

• 专题研究 •

【编者按】 2013年12月,在 *Science* 杂志发表的十大科学进展中,肠道菌群与人体健康关系的研究被列入其中,自此研究证明肠道菌群参与各种疾病的发生、发展过程,但其致病的具体途径、与疾病的具体关系尚不明确。本期特组织肠道菌群专题,分别对肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病影响,与衰老相关疾病、呼吸系统疾病关系以及在间歇性禁食治疗肥胖中的作用的最近研究进行综述,旨在为临床探讨肠道菌群对疾病的具体影响机制及治疗方法提供新的思路。

肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病影响的研究进展

赵文艳, 陈曦*

【摘要】 心血管疾病的发病率和病死率在全球一直呈上升趋势,其中动脉粥样硬化性心血管疾病(ACVD)为最常见的一种,有较高的患病率、致残率和致死率,但目前的预防和治疗措施未能满足临床需求,亟需探索新的防治策略。肠道菌群作为机体不可分割的“器官”,对宿主的生理活动有很大影响,不仅影响宿主代谢、神经发育、体内能量平衡和免疫调节,还对血压、血糖、血脂和动脉粥样斑块形成有重要作用,这些均为ACVD发病的危险因素,因此通过对肠道菌群的有效调节来预防或治疗动脉粥样硬化可能成为一种有效手段。本文对肠道菌群影响动脉粥样硬化的可能机制及目前常用的调节菌群失调的治疗措施进行综述,旨在为ACVD的防治提供参考。

【关键词】 胃肠道;有益菌种;菌群失调;动脉粥样硬化;心血管疾病

【中图分类号】 R 975 R 543.5 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.256

赵文艳, 陈曦. 肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病影响的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(27): 3292-3297. [www.chinagp.net]

ZHAO W Y, CHEN X. Research progress in the effects of gut microbiota on atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(27): 3292-3297.

Research Progress in the Effects of Gut Microbiota on Atherosclerotic Cardiovascular Diseases ZHAO Wenyan, CHEN Xi*

Department of General Practice, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

*Corresponding author: CHEN Xi, Professor, Associate chief physician; E-mail: vip85893830@163.com

【Abstract】 The morbidity and mortality of cardiovascular disease in the world has been on the rise, among which atherosclerosis cardiovascular diseases (ACVD) is its most common type with a high morbidity, disability and mortality, but current prevention and treatment measures fail to meet clinical needs for ACVD, and new therapeutic strategies are urgently need to be explored. Intestinal flora, as an indivisible "organ" of the human body, has a great influence on the physiological activities of the host. It not only affects the metabolism, neural development, energy homeostasis and immune regulation of the host, but also plays an important role on blood pressure, plasma glucose, serum lipids and the formation of atherosclerotic plaques that are risk factors for ACVD. Therefore, effective regulation of intestinal flora could be a potentially effective method for the prevention and treatment of atherosclerotic diseases. This article reviews the possible mechanisms of intestinal flora affecting atherosclerosis and the commonly used therapeutic measures to regulate dysbacteriosis, in order to provide references for the prevention and treatment of ACVD.

【Key words】 Gastrointestinal tract; Probiotic; Dysbacteriosis; Atherosclerosis; Cardiovascular diseases

《中国心血管病报告2016》报道,心血管病现患人数为2.9亿,我国罹患冠心病的人数高达1100万,且发病率和病死率仍呈上升趋势^[1]。30%的中国人群,

即近4亿人口同时存在 ≥ 3 个心血管疾病危险因素^[2]。我国心血管疾病负担日渐加重,防治心血管疾病刻不容缓。

目前,大多数心血管疾病筛查的生物标志物是基于炎症和胆固醇生物合成等途径,且富含脂质的饮食与心血管疾病进展存在明显相关性,所以治疗方向主要集中在

基金项目:浙江省医药卫生重大科技计划(WKJ-ZJ-1715)

310014 浙江省杭州市,浙江省人民医院全科医学科

*通信作者:陈曦,教授,副主任医师;

E-mail: vip85893830@163.com

在降低摄入或合成胆固醇,以及减少饮食中反式脂肪酸、饱和脂肪酸和三酰甘油摄入。但是有报道指出,积极接受他汀类药物治疗的患者即使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)已经达标,甚至降至70 mg/dl以下,心血管剩余风险仍然存在^[3],因此,识别未知的治疗靶点和开发新的抗动脉粥样硬化药物的需求越来越大。动脉粥样硬化性心血管疾病(ACVD)有很高的患病率、致残率和致死率,对于ACVD更多强调的是预防和预后。大量研究表明,肠道菌群失调与ACVD及其危险因素如高血压、糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和代谢性疾病等多种疾病的发生、发展有密切关系^[4-6],将肠道菌群作为新的治疗靶点,不仅可以对疾病进行早期预防、降低发病率,还可以完善ACVD的治疗方案,改善预后,提高患者生活质量。现就肠道菌群对ACVD的相关调节机制,以及目前通过调节肠道菌群途径治疗ACVD的策略进行综述。

