

综述

肠道菌群及其代谢产物在动脉粥样硬化发展中的作用

欧阳雨欣^{1,2#}, 胡密^{1#}, 张杨恺¹, 林惠玲¹, 唐宛莹¹, 彭茂², 何平平^{2,3*}, 欧阳新平^{1,2*}

(¹南华大学衡阳医学院基础医学院生理学教研室, 神经科学研究所, 神经变性与认知障碍衡阳市重点实验室, 衡阳 421001; ²湖南师范大学医学院生理学教研室, 模式动物与干细胞生物学湖南省重点实验室, 生殖与转化医学湖南省工程研究中心, 长沙 410013; ³湖南师范大学医学院护理系, 长沙 410013)

摘要: 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性代谢性疾病, 与血脂异常和炎症密切相关, 但其发病机制尚未完全阐明。肠道菌群作为调节代谢的核心因素, 能够产生多种代谢产物, 并参与维持宿主稳态、营养物质代谢等过程。大量研究已证实肠道菌群在AS发展中的重要作用。本文综合当前研究, 强调并阐述了肠道菌群失调及其相关代谢产物与AS之间的复杂联系, 并探讨了以肠道菌群为靶点的新兴治疗方法与潜在作用, 以期预防和治疗AS提供新思路。

关键词: 肠道菌群; 代谢产物; 动脉粥样硬化; 干预治疗

The role of gut microbiota and its metabolites in the development of atherosclerosis

OUYANG Yuxin^{1,2#}, HU Mi^{1#}, ZHANG Yangkai¹, LIN Huiling¹, TANG Wanying¹,
PENG Mao², HE Pingping^{2,3*}, OUYANG Xinpeng^{1,2*}

(¹Department of Physiology, Institute of Neuroscience Research, Hengyang Key Laboratory of Neurodegeneration and Cognitive Impairment Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Basic Medical School, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China;

²The Engineering Research Center of Reproduction and Translational Medicine of Hunan Province, The Key Laboratory of Model Animals and Stem Cell Biology in Hunan Province, Department of Physiology, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410013, China;

³Department of Nursing, Medical College of Hunan Normal University, Changsha 410013, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a chronic metabolic disease closely associated with dyslipidemia and inflammation, although its pathogenesis remains incompletely understood. As a central regulator of metabolism, the gut microbiota generates a wide range of metabolites and plays a critical role in maintaining host homeostasis and nutrient metabolism. Accumulating evidence underscores the pivotal influence of gut microbiota on AS progression. This paper synthesizes current findings, emphasizes and elucidates the complex interactions between gut microbiota dysbiosis, its associated metabolites, and AS, while exploring emerging microbiota-targeted therapies and their potential benefits, with the aim of providing new insights for AS prevention and treatment.

收稿日期: 2024-08-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(82170485); 湖南省自然科学基金项目(2023JJ30426); 教育部产学研合作协同育人项目(202002138007)

#共同第一作者: 欧阳雨欣, E-mail: oyox27@163.com; 胡密, E-mail: humi20923@126.com

*通信作者: 欧阳新平, E-mail: y1655@163.com; 何平平, E-mail: hpp-612@163.com

Key Words: gut microbiota; metabolites; atherosclerosis; interventional therapy

《中国心血管健康与疾病报告2022》指出, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)在我国城乡居民疾病死亡原因中占据首位, 而动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是CVD的主要发病原因^[1]。AS是一种由血管内皮细胞、免疫细胞、巨噬细胞和脂质共同介导的慢性炎症性疾病^[2]。在AS危险因素(如肥胖、吸烟、高血脂)的影响下, 血管内皮受到损伤促使血液中的免疫细胞黏附在血管内皮, 并产生炎症反应, 从而吸引单核细胞渗透进入血管内膜并分化为巨噬细胞。巨噬细胞进一步吞噬大量富含胆固醇的氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)颗粒, 导致细胞内脂质蓄积, 形成泡沫细胞。大量泡沫细胞死亡后堆积, 最终逐渐发展为粥样斑块。当血管内斑块变大并在血流冲击下破裂进入血液, 便会诱发血栓的形成^[3]。

肠道菌群是人体内最大的微生物种群, 包含约100万亿个微生物, 它们在人体健康、免疫以及营养物质的吸收和代谢方面发挥着重要的调节作用。近年来研究发现, 肠道微生物及其代谢产物与血管内皮细胞损伤、粥样硬化斑块和血栓的形成等促AS形成的病理因素密切相关^[4]。因此, 本文总结了肠道菌群及其不同代谢产物在AS发展中的作用, 并探讨了以肠道菌群为干预靶点的AS可能的治疗策略, 为进一步研究肠道菌群在CVD中的应用提供新线索。

1 肠道菌群与AS

肠道菌群与AS之间的关系日益受到关注。肠道菌群不仅参与宿主的食物消化和营养吸收, 还通过影响免疫反应和脂质代谢保护心血管的健康。当肠道菌群发生紊乱或失衡时, 细菌多样性减少, 致病微生物增加^[5], 便会诱发AS等疾病(表1)。因此, 肠道菌群的稳态与AS密切相关, 了解这一关系有助于为AS的防治提供新思路。

1.1 肠道菌群

肠道菌群是指定植在肠道内且与宿主相互依存的微生物群体。与人体其他部位相比, 肠道中微生物数量庞大, 种类繁多, 包括1 000多种细菌,

50多个不同的菌门^[6], 大约是人类所有有核细胞数量的10倍^[7]。人体内第一批肠道菌群是出生时从母体产道中获得的, 之后在与环境的接触中进一步补充壮大。婴儿肠道内以双歧杆菌属和乳杆菌属为主^[8], 而健康成人的肠道中大多数细菌是厌氧菌, 主要由厚壁菌门和拟杆菌门两个菌门主导^[9], 它们占肠道中细菌数量的90%以上, 其次是放线菌门、变形菌门、梭菌门和疣微菌门等^[10]。肠道菌群是动态变化的群落集合, 这些微生物群落与宿主年龄、健康状况、饮食以及生活方式等息息相关。宿主为菌群提供食物和住所, 而肠道菌群反过来可以帮助宿主消化代谢复杂的食物并合成必需的营养物质, 它们共同维持着各自内环境的稳态。

1.2 肠道菌群失调对AS的影响

肠道菌群失调是AS发生风险增加的重要原因之一。菌群失调是指在饮食、药物、环境以及宿主等相关因素影响下, 微生物种类与比例发生大幅变化或特定菌群迅速扩张, 超过了微生物生态系统的抵抗和恢复能力^[11]。菌群失调会引起炎症反应和血脂异常, 增加斑块的不稳定性和破裂风险, 从而加快AS的进展。

