

# 心力衰竭中的肠道菌群 及相关干预措施

陈安天，张健\*，张宇辉\*  
北京协和医学院 中国医学科学院 阜外医院 国家心血管病中心



Chen, An-Tian, Jian Zhang, and Yuhui Zhang. 2023. “Gut Microbiota in Heart Failure and Related Interventions.”  
*iMeta* e125. <https://doi.org/10.1002/imt2.125>

# 亮点

- **心力衰竭** (Heart failure, HF) 与**肠道菌群**息息相关, 但有关心力衰竭的**肠道假说**的深入讨论较少。
- 我们回顾了肠道菌群**代谢产物**的变化是如何导致心力衰竭的并讨论了可能的潜在机制。
- 我们还回顾了心力衰竭中针对肠道菌群的潜在**干预措施**, 包括饮食干预、益生菌治疗、粪便菌群移植、抗生素治疗等方法。

# 引言—心衰流行病学及概念

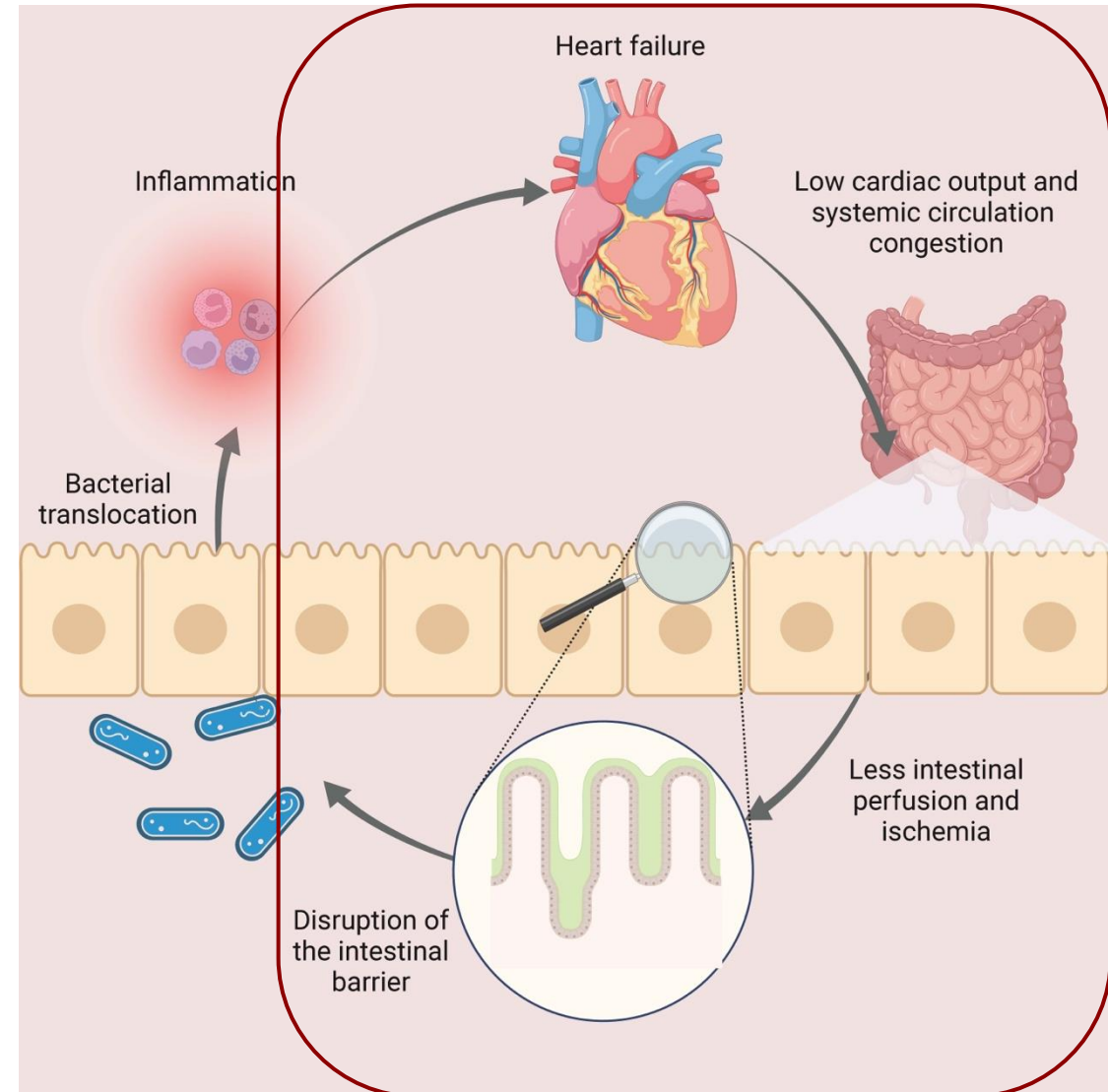
- 全球范围内约有**6430万**心力衰竭（heart failure）患者，发达国家心力衰竭患者占到成年人口的1%~2%。
- 2022年美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心力衰竭协会 (AHA/ACC/HFSA) 指南指出：“心力衰竭是一种复杂的临床综合征，其症状和体征是由任何**结构或功能损害引起的心室充盈或射血功能减退**导致的”，同时**心肌病或结构性心脏病的无症状阶段**也被认为有心力衰竭或前心力衰竭的风险。

# 引言—肠道假说

- 时间上：不晚于1997年
- 内容：慢性心力衰竭（CHF）会导致肠道**通透性增加**，从而导致**菌群移位**和**内毒素的释放**，引发心力衰竭患者的炎症反应。
- 代谢产物**氧化三甲胺（TMAO）**和**短链脂肪酸（SCFA）**在心力衰竭中发挥着重要作用。
- 其他物质如**N, N, N-三甲基-5-氨基戊酸（TMAVA）**和**苯乙酰谷氨酰胺（PAGln）**也会导致心力衰竭。
- 本综述旨在简要介绍“**心力衰竭的肠道假说**”、**肠道菌群在心力衰竭中的作用**以及**相关干预措施**。

