

肠道菌群及其代谢产物在动脉粥样硬化发生发展中的作用

王艾云^{1,2)}, 王雨婷^{1,2)}, 蔡静^{1,2)}, 倪若妍^{1,2)}, 罗彩莹^{1,2)}, 喻卓³⁾, 陈鹏^{1,2)}

(1)昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室; 2)昆明医科大学现代生物医药产业学院, 云南昆明 650500; 3)昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南昆明 650032)

[摘要] 肠道菌群及其代谢产物对动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)等心血管疾病的发生和发展起到重要作用, 已经成为预防和治疗AS的重要影响因素。本文聚焦肠道微生态环境, 主要阐述氧化三甲胺(Trimethylamine Oxide, TMAO)、短链脂肪酸(Short-chain Fatty Acids, SCFA)、苯乙酰谷氨酰胺(Phenylacetylglutamine, PAG)、脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)和胆汁酸(Bile Acids, BA)等肠道菌群代谢产物与AS的关系, 探讨以调整肠道菌群及其代谢产物为出发点的AS治疗策略, 期望为AS的预防和治疗开辟新途径。

[关键词] 肠道菌群; 代谢产物; 动脉粥样硬化; 治疗

[中图分类号] R543 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)12-0160-07

The Role of Intestinal Flora and Its Metabolites in The Development of Atherosclerosis

WANG Aiyun^{1,2)}, WANG Yuting^{1,2)}, CAI Jing^{1,2)}, NI Ruoyan^{1,2)},

LUO Caiying^{1,2)}, YU Zhuo³⁾, CHEN Peng^{1,2)}

(1) School of Pharmaceutical Sciences and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University; 2) College of Modern Biomedical Industry, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 3) Dept. of Cardiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Intestinal flora and their metabolites play an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases such as atherosclerosis (AS), and have become an important target for the prevention and treatment of AS. In this paper, we focus on the intestinal microecological environment and focus on the relationship between intestinal flora metabolites such as trimethylamine oxide (TMAO), short-chain fatty acids (SCFA), phenylacetylglutamine (PAG), lipopolysaccharides (LPS), and bile acids (BA), and AS. At the same time, we also discuss the therapeutic strategies of AS that start from adjusting the intestinal flora and its metabolites, with the hope of opening up a new avenue of AS prevention and treatment. We hope to open up new avenues for the prevention and treatment of AS.

[Key words] Intestinal flora; Metabolites; Atherosclerosis; Treatment

1 引言

人类胃肠道中存在着 1 个高度密集的微生物

细胞群落, 这一群落被称为肠道菌群。肠道菌群能够通过直接或间接的途径调节机体的生理功能和病理变化, 在维护机体健康和揭示疾病机制方

[收稿日期] 2024-09-23

[基金项目] 国家自然科学基金(82360088); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(2201AY070001-001); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202101AY070001-020); 云南省老年疾病临床医学研究中心专项资金(202102AA310069)。

[作者简介] 王艾云(1999~), 女, 云南楚雄人, 在读硕士研究生, 主要从事老年病药理学的工作。王艾云, 王雨婷对本文有同等的贡献。

[通信作者] 陈鹏, E-mail: chenpeng@kmmu.edu.cn; 喻卓, E-mail: dr-yuzhuo@163.com

面具有重要的研究价值。肠道菌群以细菌、古细菌及真核生物为主要代表, 其中常见的分类包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门以及放线菌门^[1]。这些微生物种类构成肠道内复杂而多样的生态体系, 并通过与彼此或宿主建立共生和寄生关系, 维持自身营养, 影响宿主代谢^[2]。此外, 肠道菌群产生的代谢产物, 还可以经血液循环进入机体, 参与调节物质代谢以及免疫反应等, 从而影响机体功能。

