

膳食纤维通过调节肠道微生物及其代谢产物 对动脉粥样硬化的影响研究进展

赵一璇¹, 张军平^{2*}

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

摘要: 膳食纤维是一种不可被消化和吸收的碳水化合物聚合物, 能够通过调节肠道微生物群的生长, 促进肠道微生物区系的动态平衡, 进而影响肠道微生物代谢产物如脂多糖、三甲胺 N-氧化物、短链脂肪酸和胆汁酸的产生, 达到调节宿主生理健康的目的。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 其发生发展与脂质代谢紊乱和炎症反应关系密切。而肠道微生物及其代谢产物的异常已被证实是导致慢性炎症状态与脂质代谢紊乱的重要原因。近年来饮食干预动脉粥样硬化受到的关注度日益增加。本文介绍了膳食纤维的定义、膳食纤维对动脉粥样硬化的影响、膳食纤维对肠道微生物区系的影响及肠道微生物代谢产物在动脉粥样硬化中的潜在作用, 以期能为膳食纤维防治动脉粥样硬化提供理论参考。

关键词: 膳食纤维; 动脉粥样硬化; 肠道微生物; 代谢产物

Research progress on the effects of dietary fiber on atherosclerosis by regulating gut microbiota and gut microbial metabolites

ZHAO Yi-Xuan¹, ZHANG Jun-Ping^{2*}

(1. Graduate School of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT: Dietary fiber is a kind of carbohydrate polymer that cannot be digested and absorbed, it promotes the dynamic balance of gut microbiota by regulating the growth of intestinal flora, and then affects the production of gut microbial metabolites such as lipopolysaccharides, trimethylamine N-oxide, short-chain fatty acids and bile acids to regulate host physiological health. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, and its occurrence and development are closely related to lipid metabolism disorder and inflammatory response. The abnormality of gut microbiota and gut microbial metabolites has been proved to be an important cause of chronic inflammation and lipid metabolism disorder. Dietary interventions of atherosclerosis have received increasing attention in recent years. This article presented the definition of dietary fiber, the effects of dietary fiber on atherosclerosis, the effects of dietary fiber on the gut microbiota, and the potential role of gut microbial metabolites in atherosclerosis with the aim of providing a theoretical reference for the prevention and treatment of atherosclerosis with dietary fiber.

KEY WORDS: dietary fiber; atherosclerosis; gut microbiota; metabolite

基金项目: 国家自然科学基金项目(30652248)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (30652248)

*通信作者: 张军平, 教授, 主要研究方向为心血管疾病。E-mail: tjzhtcm@163.com

*Corresponding author: ZHANG Jun-Ping, Professor, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No.314, Anshanxi Road, Nankai District, Tianjin 300193, China. E-mail: tjzhtcm@163.com

0 引言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种大中型动脉的慢性炎症性疾病,可导致缺血性心脏病、中风和外周血管疾病,增加心血管事件的发生率。作为一种慢性进展性疾病,AS 的发生和发展与血脂异常和免疫反应不良所引起的动脉壁损伤有关。肥胖、高脂血症、糖尿病和炎症都是 AS 的主要危险因素^[1]。

膳食纤维被称为人类的“第七大营养素”,对血糖、血压、脂质代谢和炎症反应等有积极作用。韩国的一项横断面研究显示,膳食纤维对血脂异常患者有潜在的健康益处。无论是否使用降脂药物,膳食纤维都可以降低血浆总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的水平^[2]。此外,膳食纤维还可以减少炎症血浆标志物的表达,对各种与炎症相关的慢性疾病有着较好的防治作用,包括心血管疾病、2 型糖尿病和肥胖症^[3-5]。

膳食纤维不能被人体消化酶分解,也不能产生能量,在肠道中的健康益处主要表现为改变肠道微生物群的组成,然后影响肠道微生物代谢产物,通过肠道微生物代谢产物与宿主相互作用调控人体生理健康。因此本文就膳食纤维调节肠道微生物及其代谢产物影响 AS 的发展进行讨论,旨在更好地了解膳食纤维、肠道微环境和 AS 之间的关系,以期对膳食纤维防治动脉粥样硬化提供理论参考。

