

肠道菌群与动脉粥样硬化的关系

王安璐¹, 李秋忆², 徐浩², 陈可冀²

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市 100091; 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 北京市 100091)

[专家简介] 陈可冀, 中国科学院院士, 国医大师, 中国中医科学院荣誉首席研究员及终身研究员, 香港浸会大学及澳门科技大学荣誉博士, 香港大学及香港中文大学名誉教授。长期从事中西医结合心血管病与老年医学临床研究。现任国家卫生健康委科技创新战略顾问, 国家中医药管理局中医药改革发展专家咨询委员会顾问, 中央保健委员会专家顾问委员会委员。中国科协荣誉委员, 中国医师协会常务理事, 中国药典委员会顾问, 中国中西医结合学会名誉会长, 中国老年学学会名誉会长, 中国医师协会中西医结合医师分会会长, 世界中医药学会联合会高级专家顾问委员会主席。国家中医心血管病临床医学研究中心主任、国家心脏中心专家委员会资深专家、国家神经科学临床中心专家委员会委员, 国家老年疾病临床医学研究中心专家委员会委员。北京大学医学部兼职教授, 首都医科大学中西医结合学系学术委员会主任, Chinese Medical Journal(中华医学杂志英文版), 《中华心血管病杂志》及《中华老年医学杂志》顾问; 《中国中西医结合杂志》及 Chinese Journal of Integrative Medicine 杂志主编, eCAM(Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine)杂志心血管专栏特邀主编。



[关键词] 肠道菌群; 动脉粥样硬化; 氧化三甲胺; 胆汁酸; 短链脂肪酸

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是心血管疾病(CVD)的主要病理基础且其发病机制具有多样性。肠道菌群失调可通过代谢和免疫系统导致代谢失调和炎症反应, 导致斑块形成和破裂, 细菌感染在As形成和斑块的发展也具有一定的影响。同时肠道菌群失调可改变胆固醇代谢和菌群代谢物如氧化三甲胺(TMAO)、胆汁酸(BAs)和短链脂肪酸(SCFAs)水平影响As发病进程。目前以肠道菌群为靶点治疗As的研究逐渐深入, 益生菌、益生元、粪菌移植、中药可能是未来As治疗的潜在方法并使CVD患者获益。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association between gut microbiota and atherosclerosis

WANG Anlu¹, LI Qiuyi², XU Hao², CHEN Keji²

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Cardiovascular Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] gut microbiota; atherosclerosis; trimethylamine N-oxide; bile acids; short-chain fatty acids

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is the main pathological factor of cardiovascular disease (CVD) which pathogenesis is diversified. Gut microbiota dysbiosis may contribute to dysfunction of metabolism and immune system causing metabolic disorders and inflammation, which play a role in plaque formation and rupture. Meanwhile, bacterial infection may lead to the formation and plaque development of As. In addition, gut flora dysbiosis may change cholesterol metabolism and microbiota-derived metabolites such as trimethylamine n-oxide (TMAO), bile acids (BAs) and short-chain fatty acids (SCFAs), which are correlated with the progression of As. Currently, researchers come to understand more about the treatment on As by modulating gut flora. Probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation (FMT) and herbal medicine may be potential methods for the future treatment of As and benefit the patients of CVD.

[收稿日期] 2019-11-13

[修回日期] 2019-12-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81874412);北京市自然科学基金项目(719285)

[作者简介] 王安璐, 博士, 主治医师, 研究方向为中西医结合重症医学及心血管疾病的防治, E-mail 为 wwanlanlu@126.com。通信作者徐浩, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的防治, E-mail 为 xuhaotcm@hotmail.com。通信作者陈可冀, 中国科学院院士, 长期从事中西医结合心血管病与老年医学临床研究。

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是目前全世界范围内威胁人类健康的头号杀手^[1],包括一系列心脏和血管功能异常的疾病,其中较为重要的是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)。CVD的危险因素包括肥胖、糖尿病和高脂血症。人体内共生着数以万计的微生物,包括细菌、病毒、古生菌和真菌等,主要存在于胃肠道中。肠道菌群从宿主处获取营养物质,同时参与宿主代谢和免疫系统的调节。肠道内微生物约90%以上属于拟杆菌门和厚壁菌门。菌群的种类存在个体差异,但在门(phyla)水平上菌群的种类大致相似。菌群和人类共生可代谢产生必需维生素如维生素B和维生素K,参与碳水化合物的消化和免疫代谢系统的调节。目前研究肠道菌群的主要方法为16S核糖体测序和宏基因组学分析技术,已检测到人体肠道菌群内有超过 10^{14} 个细菌,总重量约15 kg,细菌基因组比人类基因组数目多两个数量级^[2-4]。微生物可影响宿主的生理功能、基因、饮食、药物代谢、生活习惯和遗传,反之这些因素同样能影响菌群结构。

