

短链脂肪酸与动脉粥样硬化关系的研究进展*

王一华^{1,2} 蒋玉娇^{1,2} 门冰欣^{1,2} 胡娜娜^{1,2} 张亚苹^{1,2} 张锦^{1,2}

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)所导致的心脑血管疾病是一类严重危害人类健康的疾病。近年来研究发现,肠道菌群代谢物短链脂肪酸(SCFAs)通过抑制泡沫细胞活性、调节免疫细胞和炎症、抑制氧化应激在 AS 发病机制中起到重要作用。SCFAs 对 AS 的具体影响及作用机制已得到越来越多的关注。本文就 SCFAs 的一般特性、SCFAs 在 AS 发展中的作用、通过干预 SCFAs 防治 AS 的最新研究进展作一综述。

[关键词] 动脉粥样硬化;短链脂肪酸;肠道菌群

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.08.014

[中图分类号] R543 **[文献标志码]** A

Research progress on the relationship between short-chain fatty acids and atherosclerosis

WANG Yihua^{1,2} JIANG Yujiao^{1,2} MEN Bingxin^{1,2} HU Nana^{1,2}
ZHANG Yaping^{1,2} ZHANG Jin^{1,2}

(¹The First Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China;

²Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province)

Corresponding author: ZHANG Jin, E-mail: chzhangjin@163.com

Abstract Ardio-cerebrovascular diseases caused by atherosclerosis(AS) are a class of diseases that seriously harm human health. Recent studies have found that intestinal flora metabolites short-chain fatty acids(SCFAs) play an important role in the pathogenesis of AS by inhibiting foam cell activity, regulating immune cells and inflammation, and inhibiting oxidative stress. More and more attention has been paid to the specific effects and mechanisms of SCFAs on AS. In this paper, the general characteristics of SCFAs, the role of SCFAs in the development of AS, and the latest research progress on the prevention and treatment of AS through SCFAs intervention are reviewed.

Key words atherosclerosis; short-chain fatty acids; intestinal flora

在过去的几十年中,流行病学证据记录了冠状动脉疾病(coronary artery disease,CAD)的危险因素,对 CAD 的理解、预防和治疗取得了长足进展,然而,CAD 仍然是全球死亡的头号原因,严重危害人类健康。除了这些既定因素之外,心血管疾病的剩余风险促使人们寻求降低风险及治疗的新方案。动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一种慢性炎症状态,是引起 CAD 的主要病理基础^[1]。肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)与 CAD 的关系日益受到关注,研究表明 SCFAs 与 CAD 状态及其风险因素相关,其不仅可

增加甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的循环水平,还可以通过减少促炎细胞因子的产生而影响中性粒细胞的趋化和活力,以及抑制单核细胞流入和泡沫细胞形成,从而延缓 AS 的发生发展^[2-3]。SCFAs 还可通过激活 G 蛋白偶联受体以及抑制组蛋白去乙酰化酶来调节丝裂原活化蛋白激酶和核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)信号通路而发挥抗炎作用^[4],本文就 SCFAs 与 AS 关系的研究进展进行概述。

1 SCFAs 概述

1.1 SCFAs 来源

SCFAs 是链长范围为 1~6 个碳原子的脂肪酸,由盲肠和结肠中的特定肠道微生物组产生。主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,占总含量的

* 基金项目:甘肃省科技计划项目(No:22JR11RA018)

¹ 兰州大学第一临床医学院(兰州,730000)

