

肠道菌群与冠心病相关危险因素的研究进展

何浩强^{1,2}, 高嘉良¹, 陈光^{1,2}, 刘超^{1,2}, 王阶¹

(1. 中国中医科学院广安门医院心血管科, 北京 100053; 2. 北京中医药大学)

[摘要] 肠道菌群不仅与炎症性消化道疾病、肿瘤、代谢性疾病等疾病相关, 也与冠心病的发生、发展存在一定联系。肠道菌群主要通过短链脂肪酸(SCFA)、胆汁酸参与的多种代谢途径, 内毒素分泌与循环以及多巴胺、肠上皮禁食诱导脂肪细胞因子(Fiaf)、磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)等多种细胞因子与生物活性酶影响高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常等冠心病危险因素。通过粪移植、益生菌、抗生素或饮食等方法调整菌群结构与功能可为冠心病的预防提供思路。

[关键词] 冠心病; 有益菌种; 危险因素; 综述

中图分类号: R541.4 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.035

Research progress of gut microbiota and risk factors of coronary heart disease He Haoqiang*, Gao Jialiang, Chen Guang, Liu Chao, Wang Jie (* Department of Cardiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China)

Corresponding author: Wang Jie, Email: wangjie0103@126.com

[Abstract] Gut microbiota is not only related to inflammatory digestive tract diseases, tumors, metabolic diseases, but also related to the occurrence and development of coronary heart disease. Gut microbiota affect hypertension, obesity, diabetes, dyslipidemia and other risk factors of coronary heart disease mainly by the means of short chain fatty acids (SCFA), metabolic pathways involved in the bile acid, secretion and circulation of endotoxin, cytokines, such as dopamine, fasting induced adipose factors (Fiaf), bioactive enzymes, such as AMP-activated protein kinase (AMPK). The structure and function of gut microbiota can be adjusted by fecal transplantation, probiotics, antibiotics or dietary habits, which can provide ideas for the prevention of coronary heart disease.

[Key words] Coronary disease; Probiotics; Risk factors; Review

人体肠道菌群是指肠道表面存在的大量细菌, 其数量高达 10^{14} 个, 其中厚壁菌、拟杆菌、放线菌和变形杆菌为主要类型, 约占细菌总数的 99%^[1]。肠道菌群与人体代谢和免疫功能有关, 也与消化系统疾病、感染性疾病和代谢性疾病等多种疾病相关^[2-3]。近几年研究发现, 肠道菌群与冠心病发生也存在一定联系。研究^[4]显示冠心病患者肠道菌群的结构与健康人群存在差异, 患者肠道致病菌数量高于健康人群, 益生菌数量低于健康人群。在新一代测序技术与生物信息学技术的帮助下, 肠道菌群对冠心病可能作用途径被进一步阐明。研究^[5-8]显示肠道菌群失调与高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常等冠心病危险因素相互关联。动脉粥样硬化的发生可能与肠道菌群参与调解胆汁酸、短链脂肪酸代谢,

氧化应激, 炎症反应和免疫调节等机制有关^[9-12]。本文旨在通过阐述肠道菌群与冠心病相关危险因素的关系, 为冠心病的预防提供思路。

1 肠道菌群结构与功能

在人体肠道中, 至少存在 1000 种不同类型的细菌, 其总量达 10^{14} 个, 是人体细胞总数的 10 倍, 其编码基因数是人类基因组编码基因数的 100 倍^[1]。肠道菌群的组成, 按类别不同, 可分为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门等, 其中厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门是主要细菌种类, 大约占总数的 99%; 按生理功能不同, 可分为共生菌, 如双歧杆菌、乳酸菌等, 条件致病菌, 如肠球菌、肠杆菌等, 病原菌, 如沙门氏菌等^[13]。在肠道不同部位, 菌群的分布差异较大。近端小肠主要以需氧

基金项目: 国家自然科学基金(81473561); 国家中医药管理局公益性行业专项(201207009)

