

本文引用: 翟佳诚, 王 婷, 刘富强, 等. 肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病发病影响的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(11): 995-1000. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.11.010.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-11-0995-06

· 文献综述 ·

肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病发病影响的研究进展

翟佳诚¹, 王 婷¹, 刘富强², 王军奎²

(1. 西安医学院, 陕西省西安市 710068; 2. 陕西省人民医院心血管内科, 陕西省西安市 710068)

[摘 要] 动脉粥样硬化导致的动脉狭窄是心血管疾病中最常见的病因, 除已知的危险因素外, 研究人员发现肠道菌群可以通过其代谢产物(短链脂肪酸、氧化三甲胺、吲哚酸盐)、胆汁酸的代谢以及炎症反应影响动脉粥样硬化的发生, 且相关证据已得到实验支持。文章通过对肠道菌群与动脉粥样硬化性心血管疾病之间的关系进行系统性回顾, 介绍肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病发病影响的微观机制, 以及近年来以肠道菌群为靶点对动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗进展。

[关键词] 肠道菌群; 动脉粥样硬化性心脏病; 代谢产物; 作用机制; 治疗方法

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of the effect of intestinal flora on the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease

ZHAI Jiacheng¹, WANG Ting¹, LIU Fuqiang², WANG Junkui²

(1. Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710068, China; 2. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China)

[ABSTRACT] Artery stenosis due to atherosclerosis is the most common cause of cardiovascular disease. In addition to known risk factors, researchers have found that intestinal flora can influence the pathogenesis of atherosclerosis through its metabolites (short-chain fatty acids, trimethylamine oxide, indoles), the metabolism of bile acids, and the inflammatory response, and the relevant evidence has been supported experimentally. This article presents a systematic review of the relationship between intestinal flora and atherosclerotic cardiovascular disease, the microscopic mechanisms by which intestinal flora affect the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease, and recent advances in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease using intestinal flora as a target.

[KEY WORDS] intestinal flora; atherosclerotic cardiovascular disease; metabolite; mechanism of action; treatment method

根据 2020 年世界卫生组织数据, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 每年导致 1 790 万人死亡, 占有死亡人数的 31%^[1], 是我国居民死亡率最高的疾病之一。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是 CVD 的主要发病基础, 导致动脉粥样硬化性心血管疾病。探讨 As 发生的机制, 对预防动脉粥样硬化性心血管疾病的发生、发展及相关治疗具有极大意义。As 主要表现为动脉壁上脂质的过度堆积,

脂质堆积过程不可逆转且会渐进性加重。因此, 临床用药物降低血脂水平是当前治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的主流方式, 但相关报道^[2]已经提出, 即使将人体血脂水平 (低密度脂蛋白胆固醇) 降至 700 mg/L 以下, CVD 剩余风险依然存在。探索动脉粥样硬化性心血管疾病未知的发生机制, 开发新型抗动脉粥样硬化性心血管疾病药物是当前研究的热点。现已有大量证据表明, 肠道菌群失调与

[收稿日期] 2023-03-15

[修回日期] 2023-05-04

[基金项目] 陕西省重点研发计划重点产业创新链 (2021ZDLSF02-03)

[作者简介] 翟佳诚, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事心血管疾病研究, E-mail: zhai1315935575@126.com。通信作者王军奎, 博士, 主任医师, 主要从事心血管疾病研究, E-mail: cardiowang@163.com。

动脉粥样硬化性心血管疾病及其危险因素(如高血压、高脂血症、糖尿病等)密切相关。因此,将肠道菌群作为新的研究与干预靶点,可能弥补动脉粥样硬化性心血管疾病治疗的空白。当肠道菌群失调时,可能会导致宿主炎症增加和新陈代谢改变^[3],心血管系统就是其主要受累系统之一。然而,肠道菌群与动脉粥样硬化性心血管疾病之间的关系尚未完全阐明。因此,本文就肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响机制及目前基于肠道菌群为靶点来治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展做一简单综述。