² 兰州大学第一医院心内科 甘肃省心血管病重点实验室
通信作者:张锦,E-mail:chzhangjin@163.com

95%,在肠腔中的摩尔比约为 3 : 1 : 1^[5]。

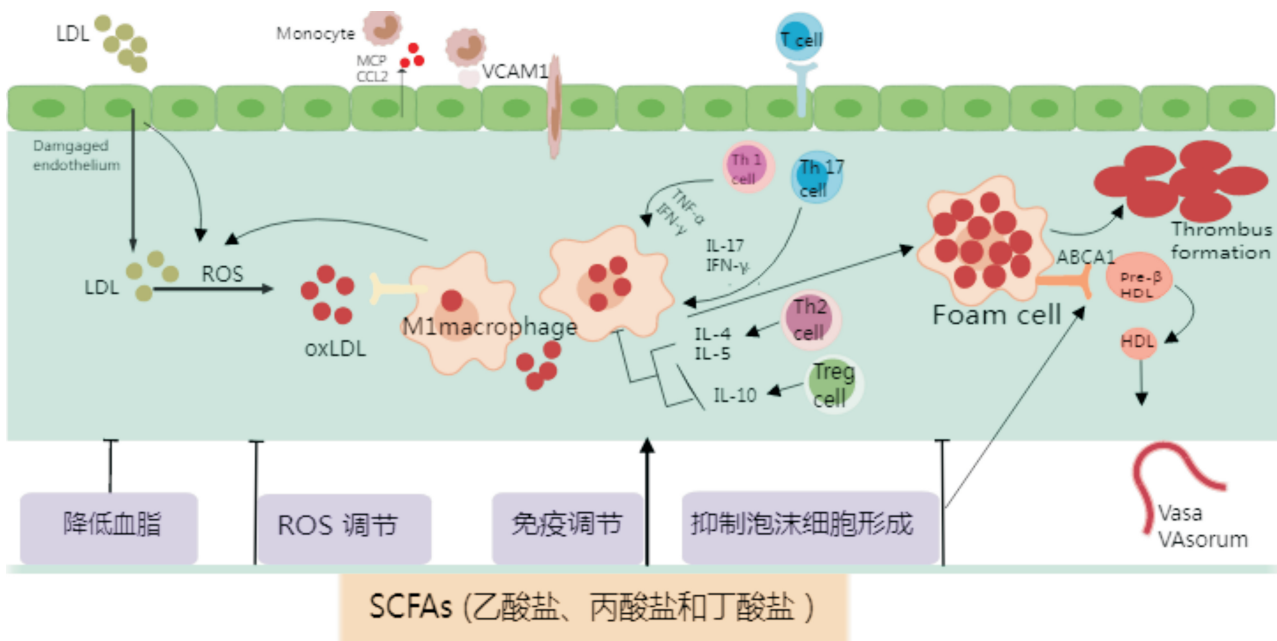
1.2 SCFAs 的合成与分布

大量肠道细菌通过乙酰辅酶 A 或 Wood-Ljungdahl 途径将丙酮酸代谢为合成乙酸^[6]。丙酸盐由磷酸烯醇丙酮酸盐通过琥珀酸盐途径或丙烯酸途径形成。丁酸也可以通过谷氨酸和赖氨酸途径从蛋白质中产生。SCFAs 可通过单羧酸转运蛋白 1(monocarboxylate transporter 1, MCT-1)或钠偶联单 α 羧酸转运蛋白 1 被上皮细胞吸收^[7]。MCT-1 在小肠和结肠中的分布最多,并且大多数丁酸盐被 MCT-1 吸收并在结肠上皮细胞的顶膜和基底外侧膜处表达,少数未解离的 SCFAs 通过被动扩散从结肠吸收^[8]。SCFAs 在肠道的吸收是有效且迅速的,其水平在盲肠和结肠近端最高,浓度在 10~100 mmol/kg,作为结肠上皮细胞的能量来源或信号分子以维持肠黏膜屏障完整性^[9]。大多数 SCFAs 在肠道吸收,未被肠道吸收的 SCFAs 则

通过门静脉被肝脏等外周组织吸收代谢。

2 SCFAs 在 AS 发展中的作用

AS 的潜在病理生理机制是内皮细胞功能障碍、脂质沉积、炎症反应和氧化应激损伤。SCFAs 已被证明在调节 AS 病理过程中至关重要。AS 的发生始于血液白细胞粘附于活化的内皮细胞单层。活化的内皮细胞表达白细胞黏附分子,如捕获血液单核细胞的血管细胞黏附分子-1(VCAM1)。被捕获的单核细胞成熟为巨噬细胞,摄取氧化低密度脂蛋白(oxLDL),促进泡沫细胞形成并最终产生斑块病变。此外,T 细胞还可分化成各种亚群并发挥重要的调节作用。其中,Th1 和 Th 17 细胞通过产生促炎细胞因子干扰素-γ(IFN-γ)和激活巨噬细胞而致 AS,而对 oxLDL 特异的调节性 T 细胞通过产生 IL-10 和 TGF-β 抑制病变的形成和进展。见图 1。



