

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.04.018

引用格式:李 豫,卢 超,王运华,等.中医药通过调节肠道菌群防治心力衰竭的研究进展[J].巴楚医学,2024,7(4):124-128.

# 中医药通过调节肠道菌群防治心力衰竭的研究进展

李 豫<sup>1</sup> 卢 超<sup>1</sup> 王运华<sup>1</sup> 谭熊瑶<sup>2</sup> 张继红<sup>1</sup>

(1. 三峡大学附属第二人民医院 中西医结合心血管科, 湖北 宜昌 443000; 2. 三峡大学附属中医医院 心病科, 湖北 宜昌 443003)

**摘要:** 肠道菌群失调存在于心力衰竭(HF)的患者中, HF患者肠壁通透性增加, 肠道微生物群以及代谢物紊乱, 继而发生炎症反应促进 HF进一步加重。中医药可以通过调节肠道细菌代谢产物氧化三甲胺(TMAO)防治 HF。本文基于“心-肠轴”的经典理论, 结合现代医学知识, 探讨中医药通过调节肠道菌群防治 HF的研究现状及前景。

**关键词:** 肠道菌群; 心力衰竭; 中医治疗; 氧化三甲胺

中图分类号: R541.6+1

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)04-0124-05

## Research Progress on Prevention and Treatment of Heart Failure by Regulating Intestinal Flora with Traditional Chinese Medicine

Li Yu<sup>1</sup> Lu Chao<sup>1</sup> Wang Yunhua<sup>1</sup> Tan Xiongyao<sup>2</sup> Zhang Jihong<sup>1</sup>

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Cardiovascular, The Second People's Hospital Affiliated to China Three Gorges University, Yichang 443000, China; 2. Department of Cardiology, Yichang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yichang 443003, China)

**Abstract** Intestinal flora imbalance exists in patients with heart failure (HF). In HF patients, intestinal wall permeability increases, intestinal microbiota and metabolites are disturbed, and then inflammation occurs to further aggravate HF. Traditional Chinese medicine can prevent and treat HF by regulating intestinal bacterial metabolites (TMAO). Based on the classical theory of "heart and small intestine" and modern medical knowledge, this paper discusses the research status and prospect of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of chronic HF by regulating intestinal flora.

**Keywords** intestinal flora; heart failure (HF); traditional Chinese medicine treatment; trimethylamine oxide (TMAO)

心力衰竭(heart failure, HF)是心血管疾病发展的严重表现,其患病率和发病率在我国仍处于上升阶段,是亟待解决的临床疾病之一<sup>[1]</sup>。近年来,通过高通量基因测序和宏基因组分析,人们逐渐认识到肠道菌群失衡是 HF 的重要危险因素<sup>[2]</sup>。一项大型前瞻性队列研究显示<sup>[3]</sup>,氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是心肌梗死患者合并慢性心衰的重

要预测指标。

正常的肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门及变形菌门等构成<sup>[4-5]</sup>,其与人体的共生关系使其成为维持宿主健康的“隐形器官”<sup>[6]</sup>。健康的肠道菌群具有发酵食物、刺激免疫反应、保护机体不受病原体侵袭及抑制致病菌生长的作用。一旦肠道的稳态被破坏,会导致过敏、哮喘、肥胖及焦虑抑郁等一

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究计划优秀中青年人才项目(No: Z202284)

作者简介:李 豫,男,硕士在读,主要从事中西医结合心血管疾病的诊疗和研究。E-mail: hslly63620@126.com

通信作者:张继红,男,主任医师,主要从事中西医结合心血管疾病的诊疗和研究。E-mail: 2397075377@qq.com

系列疾病。肠道微生物的紊乱会加重心衰的慢性炎症状态,心衰导致血流灌注不足则会加重“肠漏”,进一步加剧肠道菌群紊乱。这种心脏与肠道菌群的双向联系被称为“心-肠轴”,肠道微生物的代谢物 TMAO 可能是连接“心-肠轴”的关键<sup>[7]</sup>。现就近年来中医药通过调节肠道菌群改善 HF 症状、提高心脏功能的相关研究总结如下。

