

DOI:10.13350/j.cjpb.241103

• 论著 •

肠道微生物组变化对心力衰竭患者临床预后的影响研究

刘婷婷¹, 刘丕弘², 彭彩亮², 耿乃志^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院)

【摘要】 目的 本研究旨在探讨心力衰竭(HF)患者肠道微生物组的变化特征,并分析这些变化与患者临床预后的关联。**方法** 前瞻性队列研究,纳入了155名确诊为心力衰竭的患者。通过16S rRNA基因测序技术分析肠道微生物组的多样性和组成,并应用统计学方法评估微生物组特征与临床预后的关系。**结果** 心力衰竭患者的肠道微生物组多样性显著低于健康对照组(Shannon指数: 3.5 ± 0.4 vs. 4.2 ± 0.3 , $P < 0.05$)。在菌群组成上,拟杆菌(*Bacteroides*)和普氏菌(*Prevotella*)的相对丰度在心力衰竭患者中显著增加(拟杆菌: $30.5\% \pm 5.2\%$ vs. $22.3\% \pm 4.1\%$, $P < 0.05$; 普氏菌: $15.8\% \pm 4.7\%$ vs. $10.2\% \pm 3.6\%$, $P < 0.05$),而双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和乳酸菌(*Lactobacillus*)的相对丰度则显著减少(双歧杆菌: $7.9\% \pm 2.3\%$ vs. $12.1\% \pm 3.4\%$, $P < 0.05$; 乳酸菌: $4.3\% \pm 1.5\%$ vs. $7.8\% \pm 2.6\%$, $P < 0.05$)。在12个月的随访期间,心力衰竭患者中并发症发生率较高,急性肾损伤(15.5%)、心律失常(23.2%)、心脏性猝死(7.7%)和总体住院率(43.9%),显著影响了患者的生存率和无事件生存率。Cox回归分析显示,急性肾损伤、心律失常和心脏性猝死显著降低总体生存率,住院率的增加则显著降低无事件生存率。**结论** 心力衰竭患者肠道微生物组的多样性降低,特定菌群的组成发生显著变化,这些变化与患者的不良临床预后密切相关。

【关键词】 心力衰竭;肠道微生物组;16S rRNA基因测序;预后

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)11-1260-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Nov.;19(11):1260-1265.]

The impact of changes in gut microbiota on the clinical prognosis of patients with heart failure

LIU Tingting¹, LIU Pihong², PENG Cailiang², GENG Naizhi² (1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine)

【Abstract】 Objective To explore the changing characteristics of the intestinal microbiome in patients with heart failure (HF) and analyze the association between these changes and patients' clinical prognosis. **Methods** Prospective cohort study including 155 patients diagnosed with heart failure. The diversity and composition of the intestinal microbiome were analyzed through 16S rRNA gene sequencing, and statistical methods were applied to evaluate the relationship between microbiome characteristics and clinical prognosis. **Results** The diversity of the intestinal microbiome in patients with heart failure was significantly lower than that in healthy controls (Shannon index: 3.5 ± 0.4 vs. 4.2 ± 0.3 , $P < 0.05$). In terms of bacterial composition, the relative abundance of *Bacteroides* and *Prevotella* was significantly increased in patients with heart failure (*Bacteroides*: $30.5\% \pm 5.2\%$ vs. $22.3\% \pm 4.1\%$, $P < 0.05$; *Prevotella*: $15.8\% \pm 4.7\%$ vs. $10.2\% \pm 3.6\%$, $P < 0.05$), while the relative abundance of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* was significantly reduced (*Bifidobacterium*: $7.9\% \pm 2.3\%$ vs. $12.1\% \pm 3.4\%$, $P < 0.05$; *Lactobacillus*: $4.3\% \pm 1.5\%$ vs. $7.8\% \pm 2.6\%$, $P < 0.05$). During the 12-month follow-up period, patients with heart failure had higher rates of complications, including acute kidney injury (15.5%), arrhythmia (23.2%), sudden cardiac death (7.7%), and overall hospitalization (43.9%), significantly affected patient survival and event-free survival. Cox regression analysis showed that acute kidney injury, arrhythmia, and sudden cardiac death significantly reduced overall survival, and an increase in hospitalization rates significantly reduced event-free survival. **Conclusion** The diversity of the intestinal microbiome in patients with heart failure is reduced, and the composition of specific bacterial groups undergoes significant changes. These changes are closely related to the poor clinical prognosis of the patients.

