

本文引用: 陈菀, 于小华, 邹瑾, 等. 苯乙酰谷氨酰胺与心血管疾病的关系研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(2): 178-184. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.02.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-02-0178-07

苯乙酰谷氨酰胺与心血管疾病的关系研究进展

陈菀¹, 于小华², 邹瑾¹, 王刚¹

1. 南华大学附属第一医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 海南医学院第二附属医院临床医学研究所, 海南省海口市 570100

[摘要] 心血管疾病已成为全球死亡的主要原因。肠道菌群及其代谢产物在心血管疾病的发生发展中发挥着重要作用, 肠道菌群及其代谢产物失衡可促进心血管疾病的进展。苯乙酰谷氨酰胺是一种肠道菌群苯丙氨酸代谢物。越来越多的研究表明, 苯乙酰谷氨酰胺是心血管疾病的独立危险因素和心血管疾病的潜在生物标志物, 其参与心律失常、心力衰竭、动脉粥样硬化等心血管疾病的发病过程。因此, 针对苯乙酰谷氨酰胺的干预措施有望成为治疗心血管疾病的新策略。该综述重点关注苯乙酰谷氨酰胺在几种常见的心血管疾病发生发展中的作用。

[关键词] 苯乙酰谷氨酰胺; 心血管疾病; 肠道微生物; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of the relationship between phenylacetylglutamine and cardiovascular disease

CHEN Wan¹, YU Xiaohua², ZOU Jin¹, WANG Gang¹

1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;
2. Clinical Medicine Research Institute of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570100, China

[ABSTRACT] Cardiovascular diseases have become the leading cause of mortality worldwide. The gut microbiota and its metabolites play an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases, and an imbalance of gut microbiota and its metabolites can promote the progression of cardiovascular diseases. Phenylacetylglutamine is a phenylalanine metabolite of intestinal flora. More and more studies have shown that phenylacetylglutamine is an independent risk factor of cardiovascular diseases and a potential biomarker of cardiovascular diseases. It is involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases, such as arrhythmia, heart failure, atherosclerosis, etc. Therefore, interventions targeting phenylacetylglutamine are expected to become a new strategy for treating cardiovascular diseases. This review focuses on the role of phenylacetylglutamine in the occurrence and development of several common cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] phenylacetylglutamine; cardiovascular disease; gut microbiota; atherosclerosis

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是一种常见且严重威胁人体健康的疾病, 主要累及心脏和血管, 包括冠心病、脑血管病、风湿性心脏病等。世界心脏病联盟 2023 年报告表明, 几十年来 CVD 一直是全球死亡的主要原因^[1]。《中国心血管健康

与疾病报告 2022》显示, 由于人口老龄化加剧以及居民不健康的生活方式流行, 我国 CVD 的发病率和死亡率呈上升趋势^[2]。因此, 积极寻找 CVD 的各项防治策略至关重要。

人体肠道菌群数量众多。在正常情况下, 肠道

[收稿日期] 2024-05-26

[修回日期] 2024-08-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060086); 湖南省自然科学基金项目(2024JJ5359, 2022JJ30540); 湖南省教育厅项目(21A0275); 湖南省国家临床重点专科项目(20230307); 湖南省卫生健康委员会项目(20231331); 湖南省教育厅优秀青年项目(22B0415)

[作者简介] 陈菀, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail: 982084461@qq.com。通信作者邹瑾, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail: 81003442@qq.com。通信作者王刚, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail: 783224908@qq.com。

