

中药活性成分调控肠道菌群代谢物改善动脉粥样硬化的研究进展

梁玉琴, 陈平平, 卢芳, 于栋华, 刘树民*

黑龙江中医药大学中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 肠道菌群代谢物的失调在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 患者中广泛存在, 且与 AS 的发展密切相关。中药活性成分在治疗 AS 方面展现出独特优势, 可通过重塑肠道微环境和调节肠道菌群代谢物来发挥抗 AS 活性。以肠道菌群代谢物为靶点, 探索中医药治疗手段与 AS 之间的科学相关性, 有望成为一种前景广阔的 AS 治疗新途径。通过系统阐明肠道菌群代谢物与 AS 发生发展的相关性, 及中药活性成分调控肠道菌群代谢产物改善 AS 的药理活性及作用机制, 为中医防治 AS 提供新视角和药物开发新策略。

关键词: 动脉粥样硬化; 中药活性成分; 肠道菌群代谢产物; 短链脂肪酸; 氧化三甲胺; 胆汁酸; 小檗碱; 人参皂苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)06-2197-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.030

Research progress on regulation of gut microbiota metabolites by active components in traditional Chinese medicine to improve atherosclerosis

LIANG Yuqin, CHEN Pingping, LU Fang, YU Donghua, LIU Shumin

Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: The imbalance of intestinal flora metabolites is widely present in patients with atherosclerosis (AS) and is closely related to the development of AS. The active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) show unique advantages in treatment of AS, which can exert anti-AS activity by reshaping the intestinal microenvironment and regulating the metabolites of gut microbiota. Taking the metabolites of gut microbiota as the target, exploring the scientific correlation between TCM treatment and AS is expected to become a new way of AS treatment with broad prospects. By systematically elucidating the correlation between gut microbiota metabolites and the occurrence and development of AS, and the pharmacological activity and mechanism of TCM active components regulating gut microbiota metabolites to improve AS, it provides a new perspective and new drug development strategy for the prevention and treatment of AS in TCM.

Key words: atherosclerosis; active ingredients of traditional Chinese medicine; metabolites of gut microbiota; short chain fatty acids; trimethylamine oxide; bile acids; berberine; ginsenoside

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种脂质代谢失衡驱动的慢性炎症性疾病, 可诱发多种外周动脉血管和心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)。仅在 2022 年, CVD 就导致全球约 1 980 万人死亡, 其中超过 34% 的患者在 70 岁之前死亡^[1]。AS 的危险因素复杂多样, 不仅包括高脂血症、高血压等传统因素, 还包括睡眠障碍、肠道微环境、空气污染等非传统因素^[2-3]。随着高通量基因测序和代谢组学技术的兴起, 肠道菌群及其代谢物成为近年

来的研究热点。肠道菌群与宿主保持着长期的共生关系, 在代谢活动中产生大量的代谢产物, 包括但不限于短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、三甲胺-*N*-氧化物 (trimethylamine-*N*-oxide, TMAO) 和胆汁酸等。多项研究表明, AS 病程中伴随着肠道微环境失调, 而肠道菌群代谢物作为信号调节因子参与 AS 的发生发展^[4-5]。中药活性成分是扩大临床药物选择的重要资源基础, 具有疗效稳定、不良反应小等明显优势。口服中药在体内主要通过肝脏和

收稿日期: 2024-11-09

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (PL2024H239)

作者简介: 梁玉琴, 博士研究生, 研究方向为中药药性理论及药效物质基础。E-mail: K18089718076@163.com

*通信作者: 刘树民, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论及药效物质基础研究。E-mail: keji-liu@163.com

肠道菌群代谢, 可通过调节胃肠道环境、肠道菌群及其代谢产物来发挥其抗 AS 作用。本文综述了 AS 与肠道菌群代谢物的相关性, 并基于代谢物的变化探讨中药活性成分对 AS 发生发展的影响。

1 肠道菌群代谢物参与 AS 的发生发展

肠道菌群及其代谢物失调在 AS 病程中起着关键作用, 被称为肠道菌群-动脉轴^[6]。在 AS 发展过程中, 肠道菌群主要通过以下途径影响 AS。首先, 肠道菌群失调可能会损伤肠道屏障完整性, 进而诱导持续的免疫炎症反应, 这是 AS 的一个重要驱动因素; 其次, 肠道菌群失调往往伴随着脂质代谢的紊乱, 如肠道菌群能够通过调节胆汁酸合成的调节, 影响胆固醇的正常代谢, 导致胆固醇在体内蓄积, 从而加剧 AS; 同时, 肠道菌群分解宿主摄入的食物和药物, 导致小分子次生代谢物的产生

和分泌, 可对 AS 产生多方面的影响, 如胆碱、甜菜碱和左旋肉碱等的过量摄入会上调加速 AS 发展的肠道菌群及其代谢物的水平。反之, AS 的发展也会反作用于肠道微环境。膳食是影响肠道菌群组成的决定性因素, 高脂高胆固醇饮食是 AS 的危险因素之一, 通常会改变 AS 患者的糖脂代谢状态, 如胰岛素抵抗、高脂血症等, 这些变化可能影响肠道菌群的组成和功能, 进一步引起肠道菌群代谢物失调。此外, 与 AS 相关的肠道屏障功能和通透性的改变导致肠道内的有害物质如脂多糖转移到体循环中, 进一步增强 AS 的促炎条件。因此, 识别肠道菌群及其相关代谢物的特性及功能是调节 AS 进程、预防其发生及制定有效治疗策略的重要一环。图 1 总结了肠道菌群代谢物参与 AS 发生发展的作用机制。

