

肠-脑轴与心血管疾病的研究进展

谭伍平 王猛 周晓亚

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室 武汉大学心脏自主神经研究中心,湖北 武汉 430060)

【摘要】 肠道菌群对人体代谢和肠外器官产生广泛的影响。最近研究表明,肠道菌群失调通过多种途径促进心血管疾病的发生和发展。中枢神经系统调节心血管系统,近年来研究发现由肠道菌群及其代谢产物和中枢神经系统构成的肠-脑轴在高血压、心律失常和心力衰竭等心血管疾病的发生和发展中发挥重要作用。目前,肠-脑轴与心血管疾病的详细机制日渐清晰,现就肠道菌群通过肠-脑轴促进心血管疾病的最新研究机制进行综述。

【关键词】 肠道菌群;肠-脑轴;自主神经系统;心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.005

Gut-Brain Axis and Cardiovascular Disease

TAN Wuping, WANG Meng, ZHOU Xiaoya

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Cardiac Autonomic Nervous System Research Center of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 The gut microbiota has a wide range of effects on human metabolism and extra-intestinal organs. Recent studies have shown that intestinal microbes disturbance promotes the occurrence and development of cardiovascular disease through various pathways. The central nervous system regulates the cardiovascular system. In recent years, it has been found that the gut-brain axis composed of intestinal flora and its metabolites and the central nervous system plays an important role in the occurrence and development of cardiovascular disease such as hypertension, arrhythmia and heart failure. At present, the detailed mechanism of gut-brain axis and cardiovascular disease is becoming increasingly clear. This paper reviews the latest research mechanism of gut microbiota promoting cardiovascular disease through gut-brain axis.

【Key words】 Gut microbiota; Gut-brain axis; Autonomic nervous system; Cardiovascular disease

随着社会经济的发展,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)已成为中国居民总死亡的最主要病因。其中不科学的饮食习惯、适量运动的缺乏以及吸烟饮酒等环境因素在 CVD 中发挥重要作用^[1]。这些环境因素可能通过影响肠道菌群及其代谢产物促进 CVD 的发展^[2],最近研究提示肠道菌群失调可能通过影响肠-脑轴促进 CVD 的发生和发展^[3]。

1 肠-脑轴

肠-脑轴主要由肠道菌群及其代谢产物与肠神经系统、自主神经的交感与迷走神经分支、神经免疫、内分泌系统以及中枢神经系统(central nervous system, CNS)构成^[4]。(1)神经解剖通路:来自结状神经节和背根神经节的传入神经分别通过迷走神经和脊髓感觉神经将肠道信号传递到 CNS^[5]。具体胃肠道与 CNS 的神经联系可概括为四层通路:第一层,肠神经系统

(分布于肠肌层神经节、肠黏膜下神经节和肠神经胶质细胞);第二层,调控外周内脏神经反射的椎前神经节;第三层,脊髓内自主神经(起源于胸 5~腰 2 的交感神经以及骶 2~骶 4 的副交感神经、脑干孤束核与迷走神经运动背核);第四层,大脑皮层高级中枢。损伤任意一层都会影响肠-脑轴的功能^[6]。作为肠-脑轴中重要组成部分的迷走神经,其沿着胃肠道形成末端突触结构(感受机械性和化学性刺激)感受胃肠道信号,传入脑干孤束核,脑干孤束核表达谷氨酸能和天冬氨酸能等多种神经肽受体,协调通过迷走神经从肠道到大脑、从大脑到外周的相互感觉反馈的整合^[5]。(2)下丘脑-垂体-肾上腺轴:通过迷走神经通路、免疫介质释放、激活神经的代谢产物及受体、合成内分泌激素等方式参与下丘脑-垂体-肾上腺轴介导的肠、脑之间的信息传递。(3)胃肠道免疫系统:肠道菌群的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970287)

