

心肠对话:肠道菌群在心血管疾病中的作用

何锴琳¹, 纪浩然¹, 张航¹, 胡涛², 夏珂²

(1. 中南大学湘雅医学院, 湖南省长沙市 410008; 2. 中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 心血管疾病; 肠道菌群; 代谢产物; 发病机制; 干预措施

[摘要] 心血管疾病(CVD)是对人类健康构成极大威胁的一类疾病,其发生、发展往往受遗传与环境的多种因素影响。肠道菌群是人体内数目最大的菌群库,影响宿主的生理代谢,近年来肠道菌群与宿主间的相互作用逐渐受到重视。肠道微生物群在人类健康和疾病中发挥着重要作用,许多研究证实了肠道菌群及其代谢产物可从血脂异常、2型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、心力衰竭等多个方面影响CVD。因此,以肠道菌群作为CVD治疗靶点的方案值得探索。本文将对肠道菌群在CVD发病机制中的作用及通过调节肠道菌群治疗CVD的方法进行系统综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Heart-to-intestine dialogue: the role of gut bacteria in cardiovascular disease

HE Kailin¹, JI Haoran¹, ZHANG Hang¹, HU Tao², XIA Ke²

(1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China; 2. Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] cardiovascular disease; gut bacteria; metabolite; pathogenesis; intervention

[ABSTRACT] Cardiovascular disease (CVD) is a kind of disease that poses a great threat to human health. Its occurrence and development are often influenced by many factors of heredity and environment. The gut bacteria are the largest population of bacteria in the human body, affecting the physiological metabolism of the host. In recent years, the interaction between intestinal flora and host has been paid more and more attention. Intestinal microflora plays an important role in human health and disease. Many studies have confirmed that intestinal flora and its metabolites can affect CVD from dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, hypertension, atherosclerosis, heart failure and other aspects. Therefore, it is worth exploring the scheme of using intestinal flora as the target of CVD treatment. This article will systematically review the role of gut bacteria in the pathogenesis of CVD and the methods of regulating gut bacteria to treat CVD.

作为中国发病率最高的疾病,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)仍然是导致死亡和残疾的主要原因。近年来,常见的CVD危险因素如肥胖、高脂血症、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)等逐渐增加,这使得人们不断寻求更有效的预防和治疗方法来防治心血管系统代谢性疾病。随着研究的深入,肠道微生物群在CVD中的作用已越来越为人们所重视。许多证据表明,肠道微生物群组成和相关代谢产物可以通过被吸收入体循环或进一步代谢等途径影响宿主的代谢,其与心血管系统疾病间更有着广泛的联系^[1-2]。本文将对肠道

菌群、肠道菌群相关代谢物和CVD之间的关系、肠道菌群在CVD中的作用和调节肠道微生物群作为CVD新的治疗靶点作一综述。

1 心脏代谢疾病、肠道微生物群及其代谢产物的致病机制

1.1 血脂异常

血脂异常与CVD的发生、发展密切相关。近年来,大量研究证实肠道微生物群可影响机体的脂质代谢。Turnbaugh等^[2]发现,与瘦型小鼠相比,肥胖

[收稿日期] 2019-02-06

[修回日期] 2019-04-19

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2016JJ6166)

[作者简介] 何锴琳,大学本科,研究方向为心血管疾病的防治,E-mail为whzh1997@163.com。通信作者夏珂,医学博士,副主任医师,研究方向为心血管疾病的防治,E-mail为doctorxia@csu.edu.cn。

小鼠肠道中厚壁菌门细菌比例相对较高,而拟杆菌门比例较低;当肥胖小鼠体质量下降时,其体内拟杆菌门含量又会回升。研究人员将肥胖小鼠和瘦型小鼠的肠道菌群分别移植到无菌小鼠肠道,发现与接受瘦型小鼠肠道菌群的无菌小鼠相比,接受肥胖小鼠肠道菌群的无菌小鼠在 10~14 天内体脂明显增加,粪便内残留能量较少,提示肠道菌群中与肥胖相关的微生物拥有较强的摄取能量能力。Fu 等^[3]通过对人类受试者的肠道微生物、体质指数和血脂进行系统分析,证实甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇与肠道菌群之间存在关联;此与年龄、性别和遗传因素无关。