# 心力衰竭的肠道假说和肠道屏障损伤

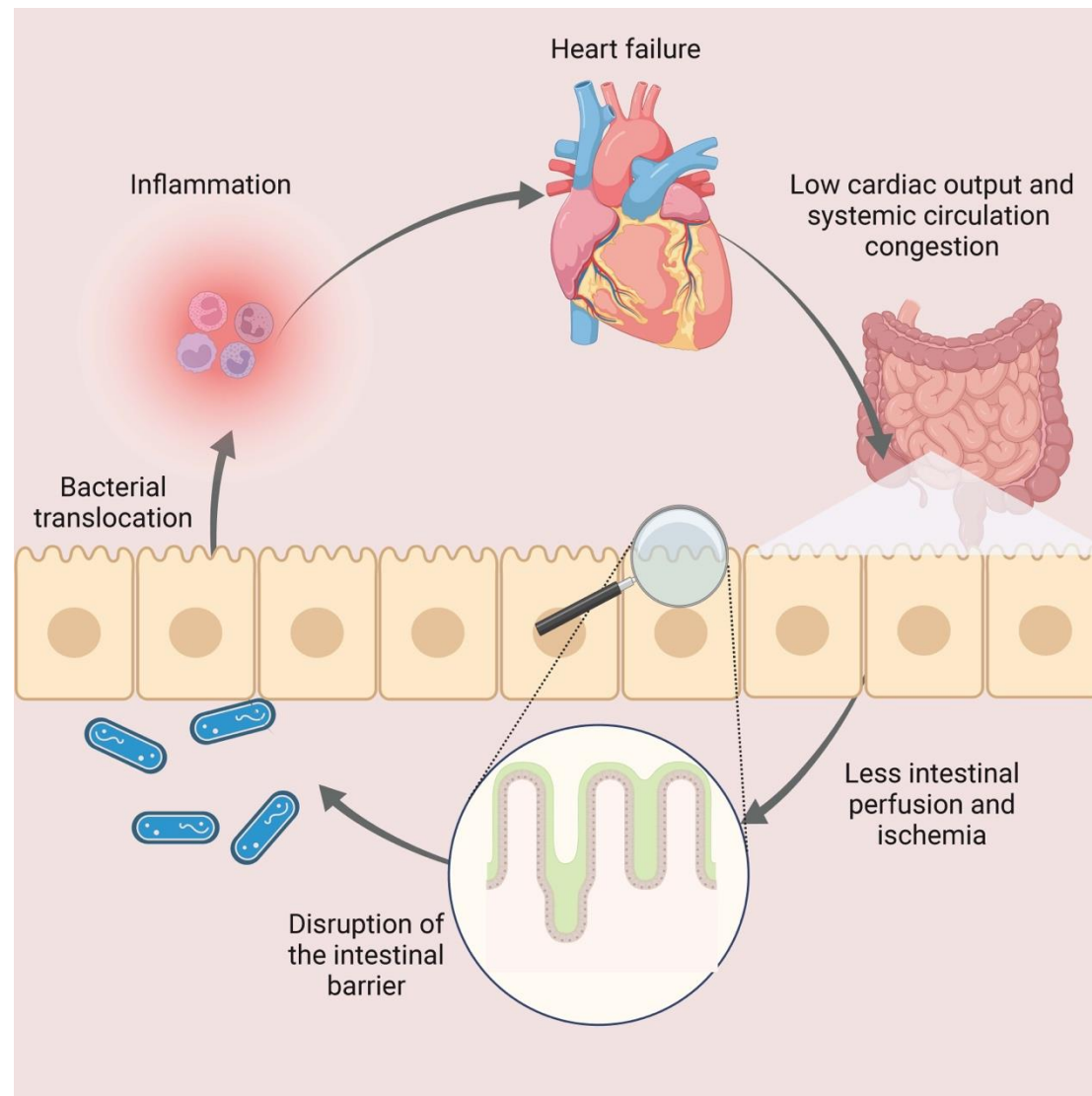
- **心输出量降低和体循环充血导致肠道灌注减少，引起缺血和肠道屏障受损。**
- 肠道缺血会产生透壁性坏死、可逆性粘膜损伤等一系列**病理变化**。



# 心力衰竭的肠道假说和肠道屏障损伤

- 1997 年提出假设： CHF 时**肠系膜静脉充血**导致**肠道通透性增加**，导致**细菌移位**和**内毒素释放**，从而恶化炎症。
- 1999得到**证实**
- 肠道菌群的**代谢产物**也对心力衰竭产生影响。

**完善的肠道假设：**心力衰竭时的充血会导致**肠道通透性增加**，进而引起**细菌移位**和**炎症**，而肠道菌群的改变会通过代谢产物（主要是TMAO、SFCA）加剧心力衰竭，从而形成**恶性循环**。



# 肠道菌群组成的变化

- 研究表明，心力衰竭患者和健康对照者的肠道菌群**组成不同**。
- 拟杆菌/普雷沃氏菌、直肠真杆菌和普拉梭杆菌在心力衰竭患者中更为常见，而其他细菌，如红蠕科、丹毒菌科和瘤胃球菌科则有所减少。
- 心力衰竭患者肠道菌群的**多样性**也会**降低**。

	Increase	Decrease
Phylum	—	<i>Firmicutes</i>
Family	<i>Enterococcaceae</i>	<i>Lachnospiraceae, Ruminococcaceae</i>
Genus	<i>Bacteroides/Prevotellain, Campylobacter, Shigella, Salmonella, Prevotella, Hungatella, Succinlasticum Enterococcus, Synergistete, Lactobacillus</i>	<i>Blautia, Collinsella, uncl. Erysipelotrichaceae, uncl. Ruminococcaceae, Faecalibacterium, Ruminococcaceae UCG-004, Ruminococcaceae UCG-002, Lachnospiraceae FCS020 group, Butyricoccus, Sutterella, Lachnospira, Ruminiclostridium</i>
Species	<i>Eubacterium rectale<sup>a</sup>, Fusobacterium prausnitzii, Yersinia enterocolitic</i>	<i>Eubacterium rectale<sup>a</sup>, Dorealongicatena</i>
Fungi	<i>Candida, Candida species</i>	—

Abbreviation: uncl., unclassified.

