

· 专家论坛 ·

肠道微生物群与心血管疾病：关联、机制与干预策略

张云¹ 周宏伟²

¹哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 哈尔滨 150001; ²南方医科大学深圳医院检验科, 深圳 518000

通信作者: 周宏伟, Email: biodegradation@gmail.com

【摘要】 肠道微生物群通过“肠-心轴”影响心血管健康, 其失调与高血压、冠心病、心肌梗死、心房颤动及心力衰竭等心血管疾病密切相关。研究表明, 肠道菌群代谢物如氧化三甲胺和短链脂肪酸在疾病进程中发挥重要作用, 益生菌、益生元、膳食调控及粪菌移植等肠道菌群干预策略展现出潜在治疗价值。该文阐述肠道菌群与心血管疾病的关联及机制, 并探讨基于肠道菌群的干预策略, 为心血管疾病的精准防控提供了微生物组学视角的创新思路。

【关键词】 心血管疾病; 肠道微生物群; 益生菌; 干预措施

基金项目: 国家自然科学基金(82130068)

Research update on gut microbiota and cardiovascular diseases: associations, mechanisms and intervention strategies

Zhang Yun¹, Zhou Hongwei²

¹Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ²Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Zhou Hongwei, Email: biodegradation@gmail.com

【Abstract】 The gut microbiota could influence cardiovascular health through the "gut-heart axis", and its dysbiosis is closely associated with cardiovascular diseases such as hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, atrial fibrillation, and heart failure. Current research indicates that gut microbiota-derived metabolites, such as trimethylamine N-oxide and short-chain fatty acid, play important roles in disease progression. Intervention strategies targeting the gut microbiota, including probiotics, prebiotics, dietary modulation, and fecal microbiota transplantation, have demonstrated potential therapeutic value. This review summarizes the associations and mechanisms linking gut microbiota to cardiovascular diseases and explores microbiota-based intervention strategies, offering innovative insights from a microbiomics perspective for the precise prevention and management of cardiovascular diseases.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Gut microbiota; Probiotics; Intervention

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82130068)

肠道微生物群作为人体最庞大的共生生态系统, 其代谢网络产生的生物活性物质通过肠-器官轴深刻影响着宿主生理病理过程^[1]。近年研究发

现, 肠道微生物的稳态失衡与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生发展存在显著关联^[2]。本文系统梳理肠道微生物群(包含细菌、真

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250320-00183

收稿日期 2025-03-20 本文编辑 干岭

引用本文: 张云, 周宏伟. 肠道微生物群与心血管疾病: 关联、机制与干预策略[J]. 中华检验医学杂志, 2025, 48(7): 802-808. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250320-00183.



菌、病毒等多元组分)与 CVD 的流行病学证据及分子机制,尤其是氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)等与 CVD 密切相关的菌群代谢网络核心效应分子及其相关信号传导路径,深入探讨真菌-细菌互作、噬菌体调控等新兴研究领域^[3-4]。通过评估益生菌、膳食调控、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等靶向干预策略的临床转化潜力,提出构建多组学整合分析平台、开发菌株特异性疗法等转化医学方向,为 CVD 的精准防控提供微生物组学视角的创新思路。

一、肠道微生物群与心血管疾病的关联和潜在机制

1. 肠道微生物群与高血压:高血压作为全球疾病负担最重的可调控 CVD 危险因素,仅 2019 年就直接导致 1 080 万例死亡^[5],其发病机制涉及遗传易感性与环境暴露的复杂交互,尤以饮食-微生物组轴的调控作用备受关注^[6]。人群横断面研究揭示,高血压患者呈现特征性肠道菌群失调:与非高血压人群相比,高血压患者肠道菌群 α 多样性明显降低,SCFA 产生菌,包括罗氏菌属、瘤胃球菌属和粪杆菌属等厚壁菌门菌群丰度明显减少,而脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)主要产生者革兰氏阴性菌丰度显著升高^[7-8]。这种菌群紊乱模式在自发性高血压大鼠模型中得以复现,且抗生素治疗可以改善高血压动物模型的血压状况^[9]。Li 等^[10]通过粪菌移植实验建立因果关联:移植高血压患者菌群的无菌小鼠,其收缩压和舒张压明显高于移植健康个体组,且表现出和供体相似的肠道菌群构成。最新研究关注了非差异微生物在高血压中的关键作用。Liu 等^[11]利用了来自中国广东肠道微生物组计划的数据,分析了 2 355 例高血压患者和 4 644 名非高血压参与者的肠道菌群特征,首次证明非差异微生物可通过其生态相互作用调节高血压相关代谢通路,进而影响高血压及其严重程度。