1 膳食纤维的定义

2009 年食品法典委员会提出,膳食纤维是指含有 10 个或更多单体单元的难消化碳水化合物聚合物,包括天然食品中可食用的、从食品原料中提取和合成的碳水化合物聚合物^[6]。以膳食纤维的溶解度(是否会被酒精沉淀)为标准分为可溶性纤维和不溶性纤维。可溶性纤维包括非纤维素多糖、果胶、树胶、从木耳果皮中提取的黏液、 β -葡聚糖和果聚糖,以及一些半纤维素等,主要功能是为肠道微生物区系提供能量来源^[7]。值得注意的是,聚合度为 3~9 的低聚糖是水溶性的,也可被归类为可溶性纤维,如菊糖、多聚葡萄糖、抗性麦芽糊精和短链多糖^[8]。以菊粉为例,它含有 2~60 个果糖单元,虽然以低聚物和聚合物结合的形式存在,但其符合膳食纤维的基本特征,对免疫调节、脂质代谢和调节肠道菌群有良好的作用^[9]。因此食品法典委员会建议国家当局决定是否将聚合度为 3~9 的低聚糖纳入膳食纤维的定义中。不溶性纤维主要由纤维素、木质素和半纤维素等细胞壁成分组成,它们高度抵抗肠道微生物发酵,主要功能是增加肠道转运速度和排泄量以防止便秘^[10]。

2 膳食纤维与 AS

人类和动物研究表明了膳食纤维在 AS 发展中的重要性。临床研究表明,食用膳食纤维有助于调节脂质代谢减缓 AS 发展^[11-13]。Meta 分析表明,饭前服用车前子纤维能

够提高他汀类药物的疗效^[2]。GAO 等^[14]发现,在 apoE^{-/-}小鼠中,麦麸纤维通过改变肝脏脂质代谢推迟了 AS 的发生。ZHANG 等^[15]发现,摄入燕麦纤维和麦麸纤维可减少 apoE^{-/-}小鼠 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症体的激活,通过抑制炎症反应减少 AS 斑块面积。由此可见,膳食纤维对 AS 的防治具有有益作用,并且与调节脂质代谢和改善炎症有关。

3 膳食纤维对肠道微生物群的影响

人体肠道中的微生物极其丰富,它们的基因数量超过人类基因组数量的 100 倍^[16]。这些数以万计的微生物在肠道内形成了一个动态而复杂的群落,通过肠道微生物代谢产物与宿主相互作用,共同调节人体生理健康。尽管肠道微生物区系受物种、遗传、环境、健康、性别、年龄等因素的动态影响,但饮食仍然是改变肠道微环境的主要驱动力。临床研究结果显示,服用 7 g/d 的菊糖型果聚糖能够有效增加受试者肠道中双歧杆菌属、纤维菌属、涅斯捷连科氏菌属、短杆菌属的丰度,减少毛螺菌属、颤螺旋菌属的丰度^[17]。另一项临床研究结果显示,15 g/d 菊糖型果聚糖增加了受试者肠道中放线菌亚类、双歧杆菌目、双歧杆菌科、双歧杆菌属的丰度,减少未分类梭菌目、草酸杆菌科的丰度^[18]。提示相同膳食纤维的不同剂量可能对肠道微生物群产生不同的影响。其他类似的临床研究在使用膳食纤维诸如部分水解瓜尔胶、豌豆纤维、低聚半乳糖和阿拉伯糖基木聚糖加抗性淀粉干预后增加了受试人群肠道中有益菌群如双歧杆菌属的丰度,而粪球菌属和拟杆菌属等有害菌群的丰度受到了抑制^[19-22]。提示膳食纤维能够有效促进肠道微生物区系健康化,具体见表 1。

此外,动物实验也证实了膳食纤维对肠道微生物区系的影响。LI 等^[23]发现,膳食纤维增加了 C57/BL6 小鼠肠道中拟杆菌属、布劳特氏菌属、毛螺菌属、肠杆菌、阿克曼菌、双歧杆菌属的比例。SAKURAI 等^[24]发现,环糊精减少了 apoE^{-/-}小鼠肠道中梭菌属的数量,增加了盐杆菌科的数量。在 Uox^{-/-}小鼠中,菊粉增加了阿克曼氏菌和瘤胃球菌属的相对丰度^[25]。大豆不溶性膳食纤维增加了肥胖小鼠肠道中乳酸杆菌、乳杆菌属、毛螺菌科 NK4A136 组的相对丰度,减少了潜在有害细菌产酸拟杆菌和毛螺菌科的数量^[26]。总体而言,膳食纤维可以增加有益菌的生长,促进肠道微生物区系的多样性,有助于维护肠道微环境的动态平衡。

