

本文引用: 赵鹏, 郑玉琪, 田进伟, 等. 阿克曼氏菌与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 456-460. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.05.013.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-05-0456-05

阿克曼氏菌与动脉粥样硬化关系的研究进展

赵鹏^{1,2}, 郑玉琪³, 田进伟^{1,2}, 刘新新^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001; 2. 心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150001; 3. 南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种复杂的慢性炎症性疾病,是导致缺血性心脏病和中风在内的心血管疾病(CVD)的主要病因,在世界范围内造成很高的发病率和死亡率。近年来,肠道菌群在As中的作用受到广泛关注。而阿克曼氏菌作为一种重要的抗As作用的有益菌却少有综述。深入探讨As发病机制及潜在治疗方法是当前医学发展的焦点。因此,文章就阿克曼氏菌如何发挥抗As作用及与抗As药物之间的关系予以综述。

[关键词] 动脉粥样硬化; 阿克曼氏菌; 小檗碱; 他汀; 二甲双胍

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress in the relationship between Akkermansia and atherosclerosis

ZHAO Peng^{1,2}, ZHENG Yuqi³, TIAN Jinwei^{1,2}, LIU Xinxin^{1,2}

(1. Department of Cardiology, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 2. The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 3. Department of Cardiology, the 1st Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As), a complex chronic inflammatory disease, that is a major cause of cardiovascular diseases (CVD) including ischemic heart disease and stroke, causing high morbidity and mortality worldwide. In recent years, the role of gut microbiota in atherosclerosis has received extensive attention. However, as an important anti-atherosclerosis beneficial bacteria, Akkermansia is rarely reviewed. In-depth study of the pathogenesis and potential treatment of atherosclerosis is the focus of current medical development. Therefore, this article reviews how Akkermansia exerts its anti-atherosclerotic effect and its relationship with anti-atherosclerotic drugs.

[KEY WORDS] atherosclerosis; Akkermansia; berberine; statin; metformin

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种复杂的慢性炎症性疾病,它是由多种病理机制共同驱动胆固醇在动脉壁内过度沉积导致的脂质病变过程。As是导致缺血性心脏病和中风在内的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的主要病因,在世界范围内造成很高的发病率和死亡率^[1]。越来越多的证据表明肠道菌群与As之间相互关联。As小鼠肠道菌群发生紊乱,而菌群变化也可影响As。实验证明将促炎菌群引入低密度脂蛋白受体敲除(low density lipoprotein receptor knockout, LDLR^{-/-})小鼠会增强全身炎症反应,加速As发生^[2]。可见,肠道

菌群在As的进展中发挥重要作用。

1 肠道菌群与阿克曼氏菌

人类肠道是一个由微生物群落构成的复杂生态系统,包括细菌、古细菌、真菌、某些原生物和病毒,其中超过99%的微生物是细菌^[3-4]。新生儿从出生起,母乳中特定化合物驱动并调节人类肠道菌群的建立^[5],其中包括阿克曼氏菌。阿克曼氏菌属于疣菌门,是定植于胃肠道黏膜表面以胃黏液蛋白为碳源的一种革兰氏阴性、严格厌氧、不运动、不

[收稿日期] 2022-08-31

[修回日期] 2022-10-29

[基金项目] 心肌缺血教育部重点实验室开放课题(KF202011)

[作者简介] 赵鹏,硕士研究生,研究方向为心血管疾病的预防和治疗,E-mail: drzhaopeng2020@163.com。通信作者刘新新,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病的预防和治疗,E-mail: lxx_hmu@vip.126.com。

形成孢子、可以单独或成对生长的卵圆形细菌^[6]。新生儿肠道内阿克曼氏菌生长 1 年时间就接近正常成人水平,约占总微生物群的 1% ~ 3%^[7]。越来越多的证据表明阿克曼氏菌作为有益菌,与癌症、糖尿病、肥胖、炎症性肠病等疾病密切相关,在葡萄糖代谢、脂质代谢、肠道免疫及保持肠道黏膜屏障完整性等方面发挥着重要作用^[8-11]。

