

# 老年慢性心力衰竭心室重构相关分子机制的研究进展

杨 芮, 于俊民, 张小波, 李大鹤, 赵园园, 陈洪叶

(哈尔滨医科大学附属第四医院 老年病科, 黑龙江 哈尔滨, 150001)

**摘要:** 慢性心力衰竭是多种心血管疾病进行性加重的终末阶段, 衰老作为心力衰竭的独立危险因素会造成患病率升高。心室重构是慢性心力衰竭的主要病理生理基础, 除炎症反应相关细胞因子活性改变, 心肌代谢紊乱、心肌细胞外泌体调节、肠道微生物菌群失衡等因素亦参与其中。本研究对老年心力衰竭心室重构机制的研究进展予以综述。

**关键词:** 慢性心力衰竭; 心室重构; 衰老; 心肌代谢; 外泌体

中图分类号: R 541.4; R 541.6; R 34 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)23-139-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231891

## Research progress on molecular mechanism related to ventricular remodeling in elderly patients with chronic heart failure

YANG Rui, YU Junmin, ZHANG Xiaobo, LI Dahe, ZHAO Yuanyuan, CHEN Hongye

(Department of Geriatrics, the Forth Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001)

**Abstract:** Chronic heart failure is the terminal stage of progressive aggravation of various cardiovascular diseases, and as an independent risk factor for heart failure, senility can increase the prevalence rate. Ventricular remodeling is the main pathological and physiological basis of chronic heart failure, and in addition to changes in the activities of inflammatory reactions and related cytokines, factors such as metabolic disorders of myocardium, regulation of myocardial extracellular vesicles, and imbalance of intestinal microbiota also play important roles. This paper provided an overview of the research progress on ventricular remodeling mechanism in elderly patients with heart failure.

**Key words:** chronic heart failure; ventricular remodeling; senility; myocardial metabolism; exosomes

慢性心力衰竭(CHF)是各种心脏疾病进展至终末阶段时导致的复杂临床综合征<sup>[1]</sup>。人口老龄化的不断加剧使心力衰竭的患病率呈逐年上升趋势, 据流行病学资料<sup>[2]</sup>统计, 65岁以上人群心力衰竭的发病率为中青年人群的5~10倍, 高龄已成为心力衰竭的独立危险因素。心室重构是心力衰竭的主要病理基础, 发病机制复杂, 重构的心脏前后负荷增加或神经体液系统过度激活使心肌细胞凋亡、发生肥厚性反应及心肌纤维化, 导致心室重构相关基因表达异常, 心肌细胞与非心肌细胞之间相互作用失衡, 引起病理性心室重构, 最终演变为心力衰竭。此过程受多种细胞炎症因子

及信号通路调控, 心肌代谢紊乱、心肌细胞外泌体调节、肠道微生物菌群失衡等因素亦参与其中, 而各环节之间是否存在相互干扰, 年龄对各阶段作用的影响目前尚不清楚。因此, 进一步了解心室重构相关分子机制对老年心力衰竭的治疗及预后的改善十分关键。

### 1 心肌代谢异常与心室重构

心肌代谢是心肌细胞利用葡萄糖、脂肪酸等能量物质为心肌收缩提供能量的过程<sup>[3]</sup>。慢性心力衰竭使心肌糖类及脂肪等能量代谢途径异常, 心肌线粒体能量生成障碍, 三磷酸腺苷(ATP)

合成不足,导致细胞结构和功能异常。伴随衰老细胞积累细胞代谢途径进一步发生改变,加重心肌线粒体 DNA 损伤,使心室重构发生<sup>[4]</sup>。同时,心肌能量代谢亦受表观遗传修饰影响。表观遗传修饰可在不改变基因组序列基础上使基因表达变化,导致蛋白质翻译调节或降解途径改变,组蛋白乙酰化在调控过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>发现组蛋白去乙酰化酶(HDAC)通过干扰组蛋白乙酰化,调节心肌能量代谢,参与心室重构及心力衰竭发生发展过程。