【Keywords】 heart failure; gut microbiome; 16S rRNA gene sequencing; prognosis

* 心力衰竭(Heart failure, HF)是一种全球范围内的重大健康问题,其发病率和死亡率近年来持续上升^[1-2]。根据世界卫生组织(WHO)的统计数据,心力衰竭已成为导致住院和死亡的主要原因之一^[3]。尽管在药物治疗和心脏设备方面取得了显著进展,但心力

* **【通讯作者】** 耿乃志, E-mail: gzn303@163.com

【作者简介】 刘婷婷(1994-),女,黑龙江齐齐哈尔人,在读硕士研究生,主要从事中西医结合治疗心血管疾病的研究。
E-mail: liutt1225@126.com

衰竭的总体预后仍不理想^[4-5]。因此,迫切需要探索新的生物标志物和治疗靶点,以改善心力衰竭患者的预后。近年来,肠道微生物组(Gut microbiota, GM)作为一个多样化且复杂的微生物生态系统,受到越来越多的关注。肠道微生物组不仅在消化和代谢过程中扮演重要角色,还通过其代谢产物、免疫调节和炎症反应等多种机制^[6-8]影响宿主的健康状况。已有研究表明,肠道微生物组失调与多种慢性疾病如肥胖^[9]、糖尿病^[10]和心血管疾病^[11]密切相关。特别是在心血管疾病中,肠道微生物组及其代谢产物如三甲胺氧化物(TMAO)被认为是心血管风险的重要调节因素^[12,13]。尽管肠道微生物组在心血管疾病中的重要性已得到初步证实,但其在心力衰竭中的具体作用和机制仍不完全清楚。现有研究主要集中在肠道微生物组与心力衰竭的相关性上,而系统性探讨肠道微生物组的变化对心力衰竭患者临床预后的影响的研究较为有限。因此,深入研究肠道微生物组与心力衰竭预后的关系,具有重要的科学价值和临床意义。

本研究将利用高通量测序技术对患者的肠道微生物组进行全面分析,结合临床随访数据,评估肠道微生物组的多样性、组成及特定菌群的变化对心力衰竭预后的影响,旨在通过前瞻性队列研究,系统分析心力衰竭患者肠道微生物组的变化特征,并探讨其与临床预后的关系,不仅揭示肠道微生物组与心力衰竭预后的关系,以期望为未来的临床干预提供新的思路和方法。

对象和方法

1 研究对象

本研究为前瞻性队列研究,于2019年9月至2023年9月在黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病三科纳入155例确诊为心力衰竭的患者。纳入标准包括:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合中华医学会《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[14]对于心力衰竭的诊断标准;(3)能够理解研究目的和自愿签署知情同意书。排除标准包括:(1)过去3个月内使用过抗生素、益生菌或其他可能影响肠道微生物组的药物;(2)合并严重的肝功能不全(Child-Pugh C级)、肾功能不全[eGFR < 30 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)]或恶性肿瘤等可能显著影响生存期的疾病;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)存在严重的精神疾病或认知障碍,无法配合研究的患者。

所有患者入组后接受基线信息采集,此后每6个月随访1次,共随访12个月。随访期间记录患者的心功能变化、心力衰竭相关并发症及死亡情况,并定期采集粪便样本,以动态监测肠道微生物组的变化。

