

# 参附注射液对阿霉素诱导的心力衰竭大鼠肠道细菌多样性的影响

赵震宇<sup>1</sup>, 胡炎芝<sup>1</sup>, 董振华<sup>1</sup>, 刘嘉豪<sup>1</sup>, 张曦宁<sup>1</sup>, 李琳<sup>1,2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中医诊断研究所, 湖南长沙 410208)

**摘要:** **目的** 探讨参附注射液对阿霉素诱导的心力衰竭大鼠肠道菌群多样性的影响。**方法** 15只大鼠随机分为空白组、模型组、参附组, 每组5只, 模型组和参附组采用腹腔注射阿霉素(3 mg/kg, 每周1次)的方法制备心衰大鼠模型, 7周后参附组按6 mL/kg腹腔注射参附注射液, 空白组和模型组腹腔注射等量生理盐水, 每天1次, 连续15 d。给药结束后, 取大鼠新鲜粪便, 进行高通量16S rRNA测序分析。**结果** Alpha多样性分析显示, 模型组大鼠肠道细菌丰度和多样性较空白组增加, 给药后参附组大鼠肠道细菌丰度和多样性较模型组减少。PCoA分析显示, 在PC2轴上参附组与空白组距离较空白组与模型组距离缩短。门水平分析显示, 与空白组比较, 模型组的厚壁菌门丰度减少, 拟杆菌门丰度增加, F/B值减小; 与模型组比较, 给药后参附组厚壁菌门丰度增加, 拟杆菌门的丰度减少, F/B值增加。属水平分析显示, 参附注射液可恢复因心衰导致的肠道细菌结构紊乱, 给药后短链脂肪酸产生菌(如粪球菌属)丰度增加, 可能与参附注射液治疗心衰潜在机制有关。**结论** 参附注射液对心力衰竭大鼠肠道微生物环境有积极作用, 可改善因心衰导致的大鼠肠道细菌结构紊乱, 具有抑制致病菌生长, 促进有益菌生长的作用。

**关键词:** 参附注射液; 心力衰竭; 阿霉素; 肠道菌群; 16S rRNA基因测序

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)07-2334-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.050

心力衰竭是一种复杂的临床综合征, 是许多心血管疾病发展的晚期<sup>[1]</sup>。很多疾病可以引起心衰, 包括心肌病、心脏瓣膜病、糖尿病、肥胖等<sup>[2-3]</sup>。据统计, 全球约6 300万人患有此病, 约50%的患者在最初诊断后的5年内死亡, 超过了大多数类型的癌症, 已成为一种全球健康的负担<sup>[4]</sup>。近年来心力衰竭以西医治疗为主, 但副作用明显, 如应用利尿剂引起的低钠血症常导致神志不清、跌倒和痉挛等虚弱症状<sup>[5]</sup>。鉴于目前西医治疗心衰的困境, 人们开始在中医药领域寻求“解药”, 包括参附注射液在内的多种中药注射剂已经广泛用于临床, 疗效明确<sup>[6]</sup>。近年来许多心力衰竭与肠道菌群的相关研究证实, 肠道菌群可通过介导三甲胺(TMA)/三甲胺氧化氮(TMAO)、短链脂肪酸、胆汁酸等代谢途径参与心力衰竭的发生与发展<sup>[7]</sup>。参附注射液的治疗效果是否与调节肠道细菌菌群结构有关, 目前尚未明确。因此, 本实验以肠道菌群为切入点, 利用16S rRNA高通量测序的方法, 明确参附注射液对心衰大鼠肠道菌群的影响, 探讨参附注射液对心力衰竭大鼠疗效的作用机制。

## 1 材料

1.1 动物 15只5周龄雄性Sprague-Dawley大鼠, 由湖南

斯莱克景达实验动物有限公司提供, 实验动物生产许可证号SCXK(湘)2019-0004。实验方案和动物使用已通过湖南中医药大学动物实验管理中心动物使用与管理伦理委员会的批准, 批号LL2020060401, 实验设计和实施依据《湖南实验动物条例》和国家卫生研究院动物伦理使用指南进行。实验开始前, 所有大鼠适应培养1周。

1.2 试剂、药物与仪器 参附注射液[华润三九(雅安)药业有限公司, 批号20030101005]。阿霉素(美国APEX-BIO公司, 批号A39662337769); 生理盐水(湖南康源制药有限公司, 批号C20090105d); DNA抽提试剂盒(美国Bio-Tek公司, 型号E.Z.N.A.® soil DNA kit)。MiSeq PE300型高通量测序仪(美国Illumina公司); PCR仪(美国ABI公司, 型号ABI GeneAmp®9700); 建库试剂盒(美国Bioo Scientific公司, 型号NEXTFLEX® Rapid DNA-Seq Kit)。

## 2 方法

2.1 造模 所有大鼠适应性培养1周后, 按照随机数字表法分为空白组、模型组、参附组, 每组5只, 其中空白组大鼠每周腹腔注射生理盐水, 其余大鼠每周腹腔注射阿霉素(生理盐水配制, 2 mg/mL)1次, 剂量为1.5 mL/kg,

收稿日期: 2021-03-25

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(S202010541002X); 湖南省自然青年基金项目(2019JJ50447); 中医学一流学科开放基金项目(2021ZYX03)