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)所引起的冠心病、心肌梗死以及其它外周动脉疾病, 在全球范围内的发病率和死亡率正逐年上升, 对人类的生命健康及生活质量造成了重大威胁^[3]。AS 的发病机制十分复杂, 其发生与进展主要与脂质代谢紊乱、内皮细胞损伤及血小板聚集等多个方面有关, 并受到多种炎症因子调控。近年来研究发现, 肠道菌群及其代谢产物, 如氧化三甲胺(Trimethylamine Oxide, TMAO)、短链脂肪酸(Short-chain Fatty Acids, SCFA)、苯乙酰谷氨酰胺(Phenylacetylglutamine, PAG)、脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和胆汁酸(Bile Acid, BA)等, 能够通过多种机制直接或间接地调控 AS 的发生与发展。这些代谢产物在 AS 斑块的形成与稳定中扮演了重要角色, 因此已成为 AS 预防和治疗的关键靶点^[4]。这些发现不仅加深了我们对 AS 发病机制的理解, 也为开发 AS 新的治疗策略提供了潜在的方向。

2 肠道菌群对机体健康的影响

人体内存在复杂且动态变化的微生物群落, 这些微生物与宿主共同构建了 1 种互利共生的关系。特别地, 在人类肠道内包含了大约 1×10^{14} 种微生物, 构成了人体内最为庞大的微生物群落^[5]。如果将所有肠道微生物的基因编码信息汇总起来, 其基因组总量甚至能够超出人类自身基因组的规模达 1 个数量级之多^[6]。依据肠道菌群对于人体肠道生理活动的影响, 可以将其大致划分为 3 大类别: (1) 益生菌, 包括乳酸杆菌、双歧杆菌和链球菌等, 对人体健康发挥积极作用; (2) 有害菌, 如铜绿假单胞菌、产气荚膜梭菌、假单胞菌以及葡萄球菌等, 则可能对健康带来负面影响。(3) 中性菌, 又称条件性致病菌, 对人体肠道具有双重作用, 如大肠杆菌、大肠埃希菌、链球菌。在正常状态下, 中性菌对机体不具备致病性。然而,

当特定因素导致这些中性菌过度繁殖, 或是它们从肠道移位到身体其他部位时, 就可能对机体造成侵害, 进而引发相关疾病。这种现象强调了维持肠道微生态平衡的重要性, 以及在预防和治疗疾病过程中考虑微生物群落动态变化的必要性。

肠道菌群通过保持人体内部微生态的平衡来促进健康。在正常情况下, 肠道菌群协助人体吸收和利用营养物质, 并产生维生素 B 等微量元素, 以促进宿主的生长、代谢和发育过程。例如, 肠道菌群在发酵膳食纤维的过程中生成丁酸等短链脂肪酸, 这些产物能够通过肠道细胞进入三羧酸循环, 从而维持机体的正常能量代谢和营养平衡^[7]。其次, 肠道菌群能够合成多种神经化学物质, 这些物质可通过激活下丘脑-垂体轴参与神经信号传递, 进而调控机体的学习与记忆等关键生理功能。同时, 肠道菌群还能通过竞争肠道生态位并分泌细菌素, 有效抑制外来致病菌的生长与繁殖, 从而维持肠道微生物的稳态平衡。另外, 有研究人员发现肠道菌群代谢产生的物质能够通过脑-肠轴、肺-肠轴等影响免疫系统, 进而影响人体生理代谢和健康状态^[8]。此外, 研究显示, 当肠道菌群失去平衡, 即所谓的菌群失调时, 可能会促进动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、高血压和糖尿病等多种疾病的发展^[9]。这种菌群失衡不仅干扰了正常的消化和代谢过程, 还可能通过影响免疫反应、炎症状态及神经信号传导等多种途径, 对全身健康产生广泛的影响。因此, 保持肠道菌群的健康和平衡对于预防这些疾病具有重要意义。

3 肠道菌群与 AS 之间的关联

AS 的发病机制较为复杂, 主要原因可以归纳为表观遗传学变化、内皮细胞损伤、血小板聚集、各种炎症反应以及脂质代谢异常等。其中, 炎症反应在 AS 的发生与进展中扮演了关键性角色。研究指出, 肠道菌群及其代谢产物在触发和调节全身性炎症反应中发挥了重要作用, 并能够调节多种心血管疾病的风险因素。

研究表明, 肠道菌群的失衡会改变肠道的通透性, 从而导致肠道屏障的完整性受损, 引发全身性的炎症反应, 从而促进 AS 的发生和发展^[10]。肠道屏障的完整性可防止体循环中的病原体入侵, 从而防止免疫和炎性疾病。若肠道屏障功能减弱, 会使得细菌及其代谢产物更容易穿过肠壁进入血