通信作者:周晓亚, E-mail: whzhouxiaoya@163.com

成分(脂多糖等)或完整的细菌可通过全身循环进入大脑激活小胶质细胞或神经元上的 Toll 样受体,触发细胞因子的局部释放并进入体循环^[7]。(4)血脑屏障与肠黏膜屏障^[8]。(5)代谢产物:肠源性激素、神经递质、炎症信号和免疫信号通过循环进入 CNS,影响中枢自主神经核团,参与神经回路从而促进 CVD 的进展^[5]。

2 肠-脑轴与 CVD

2.1 肠-脑轴与高血压

高血压是导致多种心脑血管疾病死亡的主要原因^[1]。其发病机制复杂,炎症反应、氧化应激和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活、交感神经过度激活以及内皮细胞的功能紊乱等环境与遗传共同影响高血压的发生和发展。最近研究^[9]显示环境高压性刺激影响神经、内分泌和免疫通路导致肠-脑轴失调,可能通过上述发病机制促进高血压的发生和发展。

2.1.1 自主神经失衡

有基础研究^[10-11]表明高血压前期出现肠道菌群失调,常伴随自主神经失衡。(1)交感神经过度激活:肠道菌群失调伴随交感神经过度激活,交感神经活性的增加通过直接作用于上皮细胞来促进肠道渗漏,影响免疫系统的活动和肠道菌群,引起菌群失调。而菌群失调促进短链脂肪酸的转移和肠道中的蓄积,引起肠道嗜铬细胞产生 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)。局部 5-HT 结合 5-HT₃ 受体调节肠道迷走神经传入的活动,可抑制迷走神经-中枢神经轴,而进入循环中的 5-HT 可引起血管收缩。此外,循环中的 5-HT 可通过血液循环到达脑干孤束核,信息整合在下丘脑室旁核中,并传递到容纳自主神经元的脑干核团。(2)副交感神经抑制:胃肠道传入神经纤维信号与压力感受器和化学感受器的传入信号共同传入脑干孤束核,胃肠道的信号激活也会影响心肺感受器的功能^[12]。进一步研究发现,激活胃肠道迷走传入神经纤维能引起窦性心动过缓和血压降低。推测肠道菌群失调及其代谢产物可能通过作用于肠嗜铬细胞上 G 蛋白耦联胆汁酸受体 1 或 G 蛋白耦联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)41 增加 5-HT 分泌,作用于迷走神经上 5-HT₃ 受体,潜在地抑制中枢自主神经核团,导致自主神经失衡^[12]。有间接证据表明,饮食诱导的实验性肥胖鼠迷走神经传入兴奋性降低,常伴有高血压,可知迷走神经活性受到抑制会影响高血压的发生和发展^[13]。

2.1.2 代谢产物

(1)短链脂肪酸:在外周,短链脂肪酸可通过结合肾脏 Olfr78 受体升高血压以及结合 GPCR41 降低血

压。基础实验表明短链脂肪酸能通过表达在大脑心血管调节中枢下丘脑室旁核上短链脂肪酸受体 GPCR41 和 GPCR43 来调节血压^[12]。但最近一项临床研究^[14]显示,高血压组比正常对照组具有更高水平的乙酸和丁酸,研究者推测可能是另一种短链脂肪酸,也有可能是乙酰辅酶 A 上调的结果。未来需进一步明确短链脂肪酸的具体机制。(2)5-HT:交感神经节上分布着 5-HT₃ 受体,在 Zucker 小鼠模型上,抑制交感神经节受体可降低血压。此外,5-HT 与肠黏膜内迷走神经传入纤维的 5-HT₃ 受体结合,改变迷走神经传入脑干孤束核发挥的调节血压作用。此外,有研究^[12,15]显示,5-HT 可通过脑干孤束核上表达的 5-HT₃ 受体,发挥调节血压效应。