炎症是AS形成的重要原因之一。肠道菌群失调会损害肠屏障功能, 导致肠道通透性增加, 使更多的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和其他细菌成分(如肽聚糖)渗漏进入血液循环, 诱发炎症反应, 即所谓的“肠漏”^[12]。研究表明, 幽门螺杆菌、大肠杆菌、副溶血性弧菌和肠道沙门菌等细菌通过破坏保护肠黏膜紧密连接蛋白的结构, 损害肠屏障的完整性, 导致LPS渗漏增多, 从而诱发血管内皮的过度炎症反应, 进而促进AS的病理进程^[13,14]。Yin等^[15]对载脂蛋白E(Apolipoprotein E, ApoE)敲除小鼠注射LPS 4周后, 发现这一处理显著上调了肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和单核细胞趋化因子蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等炎症介质的表达, 加剧了AS。并且, LPS可通过Toll样受体激活单核细胞, 使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine

表 1 与动脉粥样硬化相关肠道菌群种类及其作用机制

常见菌门	种属/类	相关因子	作用机制	参考文献
厚壁菌门	芽胞杆菌	iNOS、CD16、CD32、CD163、CD206	抑制M1促炎巨噬细胞标志物iNOS、CD16/CD32的水平, 增加M2抗炎巨噬细胞标志物CD163、CD206水平, 促进了THP-M和THP-F的抗炎M2样极化	[26]
	乳杆菌	SOD-1、SOD-2、TJPs	增加ROS清除酶SOD-1和SOD-2的活性, 减轻氧化应激; 影响TJPs(occludin、ZO-1、claudin-3和MUC-3)的表达, 保护肠道完整性	[27]
	普氏栖粪杆菌	ZO-1	减少LPS的刺激, 增加ZO-1蛋白的表达, 改善肠屏障功能, 减少内毒素血症的发生风险	[28]
	链球菌	TRAF4、miR-146a、miR-181b	增强主动脉TRAF6转录, 激活NF-κB, 促进炎症反应; 提高主动脉miR-146a水平, 降低miR-181b的表达, 加重炎症	[29]
拟杆菌门	拟杆菌科	CD36、F4/80	通过影响免疫反应, 提高十二指肠和主动脉中CD36和F4/80的表达水平, 使动脉内皮细胞功能发生障碍, 导致葡萄糖和脂质代谢紊乱以及全身炎症	[30]
	普雷沃氏菌	TMA	通过代谢膳食中的胆碱、肉碱和磷脂酰胆碱, 进而产生TMA, 促进体内TMAO的生物合成, 加重AS	[31]
放线菌门	双歧杆菌	FXR、CYP7A1	通过FXR/CYP7A1通路降低肠道LCA(石胆酸, 一种次级胆汁酸), 促进胆固醇分解和胆汁酸生成, 影响脂质代谢, 改善AS	[32]
变形菌门	大肠杆菌	FXR/FGF15	降低盲肠CDCA水平, 从而减弱FXR/FGF15通路, 上调肝脏CYP7A1的表达, 促进胆固醇逆向转运	[33]
	幽门螺杆菌	ABCG1	降低THP-M中胆固醇外流相关蛋白ABCG1的水平	[34]
	脱硫弧菌	TLR4	增加肠道通透性, 促进LPS从肠道到血液的运输, 并激活血管内皮细胞TLR4/NF-κB信号传导, 引起局部和全身炎症	[35]
疣微菌门	阿克曼菌	Occludin、ZO-1	刺激肠道连接蛋白occludin和ZO-1在肠上皮细胞中的表达, 保护肠屏障, 限制血流中的LPS水平, 改善代谢性内毒素血症, 减少炎症	[36]
梭杆菌门	梭杆菌	ACAT1、ABCA1、ABCG1	增加脂质代谢相关基因ACAT-1的表达, 并降低ABCA1、ABCG1等胆固醇转运蛋白的水平, 减弱胆固醇外排, 加剧脂质积累	[37]

iNOS: 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase); THP-M: THP-1源性巨噬细胞(THP-1 derived macrophages); THP-F: THP-1源性泡沫细胞(THP-1 derived foam cells); ROS: 活性氧(reactive oxygen species); SOD-1: 超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1); TJPs: 紧密连接蛋白(tight junction proteins); Occludin: 紧密连接蛋白, TJPs中的一种关键膜蛋白; ZO-1: 紧密连接蛋白-1(zonula occludens-1); Claudin-3: 闭合蛋白-3; MUC-3: 黏蛋白-3(mucin-3); TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6); NF-κB: 核因子-κB(nuclear factor-kappa B); F4/80: 一种特异性标记巨噬细胞的细胞表面糖蛋白; TMA: 三甲胺(trimethylamine); TMAO: 三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide); FXR: 法尼醇X受体(farnesoid X receptor); CYP7A1: 胆固醇7α-羟化酶(cholesterol 7α-hydroxylase); LCA: 石胆酸(lithocholic acid); FGF15: 成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15); CDCA: 去氧胆酸(cheno-deoxycholic acid); ABCG1: ATP结合盒转运蛋白G1(ATP-binding cassette sub-family G member 1); TLR4: Toll样受体4(Toll-like receptor 4); ACAT1: 胆固醇酰化酶1(acyl-CoA cholesterol acyltransferase 1)

dinucleotide phosphate oxidase, NOX)表达增加, 促进ox-LDL的产生并加速AS斑块的形成^[16]。此外, 有研究表明, LPS能够影响斑块稳定性, 使其更易破裂^[17]。可见, 严重的肠道菌群紊乱引发的“肠漏”可引起全身性慢性炎症反应, 并加剧动脉硬化斑块的不稳定性和破裂风险。

其次, 肠道菌群失调同样会对血脂水平造成一定影响, 特定菌群的丰度或比例的变化能够影响脂质代谢。瘤胃球菌属的增多可破坏肠屏障功能并诱发炎症, 从而干扰脂质的吸收和运输, 最终

导致血清胆固醇和甘油三酯水平升高^[18]。与此相反, 阿克曼氏菌通过维护肠道屏障功能和促进短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的生成, 降低血清胆固醇并改善脂质代谢失衡^[19]。因此, 在肥胖和代谢综合征患者体内, 阿克曼氏菌的丰度较低^[20]。研究发现, 摄入双歧杆菌和嗜热链球菌能够显著降低非酒精性脂肪性肝病小鼠的血脂水平, 包括循环甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平, 同时升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density

lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平^[21]。另有研究表明,厚壁菌门与拟杆菌门的比例失调与肥胖及高血脂相关,厚壁菌门的过度增多可能与能量摄取和脂肪储存的增加相关,而拟杆菌门的减少则可能削弱脂肪酸和胆固醇的代谢能力^[22]。综上所述,肠道菌群失调导致的菌群丰度下降与比例变化可能引发血脂水平异常,干扰脂质代谢,并增加相关疾病的发生风险。

此外,肠道菌群不仅在AS的发生和进展中起重要作用,在AS并发症的发展中同样关键。Tang等^[23]研究发现,肠道菌群失调会诱导半乳糖缺乏型免疫球蛋白A1生成增加,导致免疫球蛋白A1在肾小球系膜区沉积,进一步促进慢性肾病的发展。同时,肠道微生物组还会影响脑血管疾病的发生,如脑卒中^[24]和短暂性脑缺血发作^[25]。这些发现表明,肠道菌群的平衡对于维持全身健康至关重要。因此,调节肠道菌群可能成为预防和治疗多种疾病的重要策略。