1 肠道微生物

人类肠道内栖息着大量微生物,其种类超过1 000种,总数达 10^{14} ;据估算,一个正常成人体内,肠道细菌总重量可达2 kg^[7],基因含量超过了寄主的100倍^[8-9],这些微生物与人体互利互惠^[10],形成共生复合体^[11]。肠道微生物包括3大类:益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌等)、条件致病菌(肠球菌、大肠埃希菌和拟杆菌等)和致病性细菌(葡萄球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌和梭状芽孢杆菌等)^[12]。肠道微生物群落可分为5个门类(拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门和疣微菌门),然而,在物种水平和相对丰富度方面存在着多样性。个体间细菌多样性的差异是由宿主基因组的差异和环境因素引起,如抗生素的使用、生活方式、卫生和饮食。已有研究证实,有症状的动脉粥样硬化患者^[13]和心血管疾病高危患者^[14]具有独特的微生物特征。GÓZD-BARSZCZEWSKA等^[15]发现肠道微生物群通过影响脂质代谢在动脉粥样硬化进程中发挥了独特的作用,尤其是普氏菌属、拟杆菌属、梭状芽孢杆菌属。我国学者也发现,在ACVD患者肠道中,存在一些菌属的变化,如肠杆菌科和链球菌属增多,产丁酸盐细菌如罗氏弧菌、柔嫩梭菌减少^[16]。

2 肠道微生物对动脉粥样硬化的影响机制

动脉粥样硬化是一种慢性疾病,为ACVD主要的病理改变,关于其发病机制目前主要有以下3种学说:脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说^[17]。目前关于肠道菌群失调促进动脉粥样硬化发病机制的研究主要集中在非代谢依赖途径和代谢依赖途径。

2.1 非代谢依赖途径 一项动物研究结果表明,肠道微生物群代谢产物的作用范围远远超出了肠道的局部环境,从而影响了心脏等远程器官的生理功能^[18]。动脉

本文研究价值/局限性:

研究价值:冠心病病死率、致残率高,肠道菌群与心血管疾病的研究是未来发展的一个新领域,寻找新的治疗靶点及早识别并干预心血管疾病,可降低急性心肌梗死的发病率和死亡率、节约经济和社会成本。

局限性:肠道菌群与机体相互影响的方式、途径尚未充分阐明,在动脉粥样硬化性心血管疾病治疗中以肠道微生物作为靶点的治疗策略还需要多中心大样本的临床数据与进一步的基础研究来验证。

粥样硬化的病理变化包括脂质条纹、纤维斑块、粥样斑块、复合病变等,而泡沫细胞是动脉粥样硬化病变的早期细胞学特征。单核/巨噬细胞介导渗入血管内皮下的LDL-C发生氧化修饰,形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),并通过清道夫受体吞噬大量ox-LDL,导致细胞内脂质堆积,形成泡沫细胞。肠道菌群失调导致紧密连接蛋白表达减少,肠黏膜通透性增加,革兰阴性菌外膜脂多糖(LPS)成分进入血液循环^[19]。LPS诱导趋化因子和细胞黏附分子表达,促进单核细胞黏附内皮细胞层泡沫细胞形成,启动粥样硬化进程^[20]。另外LPS还可直接与免疫细胞表面TLR4结合,抑制肝X受体(LXR),减少三磷酸腺苷结合盒转运体(ABCA1和ABCG1)。ABCA1和ABCG1是一种整合膜蛋白,其以三磷酸腺苷(ATP)为能源,促进细胞内游离胆固醇和磷脂的流出,在胆固醇逆转运(RCT)中起重要作用。其次,LPS还可间接触发促炎因子释放,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1 β ,抑制胆固醇转运蛋白的表达,进而促进泡沫细胞形成^[19]。

2.2 代谢依赖途径

2.2.1 胆汁酸(BAs) BAs的合成成为胆固醇代谢的重要排泄途径。三分之一的胆固醇分解代谢通过BAs合成实现。胆固醇水平的高低又是影响动脉粥样硬化发生、发展的重要因素。肠道菌群能够抑制胆汁酸盐水解酶(BSH)活性,减少次级BAs形成,而次级BAs具有明显的动脉保护作用^[21]。