2.1.3 肠-脑-骨髓轴

饮食、血管紧张素 II、盐以及压力等刺激,增强了神经元的活性,激活神经炎症通路,调节心脏的中枢核团,引起交感神经兴奋。过度激活的交感神经能诱导骨髓造血干细胞的动员,刺激造血干细胞分化为炎症细胞,这些细胞随后可能游走到大脑,分为小胶质/巨噬细胞,这些细胞移动到肠道,引起肠道炎症。而肠道的交感神经活性可能调节肠道运动和局部免疫反应。肠道的轻度炎症以及肠道菌群失调可能会导致相关的代谢物进入血液循环,抑制神经元和小胶质细胞等免疫细胞的兴奋性。菌群失调、下丘脑室旁核小胶质细胞神经炎症、骨髓炎症细胞迁移这种三角相互作用导致自主神经失衡以及神经炎症,可能在维持高血压的发展过程中发挥重要作用^[14,16]。

2.1.4 免疫球蛋白 A 与神经炎症

高压性刺激激活小胶质细胞,增加促炎分子,神经炎症在高血压啮齿动物的下丘脑室旁核尤为明显,免疫球蛋白 A 和分泌免疫球蛋白 A+ 的浆细胞在血液中循环,可靶向如肺、肾、血管和大脑等相关器官。有研究^[9]表明胃肠道相关的分泌免疫球蛋白 A+ 相关的浆细胞注射到中枢神经系统可减轻神经炎症。

然而, Jackson 等^[17]一项纳入 2 737 例研究对象的临床队列研究,分析了 38 种临床常见疾病和 51 种药物的肠道菌群相关性,显示肠道微生物与高血压缺乏明显的相关性,可能与多种疾病、药物和肠道微生物之间大量重叠有关。同时针对炎症和肠道菌群的药物更有可能降低高血压患者的血压,特别是患有难治性高血压的患者,未来需研究进一步验证。

2.2 肠-脑轴与心房颤动

心房颤动(房颤)是成年人最常见的快速心律失常之一,据估计成人房颤的发生率为 2%~4%^[18]。房颤的发生机制目前尚不完全明确,推测需要触发与维

持,其中触发主要机制为炎症、氧化应激、交感神经与迷走神经失衡以及其他心律失常等诱发肺静脉等异位兴奋灶发放快速冲动导致房颤的发生。而维持机制可能为心房发生不同程度重构,不同状态的初始波传导分裂成子波,子波以不断碰撞、融合或是继续分裂的方式颤动样传导^[19]。多项临床研究^[20-21]显示,肠道重要代谢物如氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)吸收进入的循环浓度可预测不良心血管事件,独立于传统的房颤危险因素。最近有研究^[22]显示,房颤危险因素与糖尿病、肥胖、高血压、冠心病、心力衰竭(心衰)和肠道菌群失调有关。

2.2.1 自主神经失衡

房颤相关神经节丛位于心外膜脂肪垫内,其为心脏自主神经系统的整合中心。有研究^[3]显示刺激内源性心脏自主神经系统能诱导房颤。本团队首次发现 TMAO 通过肠-脑轴神经回路首先激活 CNS,促进心脏自主神经系统的活性增加,右前神经节丛过度激活,缩短心房有效不应期,增加累计心房易损窗,增加房颤易感性^[3],但 TMAO 传入到脑干孤束核的具体通路还未明确。

2.2.2 代谢产物

(1)TMAO: TMAO 上调核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的表达,增加神经节丛中肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 和白介素-6 等炎症因子的含量,增加神经生长因子的合成,从而激活心脏自主神经系统。TMAO 还引起氧化应激,激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体与 NF- κ B p65 和 TGF- β 1/Smad3 信号通路,促进心房肌细胞的炎症和纤维化^[23]。(2)初级胆汁酸:激活 NADPH 氧化酶,促进活性氧的形成,诱导腺苷三磷酸释放,通过 P2X7 受体引起 K^+ 外流,导致 NLRP3 炎性小体激活。还能通过胱天蛋白酶(caspase)-9 和 caspase-3 引起心肌细胞凋亡,并通过激活毒蕈碱型受体,减少环磷酸腺苷的产生,从而改变细胞内 Ca^{2+} 的稳态。(3)脂多糖:脂多糖强烈激活 NLRP3,增加间隙连接蛋白 43 的表达和偏侧化,下调 L 型钙通道的表达。这些代谢产物能促进自主神经失衡,促进炎症,导致心房电重构与结构重构,增加房颤的易感性和维持房颤的能力^[22]。

