

王泽坤,徐欣,周学东,等. 肠道菌群代谢产物在心血管疾病中的作用及机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 102-107.
Wang ZK, Xu X, Zhou XD, et al. Role and mechanisms of intestinal microbial metabolites in cardiovascular disease [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(6): 102-107.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.06.014

肠道菌群代谢产物在心血管疾病中的作用及机制研究

王泽坤¹, 徐欣¹, 周学东^{1*}, 荣书玲²

(1.口腔疾病研究国家重点实验室,国家口腔疾病临床研究中心,四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科,成都 610041;
2.山西医科大学第二医院心血管内科,太原 030001)

【摘要】 心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是严重危害人类健康的重大疾病。最新研究发现肠道菌群通过多种机制参与了CVD的发生和发展,其引起的代谢产物紊乱是主要的作用机制。本文着重介绍肠道菌群代谢产物在CVD发生中的作用及机制,以期更好地了解肠道菌群与CVD间的关联性,为CVD微生物标志物的发现及临床上CVD的精准干预治疗起到积极的推动作用。

【关键词】 肠道菌群;代谢产物;心血管疾病;分子机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 06-0102-06

Role and mechanisms of intestinal microbial metabolites in cardiovascular disease

WANG Zekun¹, XU Xin¹, ZHOU Xuedong^{1*}, RONG Shuling²

(1. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China. 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

【Abstract】 Cardiovascular disease (CVD) is hazardous to human health. Recent studies have found that gut microbiota participates in the occurrence and development of CVD through various mechanisms, among which the metabolite disorder is the main mechanism. To better understand the relationship between gut microbiota and CVD, this article focuses on the role and mechanism of metabolites from gut microbiota in the occurrence of CVD, which will play a positive role in the discovery of microbial markers and therapies of CVD.

【Keywords】 gut microbiota; metabolites; cardiovascular disease; molecular mechanisms

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肠道菌群是指寄居在动物肠道内的大量的微生物,这些微生物不仅可以通过消化摄入的食物向宿主提供营养和能量,还可以代谢产生具有生物活性的信号分子维持机体健康。当肠道菌群代谢紊

乱时也可引发疾病^[1]。其中,肠道菌群在心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)中的作用近年受到广泛关注。研究显示,肠道菌群一方面通过代谢作用降解宿主饮食中的膳食纤维,产生短链脂肪酸维

【基金项目】 国家自然科学基金(81870754)。

【作者简介】 王泽坤(1995—),女,在读博士研究生,研究方向:口腔感染性疾病的研究。E-mail:2933298299@qq.com

【通信作者】 周学东(1957—),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:口腔感染性疾病、口腔微生物微生态的研究等。

E-mail:zhouxd@scu.edu.cn

持肠道屏障的稳态,抑制机体对胆固醇的吸收,降低动脉粥样硬化的发生,阻止心血管疾病的发展;另一方面,一些肠道微生物的代谢产物,如氧化三甲胺、芳香族氨基酸、胆汁酸、对甲酚硫酸盐、吡啶基硫酸盐等则会加剧心血管疾病的发生发展。

