

本文引用: 刘长兴, 郭心怡, 王博宇, 等. 基于“脾为之卫”理论探讨肠道微生态的失衡与心力衰竭的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(3): 263-270. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.03.011.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-03-0263-08

· 文献综述 ·

基于“脾为之卫”理论探讨肠道微生态的失衡与心力衰竭的关系

刘长兴¹, 郭心怡², 王博宇¹, 时娜¹, 陈秋涵¹, 周亚滨³, 王贺³

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江省哈尔滨市 150040; 2. 成都中医药大学, 四川省成都市 610032; 3. 黑龙江中医药大学附属第一医院心血管二科, 黑龙江省哈尔滨市 150040

[摘要] 心力衰竭是心血管疾病终末期的致命阶段, 因其死亡率和再住院率一直居高不下, 故给社会带来了巨大的医疗负担。肠道微生态(IM)是人体最大、最复杂的微生态系统, 它是由数以万计的微生物寄居在人体的胃肠道内, 这些微生物被统称为肠道菌群(GM)。近些年来随着对肠道菌群研究的不断深入, 越来越多的研究发现肠道菌群的失衡会改变心力衰竭患者体内基础代谢, 促进全身炎症级联反应, 是心力衰竭发生发展的关键诱因之一, 因此以肠道微生物稳态作为治疗心力衰竭的新切入点将是医学研究的热点。然而中医理论“脾为之卫”涵盖了脾主运化、脾主升清、藏意主思等生理功能, 肠道菌群与“脾为之卫”的职能有一定的相似性。文章从整体观念出发, 以中医“脾为之卫”理论为切入, 就肠道微生态失衡与心力衰竭发病机制进行阐述, 为心力衰竭中医治疗或药物研究提供参考。

[关键词] 脾为之卫; 肠道微生态; 心力衰竭

[中图分类号] R256; R5

[文献标识码] A

The relationship between intestinal microecological imbalance and heart failure based on the theory of “spleen as the guardian”

LIU Changxing¹, GUO Xinyi², WANG Boyu¹, SHI Na¹, CHEN Qiuhan¹, ZHOU Yabin³, WANG He³

1. Helongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610032, China; 3. The Second Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

[ABSTRACT] Heart failure is a fatal stage of end-stage cardiovascular disease, which brings a huge medical burden to the society because of its high mortality and re-hospitalisation rates. Intestinal microecology is the largest and most complex microecosystem of human body. It is inhabited by tens of thousands of microorganisms in human gastrointestinal tract. In recent years, with the deepening of the study of intestinal flora, more and more studies have found that the imbalance of intestinal microecology can cause changes of metabolites in heart failure patients, which is one of the key triggers for the development of heart failure, therefore, using the intestinal microbial homeostasis as a new entry point for the treatment of heart failure will be a hotspot in medical research. However, the theory of Chinese medicine, “the spleen is the guardian”, covers the physiological functions of the spleen, such as the spleen’s main function of transporting, spleen’s main function of ascending and clearing, and its main function of hiding camping, etc., and the functions of intestinal flora and the “spleen is the guardian” are similar to a certain extent. Therefore, this paper starts from a holistic viewpoint and takes the theory of “spleen as the guardian” in Chinese medicine as an entry point to elaborate on the pathogenesis of intestinal microecological imbalance and heart failure, so as to provide a reference for Chinese medicine treatment or drug research.

[KEY WORDS] spleen as the guardian; intestinal microecology; heart failure

[收稿日期] 2023-10-12

[修回日期] 2023-11-08

[基金项目] 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2022]75号)

[作者简介] 刘长兴, 博士研究生, 医师, 从事中西医结合防治心脑血管病研究, E-mail: 1109871398@qq.com。通信作者王贺, 在站博士后, 主治医师, 研究方向为中医药防治心脑血管病, E-mail: hehe880803@163.com。

心力衰竭(heart failure, HF)作为临床常见的心血管疾病,也是各类心脏疾病的终末阶段。流行病学显示,我国成年人心力衰竭(35~74岁)的发病率为0.9%,且在逐年增长,并呈年轻化态势,其5年生存率与恶性肿瘤接近^[1]。心力衰竭的病因病机复杂多样,往往病程较长、病情反复,再住院率与死亡率居高不下,不仅给患者的身心健康带来影响,也给社会带来了巨大的经济负担^[2]。近期的研究越来越多地揭示了肠道菌群失衡在心血管疾病的发病机制中扮演着重要角色^[3-5]。而肠道菌群失衡可能会破坏肠道黏膜的功能,导致肠道通透性增加,并且可能加速氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)、胆汁酸(bile acid, BA)等物质通过肠道进入血液循环,并影响心脏功能,从而引发或加重各种心血管疾病^[6-7]。因此,维护肠道菌群及其代谢产物的数量与变异性,可以在治疗心力衰竭中发挥积极作用。