值得注意的是,除菌群结构失调外,肠道菌群代谢物同样与血压调节有关。SCFA 是肠道菌群的重要代谢物之一,由特定肠道菌群通过发酵膳食纤维生成,主要包括乙酸、丙酸和丁酸^[12]。一项最新的随机、双盲、安慰剂对照临床试验证实,口服乙酸盐和丁酸盐补充剂能显著降低未经治疗高血压患者的 24 h 收缩压,平均降幅达 4.1 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[13]。目前一些基础研究表明,SCFA 的减少是高血压发生的关键机制,可通过调节免疫和血

管功能直接影响血压稳态。SCFA 可通过与分布在肾脏及血管平滑肌中的嗅觉感受受体 Olfr78 和 G 蛋白偶联受体 Gpr41 相互作用,进而调节血压^[14]。此外,SCFA 还可影响免疫细胞功能,下调 CD4⁺、CD8⁺ 和 T_H17 等促炎和促进心脏纤维化的 T 细胞,并上调调节性 T 细胞等对高血压具有保护效应细胞,产生抗高血压效应^[15-16]。总而言之,以上研究表明肠道菌群与高血压发生密切相关。

2. 肠道微生物群与冠心病:冠心病的病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块的形成。值得注意的是,动脉粥样硬化斑块本身就是一个富含微生物的环境^[17]。然而,大多数研究并未能将斑块微生物组成与斑块易损性、破裂或心血管事件等临床结局之间建立明确联系^[18-19],且采用抗生素治疗来消除斑块微生物群的二级预防措施,也未能降低心血管事件发生率^[20]。

冠心病与肠道菌群的关联研究早期聚焦于细菌组成差异。一项纳入了 21 个肠道菌群和冠心病研究的荟萃分析显示,冠心病患者的肠道菌群与健康人群相比具有显著差异:肠道菌群 α 多样性明显降低,拟杆菌门、毛螺菌科等能产生 SCFA 的细菌耗竭,肠杆菌科、链球菌属等有害菌异常增殖,这些变化可能导致 TMAO 等促动脉粥样硬化代谢产物的增加^[21]。肠道菌群在 TMAO 的产生中扮演着关键角色。梭菌科和肠杆菌科的细菌可在肠道内分解肉碱、胆碱和卵磷脂等物质,生成三甲胺(trimethylamine, TMA),TMA 经门脉循环被氧化为 TMAO^[22]。Tang 等^[19]发表的一项对 4 007 例接受择期冠状动脉造影的患者进行 3 年随访前瞻性临床研究证实,TMAO 是冠心病的关键预测因子。TMAO 不仅与冠心病的发生密切相关,还可能加剧动脉粥样硬化的病理过程。研究显示,TMAO 能升高促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 的水平,同时降低抗炎因子水平^[23],并可能通过诱导血小板高反应性,促进血栓形成,增加血栓事件的风险,导致冠状动脉粥样硬化^[24]。此外,与肠道菌群密切相关的胆汁酸代谢也与动脉粥样硬化相关。肠道菌群可以通过改变胆汁酸谱、影响受体表达等机制,间接影响 G 蛋白偶联受体 TGR5 和核受体 FXR 的活性,进而促进动脉粥样硬化的发展^[25]。