菌群与宿主共生;当肠道屏障功能发生改变时,肠道通透性升高,肠道菌群代谢产物经肠毛细血管吸收进入血液循环,这些因素诱导炎症相关细胞因子的产生,进而促进炎症反应并引发心肌纤维化以及微血管和心脏功能障碍,从而加重 CVD 的进展^[3]。肠道菌群代谢产物主要包括氧化三甲胺、短链脂肪酸、初级和次级胆汁酸、色氨酸和吲哚衍生物、苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine, PAGln)和支链氨基酸等^[4]。近年来,大量研究表明肠道菌群及其代谢产物在多种 CVD 的预测及进展中发挥着重要作用^[5]。PAGln 是一种常见的慢性肾脏病毒素,由苯乙酸(phenylacetic acid, PAA)和谷氨酰胺(glutamine, Gln)结合产生^[6]。研究表明,PAGln 与 CVD、消化系统疾病、感染性疾病等相关^[7-10]。随着 PAGln 在 CVD 中的研究进展,人们对于 PAGln 在 CVD 中的预测及作用机制有了更明确的认识。因此,本综述总结了 PAGln 的代谢、生物学作用及其与 CVD 关系的进展,为 CVD 的预防、治疗提供更广泛的思路。

1 PAGln 生物合成与清除途径

PAGln 来源于必需氨基酸苯丙氨酸,未吸收的苯丙氨酸在肠道菌的作用下代谢为苯丙酮酸(phenylpyruvic acid, PPY)。在肠道瘤胃球菌科、毛螺菌科、克里斯滕森氏菌的作用下,PPY 通过两种不同的硫酸素焦磷酸盐依赖性微生物途径转化 PAA:一种是苯丙酮酸铁氧还蛋白氧化还原酶(phenylpyruvate ferriredoxin oxidoreductase, PPFOR)介导的氧化脱羧途径,另一种是苯丙酮酸脱羧酶(phenylpyruvate decarboxylase, PPDC)介导的非氧化脱羧途径^[6,11]。随后,经门脉系统吸收的 PAA 在肝脏或肾脏中经酶促作用与 Gln 结合产生 PAGln^[12](图 1)。

PAGln 是治疗尿素循环障碍中氮清除剂的最终产物^[13],主要通过肾小管分泌和肾小球滤过,当肾脏功能不全时,PAGln 的清除率显著降低^[10]。

2 PAGln 的生物学作用

目前研究表明,PAGln 与泌尿系统疾病、中枢神经系统疾病、感染性疾病等多种疾病相关。血清 PAGln 水平升高是导致慢性肾脏病患者死亡的独立危险因素^[10];血清 PAGln 水平可作为帕金森临床诊断的代谢生物标志物^[14];血清 PAGln 可作为代谢紊乱的人类免疫缺陷病毒感染患者的临床判断与辅

助诊断指标^[9]。

2020 年,Stanley Hazen 研究团队通过非靶向代谢组学和液相色谱-串联质谱法对两个选择性心脏评估患者队列进行分析,结果显示,PAGln 在糖尿病和经历过不良重大心脏事件患者中显著上调,其水平与 CVD 和主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)相关。PAGln 可能通过多种机制促进 CVD,如炎症、血小板反应等。PAGln 通过血小板上广泛表达的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),如 $\alpha 2$ 受体和 $\beta 2$ 肾上腺素能受体,引起其在内质网中释放,导致胞质 Ca^{2+} 浓度的刺激依赖性上升,介导细胞反应和下游信号转导,加速血小板聚集从而形成血栓。在动脉损伤小鼠模型中同样证实 PAGln 可能通过 GPCR 介导细胞反应促进血栓形成^[15]。以上机制解释了 PAGln 水平升高与临床血栓事件、CVD 之间的关联,PAGln 通过肾上腺素能受体信号转导增强血小板反应性和血栓形成潜力。除此之外,PAGln 能通过抑制 T 细胞激活及 Toll 样受体 4 信号转导来抑制小鼠脾脏和腹腔细胞中的炎症因子表达,发挥抗炎作用^[16]。

