

中药调节肠道菌群治疗心脑血管疾病的研究进展

魏乐乐^{1,2}, 顾永哲^{1,2}, 罗云^{1*}, 谭婷³, 刘月^{1,2}, 廖正根¹, 杨明¹

1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

3. 江西中医药大学中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

摘要: 心脑血管疾病多发于老年群体, 但近年来随着人们不良生活习惯的加剧, 心脑血管疾病患病呈低龄化趋势。许多研究表明, 心脑血管疾病与肠道菌群的组成及其功能密切相关, 肠道菌群失衡、肠道屏障功能及肠道菌群代谢产物均可影响心脑血管疾病的发生和发展。中药对心脑血管疾病的治疗有着独特优势, 但其作用机制尚不完全清晰。为此, 基于肠道菌群在结构、组成及其代谢产物等方面进行综述, 以期从肠道菌群的角度阐明中药治疗心脑血管疾病的作用机制和心脑血管疾病中药新药的研发提供参考。

关键词: 心脑血管疾病; 肠道菌群; 中药; 肠道屏障功能; 代谢产物

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)18-6185-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.18.035

Research progress on traditional Chinese medicine on regulating intestinal flora in treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases

WEI Le-le^{1,2}, GU Yong-zhe^{1,2}, LUO Yun¹, TAN Ting³, LIU Yue^{1,2}, LIAO Zheng-gen¹, YANG Ming¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. National Pharmaceutical Engineering Center (NPEC) for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: Cardiovascular and cerebrovascular diseases (CCVDs) are mostly common in the elderly group, but in recent years, with the aggravation of people's bad living habits, the prevalence of CCVDs has shown in younger age. Many studies have shown that CCVDs are closely related to the composition and function of intestinal flora, and intestinal flora imbalance, intestinal barrier function and intestinal flora metabolites can affect the occurrence and development of CCVDs. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of CCVDs, but its mechanism of action is not completely clear. Therefore, the structure, composition and metabolites of intestinal flora were reviewed in this paper to provide a reference for elucidating the mechanism of action of traditional Chinese medicine in the treatment of CCVDs from the perspective of intestinal flora and the research and development of new traditional Chinese medicines for CCVDs.

Key words: cardiovascular and cerebrovascular diseases; intestinal flora; traditional Chinese medicine; intestinal barrier function; metabolites

心脑血管疾病 (cardiovascular and cerebrovascular diseases, CCVDs) 是一类由多种危险因素导致的心血管或脑血管发生病理性改变的疾病, 例如最高危、

高发的冠心病和卒中 (中风), 另外高血压病、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖等都可导致心脑血管发生病理性改变, 并且几乎所有的心血管疾病最

收稿日期: 2023-03-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160824); 国家自然科学基金资助项目 (82260751); 江西省中医药中青年骨干人才培养计划 (1242100903); 江西中医药大学重点领域科技创新团队计划 (CXTD22006)

作者简介: 魏乐乐 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及质量评价。E-mail: 1211754659@qq.com

*通信作者: 罗云, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础及质量评价研究。Tel: (0791)87119027 E-mail: luoyunn@163.com

终都可导致心力衰竭的发生^[1]。CCVDs 具有高患病率、高致残率和高死亡率的特点^[2]。研究显示,我国心血管疾病过早死亡的总体负担高于全球平均水平,且居高不下^[3]。随着人们不健康的生活方式、不断攀升的生活压力以及人口快速老龄化等问题,CCVDs 患病率仍在持续上升,因此对于 CCVDs 的预防及治疗不容忽视。随着分子生物学及生物信息学的迅速发展,越来越多的研究将 CCVDs 的发生及发展与人体肠道菌群联系起来。

健康人体的胃肠道内存在数量众多、种类丰富且以特定比例组成的肠道微生物,其在维持免疫和代谢动态平衡以及抵御病原体方面起着至关重要的作用^[4]。研究证实肠道菌群的失调会导致心脑血管系统功能障碍,同时 CCVDs 的发生及发展也会导致肠道菌群紊乱,形成恶性循环^[5]。据报道,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)患者的柯林斯菌属 *Collinsella* 丰度增加,厚壁菌门/拟杆菌门(Firmicutes/Bacteroidetes, F/B)值也有所提高,而健康人群肠道中真杆菌属 *Eubacterium* 和罗氏菌属 *Roseburia* 更丰富,肠道菌群的组成遭到破坏,这可能会通过激活免疫系统、改变胆固醇代谢和产生细菌代谢物来启动和加剧斑块的生长^[6]。肠道菌群的代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)对 CCVDs 的发生及发展同样有着十分重要的意义。心力衰竭是心血管疾病的终末期,也是许多心血管疾病死亡的原因^[7],研究表明 TMAO 与心力衰竭的预后密切相关,可作为预测因素或治疗靶点^[8]。靳步等^[9]通过实验发现 TMAO 可通过促进微管蛋白聚合、*JPH2* 基因(Junctophilin-2)易位和 T 小管重构而损害小鼠心功能,加重心力衰竭。另有研究人员通过对连续 313 例脑卒中患者的空腹血进行分析,发现急性缺血性卒中患者的 TMAO 水平与不良的长期预后相关^[10]。另外 SCFAs 中的戊酸被发现可降低动脉血压^[11],丁酸可明显减少 AS 的斑块面积^[12]。同时 SCFAs 也是肠-脑轴发挥作用的代谢物的基础,报道称,卒中后血液中 SCFAs 水平降低,通过人工补充 SCFAs 可减少离子钙结合适配分子 1(ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1)小胶质细胞 CD68 的表达,并减少小胶质细胞的激活数量,从而减轻卒中后脑组织的炎症反应,发挥神经保护作用^[13]。除此之外,保证肠道屏障功能正常对维持肠内稳态也十分关键^[14],一项临床研究发现

脑缺血卒中患者因肠道微生物发生紊乱[例如已经被证实可产生强内毒素的志贺氏埃希氏菌属(*Escherichia-shigella*)和可通过降低功能蛋白闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)表达破坏肠上皮的完整性,增强肠通透性的柯林斯菌属 *Collinsella* 等],导致肠道通透性增加,肠道屏障功能被破坏^[15]。