<sup>a</sup>*Eubacterium rectale* is found to increase in HF patients by Sandek et al., while it is also reported to decrease by Kamo et al.

# 肠道菌群组成的变化—增加

● 拟杆菌/普雷沃氏菌、直肠真杆菌、普拉梭杆菌、弯曲杆菌、念珠菌、沙门氏菌、志贺氏菌、小肠结肠炎耶尔森菌和念珠菌，在CHF患者中**更为常见**。

● **NYHA III至IV级**患者的念珠菌、弯曲杆菌、志贺氏菌及沙门氏菌**高于NYHA I至II级**的CHF患者，而两组之间的小肠结肠炎耶尔森氏菌数目相似。

Source	Time	Sample size <sup>a</sup>	Microbiota	Results	Other
Sandek et al. [28]	2007	22 CHF and 22 controls	<i>Bacteroides/Prevotellain</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , and <i>Fusobacterium prausnitzii</i>	Increase	Bacteria were adherent to the mucosa more often
Sandek et al. [34]	2014	21 CHF and 17 control	Both anaerobic and aerobic bacteria	Similar	Bacteria were restricted to the juxtamucosal zone more often
Pasini et al. [35]	2016	60 CHF (NYHA I-II 30, III-IV 30) and 20 controls	Pathogenic bacteria and <i>Candida</i> such as <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , and <i>Candida</i> species	Increase	Abundancy was different between two NYHA groups
Luedde et al. [36]	2017	20 HFref and 20 controls	<i>Blautia</i> , <i>Collinsella</i> , uncl. <i>Erysipelotrichaceae</i> and uncl. <i>Ruminococcaceae</i> .	Decrease	Diversity decreased
Kamo et al. [37]	2017	12 HF and 12 controls (age-matched)	<i>Eubacterium rectale</i> and <i>Dorea longicatena</i>	Decrease	Older HF patients have less <i>Bacteroidetes</i> and more <i>Proteobacteria</i>
Kummen et al. [38]	2018	84 stable HFref (40 discovery, and 44 validation (NYHA II-IV) and 266 controls	Genus <i>Prevotella</i> , <i>Hungatella</i> and <i>Succinlasticum</i> <i>Lachnospiraceae</i> family, <sup>b</sup> <i>Rumminococcaceae</i> <i>Faecalibacterium</i> and <i>Bifidobacteriaceae</i> <i>Bifidobacterium</i>	Increase Decrease	Bacterial richness decreases in HF patients after adjustment
Sun et al. [39]	2021	29 Severe CHF (NYHA III-IV) and 30 controls	<i>Enterococcus</i> and <i>Enterococcaceae</i> Phylum <i>Firmicutes</i> , genera <i>Ruminococcaceae</i> UCG-002, <i>Ruminococcaceae</i> UCG-004, <i>Lachnospiraceae</i> FCS020 group	Increase Decrease	Lower bacterial richness in chronic HF patients. Remarkable decrease in bacteria generating SCFAs. Increased production of lactic acid.
Huang et al. [40]	2021	30 HFpEF and 30 controls	Phylum <i>Synergistetes</i> , genus <i>Enterococcus</i> and <i>Lactobacillus</i> Genus <i>Butyricoccus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Lachnospira</i> , and <i>Ruminiclostridium</i>	Increase Decrease	Increase of microbiota linked with inflammation and decrease of microbiota linked with anti-inflammatory effects

Abbreviations: CHF, chronic heart failure; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFref, heart failure with reduced ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

<sup>a</sup>Only includes samples used to identify microbiota changes.

<sup>b</sup>Includes *Anaerostipes*, *Blautia*, *Coprococcus* (3), *Fusicatenibacter*, *Lachnospiraceae* FCS020, NCS2004, ND3007, and *Pseudobutyrvibrio*.

# 肠道菌群组成的变化—减少

- 心力衰竭患者中红螬菌科、丹毒丝菌科和瘤胃菌科、布劳特氏菌属、柯林斯菌属、未分类的丹毒科和未分类的瘤胃球菌科、直肠真杆菌、长链多菌、毛螺菌科、双歧杆菌科双歧杆菌**较少**。
- 与**老年**心力衰竭患者相比，**年轻**患者中拟杆菌门的丰度较高，而变形菌的丰度较低。
- 心力衰竭组**产生短链脂肪酸的细菌**也有所减少。

Source	Time	Sample size <sup>a</sup>	Microbiota	Results	Other
Sandek et al. [28]	2007	22 CHF and 22 controls	<i>Bacteroides/Prevotellain</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , and <i>Fusobacterium prausnitzii</i>	Increase	Bacteria were adherent to the mucosa more often
Sandek et al. [34]	2014	21 CHF and 17 control	Both anaerobic and aerobic bacteria	Similar	Bacteria were restricted to the juxtamucosal zone more often
Pasini et al. [35]	2016	60 CHF (NYHA I-II 30, III-IV 30) and 20 controls	Pathogenic bacteria and <i>Candida</i> such as <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , and <i>Candida</i> species	Increase	Abundancy was different between two NYHA groups
Luedde et al. [36]	2017	20 HFREF and 20 controls	<i>Blautia</i> , <i>Collinsella</i> , uncl. <i>Erysipelotrichaceae</i> and uncl. <i>Ruminococcaceae</i> .	Decrease	Diversity decreased
Kamo et al. [37]	2017	12 HF and 12 controls (age-matched)	<i>Eubacterium rectale</i> and <i>Dorea longicatena</i>	Decrease	Older HF patients have less <i>Bacteroidetes</i> and more <i>Proteobacteria</i>
Kummen et al. [38]	2018	84 stable HFREF (40 discovery, and 44 validation (NYHA II-IV) and 266 controls	Genus <i>Prevotella</i> , <i>Hungatella</i> and <i>Succinclasticum</i> <i>Lachnospiraceae</i> family, <sup>b</sup> <i>Rumminococaceae</i> <i>Faecalibacterium</i> and <i>Bifidobacteriaceae</i> <i>Bifidobacterium</i>	Increase Decrease	Bacterial richness decreases in HF patients after adjustment
Sun et al. [39]	2021	29 Severe CHF (NYHA III-IV) and 30 controls	<i>Enterococcus</i> and <i>Enterococcaceae</i> Phylum <i>Firmicutes</i> , genera <i>Ruminococcaceae</i> UCG-002, <i>Ruminococcaceae</i> UCG-004, <i>Lachnospiraceae</i> FCS020 group	Increase Decrease	Lower bacterial richness in chronic HF patients. Remarkable decrease in bacteria generating SCFAs. Increased production of lactic acid.
Huang et al. [40]	2021	30 HFpEF and 30 controls	Phylum <i>Synergistetes</i> , genus <i>Enterococcus</i> and <i>Lactobacillus</i> Genus <i>Butyrivicoccus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Lachnospira</i> , and <i>Ruminiclostridium</i>	Increase Decrease	Increase of microbiota linked with inflammation and decrease of microbiota linked with anti-inflammatory effects