作者简介: 赵震宇(1999—), 男, 从事中西医临床医学研究。Tel: 15200114355, E-mail: 1074773908@qq.com

\*通信作者: 李琳(1988—), 女, 博士, 讲师, 从事心血管疾病中医证治研究。Tel: 13875866527, E-mail: 471920830@qq.com

网络出版日期: 2021-09-22

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210920.0033.004.html>

连续7周，总剂量 21 mg/kg，依据文献 [8] 报道制备心衰模型。

2.2 给药 7周后，参附组大鼠按 6 mL/kg 剂量连续 15 d 腹腔注射参附注射液，空白组、模型组大鼠腹腔注射等量生理盐水<sup>[9]</sup>。

2.3 样本收集 末次给药 24 h 后收集大鼠粪便，放入冻存管中保存，液氮速冻后放入 -80 °C 冰箱中保存备用<sup>[10]</sup>。

2.4 DNA 提取 依据 E.Z.N.A.®soil DNA kit 说明书对收集到的大鼠粪便样本进行微生物群落总 DNA 抽提，琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 提取质量，NanoDrop2000 测定 DNA 浓度和纯度。

2.5 肠道细菌基因聚合酶链反应 (PCR) 和 16S rRNA 测序 使用 338 bp 正向 5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3' 和 806 bp 反向 5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3' 序列对 16S rRNA 基因 V3~V4 可变区进行 PCR 扩增，参数为 95 °C 3 min; 95 °C 30 s, 55 °C 30 s, 72 °C 45 s, 27 个循环; 72 °C 10 min, 在 4 °C 下保存。PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳检测，纯化后的产品采用上海美吉生物医药科技有限公司提供的 Illumina MiSeq PE300 测序系统进行测序。

2.6 测序数据处理 ①过滤 reads 尾部质量值 20 以下的碱基，设置 50 bp 的窗口，如果窗口内的平均质量值低于 20，从窗口开始截去后端碱基，过滤质控后 50 bp 以下的 reads，去除含 N 碱基的 reads; ②根据 PE reads 之间的 overlap 关系，将成对 reads 拼接 (merge) 成 1 条序列，最小 overlap 长度为 10 bp; ③拼接筛选，最大错配比率为 0.2; ④修正，barcode 允许的错配数为 0，最大引物错配数为 2; ⑤分析，使用 UPARSE 7.1 软件，按照 97% 的相似度对序列进行 OTU 聚类并剔除嵌合体。利用 RDP classifier 对每条序列进行物种分类注释，比对 Silva 16S rRNA 数据库 (版本号 132)，比对阈值是 70%。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理，数据以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示，若数据同时满足正态性和方差齐性，则 2 组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析; 若不满足，则采用秩和检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

3.1 参附注射液对心衰大鼠肠道菌群多样性的影响 15 个样本通过测序、质控过滤后，共获得 413 910 条有效序列数目，单个样本平均产生 27 594 条，稀疏曲线随测序量的增加而趋于平缓，一直延伸到 X 轴右端，说明目前的测序量可用于后续分析，见图 1。

通过对端测序可知，15 个样本共获得 1 028 个 OTUs，空白组、模型组、参附组 OTU 数目分别是 844、871、840，共有 OTUs 653 个，每组样本的 Chao、ACE、Simpson、Shannon 等指数见表 1。由此可知，与空白组比较，模型组 Simpson 指数值下降 ( $P<0.01$ )，Chao、ACE、Shannon 指数值升高，以 Shannon 值更明显 ( $P<0.05$ )，说明心衰后大鼠肠道细菌多样性增加，细菌丰度也呈现增长趋势; 与

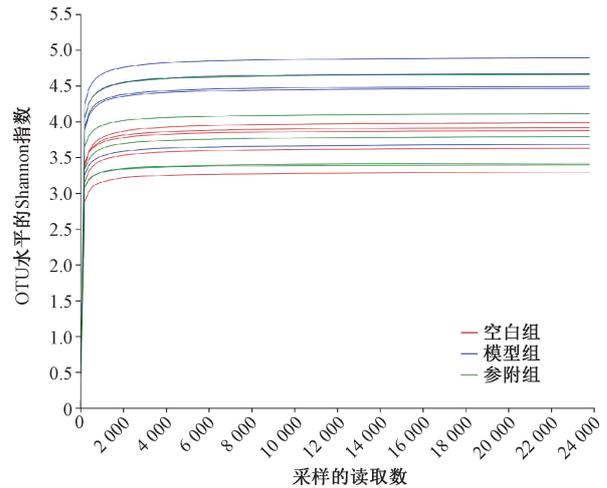


图 1 稀疏曲线

模型组比较，参附组 Chao、ACE、Simpson、Shannon 指数值回调，说明参附注射液有助于心衰大鼠肠道细菌丰度和多样性的恢复。

表 1 各样本 Alpha 多样性分析 ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	Chao	ACE	Simpson	Shannon
空白组	654.42±74.10	650.38±57.00	0.09±0.03	3.74±0.28
模型组	707.64±43.97	684.93±39.17	0.03±0.02**	4.44±0.46*
参附组	596.6±126.71	602.56±99.31	0.05±0.02	3.87±0.53