作者简介: 何浩强, 硕士在读, Email: MyStrong@bucm.edu.cn

通信作者: 王阶, 主任医师, 博士生导师, Email: wangjie0103@126.com

菌为主,细菌浓度较低,至远端回肠厌氧菌比例逐渐增加,直至超过需氧菌。从回盲瓣至结肠,主要以厌氧菌为主,且细菌浓度显著升高^[14]。

肠道菌群与人体组成复杂的共生生态系统,并参与人体生命活动,丰富人体生理功能。正常情况下,肠道菌群的功能有①参与人体能量代谢,包括短链脂肪酸、胆汁酸代谢等;②促进营养吸收,将人类无法吸收的多糖分解为可吸收的单糖、短链脂肪酸等;③调节宿主免疫反应;④保护肠上皮细胞屏障功能等多种作用^[15]。当菌群失调时,则可能引起炎症性消化道疾病、肿瘤、代谢性疾病以及心脑血管疾病等多种疾病^[15-16]。

2 肠道菌群与冠心病危险因素

冠心病常见危险因素包括高血压、吸烟、糖尿病、肥胖、血脂异常等,多种因素共同影响冠心病的发展。控制危险因素可有效降低冠心病发生,延缓其进展。研究^[16]显示,肠道菌群与高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常等多种冠心病危险因素的发生有关。通过调整肠道菌群结构与功能,可延缓多种危险因素的发展,从而起到一定的冠心病防治作用。

2.1 肠道菌群影响高血压 高血压是冠心病发病的关键危险因素。其发病机制复杂,其中交感神经系统活性亢进、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、水钠潴留等原因导致外周阻力增加是目前较为公认的机制。也有学者提出高血压发生与肠道菌群失调有关。肠道厚壁菌和拟杆菌比值增高和产短链脂肪酸的细菌数量减少与高血压存在一定相关性。有研究^[5]分析自发性高血压与血管紧张素Ⅱ诱导高血压模型大鼠以及少量高血压患者的粪便样本,结果显示高血压模型大鼠和患者肠道菌群丰度和多样性降低,厚壁菌和拟杆菌比值升高,能够产生乙酸、丁酸等短链脂肪酸(SCFA)的细菌数量减少。SCFA由部分肠道细菌分解膳食纤维产生,可通过与嗅觉感受器受体78(Olf78)、G蛋白偶联受体41(Gpr41)、G蛋白偶联受体43(Gpr43)结合,调节血压^[17]。同时,SCFA对维持肠道上皮细胞屏障功能具有一定作用,可减少炎症反应,并且能直接影响免疫细胞,降低交感神经活性以改善高血压^[18]。此外,研究还报道肠道菌群能够影响血清素、多巴胺和去甲肾上腺素等血管活性激素的生成,达到调节血压的作用^[19]。菌群失调导致SCFA和血管活性激素水平下降,血压调节功能减弱,可能是高血压发生的原因。通过干预肠道菌群,可以起到一定的降压

作用。研究^[5]显示米诺环素可降低血管紧张素Ⅱ诱导高血压模型大鼠厚壁菌和拟杆菌比值,平衡肠道菌群,降低血压。一项病例报道^[20]指出,抗生素治疗可降低血压,且停药抗生素后降压效果仍可持续多月,其原因可能与抗生素改变了肠道菌群结构有关。一项纳入9个试验的益生菌对血压影响的Meta分析显示,食用益生菌可起到降压效果^[21]。研究^[22]证实益生菌水解酪蛋白和乳蛋白可产生血管紧张素转化酶抑制肽等具有降压作用的物质。