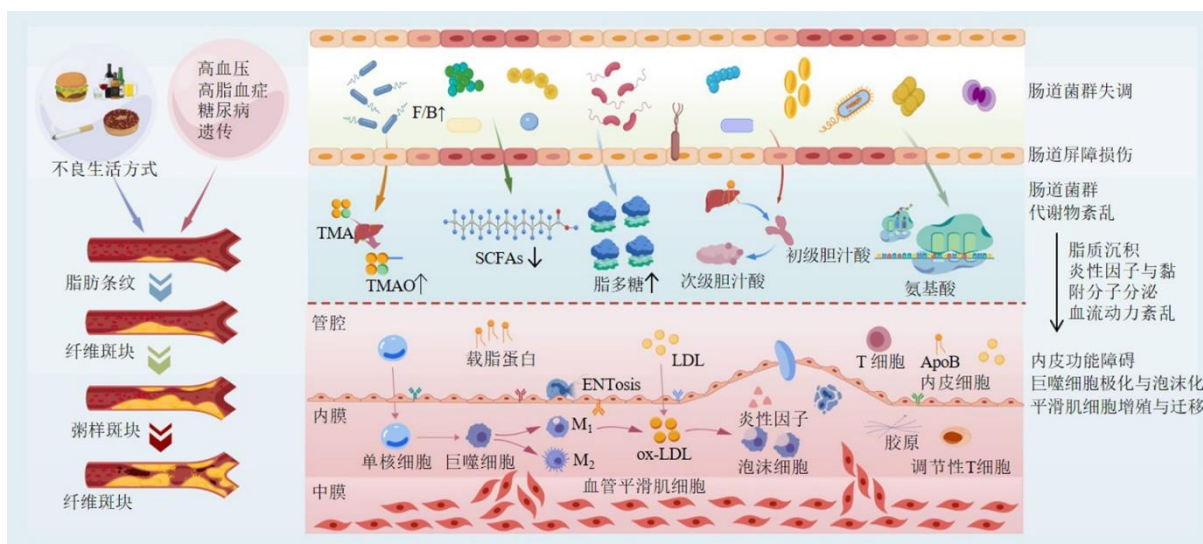


图 1 肠道菌群代谢物参与 AS 发生发展的作用机制

Fig. 1 Mechanism of gut microbiota metabolites involved in occurrence and development of AS

1.1 TMAO 代谢

TMAO 是肠道菌群衍生的终末代谢产物, 人体不会合成 TMAO, 肠源性三甲胺 (trimethylamine, TMA) 的氧化是内源性 TMAO 的主要来源。体内 TMAO 水平往往与饮食、肠道菌群丰度和遗传有关, 摄入富含胆碱的饮食是其升高的决定因素^[7]。特异性复合酶 Cut C/D 将未吸收的膳食胆碱代谢为 TMA, TMA 在肝门静脉系统循环中被肝单胺氧化酶 3 (flavin-containing monooxygenase 3, FMO3) 氧化形成 TMAO。多个临床队列研究表明, 高水平的 TMAO 与 CVD 的风险增加呈强正相关, 并可预测慢性心力衰竭和卒中的不良结果^[8-9]。一项临床队列

研究通过代谢组学方法探索了肠道菌群与 CVD 之间的潜在因果关系, 鉴定了与膳食磷脂酰胆碱相关的 3 种代谢物, 包括胆碱、TMAO 和甜菜碱^[10]。巨噬细胞作为 AS 斑块中主要的免疫细胞, 在加速 AS 斑块形成和炎症发展中具有重要作用, 是泡沫细胞的主要来源。CD36 是介导巨噬细胞内吞 LDL-C 的主要膜受体, 其与氧化修饰低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 结合促进细胞内胆固醇积累、巨噬细胞泡沫化形成和炎症激活^[11]。过量的 TMAO 可通过激活 CD36、清道夫受体 A1、凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1, LOX-1)

的表达,加速胆固醇超负荷的巨噬细胞向泡沫细胞转化的进程。当 FMO3 敲除后,小鼠体内 TMAO 的循环水平显著降低。研究显示敲除 FMO3 可以通过促进小鼠的胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)来调节胆固醇平衡^[12]。内皮功能障碍是 AS 加速发展的重要驱动因素。TMAO 水平升高通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体,增加白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-18 的表达,从而诱导内皮损伤和血管炎症^[13]。

1.2 胆汁酸代谢

胆汁酸是胆固醇的代谢产物,最初由肝脏中的胆固醇 7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)和 CYP8B1 催化的经典途径或由 CYP27A1 和 CYP7B1 催化的替代途径下合成,合成的初级胆汁酸与牛磺酸或甘氨酸结合,并释放到肠道,在肠道菌群作用下被胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)转化为次级胆汁酸^[14-15]。胆汁酸作为一种信号分子,与多种宿主受体相互作用,参与宿主代谢、免疫和炎症的调节。这些受体主要包括核受体如法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、肝 X 受体(liver X receptor, LXR)及 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1(takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)。FXR 主要通过 3 条途径调节肠肝循环中的胆汁酸水平:小异二聚体配体(small heterodimer partner, SHP)途径、成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19, FGF19, 啮齿动物中 FGF15)途径和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径^[16]。激活的 FXR 通过诱导 SHP 的表达,抑制 LXR 的激活,从而降低胆汁酸合成限速酶 CYP7A1 和 CYP8B1 的表达水平,抑制胆固醇向胆汁酸的转化^[17]。LXR- α 是 RCT 途径中关键的固醇敏感转录因子,在胆固醇流出的调节中发挥重要作用。激活的 FXR 诱导肠道中 FGF19 的表达,FGF19 通过门静脉循环进入肝脏,可通过与成纤维细胞生长因子 R4/ β -klotho 复合物结合激活 JNK 信号通路,从而抑制 CYP7A1 的表达^[18]。胆汁酸代谢紊乱导致胆固醇大量蓄积是 AS 发展的重要因素,而降胆固醇治疗已被证实为 AS 的有效治疗策略。有趣的是,靶向 FXR 影响胆汁酸代谢进而调节 AS 发展的具体作用仍然存在争议。在 FXR^{-/-}或熊去氧胆酸处理的 ApoE^{-/-}小鼠中,发现