4 膳食纤维、肠道微生物代谢物与 AS

肠道环境的动态平衡影响了肠道微生物代谢产物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和胆汁酸(bile acids, BAs)的产生,这些肠道微生物代谢产物作为健康调节的信使,为膳食纤维与 AS 的关系提供了解码的平台。

表1 膳食纤维对肠道微生物群的影响
Table 1 Effects of dietary fiber on gut microbiota

膳食纤维	实验设计	对象	检测方法	菌群改变	参考文献
菊糖型果聚糖 (7 g/d)	安慰剂对照、双盲、交叉实验(4周)	健康成年人(28女, 22男), BMI指数: 18.5~29.9 kg/m ² , 年龄: 18~65岁	16S rRNA 基因测序, qPCR	增加: 双歧杆菌属、纤维菌属、涅斯捷连科氏菌属、短杆菌属 减少: 毛螺菌属、颤螺旋菌属	[17]
菊糖型果聚糖 (15 g/d)	单组自身对照实验 (2周)	健康成年人(13女, 11男), BMI指数 20~25 kg/m ² , 年龄: 18~85岁	16S rRNA 基因测序, qPCR	增加: 放线菌亚类、双歧杆菌目、双歧杆菌科、双歧杆菌属 减少: 未分类梭菌目、草酸杆菌科	[18]
部分水解瓜尔胶 (5 g/d)	随机、双盲、安慰剂对照、平行实验 (12周)	健康成年人(22女, 22男), 年龄: 20~49岁	16S rRNA 基因测序	增加: 双歧杆菌属、瘤胃球菌属、巨型球菌属 减少: 拟杆菌属、毛螺科、考拉杆菌属	[19]
豌豆纤维 (15 g/d)	单中心、双盲、安慰剂对照实验 (12周)	超重或肥胖的健康成年人 (43女, 10男), BMI指数: 25~38 kg/m ² , 年龄: 18~70岁	16S rRNA 基因测序	增加: 毛螺菌属 减少: 放线菌属、颤螺旋菌属	[20]
低聚半乳糖 (6.9 g/d)	随机、双盲、安慰剂对照、平行实验 (3周)	肥胖成年人 BMI 指数: 30.0~40.0 kg/m ² , 年龄 18~65岁	16S rRNA 基因测序, qPCR	增加: 双歧杆菌属 减少: 粪球菌属	[21]
阿拉伯糖基木聚糖和抗性淀粉 (64 g/d)	随机、交叉实验 (4周)	19名患有代谢综合征的成年人, 年龄: 35~79岁	16S rRNA 基因测序	增加: 双歧杆菌 减少: 拟杆菌属、副杆菌属、杆菌属、副普氏菌属、瘤胃球菌属	[22]

注: 身体质量指数(body mass index, BMI); 实时定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR)。

4.1 LPS 的作用

LPS 是革兰氏阴性菌外壁的一种成分, 其产生与肠道微生物区系能量不足有关^[27]。能量不足会导致肠道微生物群吸收覆盖肠道上皮的粘液蛋白层, 最终引起肠道屏障受损和微生物群死亡, 产生大量的 LPS 随屏障通透性增加转运至血液中。而膳食纤维能够为肠道微生物区系提供能量来源, 通过调节肠道微环境和增强肠道屏障功能有效减少 LPS 的产生和转移^[28-29]。

LPS 是 AS 血管炎症的潜在关键来源。研究发现, LPS 通过 LPS 结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)、CD14 受体、Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 和髓样分化蛋白 2 (myeloid differentiation protein-2, MD-2) 等启动各种信号通路将免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞和 T 淋巴细胞募集到 AS 病变中, 促进炎症反应^[30]。此外, LPS 通过减少 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的

蛋白表达来增加胆固醇的摄取, 促进斑块发展^[31-32]。YOSHIDA 等^[33]发现, LPS 能够通过 NADPH 氧化酶 2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2) 促进斑块部位氧化应激影响斑块稳定性。此外, 前瞻性研究表明, LPS 是 AS 发展的既定危险因素, LPS 水平升高提示 AS 风险增加^[34-35]。因此摄入膳食纤维以减少 LPS 有助于保护 AS, 这一点得到动物研究的支持。GHOSH 等^[36]发现, 补充低聚半乳糖有助于增加 AS 模型小鼠粘液蛋白层的连续性, 通过减少血浆 LPS 含量减轻 AS 病变。由此可见膳食纤维能够通过减少 LPS 的产生和异位抑制 AS 发展。

