

DOI:10.13350/j.cjpb.240709

• 论著 •

心力衰竭患者肠道菌群失调与心脏血流动力学变化的相关性研究

雷鸣*, 胡祥勇, 张百灵

(湘西自治州人民医院心血管内科, 湖南湘西 416000)

【摘要】 目的 评估心力衰竭患者肠道菌群的失调情况,并探索其与心脏血流动力学参数之间的相关性,为心力衰竭的病理机制研究和临床治疗提供新视角。**方法** 本研究为横断面观察性研究,于2023年4月至10月医院招募了30名心力衰竭患者和30名健康对照志愿者,两组在年龄、性别和BMI等基线特征上匹配。肠道菌群分析通过收集受试者粪便样本进行16S rRNA高通量测序。采用Spearman等级相关分析评估肠道菌群失调与心脏血流动力学参数,包括心输出量、左心室舒张末期容积之间的相关性。**结果** 心力衰竭组与健康对照组在肠道菌群结构上存在显著差异。心力衰竭患者乳杆菌属丰度显著降低($8.02\% \pm 3.43\%$ vs. $10.48\% \pm 2.83\%$; $P < 0.05$),产气荚膜梭菌属丰度也降低($8.05\% \pm 3.29\%$ vs. $10.07\% \pm 3.06\%$; $P < 0.05$),拟杆菌属丰度显著增加($10.32\% \pm 3.69\%$ vs. $9.22\% \pm 2.53\%$; $P < 0.05$)。心力衰竭患者的左心室舒张末期容积(EDV)与梭菌属的丰度呈正相关($P < 0.05$),而与拟杆菌属、乳杆菌属、产气荚膜梭菌属的丰度呈负相关。全身血管阻力(SVR)与拟杆菌属、乳杆菌属等多个属的丰度呈负相关($P < 0.05$)。

结论 肠道菌群失调与心力衰竭患者的心脏血流动力学参数显著相关,提示肠道微生物组成的变化可能在心力衰竭的发病机制中发挥重要作用。这些结果强调了进一步研究肠道微生物群对心力衰竭影响的重要性,为未来治疗策略提供潜在的靶点。

【关键词】 心力衰竭,肠道微生物群,血流动力学,16S rRNA 基因测序

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)07-0789-06

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jul.;19(7):789-794.]

Correlation between dysbiosis of intestinal flora and cardiac hemodynamic changes in patients with heart failure

LEI Ming, HU Xiangyong, ZHANG Bailing (Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Cardiovascular Department 1, Xiangxi 416000, Hunan, China)*

【Abstract】 Objective To evaluate the imbalance of intestinal flora in patients with heart failure and explore its correlation with cardiac hemodynamic parameters, so as to provide a new perspective for the study of pathological mechanisms and clinical treatment of heart failure. **Methods** This study was a cross-sectional observational study, conducted at our Hospital from April to October 2023. A total of 30 heart failure patients and 30 healthy control volunteers were recruited, and the 2 groups were matched on baseline characteristics such as age, gender, and BMI. Intestinal flora analysis was performed by collecting fecal samples from subjects and performing 16S rRNA high-throughput sequencing. Spearman rank correlation analysis was used to evaluate the correlation between intestinal flora dysbiosis and cardiac hemodynamic parameters, including cardiac output and left ventricular end-diastolic volume.

Results There were significant differences in the structure of intestinal flora between the heart failure group and the healthy control group. The abundance of Lactobacillus in patients with heart failure was significantly reduced ($8.02\% \pm 3.43\%$ vs. $10.48\% \pm 2.83\%$; $P < 0.05$), and the abundance of Clostridium perfringens was also reduced ($8.05\% \pm 3.29\%$ vs. $10.07\% \pm 3.06\%$; $P < 0.05$), the abundance of Bacteroidetes increased significantly ($10.32\% \pm 3.69\%$ vs. $9.22\% \pm 2.53\%$; $P < 0.05$). Left ventricular end-diastolic volume (EDV) in patients with heart failure was positively correlated with the abundance of Clostridium ($P < 0.05$), and negatively correlated with the abundance of Bacteroides, Lactobacillus, and Clostridium perfringens. Systemic vascular resistance (SVR) was negatively correlated with the abundance of several genera such as Bacteroides and Lactobacillus ($P < 0.05$). **Conclusion** Intestinal flora dysbiosis is significantly related to cardiac hemodynamic parameters in patients with heart failure, suggesting that changes in intestinal microbial composition may play an important role in the pathogenesis of heart failure. These results highlight the importance of further investigating the impact of the gut microbiota on heart failure, providing potential targets for future

* **【通讯作者(简介)】** 雷鸣(1989-),男,重庆开县人,研究生,主治医师,主要研究心血管重症、冠脉介入治疗。E-mail:1431210811@qq.com

therapeutic strategies.