ABCA 1:ATP 结合盒 A1;CCL 2:趋化因子配体 2;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;MCP:趋化蛋白-1;TNFα:肿瘤坏死因子 α;Th:T 辅助细胞;Treg:调节 T 细胞;Foam cell:泡沫细胞;Thrombus formation:血栓形成。

图 1 SCFAs 在 AS 中的作用机制图

Figure 1 Diagram of the mechanism of action of SCFAs in AS

2.1 降血脂活性和抑制泡沫细胞形成

血脂异常水平与人群中 AS 及其并发症的风险相关。在高脂血症的环境中,脂质可被加工成氧化产物和蛋白质的混合物 oxLDL,产生泡沫细胞刺激 AS 的发生发展。研究发现,SCFAs 的主要成分丁酸盐可以通过调节 mRNA 相关转运蛋白的表达而抑制肠道胆固醇吸收,显著改善载脂蛋白 E 缺陷(ApoE^{-/-})小鼠饮食诱导的 AS^[10]。研究还发现,

丁酸盐预处理可通过降低 oxLDL 的吸收,减少斑块中泡沫细胞的形成和沉积,使小鼠主动脉弓 AS 面积减少 50%^[11]。

以巨噬细胞中 oxLDL 积累为特征的泡沫细胞是早期 AS 的一个标志,其可与清道夫受体如 CD36 结合^[12]。ATP 结合盒 A1 可通过抑制巨噬细胞转化而延缓 AS 进展^[13](图 1)。先前还有研究表明补充丁酸盐可降低 oxLDL 刺激的 ApoE^{-/-}

小鼠腹腔巨噬细胞中 CD36 的表达^[14]。丁酸盐还可通过激活 Sp1/ABCA 1 通路的表达而加速胆固醇流出,促进了胆固醇在肝脏巨噬细胞中的再利用和 ApoE^{-/-}小鼠中的最终消除。除此之外,还有研究从基因的角度对 SCFAs 和 AS 进行了研究,如丁酸盐可通过抑制膳食肥胖小鼠中的 HDAC3 诱导成纤维细胞生长因子 21 的转录,从而促进肝脏中甘油三酯的清除而起到抗 AS 的作用^[15-16]。

2.2 抑制炎症反应,保护血管内皮

AS 与慢性血管炎症密切相关,炎性细胞因子的过度产生和黏附分子的表达是 AS 发生发展的重要环节。SCFAs 通过调节全身炎症反应以减缓 AS 的作用已得到证实。血管内皮中的炎性信号传导刺激各种效应蛋白的合成,包括内皮-白细胞黏附分子-1、VCAM-1 和趋化因子,如 IL-8 和趋化蛋白-1,其促进单核细胞募集到受损的内皮细胞处。因此,减少炎症因子的产生是预防 AS 发展的重要步骤(图 1)。

研究报道 SCFAs 通过激活 GPR41 和 GPR43 而抑制促炎细胞因子的产生,丁酸盐可通过减弱炎症因子而保护血管内皮,从而发挥抗 AS 的作用^[17]。体外实验证实,丁酸盐可以降低内皮细胞中 VCAM-1 和趋化因子配体 2 的产生而延缓 AS 的进展^[11]。类似地,研究还发现 SCFAs 通过抑制 IL-6 和 IL-8 的产生以及降低 VCAM-1 的表达和细胞粘附而影响脂多糖或 TNF α 诱导的内皮活化^[14]。此外,丁酸盐可抑制 oxLDL 刺激的内皮细胞 MCP 1/CCL 2 的释放,从而抑制单核细胞向损伤区的迁移(图 1)。