近期研究发现微生物与肥胖、2型糖尿病、As和CVD密切相关^[5-8]。肠道菌群失调导致肠道上皮完整性降低引起炎症反应。菌群自身引起的炎症反应可影响As,同时肠道菌群在体内参与蛋白质、碳水化合物、膳食纤维、必需氨基酸、胆碱等营养物质代谢,产生的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸(bile acids, BAs)、氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)等代谢物可参与宿主免疫和代谢调节,与As密切相关。下面逐一论述。

1 微生物与CVD的关系

细菌可产生多种促炎因子,如肽聚糖、脂蛋白、鞭毛和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),主要由Toll样受体(toll like receptors, TLRs)和Nod样受体(NOD-like receptors, NLRs)识别。TLR和NLRs是重要的模式识别受体,在先天免疫系统中起着至关重要的作用^[9-10]。LPS是革兰氏阴性细菌膜表面的主要成分,其可被人类的先天免疫细胞所识别。患有慢性疾病和涉及长期吸烟和饮酒生活方式的人,LPS水平略有升高。LPS可以通过胃肠道屏障进入人体循环^[11-12]。LPS诱导内皮细胞损伤,刺激单核细胞的氧化代谢,导致低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)氧化诱导巨噬细胞转化为泡沫细胞促进As的发展^[13]。

血管壁的细菌和人体其他部位细菌感染均可

影响As的发展。有研究报道As患者斑块内存在细菌DNA,这些细菌在口腔可以检测到^[14]。斑块部位发现大于50种细菌,其中研究较深入是肺炎衣原体。肺炎衣原体可造成肺部感染,同时也可升高血清中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,且与斑块中CD8+T细胞水平相关^[15]。肺炎衣原体降低了巨噬细胞ATP结合型盒式转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达和巨噬细胞中胆固醇的含量。16S核糖体RNA检测发现As斑块中细菌DNA主要属于厚壁菌门和变形菌门^[16-17]。牙周病作为一种常见的细菌感染引起慢性炎症和宿主免疫反应可加速As^[18]。另外,口腔菌群失调及牙周病与As也具有相关性。一项meta分析纳入了15项临床研究17330位患者证实牙周炎与As具有相关性^[19]。另一项meta分析纳入了17项病例对照研究包括3456位心肌梗死患者和3875位非心肌梗死对照,显示心肌梗死患者的牙周炎和口腔卫生比非心肌梗死患者差,与心肌梗死的发生具有显著的相关性^[20]。

2 肠道菌群代谢物与CVD

肠道菌群主要通过参与脂代谢、胆汁酸代谢及含胆碱食物、膳食纤维等营养物质代谢后的代谢产物作用于人体的免疫和代谢系统,从而影响CVD的发生发展。

2.1 肠道菌群与脂代谢

脂质中胆固醇与As的关系最为密切。胆固醇在肝脏中代谢生成初级胆汁酸,如胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA),在回肠末端被吸收然后转运到肝脏。胆固醇7-羟化酶(cholesterol 7-alpha hydroxy-lase, CYP7A1)是其限速酶,初级胆汁酸在肠道菌群的参与下转化为次级胆汁酸,如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)。BAs作为信号分子主要通过两个受体——胆汁酸受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联受体(takeda-G-protein receptor 5, TGR5)结合^[21-24]。FXR是一种可被胆汁酸激活的转录因子,主要在肝、肾和肠道表达,可以通过其下游靶基因小异二聚体(small heterodimer partner, SHP)和纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)15/FGF19(小鼠FGF15,大鼠/人FGF19)调节胆固醇经肠道排泄(transintestinal cholesterol excretion, TICE)^[25]。FXR可以感受细胞间胆汁酸水平,调节胆汁酸的合成。FXR激活增加了

粪便胆固醇排泄和巨噬细胞对胆固醇的逆转运,同时抑制了肠道对胆固醇的吸收,降低血浆中胆固醇和甘油三酯,从而成为血脂异常的治疗靶标之一^[26]。TGR5 表达在单核细胞、巨噬细胞和 Kuffer 细胞,能够介导胆汁酸对炎症反应的调控^[22,24]。有研究证实,采用 TGR5 的激动剂(如 INT-777)可以激活 TGR5 依赖的 cAMP-NF- κ B 信号通路,且通过 cAMP 抑制 NF- κ B 的激活。同时,TGR5 抑制巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)摄取来发挥抗炎作用^[24]。