## 1 肠道菌群概述

正常情况下,肠道菌群能够自我修复、与宿主共生,呈现出高度多样性、丰富度和稳定性。肠道稳态的维持对人体健康至关重要,由于受到生活方式、饮食习惯、生存环境、遗传因素、疾病及药物等的影响,肠道菌群存在很大的个体差异。得益于基因测序和代谢组学研究的进展,人们能够通过观察肠道菌群的构成及其代谢物的变化来分析宿主的健康状况。肠道微生物群在对肉碱、左旋肉碱的分解过程中,产生人体大部分的 TMAO,通过诱发血管内皮炎症、激活细胞信号通路、诱导心肌肥大及纤维化、促进泡沫细胞转化、抑制胆固醇逆向转运、促进血小板活化等一系列机制,直接或间接促进 HF 的演变<sup>[8-9]</sup>。

## 2 心衰患者的肠道微生态改变

### 2.1 肠道菌群变化

越来越多的证据表明 HF 患者的肠道微生物群发生了改变,主要表现在致病菌富集和益生菌的减少。与健康人相比,HF 患者的  $\alpha$  多样性下降,布劳特氏菌、科林斯氏菌、丹毒丝菌及瘤胃球菌显著减少<sup>[10]</sup>。与轻度 HF 患者相比,纽约心功能分级(New York heart association, NYHA) III、IV 级的重度 HF 患者粪便样本中厚壁菌门丰富度显著减少,变形菌门和放线菌门丰富度升高<sup>[11]</sup>。心衰患者的肠道菌群变化与年龄增长也有关联,与年轻的心衰患者相比,老年心衰患者的拟杆菌门、粪杆菌属、普拉梭菌和梭状芽孢杆菌比例减少,变形杆菌属、乳酸杆菌和唾液乳杆菌的数量增加<sup>[12]</sup>。在射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)保留的心衰患者的肠道菌群中,肠球菌、乳杆菌等会加重机体炎症反应的菌属增加,酪球菌、毛螺菌等与抗炎相关的菌属降低<sup>[13]</sup>。相较于 NYHA I-III 级的患者,心功能 III 级以上的患者毛螺菌科、疣微菌科及甲烷短杆菌相对更为丰富<sup>[14]</sup>。

### 2.2 心衰患者肠道屏障受损

肠道菌群、黏液层及上皮细胞共同构成了肠道屏障。HF 患者心输出量减少,血流灌注不足导致肠黏膜缺血、肠道通透性增加、肠壁增厚水肿及肠道屏障功能受损,黏附在肠道上皮的致病菌和念珠菌数量增加<sup>[15]</sup>,细菌和细菌的有害代谢物进入体循环。研究者在失代偿期 HF 患者血浆中亦观察到革兰氏阴性菌的胞壁成分<sup>[16]</sup>。TMAO 是肠道菌群的主要代谢物之一,机体摄入富含胆碱、肉碱的食物后,在肠道微生物的作用下形成三甲胺(trimethylamine, TMA),TMA 经门脉循环吸收进入肝脏,在黄素单加氧酶(flavin monooxygenase, FMO)的作用下生成 TMAO<sup>[17]</sup>。HF 患者肠道通透性增加,TMA 更多地被吸收进入血液,从而引起 TMAO 的生成增加。

升高的 TMAO 会促进氧化应激,损伤肠道内皮功能<sup>[18]</sup>。TMAO 还可通过抑制沉寂信息调节因子和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达,促进活性氧积累,激活血管内皮细胞中的核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),诱导炎症反应<sup>[19]</sup>。TMAO 亦可激活 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路,促进炎症因子表达,加重血管内皮炎症<sup>[20]</sup>。TMAO 增加小鼠 Toll 样受体 4(toll like receptor 4, TLR4)的表达,从而导致信号通路下游的核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)产生,激活 TLR4/NLRP3/转化生长因子- $\beta$  信号通路,最终导致严重的心脏纤维化<sup>[21]</sup>。应用 TMA 裂解酶抑制剂后,TMAO 水平下降,HF 小鼠的不良心室重构和左室肥大得到改善、纤维化程度降低、心功能障碍减轻<sup>[22]</sup>。TMAO 对 HF 具有预测价值,更高的 TMAO 水平意味着更高的心血管风险和更差的预后<sup>[23]</sup>。高水平的 TMAO 是 HF 发生的独立风险预测因子<sup>[24]</sup>,将 TMAO 与 B 型尿钠肽结合后,其对 HF 患者预后的预测作用增强<sup>[25-26]</sup>。

