

脓毒性心肌病与肠道菌群关系的中西医研究进展

李佳悦 张少恒 张余梁 靳琪鹏 章怡祎

上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

通信作者: 章怡祎, Email: eezh@msn.com

【摘要】 目前脓毒性心肌病(SICM)的发病机制研究主要是围绕免疫反应、线粒体代谢、微循环及神经内分泌等方面展开。随着宏基因组学及 16S 核糖体核糖核酸(16SrRNA)测序等技术的突破性进展,“肠-心轴”调控枢纽与中医学“心脾同治”“心与小肠相表里”理论,在肠道菌群与 SICM 的相互关联中得到印证。肠道菌群及其代谢物已被证实可通过免疫失衡、神经-代谢反应及代谢-线粒体三重病理级联介导 SICM 的疾病进程。同时,中西医也尝试通过多靶点影响肠道菌群及其代谢物,以减轻炎症反应,恢复线粒体稳态与免疫微环境平衡,从而间接影响 SICM 的进展。期待未来可以通过菌群定向调控策略,为 SICM 的防治提供新的研究方向。

【关键词】 脓毒性心肌病; 肠道菌群; 肠心轴; 心脾同治

基金项目: 顾仁樾上海市名老中医学术经验研究工作室建设项目(SHGZS-202243); 上海中医药大学科技发展项目(25KFL67)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.04.022

Current research progress on the gut microbiota-septic cardiomyopathy axis in traditional Chinese and Western medicine

Li Jiayue, Zhang Shaoheng, Zhang Yuliang, Jin Qipeng, Zhang Yiyi

Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Zhang Yiyi, Email: eezh@msn.com

【Abstract】 Current research on the pathogenesis of sepsis-induced cardiomyopathy (SICM) primarily focuses on immune responses, mitochondrial metabolism, microcirculation, and neuroendocrine mechanisms. With breakthrough advancements in technologies such as metagenomics and 16S ribosomal RNA (16SrRNA) sequencing, the regulatory hub of the "gut-heart axis" and traditional Chinese medicine theories: such as "simultaneous treatment of the heart and spleen" and "the heart and small intestine are interconnected internally and externally": have been corroborated in elucidating the bidirectional relationship between gut microbiota and SICM. Gut microbiota and their metabolites have been demonstrated to mediate the progression of SICM through immune dysregulation, neuro-metabolic interactions, and a tripartite metabolic-mitochondrial pathological cascade. Additionally, both Western and traditional Chinese medicine approaches have explored strategies that target multiple pathways to modulate gut microbiota and their metabolites, thereby alleviating inflammatory responses, restoring mitochondrial homeostasis and the balance of the immune microenvironment, and indirectly influencing the progression of SICM. There is anticipation that future research may identify novel therapeutic directions for the prevention and treatment of SICM through targeted microbiota modulation strategies.

【Key words】 Sepsis-induced cardiomyopathy; Gut microbiota; The gut-heart axis; Xin-Pi Tongzhi

Fund program: Construction Project of the Gu Renyue Shanghai Famous Senior Traditional Chinese Medicine Academic Experience Research Studio (SHGZS-202243); Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Project (25KFL67)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.04.022

脓毒症是由感染诱导的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍综合征,是全球危重患者死亡的重要原因之一^[1-2]。脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SICM)是一种脓症患者发生的与心肌缺血无关的急性可逆性心功能障碍综合征,约 50% 的脓症患者可能表现出心功能障碍体征^[3]。目前对 SICM 的诊断标准尚未完全统一,有学者将其定义为由脓毒症和感染性休克引起的可逆性心肌抑制,主要以左心室扩张、左室射血分数下降、血流动力学紊乱等为临床表现,虽然有一定可逆性,但其发生与患者不良预后密切相关^[4-5]。近年来,随着多组学技术,如宏基因组测序和 16S 核糖体核

糖核酸(16S ribosomal RNA, 16SrRNA)测序等技术的快速发展,肠道菌群在脓毒症病理进程中的调控作用逐渐成为研究焦点。肠道菌群与心血管类疾病的相互作用受到研究者的广泛重视,“肠-心轴”理论的提出,也与中医学“心与小肠相表里”“心脾同治”的理论不谋而合。