肠道 FXR 靶基因鞘磷脂磷酸二酯酶 3 的表达降低,导致促炎性神经降压素的产生和分泌中断,高胆固醇血症和 AS 病变得以改善^[19]。然而,另有研究在 ApoE^{-/-}FXR^{-/-}和 Ldlr^{-/-}FXR^{-/-}双基因敲除小鼠中观察到截然相反的 AS 病变增强的结果^[20-21]。人工合成的 FXR 激动剂在 AS 治疗中显示出良好的治疗效果^[22]。因此,合理推测矛盾的实验结果可能是由于 FXR 信号在不同组织中的作用机制不同或 FXR 对胆固醇以外的物质的调控作用不同造成的。TGR5 是胆汁酸分泌和重吸收的关键调节因子,在同时抑制 FXR 和 TGR5 表达后, Ldlr^{-/-}小鼠通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活表现出增强的 AS 相关炎症^[23]。总之,靶向 FXR 信号通路调控胆汁酸是干预 AS 进展的新策略,但其调控脂代谢以外的作用机制有待深入研究。

1.3 SCFAs 代谢

SCFAs 是宿主共生微生物在小肠中发酵膳食纤维和抗性淀粉等难以消化的碳水化合物的主要产物。SCFAs 的生理作用依赖于以下机制:首先,SCFAs 在细胞核中作为组蛋白去乙酰化酶的抑制剂影响转录过程。其次,SCFAs 可以与细胞膜受体如游离脂肪酸受体 2(free fatty acid receptor 2, FFAR2)、FFAR3、GPR109A 和 OR51E2 结合^[24]。FFAR2 和 FFAR3 是 SCFAs 的主要受体,可被乙酸、丁酸和丙酸激活,在调节肠道菌群介导的炎症和抑制脂质蓄积中发挥重要作用。FFAR3 主要在肠道、脂肪和免疫组织中表达,激活 SCFAs/FFAR3 轴已被证明可有效逆转高脂饮食诱导的脂质蓄积^[25]。SCFAs 参与了 AS 及其诱导的 CVD 发病过程中的多个环节,并通过调节脂质代谢、炎症激活和内皮功能发挥积极作用。在丁酸盐干预的颈动脉 AS 小鼠模型中,颈动脉内皮中的 NLRP3 炎症小体活化被显著抑制,进而有效改善动脉损伤^[26]。AS 患者肠道微环境紊乱,通常体内 SCFAs 水平通常较低,相应的产 SCFAs 细菌丰度也较低^[27]。产生 SCFAs 的特定微生物群可用于降低 AS 的危险因素,如具有产丁酸盐能力的 *Roseburia intestinalis*。*Roseburia intestinalis* 在 ApoE^{-/-}小鼠体内的定植表现出缓解 AS 损伤的同时抑制全身炎症和内毒素血症^[28]。促炎性辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)和抗炎性调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)失衡是导致 AS 炎症发展的重要因素^[29]。研究表明,丙酸钠通过抑制 Th17 细胞分泌和促进 Treg 细胞产

生来减轻炎症和维持免疫稳态,从而减轻 AS 病变和高血压心脏损伤^[30]。

1.4 脂多糖代谢

脂多糖是革兰阴性菌外壁的特征性结构成分,被认为是细菌从肠道转移到体循环的标志物,在维持细菌结构完整性的同时触发宿主的免疫炎症反应^[31-32]。脂多糖通过肠黏膜屏障进入血液后,被脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)识别并结合形成脂多糖-LBP 复合物。脂多糖-LBP 复合物与 CD14 受体结合形成脂多糖-LBP-CD14 三联体,然后转位到 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)-髓样分化蛋白-2(myeloid differentiation protein-2, MD-2)复合物上,在 MD-2 的协助下与 TLR4 结合,促进 TLR4 的二聚化或多聚化,进而激活髓样分化因子 88(molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88)和 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白依赖的信号通路,刺激肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-17 等炎症介质的释放。炎症的激活和消退之间的失衡是决定 AS 斑块形成和破裂的重要因素。在 AS 病理状态下,肠道微生态紊乱,肠道通透性增加,导致肠道中脂多糖易位进入体循环,诱导不同类型的细胞损伤并激活全身炎症通路^[33]。脂多糖可诱导内皮细胞分泌诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),引起血管壁炎症细胞黏附和浸润,导致内皮细胞损伤。在 ox-LDL 诱导的巨噬细胞源性泡沫细胞中,脂多糖干预可促进 M₁ 型巨噬细胞极化。事实上,在多个临床前和临床研究中已经观察到循环脂多糖在 AS 患者和动物模型中的显著积累,提示 AS 的发生发展与脂多糖水平呈正相关。

1.5 氨基酸代谢

支链氨基酸类(branched chain amino acids, BCAAs)包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,是机体必需的一组氨基酸。BCAAs 已被证实在 CVD、代谢性疾病和免疫系统疾病中发挥重要作用,主要涉及免疫反应、激素合成、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和脂质代谢等关键过程^[34-35]。流行病学研究表明,AS 的发生发展通常伴随着循环 BCAAs 浓度的升高^[36]。BCAAs 已被证明可通过增

加活性氧释放诱导氧化应激和通过激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路诱导炎症,从而促进内皮功能障碍^[37]。色氨酸是人和动物体内不能内源性合成的芳香族氨基酸之一,主要通过其代谢产物发挥生理作用。色氨酸的降解主要通过 3 条途径,包括犬尿氨酸、血清素和微生物途径。在肠道中,约 95% 的色氨酸在吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和色氨酸 2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)的催化下代谢为犬尿氨酸,约 2% 的色氨酸在色氨酸羟化酶 1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)和 TPH2 的作用下转化为 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)^[38]。在一个大型中老年人群($n=921$)队列中,发现 IDO 活性与颈动脉内膜/中膜厚度呈强正相关,表明 IDO 是 AS 的敏感标志物^[39]。

2 中药有效成分调节肠道菌群代谢物防治 AS

中药活性成分是创新药物开发的重要资源基础。多项临床试验和动物实验分析验证了合理应用中药活性成分防治 AS 的巨大优势,这与其靶向调控肠道菌群代谢产物密不可分。本部分通过检索现有文献,围绕肠道菌群代谢产物的调控,总结中药活性成分的抗 AS 作用及其治疗潜力,探索中药在抗 AS 中的应用思路。

