

口服益生菌对慢性心力衰竭患者肠道微生态的影响分析

李云玲¹, 张亚洲¹, 张云芳², 佟 靓³, 王妮妮⁴

(云南省昆明市第二人民医院, 1. 老年科, 2. 检验科, 云南 昆明, 650000;

3. 云南省精神病院 女性精神医学科, 云南 昆明, 650000;

4. 昆明医科大学第二附属医院 心血管内科, 云南 昆明, 650000)

摘要: **目的** 探讨益生菌在慢性心力衰竭(CHF)患者中的应用效果及对肠道微生态的影响。**方法** 选取112例CHF患者作为研究对象,随机分为研究组和对照组,每组56例。对照组采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)联合血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)治疗,研究组在对照组的基础上联用双歧杆菌活菌胶囊治疗。检测2组患者心肌纤维化指标[Ⅰ型胶原前体C前肽(P I CP)、Ⅲ型胶原前体N前肽(P III NP)、P I CP/P III NP、Ⅰ型胶原羧基端肽(I CTP)]水平、心功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、左心室收缩末期容积(LVESV)]、肠道菌群丰度、血浆氧化三甲胺(TMAO)水平和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。观察2组患者的治疗效果、用药安全性及出院后3个月内再入院率、病死率。**结果** 研究组总有效率为71.43%,高于对照组的51.79%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,研究组LVEF高于对照组,LVEDD、LVESD、LVESV小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,研究组P I CP/P III NP高于对照组,I CTP低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,研究组变形菌门、放线菌门、厚壁菌门、梭杆菌门丰度均低于对照组,拟杆菌门丰度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,研究组TMAO、TNF- α 、IL-1 β 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);用药后,2组患者均未发生严重不良反应;出院3个月内,研究组再入院率为12.50%,低于对照组的30.36%,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组、对照组患者病死率分别为1.79%、7.14%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 益生菌联合ACEI和ARB治疗方案能有效减轻CHF患者心肌纤维化,并改善肠道微生态及预后。

关键词: 益生菌;血管紧张素转化酶抑制剂;血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;慢性心力衰竭;心肌纤维化

中图分类号: R 541.6; R 453; R 972 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)09-073-05 DOI: 10.7619/jcmp.20233646

Effect of oral probiotics on intestinal microecology in patients with chronic heart failure

LI Yunling¹, ZHANG Yazhou¹, ZHANG Yunfang², TONG Jing³, WANG Weiwei⁴

(1. Department of Geriatrics, 2. Department of Laboratory Medicine, the Second People's Hospital of Kunming of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, 650000; 3. Female Psychiatric Department, Yunnan Mental Hospital, Kunming, Yunnan, 650000; 4. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650000)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of probiotics in patients with chronic heart failure (CHF) and its impact on intestinal microecology. **Methods** A total of 112 patients with CHF were selected as research subjects and randomly divided into study group and control group, with 56 patients in each group. The control group received angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) combined with angiotensin Ⅱ receptor blockers (ARB) for treatment, while the study group received bifidobacterium viable capsules on the basis of treatment in the control group. The levels of myocardial fibrosis markers [type I collagen precursor C-propeptide (P I CP), type III collagen precursor N-propeptide (P III NP), P I CP/P III NP, type I collagen carboxyl-terminal peptide (I CTP)], cardiac function indicators [leftventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-systolic volume (LVESV)], intestinal flora abundance, plasma trimethylamine oxide (TMAO) levels, and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) levels were measured in both groups.

收稿日期: 2023-11-14 修回日期: 2024-02-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82360275)

通信作者: 王妮妮, E-mail: wafh6589@21cn.com

The therapeutic effects, drug safety, re-hospitalization rate, and mortality rate within 3 months after discharge were observed in both groups. **Results** The total effective rate in the study group was 71.43%, which was higher than 51.79% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF in the study group was higher than that in the control group, while LVEDD, LVESD, and LVESV were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the P I CP/P III NP in the study group was higher than that in the control group, while the I CTP level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the abundances of *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, and *Fusobacteria* in the study group were lower than those in the control group, while the abundance of *Bacteroidetes* was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TMAO, TNF- α , and IL-1 β in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). No serious adverse reactions occurred in either group after treatment. Within 3 months after discharge, the re-hospitalization rate in the study group was 12.50%, which was lower than 30.36% in the control group ($P < 0.05$). The mortality rates in the study group and the control group were 1.79% and 7.14%, respectively, but no statistically significant difference was observed ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of probiotics with ACEI and ARB can effectively reduce myocardial fibrosis in patients with CHF and improve intestinal microecology and prognosis.