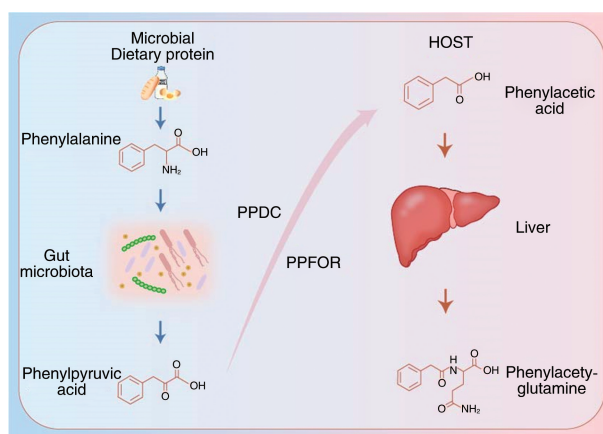


图 1. PAGln 的生物合成途径

Figure 1. The biosynthetic pathway of PAGln

3 PAGln 在 CVD 中的作用

肠道菌群的组成和结构发生改变,肠道微生态环境由健康状态转变为疾病状态,导致肥胖、2 型糖尿病、CVD 等多种代谢相关疾病的发生发展^[17-18]。肠道微生物群落结构和多样性的变化是导致 CVD 发生和发展的关键因素之一,血液 PAGln 水平已被证明与 CVD 和 MACE 之间存在关联^[15]。本文着重总结了 PAGln 在心力衰竭、心律失常、冠心病等多

种 CVD 的诊断和预后中的价值。

3.1 PAGln 与心力衰竭

心力衰竭是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损,进而引起一系列症状和体征。研究显示,肠道菌群代谢产物通过多种信号通路及相互作用在心力衰竭的发生发展中发挥重要作用^[19]。

Zhang 等^[20]对充血性心力衰竭患者的粪便和血浆样本进行分析,结果显示,充血性心力衰竭患者肠道菌群结构存在显著差异,血浆 PAGln 浓度与心力衰竭的严重程度呈正相关。Zong 等^[21]横断面研究和随访结果显示,心力衰竭患者血清 PAGln 明显高于正常人,PAGln 每升高一个标准差,心力衰竭发生的风险增加 50.7%,高基线 PAGln 水平与心力衰竭中心血管死亡的风险较高相关;此外,PAGln 水平较高者肾功能和心脏功能较差。以上研究基于较小样本量证明 PAGln 与心力衰竭之间的关联。Romano 等^[22]通过一项大型队列证明血液 PAGln 水平与心力衰竭的严重程度存在显著相关,并在心肌细胞中发现 PAGln 能诱导心肌损伤标志物脑钠肽表达,减少交感神经诱导的心肌收缩力。Fu 等^[23]在主动脉缩窄诱导的心力衰竭小鼠模型中发现,PAGln 通过 TLR4/Akt/mTOR 信号通路促进不良心肌重塑,如心肌炎、心肌纤维化、心肌肥厚等。Wei 等^[5]在大型队列研究中同样发现心力衰竭患者 PAGln 水平与主要终点的较高风险正相关。Tang 等^[24]随访研究显示高水平 PAGln 与糖尿病、高血压等基础疾病患病率、心肌损伤标志物氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平呈正相关;在调整传统危险因素后,PAGln 水平对于心力衰竭住院和死亡风险的预后价值仍然显著。

肠道微生物及其代谢产物在预测和治疗心力衰竭中的作用已被证实。研究发现,PAGln 水平升高为心力衰竭的独立危险因素,且对于传统心力衰竭预测指标(如 NT-proBNP)具有联合补充的价值^[5]。

3.2 PAGln 与心律失常

心律失常是最普遍的心脏病之一,指心脏电活动异常导致的心脏节律或频率改变,尽管心脏复律和导管消融等治疗方法的发展得以应用,但其复发率仍高^[7]。临床证据表明,不良饮食习惯使肠道菌群紊乱进而引起肥胖、糖尿病等疾病的发生发展,