“脾为之卫”理论是指脾主运化、脾主升清、脾藏意等生理功能,认为脾具有保卫机体、抗邪防病的综合作用,是“脾为后天之本”理论渊源的凝练^[8]。肠道菌群的平衡学说与中医的整体观及阴阳平衡的总原则相似,为探索中医学理论开辟了新途径。因此本文以中医“脾为之卫”理论为切入,就肠道微生态失衡与心力衰竭发病机制进行阐述,为中医治疗或药物研究提供参考。

1 中医“脾为之卫”的理论内涵

“脾为之卫”理论首见于《黄帝内经灵枢译注》^[9],在《黄帝内经灵枢·师传》^[9]提到:“脾者主为卫,使之迎粮……以知吉凶”。此外在《黄帝内经灵枢·五癯津液别》^[9]也有提到:“五脏六腑,心为之主,耳为之听,目为之候,肺为之相,肝为之将,脾为之卫,肾为之主外”。张景岳在《类经·藏象类》^[10]中指出:“脾主运化水谷以长肌肉,五脏六腑皆赖其养,故脾主为卫”。脾乃后天之本、气血生化之源,其运化水谷精微来充养卫气,行使卫外防御功能。“脾为之卫”的功用发挥正常与否,直接影响到全身的机能,间接影响着疾病的易感性及传变,因此张仲景在《金匮要略·脏腑经络先后病》^[11]中提出:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾,四季脾旺不受邪。由此可见,“脾为之卫”是基于中医学五脏学说,对脾之生理功能、防御抗病作用的凝练升华。

2 中医“脾为之卫”与肠道菌群共筑防御之功

2.1 “脾主运化”与肠道菌群

脾主运化的功能与肠道菌群在人体代谢方面有相似之处。当脾气充足,则水精四布,濡养周身。当脾失健运,则水谷精微输化障碍,就会导致水湿过剩或膏浊转输、利用、排泄失常,则易导致肥胖、糖尿病、高脂血症等能量代谢性障碍疾病。然而肠道菌群对于能量代谢至关重要,其可以影响食物的分解及吸收,通过 SCFA、TMAO、内毒素以及胆汁酸代谢等多途径对机体能量代谢发挥重要作用,进而导致多种代谢性疾病^[12]。由此可见,“脾主运化”的功能正常是肠道菌群在机体内能量代谢的重要保障。

2.2 “脾主升清”与肠道菌群

“脾主升清”最早见于《黄帝内经素问》^[13]中。《黄帝内经素问·阴阳应象大论篇》^[13]曰:“清阳上天,浊阴归地……故能以生长收藏,终而复始”。指出清阳升、浊阴降是天地万物生长收藏的重要前提。“脾主升清”是指脾能将水谷精微等营养物质上输心肺、头目,通过心肺的作用化生气血以营养全身^[14]。脾气健运则升清功能正常,水谷精微才可化生气血以充养全身。若脾气虚而无力升清,水谷精微难以输布,肠道菌群无以滋养,菌群平衡被破坏,进而导致益生菌群凋亡,促进致病菌增多,导致肠道内环境紊乱,表现纳呆、脘痞、腹胀、腹泻等症状^[15]。可见,脾之升清的功能健运是保持肠道菌群稳态发挥其功能的基础。

2.3 “脾藏意”与肠道菌群

“脾藏意”最早见于《黄帝内经素问·宣明五气》^[13],其提出了心、肝、脾、肺、肾五脏各有所藏,即“心藏神,肺藏魄,肝藏魂,脾藏意,肾藏志”。《黄帝内经素问·阴阳应象大论》^[13]中提出“脾在志为思”。如果思虑过度,会导致气机郁结,进而引发木郁土壅、脾虚失运的情况,从而无法正常运化水谷,也就是食物和液体无法被有效消化吸收。这样一来,精微的营养无法充分分布,导致形体无法得到充分滋养^[16]。因此,人们可能会出现情绪低落、食欲不振、腹部胀满、四肢无力、大便稀溏等一系列症状。说明情志因素通过影响脾功能的正常发挥从而破坏了肠道菌群的稳态。肠道菌群失衡又能够通过迷走神经信号、神经递质及神经因子、SCFA 代谢等多种途径影响脑-肠轴的功能反应,进而导致情志相关疾病发生发展^[17]。因此,脾藏意主思的功能