注: Chao、ACE 代表物种丰度，Simpson、Shannon 代表物种多样性。与空白组比较，\*  $P<0.05$ ，\*\*  $P<0.01$ 。

3.2 参附注射液对心衰大鼠肠道菌群结构的影响 基于 unweighted unifrac 距离算法的主坐标分析 (principal coordinates analysis, PCoA)，考察大鼠肠道菌群  $\beta$  多样性的差异，见图 2。由此可知，PC1 对总体菌群的代表性为 27.35%，PC2 为 17.07%，3 组组间差异明显; 基于 PC2 轴可见，模型组的点与空白组的点偏差较大，空白组与参附组的点距离较近，说明空白组与参附组菌群结构相似度高，参附注射液有助于恢复心衰大鼠肠道细菌的结构。

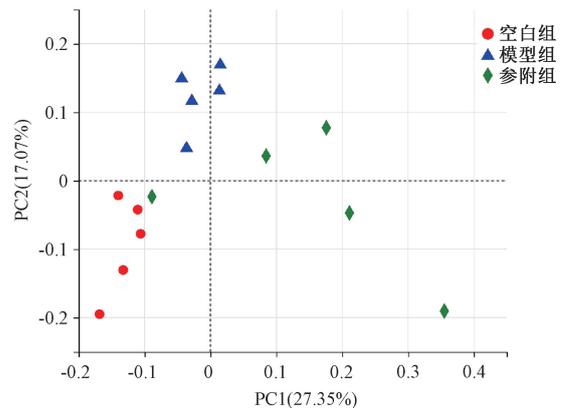


图 2 各组大鼠样本菌群  $\beta$  多样性分析

3.3 参附注射液的心衰大鼠肠道细菌相对丰度的影响 肠道微生物群落结构的直方图揭示了微生物种类及其相对丰度，共检测出 7 个门，见图 3，可知 3 个样本组的优势门主

要来源于厚壁菌门 (*Firmicutes*)、拟杆菌门 (*Bacteroidota*)，其次是放线菌门 (*Actinobacteria*)、疣微菌门 (*Verrucomicrobia*)、脱硫杆菌门 (*Desulfobacterota*)、变形菌门 (*Proteobacteria*)、螺旋体门 (*Spirochaetota*)。与空白组比较，模型组拟杆菌门 (*Bacteroidota*)、放线菌门 (*Actinobacteria*)、脱硫杆菌门 (*Desulfobacterota*)、螺旋体门 (*Spirochaetota*) 丰度最高，厚壁菌门 (*Firmicutes*) 丰度最低，模型组厚壁菌门相对丰度 (70.88%) 低于空白组 (81.06%) ( $P < 0.01$ )，模型组拟杆菌门相对丰度 (15.07%) 高于空白组 (6.87%) ( $P < 0.05$ )，参附组变形菌门相对丰度 (2.95%) 高于模型组 (0.16%) ( $P < 0.01$ )，见图 4~5。与空白组比较，模型组厚壁菌门丰度减小 ( $P < 0.01$ )，拟杆菌门丰度增加 ( $P < 0.05$ )，F/B 值减小；与模型组比较，参附组厚壁菌门丰度增加，拟杆菌门

丰度减小，F/B 值增加，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，可认为参附组大鼠肠道中厚壁菌门和拟杆菌门丰度及其比值有回调趋势，见表 2。

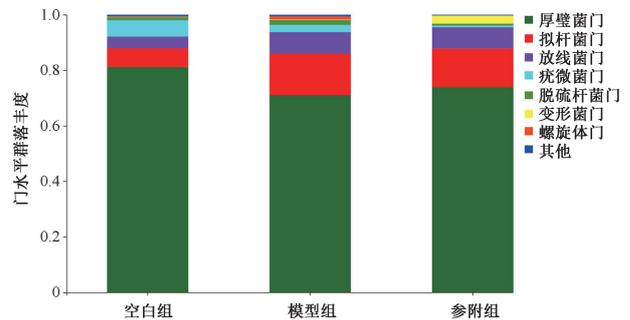
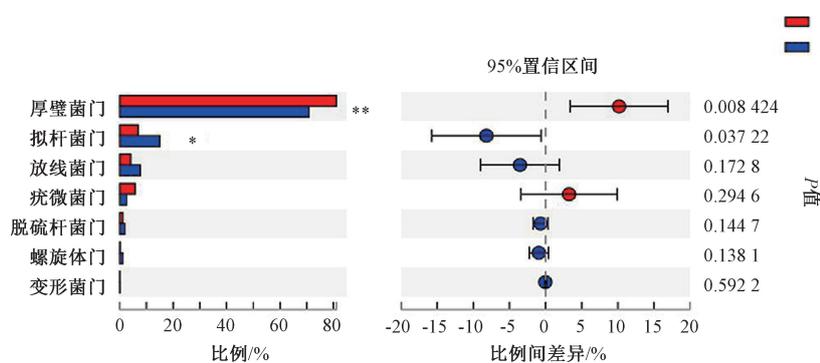
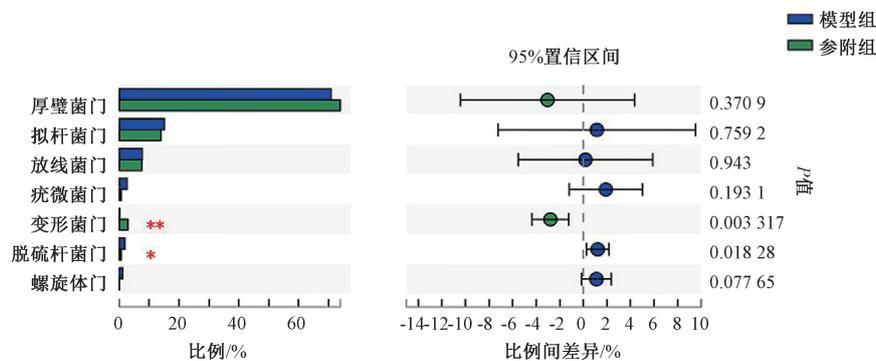


