

从“治未病”角度探讨肠道菌群对缺血性心肌病的影响

董玉超¹, 何燕^{2*}, 刘茜², 胡阳², 曹亚云², 王有菊²

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²昆明医科大学附属延安医院全科医学科, 云南省心血管病重点实验室, 云南省心脏疾病临床医学中心, 云南 昆明

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月12日

摘要

缺血性心脏病作为心力衰竭的主要病因, 具有患病人数多, 再入院率和死亡率高的特点。近期研究发现, 肠道菌群在心血管发病因素中发挥着重要的作用, 肠道菌群失调时, 肠道屏障功能发生障碍、肠道内有害菌如肠杆菌门、志贺氏菌和变形菌数量增加, 厚壁菌门和乳酸杆菌门丰度减少, 肠道内脂多糖、肿瘤坏死因子、干扰素 γ 增加, 短链脂肪酸、白介素-10减少, 加剧了全身炎症状态, 可提高缺血性心肌病的发病率。因此重视肠道菌群在缺血性心肌病中的作用, 通过及时调节肠道菌群, 在心衰前期减少危险因素或在患心衰后防止病变加重, 提高生活质量, 这与中医“治未病”中未病先防, 已病防传思想不谋而合, 本文将从“治未病”角度探讨重视肠道菌群对缺血性心肌病的价值。

关键词

中医“治未病”, 缺血性心肌病, 肠道菌群

To Investigate the Effect of Intestinal Flora on Ischemic Cardiomyopathy from the Perspective of “Treating and Preventing Disease”

Yuchao Dong¹, Yan He^{2*}, Qian Liu², Yang Hu², Yayun Cao², Youju Wang²

¹The First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Heart Disease, Yunnan Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Department of General Medicine, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 董玉超, 何燕, 刘茜, 胡阳, 曹亚云, 王有菊. 从“治未病”角度探讨肠道菌群对缺血性心肌病的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 684-691. DOI: 10.12677/acm.2024.1492516

Abstract

As the main cause of heart failure, ischemic heart disease is characterized by a large number of patients, high readmission rates and high mortality. Recent studies have found that intestinal flora plays an important role in cardiovascular pathogenesis. When intestinal flora is disturbed, intestinal barrier function is impaired, the number of intestinal harmful bacteria such as Enterobacteria, *Shigella* and Proteobacteria increases, the abundance of firmicutes and *Lactobacilli* decreases, and intestinal lipopolysaccharides, tumor necrosis factor and interferon γ increase. The decrease of short-chain fatty acids and interleukin-10 can aggravate the systemic inflammatory state and increase the incidence of ischemic cardiomyopathy. Therefore, to pay attention to the role of intestinal flora in ischemic cardiomyopathy, through timely regulation of intestinal flora, reduce risk factors in the early stage of heart failure or prevent disease aggravation after heart failure, and improve the quality of life, which coincides with the idea of preventing disease before disease and preventing disease after disease in traditional Chinese medicine. This paper will discuss the value of paying attention to intestinal flora in ischemic cardiomyopathy from the perspective of "treating disease without disease".

Keywords

Chinese Medicine "Treating and Preventing Disease", Ischemic Cardiomyopathy, Intestinal Flora

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性心脏病作为全球心力衰竭最主要的病因(38.1%) [1] [2], 其危害和对个人、社会的负担不容小觑。有调查发现, 2017 年缺血性心脏病影响全球约 1.26 亿人(每 10 万人中有 1655 人), 估计占世界人口的 1.72%; 约有 900 万人死于缺血性心脏病[3]。同时《中国心血管健康与疾病报告 2022》指出 2016 年中国大约有 170 万人死于缺血性心脏病, 2020 年在 15~50 岁的人群中, 缺血性心脏病占据中国心血管病过早死亡率负担的 50%~60% [4]。缺血性心肌病作为缺血性心脏病的主要临床表型, 其死亡率和再入院率取决于梗死面积和心肌缺血面积[5], 且其主要的危险因素包括年龄(随着年龄增加, 动脉粥样硬化的风险增加[6])、性别(男性缺血性心肌病发病率高于女性, 但女性在绝经后雌激素下降导致发病率增加[7])、高血压(持续高血压可引起血管内皮损伤, 导致炎症状态, 同时引起脂代谢紊乱, 继而出现不同程度的斑块形成与增厚[8])、高血脂(低密度脂蛋白胆固醇作为动脉粥样硬化的独立危险因素, 其升高与缺血性心肌病发病率呈正相关[9])、糖尿病(2 型糖尿病的发病基础是胰岛素抵抗和胰岛功能不足, 而胰岛素抵抗可引起冠状动脉粥样硬化[9])、肥胖(肥胖可通过影响脂质代谢、增加胰岛素抵抗、促进炎症、破坏内皮功能等促进动脉斑块的产生[10])等。除年龄、性别是不可控的危险因素, 其他均可通过早发现, 早治疗来阻断缺血性心肌病的发生[11]。