单核细胞在不同细胞因子的诱导下分化为巨噬细胞,巨噬细胞转化为泡沫细胞并分泌大量促炎因子而促进 AS 的发生发展。巨噬细胞在不同细胞因子的诱导下分化为 M1 和 M2 巨噬细胞。M1 巨噬细胞摄取脂质后,通过核因子 κ B 途径释放 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等促炎细胞因子,最终刺激泡沫细胞产生。相反,M2 分泌的抗炎细胞因子(IL-10)和生长因子(TGF- β)抑制 AS 的进展^[18]。业已证明丁酸盐和丙酸盐可能通过过氧化物酶体增殖物激活受体- α 反式激活介导的 NF- κ B 抑制来挽救炎症条件下的载脂蛋白 A-I 转录而起到抗炎的作用^[19]。此外,SCFAs 已被证明可以降低斑块中 VCAM-1 的表达和随后的细胞粘附来影响内皮活化,其内在机制也与 NF- κ B 通路的抑制有关^[14]。有报道丁酸盐可以抑制无菌 ApoE^{-/-}小鼠模型中主动脉根部 TNF- α 和 VCAM 1 的相对 mRNA 水平来减少主动脉炎症而延缓 AS 病变进展,该研究还发现,丁酸盐的肠道给药可减少内毒素血症和 AS

的发展,并表明旨在增加丁酸盐产生菌的干预措施可提供对 AS 的保护^[20]。除此之外,SCFAs 还可通过干扰 p38、MAPK、ERK1/2 等关键信号蛋白和 NF- κ B 信号传导而抑制全身炎症反应而发挥抗 AS 作用^[21]。

2.3 调节免疫细胞

丁酸盐和丙酸盐已被证明可刺激 Treg 细胞的胸腺外生成^[22],尽管发现 SCFAs 可诱导 Treg 细胞的分化,但有研究发现补充丁酸盐并不会影响 AS 模型中脾脏或主动脉旁淋巴结样品中 CD4⁺ T 细胞和 Treg 细胞的水平^[20]。此外,成熟 B 细胞之一的 B2 细胞是 Th2 细胞依赖性的,可通过产生针对其同源抗原(例如 oxLDL)的特异性 IgG 抗体来促进 AS。抗 oxLDL 抗体是触发巨噬细胞活化的炎症信号^[23],就 SCFAs 对其的影响而言,先前的证据表明丁酸盐能够降低抗 oxLDL 抗体的含量并减轻炎症反应^[24]。研究揭示了一种新的免疫介导途径,将丙酸盐与肠道转运蛋白 Npc1 L1 (Niemann-Pick C1-like 1) 表达和胆固醇稳态联系起来,发现调节肠道免疫系统是控制血脂异常的潜在治疗靶点,这可能是预防 AS 性心血管疾病的一种有前景的策略^[25]。

2.4 抑制氧化应激

氧化应激的主要标志物是超氧根离子和硝基酪氨酸,其局部和全身水平与 CAD 发生发展及并发症的产生呈正相关^[26]。NADPH 氧化酶是参与 ROS 产生的主要酶之一。研究证明氧化应激的减少与 NADPH 氧化酶的产量减少有关^[24]。在体外研究中,丁酸盐可以减少 ROS 的产生。丁酸预处理的内皮细胞和腹腔巨噬细胞产生较低的 oxLDL 及超氧化物。丁酸盐口服给药可通过减少硝基酪氨酸而对斑块形成产生积极影响,并诱导 ApoE^{-/-}小鼠病变部位 NO 合酶的形成^[24]。还有研究表明,丁酸盐对 NLRP3 炎症小体的抑制作用归因于脂筏氧化还原信号平台的阻断,丁酸盐可显著减少由 7-酮胆固醇或胆固醇晶体诱导的 NLRP3 炎症小体的形成和活化而预防 AS^[27]。总之,SCFAs 在 AS 进展中的抗炎、抗氧化和脂质调节中至关重要。SCFAs 是一种具有良好抗 AS 作用的有益微生物制剂,是治疗 AS 的潜在靶点。

3 通过干预 SCFAs 防治 AS 的策略

3.1 调整饮食结构

研究表明富含纤维的饮食与 CAD 风险呈负相关。喂食高纤维饮食或补充乙酸盐的小鼠存在较高水平的产乙酸盐细菌,可以预防高血压和心力衰竭的发生发展^[28]。此外,地中海饮食的特点是大量的水果、蔬菜、谷物以及少量的肉,其有助于提高