正常与否直接影响肠道菌群的平衡,进而通过肠-脑轴影响机体代谢,导致疾病的发生发展。

3 心力衰竭与肠道菌群

3.1 肠道菌群与心力衰竭的关系

多项研究已经证实心力衰竭-肠道假说的致病机制,长期慢性心力衰竭导致心脏射血分数降低,心输出量减少,进而引起体循环和胃肠道淤血,造成组织器官水肿,并导致胃肠动力减弱。这种情况会导致肠壁滤过性增加和微循环障碍,使得细菌和有害物质进入宿主循环,从而产生一系列生物学作用,进一步恶化心力衰竭^[18]。有研究发现益生菌布拉氏酵母菌短期治疗心力衰竭,可以改善患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),减小左心房内径,降低血清肌酐、尿酸、高敏 C 反应蛋白水平^[19]。

3.2 肠道菌群代谢产物失衡

有研究发现,肠道菌群的不平衡可能通过免疫和代谢系统等多种机制的改变导致机体病理生理状态改变^[20]。例如,某些微生物群在肠道内合成多种代谢产物,如 SCFA、氨基酸代谢产物、胆汁酸等,这些代谢产物可以激活炎症反应,诱导心肌细胞凋亡和损伤,从而促进心力衰竭的发生与发展。

3.2.1 TMAO TMAO 来源于某些膳食营养物质中肠道菌群的代谢物。动物肝脏、红肉、蛋黄、深海鱼、麦麸等常见食物中含有丰富的胆碱、甜菜碱、L-肉碱,这些物质在肠道菌群代谢后产生三甲胺(trimethylamine, TMA)^[21]。然后 TMA 通过血液循环进入肝脏,经黄素单加氧酶(flavin monooxygenase, FMO)氧化代谢为 TMAO^[22]。实验研究通过应用主动脉横切面狭窄来建立心力衰竭小鼠模型,给与含 TMAO 饲料喂养 4 周后发现心力衰竭模型小鼠心室重构(包括纤维化、心室扩张、左心室壁变薄)较显著^[23]。此外 TMAO 还与左心房容积指数等舒张功能相关,提示 TMAO 的积累可能会影响心肌组织^[24]。国外一项研究调查了 720 例稳定型心力衰竭患者在 5 年随访期间内空腹血浆 TMAO 与全因死亡率之间的关系,研究结果表明,心力衰竭患者的 TMAO 水平明显高于非心力衰竭患者,TMAO 水平升高提示存在较高的长期死亡风险^[25]。

3.2.2 胆汁酸 胆汁酸由胆固醇在肝脏内合成,主要存在于肠肝循环系统并通过再循环发挥一定的保护作用^[26]。在国外一项横断面研究中发现,慢性心力衰竭患者的继发性胆汁酸比原发性胆汁酸

的比率增加,且通过单因素分析认为这一比率增加与总生存期降低相关^[27]。胆汁酸反应受体的发现进一步提高了人们对胆汁酸与心力衰竭关系的认识,特别是对法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和胆汁酸受体 5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)的认识^[28]。有研究发现 FXR 和 TGR5 与炎症、心肌功能和血流动力学应激密切相关,因此有望成为治疗心力衰竭的最新靶点^[29]。

3.2.3 SCFA SCFA 是由肠道菌群在进行膳食纤维发酵过程中产生的代谢产物。它具有多种功能,包括维护肠道健康、抗炎作用以及调节免疫系统^[30]。研究^[31]表明,在对小鼠进行高纤维饮食和乙酸盐补充后,发现它们的肠道菌群发生了显著变化。同时,SCFA 水平增加,而心脏的收缩压和舒张压降低。此外,小鼠的心肌纤维化和左心室肥大也同样得到了改善。进而减缓了小鼠高血压和慢性心力衰竭的进展。另有研究^[32]表明 SCFA 与动脉粥样硬化密切相关,给予 ApoE 敲除模型小鼠补充丁酸后,其可通过降低巨噬细胞迁移速率、增加胶原沉积和斑块稳定性来抑制动脉粥样硬化病变。因此 SCFA 紊乱可能导致高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化等心血管疾病的发生。所以调控 SCFA 紊乱有望成为这些疾病新的治疗靶点。

3.3 肠道屏障功能障碍

肠道屏障功能通常由稳定的肠微生物群落、完整的黏膜紧密连接、正常的黏膜免疫和正常的钠稳态来维持^[33]。当心力衰竭发生内脏循环充血时,由于肠道屏障功能改变,细菌移位,肠道致病菌增多,宿主防御功能受损,肠壁血流量减少,形态学改变,通透性增加,导致内毒素血症,从而引发全身炎症^[34]。有研究发现慢性心力衰竭患者的肠壁比非心力衰竭患者增厚,然而肠缺血就会导致肠上皮细胞受损,上皮功能障碍进一步损害糖、蛋白质和脂肪的吸收,这可能对晚期心力衰竭产生不利影响^[28,34]。有研究发现充血性心力衰竭患者可能存在肠道病原菌过度生长,念珠菌属增加和肠道通透性增加,可能与心力衰竭患者肠道通透性增加有关,粪便中的细菌和真菌数量增加,进而加重心力衰竭的进展^[35]。因此维持肠道屏障的正常功能可能是心力衰竭治疗的一个新目标。