本研究获得单位伦理委员会的批准且所有患者在

研究开始前均签署知情同意书。研究过程遵循《赫尔辛基宣言》的伦理指导原则。

2 临床信息和样本采集

在基线采集阶段,对入组患者进行详细的临床检查和实验室评估。临床检查包括一般人口学资料(年龄、性别、体重、身高)、病史(包括心力衰竭的病程和严重程度、既往疾病史、家族史)及当前药物使用情况。心功能评估采用超声心动图测量左心室射血分数(LVEF)和N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平。常规血生化检测包括血常规、肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素)、肾功能(血尿素氮、血肌酐)、血糖、血脂(总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)等指标。随访期间,患者将接受相同的心功能评估和相关临床检查,以记录心力衰竭的进展情况和相关并发症,包括再入院情况、心血管事件以及死亡情况。此外,在基线和每次随访时采集患者的粪便样本,并在4℃环境中24 h内送至实验室在-80℃下冷冻保存,直至后续进行肠道微生物组学分析。

3 基于16S rRNA测序的肠道微生物组学分析

粪便样本收集后,将按照标准化流程进行肠道微生物组学分析。使用QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit试剂盒提取样本DNA(QIAGEN),随后使用针对细菌16S rRNA基因V3-V4可变区的特异性引物进行PCR扩增。PCR产物使用QIAquick PCR Purification Kit试剂盒(QIAGEN)进行纯化。纯化后的16S rRNA基因扩增产物将构建测序文库,并使用Illumina MiSeq平台进行双端(paired-end)测序(2×300 bp)。使用QIIME2软件和R语言对测序数据进行处理和注释。采用物种多样性分析(α 多样性和 β 多样性)评估肠道微生物群落的丰富度和均匀度。使用LEfSe(Linear Discriminant Analysis Effect Size)进行差异分析,比较随访期间微生物群落组成的动态差异,并识别显著变化的微生物分类单元。

4 统计学分析

本研究的数据分析将采用R语言(版本4.1.2)进行。连续变量用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数表示,分类变量用频数和百分比表示。连续变量的比较使用独立样本 t 检验,分类变量的比较将使用卡方检验。对于随访过程中不同时间点的测量数据,将采用单因素重复测量方差分析进行比较。采用多变量回归分析评估肠道微生物组特征与心力衰竭临床结局之间的关联,包括线性回归、逻辑回归和Cox比例风险回归模型。多样性和差异分析将通过Shannon指数、Simpson指数、主坐标分析(PCoA)和LEfSe差异丰度分析进行。相关性分析使用Spearman相关分析,

绘制热图展示显著相关性。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 155 例确诊为心力衰竭的患者。患者平均年龄 65.4 岁,男性占 60%。大多数患者有高血压(78%),其次是冠心病(45%)和糖尿病(34%)病史。85%的患者使用 β 受体阻滞剂,75%使用 ACE 抑制剂或 ARB,60%使用利尿剂。临床检查显示,患者平均 LVEF 为 35.6%,中位数 NT-proBNP 水平为 1 250 pg/mL。血常规、肝功能和肾功能指标均在预期范围内,但显示出心力衰竭患者常见的代谢异常特征(表 1)。

表 1 患者基线临床特征和实验室检查结果

特征	结果
人口统计学资料	
平均年龄(岁)	65.41 $\pm$ 12.32
性别(男:女)	93:62
平均体重(kg)	72.54 $\pm$ 14.61
平均身高(cm)	165.33 $\pm$ 8.42
病史	
心力衰竭病程(年)	4.21 $\pm$ 3.14
高血压	78% (n=121)
糖尿病	34% (n=53)
冠心病	45% (n=70)
心血管疾病家族史	40% (n=62)
药物史	
β 受体阻滞剂	85% (n=132)
ACE 抑制剂或 ARB	75% (n=116)
利尿剂	60% (n=93)
临床检查和实验室评估	
LVEF(%)	35.63 $\pm$ 8.91
NT-proBNP(pg/mL)	1250 (IQR:800–2000)
血常规	
血红蛋白(g/dL)	13.22 $\pm$ 1.84
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	6.81 $\pm$ 2.12
肝功能	
ALT(U/L)	32.53 $\pm$ 15.31
AST(U/L)	29.82 $\pm$ 13.74
总胆红素(mg/dL)	1.22 $\pm$ 0.61
肾功能	
BUN(mg/dL)	18.63 $\pm$ 7.35
血肌酐(mg/dL)	1.11 $\pm$ 0.43
血糖	
空腹血糖(mmol/L)	6.72 $\pm$ 1.84
血脂	
总胆固醇(mmol/L)	4.81 $\pm$ 1.14
LDL-C(mmol/L)	2.93 $\pm$ 0.81
HDL-C(mmol/L)	1.22 $\pm$ 0.32