目前,西医治疗 CCVDs 在中国占主导地位,长期不合理使用化学类药品会带来耐药性,大量服用也会有不良反应。2019 年新型冠状病毒疾病导致的直接和间接心血管死亡率可能更高,且进一步加大了对全球心血管健康的投资^[16]。众多原因都使得选用另一种治疗方法成为必要。中医药是中华民族瑰宝,其对于慢性疾病的防治有着不容忽视的作用,对 CCVDs 在预防、治疗及康复上有着明显的优势^[17]。中医理论“心与小肠相表里”,小肠主受盛化物,这与肠道菌群的吸收和消化的功能密切相关,而心又主血脉,故可将 CCVDs 的治疗将肠道菌群联系起来,同时有大量文献显示调节肠道菌群失调是中药治疗 CCVDs 的新靶点^[18-19]。中医认为“百病皆生于气”,人体阳气不足,津液不化,聚而为痰,血运不畅,引起心脑血管系统障碍^[20]。现代医学研究表明 CCVDs 在中医属“本虚”“血脉瘀阻”“毒损血脉”“胸痹”等范畴^[21-22],西医则认为是“炎症”“代谢障碍”。故临床上会采用补虚药、活血化瘀药^[23]、清热解毒药等对 CCVDs 进行治疗,大量的单味中药、中药复方及有效成分都被证实可通过调节肠道菌群失调,对 CCVDs 起治疗作用。故本文基于肠道菌群对中药防治 CCVDs 的作用机制进行综述,以期对中药防治 CCVDs 的相关研究提供参考。

1 单味中药

众多单味中药被证实对 CCVDs 具有防治作用,例如被广泛使用的三七、丹参^[24]、川芎^[25]、红花^[26]等活血化瘀类中药;人参、灵芝、黄芪^[27]等补虚类中药;柴胡、虎杖^[28]、连翘^[29]等清热解毒类中药;水蛭^[30]、天麻、葛根等通经活络类中药。但很多中药的作用机制尚不完全明确,现代医学研究发现许多中药对肠道菌群有一定的调节作用,并可通过调节肠道菌群治疗 CCVDs。

1.1 活血化瘀类

三七是一味具有活血化瘀功效的中药,被广泛应用于临床治疗 CCVDs 包括高血压病、高脂血症、

心力衰竭以及冠心病等^[31]。肥胖也是导致 CCVDs 的重大危险因素之一, 据报道植物乳杆菌发酵三七有抗肥胖作用, 改变肠道菌群组成认为是抗肥胖的主要因素, 显著增加拟杆菌门 (Bacteroidetes)、丹毒丝菌科 (Erysipelotrichaceae) 和低嗜盐细菌属 (Dehalobacterium) 的相对丰度, 降低 F/B 比值, 有研究显示拟杆菌属 *Bacteroidetes* 与下丘脑过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 基因表达呈负相关, 下丘脑 PPAR γ 基因表达降低, 可调节脂质代谢^[32]。

红曲作为活血化瘀药物可显著预防 AS, 并经临床研究发现红曲治疗效果与洛伐他汀无异, 且不良反应更小, 更适合临床使用^[33]。有研究人员用红曲治疗高脂肪饮食诱导的 AS 小鼠, 发现其可降低斑块形成以及胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的水平, 显著降低厚壁菌门 (Firmicutes)、黄杆菌属 *Flavonifractor*、另枝菌属 *Alistipes*、理研菌科 (Rikenellaceae) 和巴恩斯氏菌属 *Barnesiella* 的丰度, 提高拟杆菌属 (Bacteroides)、软壁菌门 (Tenericutes) 和厌氧原体属 *Anaeroplasm* 的丰度, 还可通过增加小肠绒毛高度改善肠道屏障功能^[34]。进一步的分析表明, 红曲还可能通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy methylglutaryl coenzyme reductase inhibitor A, HMG-CoA) 还原酶以及目的基因 Toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2) 和 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 介导的炎症信号通路来减轻 AS^[35]。

1.2 补虚类

人参是著名的益气滋补药物, 并且还具有抗炎功效, 据报道^[36], 长期服用人参后双歧杆菌属 *Bifidobacterium*、异杆菌属 *Allobaculum*、乳酸杆菌属 *Lactobacillus* 等发生不同程度的上调, 拟杆菌属 *Bacteroides*、另枝菌属 *Alistipes*、螺旋杆菌属 *Helicobacter* 等丰度显著降低。另有研究发现发酵后的人参可调节脂质代谢, 通过降低 F/B 比值, 增加产生 SCFAs 的普雷沃氏菌属 *Prevotella* 的丰度, 促进碳水化合物和单糖代谢, 降低大鼠血清免疫球蛋白 (immunoglobulin A, IgA) 含量, 减少炎症反应, 改善脂质代谢紊乱, 减弱高脂血症大鼠的肥胖特征^[37]。

刺五加具有补中益气的功效, 临床上使用刺五加注射液治疗慢性充血性心力衰竭^[38], 研究还发现刺五加醋酸乙酯部位可明显改善 AS 的斑块面积和血脂水平, 还可改善因 AS 导致的内皮损伤及氧化应激损伤, 调节血管功能。通过下调 F/B

值, 降低脱硫弧菌属 *Desulfovibrio* 水平, 提高乳酸杆菌属 *Lactobacillus*、另枝菌属 *Alistipes*、双歧杆菌属 *Bifidobacterium*、拟杆菌属 *Bacteroidetes* 和 *Odoribacter* (非典型的条件致病菌, 可调节宿主的血糖浓度和血压) 等丰度, 纠正肠道菌群紊乱, 提高肠道菌群丰度, 改善肠道菌群组成, 起治疗作用^[39]。

灵芝味甘性平, 入心经, 具有益气血的功效, 灵芝孢子粉具有显著的抗血栓和抗心衰的作用^[40]。另有研究证实灵芝提取物可改变肠道菌群组成, 改善高脂血症。通过实验证实这种改善作用是通过增加了功能相关的肠道菌群的相对丰度, 如异普雷沃氏菌属 *Alloprevotella*、瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 和普雷沃氏菌属 *Prevotella*, 并减少了对肠道健康不利的苏黎世杆菌属 *Turicibacter* 和梭状芽孢杆菌属 *Clostridium* 的比例。而异普雷沃氏菌属 *Alloprevotella*、瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 和普雷沃氏菌属 *Prevotella* 与血脂水平呈负相关, 它们也是 SCFAs 的生产者, 异普雷沃氏菌属 *Alloprevotella* 固定在盲肠厌氧菌中, 它可能是通过改变胆汁酸代谢来调节脂质水平, 从而影响后续代谢, 导致血脂水平的变化^[41]。

铁皮石斛具有滋阴清热功效, 且被证明对胃肠道具有益处, 通过对胃肠道的作用发现其降血压和改善血脂异常的作用机制与肠道菌群相关, 通过改善高血压模型大鼠肠道菌群, 增加 SCFAs 的产生、运输和利用, 进而激活肠-血管轴 SCFA-GPCR43/41 通路, 调节代谢异常, 改善血管内皮功能, 最终降低大鼠血压^[42]。