2 肠道菌群代谢产物对AS的影响

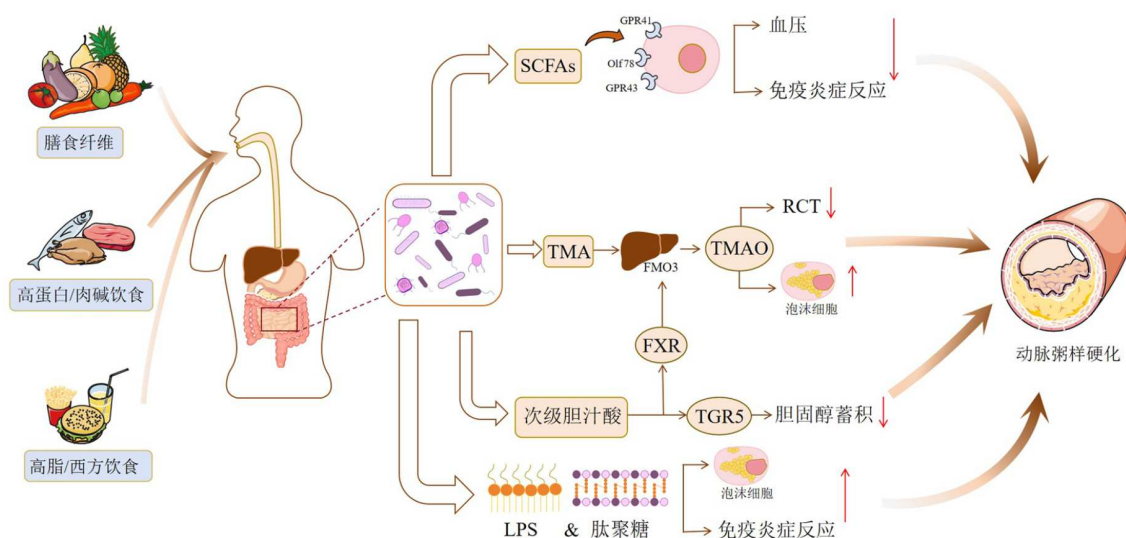
肠道菌群代谢产物是微生物与宿主之间相互作用的关键因素。根据以往研究,现将与AS相关的主要肠道菌群代谢物及其作用总结如下,包括三

甲胺N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)、SCFAs和次级胆汁酸等(图1)。

2.1 TMAO

TMAO是膳食中胆碱、左旋肉碱和甜菜碱等物质在肠道中的代谢产物,通常存在于高脂食物和肉类中,尤其是生活中最常见的红肉。它们在肠道内被肠道微生物代谢生成三甲胺(trimethylamine, TMA)。随后,TMA可在肝脏中被黄素单加氧酶3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)氧化为TMAO,并通过血液循环释放到全身^[38]。

Luo等^[39]发现,TMAO可抑制胆固醇流出,调节蛋白质的表达,促进泡沫细胞内脂质蓄积的形成,从而加速AS的进展。此外,TMAO还会降低胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)和CYP27A1的活性,影响肝脏中的胆汁酸合成途径,抑制胆固醇逆向转运^[40]。其次,TMAO通过丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路促进IL-1、TNF- α 、C反应蛋白的表达,从而介导血管内皮的炎症反应。同时,TMAO还诱导核苷酸结合寡聚化结构域蛋白样受体蛋白3(NOD like receptor protein 3, NLRP3)的活化,促进IL-18和IL-1 β 的表达,导致血管内皮



不可消化的膳食纤维经过肠道代谢后产生SCFAs,与Olf78、GPR41以及GPR43受体结合,可延缓AS发展;摄入高动物蛋白饮食后经肠道产生TMA,并在FMO3的作用下转化为TMAO,可加速AS的发展;高脂/西方饮食可促进次级胆汁酸的产生,一方面可通过FXR受体促进AS,另一方面可通过TGR5受体减少胆固醇蓄积减缓AS;而当肠道菌群失调会导致LPS进入血液循环并促进炎症因子的释放,促进AS。RCT:胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport); Olf78:嗅觉受体78(olfactory receptor 78)

图1 不同膳食成分产生的肠道菌群代谢产物对动脉粥样硬化的影响

功能损伤和AS斑块稳定性下降^[41]。Liu等^[42]发现, TMAO能够促进NOX4的表达以及活性氧的生成, 并诱导蛋白质精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)上调, PRMT5通过对NF- κ B p65蛋白的30位点进行对称去甲基化, 从而促进血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达, 加剧血管炎症反应。此外, Saaoud等^[43]的研究表明, TMAO通过与蛋白激酶R样内质网激酶结合, 诱导内质网应激和线粒体活性氧的生成, 进而促进内皮细胞的代谢重编程和炎症反应。在这一过程中, TMAO还能进一步促使内皮细胞转化为具有先天免疫功能的细胞。与此同时, Díez-Ricote等^[44]发现, TMAO还可通过影响miR-21-5p和miR-30c-5p及其共同靶基因——周期昼夜节律基因2(period circadian clock 2, *PER2*), 调节脂质代谢和炎症, 促进AS的发展。这一重要产物还可诱导血小板聚集, 促进AS血栓形成^[45]。然而, 也存在证据表明, TMAO与血小板反应性之间的相关性并不是特别强^[46], 因此需要进一步探究其内在关系。总体而言, TMAO能够通过影响胆固醇代谢、炎症、内皮功能障碍等多种方面, 促进AS的发展。虽然现在尚没有充分的证据证明TMAO是诱发CVD的标志物以及ASCVD的致病因素, 但TMAO作为一种有潜力的肠道微生物核心药物靶点是毋庸置疑的。

2.2 SCFAs

SCFAs是人体中肠道菌群将未被消化和吸收的膳食碳水化合物转化为单糖的过程中产生的代谢产物, 主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐, 它们占肠道细菌产生的总SCFAs的90%^[47]。作为一种有益的生物代谢产物, SCFAs有助于降低CVD的发生风险, 维持心脏健康。

研究表明, 丁酸通过与G蛋白偶联受体结合, 增强肠道上皮细胞的屏障功能, 促进抗菌肽和紧密连接蛋白(如闭合蛋白-3和闭合蛋白-4)的生成, 维持肠道黏膜的完整性^[48]。此外, 丁酸还通过抑制自噬和NLRP3的激活, 逆转由LPS引起的紧密连接蛋白结构破坏^[49]; 在免疫调节方面, 丙酸和丁酸能够抑制活化T细胞和B细胞中表面趋化因子受体9和表面趋化因子10的表达以及IL-1、IL-6、TNF- α 和IL-10等炎症因子的产生^[50]。并且, 丙酸