肠道菌群在肠道内与宿主保持着共生关系维持人体健康状态[12]。正常情况下, 厚壁菌门和拟杆菌门是主要优势菌群, 占总数的 90%以上[13]。近期研究表明, 肠道菌群参与了心血管疾病的发展, 尤其与心

衰联系密切。当肠道菌群失调时,有益菌如厚壁菌门、乳酸杆菌、粪杆菌、毛螺菌水平减少,致病菌如大肠埃希菌、肠球菌、艰难梭菌、噬黏菌、大肠杆菌等水平增加,参与肠道屏障功能障碍和免疫反应,增加促炎因子加速心衰进展[14]。

中医“治未病”思想首见于《黄帝内经》。《素问·四气调神大论》载有:“是故圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱,此之谓也。夫病已成而后药之,譬犹渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎?”。祖国医学对其做了高度概括:① 未病先防:疾病发生前,人为采取一定手段预防疾病发生[15]。② 已病防传:疾病发生后,能预测疾病的发展方向,采取各种方法阻止疾病不良发展[16]。③ 愈后防复:症状和体征好转后,此时机体处于邪气未尽,正气不足的状态,需重视防护和调理,防止疾病复发[17]。其体现了延长生命时限和提高生命质量的思想。

心衰病程分为 A、B、C、D 四个阶段,其发展阶段与中医治未病思想不谋而合:未病先防思想对应 A 阶段,针对发生心衰的高危群体,已病防传思想贯穿于心衰 B、C、D 阶段。如在患缺血性心肌病前,能够重视肠道菌群在该病进程中发挥的重要作用,关注并调节肠道菌群,起到未病先防的效果,也许可以减少心衰的发生;或在发展为缺血性心肌病后,积极调节肠道菌群,遏制疾病不良发展,可减少此病复发,提高心衰患者的生存质量,延长生命周期,减轻经济负担。本文着重从未病先防和已病防传两个方面论述肠道菌群对缺血性心肌病防治的意义。

2. A 阶段——未病先防

肠道菌群与缺血性心肌病主要危险因素的相关性

A 阶段群体主要是高血压、冠心病、糖尿病、肥胖等患者,具备心衰的危险因素,但未发展到心衰阶段,可通过降压、调脂降糖、控制体重等预防心衰发生。《素问·生气通天论》载有“味过于甘,心气喘满”,顾松园《医镜》亦认为:“气逆喘满,肥贵人之膏粱之病”,很大程度说明了饮食不节或生活方式偏差易导致机体代谢紊乱,引起高血压、高脂血症和糖尿病等疾病,最终导致缺血性心肌病。

心血管疾病的发生主要受遗传和环境两方面影响,目前已知的环境因素主要是高脂饮食。肠道菌群作为食物过滤器,在消化食物和吸收营养物质方面发挥着重要作用[18]。赵嘉等人通过研究发现,高脂饲料喂养的大鼠与正常饲料喂养的大鼠相比,肠道内厚壁菌门、念珠菌门数量显著下降,疣微菌门、变形菌门、放线菌门数量显著升高[19]。此外,肠道菌群还可通过代谢磷脂酰胆碱增加动脉粥样硬化斑块形成机率[20]。许多报告称,高血压患者患心衰的风险会大大增加。Yang 等人发现,在高血压患者队列中,肠道微生物的丰度、多样性和均匀性均降低,F/B 比值增加,乙酸和丁酸的细菌数量减少。糖尿病患者心衰发病率比非糖尿病患者高 60%~70% [21]。在考虑与糖尿病相关的其他合并症后,它仍可导致缺血性心肌病的发生风险增加 30%~42% [22]。当饮食摄入过多,营养过剩时,可导致肠道内有益菌减少,致病菌增加,肠道稳态发生破坏。糖尿病患者肠道菌群中双歧杆菌、梭状芽胞杆菌和厚壁菌门的数量显著减少,拟杆菌和 β -变形杆菌的数量显著增加[23]。有学者发现,当肠道内双歧杆菌、梭状芽胞杆菌等有益菌减少时,可影响机体对血糖和能量的吸收,同时促进脂肪的合成和储存,增加糖尿病的发生[24]。