【Keywords】 heart failure, gut microbiota, hemodynamics, 16S rRNA gene sequencing

心力衰竭(Heart failure)是一种全球性公共卫生问题,影响数百万人的健康和生活质量^[1]。它是由多种病因引起的临床综合症,以心脏泵血功能不足和心脏血流动力学改变为特征^[2-3]。尽管现代医学在识别和治疗心力衰竭方面取得了显著进展,但心力衰竭的患病率和再住院率依然居高不下,且与高死亡率相关^[4]。因此,对心力衰竭患者的管理提出了新的挑战,特别是在如何更好地理解 and 干预其病理机制方面。

近年来,肠道微生物群(肠道菌群)与心血管疾病之间的关系成为研究热点^[5-7]。肠道微生物群是人体一个复杂的生态系统,它参与了多种代谢途径,并影响宿主的免疫和炎症状态。越来越多的证据表明,肠道菌群失调(Dysbiosis)可能在心力衰竭的发病机制中发挥作用,特别是其对血流动力学参数的影响^[8-9],这些参数不仅反映了心脏的泵血能力,还与患者的预后密切相关^[10]。肠道微生物通过多种机制与宿主的健康相互作用,包括代谢产物的生成、炎症途径的调节,以及宿主的免疫反应^[11]。这些发现为心力衰竭的新治疗策略提供了可能的靶点,提示肠道菌群的调节可能对心脏血流动力学产生积极影响。

尽管已有研究探讨了肠道菌群失调在心力衰竭中的潜在作用,但这些研究往往局限于特定菌群或代谢产物^[12]。鲜有研究采用高通量 16S rRNA 基因测序技术来全面分析心力衰竭患者肠道菌群的变化,并评估这些变化如何与心脏血流动力学参数相关。因此,本研究旨在通过高通量 16S rRNA 基因测序技术,综合评估心力衰竭患者的肠道菌群失调,并探索其与心脏血流动力学变化之间的相关性,期望为心力衰竭的病理机制提供新的见解,并为未来的临床干预策略提供潜在的靶点。

对象和方法

1 研究对象

本研究为横断面观察性对照研究。于 2023 年 4~10 月在湘西自治州人民医院心内科招募了 2 组研究对象,包括心力衰竭组患者 30 人,以及 30 名无心血管疾病的健康志愿者(健康对照组)。

心力衰竭组纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;(2)符合美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和美国心力衰竭学会(Heart Failure Society of America, HFSA)对于心力衰竭的诊断标准,具备典型的心力衰竭症状和体征,以及超声心动图证实的心脏功能障碍;(3)所有患者在入组前均未使用影响肠道微

生物的抗生素、益生菌至少 4 周。排除标准:过去 3 个月内存在心血管疾病或手术史、慢性感染或炎症性疾病史、肠道疾病史(如克罗恩病、溃疡性结肠炎)、癌症或任何需要长期使用抗生素治疗的病症。

健康对照组包括 30 名志愿者,在年龄、性别和身体质量指数(Body mass index, BMI)等方面与心力衰竭组相匹配。纳入标准:(1)无心血管疾病史,无心力衰竭症状或体征,心脏结构和功能正常;(2)6 个月内未使用过任何可能影响肠道微生物组成的药物,包括抗生素。健康对照组的志愿者通过医学问卷调查、体格检查和实验室血液检测排除了慢性疾病和心血管疾病。本研究对所有参与者进行详细地病史收集,包括药物使用情况、生活习惯和饮食模式,并采用超声心动图等临床检查评估受试者的心脏血流动力学评估。本研究遵守相关伦理规定,所有参与者均在充分了解研究内容后签署了知情同意书。

研究通过本院伦理委员会批准同意,且遵循《赫尔辛基宣言》的伦理指导原则。

2 血流动力学评估

根据美国超声心动图协会(American Society of Echocardiography, ASE)的指南^[13],本研究受试者均在静息时接受了自动示波血压计和超声心动图检查。本研究评估的血流动力学参数包括心输出量(Cardiac output, CO)、左心室舒张末期容积(End-diastolic volume of the left ventricle, EDV)、左心室射血分数(Ejection fraction of the left ventricle, EF)、心率(Heart rate, HR)、平均血压(Mean blood pressure, MBP)、平均肺动脉压(Mean pulmonary artery pressure, MPAP)、每搏输出量(Stroke volume, SV)和全身血管阻力(Systemic vascular resistance, SVR)。