1.3 清热解毒类

柴胡具有清热解毒功效, 柴胡提取物被证实可通过逆转肥胖引起的肠道菌群结构和功能改变, 促进肠道微生物的丰富度和多样性, 降低 F/B 的比值以及产生内毒素的变形菌门 (Proteobacteria) 丰度, 下调脱硫弧菌科 (Desulfovibrionaceae)、瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 和粪球菌属 *Coprococcus* 丰度, 增加副拟杆菌属 *Parabacteroides* 丰度, 而且还能明显改变某些菌属的相对丰度以改善成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factors 21, FGF21) 介导的脂质代谢, 从而减轻小鼠的肥胖、肝脏脂肪变性和血脂异常, 改善肥胖诱导代谢综合征^[43]。

松萝也具有清热解毒功效, 并且还是一种具有抗菌物质的中药。据报道松萝提取物具有良好的抗

AS 功能,降低 F/B 值、变形菌门 (Proteobacteria)、假单胞菌属 *Pseudomonas* 和葡萄球菌属 *Staphylococcus* 等丰度,增加产生 SCFAs 的拟杆菌属 *Bacteroidetes*、毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 丰度,上调志贺氏埃希氏菌属 *Escherichia-Shigella*、阿克曼菌属 *Akkermansia*、肠球菌属 *Enterococcus* 和副拟杆菌属 *Parabacteroides* 丰度,有效改善 AS 大鼠肠道菌群结构,同时增强肠道黏膜屏障功能^[44]。

1.4 通经活络类

天麻是治疗大脑和神经系统疾病的常用药物,具有祛风通络功效,对于高血压病、心肌肥厚以及脑缺血再灌注损伤的治疗十分有效^[45]。同时天麻也可以改善早期 AS 的主动脉病理,减少瓣膜上的脂质沉积,降低血清脂质水平。实验发现天麻提取物和天麻素在一定程度上可调节 AS 模型小鼠肠道菌群结构,增加拟杆菌门 (Bacteroidetes)、放线菌门 (Actinobacteriota) 和厚壁菌门 (Firmicutes) 的相对丰度,降低变形菌门 (Proteobacteria) 的相对丰度,通过调节肠道菌群组成,增加小鼠肠道中 SCFAs 的含量,缓解高脂饮食引起的早期 AS 小鼠表现出的肠黏膜损伤和通透性增加,调节血脂水平,抑制炎症因子的表达水平,发挥抗 AS 作用^[46]。

葛根具有通经活络、生津止渴的功效,主要表现在降血压和降血糖上。钟凌云等^[47]分别研究了葛根和粉葛的不同炮制品对饮高盐水致高血压大鼠和高脂喂养的高血糖大鼠的药效差异及肠道菌群多样性的影响。研究结果显示,与模型组比较,醋葛根组降血压和降血糖作用最显著,经检测,醋葛根组布劳菌属 *Blautia* 与普雷沃氏菌属 *Prevotella* 丰度均较高,且这 2 个菌属多产生 SCFAs,可促进胰岛素的响应和有益菌种生长,缓解与糖尿病、高血压病有关的免疫炎症反应,起到较好的降血糖和降血压作用。

2 中药复方

中医治疗疾病主要是使用更具优势的中药复方,且大量中药复方已在临床上用于 CCVDs 的治疗,例如广泛使用的通心络胶囊、复方丹参片、芪苈强心胶囊、麝香保心丸等。由于复方成分众多,作用机制十分复杂,然而众多研究表明大部分中药复方可通过调节肠道菌群,治疗或缓解动脉粥样硬化、高血压病、心肌病、心衰、卒中等主要的 CCVDs。

2.1 AS

AS 是 CCVDs 发病的基础。冠状动脉被粥样硬

化性狭窄所阻塞,供血不足引起心肌缺血导致冠心病,严重威胁着人类的生命。复方丹参滴丸、丹参片、通心络胶囊等在临床上治疗 AS 较为广泛,通过研究发现其中有部分的中药复方作用机制与肠道菌群十分相关。

使用丹参片治疗高脂饮食诱导的载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠,发现其可通过升高拟杆菌门 (Bacteroidetes) 水平,降低 F/B 值,明显降低肠道内菌群丰度,有效调节血脂水平,并减少全主动脉及主动脉根部斑块形成,降低炎症因子 *TLR4*、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, *TNF- α*)、白细胞介素-1 β (interleukin-1beta, *IL-1 β*) 及细胞间黏附分子-1 (inter-cellular adhesion molecule-1, *ICAM-1*) mRNA 水平,发挥抗 AS 作用^[48]。使用通心络给药高胆固醇饮食和球囊损伤诱导的 AS 易损斑块大白兔,发现其拟杆菌门 (Bacteroidetes)、变形菌门 (Proteobacteria) 丰度增加, F/B 比下降,从而减轻炎症反应,降低斑块的稳定性,达到抗 AS 的作用^[49]。

此外,桂枝汤、黄连解毒汤、清心解瘀方和越鞠丸都可抑制 AS 的斑块形成。桂枝汤可通过减少厚壁菌门 (Firmicutes) 比例,增加拟杆菌门 (Bacteroidetes) 和疣微球菌门 (Verrucomicrobia) 丰度,改善高脂饮食饲喂小鼠的单核细胞免疫异常,降低炎症反应和代谢紊乱,抑制斑块形成^[50];黄连解毒汤可调节肠道菌群失衡,纠正免疫过度活化,抑制炎症因子表达,降低 TMAO 活性,抑制斑块的形成^[51];清心解瘀方可影响肠道菌群物种丰富度,通过显著升高疣微球菌门 (Verrucomicrobia) 丰度,增加阿克曼菌属 *Akkermansia* 以及产 SCFAs 的毛螺菌科 (Lachnospiraceae)、布劳菌属 *Blautia* 和梭状芽孢杆菌属 *Clostridium* 的丰度,改善血清脂质水平和 *IL-1 β* 水平,减少主动脉脂肪沉积,抑制斑块形成^[52]。越鞠丸可用于临床治疗高血压病,还可抑制 AS 斑块形成,作用机制与肠道菌群相关,减少红蜡菌科 (Coriobacteriaceae)、拟杆菌科 (Bacteroidaceae)、普雷沃氏菌科 (Prevotellaceae) 和疣微球菌科 (Ruminococcaceae) 等菌群数量,丰富双歧杆菌科 (Bifidobacteriaceae)、乳杆菌科 (Lactobacteriaceae)、毛螺菌科 (Lachnospiraceae)、瘤胃菌科 (Ruminococcaceae) 和脱硫弧菌科 (Desulfovibrionaceae) 等菌群数量,降低胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,减少斑块^[53]。