《丹溪心法·不治已病治未病》言“与其救疗于有疾之后,不若摄养于无疾之先。盖疾成而后药者,徒劳而已,是故已病而不治,所以为医家之法;未病而先治,所以明摄生之理。夫如是则思患而预防之者,何患之有哉?此圣人不治已病治未病之意也”。中医认为在疾病未成之时结合未病先防理念,通过调神养心、劳逸结合、合理膳食、药食养生等方法保持形神一体,可积极控制心血管疾病的发生。唐代孙思邈认为“心劳病者,补脾气以益之,脾王则感于心矣”,现代国医大师邓铁涛认为心衰的发生与五脏有密切的关系,但与脾关系最为密切[25],脾胃为后天之本,饮食不节,则可导致脾胃运化不足,饮食积滞,内生湿热,气血生化无源,气血运行不畅,脏腑失养则变生他病,如肥胖、高血脂、糖尿病等疾病

[26]。脾胃运化水谷精微，为人体提供生命活动所需的营养物质，这与肠道菌群参与并调节人体的新陈代谢、食物消化、免疫保护等各项生理功能相符合。研究发现，脾虚会影响肠道菌群的分布及种类，使肠道菌群的种类减少，肠道益生菌数量下降，从而破坏肠道微生态的平衡[27]。蔡光泽等人发现，通过给大鼠喂养苦荞可提高大鼠菌群微生物多样性，改变厚壁菌门、拟杆菌门的丰度，控制大鼠的肥胖程度和血压[28]。所以调节肠道菌群并维持肠道稳态，对于控制上述疾病的发生，预防缺血性心肌病发生具有重要意义。

3. B、C、D 阶段——已病防传

在发展为 B、C、D 阶段后，患者已发生了心脏结构和(或)功能的改变，严重的出现心衰症状和体征。即使经过积极规范的内科治疗，仍需在日常生活中进行防护干预，防止复发。《医林改错》指出：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气必停留而瘀”，张仲景指出“血不利则为水”。如不能在心衰前期很好的控制心血管危险因素任其发展，则会加速心脏冠状动脉斑块形成和心肌损伤，导致心脏长期代偿后发展为缺血性心肌病。

研究发现，肠道内的多种菌群可以共同提供一个表征缺血性心肌病发展的信息库，其菌群变化与缺血性心肌病关系密切[29]。缺血性心肌病患者肠道菌群丰度较正常人的肠道菌群丰度明显下降，病原菌数量随病情进展明显增加，例如弯曲杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、小肠结肠炎耶尔森菌和念珠菌等[30]。Luedde 等人研究发现，缺血性心肌病患者肠道中红蜡菌科，丹毒杆菌科和疣微菌科显著减少[31]。同时另有研究发现在缺血性心肌病患者中厚壁菌门和乳酸杆菌门丰度减少[32]。缺血性心肌病时心排量减少，导致低灌注和胃肠淤血，因此，肠道菌群的组成、肠道功能、形态和 HP 均会发生变化，其内细菌易位和内毒素升高则引发全身炎症反应，持续的炎症状态促进心肌细胞损伤和心肌功能下降，导致心室重构，进一步加剧心衰的发生，两者的联系主要依靠肠道屏障功能障碍和免疫反应[33]。下面将简述肠道菌群与缺血性心肌病之间的联系机制。

3.1. 肠道屏障功能障碍引起炎症

关于肠道屏障功能障碍与缺血性心肌病之间的发病机制，“漏肠”占主要地位。肠道屏障作为肠道细菌、病毒等有害物质与血液循环的中间体，其完整性对人体健康至关重要。肠道通透性作为衡量肠屏障完整性的指标，如其通透性缓慢增加，导致大分子物质通过细胞旁运输进入体循环，引发炎症，则称为“漏肠”。肠道屏障功能障碍很大程度上是黏液层厚度减少和上皮层通透性增加导致的结果[34]。