4.2 SCFAs 的作用

膳食纤维经肠道微生物群发酵会产生大量的 SCFAs, 主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。由于发酵特性不同, 膳食纤维产生 SCFAs 的含量和类型可能有所差异。例如, 豌豆纤维能够显著增加人体中丁酸的含量^[25]。全麦饮食则与丙酸的增加有关^[37]。

SCFAs 在抗 AS 中发挥着重要作用。研究发现, 丁酸盐可通过上调 ATP 结合式转运蛋白 G5 (ATP-binding cassette transporters G member 5, ABCG5)和 ATP 结合式转运蛋白 G8 (ATP-binding cassette transporters G member 8, ABCG8)的表达, 增加肝 X 受体(liver X receptor, LXR)转录活性来抑制肠道内胆固醇的反向运输进而减少斑块面积^[38]。此外, 丁酸盐能够减少胆固醇结晶等刺激物形成, 抑制内皮细胞中 NLRP3 炎性体激活, 通过保护内皮功能发挥抗 AS 作用^[39]。丙酸盐可通过减弱 T 淋巴细胞对血管紧张素 II (angiotensin II, AngII)的反应抑制全身性炎症, 从而减轻 AS 病变负担^[40]。

此外, SCFAs 的抗 AS 作用与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)有关。GAO 等^[41]发现, 抑制 HDAC 可减少泡沫细胞形成和 AS 斑块面积。而丁酸盐和丙酸盐都是 HDAC 的非竞争性抑制剂^[42], 因此可能通过抑制 HDAC 而介导抗 AS 的作用。LI 等^[43]发现, 丁酸盐和丙酸盐通过抑制 HDAC 减轻血管内皮炎症反应和细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达, 抑制 AS 发展。由此可见, 膳食纤维发酵产生的 SCFAs 对 AS 具有抑制作用。

4.3 BAs 的作用

BAs 是肝脏胆固醇分解代谢的终产物。肝细胞将胆固醇转化为 BAs 并将其分泌到胆汁中, 由胆囊收缩将储存的胆汁挤压进入肠道。随后肠道微生物群通过胆盐水解酶将 BAs 转化为非结合 BAs, 再通过粪便排出, 从而消除体内的大部分胆固醇^[44]。因此胆汁酸含量和排泄量的增加有助于调节脂质代谢从而影响 AS 发展。

研究证实, 摄入膳食纤维有助于扩大胆汁酸池的规模。RAZA 等^[45]发现, 饮食中添加富含木质素、 β -葡聚糖和阿拉伯木聚糖的不溶性残渣通过上调小鼠 BAs 代谢相关基因表达增加胆汁酸的排泄量以降低总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)含量。GUNNESS 等^[46]发现, 燕麦 β -葡聚糖通过增加胆汁酸排泄量使猪血中 TC 和 LDL 含量分别下降了 34%和 57%。

此外, BAs 可作为信号分子激活 BAs 受体进一步影响 AS 发展。BAs 受体主要有法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)和 G 蛋白偶联受体 5 (takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)。LI 等^[47]发现 FXR 能够增加鸢尾素的循环水平, 而上调肝脏和肠道中 ABCG5/ABCG8 的表达增加胆固醇转运以减轻 AS 病变。VDR 缺失会导致内皮细胞分泌 VCAM-1、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和白介素 6 (interleukin- 6, IL-6), 增加内皮细胞和单核细胞之间的相互作用, 并促进 M2 型巨噬细胞极化、迁移并粘附在斑块位置, 促进斑块发展^[48]。因此 BAs 激活 VDR 可能对 AS 发挥保护作用。TAIKI 等^[49]

发现, TGR5 可通过减少内皮细胞分泌 VCAM-1 和 ICAM-1 抑制单核细胞黏附。POLLS 等^[50]发现, TGR5 能够减少巨噬细胞对低密度脂蛋白的摄取, 并通过影响环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphat, cAMP)和核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号传导有效抑制炎症反应从而减少 AS 斑块面积。由此可见, 摄入膳食纤维引起的胆汁酸增加可通过调节脂质代谢和激活胆汁酸受体抑制 AS 发展。