而这些疾病是心律失常的危险因素^[25]。

王长毅等^[26]研究发现心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者血浆 PAGln、NT-proBNP 等浓度均显著升高,且左心房内径明显增大;进一步分析发现,PAGln、吸烟等为 AF 的独立危险因素。吸烟等危险因素已被证明参与心房炎症反应和重塑,促进 AF 的发生发展,这说明 PAGln 可能通过炎症反应及心房重塑促进 AF 进展。Fang 等^[7]通过 AF 患者队列研究同样发现,AF 患者血浆 PAGln 水平显著升高,左心房直径明显增大;此外,PAGln 能发挥预测 AF 的作用;进一步的研究表明 PAGln 能促进细胞凋亡、降低细胞活力并增加活性氧水平。本研究团队通过宏基因组学评估 PAGln 合成的相关转基因酶丙酮酸:铁氧化还原酶(pyruvate: ferredoxin oxidoreductase, PFOR)与 AF 之间的关系,结果发现,AF 患者 PFOR 相对丰度升高^[27]。Fu 等^[23]在主动脉缩窄诱导的心力衰竭小鼠中发现 PAGln 能使室性心律失常易感性增加,这表明 PAGln 可能具有调节心律失常的作用。

目前关于 PAGln 与心律失常的研究相对较少,但以上研究结果均表明,肠道菌群代谢产物 PAGln 可通过炎症、氧化应激等多种机制促进心律失常的发生发展,并可作为预测心律失常的有效指标。

3.3 PAGln 与冠状动脉疾病

冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是冠状动脉血流减少所致心脏疾病,全球 CAD 的患病率和死亡率持续上升。研究发现肠道菌群代谢产物可作为 CAD 的预测指标及干预靶点^[28]。

Liu 等^[29]通过质谱法检测 CAD 潜在患者(686 例接受冠状动脉计算机断层扫描血管造影患者)PAGln 水平,动脉粥样硬化性 CVD 风险水平高的患者血液 PAGln 水平升高,阻塞性冠心病患者血液 PAGln 水平显著升高且 PAGln 水平可以预测冠状动脉硬化严重程度,但是 PAGln 并非高危斑块的独立预测因素。Fu 等^[30]研究显示,相比于支架内通畅(in-stent patency, ISP)组,支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)组和支架内增生(in-stent hyperplasia, ISH)组血液苯丙氨酸和 PAGln 水平升高;PAGln 为冠状动脉 ISR 的独立危险因素。Fang 等^[31]对 103 例 CAD 患者队列进行分析,结果显示支架内狭窄(in-stent stenosis, ISS)患者瘤胃球菌、毛螺菌富集,PAGln 合成相关功能增强,PAGln 水平升高。Zhu 等^[6]基于 Jie 等^[32]宏基因组结果进行分析,结果显

示动脉粥样硬化性 CVD 患者肠道微生物 PPDC 或 PPFOR 基因丰度显著升高。

炎症在 ISR 发生中起重要作用,而 PAGln 合成相关酶基因已被证明与全身炎症水平呈正相关^[33]。此外,颈动脉结扎的无菌小鼠与常规小鼠相比心内膜增生和动脉炎症减少^[34]。另一项研究表明,PAGln 与脂肪组织中胰岛素抵抗的相关基因表达水平密切相关^[35],而胰岛素抵抗可影响冠状动脉支架植入后血管内皮和新内膜组织增生^[36]。

3.4 PAGln 与心肌梗死

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 受多种因素影响,肠道菌群紊乱可引起炎症以及激活 MI 发病的信号通路^[37]。

Zhao 等^[38] 在一项针对 ST 段抬高型 MI 患者的研究中,使用非靶向代谢组学筛选了包括 PAGln 在内的多种代谢物的 MACE 风险,结果显示 PAGln 能显著提高冠状动脉造影评分的预后性能。陈绮映等^[39] 研究表明,血液 PAGln 水平与冠状动脉斑块严重程度独立相关并能预测斑块严重程度。Xu 等^[40] 研究发现,CAD 患者和 MI 小鼠血液 PAGln 水平显著上调,体内外实验表明 PAGln 能通过 $\beta 1$ 肾上腺素能受体增强心肌纤维化、凋亡,GPCR 信号参与 PAGln 介导的心肌细胞死亡。