3 16S rRNA 测序进行肠道菌群评估

对所有受试者进行详细指导后,所有粪便样本均在取样后 24 h 内保存在-80℃环境中。根据制造商的说明,使用 MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I(Roche, 瑞士)分离粪便中的 DNA。通过聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)扩增制备测序文库。首先使用 16S rRNA 基因 v3-v4 区域的特异性引物 16S-FTCGTCGGCAGCGTCAGA TGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGC AG 和 16S-RGTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTA TAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC 进行扩增。扩增后,使用 AMPure XP 磁珠(Beckman

Coulter,美国)纯化 PCR 产物。随后进行第 2 轮 PCR 以连接特定的接头并实现样品的多重检测。使用组合双索引策略进行文库制备后,通过 Illumina NovaSeq 6000 测序平台进行高通量测序。

4 统计学分析

使用 R 语言(版本 4.0.5)进行统计分析。本研究中的数据以中位数[四分位距](Median[Q1,Q3])或均值±标准差(Mean±SD)表示。采用 Mann-Whitney U 非参数检验来比较 2 组之间中位数的差异;对于符合正态分布的数据,采用独立样本 t 检验比较肠道菌群丰度在心力衰竭组和健康对照组之间的差异,采用 Spearman 等级相关计算各变量之间的相关性。采用线性判别分析效应大小方法(Linear discriminant analysis effect size,LEfSe)^[14]对心力衰竭患者和健康受试者之间的肠道微生物群进行比较。采用重建未观测状态的群落系统发育调查方法(Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States,PICRUSt)^[15]分析受试者的肠道微生物群的功能特征。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料

在人口统计学资料方面,健康受试者在年龄和男女比例与心力衰竭组患者相比没有明显的统计学差异($P>0.05$),而心力衰竭组患者的体重[75.12(70.45,80.36)kg vs. 70.23(65.68,75.12)kg]、身高[165.34(160.47,170.21)cm vs. 170.56(165.89,175.32)cm]比健康受试者显著降低($P<0.05$),而 BMI 指数显著增加($P<0.05$)。临床生化指标方面,心力衰竭组患者的白细胞计数[7.42(6.78,8.14) $\times 10^9$ /L vs. 6.03(5.57,6.48) $\times 10^9$ /L]、肌酐[115.45(100.89,130.67) μ mol/L vs. 85.23(80.56,90.12) μ mol/L]、尿素氮[10.52(9.13,12.34)mmol/L vs. 4.56(3.78,5.21)mmol/L]、肝功能酶 AST[35.12(25.34,45.67)U/L vs. 20.45(18.23,22.56)U/L]、脑钠肽[Brain natriuretic peptide,BNP;900.67(700.34,1100.89)pg/mL vs. 50.45(40.78,60.12)pg/mL]和 C 反应蛋白[8.45(5.34,11.78)mg/L vs. 1.02(0.51,1.49)mg/L]等指标均显著升高($P<0.05$),而血红蛋白[12.34(11.21,13.45)g/dL vs. 14.67(14.12,15.23)g/dL]和血小板计数[195.67(175.45,214.89) $\times 10^9$ /L vs. 250.76(239.88,260.45) $\times 10^9$ /L]2 项指标显著降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 心力衰竭组患者与健康对照组的临床生化指标比较
Table 1 Comparison of clinical and biochemical indicators between heart failure group and healthy control group

参数	心力衰竭组(n=30)	健康对照组(n=30)	P
年龄(岁)	68.23(60.88,76.54)	67.45(59.23,74.89)	0.564
男性比例(%)	60.00(50.00,70.00)	55.00(45.00,65.00)	0.711
体重(kg)	75.12(70.45,80.36)	70.23(65.68,75.12)	0.041
身高(cm)	165.34(160.47,170.21)	170.56(165.89,175.32)	0.033
BMI(kg/m ²)	27.65(26.24,29.03)	24.18(22.67,25.54)	0.002
血红蛋白(g/dL)	12.34(11.21,13.45)	14.67(14.12,15.23)	0.004
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	7.42(6.78,8.14)	6.03(5.57,6.48)	0.029
血小板计数($\times 10^9$ /L)	195.67(175.45,214.89)	250.76(239.88,260.45)	0.006
肌酐(μ mol/L)	115.45(100.89,130.67)	85.23(80.56,90.12)	<0.01
尿素氮(mmol/L)	10.52(9.13,12.34)	4.56(3.78,5.21)	<0.01
肝功能酶 ALT(U/L)	30.45(20.67,40.12)	25.67(15.89,35.56)	0.102
肝功能酶 AST(U/L)	35.12(25.34,45.67)	20.45(18.23,22.56)	0.003
BNP(pg/mL)	900.67(700.34,1100.89)	50.45(40.78,60.12)	<0.01
C 反应蛋白(mg/L)	8.45(5.34,11.78)	1.02(0.51,1.49)	<0.01