1 肠道菌群代谢产物在心血管疾病中的作用

1.1 氧化三甲胺

氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)是一种具有生物活性的血浆代谢物,主要在宿主肝中由三甲胺(trimethylamine, TMA)转化生成。食物中的磷脂酰胆碱、胆碱和肉碱经过肠道菌群酶系统(胆碱-TMA 裂解酶和肉碱 Rieske 型加氧酶/还原酶)作用后转化为三甲胺,约 95%的三甲胺以被动运输的方式通过肠上皮细胞后进入门脉循环最终到达宿主肝,在含黄素单加氧酶 3(flavin monooxygenases, FMO3)的作用下氧化生成 TMAO^[2]。TMAO 可以通过影响宿主糖脂代谢、血小板功能和机体免疫加剧 CVD 的发展。多项临床研究证实,TMAO 与动脉粥样硬化的发展、血栓形成、心律失常、血管内皮细胞激活、心肌重构和心力衰竭等都具有相关性^[3-7]。对 4000 多名受试者进行的大规模临床研究的结果证实 TMAO 水平升高是血栓事件(心肌梗死或脑卒中)发生的独立危险因素,通过靶向抑制微生物引起的 TMA/TMAO 增加,可以降低饮食不当引起的动脉粥样硬化^[4]。研究发现,与 TMAO 代谢相关的肠道菌群主要有梭状芽胞杆菌、埃希氏菌、肠杆菌、不动杆菌、变形杆菌和乳酸杆菌^[8]。饮食习惯会影响肠道菌群类型,素食和杂食饮食的微生物群和 TMAO 水平存在差异,素食者产生三甲胺的能力较低^[9]。因此,研究肠道微生物有可能更好地解释饮食和代谢之间的关系,有利于在临床治疗中制定基于个体化的饮食治疗方案,通过调节肠道微生物结构和功能,影响 TMAO 的代谢,减少 CVD 的发生。

1.2 短链脂肪酸

短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群作用于蔗糖、乳糖和淀粉等碳水化合物后的代谢产物,包括乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和己酸,其中乙酸在结肠中含量最丰富^[2,10-11]。SCFAs 具有一定的生理活性,可以作为肠黏膜上皮细胞主要的能量来源,也可作为信号分子参与门脉循环调节宿主的新陈代谢和免疫反应,SCFAs 可以通过激活 G 蛋白

偶联受体 Gpr41 和 GPR43 来调节免疫细胞因子的释放和血管细胞黏附分子的表达,从而影响宿主的炎症反应和糖脂代谢水平^[10,12]。

SCFAs 可以抑制由胰岛素介导的脂肪沉积,在饮食摄入量和运动量不变的情况下,服用 SCFAs 可降低高脂饮食喂养的小鼠体重并增加其胰岛素敏感性^[13]。目前研究发现参与乙酸合成的菌属有:瘤胃球菌、普雷沃氏菌、双歧杆菌、拟杆菌、嗜黏蛋白阿克曼菌、氢养布劳特氏菌、梭状芽胞杆菌和链球菌等;参与丙酸合成的菌属有:拟杆菌、考拉杆菌、小杆菌、韦荣氏球菌、埃氏巨型球菌、灵巧粪球菌、沙门氏菌、卵瘤胃球菌等;参与丁酸合成的菌属有:灵巧粪球菌、规则粪球菌、直肠真杆菌、霍氏真杆菌、普拉梭菌、罗氏菌、毛螺菌、瘤胃球菌、氨基酸球菌等^[10]。这些研究结果提示,SCFAs 作为一种信号分子,是人体健康状态下肠道菌群的发酵产物,在免疫功能、新陈代谢和肠道黏膜屏障的维持中发挥着重要作用,肠道菌群失衡会通过影响 SCFAs 的代谢,导致 CVD 的发生发展。

1.3 氨基酸

机体内氨基酸(amino acid)代谢在一定程度上依赖于肠道菌群,亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸是肠道菌群分解代谢的必需氨基酸。研究表明,支链氨基酸代谢异常与 CVD 发生、发展有密切联系^[14]。支链氨基酸,特别是亮氨酸可以调节重要的细胞过程,如蛋白质的合成速率^[15]、葡萄糖和脂质的代谢^[16]。支链氨基酸代谢产物增加可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) mTOR 信号通路,导致线粒体功能障碍,诱发压力超负荷心肌病^[17]。近期有研究显示,支链氨基酸是高血压的高危因素,增加支链氨基酸的摄入量会导致高血压的发生风险增加^[18]。支链氨基酸增高促进高血压的发生,可能也是依赖 mTOR 信号通路激活,并与胰岛素抵抗和糖尿病相关^[19]。Pedersen 等^[20]对 75 名糖尿病患者和 291 名非糖尿病患者进行血清代谢组学和肠道微生物组学联合分析,发现普雷沃氏菌和普通拟杆菌可通过增加血清中支链氨基酸的含量来引起机体胰岛素抵抗。缬氨酸的中间代谢产物 3-羟基异丁酸可参与调节脂肪酸的转运,促进肌肉对脂肪酸的摄取导致肌肉中脂质过度积累,引起胰岛素抵抗^[21],胰岛素抵抗是 CVD 发生的重要危险因素,支链氨基酸水平升高与 CVD 的发病率密切相关,这种相关性更多