2 心功能变化

在随访期间,患者的左心室射血分数(LVEF)和 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平变化见图

1。患者的 LVEF 平均值从基线的 35.6% 上升至 12 个月时的 38.2%,显示出轻微但显著的改善($P=0.003$)。基线时 LVEF 为 35.6% $\pm$ 8.9%,6 个月时上升至 36.9% $\pm$ 9.1%,而在 12 个月时达到了 38.2% $\pm$ 9.3%,变化值为 2.6%(95% CI:1.8%~3.4%)。同时,随访期间 NT-proBNP 水平显著下降($P<0.05$)。基线时 NT-proBNP 的中位数为 1 250 pg/mL (IQR:800~2 000),6 个月时下降至 1 100 pg/mL (IQR:700~1 750),在 12 个月时进一步降至 980 pg/mL (IQR:600~1 500),变化值为-270 pg/mL (95% CI:-350~-190)。

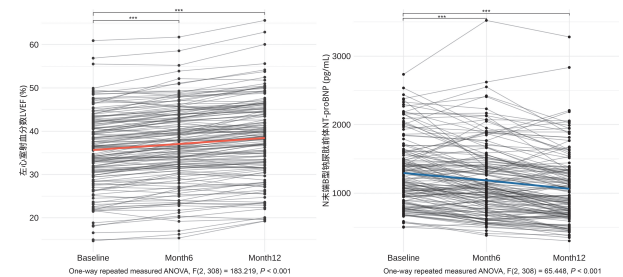


图 1 患者左心室射血分数(LVEF)和 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平随访期间的变化

Fig. 1 Changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels during follow-up

进一步亚组分析结果见表 2, LVEF 和 NT-proBNP 的改善在使用 β 受体阻滞剂和 ACE 抑制剂或 ARB 的患者中更为明显。使用 β 受体阻滞剂的患者 LVEF 变化为+3.0% ($P<0.05$), NT-proBNP 变化为-300 pg/mL ($P<0.05$);而使用 ACE 抑制剂或 ARB 的患者 LVEF 变化为+2.8% ($P<0.05$), NT-proBNP 变化为-290 pg/mL ($P<0.05$)。

表 2 不同治疗组间 LVEF 和 NT-proBNP 的两两比较结果
Table 2 Pairwise comparison of LVEF and NT-proBNP between different treatment groups

组别比较	LVEF 变化 ($\bar{x}\pm s$)	P	NT-proBNP 变化 (中位数, IQR)	P
β 受体阻滞剂 vs 对照组	3.04 $\pm$ 1.22	<0.05	-300 (-400, -200)	<0.05
ACE 抑制剂/ARB vs 对照组	2.81 $\pm$ 1.34	<0.05	-290 (-380, -190)	<0.05
β 受体阻滞剂 vs ACE 抑制剂/ARB	0.22 $\pm$ 1.12	0.342	-10 (-50, 30)	0.452

3 心力衰竭相关并发症及预后

随访期间,本研究对 155 例心力衰竭患者的相关并发症及预后进行了评估,主要关注的并发症包括急性肾损伤(AKI)、心律失常、心脏性猝死(SCD)和住院率。在 12 个月的随访期间,心力衰竭患者中并发症的发生率较高。如图 2 所示,急性肾损伤(AKI)发生率为 15.5%,心律失常发生率 23.2%,心脏性猝死(SCD)发生率 7.7%,总体住院率为 43.9%。通过 Kaplan-Meier 生存分析评估,患者 12 个月的生存率

为 87.1%，无事件生存率(即无心力衰竭住院和心脏性猝死的发生)为 65.2%。进一步 Cox 回归分析表明,急性肾损伤(HR=2.1, $P=0.012$)、心律失常(HR=1.8, $P=0.031$)和心脏性猝死(HR=3.5, $P<0.05$)显著影响总体生存率。此外,住院率的增加也显著影响了患者的无事件生存率(HR=2.3, $P=0.008$)。

