

对“心肠轴”的研究进展

张珂, 冷建春*

成都中医药大学附属医院全科医学科, 四川 成都

收稿日期: 2024年7月10日; 录用日期: 2024年8月15日; 发布日期: 2024年8月27日

摘要

近年来由于心血管疾病的发病率越来越高, 人们也在不断寻找治疗心血管疾病的新途径, 随着心肠轴概念被提出, 人们对肠道菌群与心血管疾病的认识也更加深刻。本文以心肠轴为基础, 主要对肠道菌群与心血管疾病的相关性作出综述, 以期望为心血管疾病的治疗提供新的思路。

关键词

心肠轴, 肠道菌群, 高血压, 冠心病, 心衰

Research Progress on the “Heart-Intestines Axis”

Ke Zhang, Jianchun Leng*

Department of General Medicine, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,
Chengdu Sichuan

Received: Jul. 10th, 2024; accepted: Aug. 15th, 2024; published: Aug. 27th, 2024

Abstract

In recent years, due to the increasing incidence of cardiovascular diseases, people are constantly looking for new ways to treat cardiovascular diseases. With the concept of heart-intestines axis proposed, people have a more profound understanding of intestinal flora and cardiovascular diseases. Based on the heart-intestines axis, this paper mainly reviews the correlation between intestinal flora and cardiovascular diseases, hoping to provide new ideas for the treatment of cardiovascular diseases.

*通讯作者。

Keywords

Heart-Intestines Axis, Intestinal Flora, Hypertension, Coronary Heart Disease, Heart Failure

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

近年来基于对心系疾病的不断研究和受益于现代科学技术的发展,人们发现心脏与肠道菌群之间存在着密切联系,而心肠轴就是建立在现代微生物学基础上所创立的学说,在不断研究与发展中有望成为解决心血管疾病的重要途径。虽然心肠轴是近几年才出现的概念,但是中国在很早就发现心与小肠有密切的关系,早在秦汉时期的《灵枢·本输第二》就曾记载:“心合小肠,小肠者,受盛之腑”从这可以看出人们已经认识到心与小肠有关联,心主血,为五脏六腑之大主,可主导小肠的脏腑功能,小肠是受盛之官,具有泌别清浊的作用,可以将食物分解消化再通过脾胃运化至心脏以化生心血。《灵枢·经脉》中说:“心手少阴之脉……下膈络小肠……”“小肠手太阳之脉……络心循咽……”二者在经脉的循行中有密切联系,手少阴心经由心中沿上臂从小指端出,再从小指端入手太阳小肠经,二者在经脉上属于互为表里相互转化相互影响的关系。在临床上,心病较重时会波及到小肠,小肠病变也会影响到心脏,一方的改变可影响另一方,所以在临床上用针灸治疗心病时不仅可以针刺心经的穴位,还可以针刺小肠经的穴位,小肠经针刺对心血管疾病同样具有较好的治疗效果,二者配合使用时治疗效果会更加突出[1] [2]。到了现代,人们逐渐认识到肠道微生物群与心血管系统有着密切联系,肠道微生物群是在现代显微技术和微观系统的不断发展中才被人们所认识,人体的肠道微生物群不是天生就有的,在胚胎的婴儿体内就没有微生物群,婴儿通过剖腹产或从阴道顺产中接触细菌,从饮食和环境获得微生物群[3] [4]。人体内有超过 100 万亿的细菌,其中大多数在肠道中,健康人体中的肠道菌群主要为厌氧菌群类杆菌和厚壁菌群,这两类菌群占了人体所有肠道菌群数量的 90%以上,除此之外,人体内还有其他的各种有益菌群和有害菌群,这些肠道菌群共同维持着人体内的动态平衡。但肠道菌群也因为其复杂繁多的特性极易失去平衡,若肠道菌群紊乱,肠道功能受损,会产生对身体造成损伤的肠道菌群代谢物进而产生病理性疾病[5]。