因此,本文围绕 SICM 的核心病理机制,以及肠道菌群所介导的调控网络进行综述,并进一步探讨中西医通过干预“肠-心轴”防治该病的潜在策略。中西医可通过多靶点调节肠道菌群结构及其代谢产物,从而延缓或改善 SICM 的疾病进程。现系统梳理近年来的相关研究,重点分析 SICM 与肠道菌群

之间的关联性,以期今后的基础研究与临床转化提供理论依据和新的思路。

1 SICM 的发病机制

SICM 以收缩功能障碍为主要特征,最终发展为循环障碍。SICM 有多种发病机制,聚焦于四大交互通路:免疫炎症级联反应、线粒体代谢崩溃、微循环障碍、神经内分泌失调。

1.1 免疫细胞和细胞因子激活引发炎症反应:炎症反应在 SICM 的病理生理机制中起着核心作用。在脓毒症发生发展过程中,病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)、宿主细胞释放的损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)等内源性危险信号都可能因过度产生炎症介质而导致心肌组织损伤^[6-7]。中性粒细胞心肌组织的浸润可直接造成心肌损伤。Ward 等^[8]研究表明,迁移至心肌组织的中性粒细胞可显著影响 Na^+/K^+ 电流,从而导致心肌细胞死亡。而细胞因子过度表达也可能产生心肌毒性,如加剧脑膜炎球菌相关脓毒症诱导的心肌抑制,或激活促凋亡蛋白诱导心肌细胞凋亡^[9-11]。同时,补体系统也可促进细胞因子风暴形成,损害心肌细胞钙稳态,影响心肌收缩和舒张能力^[12-13]。脓毒症也可以通过激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,进而促进炎症反应、细胞凋亡和焦亡,加速 SICM 的病理进程^[14-15]。

1.2 线粒体功能障碍导致心肌能量紊乱:SICM 发病机制与线粒体功能障碍有密切的病理关联。线粒体可通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)维持心肌细胞存活和功能^[16-17]。而在脓毒症模型小鼠的心脏中,线粒体呈现显著的结构与功能异常^[18]。脓毒症相关炎症级联反应会使脓毒症诱导线粒体 Ca^{2+} 超载、膜电位下降及活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,导致 OXPHOS 障碍和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成减少,同时线粒体清除能力下降,进一步放大心肌损伤效应^[19]。此外,炎症介质可协同下调脂肪酸氧化关键调控分子介导的脂肪酸向线粒体转运,引发细胞内脂质蓄积(即脂毒性),内质网应激和线粒体膜完整性破坏,最终导致心肌细胞死亡和心力衰竭(心衰)^[20]。此外,铁死亡可通过脂质过氧化和氧化应激与线粒体损伤形成协同效应,最终加速心衰进展^[21]。

1.3 微循环障碍加重心脏负荷:脓毒症病理进程

中,炎症可通过激活凝血系统,引起微血栓形成和组织灌注障碍,介导局部组织缺氧与有害代谢物蓄积,协同加速炎症级联反应,形成恶性循环^[22]。血管内皮细胞与浸润的巨噬细胞、中性粒细胞通过过度表达诱导型一氧化氮合酶,导致一氧化氮病理性升高,不仅引起全身血管舒张性休克,还可通过下调 $\beta 1$ 肾上腺素能受体,削弱心肌收缩储备并加重心脏负荷。此外,一氧化氮代谢衍生物——过氧亚硝酸盐,可通过攻击线粒体膜脂质、诱导线粒体 DNA 损伤及抑制通透性转换孔调控蛋白,进一步加剧线粒体电子传递链功能障碍与能量代谢危机^[23]。

1.4 自主神经激活增加能量消耗:在脓毒性休克的病理进程中,自主神经系统代偿性激活,持续性儿茶酚胺风暴会通过多途径诱发心肌损伤:过量的儿茶酚胺激素会过度刺激心脏 $\beta 1/\beta 2$ 肾上腺素能受体,使心脏 $\beta 2$ 肾上腺素能受体脱敏和 $\beta 1$ 肾上腺素能受体下调,导致心脏肾上腺素能和正性肌力储备进行性丧失,并引发心脏纤维化;去甲肾上腺素可通过环状单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)介导,诱导细胞内钙过载和细胞死亡而导致心肌损伤; β 肾上腺素能受体可刺激 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 激活,磷酸化心脏兰尼碱受体,加剧 Ca^{2+} 泄漏,导致线粒体 Ca^{2+} 超负荷,最终导致舒张功能受损、心动过速和快速性心律失常、心肌缺血、昏迷、细胞凋亡和坏死^[24]。