表 3 心力衰竭患者的并发症发生率及预后分析
Table 3 Incidence of complications and prognosis analysis of patients with heart failure

并发症	发生例数	发生率 (%)	风险比 HR (95% CI)	P
急性肾损伤(AKI)	24	15.5	2.1 (1.3–3.4)	0.012
心律失常	36	23.2	1.8 (1.1–2.9)	0.031
心脏性猝死(SCD)	12	7.7	3.5 (2.0–6.2)	<0.05
住院率	68	43.9	2.3 (1.5–3.5)	0.008

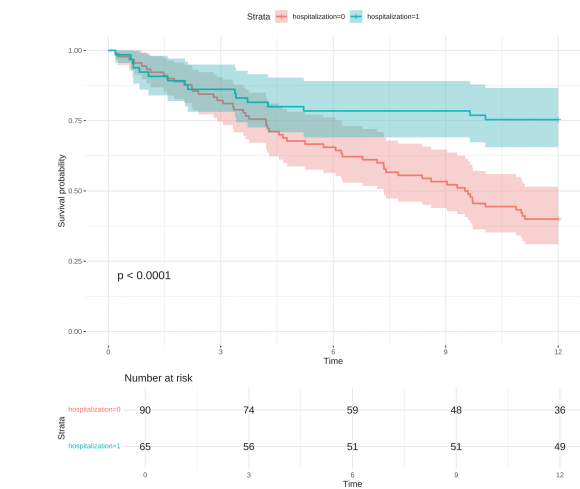


图 2 总体生存率和无事件生存率(住院治疗)的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier survival curves for overall survival and event-free survival (hospitalization)

4 肠道微生物组多样性分析

本研究比较了基线和随访 12 个月时的 Shannon 指数和 Simpson 指数以评估心力衰竭患者肠道微生物组的 α 多样性变化(图 3),结果显示,心力衰竭患者在随访 12 个月时的 Shannon 指数(4.22 ± 0.62)和 Simpson 指数(0.90 ± 0.04)均显著高于基线水平(Shannon 指数: 3.53 ± 0.71 ; Simpson 指数: 0.85 ± 0.05 , $P<0.05$)。同时,本研究通过主坐标分析(PCoA)和 Bray-Curtis 距离矩阵评估了心力衰竭患者在基线和随访 12 个月时的 β 多样性变化(图 4),PCoA 分析显示,基线样本与随访 12 个月样本在 PCoA 图中分布显著不同,表明随访期间患者肠道微生物在 β 多样性上存在显著差异,提示群落结构发生了显著变化。

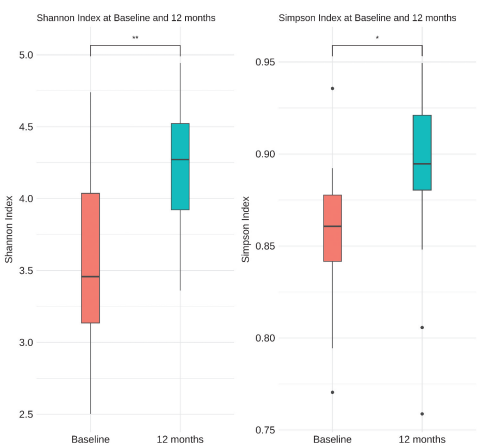


图 3 患者基线和随访 12 个月时肠道微生物 Shannon 和 Simpson 指数的 α 多样性比较

Fig. 3 Comparison of alpha diversity of Shannon and Simpson indices of intestinal microorganisms at baseline and 12 months of follow-up