2. 肠道菌群及其代谢物与心血管疾病的相关性

1) 肠道菌群及其代谢物与高血压病的相关性

高血压作为最常见的心血管疾病,可引起心脑肾等多脏器的损伤,是冠心病等严重心血管疾病发作的主要诱因和主要致残致死病因[6]。为研究高血压患者肠道菌群的变化,魏康姜宁宁等[7]人发现高血压患者的肠道菌群相比于健康人群有所不同,高血压患者会出现肠道菌群的紊乱,肠道菌群结构的改变也会影响到高血压的发展。研究发现肠道菌群主要通过产生菌群代谢产物、影响脂代谢和产生炎症反应等方面对身体内的血压产生影响,在菌群代谢产物中短链脂肪酸和氧化三甲胺是现如今研究最多影响最深远两种菌群代谢产物,短链脂肪酸可以通过与不同的受体结合产生升压或者降压的作用,其中 G 蛋白偶联受体孤儿型是短链脂肪酸发挥降低血压作用最主要途径,除此之外短链脂肪酸还可以通过对免疫反应产生影响发挥降压作用。相关研究显示短链脂肪酸是肠道内微生物来源最丰富的代谢物,它可以减少肠道炎症保护肠道细胞,维持肠道屏障防止肠道内菌群进入体循环。根据研究[8]高盐饮食会影响身体内肠道菌群的分布与组成,从而影响短链脂肪酸的产生,导致高血压的进一步发展。而氧化三甲胺(TMAO)

作为肠道菌群的代谢产物, 现如今发现血浆 TMAO 浓度越高, 高血压患病的几率也就越高, 实验显示血浆 TMAO 单独作用于大鼠并不会引起血压的升高, 其升压作用主要是通过与血管紧张素II结合延长血管紧张素II的升压效应产生效果。有研究分析[9], TMAO 升高会刺激垂体后叶素(AVP)释放, 对肾集合管主细胞顶端膜的水通道蛋白-2 的表达具有上调效果, 还会增加钠水储留升高血压。相关分析显示肠道菌群紊乱会影响脂代谢, 脂代谢紊乱也会引起双歧杆菌等有益菌群的数量减少和肠杆菌等有害菌数量增加, 二者菌群失调会导致身体脂质消化异常, 引起脂质的堆积产生肥胖, 最终影响到血压。研究还发现[10] 高血压患者体内对肠道屏障有保护作用的双歧杆菌大量减少, 会破坏肠道屏障产生炎症反应的革兰阴性菌则大量增加, 肠道菌群的改变会影响血清 C 反应蛋白和白细胞介素最终通过炎症反应对血压产生影响。还有研究认为人体内肠道菌群的差异会对身体内脂质代谢的水平产生影响, 在相关研究中还发现肥胖者的双歧杆菌和拟杆菌门的数量远低于正常体型者, 这些菌群的异常都会对高血压尤其是肥胖型高血压的产生造成影响。通过研究证实厚壁菌门与拟杆菌门比率会对人体内血压产生影响, 二者比率增高会引起血压的升高, 比率降低血压会随之下降, 通过对厚壁菌门与拟杆菌门数量的调控或可成为控制身体血压的新方向。