2 肠道菌群与 SICM 的关系

随着对脓毒症研究的逐步深入,有研究显示,脓毒症状态下,宿主经历了系统性稳态失衡,肠道微生态同时发生显著重构,表现为菌群 α 多样性指数降低,共生互惠菌(如厚壁菌门/拟杆菌门比值下降)丢失,以及条件致病菌(如肠杆菌科)的异常增殖和病原微生物大量增殖,压制了肠道菌群中的原籍菌,导致有益菌群显著减少^[25]。改变后的肠道微生物群可以进一步影响脓毒症的炎症反应并增加肠道屏障通透性,使病原体移位到体循环和远处器官^[26]。营养不良的肠道微生物群可能在脓毒症进程中扮演着至关重要的角色。孟德尔随机化研究进一步证实,遗传预测的肠道菌群失调与脓毒症发病风险及 28 d 病死率存在显著因果关联^[27]。这些证据共同支持肠道菌群重构不仅是脓毒症的生物学标志,更是干预治疗的潜在靶点。

近年来,除了上述肠道菌群与脓毒症的关联,肠道菌群与心血管类疾病的相互作用亦被研究者广泛

重视,“肠-心轴”理论为阐释肠道菌群与心血管疾病的互作机制提供了全新范式^[28]。Deng 等^[29]研究显示, SICM 患者与仅为脓毒症的患者相比,肠道微生物群落呈现跨域(细菌/古菌/真菌/病毒)结构重塑,克罗诺杆菌及其噬菌体丰度显著升高,或可对 SICM 的发生有良好的预测作用。而 Chen 等^[30]通过 16S rRNA 测序结合代谢组学分析发现, SICM 组与脓毒症非心肌病组的肠道菌群虽有相似的 α 多样性指数,但 β 多样性存在显著差异,说明二者微生物群落结构存在显著差异; SICM 组变栖克雷伯菌的微生物丰度较脓毒症非心肌病组显著升高,并与高敏肌钙蛋白、重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间呈正相关,与左室射血分数呈负相关,而其症状的严重程度与普通拟杆菌的丰度呈负相关,这说明肠道菌群或可帮助预测脓毒症或脓毒性休克患者心肌损伤的发生、预后,并成为 SICM 的治疗靶点。

结合 SICM 的发病机制,肠道菌群可能从以下几个方面影响其病程进展。

2.1 免疫抑制诱导肠道菌群移位:危重症患者的免疫稳态失衡是肠道菌群介导 SICM 的重要影响因素。由于全身性免疫抑制状态,肠黏膜固有层中的先天免疫细胞功能受损,导致其清除入侵病原体的能力显著下降,促进肠道菌群移位至肠系膜淋巴结及循环系统^[31];肠道免疫功能下降后,机体清除入侵病原体的能力减弱。此时,移位的菌群及其产物可被宿主先天免疫细胞通过识别 PAMP 所激活,进而诱发全身炎症反应,加剧免疫细胞的过度活化及其对心脏的损伤^[31];危重症患者长期使用抗菌药物会降低共生菌对肠道病原体的定植抵抗力,加剧机会性病原菌生长,进一步促进肠道菌群移位及脓毒症相关并发症的发生^[32]。Liu 等^[33]的研究也验证了肠道菌群共生菌对肠道的保护作用,与 SICM 症状的严重程度呈负相关的普通拟杆菌可显著减轻小鼠结肠炎症状、结肠组织病理学损伤等;普通拟杆菌可显著降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)的表达,缓解免疫反应,增加粪便短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)的含量,尤其是丁酸和丙酸,这可能有助于抗炎。而当 SICM 发生时,普通拟杆菌丰度下降,免疫反应过度活化,肠道炎症损伤加重,丁酸减少,其对于心脏的保护作用也随之下降^[34]。同时,肠道菌群其他的代谢产物也可以通

过免疫炎症反应影响 SICM 的进程,其产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可以通过细胞旁或跨细胞机制从肠道移位进入循环,通过被 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)识别后激活细胞内信号级联反应,启动 NLRP3 炎症小体,其过表达可引发无菌性炎症, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子的产生可诱导心肌细胞肥大并与心脏重塑过程有关,促进心衰及 SICM 的进展,加重心脏损伤^[35]。