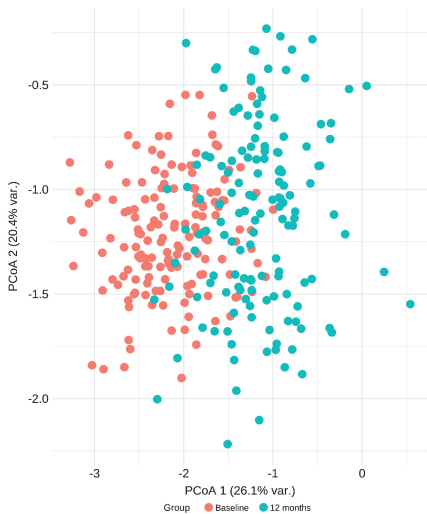


图 4 患者基线和随访 12 个月时肠道微生物基于主坐标分析(PCoA)的 β 多样性分析结果

Fig. 4 Results of β -diversity analysis of intestinal microbiota based on principal coordinate analysis (PCoA) at baseline and 12 months of follow-up

5 肠道微生物组差异分析

本研究通过线性判别分析效应大小(LEfSe)分析识别出的随访期间显著变化的微生物分类单元分别为 *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Ruminococcus spp.* 和 *Faecalibacterium spp.* (图 5)。*Bacteroides spp.* 在基线时的相对丰度为 $20.34\% \pm 5.23\%$,随访 12 个月后增加约 9.87%,同样地,*Lactobacillus spp.* 在随访 12 个月后增加约 3.28%;*Ruminococcus spp.* 在随访 12 个月后增加约 2.69%;*Faecalibacterium spp.* 在随访 12 个月后增加约 2.27%(表 4)。LEfSe 分析结果表明,上述 4 种显著增加的肠道微生物可能与心力衰竭进展或治疗效果相关。

表 4 患者基线和随访 12 个月时 LEfSe 分析的差异肠道微生物丰度比较
Table 4 Comparison of differential intestinal microbial abundances by LEfSe analysis between baseline and 12-month follow-up

微生物类型	Baseline (%)	12 months (%)	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>Bacteroides spp.</i>	20.34±5.23	30.21±5.22	7.071	<0.05
<i>Lactobacillus spp.</i>	5.15±1.20	8.43±1.16	9.899	<0.05
<i>Ruminococcus spp.</i>	15.33±3.54	18.02±3.72	2.828	0.013
<i>Faecalibacterium spp.</i>	10.45±2.92	12.72±2.31	2.828	0.016

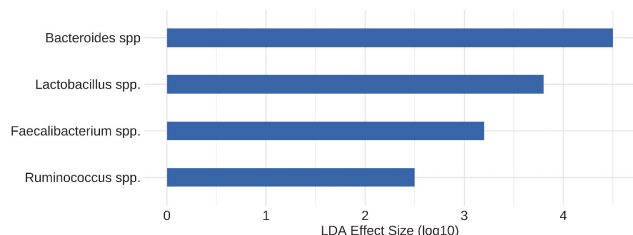


图 5 基线和随访 12 个月时患者肠道微生物的 LEfSe 分析, 仅展示 LAD >2.0 且 *P*<0.05 的差异富集微生物群

Fig. 5 LEfSe analysis of intestinal microbiota of patients at baseline and 12 months of follow-up, showing only differentially enriched microbiota with LAD >2.0 and *P*<0.05

6 肠道微生物组与临床特征的相关性分析

根据 *Spearman* 分析结果, 研究发现特定的肠道微生物与临床结局之间存在显著的相关性(图 7)。具体来说, *Bacteroides spp.* 与 LVEF 显著正相关($r = 0.457, P = 0.012$), 并且与 NT-proBNP 呈显著负相关($r = -0.568, P = 0.002$)。 *Lactobacillus spp.* 与 LVEF 呈显著负相关($r = -0.446, P = 0.022$), 与 NT-proBNP 呈显著正相关($r = 0.557, P = 0.023$)。 *Ruminococcus spp.* 与 LVEF 呈显著正相关($r = 0.235, P = 0.012$), 与 NT-proBNP 呈显著负相关($r = -0.346, P = 0.019$)。 *Faecalibacterium spp.* 与 LVEF 呈显著正相关($r = 0.568, P = 0.024$), 与 NT-proBNP 呈显著负相关($r = -0.457, P = 0.036$)。