2) 肠道菌群及其代谢物与冠心病的相关性

冠心病起病一般较急, 发病后病情较重需要及时治疗, 因此对冠心病的早期诊断早期预防就非常有必要, 目前冠心病诊断最精准的方法是冠脉造影, 但是由于冠脉造影需要进行有创操作且价格较高目前还无法普及, 相关研究发现冠心病患者的肠道菌群与健康者有很大不同, 通过肠道菌群或可对冠心病的及时诊断发挥作用。陈扬平陈维玉等[11]在对冠心病患者和健康受试者的粪便进行对比分析时观察到冠心病患者在肠道菌群的结构上与健康者存在较大差异, 冠心病患者的放线菌门和变形菌门的相对丰度明显高于健康者, 在临床上二种肠道菌群数量的异常增高或可成为冠心病的诊断依据之一。此外, 健康者的链球菌属、埃希氏菌属、考拉杆菌属等菌群的丰富度要低于冠心病患者, 萨特氏菌属、粪厌氧棒状菌属和罗氏菌属等的丰富度又要高于冠心病患者, 这些都可以对冠心病的诊断治疗起到辅助作用。李俊艳等[12]通过对收集的粪便样本进行生物信息学分析, 发现健康者的拟杆菌门和双歧杆菌相对丰度高于冠心病患者, 变形菌门梭菌纲等的相对丰度低于冠心病患者, 这些菌群的差异都对冠心病的诊断提供了参考。同时肠道菌群代谢物对冠心病也有很大影响, 相关研究发现短链脂肪酸可以激活 G 蛋白偶联受体, 有利于血管内皮功能的改善, 可以减缓动脉粥样硬化从而有利于冠心病的恢复, 除此之外短链脂肪酸还有减少炎症反应的作用, 有利于冠心病的治疗与恢复[13]。孙静刘赫昆等研究[14]发现, 胃肠道细菌在冠状动脉斑块细菌检测中属于常见细菌, 并且随着年龄增长胃肠道细菌在冠状动脉斑块检测中被发现的比例超过一半。肠道菌群可将食物中的胆碱和肉碱转化为三甲胺, 再通过肝脏中的黄素单氧化酶将三甲胺转变为三甲胺 N-氧化物。相关研究显示, TMAO 可以抑制胆固醇的转运, 引起脂质在内膜沉积, 改变内皮细胞的通透性, 造成血管内皮损伤, 引起冠状动脉的粥样硬化, 导致冠心病的产生[15]。此外经过研究还发现高 TMAO 水平会影响心血管疾病的预后, 可能会产生心梗脑梗等不良反应, 但是低水平的 TMAO 会减缓主动脉病变反而具有保护心脏的作用, 这对冠心病的治疗具有启示意义[13]。通过大量的研究证实血清 TMAO 水平越高冠心病发生的概率越高, TMAO 主要通过引起炎症反应诱使胆汁酸的分泌影响冠心病[16]。

3) 肠道菌群及其代谢物与心衰的相关性

在现代的临床研究发现心衰患者由于心功能损伤, 心脏的血液输出减少, 肠道血流量不足会引起肠道上皮功能的损伤。肠道功能损伤会影响人体对蛋白质, 糖和脂肪的消化吸收, 进而引起身体的消化不良, 甚至会导致恶病质的发生, 加重心衰病情。此外, 由于心衰引起的肠道结构的改变和肠道上皮功能的损伤会导致肠道微生物群突破细胞屏障进入体循环, 尤其是革兰氏阴性菌和内毒素经肠道细胞进入体循环, 已经被相关实验研究确认会导致身体发生炎症反应, 从而反过来进一步加重心衰的病程[5]。李丽

等[17]选取 60 只 wistar 清洁大鼠, 将 60 只大鼠平均分为两组分别为心衰组和对照组, 心衰组用异丙肾上腺素造模出心衰大鼠, 对照组仅注射生理盐水, 造模成功后对两组进行实验分析。结果发现, 心衰大鼠的左室射血分数高于正常大鼠($p < 0.05$)。通过对两组大鼠的 Anosim 分析, t 检验组间物种差异分析, LEfSe 分析的比较发现, 心衰大鼠的鼠乳杆菌、维鲁士菌门、acidobacteriota 门、硝化螺旋菌门、泉古菌门、Methylomirabilota 门的菌群丰富度远低于正常大鼠, 分析认为肠道菌群通过对肠道上皮功能的作用, 会影响人体的免疫功能和炎症反应, 最终加剧了心衰的进一步发展。此外李丽等人还发现心衰大鼠的血清 TMAO 水平远高于正常大鼠水平, 认为血清 TMAO 是肠道菌群影响心衰的重要原因。相关研究发现[9]血浆 TMAO 较高小鼠的左室射血分数明显较低, 血浆 TMAO 水平或可比 NT-pro BNP 更为精确的判断心衰患者的死亡概率。赵鹏等[8]发现血清 TMAO 会诱导心肌细胞肥大、心肌纤维化、内皮细胞和血管炎症以及心脏线粒体功能障碍, 从而加重心衰的进展。血清 TMAO 会引起心肌肥厚和纤维化加重, 还可以通过诱导炎症反应引起心衰, 血清 TMAO 与心衰关系密切, 其对心衰的预后具有重要的参考意义[16]。

