

# 基于心—肠轴探讨肠源性尿毒素与心力衰竭的联系

吴紫妍<sup>1</sup>, 邓炜媛<sup>1</sup>(综述), 范雅雯<sup>2</sup>, 张天奉<sup>1\*</sup>(审校)

(1. 广州中医药大学深圳医院心血管病科, 广东 深圳 518034; 2. 广州中医药大学深圳医院研究院, 广东 深圳 518034)

**【摘要】** 心力衰竭(heart failure, HF)是全球公共卫生领域的重大挑战,具有高发病率与高病死率的特征。尽管肾源性尿毒素(nephrotoxins, UTs)在HF进展中的作用已被证实,但肠源性尿毒素(gut-derived uremic toxins, GDUTs)与HF之间的关联仍不明确。GDUTs是肠道菌群与宿主共代谢产生的一类有害小分子,其典型代表为硫酸吲哚酚、对甲酚硫酸盐等蛋白结合型尿毒素。“心—肠轴”理论认为心血管疾病与肠道微生态失调密切相关,已有充分证据表明二者存在广泛关联。本文将从心—肠轴视角出发,系统探讨GDUTs与HF之间潜在的因果联系,并重点阐述几种主要GDUTs在HF发生发展中的作用机制。

**【关键词】** 心力衰竭;尿毒素;心—肠轴 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.02.016

**【中图分类号】** R541.62 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2026)02-0225-06

心力衰竭(heart failure, HF)是严峻的世界性公共健康挑战之一。HF是一种复杂的临床综合征,常作为众多心血管疾病的终末阶段出现,它是一种涉及多因素的全身性疾病。在心脏受损后,结构变化、电生理特性改变以及细胞和分子机制被激活,共同构成一个网络以维持生理功能。这些相互协调且复杂的变化过程会引起心脏容积负荷过重、交感神经兴奋性增强、血液循环重新分布,并引发不同靶器官出现相应的临床表现和症状,体现在肺淤血、体循环淤血及外周水肿等方面,主要表现为呼吸困难、乏力和液体潴留<sup>[1]</sup>。HF具有高病死率和住院率、低生活质量和功能等特征,并给医疗保健系统带来沉重负担<sup>[2]</sup>。当下的HF治疗手段存在较多局限性,尽管HF的治疗策略不断发展且逐渐完善,但其预后仍然较差,根据已有研究数据,其诊断后5年内的病死率25%~50%。并且随着当前社会人口老龄化的愈发加重,老年人HF的患病率及病死率将不断增加。因此,寻求一种更为有效的HF的防治方法及突破点是迫切需要的。已有多项临床试验表明,HF与慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)密切相关:心输出量下降致肾灌注不足,肾功能减退

又通过水钠潴留、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经激活反向加重心脏负荷<sup>[3-4]</sup>。“尿毒素”是连接双器官损伤的关键介质,体内尿毒素按来源可分为“肠源性”与“非肠源性”两大类:前者由肠道菌群代谢产生,经门静脉入血,在CKD时因肾清除下降而蓄积,即肠源性尿毒素(gut-derived uremic toxins, GDUTs);后者多为机体自身代谢废物,即尿毒症毒素(nephrotoxins, UTs),又称肾源性尿毒素。两类毒素均可通过激活核因子 $\kappa$ B(Nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)、诱导心肌细胞凋亡与纤维化、增加氧化应激等途径直接损伤心肌<sup>[5]</sup>,并加重内皮功能障碍、微循环缺血及全身炎症。然而,GDUTs(如吲哚硫酸、对甲酚硫酸)兼具“可调控”特性——其血浓度受膳食纤维、益生菌及口服吸附剂影响,为干预HF-CKD进展提供了独特靶点。与一般尿毒素相比,GDUTs在HF-CKD恶性循环中具有独特且可干预的优势。下文将聚焦GDUTs,解析其在HF中的具体作用及潜在干预策略。

## 1 心—肠轴

心—肠轴最早在21世纪初得到了广泛的关注和研究,其围绕肠道微生物群及其代谢产物与靶器官之间的相互作用及影响。随着心肠之间的联系得到更深入的研究,肠道微生物及其代谢产物在维持全身代谢稳态和器官生理功能方面发挥着重要作用。它们通过多种机制影响宿主的健康状态,例如调节能量代谢、免疫反应、肠道屏障功