1 肠道菌群

肠道菌群是人体肠道内所有细菌构成的集合,维持着体内动态平衡,大致由六个群落组成,即厚壁菌、类杆菌、变形杆菌、放线菌、梭杆菌和鞭毛菌。人体为肠道菌群提供了适宜的环境和必需的营养物质,而肠道菌群可以促进肠道绒毛细胞更新,参与消化、吸收营养物质,双方互惠互利,形成共生体。然而,肠道菌群在物种及个体之间差异非常大,原因可能与先天性基因和后天环境因素(如生活方式、固有饮食习惯及抗生素的使用)有关。近年来,有研究证实^[4]动脉粥样硬化性心血管疾病患者的肠道菌群与正常人相比,差异性明显。Yu等^[5]发现在动脉粥样硬化性心血管疾病患者中存在明显的肠道菌群失调,使用16S rRNA基因的焦磷酸测序后在动脉粥样硬化性心血管疾病患者的As斑块中发现了与肠道菌群相同的细菌DNA。一项全基因组关联性研究^[6]发现,在动脉粥样硬化性心血管疾病患者肠道内肠杆菌科细菌和链球菌属的丰度高于健康对照组。Menni等^[7]对617名中年女性的粪便和血液样本进行分析,得出瘤胃球菌的水平越低,As水平越高。以上研究表明,肠道菌群与动脉粥样硬化性心血管疾病关系密切,尤其凸显于菌群的组成,但肠道菌群导致动脉粥样硬化性心血管疾病具体的作用机制和方式还有待进一步探索。

2 肠道菌群对动脉粥样硬化影响的机制

动脉粥样硬化性心血管疾病的主要病理改变是As,肠道菌群影响As主要通过三种方式:①肠道菌群失调导致炎症反应;②肠道菌群调节宿主胆汁酸代谢影响As;③肠道菌群的代谢产物可对As的发生起到有益[如短链脂肪酸(short chain fatty acid,

SCFA)]或有害[如氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、吡啶酸盐]的影响^[8](图1)。

2.1 炎症对动脉粥样硬化的影响

炎症是As的发病基础,并贯穿于As发病的全过程。其中内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞和淋巴细胞是As发病过程主要涉及的细胞种类。炎症先破坏内皮细胞,使其表达黏附分子,单核细胞和淋巴细胞随后会附着于黏附分子,诱导趋化因子的表达,吸引更多单核细胞和淋巴细胞迁移、聚集、沉积形成恶性循环。单核细胞在内皮下转化为巨噬细胞,巨噬细胞通过清道夫受体吞噬氧化或修饰的低密度脂蛋白,形成特征性泡沫细胞,进而导致As的发生。

肠道菌群失调会激活体内炎症发生,Brandsma等^[9]发现,将高脂饮食喂养的小鼠粪菌移植入正常小鼠体内,正常小鼠血浆中白细胞数量、促炎性血浆细胞因子增加,出现中性粒细胞积聚现象,说明炎性肠道菌群能够增强全身炎症反应,促进As的发生。研究人员^[10]在此基础上行基因测序后发现肠道大肠杆菌、幽门螺杆菌和普氏菌等参与As的发病。这些细菌均产生脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),而LPS能够入血直接诱发强炎症反应,因此肠道菌群源性LPS与As之间的关系是当前研究的热点。研究人员经体外实验证实,LPS能够直接诱导黏附分子和趋化因子的表达,促进As的发生。LPS还可直接与免疫细胞表面Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)结合抑制巨噬细胞抗炎介质ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、ATP结合盒转运体G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)表达。ABCA1和ABCG1是一种整合膜蛋白,促进胆固醇逆转运。