2 阿克曼氏菌与动脉粥样硬化

2.1 阿克曼氏菌的肠道屏障保护作用

越来越多的证据表明 As 患者肠道通透性增加,细菌移位在 As 形成中发挥作用^[12]。人类肠道上皮表面由一层具有良好润滑和水化特性的黏液层附着,在保护肠道免受机械、化学和生物攻击方面维持着肠道稳态。黏液层由杯状细胞和黏液生产细胞分泌的黏性分泌物构成,成分主要是黏液蛋白、脂质、电解质和其他较小的蛋白质^[13]。实验表明阿克曼氏菌强烈黏附于 Caco-2 和 HT-29 人结肠细胞,与 Caco-2 细胞共培养时跨上皮电阻 (transepithelial electrical resistance, TER) 显著增加,维护了肠细胞单层的完整性^[14]。这与老年人肠道功能减弱、阿克曼氏菌数量减少的事实一致^[15]。阿克曼氏菌激活细胞 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2), 调节参与肠通透性调控的紧密连接蛋白 Claudin、Occludin 基因,同时大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1) 作为肠道通透性的标志,经 Amuc_1100 * (阿克曼氏菌外膜分离的特异性蛋白) 处理后小鼠空肠内编码 CB1 基因的 *Cnr1* 表达明显降低^[16]。此外, Li 等^[17]也证明通过向载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠灌胃阿克曼氏菌增加了上皮紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达,而且显著降低了高脂诱导的肠系膜脂肪组织和循环中脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 水平的升高。

2.2 阿克曼氏菌与脂代谢

肠道微生物平衡促进胆固醇运输,喂养粪便球菌的高胆固醇 C57BL/6J 小鼠粪便中阿克曼氏菌显著增高,血清胆固醇的浓度降低^[18]。而直接给予高脂血症 E3L.CETP 小鼠进行阿克曼氏菌治疗后小鼠体质量和血浆总胆固醇、甘油三酯水平同样明显降低^[19]。Li 等^[17]的实验却得出相反的实验结果,向 ApoE^{-/-} 小鼠灌胃阿克曼氏菌大大减少了因高脂饮食导致的 As 病变而并不影响血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白水平。虽然脂代

谢紊乱参与 As 的发生发展^[1],但阿克曼氏菌如何影响脂代谢的结果却是矛盾的。因此,进一步研究两者之间的关系及潜在机制是十分必要的。

2.3 阿克曼氏菌与炎症免疫

研究证实阿克曼氏菌可以减少炎症反应,减少动物模型中的心血管疾病的发生,诱导体内平衡的免疫反应^[20-21]。LPS 作为革兰氏阴性细菌外膜的重要结构组成部分,通过刺激 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 可以释放关键的促炎细胞因子,从而激活有效的免疫反应^[22]。实验表明阿克曼氏菌显著阻止了高脂诱导的肠系膜脂肪组织和循环中 LPS 水平的升高,并且增加了体外 LPS 刺激后血液中抗炎因子白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 的反应,从而调节了系统细胞因子的分泌^[17,19]。一方面,阿克曼氏菌显著减少 ApoE^{-/-} 小鼠斑块中巨噬细胞数量,抑制高脂饮食诱导的细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达,进一步抑制巨噬细胞与内皮细胞的黏附和向内膜内迁移。另一方面,阿克曼氏菌还降低循环中白细胞介素 1 β (interleukin1 beta, IL-1 β)、MCP-1、可溶性肿瘤坏死因子受体 II (soluble tumour necrosis factor receptor, sTNFR II) 的水平及抑制肠细胞的促炎活性,产生 IL-18 的能力是大肠杆菌的 1/100^[14,17]。此外,阿克曼氏菌还能影响免疫细胞组成,使 B 细胞数量增加, T 细胞和中性粒细胞总数减少,重要的是阿克曼氏菌可降低树突状细胞 (dendritic cell, DC) 上的激活标志主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC II) 和 B 细胞上的 CD86 表达,降低其免疫细胞的激活状态,进而在体内对肠系膜淋巴结进行免疫调节,充分发挥抗 As 作用^[19]。

2.4 阿克曼氏菌与三甲胺氮氧化物

肠道菌群代谢物与 As 等心血管疾病密切相关^[23]。目前研究最透彻的是三甲胺氮氧化物 (trimethylamine-N-oxide, TMAO), 它是由富含肉碱或胆碱的食物经肠道菌群代谢成三甲胺 (trimethylamine, TMA), 经人体吸收后在肝脏内经肝黄素单加氧酶氧化形成的^[24]。血浆 TMAO 含量与小鼠 As 斑块具有很强的相关性^[25]。研究证实 TMAO 通过 SIRT3/SOD2/mtROS 信号通路激活 NLRP3 炎症小体 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 诱导血管炎症来促进 As^[26]。Chen 等^[27]发现阿克曼氏菌与血浆中 TMA 和 TMAO 含量呈负相关,提示 TMAO 可能参与阿克曼氏菌的抗 As 作用。