图3 各样本门水平肠道菌群相对丰度



注：与空白组比较，\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ 。

图4 空白组与模型组门水平组间差异检验 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )



注：与模型组比较，\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ 。

图5 模型组与参附组门水平组间差异检验 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

表2 组间厚壁菌门 (*Firmicutes*) 和拟杆菌门 (*Bacteroidota*) 相对丰度百分比和 F/B 值 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	<i>Firmicutes</i> /%	<i>Bacteroidota</i> /%	F/B ( <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidota</i> )
空白组	81.06±3.73	6.87±6.45	29.05±35.46
模型组	70.88±5.39**	15.07±3.52*	4.94±1.30
参附组	73.92±4.73*	13.92±7.31	7.71±5.87

注：与空白组比较，\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ 。

所有标本共鉴定出 30 个属，见图 6。由此可知，空白组的优势菌依次为乳杆菌属 *Lactobacillus* 39.78%，罗姆布茨菌属 *Romboutsia* 7.28%，未知的 S24-7 科 6.36%，未知的

梭状芽胞杆菌 UCG-014 家族 5.85%，艾克曼菌属 *Akkermansia* 5.83%，未分类的毛螺旋菌科 unclassified *Lachnospiraceae* 4.13%；模型组的优势菌依次为乳杆菌属 21.91%，未知的 S24-7 科 11.63%，罗姆布茨菌属 5.85%，双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 5.12%，未分类的毛螺旋菌科 unclassified *Lachnospiraceae* 4.09%；参附组的优势菌依次为异杆菌属 14.98%，未知的 S24-7 科 12.84%，乳杆菌属 9.83%，*Turicibacter* 7.27%，未知的梭状芽胞杆菌 UCG-014 家族 6.36%，即空白组和模型组乳杆菌属比例最大，参附组异杆菌属为优势菌属。

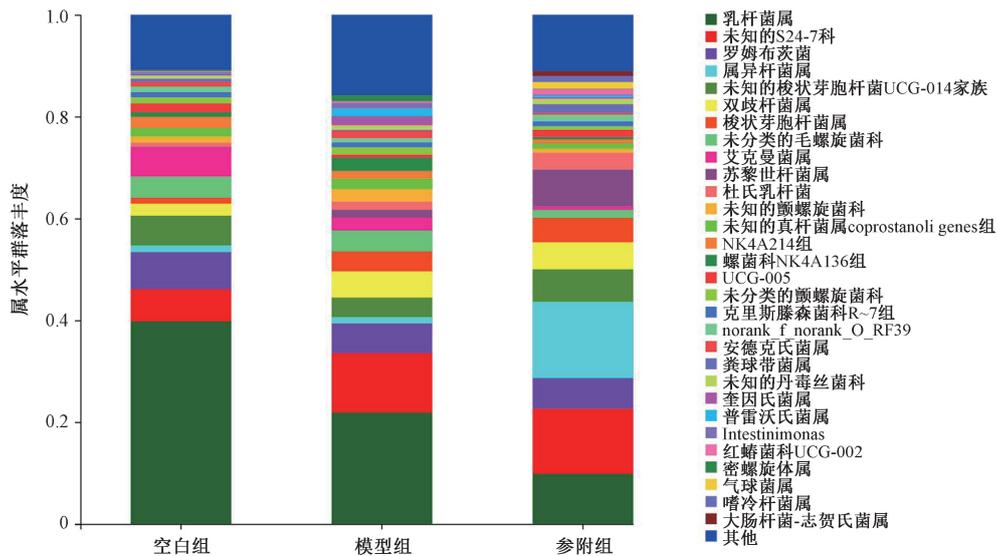
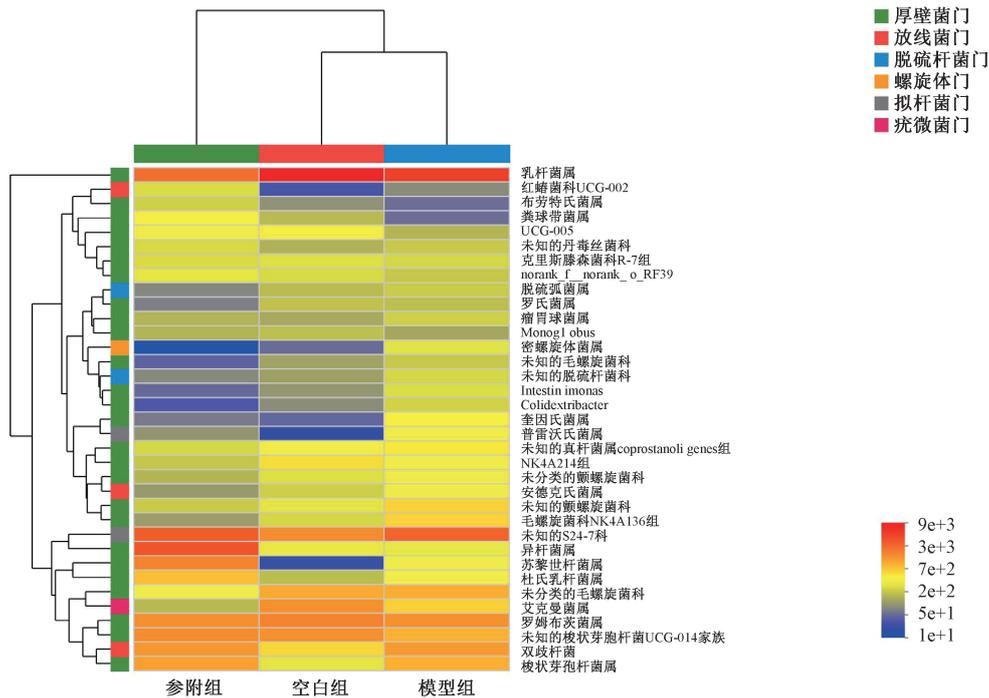