2.2 治疗心肌病和心力衰竭

心肌梗死、心肌病等心肌损伤都会导致心力衰竭，急性心衰常危及生命，死亡率极高，慢性心衰是一种预后不良的临床综合症，患者的生活质量极差。目前用于治疗心肌病和心力衰竭的中药复方主要有芪苈强心胶囊、麝香保心丸等。研究人员发现麝香保心丸可改变小肠微生物区系的活性，抑制急性心肌梗死大鼠的甲酚硫酸盐的产生，改善心脏收缩，对心脏具有保护作用^[54]。

芪葛护心方对异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化小鼠具有明显的心脏保护作用，通过增加乳酸杆菌属 *Lactobacillus*、拟杆菌属 *Bacteroidetes*、*Marvinbryantia*（厌氧菌，可专门分解纤维素）和考拉杆菌属 *Phascolarctobacterium* 相对丰度，降低志贺氏埃希氏菌属 *Escherichia-Shigella* 的相对丰度，从而降低血清脂多糖水平，还能通过上调功能蛋白 ZO-1 和闭合蛋白维持肠道完整性，抑制炎症反应，保护心脏^[55]。保元汤可以通过治疗心肌肥大，预防心力衰竭。给药保元汤，发现慢性异丙肾上腺素诱导的心肌肥大大鼠的肠道内 F/B 比值显著降低，厚壁菌门（Firmicutes）及其衍生物的丰度也有一定的减少，拟杆菌门（Bacteroidetes）及其衍生物的丰度显著增加，调节肠道代谢相关的色氨酸和精氨酸衍生物，逆转了促肥大代谢物及其下游信号通路，达到治疗效果^[56]。丹参红花药对也可通过调节肠道菌群起到改善心肌缺血损伤作用，降低 F/B 值、志贺氏埃希氏菌属 *Escherichia-Shigella* 和肠球菌属 *Enterococcus* 的相对丰度，增加拟杆菌属 *Bacteroidetes* 和罗氏菌属 *Roseburia* 的相对丰度，增强免疫系统，恢复乙酰化水平，从而修复心肌梗死损伤的心肌组织^[57]。

另外，补阳还五汤、人参定志汤、益气活血方、艾灸联合四磨汤皆被证实可通过调节肠道菌群治疗心力衰竭。补阳还五汤可降低野百合碱致心衰小鼠的大肠埃希菌 *Escherichia coli*、梭状芽孢杆菌属 *Clostridium* 和肠球菌属 *Enterococcus* 含量，升高双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 含量，减少 TMAO 的产生，减轻由肠道微生物组成的改变导致的炎症反应与代谢分泌物紊乱，改善肠道细胞间紧密连接结构的屏障功能和生理功能的改变，减缓心衰病程的进展^[58]。人参定志汤能调节横动脉缩窄引起的应激性心力衰竭小鼠微生物种群，增加 SCFAs 和抗炎菌的比例，降低条件致病菌对糖尿病表型的比例，减少心力衰竭

和心肌肥厚，改善心功能和心肌损伤^[59]。益气活血方可明显降低致病菌门螺旋体门（Spirochaetes）的丰度，富集有益菌属乳酸杆菌属 *Lactobacillus*、毛螺菌属 *Lachnospira*、布劳菌属 *Blautia*、丁酸弧菌属 *Butyrivibrio*、异普雷沃氏菌属 *Alloprevotella* 和脱硫弧菌属 *Desulfovibrio* 等，降低 TMAO 及其前体水平，升高 SCFAs 水平，改善慢性心衰大鼠心肌重构和心功能^[60]。慢性心衰患者通过艾灸联合四磨汤的治疗发现患者肠道内肠球菌属 *Enterococcus*、大肠埃希菌数量均减少，拟杆菌 *Bacteroid*、乳酸杆菌 *Lactobacillus*、双歧杆菌 *Bifidobacteria* 数量均显著增加，IL-10 水平升高，C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）和 TNF- α 水平下降，患者的炎症反应减轻，心衰患者预后得到改善^[61]。

2.3 治疗脑卒中

调查显示，脑卒中在我国已成为第一死亡原因，也是成年人残疾的首要原因。因此对于脑卒中的治疗及预后极其重要。研究发现星萎承气汤可促进疣微球菌门（Verrucomicrobia）和阿克曼菌属 *Akkermansia* 等产生 SCFAs 细菌的恢复，显著降低拟杆菌（*Bacteroid*）比例，调节 SCFAs-GPR43 信号通路，同时通过脑肠轴的介导，对缺血再灌注损伤产生神经保护作用，促进 SCFAs 释放，刺激特异性短链脂肪酸 G 蛋白偶联受体 43（G protein-coupled receptor 43, GPR43）受体表达，调节炎症因子表达，促进紊乱的菌群-肠-脑轴恢复，发挥脑保护作用^[62]。藏药七十味珍珠丸也可通过调节肠道菌群对大脑中动脉闭塞大鼠有一定的治疗和改善作用，增加厚壁菌门（Firmicutes）丰度，降低变形菌门（Proteobacteria）、志贺氏埃希氏菌属 *Escherichia-Shigella* 丰度，降低 IL-6 和 IL-1 β 基因和蛋白的表达水平，从而抑制炎症反应，显著缩小脑梗塞面积，减轻脑缺血再灌注损伤的严重程度，降低脑缺血再灌注大鼠的神经行为异常，降低脑梗塞的发生率^[63]。

脑缺血再灌注损伤会导致脑功能严重受损，甚至出现不可逆损伤。实验证实小续命汤、地黄饮子、黄芪红花合剂都可通过调节肠道菌群改善模型大鼠的脑缺血再灌注损伤。小续命汤能提高肠道菌群多样性及丰富度，降低志贺氏埃希氏菌属 *Escherichia-Shigella*、拟杆菌属 *Bacteroidetes* 等丰度，增加瘤胃球菌属 *Ruminococcus*、普雷沃氏菌属 *Prevotella* 等有益菌属丰度，降低血浆内毒素浓度，缓解由急性脑缺血再灌注引起的肠道屏障功能损