综上,免疫稳态失衡与肠道菌群-心脏交互作用共同构成了 SICM 的病理核心之一。其级联机制可概括为:全身免疫抑制—肠道屏障损伤—菌群移位—模式识别受体激活—全身炎症/心肌特异性损伤。

2.2 肠道菌群介导神经内分泌双向调节:肠道菌群对于 SICM 病程中的自主神经调控也有一定的影响。Vikram 等^[36]的研究表明,抗菌药物诱导的肠道菌群失调可显著下调血管内皮微小 RNA-204 (microRNA-204, miRNA-204)的表达;而心脏特异性 miRNA 作为关键转录后调控因子,不仅可调节心肌细胞的增殖分化,还有维持心脏结构完整性的重要作用,由此可见,肠道菌群可能通过 miRNA 调控影响血管功能和自主神经活动,是 SICM 神经-心血管调节的潜在机制。同时,肠道菌群-神经系统交互作用还存在代谢物依赖性的双向通信^[37]。生理状态下,肠道菌群可通过其代谢物(如 SCFA)经迷走神经传入通路降低血压,也可通过抑制交感神经,改善心肌缺血/再灌注损伤、氧化应激和细胞凋亡,抑制心脏炎症。而脓毒症危重症患者的粪便 SCFA 水平显著低于对照受试者,可能导致肠道菌群代谢物对心脏的保护作用减弱^[38]。此外,部分菌群代谢物可能产生心脏毒性,如短链游离脂肪酸受体(G protein-coupled receptor 41, GPR41),可以通过 Gi/o 蛋白激活后释放 G 蛋白 β γ 亚基,进一步激活磷脂酶 C- β (phospholipase C- β , PLC- β)/Ca²⁺ 信号通路促进交感神经元释放去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),从而增强交感神经兴奋性,加速心脏损伤^[39]。

综上所述,肠道菌群可通过“神经-代谢”双向调控网络深度参与 SICM 的自主神经失衡进程,其核心机制可整合为两大轴系:miRNA-神经调控轴、代谢物-神经交互轴。

2.3 肠道菌群通过线粒体影响能量代谢:肠道微生物组还可以通过代谢物-线粒体轴介导 SICM 的进展。哺乳动物循环系统中部分肠道菌群代谢产

物可动态调节线粒体生物发生、ROS 稳态及肠屏障完整性^[40]。Wikoff 等^[41]通过无菌小鼠模型证实,含生物活性吡啶代谢物(如硫酸吡啶酯)和抗氧化剂吡啶-3-丙酸的产生被证明完全依赖于肠道菌群,而吡啶物质能支持通过呼吸链的电子通量,防止线粒体膜电位破坏^[42]。Han 等^[43]也发现,宿主肠道中的细菌可以通过化学信号(以可兰酸和甲基代谢物的形式)参与线粒体的动力学变化。由此可见,与 SICM 密切相关的线粒体功能也与肠道菌群功能密切相关。而脓毒症患者的菌群代谢谱受疾病影响,呈现病理重塑。Polat 等^[44]的研究表明,新型冠状病毒感染相关脓症患者血浆氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)水平较对照组明显升高($P<0.001$),提示 TMAO 可作为感染性休克的潜在生物标志物。研究表明, TMAO 可以通过多个机制诱导心肌能量代谢紊乱:直接抑制丙酮酸氧化,部分降低了分离心脏线粒体中的丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性,从而扰乱线粒体能量代谢;直接抑制 β -氧化,削弱了脂肪酸的氧化供能,进而导致棕榈酰辅酶 A 氧化代谢显著受抑,从而直接损害线粒体的能量代谢^[45];而急性 TMAO 暴露可过度激活心脏线粒体呼吸,同时也可能损害线粒体外膜完整性^[46]。

综上所述,肠道菌群可通过代谢物-线粒体轴深度调控 SICM 的病理进程。而病理标志物,如 TMAO 等,在脓症患者血浆中显著升高,可通过抑制丙酮酸和脂肪酸氧化直接诱导心脏能量代谢紊乱,也可能诱导心肌线粒体破坏。