大多数关于肠道菌群与房颤的基础研究与临床研究只集中在细菌的鉴定上,而忽略了肠道微生物区系其他重要的非细菌成分,具体的肠-脑神经通路也不十分清楚^[24]。关于肠道菌群的异常是否仅是其他房颤危险因素的标志,还是房颤的独立危险因素,还有

待研究证实。

2.3 肠-脑轴与室性心律失常

室性心动过速和心室颤动在临床中称为恶性心律失常,临床数据显示恶性心律失常是心肌梗死和心衰后心脏性猝死最主要的死因^[25]。自律性异常、触发、折返及传导阻滞为室性心律失常的发病机制。有研究^[26-27]表明交感神经过度激活是恶性心律失常的重要触发因素,左侧星状神经节作为心脏自主神经系统通路中的重要节点,左侧交感神经过度激活,刺激左侧星状神经节能显著提高室性心律失常的发生,消融或切除左侧星状神经节能显著抑制恶性心律失常的发生。

本团队发现静脉输注 TMAO 可显著上调下丘脑室旁核中酪氨酸羟化酶阳性神经元的 c-fos 表达与 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的表达,而左侧星状神经节局部应用 TMAO 效果不明显。下丘脑室旁核交感神经元的过度激活可进一步增加左侧星状神经节的神经活性,加重缺血后室性心律失常的程度,缩短心室有效不应期,促进心衰后恶性室性心律失常的发生,可能与上调 NMDAR 的表达,通过激活酪氨酸激酶增加 NMDAR 介导的 Ca^{2+} 内流有关^[28]。然而具体肠-脑-心轴通路还有待进一步研究。

2.4 肠-脑轴与冠心病

冠心病是居民全因死亡的主要原因之一,既往数据显示冠心病的危险因素如肥胖、血脂异常、糖尿病和高血压与肠道菌群有关,最近有研究^[29]表明肠道菌群及其代谢产物参与调节基础代谢过程,如胆固醇代谢、氧化应激和炎症反应,促进动脉粥样硬化和冠心病的发生和发展。

2.4.1 肠道菌群失调

最近有一项临床研究^[30]表明冠心病患者成熟乳杆菌数量显著增加,而类杆菌数量显著减少,首次将肠道菌群定为冠心病的诊断标志。研究表明肠道菌群失调引起肠道渗漏,通过模式识别受体识别应激反应,并通过激活炎症细胞因子及免疫系统 NF- κ B 来激活炎症 caspase,增加炎症细胞分子,促进相关的代谢物进入血液循环,引起全身炎症反应,而慢性全身炎症在动脉粥样硬化的发生中起关键作用。

2.4.2 代谢产物

(1)TMAO:一系列研究表明,TMAO 能促进不稳定斑块形成,动脉内皮细胞活化与受损,促进炎症发生,导致动脉发生粥样硬化^[31]。最近,一项纳入 760 例女性的临床研究^[32]表明,10 年内 TMAO 水平与冠心病风险呈正相关,尤其两次采血时高浓度 TMAO 的

参与者冠心病发生的风险最高。具体机制目前还不清楚,可能与激活 NLRP3 信号通路、降低胆固醇逆向转运以及促进血栓形成有关^[33]。也有研究^[34]对 628 例和 587 例受试者分别行冠状动脉钙化评分或颈动脉内膜中层厚度与血浆 TMAO 水平相关性进行分析,表明血浆 TMAO 与动脉粥样硬化程度无直接关系,进一步证明了 TMAO 血浆水平与动脉粥样硬化斑块不稳定性密切相关。未来需进一步验证。(2)短链脂肪酸:某些冠心病患者中产生短链脂肪酸的菌群比例下降,推测与激活 GPCR41 作用减弱、调节紧密连接蛋白的表达下降以及难以维持肠道屏障完整性有关^[29]。短链脂肪酸降低也可促进高血压的发展,间接影响冠心病的进展。