和丁酸可通过抑制组蛋白去乙酰化调节T细胞的功能和生成, 拮抗LPS诱导的IL-6和IL-12p40的产生, 从而调节免疫炎症反应^[51]。Wang等^[52]还发现, 丁酸能够减少VCAM-1和E-选择素的产生, 抑制单核细胞与内皮细胞的黏附, 并通过细胞外信号调节激酶5改善血管保护因子克鲁佩尔样因子2(kruppel-like factor 2, KLF2)的降低。这些结果表明, SCFAs在AS及其他炎症性疾病的治疗中具有潜在的应用价值。除此之外, SCFAs还有助于调控血压。SCFAs通过靶向不同的受体来调节血压, 作用于肾动脉的游离脂肪酸受体2(free fatty acid receptor 2, FFAR-2)可舒张血管并降低血压, 而作用于嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olfr78)则可促进肾素释放并升高血压^[53]。尽管SCFAs是帮助宿主代谢的关键代谢物, 但有研究也指出, 某些SCFAs(如乙酸盐)的异常产生可能促进肥胖等心脏代谢危险因素的发生^[54]。目前, 关于SCFAs的研究主要集中在表型研究, 其不同细胞中调控疾病的机制以及在临床中的研究仍需要进一步深入探讨。

2.3 次级胆汁酸

胆汁酸是胆固醇在肝脏通过一系列酶促反应生成的代谢产物。首先, 胆固醇在CYP7A1催化下转化为7 α -羟基胆固醇, 并在肝脏中经过多种酶的作用, 最终形成初级胆汁酸。这些初级胆汁酸储存在胆囊中, 并在进食时通过胆汁释放到肠道, 它们与胆固醇等脂类物质结合, 形成混合微团, 促进脂质的溶解与吸收, 并帮助降低血液中的胆固醇水平。初级胆汁酸进入肠道后, 经过肠道菌群的催化, 发生去结合反应, 脱去羟基转化为次级胆汁酸。部分次级胆汁酸会被重吸收并通过肠肝循环返回肝脏, 另一部分则随粪便排出体外^[55]。次级胆汁酸的生成及其平衡在维持胆固醇水平、脂质代谢以及AS的发生发展中发挥着重要作用。

胆汁酸作为重要的信号分子, 主要通过激活细胞受体参与调节物质代谢。法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种天然胆汁酸受体。Wu等^[56]研究发现, 在高胆固醇饮食喂养的*ApoE*^{-/-}小鼠中, 使用FXR拮抗剂能够降低循环神经酰胺和胆固醇的水平, 从而减轻AS; 次级胆汁酸还可激活胆汁酸受体G5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5), TGR5在人体内广泛分布, 并参与多种细

胞信号转导过程。Biagioli等^[57]发现,在高脂饮食喂养的*ApoE*^{-/-}小鼠中,使用TGR5激动剂显著抑制了主动脉根部血管粥样硬化病变的形成。Zhao等^[58]研究表明,TGR5可激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路,减少小鼠乳腺上皮细胞炎性细胞因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等的产生。Guo等^[59]在小鼠巨噬细胞以及人外周血单核细胞中证实,胆汁酸通过TGR5-cAMP-PKA通路,可抑制NLRP3炎症小体的激活,从而调控炎症和代谢紊乱。此外,TGR5还能够抑制巨噬细胞对ox-LDL的摄取,进而减缓AS的发展^[57]。这些发现强调了胆汁酸在调节代谢及炎症反应中的关键作用。

2.4 其他代谢产物

酚类化合物具有显著的抗氧化和抗炎特性,经肠道菌群代谢后,能够产生一系列具有生物活性的代谢产物,这些代谢产物对AS具有潜在的有益作用。例如,原儿茶酸是水果和蔬菜中花青素的代谢产物,在动物实验中发现原儿茶酸能够缓解小鼠主动脉中的脂质积累、氧化应激和炎症反应^[60]。原儿茶酸还可以抑制细胞间黏附分子-1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和VCAM-1,减轻单核细胞对内皮细胞的黏附,进而减缓AS的进展^[61]。除此之外,雌马酚是大豆异黄酮、大豆黄素的肠道菌群代谢物,在高脂饮食喂养的小鼠中,雌马酚显著降低了甘油三酯、总胆固醇和LDL-C水平,并提高了HDL-C水平,从而改善了脂质代谢^[62]。

肠道菌群还能够产生多种其他代谢物,参与AS的发生发展中,包括芳香族氨基酸,如苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸等。其中,苯丙氨酸的衍生物苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine, PAGln)是一种与CVD相关的新型肠道菌群依赖性代谢物。有研究指出,PAGln可以促进血小板活化和血栓形成^[63]。此外,Xu等^[64]研究发现,PAGln类似物苯乙酰甘氨酸通过 β 2肾上腺素能受体激活Gai/PI3K/Akt抗凋亡信号通路,减轻新生小鼠心肌细胞的缺氧/复氧损伤。并且,Xue等^[65]发现,色氨酸的代谢产物——吲哚-3丙酸可通过抑制miR-142-5p增强ATP结合盒转运蛋白A1的表达,进而促进巨噬细胞中胆固醇的逆向转运。由此可见,探究肠道菌群代谢产物的作用对AS未来的诊断和治疗必不可少。

3 肠道菌群干预在AS治疗中的应用与前景

随着对肠道菌群与AS关系的深入研究,肠道菌群干预展现出治疗AS的潜力。作为一种创新型治疗策略,肠道菌群干预有望为AS的治疗提供全新的方向和有效途径。

3.1 饮食干预

众所周知,饮食与营养是治疗AS的重要途径。饮食干预通过影响肠道菌群的结构和功能以及肠道菌群代谢物的产生和释放,能够有效地调节血脂水平、减少全身性炎症、保护肠道屏障功能、发挥抗氧化作用,从而预防和减缓AS的发生和发展。

Lin等^[66]发现,从榛子中提取的可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF)对高脂饮食大鼠肠道菌群有明显的调控作用,SDF的摄入改善了高脂饮食大鼠体内菌群的组成,并增加了菌群丰度和多样性。同时,榛子-SDF能够进一步调节肝脏的脂质合成相关基因的表达,抑制肝脏及脂肪细胞脂质蓄积,改善大鼠体内血脂参数。Wastyk等^[67]结合多种组学分析确定了两种以肠道微生物群为目标的饮食干预——高植物纤维饮食和高发酵饮食,对健康人体微生物组和免疫系统的积极影响。在干预期间,发现食用发酵食品的个体中IL-6、IL-10和IL-12b等多种炎症标志物降低;与此同时,肠道微生物群多样性增加。临床随机试验研究结果指出,坚持地中海型饮食(Mediterranean diet, MedDiet)在CVD一级和二级预防中具有心脏保护作用^[68,69]。MedDiet的有益作用主要归因于其成分中具有抗炎和抗氧化特性。Rinott等^[70]通过对294名血脂异常患者进行饮食干预发现,食用富含多酚等植物成分的MedDiet显著减少了红肉和加工肉对宿主肠道菌群的组成和功能的影响。此外,多项研究表明,饮食与肠道屏障功能密切相关。高脂饮食^[71]、西方饮食^[72]、生酮饮食^[73]或低纤维饮食会破坏肠屏障功能,致使肠道通透性增加,加重炎症反应,而补充纤维则可能通过促进有益菌的生长,改善肠屏障功能^[74]。

饮食干预对肠道菌群具有显著影响,并通过调节肠道菌群对AS产生积极作用。但这些作用具有个体差异性,遗传、生活方式、健康状况等多种因素都会影响饮食干预的效果。因此,未来的研