液循环, 激发免疫系统的激活, 导致慢性低度炎症状态, 这种炎症环境被认为是促进 AS 病变进展的关键因素之一。紧密连接蛋白(如闭合蛋白、密封蛋白、连接黏附分子等)的表达减少会造成肠上皮细胞死亡和再生之间的失衡, 损害肠道上皮完整性。当上皮屏障的完整性遭到破坏时, 病原体相关的分子模式(Pathogen-associated Molecular Patterns, PAMPs)能够侵入体内, 引发免疫反应, 导致全身性和组织特异性炎症。多种 PAMPs 可以通过激活宿主的模式识别受体(Pattern Recognition Receptors, PRRs), 如 CpG 寡脱氧核苷酸、鞭毛蛋白和脂肽等, 来刺激炎症过程^[11]。因此, 保持肠道菌群的平衡状态, 保护肠道屏障的功能, 减轻炎症反应, 成为预防和治疗动脉粥样硬化的重要策略。

除了肠道屏障的完整性之外, 肠道菌群的相对丰度也是影响 AS 形成与发展的重要因素之一。尽管 AS 患者的肠道菌群多样性及总体丰度与健康个体相似, 但研究发现 AS 患者肠道菌群中某些细菌的相对丰度发生了显著变化。通过对 AS 患者与健康对照组的粪便样本进行宏基因组分析发现, AS 患者的肠道菌群中, 普氏杆菌属和拟杆菌属的丰度显著低于健康个体^[12]。此外, AS 患者的肠道元基因组分析表明, 优杆菌属的相对丰度仅为健康人群的约 35%, 而罗氏菌属的丰度则约为健康对照组的 48%, 2 者均明显低于健康对照组^[13]。同时, Toya 等人的研究发现, 晚期冠状动脉疾病患者的肠道中, 活泼瘤胃球菌的相对丰度显著高于对照组^[14]。这些研究结果表明, 特定肠道菌群的组成变化可能与 AS 的发生与发展密切相关, 为深入理解 AS 的病理机制提供了新的研究方向。此外, 值得注意的是, AS 患者肠道菌群中相对丰度显著变化的罗氏菌和普氏菌能够产生代谢物 BA, 这提示肠道菌群可能通过其代谢产物在 AS 的形成与进展中发挥重要作用。

4 肠道菌群代谢产物对 AS 的影响

近年来, 关于肠道微生态在 AS 及其相关心血管疾病发展中的作用, 已成为研究的热点领域。研究显示, 肠道菌群通过产生多种代谢产物, 例如 TMAO、SCFA、PAG、LPS 和 BA, 直接或间接地影响心血管系统的健康状态, 还可能通过调节炎症反应、脂质代谢等多种途径, 参与 AS 的病理过程。

4.1 氧化三甲胺(Trimethylamine Oxide, TMAO)

TMAO 是 1 种氧化胺, 它是微生物代谢过程中产生的三甲胺(Trimethylamine, TMA)的氧化产物。一些通常存在于红肉、蛋、奶制品等动物源性食物中的营养素, 例如, L-肉碱、胆碱和磷脂酰胆碱等物质可以通过肠道菌群的代谢作用转化为 TMA。随后, TMA 通过门静脉被吸收进入肝脏, 并在肝脏中经黄素单加氧酶 3(Flavin-containing Monooxygenase 3, FMO3)催化氧化, 转化为 TMAO。大量研究已经证实了 TMAO 与 AS 之间存在关联^[15]。作为 1 种依赖肠道菌群代谢产生的化合物, TMAO 通过多种机制促进 AS 的发生与进展, 包括抑制胆固醇的逆向转运、增加巨噬细胞内胆固醇的堆积、加速泡沫细胞的形成以及增强血小板的高反应性。