2.1 生物碱类化合物

生物碱是一类广泛存在于中药中的天然含氮有机化合物,多呈碱性,大量研究证实其对人体健康的益处。

2.1.1 小檗碱 小檗碱是一种天然异喹啉类生物碱,多存在于黄连和黄柏中。由于其具有抗炎、调脂、抗血栓和降血糖等特性,具有作为抗 AS 药物候选物的潜力^[40]。肠道微生物酶复合物 Cut C/D 和 Cnt A/B 在食物胆碱转化为 TMA 过程中起关键作用。多项研究表明,小檗碱对 AS 具有可靠的疗效,这归因于其能够通过抑制肝脏 FMO3 表达,下调 Cut C 和 Cnt A 基因表达水平,降低产 TMA 的肠道菌群丰度,从而减少 TMAO 的生物合成^[41]。小檗碱通过激活 FXR/FGF15 轴恢复胆汁酸代谢稳态,从而抑制脂肪生成和炎症^[42]。

2.1.2 辣椒素 辣椒素是一种著名的瞬时受体电位香草醛亚家族 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)激动剂,最初用于缓解疼痛,但后来在 CVD 中表现出广泛的药理活性。研究表明,辣椒素通过重塑肠道菌群,增加 SCFAs 产生菌

Turicibacter、*Odoribacter* 和 *Ileibacterium* 的丰度,降低盲肠中脱氧胆酸、次黄嘌呤和胆酸的浓度,降低血清脂多糖水平,从而减轻高脂饮食诱导的 AS^[43]。

2.2 黄酮类化合物

黄酮类化合物是含有 2-苯基色酮结构的天然产物,广泛存在于植物界中。过量的 TMAO 可引起血管内皮细胞炎性损伤,从而加速内皮功能障碍。芹菜素显著抑制 TMAO 诱导的清道夫受体 LOX-1、ICAM-1 表达和 NLRP3 炎症小体活化,表明其恢复内皮功能的机制与抑制淋巴细胞黏附和乙酰化 LDL-C 的摄取密切相关^[44]。

2.2.1 黄芩苷 黄芩苷是黄芩提取物的主要黄酮类成分,具有潜在的抗 AS 特性,主要表现在抑制血管平滑肌细胞增殖、改善内皮损伤和抑制炎症方面。黄芩苷被发现可以抑制 CYP1A2 和 FXR 的激活,进而通过调节胆汁酸代谢来抑制肝脏和胆汁中的脂质积累^[45]。

2.2.2 川陈皮素 川陈皮素是一种在十字花科植物中发现的多甲氧基黄酮类化合物,已被证明具有广泛的抗炎特性。川陈皮素能明显抑制 TMAO 诱导的 HUVEC 增殖,其抗血管炎症作用与抑制 NF- κ B/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路活化有关^[46]。血管内皮细胞主要通过合成和释放一氧化氮来调节血管功能稳态,而一氧化氮的合成主要由内皮型一氧化氮合酶调节。TMAO 连续处理可诱导 HUVECs 氧化应激、炎症和内皮功能障碍,构建体外 AS 模型。

2.2.3 柚皮苷 柚皮苷可通过抑制 MAPK 信号通路的激活,抑制促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体的表达,上调一氧化氮的释放,从而改善 TMAO 介导的炎症和氧化应激^[47]。

2.2.4 葛根素 葛根素在临床实践与动物实验中均被证实具有显著的拮抗 AS 效应,研究揭示了葛根素对肠道菌群的调节作用,其机制主要在于通过下调 *Prevotella copri* 的丰度抑制 TMA 的产生,从而降低循环 TMAO 浓度^[48]。

2.3 皂苷类化合物

2.3.1 人参皂苷 人参皂苷是传统名贵药材人参的主要活性成分,目前已从人参中分离得到至少 50 种人参皂苷,其对免疫系统、血液循环系统、神经系统等均有明确的药理作用。人参皂苷 Rc 显著调

节 AS 小鼠肠道微生物的生态失调,并促进与精氨酸和初级胆汁酸生物合成相关的失调代谢物的恢复^[49]。人参皂苷 K 可作为 LXR α 的激活剂,其抗 AS 作用与 LXR α 抑制 NLRP3 炎症小体活化,促进巨噬细胞胆固醇流出三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ABCG1 的表达有关^[50]。研究发现人参皂苷 Rb₁ 可通过调节肠道菌群和氨基酸代谢,降低血清 BCAAs 含量,从而逆转高脂饮食诱导的糖脂代谢紊乱^[51]。

2.3.2 其他皂苷类化合物 黄芪甲苷 IV 通过抑制 BSH、FGF15 和增加胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 表达,增加高脂饮食诱导的肥胖小鼠胆汁酸合成,其具体机制可能涉及其抑制肠道 FXR 激活^[52]。绞股蓝皂苷是具有调脂药理活性的绞股蓝的主要成分,研究表明绞股蓝皂苷对脂质代谢的调节在一定程度上可归因于其降低循环 TMAO 浓度^[53]。在高尿酸血症诱导的 AS 模型中,薯蓣皂苷通过抑制 FXR 和 SHP 的激活来促进 CYP7A1 的表达,从而增加胆汁酸的合成,从而发挥抗 AS 作用^[54]。银杏内酯是从银杏叶中提取的萜类化合物,主要包括银杏内酯 A、B、C、J、K、L、M、N、P,其中银杏内酯 B 的活性最高。银杏内酯 B 改善血脂异常和炎症,上调乳酸杆菌丰度和下调幽门螺杆菌,降低循环系统中 TMAO 浓度,在 AS 模型小鼠中发挥抗 AS 作用^[55]。拟杆菌属是一种产 SCFAs 的细菌,其丰度通常与 FMO3 表达和 TMAO 产量呈负相关,且在 AS 个体中表现出异常降低。现代药理学研究发现,灵芝多萜衍生物的抗 AS 机制与其直接增加拟杆菌属的丰度和促进 BCAAs 降解代谢密切相关^[56]。