2.2 肠道菌群与短链脂肪酸

碳原子数为 1-6 的有机脂肪酸称为 SCFAs,主要包括乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸和戊酸。肠道菌群参与代谢摄入的膳食纤维和抗性淀粉生成 SCFAs。SCFAs 可通过肝静脉经肝肠循环进入循环系统。参与 SCFAs 生成的主要细菌种类为厚壁菌门梭状芽胞杆菌纲疣微菌科(ruminococcaceae)和真杆菌属(eubacterium)^[27]。乙酸和丁酸是目前研究较多的 SCFAs,能够改善胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、As、2 型糖尿病和肥胖病理过程中的慢性炎症反应^[28-30]。SCFAs 可调节循环单核细胞向炎症部位 SCFAs 的受体包括 G 蛋白偶联受体(G-proteincoupled receptors,GPR)41 和 43,也被称为游离脂肪酸受体(free fatty acid receptors,FFAR)2/FFAR3。GPR41/GPR43 在全身各处均有表达,其中肠道、免疫细胞和脂肪组织中表达较多。乙酸和丙酸可通过诱导肠道胰高血糖素样肽 1(glucagon-like-peptide-1, GLP-1)和肠道多肽酪酪肽(peptide YY, PYY)的表达,从而刺激胰岛素分泌促进血糖稳态^[31-32]。Zhao 等^[33]一项随机临床试验,通过等能量饮食及粪便肠道菌群测序发现了一组由膳食纤维促进的产 SCFAs 细菌菌株,这些产 SCFAs 的菌株丰度和多样性对 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白改善有益处,部分原因是通过增加 GLP-1 表达。在肥胖模型的小鼠中,对丁酸的补充可使胰岛素敏感性增加和脂肪减少,丁酸可以预防和治疗饮食引起的胰岛素抵抗,作用机理与促进能量消耗和诱导线粒体功能有关^[29]。

2.3 肠道菌群与 TMAO

红肉、贝壳类和蛋类食物中富含的胆碱和左旋肉碱是 TMAO 的主要来源。这类食物在肠道菌群的作用下生成三甲胺(trimethylamine, MA),在肝脏黄素单加氧化酶 3(flavin-containing monooxygenases 3, FMO3)的催化下生成 TMAO。FMO3 是胆固醇代谢和胆固醇逆向转运的工具,降低 FMO3 可延缓肠

道代谢胆固醇。TMAO 与 As 的发生发展密切相关,其机制主要有 3 点:①TMAO 与炎症反应。TMAO 可通过蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)依赖的炎症通路,激活 NLRP3 炎症小体,增加血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,损伤内皮自我修复功能并增加单核细胞黏附^[34]。②胆固醇逆转运和 TMAO。近期研究表明 TMAO 可增加巨噬细胞表面 CD36、清道夫受体 A1(scavenger receptor A1, SRA1)和 ABCA1 的表达加速巨噬细胞内胆固醇堆积。③血小板功能和 TMAO。一项纳入了超过 4 000 名 CVD 患者的研究发现血清 TMAO 水平可独立预测血栓风险(心力衰竭、脑卒中)^[35]。无菌小鼠口服胆碱、TMAO 或菌群移植后发现肠道菌群和 TMAO 调节血小板高反应性和血栓风险并确定了与 TMAO 和血栓风险相关的菌群分类,TMAO 通过增强来自细胞内 Ca^{2+} 释放来促进血小板的高反应性。