Abbreviations: CHF, chronic heart failure; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

<sup>a</sup>Only includes samples used to identify microbiota changes.

<sup>b</sup>Includes *Anaerostipes*, *Blautia*, *Coprococcus* (3), *Fusicatenibacter*, *Lachnospiraceae* FCS020, NCS2004, ND3007, and *Pseudobutyrvibrio*.

# 导致心力衰竭的代谢产物变化—TMAO

## TMAO通过各种复杂的相互作用促进心力衰竭的发生

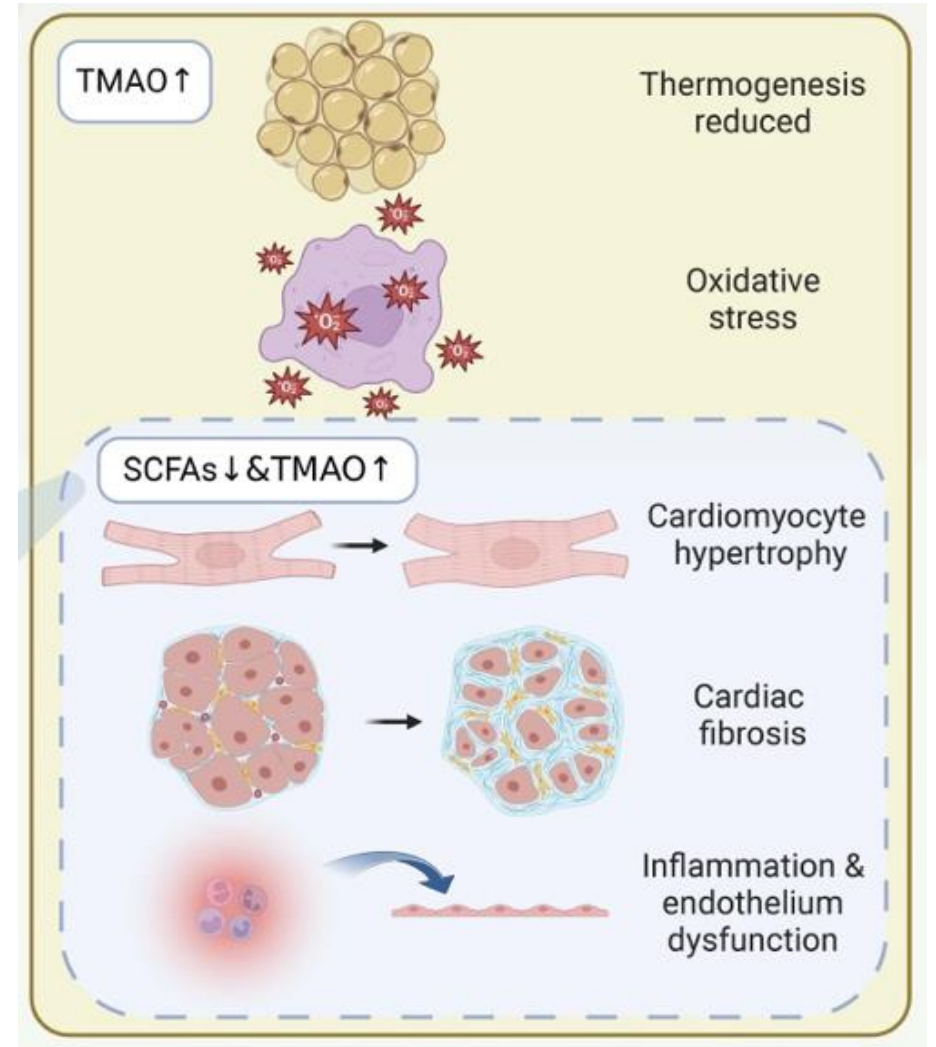
Source	Year	Species	Level	Pathway	Effect
Organ et al. [51]	2016	C57BL6/J mice	Organ/system	—	Leads to pulmonary edema, enlargement of heart, increased BNP, decreased left ventricular ejection fraction and myocardial fibrosis
Seldin et al. [52]	2016	Human endothelial cells, LDLR (-/-) mice	Molecule and gene	NF- $\kappa$ B pathway	Elevated inflammatory gene expression in mice, promotes recruitment of activated leukocytes to endothelial cells
Sun et al. [53]	2016	Human umbilical vein endothelial cells	Molecule	—	Induces inflammation and endothelial dysfunction through ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome activation
Chen et al. [54]	2017	Human umbilical vein endothelial cells, aortas from ApoE -/- mice	Molecule	SIRT3-SOD2-mitochondrial ROS signaling pathway (inhibition)	Boosts vascular inflammation through NLRP3 inflammasome activation
Makrecka-Kuka et al. [55]	2017	ICR mice	Organ/system	—	Impairs $\beta$ -oxidation in cardiac mitochondria, promotes cardiac energy metabolism disturbances, and decreases pyruvate metabolism by impairing substrate flux
Li et al. [56]	2019	Sprague-Dawley rats	Molecule	Smad3 pathway	Promotes myocardial hypertrophy and fibrosis
Brunt et al. [57]	2020	Human and mice	Organ/system	—	Promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction
Yoshida et al. [58]	2022	Mice	Molecule	—	Induces decrease of phosphocreatine and ATP levels in heart tissue by suppressing mitochondrial complex IV activity

Abbreviations: ATP, adenosine triphosphate; BNP, brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction.