目前的研究揭示了 PAGln 可能通过 GPCR 信号通路促进心肌细胞死亡并能预测 MI 及斑块严重程度。但是,PAGln 与 MI 之间的关联仍缺乏来自多中心、大型队列的临床试验证据。

3.5 PAGln 与脑卒中

脑卒中分为缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 和出血性脑卒中,是全球第二大死亡原因,也是导致长期残疾的原因^[41]。动脉血栓形成是 IS 形成的原因之一,血小板活化在血栓形成中发挥着关键作用^[42],而 PAGln 可通过 GPCR 促进血小板活化^[43]。

Yu 等^[44] 通过代谢组学对 150 名急性 IS 患者血液 PAGln 水平进行分析,结果显示,PAGln 在 IS 患者中增加,PAGln 水平与卒中严重程度正相关;在综合多种风险因素后,PAGln 水平与 IS 程度相关性不显著,但 PAGln 水平可作为 IS 患者短期不良结局的独立生物标志物。本研究团队发现急性 IS 患者 PAGln 水平与白质高信号严重程度独立相关,而白质高信号负担与 IS 风险相关^[45]。Ma 等^[46] 发现卒中患者 PAGln 表达水平较高,NIHSS 评分、mRS 评分等方法评估结果显示血液 PAGln 与卒中严重程

度相关,且对于卒中并发症具有良好的预测价值。

以上研究表明,在调整传统卒中影响因素后,PAGln 虽然无法有效预测卒中严重程度,但其对卒中风险及卒中并发症的预测具有显著优势。

4 通过 PAGln 治疗的策略

近年来,许多研究通过改变肠道菌群及其代谢产物的手段来治疗和预防 CVD。研究表明,在动物模型中减少一些肠道菌群代谢产物能逆转心脏重塑,肠道菌群及代谢产物可能成为未来 CVD 潜在的治疗靶点^[47-48]。血液 PAGln 水平受多种因素影响,如饮食、肠道菌群、肾脏功能等。因此,可以通过控制饮食、调整肠道菌群、改善肾功能、开发应用相关抑制剂等策略来降低 CVD 患者的 PAGln 水平。

4.1 控制饮食

苯丙氨酸主要来源于高蛋白食物,经肠道菌群代谢为苯乙酸,苯乙酸经门静脉吸收后在肝脏转化为 PAGln。研究表明,摄入牛奶极性脂质能升高拟杆菌、放线菌和双歧杆菌比例,降低厚壁菌丰度,进而减少 PAGln 生成^[49]。另一项研究表明,高蛋白饮食对 CVD 具有负面影响^[29]。因此,限制高蛋白饮食可能是减少血液 PAGln 水平、改善 CVD 的有效方法。

4.2 调整肠道菌群

肠道菌群的干预措施可能是预防、治疗 CVD 的策略之一。益生元、益生菌、合生元和粪便菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是目前较为常见的特异性肠道菌群治疗方法,其中一些方法已被证明可治疗 CVD^[49]。因此,靶向肠道菌群可能为 CVD 的治疗提供新方法和新途径。