3 肠道菌群靶向治疗与 CVD

3.1 益生元与肠道菌群

益生元(prebiotic)是指不能被上消化道消化而能被肠道菌群发酵的食物成分,可选择性刺激一种或少数种菌落的细菌生长和活性,对人类健康具有有益影响。迄今为止,所有已知和可能的益生元都是碳水化合物,主要是低聚糖,它们能抵抗人类小肠的消化。碳水化合物和含碳水化合物的食物,包括半乳糖低聚糖、异乳糖低聚糖、聚葡萄糖、小麦糊精、香蕉、全麦小麦和全谷物玉米也有益生元效应^[36]。肠道微生物发酵益生元可降低饥饿感和能量摄入。一项随机双盲平行安慰剂对照试验纳入了 10 名健康成年人(5 男 5 女)分别给予益生元和安慰剂对照,结果发现益生元可增加肠道微生物发酵,增加血浆 GLP-1 和 PYY 浓度,这可能在一定程度上导致了食欲感觉的变化^[37]。菊粉是植物中的储备性多糖,一项随机双盲安慰剂对照的临床试验中,14 名超重或肥胖患者分别摄入菊粉或高脂奶昔,餐后菊粉组脂肪氧化显著增加,血浆葡萄糖和胰岛素水平显著下降;血浆乙酸浓度增加,可能是由于菊粉被发酵而产生 SCFAs^[38]。菊粉型果聚糖(inulin-type fructans, ITF)对肠道菌群具有调节作用并且可以改善内皮功能紊乱。Cstry 等^[39]研究人员给予 ApoE^{-/-}小鼠无 n-3 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)饮食,同时给予或不给 ITF

喂养 12 周, 结果发现 ITF 通过一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成/NO 途径逆转肠系膜和颈动脉内皮细胞功能紊乱, 增加了生成 NO 的肠道菌群和阿克曼菌的丰度, 减少了参与次及胆汁酸合成的肠道菌群丰度。一项 meta 分析纳入了 12 项随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 606 位患有代谢综合征的患者 (包括血脂异常、超重或肥胖和 2 型糖尿病)。结果发现补充 ITF 减少了患者低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平。在亚组分析中, 2 型糖尿病患者补充 ITF 可降低空腹血糖, 增加高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平^[40]。

3.2 益生菌与肠道菌群

益生菌是定植于肠道中可改善宿主生态平衡, 发挥有益于宿主作用的微生物总称。益生菌可降低心血管疾病风险改善 As, 乳酸菌 (lactobacillus) 等能够调节肠道菌群结构及其代谢物, 改善脂代谢及血清 TMAO 水平^[41-43]。一项针对乳酸杆菌的临床研究纳入了 45 名健康人分成安慰剂、乳酸杆菌组和合生元组 (乳酸杆菌+低聚果糖)。治疗 6 周后, 与安慰剂相比, 乳酸杆菌组和合生元组中观察到总胆固醇、LDLC、甘油三酯和 HDLC 含量的显著降低 ($P < 0.05$)。在合生元组中, 总胆固醇和 LDLC 的结果更为明显; 炎症标志物的血清浓度, 如高敏感性 C 反应蛋白、白细胞介素 (interleukin, IL) 6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 显著下降, 合生元组较为显著。此外, 6 周后试验组观察到粪便中总乳酸杆菌数量增加, 大肠杆菌数量 (coliforms 和 escherichia coli) 有所减少^[41]。Qiu 等^[42] 研究人员针对 5 种乳酸杆菌的亚种干预胆碱诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠 As 效果进行研究后发现, 乳酸杆菌 ZDY04 可以显著减少血清 TMAO 和粪便 TMA 水平, 改善 ApoE^{-/-} 小鼠肠道细菌毛螺菌科 (lachnospiraceae), 丹毒丝菌科 (Erysipelotrichaceae) 和拟杆菌科 (bacteroidaceae) 丰度, 但并没有改变肝脏 FMO3 表达和胆碱、TMA 和 TMAO 的代谢。Chan 等^[43] 研究发现益生菌合剂 VSL#3 可减少高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠促炎黏附分子和斑块破裂风险, 减少血管炎症和 As。

3.3 粪便菌群移植

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是指从健康人身上取出粪便, 并在内窥镜检查 (结肠镜检查或肠镜检查) 中植入病人的肠道来治疗疾病。粪菌移植的历史可以追溯到古代中国, 当时被

用于治疗食物中毒和痢疾等疾病^[44]。现代有越来越多的证据表明, 针对肠道微生物治疗是一种很有前景的治疗方法。一项随机安慰剂对照试验纳入代谢综合征患者, 研究菌群移植对代谢综合征的治疗作用。将代谢综合征患者分为两组各 9 人, 分别进行受捐献者的粪便微生物或患者自身粪便秘移植, 移植 6 周后受捐献组患者的肠道菌群结构发生了变化, 胰岛素敏感性增加与产丁酸肠道菌群有关^[45]。