2 血流动力学指标

心力衰竭组患者的各血流动力学指标与健康对照组受试者相比差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。其中,心力衰竭患者的心输出量、左心室射血分数、平均血压和每搏输出量平均分别显著下降了约 1.25 L/min,24.90%、18.23 mmHg 和 24.91 mL,相应地,心力衰竭患者的左心室舒张末期容积、心率、平均肺动脉压和全身血管阻力则平均分别增加了约 30.10 mL、6.45 次/min、9.89 mmHg 和 521.22 dyn·s/cm⁵。

表 2 心力衰竭患者与健康对照组的血流动力学指标比较
Table 2 Comparison of hemodynamic parameters between heart failure patients and healthy controls

血流动力学指标	心力衰竭组(n=30)	健康对照组(n=30)	P 值
心输出量 CO(L/min)	3.85±0.63	5.10±0.55	<0.01
左心室舒张末期容积 EDV(mL)	120.50±25.33	90.40±15.22	<0.01
左心室射血分数 EF(%)	35.20±5.61	60.10±4.50	<0.01
心率 HR(次/分钟)	78.45±12.39	72.00±8.25	0.012
平均血压 MBP(mmHg)	75.22±10.52	93.45±9.67	<0.01
平均肺动脉压 MPAP(mmHg)	25.67±5.16	15.78±3.45	<0.01
每搏输出量 SV(mL)	45.34±8.72	70.25±7.88	<0.01
全身血管阻力 SVR(dyn·s/cm ⁵)	1971.52±260.61	1450.30±220.45	<0.01

3 肠道微生物组成和差异分析

16S rRNA 测序结果显示,2 组受试者的肠道菌群 Top10 属(Genus)水平微生物分别为梭菌属(Clostridium)、比菲德氏菌属(Bifidobacterium)、乳酸菌属(Lactobacillus)、沙雷氏菌属(Shigella)、大肠埃希菌属(Escherichia)、链球菌属(Streptococcus)、产气荚膜梭菌属(Clostridioides)、普雷沃氏菌属(Prevotella)、肠球菌属(Enterococcus)和拟杆菌属(Bacteroides),各微生物在心力衰竭组和健康对照组样本中的占比见图 1。

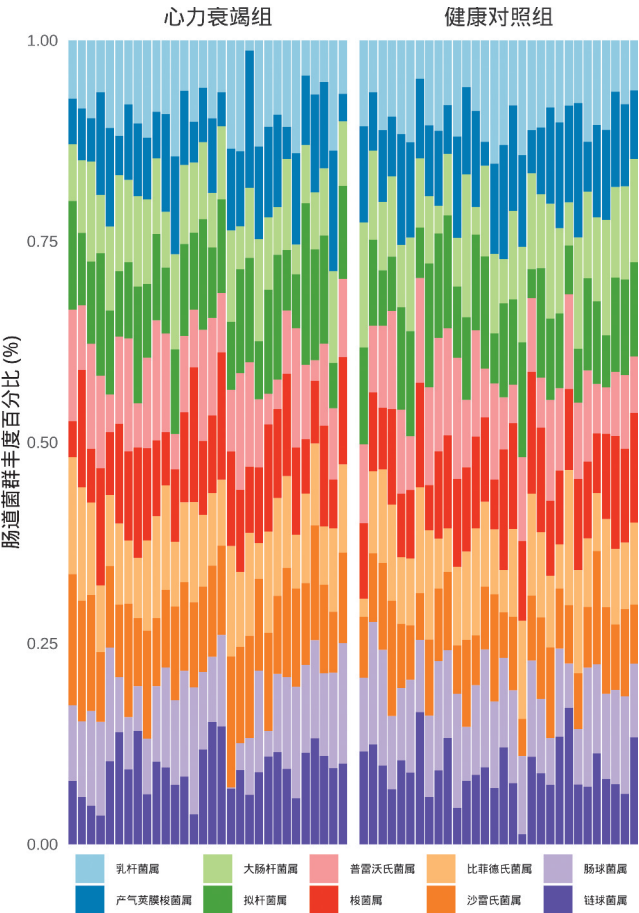


图 1 心力衰竭组和健康对照组 Top10 属 (Genus) 水平肠道菌群结构占比

Fig.1 Proportion of intestinal microbiota structure at top 10 genus level in heart failure group and healthy control group