粘液层厚度减少：作为肠道屏障的第一道防线，主要由杯状细胞分泌的粘液蛋白组成[35]，其粘液厚度深受肠道内炎症及病原微生物影响。① 炎症：当肠道内致病菌增加或存在炎症时，肠道的第一反应是增加杯状细胞和粘液的分泌，以期赶走病原微生物，但分泌太多的粘液则会导致杯状细胞减少，进而导致粘液合成和分泌减少，粘液层变薄，对病原体的清洁和隔离能力减弱，反过来导致或加剧炎症。② 病原微生物：有研究发现一些病原微生物如霍乱弧菌、大肠杆菌等可产生降解粘蛋白的蛋白酶，同时减少杯状细胞的表达，使粘液厚度减少，通透性增加[36]。

上皮层通透性增加：上皮屏障的完整性由紧密连接蛋白和黏附连接蛋白组成的顶端连接复合体组成，其中紧密连接蛋白在维护屏障完整性中起主要作用[37]。紧密连接蛋白受多种因素影响：包括细胞凋亡、炎症因子等。① 细胞凋亡：心功能障碍时，心输出量减少和体循环再分配，可引起肠道灌注减少、粘膜呈缺血、缺氧状态，细胞内 Ca^{2+} 浓度增加，胃肠蠕动减少，细菌粘附聚集并进入体循环，引起细胞凋亡，降低紧密连接蛋白的表达，导致肠道通透性增加[38]。② 炎症因子：研究发现，干扰素 γ 可诱导紧密连接蛋白的降解[37]，并调节肌动蛋白、肌球蛋白与紧密连接蛋白细胞骨架之间的相互作用，破坏细胞间的

紧密连接,增加上皮通透性[35]。肿瘤坏死因子可增加肌球蛋白轻链激酶,诱导肌动球蛋白环收缩,改变紧密连接的致密度,导致细胞旁通透性增加,病原微生物进入血液循环,导致全身低度炎症状态[39]。

3.2. 免疫反应异常导致炎症

近年来,以炎症因子升高为标志的肠粘膜免疫机制在缺血性心肌病的发生发展中占有重要作用。在此过程中,免疫系统中的巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、T细胞、B细胞发挥了重要作用[40]。研究发现患缺血性心肌病后巨噬细胞可通过淋巴循环将抗原提呈给CD4+T细胞,增强辅助性T细胞的表达,继而产生白介素-17和肿瘤坏死因子,导致炎症反应,膳食盐是巨噬细胞激活的重要因素[41]。部分研究表明当炎症持续存在时树突状细胞数量减少,随之树突状细胞2型的分化下降,降低了肠上皮中视黄醇脱氢酶的表达及成熟的调节性T细胞生成,继而加剧炎症状态。此外当感染存在时中性粒细胞通过吞噬和脱颗粒攻击细菌细胞对抗感染的能力下降,反过来导致肠道菌群紊乱[42]。另外当短链脂肪酸中的丁酸盐减少时,T细胞通过转录因子Tox3增加辅助性T细胞(Th1、Th2)生成的表达下降,抑制肠道炎症的能力减弱[43]。当醋酸盐和丙酸盐减少时,T细胞无法通过激活胶质细胞43促进辅助性T细胞分化,释放白介素-10和转化生长因子- β 防止炎症[44]。研究表明高饱和脂肪饮食可增加变形菌的数量,减少辅助性T细胞1分化和产生IgA的B细胞形成,导致炎症形成。最后当炎症存在时B细胞可通过Toll样受体信号途径增加B细胞受体的表达分化B2细胞,B2细胞分泌IgG和IgE抗体增加动脉粥样疾病的形成风险[45]。心衰时,菌群中短链脂肪酸减少,B细胞数量减少,分化浆细胞能力下降,少量浆细胞不能在辅助性T细胞影响下,释放足够的白介素-10控制炎症。当心衰时免疫系统紊乱,导致炎症状态,进一步加剧缺血性心衰的进展[40]。

