

冠心病与肠道菌群失调的关系及靶向干预机制研究进展

涂诗琴 蒲鹏 高凌云

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】近年来,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病率逐年呈年轻化趋势,严重影响中国居民的生命健康。既往认为年龄、高血压、高脂血症等是冠心病发病的危险因素。近年来多项临床研究及动物模型研究证实肠道菌群失调、菌群中间代谢产物与冠心病的发生和发展存在密切关联,指出调控肠道菌群平衡可能是冠心病防治的新策略。现综述冠心病与肠道菌群失调的关系,并总结靶向肠道菌群及其代谢产物治疗冠心病的机制,以期指导冠心病的临床防治。

【关键词】冠心病;肠道菌群失调;干预机制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.02.011

Relationship Between Coronary Heart Disease and Intestinal Flora Dysregulation and the Mechanism of Targeted Intervention

TU Shiqin, PU Peng, GAO Lingyun

(Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】In recent years, the morbidity of coronary atherosclerotic heart disease (CHD) has been trending towards youthfulness year by year, which seriously affects the life and health of Chinese residents. Previously, age, hypertension, hyperlipidaemia and other risk factors for the development of CHD were considered. In recent years, a number of clinical studies and animal model studies have confirmed that intestinal flora dysregulation, intermediate metabolites of flora and the occurrence and development of CHD have a close association, suggesting that regulating the balance of intestinal flora may be a new strategy for the prevention and treatment of CHD. This article reviews the relationship between CHD and intestinal flora dysregulation, and summarises the mechanism of targeting intestinal flora and its metabolites for the treatment of CHD, with a view to guiding the clinical prevention and treatment of CHD.

【Keywords】Coronary heart disease; Intestinal flora dysregulation; Intervention mechanism

冠心病属于常见心血管疾病,是影响全球疾病负担及死亡的最重要的病因之一,冠心病的患病率及死亡率在不同收入国家中存在明显差异。在过去几十年间,发达国家冠状动脉疾病发病率呈下降趋势,可能与发达国家对急性期疾病的有效治疗、一级二级预防措施的改进有关^[1]。China-PEACE 调查^[2-3]显示,2001—2011 年中国急性心肌梗死的住院率呈升高趋势,多数冠心病患者心肌梗死发病后于院外死亡,冠心病总体死亡率仍居高不下。因此,及早诊断及治疗是冠心病防治的重点工作。目前中国已形成较为完善的冠心病诊断、治疗及二级预防专家共识^[4-5]。对于冠心病传统危险因素在临床中已得到充分的认识,但临床研究^[6]发现,即使在已证实的危险因素得到充分控制后,冠心病患者依然存在急性心血管事件的风

险。继续探寻冠心病危险因素仍是临床工作的重中之重。近年来研究显示,肠道菌群与冠心病的发生和发展存在密切关联。肠道菌群作为机体庞大的微生物,结构组成、代谢产物及功能对疾病发生及发展具有举足轻重的作用。现以肠道菌群为切入点探究药物干预冠心病的临床效果,为其临床防治提供新思路。

1 肠道菌群及其代谢产物

人体微生物菌群可存在于口腔、阴道、肠道、皮肤等不同部位,菌群组成及功能会随宿主健康情况发生变化。肠道菌群是定植于肠道内的微生物统称,约 10^{14} 种微生物定植于此,丰富程度是人体细胞的 10 倍,基因组是人体基因组的 150 倍^[7]。人类肠道菌群主要由 5 个门组成,包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、疣微菌门,其中前两种是肠道优势菌群,占总

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZY3340)