[收稿日期] 2025-09-23

[基金项目] 深圳市福田区卫生科研项目(FTWS024)

[作者简介] 吴紫妍(1999-),女,广东梅州人,广州中医药大学深圳医院医学硕士研究生,从事中医药治疗心血管疾病诊治研究。

\*通信作者。E-mail: tianfeng\_zhang8977@163.com

能以及内分泌系统,同样在心血管疾病中也发挥着不容小觑的作用。心与胃肠的关系密切,近几年对于肠道菌群与HF之间的影响机制也在逐步解析。Pasini等<sup>[6]</sup>对比了HF患者与健康对照者粪便中的细菌和真菌,结果表明,相较于对照组,HF患者的肠道中被更多的病原菌定植。Forkosh等<sup>[7]</sup>认为肠道通透性(intestinal permeability, IP)增加是心血管疾病的危险因素,而肠道菌群代谢产物对IP起到决定性作用,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)起到维持肠道黏膜屏障的稳定性和完整性的作用,而三甲胺氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)则恰恰相反。研究<sup>[8]</sup>人员基于HF与肠道菌群之间的联系提出了“HF的肠道假说”,该理论认为HF患者的泵血功能受损导致机体灌注不足,肠道缺血缺氧后黏膜屏障受损导致肠道菌群失衡,即病原菌的过度生长和/或有益菌的减少加剧肠道屏障通透性受损,细菌或细菌产物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)易位进入体循环,导致全身炎症相关的心脏损伤,促进HF的进展<sup>[9]</sup>。相对应的HF患者的肠道菌群平衡也会受到影响,具体表现为肠道微生物群的组成、肠道功能、形态以及肠道屏障功能的改变,这种菌群平衡失调会导致肠道通透性增加,进而引发肠道细菌易位和循环内毒素水平升高,这些变化会加速全身炎症反应,而激活的炎性细胞因子进一步加速HF的进展<sup>[10]</sup>。可见, HF与肠道菌群失衡相互影响,互为因果。

具体而言,心力衰竭/肾损伤引起的系统性低灌注首先减少肠黏膜血供,导致缺氧再灌注与ROS爆发,磷酸化降解紧密连接蛋白,肠道屏障出现裂口;与此同时,益生菌数量下降,致病菌及毒素前体增多,肠道内SCFAs减少,黏液层变薄,屏障修复力进一步削弱。屏障破损后,LPS、吲哚硫酸(indoxyl sulfate, IS)、对甲酚硫酸(p-cresyl sulfate, PCS)等肠源性毒素穿过基底膜,经门静脉→肝脏→体循环移位,触发Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)/NF- $\kappa$ B通路,白细胞介素6(interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子大量释放,形成全身性炎症。炎症风暴反过来加剧心肌纤维化、肾小球硬化和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

二次激活,心输出量与肾血流再次下降,肠黏膜继续缺血,轴心循环由此封闭并逐级放大,详见图1。

持续的慢性炎症状态是HF的典型特征,研究<sup>[11]</sup>显示HF与肠道生态失调状态有关,体现为肠道微生物组成的改变和微生物多样性的丧失。其中肠道微生物多样性的变化,如拟杆菌门和肠球菌科等细菌的优势和双歧杆菌门和厚壁菌门的减少,是所谓的肠道生态失调的主要特征。而这种肠道生态失调与系统性炎症水平的增加密切相关,被认为是HF的发病机制之一<sup>[12]</sup>。随着人们越来越关注肠道微生物群在HF全身性炎症传播中发挥的潜在核心作用。因此,该综述将基于心-肠轴的众多研究,深挖、细挖肠道菌群与HF之间的相关性,为HF的防治开辟了新的治疗途径。