肠道菌群失衡引起血脂异常可能与肠道微生物影响宿主脂肪储存有关。研究证实,肠道菌群可调节肠上皮细胞禁食诱导脂肪细胞因子(fasting-induced adipocyte factor, Fiaf)基因表达,Fiaf 是循环脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)抑制剂,其受抑制可导致甘油三酯的沉积,因而可以促进从饮食中获取的能量储存为脂肪^[4]。

肠道微生物还会影响胆汁酸代谢,从而影响血脂水平。胆汁酸由肝脏中的胆固醇通过胆固醇 7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)介导的经典途径合成并排泄到肠道中。在肠道中,胆汁酸限制细菌增殖和过度生长,而细菌酶通过去共轭、脱氢、脱羟基和硫酸化等反应将初级胆汁酸转化为二级胆汁酸。大约 95% 的胆汁酸在回肠末端被重新吸收并通过肠肝循环返回肝脏。这种胆汁酸的肠肝循环通过其合成的负反馈调节来维持^[5]。Kasahara 等^[6]研究发现,小鼠肠道微生物群的缺失可激活成纤维细胞生长因子 15(fibroblast growth factor 15, FGF15)-成纤维细胞生长因子受体 4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)轴,从而起到抑制 CYP7A1 的作用,减少肝胆汁酸合成,最终导致血浆和肝脏胆固醇水平显著增加。除此之外,已有研究证实肠道微生物群衍生的继发性胆汁酸可通过各种胆汁酸受体进而调节血脂水平,如法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)^[7]。

1.2 2 型糖尿病

T2DM 是一种血糖水平升高(高血糖症)的疾病,主要是由胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足引起的。作为人体代谢的重要影响因素,肠道菌群与 T2DM 的关联逐渐受到研究人员的重视。Qin 等^[8]对 345 例中国受试者进行了宏基因组-全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS),结果表明 T2DM 患者肠道菌群出现了一定程度的失衡,表现为某些生成丁酸的细菌数量减少,以及多种条

件致病菌(如粪拟杆菌等)、硫酸盐还原菌含量增多。Karlsson 等^[9]使用鸟枪测序法研究了 145 名血糖控制正常、受损以及患有糖尿病的欧洲女性的粪便宏基因组,并观察到 T2DM 组的粪便宏基因组的组成及功能改变。此外,多种治疗糖尿病的药物也被证实可参与肠道菌群的调节,研究表明二甲双胍可显著增加 T2DM 患者肠道中埃希氏菌的丰度,降低肠杆菌的丰度,使几个肠道微生物属的数量与非糖尿病对照组的水平相当;同时二甲双胍可促进肠道菌群生产有利于血糖控制的丁酸盐和丙酸盐^[10]。

短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是肠道中微生物发酵的主要产物,包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等。SCFA 是结肠上皮的能量来源,影响细胞生长、肠道运动以维持肠道屏障^[11]。研究发现,SCFA 通过与 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)结合而与宿主肠内分泌系统相互作用,包括 Gpr41 和 Gpr43 等。这些 GPCR 可上调胰高血糖素原的表达,增加胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、GLP-2、肠抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)、多肽 YY(peptide YY, PYY)以及脂肪细胞来源的瘦素的水平,同时下调生长素释放肽,从而参与血糖稳态的调节^[12]。

1.3 高血压

高血压是 CVD 最为重要的危险因素之一。近年来,肠道菌群与高血压的关系备受关注。Yang 等^[13]观察到自发性高血压大鼠肠道微生物的丰度、多样性和均匀度显著降低,厚壁菌门/拟杆菌门比率增加。Li 等^[14]对 41 名健康志愿者、56 名高血压前期患者及 99 名原发性高血压患者的肠道微生物群进行了全面的宏基因组和代谢组学分析,发现高血压患者微生物的丰度和多样性显著下降;此外,研究人员将患者的粪便微生物群移植到无菌小鼠肠道内,观察到粪便移植后小鼠的血压显著上升。

近年来,SCFA 已被证明可作用于包括 Gpr41 和嗅觉受体 78(olfactory receptor 78, Olfr78)在内的 GPCR,从而调节血压。研究发现,Gpr41 敲除小鼠患有单纯的收缩期高血压,证实 SCFA 作用于在大血管的平滑肌细胞和肾脏表达的 Gpr41 从而降低血压^[15];Olfr78 定位于肾入球小动脉以及外周血管系统中的平滑肌细胞,SCFA 作用于 Olfr78 受体可增加肾素的释放从而使血压升高^[16]。氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是肠道微生物群的另一重要代谢产物,研究^[17]发现单独注射 TMAO 不会影响大鼠的血压,但合用低剂量血管紧张素 II 时可延长血管紧张素 II 的升压效应,其具体机制仍有待