TMAO 能够直接影响蛋白质的结构, 通过稳定蛋白质的折叠状态, 发挥类似小分子蛋白质伴侣的作用^[16]。TMA-TMAO 代谢途径为肠道菌群与 AS 等心血管疾病之间的联系搭建了桥梁。已有研究表明, 血液中 TMAO 水平的提高能够独立预示重大心血管事件的风险增加^[17]。此外, TMAO 能增强巨噬细胞表面清道夫受体的活性, 增加白细胞分化抗原 36(Cluster of Differentiation, CD36)和清道夫受体 A1(Scavenger Receptor A1, SR-A1)的表达, 诱导巨噬细胞摄取更多氧化型低密度脂蛋白, 导致细胞内部脂质累积^[18]。一旦细胞内的胆固醇含量超过了细胞自身的代谢能力, 就会引发大量泡沫细胞的形成。这些泡沫细胞的聚集不仅促进了脂质条纹的出现, 最终还可能演变成脂质斑块, 从而加速 AS 的发展进程。同时, TMAO 还能作用于核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族热蛋白结构域 3(Nucleotide Binding Oligomerization Domain-like Receptor Family Hot Protein Domain 3, NLRP3)-转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)的 toll 样受体 4(Toll-like Receptor 4, TLR4)。Li 等人小鼠实验中发现, TMAO 能够通过激活 TLR4-NLRP3-TGF- β 通路, 显著增加活性氧的生成, 导致炎症因子和胶原蛋白水平显著升高, 从而引发严重的心脏纤维化和心功能障碍^[19]。此外, 研究还表明, TMAO 可以通过 PKC/NF- κ B/VCAM-1 信号通路, 促使血管内皮细胞功能受损^[20], 诱导 AS 发生。研究发现, 给小鼠喂食富含胆碱和 TMAO 的饮食, 加速了小鼠体内胆固醇代谢紊乱, 促进了 AS 的发展^[21], 说明 TMAO 主要通过抑制胆固醇的逆向转运和分解

代谢加速 AS 的发展进程。

4.2 短链脂肪酸(Short-chain Fatty Acids, SCFA)

乳酸杆菌和双歧杆菌等肠道厌氧菌可以将不易消化的膳食碳水化合物转化为单糖, 这个过程产生的主要代谢产物是 SCFA, SCFA 中 90% 是乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐^[22]。SCFA 不仅可以为肠道菌群和宿主肠道上皮细胞提供能量、参与调节肠道内酸碱平衡, 它还能够有效减少炎症反应, 调节机体的免疫功能, 同时对糖异生和胆固醇合成过程也发挥了重要的作用^[23]。

研究表明, 给予 ApoE^{-/-}小鼠含 1% 丁酸盐的饮食 10 周, 小鼠主动脉内动脉粥样硬化减少 50%, 巨噬细胞浸润减少, 胶原沉积增加, 纤维帽更加稳定。这些现象主要与巨噬细胞和内皮细胞内 CD36 减少、促炎性细胞因子减少和核因子 κ B(Nuclear Factor Kappa-B, NF- κ B)活化降低有关。除此之外, NADPH 氧化酶和诱导型一氧化氮合酶(Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)表达水平的下调所引起的氧化应激减少, 可能是导致巨噬细胞数量减少的主要原因之一^[24]。

4.3 苯乙酰谷氨酰胺(Phenylacetylglutamine, PAG)

苯丙氨酸是 1 种人体必需的氨基酸, 主要来源于富含蛋白质的食物, 如动物源性的瘦肉、鱼、虾、贝类、蛋类和乳制品, 以及植物源性的种子和坚果, 包括大豆和南瓜子等。这些食物是人体摄取苯丙氨酸的重要途径。摄入的苯丙氨酸大部分被小肠吸收, 其余被肠道菌群代谢生成苯丙酮酸, 最终形成苯乙酸。门静脉吸收苯乙酸到达肝脏, 与肝脏中的谷氨酰胺(Glutamine, Gln)或甘氨酸(Glycine, Gly)结合, 形成苯乙酰谷氨酰胺(Phenylacetylglutamine, PAGln)或苯乙酰甘氨酸(Phenylacetyl-glycine, PAGly)。临床研究表明, PAGln 水平升高与心血管疾病风险之间存在关联^[25]。