3 中医学中的肠道菌群与 SICM

中医学中没有直接与 SICM 相关病名的记载,但根据临床表现,可归属于“心悸”“胸痹”“喘证”等范畴。现今中医学对 SICM 病因病机的主流认识为:年老体虚、大型手术之后,正气虚弱、邪毒入侵、正邪相争、入里化热、热毒炽盛,致使气血营卫运行不畅,毒热、瘀血、痰浊内阻,瘀滞脉络,邪入营血,累及心包。心阳为阳中之太阳,心阳受损则无力运血,进一步加重脉络壅滞。SICM 以机体正气虚为本,为本虚标实之证^[47]。

在西医学解剖思想中,心脏的主要功能为推动血液流动,肠道菌群主要的功能为消化食物;而在中医学思想中,心主血脉,脾司运化,小肠主泌别清浊,且与心互为表里。“肠-心轴”这一现代医学概念与中医学“心肠相表”“心脾同治”的理论框架相

互契合。而中医学中的这两种思想和理论也可指导人们对 SICM 发生发展的认识。

3.1 心脾同治:在中医学理论中,虽然心位于胸中,而脾位于腹中,但却通过经络紧密相连。《灵枢·经脉》云:“脾足太阴之脉……上膈,注心中”。心与脾不仅可以通过经脉的相互联系气化相通,两者在脏腑作用中也相互联系。《血证论》云:“脾经化汁,上奉心火,心火得之,变化而赤是为血”。脾运化水谷精微,奉心化赤,变化血液;又主升气,助心行血;气血充盈,则心有所主。心主血而脾生血,心主行血而脾主统血。由此可见,心脾相互为用,关系紧密。

病理上,心脾也可相互影响,如《内经知要》所云:“心者脾之母,心虚则脾亦薄,肉乃消瘦也”,心为脾之母,心气可滋养脾脏,心气充足,则脾脏运化功能正常,若心气虚弱,则脾的运化功能也会受到影响,使人消瘦。而脾气虚衰,则致运化失司,后天气血生化少源,血脉无法充盈,则使痰湿瘀阻,心主血的功能就可能受到影响,使心无所主;脾不统血则血液妄行,影响气生血、行血、摄血的能力,可能进一步使血运行失常或溢于脉外,形成瘀血,心血亦不足,使心阳受损,即“子病及母”。

3.2 心肠相表:心与小肠也可以通过经脉相互联系。《灵枢·经脉》有云:“心手少阴之脉,起于心中,出属心系,下膈,络小肠……”。而手太阳小肠经则“起于小指之端……入缺盆,络心……属小肠”“手太阳之正……走心,系小肠也”。心经与小肠经互为表里两经,在脏腑功能上也相互影响。小肠消化食物时可将其分为清与浊,即水谷精微和食物残渣、废液等,吸收清者,并通过脾气升清,“浊气归心,淫精于脉”,将水谷精微上输心肺,奉心阳而化赤为血,补充心血,充盈血脉。若无心主血脉的濡润作用,则小肠无力化物;若无小肠化物之功,则心无血脉可主。

病理上,当 SICM 发生时,心阳受损,心主血脉的功能下降,心火不足,血脉无力濡养肠道,小肠失去心火温煦之力,从而受盛的功能下降,无法正常承接胃初步消化的食物。小肠化物功能也随之下降,食物中的水谷精微无力吸收,人体可获得精微减少,则心火愈弱,身体愈发虚弱,陷入恶性循环。

综上所述,在脓毒症发生过程中,正气虚衰,邪入营血,累及心包,心阳受损,则发生 SICM。心阳虚衰,母病及子,则影响脾运化及统血的功能;心火不能濡养小肠,则使小肠化物功能失常。两者共同介导,使气血失调,心血不足,还可能致痰湿瘀阻,进一

步加重脉道充盈,使心阳受损, SICM 加剧恶化。鉴于肠道菌群与脾、小肠之间的密切关联,可见“心脾同治”“心肠相表”的中医学理念也可帮助人们进一步认识 SICM 的病因病机。