4.4 TMAO 的作用

TMAO 是一种常见的胆碱代谢物, 肠道微生物裂解酶会将胆碱、左旋肉碱和甜菜碱转化为三甲胺进入门脉循环被含黄素单氧化酶 3 (flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)转化为 TMAO^[51]。TMAO 的产生与肠道微生物生态不良密切相关。可溶性膳食纤维可通过促进肠道有益菌如双歧杆菌属和乳酸菌属的丰度和抑制产生三甲胺和 TMAO 的菌属如葡萄球菌属、螺杆菌属和片球菌属的丰度来重塑肠道微生物生态, 并抑制肠道微生物裂解酶表达以降低 TMAO 的水平^[52]。

TMAO 是一种促 AS 因子, 血浆 TMAO 水平与斑块不稳定性及斑块大小呈正相关, 是心血管疾病风险的标志物^[53]。BOINI 等^[54]发现, TMAO 能够诱导内皮细胞 NLRP3 炎性体激活, 促进白介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)分泌, 增加血管内皮通透性, 通过损伤内皮功能诱导 AS 发生。另一项研究表明, TMAO 通过琥珀酸脱氢酶复合亚基 B 诱导的活性氧促进内皮细胞焦亡进而促进 AS 发展^[55]。SELDIN 等^[56]发现, TMAO 能够促进内皮细胞和平滑肌细胞中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-related kinase, ERK)和 NF- κ B 信号级联激活炎症反应。此外, 暴露于 TMAO 的内皮细胞会分泌 ICAM-1 促进巨噬细胞募集并通过 MAPK/c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径促进细胞泡沫化, 诱导斑块形成^[57]。由此可见, 膳食纤维能够通过降低 TMAO 水平实现抑制炎症的目的, 进而可能对 AS 发挥抑制作用。

5 结束语

本文总结了膳食纤维通过改善肠道微生物及其代谢产物实现抑制炎症反应和调节脂质代谢以减缓 AS 的发展。目前的诸多研究已经证实了适当的饮食结构调整的必要性。然而不同膳食纤维对肠道微生物及其代谢产物有不同的调控作用, 因此必须注意不同膳食纤维得到的不同结果。此外不同人群与个体之间的差异也在一定程度上影响了实验结果。目前肠道微生物代谢产物能够影响 AS 病变主要是基于基础研究所得出的结论, 其结果尚未在临床进行应用。因此下一阶段需要进行更深入的临床研究, 以了