众所周知, 2 型糖尿病患者患心血管疾病的风险较高且预后较差, 但这一现象难以完全用传统危险因素或血糖水平的控制来解释。对此, Nemet 等^[26]通过非靶向代谢组学对 1162 名 2 型糖尿病患者进行研究, 在其血浆中检测到 PAG, 并发现其与心血管疾病密切相关。进一步机制研究表明, PAG 可能通过激活 G 蛋白偶联受体, 增强血小板活化与反应性, 从而促进血栓在血管内的形成。

4.4 脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)

LPS 是革兰氏阴性细菌外膜的关键组成成分,

由疏水性脂质 A 和亲水性多糖构成, 主要存在于人体的肠道和口腔中, 其中肠道微生物群是血液 LPS 的主要来源。LPS 的生物活性主要与脂质 A 相关, 它可以被免疫细胞识别, 引发免疫应答反应。此外, LPS 还可以被 TLR4 识别, 诱导炎症反应发生。大量的流行病学证据显示, 内毒素血症的血液中 LPS 处于高水平, 是 AS 的重要危险因素^[27]。LPS 被认为是连接内毒素血症与 AS 疾病的关键环节。高水平的 LPS 不仅能够引发全身性的炎症反应, 还能够通过激活多种炎症通路, 促进 AS 斑块的形成和发展, 从而增加心血管疾病的风险。

研究发现血清 LPS 水平与 AS 呈正相关, 与氧化应激指标如可溶性 NOX2 衍生肽(soluble Nox2-derived peptide, sNox2-dp)、血清过氧化氢(Hydrogen Peroxide, H₂O₂)直接相关, 结果提示外周动脉疾病(Peripheral Artery Disease, PAD)患者 LPS 升高与 AS 和氧化应激密切相关。免疫化学分析显示, 大肠杆菌 LPS 和 TLR4 仅存在于颈动脉斑块标本中, 而不存在于正常动脉标本中, 说明 LPS 可能通过与 TLR4 相互作用而引发炎症反应。LPS 与 LPS 结合蛋白和可溶性 CD14(Soluble CD14, SCD14)结合后, 通过 TLR-4 依赖的途径激活内皮细胞中的一系列与促炎因子相关的适配器蛋白和激酶, 促进与 AS 相关的炎症因子产生。在该研究中, 他们还发现 LPS 可以通过激活 TLR4 激活单核细胞, 并通过细胞内信号机制参与 NADPH 氧化酶 2(Nadph Oxidase 2, NOX2)的表达增加, 而 NOX2 是活性氧最重要的细胞生产者之一。继而产生下游效应, 导致氧化型 LDL 的形成, 证明 LPS 是 1 种在 AS 斑块部位促进氧化应激的分子, 可能导致斑块破裂^[28]。

4.5 胆汁酸(Bile Acid, BA)

BA 是胆汁的主要组成成分, 分为初级胆汁酸和次级胆汁酸两大类。初级胆汁酸由肝脏合成, 主要包括胆酸(Cholic Acid, CA)和鹅脱氧胆酸(Chenodeoxycholic Acid, CDCA), 通常以与牛磺酸或甘氨酸共轭的形式储存于胆囊中^[29]。在肠道中, 微生物酶能够将初级胆汁酸中的牛磺酸、甘氨酸等结合物解离, 并通过 7 α -去羟基作用转化为次级胆汁酸, 这一过程增加了胆汁酸的疏水性, 改变了其化学特性, 从而对机体的脂质代谢产生调节作用^[30]。

肝细胞内的 7 α -羟化酶(Cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)及 12 α -羟化酶(Sterol-12 α -

hydroxylase, CYP8B1)与BA的正常生理功能息息相关。当肝细胞受损时, CYP7A1与CYP8B1的活性相应降低, 合成的BA减少, 体内脂质以及脂溶性维生素的吸收和代谢也会受阻^[31]。此外, BA还能通过激活法尼醇X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)和G蛋白偶联受体5(Takeda G Protein-coupled Receptor 5, TGR5)对AS的进程产生重要影响。FXR的激活有助于调控脂质代谢, 减少AS斑块的形成, 同时还能抑制炎症反应, 从而阻碍AS的发展^[32]。另一方面, 研究表明, TGR5在抗AS中发挥重要作用。具体而言, 与牛磺酸和甘氨酸结合的BA能够通过激活细胞表面的TGR5受体, 抑制NF- κ B的转录活性, 从而减少促炎性细胞因子的产生。这一机制有效缓解了低密度脂蛋白受体敲除(LDL^{-/-})小鼠AS斑块中的炎症^[33]。斑块炎症的减轻与AS进程的抑制密切相关, 进一步表明TGR5可能成为1个潜在的治疗靶点。