的表现胰岛素抵抗方面,因此支链氨基酸代谢异常可能是糖尿病和 CVD 的共同危险因素^[22]。

一些芳香族氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸等的代谢产物也会影响 CVD 的发展。酪氨酸和苯丙氨酸在肠道菌群的作用下代谢产生苯乙酸和对甲酚,对甲酚在肠道细胞中代谢生成对甲酚硫酸盐,高浓度的对甲酚硫酸盐不仅可以通过氧化应激途径对血管内皮细胞和平滑肌细胞造成损伤,它还可以作为尿毒症毒素来增加慢性肾脏病患者 CVD 的发生风险^[2,23]。色氨酸可在拟杆菌属、双歧杆菌属和消化链球菌属等的作用下转化为吲哚和吲哚衍生物,3-吲哚丙酸、3-吲哚乙醇、吲哚-3-丙烯酸等物质具有抗炎活性,可对 CVD 的发生起保护作用,但吲哚在肝中代谢产生的吲哚酚硫酸盐是一种肾脏毒素,可加剧慢性肾脏病的发展^[24]。丙酸咪唑是新发现的肠道菌群与组氨酸的代谢产物,研究发现前驱糖尿病和 2 型糖尿病患者血清丙酸咪唑显著上升,并发 CVD 的丙酸咪唑更高,该物质可通过 MAPK 通路破坏机体葡萄糖代谢^[25]。

1.4 胆汁酸

胆汁酸(bile acid)是肠道微生物的主要代谢产物之一,胆汁酸参与消化过程,是多种疾病致病过程的病原或介质。胆汁酸由肝内的胆固醇合成,胆固醇首先在肝组织中代谢生成胆酸、鹅脱氧胆酸等初级胆汁酸后随胆汁进入肠道,十二指肠部位的胆汁酸主要负责调节糖脂代谢、消化膳食中的油脂及促进脂溶性维生素的吸收,回肠段的胆汁酸通过肝肠循环经门静脉又返回肝中,回肠远端的初级胆汁酸与牛磺酸和甘氨酸结合形成胆盐,在双歧杆菌、消化球菌、梭状芽胞杆菌等菌群和胆盐水解酶的共同作用下生成石胆酸和脱氧胆酸等次级胆汁酸^[10-11,26]。微生物群衍生的石胆酸和脱氧胆酸可通过激活类法尼醇 X 受体(FXR)来抑制胆固醇 7 α 羟化酶(Cyp7a1)的表达,进而造成机体胆固醇水平升高最终导致动脉粥样硬化斑块的形成^[27]。此外,研究还发现次级胆汁酸水平与心力衰竭、心律失常、高胆固醇血症、冠心病以及各种代谢性疾病密切相关^[28]。胆汁酸通过靶向肠道微生物调节胆汁酸代谢可预防 CVD。