2.4 酚类化合物

2.4.1 白藜芦醇 白藜芦醇是一种天然多酚提取物,具有抗氧化、抗炎和心血管保护等药理特性。在 TMAO 诱导的 AS 模型小鼠中,白藜芦醇通过肠道菌群依赖的方式抑制 TMAO 并增强肝脏胆汁酸合成,其中胆汁酸合成的机制与抑制肠-肝 FXR-FGF15 轴激活有关^[57]。硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate, IS) 是色氨酸在肝脏中合成的吲哚衍生物,其浓度增加会促进血管平滑肌增殖并诱导内皮功能障碍。据报道,白藜芦醇通过抑制芳香族化合物受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR)/Src 信号通路和血管内皮钙黏蛋白激活来改善 IS 刺激的内皮通透性受损^[58]。

2.4.2 姜黄素 姜黄素是从姜黄中提取的主要活

性多酚, 具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节和抗 AS 等药理学特性。姜黄素通过抑制巨噬细胞极化和炎症通路 NF- κ B/NLRP3 的激活缓解 AS 损伤, 这与其重塑肠道菌群和抑制 TMAO 合成的作用密切相关^[59]。此外, 在西方饮食喂养的 LDLR^{-/-}小鼠中, 姜黄素治疗降低了血浆脂多糖水平, 并改善了 AS^[60]。

2.4.3 其他酚类化合物 老鹳草素富含于药材大根老鹳草和苦味叶下珠中, 可作为益生元通过抑制炎症和 TMAO 合成来改善 AS。丹皮酚是从牡丹干燥根皮中提取的天然酚类成分^[61]。研究发现, 骨桥蛋白可以促进平滑肌细胞的增殖, 而丹皮酚可以通过抑制肠道脂多糖的产生, 抑制循环单核细胞中骨桥蛋白的过度表达, 从而逆转平滑肌细胞的异常增殖^[62]。

2.5 糖类化合物

2.5.1 枸杞多糖 枸杞是我国药食同源的传统补益药, 多糖是其活性成分。研究发现, 枸杞多糖及其提取的枸杞寡糖对高脂饮食诱导小鼠的肠道菌群结构和粪便代谢特征具有明显的调节作用。其中, 枸杞多糖降低循环脂多糖水平, 调节色氨酸代谢, 而枸杞寡糖调节胆固醇、胆汁酸和色氨酸代谢, 均是对 AS 具有临床治疗潜力的活性成分^[63-64]。

2.5.2 黄精多糖 黄精多糖具有抗氧化、抗炎和心血管保护等药理活性, 并且可提高脂肪酸水平和肠道有益菌群的丰度^[65]。另有研究表明其通过上调嗜黏蛋白阿克曼菌、假长双歧杆菌等有益菌的丰度, 调控氨基酸代谢及脂肪酸的生物合成, 进而抑制 TNF- α 、IL-6 和脂多糖的表达, 从而促进肝脏脂质代谢^[66]。

2.5.3 其他多糖 高脂血症是一种多因素导致的脂质代谢紊乱的病理状态, 是 AS 发生发展的关键因素。对于高脂饮食引起的高脂血症, 藏菴薯多糖可以抑制炎症的发展和脂质的合成, 其作用机制与加速胆固醇向胆汁酸的转化, 提高 SCFAs 的产量密切相关^[67]。研究表明, 大麦草多糖能促进乙酸、丙酸、丁酸和异戊酸的合成, 并发挥 SCFAs 的抗炎和抗氧化应激损伤作用, 上调谷胱甘肽、SOD、CAT 和 T-AOC 水平, 下调 TNF- α 和 IL-6 水平, 从而减轻高脂血症^[68]。茶褐素和茯苓多糖已被证实可以协同改善脂质代谢紊乱, 这是通过调节胆汁酸和脂肪酸代谢来实现的^[69]。陈年大蒜低聚糖被认为是一种有效的抗 AS 成分, 在高脂饮食诱导的 AS 小鼠模型中, 摄入陈年大蒜低聚糖可调节肠道微环境紊乱,

显著降低 TMAO 水平、升高乙酸、丙酸和丁酸水平, 进而通过 ABC 转运蛋白途径和脂多糖生物合成途径缓解 AS^[70]。

2.6 其他活性成分

大蒜素是大蒜中活性最强的成分, 已被发现具有心脏保护、调脂、抗炎和抗氧化等作用, 其作用机制与调节肠道菌群组成有关^[71]。 γ 丁基甜菜碱 (γ butyrobetaine, γ BB) 是 L-肉碱代谢产生 TMA 的中间产物, 具有致 AS 作用^[72]。大蒜素抑制富含胆碱饮食的人和小鼠机体 γ BB 和 TMAO 的产生, 这可能是其减轻 AS 损伤的机制^[73]。银杏叶提取物以肠道菌群依赖的方式减轻 AS 模型小鼠的高胆固醇血症和炎症, 其潜在的保护机制包括保护肠上皮紧密连接蛋白, 修复肠道屏障, 调节肠道菌群结构, 促进 SCFAs 和胆汁酸的合成^[74]。山楂提取物通过抑制 TNF- α 和 MCP-1 的表达来减轻炎症, 并通过上调 SOD1、SOD2、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的表达来恢复抗氧化防御, 从而呈剂量相关性减轻 TMAO 加重的 AS 病变^[75]。油茶籽油可通过降低血清 BCAAs 浓度, 并进一步抑制肝脏 PPAR γ 的表达, 从而改善高脂饮食诱导的血脂紊乱^[76]。

中药活性成分通过调节肠道代谢产物治疗 AS 的分子机制见图 2。

3 结语与展望

近年来, 人工智能和多组学技术的兴起拓展了对肠道微生物共生系统与 AS 发生发展之间联系的研究。多项实验如粪便移植、代谢物的靶向测定或联合微生物组和代谢组分析支持肠道菌群来源的代谢物改变影响 AS 发展的假设。因此, 改善肠道菌群及其代谢产物是治疗和预防 AS 的一个有前景的策略。经过数千年的医疗实践, 中医药已跻身国际认可的新高度。在推进传统方剂现代化的同时, 深入探索中药及其复杂活性成分的具体作用机制已成为科研重点。现有研究表明, 活性成分可通过调节肠道菌群结构、肠道菌群代谢产物和恢复肠道屏障来缓解 AS 症状。然而, 目前基于肠道菌群代谢物变化的活性成分治疗 AS 的研究综述尚显匮乏。

