼠 Toll 样受体 4 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3256-3258.
- MIAO J R, WANG D. Effects of electro-acupuncture treatment on TLR4 signaling pathway in prehypertension rats[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(7): 3256-3258.
- [72] FENG W W, AO H, PENG C, et al. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 176-191.
- [73] XU J, CHEN H B, LI S L. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota[J]. Med Res Rev, 2017, 37(5): 1140-1185.
- (此文编辑 文玉珊)