## 2 肠源性尿毒素

人类肠道菌群及其代谢产物,或与人体相互作用产生的肠道菌群-宿主共代谢物,对人体各大系统的生理功能有着显著影响。随着人体健康状况和肠道菌群的变化,肠道代谢物的种类和含量也会相应改变。这种变化使得肠道菌群代谢产物具有作为疾病诊断指标的巨大潜力<sup>[13]</sup>。肠道菌群失调和肠道屏障功能障碍导致的细菌易位和血液内毒素血症增加,是导致高危或心血管疾病患者死亡率增加的关键致病机制之一,同时也是治疗心血管疾病的重要靶点之一<sup>[14-17]</sup>。当肠道内环境被破坏,肠道菌群的有害代谢产物尿毒素产生及累积增加,加剧疾病的进展。GDUTs成分主要有以下几种:①硫酸吲哚酯由肠道微生物分解色氨酸产生,是一种典型的GDUT,与CKD、心血管疾病的进展及骨代谢紊乱的发生有关;②对甲酚硫酸酯同样由肠道微生物代谢产生,与IS类似,PCS也是一种肠源性尿毒症毒素,由肠道微生物分解酪氨酸产生,与慢性肾脏病和心血管疾病的风险增加有关;③TMAO由肠道微生物代谢含有胆碱、卵磷脂、L-肉碱的食物产生,是一种水溶性小分子毒素,与心血管事件的风险增加有关;④吲哚-3-乙酸(indole-3 acetic acid, IAA)由肠道微生物分解色氨酸产生,与炎症反应和氧化应激有关,是CKD患者病死率升高与心血管事件的重要预测因素。