# 导致心力衰竭的代谢产物变化—TMAO

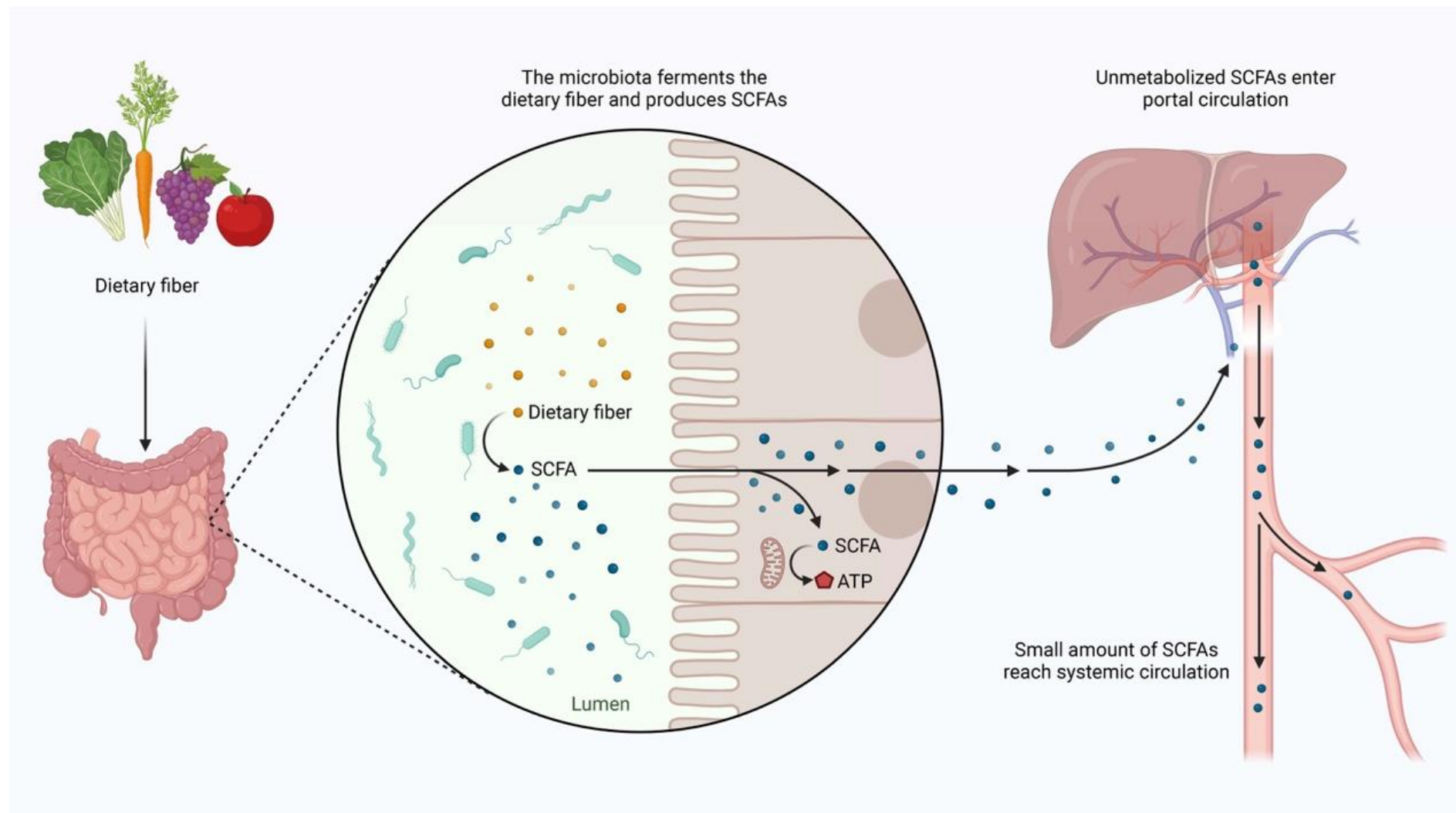
## TMAO能够

- 促进**心肌纤维化和肥厚**，导致心肌损伤
- 引发**炎症反应**和**内皮功能障碍**
- 改变**氧化**过程，导致能量代谢紊乱
- 影响**产热**作用，进而促进心力衰竭