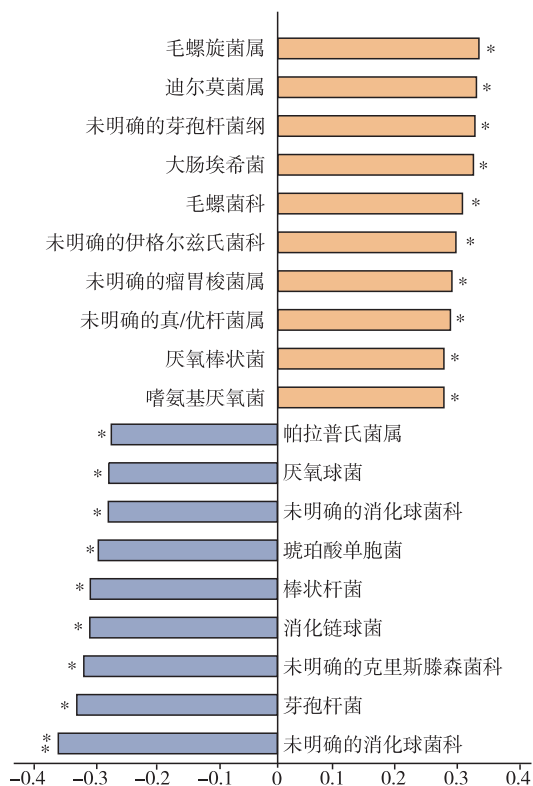
通信作者:高凌云, E-mail: 806841801@qq.com

体的 80%~90%。受到遗传、生活方式、年龄等多种因素的影响形成独特的肠道菌群特征,优势菌群从肠道环境中获取营养物质,同时也能对人体新陈代谢、免疫功能等产生一定影响。肠道菌群多为厌氧菌,可产生大量的中间代谢物,包括氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、次级胆汁酸、多胺、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等,这些物质能为宿主提供营养,也能通过多种途径影响宿主各器官和系统的功能^[8]。

2 冠心病与肠道菌群

2.1 冠心病与肠道菌群失调

近年来研究证实,肠道菌群是影响冠心病的主要环境因素,冠心病与肠道菌群失调存在密切关联,随冠心病病情发展而表现出不同的细菌共丰度组,因此部分学者提出可将肠道菌群丰度及代谢产物作为冠心病诊断的生物标志物。Nakajima 等^[9]应用高通量测序技术检测发现有 10 种肠道细菌与纤维帽厚度正相关,9 种肠道菌群与纤维帽厚度负相关(图 1)。



注: * 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$ 。

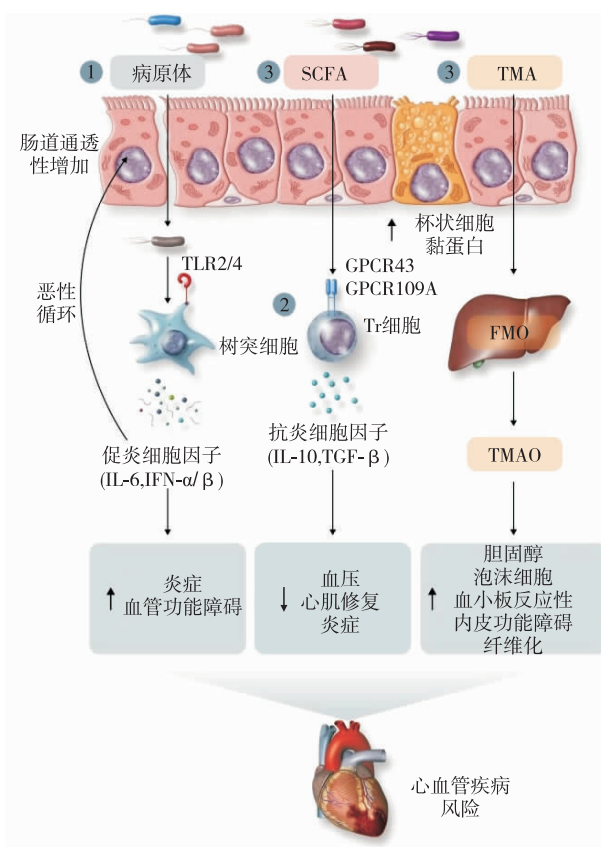
图 1 肠道细菌与冠心病纤维帽厚度的关系^[9]

Liu 等^[10]研究显示,相较于健康人群,冠心病患者的菌群特征存在较大差异,且某些细菌能通过调节宿主的牛磺酸、神经酰胺等代谢途径影响动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)过程,从而确定肠道菌群与 AS 发病机制存在相互作用。Zheng 等^[11]研究发现,冠心病

合并慢性肾衰竭患者肠道菌群中大肠杆菌、酵母菌水平升高,乳酸杆菌、拟杆菌、双歧杆菌水平降低,且各肠道菌群水平与动脉硬化指数存在相关性。由此可见,肠道菌群失调与 AS 密切相关,但仍需更多临床研究及动物实验证实,以深入探究肠道菌群失调与冠心病之间的关系。