2.2 肠道菌群与肥胖发生 肥胖是受多种遗传与环境因素影响的慢性代谢性疾病,也是冠心病等多种疾病的危险因素,其发病机制尚未完全阐明。有学者提出肠道菌群结构和功能改变是肥胖发生的一个关键环节。动物研究^[23]显示,肥胖小鼠(瘦素基因异常纯合子小鼠)与体瘦小鼠(瘦素基因纯合子/杂合子小鼠)相比,其盲肠段菌群结构存在差异,其中厚壁杆菌数量增加,拟杆菌数量下降。另外,将肥胖小鼠和正常小鼠的盲肠内容物分别移植入无菌小鼠,结果显示接受肥胖小鼠盲肠内容物的无菌小鼠体质量增加更加明显,提示肥胖显性可通过肠道菌群移植实现。一项对169例肥胖和123例非肥胖白种人肠道菌群进行基因对比分析的研究^[24]显示,两类人群菌群结构和部分细菌丰度存在差异,肥胖患者菌群丰度明显降低。肠道菌群影响肥胖发生的机制可能如下:①肠道菌群基因通过编码大量碳水化合物代谢相关的糖苷水解酶,将人体自身无法消化的多糖分解为单糖和SCFA,通过促进单糖吸收,诱导肝内脂肪合成,造成全身脂质堆积^[25];②SCFA促进肠上皮细胞能量吸收,并参与脂肪-胰岛素信号通路的调控和炎症形成^[26];③通过抑制肠上皮禁食诱导脂肪细胞因子(Fiaf)的表达,减慢脂肪酸氧化和肝糖原分解,增加脂肪细胞内三酰甘油沉积^[27];④抑制磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)和下游脂肪氧化酶活血,减少脂肪代谢^[27];⑤肠道菌群代谢物——内毒素脂多糖(LPS),通过TLR4-MyD88-NFκB通路,影响免疫应答,诱导白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α释放,引发慢性低度炎症,并导致肥胖和胰岛素抵抗^[28]。阴沟肠杆菌B29被证实是一种可产生内毒素且会导致肥胖的肠道细菌^[29]。通过调整肠道菌群,可起到减轻肥胖的作用。使用广谱抗生素干预高脂饮食诱导的肥胖小鼠的研究显示^[30],小鼠菌群结构改变并且体质量减轻、胰岛素抵抗改善。

2.3 肠道菌群与糖尿病 糖尿病是冠心病重要危险因素,数据^[31]显示,糖尿病患者冠心病发病率为55%,其较非糖尿病患者高出数倍。糖尿病的发生受多种遗传和环境因素影响。肠道菌群是环境因素之一,其与糖尿病的发生存在一定联系^[32]。一些产丁酸细菌与糖尿病关系较为密切。研究^[33]通过宏基因组关联分析 345 例中国糖尿病患者肠道菌群DNA,结果显示 2 型糖尿病患者存在中度菌群失调,一些产丁酸的共生菌数量减少,而多种条件致病菌数量增加。另一项对 145 例欧洲女性糖尿病患者肠道菌群研究^[34]也显示,能产生丁酸的罗氏菌数量减少,乳杆菌与链球菌丰度增加。胰岛素抵抗和胰岛素分泌障碍是糖尿病的主要发病机制。肠道菌群影响糖尿病的发生,可能与菌群失调引起胰岛素抵抗和胰岛素分泌障碍有关。其一,研究^[35]显示,普氏菌属和拟杆菌属细菌是支链氨基酸合成和胰岛素抵抗相互联系的驱动因素,普氏菌属可导致胰岛素抵抗,加剧糖耐量损伤以及提高循环支链氨基酸水平。研究^[36]已证实,血清支链氨基酸水平与 2 型糖尿病发生相关;其二,肠道菌群失调导致 SCFA 水平紊乱,影响抗炎和脑肠肽激素分泌功能,引起胰岛素抵抗和胰岛细胞功能损伤^[37];其三,LPS 促进胰岛 B 细胞凋亡以及降低胰岛素分泌功能^[38]。其四,菌群失调可导致胰岛素样生长因子 (GLP-1) 分泌障碍^[39],GLP-1 的降低血糖、降低胰岛细胞凋亡等功能受到抑制^[40]。通过调控肠道菌群,或可起到防治糖尿病的作用。一项研究^[41]观察口服嗜酸乳杆菌对 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性的影响,结果显示试验组胰岛素敏感性得以保持,而安慰剂组胰岛素敏感性下降。另一项通过向代谢综合征患者移植瘦人类粪便从而调节菌群失调的研究^[42]同样显示,菌群调整可以提高胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗。