2.5 肠-脑轴与心衰

心衰是多种 CVD 的终末阶段,也是最常见的致死率和致死率高的疾病。其病理生理机制主要包括:血流动力学紊乱、神经激素系统(肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经-肾上腺系统、血管加压素和炎症因子等)、心脏重构和炎症反应等。然而,尽管治疗措施众多,目前还未发现确切的发病机制。一项临床研究^[35]显示慢性心衰患者可能存在菌群紊乱,常伴有静脉充血和炎症。此外有研究^[36]表明心衰的相关病因如房颤、急性心肌梗死、高血压以及糖尿病等都与肠-脑轴密切相关。

2.5.1 自主神经失衡

心衰时,有效灌注量不足,肠黏膜受损,肠道渗透性增加,促进菌群的移位、菌群的失调与慢性炎症^[37]。肠道菌群失调常有交感神经过度激活,而交感神经过度激活在心衰进展中起重要作用,对应的临床试验使用 β 受体阻滞剂以及调节内脏自主神经有助于治疗心衰^[38]。

2.5.2 代谢产物

TMAO 激活心肌细胞中 TGF- β 1/Smad3 和 NF- κ B p65 信号通路^[39],降低能量代谢,导致心肌细胞供氧不足,同时也能降低细胞内钙处理,降低心肌舒张能力。其次,TMAO 能通过肠-脑轴增加交感神经活性^[28]。综上所述,这些机制最终促进了心衰的发展。

3 展望

目前对肠-脑轴促进 CVD 机制的研究大部分来自动物实验,缺乏相应的临床研究支持,脑-肠轴从中枢如何影响 CVD 潜在的脑-心环路的分子机制的研究还有待完善。针对肠-脑轴的调控神经治疗方法如调节内脏自主神经、低强度迷走神经刺激都有助于改善患者的疾病进展,然而肠道菌群受宿主和环境的影响,确切干预肠-脑轴治疗 CVD 的临床方案,有待进一步

研究。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] Suslov AV, Chairkina E, Shepetovskaya MD, et al. The neuroimmune role of intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. J Clin Med, 2021, 10(9): 1995.
- [3] Yu L, Meng G, Huang B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol, 2018, 255: 92-98.
- [4] Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4): 241-255.
- [5] Yu CD, Xu QJ, Chang RB. Vagal sensory neurons and gut-brain signaling[J]. Curr Opin Neurobiol, 2020, 62: 133-140.
- [6] Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(37): 10609-10620.
- [7] Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis[J]. Annu Rev Med, 2022, 73: 439-453.
- [8] Moldovan DC, Ismaiel A, Fagoonee S, et al. Gut microbiota and cardiovascular diseases axis[J]. Minerva Med, 2022, 113(1): 189-199.
- [9] Richards EM, Li J, Stevens BR, et al. Gut microbiome and neuroinflammation in hypertension[J]. Circ Res, 2022, 130(3): 401-417.
- [10] Sharma RK, Yang T, Oliveira AC, et al. Microglial cells impact gut microbiota and gut pathology in angiotensin II-induced hypertension[J]. Circ Res, 2019, 124(5): 727-736.
- [11] Toral M, Robles-Vera I, de la Visitación N, et al. Critical role of the interaction gut microbiota-sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure[J]. Front Physiol, 2019, 10: 231.
- [12] Zubcevic J, Richards EM, Yang T, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension[J]. Circ Res, 2019, 125(1): 104-116.
- [13] Daly DM, Park SJ, Valinsky WC, et al. Impaired intestinal afferent nerve satiety signalling and vagal afferent excitability in diet induced obesity in the mouse[J]. J Physiol, 2011, 589(Pt 11): 2857-2870.
- [14] Nakai M, Ribeiro RV, Stevens BR, et al. Essential hypertension is associated with changes in gut microbial metabolic pathways: a multisite analysis of ambulatory blood pressure[J]. Hypertension, 2021, 78(3): 804-815.
- [15] Sévoz C, Nosjean A, Callera JC, et al. Stimulation of 5-HT3 receptors in the NTS inhibits the cardiac Bezold-Jarisch reflex response[J]. Am J Physiol, 1996, 271(1 Pt 2): H80-H87.
- [16] Li J, Raizada MK, Richards EM. Gut-brain-bone marrow axis in hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2021, 30(2): 159-165.
- [17] Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2655.
- [18] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
- [19] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.
- [20] Büttner P, Okun JG, Hauke J, et al. Trimethylamine N-oxide in atrial fibrillation