### 1.1 糖脂代谢途径改变影响心室重构

正常情况下维持心脏舒缩功能的大部分能量由心肌线粒体通过摄取脂肪酸和葡萄糖等代谢底物经氧化磷酸化后产生,少部分能量由糖酵解途径生成<sup>[7]</sup>。心肌脂肪酸及葡萄糖代谢的调节并不单独发生,在各种生理和病理条件下,二者相互“串扰”可致代谢途径发生变化<sup>[8]</sup>。高龄可导致心肌线粒体氧化能力受损,脂肪酸代谢降低,糖酵解相对增加,ATP 生成相对不足,加重衰老所致的心肌损伤<sup>[9]</sup>。心力衰竭时心肌能量的主要来源发生改变,使其由脂肪酸  $\beta$  氧化向糖酵解方向转变,这种心肌能量代谢途径变化可损伤线粒体氧化磷酸化功能,诱导不良心室重构<sup>[10]</sup>。SCHULZ R 等<sup>[11]</sup>研究发现脂肪酸  $\beta$  氧化受损使大量游离脂肪酸堆积于心肌细胞内,进一步激活解偶联蛋白(UCP),从而增加心肌细胞内活性氧(ROS)浓度,导致心肌线粒体损伤,引起细胞焦亡;此外,心肌内 UCP 水平升高可消除线粒体内膜两侧跨膜质子浓度差,损害线粒体氧化磷酸化过程,削弱线粒体氧化能力,ATP 生成降低,导致不良心室重构<sup>[12]</sup>。除心肌线粒体氧化能力不足,胰岛素抵抗亦影响心肌能量代谢途径转变。在心力衰竭终末阶段,心肌严重缺血缺氧可诱发胰岛素抵抗,使心肌细胞对葡萄糖利用降低,糖酵解增多,导致乳酸大量堆积,加重 ATP 合成受阻并抑制慢速  $\text{Ca}^{2+}$  内流,降低心肌收缩力进一步加重病理性心室重构,促进心力衰竭进展<sup>[13]</sup>。

### 1.2 组蛋白去乙酰化酶在能量代谢中发挥作用

组蛋白乙酰化修饰过程主要由表观遗传调节剂 HDAC 调节,HDAC 可影响能量代谢重构相关酶及下游信号通路,在心力衰竭发生进展中起重要作用。ZHOU M 等<sup>[14]</sup>发现在敲除心肌特异性 HDAC3 基因后心肌内参与能量代谢基因的启动子局部乙酰化水平上升,使心肌代谢相关酶—过氧化

物酶体增殖物激活受体活性增强,促进心肌组织脂肪酸的摄取和氧化,同时抑制心肌对葡萄糖的利用,引起心肌脂质的过度积累,导致心肌损伤。另有学者发现,钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II ( $\text{Ca}^{2+}/\text{CaMKII}$ ) 通过磷酸化调节增强 HDAC1 活性促进病理性心肌肥大,而 HDAC1 抑制剂奎西诺司他可通过恢复 CaMK II 诱导的自噬基因下调从而改善心功能<sup>[6]</sup>。

此外,Ⅲ类 HDAC 即沉默信息调节因子(SIRT)能够直接感知心肌细胞内能量代谢改变,并通过相关去乙酰化酶改善线粒体功能,发挥心肌保护作用<sup>[15]</sup>。ALAM F 等<sup>[16]</sup>发现 SIRT1 可激活 AMP 活化蛋白激酶,促进心肌细胞自噬及线粒体生物发生,并减少线粒体氧化磷酸化损伤;SIRT1 可抑制线粒体通透性转换孔开放,减轻线粒体受损程度,降低心肌细胞内 ROS 累积,维持线粒体能量稳态<sup>[17]</sup>。大量研究表明心肌细胞内的 SIRT 可随增龄表达下降,使其对线粒体保护作用降低,引起线粒体功能障碍,从而影响新陈代谢并进一步促进衰老<sup>[15]</sup>。因此对组蛋白去乙酰化酶在能量代谢中的作用进一步研究,可能会利于延缓老年人群心力衰竭的进展。