2.4 肠道菌群与血脂异常 血脂异常与冠心病发生密切相关,饮食、肥胖、激素、基因等多种因素均可导致血脂异常^[43]。研究显示,肠道菌群与血脂异常也存在一定联系。通过比较无菌小鼠与正常喂养小鼠血清、肝脏和脂肪细胞脂质的研究^[44]显示,肠道菌群具有调节宿主脂质代谢的作用。其中,对三酰甘油水平影响较大。一项观察肠道菌群与血脂变化相关性的队列研究^[45]显示,肠道菌群对血清三酰甘油与高密度脂蛋白胆固醇水平影响较大,厚壁杆菌与拟杆菌是影响血脂变化的主要菌门。根据目前研究,肠道菌群造成血脂异常的途径可能有以下 3 种:

①肠道菌群产生胆盐水解酶,将结合胆汁酸转化为次级游离胆汁酸,次级游离胆汁酸可通过 G-蛋白偶联受体调节肝脏与全身脂质代谢^[46-47],菌群失调导致胆汁酸分泌紊乱,从而造成血脂异常;②肠道菌群将宿主摄入的胆碱、肉碱转化为三甲胺(TMA),三甲胺在肝脏被转化为氧化三甲胺(TMAO),TMAO 可通过影响胆固醇的转运与代谢和胆汁酸水平,造成血脂异常以及粥样斑块的形成^[48-49];③SCFA 具有抑制肝脏脂肪合成酶的活性,调节胆固醇在血液与肝脏分布,从而降低血清三酰甘油和胆固醇水平的作用,菌群失调导致 SCFA 分泌不足,亦可造成血脂异常^[50]。通过服用益生菌等肠道菌群调节剂可起到改善血脂的效果。一项观察连续 1 年服用屎肠球菌对老年高胆固醇血症患者血脂影响的研究^[51]显示,患者血清胆固醇浓度明显下降。另一研究^[52]也显示,大豆和益生菌/益生元混合食用可降低中度高胆固醇血症患者的总胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇的水平。

3 讨论

肠道菌群主要通过短链脂肪酸、胆汁酸参与的多种代谢途径,内毒素分泌与循环以及多巴胺、Fiaf、AMPK 等多种细胞因子与生物活性酶影响高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常等冠心病危险因素。厚壁菌、拟杆菌、产短链脂肪酸细菌和致病菌是目前研究显示与以上危险因素关系较为密切的肠道菌群。另有研究^[53]显示,肠道菌群导致冠心病的具体作用机制可能与胆碱代谢、氧化应激、炎症反应等促进动脉粥样硬化形成有关。但是,由于肠道菌群数量庞大,作用机制复杂,即使在新一代测序与生物信息学技术的帮助下,其研究仍存在诸多困难,其中包括:①研究虽然阐述了肠道菌群与冠心病危险因素的相互关系,但其如何通过危险因素影响冠心病的作用机制尚未阐明;②肠道菌群基因数据库尚不完全,通过全基因组测序得到的新片段无法与基因库比对,新基因片段生物学作用难以阐明^[54];③90% 以上肠道细菌无法在体外培养,增加了机制研究的难度^[55];④细菌种类繁多,研究模型复杂、多变,受遗传、饮食等多种因素影响。针对于此,明确和建立肠道菌群-冠心病危险因素-冠心病关系网络;完善肠道菌群基因组数据库;创造适宜的体外培养环境;建立合适的“复杂动态”研究模型,创立多变量统计学方法^[54]是今后研究的重点。