本研究结果显示 2 组患者肠道菌群微生物的结构占比存在差异,表明与健康对照组受试者相比,心力衰竭患者存在肠道菌群失调。其中,心力衰竭患者肠道中的乳杆菌属 ($8.02\% \pm 3.43\%$ vs. $10.48\% \pm 2.83\%$; $t = 2.10$, $P = 0.039$) 和产气荚膜梭菌属 ($8.05\% \pm 3.29\%$ vs. $10.07\% \pm 3.06\%$; $t = 2.85$, $P = 0.006$) 的占比分别显著减少了约 2.46% 和 2.02% (表 3,图 2);同时,心力衰竭患者的肠道中的拟杆菌属 ($10.32\% \pm 3.69\%$ vs. $9.22\% \pm 2.53\%$; $t = -3.57$, $P = 0.002$) 的占比显著增加了 1.10% 左右 (表 3,图 2)。

LEfSe 分析结果显示,与健康对照组的肠道菌群组成相比,心力衰竭患者的微球菌科 (*Micrococcaceae*)、变形杆菌 (*Proteus*)、拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 和拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*) 的丰度有显著增加趋势 (图 3),此外,心力衰竭患者的梭杆菌科 (*Fusobacteriaceae*)、感性梭菌 (*Clostridium sensu stricto*)、杆菌 (*Bacilli*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的丰度则明显减少 (图 3)。

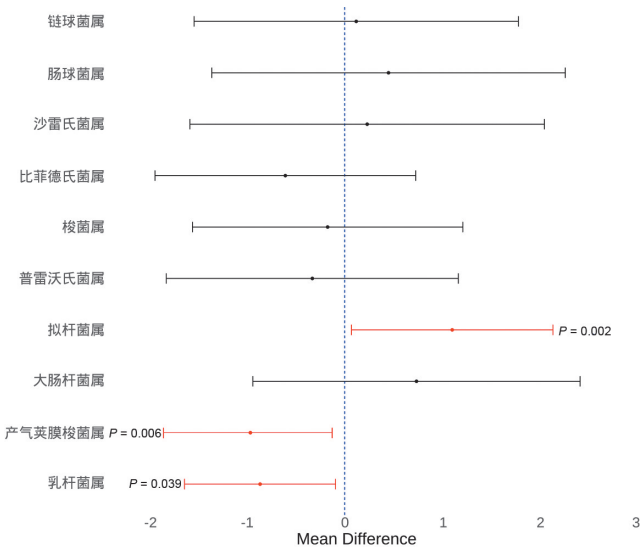


图 2 心力衰竭组和健康对照组 Top10 属 (Genus) 水平肠道菌群结构比较森林图

Fig.2 Forest diagram comparing the intestinal flora structure at the top 10 genus (Genus) level between the heart failure group and the healthy control group

表 3 心力衰竭患者与健康对照组的 Top10 肠道菌群结构比较
Table 3 Comparison of the structure of the top 10 intestinal flora in patients with heart failure and healthy controls

菌属	微生物结构占比 (%)		t 值	P 值
	心力衰竭组	健康对照组		
乳杆菌属	8.02 ± 3.43	10.48 ± 2.83	2.10	0.039
产气荚膜梭菌属	8.05 ± 3.29	10.07 ± 3.06	2.85	0.006
大肠埃希菌属	10.67 ± 3.41	9.93 ± 3.06	0.88	0.383
拟杆菌属	10.32 ± 3.69	9.22 ± 2.53	-3.57	0.002
普雷沃氏菌属	9.86 ± 3.39	9.69 ± 2.28	-0.44	0.659
梭菌属	10.51 ± 2.71	10.18 ± 2.64	-0.25	0.802
比菲德氏菌属	11.18 ± 2.68	10.79 ± 2.49	-0.91	0.366
沙雷氏菌属	9.99 ± 3.30	9.76 ± 3.71	0.25	0.800
肠球菌属	10.96 ± 3.81	9.91 ± 3.17	0.50	0.621
链球菌属	10.44 ± 3.21	10.02 ± 3.21	0.14	0.887