1.5 其他代谢产物

植物雌激素(phytoestrogen)与人类雌激素(estrogen)结构相似,在 CVD 发展过程中植物雌激素是一把双刃剑,其既可以促进血管扩张和一氧化

氮代谢也可以促使血栓形成,植物激素在肠道菌群的作用下可代谢生成肠内酯(enterolactone),肠内酯是一种双酚类的抗氧化剂,可以缓解脂多糖代谢对机体的影响^[11]。花青素(anthocyanin)是一种存在于植物液泡中的水溶性天然色素,对肥胖、糖尿病和 CVD 具有有益作用。从饮食中摄入的花青素大部分进入机体结肠部位,在肠道菌群的作用下降解生成原儿茶酸(protocatechuic acid,PCA),花青素-3-葡萄糖苷通过其肠道微生物群代谢产物 PCA 促进胆固醇逆向转运^[11]。花青素在肠道菌群作用下的另一种代谢产物没食子酸可通过促进内皮型一氧化氮合酶磷酸化来增加机体一氧化氮(NO)水平^[11]。胆固醇在肠道真细菌属的作用下可被还原成粪甾醇,随粪便排出体外,动物模型研究显示,口服产粪甾醇真细菌可显著降低饮食诱导的高胆固醇血症的血浆胆固醇浓度^[29]。苯甲酸(benzoic acid)是一种芳香族羧酸,由结肠段微生物菌群作用于饮食中的芳香族化合物后生成,其在肝中与甘氨酸结合后生成马尿酸(hippurate),随尿液排出体外,研究显示马尿酸水平与机体高血压呈负相关^[30-31]。失衡的肠道菌群导致肠道屏障受损,脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)等内毒素进入血液后,主要通过与 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)作用后激活 NF- κ B 通路来释放促炎细胞因子,其除了具有诱导全身炎症的作用外还可通过增加机体低密度脂蛋白水平促进泡沫细胞的形成和胆固醇的沉积,进而促进动脉粥样硬化的发生^[11]。

2 肠道菌群代谢产物在心血管疾病中的作用机制

2.1 高血压

高血压(hypertension)是指以体循环动脉血压(收缩压和/或舒张压)增高为主要特征(收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≥ 90 mmHg),可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征。高血压是最常见的慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素。血管炎症和内皮功能障碍是高血压发生的关键因素。TMAO 对血压无直接影响,但其可以增强血管紧张素的血流动力学效应,与无菌小鼠相比,经血管紧张素转换酶处理的正常鼠的 IL-4 和 IL-10 水平较高,表明肠道菌群失调易引起血管炎症,而鼠李糖乳杆菌可通过降低 TMAO 水平,有效缓解高血压^[32]。SCFAs 可通过结合位于肾、心脏、交感神经节和血管中的 Gpr41、Gpr43 和 olf079 嗅觉

受体来调节机体血压水平^[33]。Natarajan 等^[34]发现与野生型小鼠相比, Gpr41 基因敲除小鼠会出现单纯性收缩期高血压, 而舒张压没有明显差异, 表明 Gpr41 受体是通过降低血管张力来降低血压基线值的。Olf78 是在血管平滑肌细胞中表达的 G 蛋白耦联受体家族成员, Olf78 缺陷的小鼠表现出高血压症状, 在 Olf78 敲除小鼠中静脉注射丙酸可以通过调节肾素分泌和血管张力来调节血压水平^[11]。高盐可通过诱导辅助性 T 细胞 17(Th17) 来影响机体自身免疫, 引起机体高血压, 高盐饮食小鼠模型口服鼠乳杆菌后体内吡啶乳酸水平增加, 抑制 Th17 细胞活化, 盐敏感性高血压得到改善^[35]。研究证实, 高血压患者中普雷沃氏菌、普拉梭菌、克雷伯氏菌、梭状芽孢杆菌、链球菌等菌群含量比较丰富, 而普拉梭菌、颤螺菌、罗氏菌、双歧杆菌、粪球菌、丁酸弧菌等菌群的丰富度比较低^[36]。因此, 通过干预或调整这些菌群有可能成为治疗高血压的有效策略。

2.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病、脑梗死和外周血管病的主要原因。TMAO 与动脉粥样硬化密切相关。TMAO 参与动脉粥样硬化形成的机制包括:

(1) TMAO 通过参与抑制 Cyp7a1 和多种胆汁酸转运蛋白(Oatp1、Oatp4、MRp2 和 Ntcp)表达, 抑制巨噬细胞胆固醇逆转运^[1, 11, 36-38]。Warrier 等^[37]在 FMO3 基因敲除的 C57BL/6 小鼠饮食中分别添加不同剂量胆固醇(0.02%, 0.2%), 发现敲除 FMO3 基因促进巨噬细胞胆固醇逆转运, 改善小鼠胆固醇平衡。FMO3 抑制剂碘胆碱碘化物(iodocholine iodide, IMC)可通过上调 Cyp7a1 基因的表达, 预防由高胆固醇饮食引起的肝胆固醇堆积^[38]。

(2) TMAO 上调巨噬细胞清道夫受体 SR-A 和 CD36 表达, 导致胆固醇在巨噬细胞中沉积并产生泡沫细胞^[1, 11, 36-38]。在 C57BL/6J. ApoE^{-/-}小鼠饮食中添加胆碱或 TMAO 饲养 3 周后发现, 与正常饮食组相比添加胆碱或 TMAO 组 CD36 和 SR-A1 受体 mRNA 和蛋白表达水平均增强, 高胆碱饮食组明显促进巨噬细胞胆固醇累积和泡沫细胞的形成^[39]。

(3) TMAO 通过激活 NF- κ B 和蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)来促进单核细胞黏附, 上调血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达, 导致内皮功能障碍^[10-11, 27, 36]。探讨 TMAO 对血管内皮细胞和平滑肌细胞功能影响的

研究发现, 与正常饲料组相比, 胆碱饮食组 LDLR^{-/-}小鼠主动脉中炎症相关基因表达上调, 通过药物抑制进一步证明 TMAO 诱导 VCAM-1 等炎症基因表达是通过 NF- κ B 信号通路实现的^[6]。

(4) TMAO 通过介导 IP3 信号转导通路促进细胞内 Ca²⁺的释放, 增强凝血酶和胶原蛋白等激动剂对血小板的激活作用, 从而促进血小板的高反应性和血栓的形成^[4, 10-11, 36]。在 FeCl₃ 诱导的小鼠颈动脉损伤模型中检测 FMO3 基因表达对 TMAO 水平、血小板反应性和血栓形成的影响, 研究发现 FMO3 基因过表达后 TMAO 含量显著升高, 血栓形成时间明显缩短, 而抑制 FMO3 基因的表达后血小板与胶原的黏附性及血小板聚集反应均显著降低^[40]。

TMAO 并非唯一参与动脉粥样硬化形成的肠道菌群代谢物, 色氨酸是 5-羟色胺(5-hydroxytryptophan, 5-HT)的前体, 血小板从肠道中摄取 5-HT 后在血管损伤部位释放, 可促进凝血^[2]。在血管内皮细胞和血小板中均能检测到 TLR4 的表达, TLR4 可通过 LPS-TLR4 信号通路促进血小板炎性细胞的聚集^[32]。最近有研究对 1162 名受试者使用非靶向代谢组学分析, 发现肠道菌群衍生代谢物苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine, PAGln)可通过调节肾上腺素能受体增强血小板活化相关的表型并促进血栓形成^[41]。在心肌梗死动物模型中, 互养菌、螺旋体、单胞菌、毛螺菌等菌群丰富度较高^[32]。苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸等代谢产物通过与细胞表面受体相互作用提高了 Src 激酶的活性, 在 JAK-STAT 信号通路的介导下参与心肌梗死的发展^[42]。