4 SICM 与肠道菌群的相关治疗

肠道菌群及其代谢产物可通过“肠-心轴”调控网络深度参与脓毒症及 SICM 的病理进程,并已成为潜在治疗靶点。现有研究表明,靶向肠道微生物的干预策略可通过多途径改善心肌损伤: Tunapong 等^[48]研究表明,益生元和益生菌可通过改善肥胖小鼠的心脏线粒体功能障碍,减轻全身炎症和氧化应激反应,从而改善其心率变异性、血压和左心室功能。然而,在脓毒症患者中,长期抗菌药物暴露、营养支持以及疾病严重程度高均可导致菌群结构高度异质化,因此益生菌治疗仍需进一步明确适宜人群和干预窗口。同时,中医药也可基于“心脾同治”的思想,通过调节脾脏的运化功能,进一步改善心主血脉的功能。人参定志汤健脾益气、安神养心,可以逆转心肌损伤,用药后肠道微生物群落的组成、产生 TMAO 和 SCFA 的特异性肠道微生物京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)直系同源基因(KEGG Orthology, KO)丰度及肠道微生物群的功能均呈现一定变化,肠道菌群失衡的情况明显改善,且呈剂量依赖性,即不同剂量的人参定志汤可能通过调节不同功能的肠道菌群丰度进一步影响心肌损伤^[49];人参皂苷 Rb1 或可通过双特异性磷酸酶 1(dual-specificity phosphatase 1, DUSP-1)调节肠道菌群,以增强心衰后的心肌恢复和心脏射血功能,改善 SICM 时的线粒体自噬紊乱,保持线粒体动态平衡,并协同调节 NLRP3 介导的细胞焦亡和线粒体自噬,保护细胞骨架蛋白,减轻心衰小鼠的心肌损伤^[50];通冠胶囊可通过调节肠道菌群的平衡,改善调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、NLRP3 炎性小体相关蛋白表达水平及促炎因子水平的平衡,从而为 SICM 提供潜在保护作用^[51]。

在 SICM 进程中,肠道菌群可以通过菌群变化、代谢物变化等影响心脏功能,而在疾病治疗过程中也可通过调节肠道菌群间接影响疾病进展。益生菌可以通过调节线粒体功能,改善心肌损伤;而中医药或可通过草药多靶点的治疗调节肠道菌群代谢物,从而减轻炎症反应,延缓甚至逆转 SICM 的进程。这些结果为 SICM 的治疗提供了新的思路。然而,

目前关于肠道菌群靶向 SICM 的研究仍处于初始阶段,未来需要进一步探索其对肠道菌群的具体作用机制及其临床转化价值。

5 总 结

SICM 作为脓毒症预后的关键影响因素,其发病机制以“免疫炎症级联反应”“线粒体代谢崩溃”“微循环障碍”“神经内分泌失调”四大核心形成交互网络。随着多组学技术的突破性进展,肠道菌群在 SICM 中的作用被深度解析:“肠-心轴”调控枢纽与中医学“心脾同治”“心与小肠相表里”理论形成跨时空印证。在目前的研究中,菌群及其代谢物通过三重病理级联介导疾病进程:免疫失衡、神经-代谢反应及代谢-线粒体介导 SICM 的疾病进程。同时,益生菌及中医药等也可以通过多靶点影响肠道菌群及其代谢物,减轻炎症反应,恢复线粒体稳态与免疫微环境平衡,从而间接影响疾病进展。期待未来可以针对肠道菌群,探索代谢物与 SICM 临床表型的相互关联,基于“心脾同治”进行菌群定向调控,推动中西医干预肠道菌群的治疗策略,为 SICM 的防治开辟新的研究道路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rocheteau P, Chatre L, Briand D, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10145. DOI: 10.1038/ncomms10145.
- [2] Huang M, Cai SL, Su JQ. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (21): 5376. DOI: 10.3390/ijms20215376.
- [3] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (6): 424-434. DOI: 10.1038/s41569-020-00492-2.
- [4] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (4): 625-634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.
- [5] Lima MR, Silva D. Septic cardiomyopathy: a narrative review [J]. *Rev Port Cardiol*, 2023, 42 (5): 471-481. DOI: 10.1016/j.repe.2021.05.020.
- [6] Moriyama K, Nishida O. Targeting cytokines, pathogen-associated molecular patterns, and damage-associated molecular patterns in sepsis via blood purification [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (16): 8882. DOI: 10.3390/ijms22168882.
- [7] Nong YX, Wei XB, Yu DQ. Inflammatory mechanisms and intervention strategies for sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11 (5): e860. DOI: 10.1002/iid3.860.
- [8] Ward CA, Bazzazi H, Clark RB, et al. Actions of emigrated neutrophils on Na⁺ and K⁺ currents in rat ventricular myocytes [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, 90 (1-3): 249-269. DOI: 10.1016/j.phiomolbio.2005.07.003.
- [9] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8 (8): 959-970. DOI: 10.2217/imt-2016-0020.
- [10] Pathan N, Franklin JL, Eleftherohorinou H, et al. Myocardial depressant effects of interleukin 6 in meningococcal sepsis are regulated by p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (7): 1692-1711. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182186d27.
- [11] Yang D, Jiang YZ, Qian HX, et al. Silencing cardiac troponin I-interacting kinase reduces lipopolysaccharide-induced sepsis-induced myocardial dysfunction in rat by regulating apoptosis-related proteins [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5520051. DOI:

- 10.1155/2021/5520051.
- [12] Fusakio ME, Mohammed JP, Laumonier Y, et al. C5a regulates NKT and NK cell functions in sepsis [J]. *J Immunol*, 2011, 187 (11): 5805–5812. DOI: 10.4049/jimmunol.1100338.
 - [13] Kalbitz M, Fattahi F, Herron TJ, et al. Complement destabilizes cardiomyocyte function *in vivo* after polymicrobial sepsis and *in vitro* [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (6): 2353–2361. DOI: 10.4049/jimmunol.1600091.
 - [14] Li N, Zhou H, Wu HM, et al. STING–IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3 [J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101215. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101215.
 - [15] Liu Y, Lian K, Zhang LJ, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109 (5): 415. DOI: 10.1007/s00395-014-0415-z.
 - [16] Bonora M, Wieckowski MR, Sinclair DA, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (1): 33–55. DOI: 10.1038/s41569-018-0074-0.
 - [17] Gabillard-Lefort C, Thibault T, Lenaers G, et al. Heart of the matter: mitochondrial dynamics and genome alterations in cardiac aging [J]. *Mech Ageing Dev*, 2025, 224: 112044. DOI: 10.1016/j.mad.2025.112044.
 - [18] Preau S, Delguste F, Yu YC, et al. Endotoxemia engages the RhoA kinase pathway to impair cardiac function by altering cytoskeleton, mitochondrial fission, and autophagy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24 (10): 529–542. DOI: 10.1089/ars.2015.6421.
 - [19] Zhou H, Zhu PJ, Wang J, et al. Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2 α -disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (6): 1080–1093. DOI: 10.1038/s41418-018-0086-7.
 - [20] Sharma S, Adroge JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (14): 1692–1700. DOI: 10.1096/fj.04-2263com.
 - [21] Huo L, Liu CF, Yuan YJ, et al. Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for sepsis-associated organ damage [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 257: 115438. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115438.
 - [22] Böhm M, Kirchmayr R, Gierschik P, et al. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure [J]. *Am J Med*, 1995, 98 (2): 183–186. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80402-1.
 - [23] Xu C, Yi CJ, Wang HP, et al. Mitochondrial nitric oxide synthase participates in septic shock myocardial depression by nitric oxide overproduction and mitochondrial permeability transition pore opening [J]. *Shock*, 2012, 37 (1): 110–115. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182391831.
 - [24] Carrara M, Ferrario M, Bollen Pinto B, et al. The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target: a narrative review [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11 (1): 80. DOI: 10.1186/s13613-021-00869-7.
 - [25] Wolff NS, Hugenoltz F, Wiersinga WJ. The emerging role of the microbiota in the ICU [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 78. DOI: 10.1186/s13054-018-1999-8.
 - [26] Kullberg RFJ, Wiersinga WJ, Haak BW. Gut microbiota and sepsis: from pathogenesis to novel treatments [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37 (6): 578–585. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000781.
 - [27] Shang WF, Zhang S, Qian H, et al. Gut microbiota and sepsis and sepsis-related death: a mendelian randomization investigation [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1266230. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1266230.
 - [28] Kamo T, Akazawa H, Suzuki JL, et al. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure [J]. *Korean Circ J*, 2017, 47 (5): 663–669. DOI: 10.4070/kcj.2017.0028.
 - [29] Deng F, Chen Y, Sun QS, et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with sepsis-induced cardiomyopathy in patients: a case-control study [J]. *J Med Virol*, 2023, 95 (1): e28267. DOI: 10.1002/jmv.28267.
 - [30] Chen Y, Zhang F, Ye X, et al. Association between gut dysbiosis and sepsis-induced myocardial dysfunction in patients with sepsis or septic shock [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 857035. DOI: 10.3389/fcimb.2022.857035.
 - [31] Wang CY, Li QR, Ren JN. Microbiota-immune interaction in the pathogenesis of gut-derived infection [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01873.