2.2 胆汁酸对动脉粥样硬化的影响

胆固醇代谢受阻是As发生的直接原因,胆固醇在体内淤积,必然伴随着胆汁酸(bile acid, BA)的合成减少。现在高盐、高脂饮食导致的As的发生机制,很大可能与BA代谢异常有关,使胆固醇无法以BA形式排出体外所致。因此,BA对脂质吸收和全身能量平衡至关重要。宿主肝脏合成的少量初级BA分泌到肠腔中,经肠道菌群修饰后产生大量的BA,再通过回肠的重吸收作用,使血液中维持大量的BA,余下经肠道排出体外。BA作为一种信号分子,能够激活核受体法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)^[11],FXR除了本身具有调节脂质代谢的能力,还能通过促进单核细胞、巨噬细胞和枯否细胞吞噬LPS,抑制炎症反应,发挥出抗As的效果。

BA 还能激活 TGR 受体,降低核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的转录活性,抑制促炎因子的产生,降低小鼠动脉粥样斑块内的炎症。因此 FXR 和 TGR5 的激活是防治 As 的有效策略。

肠道菌群不仅参与 BA 的合成,还通过 BA 相关信号通路参与 BA 代谢。Degirolamo 等^[12]用高脂饮食诱导的小鼠实验中发现,益生菌改善小鼠肠道菌群后,小鼠肠道厚壁菌门和放线菌属数量显著增加,拟杆菌属和变形杆菌属数量减少,且肠道中 FXR 表达下调,促进了粪便胆汁酸的排泄及肝脏中胆汁酸新合成的增加。因此,肠道菌群-胆汁酸代谢途径可能是导致 As 发生的重要靶点,目前应继续探索该途径影响 As 发生的机制及 BA 在 As 病变进展过程中的作用,未来调节肠道菌群的药物与胆汁酸制剂联用可能是 As 治疗的前景之一。

2.3 肠道菌群的代谢产物对动脉粥样硬化的影响

2.3.1 SCFA SCFA 主要包括丙酸、乙酸和丁酸,来自于肠道菌群无法消化的膳食纤维,在体内既可作为能量来源,还可作为信号分子调控相关通路的代谢反应。研究人员^[13]发现 SCFA 会在循环中被吸收入血,对心血管系统产生重要影响。Lazar 等^[14]最新研究发现,丁酸盐可抑制 NF- κ B 的易位,减少促炎因子和细胞黏附分子的表达,阻止泡沫细胞的形成。Zheng 等^[15]在小鼠实验中发现,膳食丁酸盐补充剂可以明显改善高脂血症小鼠体内甘油三酯水平,小鼠 As 斑块面积明显缩小。Chen 等^[16]在一项人群队列研究中还发现丁酸盐可以通过增强线粒体活性、改善能量代谢预防内毒素血症来减轻炎症,抑制 As 的发展。

2.3.2 TMAO 三甲胺 (trimethylamine, TMA) 是 TMAO 的前体物质,主要来源于我们日常食用的鱼,也可能来源于胆汁和肠道细胞碎片的细菌循环^[17],目前多数学者认为 TMAO 可以导致 As 的发作。TMA 从肠道吸收,然后在肝脏经含黄素单氧化酶 3 (flavin containing monooxygenase 3, FMO3) 氧化生成 TMAO,最后通过尿液、汗水和呼吸排出。TMAO 能够减少 BA 合成和转运,抑制胆固醇逆向运输,并减少肠道细胞对胆固醇的吸收,还能增强巨噬细胞对 LPS 的摄取^[18]。临床研究证实, TMAO 对 As 的血管内皮细胞激活、发展、血栓形成等都具有相关性^[19]。Gregory 等^[20]通过粪便移植将 TMAO 进行个体转移后发现, As 的风险可以同时传播。Chen 等^[21]采用颈动脉部分结扎诱发急性血流紊乱致 As 的小鼠模型,发现高 TMAO 和高胆碱饲料可显著增强血管内膜增生和斑块进展,增加巨噬细胞浸润和