Key words: probiotics; angiotensin converting enzyme inhibitors; angiotensin II receptor blockers; chronic heart failure; myocardial fibrosis

心力衰竭指心脏功能或结构异常引起心脏射血功能受损及心室充盈障碍的临床综合征^[1]。慢性心力衰竭(CHF)多发于中老年人,随着人口老龄化程度的加剧,近年来 CHF 发病率显著升高^[2]。心室重构是心力衰竭的病理基础,包括心肌细胞肥大及心肌纤维化,心肌长期受缺血、缺氧等因素的影响可引发心肌组织结构改变^[3]。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)均能有效改善心肌重构状况,发挥抗心力衰竭作用^[4]。ACEI 联合 ARB 方案已被广泛用于临床 CHF 的治疗中,且取得了良好疗效^[5]。但有研究^[6]称,肠道微生物可通过免疫调节与代谢机制参与 CHF 病理过程,故调节肠道微生态平衡对抑制 CHF 进展至关重要。益生菌作为肠道微生物干预手段,能有效清除致病菌,恢复肠道微生态平衡。本研究探讨益生菌联合 ACEI 和 ARB 方案对 CHF 患者的疗效及对患者心肌纤维化、肠道微生态、预后的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月—2022 年 5 月在昆明市第二人民医院治疗的 112 例 CHF 患者作为研究对象,随机分为研究组和对照组,每组 56 例。纳入

标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[7]诊断标准者;②年龄 50~80 岁者;③美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级^[8]为 II~III 级者;④自愿参与本研究者。排除标准:①先天性心脏病、急性心力衰竭、瓣膜性心脏病患者;②合并严重高血压、脑出血、脑梗死者;③合并血液系统疾病、免疫系统疾病、感染性疾病或恶性肿瘤疾病者;④严重肝肾功能异常者;⑤有心脏手术史者。

研究组男 30 例,女 26 例;年龄 50~78 岁,平均(62.45 \pm 5.12)岁;病程 3~17 年,平均(10.84 \pm 3.61)年;原发病为高血压性心脏病 20 例、风湿性心脏病 8 例、缺血性心肌病 28 例, NYHA 心功能分级为 II 级 33 例、III 级 23 例。对照组男 29 例,女 27 例;年龄 54~78 岁,平均(63.15 \pm 4.82)岁;病程 4~16 年,平均(10.55 \pm 3.26)年;原发病为高血压性心脏病 24 例、风湿性心脏病 5 例、缺血性心肌病 27 例, NYHA 心功能分级为 II 级 38 例、III 级 18 例。2 组患者基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

对照组采用 ARB 联合 ACEI 治疗, ARB 选用厄贝沙坦(国药准字 H20030016, 浙江华海药业

股份有限公司), 150 mg/d, ACEI 选用依那普利(国药准字 J20160082, 杭州默沙东制药有限公司), 10~20 mg/d。研究组在对照组的基础上联用双歧杆菌活菌胶囊(国药准字 S10950032, 上海信谊药厂有限公司)治疗, 0.42 g/次, 3次/d, 饭后口服。2组患者均连续治疗4个月。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]评估。显效是指体征及症状缓解, 心功能分级提升 ≥ 2 级; 有效是指症状及体征缓解, 心功能分级提升 < 2 级; 无效是指症状及体征无改善或有加重, 心功能分级未见显著提升。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.3.2 影像学指标: 治疗前后采用超声心动图检测2组患者左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期径(LVESD)和左心室收缩末期容积(LVESV)。

1.3.3 心肌纤维化指标: 抽取2组患者治疗前后空腹静脉血5 mL, 抗凝后以3 000 r/min离心10 min, 于-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测I型胶原前体C前肽(P I CP)、Ⅲ型胶原前体N前肽(P III NP)、I型胶原羧基端肽(I CTP)水平。

1.3.4 肠道微生态: 嘱患者入院后次日及治疗后留取清晨粪便0.5 g, 放置于粪便DNA提取液中, 提取总DNA, 测定DNA浓度与纯度, 采用1%琼脂糖凝胶电泳检测DNA提取质量, 采用聚合酶链反应(PCR)扩增及基因测序技术测定肠道菌群丰度。