究应更多地关注个性化营养, 根据不同个体的身体状况以及肠道菌群特征, 制定更精准的饮食干预策略。同时, 促进健康饮食习惯和生活方式的整体改善, 对于预防和管理AS同样重要。

3.2 其他新兴干预措施

除饮食干预外, 越来越多的新兴手段也在通过调控肠道菌群改善AS方面展现出潜力, 包括益生菌与益生元、粪移植、抗生素和噬菌体疗法, 以及针对TMAO的关键酶抑制剂和纳米材料等技术。这些新兴手段通过精准干预肠道菌群及其代谢产物, 为AS的治疗提供了更多元化、个性化的选择和前景。

3.2.1 益生菌与益生元

益生菌和益生元是常见的膳食补充剂, 在维持和改善肠道健康和稳态方面发挥着重要作用, 它们可通过减少炎症反应、降低胆固醇水平、改善内皮功能等机制, 对AS进行预防和干预。膳食补充菊粉或低聚果糖等益生元有助于保护机体免受氧化应激, 从而防止由此引发的免疫炎症反应^[75]。Li等^[36]发现, 给予*ApoE*^{-/-}小鼠嗜黏蛋白阿克曼氏菌能够显著降低炎症相关趋化因子和黏附分子的表达(如MCP-1、TNF- α 等), 减少巨噬细胞在主动脉中的浸润, 并缓解AS病变。并且, 益生菌与益生元可通过影响肠道菌群代谢产物, 抑制AS的发展。Qiu等^[76]报道, 植物乳杆菌ZDY04能够改变肠道微生物组的组成, 显著降低血清TMAO水平和盲肠TMA水平。Zhu等^[77]研究发现, 给予*ApoE*^{-/-}小鼠益生菌屎肠球菌可增强肠道菌群多样性, 进而增加SCFAs的水平, 减少血清中胆固醇以及炎症因子的生成, 减缓AS发展。还有研究指出, 膳食中补充益生元菊粉型果聚糖可激活一氧化氮合酶/一氧化氮通路, 逆转*ApoE*^{-/-}小鼠颈动脉内皮功能障碍^[78]。许多临床研究也证实了益生元与益生菌的有益作用。Khongrum等^[79]在对50名高胆固醇血症患者的研究中发现, 补充副干酪乳杆菌后, 受试者血清LDL-C和TNF- α 水平显著降低, 而血清载脂蛋白E和脂联素水平显著提高, 有效地改善了高胆固醇血症。此外, Ziaei等^[80]发现, 多囊卵巢综合征患者口服补充菊糖型果聚糖后, 高敏感C反应蛋白、内皮素等炎症标志物水平显著降低, 表明其对改善炎症具有积极的作用。益生菌和益生元在AS中具有潜在的治疗价值, 但不同个体对益生菌

和益生元的反应可能存在差异, 应进一步探索其具体作用机制及最佳使用方式。

3.2.2 粪移植

粪移植(faecal microbiota transplantation, FMT)作为一种创新疗法, 通过将健康供体的肠道菌群移植到患者体内, 重塑肠道菌群结构, 从而恢复肠道稳态。FMT已证实可有效治疗各种疾病, 包括复发性艰难梭菌感染、炎症性肠病和肠易激综合征等。关于FMT在AS中的研究仍处于初步阶段, 但已有一些研究和实验显示出其潜在的治疗效果。Kim等^[81]发现, 通过将野生型小鼠的粪移植到*CTRP9*基因敲除小鼠体内, 显著改善了后者的肠道菌群组成, 增加了厚壁菌门比例, 同时减少了拟杆菌门比例, 恢复了肠道内菌群的平衡, 抑制了*CTRP9*基因敲除小鼠的AS进展。Zhao等^[82]则通过将健康小鼠的粪移植至帕金森病小鼠体内, 显著减少了有害菌(如阿克曼氏菌和脱硫弧菌)的数量, 同时恢复了肠道中有益菌(如巴奈氏菌属和产丁酸梭菌属)的丰度, 并降低了全身循环中的内毒素和促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的水平, 缓解了系统性炎症反应。在一项先导性研究中, 研究人员利用健康素食者的肠道菌群进行FMT, 虽然增加了代谢综合征患者肠道中厚壁菌门的比例, 但并未影响其体内TMAO的产生以及外周血单核细胞中细胞因子(如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等)的产生^[83]。尽管目前尚没有足够的数据支持FMT对AS患者的实际疗效和安全性, 但随着更多的临床试验和长期随访研究的展开, FMT有望成为改善AS的重要方法。

3.2.3 抗生素与噬菌体

抗生素主要用于杀死病原菌, 但它们同时也会对共生微生物群产生较大的负面影响。Rune等^[84]发现, 氨苄青霉素能够调节肠道菌群, 并降低血浆LDL和胆固醇水平, 减少动脉粥样硬化病变面积。然而, 抗生素诱导的肠道菌群耗竭则会引发与胆固醇吸收相关基因(如尼曼匹克C1样蛋白1基因和胆固醇调节元件结合蛋白2基因)的表达上调, 增加肠道对胆固醇的吸收, 同时这种菌群耗竭还会干扰胆汁酸的去结合和再循环过程, 减少胆固醇排泄, 进一步加重宿主高胆固醇血症^[85]。因此, 对于抗生素的使用应当慎重。

噬菌体也被称为噬菌病毒,是细菌群落结构和功能的重要驱动因素。噬菌体疗法的关键特性是其对细菌的清除具有高度特异性,能够选择性地根除有害细菌,改变肠道微生物群组成,而不干扰正常菌群的生态平衡^[86],进而改善AS。除了调节细菌群落外,噬菌体还通过穿胞作用穿越肠道上皮细胞屏障,直接与哺乳动物的免疫细胞相互作用,减少外周血白细胞中的活性氧生成,抑制NF- κ B活性,并通过Toll样受体9激活免疫系统,从而调节宿主的免疫活性^[87]。噬菌体作为抗生素的替代品,展现出巨大的应用前景。然而,噬菌体疗法可能引起全身不良反应,包括胃肠道反应和耐药细菌感染等,仍需更多的临床试验验证。

3.2.4 靶向TMAO关键酶的抑制剂

高水平的TMAO与AS的发生和发展密切相关。TMAO可通过促进胆固醇积累和加剧炎症反应来加速AS进程。因此,靶向调控肠道代谢物TMAO对于预防和治疗AS尤为重要。通过开发抑制TMAO代谢途径中产生的相关酶活性抑制剂,可以降低体内TMA和TMAO的水平,从而改善AS。

3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB)是一种TMA裂解酶抑制剂,能够阻止膳食中胆碱、肉碱等转化为TMA,降低血浆TMAO水平,进而减少泡沫细胞的形成。Wang等^[88]发现,DMB能够抑制*ApoE*^{-/-}小鼠体内巨噬细胞胆固醇酯的积累和主动脉根部AS斑块的形成。并且,DMB还降低了与血浆TMAO及主动脉斑块相关肠道菌群的比例。此外,临床研究表明,FMO酶抑制剂——吲哚-3-甲醇(indole-3-carbinol, I3C)可通过抑制FMO3,降低TMAO与TMA的相对比例,从而减少AS斑块的形成^[89]。然而,FMO酶在肝脏代谢中具有重要作用,抑制FMO会导致内源性TMA的积累,从而促进炎症并引起代谢紊乱。与其他TMAO抑制剂(如DMB)联合使用则可以减少I3C的使用量,从而减轻其不良反应,达到最佳的治疗效果。这种联合治疗策略有望在未来的临床应用中发挥重要作用,为AS患者提供更安全有效的治疗方案。