 - [32] Zaborin A, Smith D, Garfield K, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness [J]. *mBio*, 2014, 5 (5): e01361–14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14.
 - [33] Liu LY, Xu MC, Lan RT, et al. *Bacteroides vulgatus* attenuates experimental mice colitis through modulating gut microbiota and immune responses [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1036196. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1036196.
 - [34] Yu ZY, Han JP, Chen HQ, et al. Oral supplementation with butyrate improves myocardial ischemia/reperfusion injury via a gut-brain neural circuit [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 718674. DOI: 10.3389/fcvm.2021.718674.
 - [35] Yan RY, Sun YX, Yang YF, et al. Mitochondria and NLRP3 inflammasome in cardiac hypertrophy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479 (7): 1571–1582. DOI: 10.1007/s11010-023-04812-1.
 - [36] Vikram A, Kim YR, Kumar S, et al. Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by downregulating Sirtuin1 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12565. DOI: 10.1038/ncomms12565.
 - [37] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (38): 16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.
 - [38] Modrego J, Ortega-Hernández A, Goirgolzarri J, et al. Gut microbiota and derived short-chain fatty acids are linked to evolution of heart failure patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (18): 13892. DOI: 10.3390/ijms241813892.
 - [39] Nagliya D, Baggio Lopez T, Del Calvo G, et al. Differential modulation of catecholamine and adipokine secretion by the short chain fatty acid receptor FFAR3 and α 2-adrenergic receptors in PC12 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (10): 5227. DOI: 10.3390/ijms25105227.
 - [40] Ballard JWO, Towarnicki SG. Mitochondria, the gut microbiome and ROS [J]. *Cell Signal*, 2020, 75: 109737. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109737.
 - [41] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (10): 3698–3703. DOI: 10.1073/pnas.0812874106.
 - [42] Poeggeler B, Sambamurti K, Siedlak SL, et al. A novel endogenous indole protects rodent mitochondria and extends rotifer lifespan [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (4): e10206. DOI: 10.1371/journal.pone.0010206.
 - [43] Han B, Lin CJ, Hu G, et al. 'Inside out': a dialogue between mitochondria and bacteria [J]. *FEBS J*, 2019, 286 (4): 630–641. DOI: 10.1111/febs.14692.
 - [44] Polat K, Gömleksiz M, Oral K, et al. Correlation of triethylamine N-oxide (TMAO), LPS, and TNF- α levels with clinical features of the disease in patients with and without septic shock infected with COVID-19 virus [J]. *Clin Ther*, 2024, 46 (12): e1–e8. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.09.021.
 - [45] Makrecka-Kuka M, Volska K, Antone U, et al. Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 267: 32–38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.12.017.
 - [46] Naghipour S, Fisher JJ, Perkins AV, et al. A gut microbiome metabolite paradoxically depresses contractile function while activating mitochondrial respiration [J]. *Dis Model Mech*, 2023, 16 (5): dmm049975. DOI: 10.1242/dmm.049975.
 - [47] 冯玉玺, 李爱丽. “三证三法”治疗脓毒症心肌抑制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19 (15): 2775–2777. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.15.029.
 - [48] Tunapong W, Apaijai N, Yasom S, et al. Chronic treatment with prebiotics, probiotics and synbiotics attenuated cardiac dysfunction by improving cardiac mitochondrial dysfunction in male obese insulin-resistant rats [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57 (6): 2091–2104. DOI: 10.1007/s00394-017-1482-3.
 - [49] Wang JY, Chen PW, Cao QY, et al. Traditional Chinese medicine Ginseng Dingzhi decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9205908. DOI: 10.1155/2022/9205908.
 - [50] Pu XY, Zhang Q, Liu JF, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates heart failure through DUSP-1-TMBIM-6-mediated mitochondrial quality control and gut flora interactions [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155880. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155880.
 - [51] 黄鑫. 基于肠道菌群探讨益气活血中药治疗脓毒症心肌病的作用机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

(收稿日期: 2025-06-29)
(责任编辑: 邸美仙)