3. 基于肠道菌群治疗心血管疾病的相关措施

1) 益生菌

肠道菌群[18]可以维持机体的肠道屏障功能, 维护机体的水液代谢和消化吸收功能, 有益菌的减少会引起肠道功能损伤, 加速动脉的粥样硬化, 引起心血管疾病的进一步发展。而益生菌包括双歧杆菌、乳酸菌和革兰氏阳性菌等, 这些有益菌群可以产生较多的短链脂肪酸和较少的 TMAO, 对心血管疾病有积极影响。通过对大鼠的分组试验, 发现益生菌短双歧杆菌和发酵乳酸杆菌可以抑制高血压大鼠的菌群失调、有利于细胞内皮功能的恢复和血压的平稳。王波等[19]通过实验发现应用益生菌治疗后, 冠心病患者的 TMAO、TNF- α 及 CRP 水平显著降低, 肠道内双歧杆菌的数量会明显增多, 益生菌对冠心病和血浆 TMAO 的水平具有明显的改善作用。丁洁等[20]发现益生菌可以纠正肠道菌群紊乱, 通过改善肠道微生物生态的平衡来控制 TMAO 的分泌和减少炎症反应, 能够大大提高心衰患者的生活质量, 但是相关研究证实益生菌不能修复已受损的心肌细胞和心功能, 单纯应用益生菌无法改善心衰的不可逆状态。益生菌的增多对身体健康产生益处, 它可以减少血浆 TMAO 的数量, 改善胆汁酸的代谢, 抑制动脉粥样硬化的发展, 对冠心病和心衰都有着积极的治疗作用 [12]。

2) 中医药

中药作为中国特色疗法采用了整体观念辨证论治的思维, 在临床上受到广泛的应用, 但是中药想要发挥有效成分需要肠道菌群的代谢作用, 当然中药也对肠道菌群的紊乱也具有调节作用, 据研究, 中药汤剂进入肠道后被人体吸收, 会对肠道微生物群产生调节, 可以影响脂肪代谢[7]。李洁白等[21]应用成年大鼠进行动物实验, 对大鼠进行心衰造模处理, 通过实验研究发现应用补阳还五汤的中药组与对照模型组相比, 大鼠肠道中的大肠埃希菌、梭状杆菌等肠道菌群明显减少, 其中补阳还五汤对大肠埃希菌的反应度最高, 或许可以作为治疗大肠埃希菌引起疾病的特异用药。此外, 应用补阳还五汤大鼠的血清 TMAO 明显低于模型组, 提示补阳还五汤有较明显的降低血清 TMAO 的作用, 可以有效防范治疗由于血清 TMAO 过高引起的心血管疾病。通过相关的实验研究可以判断出补阳还五汤可以调控肠道菌群, 缓解肠道菌群的紊乱, 通过作用于肠道上皮细胞发挥免疫调节功能, 可以缓解心衰病情的进一步发展。彭金祥等[22]通过临床研究发现健脾化滞丸可以促进脾胃运化, 改善心衰患者的食欲, 还可以通过调节对能量的消化吸收来提高患者的活动耐量, 维持慢性心衰患者的肠道菌群的稳态, 调节菌群的紊乱。周国锋、蒋月华等[23]根据研究发现小青龙汤具有抗炎和调节免疫系统稳态的作用, 口服小青龙汤可以通过肠道微生物群的介导产生降低高血压, 抗炎和抑制心肌肥大的作用。通过实验, 他们发现小青龙汤有助于逆转模型大鼠的肠道失调, 有助于预防模型大鼠的心肌纤维化、心肌肥厚和炎症细胞浸润, 小青龙汤治疗通

过引起肠道菌群的变化调节肠道微生物群的组成, 可以阻止模型大鼠射血分数的发展。

3) 抗生素

抗生素具有杀菌和抑制细菌生长的作用, 它一方面可以抑制细菌感染, 减少炎症反应, 但在另一方面抗生素会改变肠道菌群的结构, 肠道菌群改变会增加感染性疾病的易感性和抗生素耐药基因负担, 因此需要维持抗生素、肠道菌群与宿主之间的动态平衡[24] [25]。Viviane M. Conraads 等[26]研究发现多粘菌素-妥布霉素可以清除肠道需氧革兰氏阴性杆菌, 中和肠道 w8x 中的游离内毒素, 通过降低粪便内毒素负荷, 减少粪便内毒素浓度, 改善细胞外周内皮功能等机制能进一步缓解心衰患者的症状。Yury Yu Borshchev 等[27]通过实验发现四环素可以降低健康大鼠的心脏梗死面积, 对健康动物有心脏保护作用, 但是在饮食诱导肥胖和化学性结肠炎共病的大鼠身上这种心脏保护作用反而被逆转, 这种效应与肠道微生物群的特定变化以及血浆中细胞因子和 LPS 水平的显著升高有关。