## 2 炎症反应与心室重构

慢性心力衰竭发生心室重构过程中始终存在炎症反应过度激活。机体内炎性细胞分泌的促炎及抗炎因子通常处于动态平衡状态,失衡则可引起机体产生致炎物质。致炎物质激活 ROS 受体,使细胞内生成大量的 ROS,活化 NF- $\kappa$ B 蛋白,从而调节炎症因子的表达<sup>[18]</sup>。有文献报道心力衰竭时白细胞介素-1(IL-1)等多种促炎因子水平升高,调节心肌细胞表型和功能,诱导白细胞动员并激活下游炎症因子,刺激微血管产生炎症及功能障碍,诱导心室重塑<sup>[7]</sup>。IL-1 $\beta$  为 IL-1 家族成员之一,由巨噬细胞和单核细胞等多种炎性细胞分泌。增龄及心肌细胞缺氧等病理生理因素可刺激单核巨噬细胞释放 IL-1 $\beta$ <sup>[19]</sup>, IL-1 $\beta$  作为高效致炎细胞因子在心力衰竭发生进展中扮演重要角色。KHOURY N E 等<sup>[20]</sup>发现 IL-1 $\beta$  及其受体结合可产生大量活性氧并激活下游的蛋白激酶  $\text{C}\epsilon$ , 使心肌细胞膜上 L 型钙通道密度降低,调节下游  $\beta$ -肾上腺素能转导,抑制心肌细胞收缩,同时 IL-1 $\beta$  可诱导间质胶原蛋白积累,诱导心肌纤维化,影响心脏收缩及舒张功能<sup>[21]</sup>。

然而,近年来有学者发现 IL-1 家族的另一重要成员 IL-33 可作为“警报器”发挥心脏保护作用<sup>[22]</sup>。XU Y D 等<sup>[23]</sup>研究发现 IL-33 可通过抑制 p38MAPK 和 NF-KB 信号通路表达,减轻心肌细胞炎症反应,同时 IL-33 可削弱高迁移率族蛋白 B1 表达,减轻活性氧对 1/C-Jun 氨基末端激酶信号通路的影响,降低炎症反应并减少细胞凋亡,改善不良室重构<sup>[24]</sup>。IL-33 对心脏的保护作用可能通过对抗炎因子 IL-10 诱导而实现,IL-10 增加可活化巨噬细胞并抑制促炎因子表达,减少透明质酸降解及胶原蛋白沉积,改善心肌纤维化<sup>[22]</sup>。此外,增龄过程中免疫衰老使 IL-10 等抗炎因子释放减少,发生慢性低度炎症反应,免疫衰老加剧,加剧心力衰竭进展<sup>[25]</sup>。

### 3 外泌体与心室重构

外泌体是一类内含蛋白质、脂质及非编码 RNA(如 miRNA 及 lncRNA)等多种分子的小囊泡,miRNA 是外泌体中数量最多的成分,通过调节靶向 mRNA 转录后翻译而发挥功能<sup>[26]</sup>。心肌细胞及成纤维细胞等心脏组织中的细胞可通过释放外泌体从而调节心室重塑<sup>[24]</sup>。

#### 3.1 心肌细胞源性外泌体在心室重构中的作用

缺氧条件下心肌细胞可主动分泌外泌体并通过旁分泌形式在各细胞间传递信息,参与心脏调节。BUONAFINE M 等<sup>[27]</sup>研究发现低氧导致巨噬细胞表型改变向促炎 M1 表型极化,加剧氧化应激反应,诱导心肌纤维化。当心肌细胞处于缺氧状态时,通过旁分泌途径释放的心肌细胞源性外泌体可调节巨噬细胞极化,使其向抗炎 M2 表型转变,减轻大鼠心肌细胞的氧化应激损伤<sup>[28]</sup>。在一项更为深入的研究中,NIE X 等<sup>[29]</sup>发现内含 miR-217 的心肌细胞源性外泌体可能通过诱导成纤维细胞增殖,促进心肌纤维化。

#### 3.2 心脏成纤维细胞源性外泌体影响心室重构进展

心肌受损时,心脏成纤维细胞(CFs)可产生细胞外基质修复损伤细胞,当细胞外基质蛋白过度积累或肌成纤维细胞过度激活时,心肌细胞结构及功能可发生相应改变,引起心室重构。CFs 是心脏重要的旁分泌系统,通过合成外泌体来实现心肌细胞间信息交流<sup>[30]</sup>。FANG J C 等<sup>[31]</sup>发现内含 MiR-92a 和 miR-208a 的成纤维细胞源性外泌体(CF-EXOs)可将 smad7 靶向转移至 CFs,

增加  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白 I 表达,促进 CFs 表型转化,加重心肌纤维化。然而,有研究表明在某些情况下 CF-EXOs 可减轻低氧所致的心肌细胞损伤,发挥心脏保护作用。HAO C S 等<sup>[32]</sup>发现在缺氧情况下,CF-EXOs 使 GATA 结合蛋白 4 抗体表达增加,减轻缺氧诱导的心肌细胞线粒体功能障碍,避免心肌细胞过度损伤,降低心肌纤维化。同时,ZONG X 等<sup>[33]</sup>在大鼠心肌梗死模型中发现,心脏成纤维细胞释放的外泌体 miR-423-3p 靶向调节 Rap-2c 的表达,提高大鼠心肌细胞活力并减少细胞凋亡发生,影响心肌重构。