1.3.5 肠道微生态标志物及炎症指标: 采用超高效液相色谱-串联质谱法检测血浆氧化三甲胺(TMAO)水平, 采用酶联免疫吸附试验检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。

1.3.6 预后及安全性: 治疗后观察2组患者用药安全性。所有患者随访3个月, 每月电话随访1次, 比较2组患者的短期预后, 记录2组患者再入院率及病死率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述, 比较采用t检验, 计数资料以[n(%)]描述, 比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较

研究组总有效率为71.43%, 高于对照组的51.79%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 2组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	56	12(21.43)	17(30.36)	27(48.21)	29(51.79)
研究组	56	18(32.14)	22(39.29)	16(28.57)	40(71.43)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 心功能指标比较

治疗前, 2组心功能指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 研究组LVEF高于对照组, LVEDD、LVESD、LVESV小于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 心肌纤维化指标比较

治疗前, 2组PICP、P III NP、P I CP/P III NP、I CTP比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组P I CP、P III NP、I CTP均低于治疗前, 研究组P I CP/P III NP高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 研究组P I CP/P III NP高于对照组, I CTP低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

表2 2组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF/%		LVEDD/mm		LVESD/mm		LVESV/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	44.02 \pm 5.05	48.44 \pm 6.22*	65.05 \pm 4.88	44.02 \pm 4.05*	53.11 \pm 4.05	40.15 \pm 3.81*	54.28 \pm 4.28	40.45 \pm 3.64*
研究组	56	44.25 \pm 5.12	53.12 \pm 5.18**	64.18 \pm 6.02	50.25 \pm 5.18**	53.29 \pm 3.84	35.61 \pm 3.42**	53.28 \pm 5.11	34.18 \pm 3.55**

LVEF: 左心室射血分数; LVEDD: 左室舒张末期径; LVESD: 左室收缩末期径; LVESV: 左心室收缩末期容积。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表3 2组患者心肌纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P I CP/(pg/mL)		P III NP/(pg/mL)		P I CP/P III NP		I CTP/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	2 715.84 \pm 478.62	1 218.55 \pm 426.82*	6 145.92 \pm 502.61	2 212.52 \pm 175.61*	0.49 \pm 0.11	0.53 \pm 0.18	621.55 \pm 60.08	384.29 \pm 48.56*
研究组	56	2 842.51 \pm 448.72	1 154.61 \pm 648.52*	6 255.82 \pm 513.41	2 184.55 \pm 148.62*	0.47 \pm 0.08	0.63 \pm 0.21**	631.45 \pm 60.22	205.15 \pm 40.28**

P I CP: I型胶原前体C前肽; P III NP: Ⅲ型胶原前体N前肽; I CTP: I型胶原羧基端肽。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 肠道菌群比较

治疗前, 2 组变形菌门、放线菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门丰度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组变形菌门、放线菌门、厚壁菌门、梭杆菌门丰度均低于治疗前, 拟杆

菌门丰度高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 研究组变形菌门、放线菌门、厚壁菌门、梭杆菌门丰度均低于对照组, 拟杆菌门丰度高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组患者肠道菌群丰度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	变形菌门		放线菌门		厚壁菌门		拟杆菌门		梭杆菌门	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	8.62 ± 1.09	7.45 ± 0.84*	14.62 ± 3.15	10.59 ± 2.16*	63.08 ± 5.67	48.67 ± 5.22*	28.08 ± 4.12	31.18 ± 4.62*	0.92 ± 0.15	0.85 ± 0.12*
研究组	56	8.45 ± 1.28	6.52 ± 1.03**	14.65 ± 2.38	5.78 ± 2.02**	63.55 ± 6.22	27.85 ± 4.26**	28.16 ± 4.15	55.64 ± 5.22**	0.91 ± 0.22	0.72 ± 0.13**

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.5 TMAO、TNF- α 、IL-1 β 水平比较

治疗前, 2 组 TMAO、TNF- α 、IL-1 β 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组