伤,减少炎症反应^[64]。给药地黄饮子能增加肠道内的厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌属 *Bacteroidetes*、克里斯汀菌科(Christensenellaceae)和瘤胃菌科(Ruminococcaceae)相对丰度,降低乳酸杆菌属 *Lactobacillus* 和普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)含量,降低促炎因子含量,增加抗炎因子含量,抑制潜在病原体的生长^[65]。黄芪红花合剂是通过显著降低瘤胃菌科(Ruminococcaceae)、脱硫弧菌科(Desulfovibrionaceae)、拟杆菌属 *Bacteroidetes* 和考拉杆菌属 *Phascolarctobacterium* 的相对丰度,提高毛螺菌科(Lachnospiraceae)、布劳菌属 *Blautia*、颤螺菌属 *Oscillospira* 和双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 的相对丰度,激活胆汁酸受体,维持胆汁酸内稳态,减少大鼠脑内辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17),增加调节性 T 细胞 (Treg),降低促炎细胞因子 IL-17A 水平,增加抗炎因子 IL-10 水平,减少大脑炎症反应,保护血脑屏障的完整性,改善脑缺血再灌注损伤^[66]。此外,通窍活血汤能减少拟杆菌(Bacteroid)的过度增加,增加双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 和异杆菌属 *Allobaculum* 丰度,调节脑卒中后肠道菌群紊乱和肠道屏障破坏来抑制炎症反应,减轻脑组织病理改变和梗死面积,从而影响脑卒中的预后^[67]。

此外,临床研究脑出血卒中患者,发现经过脑出血的常规治疗后加用了 14 d 凉血通瘀方与未使用凉血通瘀方的患者相比,使用了凉血通瘀方能更显著的改善脑功能和肠道功能,采用高通量测序技术和生物信息技术发现其治疗作用可能与肠道菌群相关,厚壁菌门(Firmicutes)逐渐增多,拟杆菌门(Bacteroidetes)呈减少趋势,变形菌门(Proteobacteria)也明显减少,直至第 14 天,发现肠道菌群结构已接近正常人群的菌群结构,同时发现炎症反应得到抑制,调控脑肠肽的分泌,减少神经功能损伤,减轻临床症状^[68]。

2.4 其他

高血压是脑卒中的危险因素之一,患者需要长期服用降压药物。黄芪丹参药对常用于临床上冠心病和脑梗死的治疗,另有研究发现其对自发性高血压大鼠具有一定降压作用,通过降低 F/B 比值,增加乳酸杆菌属 *Lactobacillus*、双歧杆菌属 *Bifidobacterium*、阿克曼菌属 *Akkermansia* 和克里斯汀菌科(Christensenellaceae)丰度,抑制机体炎症反应,降低血脂,产生血管紧张素转换酶抑制肽、

SCFAs、共轭亚油酸及 γ -氨基丁酸等降压物质起降压作用^[69]。

糖尿病患者的 CCVDs 的风险极高,包括冠心病、心肌病、下肢动脉病变等。参连汤能降低普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)、理研菌科(Rikenellaceae)和螺旋杆菌科(Helicobacteraceae)的相对丰度,增加拟杆菌科(Bacteroidaceae)的丰度,从而促进胰岛组织的胰岛素生成,降低血糖^[70]。

另外,肥胖也是导致 CCVDs 的重要危险因素,过重、肥胖会损伤血管内皮功能,血脂过高,导致 AS、高脂血症和其他血管疾病。据报道肾炎防衰方能防止高脂肪饮食喂养的小鼠的体质量增加、低级别炎症和胰岛素抵抗,进一步实验证明这与调节肠道菌群,改善肠道屏障功能相关,降低 F/B 比值,升高拟杆菌门(Bacteroidetes)丰度,降低厚壁菌门(Firmicutes)、乳酸杆菌属 *Lactobacillus* 丰度,减少代谢性内毒素血症和全身炎症^[71]。大柴胡汤也能通过显著增加阿克曼菌属 *Akkermansia*、双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 等菌群的相对丰度,降低 F/B 比值以及厚壁菌门(Firmicutes)水平等,减少脂肪沉积、总胆固醇、三酰甘油和空腹血糖水平,减轻高脂饮食诱导的肥胖小鼠体质量,降低因肥胖引起的糖尿病、高血压病、心血管疾病、卒中等代谢疾病风险^[72]。

3 中药活性成分

中药的活性成分在创新药物开发中发挥着重要的作用,据报道许多中药活性成分包括多酚类、皂苷类、多糖、萜醌、生物碱等^[73]具有在 CCVDs 发生、发展过程中调节肠道菌群紊乱和改善肠道菌群功能的作用。

3.1 多酚类

大量研究已经证实了多酚对人体健康的益处。多酚及其相关代谢物通过刺激有益细菌的生长和抑制病原体的增殖来影响肠道健康和肠道微生物群的平衡^[74]。

白藜芦醇尽管最初用于癌症治疗,但它已显示出对大多数心血管和脑血管疾病的有益作用。白藜芦醇被证明可通过重塑肠道微生物群,降低 F/B 比值,促进拟杆菌门(Bacteroidetes)、乳酸杆菌属 *Lactobacillus* 和双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 的生长,抑制 TMA 的形成来降低 TMAO 水平,从而减弱 TMAO 诱导的 AS^[75]。白藜芦醇和槲皮素联用对高脂喂养导致肥胖大鼠的肠道菌群也有影响,16S rRNA 基因测序显示,白藜芦醇和槲皮素联用可降

低厚壁菌门 (Firmicutes) 丰度和 F/B 值, 还能显著抑制与饮食诱导肥胖相关的脱硫弧菌科 (Desulfovibrionaceae)、酸氨球菌科 (Acidaminococcaceae)、肠杆菌科 (Coriobacteriaceae)、嗜胆菌属 *Bilophila*、毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 以及拉克诺氏菌属 *Lachnoclostridium* 等菌群的相对丰度^[76]。另有研究表明单独或与槲皮素联合使用反式白藜芦醇几乎不会改变肠道细菌的形态, 但是能改变紧密连接蛋白和炎症相关基因的 mRNA 表达, 在肠道水平上起作用, 改善肠道健康^[77]。

丹皮酚是从牡丹皮、芍药中分离得到的有效成分, 尽管丹皮酚对各种疾病有多种药理作用, 但它主要用于治疗如心肌缺血、心肌梗死、动脉粥样硬化性卒中和心肌缺血再灌注损伤等^[78]。例如丹皮酚可通过抑制血管内皮细胞的促炎因子及黏附分子的过度表达, 保护血管内皮细胞, 起抗 AS 作用。通过粪菌移植实验发现丹皮酚可通过丰富厚壁菌门 (Firmicutes) 和拟杆菌门 (Bacteroidetes) 丰度, 降低变形菌门 (Proteobacteria) 丰度, 同时减少 *Acetatifactor* (一种从肥胖小鼠中提取的有害菌)、螺旋杆菌属 *Helicobacter* 和 *Mucispirillum* [脱铁杆菌门 (Deferribacteres) 的一个属, 能够穿过黏膜屏障与宿主细胞进行物理互动, 与疾病相关] 丰度以及 F/B 比例, 增加拟杆菌属 *Bacteroidetes*、另枝菌属 *Alistipes* 和肠道巴恩斯氏菌属 *Barnesiella* 丰度, 改善血脂水平, 降低炎症因子水平, 抑制 ApoE^{-/-} 小鼠斑块形成^[79]。