当患缺血性心肌病时,需了解疾病的发展趋势和受累脏腑,在控制疾病的基础上,先安未受邪之地。例如有研究表明,心衰在A阶段发展至B阶段时容易化为肝脾不调证[46]。祖国医学认为在此阶段心之形气已伤,伤于形者,瘀阻心脉而导致心脏结构或者功能异常,病机以气虚血瘀为主,治当益气活血化瘀。治血先治气,活血先行气,肝主藏血、主疏泄,肝的疏泄功能失常也影响着机体内的水液代谢,若肝气疏泄调达则三焦疏利,水道通达,助脾运化水湿,促进水液代谢。在治疗缺血性心肌病时,除需补益心脾气血之外,还需重视柔肝血,疏泄肝气。如《丹溪心法卷二·痰十三》云:“气顺则一身之津液也随气而顺矣[47]”。现代医学认为肝脏作为人体的物质代谢中枢,线粒体对糖类、脂肪、氨基酸三大营养物质的合成代谢、分解、代谢均是在肝脏内完成的[48]。在解剖上,肝脏与肠道之间通过门静脉系统相互连接,肝脏的正常生理功能与肠道微生态的平衡关系密切。缺血性心肌病发生时,肠道内的有害菌群和内毒素、炎症因子等致病微生物可通过破坏的肠道屏障进入血循环,通过肠肝循环损害肝脏,反之,受损的肝脏会进一步影响肠道屏障的完整性,诱发并加重肠道菌群失调,形成恶性循环,加重心衰病情[49]。所以,需要早期树立已病防传意识。同时,心衰作为一个再入院率和死亡率均高的疾病,在药物治疗的基础上,调节肠道菌群可延缓该病的病程。研究发现,长期地中海饮食可增加厚壁菌门和拟杆菌门中的某些细菌,促进丁酸盐生成[50]。接受益生菌治疗的患者,乳酸菌和拟副杆菌属显著增加,促炎细胞因子减少,抗炎细胞因子增加,可缓解炎症状态[51]。所以在发生缺血性心肌病时,从“治未病”的角度,通过调节肠道菌群来控制病情的进展,延缓病程,为患者最大程度的争取生存时间具有重要意义。

综上所述,缺血性心肌病作为一个病程不可逆的疾病,其发生发展与肠道菌群有千丝万缕的联系,树立中医“治未病”意识,重视调节肠道菌群在此病中发挥的作用,并将调节肠道菌群落实到缺血性心肌病的全过程,贯彻“防治并重”的理念才能有效的控制此病的发病率,减少患病后病人的再入院率,提高病人的生存质量,延长病人的生存时间,减轻患者的经济负担。

基金项目

云南心血管疾病重点实验室开放课题(No. 2022SPR-04); 昆明市春城人才培养项目(No. C202014008); 昆明市卫生科技人才“十”工程项目(No. 2021-SW-04)。