此外,许多药物可以通过调节肠道菌群改善 CVD 的进展。大麻二酚是一种抗动脉粥样硬化的保健品,已被证明具有抗氧化、抗血栓等作用。He 等^[50] 通过动物体内实验发现大麻二酚治疗可增加肠道有益菌群的丰度,降低肌酸激酶、丙氨酸转氨酶、低密度脂蛋白胆固醇水平以及血液 PAGln 和三甲胺 N-氧化物水平。灯盏生脉胶囊是一种中药制剂,广泛用于治疗 CVD。Yi 等^[51] 研究表明灯盏生脉胶囊可以通过调节肠道菌群降低心力衰竭小鼠全身炎症水平、缓解心力衰竭同时降低血液和心脏组织 PAGln 水平。小檗碱是黄连的主要活性成分,已被证明有益于 CVD。Zhang 等^[52] 研究证明小檗碱能通过调节肠道菌群促进苯乙酸降解,从而抑制

苯乙酰基甘氨酸生物合成及血栓形成。通过药物、益生菌和益生元等途径调控肠道菌群组成及代谢物水平对 CVD 疾病的影响仍有待进一步研究。

4.3 应用抑制剂

PAGln 与儿茶酚胺相似,能调节肾上腺素受体并能通过 GCPR 介导细胞反应,增加血栓形成风险。尽管研究表明,应用 β 受体阻滞剂(如卡维地洛)可显著降低 PAGln 血栓形成风险^[15],但目前仍然缺乏明确的用药指南。

4.4 改善肾功能

PAGln 的清除效率与肾小管分泌和肾小球滤过功能密切相关。先前研究表明,摄入肉类会增加尿液 PAGln 排泄。苯丙酮尿症患者通常食用低苯丙氨酸饮食^[53],但这种营养策略是否可以减少 PAGln 在很大程度上是未知的。

5 小结

目前,对肠道菌群及其代谢产物影响 CVD 的了解仍处于初级阶段,虽然大量证据表明肠道菌群及其衍生物失调与心血管风险因素和疾病有关。一方面,肠道菌群通过产生多种代谢物和分子影响宿主疾病和健康;另一方面,CVD 也能导致肠道菌群失衡,心肌梗死患者内脏灌流量不足,导致肠壁水肿、功能失调,进而导致有益菌群减少。

PAGln 是一种源自肠道微生物的代谢产物,并能通过 GPCR 活化血小板、激活炎症反应等促进 CVD 的发生发展。随着宏基因组学和代谢组学的发展,PAGln 不仅可作为一种生物学标志物来预测 CVD,还为基于肠道菌群及其代谢产物的干预来治疗 CVD 提供新方法,如饮食干预、益生菌和益生元等。目前,针对 PAGln 影响 CVD 的具体机制仍有待研究,并且缺少 PAGln 预防和治疗 CVD 相关的指南。未来,需要进行大规模的前瞻性研究和来自多中心的研究验证 PAGln 的靶向治疗,为 CVD 的治疗和预防提供新思路和新方向。

[参考文献]

[1] World Heart Federation. World heart report 2023: confronting the world's number one killer[R]. Geneva: World Heart Federation, 2023.

[2] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: an updated summary

[J]. *Biomed Environ Sci*, 2023, 36(8): 669-701.

[3] 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.

NI W J, WANG X Y, ZHONG S, et al. Gut microbiota and immune regulation of cardiovascular diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(7): 625-631.

[4] WANG Z, ZHAO Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 416-431.

[5] WEI H, WU J, WANG H, et al. Increased circulating phenylacetylglutamine concentration elevates the predictive value of cardiovascular event risk in heart failure patients [J]. *J Intern Med*, 2023, 294(4): 515-530.

[6] ZHU Y, DWIDAR M, NEMET I, et al. Two distinct gut microbial pathways contribute to meta-organismal production of phenylacetylglutamine with links to cardiovascular disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(1): 18-32.

[7] FANG C, ZUO K, JIAO K, et al. PAGln, an atrial fibrillation-linked gut microbial metabolite, acts as a promoter of atrial myocyte injury[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1120.

[8] QI Z, QI X, XU Y, et al. Alterations in the "gut-liver axis" on rats with immunological hepatic fibrosis[J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 5577850.