左旋 α 甘油磷酸胆碱可代谢为 TMAO, Wang 等^[28] 证明经左旋 α 甘油磷酸胆碱喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠肠道内阿克曼氏菌含量降低, 而对照组阿克曼氏菌在小鼠盲肠内富集, 血浆中 TMAO 和胆碱含量低。Plovier 等^[16] 也得出相同的结论, 阿克曼氏菌与肠道菌群代谢产物 TMA 和 TMAO 有关, 而且巴氏消毒法 (70 °C 30 min) 可以增强阿克曼氏菌对小鼠高脂喂养诱导的代谢综合征的有益作用。

3 抗动脉粥样硬化药物介导阿克曼氏菌

3.1 小檗碱

小檗碱 (berberine, BBR) 是一种从黄连等小檗属植物中分离得到的异喹啉类生物碱, 具有减缓 As 等广泛的药理作用^[29]。实验证明灌胃小檗碱可增加小鼠体内阿克曼氏菌丰度。Dong 等^[30] 发现小檗碱与阿克曼氏菌丰度呈剂量依赖性和时间依赖性关系。经小檗碱处理后显著增加黏蛋白产生基因 (MUC2、MUC3、MUC4 和 MUC13) 的转录, 特别是 MUC2 mRNA 水平, 促进结肠黏液蛋白分泌, 增加碳源。小檗碱的抗 As 作用是多方面的, 小檗碱可以防止肠道炎症, 促进肠上皮屏障的完整性。小檗碱治疗增加小鼠回肠和结肠中 ZO-1 和 Occludin 的 mRNA 表达及杯状细胞数量, 阻止因高脂饮食引起的结肠黏液层变薄。另外, 小檗碱通过降低血清 LPS 水平预防高脂饮食诱导的代谢性内毒素血症。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 是 As 中促炎细胞因子, 小檗碱显著降低其血清水平。血管细胞黏附分子 1 (vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1) 和基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的 mRNA 表达也因小檗碱处理明显降低, 从而抑制了巨噬细胞与血管内皮的黏附, 促进斑块稳定^[31]。

3.2 他汀类药物

他汀类药物作为冠心病治疗的基石, 在冠心病一级预防及二级预防中发挥不可替代的作用。他汀类药物影响患者肠道菌群的结构和组成, 而与阿克曼氏菌的关系仍不明确。Cheng 等^[32] 发现经阿托伐他汀治疗后的高血脂小鼠抗炎症细菌阿克曼氏菌丰度增加, 然而小鼠体质量明显增加, 葡萄糖耐量受损, 肠道菌群失调, 这与阿克曼氏菌上述抗 As 作用并不一致; 而补充阿克曼氏菌却可逆转因阿托伐他汀处理后引起的 Caco-2 细胞 TER 和 Claudin 1 蛋白水平显著降低。此外, Wang 等^[33] 发现他汀类药物的不良反应与阿克曼氏菌减少有关。而其他

研究也发现未经他汀类药物治疗的高脂血症患者阿克曼氏菌丰度更高^[34]。因此, 他汀类药物对肠道菌群, 特别是阿克曼氏菌的影响, 应更加深入研究。

3.3 二甲双胍

二甲双胍主要是通过影响肠道菌群代谢物水平影响 As。Su 等^[35] 发现二甲双胍与肠道内阿克曼氏菌含量呈正相关, 二甲双胍通过重塑肠道内微生物抑制 TMA 向 TMAO 的转化, 减少血清 TMAO 水平。此外, 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 是另一种重要的肠道菌群代谢物, 它是由结肠内特定厌氧菌发酵膳食纤维和抗性淀粉形成的含有 1~6 个碳原子有机酸^[36]。与非糖尿病患者相比, 服用二甲双胍患者肠道内阿克曼氏菌以及另外几种促 SCFA 的肠道菌群 (丁酸弧菌、双歧杆菌、巨型球菌和普雷沃氏菌) 丰度较高^[37]。动物实验中, 二甲双胍干预增加 ApoE^{-/-} 小鼠醋酸、丙酸、丁酸含量并减少促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 以及 LPS 含量, 上调肠道紧密蛋白 ZO-1 水平, 恢复肠道功能。此外, 主动脉处巨噬细胞数量也明显减少, As 病变减轻^[38]。