## 3 中医调治肠道菌群

### 3.1 针灸

研究发现<sup>[27-28]</sup>,心肌缺血再灌注损伤大鼠经电针干预后,损伤的肠道屏障功能被修复,失调的肠道菌群也被逆转,同时血浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 TMAO 含量明显降低,从而对大鼠的心脏起到保护作用。这说明针灸可以调节肠道菌群构成、增强肠道免疫屏障并

减轻炎症反应,从而改善心功能。在对高血压 I 级患者的太溪、人迎、太冲等穴位进行 6 周的电针治疗后,患者血压显著降低,同时改善了肠道内厚壁菌门与拟杆菌门的比例,调节了布劳特氏菌和志贺氏菌的结构<sup>[29]</sup>。电针干预高脂饮食喂养的肥胖大鼠后,不仅减少其脂肪堆积,且恢复其菌群失调、增强肠道免疫功能,进而下调影响胆固醇正常代谢的基因表达<sup>[30]</sup>。连续 24 天刺激动脉粥样硬化兔的内关、关元及足三里穴,结果发现动脉内壁斑块减少,同时也发现实验鼠肠道内韦荣球菌科及分支杆菌科菌群的丰富度被调节<sup>[31]</sup>。脑卒中合并便秘的患者接受 3 周“醒脑开窍”针刺治疗后,患者的便秘症状改善,血浆短链脂肪酸浓度升高,肠道菌群群落丰度和多样性提高<sup>[32]</sup>。给大鼠连续灸 40 天关元穴,结果发现白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 等促炎因子表达下降,抗炎细胞因子白细胞介素 10 升高,以乳酸杆菌为代表的肠道益生菌相对丰度增加,外周短链脂肪酸浓度升高<sup>[33]</sup>。

### 3.2 中草药

中草药含有多种活性成分,如膳食纤维、多酚及多糖等,口服后经小肠吸收,草药有效成分与细菌发生反应,这可能是中草药能够抑制病原体的肠道定植、促进益生菌生长、增强机体免疫、抑制炎症反应并维持健康的肠道稳态的原因。近年来,许多研究发现中草药通过调节肠道菌群防治 HF。

#### 3.2.1 中成药

盐酸小檗碱片清热燥湿、抗炎抑菌疗效优良,可以通过抑制 TMAO 的产生,从而抑制动脉硬化斑块形成<sup>[34]</sup>。生脉饮益气养阴,用于气阴两虚的心悸及贫血等的治疗,给心肌肥大的大鼠造模前 1 周予以生脉饮灌胃,发现其肠道菌群构成优化,LVEF 增加,心功能增强,且在预防心肌肥大方面有效<sup>[35]</sup>。芪苈强心胶囊益气温阳、活血利水,广泛应用于高血压、冠心病、HF 阳虚络瘀证。最新研究发现,它可以逆转 HF 大鼠的菌群失调、恢复其肠道屏障功能、抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的表达,改善心功能<sup>[36]</sup>。参附注射液回阳救逆,益气固脱,对休克、惊悸功效卓著,脂多糖诱导的感染性休克家兔应用参附注射液后,心脏损伤减轻,平均动脉压回升,缓解了脂多糖导致的心脏异常能量代谢<sup>[37]</sup>。鹿红颗粒益气健脾、活血利水,用于心脏重构的辅助治疗,可显著降低血清肌酸激酶水平及心脏纤维化程度,调整菌群构成并降低肠道通透性<sup>[38]</sup>。