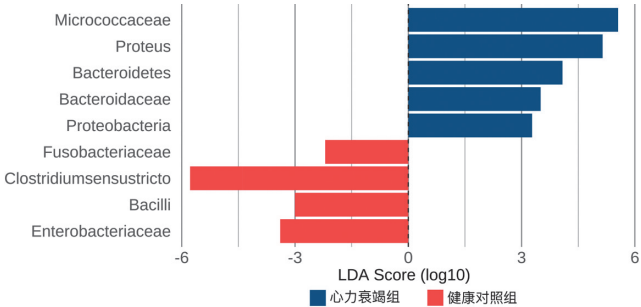


图 3 心力衰竭组和健康对照组肠道菌群 LEfSe 分析 (仅展示 $LAD \geq 2.0$ 且 $P < 0.05$ 的差异富集微生物群)

Fig.3 LEfSe analysis of intestinal flora in heart failure group and healthy control group (showing only differentially enriched microbiota with $LAD \geq 2.0$ and $P < 0.05$)

PICRUSt 分析结果表明心力衰竭患者肠道菌群微生物的功能特征与健康对照受试者存在显著差异,主要集中在氨基酸代谢 (Amino acid metabolism)、细

菌侵入上皮细胞 (Bacterial invasion of epithelial cells)、电子转移载体 (Electron transfer carriers)、磷酸转移酶系统 (Phosphotransferase system, PTS) 以及金黄色葡萄球菌感染 (*Staphylococcus aureus* infection) 等功能 (图 4)。

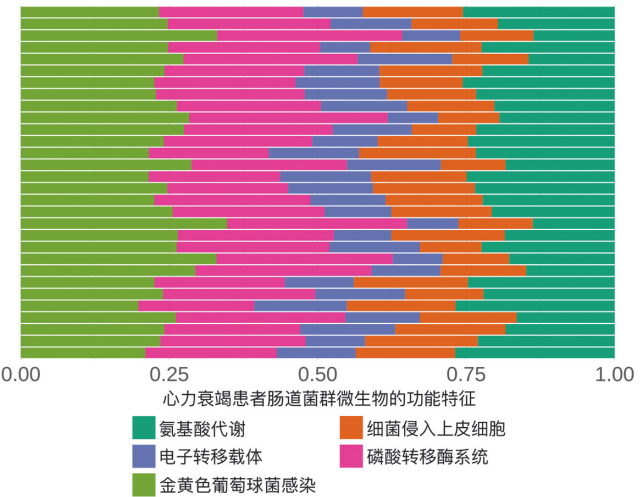


图 4 心力衰竭患者肠道微生物群功能特性存在显著差异
Fig. 4 Significant differences in the functional properties of the intestinal microbiota in patients with heart failure

4 肠道菌群失调与血流动力学相关性

根据 *Spearman* 等级相关分析结果 (图 5), 本研究发现心力衰竭患者的左心室舒张末期容积 (EDV) 与梭菌属 (*Clostridium*) 的丰度呈正相关, 而与拟杆菌属 (*Bacteroides*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*)、产气荚膜梭菌属 (*Clostridioides*) 的丰度呈负相关。全身血管阻力 (SVR) 与拟杆菌属 (*Bacteroides*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*)、产气荚膜梭菌属 (*Clostridioides*)、梭菌属 (*Clostridium*)、链球菌属 (*Streptococcus*) 和肠球菌属 (*Enterococcus*) 的丰度呈负相关。心率 (HR) 与拟杆菌门 (*Bacteroides*) 丰度呈负相关。心输出量 (CO) 与肠球菌属 (*Enterococcus*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 和沙雷氏菌属 (*Shigella*) 的丰度呈正相关, 与比菲德氏菌属 (*Bifidobacterium*) 呈负相关。平均肺动脉压 (MPAP) 与变形菌门 (*Proteobacteria*) 和微球菌科 (*Micrococcaceae*) 的丰度呈正相关, 与普雷沃氏菌属 (*Prevotella*) 的丰度呈负相关。没有观察到肠道微生物组的主要类群与左心室射血分数 (EF)、平均血压 (MBP) 和每搏输出量 (SV) 之间的相关性。