3.2.5 基因工程

TMAO代谢过程中产生的TMA酶可由*cutC*基因编码。研究人员通过基因改造*MecutC*突变体,进一步证实了肠道微生物组*cutC*基因簇在TMAO形成中的作用^[90]。通过基因工程技术对相关基因编

码,可以改善和治疗AS。Steidler等^[91]利用基因工程改造乳酸乳球菌,使其分泌抗炎细胞因子IL-10,以修复小鼠肠屏障功能,治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。此外,Zou等^[92]设计了一种名为i-ROBOT的工程细菌,它可以通过与IBD相关的炎症标志物硫代硫酸盐的自调节机制实时监测和记录IBD的进程,并通过自身调节机制释放治疗性物质。这种“智能”工程细菌可以更精确有效地进行分子递送,同时减少潜在的不良反应。然而,基因工程在安全性和伦理等方面仍面临诸多挑战,但它为未来预防和治疗AS提供了全新的解决方案和思路。

3.2.6 纳米材料

如今,纳米技术的快速发展引起了医药领域的广泛关注。纳米材料能够精确地将药物传递到肠道特定位置,从而有效影响肠道内微生物群的组成^[93]。Shi等^[94]以酵母细胞壁(yeast cell wall, YCW)为外壳,内嵌锌掺杂普鲁士蓝类似物(zincdoped Prussian blue analogue, ZnPBA)纳米酶,研制了一种新型仿生口服药物ZnPBA@YCW。这种材料经口服给药后,能够靶向作用于结肠,并与肠道中的大肠杆菌特异性结合,释放ZnPBA纳米酶清除肠道中的有害菌,同时清除活性氧以抑制氧化应激和炎症反应。此外,它还通过增加厚壁菌门和瘤胃球菌益生菌的丰度,从而调节结肠炎小鼠的肠道菌群。目前大多数关于纳米材料对肠道菌群影响的研究主要限于动物或体外实验,针对复杂的人体的研究仍然很困难。另外,纳米材料的代谢和消除也是一个重要的安全隐患。血液中30%~99%的纳米颗粒会被摄取并积聚在肝脏中,容易引发潜在的慢性肝毒性。Chen等^[95]发现,口服二氧化钛纳米颗粒增加了加氏杆菌、图里菌和瘤胃球菌的丰度,同时显著减少了韦荣氏菌的丰度,使肠道菌群发生紊乱。这种菌群失调进一步引发氧化应激和肠道炎症反应,并导致与脂质代谢和氧化应激相关的肠道代谢物(如N-乙酰组胺、甘油磷酸胆碱、L-组氨酸等)水平发生显著变化。因此,纳米材料的长期安全性仍需进一步深入研究和验证。

4 小结及展望

近年来,肠道菌群在AS研究中取得了显著进

展, 成为心血管研究的一个重要方向。与传统的单一靶点治疗方式相比, 靶向肠道菌群的干预治疗能够通过影响代谢产物、炎症反应和脂质代谢等多种机制调控AS, 并具有较低的不良反应。此外, 肠道菌群的组成在AS早期便会发生显著变化, 因此, 靶向肠道菌群有助于对AS进行早期干预, 从而降低AS发生风险。基于不同个体的肠道菌群组成, 还可制定个性化的治疗方案, 以提高治疗效果。尽管肠道菌群在AS中的应用具有巨大潜力, 但仍面临诸多挑战。首先, 肠道菌群的组成复杂且个体差异显著, 受遗传、饮食、生活方式和环境因素的影响, 很难确定具体干预措施对AS的实际疗效和安全性。其次, 目前的研究主要集中在基础机制方面, 缺乏大规模、长期的临床试验来验证这些干预措施的有效性和安全性。

未来的研究应更加关注不同菌种之间的相互作用, 以及如何根据个体状况进行精准的菌群调节。例如, 通过高通量测序和代谢组学技术, 精准分析个体的肠道菌群特征, 识别与AS相关的关键菌株和代谢产物, 从而开发个性化的微生物组干预策略。此外, 深入探讨肠道菌群代谢产物的作用机制, 特别是TMAO、SCFAs在AS中的具体作用和相互影响, 有助于发现新的治疗靶点和干预手段。与此同时, 开发新型的益生菌、益生元、小分子抑制剂和药物载体, 提高肠道菌群干预的效果和稳定性, 将进一步推动AS的预防和治疗向个性化、精准化方向发展。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612
- [2] Aronova A, Tosato F, Naser N, et al. Innate immune pathways in atherosclerosis—from signaling to long-term epigenetic reprogramming. *Cells*, 2023, 12(19): 2359
- [3] 石茗西, 江丽萍, 陈金智, 等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞表型调控的研究进展. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 364-368
- [4] Ronen D, Rokach Y, Abedat S, et al. Human gut microbiota in cardiovascular disease. *Compr Physiol*, 2024, 14(3): 5449-5490
- [5] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823-1836
- [6] Keshet A, Segal E. Identification of gut microbiome features associated with host metabolic health in a large population-based cohort. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9358
- [7] Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1835
- [8] Beghetti I, Barone M, Turrone S, et al. Early-life gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: any role for bifidobacterium? *Eur J Pediatr*, 2022, 181(4): 1773-1777
- [9] Napolitano M, Fasulo E, Ungaro F, et al. Gut dysbiosis in irritable bowel syndrome: a narrative review on correlation with disease subtypes and novel therapeutic implications. *Microorganisms*, 2023, 11(10): 2369
- [10] Goma E. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2020, 113(12): 2019-2040
- [11] Weiss GA, Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16): 2959-2977
- [12] Deng Z, Li D, Wang L, et al. Activation of GABABR attenuates intestinal inflammation by reducing oxidative stress through modulating the TLR4/MyD88/NLRP3 pathway and gut microbiota abundance. *Antioxidants*, 2024, 13(9): 1141
- [13] Novakovic M, Rout A, Kingsley T, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol*, 2020, 12(4): 110-122
- [14] Chen J, Jiang L, Yu XH, et al. Endocan: a key player of cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 798699
- [15] Yin K, Tang S, Yu X, et al. Apolipoprotein A-I inhibits LPS-induced atherosclerosis in *ApoE*^{-/-} mice possibly via activated STAT3-mediated upregulation of tristetraprolin. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(6): 837-846
- [16] Hwangbo H, Ji SY, Kim MY, et al. Anti-inflammatory effect of auranofin on palmitic acid and LPS-induced inflammatory response by modulating TLR4 and NOX4-mediated NF-κB signaling pathway in RAW264.7 macrophages. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5920
- [17] Nooti S, Rai V, Radwan MM, et al. Oxidized low-density lipoproteins and lipopolysaccharides augment carotid artery plaque vulnerability in hypercholesterolemic microswine. *Cardiol Cardiovasc Med*, 2023, 07(4): 273-294
- [18] Cao R, Gao T, Yue J, et al. Disordered gut microbiome and alterations in metabolic patterns are associated with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(19): e034230
- [19] Mo C, Lou X, Xue J, et al. The influence of *Akkermansia muciniphila* on intestinal barrier function. *Gut Pathog*, 2024, 16(1): 41
- [20] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between

- Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 9066-9071
- [21] Zhang C, Fang T, Shi L, et al. The synbiotic combination of probiotics and inulin improves NAFLD through modulating gut microbiota. *J Nutr Biochem*, 2024, 125: 109546
- [22] Hu X, Yu C, He Y, et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1): 119
- [23] Tang Y, Zhu Y, He H, et al. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction promotes IGA nephropathy by increasing the production of Gd-IgA1. *Front Med*, 2022, 9: 944027
- [24] Honarpisheh P, Bryan RM, McCullough LD. Aging microbiota-gut-brain axis in stroke risk and outcome. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1112-1144
- [25] Wang Z, Li J, Xu Y, et al. Elevated gut microbiota metabolite bile acids confer protective effects on clinical prognosis in ischemic stroke patients. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1388748
- [26] Xue Q, Ma Y, Shao H. *Bacillus amyloliquefaciens* protect against atherosclerosis through alleviating foam cell formation and macrophage polarization. *Curr Microbiol*, 2024, 81(9): 263
- [27] Hassan A, Luqman A, Zhang K, et al. Impact of *Probiotic lactiplantibacillus plantarum* ATCC 14917 on atherosclerotic plaque and its mechanism. *World J Microbiol Biotechnol*, 2024, 40(7): 198
- [28] Yang HT, Jiang Z, Yang Y, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* as a potential *Antiatherosclerotic microbe*. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 54
- [29] Hashizume-Takizawa T, Yamaguchi Y, Kobayashi R, et al. Oral challenge with *Streptococcus sanguinis* induces aortic inflammation and accelerates atherosclerosis in spontaneously hyperlipidemic mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(3): 507-513
- [30] Shi G, Lin Y, Wu Y, et al. *Bacteroides fragilis* supplementation deteriorated metabolic dysfunction, inflammation, and aorta atherosclerosis by inducing gut microbiota dysbiosis in animal model. *Nutrients*, 2022, 14(11): 2199
- [31] Li Z, Weng J, Yan J, et al. Puerarin alleviates atherosclerosis via the inhibition of *Prevotella copri* and its trimethylamine production. *Gut*, 2024. doi: 10.1136/gutjnl-2024-331880
- [32] Liang X, Zheng X, Wang P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* F1-7 alleviates lipid accumulation in atherosclerotic mice via modulating bile acid metabolites to downregulate intestinal FXR. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(5): 2585-2597
- [33] Tang J, Qin M, Tang L, et al. *Enterobacter aerogenes* ZDY01 inhibits choline-induced atherosclerosis through CDCA-FXR-FGF15 axis. *Food Funct*, 2021, 12(20): 9932-9946
- [34] Khan S, Rahman HNA, Okamoto T, et al. Promotion of atherosclerosis by *Helicobacter cinaedi* infection that involves macrophage-driven proinflammatory responses. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 4680
- [35] Zhang K, Qin X, Qiu J, et al. *Desulfovibrio desulfuricans* aggravates atherosclerosis by enhancing intestinal permeability and endothelial TLR4/NF- κ B pathway in ApoE mice. *Genes Dis*, 2023, 10(1): 239-253
- [36] Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. *Akkermansia muciniphila* Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in *ApoE*^{-/-} Mice. *Circulation*, 2016, 133(24): 2434-2446
- [37] Zhou J, Liu L, Wu P, et al. *Fusobacterium nucleatum* accelerates atherosclerosis via macrophage-driven aberrant proinflammatory response and lipid metabolism. *Front Microbiol*, 2022, 13: 798685
- [38] Jang JW, Capaldi E, Smith T, et al. Trimethylamine N-oxide: a meta-organismal axis linking the gut and fibrosis. *Mol Med*, 2024, 30(1): 128
- [39] Luo ZS, Yu XC, Wang C, et al. Trimethylamine N-oxide promotes oxidative stress and lipid accumulation in macrophage foam cells via the Nrf2/ABCA1 pathway. *J Physiol Biochem*, 2024, 80(1): 67-79
- [40] Tan X, Liu Y, Long J, et al. Trimethylamine N-oxide aggravates liver steatosis through modulation of bile acid metabolism and inhibition of farnesoid X receptor signaling in nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(17): e1900257
- [41] Zhang X, Li Y, Yang P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765
- [42] Liu H, Jia K, Ren Z, et al. PRMT5 critically mediates TMAO-induced inflammatory response in vascular smooth muscle cells. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 299
- [43] Saaoud F, Liu L, Xu K, et al. Aorta- and liver-generated TMAO enhances trained immunity for increased inflammation via ER stress/mitochondrial ROS/glycolysis pathways. *JCI Insight*, 2023, 8(1): e158183
- [44] Díez-Ricote L, Ruiz-Valderrey P, Micó V, et al. Trimethylamine n-Oxide (TMAO) modulates the expression of cardiovascular disease-related microRNAs and their targets. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11145
- [45] Witkowski M, Witkowski M, Friebe J, et al. Vascular