3.2 皂苷

麦冬中最具活性的成分之一麦冬皂苷 D 可显著减轻高脂喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠体质量, 降低小鼠总胆固醇和三酰甘油水平, 调节血脂水平, 治疗因肥胖引起的 AS、糖尿病等, 其作用机制可能与抑制毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 丰度的升高和拟杆菌属 *Bacteroidetes* 丰度的下降相关, 同时还对内毒素致小肠上皮细胞损伤有保护作用, 通过抑制内毒素对核因子 κ B-轻链增强 (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路的激活, 产生抗炎作用, 同时抑制肌球蛋白轻链激酶的表达, 保护肠道上皮屏障^[80]。

毛冬青三萜皂苷可改善 AS 大鼠的肠道微生物结构, 研究人员发现中剂量组大鼠肠道菌群中疣微球菌门 (Verrucomicrobia)、变形杆菌门 (Proteobacteria) 和拟杆菌门 (Bacteroidetes) 显著

降低, 厚壁菌门 (Firmicutes) 相对丰度明显升高, 但在高剂量组中疣微球菌门 (Verrucomicrobia) 相对丰度明显降低, 变形杆菌门 (Proteobacteria) 相对丰度显著升高, 总之, 毛冬青三萜皂苷可降低致病菌相对丰度, 改善 AS 大鼠的血管内皮损伤, 减少 AS 斑块, 且有一定的调脂作用^[81]。

人参总皂苷可通过逆转肠道菌群结构及数量差异, 例如恢复产丁酸的梭状芽孢杆菌 (*Clostridium*) 和乳酸杆菌属 *Lactobacillus* 丰度, 保护肠上皮屏障功能, 降低代谢内毒素的产生, 对高脂饲料诱导的模型动物起明显降脂作用, 减少导致 AS、高血压等 CCVDs 危险因素^[82]。

3.3 多糖

多糖也是治疗 CCVDs 的重要中药有效成分之一, 例如灵芝多糖^[83]、生姜多糖^[84]和沙棘多糖^[85]等可通过调节肠道菌群对高脂饮食诱导的肥胖具有改善作用。枸杞多糖^[86]、黄芪多糖^[87]和羊肚菌多糖^[88]等也可基于肠道菌群功能降低血糖、缓解糖尿病。

研究发现灵芝多糖可通过丰富副拟杆菌属 *Parabacteroides*、拟杆菌属 *Bacteroidetes* 的丰度, 促进灵芝多糖水解、维持葡萄糖稳态和抗炎等肥胖关键节点, 从而发挥调节作用, 预防肥胖引起的多种 CCVDs^[83]。并且从灵芝中分离的一种多糖 F31 被证实可调节 2 型糖尿病小鼠肠道菌群改善高血糖, 增加厚壁菌门 (Firmicutes) 丰度, 降低拟杆菌门 (Bacteroidetes)、毛螺菌科 (Lachnospiraceae)、脱硫弧菌科 (Desulfovibrionaceae)、乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*) 丰度和 F/B 比值等, 重塑肠道菌群, 改善葡萄糖代谢紊乱, 起抗高血糖作用^[89]。

3.4 蒽醌

由脑缺血损伤引起的肠道菌群变化会干扰蒽醌类化合物的吸收, 而研究发现大黄蒽醌苷可降低毛螺菌属 *Lachnospira* 和普雷沃氏菌科 (Prevotellaceae) 等的相对丰度, 改善优势菌平衡, 有效调节脑缺血再灌注损伤大鼠肠道菌群结构, 抑制肠道菌群紊乱, 促进大黄蒽醌苷代谢成蒽醌苷元并吸收到血液, 两者可形成一个良好的循环、互相促进^[90]。另一项研究发现大黄二氯甲烷提取物主要成分游离蒽醌对大鼠血脂具有干预作用, 增加血脂异常大鼠中厚壁菌门 (Firmicutes)、变形菌门 (Proteobacteria) 相对丰度, 降低拟杆菌门 (Bacteroidetes)、软壁菌门 (Tenericutes)、普雷沃

氏菌属 *Prevotella* 和颤螺菌属 *Oscillospira* 的相对丰度, 推测可能是通过改变血脂异常大鼠肠道中与脂质代谢相关的微生物区系的组成来影响能量代谢, 调节血脂^[91]。

3.5 生物碱

黄连中有效成分小檗碱经临床指标分析发现可明显改善宿主的血糖和血脂, 并且证明其有益作用与肠道菌群和代谢物的变化有关。由于小檗碱是一种天然抗菌剂, 其作用机制可能是通过抑制与疾病相关的细菌, 研究表明在小檗碱干预后显著下调了糖脂代谢紊乱小鼠的肠道菌群的多样性和丰度, 但显著增加了阿克曼菌属 *Akkermansia*、真杆菌属 *Eubacterium* 和瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 等有益菌属的相对丰度, 减少脱氧胆碱的产生, 下调糖酵解/糖异生代谢途径, 从而降低体质量、血糖、三酰甘油三酯和总胆固醇等临床指标^[92]。另一项

研究显示小檗碱给药后可增加产生 SCFAs 的细菌, 包括布劳菌属 *Blautia* 和异杆菌属 *Allobaculum*, 并提高高脂饮食喂养大鼠的粪便 SCFAs 浓度, 这可能有助于缓解炎症, 小檗碱还可通过调节糖耐量受损大鼠肠道菌群, 降低 TLR-4、NF- κ B 和 TNF- α 的表达, 增加胰高血糖素样肽-2 分泌, 改善肠道通透性, 可能延缓肥胖 2 型糖尿病大鼠糖尿病前期向 2 型糖尿病的进展, 并有一项针对新诊断的 2 型糖尿病患者的临床试验发现, 小檗碱的降糖作用与抑制脱氧胆酸的生物转化和减少次级胆汁酸的微生物产生有关^[93]。

4 结语与展望

众多中药被证实可通过调节肠道菌群组成、肠道菌群代谢产物、肠道屏障功能及菌群-肠-脑轴等对 CCVDs 起一定的治疗或缓解作用 (图 1), 但对于中药基于肠道菌群治疗 CCVDs 仍有许多不足。