- progression[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 29:100554.
- [21] Li XS, Obeid S, Wang Z, et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(32):2700-2709.
- [22] Gawalko M, Agbaedeng TA, Saljic A, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications[J]. *Cardiovasc Res*, 2021 Sep 22; cvab292. DOI: 10. 1093/cvr/cvab292. Online ahead of print.
- [23] 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.
- [24] Linz D, Gawalko M, Sanders P, et al. Does gut microbiota affect atrial rhythm? Causalities and speculations[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35):3521-3525.
- [25] John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death[J]. *Lancet*, 2012, 380(9852):1520-1529.
- [26] Yu L, Zhou L, Cao G, et al. Optogenetic modulation of cardiac sympathetic nerve activity to prevent ventricular arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22):2778-2790.
- [27] Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias; the neuro-cardiac axis, more foe than friend?[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(5):290-302.
- [28] Meng G, Zhou X, Wang M, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44:656-664.
- [29] Liu H, Zhuang J, Tang P, et al. The role of the gut microbiota in coronary heart disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(12):77.
- [30] Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism; gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(1):39-46.
- [31] von Eckardstein A. Trimethyllysine and trimethylamine-N-oxide—Pathogenic factors or surrogate markers of increased cardiovascular disease risk?[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(4):484-486.
- [32] Heianza Y, Ma W, Didonato JA, et al. Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and coronary heart disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(7):763-772.
- [33] Elgnemi TS, Jun MB, Songmene V, et al. Milling performance of CFRP composite and atomised vegetable oil as a function of fiber orientation[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(8):2062.
- [34] Fogelson DL, Kagan BL. Bipolar spectrum disorder masquerading as treatment resistant unipolar depression[J]. *CNS Spectr*, 2022, 27(1):4-6.
- [35] Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(3):220-227.
- [36] Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome—A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities; state-of-the-art review[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 152:105-117.
- [37] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO; how gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Transl Res*, 2021, 228:109-125.
- [38] Fudim M, Ponikowski PP, Burkhoff D, et al. Splanchnic nerve modulation in heart failure: mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1076-1084.
- [39] Wang G, Kong B, Shuai W, et al. 3, 3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 78:108341.

收稿日期:2022-02-24

(上接第 589 页)

- [20] Mangoni AA, Zinellu A, Sotgia S, et al. Methotrexate and cardiovascular protection: current evidence and future directions[J]. *Clin Med Insights Ther*, 2017, 9:1-12.
- [21] Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):752-762.
- [22] Ulander L, Tolppanen H, Hartman O, et al. Hydroxychloroquine reduces interleukin-6 levels after myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled OXI pilot trial[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 337:21-27.
- [23] Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(1):69-77.
- [24] Kang DO, An H, Park GU, et al. Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5):518-529.
- [25] White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18):1702-1711.
- [26] Wallentin L, Held C, Armstrong PW, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of risk but not a useful target for treatment in patients with stable coronary heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6):e003407.
- [27] Siddiqui MK, Smith G, St Jean P, et al. Diabetes status modifies the long-term effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 on major coronary events[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1):101-112.
- [28] Riccioni G, Bäck M. Leukotrienes as modifiers of preclinical atherosclerosis[J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012:490968.
- [29] Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(27):1782-1791.
- [30] Gaztanaga J, Farkouh M, Rudd JH, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of VIA-2291, a 5-lipoxygenase inhibitor, on vascular inflammation in patients after an acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1):53-60.
- [31] Almeida SO, Ram RJ, Kinninger A, et al. Effect of 5-lipoxygenase inhibitor, VIA-2291 (Atreleuton), on epicardial fat volume in patients with recent acute coronary syndrome[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020, 14(4):343-348.

收稿日期:2022-03-02