SCFAs 水平或 SCFAs 产生细菌,从而可以调节 CAD 发病机制。一项研究表明,习惯性地遵循地中海饮食可以显著增加粪便 SCFAs 的水平^[29]。还有研究发现,受试者对地中海饮食的依从性与肠道总 SCFAs 呈正相关,在 3 个月的低热量地中海饮食后,SCFAs 含量增加 10%,并且炎症细胞因子(如 VEGF、MCP-1、IL-17 和 IL-12)含量减少,可以降低心血管风险^[30]。综上所述,高纤维饮食是降低心血管疾病风险的一种有希望的干预措施,其内在机制可能与 SCFAs 水平有关。

3.2 药物干预

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线药物。除了降糖和胰岛素增敏作用外,二甲双胍可以通过增加 SCFAs 产生而改善 AS 发生发展。有研究表明,在 2 型糖尿病患者中,口服二甲双胍增加了 SCFAs 产生菌属的相对丰度^[31]。有研究探讨了二甲双胍对肠道微生物群和血清 SCFAs 的长期影响,结果发现二甲双胍改变了肠道微生物群组成,增加了 SCFAs 含量^[32]。在治疗方面,有研究表明,二甲双胍干预可以通过上调微生物来源的 SCFAs,包括乙酸、丙酸、丁酸和戊酸的含量,恢复肠道生态失调而改善 ApoE^{-/-} 小鼠 AS 的进展^[33]。最新的研究表明,益生菌与二甲双胍联合给药对 2 型糖尿病患者的降糖起到协同作用,这可能与调节肠道微生物组及 SCFAs 代谢相关^[34]。除此之外,近年来许多研究证明中药成分可通过与微生物代谢产物相互作用,影响肠道菌群 SCFAs 水平,在 AS 发展中逐渐发挥重要作用。如:羟基藏红花 A 可促进 SCFAs 产生菌以及乙酸、丙酸和丁酸的含量的增加,从而改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐量^[35]。黄芩苷可能通过上调 SCFAs 的产生,维持肠道完整性,减轻全身炎症反应^[36]。灵芝乙醇提取物和泻心汤具有降低血清甘油三酯、胆固醇和 LDL-C 水平的潜力^[37-38]。因此,部分中药可能具有代谢、炎症和肠道屏障调节作用,进一步探讨其与 SCFAs 之间的作用机制对 AS 的防治具有重要意义。

3.3 益生菌和益生元调节肠道菌群

研究发现益生菌和益生元可能通过调节 SCFAs 水平而对心血管疾病进行潜在的治疗干预。在一项动物研究中发现,益生元的缺乏可以减少产生乙酸盐的微生物组,导致小鼠的一系列病理改变^[39]。此外,由乳酸杆菌属和双歧杆菌属产生的多种益生菌和消化酶可通过增加丁酸水平而降低小鼠模型中的 LDL 水平^[40]。在另一项研究中,在小鼠中施用 14 种益生菌产生抗糖尿病作用,这与丙酸盐、丁酸盐和 SCFAs 产生菌属的增加有关。益生菌的使用还有效地改善了肠屏障功能、胰岛素

抵抗^[41]。在一项人体临床试验中,补充益生元可增加血浆丙酸盐水平,改善冠心病患者的血管内皮功能并减少全身炎症^[42]。总之,这些研究阐明了基于微生物组和 SCFAs 的个体化治疗方案可能是有效的,需要进一步研究益生菌和益生元治疗心血管疾病的潜在机制和不良反应。