炎性细胞因子分泌,促进 As 形成。TMAO 是当前研究最广泛、最典型的肠道菌群代谢产物,能够与多种 CVD 及其危险因素密切相关,除促进炎症反应、抑制胆固醇逆转运外, TMAO 还参与凝血酶和黏附分子的释放增强血小板黏附性,导致血栓形成^[22]。但近期,有学者^[23]强调 TMA,而不是 TMAO,才是损害心血管和肾脏系统的元凶。Maksymiuk 等^[24]在动物研究中发现 TMA 作为蛋白质结构的干扰因子,对心脏细胞具有细胞毒性,并且它似乎参与了心肾综合征,有利于血压升高、蛋白尿和糖尿。研究人员以 TMA/TMAO 为作用靶点,开发出许多新型抗 As 药物,但临床应用面相对较窄,对人体的安全性仍有待考量。

2.3.3 吲哚酸盐 色氨酸 (tryptophan, Trp) 是人体饮食中获取的必须氨基酸,具有抗炎作用。临床可以检测血清 Trp 水平预测急性心肌梗死住院患者的不良心血管事件^[25]。Trp 的抗炎作用还能应用于治疗层面,如乳杆菌产生的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 激动剂 (色氨酸代谢产物之一),能够显著降低小鼠结肠炎的严重程度^[10],在猪结肠炎模型中也报道了类似的作用^[26]。但是到达人体结肠的 Trp 被肠道菌群转化为吲哚,并被吸收入血在肝脏进一步氧化和硫化,形成吲哚硫酸盐,最后经肾脏代谢。吲哚酸盐具有氧化促进作用,损伤血管内皮细胞,影响 As 的发生。Yan 等^[27]证明了尿吲哚硫酸盐排泄量与心肌组织氧化应激标志物之间存在正向线性关系,表明其氧化应激作用可导致心脏损伤。因此,可以推测冠心病在慢性肾脏病患者中的高患病率是由于吲哚硫酸盐的代谢异常所导致的,以及服用广谱抗生素可减少尿液中吲哚硫酸盐的排泄,这可能也是冠心病发病机制中的一个重要因素。在体外实验中证实,经吲哚硫酸盐处理的心肌细胞中,活性氧的产生增加会引起 As 发生^[28]。吲哚硫酸盐还能激活促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),这些促炎细胞因子均能影响 As 的发生^[29]。