3.4 中药

越来越多的研究表明中药如黄连^[46-47]、金银花^[48]、虎杖^[49-50]、灵芝^[51]等中药有效成分及一些复方制剂^[52-53] 均可调节肠道菌群结构, 减轻炎症反应, 改善代谢异常从而延缓 As 的发生发展。中药内的生物活性成分物质如黄酮类、萜类、有机酸及类益生元样营养物如蛋白、纤维、多糖、维生素等均可影响肠道菌群结构。某些中药在肠道菌群的参与下产生的内源性代谢物如 SCFAs 等同样可以起到抗炎抗 As 作用。另外, 中药可调节 As 导致的菌群及菌群代谢物异常从而改善 As。

4 展望

As 是复杂的疾病过程, 其发病机制具有多样性。然而, 越来越多的研究表明肠道菌群在 As 的发生发展中产生了一定的作用。肠道菌群通过影响免疫和代谢系统可影响斑块形成和破裂, 改变胆固醇代谢和菌群代谢物 (如 TMAO、BA_s、SCFAs 等), 另外细菌感染在 As 形成和斑块的发展中也具有一定的影响。然而, 肠道菌群是否可作为 CVD 和 As 的治疗靶点尚未确定。长期的抗生素治疗并未对 As 起到治疗效果, 甚至可能带来严重的不良反应。因此干预肠道菌群的非抗生素治疗是目前研究的重要方面。益生菌、益生元、粪菌移植和某些中药都可能对 As 肠道菌群紊乱具有调节作用^[54-56]。

肠道菌群如何影响 As 的发生发展是目前研究的热点问题, 而宿主和微生物的相互作用也是 As 发生过程中的重要因素。肠道微生物是巨大的微生物结合体, 研究具体的肠道菌株的生物学功能和变化后的病理作用以及肠道菌群代谢物对 As 的效应是目前面临的严峻挑战。

[参考文献]

- [1] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the american heart association [J]. Circulation, 2018, 137 (12):

- e67-e492.
- [2] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [3] Palm NW, De MR, Flavell RA, et al. Immune-microbiota interactions in health and disease [J]. *Clin Immunol*, 2015, 159(2): 122-127.
- [4] Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 834-841.
- [5] Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, et al. Impact of gut microbiota on obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(12): 120.
- [6] Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases [J]. *Med Sci*, 2018, 6(2): 32.
- [7] Bouter KE, Van Raalte DH, Groen AK, et al. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1671-1678.
- [8] Li DY, Tang W. Gut microbiota and atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(10): 39.
- [9] Thompson EA, Loré K. Non-human primates as a model for understanding the mechanism of action of toll-like receptor-based vaccine adjuvants [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 47: 1-7.
- [10] Reed SG, Hsu FC, Carter D, et al. The science of vaccine adjuvants: advances in tlr4 ligand adjuvants [J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 41: 85-90.
- [11] Morris MC, Gilliams E, Li L. Innate immune programming by endotoxin and its pathological consequences [J]. *Front Immunol*, 2015, 5(680): 1-8.
- [12] Alexandrov P, Zhai Y, Li W, et al. Lipopolysaccharide-stimulated, nf-kb-, mirna-146a- and mirna-155-mediated molecular-genetic communication between the human gastrointestinal tract microbiome and the brain [J]. *Folia Neuropathol*, 2019, 57(3): 211.
- [13] An D, Hao F, Hu C, et al. JNK1 Mediates lipopolysaccharide-induced cd14 and sr-ai expression and macrophage foam cell formation [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1075.
- [14] Ott SJ, Ei M, Musfeldt M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2006, 113(7): 929-937.
- [15] Filardo S, Di PM, Farcomeni A, et al. Chlamydia pneumoniae-mediated inflammation in atherosclerosis: a meta-analysis [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015(8): 378658.
- [16] Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(Suppl 1): 4592-4598.
- [17] Calandrini CA, Ribeiro AC, Gonnelli AC, et al. Microbial composition of atherosclerotic plaques [J]. *Oral Dis*, 2014, 20(3): 128-134.
- [18] Amar S, Engelke M. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2015, 30(3): 171-185.
- [19] Zeng XT, Leng WD, Lam YY, et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: a meta-analysis of 17 330 participants [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 1044-1051.
- [20] Shi Q, Zhang B, Huo N, et al. Association between myocardial infarction and periodontitis: a meta-analysis of case-control studies [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 519.
- [21] Hodge RJ, Nunez DJ. Therapeutic potential of takeda-g-protein-receptor-5(tgr5) agonists hope or hype? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(5): 439-443.
- [22] Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. A G protein-coupled -coupled receptor responsive to bile acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(11): 9435-9440.
- [23] Moris D, Giaginis C, Tsurouflis G, et al. Farnesoid-x receptor(fxr) as a promising pharmaceutical target in atherosclerosis [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(11): 1147-1157.
- [24] Miyazaki-Anzai S, Masuda M, Kohno S, et al. Simultaneous inhibition of fxr and tgr5 exacerbates atherosclerotic formation [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9): 1709-1713.
- [25] De JF, Schonewille M, Boesjes M, et al. Intestinal farnesoid X receptor controls transintestinal cholesterol excretion in mice [J]. *Gastroenterol*, 2017, 152(5): 1126-1138.
- [26] Westin S, Heyman RA, Martin R. Fxr, a therapeutic target for bile acid and lipid disorders [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2005, 5(8): 719-727.
- [27] Koh A, De F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [28] Henagan TM, Stefanska B, Fang Z, et al. Sodium butyrate epigenetically modulates high-fat diet-induced skeletal muscle mitochondrial adaptation, obesity and insulin resistance through nucleosome positioning [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(11): 2782-2798.
- [29] Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1509-1517.
- [30] Aguilar EC, Da JF, Navia-Pelaez JM, et al. Sodium butyrate modulates adipocyte expansion, adipogenesis, and insulin receptor signaling by upregulation of ppar-gamma in obese apo e knockout mice [J]. *Nutrition*, 2018, 47: 75-82.
- [31] Bindels LB, Dewulf EM, Delzenne NM. Gpr43/ffa2:

- physiopathological relevance and therapeutic prospects [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(4): 226-232.
- [32] Everard A, Cani PD. Gut microbiota and glp-1 [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(3): 189-196.
- [33] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151-1156.
- [34] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine n-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): 1-12.
- [35] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite tmao enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [36] Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits [J]. *Nutrients*, 2013, 5(4): 1417-1435.
- [37] Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(5): 1236-1243.
- [38] Van CM, Canfora EE, Kip AM, et al. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men [J]. *Metabolism*, 2018, 87: 25-35.
- [39] Catry E, Bindels LB, Tailleux A, et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction [J]. *Gut*, 2018, 67(2): 271-283.
- [40] Liu F, Prabhakar M, Ju J, et al. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(1): 9-20.
- [41] London LE, Kumar AH, Wall R, et al. Exopolysaccharide-producing probiotic lactobacilli reduce serum cholesterol and modify enteric microbiota in apoE-deficient mice [J]. *J Nutr*, 2014, 144(12): 1956-1962.
- [42] Qiu L, Tao X, Xiong H, et al. *Lactobacillus plantarum* ady04 exhibits a strain-specific property of lowering tmao via the modulation of gut microbiota in mice [J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4299-4309.
- [43] Chan YK, El-Nezami H, Chen Y, et al. Probiotic mixture vsl#3 reduce high fat diet induced vascular inflammation and atherosclerosis in apoE^{-/-} mice [J]. *AMB Express*, 2016, 6(1): 61.
- [44] Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1, 700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. *AM J Gastroetrol*, 2012, 107: 1755.
- [45] Vrieze A, Van NE, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterol*, 2012, 143(4): 913-916.
- [46] Zhang X, Zhao Y, Xu J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14405.
- [47] Zhu L, Zhang D, Zhu H, et al. Berberine treatment increases akkermansia in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in apoE^{-/-} mice [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 117-126.
- [48] Wang J, Bose H, Kim S, et al. Flos *lonicera* ameliorates obesity and associated endotoxemia in rats through modulation of gut permeability and intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 86117.
- [49] Sung M, Kim M, Denou TT, et al. Improved glucose homeostasis in obese mice treated with resveratrol is associated with alterations in the gut microbiome [J]. *Diabetes*, 2016, 66(2): 418.
- [50] Chen M, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-n-oxide (tmao)-induced atherosclerosis by regulating tmao synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota [J]. *MBio*, 2016, 7(2): e02210-e02215.
- [51] Chang CJ, Lin CS, Lu CC, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489.
- [52] Tong X, Xu J, Lian F, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. *M Bio*, 2018, 9(3): e02392-e02417.
- [53] Gao K, Yang R, Zhang J, et al. Effects of qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabolomics, gut microbiota and network pharmacology [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 93-109.
- [54] Lee SJ, Bose S, Seo JG, et al. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(6): 973-981.
- [55] Chang CJ, Lin CS, Lu CC, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489.
- [56] Wang JH, Bose S, Kim GC, et al. Flos *lonicera* ameliorates obesity and associated endotoxemia in rats through modulation of gut permeability and intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 86117.

(此文编辑 朱雯霞)