目前已有多项研究证明,心脏祖细胞、血管内皮细胞及心外膜脂肪组织等分泌的外泌体同样可通过其携带的 miRNA 等活性物质在组织间传递信息,发挥生物学功能,调节细胞衰老、分化及增殖过程<sup>[26]</sup>,但其对心肌纤维化及心室重塑的影响仍有待进一步研究。

### 4 肠道菌群与心室重构

肠道屏障与微生物群组成肠道微生态系统,与宿主相互作用,在保持宿主肠道屏障完整,调节肠道免疫系统及内环境稳态方面发挥重要作用<sup>[34]</sup>。肠道生态平衡紊乱可导致肠道菌群失衡,引起代谢产物改变,损害肠道屏障功能,诱发炎症反应,从而加重心力衰竭。

#### 4.1 肠道菌群失调参与心室重构过程

肠道菌群在不同种属间存在着广泛的个体性差异,其多样性维持着内环境稳态。研究<sup>[35]</sup>表明,增龄可降低肠道菌群  $\alpha$  多样性并上调与衰老相关的特定菌群数量,导致年龄相关性肠道生态失调,引发先天性免疫反应及慢性低度炎症,促进衰老及年龄相关性疾病发生。肠道菌群的多样性与慢性心力衰竭的严重程度存在显著相关性<sup>[36]</sup>。心力衰竭时心输出量减少,肠静脉充血导致肠黏膜水肿,细菌易位增加<sup>[33]</sup>。肠道菌群易位引起促炎因子产生增加,降低心肌细胞内钙离子转运,影响心肌线粒体功能,损害心肌细胞,导致心功能障碍<sup>[37]</sup>。MAYERHOFER C C K 等<sup>[38]</sup>研究发现慢性心力衰竭可使肠道菌群群落多样性减少,肠道优势菌群向致病菌转变,呈现微生物抗炎特性耗竭,诱导病理性心室重构。

#### 4.2 肠道代谢产物改变促进心力衰竭发展

有研究<sup>[39]</sup>表明血清氧化三甲胺(TMAO)水平与动脉粥样硬化性心脏病患病风险独立相关,

并可作为不良心脏事件和慢性心力衰竭患者长期死亡率的预测指标。肠道菌群稳态变化影响机体的胆固醇、胆碱或 TMAO 代谢,导致巨噬细胞表面清道夫受体(CD36 和 SR-A1)表达增加,促使泡沫细胞形成,加快动脉粥样硬化的病变过程<sup>[40]</sup>。心力衰竭时肠道促炎相关菌群丰度升高,使肠道菌群主要代谢产物由短链脂肪酸向 TMAO、苯乙酰谷氨酰胺(PAGln)等促炎性物质转变,直接或间接扰乱肠道免疫稳态,介导炎症反应,促进心肌细胞凋亡,加重心肌纤维化。近年来有学者<sup>[33]</sup>发现心力衰竭患者 PAGln 水平显著升高,使心血管死亡风险增加,成为心力衰竭的独立危险因素。循环中高水平 PAGln 导致的预后不良与 G 蛋白偶联受体(主要为肾上腺素能受体)相互作用关系密切。NEMET I 等<sup>[41]</sup>研究表明 PAGln 通过  $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$  和  $\beta_2$  肾上腺素能受体诱导细胞间信号转导,激活血小板活化表型,增强细胞内钙释放,加速血小板血栓形成,导致心力衰竭患者的预后不良。此外, PAGln 亦通过激活炎症反应相关信号通路参与心室重构的发生进展。FU H 等<sup>[42]</sup>经动物实验证明 PAGln 通过增强 TLR4/AKT 信号通路的活化,激活促炎介质释放,介导炎症反应及细胞焦亡,加重心肌细胞损伤,诱导不良心室重塑,促进心力衰竭进展。TMAO 对心力衰竭的影响机制主要涉及以下几个方面:①直接激活 Smad 信号通路,增加 I 型及 III 型胶原积累,加速成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,诱导心肌纤维化<sup>[43]</sup>;②激活 ROS/TXNIP/NLRP3、NF- $\kappa$ B 以及内质网应激通路,增加 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎因子表达,介导炎症反应<sup>[44]</sup>;③促进微管蛋白聚合,诱导 junctophilin-2 蛋白由心肌 T 管向外周质膜重新分布,导致心肌细胞 T 小管重构和  $Ca^{2+}$  处理功能障碍,损害心肌细胞功能<sup>[45]</sup>。