3 治疗

3.1 降低 TMA/TMAO 对动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗

粪菌移植技术 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是以口服胶囊形式将正常人肠道菌群移植到

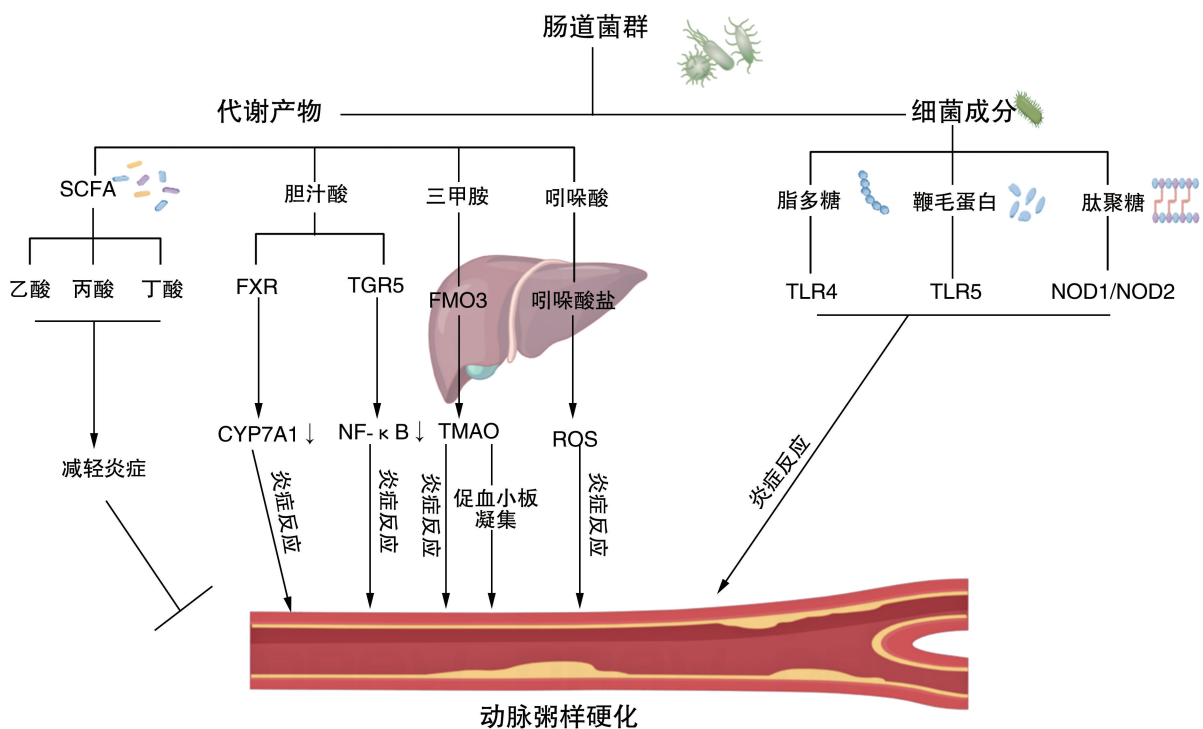


图 1. 肠道菌群对动脉粥样硬化影响的机制

Figure 1. The mechanism of intestinal flora on atherosclerosis

动脉粥样硬化性心血管疾病患者中,这种方法已经在小鼠实验中得到论证且疾病改善显著^[30]。Zhu 等^[31]通过 FMT 证实,肠道菌群移植后,患者血清 TMAO 明显下降,血栓形成风险降低。但当前 FMT 技术尚不成熟,盲目的移植会增加受试者新的肠道并发症。因此,若能做到有益菌种的提取将是更有效果的治疗方式。

益生元和益生菌疗法通过影响肠道菌群的组成,进而降低那些能够形成 TMA 的微生物。益生元疗法建议人体摄取为有益细菌提供生长优势的能量底物。这种疗法可为人体提供不具有裂解胆碱或肉碱的菌株,进而减少 TMA 的形成^[32]。炎球菌属和嗜甲烷菌属的细菌具有在肠道消耗 TMA 合成甲烷的功能,用这种细菌进行益生菌治疗有望成为一种新型抗 As 的方法。

理论上直接口服粘合剂从肠道去除 TMAO 或 TMA 可能效果更明显,但目前尚未发现能够直接去除的特定产品。另一种可能的治疗依赖于抗生素的使用,来消除产生 TMA 的肠道微生物。然而,长期使用抗生素会促进抗生素耐药菌株的出现,继而引发更为严重的后果,因此在制定治疗方案时需要综合考虑^[33]。

基因产物可以消除 TMA 的产生。研究已证实,可以通过胆碱生产编码 TMA 酶的细菌基因簇,这个

基因产物可作为药物靶点,消除 TMA 的产生。胆碱的无毒结构类似物 3,3-二甲基-1-丁醇可抑制胆碱、肉碱和巴豆甜菜碱(但不包括 γ -丁甜菜碱)向 TMA 转化,它还降低了高脂饮食小鼠血浆 TMAO 浓度,从而减轻 As^[34]。

米屈肼是心内科常用药物,近期发现该药物能够通过人体尿液排泄来降低 TMAO 的血浆浓度,它还可以降低肠道中产生的 TMAO^[35]。白藜芦醇是一种植物抗毒素,体外动物实验中发现,它能够抑制血浆 TMAO 浓度^[36]。

3.2 抗炎物质对动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗

在 As 早期阶段抗炎反应可以阻止该病变的进展。花生皮提取物中多酚类化合物(processed seed extraction, PSE)对 As 的抑制效果就是通过调节肠道菌群的抗炎作用实现的。Xu 等^[37]用高剂量 PSE 喂养小鼠后发现,小鼠血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)含量降低,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)含量明显升高,进一步研究后发现是由于 PSE 能够增加罗氏菌属、罗西亚、副拟杆菌和阿克曼氏菌的丰度,这些肠道细菌能够表现出良好的抗炎作用,降低促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的水平,提高抗炎