进一步探讨。此外,肠道菌群失衡可导致交感神经-肠道通讯失衡,从而引发高血压^[18]。

1.4 动脉粥样硬化、冠状动脉疾病与心肌梗死

动脉粥样硬化是冠状动脉疾病、心肌梗死等 CVD 的主要病因。在此过程中,胆固醇的积累和巨噬细胞向动脉壁的募集导致了动脉粥样硬化斑块的形成^[19]。近年来不断有研究表明,肠道生态失调也可能导致动脉粥样硬化的发展。Jie 等^[20]对来自 218 名患有动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ACVD) 的个体和 187 名健康对照者的粪便进行了宏基因组关联研究,发现 ACVD 个体的肠道菌群与对照组存在显著差异,包括拟杆菌和普氏菌的相对减少以及链球菌和埃希氏菌的富集。已有研究证实肠道微生物群可通过调节炎症和生成代谢产物促进动脉粥样硬化的形成^[6]。

动脉粥样硬化是典型的慢性炎性疾病。如果肠上皮屏障受损,包括脂多糖和肽聚糖在内的病原体相关模式分子 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 的侵入将驱动免疫应答,并导致全身性和组织特异性炎症^[19]。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是革兰氏阴性细菌的细胞壁主要成分,肠道生态失调衍生的 LPS 可能通过调节 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 及其下游靶标发挥重要作用^[21]。LPS 与 TLR4 的结合激活其下游途径,包括 MYD88 和核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 促进了促炎细胞因子如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1、IL-27 和肿瘤坏死因子 α 的生成,导致发生动脉粥样硬化的风险增加^[19]。肽聚糖 (peptidoglycan, PG) 是革兰氏阴性细菌胞壁的次要成分。识别 PG 后,核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide bound oligomeric domain, NOD) 样受体,如 NOD1 和 NOD2,可通过 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 相关的信号传导途径促进炎症反应。

作为动脉粥样硬化和心脏代谢疾病的潜在促进剂,TMAO 一直以来都深受关注。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是血浆重要的载脂蛋白之一,ApoE 基因功能缺陷可引起脂代谢紊乱。Wang 等^[22]在 ApoE 基因敲除小鼠的饮食中补充胆碱、甜菜碱和 TMAO,同时测量 2 种巨噬细胞清道夫受体 CD36 和类固醇受体 RNA 激活因子 1 (steroid receptor RNA activator 1, SR-A1) 的表达,发现与正常对照组相比,TMAO 处理小鼠巨噬细胞中 CD36 和 SR-A1 水平升高;并且证实了抗生素干预可降低三甲胺 (trimethylamine, TMA) 产量,从而减少泡沫细胞的形成。Koeth 等^[23]证实,TMAO 可抑制胆固醇

的逆向转运以及调节巨噬细胞中胆固醇转运蛋白的活性,从而导致动脉粥样硬化。血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的重要病理生理变化之一, Ma 等^[24]发现 TMAO 可显著降低血管修复能力,同时引起血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达的上调,促进单核细胞的黏附,以及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和 p-NF- κ B 的活化,最终导致血管内皮功能障碍。

实验表明 SCFA 也可在动脉粥样硬化的发生、发展中发挥作用。Aguilar 等^[25]将 ApoE 基因敲除小鼠以补充了 1% 丁酸盐的饲料饲喂 10 周,评估动脉粥样硬化病变区域和炎症状态,发现丁酸盐使主动脉的动脉粥样硬化范围减少了 50%,并且可通过减少巨噬细胞的黏附和迁移以及增加斑块稳定性来减缓动脉粥样硬化的进展,这些作用与巨噬细胞和内皮细胞中 CD36 的减少、促炎细胞因子的减少和 NF- κ B 活化的降低有关。此外,胆汁酸代谢的变化在肠道微生物群介导的动脉粥样硬化中同样起到重要作用^[5-7]。