5 基于肠道菌群及其代谢产物治疗动脉粥样硬化

5.1 个体化饮食干预延缓AS的发展进程

日常饮食是影响肠道菌群结构与功能的关键因素之一, 通过调整特定饮食成分可以干预AS的发生发展进程。Tindall等人最近的研究表明, 食用核桃中的脂肪酸合成酶(Fatty Acid Synthase, FAS)、生物活性化合物和纤维可以调节肠道菌群的丰度, 改善心血管危险因素^[34]。另外, 含有二吲哚基甲烷和吲哚-3-甲醇的十字花科植物可抑制黄单加氧酶活性, 降低血浆TMAO水平。因此, 我们可通过减少红肉、蛋、奶制品等食物的摄入, 日常饮食中多添加核桃、紫甘蓝和西兰花等食物来控制血浆TMAO水平^[35]。此外, 还可以多补充膳食纤维等可以降解为SCFA的食物, 增加SCFA水平, 延缓AS的发展进程。

5.2 应用粪便微生物群移植治疗AS

粪便微生物群移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)是治疗慢性病的1种有效方法, 它是指在健康供体中挑选目标微生物群落转移至患者体内。研究发现FMT对C1Q/TNF相关蛋白9基因敲除(C1Q/TNF-related Protein 9 Gene Knockout, Ctrp9-KO)小鼠和野生型(Wild Type, WT)小鼠的肠道微生物区系有明显影响, 所有移植小鼠均获得供体小鼠的肠道微生物区系, 比较移植前后CTR9-KO小鼠的颈动脉病理情况, 发现

FMT可以明显减少CTR9-KO小鼠的颈动脉动脉粥样硬化^[36]。因此, FMT在治疗AS方面潜力巨大。

5.3 使用益生菌移植预防AS

益生菌包括乳杆菌、大肠杆菌、双歧杆菌和布拉氏酵母等对人体有益的细菌和酵母。基于摄入菌株在粪便中的持久性, 益生菌能够短暂定植于肠道, 并通过直接或间接改变结肠环境来调节宿主的生理功能。首先, 益生菌可通过促进杯状细胞分泌黏蛋白及增强肠上皮紧密连接蛋白的表达, 提高胃肠道的屏障功能。其次, 一些益生菌能够生成细菌素、SCFA及其他抑制病原体生长的抗菌因子, 从而发挥抗菌作用。最后, 益生菌还可通过调节NF- κ B信号通路, 减少促炎因子的分泌, 并通过影响T细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞的表型与活性来调控免疫反应^[37]。因此, 使用益生菌移植可能成为预防AS进展的1个具有很大发展前景的有效选择。

5.4 合理使用抗生素抑制AS

抗生素的使用可能显著降低肠道微生物的多样性, 进而直接干扰宿主的代谢功能。运用血清代谢组学和盲肠16S rRNA靶向宏基因组测序在内的综合交叉组学方法对ApoE^{-/-}小鼠进行研究, 将口服抗生素与不同饮食结合在一起, 发现AS病变的形成与抗生素影响肠道微生物多样性和改变微生物代谢能力有关。抗生素可能通过减少肠道菌群中的拟杆菌和梭菌, 减少色氨酸, 引起脂质代谢异常, 扰乱宿主血清代谢组, 参与AS发展过程^[38]。抗生素对AS的发展具有不利影响, 限制抗生素的使用不仅对抗菌素耐药性很重要, 而且对维持肠道微生物区系的完整性以预防心脏代谢性疾病也很重要。但是, 也有研究表明, 可以应用抗生素和3, 3-二甲基-1-丁醇联合来治疗肠道菌群紊乱, 减少TMA转为TMAO, 从而抑制AS^[39]。