图6 各样本属水平肠道菌群相对丰度

本实验根据3组样本在属水平的物种注释及丰度信息，选取丰度排名前35的属，根据其在每组样本中的丰度信息按组别进行聚类，见图7。由此可知，这35个属的细菌分属于6个优势的细菌门，其中26个属于厚壁菌门，3个属

于放线菌门，1个属于疣微菌门，2个属于拟杆菌门，2个属于脱硫杆菌门，1个属于螺旋体门，表明在属水平上检测到的细菌中通过相对丰度进行了明显的分离。

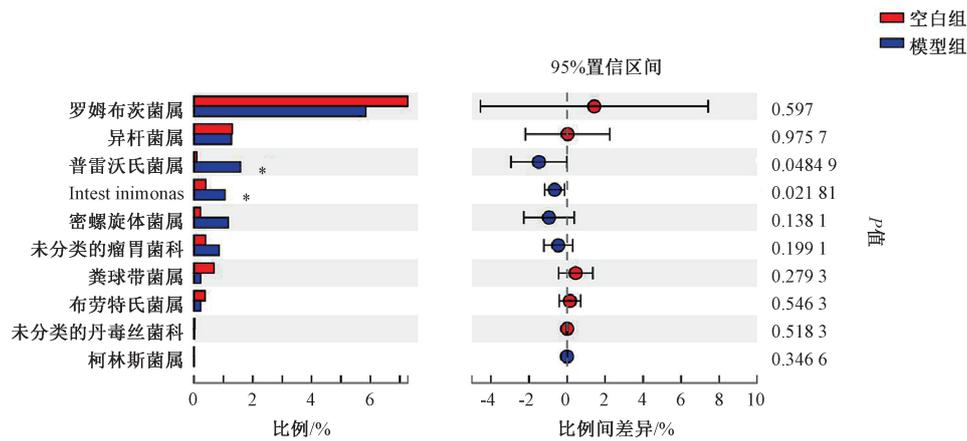


注：水平方向表示样本间丰度相似性的聚类，垂直方向表示物种间丰度相似性的聚类。

图7 属水平热图分析

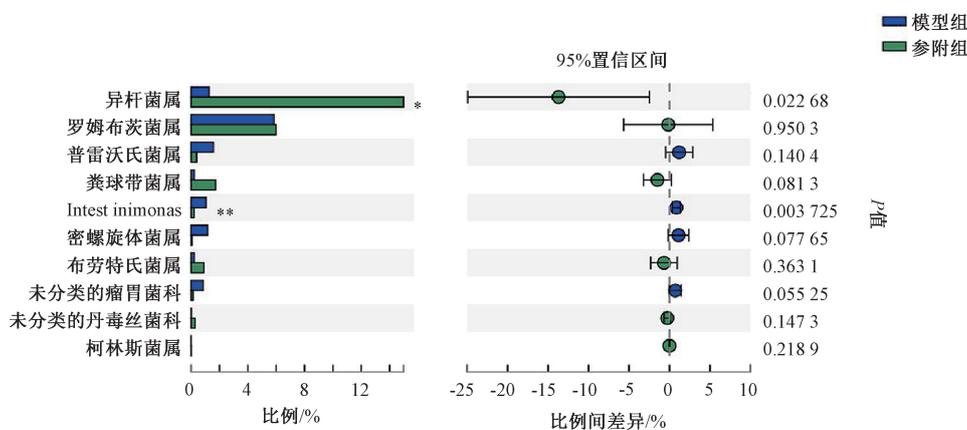
然后，筛选出具有维持肠道结构完整性和(或)改善心衰作用的7个细菌属，并进行组间差异检验，见图8~9。由此可知，与空白组比较，模型组罗姆布茨菌属、布劳特氏菌属 *Blautia*、异杆菌属、粪球带菌属 *Faecalibaculum* 的相对丰度降低，密螺旋体菌属 *Treponema*、*Intestinimonas*、普雷沃氏菌属 *Prevotella* 的相对丰度升高，以 *Intestinimonas*、