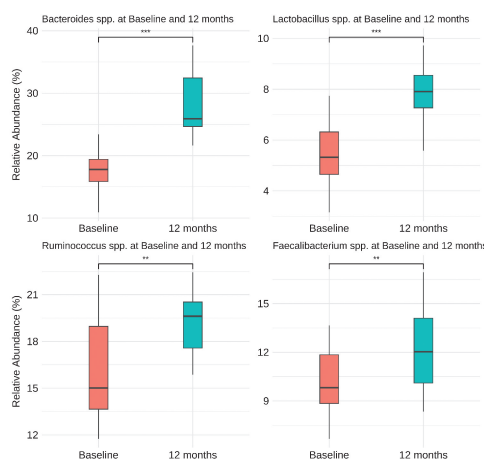


图 6 患者基线和随访 12 个月时 LEfSe 分析的差异肠道微生物丰度箱线图

Fig. 6 Boxplot of differential intestinal microbial abundance of LEfSe analysis at Baseline and 12 months of follow-up

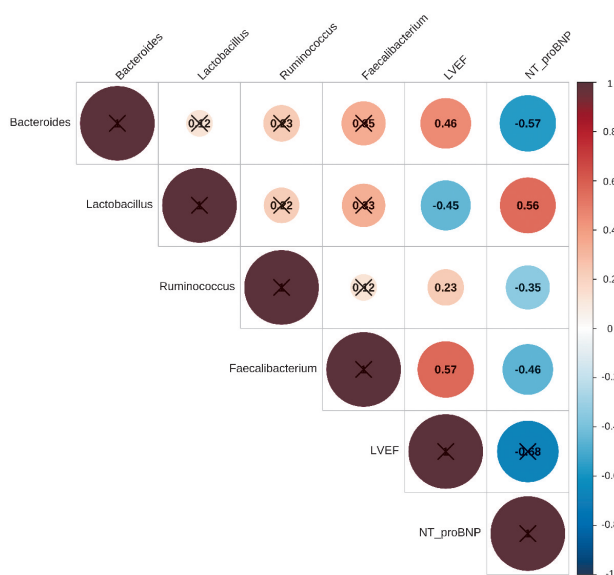


图 7 心力衰竭患者随访 12 个月后存在显著差异的肠道微生物群与临床特征之间的 *Spearman* 相关性分析

Fig. 7 *Spearman* Correlation between significantly different gut microbiota and clinical characteristics in patients with heart failure after 12 months of follow-up

讨论

本研究通过前瞻性队列研究系统分析了心力衰竭(HF)患者肠道微生物组的变化特征, 并探讨了其与临床预后的关系。结果表明, 心力衰竭患者的肠道微生物组多样性和组成显著不同于健康人群, 且这些变化与患者的临床结局密切相关。本研究发现, HF 患者的肠道微生物组多样性(α 多样性)显著降低。这一结果与此前的研究一致^[15-16], 表明肠道微生物组多样性下降可能是心衰病理过程中一个重要的特征。多样性的降低意味着肠道微生物生态系统的稳定性和功能可能受到破坏, 从而影响宿主的全身性代谢和免疫调节功能。这些改变可能进一步加重心力衰竭的病情, 导致不良的临床预后。类似研究也报告了肠道微生物组多样性下降与心血管疾病风险增加间的关联^[17-18]。

本研究还筛选出了一些在 HF 患者中显著变化的特定菌群。例如, 研究结果显示, 某些拟杆菌(*Bacteroides*)和普氏菌(*Prevotella*)的相对丰度在心力衰竭患者中显著增加, 而双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和乳酸菌(*Lactobacillus*)的相对丰度则显著减少。这些变化可能与心力衰竭患者的代谢紊乱和炎症反应有关。具体而言, 拟杆菌和普氏菌的增加可能与 HF 患者的慢性炎症状态有关。此前研究表明, 这些菌群可以产生促炎性代谢物, 如脂多糖(LPS), 从而激活宿主的免疫系统, 导致低度慢性炎症的发生^[19-20]。而双歧杆菌和乳酸菌的减少则可能削弱肠道屏障功能^[21], 增加肠道通透性, 使得更多的内毒素进入血液循环, 加剧心力衰竭的病情。与本研究结