# 导致心力衰竭的代谢产物变化—SCFA

SCFAs主要由肠道菌群从**膳食纤维**中产生。未代谢的SCFAs将进入**门脉循环**，少量SCFAs到达**体循环**

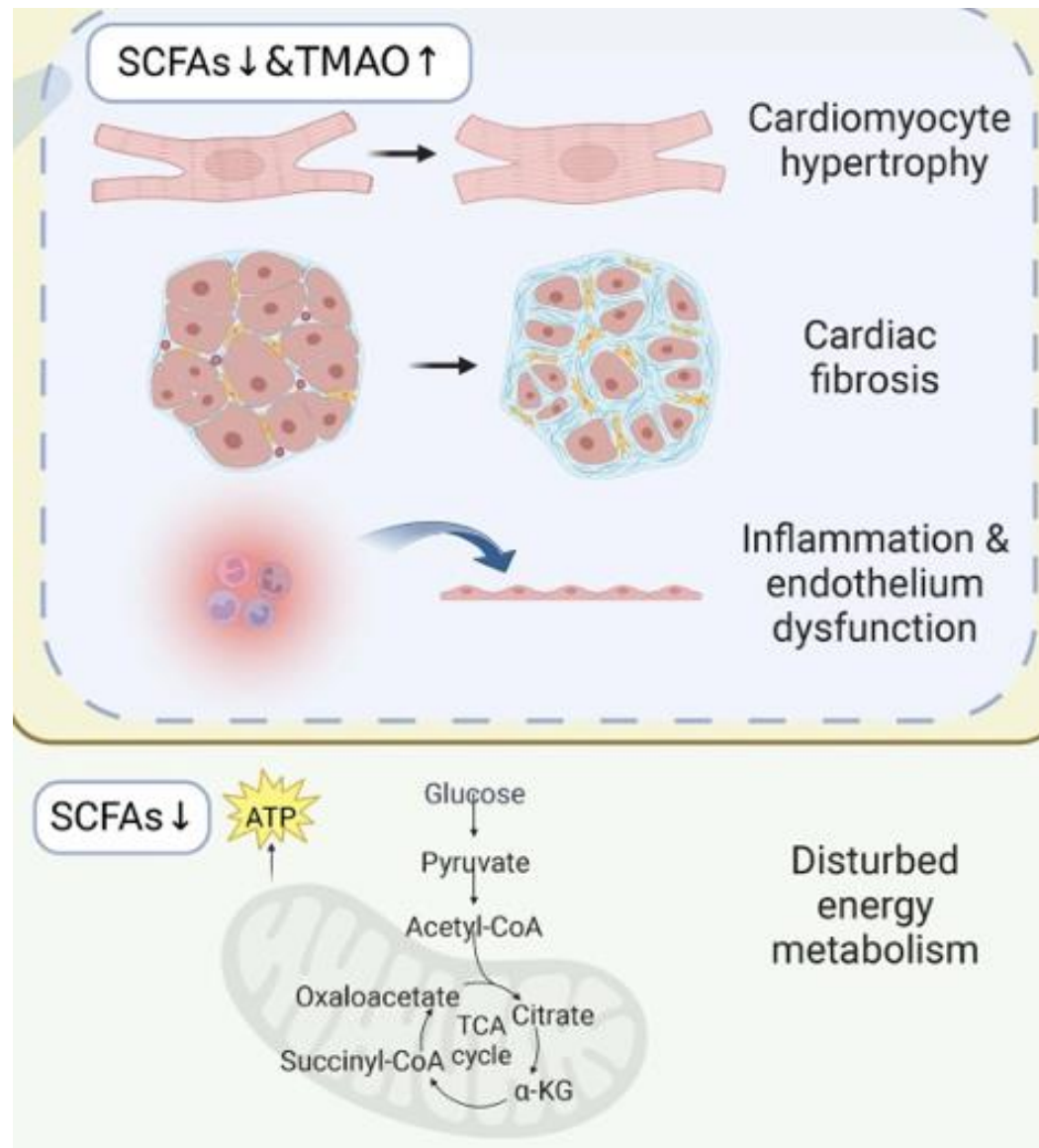


# 导致心力衰竭的代谢产物变化—SCFA

CHF患者中**产生SCFAs的细菌减少**

**SCFAs**能够

- 减轻心脏**纤维化**、心脏**肥大**和**血管功能障碍**
- 减轻炎症反应：**下调促炎**因子并**上调抗炎**因子
- 直接与内皮细胞相互作用，**改善血管内皮功能**
- 绕过肉毒碱棕榈酰转移酶1（CPT1）并用作能量来源，**支持衰竭的心脏**