除肠道细菌外,肠道真菌可能也参与 CVD 进展。Wang 等^[26]的研究指出,白色念珠菌的丰度升高与血脂异常显著相关,并能通过激活肠道缺氧诱

导因子 2 α (hypoxia-inducible factor 2 α , HIF-2 α)-神经酰胺途径,促进动脉粥样硬化进展。Su 等^[27]通过宏基因组测序分析了动脉粥样硬化性心血管疾病患者与健康人群肠道真菌群落的差异,发现外瓶霉属和马拉色菌等机会致病菌显著富集,且整合肠道细菌与真菌特征的复合模型疾病预测准确性显著优于单一微生物模型。这些发现表明,肠道真菌在人类健康中的作用可能被低估,值得进一步深入研究。

3. 肠道微生物群与急性心肌梗死:急性心肌梗死是一种由冠状动脉急性阻塞而引起心肌缺血和坏死的疾病,严重威胁人类健康,2021 年中国乡村急性心肌梗死标准化死亡率为 81.85/10 万^[28]。近年来提出的“肠-心轴”理论认为肠道菌群在 CVD 的发生和发展中发挥着重要作用。肠道菌群不仅与心肌梗死的传统危险因素如血脂、血压和肥胖密切相关,还能通过调节全身炎症反应,直接影响心肌梗死的发生、发展及其预后^[29]。

有研究表明,在急性心肌梗死患者中,拟杆菌门中有益菌丰度减少,而类杆菌门和疣微菌门中的促炎细菌则显著增加^[30-31]。特定种类的细菌丰度与急性心肌梗死的严重程度密切相关:唾液链球菌和肺炎克雷伯氏菌丰度的升高与急性心肌梗死的严重程度正相关,而能产生 SCFA 的人罗斯拜瑞菌与急性心肌梗死的严重程度负相关^[32]。这种菌群失衡可能导致促炎代谢物水平升高、抗炎代谢物水平降低,从而加重心肌损伤。TMAO 作为其中一种典型的肠源性促炎代谢物,近年来在急性心肌梗死中备受关注。当前研究表明,TMAO 不仅能够诱导动脉粥样硬化斑块不稳定和破裂,增加血栓形成风险^[33],还可能促进心肌肥厚和心肌纤维化,阻碍心肌梗死后的恢复^[34];而抗炎代谢物 SCFA 具有一定的心脏保护作用,其水平降低会损害免疫应答并增加心肌梗死后死亡率^[35]。最新研究表明,肠道菌群与心肌梗死后的缺血再灌注亦密切相关。心肌缺血再灌注会引起肠道菌群改变并导致细菌移位,移位的细菌又可加重心肌炎症反应进而加剧再灌注损伤,形成“恶性循环”^[36]。这些发现揭示了针对肠道菌群的新型治疗策略在降低急性心肌梗死风险和改善患者预后方面的潜力。

4. 肠道微生物群与心房颤动:心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床最常见的心律失常之一,全球患病率超过 3%,其发病机制涉及电重构、结构重构及炎症反应等多维度交互作用^[37]。近年来,肠道

微生物组学突破性进展揭示了“肠-心轴”在 AF 发生发展中的关键调控作用。多项观察性研究显示,AF 患者存在特征性肠道菌群失调: α 多样性显著升高,机会致病菌如链球菌属和瘤胃球菌属异常增殖,而具有抗炎特性的普雷沃菌属等共生菌显著耗竭^[38-39]。然而,现有证据多源于单中心队列,且未充分校正饮食、锻炼、药物使用等关键混杂因素,亟需开展多中心、前瞻性队列研究以明确因果关联。