本文全面梳理了与 AS 紧密相关的肠道菌群代谢产物, 并深入分析了代表性中药活性成分对 AS 的治疗作用及其潜在机制, 旨在为 AS 的治疗开辟新的视野。但在此过程中, 存在几个亟待解决的关

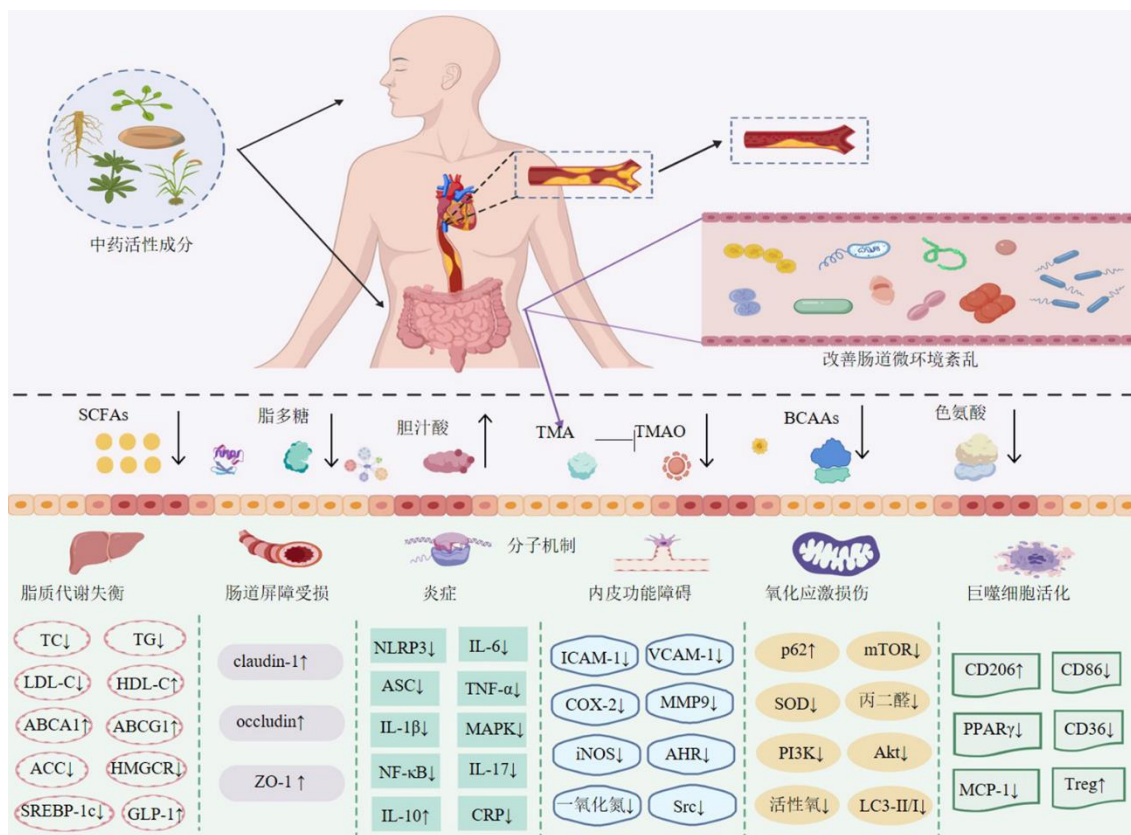


图 2 中药活性成分通过调节肠道菌群代谢物治疗 AS 的作用机制

Fig. 2 Mechanism of active ingredients in traditional Chinese medicine in treatment of AS by regulating gut microbiota metabolites

键问题：（1）当前研究主要集中在肠道菌群与宿主的相互作用层面，难以明确特定肠道菌群代谢物的功能及其在 AS 病程中的确切作用机制。（2）现有的靶向代谢组学方法大多局限于已知的肠道菌群代谢物，难以涵盖疾病进程或药物干预引起的肠道菌群代谢物动态变化。（3）中药活性成分的确切作用形式尚待进一步确认，即需明确是原活性成分还是在胃肠道代谢的产物在发挥作用。本文相对应的提出了一系列针对性的解决方案：（1）通过加强跨学科合作，整合生物学、医学、计算机科学等多领域知识，借助微生物共培养系统、微流控芯片、生物信息学工具、人工智能算法等先进技术，深入解析肠道菌群及其代谢物与宿主间的复杂互作网络。（2）开发非靶向代谢组学技术，拓展肠道菌群代谢物数据库，结合先进的质谱分析平台，提高代谢物检测的覆盖率和分辨率，实现对未知代谢物的有效识别。（3）利用药动力学研究、体内外代谢模拟及同位素标记技术，追踪中药活性成分及其代谢产物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程，明确其作用形式。综上，未来的研究可聚焦于中药活性成分这

一核心领域，巧妙融合人工智能、基因组学及高通量筛选等前沿科技，紧密围绕临床实践需求，旨在为探索与创新抗 AS 治疗策略奠定坚实基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mensah G A, Fuster V, Murray C J L, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(25): 2350-2473.
- [2] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [3] 张匣, 邵欣欣, 刘青芝, 等. 泽泻-白术药对及其活性成分防治动脉粥样硬化研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(16): 5735-5746.
- [4] Cao H H, Zhu Y J, Hu G F, *et al.* Gut microbiome and metabolites, the future direction of diagnosis and treatment of atherosclerosis? [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106586.
- [5] 宋玮, 张钟艺, 王楷, 等. 茺蔚丸抑制氧化三甲胺介导的 ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路诱导血管内皮细胞焦亡 [J]. *中草药*, 2024, 55(4): 1215-1227.
- [6] Zhang Q J, Zhang L X, Chen C, *et al.* The gut microbiota-artery axis: A bridge between dietary lipids and atherosclerosis? [J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 89: 101209.