3.4 其他抗动脉粥样硬化药物

天竺葵作为传统中草药, 主要成分是老鹳草素。我们先前的实验表明老鹳草素通过重塑肠道菌群抑制 TMAO 合成, 经胆碱、抗生素、老鹳草素共同喂养的 C57BL/6 小鼠肠道内阿克曼氏菌含量最高^[39]。此外, 橘皮多甲氧基黄酮和维生素 D 也具有类似作用, 它通过增加小鼠肠道内阿克曼氏菌含量, 降低血浆 TMAO 水平, 延缓 As 进展^[40-41]。对于类风湿性关节炎相关 As, 羟氯喹可降低血清低密度脂蛋白、总胆固醇、甘油三酯水平, 降低主动脉根部动脉硬化病变, 而此过程涉及阿克曼氏菌^[42]。总之, 各种抗 As 药物通过不同程度介导阿克曼氏菌发挥抗 As 作用。

4 总结

药物治疗作为动脉粥样硬化性疾病的治疗基础^[1], 通过影响肠道菌群对疾病产生影响。肠道菌群紊乱一定程度上促进人体 As 进展。阿克曼氏菌作为肠道有益菌群逐渐成为药物研发新的研究热点^[10]。阿克曼氏菌通过改善肠道功能和脂质代谢、影响肠道菌群代谢及减少炎症等多方面发挥抗 As 作用。另一方面, 阿克曼氏菌与小檗碱、他汀等多种药物在 As 中相互作用 (图 1)。因此, 本文旨在探讨阿克曼氏菌在 As 形成中的相关致病机制, 以及挖

掘阿克曼氏菌作为抗 As 药物的潜在价值,为未来针对肠道菌群作为 As 的靶向治疗带来希望。

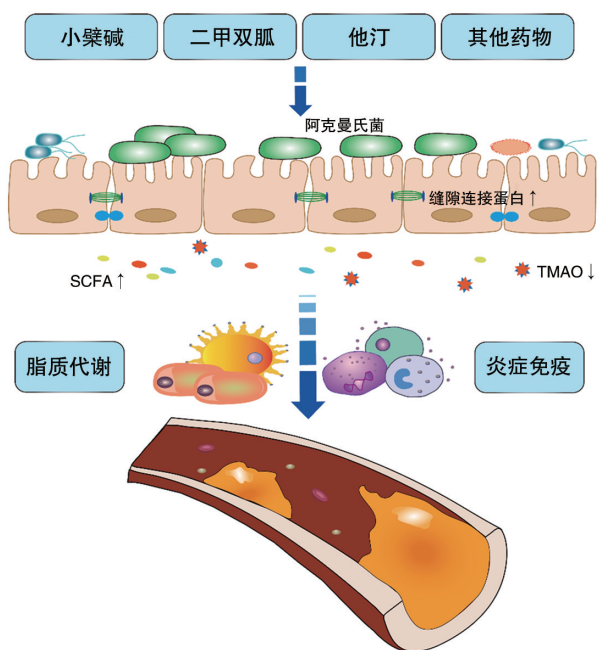


图 1. 阿克曼氏菌与抗动脉粥样硬化药物之间的相互关联

Figure 1. Correlation between Akkermansia and anti-atherosclerotic drugs

[参考文献]

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] BRANDSMA E, KLOOSTERHUIS N J, KOSTER M, et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis[J]. Circ Res, 2019, 124(1): 94-100.
- [3] DOMINGUEZ-BELLO M G, GODOY-VITORINO F, KNIGHT R, et al. Role of the microbiome in human development[J]. Gut, 2019, 68(6): 1108-1114.
- [4] 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.
- [5] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2017, 81(4): e00036-17.
- [6] DERRIEN M, VAUGHAN E E, PLUGGE C M, et al. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2004, 54(Pt 5): 1469-1476.
- [7] DERRIEN M, COLLADO M C, BEN-AMOR K, et al. The mucin degrader akkermansia muciniphila is an abundant resident of the human intestinal tract [J]. Appl Environ

Microbiol, 2008, 74(5): 1646-1648.