在代谢调控层面,AF 患者表现出显著的肠道菌群功能紊乱特征,这种紊乱可能通过多种途径影响 AF 的发生发展。研究表明,AF 患者肠道菌群中 SCFA 合成通路显著下调,粪便丁酸盐水平较健康对照人群明显降低^[40]。此外,循环 LPS 水平不仅与 AF 患者不良临床事件显著相关,还可独立预测消融术后 AF 复发^[41]。虽然目前研究观察到循环 TMAO 与 AF 不良预后的相关性^[42],但值得注意的是,Papandreou 等^[43]开展的病例对照研究和 Jia 等^[44]实施的孟德尔随机化研究均表明 TMAO 与 AF 并无因果关联,提示既往观察到的相关性可能受残余混杂因素影响,需要进一步探索。衰老是 AF 发生的关键因素,随着全球老龄化加重,年龄相关性 AF 逐渐受到重视^[45]。Zhang 等^[46]证实肠道菌群失调通过“LPS-葡萄糖双信号”激活心房 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体,进而促进心房纤维化和年龄相关性 AF 的发生,揭示了微生物-肠道屏障-心房 NLRP3 炎症小体轴在年龄相关性心律失常中的关键作用。此外,NLRP3 激活还可促进心房异位活动和电生理紊乱,增加 AF 的易感性^[47]。这些研究表明,肠道菌群可能通过免疫相关途径,既参与心房结构重塑,也影响心房的电生理重塑,从而共同调控 AF 的发生与发展。

5. 肠道微生物群与心力衰竭:心力衰竭 (heart failure, HF) 是 CVD 的终末阶段^[48],其病理本质是神经体液过度激活与器官灌注失衡的恶性循环。近年研究发现,肠道微生物组通过“肠-心轴”双向调控,在 HF 进展中扮演着“代谢引擎”与“炎症放大器”的双重角色。HF 特征性的中心静脉压升高会导致肠道灌注压下降,引起肠壁水肿及紧密连接蛋白 occludin 表达下调,形成“渗漏性肠道”。这种病理改变促使革兰阴性菌易位率升高,形成系统性炎症风暴,促进 HF 的发展^[49]。宏基因组测序显示,HF 患者肠道菌群呈现“促炎-抗炎失衡”特征:与健康人群相比,HF 患者 α 多样性指数明显下降,拟杆

菌属、普雷沃菌属等产脂多糖菌增殖,而产丁酸盐的普拉梭菌和红螯菌科显著耗竭。总体而言,HF 患者肠道菌群的变化趋势更倾向于促炎状态,表现为促炎细菌的增加和抗炎细菌的减少^[50]。

除肠道菌群的构成变化外,与肠道菌群密切相关的代谢物也产生了类似的变化。在一项对 720 例 HF 患者进行 5 年随访的前瞻性研究中,研究人员发现血浆 TMAO 浓度与 B 型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平显著相关,且 TMAO 浓度升高与死亡率增加密切相关,证明了 TMAO 在 HF 中的预后价值^[51]。HF 患者肠道菌群代谢谱呈现显著病理特征:促炎代谢物如 TMAO 产生增加,而抗炎代谢物如 SCFA 产生减少,这些变化可以通过核因子- κ B、线粒体 β -氧化等信号通路导致心肌细胞肥大、心肌纤维化和内皮功能障碍等病理结果^[52]。除 TMAO 和 SCFA 外,肠道菌群还能通过其他新型效应分子代谢物,如 N, N, N-三甲基-5-氨基戊酸(N, N, N-trimethyl-5-aminovaleric acid, TMAVA) 和 苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine, PAGln)影响 HF 的病理生理过程。Zhao 等^[53]的研究表明,TMAVA 可抑制脂肪酸的氧化,并促进心脏肥大;而 PAGln 与 HF 及其严重程度相关,可作为 HF 预后标志物^[54]。综上所述,这些研究揭示了肠道菌群在 HF 病理生理过程中的重要作用,并提示肠道菌群可能成为 HF 治疗的新靶点。

二、肠道微生物群靶向干预:从代谢标志物到精准治疗新策略

近年研究表明,肠道菌群相关代谢物如 TMAO、SCFA 和 LPS 等具有作为 CVD 诊断和预后标志物的潜力。TMAO 的血浆浓度与冠心病、HF 等疾病严重程度呈显著正相关,且液相色谱-质谱法已被有效地用于临床检测 TMAO,增强了其在心血管诊断中的适用性^[55]。SCFA,特别是丁酸盐,是可以通过气相色谱法定量的关键代谢物,其浓度降低与高血压和心肌梗死风险增加相关,具有潜在的 CVD 标志物价值^[56]。目前已有研究开发出基于肠道菌群和相关代谢物的无创生物标志物组合,其区分急性心肌梗死和慢性冠状动脉综合症的曲线下面积为 0.932,具有良好的诊断效能,肠道菌群代谢物作为生物标志物辅助冠心病诊断具有良好应用前景^[57]。然而,代谢物的动态变化及个体差异仍需多中心队列验证,未来需开发基于人工智能的多组学整合模型,以实现精准风险分层。