近年有相关研究探讨了肠道微生物群与心肌梗死严重程度之间的机制联系。通过对 Dahl S 大鼠进行相关实验证实,使用的广谱抗生素可降低瘦素和芳香族氨基酸代谢产物的水平,从而降低心肌梗死面积;此外,给予大鼠益生菌补充剂可使心肌梗死后梗死面积显著减小,并改善左心室功能^[26-27]。

1.5 心力衰竭

心力衰竭是心脏疾病发展的终末阶段。目前已有大量证据表明肠道菌群失调与心力衰竭之间存在关联。研究发现肠道菌群可导致肠上皮功能障碍,从而促进心力衰竭的发展。Pasini 等^[28]发现,与健康对照组相比,慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者肠道通透性增加,并且肠道中致病菌和真菌的数量相应增加。另一方面, Sandek 等^[29]发现,失代偿 CHF 可引发肠缺血,导致小肠上皮功能障碍,使更多的 LPS 入血,最终导致在 CHF 中观察到的全身性炎症。

TMAO 除了与动脉粥样硬化存在明确联系之外,也与心力衰竭患者的心力衰竭发展和预后不良有关。Tang 等^[30]调查了空腹血浆 TMAO 与 720 名稳定的 HF 患者随访 5 年死亡率之间的关系,观察到 HF 患者中的 TMAO 水平较高,并且 TMAO 水平升高预示着更高的长期死亡风险。Organ 等^[31]在小鼠模型中发现,在心脏肥大和心力衰竭的情况下,饮食中的 TMAO 和胆碱对心脏的病理表现产生显著影响:心脏间质及血管周围组织的纤维化水平加重,同时出现以室间隔增厚为代表的左心室不良重

构表现,最终使左心室射血分数明显降低。

肠道菌群与 CVD 的关系见图 1。

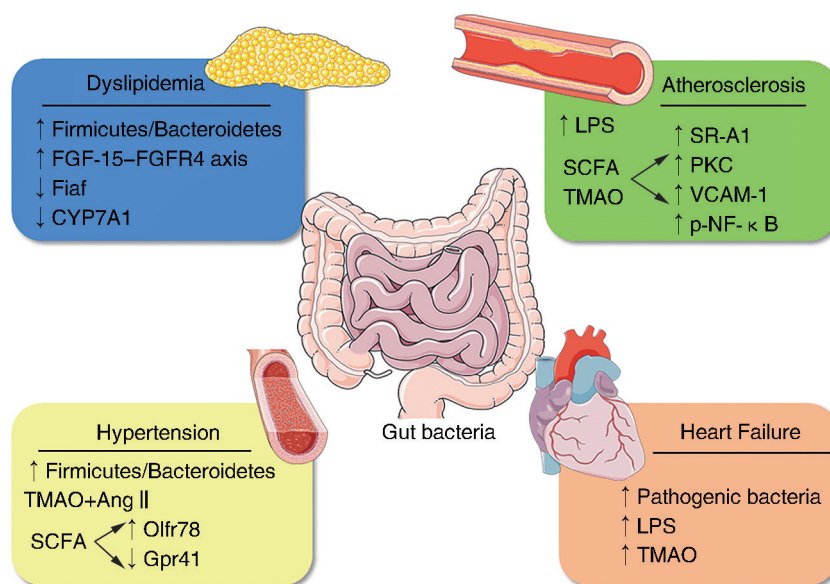


图 1. 肠道菌群与 CVD 的关系

Figure 1. The relationship between gut bacteria and CVD

2 以肠道菌群为靶点的治疗性干预措施

肠道微生物群落的改变和相关代谢物的紊乱,进而导致各种代谢性疾病易感性的增加,使得调节肠道微生物平衡成为了治疗各种代谢性疾病的潜在靶点,近年来受到了广泛关注。虽然饮食调节疗法可以调节肠道微生物群落的结构和功能,但相关研究还甚少。其余有关的以调节肠道微生物平衡为靶点的治疗性干预措施包括粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)和使用益生菌、益生元与抗生素等。