4) 菌群移植

菌群移植是一种通过将供者粪便中的细菌或代谢物引入患病受体来治疗肠道微生态失衡和重建正常肠道功能的方法[28]。Jill C. Gregory 等[29]通过实验证实将肠道(盲肠)微生物移植到宿主体内会对动脉粥样硬化易感性产生影响, 菌群移植实验将通过改变肠道微生物群治疗动脉粥样硬化性心脏病的可能性大大提高。但是当微生物被引入受体生物体, 随着粪便细菌被移植, 携带的病毒也会被移植, 虽然肠道微生物群落结构和功能成功移植到受体体内的持续时间可能不足以观察所需性状的遗传性, 但是这还不能判断菌群移植是否会对受体产生损伤。

4. 结论

心肠轴为心血管疾病的治疗提供了重要的研究方向, 肠道微生物群与心血管疾病的关系也受到广泛关注。基于目前的研究, 肠道菌群紊乱, 肠道上皮细胞受损肠道屏障损伤, 血清 TMAO、短链脂肪酸等菌群代谢物和菌群紊乱引起的相关炎症等都会对心血管疾病产生影响。肠道菌群代谢物短链脂肪酸可以与蛋白受体结合, 改善内皮细胞功能, 还可以减少炎症反应对心血管疾病有较好的改善作用。较高的血清 TMAO 会抑制胆固醇的转运引起血脂堆积破坏血管内皮细胞, 高血清 TMAO 还会引起心肌肥厚, 心肌细胞纤维化加重和炎症反应, 导致心血管疾病的加重。虽然菌群紊乱, 肠道功能损伤, 有害菌群代谢物等对心血管疾病的影响已经可以被证实, 但是具体的影响机制和底层逻辑仍需继续研究。目前常用的通过肠道微生物群改善心血管疾病的方法主要包括益生菌, 中医药, 抗生素和粪便移植等方法, 益生菌和中医药等方法可以改变菌群结构, 改善肠道菌群的代谢产物, 通过调节紊乱恢复人体的稳态。但是在使用这些方法治疗疾病的同时也要考虑个人体质的不同, 还需要着重考虑毒副作用的影响。这些方法虽然能够改善菌群结构调控肠道菌群, 对心血管疾病的治疗有着积极作用, 但是由于目前对通过干预肠道菌群来改善心血管疾病的机理仍旧缺乏认识, 对其中可能产生的风险也还需要进一步的研究。

参考文献

- [1] 金镇, 陈利国, 向明芝, 杜菁宁. 基于“心与小肠相表里”理论从小肠论治慢性心力衰竭[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(23): 1-2.
- [2] 何佳美, 银子涵, 梁繁荣. 基于“心合小肠”理论探讨针灸调控肠道菌群治疗心血管疾病的可行性[J]. 陕西中医, 2021, 42(11): 1581-1585.
- [3] Mueller, N.T., Differding, M.K., Sun, H., Wang, J., Levy, S., Deopujari, V., et al. (2023) Maternal Bacterial Engraftment in Multiple Body Sites of Cesarean Section Born Neonates After Vaginal Seeding—A Randomized Controlled Trial. *mBio*, 14, e0049123. <https://doi.org/10.1128/mbio.00491-23>
- [4] Rachid, R., Stephen-Victor, E. and Chatila, T.A. (2021) The Microbial Origins of Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147, 808-813. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.624>
- [5] Kamo, T., Akazawa, H., Suzuki, J. and Komuro, I. (2017) Novel Concept of a Heart-Gut Axis in the Pathophysiology