上述肠源性尿毒素与蛋白结合后,相对分子质量较大,难以被目前临床上广泛应用的血液透析方法以清除,因此在终末期肾病(end-stage

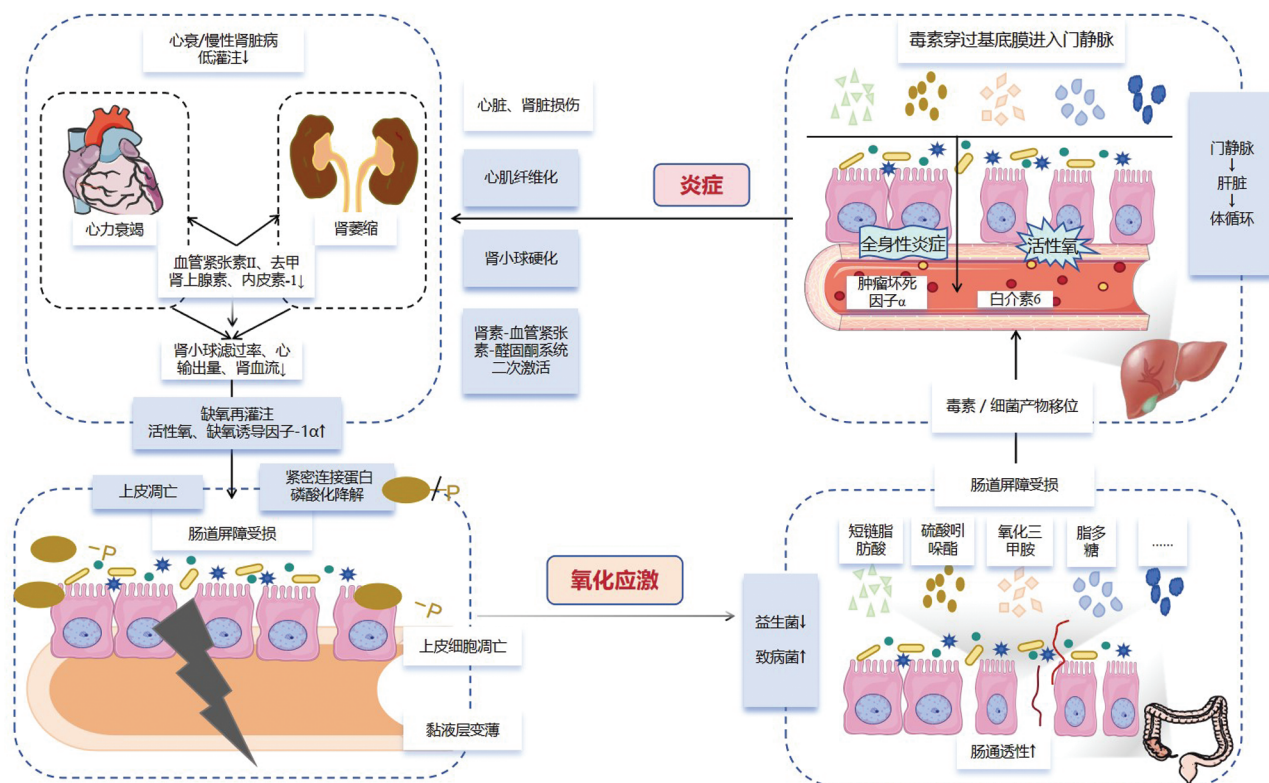


图1 心-肠轴与肠源性尿毒素的机制图

renal disease, ESRD) 治疗中带来重大挑战。此外, 尿毒素在体内蓄积, 还将通过多种机制影响肾脏和心血管健康, 加速CKD的进展, 并进一步增加患者的心血管风险。

**2.1 IS与HF** IS是一种重要的尿毒症溶质, 来源于膳食蛋白质中的色氨酸, 色氨酸在肠道菌群如肠杆菌的作用下转化为吲哚, 吲哚随后在肝脏中与硫酸结合形成IS。IS可通过炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等机制影响心脏功能及结构, 如IS进入循环后, 约90%与白蛋白结合, 游离部分(<10%)即可被心肌细胞通过有机阴离子转运蛋白1/3 (organic anion transporter 1/3, OAT1/3) 主动摄取, 触发“氧化-炎症-凋亡”级联, 通过激活p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)、p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶 (p42/p44 mitogen-activated protein kinase, p42/44MAPK)、NF- $\kappa$ B 等信号通路来调控细胞应激反应、炎症反应以及细胞凋亡, 驱动心肌细胞从功能抑制走向结构破坏, 加速慢性肾病相关心功能不全进展<sup>[18]</sup>。Kishimoto等<sup>[19]</sup>通过心肌细胞实验验证了IS可诱导肥厚和促纤维化信号促进左心室肥厚; Nakano等<sup>[20]</sup>的实验证明IS还可诱导人原代巨噬细胞的促炎激活并加速动脉粥样硬化从而促进心血管疾病的发展; 也有相

关研究<sup>[21-22]</sup>证实IS可能抑制巨噬细胞释放血小板活化因子, 并导致内皮功能障碍和氧化应激的发生。此外, IS还可在CKD或急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 患者中积累, 并导致肾脏和心脏功能障碍, Lv等<sup>[23]</sup>验证Klotho通过调节巨噬细胞来减轻IS诱导的肾损伤和HF。有研究<sup>[24]</sup>表明, IS可以通过影响内皮途径、动脉粥样硬化途径、心肌细胞肥大及纤维化、心电生理等途径导致心血管疾病的发生, 并可作为HF和其他心血管事件的预测因子之一。因此, IS可通过“内皮-炎症-纤维化”三重轴驱动心室重构, 临床队列已将其列为HF独立预测因子。后续可聚焦于靶向肠道产吲哚菌群、可通过口服AST-120或活性炭吸附IS, 以及激活Klotho通路拮抗下游氧化应激。

**2.2 TMAO与HF** 三甲胺 (trimethylamine, TMA) 是一种肠道菌群衍生代谢物, 来自富含磷脂酰胆碱的食物, 可以在肝脏中进一步转化为TMAO<sup>[25]</sup>。TMAO可在心脏、肾脏等组织积累, 参与激活血小板聚集、诱导炎症反应、降低胆固醇逆向转运等多种生化过程<sup>[26]</sup>。Tang等<sup>[27]</sup>的队列研究表明TMAO水平升高可预测CHF患者的长期死亡风险; 王丽曼等<sup>[28]</sup>将TMAO在HF患者中的作用机制分为参与心肌细胞肥大与纤维化以及通过参与缺血或梗死加剧HF两大方面。有研