2.1 饮食调节

在个体中肠道菌群的组成由相当高的恢复力和稳定性,但饮食中某些营养素的快速变化可以引起肠道菌群构成的变化,进而对相关代谢性疾病起到治疗作用^[32-35]。近年来,饮食调节作为一种降低 CVD 发病风险的治疗策略其有效性已经得到了认可^[36-37]。Zeevi 等^[38]通过对大样本人群的综合研究发现,饮食依赖的餐后血糖水平与个体肠道微生物群组成有关。高纤维膳食可以抑制致病菌的生长同时促进益生菌的生长^[39]。例如,已有研究证实膳食摄入高水平的水果和蔬菜可通过改变肠道微生物的组成,减少产醋酸细菌的群落水平,进而降低血压、改善心肌肥厚和纤维化^[40]。Mirmiran 等^[41]发现从豆类、水果、蔬菜中摄取膳食纤维可能通过降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的水平进而降低 CVD 的发病风险,而从谷物和坚果中摄取膳食

纤维与 CVD 风险无关,可能与其高糖特性有关,说明肠道菌群可以在一定程度上改善血脂水平,进而降低 CVD 的发生。

虽然已经有许多研究证实肠道菌群的改变与许多代谢性相关疾病有关,通过饮食调节干预肠道菌群的组成是一个有效的靶点,但饮食调节引起肠道菌群构成和肠道微生物相关代谢改变的具体机制还有待于进一步的研究。

2.2 粪菌移植

粪菌移植是指通过将健康人的粪便内容物导入到患者的胃肠道内,从而取代患者体内的病原菌,调整患者的肠道菌群构成。近年来, FMT 对 CVD 的治疗作用越来越受到重视。Kim 等^[42]通过将白藜芦醇喂养的供体小鼠粪菌移植到肥胖小鼠中发现移植后肥胖小鼠的高血压和血糖代谢紊乱都有所改善。Vrieze 等^[43]发现将健康对照者的粪菌移植到患有代谢综合征的超重患者后,增加了产丁酸盐细菌在超重患者胃肠道中的丰度,从而使超重患者肝脏和外周血中胰岛素敏感性显著提高,达到了 119% 和 176%,且这种变化与体质量的改变无关,说明产丁酸盐细菌与葡萄糖稳态之间存在关联^[8,44]。

尽管 FMT 拥有美好的前景,但目前 FMT 应用中仍存在如可能导致内毒素转移、感染等诸多问题,如何规避这些问题,选择合适的供体,进行合理的菌群制备等都还需要进一步的研究。

2.3 益生菌、益生元与抗生素

益生菌作为胃肠道中的一类常驻菌群,可以通

过产生抗生素、调节肠道 pH 值、与病原体竞争等机制调整肠道平衡。如 Goodrich 等^[45]研究发现克氏米努塔菌可改变小鼠体内的微生物生态,防止小鼠肥胖。而给予罗伊氏乳杆菌可以增加对葡萄糖耐受的肥胖受试者的胰岛素分泌,进而对血糖起到一定的调节作用^[46]。此外,益生菌可以产生 SCFA 发挥包括潜在改善 CVD 的危险因素等有益作用进而降低 CVD 的发生率^[47-48]。然而,这些益生菌通过何种途径和机制影响心血管系统疾病还有待于进一步研究。

益生元是一种可以对细菌群落的构成和功能起到有益作用的非生物实体,其包括复杂糖类等食物中不可消化的分子。有相关研究已经证明给予益生元可以改善血糖和控制血脂^[49-50]。Everard 等^[51]发现益生元可以调节胰岛素抵抗糖尿病小鼠肠道菌群组成,通过改善肠道通透性、降低内毒素血症与减轻炎症改善胰岛素抵抗。而 Dewulf 等^[52]发现给予肥胖女性益生元后并没有起到相关效果,说明临床试验与动物实验结果还存在差距。

应用抗生素来抑制肠道致病微生物是另一种对 CVD 的干预措施,但现有研究表明其作为一种治疗方法可能弊大于利。例如, Galla 等^[53]研究发现,口服抗生素的盐敏感大鼠的收缩压均升高。Cho 等^[54]同样发现小剂量的抗生素使用增加了幼年小鼠的肥胖率,这与 Trasande 等^[55]发现在出生后前 6 个月使用抗生素与儿童肥胖有关相一致。这很有可能由抗生素应用后介导心血管保护作用的有益肠道微生物种类和数目减少所致。这些结果说明在应用抗生素治疗方面,为每位患者提供个体化治疗方案尤为重要。

3 结 语

越来越多的证据表明,肠道微生物群及其代谢产物广泛参与到高血脂、糖尿病、高血压和动脉粥样硬化、冠状动脉疾病与心肌梗死等 CVD 中,但其具体机制还有待于进一步研究。此外,通过饮食控制、粪菌移植和使用益生菌、益生元与抗生素调节肠道微生物,进而对心血管系统相关疾病起到治疗作用,有着良好的应用前景,但还需要进一步解决饮食控制和抗生素应用的个体化方案、粪菌移植供体选择与并发症防治等一系列问题。总之,肠道菌群与心血管系统存在广泛的联系,对肠道菌群与 CVD 关系的深入研究,将有利于 CVD 发病机制的明确,同时为心血管系统疾病的预防和治疗指明新的方向。

[参考文献]

[1] Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, et al. Gut dysbiosis is associated

with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171521.