2.2 冠心病与肠道菌群中间代谢产物

肠道菌群通过摄入肠道内的营养成分,如膳食胆碱、卵磷脂、左旋肉碱等,经代谢产生多种中间产物影响 AS 的发展^[12]。TMAO 是一种肠道菌群依赖性代谢产物,与冠心病存在密切关联已得到多项研究证实(图 2)^[13-14]。



注:TLR,Toll 样受体;IL,白细胞介素;IFN,干扰素;GPCR,G 蛋白偶联受体;Tr 细胞,调节性 T 细胞;TGF- β ,转化生长因子- β ;TMA,三甲胺;FMO,黄素单氧化酶。

图 2 肠道菌群中间代谢产物与宿主相互作用致冠心病示意图^[13]

研究^[15]表明,血清 TMAO 浓度升高冠心病发病风险增加,且高水平 TMAO 对预后主要不良心血管事件有较好的预测价值。Sardu 等^[16]研究发现,ST 段抬高型心肌梗死合并高血糖患者普雷沃氏菌群丰度升高,且其丰度与血糖水平、血栓大小、TMAO 浓度有关,随访发现普雷沃氏菌群丰度、TMAO 浓度高的 ST 段抬高型心肌梗死患者主要不良心血管事件发生风险更高,预后更差。丁酸盐属于 SCFA 的一种,Chen 等^[17]报道指出,肠道菌群中酪酸梭菌、乳酸杆菌、产气荚膜梭菌

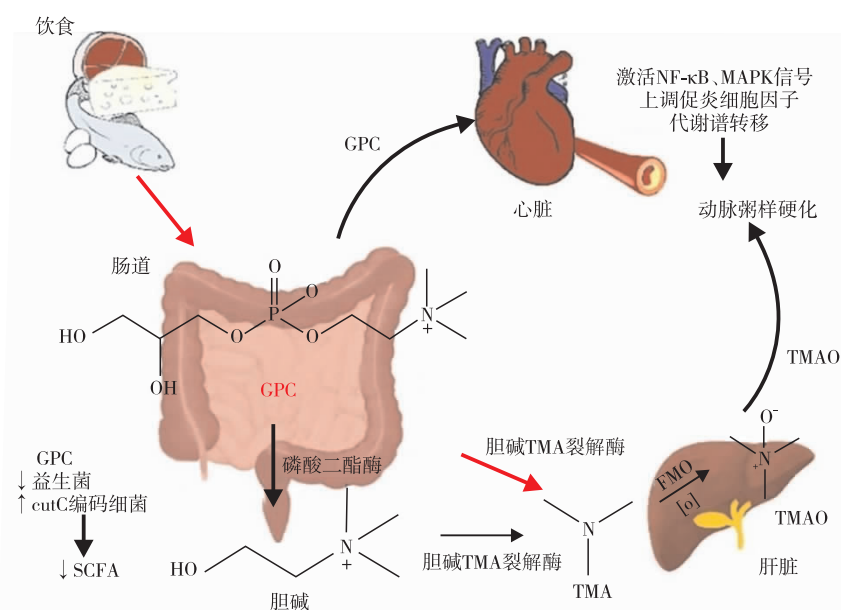
等均能产生丁酸盐,产丁酸盐的细菌能通过维持菌群平衡、改善肠道屏障功能、调控基因表达预防 AS 恶性进展。研究^[18]发现,高脂饮食可刺激肠道微生物组产生次级胆汁酸从而导致微生态失调,进而损害肠道屏障作用诱导 LPS 易位至血液,通过激活 Toll 样受体信号通路加剧 AS 进程。另有研究^[19]发现,脯氨酸/丝氨酸丰富卷曲螺旋蛋白 1 (proline/serine-rich coiled-coil protein 1, PSRC1) 敲除的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 小鼠血浆 TMAO 水平升高,与接受 ApoE 供体小鼠粪便菌群植者相比,接受 PSRC1 ApoE 供体小鼠粪便菌群移植者的血浆 TMAO 水平升高、斑块脂质沉积和巨噬细胞的脂质积累更严重,伴有血浆脂质水平升高和肝胆固醇转运受损。此外,还存在其他肠道菌群中间代谢产物次级胆汁酸^[20]、多胺^[21]等,对冠心病发生及发展产生影响,但仍需设计试验证实,为冠心病的靶点治疗提供证据支持。