#### 3.2.2 中药汤剂

保元汤健脾补肺,温阳益肾,临床用于 HF 患者的治疗,保元汤灌胃的 HF 大鼠可以提高拟杆菌门和

厚壁菌门比例,逆转由肠道代谢物诱导的心脏肥大和炎症因子表达<sup>[39]</sup>。人参定志汤养心益气,豁痰安神,适用于心慌惊悸、怔忡及失眠的人群,经人参定志汤灌胃的大鼠 LVEF 明显升高,心功能显著改善,抑制心肌胶原酶的过度沉积,减轻炎症反应,改善肠道菌群失衡<sup>[40]</sup>。化浊祛湿通心方健脾祛湿、解郁活血,通过调理脾胃治疗心脏疾病,心肌梗死大鼠经化浊祛湿通心方治疗 30 天后,LVEF 值明显提高、心肌梗死面积显著减少,同时肠道益生菌数量大幅度增加,并可通过影响精氨酸-脯氨酸途径发挥抗炎、抗凝及增强心功能的作用<sup>[41]</sup>。养心通脉方益气养阴、活血化痰,可用于治疗气虚血瘀型冠心病患者,冠状动脉粥样硬化患者服用此方后,肠道乳酸菌及双歧杆菌数量增多,大肠杆菌及真菌数量减少<sup>[42]</sup>。清心解瘀方益气活血、化浊解毒,用于不稳定性心绞痛及 HF 等的治疗,可显著改善冠心病患者脂质代谢及甘油磷脂代谢通路,而在动物实验也进一步证实,清心解瘀方发挥抗动脉粥样硬化的作用与重塑肠道菌群有关<sup>[43]</sup>。

### 3.3 单味单药

女贞子滋补肝肾、益气养血,具有强心、扩血管及抗菌作用。研究发现,女贞子可调节衰老大鼠的肠道菌群、降低 FMO 和 TMAO 水平,从而达到抑制氧化应激和炎症反应<sup>[44]</sup>。绞股蓝养心健脾、清热解毒,降糖、降脂及抗血小板聚集的效果卓越,研究表明它可以增加大鼠肠道微生物丰富度及多样性,增加短链脂肪酸浓度,降低胆碱及 TMAO 的浓度,从而影响脂质代谢,防治动脉粥样硬化<sup>[45-46]</sup>。天麻平肝熄风,化痰通络,广泛应用于高血压及中风等疾病。实验表明<sup>[47]</sup>,它可以逆转肠道屏障损伤,重塑肠道细菌多样性,从而改善与肠道微生物相关的动脉粥样硬化。另外,研究发现<sup>[48]</sup>,白藜芦醇、虎杖、决明子等可通过重塑肠道菌群,调控菌群代谢物,减轻炎症反应,改善内皮功能,对心脏产生益处。陈皮理气健脾,现代研究证实能够调节胃肠运动、保肝利胆、抑菌,其水提物可以通过预防氧化损伤,抑制 NF- $\kappa$ B/MAPK 通路的激活,预防 TMAO 诱导的血管炎症<sup>[49]</sup>。红曲、黄芩、灵芝等富含多酚,可通过调节肠道菌群,下调 TMAO 等有害代谢物、改善肠道屏障受损、减轻炎症及氧化应激,对 HF 的防治起到积极作用<sup>[50]</sup>。

## 4 小结和展望

稳定的肠道微生态对维持宿主健康具有重要意义。肠道藕联内外,这与中医学的整体观念不谋而合。在整个“心-肠轴”中,肠道菌群是心脏与肠道联

系起来的关键节点。大量研究证实,中医药可以通过调节肠道菌群和下调 TMAO 从而达到防治 HF 的作用。而中医学在藏象理论、一体化的世界观指导下,秉持因人制宜、单人单方的治疗理念,在调节肠道菌群方面极具医疗前景。深入探索肠道菌群与 HF 的关系,一方面,充分发挥中医诊疗特色,有望降低 HF 患者再住院率和死亡率;另一方面,积极探索心血管疾病与肠道菌群的联系,为“温阳化痰利水”的 HF 治疗原则提供坚实的理论依据。