究<sup>[29]</sup>表明, TMAO 还可通过 Smad3 信号通路以促进心肌纤维化和心肌细胞肥大。此外, TMAO 可影响心肌的能量代谢, 通过影响心肌细胞内丙酮酸和脂肪酸的氧化, 导致线粒体功能障碍, 最终促进慢性心室重构及 HF 的进展<sup>[30]</sup>。Wei 等<sup>[31]</sup>研究表明血浆 TMAO 水平升高引起的心血管死亡风险增加与其他潜在的混杂因素无关。一项关于 TMAO 对于 ESRD 心血管的损伤机制及治疗靶点的研究<sup>[32]</sup>中指出, ESRD 患者的肠道菌群及代谢产物明显改变, 促使肠源性尿毒症毒素 (TMAO、IS、IAA 等) 积累, 通过激活炎症反应以及抑制胆固醇逆向转运、增加清道夫受体表达等机制, 高水平的 TMAO 加速动脉粥样硬化, 增加 HF 的危险因素。因而可见 TMAO 可能在评估 HF 患者的诊断及预后中具有不容小觑的作用。综上, TMAO 通过“血小板-线粒体-Smad3”环路加速心肌肥厚与能量衰竭, 在干预措施上可选择通过限制膳食磷脂酰胆碱摄入, 运用靶向含黄素单加氧酶 3 (flavin-containing monooxygenase 3, FMO3) 抑制剂或益生菌重塑 TMA 生成菌群。

**2.3 IAA 与 HF** IAA 是肠道微生物经过色氨酸代谢的产物, 它能够增强肠上皮细胞紧密连接、促进抗炎因子表达, 从而改善肠道屏障功能。研究<sup>[33]</sup>显示, IAA 可通过激活芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) /3'-磷酸腺苷 5'-磷酸硫酸合成酶 2 (3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2, Paps2) /溶质载体家族 35 成员 b3 (solute linker carrier family 35 member b3, Slc35b3) 通路促进肠道黏蛋白硫酸化, 有助于维持肠道稳态。在高血压患者中, 肠道菌群失调常伴随粪便 IAA 水平显著降低, 提示 IAA 可能成为高血压治疗的潜在靶点, 其浓度降低可能与高血压早期 IAA 被大量消耗以拮抗内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 受体、激活血管内皮 AHR-核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 轴, 从而缓解氧化应激及钠潴留有关<sup>[34]</sup>。然而, 在 HF 阶段, 肠道淤血和低灌注损伤肠屏障, 导致菌群色氨酸代谢通路上调, 色氨酸 2, 3-双加氧酶/吲哚胺 2, 3-双加氧酶活性及产 IAA 菌基因表达增强, 进而引起血液 IAA 浓度回升<sup>[35]</sup>。因此, IAA 在 HF 患者中呈现升高趋势。作为肠源性尿毒症之一, IAA 与 TMAO 等毒素类似, 可能通过影响机体免疫与炎症状态参与 HF 进程<sup>[32]</sup>。目前关于 IAA 在 HF 中的作用机制研究尚少, 其在疾病进展中的具体角

色仍未明确。现有证据提示, IAA 在 HF 中表现“矛盾”: 一方面具有肠道保护作用, 另一方面其代谢蓄积可能产生有害影响。未来需通过 HF 专病队列研究, 进一步探索如何通过调控 AHR 信号通路进行干预。

**2.4 PCS 与 HF** PCS 同样来源于肠道菌群代谢色氨酸后产生的代谢产物, 高水平的 PCS 可能与心血管疾病的患病率增加相关, 并且会影响患者的预后。PCS 的增多诱导炎症因子的分泌增加, 加剧急性心脏损伤和慢性心脏重塑。一项关于蛋白结合 UTs 对 CKD 患者 HF 的预测价值的队列研究中指出, PCS 游离浓度升高与非透析 CKD 患者 HF 事件风险增加具有独立相关性<sup>[36]</sup>。PCS 可增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生和诱导并激活心肌细胞中氧化酶活性, 使心肌细胞内处于氧化应激状态, 促进心肌细胞凋亡<sup>[37]</sup>。这些数据表明, PCS 可能加剧 CKD 的心血管发病率和病死率。Gryp 等<sup>[38]</sup>探讨 PCS 的肠道来源和促成细菌种类, 认为肠道微菌群可能成为在 CKD 早期阶段降低 PCS 水平及其毒性的靶点, 旨在减缓疾病的进展并减轻心血管负担。一项 Meta 分析<sup>[39]</sup>显示, 高水平的 PCS 和 IS 含量可能增加 CKD 患者的死亡率, 其中 PCS 还与心血管事件风险增加相关, 可见, PCS 可导致 CKD 患者的心血管疾病的发病率和病死率增加。此外, 相关研究<sup>[40-41]</sup>显示, IS 和 PCS 可能抑制巨噬细胞释放血小板活化因子, 并导致内皮功能障碍和氧化应激, 从而导致 HF 的发生发展。肠源性尿毒症 PCS 与 HF 之间存在明确的联系, 其可能通过多种机制参与 HF 的发生发展, 包括促进血管内皮损伤、增加炎症反应等。PCS 通过“ROS-凋亡-内皮”轴加重急/慢性心脏损伤, 因此, 控制和降低 PCS 水平可能对预防和治疗 HF 具有重要意义。我们可以着力于肠道产 PCS 菌根除、口服吸附剂的研究, 或 Nrf2 激活剂拮抗抗氧化应激。