## 5 结语与展望

综上所述,心室重构、心肌纤维化及心肌肥厚是慢性心力衰竭的主要病理改变,可使心肌收缩和舒张功能受损。炎症反应是病理性心室重构的经典致病因素,其机制涉及多种细胞因子及信号通路。近年来心肌代谢紊乱、心肌细胞外泌体调节、肠道微生物菌群失衡对心力衰竭机制的影响受到越来越多的关注。心肌线粒体功能紊乱及代谢灵活性丧失,加重心肌氧化应激反应,促进活性氧产生。组蛋白去乙酰化酶可调节心肌细胞氧化

还原状态,降低炎症反应,延缓心室重构;心肌细胞源性外泌体和 CF-EXOs 可通过促进巨噬细胞表型转化及 miRNA 对靶向 mRNA 转录后翻译的调控影响心室重塑过程。同时,肠道菌群失调及代谢产物成分的改变,可导致促炎介质释放,诱导心肌纤维化以及功能障碍。此外,心力衰竭发病机制还涉及遗传及衰老等多种复杂因素,动物及体外实验难以准确还原其真实病理生理状态,导致对其具体机制的研究仍较局限。因此明确心室重构的发生机制及衰老因素对心室重构的影响,对于延缓老年患者慢性心力衰竭的进展、改善预后具有重要意义,并为慢性心力衰竭寻找更加有效的药物治疗靶点提供依据和研究方向。

## 参考文献

- [1] FANG X L, ZENG X, WANG M, *et al.* Enrichment analysis of differentially expressed genes in chronic heart failure[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 9049–9056.
- [2] YANG C T, YANG H, FENG S F, *et al.* Value of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio for clinical diagnosis and prognosis of elderly patients with chronic heart failure and atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2021, 32(4): 178–181.
- [3] DENG Y, XIE M D, LI Q, *et al.* Targeting mitochondria-inflammation circuit by  $\beta$ -hydroxybutyrate mitigates HFpEF[J]. *Circ Res*, 2021, 128(2): 232–245.
- [4] SHMULEVICH R, KRIZHANOVSKY V. Cell senescence, DNA damage, and metabolism[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(4): 324–334.
- [5] LIU C F, WILSON TANG W H. Epigenetics in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(8): 976–993.
- [6] ZHANG M L, YANG X, ZIMMERMAN R J, *et al.* CaMKII exacerbates heart failure progression by activating class I HDACs[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 149: 73–81.
- [7] HANNA A, FRANGOGIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6): 849–863.
- [8] RITTERHOFF J, TIAN R. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: new paradigms and challenges[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(12): 812–829.
- [9] AMORIM J A, COPPOTELLI G, ROLO A P, *et al.* Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(4): 243–258.
- [10] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, *et al.* Cardiac energy metabolism in heart failure[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1487–1513.
- [11] SCHULZ R, SCHLÜTER K D. Importance of mitochondria in cardiac pathologies: focus on uncoupling proteins and monoamine oxidases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6459.
- [12] DEMINE S, RENARD P, ARNOULD T. Mitochondrial uncoupling: a key controller of biological processes in physiology