讨 论

本研究通过高通量 16S rRNA 基因测序技术, 较为全面地评估了心力衰竭患者的肠道菌群失调, 并探索了其

果表明, 心力衰竭患者的肠道菌群组成与健康对照组存在显著差异, 并且与多个心脏血流动力学参数相关联。这一发现支持了肠道微生物群与心力衰竭之间存在潜在的相互作用, 这可能为心力衰竭的病理机制提供新的见解, 并为未来的临床干预策略提供潜在的靶点。

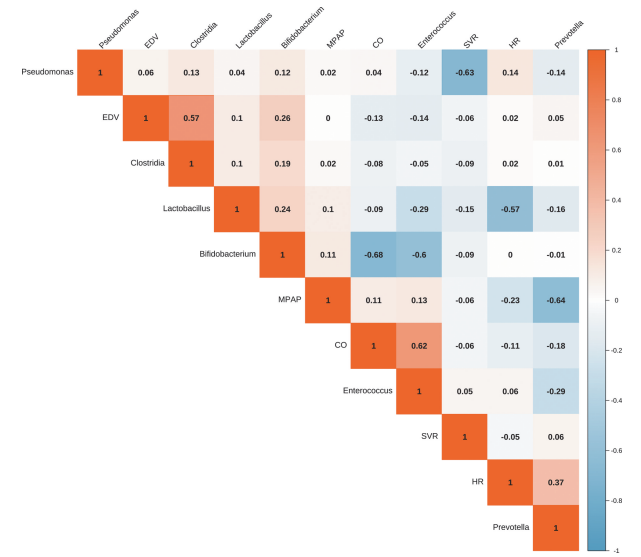


图 5 心力衰竭患者肠道微生物组主要类群 (Taxonomy) 与主要血流动力学参数的相关性矩阵
Fig. 5 Correlation matrix between main intestinal microbiome taxonomy and main hemodynamic parameters in patients with heart failure

本研究发现心力衰竭患者的肠道菌群在多个属水平上发生了显著变化, 包括乳杆菌属和产气荚膜梭菌属的丰度显著减少, 而拟杆菌属的丰度显著增加。这些发现与先前的研究一致, 暗示肠道微生物组的变化可能与心力衰竭的发展和进程有关。在 Xu 等^[16] 的研究观察到了心力衰竭患者特有的肠道微生物失调, 并且提出了肠道微生物群与心脏疾病之间的潜在联系, 包括通过影响宿主的能量代谢和炎症途径。Lupu 等^[17] 的研究则进一步证实了肠道微生物失调与心力衰竭临床指标的相关性, 并提出了肠道菌群在心力衰竭病理生理中的角色。我们的研究结果支持了这些发现, 并进一步强调了特定肠道微生物与心脏血流动力学参数之间的相关性。因此, 这些变化可能反映了肠道微生物群对心力衰竭状态的适应, 或可能通过某些尚未完全了解的机制影响心脏功能。例如, 乳杆菌属通常被认为是有益菌, 与抗炎和心血管保护作用相关, 而在本研究的研究中, 心力衰竭患者的乳杆菌属丰度降低可能与心力衰竭状态下的炎症环境有关。

进一步分析发现, 心力衰竭患者的左心室舒张末期容积 (EDV) 与梭菌属的丰度呈正相关, 而与其他几个属的丰度呈负相关。这可能暗示梭菌属与左心室容量的增加有关, 而其他属的减少可能与心脏舒张功能

的减弱有关。全身血管阻力(SVR)与拟杆菌属的丰度呈负相关,这可能表明肠道微生物群组成的变化可能通过影响血管张力和全身血管阻力来影响心血管系统。

值得注意的是,心力衰竭患者肠道微生物群的功能特征也发生了改变。Zhen等^[18-23]发现肠道微生物的代谢产物,如短链脂肪酸,可能通过血液循环系统影响心脏功能和结构。本研究的PICRUST分析表明,心力衰竭患者的肠道微生物群在氨基酸代谢、细菌侵入上皮细胞、电子转移载体等方面与健康对照组存在显著差异。这可能反映了肠道菌群在心力衰竭条件下代谢功能的变化,这些代谢变化可能通过改变宿主代谢产物或激活炎症途径而间接影响心脏功能。

未来的研究应考虑采用纵向研究设计,以确定肠道菌群变化与心力衰竭之间的因果关系,并探索肠道菌群调节对心力衰竭患者预后的影响。此外,深入研究特定肠道微生物或其代谢产物如何影响心脏血流动力学参数,将有助于揭示肠道微生物与心力衰竭之间相互作用的分子机制。临床试验可以考虑评估针对肠道微生物群的治疗策略,如使用益生菌、益生菌或特定微生物群转移治疗对心力衰竭患者的影响。