- [7] Simó C, García-Cañas V. Dietary bioactive ingredients to modulate the gut microbiota-derived metabolite TMAO. New opportunities for functional food development [J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 6745-6776.
- [8] Wilson Tang W H, Wang Z N, Shrestha K, *et al*. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(2): 91-96.
- [9] Wang Z N, Wilson Tang W H, Buffa J A, *et al*. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-*N*-oxide [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(14): 904-910.
- [10] Wang Z N, Klipfell E, Bennett B J, *et al*. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [11] Tian K M, Xu Y, Sahebkar A, *et al*. CD36 in atherosclerosis: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(10): 59.
- [12] Warrier M, Shih D M, Burrows A C, *et al*. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(3): 326-338.
- [13] Sun X L, Jiao X F, Ma Y R, *et al*. Trimethylamine *N*-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1/2): 63-70.
- [14] 周昶, 黄蓉, 蔡园, 等. 天然产物中生物碱类成分调血脂作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(5): 1717-1727.
- [15] Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, *et al*. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50.
- [16] Xiang J W, Zhang Z Y, Xie H Y, *et al*. Effect of different bile acids on the intestine through enterohepatic circulation based on FXR [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1949095.
- [17] Ding L L, Yang L, Wang Z T, *et al*. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2): 135-144.
- [18] Li G D, Guo G L. Farnesoid X receptor, the bile acid sensing nuclear receptor, in liver regeneration [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2): 93-98.
- [19] Wu Q, Sun L L, Hu X M, *et al*. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(9): e142865.
- [20] Lee Y, Kim B R, Kang G H, *et al*. The effects of PPAR agonists on atherosclerosis and nonalcoholic fatty liver disease in ApoE^{-/-}FXR^{-/-} mice [J]. *Endocrinol Metab*, 2021, 36(6): 1243-1253.
- [21] Hanniman E A, Lambert G, McCarthy T C, *et al*. Loss of functional farnesoid X receptor increases atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(12): 2595-2604.
- [22] Xu Y, Li F, Zalazala M, *et al*. Farnesoid X receptor activation increases reverse cholesterol transport by modulating bile acid composition and cholesterol absorption in mice [J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1072-1085.
- [23] Miyazaki-Anzai S, Masuda M, Kohno S, *et al*. Simultaneous inhibition of FXR and TGR5 exacerbates atherosclerotic formation [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9): 1709-1713.
- [24] Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, *et al*. Gut microbiota and short chain fatty acids: Implications in glucose homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1105.
- [25] Arora T, Rudenko O, Egerod K L, *et al*. Microbial fermentation of flaxseed fibers modulates the transcriptome of GPR41-expressing enteroendocrine cells and protects mice against diet-induced obesity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(3): E453-E463.
- [26] Yuan X X, Wang L, Bhat O M, *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.
- [27] Hu T T, Wu Q Q, Yao Q, *et al*. Short-chain fatty acid metabolism and multiple effects on cardiovascular diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101706.
- [28] Kasahara K, Krautkramer K A, Org E, *et al*. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model [J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(12): 1461-1471.
- [29] Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [30] 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.
- [31] Rhee S H. Lipopolysaccharide: Basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut [J]. *Intest Res*, 2014, 12(2): 90-95.
- [32] 孙英新, 黄洋, 曾妙, 等. 基于“肠道菌群-炎症”通路探讨丹蔘片防治 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用及机制 [J]. *中草药*, 2020, 51(9): 2492-2500.
- [33] Stephens M, von der Weid P Y. Lipopolysaccharides

- modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 421-432.
- [34] Doestzada M, Zhernakova D V, van den Munckhof I C L, *et al.* Systematic analysis of relationships between plasma branched-chain amino acid concentrations and cardiometabolic parameters: An association and Mendelian randomization study [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 485.
- [35] Polis B, Samson A O. Role of the metabolism of branched-chain amino acids in the development of Alzheimer's disease and other metabolic disorders [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1460-1470.
- [36] McGarrah R W, White P J. Branched-chain amino acids in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(2): 77-89.
- [37] Zhenyukh O, González-Amor M, Rodrigues-Diez R R, *et al.* Branched-chain amino acids promote endothelial dysfunction through increased reactive oxygen species generation and inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4948-4962.
- [38] Reigstad C S, Salmonson C E, Rainey J F 3rd, *et al.* Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395-1403.
- [39] Niinisalo P, Raitala A, Pertovaara M, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase activity associates with cardiovascular risk factors: The Health 2000 study [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(8): 767-770.
- [40] 黄兴, 李艳芬, 寇冠军, 等. 小檗碱抗动脉粥样硬化作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(3): 469-473.
- [41] Li X X, Su C Y, Jiang Z B, *et al.* Berberine attenuates choline-induced atherosclerosis by inhibiting trimethylamine and trimethylamine-*N*-oxide production via manipulating the gut microbiome [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7(1): 36.
- [42] Shu X B, Li M, Cao Y, *et al.* Berberine alleviates non-alcoholic steatohepatitis through modulating gut microbiota mediated intestinal FXR activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 750826.
- [43] Dai Z J, Li S Q, Meng Y T, *et al.* Capsaicin ameliorates high-fat diet-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via remodeling gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4334.
- [44] Yamagata K, Hashiguchi K, Yamamoto H, *et al.* Dietary apigenin reduces induction of LOX-1 and NLRP3 expression, leukocyte adhesion, and acetylated low-density lipoprotein uptake in human endothelial cells exposed to trimethylamine-*N*-oxide [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(6): 558-565.
- [45] Yan X M, Zhang Y L, Peng Y, *et al.* The water extract of *Radix scutellariae*, its total flavonoids and baicalin inhibited CYP7A1 expression, improved bile acid, and glycolipid metabolism in T2DM mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115238.
- [46] Yang G L, Lin C C, Yang Y W, *et al.* Nobiletin prevents trimethylamine oxide-induced vascular inflammation via inhibition of the NF- κ B/MAPK pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(22): 6169-6176.
- [47] Zhao H, Zhao J P. Study on the role of naringin in attenuating trimethylamine-*N*-oxide-induced human umbilical vein endothelial cell inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction [J]. *Chin J Physiol*, 2022, 65(5): 217-225.
- [48] Puerarin alleviates atherosclerosis via the inhibition of *Prevotella copri* and its trimethylamine production [J]. *Gut*, 2024, 73(12): 1934-1943.
- [49] Xie B, Zu X P, Wang Z C, *et al.* Ginsenoside Re ameliorated atherosclerosis via regulating gut microbiota and fecal metabolites [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 990476.
- [50] Zhou L, Zheng Y, Li Z Y, *et al.* Compound K attenuates the development of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via LXRA activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1054.
- [51] Yang X Y, Dong B J, An L J, *et al.* Ginsenoside Rb₁ ameliorates glycemic disorder in mice with high fat diet-induced obesity via regulating gut microbiota and amino acid metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 756491.
- [52] Zhai Y Y, Zhou W L, Yan X, *et al.* Astragaloside IV ameliorates diet-induced hepatic steatosis in obese mice by inhibiting intestinal FXR via intestinal flora remodeling [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154444.
- [53] Zhang Q, Guo X M, Xie C, *et al.* Unraveling the metabolic pathway of choline-TMA-TMAO: Effects of gypenosides and implications for the therapy of TMAO related diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105884.
- [54] Bao R X, Wang W, Chen B B, *et al.* Dioscin ameliorates hyperuricemia-induced atherosclerosis by modulating of cholesterol metabolism through FXR-signaling pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1983.
- [55] Lv Z Y, Shan X, Tu Q B, *et al.* Ginkgolide B treatment regulated intestinal flora to improve high-fat diet induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111100.
- [56] Qiao S S, Liu C, Sun L, *et al.* Gut *Parabacteroides merdae* protects against cardiovascular damage by enhancing branched-chain amino acid catabolism [J]. *Nat Metab*,