普雷沃氏菌属更明显 ( $P < 0.05$ )；与模型组比较，参附组罗姆布茨菌属、布劳特氏菌属、异杆菌属、粪球带菌属、密螺旋体菌属、*Intestinimonas*、普雷沃氏菌属的相对丰度均呈现回调趋势，以异杆菌属 ( $P < 0.05$ )、*Intestinimonas* ( $P < 0.01$ ) 更明显，说明参附注射液可有效恢复菌群丰度的改变。



注：与空白组比较，\*  $P < 0.05$ 。

图8 空白组与模型组属水平组间差异检验 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )



注：与模型组比较，\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ 。

图9 模型组与参附组属水平组间差异检验 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

3.4 线性判别分析效应量 (LEfSe) 确定丰度差异显著的菌群 本实验筛选出3组大鼠肠道中具有差异的微生物 (LDA阈值为4)，采用LEfSe分析得出多级物种分类树图和柱状图，见图10。由此可知，空白组肠道菌群主要包括4种细菌，即乳杆菌属 *Lactobacillus*、乳杆菌科 *Lactobacillaceae*、乳杆菌目 *Lactobacillales*、厚壁菌门 *Firmicutes*，以益生菌为主；模型组中富含1种细菌，即普

雷沃氏菌科 *Prevotellaceae*，为条件致病菌；参附组特征性菌群有9种，即丹毒丝菌科 *Erysipelotrichaceae*、丹毒丝菌目 *Erysipelotrichales*、异杆菌属 *Allobaculum*、苏黎世杆菌属 *Turicibacter*、严格梭菌属 *Clostridium\_sensu\_stricto\_1*、梭菌科 *Clostridiaceae*、梭菌目 *Clostridiales*、 $\gamma$ -变形菌纲 *Gammaproteobacteria*、变形菌门 *Proteobacteria*。

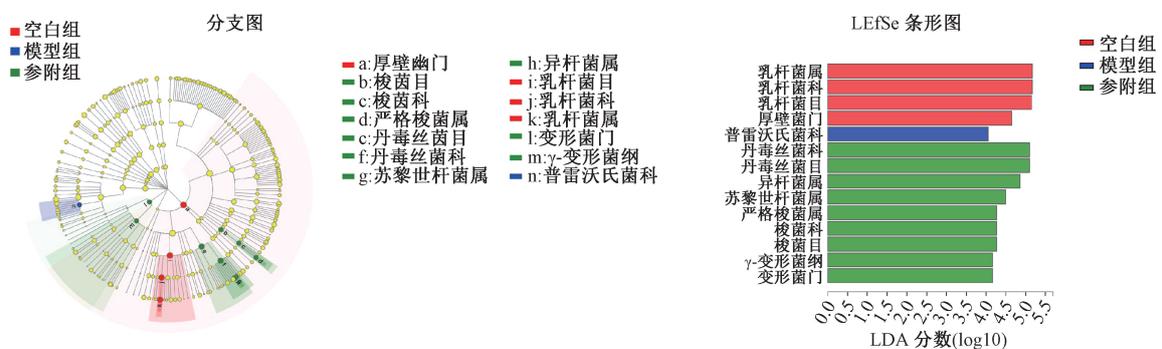


图10 LEfSe物种差异分析图

#### 4 讨论

肠道是人体最大的消化器官,与人类的生命活动密切相关<sup>[11]</sup>。生活在肠道内的肠道菌群在人类日常饮食和口服药物中扮演着“代谢物过滤器”的重要角色<sup>[12]</sup>,其对机体物质的吸收、消化、代谢功能与中医小肠“受盛化物”的功能相契合,对有害物质进行识别、抵抗、吸收的功能与中医小肠“泌别清浊”的功能相关<sup>[13]</sup>,可认为肠道菌群是肠道和其他器官之间的一个重要桥梁。

肠道菌群微生态环境的动态平衡才能维持正常的肠道微生态功能,如免疫功能、营养作用等,一旦平衡被打破,便会伴发多种疾病,如肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等<sup>[14-15]</sup>。已有研究证实,心衰发生发展过程中可引起肠道黏膜损伤,肠道菌群移位,引发全身炎症反应和免疫反应,失调的菌群通过介导炎症反应进一步影响心衰的病理生理过程,诱发心衰晚期恶病质等不良反应<sup>[16-17]</sup>。大量临床研究证实,参附注射液治疗后心衰患者心功能明显改善,生存率明显提高<sup>[18-19]</sup>。结合中医对肠道功能的认知和肠道菌群功能的重要性,推测肠道菌群可能是参附注射液治疗心力衰竭的关键,故本实验采用16S rRNA高通量测序技术探究参附注射液对心力衰竭大鼠肠道菌群结构的影响。