参考文献

- [1] G-CHF Investigators (2023) Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes. *JAMA*, **329**, 1650-1661.
- [2] Del Buono, M.G., Moroni, F., Montone, R.A., Azzalini, L., Sanna, T. and Abbate, A. (2022) Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure after Acute Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports*, **24**, 1505-1515. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01766-6>
- [3] Khan, M.A., Hashim, M.J., Mustafa, H., Baniyas, M.Y., Al Suwaidi, S.K.B.M., AlKatheeri, R., et al. (2020) Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, **12**, e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
- [4] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2022[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2023.
- [5] Stone, G.W., Selker, H.P., Thiele, H., Patel, M.R., Udelson, J.E., Ohman, E.M., et al. (2016) Relationship between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis from 10 Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 1674-1683. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.069>
- [6] 刘建飞, 黄鹤. 不同发病年龄冠心病病人临床特点及相关危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(4): 636-638.
- [7] Khoja, A., Andraweera, P.H., Lassi, Z.S., Ali, A., Zheng, M., Pathirana, M.M., et al. (2023) Risk Factors for Premature Coronary Heart Disease in Women Compared to Men: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Women's Health*, **32**, 908-920. <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0517>
- [8] 王艳丽, 张佳, 宋晓丛. 高血压合并冠心病患者冠状动脉病变严重程度与肾功能的关系研究[J]. 河北医药, 2024, 46(4): 551-554.
- [9] 姚惠芳, 尹冬彩, 胡建强. 肥胖高血压糖尿病高血脂与冠心病的相关分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2004, 14(4): 259, 封三.
- [10] 马依彤, 刘帅. 肥胖与心血管疾病的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(10): 1111-1113.
- [11] 余水花, 刘玲梅. 冠心病危险因素探讨[J]. 中原医刊, 2005(6): 21-22.
- [12] Marcobal, A., Barboza, M., Froehlich, J.W., Block, D.E., German, J.B., Lebrilla, C.B., et al. (2010) Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Gut-Related Microbes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **58**, 5334-5340. <https://doi.org/10.1021/jf9044205>
- [13] Battson, M.L., Lee, D.M., Weir, T.L. and Gentile, C.L. (2018) The Gut Microbiota as a Novel Regulator of Cardiovascular Function and Disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **56**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>
- [14] Jin, M., Qian, Z., Yin, J., Xu, W. and Zhou, X. (2019) The Role of Intestinal Microbiota in Cardiovascular Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 2343-2350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>
- [15] 欧阳广泽, 孟翔. 经方体系下的“治未病”理论[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(4): 619-622.
- [16] 庄建军. 中医治未病理论探讨[J]. 中国城乡企业卫生, 2020(2): 38-40.
- [17] 朱琴琴. 中医药治未病与当代健康理念之探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(10): 44-46.
- [18] Dumas, M., Barton, R.H., Toye, A., Cloarec, O., Blancher, C., Rothwell, A., et al. (2006) Metabolic Profiling Reveals a Contribution of Gut Microbiota to Fatty Liver Phenotype in Insulin-Resistant Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 12511-12516. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601056103>
- [19] 赵嘉, 梁法勇, 蒙宏, 等. 16S_rDNA 测序研究高脂饮食诱导的高脂血症大鼠肠道菌群变化[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(3): 257-261.
- [20] Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B.J., Koeth, R., Levison, B.S., DuGar, B., et al. (2011) Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*, **472**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- [21] Melchior, T., Rask-Madsen, C., Torp-Pedersen, C., Hildebrandt, P., Køber, L. and Jensen, G. (2001) The Impact of Heart Failure on Prognosis of Diabetic and Non-Diabetic Patients with Myocardial Infarction: A 15-Year Follow-Up Study. *European Journal of Heart Failure*, **3**, 83-90. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(00\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(00)00117-3)
- [22] Song, S. and Lee, J.E. (2018) Dietary Patterns Related to Triglyceride and High-Density Lipoprotein Cholesterol and the