- endothelial tissue factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(10): 2367-2384
- [46] Canyelles M, Plaza M, Rotllan N, et al. TMAO and gut microbial-derived metabolites TML and γ BB are not associated with thrombotic risk in patients with venous thromboembolism. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1425
- [47] Liu J, Hefni ME, Witthöft CM, et al. Effects of whole brown bean and its isolated fiber fraction on plasma lipid profile, atherosclerosis, gut microbiota, and microbiota-dependent metabolites in *ApoE*^{-/-} mice. *Nutrients*, 2022, 14(5): 937
- [48] Wang F, Qian F, Zhang Q, et al. The reduced SCFA-producing gut microbes are involved in the inflammatory activation in Kawasaki disease. *Front Immunol*, 2023, 14: 1124118
- [49] Bian Z, Zhang Q, Qin Y, et al. Sodium butyrate inhibits oxidative stress and NF- κ B/NLRP3 activation in dextran sulfate sodium salt-induced colitis in mice with involvement of the Nrf2 signaling pathway and mitophagy. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(7): 2981-2996
- [50] Porbahaie M, Hummel A, Saouadogo H, et al. Short-chain fatty acids inhibit the activation of T lymphocytes and myeloid cells and induce innate immune tolerance. *Benef Microbes*, 2023, 14(4): 401-419
- [51] Fawad JA, Luzader DH, Hanson GF, et al. Histone deacetylase inhibition by gut microbe-generated short-chain fatty acids entrains intestinal epithelial circadian rhythms. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1377-1390
- [52] Wang Y, Xu Y, Yang M, et al. Butyrate mitigates TNF- α -induced attachment of monocytes to endothelial cells. *J Bioenerg Biomembr*, 2020, 52(4): 247-256
- [53] Wang L, Zhu Q, Lu A, et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens*, 2017, 35(9): 1899-1908
- [54] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 2016, 534(7606): 213-217
- [55] Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, et al. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev*, 2021, 101(2): 683-731
- [56] Wu Q, Sun L, Hu X, et al. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2021, 131(9): e142865
- [57] Biagioli M, Marchianò S, Di Giorgio C, et al. Activation of GPBAR1 attenuates vascular inflammation and atherosclerosis in a mouse model of NAFLD-related cardiovascular disease. *Biochem Pharmacol*, 2023, 218: 115900
- [58] Zhao C, Wu K, Hao H, et al. Gut microbiota-mediated secondary bile acid alleviates *Staphylococcus aureus*-induced mastitis through the TGR5-cAMP-PKA-NF- κ B/NLRP3 pathways in mice. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1): 8
- [59] Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity*, 2016, 45(4): 802-816
- [60] Ding H, Liu J, Chen Z, et al. Protocatechuic acid alleviates TMAO-aggravated atherosclerosis via mitigating inflammation, regulating lipid metabolism, and reshaping gut microbiota. *Food Funct*, 2024, 15(2): 881-893
- [61] Amin HP, Czank C, Raheem S, et al. Anthocyanins and their physiologically relevant metabolites alter the expression of IL-6 and VCAM-1 in CD40L and oxidized LDL challenged vascular endothelial cells. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(6): 1095-1106
- [62] Ge Y, Wei C, Wang W, et al. The resistant starch from sorghum regulates lipid metabolism in menopausal rats via equol. *J Food Biochem*, 2020, 44(8): e13295
- [63] Nemet I, Saha PP, Gupta N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors. *Cell*, 2020, 180(5): 862-877
- [64] Xu X, Lu W, Shi J, et al. The gut microbial metabolite phenylacetylglycine protects against cardiac injury caused by ischemia/reperfusion through activating β 2AR. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 697: 108720
- [65] Xue H, Chen X, Yu C, et al. Gut microbially produced indole-3-propionic acid inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res*, 2022, 131(5): 404-420
- [66] Lin H, Li J, Sun M, et al. Effects of hazelnut soluble dietary fiber on lipid-lowering and gut microbiota in high-fat-diet-fed rats. *Int J Biol Macromol*, 2024, 256: 128538
- [67] Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*, 2021, 184(16): 4137-4153
- [68] Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIO-PREV): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2022, 399 (10338): 1876-1885
- [69] Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD009825
- [70] Rinott E, Meir AY, Tsaban G, et al. The effects of the green-mediterranean diet on cardiometabolic health are linked to gut microbiome modifications: a randomized

- controlled trial. *Genome Med*, 2022, 14(1): 29
- [71] Yang J, Wei H, Zhou Y, et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 135-149.e2
- [72] Liu K, Song M, Huang X, et al. Western diet induces Gsdme-mediated epithelial pyroptosis through the DCA-S1PR2 pathway to disrupt the intestinal epithelial barrier. *Sci Bull*, 2024, 18: S2095-9273(24)00355-4
- [73] Li S, Zhuge A, Wang K, et al. Ketogenic diet aggravates colitis, impairs intestinal barrier and alters gut microbiota and metabolism in DSS-induced mice. *Food Funct*, 2021, 12(20): 10210-10225
- [74] Tian S, Chu Q, Ma S, et al. Dietary fiber and its potential role in obesity: a focus on modulating the gut microbiota. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(41): 14853-14869
- [75] Zhang X, Irajizad E, Hoffman KL, et al. Modulating a prebiotic food source influences inflammation and immune-regulating gut microbes and metabolites: insights from the BE GONE trial. *eBioMedicine*, 2023, 98: 104873
- [76] Qiu L, Tao X, Xiong H, et al. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4299-4309
- [77] Zhu Y, Yin C, Wang Y. Probiotic *enterococcus* faecium attenuated atherosclerosis by improving SCFAs associated with gut microbiota in apoE^{-/-} mice. *Bioengineering*, 2024, 11(10): 1033
- [78] 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. *Gut*, 2018, 67(2): 271-283
- [79] Khongrum J, Yingthongchai P, Boonyapranai K, et al. Safety and effects of *Lactobacillus paracasei* TISTR 2593 supplementation on improving cholesterol metabolism and atherosclerosis-related parameters in subjects with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*, 2023, 15(3): 661
- [80] Ziaei R, Shahshahan Z, Ghasemi-Tehrani H, et al. Effects of inulin-type fructans with different degrees of polymerization on inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol*, 2022, 97(3): 319-330
- [81] Kim ES, Yoon BH, Lee SM, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 103-114
- [82] Zhao Z, Ning J, Bao X, et al. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*, 2021, 9(1): 226
- [83] Smits LP, Kootte RS, Levin E, et al. Effect of vegan fecal microbiota transplantation on carnitine and choline-derived trimethylamine-N-oxide production and vascular inflammation in patients with metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(7): e008342
- [84] Rune I, Rolin B, Larsen C, et al. Modulating the gut microbiota improves glucose tolerance, lipoprotein profile and atherosclerotic plaque development in apoE-deficient mice. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146439
- [85] Kappel BA, De Angelis L, Puetz A, et al. Antibiotic-induced gut microbiota depletion exacerbates host hypercholesterolemia. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106570
- [86] Mahmud MR, Tamanna SK, Akter S, et al. Role of bacteriophages in shaping gut microbial community. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2390720
- [87] Zuppi M, Hendrickson HL, O'Sullivan JM, et al. Phages in the gut ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 822562
- [88] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595
- [89] Kahalehili HM, Newman NK, Pennington JM, et al. Dietary indole-3-carbinol activates AhR in the gut, alters Th17-microbe interactions, and exacerbates insulinitis in NOD mice. *Front Immunol*, 2021, 11: 606441
- [90] Martínez-del Campo A, Bodea S, Hamer HA, et al. Characterization and detection of a widely distributed gene cluster that predicts anaerobic choline utilization by human gut bacteria. *mBio*, 2015, 6(2): e00042-15
- [91] Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science*, 2000, 289(5483): 1352-1355
- [92] Zou ZP, Du Y, Fang TT, et al. Biomarker-responsive engineered probiotic diagnoses, records, and ameliorates inflammatory bowel disease in mice. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(2): 199-212.e5
- [93] El-Dakroury WA, Zewail MB, Asaad GF, et al. Fexofenadine-loaded chitosan coated solid lipid nanoparticles (SLNs): a potential oral therapy for ulcerative colitis. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 196: 114205
- [94] Shi Z, Li X, Chen J, et al. Enzyme-like biomimetic oral agent enabling modulating gut microbiota and restoring redox homeostasis to treat inflammatory bowel disease. *Bioactive Mater*, 2024, 35: 167-180
- [95] Chen Z, Han S, Zhou D, et al. Effects of oral exposure to titanium dioxide nanoparticles on gut microbiota and gut-associated metabolism *in vivo*. *Nanoscale*, 2019, 11(46): 22398-22412