- [8] JAYACHANDRAN M, CHUNG S S M, XU B J. A critical review of the relationship between dietary components, the gut microbe Akkermansia muciniphila, and human health [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(13): 2265-2276.
- [9] NAITO Y, UCHIYAMA K, TAKAGI T. A next-generation beneficial microbe: Akkermansia muciniphila [J]. J Clin Biochem Nutr, 2018, 63(1): 33-35.
- [10] KALIA V C, GONG C, SHANMUGAM R, et al. The emerging biotherapeutic agent: Akkermansia [J]. Indian J Microbiol, 2022, 62(1): 1-10.
- [11] RODRIGUES V F, ELIAS-OLIVEIRA J, PEREIRA I S, et al. Akkermansia muciniphila and gut immune system: a good friendship that attenuates inflammatory bowel disease, obesity, and diabetes [J]. Front Immunol, 2022, 13: 934695.
- [12] LEWIS C V, WR T. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(6): 1227-1233.
- [13] BANSIL R, TURNER B S. The biology of mucus: composition, synthesis and organization [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 124: 3-15.
- [14] REUNANEN J, KAINULAINEN V, HUUSKONEN L, et al. Akkermansia muciniphila adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer [J]. Appl Environ Microbiol, 2015, 81(11): 3655-3662.
- [15] COLLADO M C, DERRIEN M, ISOLAURI E, et al. Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly [J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73(23): 7767-7770.
- [16] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice [J]. Nat Med, 2017, 23(1): 107-113.
- [17] LI J, LIN S, VANHOUTTE P M, et al. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} Mice [J]. Circulation, 2016, 133(24): 2434-2446.
- [18] ZHU Y, LI T H, DIN A U, et al. Beneficial effects of enterococcus faecalis in hypercholesterolemic mice on cholesterol transportation and gut microbiota [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(7): 3181-3191.
- [19] KATIRAEI S, DE VRIES M R, COSTAIN A H, et al. Akkermansia muciniphila exerts lipid-lowering and immunomodulatory effects without affecting neointima formation in hyperlipidemic ApoE⁰ 3-leiden. CETP mice [J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(15): e1900732.
- [20] BAVINENI M, WASSENAAR T M, AGNIHOTRI K, et al. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardio-

- vascular disease later in adulthood [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(14): 1107-1112.
- [21] BAE M, CASSILLY C D, LIU A A, et al. Akkermansia muciniphila phospholipid induces homeostatic immune responses [J]. *Nature*, 2022, 608(7921): 168-173.
- [22] LU Y C, YE H W C, OHASHI P S. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151.
- [23] 赵鹏, 刘新新, 田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(12): 1094-1098.
- ZHAO P, LIU X X, TIAN J W. Research progress in the relationship between intestinal flora metabolites and cardiovascular disease [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(12): 1094-1098.
- [24] KASAHARA K, REY F E. The emerging role of gut microbial metabolism on cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2019, 50: 64-70.
- [25] GREGORY J C, BUFFA J A, ORG E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(9): 5647-5660.
- [26] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e006347.
- [27] CHEN M L, 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.
- [28] WANG Z N, HAZEN J, JIA X, et al. The nutritional supplement L-alpha glycerylphosphorylcholine promotes atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13477.
- [29] SONG D Y, HAO J Y, FAN D M. Biological properties and clinical applications of berberine [J]. *Front Med*, 2020, 14(5): 564-582.
- [30] DONG C R, YU J Q, YANG Y N, et al. Berberine, a potential prebiotic to indirectly promote Akkermansia growth through stimulating gut mucin secretion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111595.
- [31] ZHU L, ZHANG D Y, 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.
- [32] CHENG T T, LI C K, SHEN L Y, et al. The intestinal effect of atorvastatin: Akkermansia muciniphila and barrier function [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 797062.
- [33] WANG L J, ZHOU W W, GUO M Y, et al. The gut microbiota is associated with clinical response to statin treatment in patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 325: 16-23.
- [34] KHAN T J, AHMED Y M, ZAMZAMI M A, et al. Atorvastatin treatment modulates the gut microbiota of the hypercholesterolemic patients [J]. *OMICS*, 2018, 22(2): 154-163.
- [35] SU C, LI X, YANG Y, et al. Metformin alleviates choline diet-induced TMAO elevation in C57BL/6J mice by influencing gut-microbiota composition and functionality [J]. *Nutr Diabetes*, 2021, 11(1): 27.
- [36] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease [J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91-119.
- [37] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER N T, CORRALES-AGUDELO V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading Akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 54-62.
- [38] YAN N, WANG L J, LI Y W, et al. Metformin intervention ameliorates As in ApoE^{-/-} mice through restoring gut dysbiosis and anti-inflammation [J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254321.
- [39] LIN K Y, WANG X D, LI J, et al. Anti-atherosclerotic effects of geraniin through the gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154104.
- [40] CHEN P Y, LI S M, KOH Y C, et al. Oolong tea extract and citrus peel polymethoxyflavones reduce transformation of L-carnitine to trimethylamine-N-Oxide and decrease vascular inflammation in L-carnitine feeding mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(28): 7869-7879.
- [41] WANG X, LI X, DONG Y. Vitamin D decreases plasma trimethylamine-N-oxide level in mice by regulating gut microbiota [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9896743.
- [42] SHI N, ZHANG S Y, SILVERMAN G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis [J]. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(2): 98-106.

(此文编辑 许雪梅)