果一致,寄望也有研究指出肠道屏障功能的削弱与心衰患者预后不良有关^[22]。本研究结果提示针对肠道微生物组的干预可能为改善心力衰竭患者的预后提供新的策略。例如,益生菌和益生元的使用可以帮助恢复肠道微生物组的平衡,改善肠道屏障功能和全身性炎症状态。此外,饮食干预,如增加膳食纤维摄入,也可能通过调节肠道微生物组的组成和功能,减少有害代谢产物的产生,进而改善心力衰竭的临床结局。与此类似,已经有报道膳食干预和益生菌补充可能是调控肠道微生物组、改善心力衰竭预后的有效手段^[23-24]。

本研究仍存在一些局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对有限,可能影响结果的广泛性。其次,肠道微生物组的变化受到多种因素的影响,如饮食、生活方式和药物使用等,本研究未能全面控制这些混杂因素。未来的研究应考虑多中心、大样本量的设计,并结合功能性组学(如代谢组学和转录组学)分析,进一步探讨肠道微生物组在心衰中的具体作用机制。

综上,本研究通过系统分析心力衰竭患者肠道微生物组的变化及其与临床预后的关系,提供了新的科学证据。肠道微生物组的多样性和特定菌群的变化可能是心力衰竭病理过程中的重要因素,针对肠道微生物组的干预或能为心力衰竭的治疗和管理提供新的思路。未来研究应进一步探索这些发现的机制,并评估干预措施的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(10): 641-655.
- [2] 曾小曼, 余再新, 陈泽江, 等. 心力衰竭合并肺部感染病原学特征及相关因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(4): 469-472, 477.
- [3] Greene SJ, Bauersachs J, Brugts 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.
- [4] Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(5): 616-631.
- [5] Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(2): 100-116.
- [6] Qiu P, Ishimoto T, Fu L, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 733992.
- [7] Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 793.
- [8] Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 461-472.
- [9] Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? [J] *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(5): 258-271.
- [10] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. *EBio Medicine*, 2020, 51: 2590.
- [11] Jansen VL, Gerdes VE, Middeldorp S, et al. Gut microbiota and their metabolites in cardiovascular disease[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(3): 1492.
- [12] Zhang, Y, Wang, Y, Ke, B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Transl Res*, 2021, 228: 109-125.
- [13] Ma SR, Tong Q, Lin Y, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamin-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 207.
- [14] 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]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [15] Kilic O, Kaya HI, Secme M, et al. The effect of heart failure on gut microbial richness and diversity[J]. *Rev Port Cardiol*, 2023, 42(6): 543-551.
- [16] Bao N, Liu X, Zhong X, et al. Dapagliflozin-affected endothelial dysfunction and altered gut microbiota in mice with heart failure[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15589.
- [17] Hasani A, Ebrahimzadeh S, Hemmati F, et al. The role of Akkermansia muciniphila in obesity, diabetes and atherosclerosis[J]. *J Med Microbiol*, 2021, 70(10): 1435.
- [18] 武文娟, 吴纪珍, 黄改荣, 等. 老年肠道菌群失调与特发性肺纤维化患者心力衰竭的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(1): 14-16.
- [19] Shen J, Yang L, You K, et al. Indole-3-acetic acid alters intestinal microbiota and alleviates ankylosing spondylitis in mice[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 2580.
- [20] Cui L, Guan X, Ding W, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi polysaccharide ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by improving intestinal barrier function and modulating gut microbiota[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 166: 1035-1045.
- [21] Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 4150.
- [22] Wang YF, Liang FM, Liu M, et al. Is compromised intestinal barrier integrity responsible for the poor prognosis in critically ill patients with pre-existing hyperglycemia? [J] *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 172.
- [23] Yuan L, Li Y, Chen M, et al. Therapeutic applications of gut microbes in cardiometabolic diseases: current state and perspectives[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108(1): 156.
- [24] Rodrigues A, Goncalves A, Morais J, et al. Diet-induced microbiome's impact on heart failure: A double-edged sword[J]. *Nutrients*, 2023, 15(5): 1223.