4 从脾论治调控肠道微生态干预心力衰竭

张仲景在《伤寒论》^[36]中提出:“心水者,其人

身重而少气,不得卧,烦而躁,其人阴肿”,这些临床表现与现代医学对心力衰竭的定义相符合。因此,心力衰竭可以归入“心水”或“喘证”等范畴中^[37]。在脏象理论中可知,心属火,脾属土,生理条件下,火生土,脾土得心阳之温煦,得以化生气血,奉养于心,助心行血;病理状态下,火不温土,脾阳虚衰,运化水液障碍,水饮痰浊内生,上犯于心,发为心水、喘证等,此为母病及子;同样,若脾虚气血生化无源致心失所养或心气心阳虚衰,终致子盗母气,母子同病^[38]。《黄帝内经素问》中^[13]提出“心主血脉”即心主行血与调控血液,行血是通过心阳温煦作用下化赤滋养脾脏,发挥其正常的生理功能。《脾胃论》^[39]曰:“夫饮食入胃……入于心……散于百脉”,认为脾主运化水谷既对饮食物的消化、吸收,又通过脾气散精,奉心化赤滋养脾脏,故脾气散精濡养心脉,心脉和调促脾之运化。

现代研究发现健脾类中药、中药单体及中药复方可以通过调节肠道微生物群结构、抑制炎症因子、保护肠黏膜屏障等方面进而延缓慢性心力衰竭的进展^[40]。具体机制见表1。

4.1 中药单体

黄芪具有益气健脾之功效,其主要成分为黄芪皂苷和黄芪多糖等物质,目前在治疗心力衰竭中应用非常普遍^[41]。有研究发现黄芪的提取物可以使肠道内益生菌(如双歧杆菌、梭状芽孢杆菌属等)的丰度增加,从而抑制有害菌的繁殖,此外可以促进SCFA的生成,进而维持肠道内环境稳态^[42]。人参皂苷是人参的提取物,其具有抑制心室重构、改善左心室射血的功能,进而达到延缓心力衰竭进程的作用,其作用机制可能与促进其肠道内益生菌丰度的增加、抑制有害菌的繁殖有关^[43-44]。党参具有健脾益气之效,有研究发现其提取物党参多糖能够调节肠道菌群的增长,减少内毒素的积累,并且促进肠道中厌氧菌产生乙酸的代谢,进而改善肠道菌群的环境^[45]。山药具有健脾生津之效,孟德欣等^[46]

将山药的提取物山药多糖作用于肠道菌群紊乱的大鼠,发现其具有调节优势菌厚壁菌门的作用,使优势菌群数量增加。中药单体可以通过多种途径干预肠道菌群,进而缓解心力衰竭的发展。

4.2 中药复方

人参定志汤具有补心脾气,宁神定志的功效。Wang^[47]通过给予心力衰竭模型小鼠人参定志汤灌胃8周后,发现其可以通过调节心力衰竭小鼠肠道微生物群,增加SCFA和抗炎菌的比重,改善线粒体能量代谢,从而提高心力衰竭小鼠的心功能,延缓心力衰竭的进展。保元汤具有补气温阳、助脾健胃的功效,Du等^[48]发现保元汤可以有效改善心力衰竭模型小鼠的心肌细胞状态,其机制与抑制肠道微生物中精氨酸和色氨酸衍生物及其下游促肥大、促炎、促氧化信号通路有关。芪苈强心胶囊具有益气健脾、温阳通络、利水消肿的功效。Lu等^[49]发现芪苈强心胶囊可以通过调节肠道微生物群和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体在一定程度上改善心力衰竭大鼠的心室重塑。芪葛护心方具有健脾益气、活血化瘀之功效。Shi等^[50]发现芪葛护心方可以通过增加肠道内益生菌的丰度,保护肠道完整性和缓解炎症,抑制心脏纤维化,进而延缓心力衰竭的进展。补阳还五汤具有益气健脾、活血通络之功效。Weng等^[51]发现补阳还五汤可以通过增强肠道屏障结构,调节肠道菌群以及TAMO的产生来延缓心力衰竭的进展。参芪颗粒具有健脾益气、养血填髓之功效。Gao等^[52]通过建立心力衰竭小鼠模型发现,参芪颗粒可以通过调节肠道微生物群失调、改善肠道屏障功能和通透性、减少内毒素吸收和炎症,进而缓解心力衰竭的进程。附子汤具有温经散寒、健脾祛湿之效。Gao等^[53]发现附子汤可能通过调节肠道微生物群、SCFA含量的升高以及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成,进而改善充血性心力衰竭的发展。