[9] YUAN Z W, GAN H L, JIN H L, et al. Evaluation of characteristic metabolites of aromatic amino acids in patients with HIV infection at different stages of disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(1): e24795.

[10] POESEN R, CLAES K, EVENEPOEL P, et al. Microbiota-derived phenylacetylglutamine associates with overall mortality and cardiovascular disease in patients with CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3479-3487.

[11] BARRIOS C, BEAUMONT M, PALLISTER T, et al. Gut-microbiota-metabolite axis in early renal function decline[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134311.

[12] DODD D, SPITZER M H, VAN TREUREN W, et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 648-652.

[13] ANDRADE F, VITORIA I, MARTÍN HERNÁNDEZ E, et al. Quantification of urinary derivatives of phenylbutyric and benzoic acids by LC-MS/MS as treatment compliance biomarkers in urea cycle disorders[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 176: 112798.

[14] CHEN S J, WU Y J, CHEN C C, et al. Plasma metabolites of aromatic amino acids associate with clinical severity and gut microbiota of Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9(1): 165.

- [15] NEMET I, SAHA P P, GUPTA N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 862-877.
- [16] HAZEKAWA M, ONO K, NISHINAKAGAWA T, et al. In vitro anti-inflammatory effects of the phenylbutyric acid metabolite phenylacetyl glutamine[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(6): 961-966.
- [17] SPOR A, KOREN O, LEY R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(4): 279-290.
- [18] ZENG Y, WU Y, ZHANG Q, et al. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases[J]. *mBio*, 2024, 15(1): e0203223.
- [19] MASENGA S K, POVIA J P, LWIINDI P C, et al. Recent advances in microbiota-associated metabolites in heart failure[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(8): 2313.
- [20] ZHANG Z, CAI B, SUN Y, et al. Alteration of the gut microbiota and metabolite phenylacetylglutamine in patients with severe chronic heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1076806.
- [21] ZONG X, FAN Q, YANG Q, et al. Phenylacetylglutamine as a risk factor and prognostic indicator of heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(4): 2645-2653.
- [22] ROMANO K A, NEMET I, PRASAD SAHA P, et al. Gut microbiota-generated phenylacetylglutamine and heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2023, 16(1): e009972.
- [23] FU H, KONG B, ZHU J, et al. Phenylacetylglutamine increases the susceptibility of ventricular arrhythmias in heart failure mice by exacerbated activation of the TLR4/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109795.
- [24] TANG W H W, NEMET I, LI X S, et al. Prognostic value of gut microbe-generated metabolite phenylacetylglutamine in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 26(2): 233-241.
- [25] LINZ D, GAWAŁKO M, SANDERS P, et al. Does gut microbiota affect atrial rhythm? Causalities and speculations [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35): 3521-3525.
- [26] 王长毅, 王猛, 江洪. 苯乙酰谷氨酰胺与心房颤动的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(10): 876-880.
- WANG C Y, WANG M, JIANG H. The correlation between phenylacetylglutamine and atrial fibrillation [J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2022, 20(10): 876-880.
- [27] ZUO K, LI J, LI K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation[J]. *Gigascience*, 2019, 8(6): giz058.
- [28] SENTHONG V, WANG Z, LI X S, et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6): e002816.
- [29] LIU Y, LIU S, ZHAO Z, et al. Phenylacetylglutamine is associated with the degree of coronary atherosclerotic severity assessed by coronary computed tomographic angiography in patients with suspected coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 333: 75-82.
- [30] FU Y, YANG Y, FANG C, et al. Prognostic value of plasma phenylalanine and gut microbiota-derived metabolite phenylacetylglutamine in coronary in-stent restenosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 944155.
- [31] FANG C, ZUO K, FU Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota and metabolite phenylacetylglutamine in coronary artery disease patients with stent stenosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 832092.
- [32] JIE Z, XIA H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845.
- [33] HU C P, DU Y, ZHU Y, et al. Platelet distribution width on admission predicts in-stent restenosis in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(7): 757-763.
- [34] WUN K, THERIAULT B R, PIERRE J F, et al. Microbiota control acute arterial inflammation and neointimal hyperplasia development after arterial injury [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208426.
- [35] MENNI C, MANGINO M, CECELJA M, et al. Metabolomic study of carotid-femoral pulse-wave velocity in women [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(4): 791-796.
- [36] PIATTI P, DI MARIO C, MONTI L D, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting [J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2074-2081.
- [37] ZUNUNI VAHED S, BARZEGARI A, ZULUAGA M, et al. Myocardial infarction and gut microbiota: an incidental connection [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 308-317.
- [38] ZHAO S, TIAN Y, WANG S, et al. Prognostic value of gut microbiota-derived metabolites in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 117(3): 499-508.
- [39] 陈绮映. 肠道菌群代谢产物和炎症水平与急性 NSTEMI 合并糖尿病患者冠脉粥样斑块的相关性研究 [D]. 广州: 广州医科大学, 2022.
- CHEN Q Y. Association of gut microbiota metabolites and