#### 参考文献:

- [1] 胡盛寿,王增武.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600.
- [2] Zhang J L, Zhu P N, Li S Y, et al. From heart failure and kidney dysfunction to cardiorenal syndrome: TMAO may be a bridge [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1291922.
- [3] Zhou X, Jin M C, Liu L, et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(1): 188-193.
- [4] 陈宁宁,郝宁,丁晓彤,等. 肠道菌群及其代谢产物靶向治疗心力衰竭的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(7): 1679-1684.
- [5] 洪于兴,宁美,颜习武,等. 中医药干预肠道菌群防治高血压合并认知障碍的探讨[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1): 140-144.
- [6] 边甜甜,司昕蕾,牛江涛,等. 脾气虚证与肠道菌群的相关性及健脾益气中药对肠道菌群的调节作用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(5): 212-217.
- [7] Zhang Y X, Wang Y, Ke B B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Transl Res*, 2021, 228: 109-125.
- [8] Wang B Y, Qiu J, Lian J F, et al. Gut metabolite trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis: from mechanism to therapy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 723886.
- [9] Dai L, Massy Z A, Stenvinkel P, et al. The association between TMAO, CMPF, and clinical outcomes in advanced chronic kidney disease: results from the European QUALity (EQUAL) Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116(6): 1842-1851.
- [10] Saxami G, Kerezoudi E N, Eliopoulos C, et al. The gut-organ axis within the human body: gut dysbiosis and the role of prebiotics[J]. *Life*, 2023, 13(10): 2023.
- [11] Sun W J, Du D B, Fu T Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with severe chronic heart failure [J]. *Front Microbiol*, 2022, 12: 813289.
- [12] Modrego J, Ortega-Hernández A, Goirigolzarri J, et al. Gut microbiota and derived short-chain fatty acids are linked to evolution of heart failure patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13892.
- [13] Huang Z Y, Mei X F, Jiang Y F, et al. Gut microbiota in heart failure patients with preserved ejection fraction (GUMPTION study)[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 803744.
- [14] Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M, et al. Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(9): 880-890.
- [15] 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.
- [16] Niebauer J, Volk H D, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 1999, 353(9167): 1838-1842.
- [17] 吕仕超,贾秋瑾,张晓囡,等. 中医药治疗慢性心衰的新靶标:肠道微生态[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(11): 1387-1391.
- [18] 尹洪刚. 肠道微生物在有氧运动改善肥胖大鼠血管内皮功能障碍中的作用研究[D]. 上海:上海体育学院, 2022.
- [19] Zhou S, Xue J M, Shan J B, et al. Gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide promotes atherosclerosis-associated inflammation responses by indirect ROS stimulation and signaling involving AMPK and SIRT1 [J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3338.
- [20] Seldin M M, Meng Y H, Qi H X, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002767.
- [21] Li Z H, Wu Z Y, Yan J Y, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3): 346-357.
- [22] Organ C L, Li Z, Sharp T E 3rd, et al. Nonlethal inhibition of gut microbial trimethylamine N-oxide production improves cardiac function and remodeling in a murine model of heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(10): e016223.
- [23] Li X X, Fan Z J, Cui J, et al. Trimethylamine N-oxide in heart failure: a meta-analysis of prognostic value[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 817396.
- [24] 尹红伟,赵林丹,闫玉婷,等. 氧化三甲胺与心力衰竭