本研究也存在着一些局限性。首先,本研究设计为横断面观察性研究,无法确定因果关系。其次,本研究观察到的相关性可能是心力衰竭导致肠道菌群变化,也可能是肠道菌群变化通过某种机制参与了心力衰竭的发病过程。此外,虽然本研究排除了使用抗生素和其他可能影响肠道微生物的药物的患者,但其他未控制的变量,如饮食、生活方式和遗传背景,也可能对肠道菌群组成产生影响。

综上所述,本研究结果强调理解肠道微生物群与心力衰竭之间相互作用的重要性,并为发展新的治疗心力衰竭的策略提供了科学依据。肠道微生物群失调可能通过影响心脏血流动力学参数参与心力衰竭的发病过程,调节肠道微生物群成分和功能可能成为改善心力衰竭患者预后的潜在治疗方法。未来的研究需要进一步探索肠道微生物群与心力衰竭之间的关系,并验证调节肠道微生物群是否能成为治疗心力衰竭的有效策略。

【参考文献】

- [1] Greene SJ, Bauersachs J, Bruggs JJ, et al. Worsening heart failure; nomenclature, epidemiology, and future directions; JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(4): 413-424.
- [2] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [3] Khan MS, Arshad MS, Greene SJ, et al. Artificial intelligence and heart failure: A state-of-the-art review[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(9): 1507-1525.
- [4] Narang N, Blumer V, Jumeau MF, et al. Management of heart failure-related cardiogenic shock: Practical guidance for clinicians[J]. JACC Heart Fail, 2023, 11(7): 845-851.
- [5] Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2982.
- [6] Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 36.
- [7] Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2020, 127(4): 553-570.
- [8] Sata Y, Marques FZ, Kaye DM. The Emerging role of gut dysbiosis in cardio-metabolic risk factors for heart failure[J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(5): 38.
- [9] Madan S, Mehra MR. Gut dysbiosis and heart failure: navigating the universe within. Eur J Heart Fail, 2020, 22(4): 629-637.
- [10] Melillo E, Masarone D, Oh JK, et al. Echocardiography in advanced heart failure for diagnosis, management, and prognosis[J]. Heart Fail Clin, 2021, 17(4): 547-560.
- [11] 张金朋, 王亚楠, 李保龙, 等. 头穴丛刺结合康复训练对脑缺血再灌注大鼠肠道菌群及CaM/CaMK II信号通路的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(12): 1381-1387.
- [12] Francisqueti-Ferron FV, Nakandakare-Maia ET, Siqueira JS, et al. The role of gut dysbiosis-associated inflammation in heart failure[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2022, 68(8): 1120-1124.
- [13] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(1): 1-39.
- [14] Adamczyk P, Juszcak K, Prondzinska M, et al. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: possible shift in biopsy prophylaxis[J]. Cent European J Urol, 2017, 70(2): 192-196.
- [15] Cayetano RDA, Park J, Kim GB, et al. Enhanced anaerobic digestion of waste-activated sludge via bioaugmentation strategy-Phylogenetic investigation of communities by reconstruction of unobserved states (PICRUST2) analysis through hydrolytic enzymes and possible linkage to system performance[J]. Bioresour Technol, 2021, 332: 125014.
- [16] Xu H, Wang X, Feng W, et al. The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease[J]. Microb Biotechnol, 2020, 13(3): 637-656.
- [17] Lupu VV, Adam RA, Mihai CM, et al. The implication of the gut microbiome in heart failure[J]. Cells, 2023, 12(8): 1158.
- [18] Zhen J, Zhou Z, He M, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 141.
- [19] Wolter M, Grant ET, Boudaud M, et al. Leveraging diet to engineer the gut microbiome[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(12): 885-902.
- [20] 李飞翔. 老年冠心病及其合并心衰患者的肠道菌群特征性研究[D]. 河南: 郑州大学, 2019.
- [21] 吴丽馨, 马丽芳, 王双, 等. 老年人肠道微生态与心力衰竭相关性的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(7): 850-852.
- [22] 刘演龙, 常开丽, 张灿, 等. 肠道菌群的改变与心血管疾病发生和发展的相关性研究进展[J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2023, 6(1): 1-7.
- [23] Paraskevaidis I, Briassoulis A, Tsougos E. Oral cardiac drug-gut microbiota interaction in chronic heart failure patients: An emerging association[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1716.

【收稿日期】 2024-03-11 【修回日期】 2024-05-25