基于这些肠道微生物群代谢标志物的诊断价值,研究者们进一步探索了通过靶向调控肠道微生物组来防治 CVD 的新策略。基于国际益生菌和益生元科学协会共识定义,益生菌是指当摄入足够剂量时,能通过定植抵抗、免疫调节等机制产生特定健康效益的活性微生物^[58];益生元是一种被宿主微生物选择性利用并带来健康益处的底物^[59]。目前益生菌与益生元的临床转化研究取得突破性进展:一些补充瑞士乳杆菌发酵乳制品的随机、安慰剂对照、双盲临床研究证明,瑞士乳杆菌发酵乳制品具有良好的降压效果,且不良事件发生率与安慰剂组差异无统计学意义^[60-61]。另一项随机对照试验发现,每天服用 100 亿 CFU 副干酪乳杆菌持续 12 周显著改善了代谢综合征患者的内皮功能和心脏健康^[62]。这些证据表明,补充益生菌和益生元的肠道菌群干预措施或可用于治疗某些 CVD,展现出良好的应用前景。尽管部分试验表现出显著疗效,但现有临床试验仍存在三大瓶颈:(1)菌株特异性差异:不同乳杆菌属菌株降压效应差异较大;(2)个体化响应:基于肠道菌群基线特征的疗效预测模型准确率较低;(3)长期安全性:持续益生菌干预(>6 个月)可能导致抗生素耐药基因水平转移风险增加。未来需通过多组学技术(宏基因组+代谢组+免疫组)建立精准干预策略,推动微生物疗法从“经验性补充”向“个体化处方”转化。

除补充益生菌或益生元,饮食干预也是对肠道菌群最直接的治疗措施之一。研究表明,长期饮食结构是塑造肠道菌群的核心环境因素^[63]。目前具有代表性的研究是地中海饮食对健康的影响。地中海饮食是以大量蔬菜水果、全谷物、豆类及富含单不饱和脂肪酸的橄榄油为核心,限制红肉、加工肉类和饱和脂肪摄入的膳食模式。最近的一项综述系统地回顾了近些年地中海饮食对 CVD、糖尿病、代谢综合征等疾病影响的观察性和干预性研究,发现这种饮食模式对多种疾病均有益处,尤其是 CVD。坚持地中海饮食可降低 38% CVD 发病率和 35% 心肌梗死发病率^[64]。地中海饮食显著地改变了肠道菌群的构成,但其健康效益是否完全由菌群介导仍需多中心前瞻性队列进一步验证。多组学联合分析或可解析饮食-菌群-宿主的因果链。

FMT 通过移植健康供体菌群实现肠道生态系统重建,也是一种有效的干预手段。FMT 已在复发性艰难梭菌感染^[65]、炎症性肠病^[66]等疾病表现出良好的治疗效果。目前有一些动物实验初步验证了

FMT 治疗 CVD 的可行性,但缺少人群方面的证据,未来需要进一步评估 FMT 治疗 CVD 的潜力。噬菌体作为肠道微生物群中的调节者,可靶向裂解特定细菌,作为一种有潜力的肠道菌群调节工具,最近备受关注。噬菌体可通过感染和裂解目标细菌导致其数量减少而调控菌群平衡,还能够影响包括胆汁酸代谢在内的肠道代谢组,进而影响宿主的代谢和健康^[67]。临床前研究证实,噬菌体靶向粪肠球菌疗法可显著改善酒精性肝炎模型小鼠的病理特征^[68],但其在 CVD 中的早期应用尚处于探索阶段,需要进一步的动物实验和临床试验来验证其安全性和有效性。