- and diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 795.
- [13] NG S M, NEUBAUER S, RIDER O J. Myocardial metabolism in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2023, 20(1): 63–75.
- [14] ZHOU M, SUN X, WANG C L, *et al*. PFKM inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity by enhancing oxidative phosphorylation and glycolysis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11684.
- [15] JI Z J, LIU G H, QU J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging[J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(4): 287–298.
- [16] ALAM F, SYED H, AMJAD S, *et al*. Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions [J]. *Curr Res Physiol*, 2021, 4: 119–124.
- [17] AFZAAL A, REHMAN K, KAMAL S, *et al*. Versatile role of sirtuins in metabolic disorders: from modulation of mitochondrial function to therapeutic interventions[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(7): e23047.
- [18] 张风, 郑刚, 齐婧, 等. 动脉粥样硬化相关的炎症信号通路的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(10): 144–148.
- [19] XIE L, CHEN J Y, WANG Y D, *et al*. Emerging roles of macrophages in heart failure and associated treatment approaches [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2023, 14: 20406223231168755.
- [20] KHOURY N E, MATHIEU S, FISET C. Interleukin-1 $\beta$  reduces L-type Ca<sup>2+</sup> current through protein kinase C $\gamma$  activation in mouse heart [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(32): 21896–21908.
- [21] HASSELBACH L, WEIDNER J, ELSASSER A, *et al*. Heart failure relapses in response to acute stresses - role of immunological and inflammatory pathways [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 809935.
- [22] FRANGOIANNIS N G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70–99.
- [23] XU Y D, LIU Q, GUO X H, *et al*. Resveratrol attenuates IL-33-induced mast cell inflammation associated with inhibition of NF $\kappa$ B activation and the P38 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1658–1666.
- [24] YAO Y W, CHEN R, YING C Y, *et al*. Interleukin-33 attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through suppression of ASK1/JNK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(3): 1288–1295.
- [25] SALMINEN A. Immunosuppressive network promotes immunosenescence associated with aging and chronic inflammatory conditions[J]. *J Mol Med*, 2021, 99(11): 1553–1569.
- [26] RANJAN P, KUMARI R, VERMA S K. Cardiac fibroblasts and cardiac fibrosis: precise role of exosomes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 318.
- [27] BUONAFINE M, BONNARD B, JAISSER F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease [J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(11): 1165–1174.
- [28] ZHANG Z L, XU Y Y, CAO C, *et al*. Exosomes as a messenger to regulate the crosstalk between macrophages and cardiomyocytes under hypoxia conditions [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(5): 1486–1500.
- [29] NIE X, FAN J H, LI H P, *et al*. miR-217 promotes cardiac hypertrophy and dysfunction by targeting PTEN[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 254–266.
- [30] 王俊程, 高丹忱. 外泌体介导的心脏成纤维细胞与心力衰竭研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(2): 110–114.
- [31] FANG J C, ZHANG Y X, CHEN D L, *et al*. Exosomes and exosomal cargos: a promising world for ventricular remodeling following myocardial infarction [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 4699–4719.
- [32] HAO C S, LU Z R, ZHAO Y Y, *et al*. Overexpression of GATA4 enhances the antiapoptotic effect of exosomes secreted from cardiac colony-forming unit fibroblasts via miRNA221-mediated targeting of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 251.
- [33] ZONG X, FAN Q, YANG Q, *et al*. Phenylacetylglutamine as a risk factor and prognostic indicator of heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(4): 2645–2653.
- [34] WANG L, WANG S Q, ZHANG Q, *et al*. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases[J]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 30.
- [35] DEJONG E N, SURETTE M G, BOWDISH D M E. The gut microbiota and unhealthy aging: disentangling cause from consequence[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 180–189.
- [36] MADAN S, MEHRA M R. Gut dysbiosis and heart failure: navigating the universe within [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4): 629–637.
- [37] CIANCI R, FRANZA L, BORRIELLO R, *et al*. The role of gut microbiota in heart failure: when friends become enemies[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(11): 2712.
- [38] MAYERHOFER C C K, KUMMEN M, HOLM K, *et al*. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2): 456–466.
- [39] LV S C, WANG Y J, ZHANG W Q, *et al*. Trimethylamine oxide: a potential target for heart failure therapy[J]. *Heart*, 2022, 108(12): 917–922.
- [40] 朱美冬, 宋福晨, 袁佳沁, 等. 肠道菌群与糖尿病慢性并发症的关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(24): 125–127, 132.
- [41] NEMET I, SAHA P P, GUPTA N, *et al*. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 862–877, e22.
- [42] FU H, KONG B, ZHU J, *et al*. Phenylacetylglutamine increases the susceptibility of ventricular arrhythmias in heart failure mice by exacerbated activation of the TLR4/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109795.
- [43] MOLUDI J, SAIEDI S, EBRAHIMI B, *et al*. Probiotics supplementation on cardiac remodeling following myocardial infarction: a single-center double-blind clinical study [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(2): 299–307.
- [44] CHEN C Y, LEU H B, WANG S C, *et al*. Inhibition of trimethylamine N-oxide attenuates neointimal formation through reduction of inflammasome and oxidative stress in a mouse model of carotid artery ligation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(1/2/3): 215–233.
- [45] ZHEN J, ZHOU Z, HE M, *et al*. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1085041.