表 1. 健脾类中药单体及中药复方调节肠道菌群的机制

Table 1. Mechanism of regulating intestinal microbial colony by single and compound Chinese medicines for strengthening the spleen

中药单体/ 复方	主要成分/组成	研究对象	给药 方式	药物剂量	治疗 时间	作用机制	参考 文献
黄芪	黄芪皂苷、黄芪多糖	SPF 级大鼠	灌胃	2.973 g/ (kg · d)	4 周	益生菌(如双歧杆菌、梭状芽孢杆菌属等)的丰度及 SCFA ↑,有害菌 ↓	[42]
人参	人参皂苷	SPF 级大鼠	灌胃	100 mg/d	34 周	益生菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌、阿洛巴氏菌、梭状芽孢杆菌) ↑,致病菌属(丁酸菌、副乳菌、螺旋菌、螺旋杆菌) ↓	[44]

续表

中药单体/ 复方	主要成分/组成	研究对象	给药 方式	药物剂量	治疗 时间	作用机制	参考 文献
党参	党参多糖	小鼠	灌胃	0.3 g/ (mL · d)	2 周	控制细菌易位,外周血内毒素↓,肠内容物厌氧 菌代谢产物乙酸含量↑,双歧杆菌↑	[45]
山药	山药多糖	SPF 级	灌胃	2 mL, Bid	2 周	优势菌门为厚壁菌门和拟杆菌门↑	[46]
人参定志汤	菖蒲、茯神、当归、橘 皮、远志、人参、甘草	心力衰竭 模型小鼠	灌胃	3.12 g/ (kg · d)	8 周	益生菌丰度↑,有害菌丰度↓,维持线粒体稳态, 改善线粒体功能,改善线粒体自噬,氧化应激↓, 改善线粒体能量代谢,保护心肌细胞,心肌纤维 化/肥大水平↓	[47]
保元汤	人参、甘草、黄芪、肉桂	心力衰竭 模型小鼠	灌胃	2.31 g/ (kg · d)	4 周	肠道内精氨酸↓,色氨酸衍生物↓,抑制炎症、氧 化等	[48]
芪苈强心胶囊	黄芪、人参、黑顺片、丹 参、葶苈子、泽泻、玉 竹、桂枝、红花、香加 皮、陈皮	心力衰竭 模型小鼠	灌胃	3.61 mg/ (kg · d)	4 周	改善肠道生态失调,改善肠道屏障,并抑制肠道 来源的炎性细胞因子进入循环系统	[49]
芪葛护心方	黄芪、葛根、丹参、当 归、红花、川芎、三七粉	心力衰竭 模型小鼠	灌胃	10 mg/ (kg · d)	2 周	马文氏菌和法氏囊杆菌丰度及 SCFA ↑,抑制炎 症反应	[50]
补阳还五汤	黄芪、当归尾、赤芍、地 龙、川芎、红花、桃仁	心力衰竭 模型小鼠	灌胃	15.02 mg/ (kg · d)	6 周	增强肠道屏障结构,益生菌↑,有害菌、TAMO ↓	[51]
参芪颗粒	党参、黄芪	心力衰竭 模型小鼠	灌胃	45 mg/ (kg · d)	2 周	调节肠道微生物群失调,改善肠道屏障功能和通 透性,内毒素吸收和炎症↓	[52]
附子汤	附子、人参、茯苓、白 术、芍药	心力衰竭 模型小鼠	灌胃	7.42 mg/ (kg · d)	4 周	调节肠道微生物群,SCFA、缬氨酸、亮氨酸、异亮 氨酸合成↑	[53]

5 总结与展望

心力衰竭一直以来都是医学界面临的难题,其病因复杂且死亡率和再住院率较高。近年来随着对肠道菌群的深入研究,人们逐渐认识到了心力衰竭与肠道菌群之间的关联。同时在对肠道菌群本质不断揭示和探索的过程中,研究者也发现了它与中医药理论之间的密切联系。正如肠道菌群的平衡与“脾为之卫”功能相互影响,它们对于人体的健康也起着至关重要的作用。