3 靶向干预肠道菌群治疗冠心病相关机制

3.1 肠道菌群与内皮损伤

血管内皮损伤是 AS 病变的首要步骤,在多种 AS 危险因素(高脂饮食、高血压、高血糖等)刺激下,血管内皮细胞活化并分泌大量细胞和血管黏附分子、趋化因子,将血液中的白细胞及单核细胞募集至内皮细胞,大量巨噬细胞生成,摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)最终转化为泡沫细胞,促进 AS 斑块形成,斑块正向重塑导致血管狭

窄,最终演变为冠心病。Lin 等^[22]研究发现,肠道菌群失调与原发高血压分级、炎症因子及内皮功能障碍严重程度密切相关。Tsutsumi 等^[23]研究显示, ApoE 小鼠给予长链不饱和脂肪酸干预 20 周后,厚壁菌水平降低,阿克曼氏菌丰度增加,同时进行临床随机对照研究显示,冠心病患者肠道菌群环境同样改善,厚壁菌和/或拟杆菌水平降低,嗜黏蛋白阿克曼氏菌丰度增加,且血清 TMAO 得到改善。另有研究^[24]显示,在复制 ApoE AS 模型小鼠过程中给予甘油磷酸胆碱(营养补充剂)干预后,肠道菌群结构改变,同时冠状动脉内皮细胞中核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活,提示甘油磷酸胆碱能靶向调控肠道菌群活化血管内皮促进 AS (图 3)。Bartolomaeus 等^[25]报道显示,在饮用水中添加 SCFA 丙酸盐能显著减轻高血压小鼠心脏肥大、血管功能障碍及高血压,改善心血管损伤。AS 发病基于血管内皮功能障碍,而炎症反应是导致内皮功能障碍的慢性病理过程。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体参与 AS 内皮功能障碍的机制已被证实。有报道^[26]指出,肠道微生物及代谢产物参与调节 NLRP3 炎症小体的活化,从而影响血管内皮功能,参与 AS 进程。由上述研究可知,靶向肠道菌群结构及代谢产物能通过影响血管内皮损伤参与 AS 过程,但具体机制仍需深入研究。

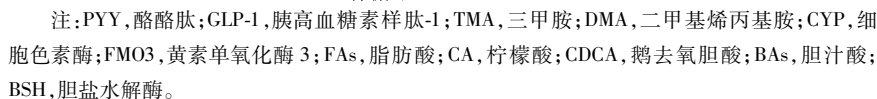


注:GPC,甘油磷酸胆碱;cutC 编码细菌,编码胆碱 TMA 裂解酶的细菌;TMA,三甲胺;FMO,黄素单氧化酶;MAPK,丝裂原活化蛋白激酶。

图 3 甘油磷酸胆碱通过多种机制促进 AS 的示意图^[24]

巨噬细胞清除 oxLDL 是一个漫长的过程,当累积的 oxLDL 超出巨噬细胞清道夫受体结合能力时,巨噬细胞则作为脂质载体转化为泡沫细胞,通过分泌大量细胞因子刺激血管平滑肌细胞迁移至内膜,分泌大量细胞外基质,加速 AS。因此清除机体脂质代谢沉积是缓解 AS 进程的重要方法。定心方Ⅳ中药组方:黄连、丹参、酸枣仁、灵芝,活性成分丰富多样,如黄连中的小檗碱、黄连碱、巴马汀等^[27]多种生物碱,丹参活性成分丹参总酚酸^[28]、丹参酮ⅡA^[29],灵芝中灵芝多糖、灵芝酸活性成分^[30]均具有清除脂质代谢沉积的作用。Zhang 等^[31]研究显示,采用定心方Ⅳ饲喂 ApoE AS 小鼠,小鼠主动脉中胆固醇沉积及血脂四项紊乱情况得到显著改善,同时肠道菌群结构得