解由膳食纤维调节的肠道微生物及其代谢产物如何通过影响炎症反应和脂质代谢减缓AS的发展,为今后AS的治疗和预防提供新策略。

参考文献

- [1] CAINZOS-ACHIRICA M, GLASSNER K, ZAWAHIR HS, *et al.* Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease: Jacc review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(24): 2895–2905.
- [2] JOSE B, DAVID R, JOHNSON M, *et al.* Meta-analysis of usefulness of psyllium fiber as adjuvant antilipid therapy to enhance cholesterol lowering efficacy of statins [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(7): 1169–1174.
- [3] SONG S, SONG Y. Dietary fiber and its source are associated with cardiovascular risk factors in Korean adults [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 160.
- [4] LIU Z, LI L, MA S, *et al.* High-dietary fiber intake alleviates antenatal obesity-induced postpartum depression: Roles of gut microbiota and microbial metabolite short-chain fatty acid involved [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(47): 13697–13710.
- [5] KIMURA Y, YOSHIDA D, HIRAKAWA Y, *et al.* Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: The hisayama study [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(4): 527–536.
- [6] JONES JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the ‘fiber gap’ [J]. *Nutr J*, 2014, 13(1): 34.
- [7] SOLIMAN GA. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1155.
- [8] TUNGLAND BC, MEYER D. Nondigestible oligo- and polysaccharides (dietary fiber): Their physiology and role in human health and food [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2002, 1(3): 90–109.
- [9] ROBERFROID MB. Inulin-type fructans: Functional food ingredients [J]. *J Nutr*, 2007, 137(11 Suppl): 2493–2502.
- [10] HO KS, TAN CY, DAUD M, *et al.* Stopping or reducing dietary fiber intake reduces constipation and its associated symptoms [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(33): 4593–4596.
- [11] CAPOMOLLA AS, JANDA E, PAONE S, *et al.* Atherogenic index reduction and weight loss in metabolic syndrome patients treated with a novel pectin-enriched formulation of bergamot polyphenols [J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1271.
- [12] KAMEYAMA N, MARUYAMA C, SHIJO Y, *et al.* Comparison of food and nutrient intakes between Japanese dyslipidemic patients with and without low-density lipoprotein cholesterol lowering drug therapy: A cross-sectional study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(7): 683–694.
- [13] MUÑOZ-CABREJAS A, LACLAUSTRA M, GUALLAR-CASTILLÓN P, *et al.* High-quality intake of carbohydrates is associated with lower prevalence of subclinical atherosclerosis in femoral arteries: The awhs study [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(6): 3883–3889.
- [14] GAO H, ZHANG R, HAN S. Effects of wheat bran fiber on lipid metabolism in *apoE^{-/-}* mice [J]. *J Hyg Res*, 2019, 48(4): 601–605.
- [15] ZHANG R, HAN S, ZHANG Z, *et al.* Cereal fiber ameliorates high-fat/cholesterol-diet-induced atherosclerosis by modulating the *nlrp3* inflammasome pathway in *apoE^{-/-}* mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(19): 4827–4834.
- [16] 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.
- [17] REIMER RA, SOTO-VACA A, NICOLUCCI AC, *et al.* Effect of chicory inulin-type fructan-containing snack bars on the human gut microbiota in low dietary fiber consumers in a randomized crossover trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(6): 1286–1296.
- [18] HIEL S, BINDELS LB, PACHIKIAN BD, *et al.* Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(6): 1683–1695.
- [19] YASUKAWA Z, INOUE R, OZEKI M, *et al.* Effect of repeated consumption of partially hydrolyzed guar gum on fecal characteristics and gut microbiota: A randomized, double-blind, placebo-controlled, and parallel-group clinical trial [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2170.
- [20] MAYENGBAM S, LAMBERT JE, PARNELL JA, *et al.* Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota-host-metabolic axes in obesity [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 64: 228–236.
- [21] KRUMBECK JA, RASMUSSEN HE, HUTKINS RW, *et al.* Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 121.
- [22] HALD S, SCHIOLDAN AG, MOORE ME, *et al.* Effects of arabinoxylan and resistant starch on intestinal microbiota and short-chain fatty acids in subjects with metabolic syndrome: A randomised crossover study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): 0159223.
- [23] LI Q, CHEN H, ZHANG M, *et al.* Altered short chain fatty acid profiles induced by dietary fiber intervention regulate AMPK levels and intestinal homeostasis [J]. *Food Funct*, 2019, 10(11): 7174–7187.
- [24] SAKURAI T, SAKURAI A, CHEN Y, *et al.* Dietary alpha-cyclodextrin reduces atherosclerosis and modifies gut flora in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(8): 10.
- [25] GUO Y, YU Y, LI H, *et al.* Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in *uox*-knockout mice [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(4): 2217–2230.
- [26] WANG B, YU H, HE Y, *et al.* Effect of soybean insoluble dietary fiber on prevention of obesity in high-fat diet fed mice via regulation of the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 7923–7937.
- [27] MAZGAEEEN L, GURUNG P. Recent advances in lipopolysaccharide recognition systems [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 379.
- [28] ZHANG Y, CHEN L, HU M, *et al.* Dietary type 2 resistant starch improves systemic inflammation and intestinal permeability by modulating microbiota and metabolites in aged mice on high-fat diet [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9173–9187.
- [29] WELLINGTON MO, HAMONIC K, KRONE JEC, *et al.* Effect of dietary fiber and threonine content on intestinal barrier function in pigs challenged with either systemic *E. coli* lipopolysaccharide or enteric salmonella typhimurium [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2020, 11: 38.
- [30] GORABI AM, KIAIE N, KHOSROJERDI A, *et al.* Implications for the role of lipopolysaccharide in the development of atherosclerosis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021. DOI: 10.1016/j.tem.2021.08.015
- [31] ZHANG CJ, ZHU N, LIU Z, *et al.* *Wnt5a/or2b* pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory response in atherosclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(2): 158547.