三、总结与展望

尽管目前对于肠道微生物群如何影响 CVD 的研究尚处于起步阶段,但近些年不断涌现的新发现已清晰表明,肠道微生物群及其代谢产物正成为心血管领域的研究焦点。正如前所述,大量证据表明肠道微生物群的结构失衡及其代谢物(如促炎性 TMAO、LPS 和抗炎性 SCFA 等)与高血压、冠心病、心房颤动、心衰等多种 CVD 密切相关,这种“肠-心轴”的跨器官对话主要通过肠屏障破坏、慢性炎症、免疫调控等共性机制实现。值得注意的是,这些代谢物不仅参与疾病进程,更展现出作为新型生物标志物的巨大潜力。当前肠道菌群的研究方法虽丰富多样(包括饮食干预、益生菌补充、粪菌移植及基因编辑技术等),但研究焦点仍过度集中于细菌组分,对真菌、噬菌体和病毒等低丰度但功能关键的微生物关注不足。未来研究需突破现有局限,系统解析肠道微生物各组分的代谢网络,并结合代谢组学、蛋白质组学等多组学技术,构建具有临床转化价值的微生物-宿主互作分子图谱。目前,已有研究利用机器学习技术整合宏基因组和代谢组数据,成功建立了多种疾病的诊断预测模型,为 CVD 领域应用多组学整合提供了宝贵的参考经验^[69]。为推进研究成果的临床转化,亟需建立标准化的代谢物检测流程与参考值范围,同时通过大规模多中心队列研究,整合菌群特征、代谢物谱与传统标志物(如 N 末端 B 型利钠肽原),最终构建具有预测价值的多维度心血管风险评估模型,为个体化医学和精准医学的发展奠定坚实基础。

以调节肠道菌群为治疗和预防 CVD 的新策略,是一种创新且具有潜在治疗前景的方法。无论是通过饮食干预、补充益生元或益生菌,还是粪菌移植技术,都能够改变肠道菌群的构成,进而促进

宿主的健康。然而,要验证这些针对肠道菌群的新型治疗方法的疗效,还需依赖于大型、前瞻性的干预研究。值得期待的是,随着新型检测技术的突破、床旁快速检测工具的研发及标准化质控体系的建立,肠道菌群及其代谢产物将为 CVD 的早期预警、精准检验和个体化治疗开辟新纪元。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Badal VD, Wright D, Katsis Y, et al. Challenges in the construction of knowledge bases for human microbiome-disease associations[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1):129. DOI: 10.1186/s40168-019-0742-2.
- [2] Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 553-570. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
- [3] Luqman A, Hassan A, Ullah M, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1321395. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1321395.
- [4] Wortelboer K, Herrema H. Opportunities and challenges in phage therapy for cardiometabolic diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(8):687-696. DOI: 10.1016/j.tem.2024.03.007.
- [5] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1223-1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- [6] Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, et al. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors: associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2018, 137(7): 653-661. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030898.
- [7] Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): 998-1006. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109.
- [8] Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(6):872-881. DOI: 10.7150/ijms.29322.
- [9] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331-1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
- [10] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x.
- [11] Liu L, Zhou Q, Xu T, et al. Non-differential gut microbes contribute to hypertension and its severity through co-abundances: A multi-regional prospective cohort study [J]. *Imeta*, 2025, 4(1):e268. DOI: 10.1002/imt2.268.
- [12] Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood[J]. *Gut*, 1987, 28(10): 1221-1227. DOI: 10.1136/gut.28.10.1221.
- [13] Jama HA, Rhys-Jones D, Nakai M, et al. Prebiotic intervention with HAMSAB in untreated essential