5.5 通过运动调节肠道菌群延缓AS进程

研究人员对肥胖和高血压大鼠进行中等强度运动干预, 并利用16S rRNA测序技术分析运动前后大鼠粪便中肠道菌群的组成变化。结果表明, 运动显著改变了肠道菌群的结构, 尤其是乳酸菌的水平显著提高。此外, 运动过程中的血管壁剪切力还可降低血清C反应蛋白的水平, 改善内皮细胞功能, 延缓AS进程^[40]。

6 总结与展望

随着对心血管疾病研究的不断推进, 关于动

脉粥样硬化发病机制的理解也日益加深。近来, 肠道菌群及其代谢产物与心血管疾病的关联成为了研究领域的焦点。研究表明, 肠道菌群的构成与功能, 在动脉粥样硬化的形成和发展中扮演了关键角色。然而, 肠道菌群及其代谢产物对动脉粥样硬化影响的具体机制仍不清楚, 需要进一步的研究以揭示。现阶段, 针对肠道菌群及其代谢产物的研究大多基于动物模型, 临床证据相对不足, 因此, 如何将现有的研究成果转向临床应用, 是亟待解决的重要挑战。我们期望通过解析肠道菌群及其代谢产物对动脉粥样硬化的影响机制, 从而为该疾病的预防和治疗开辟新途径。

[参考文献]

- [1] Zou Y, Song X, Liu N, et al. Intestinal flora: A potential new regulator of cardiovascular disease[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 753–772.
- [2] Anselmi G, Gagliardi L, Egidi G, et al. Gut microbiota and cardiovascular diseases: A critical review[J]. *Cardiol Rev*, 2021, 29(4): 195–204.
- [3] Libby P, Buring J E, Badimon L, et al. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56–63.
- [4] Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2982–2993.
- [5] Barreau F, Tisseyre C, M é nard S, et al. Titanium dioxide particles from the diet: involvement in the genesis of inflammatory bowel diseases and colorectal cancer[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2021, 18(1): 26–34.
- [6] Wang X, Hou L, Cui M, et al. The traditional Chinese medicine and non-small cell lung cancer: from a gut microbiome perspective[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13(1): 1151557–1151563.
- [7] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut–brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087–1092.
- [8] Zhao S, Khoo S, Ng SC, et al. Brain functional network and amino acid metabolism association in females with sub-clinical depression[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(6): 3321–3328.
- [9] Lou J, Cui S, Li J, et al. Causal relationship between the gut microbiome and basal cell carcinoma, melanoma skin cancer, ease of skin tanning: evidence from three two-sample mendelian randomisation studies[J]. *Front Immunol*, 2024, 15(3): 1279680–1279685.
- [10] Zhao HR, Xian QC, Zhang XM, et al. Jianpi Huayu prescription prevents atherosclerosis by improving inflammation and reshaping the intestinal microbiota in ApoE–/– mice[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(3): 2297–2319.
- [11] Deng B, Tao L, Wang Y. Natural products against inflammation and atherosclerosis: Targeting on gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13(2): 997056–997061.
- [12] Yan Q, Zhai W, Yang C, et al. The relationship among physical activity, intestinal flora, and cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Ther*, 2021, 2021(4): 3364418–3364423.
- [13] Li Y, Chen Y, Li Z, et al. Gut microbiome and atherosclerosis: A Mendelian randomization study[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(2): 41–47.
- [14] Toya T, Corban MT, Marrietta E, et al. Coronary artery disease is associated with an altered gut microbiome composition[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): 27147–27153.
- [15] Wang S, Zhang J, Wang Y, et al. NLRP3 inflammasome as a novel therapeutic target for heart failure[J]. *Anatol J Cardiol*, 2022, 26(1): 15–22.
- [16] Liu J, Zhang T, Wang Y, et al. Baicalin ameliorates neuropathology in repeated cerebral ischemia–reperfusion injury model mice by remodeling the gut microbiota[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3791–3806.
- [17] Al–Hadlaq SM, Balto HA, Hassan WM, et al. Biomarkers of non-communicable chronic disease: an update on contemporary methods[J]. *PeerJ*, 2022, 10(4): 12977–12983.
- [18] Oktaviono YH, Dyah Lamara A, Saputra PBT, et al. The roles of trimethylamine–N–oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: A literature review[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(6): 936–948.
- [19] Li X, Geng J, Zhao J, et al. Trimethylamine N–Oxide exacerbates cardiac fibrosis via activating the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Physiol*, 2019, 10(6): 866–872.
- [20] Wang Z, Liu C, Wei J, et al. Network and experimental pharmacology on mechanism of Yixintai regulates the TMAO/PKC/NF– κ B signaling pathway in treating heart