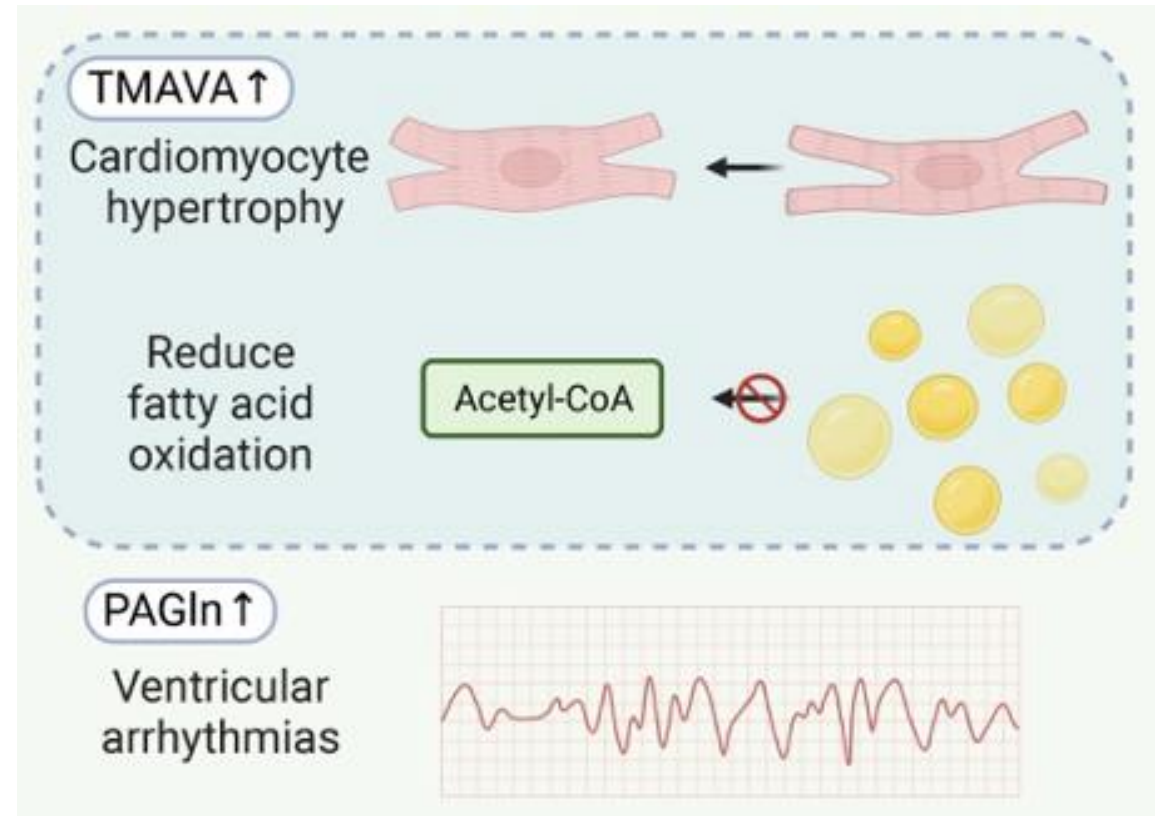
# 导致心力衰竭的代谢产物变化—其他物质

## TMAVA

- 升高与**心源性死亡和移植风险增加**相关
- 减少小鼠模型中的脂肪酸氧化并促进**心脏肥大**

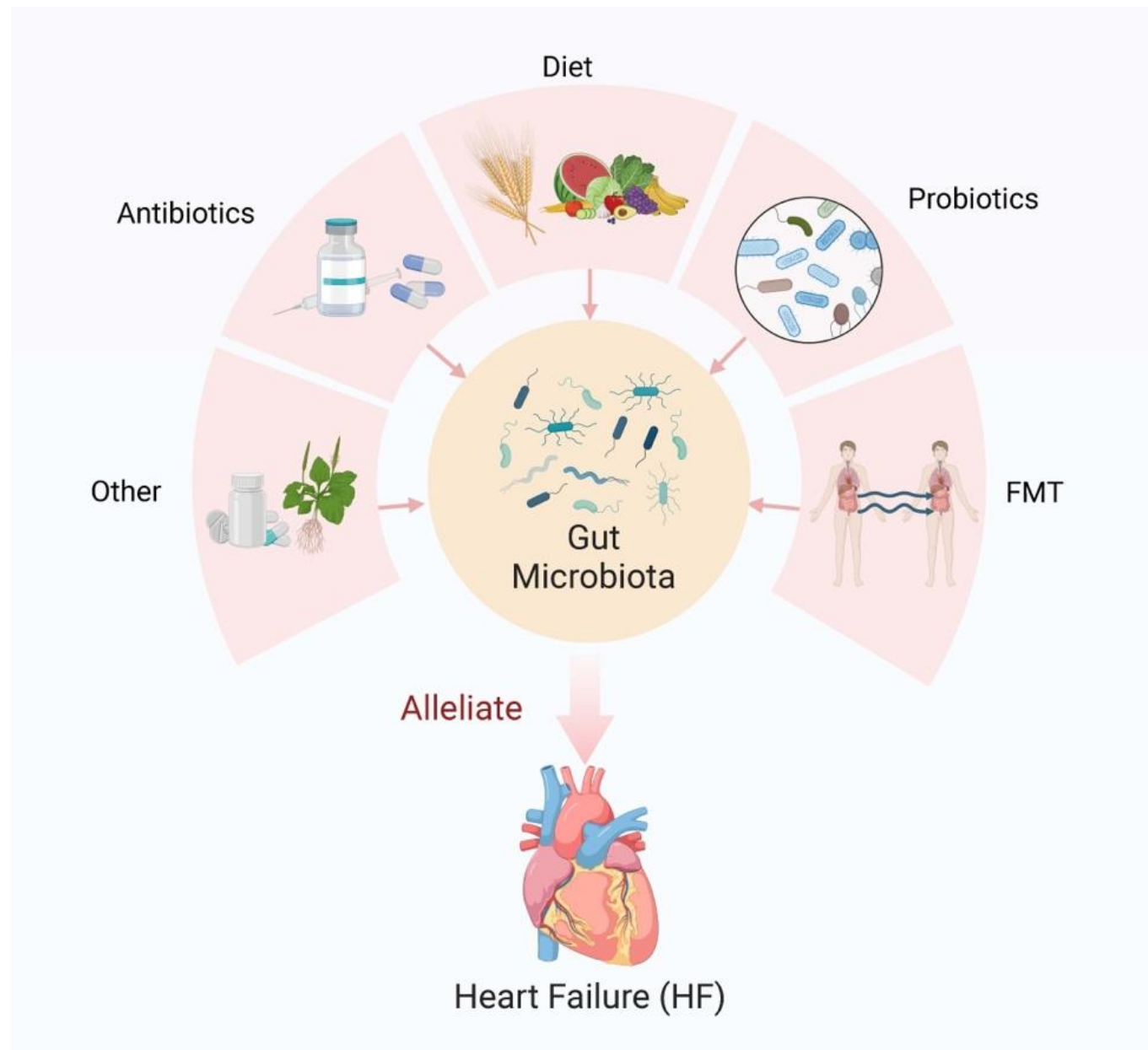
## PAGln

- 已被确定为心力衰竭的**危险因素和预后指标**
- 与心力衰竭的存在和严重程度有关
- 在小鼠心力衰竭模型中，通过TLR4/AKT/mTOR信号通路激活增加**室性心律失常**的发生率。



# 肠道菌群和心力衰竭的干预/治疗

- 饮食干预
- 益生菌疗法
- 粪便菌群移植 (FMT)
- 抗生素
- 其他干预



# 肠道菌群和心力衰竭的干预/治疗—饮食干预

## 得舒 (DASH) 饮食

- **心力衰竭**患者中，可以**改善**6分钟步行测试表现、动脉顺应性、运动能力以及干预3个月后评估的生活质量评分

## 地中海饮食

- 与CVD患者较低的全因死亡率相关，**但未发现心力衰竭发生率显著下降**



# 肠道菌群和心力衰竭的干预/治疗—益生菌疗法

FAO/WHO益生菌定义：“当摄入足够量时可为宿主带来健康益处的活的微生物”