- hypertensive patients assessed in a phase II randomized trial[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, 2(1): 35-43. DOI: 10.1038/s44161-022-00197-4.
- [14] Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-24. DOI: 10.1080/19490976.2021.1897212.
- [15] Bartolomeaus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1407-1421. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.
- [16] Yoon JH, Do JS, Velankanni P, et al. Gut microbial metabolites on host immune responses in health and disease[J]. *Immune Netw*, 2023, 23(1): e6. DOI: 10.4110/in.2023.23.e6.
- [17] Jin L, Shi X, Yang J, et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 346-359. DOI: 10.1007/s13238-020-00785-9.
- [18] Zhu Q, Gao R, Zhang Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease[J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(10): 893-903. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00070.2018.
- [19] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575-1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
- [20] Jing J, Guo J, Dai R, et al. Targeting gut microbiota and immune crosstalk: potential mechanisms of natural products in the treatment of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1252907. DOI: 10.3389/fphar.2023.1252907.
- [21] Choroszy M, Litwinowicz K, Bednarz R, et al. Human gut microbiota in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1165. DOI: 10.3390/metabo12121165.
- [22] Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, et al. Gut microbiota-derived TMAO: a causal factor promoting atherosclerotic cardiovascular disease? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1940. DOI: 10.3390/ijms24031940.
- [23] Chen K, Zheng X, Feng M, et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 139. DOI: 10.3389/fphys.2017.00139.
- [24] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
- [25] Verhaar B, Prodan A, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2982. DOI: 10.3390/nu12102982.
- [26] Wang X, Zhou S, Hu X, et al. *Candida albicans* accelerates atherosclerosis by activating intestinal hypoxia-inducible factor2 α signaling[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(6): 964-979.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2024.04.017.
- [27] Su G, Huang P, Liu D, et al. Gut mycobiome alterations and network interactions with the bacteriome in patients with atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(1): e0218224. DOI: 10.1128/spectrum.02182-24.
- [28] 董丹, 孙艳秋, 燕燕. 中国居民 2002—2021 年急性心肌梗死死亡趋势年龄-时期-队列模型分析[J]. *数理医药学杂志*, 2023, 36(10): 721-726. DOI: 10.12173/j. issn. 1004-4337. 202306096.
- [29] Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2): 275-293. DOI: 10.1007/s11739-023-03374-w.
- [30] Han Y, Gong Z, Sun G, et al. Dysbiosis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 680101. DOI: 10.3389/fmicb.2021.680101.
- [31] Qian X, Liu A, Liang C, et al. Analysis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction by 16S rRNA sequencing[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(24): 1340. DOI: 10.21037/atm-22-5671.
- [32] Liu C, Sun Z, Shali S, et al. The gut microbiome and microbial metabolites in acute myocardial infarction[J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(6): 569-578. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.12.007.
- [33] Tan Y, Sheng Z, Zhou P, et al. Plasma trimethylamine N-oxide as a novel biomarker for plaque rupture in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(1): e007281. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007281.
- [34] Yang W, Zhang S, Zhu J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134: 119-130. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.07.004.
- [35] Tan C, Wu Q, Wang H, et al. Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in acute ischemic stroke and the subsequent risk for poor functional outcomes[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45(3): 518-529. DOI: 10.1002/jpen.1861.
- [36] Zhao J, Zhang Q, Cheng W, et al. Heart-gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia/reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(6): 1390-1402. DOI: 10.1093/cvr/cvad023.
- [37] Li N, Wang L, Li L, et al. The correlation between gut microbiome and atrial fibrillation: pathophysiology and therapeutic perspectives[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 51. DOI: 10.1186/s40779-023-00489-1.
- [38] Zuo K, Yin X, Li K, et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis[J]. *mSphere*, 2020, 5(2): e00071-00020. DOI: 10.1128/mSphere.00071-20.
- [39] Huang K, Wang Y, Bai Y, et al. Gut microbiota and metabolites in atrial fibrillation patients and their changes after catheter ablation[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0107721. DOI: 10.1128/spectrum.01077-21.
- [40] Zhang J, Zuo K, Fang C, et al. Altered synthesis of genes associated with short-chain fatty acids in the gut of patients with atrial fibrillation[J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 634. DOI: 10.1186/s12864-021-07944-0.
- [41] Wang M, Xiong H, Lu L, et al. Serum lipopolysaccharide is associated with the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation by increasing systemic inflammation and atrial fibrosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2405972. DOI: 10.1155/2022/2405972.
- [42] Luciani M, Müller D, Vanetta C, et al. Trimethylamine-