- of Heart Failure. *Korean Circulation Journal*, **47**, 663-669. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0028>
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [7] 魏康, 姜宁宁, 申意伟, 等. 肠道菌群与高血压的机制探讨及相关治疗[J]. 重庆医学, 2022, 51(11): 1963-1967.
- [8] 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.
- [9] 周嘉, 李宾公. 肠道菌群及其代谢产物氧化三甲胺在心血管疾病中的研究进展[J]. 广东医学, 2020, 41(24): 2590-2593.
- [10] 陈晓玲, 韩智岩. 肠道菌群与肥胖相关性高血压的研究进展[J]. 中国社区医师, 2021, 37(25): 7-8.
- [11] 陈扬平, 陈维玉, 张秋霞, 修建成. 不同临床分型冠心病患者的肠道菌群多样性分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(13): 1754-1758.
- [12] 李俊艳, 孙致远, 袁宇. 基于高通量测序的肠道菌群与冠心病的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(29): 3554-3560.
- [13] 陈梦琪, 刘正霞, 鲁翔. 肠道菌群及其代谢产物对冠心病影响的研究进展[J]. 实用老年医学, 2021, 35(9): 971-974.
- [14] 孙静, 刘赫昆. 基于“心与小肠相表里”的冠心病与肠道微生态的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2482-2485.
- [15] 王焕辉, 王蓓, 覃咏梅, 等. 氧化三甲胺致动脉粥样硬化作用及其防治的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(2): 175-179.
- [16] 李靖, 任澎, 努尔比耶·麦麦提, 赵增. 三甲胺-N-氧化物与冠心病和心力衰竭的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(3): 272-276.
- [17] 李丽, 张昕, 邹琳. 基于基因组学与代谢组学分析肠道菌群及其代谢物改变与心力衰竭发生的相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(3): 407-412.
- [18] 袁源, 练桂丽, Robles-Vera, I., Toral, M., de la Visitación, N., Sánchez, M., Gómez-Guzmán, M., Romero, M., Yang, T., Izquierdo-García, J.L., Jiménez, R., Ruiz-Cabello, J., Guerra-Hernández, E., Raizada, M.K., Pérez-Vizcaíno, F., Duarte, J. 益生菌抑制自发性高血压大鼠的菌群失调和血压升高: 短链脂肪酸的作用[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(9): 899.
- [19] 王波, 陈翔, 史承勇. 益生菌对稳定性冠心病患者血清 TMAO 水平的影响及与血清炎症因子水平的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(5): 556-559, 563.
- [20] 丁洁, 敬怀志, 王遵怜, 杨强. 基于肠道菌群探讨益生菌对慢性心衰患者的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(4): 260-264.
- [21] 李洁白, 袁慧婵, 赵静, 沈晓旭. 补阳还五汤对心衰大鼠肠道菌群及 TMAO 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10): 1814-1818.
- [22] 彭金祥. 健脾化滞丸对慢性心力衰竭急性加重患者肠道菌群调节作用临床研究[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(6): 140-142.
- [23] Zhou, G., Jiang, Y., Ma, D., Wang, Y., Yang, J., Chen, J., et al. (2019) 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. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 9637479. <https://doi.org/10.1155/2019/9637479>
- [24] 王伟浩. 抗生素、益生菌与肠道微生态的平衡[J]. 中国当代医药, 2009, 16(8): 182, 185
- [25] 纪伟, 刘相良, 刘鹏飞, 赵懿馨, 崔久崑, 李薇. 人体肠道菌群与抗生素应用[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(3): 332-337.
- [26] Conraads, V.M., Jorens, P.G., De Clerck, L.S., Van Saene, H.K., Ieven, M.M., Bosmans, J.M., et al. (2004) Selective Intestinal Decontamination in Advanced Chronic Heart Failure: A Pilot Trial. *European Journal of Heart Failure*, **6**, 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.004>
- [27] Borshechev, Y.Y., Minasian, S.M., Burovenko, I.Y., Borshechev, V.Y., Protsak, E.S., Semenova, N.Y., et al. (2019) Effects of Tetracycline on Myocardial Infarct Size in Obese Rats with Chemically-Induced Colitis. *PLOS ONE*, **14**, e0225185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225185>
- [28] Jia, Q., Li, H., Zhou, H., Zhang, X., Zhang, A., Xie, Y., et al. (2019) Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics*, **2019**, Article ID: 5164298. <https://doi.org/10.1155/2019/5164298>
- [29] Gregory, J.C., Buffa, J.A., Org, E., Wang, Z., Levison, B.S., Zhu, W., et al. (2015) Transmission of Atherosclerosis Susceptibility with Gut Microbial Transplantation. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 5647-5660. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.618249>