- [2] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [3] Fu J, Bonder MJ, Crenit MC, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids[J]. Circ Res, 2015, 117(9): 817-824.
- [4] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [5] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, et al. Bile acids and the gut microbiome[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(3): 332-338.
- [6] Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2017, 58(3): 519-528.
- [7] Li DY, Tang WHW. Gut microbiota and atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(10): 39.
- [8] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.
- [9] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. Nature, 2013, 498(7452): 99-103.
- [10] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. Nature, 2015, 528(7581): 262-266.
- [11] Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, et al. The gut, its microbiome, and hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(4): 36.
- [12] Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes[J]. Postgrad Med J, 2016, 92(1087): 286-300.
- [13] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(6): 1331-1340.
- [14] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 14.
- [15] Natarajan N, Hori D, Flavahan S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. Physiol Genomics, 2016, 48(11): 826-834.
- [16] Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation[J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(4): 25.
- [17] 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.
- [18] Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut[J]. Circ Res, 2016, 120(2): 312-323.
- [19] Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1082-1085.
- [20] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 845.
- [21] Chacon MR, Lozano-Bartolome J, Portero-Otin M, et al. The gut mycobiome composition is linked to carotid atherosclerosis[J]. Benef Microbes, 2018, 9(2): 185-198.
- [22] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of

- phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [23] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [24] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160244.
- [25] Aguilar EC, Leonel AJ, Teixeira LG, et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NF- κ B activation[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 606-613.
- [26] Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats[J]. *FASEB J*, 2012, 26(4): 1727-1735.
- [27] Lam V, Su J, Hsu A, et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160840.
- [28] Pasini E, Aquilani R, Testa R, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(3): 220-227.
- [29] Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, 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.
- [30] Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18): 1908-1914.
- [31] Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 9(1): e002314.
- [32] Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(Suppl 1): S1-S5.
- [33] Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome[J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 494.
- [34] Ravussin Y, Koren O, Spor A, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(4): 738-747.
- [35] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 559-563.
- [36] Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. Dash collaborative research group[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(16): 1117-1124.
- [37] Martínez-González MA, Ros E, Estruch R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented extra-virgin olive or nuts[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(14): 1388-1389.
- [38] Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses[J]. *Cell*, 2015, 163(5): 1079-1094.
- [39] Foye OT, Huang IF, Chiou CC, et al. Early administration of probiotic lactobacillus acidophilus and/or prebiotic inulin attenuates pathogen-mediated intestinal inflammation and smad 7 cell signaling[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 65(3): 467-480.
- [40] Marques FZ, Nelson EM, Chu PY, et al. High fibre diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in doca-salt hypertensive mice[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.
- [41] Mirmiran P, Bahadoran Z, Khalili Moghadam S, et al. A prospective study of different types of dietary fiber and risk of cardiovascular disease: tehran lipid and glucose study[J]. *Nutrients*, 2016, 8(11): E686.
- [42] Kim TT, Parajuli N, Sung MM, et al. Fecal transplant from resveratrol-fed donors improves glycaemia and cardiovascular features of the metabolic syndrome in mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(4): E511-E519.
- [43] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-916.
- [44] Caesar R. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for the gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(3): 224-231.
- [45] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789-799.
- [46] Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: A proof of concept[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10): 1827-1834.
- [47] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450.
- [48] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3611.
- [49] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2374-2383.
- [50] Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, et al. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(3): 559-567.
- [51] Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2775-2786.
- [52] Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women[J]. *Gut*, 2013, 62(8): 1112-1121.
- [53] Galla S, Chakraborty S, Cheng X, et al. Disparate effects of antibiotics on hypertension[J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(10): 837-845.
- [54] Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 621-626.
- [55] Trasande L, Blustein J, Liu M, et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(1): 16-23.