到改善,其调控机制可能与定心方IV中的多种活性成分能通过肝X受体 α /固醇调节元件结合蛋白2通路有关。另有研究^[32]发现,给予干酪乳杆菌干预能改善酒精性肝损伤患者脂质代谢,调节肠道紊乱情况。Yadav等^[33]认为鼠李糖乳杆菌(MTCC-5898)的发酵乳能减轻高脂喂养大鼠血脂异常、氧化应激及炎症反应,从而降低AS风险。Xu等^[34]发现,与大米相比,燕麦中的益生元活性能调节肠道微生物菌群结构,更有助于降低胆固醇。Pathak等^[35]应用胆碱三甲胺裂解酶抑制剂可通过降低胆汁酸合成关键酶——细胞色素P450家族成员7A1的表达,阻止饮食驱动的肝胆固醇积累。由此可知,靶向干预肠道菌群及代谢产物可通过减少脂质代谢沉积缓解AS进程,从而有助于冠心病的防治(图4)^[36]。

图4 肠道菌群参与调控异常脂质代谢的途径示意图^[36]

脂质过度沉积使血管内皮细胞受累,血管内皮细

胞活化后分泌的趋化因子能趋化大量单核细胞至受损部位,进一步分化为巨噬细胞,因此,抑制单核细胞

趋化同样是缓解 AS 的重要机制。趋化因子是单核细胞趋化过程的重要因子,主要包括血管细胞黏附因子-1、单核细胞趋化蛋白-1、CXC 基序趋化因子家族、CC 基序趋化因子配体家族等。Huang 等^[37]研究表明,通过耐力训练有助于抑制血管细胞黏附因子-1、单核细胞趋化蛋白-1 及促炎因子表达,并增加 SCFA 生成、调控肠道微生物菌群平衡,从而缓解 AS 病变程度。肠道菌群失调可导致肠道黏膜屏障功能受损,Luissint 等^[38]在肠道屏障功能缺陷小鼠模型中发现,巨噬细胞表现出 CXC 基序趋化因子配体 1 减少及 NF- κ B 活化降低,表明巨噬细胞依赖性中性粒细胞募集作用受肠道微生物菌群调节。有报道^[39]发现,食用开心果有助于增加肠道副拟杆菌、乳酸杆菌等有益菌丰度,并减少波形螺旋体、脱硫菌等炎症相关菌群丰度,补充开心果同时高脂饮食的小鼠皮下及内脏脂肪组织中 CC 基序趋化因子配体 2 mRNA 水平下调,冠状动脉损伤情况减轻。这说明可通过改善肠道菌群、影响单核细胞趋化作用,缓解 AS。

3.4 肠道菌群与其他途径

血栓形成是 AS 最严重的并发症,血栓脱落会导致急性心肌梗死、脑卒中、下肢深静脉血栓等,血栓形成的机制与血小板激活后炎症反应加剧有关,白细胞及单核细胞趋化,最终导致血栓形成及血管闭塞。肠道菌群在血栓形成机制中的作用尚不完全明确。肠道菌群失调时,过多的代谢产物 LPS 能通过肠道屏障进入血液循环,引起代谢性内毒素血症,从而引起高凝状态。报道^[40]指出,植物乳杆菌 HFY05 可通过调节 NF- κ B 通路相关的炎症反应来减轻角叉菜胶诱导的小鼠血栓形成,同时发现 HFY05 能增加拟杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌的丰度,会降低厚壁菌丰度。另有研究^[41]显示,TMAO 能引起血小板高反应性,促进血栓形成,并与心血管疾病有关。临床研究^[42]显示,肠道菌群代谢产物 TMAO 水平与急性静脉血栓栓塞症预后死亡风险相关,血清 TMAO 水平 $> 25.75 \mu\text{mol/L}$ 的患者死亡风险是 $\leq 2.28 \mu\text{mol/L}$ 的患者的 1.02 倍。此外,肠道菌群通过其他代谢产物抑制巨噬细胞生成及血小板活化已有相关报道^[43]。仍需大量临床及实验研究探索肠道菌群通过何种途径参与影响 AS 进程,为临床中靶向肠道菌群防治冠心病提供更多依据。

4 结论

综上所述,肠道菌群及代谢产物与宿主冠心病发生及发展之间存在密切关联,通过耐力运动、饮食结构调整、中西医药物等干预,可调节肠道菌群的结构及主要代谢产物 TMAO、SCFA、次级胆汁酸、LPS 等,这为冠心病的临床防治提供了新思路。肠道菌群对冠