细胞因子 IL-10 的水平。通心络作为一种多靶点改善 As 的中药,其抗 As 的作用机制与 PSE 一样^[38]。

4 展 望

综上所述,肠道菌群与动脉粥样硬化性心血管疾病密切相关。肠道菌群通过炎症反应、BA 代谢及菌群代谢产物(SCFA、TMAO、吲哚酸盐)影响机体 As 的发生。研究人员相应地以肠道菌群为靶点,提出并开发出了多种针对动脉粥样硬化性心血管疾病的新治疗方式。尽管目前取得了极大进展,但前进中仍然面临许多挑战,有以下几点是仍需努力的方向:①肠道菌群与 As 之间的作用机制仍有待于深入发掘。②肠道菌群导致 As 的发生,这种结果是否为双向,目前尚不清楚。③不同类型的动脉粥样硬化性心血管疾病患者肠道菌群特征仍有待确定。④以肠道菌群为作用靶点的治疗方式,仍需要宏基因组学支持及有效性检验。目前我们对动脉粥样硬化性心血管疾病的了解仍处于初步探索阶段,因此文章综述了肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病发病影响的研究进展以增加人们对肠道菌群认识的加深,为临床干预提供新的思路和靶点。

[参考文献]

- [1] MARZULLO P, DI RENZO L, PUGLIESE G, et al. From obesity through gut microbiota to cardiovascular diseases: a dangerous journey[J]. *Int J Obes Suppl*, 2020, 10(1): 35-49.
- [2] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a Meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomized trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [3] WILSON A S, KOLLER K R, RAMABOLI M C, et al. Diet and the human gut microbiome: an international review [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3): 723-740.
- [4] BARAGETTI A, SEVERGNINI M, OLMASTRONI E, et al. Gut microbiota functional dysbiosis relates to individual diet in subclinical carotid atherosclerosis [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 304.
- [5] YU H, LI L, DENG Y, et al. The relationship between the number of stenotic coronary arteries and the gut microbiome in coronary heart disease patients[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 903828.
- [6] JIE Z Y, XIA H H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845.
- [7] MENNI C, LIN C, CECELJA M, et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(25): 2390-2397.
- [8] 于佳琪, 齐桂红, 郭 鹏, 等. 肠道菌群对动脉粥样硬化发病的影响及机制[J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(4): 256-260, 282.
- [9] YU J Q, QI G H, GUO P, et al. Effect of intestinal flora on the pathogenesis of atherosclerosis and its mechanism [J]. *J Int Pharm Res*, 2019, 46(4): 256-260, 282.
- [10] 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.
- [11] SU X M, GAO Y H, YANG R C. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis [J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2296.
- [12] 李 森, 贾子衡, 魏雪睿, 等. 胆汁酸的代谢稳态调控作用综述[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(8): 1126-1130.
- [13] LI S, JIA Z H, WEI X R. Role of bile acid on maintaining metabolic homeostasis [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ Med-Sci*, 2020, 40(8): 1126-1130.
- [14] DEGIROLAMO C, RAINALDI S, BOVENGA F, et al. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(1): 12-18.
- [15] CHEN X F, CHEN X Q, TANG X Q. Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(6): 657-676.
- [16] LAZAR V, DITU L M, PIRCALABIORU G G, et al. Gut microbiota, host organism, and diet triologue in diabetes and obesity [J]. *Front Nutr*, 2019, 6: 21.
- [17] ZHENG M X, YANG X Y, WU Q Y, et al. Butyrate attenuates hepatic steatosis induced by a high-fat and fiber-deficient diet via the hepatic GPR41/43-CaMKII/HDAC1-CREB pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(1): e2200597.
- [18] CHEN Z L, RADJABZADEH D, CHEN L M, et al. Association of insulin resistance and type 2 diabetes with gut microbial diversity: a microbiome-wide analysis from population studies [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(7): e2118811.
- [19] JIANG S, SHUI Y, CUI Y, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102115.
- [20] CAO H, ZHU Y, HU G, et al. Gut microbiome and metabolites, the future direction of diagnosis and treatment of atherosclerosis? [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106586.
- [21] HOSEINI-TAVASSOL Z, HASANI-RANJBAR S. Targeting TMAO and its metabolic pathway for cardiovascular diseases treatment [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021,