TMAO、TNF- α 、IL-1 β 水平低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 2 组 TMAO、TNF- α 、IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TMAO/(mg/L)		TNF- α /(μ g/L)		IL-1 β /(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	0.65 ± 0.04	0.52 ± 0.06*	12.46 ± 2.16	9.22 ± 1.15*	21.68 ± 3.55	16.42 ± 2.18*
研究组	56	0.66 ± 0.08	0.44 ± 0.05**	12.15 ± 2.55	6.02 ± 1.08**	21.18 ± 4.15	10.55 ± 1.84**

TMAO 氧化三甲胺; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β : 白细胞介素-1 β 。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.6 出院 3 个月内再入院率及病死率比较

用药后, 2 组患者均未发生严重不良反应。出院 3 个月内, 研究组再入院率为 12.50% (7/56), 低于对照组的 30.36% (17/56), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组患者病死率为 1.79% (1/56), 对照组患者病死率为 7.14% (4/56), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

程^[16]。ARB 可拮抗血管紧张素 II 受体, 中断其介导的促心肌纤维化效应, 从而促进心肌重构的逆转。临床研究^[17]发现, CHF 与肠道微生物失衡紧密关联, 特别是拟杆菌属的富集。益生菌联合 ACEI 和 ARB 能有效改善 CHF 患者心功能, 减轻心肌纤维化, 这可能是因为益生菌对肠道微生态具有正面调节作用, 但具体机制有待深入探索。

3 讨论

CHF 是大多数心血管疾病的终末阶段, 为心脏病患者的主要死因, 临床特征为心输出量下降及心室射血能力降低^[10-12]。心室重构为心力衰竭的发病机制之一, 涉及心肌纤维化, 心肌细胞面对缺血、缺氧、心脏负荷过重等刺激时可引发心肌纤维化^[13-15]。心肌纤维化包括心肌成纤维细胞异常分化和间质纤维化, 可表现为胶原蛋白过量积累, 引发心肌细胞功能障碍。本研究结果显示, 治疗后, 研究组总有效率(71.43%)显著高于对照组(51.79%), 且研究组 LVEF 显著高于对照组, LVEDD、LVESD、LVESV 显著小于对照组, ICTP 水平显著低于对照组, 表明益生菌联合 ACEI 和 ARB 治疗能有效改善 CHF 患者的心功能, 减轻心肌纤维化。ACEI 通过调控血管紧张素及缓激肽发挥作用, 可有效干预心肌重构进

本研究中, 治疗后, 2 组变形菌门、放线菌门、厚壁菌门、梭杆菌门丰度均降低, 拟杆菌门丰度均升高, 且研究组各菌门丰度改善情况显著优于对照组, 研究组 TMAO、TNF- α 、IL-1 β 水平显著低于对照组, 表明益生菌联合 ACEI 和 ARB 能有效改善 CHF 患者肠道微生态, 减轻炎症反应, 抑制疾病进展。益生菌干预能增加人体肠道有益菌, 发挥调节肠道菌群的作用。大量研究^[18-19]证实, TMAO 可影响心肌梗死的发生与发展。TMAO 由肝脏催化产生, 属于肠道菌群代谢产物, 可诱导清道夫细胞受体上调而干扰胆固醇的运输、分化及代谢, 促进动脉粥样硬化, 引发心力衰竭^[20]。此外, 高水平 TMAO 可促进 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子分泌, 通过激活 MAPK 途径, 增强内皮细胞炎症反应, 损害血管功能, 增加心脏负担^[21]。相关研究^[22]指出, CHF 患者血浆 TMAO 水平升高。肠道菌群是 TMAO 的转化工具, 其失

衡会大量氧化 TMAO, 引发血管炎症反应^[23]。既往研究^[24]证实, 心肌梗死患者肠道致病菌增加, 肠道屏障被破坏, 肠黏膜通透性增强, 大量细菌及毒素通过肠壁入血, 引发机体炎症反应, 加重心脏负担, 促进心血管疾病进展, 故补充肠道有益菌以控制 TMAO 氧化情况十分重要。本研究中, 2 组患者均未发生严重不良反应, 提示 2 种治疗方案均安全可靠。本研究还发现, 研究组出院后 3 个月内再入院率 (12.50%) 显著低于对照组 (30.36%), 表明益生菌联合 ACEI 和 ARB 治疗 CHF 的效果更佳, 这可能与益生菌改善患者肠道微生态有关。

综上所述, 与 ACEI 联合 ARB 方案相比, 益生菌联合 ACEI 和 ARB 方案不仅能提升治疗有效率, 还能改善患者肠道微生态、心功能, 减轻心肌纤维化, 降低再入院率。但本研究随访时间较短, 且纳入样本量较少, 有待延长随访时间开展大样本量研究加以验证。

参考文献

[1] 徐艳, 余敏, 王璐璐. 改良早期预警评分联合超声心动图及血清标志物预测老年慢性心力衰竭病人长期预后的临床价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(24): 4572-4576.