- 的研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2022, 6(3): 242-246.
- [25] 丘伟达, 肖小菊, 夏爽, 等. 血浆 TMAO 联合 NT-proBNP 对于缺血性心力衰竭患者预后及住院时长的预测价值[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(7): 684-689.
- [26] 刘光艳, 张大武, 马晓昌. 中成药干预慢性心力衰竭的临床研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2021, 5(4): 270-274.
- [27] Bai H, Gu R J, Chen L Y, et al. Electroacupuncture interventions alleviates myocardial ischemia reperfusion injury through regulating gut microbiota in rats[J]. *Microvasc Res*, 2021, 138: 104235.
- [28] 许果. 电针心经对心肌缺血模型大鼠小肠肠道菌群及其代谢产物和血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响[D]. 安徽: 安徽中医药大学, 2020.
- [29] Wang J M, Yang M X, Wu Q F, et al. Improvement of intestinal flora: accompany with the antihypertensive effect of electroacupuncture on stage 1 hypertension[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 7.
- [30] Xia X W, Xie Y, Gong Y J, et al. Electroacupuncture promoted intestinal defensins and rescued the dysbiotic cecal microbiota of high-fat diet-induced obese mice[J]. *Life Sci*, 2022, 309: 120961.
- [31] 沈宇平, 陈以国, 成泽东, 等. 基于 16S rRNA 技术研究电针对动脉粥样硬化兔动脉斑块及肠道菌群科水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1659-1662.
- [32] 李桂平, 张杰, 刘佳琳, 等. 针刺对卒中后便秘患者临床症状及肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 416-418.
- [33] Ouyang X L, Duan H R, Jin Q, et al. Moxibustion may delay the aging process of Wistar rats by regulating intestinal microbiota[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112147.
- [34] Ma S R, Tong Q, Lin Y, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamine-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 207.
- [35] Ming S T, Kan M, Liu L, et al. Protective effect of Shengmaiyin in myocardial hypertrophy-induced rats: a genomic analysis by 16S rDNA[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 3188292.
- [36] Lu Y D, Xiang M, Xin L Y, et al. Qiliqiangxin modulates the gut microbiota and NLRP3 inflammasome to protect against ventricular remodeling in heart failure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 905424.
- [37] Liu X, Liu R Z, Dai Z F, et al. Effect of Shenfu injection on lipopolysaccharide (LPS)-induced septic shock in rabbits[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 234: 36-43.
- [38] 杨天舒, 瞿惠燕, 戎靖枫, 等. 鹿红颗粒对心肌缺血再灌注损伤大鼠肠道菌群的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 418-422.
- [39] Du Z Y, Wang J L, Lu Y Y, et al. The cardiac protection of Baoyuan Decoction via gut-heart axis metabolic pathway[J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153322.
- [40] Wang J Y, Chen P W, Cao Q Y, et al. Traditional Chinese medicine ginseng Dingzhi Decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9205908.
- [41] 张云, 刘咏梅, 刘宗莲, 等. 化浊祛湿通心方对心肌梗死大鼠肠道菌群的调节及功能基因预测[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2813-2817.
- [42] 张敏, 白永胜. 养心通脉方联合阿司匹林肠溶片治疗气虚血瘀型冠心病患者的临床疗效及对肠道菌群的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(13): 92-95.
- [43] 王安璐. 清心解瘀方重塑肠道菌群调节动脉粥样硬化脂质代谢作用及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [44] Li L, Chen B B, Zhu R Y, et al. Fructus Ligustri Lucidi preserves bone quality through the regulation of gut microbiota diversity, oxidative stress, TMAO and Sirt6 levels in aging mice[J]. *Aging*, 2019, 11(21): 9348-9368.
- [45] Li S W, Wang Y N, Dun W P, et al. Effect of polysaccharide extracted from *Gynostemma pentaphyllum* on the body weight and gut microbiota of mice[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 916425.
- [46] Zhang Q, Guo X M, Xie C, et al. Unraveling the metabolic pathway of choline-TMA-TMAO: effects of gypenosides and implications for the therapy of TMAO related diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105884.
- [47] Liu F Y, Wen J, Hou J, et al. Gastrodia remodels intestinal microflora to suppress inflammation in mice with early atherosclerosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107758.
- [48] Man A W C, Li H G, Xia N. Resveratrol and the interaction between gut microbiota and arterial remodelling[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 119.
- [49] Yang G L, Lin C C, Yang Y W, et al. Nobiletin prevents trimethylamine oxide-induced vascular inflammation via inhibition of the NF- $\kappa$ B/MAPK pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(22): 6169-6176.
- [50] Zhang X F, Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 1528-1540.