心病的影响机制复杂,尤其是二者之间是因果关系还是相互关系尚未完全明确,需临床学者继续深入研究靶向肠道菌群干预 AS 的具体机制,以期在未来个体化精准医疗提供更多理论支持,同时为新一代益生菌、中医药等治疗方案的提出提供有力支撑。

参考文献

- [1] Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review [J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2021, 11 (2): 169-177.
- [2] Li J, Li X, Ross JS, et al. Fibrinolytic therapy in hospitals without percutaneous coronary intervention capabilities in China from 2001 to 2011: China PEACE-retrospective AMI study [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6 (3): 232-243.
- [3] 卫靖靖, 朱明军, 王永霞, 等. 心肌梗死中医健康监测的临床研究述评 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29 (5): 861-864.
- [4] 复杂冠心病血运重建心脏团队决策研究协作组. 复杂冠心病血运重建策略内外科专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37 (11): 1073-1085.
- [5] 北京护理学会心血管专业委员会. 冠心病患者心脏康复健康教育处方护理专家共识 [J]. *中华现代护理杂志*, 2022, 28 (9): 1121-1127.
- [6] Bae JW, Woo SI, Lee J, et al. mHealth interventions for lifestyle and risk factor modification in coronary heart disease: randomized controlled trial [J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2021, 9 (9): e29928.
- [7] Javdan B, Lopez JG, Chankhamjon P, et al. Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome [J]. *Cell*, 2020, 181 (7): 1661-1679. e22.
- [8] Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19 (2): 77-94.
- [9] Nakajima A, Mitomo S, Yuki H, et al. Gut microbiota and coronary plaque characteristics [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11 (17): e026036.
- [10] Liu H, Chen X, Hu X, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity [J]. *Microbiome*, 2019, 7 (1): 68.
- [11] Zheng X, Li J, Gou Y, et al. Changes in intestinal flora from chronic renal failure complicated with coronary heart disease and its correlation with arterial stiffness index [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29 (1): 252-257.
- [12] Jia J, Dou P, Gao M, et al. Assessment of causal direction between gut microbiota-dependent metabolites and cardiometabolic health: a bidirectional Mendelian randomization analysis [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (9): 1747-1755.
- [13] Kim M, Huda MN, Bennett BJ. Sequence meets function-microbiota and cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (2): 399-412.
- [14] 邢团结, 姜焕堃, 李鹏, 等. 血清氧化三甲胺水平与冠心病及冠状动脉狭窄程度的相关性分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2023, 48 (4): 466-469, 473.
- [15] Amrein M, Li XS, Walter J, et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) and cardiovascular risk in patients with suspected functionally relevant coronary artery disease (fCAD) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111 (6): 692-704.
- [16] Sardu C, Consiglia Trotta M, Santella B, et al. Microbiota thrombus colonization may influence athero-thrombosis in hyperglycemic patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Marianella study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 173: 108670.
- [17] Chen W, Zhang S, Wu J, et al. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 236-241.
- [18] Anto L, Blesso CN. Interplay between diet, the gut microbiome, and atherosclerosis: role of dysbiosis and microbial metabolites on inflammation and disordered lipid metabolism [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 105: 108991.
- [19] Luo T, Guo Z, Liu D, et al. Deficiency of PSRC1 accelerates atherosclerosis by