[2] MASCOLO A, MAURO G D, CAPETTA D, *et al.* Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106035.

[3] 潘东, 蒲丽君, 王伟, 等. 沙库巴曲缬沙坦与培哌普利对改善慢性心力衰竭患者心室重构的对比研究[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(7): 93-97.

[4] MARTIN N, MANOHARAN K, THOMAS J, *et al.* Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): CD012721.

[5] KSIAZCZYK M, LELONEK M. Angiotensin receptor/neprilysin inhibitor—a breakthrough in chronic heart failure therapy: summary of subanalysis on PARADIGM-HF trial findings[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(3): 393-402.

[6] 罗特丹, 周冲冲, 黄鹤鸣. 肠内营养联合双歧杆菌三联活菌对老年慢性心力衰竭病人心功能及微炎症状态的影响[J]. 实用老年医学, 2022, 36(9): 883-887.

[7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志: 中英文, 2018, 2(4): 196-225.

[8] BREDY C, MINISTERI M, KEMPNY A, *et al.* New York Heart Association (NYHA) classification in adults with con-

genital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018, 4(1): 51-58.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73, 77-85.

[10] 任宝燕, 王缓缓. 早期心脏康复策略对急性心肌梗死 PCI 后患者心功能、日常生活能力的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(14): 178-181.

[11] 杨晓明, 郑祥, 王超超. 肠道菌群代谢产物与冠心病合并慢性心力衰竭的相关性及对患者预后水平的预测作用[J]. 中华全科医学, 2023, 21(10): 1676-1678, 1718.

[12] 詹真皇, 周明君, 李重阳, 等. 慢性心力衰竭患者血清 BNP、Copeptin 水平与短期不良终点事件的关系[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(10): 1447-1450.

[13] 徐欢欢, 薛莉. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数保留心力衰竭的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(10): 1024-1028.

[14] 翁菲菲, 冯文化, 郭青榜, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清新型炎症因子水平与心室重构的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(3): 294-298.

[15] 张芳, 陈国藩, 任开涵, 等. 麝香保心丸对老年慢性心力衰竭患者心功能、心室重构及血管内皮因子的影响[J]. 中华全科医学, 2022, 20(12): 2006-2009.

[16] MARTÍNEZ-MILLA J, GARCÍA M C, URQUÍA M T, *et al.* Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in elderly patients with heart failure and chronic kidney disease: results of a single-center, observational cohort study[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36(12): 1123-1131.

[17] 张振东, 蔡斌, 王宏伟, 等. 肠道菌群及其代谢产物苯乙酰胺在慢性心力衰竭患者中的变化研究[J]. 中华全科医学, 2023, 26(29): 3665-3673.

[18] 邢团结, 娄焕堃, 李鹏, 等. 血清氧化三甲胺水平与冠心病及冠状动脉狭窄程度的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(4): 466-469, 473.

[19] MANSURI N M, MANN N K, RIZWAN S, *et al.* Role of gut microbiome in cardiovascular events: a systematic review[J]. *Cureus*, 2022, 14(12): e32465.

[20] 王亚楠, 李保. 肠道菌群及其代谢物氧化三甲胺与心肌梗死关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24): 4305-4308.

[21] 邵良发, 鄢高亮, 张启杰, 等. TMAO 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路干预急性心肌梗死病人动脉斑块的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(8): 1427-1431, 1436.

[22] 李泽桦, 曾宇宏, 冯丽芸, 等. 氧化三甲胺促进 M1 型巨噬细胞极化加剧心肌梗死后心室重构[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(20): 2531-2537, 2544.

[23] 陈艳, 许丽丽, 王丽曼, 等. 血浆三甲胺 N-氧化物与心肌梗死关系的研究进展[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 524-528.

[24] 张月, 杨得振. 急性心肌梗死患者肠道菌群的变化[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(14): 1978-1981.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 吕振宇)