本研究中,与空白组比较,模型组的OTUs数量增加,结合Alpha多样性分析结果,可认为心衰大鼠肠道细菌的丰度和多样性较空白组增加,其肠道菌群丰度和多样性的增加可能是由于各种有害细菌的过度繁殖导致的,这种观点也被以往研究认同<sup>[20]</sup>。给予参附注射液后,参附组的OTUs数量减少,Alpha多样性分析指数回调,与模型组比较无统计学意义,此结果与本课题组前期研究结果类似<sup>[21]</sup>。结合PCoA图结果,PC2轴空白组与参附组的距离较空白组与模型组的距离明显缩短。提示,参附注射液有助于恢复心衰大鼠肠道细菌的丰度和多样性,使菌群结构接近空白组水平。

厚壁菌门是优势菌门,其次是拟杆菌门、放线菌门等<sup>[22]</sup>。厚壁菌门和拟杆菌门的比值(F/B值)常用来测量肠道内稳态<sup>[23]</sup>。研究发现,与空白组比较,模型组厚壁菌门相对丰度下降,拟杆菌门相对丰度上升,F/B值减小,说明心衰后大鼠肠道内环境紊乱。给药后,参附组厚壁菌门相对丰度上升,拟杆菌门相对丰度下降,F/B值增大,与以往研究相符,说明参附注射液对肠道内稳态的维持具有积极作用<sup>[24]</sup>。He等<sup>[25]</sup>发现,厚壁菌门和变形菌门是产生乳糖酶的主要菌门,模型组变形菌门的相对丰度低于空白组,参附注射液治疗后变形菌门的相对丰度增加,推测参附注射液会促进某些产乳糖酶细菌的增殖来维持肠道内环境稳定,改善心衰状态。

从属水平分析3组大鼠肠道菌群结构差异,结果显示,3组大鼠具有特征性的高丰度细菌,说明不同组别大鼠肠道菌群的物种结构具有差异性。乳杆菌属在空白组大鼠肠道菌群中所占比重最大,心衰大鼠乳杆菌属相对丰度较空白组下降,给药后乳杆菌属丰度进一步下降。乳杆菌属是

益生菌,有增强机体免疫力和抑制病原菌侵袭的作用,但给予参附注射液后的大鼠肠道菌群中乳杆菌属丰度进一步下降,说明参附注射液不能通过增加乳杆菌属的数量达到修复肠黏膜、改善心衰的作用<sup>[23,26]</sup>。与空白组比较,模型组罗姆布茨菌属<sup>[27]</sup>、布劳特氏菌属<sup>[28]</sup>、异杆菌属<sup>[29]</sup>、粪球带菌属<sup>[30]</sup>等有益菌丰度减少,以往研究表明这些细菌在维持肠道健康方面有重要作用,密螺旋体属<sup>[31]</sup>、*Intestinimonas*<sup>[32]</sup>、普雷沃氏菌属<sup>[33]</sup>等致病菌属在模型组的丰度增加。给药后上述细菌丰度回调,说明参附注射液可能是通过增加有益菌数量,减少致病菌数量来维持肠道的完整性。Mao等<sup>[30]</sup>研究发现粪球带菌属可通过发酵作用促进丁酸的生成。丁酸是短链脂肪酸的一种,近期研究表明,肠道微生物介导的短链脂肪酸代谢途径与心衰有关,可通过多种机制抑制炎症反应,在改善心衰发生发展方面起到重要作用<sup>[26]</sup>,提示参附注射液可能是通过促进粪球带菌属等产短链脂肪酸细菌的增殖来改善大鼠心衰状态。

LEfSe结果表明,空白组的特征性细菌是以乳杆菌属为主的益生菌;模型组以致病菌普雷沃氏菌科为主;给予参附注射液后,普雷沃氏菌科丰度下降,异杆菌属等有益菌成为参附组的特征性细菌,可认为参附注射液具有促进心衰大鼠肠道有益菌增殖,抑制致病菌增殖的作用。

综上所述,参附注射液对心力衰竭大鼠肠道微生物环境有积极作用,可改善因心衰导致的大鼠肠道细菌结构紊乱,具有抑制致病菌生长,促进有益菌生长的作用,其机制可能与增加SCFA的产生菌(如粪球带菌属)有关。

#### 参考文献:

- [1] Severino P, Maestrini V, Mariani M V, et al. Structural and myocardial dysfunction in heart failure beyond ejection fraction [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(1): 9-17.
- [2] Liang B, Zhao Y X, Zhang X X, et al. Reappraisal on pharmacological and mechanical treatments of heart failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 55.
- [3] Xu S, Wang Y Y, Yu M Y, et al. Longshengzhi capsule inhibits doxorubicin-induced heart failure by anti-oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109803.
- [4] Riehle C, Bauersachs J. Small animal models of heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(13): 1838-1849.
- [5] Lu H T, Loo H C, Ng K S, et al. Cardiac arrhythmia triggered by diuretic-induced hyponatremia [J]. *Malays Fam Physician*, 2019, 14(2): 39-43.
- [6] 赖江龙, 王雁, 陈俊煌. 参附注射液与参麦注射液辅助治疗心力衰竭患者的回顾性分析 [J]. *中国医药科学*, 2019, 9(10): 19-22.
- [7] Tang W H W, Li D Y, Hazen S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 137-154.
- [8] Guo Y H, Huang L J, Di T T, et al. Fuxin decoction attenuates doxorubicin-induced heart failure in rats via oxidizing suppression and regulating immune responses [J]. *J Tradit Chin*