- Incidence of Type 2 Diabetes in Korean Men and Women. *Nutrients*, **11**, Article No. 8. <https://doi.org/10.3390/nu11010008>
- [23] Ma, Q., Li, Y., Li, P., Wang, M., Wang, J., Tang, Z., *et al.* (2019) Research Progress in the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Intestinal Flora. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109138. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138>
- [24] Larsen, N., Vogensen, F.K., van den Berg, F.W.J., Nielsen, D.S., Andreasen, A.S., Pedersen, B.K., *et al.* (2010) Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLOS ONE*, **5**, e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- [25] 邓铁涛, 金政, 吴伟. 国医大师邓铁涛辨治心力衰竭的经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(6): 754-755.
- [26] 胡亚靖, 于河, 顾然, 等. 李东垣内伤饮食辨治思想对现代疾病的指导[J]. 现代中医临床, 2018, 25(2): 38-41.
- [27] 郑昊龙, 陈丝, 宋囡, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(14): 1262-1267.
- [28] 唐超, 赵立志, 罗钢. 中药调节肠道菌群对心血管疾病作用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(21): 201-203.
- [29] Fan, Y., Ying, J., Ma, H. and Cui, H. (2023) Microbiota-Related Metabolites Fueling the Understanding of Ischemic Heart Disease. *iMeta*, **2**, e94. <https://doi.org/10.1002/imt2.94>
- [30] Pasini, E., Aquilani, R., Testa, C., Baiardi, P., Angioletti, S., Boschi, F., *et al.* (2016) Pathogenic Gut Flora in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, **4**, 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.009>
- [31] Luedde, M., Winkler, T., Heinsen, F., Rühlemann, M.C., Spehlmann, M.E., Bajrovic, A., *et al.* (2017) Heart Failure Is Associated with Depletion of Core Intestinal Microbiota. *ESC Heart Failure*, **4**, 282-290. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12155>
- [32] 谭淑娜. 肠道菌群变化与缺血性心肌病相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [33] 杜小琴, 王燕侠, 李霞, 等. 血清 IL-18、IL-1 β 及 NLRP3 炎症小体在射血分数保留型心衰患者中的表达及其与肠道菌群的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23): 4492-4495.
- [34] Usuda, H., Okamoto, T. and Wada, K. (2021) Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7613. <https://doi.org/10.3390/ijms22147613>
- [35] Chelakkot, C., Ghim, J. and Ryu, S.H. (2018) Mechanisms Regulating Intestinal Barrier Integrity and Its Pathological Implications. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
- [36] 李晓芳. 小鼠肠道菌群失衡模型的建立及菌群失衡对肠道机械屏障的影响[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2009.
- [37] Bardenbacher, M., Ruder, B., Britzen-Laurent, N., Naschberger, E., Becker, C., Palmisano, R., *et al.* (2020) Investigating Intestinal Barrier Breakdown in Living Organoids. *Journal of Visualized Experiments*. <https://doi.org/10.3791/60546-v>
- [38] 高琳. 大鼠脑缺血模型的建立与脑缺血致小肠损伤机制的探讨[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(6): 3-4.
- [39] Weber, C.R., Raleigh, D.R., Su, L., Shen, L., Sullivan, E.A., Wang, Y., *et al.* (2010) Epithelial Myosin Light Chain Kinase Activation Induces Mucosal Interleukin-13 Expression to Alter Tight Junction Ion Selectivity. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 12037-12046. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.064808>
- [40] Lu, J., Jin, X., Yang, S., Li, Y., Wang, X. and Wu, M. (2022) Immune Mechanism of Gut Microbiota and Its Metabolites in the Occurrence and Development of Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article ID: 1034537. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1034537>
- [41] Bain, C.C., Scott, C.L., Uronen-Hansson, H., Gudjonsson, S., Jansson, O., Grip, O., *et al.* (2013) Resident and Pro-Inflammatory Macrophages in the Colon Represent Alternative Context-Dependent Fates of the Same Ly6chi Monocyte Precursors. *Mucosal Immunology*, **6**, 498-510. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.89>
- [42] Li, C., Xiao, P., Lin, D., Zhong, H., Zhang, R., Zhao, Z., *et al.* (2021) Risk Factors for Intestinal Barrier Impairment in Patients with Essential Hypertension. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 543698. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.543698>
- [43] Takahashi, D., Hoshina, N., Kabumoto, Y., Maeda, Y., Suzuki, A., Tanabe, H., *et al.* (2020) Microbiota-Derived Butyrate Limits the Autoimmune Response by Promoting the Differentiation of Follicular Regulatory T Cells. *EBioMedicine*, **58**, Article ID: 102913. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102913>
- [44] Kim, M.H., Kang, S.G., Park, J.H., Yanagisawa, M. and Kim, C.H. (2013) Short-Chain Fatty Acids Activate GPR41 and GPR43 on Intestinal Epithelial Cells to Promote Inflammatory Responses in Mice. *Gastroenterology*, **145**, 396-406.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.056>
- [45] Chen, L., Ishigami, T., Nakashima-Sasaki, R., Kino, T., Doi, H., Minegishi, S., *et al.* (2016) Commensal Microbe-

- Specific Activation of B2 Cell Subsets Contributes to Atherosclerosis Development Independently of Lipid Metabolism. *EBioMedicine*, **13**, 237-247. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.030>
- [46] 张明雪, 刘硕, 常艳鹏. 冠心病合并心衰证候演变规律[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(6): 1457-1458.
- [47] 余思邈, 李萍, 李园, 等. 从“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”探讨肝硬化的防治[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(1): 29-33.
- [48] Zhang, S., Zhang, B., Zhang, Q. and Zhang, Z. (2021) Crotonaldehyde Exposure Induces Liver Dysfunction and Mitochondrial Energy Metabolism Disorder in Rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **31**, 425-436. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.1904073>
- [49] Tripathi, A., Debelius, J., Brenner, D.A., Karin, M., Loomba, R., Schnabl, B., *et al.* (2018) The Gut-Liver Axis and the Intersection with the Microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 397-411. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0011-z>
- [50] Roth, G.A., *et al.* (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-3021.
- [51] Mitra, S., *et al.* (2015) *In Silico* Analyses of Metagenomes from Human Atherosclerotic Plaque Samples. *Microbiome*, **3**, 38.