2.3 心力衰竭

心力衰竭(heart failure)是心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍, 不能将静脉回心血量充分排出心脏, 导致静脉系统血液淤积, 动脉系统血液灌注不足, 从而引起心脏循环障碍症候群。心力衰竭是心脏疾病发展的终末阶段。心力衰竭患者肠黏膜屏障受损, 肠道菌群结构发生改变, 随着病情进展, 弯曲杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、耶尔森菌、念珠菌等致病菌数量显著增加, 且与 SCFAs 代谢相关的直肠真杆菌和毛螺菌等益生菌丰富度降低, 而与 TMAO 代谢相关的病原菌增加^[43]。心力衰竭患者 TMAO 水平升高, TMAO 通过降低血管内皮细胞的自我修复功能和激活炎性反应引起内皮功能障碍, 促进心力衰竭的发展。高胆碱饮食诱导的主动脉弓狭窄小鼠模型中 TGF- β 信号通路被激活, 小鼠出

现心肌纤维化、肾纤维化及心室重构^[2,43]。TMAO 还可促进心肌细胞释放 Ca^{2+} , 改变心肌收缩性^[32]。肠道屏障功能破坏造成肠道通透性增加, 细菌释放脂多糖引起机体炎症反应, 脂多糖诱导 TLR4 活化可促进 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 等因子释放, 这些炎症因子参与心肌细胞凋亡、肥大和纤维化过程^[43]。SCFAs 通过保护肠黏膜屏障, 阻止细菌及其代谢物进入血液循环, 对心力衰竭具有保护作用, 小鼠肠道内分节丝状菌可刺激 IL-6 和 IL-23 的分泌, 促进 Th17 细胞分化, 脆弱拟杆菌可以将 CD4⁺T 细胞转化为 Treg 细胞, 诱导抗炎因子 TGF- β 和 IL-10 的分泌, 缓解心肌梗死大鼠的心室重构^[43-44]。心力衰竭的发生和发展可能与产生 SCFAs 的细菌减少和产生 TMAO 的细菌增加有关, 通过靶向抑制微生物引起的 SCFAs/TMAO 增加降低心力衰竭的发生。

2.4 心律失常

心律失常 (arrhythmia) 是心脏冲动的起源部位、心搏频率和节律以及冲动传导的出现异常。心律失常可由心血管病、药物中毒、电解质和酸碱平衡失调等引起, 也可以因自主神经功能紊乱所致。研究显示, 房颤患者中瘤胃球菌、链球菌和肠球菌含量显著增加, 而粪杆菌、颤杆菌和嗜胆菌含量明显减少^[33]。神经丛作为心脏自主神经系统的“整合中枢”, 在调节心房电生理特性方面起着至关重要的作用, Yu 等^[45]在实验犬的心房神经节丛中注射 TMAO, 发现右前神经节的功能和神经活动显著增强, ERP 值缩短; TMAO 通过 p65 NF- κ B 通路增强了 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子的表达, 介导了神经活动, 表明 TMAO 通过调节心脏自主神经系统电生理活动及促进炎症反应来加剧房颤的发生。在高血压小鼠模型中, 丙酸可降低室性心律失常的易感性, 表明 SCFAs 与心律失常的发生可能存在一定的关联^[46]。虽然肠道菌群和心律失常之间的联系已经确定, 但确切的作用机制有待深入探究。

3 总结与展望

综上, 肠道微生物及其代谢产物在 CVD 发生发展中发挥了重要作用。肠道菌群通过 TMAO、SCFAs、氨基酸类、胆汁酸等代谢产物调节机体免疫应答, 肠道菌群代谢失调可引起肠道屏障功能障碍和机体炎症反应, 进而诱发或加重 CVD。今后还需进行多中心、大规模的临床研究, 进一步明确肠道菌群及其代谢产物在 CVD 中的作用, 为 CVD 的基

础研究和临床治疗提供充分的理论依据。

参考文献:

- [1] Zhao Y, Wang Z. Gut microbiome and cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35(3): 207-218.
- [2] Kasahara K, Rey FE. The emerging role of gut microbial metabolism on cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2019, 50: 64-70.
- [3] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [4] 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.
- [5] Hoseini-Tavassol Z, Hasani-Ranjbar S. Targeting TMAO and its metabolic pathway for cardiovascular diseases treatment [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(1): 1095-1097.
- [6] Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002767.
- [7] 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*, 2016, 9(1): e002314.
- [8] Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(9): 86.
- [9] Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota [J]. *Front Nutr*, 2019, 6: 47.
- [10] Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 171-181.
- [11] Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 416-431.
- [12] Kappel BA, Federici M. Gut microbiome and cardiometabolic risk [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 399-406.
- [13] Ahmadmehrabi S, Wilson Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2017, 32(6): 761-766.
- [14] Latimer MN, Sonkar R, Mia S, et al. Branched chain amino acids selectively promote cardiac growth at the end of the awake period [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 157: 31-44.
- [15] Dodd KM, Tee AR. Leucine and mTORC1: a complex relationship [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(11): E1329-E1342.
- [16] Supruniuk E, Żebrowska E, Chabowski A. Branched chain amino acids-friend or foe in the control of energy substrate turnover and insulin sensitivity? [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*,

- 2021; 1–39.
- [17] Sun H, Olson KC, Gao C, et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure [J]. *Circulation*, 2016, 133(21): 2038–2049.
- [18] Mirmiran P, Teymouri F, Asghari G, et al. Dietary intakes of branched chain amino acids and the incidence of hypertension; a population-based prospective cohort study [J]. *Arch Iran Med*, 2019, 22(4): 182–188.
- [19] Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism [J]. *Nutrients*, 2016, 8(7): 405.
- [20] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376–381.
- [21] Jang C, Oh SF, Wada S, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2016, 22(4): 421–426.
- [22] Tobias DK, Lawler PR, Harada PH, et al. Circulating branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a prospective cohort of US women [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(4): e002157.
- [23] Watanabe H, Miyamoto Y, Enoki Y, et al. P-Cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial and smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3(1): e00092.
- [24] Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3294.
- [25] Molinaro A, Bel Lassen P, Henriksen M, et al. Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with dietary patterns and altered microbial ecology [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5881.
- [26] Ferrell JM, Boehme S, Li F, et al. Cholesterol 7 α -hydroxylase-deficient mice are protected from high-fat/high-cholesterol diet-induced metabolic disorders [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(7): 1144–1154.
- [27] Ahmad AF, Dwivedi G, O' Gara F, et al. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H923–H938.
- [28] Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 36.
- [29] Li L, Baumann CA, Meling DD, et al. Effect of orally administered *Eubacterium coprostanoligenes* ATCC 51222 on plasma cholesterol concentration in laying hens [J]. *Poult Sci*, 1996, 75(6): 743–745.
- [30] Holmes E, Loo RL, Stamler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure [J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 396–400.
- [31] Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(5): 431–438.
- [32] Zhou W, Cheng Y, Zhu P, et al. Implication of gut microbiota in cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5394096.
- [33] Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, et al. The gut, its microbiome, and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 36.
- [34] 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.
- [35] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T_H17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 585–589.
- [36] Peng J, Xiao X, Hu M, et al. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease [J]. *Life Sci*, 2018, 214: 153–157.
- [37] Warrier M, Shih DM, Burrows AC, et al. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(3): 326–338.
- [38] Pathak P, Helsley RN, Brown AL, et al. Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(6): H1474–H1486.
- [39] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57–63.
- [40] Zhu W, Buffa JA, Wang Z, et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9): 1857–1872.
- [41] Nemet I, Saha PP, Gupta N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts *via* adrenergic receptors [J]. *Cell*, 2020, 180(5): 862–877.
- [42] 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.
- [43] Jia Q, Li H, Zhou H, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure [J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019: 5164298.
- [44] Tang TT, Yuan J, Zhu ZF, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(1): 232.
- [45] 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.
- [46] Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage [J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1407–1421.