- inflammatory levels with coronary atheromatous plaque in acute NSTEMI patients with diabetes mellitus[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2022.
- [40] XU H, YANG N, WANG B Y, et al. Phenylacetyl glutamine (PAGln) enhances cardiomyocyte death after myocardial infarction through $\beta 1$ adrenergic receptor[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(3): 1682-1699.
- [41] FAVATE A S, YOUNGER D S. Epidemiology of ischemic stroke[J]. *Neurol Clin*, 2016, 34(4): 967-980.
- [42] MICHELSON A D. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(2): 154-169.
- [43] ZHANG W, DONG X Y, HUANG R. Gut microbiota in ischemic stroke; role of gut bacteria-derived metabolites [J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(6): 811-828.
- [44] YU F, LI X, FENG X, et al. Phenylacetylglutamine, a novel biomarker in acute ischemic stroke[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 798765.
- [45] YU F, FENG X, LI X, et al. Gut-derived metabolite phenylacetylglutamine and white matter hyperintensities in patients with acute ischemic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 675158.
- [46] MA L, FU G, LIU R, et al. Phenylacetyl glutamine: a novel biomarker for stroke recurrence warning[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 74.
- [47] ORGAN C L, LI Z, SHARP T E 3rd, et al. Nonlethal inhibition of gut microbial trimethylamine N-oxide production improves cardiac function and remodeling in a murine model of heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(10): e016223.
- [48] GUPTA N, BUFFA J A, ROBERTS A B, et al. Targeted inhibition of gut microbial trimethylamine N-oxide production reduces renal tubulointerstitial fibrosis and functional impairment in a murine model of chronic kidney disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5): 1239-1255.
- [49] 国思远, 肖 钰. 靶向肠道菌群及其代谢产物的动脉粥样硬化性疾病治疗[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(6): 1531-1535.
- GUO S Y, XIAO Y. Targeting intestinal flora and its metabolites of atherosclerosis disease treatment [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(6): 1531-1535.
- [50] HE M, LIU A, SHI J, et al. Multi-omics reveals the effects of cannabidiol on gut microbiota and metabolic phenotypes[J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2024, 9(3): 714-727.
- [51] YI B, ZHANG P, CHEN J, et al. Dengzhanshengmai capsule alleviates heart failure and concomitantly decreases phenylacetylglutamine level, interacting with the intestinal microflora in rats [J]. *Microb Biotechnol*, 2024, 17(1): e14365.
- [52] ZHANG H J, FU J, YU H, et al. Berberine promotes the degradation of phenylacetic acid to prevent thrombosis by modulating gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155517.
- [53] KHODOROVA N V, RUTLEDGE D N, OBERLI M, et al. Urinary metabolomics profiles associated to bovine meat ingestion in humans[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(1): e1700834.
- (此文编辑 文玉珊)