3.4 粪便微生物群移植

粪便微生物群移植也可以改变肠道微生物组成,从而增加 SCFAs 的含量。在一项研究中,移植了促炎肠道菌群的小鼠在经过高胆固醇饲料喂养 13 周后,与对照组相比,其血浆中促炎细胞因子水平升高,盲肠中乙酸盐、丙酸盐及丁酸盐的含量减少,主动脉根部的 AS 病变范围更大。推测这可能是因为小鼠暴露于促炎肠道菌群后 SCFAs 减少导致促炎细胞因子及白细胞水平增加而加速 AS 发生发展^[43]。类似地,在一项人类临床研究中,18 例代谢综合征肥胖患者在小肠中输注了来自健康男性的微生物组溶液,与输注自体肠道微生物组溶液的组相比,其粪便中产生丁酸盐的肠道细菌数量增加了 2.5 倍,且胰岛素敏感性增加^[44]。微生物群移植可能在调节肠道植物群组成、调节血压、增加胰岛素敏感性、减轻炎症和 AS 起关键作用。荟萃分析显示,粪便微生物移植作为炎症性肠病的治疗干预是安全的。粪便微生物群移植后是否会出现不良反应可能与所治疗的疾病和患者的身体状况有关^[45]。微生物群移植的应用需要谨慎,并且需要对用于肠道植物群移植的剂量、递送途径和制剂进行更深入的研究。

4 展望

近年来,越来越多的证据表明肠道微生物及其代谢产物 SCFAs 在 CAD 的发生发展中起着重要作用。综上所述,SCFAs 通过多种机制参与 AS 的发生发展。改善饮食结构、药物干预、口服益生元、菌群移植等方法能够在一定程度上改变肠道菌群,影响 SCFAs 产生,从而延缓心血管疾病的进展。肠道微生物及其代谢产物有望成为心血管疾病潜在可控因素之一,进而通过干预可有效减轻 AS 的发生和发展,延缓心血管终末事件的发生。所以,更全面地了解 SCFAs 在 CAD 中的作用可以制定更加先进的诊断策略和治疗干预措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis [J]. Circ Res, 2018,123(10):1118-1120.
- [2] Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats [J]. FASEB J, 2012,26(4):1727-1735.

- [3] 晏家升,吕冰洁,程翔.肠道菌群调节免疫系统影响心血管病的研究进展[J].临床心血管病杂志,2022,38(8):614-618.
- [4] Chakaroun RM,Olsson LM,Bäckhed F. The potential of tailoring the gut microbiome to prevent and treat cardiometabolic disease[J]. Nat Rev Cardiol,2023,20(4):217-235.
- [5] Kimura I,Ichimura A,Ohue-Kitano R,et al. Free fatty acid receptors in health and disease [J]. Physiol Rev,2020,100(1):171-210.
- [6] Koh A,De Vadder 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.
- [7] van der Hee B,Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids[J]. Trends Microbiol,2021,29(8):700-712.
- [8] Martin-Gallausiaux C,Marinelli L,Blottière HM,et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut[J]. Proc Nutr Soc,2021,80(1):37-49.
- [9] Zhao P,Zhao S,Tian J,et al. Significance of gut microbiota and short-chain fatty acids in heart failure [J]. Nutrients,2022,14(18):110.
- [10] Chen Y,Xu C,Huang R,et al. Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. J Nutr Biochem,2018,56:175-182.
- [11] Aguilar EC,Leonel AJ,Teixeira LG,et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NFκB activation [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2014,24(6):606-613.
- [12] Lin XL,Xiao LL,Tang ZH,et al. Role of PCSK9 in lipid metabolism and atherosclerosis [J]. Biomed Pharmacother,2018,104:36-44.
- [13] Finn AV,Nakano M,Polavarapu R,et al. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell formation in human atherosclerotic plaques[J]. J Am Coll Cardiol,2012,59(2):166-177.
- [14] Li M,van Esch B,Henricks P,et al. Time and concentration dependent effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide-or tumor necrosis factor α-induced endothelial activation[J]. Front Pharmacol,2018,9:233.
- [15] Du Y,Li X,Su C,et al. Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice [J]. Br J Pharmacol,2020,177(8):1754-1772.
- [16] Li H,Gao Z,Zhang J,et al. Sodium butyrate stimulates expression of fibroblast growth factor 21 in liver by inhibition of histone deacetylase 3[J]. Diabetes,2012,61(4):797-806.
- [17] Kim MH,Kang SG,Park JH,et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice [J]. Gastroenterology,2013,145(2):396-406. e1-10.
- [18] Escárcega RO,Lipinski MJ,García-Carrasco M,et al. Inflammation and atherosclerosis:Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev,2018,17(7):703-708.
- [19] Tayyeb JZ,Popeijus HE,Mensink RP,et al. Short-Chain Fatty Acids(Except Hexanoic Acid)Lower NF-κB Transactivation, Which Rescues Inflammation-Induced Decreased Apolipoprotein A-I Transcription in HepG2 Cells[J]. Int J Mol Sci,2020,21(14):110.
- [20] Kasahara K,Krautkramer KA,Org E,et al. Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model[J]. Nat Microbiol,2018,3(12):1461-1471.
- [21] Al-Roub A,Akhter N,Al-Sayyar A,et al. Short chain fatty acid acetate increases TNFα-Induced MCP-1 production in monocytic cells via ACSL1/MAPK/NF-κB Axis[J]. Int J Mol Sci,2021,22(14):110.
- [22] Arpaia N,Campbell C,Fan X,et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. Nature,2013,504(7480):451-455.
- [23] van den Berg VJ,Vroegindewey MM,Kardys I,et al. Anti-Oxidized LDL antibodies and coronary artery disease:a systematic review[J]. Antioxidants(Basel),2019,8(10):110.
- [24] Aguilar EC,Santos LC,Leonel AJ,et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells[J]. J Nutr Biochem,2016,34:99-105.
- [25] Haghikia A,Zimmermann F,Schumann P,et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism [J]. Eur Heart J,2022,43(6):518-533.
- [26] Petrucci G,Rizzi A,Hatem D,et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombotic diseases[J]. Antioxidants(Basel),2022,11(7):110.
- [27] Yuan X,Wang L,Bhat OM,et al. Differential effects of short chain fatty acids on endothelial Nlrp3 inflammasome activation and neointima formation: Antioxidant action of butyrate[J]. Redox Biol,2018,16:21-31.
- [28] Bartolomeus H,Balogh A,Yakoub M,et al. Short-Chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage [J]. Circulation,2019,139(11):1407-1421.
- [29] Threapleton DE,Greenwood DC,Evans CE,et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease:

- systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2013, 347:f6879.
- [30] Pagliai G, Russo E, Niccolai E, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVeG Study[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(5): 2011-2024.
- [31] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858.
- [32] Mueller NT, Differding MK, Zhang M, et al. Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: a randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(7): 1462-1471.
- [33] Yan N, Wang L, Li Y, et al. Metformin intervention ameliorates AS in ApoE^{-/-} mice through restoring gut dysbiosis and anti-inflammation[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254321.
- [34] Chen Y, Shen X, Ma T, et al. Adjunctive Probio-X Treatment Enhances the Therapeutic Effect of a Conventional Drug in Managing Type 2 Diabetes Mellitus by Promoting Short-Chain Fatty Acid-Producing Bacteria and Bile Acid Pathways[J]. *mSystems*, 2023, 8(1): e0130022.
- [35] Liu J, Yue S, Yang Z, et al. Oral hydroxysafflor yellow A reduces obesity in mice by modulating the gut microbiota and serum metabolism[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 134: 40-50.
- [36] Gao B, Wang R, Peng Y, et al. Effects of a homogeneous polysaccharide from Sijunzi decoction on human intestinal microbes and short chain fatty acids in vitro[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 465-473.
- [37] Guo WL, Pan YY, Li L, et al. Ethanol extract of *Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolic disorders and modulates the gut microbiota composition in high-fat diet fed rats[J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3419-3431.
- [38] Wei X, Tao J, Xiao S, et al. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3685.
- [39] Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1393-1403.
- [40] Ichim TE, Patel AN, Shafer KA. Experimental support for the effects of a probiotic/digestive enzyme supplement on serum cholesterol concentrations and the intestinal microbiome[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 184.
- [41] Wang Y, Dilidaxi D, Wu Y, et al. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109914.
- [42] Malik M, Suboc TM, Tyagi S, et al. *Lactobacillus plantarum* 299v supplementation improves vascular endothelial function and reduces inflammatory biomarkers in men with stable coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2018, 123(9): 1091-1102.
- [43] Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 94-100.
- [44] Battson ML, Lee DM, Li Puma LC, et al. Gut microbiota regulates cardiac ischemic tolerance and aortic stiffness in obesity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(6): H1210-H1220.
- [45] Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8941340.

(收稿日期: 2023-09-16)