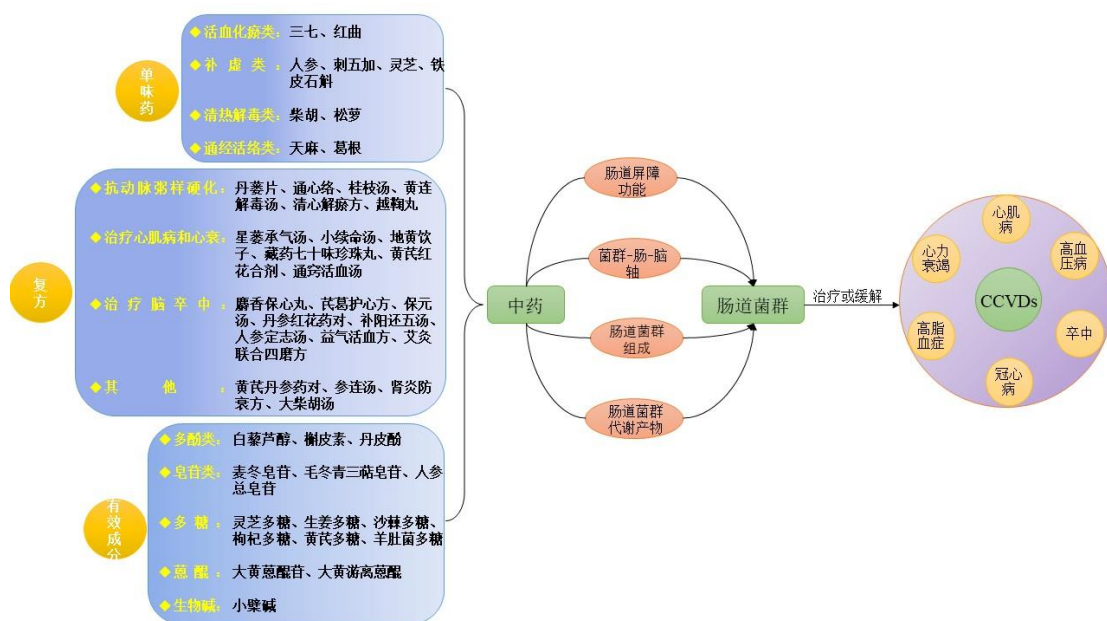


图 1 中药通过调节肠道菌群治疗心脑血管疾病

Fig. 1 Traditional Chinese medicine treats CCVDs by regulating intestinal flora

大量研究已证实肠道菌群失调与 CCVDs 的发生、发展密切相关^[94]。有益的肠道微生物对治疗 CCVDs 具有重大意义, 例如拟杆菌属 (*Bacteroidetes*)、乳酸杆菌属 *Lactobacillus* 和双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 等, 通过增加拟杆菌属 *Bacteroidetes* 丰度促进 SCFAs 的产生^[42], 还能降低粪便中内毒素水平和抑制免疫反应来预防心血管疾病^[43], 乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 可减少 AS 斑块^[95], 双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 可保护肠道屏障功能,

降低内毒素^[96]。然而, 有益的肠道微生物当存在于肠道或身体其他部位时也可能是致病的, 例如乳酸杆菌在某些 CCVDs 相关疾病中会发生过度增长, 导致肠道菌群紊乱, 加重病情。CCVDs 是由许多危险因素造成的, 其发病机制十分复杂, 想要临床上通过调节肠道微生物治疗疾病, 挑战在于确定特定的细菌类群和代谢物是否是疾病的原因或后果, 对此可辅助孟德尔随机化等研究确定疾病机制。另外将微生物群落与特定功能联系起来也至关重要, 但

是目前的研究因肠道菌群菌属的繁多,对于测定的菌属没有统一的标准,且测定也不够完整,并存在较明显的个体差异性,实验多使用基因测序技术,极少对肠道菌群与功能或代谢产物的联系进行更进一步的研究。此外使用中药调节肠道菌群治疗 CCVDs 多数是通过动物实验,大规模的临床研究仍有待进一步证实^[97]。因对发挥疗效的具体机制及其相关的临床指标尚不明确,未来此类实验研究可与 CCVDs 相关的特定菌属深入研究,同时增加更多的临床研究数据。

中药通过调节肠道微生物的组成、多样性以及其代谢产物防治 CCVDs,说明中药治疗 CCVDs 发挥作用的机制之一是肠道菌群。但是中药成分与复方组分复杂,因此其作用机制可能涉及多种成分^[50],对此可通过对中药、中药复方的作用机制进一步研究其有效成分,虽然中药许多有效成分已被证明可通过调节肠道菌群结构及组成治疗 CCVDs,但是许多研究并未区分所发现的结果是来自所提供的原始化合物还是经肠道的代谢物。另外很多研究并未对其毒副作用进行试验说明,很多中药虽然被证实可治疗 CCVDs,但是其毒理作用并不明确^[81]。因此对于中药治疗 CCVDs 的研究还需要大量的数据加以补充。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 全毅恒,上官晨虹,陈琛. 天麻中酚类成分对心脑血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4582-4592.
- [2] 秦奎. 我国心脑血管疾病监测现状与发展 [J]. 应用预防医学, 2020, 26(3): 265-268.
- [3] Wang W, Liu Y N, Liu J M, *et al.* Mortality and years of life lost of cardiovascular diseases in China, 2005-2020: Empirical evidence from national mortality surveillance system [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 340: 105-112.
- [4] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823-1836.
- [5] Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, *et al.* Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases [J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): 859.
- [6] Li D Y, Wilson Tang W H. Gut microbiota and atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(10): 39.
- [7] Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V P, *et al.* Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: The ESC Heart Failure Long-Term Registry