- [32] GRUNE J, MEYBORG H, BEZHAIEVA T, *et al.* Pcsk9 regulates the chemokine receptor ccr2 on monocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(2): 312–318.
- [33] YOSHIDA N, EMOTO T, YAMASHITA T, *et al.* *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2018, 138(22): 2486–2498.
- [34] KIECHL S, EGGER G, MAYR M, *et al.* Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from a large population study [J]. *Circulation*, 2001, 103(8): 1064–1070.
- [35] SZETO CC, KWAN BCH, CHOW KM, *et al.* Endotoxemia is associated with better clinical outcome in incident Chinese peritoneal dialysis patients: A prospective cohort study [J]. *Perit Dial Int*, 2010, 30(2): 178–186.
- [36] GHOSH SS, WANG J, YANNIE PJ, *et al.* Dietary supplementation with galactooligosaccharides attenuates high-fat, high-cholesterol diet-induced glucose intolerance and disruption of colonic mucin layer in C57BL/6 mice and reduces atherosclerosis in *ldlr^{-/-}* mice [J]. *J Nutr*, 2020, 150(2): 285–293.
- [37] VETRANI C, COSTABILE G, LUONGO D, *et al.* Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome [J]. *Nutrition*, 2016, 32(2): 217–221.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] GAO Q, WEI A, CHEN F, *et al.* Enhancing PPAR γ by HDAC inhibition reduces foam cell formation and atherosclerosis in ApoE deficient mice [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105059.
- [42] YANG W, YU T, HUANG X, *et al.* Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell il-22 production and gut immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4457.
- [43] LI M, VAN E, HENRICKS P, *et al.* The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 533.
- [44] YIFENG W, SUMEDHA G, FENG L, *et al.* An *fgf15/19*-*tfec* regulatory loop controls hepatic cholesterol and bile acid homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3612.
- [45] RAZA GS, MAUKONEN J, MAKINEN M, *et al.* Hypocholesterolemic effect of the lignin-rich insoluble residue of brewer's spent grain in mice fed a high-fat diet [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(4): 1104–1114.
- [46] GUNNESS P, MICHELS J, VANHAECKE L, *et al.* Reduction in circulating bile acid and restricted diffusion across the intestinal epithelium are associated with a decrease in blood cholesterol in the presence of oat beta-glucan [J]. *FASEB J*, 2016, 30(12): 4227–4238.
- [47] LI H, SHEN J, WU T, *et al.* Irisin is controlled by farnesoid x receptor and regulates cholesterol homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 548.
- [48] CHENG W, LU J, LI B, *et al.* Effect of functional oligosaccharides and ordinary dietary fiber on intestinal microbiota diversity [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1750.
- [49] TAIKI K, YOSHIKI T, MASATOSHI H, *et al.* Bile acid receptor *tgr5* agonism induces no production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1663–1669.
- [50] POLS TWH, NOMURA M, HARACH T, *et al.* *Tgr5* activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6): 747–757.
- [51] BENNETT BJ, VALLIM TQDA, WANG Z, *et al.* Trimethylamine-n-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 49–60.
- [52] LI Q, WU T, LIU R, *et al.* Soluble dietary fiber reduces trimethylamine metabolism via gut microbiota and co-regulates host AMPK pathways [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(12). DOI: 10.1002/mnfr.201700473
- [53] KOAY YC, CHEN YC, WALI JA, *et al.* Plasma levels of trimethylamine-N-oxide can be increased with 'healthy' and 'unhealthy' diets and do not correlate with the extent of atherosclerosis but with plaque instability [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2): 435–449.
- [54] BOINI KM, HUSSAIN T, LI PL, *et al.* Trimethylamine-N-oxide instigates *nlrp3* inflammasome activation and endothelial dysfunction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 152–162.
- [55] PENG W, JINNA C, JIAOJIAO C, *et al.* Trimethylamine N-oxide promotes *apoE^{-/-}* mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6582–6591.
- [56] SELDIN MM, MENG Y, QI H, *et al.* Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): 002767.
- [57] GENG J, YANG C, WANG B, *et al.* Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via *cd36*-dependent MAPK/JNK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 941–947.

(责任编辑: 张晓寒 于梦娇)

作者简介



赵一璇, 硕士研究生, 主要研究方向为心血管疾病。

E-mail: syx9525@163.com



张军平, 教授, 主要研究方向为心血管疾病。

E-mail: tjzhtcm@163.com