- N-oxide is associated with cardiovascular mortality and vascular brain lesions in patients with atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2023, 109(5): 396-404. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321300.
- [43] Papandreou C, Bulló M, Hernández-Alonso P, et al. Choline metabolism and risk of atrial fibrillation and heart failure in the PREDIMED study[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 288-297. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa224.
- [44] Jia J, Dou P, Gao M, et al. Assessment of causal direction between gut microbiota-dependent metabolites and cardiometabolic health: a bidirectional mendelian randomization analysis[J]. *Diabetes*, 2019, 68(9): 1747-1755. DOI: 10.2337/db19-0153.
- [45] Sukaina M, Waheed M, Rehman S, et al. Demographic trends in mortality with older population due to atrial fibrillation and flutter from 1999-2020[J]. *World J Cardiol*, 2025, 17(1): 99933. DOI: 10.4330/wjc. v17. i1.99933.
- [46] Zhang Y, Zhang S, Li B, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 785-797. DOI: 10.1093/cvr/cvab114.
- [47] Yao C, Veleza T, Scott L Jr, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(20): 2227-2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202.
- [48] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.
- [49] Tang W, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3):137-154. DOI: 10.1038/s41569-018-0108-7.
- [50] Huang Z, Mei X, Jiang Y, et al. Gut microbiota in heart failure patients with preserved ejection fraction (GUMPTION study) [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 803744. DOI: 10.3389/fcvm.2021.803744.
- [51] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
- [52] Chen AT, Zhang J, Zhang Y. Gut microbiota in heart failure and related interventions[J]. *Imeta*, 2023, 2(3):e125. DOI: 10.1002/imt2.125.
- [53] Zhao M, Wei H, Li C, et al. Gut microbiota production of trimethyl-5-aminovaleric acid reduces fatty acid oxidation and accelerates cardiac hypertrophy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1757. DOI: 10.1038/s41467-022-29060-7.
- [54] 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. DOI: 10.1002/ehf2.13989.
- [55] Qian B, Zhang K, Li Y, et al. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:1059349. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1059349.
- [56] Hemmati M, Kashanipoor S, Mazaheri P, et al. Importance of gut microbiota metabolites in the development of cardiovascular diseases (CVD) [J]. *Life Sci*, 2023, 329: 121947. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121947.
- [57] 徐秋月, 段勇. 肠道菌群在冠心病中的作用机制及生物标志物应用进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(7): 748-753. DOI: 10.3760/cmaj.cn114452-20230119-00035.
- [58] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- [59] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- [60] Jauhainen T, Vapaatalo H, Poussa T, et al. Lactobacillus helveticus fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-h ambulatory blood pressure measurement[J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(12 Pt 1): 1600-1605. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.006.
- [61] Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, et al. Effect of powdered fermented milk with Lactobacillus helveticus on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension[J]. *J Am Coll Nutr*, 2005, 24(4): 257-265. DOI: 10.1080/07315724.2005.10719473.
- [62] Yang J, Huang J, Huang Z, et al. Cardiometabolic benefits of Lactobacillus paracasei 8700 : 2: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(9):1637-1646. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.07.017.
- [63] Almoosawi S, Winter J, Prynne CJ, et al. Daily profiles of energy and nutrient intakes: are eating profiles changing over time? [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(6):678-686. DOI: 10.1038/ejcn.2011.210.
- [64] Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(3):549-566. DOI: 10.1111/joim.13333.
- [65] Khan MY, Dirweesh A, Khurshid T, et al. Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(11): 1309-1317. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001243.
- [66] D'Odorico I, Di Bella S, Monticelli J, et al. Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease [J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(6): 322-334. DOI: 10.1111/1751-2980.12603.
- [67] Hsu BB, Gibson TE, Yeliseyev V, et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(6): 803-814.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2019.05.001.
- [68] Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505-511. DOI: 10.1038/s41586-019-1742-x.
- [69] 王家欣, 孙森, 周琪, 等. 机器学习在肠道菌群二代测序数据分析中的应用 [J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(2): 186-191. DOI: 10.3760/cmaj.cn114452-20240513-00246.