基于“脾为之卫”理论,发现“从脾论治”的单味中药及复合制剂可以通过多种途径来改善机体内的肠道菌群,使肠道黏膜免疫系统维持稳态,进而缓解心力衰竭。然而,在动物实验中,中药复方和单味药的活性成分比较复杂,它们之间的相互作用效果不明确,这使得找到一个确切有效的成分变得困难,限制了对中医“从脾论治”干预肠道菌群治疗心力衰竭机制的深入研究。因此,可以采用质谱分析、高效液相色谱等技术来明确药物的成分,综合运用基因组学、蛋白组学、转录组学、代谢组学、本草物质组学等手段来深入揭示中医“从脾论治”如何在微观层面上调控肠道菌群途径来干预心力衰竭,这将有助于更清楚地理解“脾为之卫”理论与肠道菌群的关系,使得肠道菌群在心力衰竭发病机制

中的作用变得更加透彻,为中医“从脾论治”心力衰竭提供更多理论依据和支持,更充分地展现中医药在临床上的价值,推动中医药文化事业的进一步发展。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 辛来运. 健脾益心方治疗心衰脾两虚证的临床疗效评价及对心衰大鼠肠道菌群和炎症反应的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022: 1-140.
XIN L Y. Evaluation of clinical efficacy of Jianpi Yixin formula in the treatment of heart failure and spleen deficiency syndrome and its effect on gut microbiota and inflammatory response in rats with heart failure[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022: 1-140.

[3] LIU H G, ZHUANG J L, TANG P, et al. The role of the gut microbiota in coronary heart disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(12): 77.

[4] TRØSEID M, ANDERSEN G Ø, BROCH K, et al. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure:

- current knowledge and future directions[J]. *EBio Medicine*, 2020, 52: 102649.
- [5] PICCIONI A, DE CUNZO T, VALLETTA F, et al. Gut microbiota and environment in coronary artery disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8): 4242.
- [6] AMREIN M L, LOPEZ-AYALA P, WALTER J, et al. Coronary heart disease and TMAO concentrations[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(24): 3102.
- [7] YANG S J, LI X Y, YANG F, et al. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1360.
- [8] 王心宝, 于国泳. 基于“脾为之卫”理论以肠道菌群为靶点探讨2型糖尿病的防治[J]. *中医学报*, 2023, 38(9): 1809-1817.
- WANG X B, YU G Y. Prevention and treatment of type 2 diabetes with intestinal flora as target based on theory of “Pi Wei Zhi Wei”[J]. *Acta Chin Med*, 2023, 38(9): 1809-1817.
- [9] 牛兵站. 黄帝内经灵枢译注[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2009.
- NIU Bingzhan. *Huangdi Neijing Lingshu* [M]. Beijing: Ancient Chinese Medicine Press, 2009.
- [10] 张景岳. 类经[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2018.
- ZHANG Jingyue. *Class sutra* [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2018.
- [11] 张仲景. 金匮要略[M]. 广州: 广州科技出版社, 2022.
- ZHANG Zhongjing. *The essentials of the golden chamber* [M]. Guangzhou: Guangzhou Science and Technology Press, 2022.
- [12] STEPHENS R W, ARHIRE L, COVASA M. Gut microbiota: from microorganisms to metabolic organ influencing obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2018, 26(5): 801-809.
- [13] 田代华. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- TIAN Daihua. *Huangdi Neijing Suwen* [M]. Beijing: People's Health Press, 2017.
- [14] 马欣欣, 万生芳, 何蕴良, 等. 基于“脾主升清”理论探讨肠道菌群对糖尿病胃轻瘫的影响及机制[J]. *中医研究*, 2022, 35(4): 1-4.
- MA X X, WAN S F, HE Y L, et al. Effect of intestinal flora on diabetic gastroparesis and its mechanism based on “spleen rules rise of the usable substances”[J]. *Tradit Chin Med Res*, 2022, 35(4): 1-4.
- [15] 王聪慧, 娄锡恩, 卞兆祥. 基于肠道菌群失调探析中医从脾论治高尿酸血症的科学内涵[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(4): 729-734.
- WANG C H, LOU X E, BIAN Z X. Scientific connotation of treating hyperuricemia from a TCM perspective of “spleen-based therapy” based on analysis of intestinal microbiota imbalance[J]. *J Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2023, 43(4): 729-734.
- [16] 黄珍, 门奕年, 刘玥芸, 等. 基于情绪心理和免疫因子的脾藏意主思探析[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(8): 795-799.
- HUANG Z, MEN Y N, LIU Y Y, et al. Exploration of spleen storing yi and governing si theory from perspectives of emotional psychology and immune cytokine theory[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 45(8): 795-799.
- [17] 吕美君, 贾连群, 宋 囡, 等. 基于“脾藏意主思”理论的肠道微生态稳态失衡与情志疾病的关系探讨[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(7): 1688-1689.
- LYU M J, JIA L Q, SONG N, et al. Discussion on the relationship between imbalance of intestinal microecological homeostasis and emotional disorders based on the theory of “the spleen hides the mind and masters thoughts”[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2019, 30(7): 1688-1689.
- [18] 吴金春, 刘彦民, 苏晓灵. 肠道菌群/肠道微生态与心血管疾病发生的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(7): 851-855.
- WU J C, LIU Y M, SU X L. Research progress on the relationship between intestinal microflora/microecology and cardiovascular disease[J]. *Med J Chin PLA*, 2023, 48(7): 851-855.
- [19] COSTANZA A C, MOSCAVITCH S D, FARIA NETO H C C, 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.
- [20] 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.
- SUN X T, CHEN B, ZHANG J L, et al. Research progress on the relationship between gut microbiota and cardiovascular diseases and the regulation of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(8): 711-719.
- [21] SHI K H, WANG F Q, JIANG H L, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(9): 2109-2117.
- [22] 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.
- [23] 唐汉韵, 陈 森. 老年心力衰竭患者肠道菌群及其代谢