## 鼠李糖乳杆菌GR-1

- 减轻心脏肥厚，改善左室收缩功能及舒张功能，维持LVEF和缩短分数

## 布拉氏酵母菌

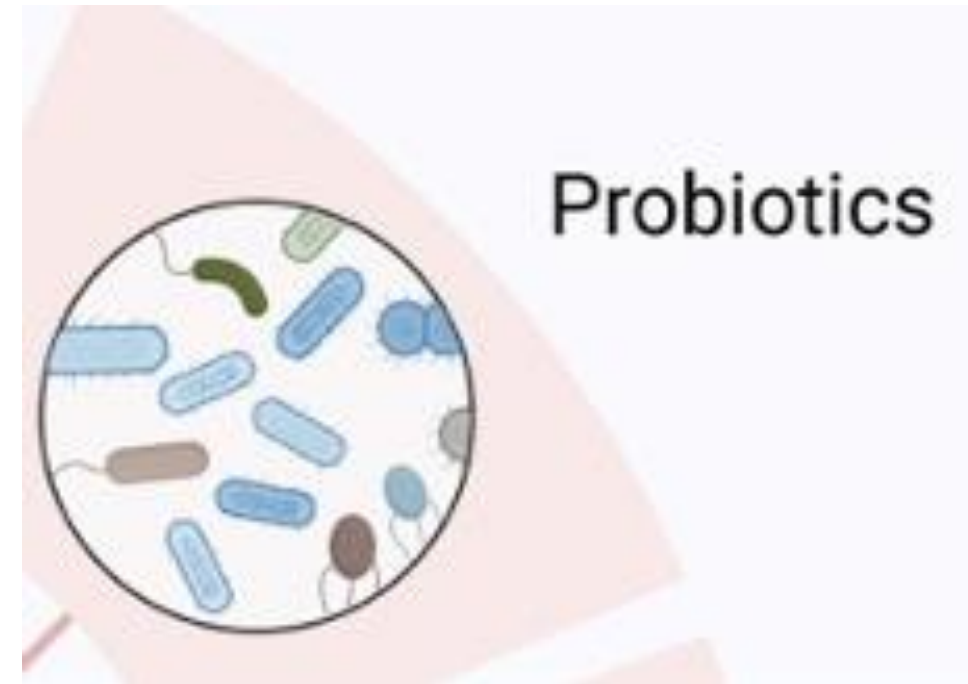
- 改善LVEF，缩短左心房直径，降低总胆固醇和尿酸水平

## 益生菌酸奶

- 缓解CHF患者的炎症状态

## GutHeart试验

- 用布拉酵母菌或利福昔明治疗三个月，对HFrEF患者的LVEF、菌群多样性或所测量生物标志物**没有显著影响**



# 肠道菌群和心力衰竭的干预/治疗—FMT

## 粪便菌群移植 (FMT) / 粪便移植

- 将健康捐赠者的粪便移植到另一个患者肠道的过程
- 主要用于治疗**复发性艰难梭菌感染**
- 但对心力衰竭的潜在影响尚未得到充分研究，有望作为心力衰竭的补充治疗。



# 肠道菌群和心力衰竭的干预/治疗—抗生素

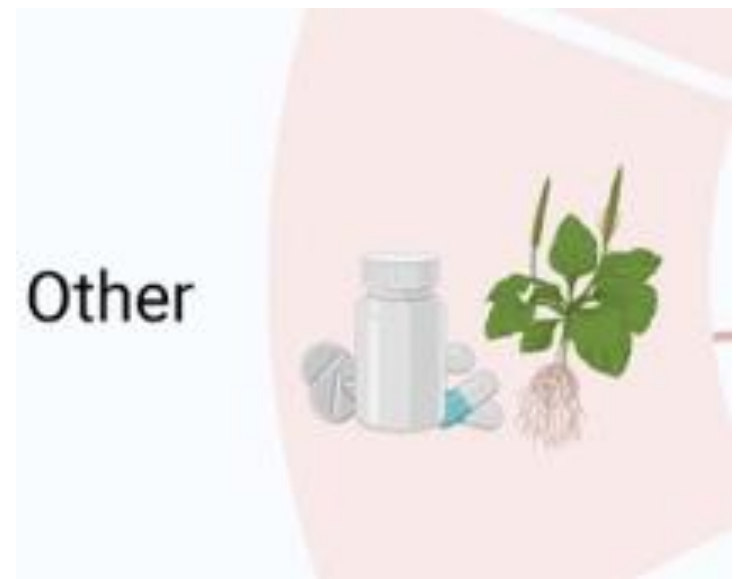
## 菌群移位

- 抗生素可缓解ST段抬高型心肌梗死后，菌群移位诱发的炎症和心血管事件
- **利福昔明**通过抗炎作用和促进双歧杆菌和乳酸菌的生长广泛用于治疗菌群毒性和易位。
- 抗生素对心力衰竭肠道菌群的影响尚未得到广泛研究
- 抗生素是一把**双刃剑**，需要仔细权衡潜在的益处和风险



# 肠道菌群和心力衰竭的干预/治疗—其他干预

- 高TMAO水平与**维生素D**缺乏有关，表明维生素D可能有助于降低患者的TMAO水平
- 与单独使用维生素D相比，**B族维生素联合维生素D**可以引起胆碱代谢的变化，降低TMAO水平
- **小檗碱**：通过维生素样作用减少动物肠道中TMAO产生，并降低患者粪便和血浆中TMA和TMAO的水平。
- **3,3-二甲基-1-丁醇 (DMB)**：下调血浆TMAO水平，减轻心脏肥大、纤维化和炎症，减轻心脏重塑。
- **中药**：调节新陈代谢并由肠道菌群代谢。



# 总结

- **心力衰竭的肠道假说**强调了针对肠道菌群进行心力衰竭干预或治疗的潜力。
- 心力衰竭时**肠道菌群的组成和多样性**发生改变。
- 与健康个体相比，心力衰竭患者会产生**更多的TMAO和更少的SCFAs**。
- **TMAO**通过**促进心脏肥大、纤维化、炎症和内皮功能障碍**促进心力衰竭。  
**SCFAs**则通过**防止病理生理变化和满足能量代谢**具有保护作用。
- 其他菌群代谢物如**TMAVA**和**PAGln**也可能在心力衰竭中发挥作用。
- **饮食干预**和**益生菌治疗**已显示出**缓解心力衰竭**和**改善心脏功能**的潜力。需要进一步的研究确定FMT和抗生素在心力衰竭治疗中的有效性。
- 肠道菌群代表了心力衰竭新治疗方法的一个有**潜力**的途径。



“iMeta”是由威立、肠菌分会和本领域数百位华人科学家合作出版的开放获取期刊，主编由中科院微生物所刘双江研究员和荷兰格罗宁根大学傅静远教授共同担任。目的是发表原创研究、方法和综述以促进宏基因组学、微生物组和生物信息学发展。目标是发表前10%(IF > 15)的高影响力论文。期刊特色包括视频投稿、可重复分析、图片打磨、青年编委、前3年免出版费、50万用户的社交媒体宣传等。2022年的三月、六月和九月期已正式在线出版发行!

主页: <http://www.imeta.science>  
出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>  
投稿: <https://mc.manuscriptcentral.com/imeta>

 [office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)

 [iMeta](#) [宣传片](#)