- failure[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18(2): 1415–1438.
- [21] Mutalub YB, Abdulwahab M, Mohammed A, et al. Gut microbiota modulation as a novel therapeutic strategy in cardiometabolic diseases[J]. *Foods*, 2022, 11(17): 2575–2583.
- [22] Cantu-Jungles TM, Rasmussen HE, Hamaker BR. Potential of prebiotic butyrogenic fibers in Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10(4): 663–672.
- [23] Yue M, Zhang L. Exploring the mechanistic interplay between gut microbiota and precocious puberty: A narrative review[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(2): 323–328.
- [24] Shen X, Li L, Sun Z, et al. Gut microbiota and atherosclerosis—focusing on the plaque stability[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(5): 668532–668543.
- [25] Hu X, Li H, Zhao X, et al. Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5778–5793.
- [26] Nemet I, Saha PP, Gupta N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 862–877.
- [27] Hua J, Jia X, Zhang L, et al. The characterization of two-component system PmrA/PmrB in *Cronobacter sakazakii*[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11(2): 903–911.
- [28] Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2018, 138(22): 2486–2498.
- [29] Meessen ECE, Sips FLP, Eggink HM, et al. Model-based data analysis of individual human postprandial plasma bile acid responses indicates a major role for the gallbladder and intestine[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(5): 14358–14364.
- [30] Reiman D, Layden BT, Dai Y. MiMeNet: Exploring microbiome-metabolome relationships using neural networks[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(5): 100–106
- [31] 陈嫚, 刘洪涛, 林相豪, 等. 基于肠道菌群及胆汁酸代谢探讨动脉粥样硬化的发病机制 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(05): 709–713.
- [32] Li Y, Hou H, Wang X, et al. Diammonium Glycyrrhizinate Ameliorates Obesity Through Modulation of Gut Microbiota-Conjugated BAs-FXR Signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(5): 796590–796576.
- [33] Ferrell JM, Chiang JYL. Understanding Bile Acid Signaling in Diabetes: From Pathophysiology to Therapeutic Targets[J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(3): 257–272.
- [34] Tindall AM, McLimans CJ, Petersen KS, et al. Walnuts and Vegetable Oils Containing Oleic Acid Differentially Affect the Gut Microbiota and Associations with Cardiovascular Risk Factors: Follow-up of a Randomized, Controlled, Feeding Trial in Adults at Risk for Cardiovascular Disease[J]. *J Nutr*, 2020, 150(4): 806–817.
- [35] Liang H, Yu A, Wang Z, et al. Atherosclerotic patients with diabetes mellitus may break through the threshold of healthy TMAO levels formed by long-term statins therapy[J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): 13657–13663.
- [36] Kim ES, Yoon BH, Lee SM, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 103–114.
- [37] Thomas J, Sachdeva M, Dhar S, et al. Delphi Consensus Statement on the Role of Probiotics in the Treatment of Atopic Dermatitis[J]. *Cureus*, 2024, 16(7): 64583–64587.
- [38] Kappel BA, De Angelis L, Heiser M, et al. Cross-omics analysis revealed gut microbiome-related metabolic pathways underlying atherosclerosis development after antibiotics treatment[J]. *Mol Metab*, 2020, 36(3): 100976–100982.
- [39] Li C, Zhu L, Dai Y, et al. Diet-Induced High Serum Levels of Trimethylamine-N-oxide Enhance the Cellular Inflammatory Response without Exacerbating Acute Intracerebral Hemorrhage Injury in Mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 45(2): 15747–15755.
- [40] Zhu Y, Shui X, Liang Z, et al. Gut microbiota metabolites as integral mediators in cardiovascular diseases (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(3): 936–948.