综上所述, IS、TMAO、PCS、IAA 均共用“肠道-转运体-心肌信号”致病轴, 在 HF 中共享“炎症-纤维化”核心路径, 却又各自主导不同环节: TMAO 侧重心肌能量与血小板聚集, IS 和 PCS 协同驱动高凝与心室重构, IAA 则呈屏障保护-促炎双态。证据金字塔显示, TMAO 拥有最完整的剂量-反应链和干预管线, 是当前最“关键”的可转化靶点; IS 与 PCS 因协同放大血栓风险, 在急性失代偿期同样不容忽视; IAA 证据较少, 需进一步实验验证。IS、TMAO、PCS 可纳

入现有HF风险评分,用于早期识别高危人群。未来应放弃单毒素思维,构建“多毒素加权+菌-宿主轴”整合模型,借精准调控菌群代谢为HF预防提供新杠杆。

### 3 结 论

GDUTS可能通过直接心肌毒性、内皮功能障碍、炎症和纤维化等机制,显著影响HF的进展和预后,肠源性尿毒素对HF的影响已从“单因子观察”步入“网络整合”阶段。构建“机制-证据-干预”三维地图,将助力下一阶段的多中心、随机、对照试验,最终把“菌群-毒素”靶点转化为HF的一级与二级预防实践。未来可聚焦于三维转化:第一,基础研究转向临床研究,用类器官-队列整合模型锁定菌源基因-代谢-心功能因果链;第二,启动多中心随机对照试验进行临床确证,验证毒素标志物风险分层效能及“膳食-菌群-药物”干预的硬终点获益;第三,将研究成果转化落地,推进低毒工程菌移植、FMO3抑制剂与靶向吸附剂三联方案。加速“机制证据→临床验证→指南纳入”闭环,把“菌群-毒素”靶点变成心力衰竭防治常规;解析GDUTS代谢毒性,调控肠源性尿毒素生成与清除,为HF患者的治疗及预后提供新的策略。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275.
- [2] Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, et al. Global public health burden of heart failure: An updated review[J]. *Card Fail Rev*, 2023,9:e11.
- [3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021,42(36):3599-3726.
- [4] Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, et al. Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2988.
- [5] Lu C, Wu L, Tang MY, et al. Indoxyl sulfate in atherosclerosis[J]. *Toxicol Lett*, 2023,383:204-212.
- [6] Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Failure*, 2016,4:220-227.
- [7] Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: New target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy[J]. *Open Heart*, 2019,6(1):e000993.
- [8] Nagatomo Y, Tang WH. Intersections between microbiome

and heart failure: Revisiting the gut hypothesis[J]. *J Card Fail*, 2015,21(12):973-980.