- 产物的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(2): 196-199.
- TANG H Y, CHEN M. Research progress of intestinal flora and its metabolites in aged patients with heart failure [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2022, 27(2): 196-199.
- [24] ORGAN C L, 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.
- [25] TANG W H W, WANG Z N, FAN Y N, 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.
- [26] 吕超, 汪志新, 孟宪亮. 肠道菌群及其代谢物对心力衰竭的影响及中医干预研究进展[J]. 光明中医, 2023, 38(15): 2943-2946.
- LYU C, WANG Z X, MENG X L. The influence of intestinal flora and its metabolites on heart failure and the research progress of Chinese medicine intervention [J]. Guangming J Chin Med, 2023, 38(15): 2943-2946.
- [27] 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.
- [28] TANG W H W, LI D Y, HAZEN S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(3): 137-154.
- [29] EBLIMIT Z, THEVANANTHER S, KARPEN S J, et al. TGR5 activation induces cytoprotective changes in the heart and improves myocardial adaptability to physiologic, inotropic, and pressure-induced stress in mice[J]. Cardiovasc Ther, 2018, 36(5): e12462.
- [30] TANG W H W, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease [J]. Circ Res, 2017, 120(7): 1183-1196.
- [31] 吕仕超, 贾秋瑾, 张晓因, 等. 中医药治疗慢性心衰的新靶标: 肠道微生态 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(11): 1387-1391.
- LYU S C, JIA Q J, ZHANG X N, et al. Intestinal microecology: a new target of Chinese medicine for chronic heart failure [J]. Chin J Integr Tradit Western Med, 2022, 42(11): 1387-1391.
- [32] AGUILAR E C, LEONEL A J, TEIXEIRA L G, et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NFκB activation [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(6): 606-613.
- [33] LI L, ZHONG S J, CHENG B, et al. Cross-talk between gut microbiota and the heart: a new target for the herbal medicine treatment of heart failure? [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9097821.
- [34] SANDEK A, BJARNASON I, VOLK H D, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure [J]. Int J Cardiol, 2012, 157(1): 80-85.
- [35] 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.
- [36] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- ZHANG Z J. Treatise on febrile diseases [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005.
- [37] 黄琼, 代莲, 张新风. 从脾论治心衰临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(7): 1219-1222.
- HUANG Q, DAI L, ZHANG X F. Clinical observation on heart failure treated from spleen theory[J]. Guangming J Chin Med, 2023, 38(7): 1219-1222.
- [38] 雷雨. 实脾饮对慢性心力衰竭大鼠心功能及心肌细胞凋亡的影响[D]. 贵阳: 贵州中医药大学, 2020: 1-56.
- LEI Y. Effects of solid spleen drink on cardiac function and cardiomyocyte apoptosis in rats with chronic heart failure [D]. Guiyang: Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, 2020: 1-56.
- [39] 李杲. 脾胃论[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- LI Gao. Treatise on the spleen and stomach [M]. Beijing: Science Press, 2021.
- [40] 王策, 聂谦, 宁松云, 等. 基于肠道微生物探讨慢性心衰从脾治心的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(12): 60-63.
- WANG C, NIE Q, NING S Y, et al. Research progress of treating chronic heart failure with the help of spleen based on intestinal microorganisms [J]. J Pract Tradit Chin Inter Med, 2023, 37(12): 60-63.
- [41] 郝轩轩, 崔琳, 王幼平, 等. 黄芪治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(12): 1666-1668.
- HAO X X, CUI L, WANG Y P, et al. Research progress of astragalus in the treatment of heart failure [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis, 2018, 16(12): 1666-1668.
- [42] XU N, KAN P C, YAO X H, et al. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice [J]. J Microbiol, 2018, 56(11): 838-846.
- [43] 赵丹丹, 瞿惠燕, 杨天舒, 等. 中医药调节肠道菌群防治心力衰竭的研究概况[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 438-441.
- ZHAO D D, QU H Y, YANG T S, et al. Research overview of Chinese medicine regulating intestinal flora to pre-