参考文献

[1] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene

- catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*,2010,464 (7285) :59-65.
- [2] 姜彬言,王巧民,胡乐义,等. 肠易激综合征患者肠道菌群分析及应用益生菌疗效观察[J]. *中国临床保健杂志*,2012,15(2) :132-134.
- [3] 廖光法. 双歧三联活菌对肝硬化患者肠道菌群、血氨和血浆内毒素的影响[J]. *中国临床保健杂志*,2009,12(5) :530-532.
- [4] 胡海兵,崔立,郭靓骅,等. 基于高通量测序技术的冠心病患者肠道菌群多样性研究[J]. *上海交通大学学报(农业科学版)*,2016,34(2) :1-11.
- [5] YANG T,SANTISTEBAN MM,RODRIGUEZ V,et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*,2015,65(6) :1331-1340.
- [6] LAU E,CARVALHO D,FREITAS P. Gut microbiota: association with NAFLD and metabolic disturbances[J]. *Biomed Res Int*,2015:979515.
- [7] QIN J,LI Y,CAI Z,et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*,2012,490(7418) :55.
- [8] LEY RE,TURNBAUGH PJ,KLEIN S,et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*,2006,444(7122) :1022-1023.
- [9] WAHLSTRÖM A,SAYIN S,MARSCHALL HU,et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. *Cell Metabolism*,2016,24(1) :41.
- [10] CANFORA EE,JOCKEN JW,BLAAK EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity [J]. *Nat Rev Endocrinol*,2015,11(10) :577.
- [11] 王玲,李群. 冠心病患者肠道菌群分布及其与尿酸代谢的关系分析[J]. *现代消化及介入诊疗*,2012,17(6) :327-330.
- [12] WANG Z,KLIPFELL E,BENNETT BT,et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*,2011,472(7341) :57-63.
- [13] YAMASHITA T,EMOTO T,SASAKI N,et al. Gut microbiota and coronary artery disease[J]. *Int Heart J*,2016,57(6) :663.
- [14] 周国华. 末端回肠炎的基础与临床[M]. 北京:人民军医出版社,2008:90.
- [15] GUARNER F,MALAGELADA JR. Gut flora in health and disease[J]. *Lancet*,2003,361(9356) :512.
- [16] GARCIA-RIOS A,TORRES-PEÑA JD,PEREZ-JIMENEZ F,et al. Gut microbiota: a new marker of cardiovascular disease [J/OL]. *Curr Pharm Design*,2017. [2017-06-02]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%284ba466dfaa7e831577c70a5103a7f834%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshuosource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F28317481&ie=utf-8&sc_us=7827708496782400390. DOI:10.2174/1381612823666170317144853.
- [17] PLUZINICK J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation[J]. *Gut Microbes*,2014,5(2) :202-207.
- [18] RICHARDS EM,PEPINE CJ,RAIZADA MK V,et al. The gut, its microbiome, and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*,2017,19(4) :36.
- [19] AFSAR B,VAZIRI ND,ASLAN G,et al. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension[J]. *JASH*,2016,10(12) :954-961.
- [20] QI Y,ARANDA JM,RODRIGUEZ V,et al. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension-A case report [J]. *Int J Cardiol*,2015,201(2) :157.
- [21] KHALESİ S,SUN J,BUYS N,et al. Effect of probiotics on blood pressure a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Hypertension*,2014,64(4) :897-903.
- [22] CHEN Y,LIU W,XUE J,et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Lactobacillus helveticus* strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9 [J]. *J Dairy Sci*,2014,97(11) :6680-6692.
- [23] LEY RE,BÄCKHED F,TURNBAUGH P,et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2005,102(31) :11070.
- [24] LE CE,NIELSEN T,QIN J,et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*,2013,500(7464) :541-546.
- [25] BÄCKHED F,DING H,WANG T,et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2012,101(44) :15718-15723.
- [26] KIMURA I. Host energy regulation via SCFAs receptors, as dietary nutrition sensors, by gut microbiota[J]. *Yakugaku Zasshi*,2014,134(10) :1037-1042.
- [27] BÄCKHED F,MANCHESTER JK,SEMENKOVICH CF,et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2007,104(3) :979-984.
- [28] CHASSAING B,LEY RE,GEWIRTZ AT. Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic

- syndrome in mice [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (6): 1363-1377.
- [29] ZHAO L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11 (9): 639-647.
- [30] CANI PD, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (6): 1470-1481.
- [31] BERRY C, TARDIF JC, BOURASSA MG. Coronary heart disease in patients with diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 342 (14): 1040-1042.
- [32] NOBLE D, MATHUR R, DENT T, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review [J]. *BMJ*, 2011, 343 (7836): d7163.
- [33] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490 (7418): 55-60.
- [34] KARLSSON FH, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498 (1): 99-103.
- [35] PEDERSEN HK, GUDMUNSDOTTIR V, NIELSEN HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535 (7612): 376-381.
- [36] WANG TJ, LARSON MG, VASAN RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes [J]. *Nature Medicine*, 2011, 17 (4): 448-453.
- [37] 张静, 吕毅. 肠道菌群失调诱发 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28 (1): 113-116.
- [38] AMYOT J, SEMACHE M, FERDAOUSI M, et al. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of langerhans via toll-like receptor-4 and nf- κ b signalling [J]. *Plos One*, 2012, 7 (4): e36200.
- [39] NATHALIEM D, PATRICED C. Nutritional modulation of gut microbiota in the context of obesity and insulin resistance: Potential interest of prebiotics [J]. *Int Dairy J*, 2010, 20 (4): 277-280.
- [40] EL-MESALLAMY HO, KASSEM DH, EL-DEMERDASH E, et al. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Metab Clin Exp*, 2011, 60 (1): 63-70.
- [41] ANDREASEN AS, LARSEN N, PEDERSEN-SKOVGAARD T, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects [J]. *Br J Nutr*, 2010, 104 (12): 1831-1838.
- [42] VRIEZE A, NOOD EV, HOLLEMAN F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4): 913.
- [43] 张沛然, 郭改会. 高脂血症的发病机制及分类 [J]. *中国临床医生杂志*, 2012, 40 (3): 18-20.
- [44] VELAGAPUDI VR, HEZAVEH R, REIGSTAD CS, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51 (5): 1101.
- [45] FU J, BONDER MJ, CENT MC, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids [J]. *Circ Res*, 2015, 117 (9): 817-824.
- [46] RYAN KK, TREMAROLI V, CLEMMENSEN C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy [J]. *Nature*, 2014, 509 (7499): 183-188.
- [47] THOMAS C, GIOIELLO A, NORIEGA L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2009, 10 (3): 167-177.
- [48] TANG WH, WANG Z, LEVISON BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (17): 1575-1584.
- [49] WARRIER M, SHIH DM, BURROWS AC, et al. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance [J]. *Cell Reports*, 2015, 10 (3): 326-338.
- [50] 李超, 崔立红. 高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21 (14): 1273-1277.
- [51] HLIVAK P, ODRASKA J, FERENCIK M, et al. One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2005, 106 (2): 67.
- [52] LARKIN TA, ASTHEIMER LB, PRICE WE. Dietary combination of soy with a probiotic or prebiotic food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects. [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63 (2): 238-245.
- [53] 张田田, 王长谦. 肠道微生态影响动脉粥样硬化发生发展的机制 [J]. *心脏杂志*, 2017, 29 (5): 614-616.
- [54] 刘华, 李自珍, 刘志广, 等. 宿主-寄生物种群模型的复杂动态 [J]. *兰州大学学报 (自然科学版)*, 2009, 45 (4): 53-59.
- [55] YAMASHITA T, EMOTO T, SASAKI N, et al. Gut microbiota and coronary artery disease [J]. *Int Heart J*, 2016, 57 (6): 663.