- [9] Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure[J]. *PLoS One*, 2017,12(3):e0174099.
- [10] 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:e002314.
- [11] Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, et al. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023,20(1):24-37.
- [12] Madan S, Mehra MR. The heart-gut microbiome axis in advanced heart failure[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020,39(9):891-893.
- [13] 韩睿盈,姜志深,高灿宇,等.常见肠道菌群代谢产物作为疾病诊断的指针的研究进展[J].*微生物学通报*,2021,48(11):4261-4274.
- [14] Violi F, Castellani V, Menichelli D, et al. Gut barrier dysfunction and endotoxaemia in heart failure: A dangerous connubium?[J]. *Am Heart J*, 2023,264:40-48.
- [15] 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.
- [16] Ahmad AF, Caparrós-Martin JA, Gray N, et al. Insights into the associations between the gut microbiome, its metabolites, and heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023,325(6):h1325-h1336.
- [17] Jing L, Zhang H, Xiang Q, et al. Role of trimethylamine N-oxide in heart failure[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024,25(7):240.
- [18] Cunha RSD, Azevedo CAB, Falconi CA, et al. The Interplay between uremic toxins and albumin, membrane transporters and drug interaction[J]. *Toxins (Basel)*, 2022,14(3):177.
- [19] Kishimoto H, Nakano T, Torisu K, et al. Indoxyl sulfate induces left ventricular hypertrophy via the AhR-FGF23-FGFR4 signaling pathway[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023,10:990422.
- [20] Nakano T, Katsuki S, Chen M, et al. Uremic toxin indoxyl sulfate promotes proinflammatory macrophage activation via the interplay of OATP2B1 and Dll4-notch signaling[J]. *Circulation*, 2019,139(1):78-96.
- [21] Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: New culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients[J]. *Toxins (Basel)*, 2014,6:665-678.
- [22] Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: A cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease[J]. *Arch Med Res*, 2014,45:309-317.
- [23] Lv J, Chen J, Wang M, et al. Klotho alleviates indoxyl sulfate-induced heart failure and kidney damage by promoting M2 macrophage polarization[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,

- 12(10):9139-9150.
- [24] 王铮,李香. 硫酸吡啶酚与心血管疾病相关性研究进展[J]. 中国心血管病研究,2023,21(3):203-207.
- [25] He S, Jiang H, Zhuo C, et al. Trimethylamine/trimethylamine-N-oxide as a key between diet and cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Toxicol*,2021,21(8):593-604.
- [26] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*,2011,472(7341):57-63.
- [27] 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: 1908-1914.
- [28] 王丽曼,陈艳,许丽丽,等. 血浆氧化三甲胺水平与心力衰竭相关性研究进展[J]. 医药导报,2024,43(03):414-418.
- [29] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*,2011,472(7341):57-63.
- [30] Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Lab Invest*,2019,99:346-357.
- [31] Wei H, Zhao M, Huang M, et al. FMO3-TMAO axis modulates the clinical outcome in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction; Evidence from an Asian population[J]. *Front*,2022,16(2):295-305.
- [32] 任园,王佐元,薛骏. 肠源性尿毒素三甲胺-N-氧化物对终末期肾病心血管的损伤机制与治疗靶点探究[J]. 生物医学工程学杂志,2022,39(4):848-852.
- [33] Li M, Ding Y, Wei J, et al. Gut microbiota metabolite indole-3-acetic acid maintains intestinal epithelial homeostasis through mucin sulfation [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1) : 2377576.
- [34] 韩春明,左琨,王攀,等. 高血压患者肠道代谢产物吡啶乙酸与肠道菌群失调的关系[J]. 中国心血管病研究,2021,19(4):324-329.
- [35] 贾秋瑾,吕仕超,张军平. 慢性心力衰竭患者肠道菌群改变的系统评价[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(10):1006-1013.
- [36] Zwaenepoel B, De Backer T, Glorieux G, et al. Predictive value of protein-bound uremic toxins for heart failure in patients with chronic kidney disease [J]. *ESC Heart Fail*, 2024,11(1):466-474.
- [37] Han H, Zhu J, Zhu Z, et al. P-cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015,4:e001852.
- [38] Gryp T, Vanholder R, Vaneechoutte M, et al. P-cresyl sulfate [J]. *Toxins (Basel)*,2017,9(2):52.
- [39] Lin CJ, Wu V, Wu PC, et al. Meta-analysis of the associations of p-cresyl sulfate (PCS) and indoxyl sulfate (IS) with cardiovascular events and all-cause mortality in patients with chronic renal failure.[J] *PLoS One*,2015,10(7):e0132589.
- [40] 何燕燕,王利华. 硫酸吡啶酚在慢性肾脏病并发心血管疾病进展中的作用[J]. 临床肾脏病杂志,2024,24(2):136-142.
- [41] Wu PH, Lin YT, Chiu YW. et al. The relationship of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate with target cardiovascular proteins in hemodialysis patients[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):3786.

(本文编辑:王聪)