- Med, 2018, 38(4): 579-584.
- [ 9 ] Wu H, Dai Z F, Liu X, *et al.* Pharmacodynamic evaluation of Shenfu injection in rats with ischemic heart failure and its effect on small molecules using matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry imaging [ J ]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1424.
- [ 10 ] Shao H Q, Zhang C Y, Xiao N Q, *et al.* Gut microbiota characteristics in mice with antibiotic-associated diarrhea [ J ]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1): 313.
- [ 11 ] Xu Z Y, Liu T H, Zhou Q L, *et al.* Roles of Chinese medicine and gut microbiota in chronic constipation [ J ]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 9372563.
- [ 12 ] Wu Y R, Kuang G Y, Lu F G, *et al.* Pathological relationship between intestinal flora and osteoarthritis and intervention mechanism of Chinese medicine [ J ]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(9): 716-720.
- [ 13 ] 陈铭泰, 黎美欢, 张 健, 等. 基于“心与小肠相表里”探讨心血管疾病与肠道微生态的联系 [ J ]. *世界中医药*, 2020, 15(19): 2920-2926.
- [ 14 ] 王玲洁, 陆 林, 张凤如, 等. 肠道菌群与心力衰竭关系的研究进展 [ J ]. *国际心血管病杂志*, 2018, 45(2): 76-78.
- [ 15 ] 马晓聪, 熊兴江, 莫 毅, 等. 基于 16S rDNA 测序技术的自发性高血压大鼠肠道菌群结构变化及中药干预作用 [ J ]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(8): 71-74; 265-266.
- [ 16 ] 郭锦涛, 孟庆姝, 范慧敏, 等. V 肠道菌群失调在心力衰竭中的作用研究进展 [ J ]. *心血管病学进展*, 2018, 39(4): 619-622.
- [ 17 ] 宋 昱, 周京敏. 肠道菌群及其代谢产物与心力衰竭 [ J ]. *上海医药*, 2019, 40(15): 11-15; 44.
- [ 18 ] 边 锐, 张庆巍. 参附注射液与有创呼吸支持联合治疗重度急性心力衰竭并呼吸衰竭的临床疗效分析 [ J ]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(53): 182-183.
- [ 19 ] 王新艳. 参附注射液与生脉注射液治疗慢性心力衰竭的疗效比较 [ J ]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(16): 147.
- [ 20 ] Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, *et al.* Altered intestinal function in patients with chronic heart failure [ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(16): 1561-1569.
- [ 21 ] Li L, Zhong S J, Hu S Y, *et al.* Changes of gut microbiome composition and metabolites associated with hypertensive heart failure rats [ J ]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 141.
- [ 22 ] 刘冬恋, 廖梦玲, 周 欢. 基于高通量测序技术分析糖尿病与肠道菌群相关性的研究进展 [ J ]. *生物技术通报*, 2016, 32(9): 59-64.
- [ 23 ] Long C X, Shao H Q, Luo C Y, *et al.* Bacterial diversity in the intestinal mucosa of dysbiosis diarrhea mice treated with Qiweibaizhu powder [ J ]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 9420129.
- [ 24 ] Myer P R, Smith T P, Wells J E, *et al.* Rumen microbiome from steers differing in feed efficiency [ J ]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129174.
- [ 25 ] He L, Liu Y W, Guo Y F, *et al.* Diversity of intestinal bacterial lactase gene in antibiotics-induced diarrhea mice treated with Chinese herbs compound Qi Wei Bai Zhu San [ J ]. *3 Biotech*, 2018, 8(1): 4.
- [ 26 ] Jia Q J, Li H, Zhou H, *et al.* Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure [ J ]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019: 5164298.
- [ 27 ] Ma J, Zhu Y X, Wang Z S, *et al.* Comparing the bacterial community in the gastrointestinal tracts between growth-retarded and normal yaks on the Qinghai-Tibetan plateau [ J ]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 600516.
- [ 28 ] Jenq R R, Taur Y, Devlin S M, *et al.* Intestinal *Blautia* is associated with reduced death from graft-versus-host disease [ J ]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1373-1383.
- [ 29 ] Huang C L, Chen J, Wang J J, *et al.* Dysbiosis of intestinal microbiota and decreased antimicrobial peptide level in paneth cells during hypertriglyceridemia-related acute necrotizing pancreatitis in rats [ J ]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 776.
- [ 30 ] Mao G Z, Li S, Orfila C, *et al.* Depolymerized RG-I-enriched pectin from citrus segment membranes modulates gut microbiota, increases SCFA production, and promotes the growth of *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. and *Faecalibaculum* spp [ J ]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 7828-7843.
- [ 31 ] Buyuktimkin B, Zafar H, Saier M H Jr. Comparative genomics of the transportome of ten *Treponema* species [ J ]. *Microb Pathog*, 2019, 132: 87-99.
- [ 32 ] Bui T P, Ritari J, Boeren S, *et al.* Production of butyrate from lysine and the Amadori product fructoselysine by a human gut commensal [ J ]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10062.
- [ 33 ] Pasini E, Aquilani R, Testa C, *et al.* Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure [ J ]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(3): 220-227.