- 2022, 4(10): 1271-1286.
- [57] Chen M L, Yi L, Zhang Y, *et al.* Resveratrol attenuates trimethylamine-*N*-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota [J]. *mBio*, 2016, 7(2): e02210-15.
- [58] Assefa E G, Yan Q Q, Gezahegn S B, *et al.* Role of resveratrol on indoxyl sulfate-induced endothelial hyperpermeability via aryl hydrocarbon receptor (AHR)/Src-dependent pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5847040.
- [59] Zhang J X, Ou C W, Chen M S. Curcumin attenuates cadmium-induced atherosclerosis by regulating trimethylamine-*N*-oxide synthesis and macrophage polarization through remodeling the gut microbiota [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 244: 114057.
- [60] Ghosh S S, Bie J H, Wang J, *et al.* Oral supplementation with non-absorbable antibiotics or curcumin attenuates western diet-induced atherosclerosis and glucose intolerance in LDLR^{-/-} mice: Role of intestinal permeability and macrophage activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108577.
- [61] Lin K Y, Wang X D, Li J, *et al.* Anti-atherosclerotic effects of geraniin through the gut microbiota-dependent trimethylamine *N*-oxide (TMAO) pathway in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154104.
- [62] Shi X Y, Wu H F, Liu Y R, *et al.* Inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation mediated by osteopontin via regulating gut microbial lipopolysaccharide: A novel mechanism for paeonol in atherosclerosis treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 936677.
- [63] Zhang Z, Liu H, Yu B, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates myocardial injury in high-fat diet-fed mice through manipulating the gut microbiome and fecal metabolome [J]. *Food Res Int*, 2020, 138(Pt B): 109778.
- [64] Li M J, Zhang Z, Yu B, *et al.* *Lycium barbarum* oligosaccharides alleviate hepatic steatosis by modulating gut microbiota in C57BL/6J mice fed a high-fat diet [J]. *Foods*, 2023, 12(8): 1617.
- [65] Xu Y D, Ye Y L, Liu C, *et al.* Positive effects of steamed *Polygonatum sibiricum* polysaccharides including a glucofructan on fatty acids and intestinal microflora [J]. *Food Chem*, 2023, 402: 134068.
- [66] Ou X B, Chen J J, Li B P, *et al.* Multiomics reveals the ameliorating effect and underlying mechanism of aqueous extracts of *Polygonatum sibiricum* rhizome on obesity and liver fat accumulation in high-fat diet-fed mice [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155843.
- [67] Hua H Y, Liu L, Zhu T, *et al.* Healthy regulation of Tibetan *Brassica rapa* L. polysaccharides on alleviating hyperlipidemia: A rodent study [J]. *Food Chem*, 2023, 6: 100171.
- [68] Yan J K, Chen T T, Li L Q, *et al.* The anti-hyperlipidemic effect and underlying mechanisms of barley (*Hordeum vulgare* L.) grass polysaccharides in mice induced by a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2023, 14(15): 7066-7081.
- [69] Wang J Y, Zheng D, Huang F J, *et al.* Theabrownin and *Poria cocos* polysaccharide improve lipid metabolism via modulation of bile acid and fatty acid metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 875549.
- [70] Wang X M, Cui J L, Gu Z Y, *et al.* Aged garlic oligosaccharides modulate host metabolism and gut microbiota to alleviate high-fat and high-cholesterol diet-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Food Chem*, 2025, 463(Pt 3): 141409.
- [71] Shi X E, Zhou X M, Chu X Y, *et al.* Allicin improves metabolism in high-fat diet-induced obese mice by modulating the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2909.
- [72] Koeth R A, Levison B S, Culley M K, *et al.* γ -butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of *L*-carnitine to TMAO [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 799-812.
- [73] Panyod S, Wu W K, Chen P C, *et al.* Atherosclerosis amelioration by allicin in raw garlic through gut microbiota and trimethylamine-*N*-oxide modulation [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1): 4.
- [74] Wang Y, Xu Y Y, Xu X W, *et al.* *Ginkgo biloba* extract ameliorates atherosclerosis via rebalancing gut flora and microbial metabolism [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2463-2480.
- [75] He Z Y, Kwek E, Hao W J, *et al.* Hawthorn fruit extract reduced trimethylamine-*N*-oxide (TMAO)-exacerbated atherogenesis in mice via anti-inflammation and anti-oxidation [J]. *Nutr Metab*, 2021, 18(1): 6.
- [76] Gao J, Ma L, Ma J, *et al.* *Camellia* (*Camellia oleifera* Abel.) seed oil regulating of metabolic phenotype and alleviates dyslipidemia in high fat-fed mice through serum branch-chain amino acids [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2424.

[责任编辑 赵慧亮]