- increasing TMAO production via manipulating gut microbiota and flavin monooxygenase 3[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2077602.
- [20] 陈曼,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(5):709-713.
- [21] Sieckmann T, Kirschner KM. Polyamines, metabolites and metabolomics[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(3):e13480.
- [22] Lin Y, Wu SH, Wang XH, et al. Associations of imbalance of intestinal flora with severity of disease, inflammatory factors, adiponectin, and vascular endothelial function of hypertension patients[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(2):165-173.
- [23] Tsutsumi R, Yamasaki Y, Takeo J, et al. Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora[J]. *Transl Res*, 2021, 237:16-30.
- [24] Wang Z, Hazen J, Jia X, et al. The nutritional supplement *L*-alpha glycerylphosphorylcholine promotes atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24):13477.
- [25] Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. *Circulation*, 2019, 139(11):1407-1421.
- [26] Zhang XN, Yu ZL, Chen JY, et al. The crosstalk between NLRP3 inflammasome and gut microbiome in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 181:106289.
- [27] 陈雯雯, 拜年, 管娜, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄连治疗高血脂血症的作用机制[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(9):1020-1028.
- [28] 徐卓, 项想, 尚尔鑫, 等. 丹参茎叶总酚酸对 2 型糖尿病肾病小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的调节作用[J]. *药科学报*, 2021, 56(4):1035-1048.
- [29] 黄敏, 杨燕. 丹参酮 II A 联合 CASC2 对甲状腺癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响[J]. *中国细胞生物学报*, 2021, 43(5):947-955.
- [30] 吴睿婷, 付王威, 万敏, 等. 黑灵芝多糖对糖尿病大鼠血糖血脂调节及肠道菌群的影响[J]. *食品科学*, 2022, 43(5):91-102.
- [31] Zhang Y, Gu Y, Chen Y, et al. Dingxin Recipe IV attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism through LXR- α /SREBP1 pathway and modulating the gut microbiota in ApoE^{-/-} mice fed with HFD[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266:113436.
- [32] Li X, Liu Y, Guo X, et al. Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2021, 75(8):1227-1236.
- [33] Yadav R, Khan SH, Mada SB, et al. Consumption of probiotic *Lactobacillus fermentum* MTCC: 5898-fermented milk attenuates dyslipidemia, oxidative stress, and inflammation in male rats fed on cholesterol-enriched diet[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11(2):509-518.
- [34] Xu D, Feng M, Chu Y, et al. The prebiotic effects of oats on blood lipids, gut microbiota, and short-chain fatty acids in mildly hypercholesterolemic subjects compared with rice: a randomized, controlled trial[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:787797.
- [35] Pathak P, Helsley RN, Brown AL, et al. Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(6):H1474-H1486.
- [36] Lei L, Zhao N, Zhang L, et al. Gut microbiota is a potential goalkeeper of dyslipidemia[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:950826.
- [37] Huang WC, Tung CL, Yang YSH, et al. Endurance exercise ameliorates Western diet-induced atherosclerosis through modulation of microbiota and its metabolites[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):3612.
- [38] Luissint AC, Williams HC, Kim W, et al. Macrophage-dependent neutrophil recruitment is impaired under conditions of increased intestinal permeability in JAM-A-deficient mice[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(3):668-678.
- [39] Terzo S, Mulè F, Caldara GF, et al. Pistachio consumption alleviates inflammation and improves gut microbiota composition in mice fed a high-fat diet[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1):365.
- [40] Zeng S, Yi R, Tan F, Sun P, et al. *Lactobacillus plantarum* HFY05 attenuates carrageenan-induced thrombosis in mice by regulating NF- κ B pathway-associated inflammatory responses[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:813899.
- [41] 雍晨, 黄国顺, 葛宏伟, 等. 中医药调节肠道菌群代谢产物氧化三甲胺干预慢性肾脏病及其并发症的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(2):321-328.
- [42] Reiner MF, Müller D, Gobbato S, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) shows a U-shaped association with mortality but not with recurrent venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2019, 174:40-47.
- [43] Vadaq N, Schirmer M, Tunjungputri RN, et al. Untargeted plasma metabolomics and gut microbiome profiling provide novel insights into the regulation of platelet reactivity in healthy individuals[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(4):529-539.

收稿日期:2023-08-03

(上接第 144 页)

- [32] Yuan M, Fu H, Ren L, et al. Soluble CD40 ligand promotes macrophage foam cell formation in the etiology of atherosclerosis[J]. *Cardiology*, 2015, 131(1):1-12.
- [33] Lutgens E, Lievens D, Beckers L, et al. Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an antiinflammatory profile[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2):391-404.
- [34] Lacy M, Bürger C, Shami A, et al. Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3754.
- [35] Shevach EM, Stephens GL. The GITR-GITRL interaction: co-stimulation or contrasuppression of regulatory activity? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(8):613-618.
- [36] Zappasodi R, Sirard C, Li Y, et al. Rational design of anti-GITR-based combination immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5):759-766.
- [37] Shami A, Atzler D, Bosmans LA, et al. Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor family-related protein (GITR) drives atherosclerosis in mice and is associated with an unstable plaque phenotype and cerebrovascular events in humans[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(31):2938-2948.
- [38] Bar J, Markel G, Gottfried T, et al. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 120:122-131.
- [39] Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials[J]. *Lancet*, 2023, 401(10384):1293-1301.
- [40] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.

收稿日期:2023-07-27