- vent heart failure [J]. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis*, 2021, 19(3): 438-441.
- [44] 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]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(19): 3927-3932.
- [45] 王广. 党参多糖对肠道菌群失调小鼠的调整作用机制的初步探究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2010: 1-50.
- WANG G. Preliminary investigation on the mechanism of adjusting effect of polysaccharide of *Codonopsis pilosula* on mice with dysbiosis of intestinal flora[D]. Jiamusi: Jiamusi University, 2010: 1-50.
- [46] 孟德欣, 于莲, 李雪欣, 等. 纳米山药多糖合生元结肠靶向微生态调节剂对大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(23): 2756-2760.
- MENG D X, YU L, LI X X, et al. Effect of nano CYP synbiotics colon-targeting microecological modulator on intestinal flora in rats [J]. *Chin J New Drug*, 2016, 25(23): 2756-2760.
- [47] WANG J Y, CHEN P W, CAO Q Y, et al. Traditional Chinese medicine Ginseng Dingzhi decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9205908.
- [48] DU Z Y, WANG J L, LU Y Y, et al. The cardiac protection of Baoyuan decoction via gut-heart axis metabolic pathway[J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153322.
- [49] LU Y D, XIANG M, XIN L Y, et al. Qiliqiangxin modulates the gut microbiota and NLRP3 inflammasome to protect against ventricular remodeling in heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 905424.
- [50] SHI L P, DU X Q, ZUO B, et al. Qige Huxin formula attenuates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice via modulating gut microbiota and protecting intestinal integrity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2894659.
- [51] WENG J Q, LI J B, YUAN M F, et al. Effects of Buyang Huanwu decoction on intestinal barrier, intestinal flora, and trimethylamine oxide in rats with heart failure [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(2): 155-161.
- [52] GAO K, YU X, LI F H, et al. Qishen granules regulate intestinal microecology to improve cardiac function in rats with heart failure[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1202768.
- [53] GAO T, ZHANG H, LI Q, et al. Fuzi decoction treats chronic heart failure by regulating the gut microbiota, increasing the short-chain fatty acid levels and improving metabolic disorders [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 236: 115693.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 234 页)

- [21] 韩京旭, 赵雪锋, 岳红云. 同型半胱氨酸、载脂蛋白 A/B 水平与慢阻肺伴发静脉血栓栓塞症患者甲状腺激素的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(5): 694-698.
- HAN J X, ZHAO X F, YUE H Y. The relationship between homocysteine, apoA/apoB levels, and thyroid hormones in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with VTE[J]. *J Clin Pulm Med*, 2023, 28(5): 694-698.
- [22] REN Y K, PAN W L, LI X S, et al. The predictive value of Lp(a) for adverse cardiovascular event in ACS patients with an achieved LDL-C target at follow up after PCI [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(1): 67-74.
- [23] 中国心血管疾病监测、预防预警和治疗技术应用研究组. 我国中年人群载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A-1 比值对冠心病事件预测作用的研究[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(11): 1077-1082.
- Chinese Cardiovascular Disease Monitoring, Prevention, Early Warning, and Treatment Technology Application Research Group. Predictive value of the ratio of apolipoprotein B/A-1 alone or in combination with blood pressure on coronary artery disease in middle-aged Chinese adults[J]. *Chin Circ J*, 2021, 36(11): 1077-1082.
- [24] MILHEM A, INGRAND P, TRÉGUER F, et al. Exclusion of intra-atrial thrombus diagnosis using D-dimer assay before catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(2): 223-230.
- [25] 林碧玉, 牛小伟, 何涛涛, 等. 年龄校正 D-二聚体联合 HDL-C 对心房颤动患者左心房血栓形成的预测价值[J]. *心脏杂志*, 2022, 34(1): 18-22.
- LIN B Y, NIU X W, HE T T, et al. Predictive value of age-adjusted D-dimer combined with high-density lipoprotein cholesterol for left atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation [J]. *Chin Heart J*, 2022, 34(1): 18-22.
- [26] 叶晓云, 何显森, 方仙, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对非瓣膜性心房颤动患者左心房血栓形成的预测价值[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 67-70.
- YE X Y, HE X S, FANG X, et al. The predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for left atrial thrombosis in patients with non valvular atrial fibrillation [J]. *Prevent Treat Cardio-Cerebral Vasc Dis*, 2019, 19(1): 67-70.
- [27] KIM S E, LEE C J, OH J, et al. Factors influencing left ventricular thrombus resolution and its significance on clinical outcomes [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(3): 1987-1995.
- (此文编辑 文玉珊)