- [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(10): 1242-1254.
- [8] Lv S C, Wang Y J, Zhang W Q, *et al.* Trimethylamine oxide: A potential target for heart failure therapy [J]. *Heart Br Cardiac Soc*, 2022, 108(12): 917-922.
- [9] 靳步,纪方方,左安俊,等. 氧化三甲胺通过促进成年小鼠心肌细胞 T 小管重构加重心力衰竭 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 1034-1041.
- [10] Ha J M, Kwon I, Ji D J, *et al.* Abstract WP158: Impact of serum trimethylamine N-oxide (tmao) levels on long-term outcomes of acute stroke patients [J]. *Stroke*, 2019, 50(Suppl_1): 78-89.
- [11] Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczynska M, Sałagaj M, *et al.* Valeric acid lowers arterial blood pressure in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173086.
- [12] 白洪波,杨萍,张汉斌,等. 短链脂肪酸丁酸抑制动脉粥样硬化形成及其分子机制 [J]. 生理学报, 2021, 73(1): 42-50.
- [13] Hu W J, Kong X Y, Wang H, *et al.* Ischemic stroke and intestinal flora: An insight into brain-gut axis [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 1-13.
- [14] 张凯娜,杨建新. 脑卒中肠道屏障功能障碍的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(5): 568-569.
- [15] Chen R Z, Wu P, Cai Z, *et al.* Puerariae Lobatae Radix with *Chuanxiong Rhizoma* for treatment of cerebral ischemic stroke by remodeling gut microbiota to regulate the brain-gut barriers [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 65: 101-114.
- [16] Roth G A, Mensah G A, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2980-2981.
- [17] 沈海英. 中医药在我院治疗心脑血管疾病的现状 [J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(22): 26.
- [18] Goswami S K, Ranjan P, Dutta R K, *et al.* Management of inflammation in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105912.
- [19] Ascher S, Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(4): 564-575.
- [20] 王友民,赵亚军. 心脑血管疾病中医病因病机探析 [J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(1): 12-13.
- [21] Chen L, Li L, Han Y, *et al.* Tong-fu-li-Fei Decoction exerts a protective effect on intestinal barrier of sepsis in rats through upregulating ZO-1/occludin/claudin-1 expression [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 143(2): 89-96.
- [22] Zhang F, Xu Y Y, Shen L Y, *et al.* Pathological mechanism of "phlegm, blood stasis, toxin" in a rabbit model of carotid atherosclerosis based on gut

- microbiota-host metabolism interactions [J]. *Clin Complementary Med Pharmacol*, 2023, 3(2): 100056.
- [23] 刘玉静. 活血化瘀中药治疗心脑血管疾病的药理药效及临床应用体会 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(14): 188.
- [24] Li Z M, Xu S W, Liu P Q. *Salvia miltiorrhiza* Burge (Danshen): A golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5): 802-824.
- [25] 邸睿宁, 范青玉, 方欢乐. 川芎治疗心脑血管疾病机制分析 [J]. 现代中医药, 2022, 42(3): 22-26.
- [26] Yu G H, Luo Z Q, Zhou Y T, *et al*. Uncovering the pharmacological mechanism of *Carthamus tinctorius* L. on cardiovascular disease by a systems pharmacology approach [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109094.
- [27] Li X L. A1969 A randomized controlled clinical study of the effect of Astragalus extract tablets on cardiac and vascular function in patients with hypertension and metabolic syndrome [J]. *J Hypertens*, 2018, 36: e140.
- [28] 樊慧婷, 丁世兰, 林洪生. 中药虎杖的药理研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15): 2545-2548.
- [29] Hernández-Saavedra D, Pérez-Ramírez I F, Ramos-Gómez M, *et al*. Phytochemical characterization and effect of *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, and *Salvia officinalis* infusions on obesity-associated cardiovascular risk [J]. *Med Chem Res*, 2016, 25(1): 163-172.
- [30] 王懿, 刘金瑛, 刘树权. 水蛭治疗心脑血管疾病作用机制的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(7): 47-50.
- [31] 龙辉. 中药三七治疗心血管疾病的临床分析 [J]. 牡丹江医学院学报, 2014, 35(3): 50-52.
- [32] Shin N R, Bose S, Choi Y, *et al*. Anti-obesity effect of fermented *Panax notoginseng* is mediated via modulation of appetite and gut microbial population [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 665881.
- [33] 吴昕, 罗冬珍. 红曲治疗颈动脉粥样硬化斑块的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(22): 7-8.
- [34] 程慧敏, 刘曼, 杜威, 等. 红曲对 ApoE^{-/-}小鼠肠道屏障功能影响 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35(2): 171-175.
- [35] Dong Y H, Cheng H M, Liu Y, *et al*. Red yeast rice ameliorates high-fat diet-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice in association with improved inflammation and altered gut microbiota composition [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 3880-3889.
- [36] 孙艺凡, 张霞, 王晓艳, 等. 长期服用人参提取物对大鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3927-3932.
- [37] Zhao C Y, Qu Q S, Yang F, *et al*. *Monascus ruber* fermented *Panax ginseng* ameliorates lipid metabolism disorders and modulate gut microbiota in rats fed a high-fat diet [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114300.
- [38] 周晔玲. 刺五加注射液治疗慢性充血性心力衰竭 32 例 [J]. 广西中医学院学报, 2003(3): 41-42.
- [39] 梁子涵, 王旖瑶, 赖逸翔, 等. 刺五加提取物及其活性成分免疫调节作用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4895-4904.
- [40] 王汉波, 洪祝平, 李振宇, 等. 不同制备工艺灵芝孢子粉抗血栓、改善心脏功能作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2367-2373.
- [41] Hu R K, Guo W L, Huang Z R, *et al*. Extracts of *Ganoderma lucidum* attenuate lipid metabolism and modulate gut microbiota in high-fat diet fed rats [J]. *J Funct Foods*, 2018, 46: 97-102.
- [42] Li B, He X, Jin H Y, *et al*. Beneficial effects of *Dendrobium officinale* on metabolic hypertensive rats by triggering the enteric-origin SCFA-GPCR43/41 pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12(12): 5524-5538.
- [43] Wu L C, Yan Q, Chen F L, *et al*. Bupleuri radix extract ameliorates impaired lipid metabolism in high-fat diet-induced obese mice via gut microbiota-mediated regulation of FGF21 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111187.
- [44] 张留代, 熊伟, 许青, 等. 基于“心与小肠相表里”探讨松萝抗大鼠动脉粥样硬化及对回肠菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 36-46.
- [45] 李爽, 夏豪, 刘浙波, 等. 天麻素在心脑血管疾病中的研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(1): 76-81.
- [46] Liu F Y, Wen J, Hou J, *et al*. *Gastrodia* remodels intestinal microflora to suppress inflammation in mice with early atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107758.
- [47] 钟凌云, 邓小燕, 黄艺, 等. 葛(葛根、粉葛)不同炮制品的药效与肠道菌群研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4403-4409.
- [48] 孙英新, 黄洋, 曾妙, 等. 基于“肠道菌群-炎症”通路探讨丹菱片防治 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用及机制 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2492-2500.
- [49] Qi Y, Liu W, Yan X, *et al*. Tongxinluo may alleviate inflammation and improve the stability of atherosclerotic plaques by changing the intestinal flora [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13.
- [50] 袁晓雯, 姜楠, 柏冬, 等. 桂枝汤调控免疫和肠道菌群抗动脉粥样硬化的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 24-29.
- [51] 姜楠, 薛欣, 张媛媛, 等. 黄连解毒汤调控肠道菌群抗