- 20(1): 1095-1097.
- [20] 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.
- [21] CHEN C Y, LEU H B, WANG S C, et al. Inhibition of trimethylamine N-oxide attenuates neointimal formation through reduction of inflammasome and oxidative stress in a mouse model of carotid artery ligation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(1/3): 215-233.
- [22] PENG J, XIAO X, HU M, et al. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease[J]. *Life Sci*, 2018, 214: 153-157.
- [23] QUERIO G, ANTONIOTTI S, GEDDO F, et al. Modulation of endothelial function by TMAO, a gut microbiota-derived metabolite[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5806.
- [24] MAKSYMIAK K M, SZUDZIK M, GAWRYŚ-KOPCZYŃSKA M, et al. Trimethylamine, a gut bacteria metabolite and air pollutant, increases blood pressure and markers of kidney damage including proteinuria and KIM-1 in rats[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 470.
- [25] MELHEM N J, TALEB S. Tryptophan: from diet to cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9904.
- [26] MICHAEL H, SRIVASTAVA V, DEBLAIS L, et al. The combined escherichia coli nissle 1917 and tryptophan treatment modulates immune and metabolome responses to human rotavirus infection in a human infant fecal microbiota-transplanted malnourished gnotobiotic pig model[J]. *mSphere*, 2022, 7(5): e0027022.
- [27] YAN F, FENG Y, CHEN J, et al. Klotho downregulation contributes to myocardial damage of cardiorenal syndrome in sepsis[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1035-1043.
- [28] IACOBINI C, VITALE M, HAXHI J, et al. Mutual regulation between redox and hypoxia-inducible factors in cardiovascular and renal complications of diabetes[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2183.
- [29] 杨启娟, 苏晓灵. 炎症因子与急性心肌梗死的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(7): 639-644.
- YANG Q J, SU X L. Research progress on inflammatory factor and acute myocardial infarction [J]. *Chin J Atheroscler*, 2023, 31(7): 639-644.
- [30] KIM E S, YOON B H, LEE S M, 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.
- [31] ZHU W F, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [32] WANG X, YANG J, QIU X, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics in the treatment of pre-diabetes: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 645035.
- [33] YOSHIFUJI A, WAKINO S, IRIE J, et al. Oral adsorbent AST-120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(5): 1069-1078.
- [34] LIU C, LI Z, SONG Z, et al. Choline and butyrate beneficially modulate the gut microbiome without affecting atherosclerosis in APOE*3-Leiden. CETP mice[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 362: 47-55.
- [35] KUKA J, LIEPINSH E, MAKRECKA-KUKA M, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation[J]. *Life Sci*, 2014, 117(2): 84-92.
- [36] ZHENG Y, SHI Y, YANG X, et al. Effects of resveratrol on lipid metabolism in liver of red tilapia oreochromis niloticus[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2022, 261: 109408.
- [37] XU M, LV C, WANG H, et al. Peanut skin extract ameliorates high-fat diet-induced atherosclerosis by regulating lipid metabolism, inflammation reaction, and gut microbiota in ApoE^{-/-} mice[J]. *Food Res Int*, 2022, 154: 111014.
- [38] QI Y, LIU W, YAN X, et al. Tongxinluo may alleviate inflammation and improve the stability of atherosclerotic plaques by changing the intestinal flora[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 805266.
- (此文编辑 许雪梅)