2.2.2 氧化三甲胺(TMAO) 膳食磷脂酰胆碱和左旋肉碱的代谢产物包括胆碱、TMAO和甜菜碱,这3种物质与心血管疾病的发生明显相关,其代谢必须依赖肠道菌群参与,肠道菌群可将胆碱类物质代谢为三甲胺(TMA),TMA在肝脏黄素单氧化酶(FMOs)的催化下氧化为TMAO,而TMAO为心血管疾病重要的风险预测因子,促进动脉粥样硬化发展^[22]。具体机制包括:TMAO可上调巨噬细胞内的清道夫受体,促使巨噬细胞内胆固醇累积和泡沫细胞的形成,进而促进血管斑块的形成^[23],并通过MAPK和细胞核因子 κ B(NF- κ B)通路促进血管炎性反应^[24];其次TMAO还可引起胰岛

素抵抗^[25]、促进血小板聚集、增加血栓形成^[26]等。研究表明, TMAO 的生成量与人类肠道菌群的种类有关, 含有普氏菌属多的肠道菌群要比含有拟杆菌属的肠道菌群 TMAO 量高^[27]。

2.2.3 短链脂肪酸 (SCFA) SCFA 是膳食纤维通过肠道菌群代谢后产生的含 2~4 个碳的支链脂肪酸, 如乙酸、丙酸及丁酸。SCFA 在体内除了可作为机体的能量来源外, 还可作为信号分子调控相关通路对机体代谢发挥作用。已有研究显示, 丁酸盐可以抑制 NF- κ B 的易位, 从而减少促炎细胞因子表达和 TNF- α 诱导的细胞黏附分子 (VCAM-1) 的表达, 进而阻止泡沫细胞形成^[28-29]。动脉粥样硬化患者肠道菌群紊乱可使产丁酸盐菌属优杆菌属和罗氏菌属丰度下降^[30]。

3 目前治疗策略

肠道菌群失调参与代谢性和炎症性疾病的发生和进展, 因此保持肠道菌群稳态尤为重要, 纠正肠道菌群失调是预防和治疗动脉粥样硬化的新靶点。目前治疗方向包括以下几方面。

3.1 粪菌移植技术 (FMT) FMT 通过将健康人群粪便中的菌群 (肠道菌群) 转移到患者的体内, 使患者获得健康人群的肠道菌群来治疗相关的疾病, 尤其是治疗耐药难辨梭状芽孢杆菌感染, 可达到 80% 的缓解率^[31]。一项研究对接受异体粪便移植者观察 6 周后, 肠道微生物群丰度增加, 特别是产丁酸盐菌属罗氏菌属丰度增加^[32]。2016 年, 来自克利夫兰诊所的 ZHU 等^[33]在 *Cell* 上发文通过 FMT 证实, 肠道菌群通过影响 TMAO 代谢使血栓形成风险下降, 但还需要进行长期试验评价其安全性和有效性。因 FMT 存在潜在风险, 如供体肠道致病菌或内毒素可能引起受体新的肠道并发症, 所以 FMT 能否作为心血管疾病的治疗靶点值得商榷, 随着对肠道微生物中不同种属细菌在人体肠道中发挥作用的深入研究, 有学者提出可以有针对性地移植相关菌种对特定疾病进行治疗似乎更合理, 该方法将有广阔的发展空间^[34]。

3.2 饮食干预 高脂、高糖的饮食习惯会导致肠道菌群的比例发生变化, 造成菌群失调, 调整饮食结构可以改变肠道微生物组成比例, 饮食干预已经被证实可以降低心血管事件风险。如增加碳水化合物饮食可以改变罗氏菌属及直肠真杆菌的组成^[35], 富含膳食纤维的饮食可以促进有益菌的生长, 而抑制条件致病菌的生长^[36], 高纤维饮食可以增加产醋酸盐微生物, 可降血压、改善心室重塑和纤维化^[37]。有研究表明, 全谷物饮食可以减少肠道肠杆菌科, 增加双歧杆菌科^[38]。2013 年 *New England Journal of Medicine* 发表一项研究表明, 如果改变心脏病和中风的高风险患者的饮食习惯, 采用地中海式饮食, 其发病率可降低 30%, 而简单的低脂饮食则没

有明显作用^[39]。地中海式饮食以鱼类、豆类、蔬菜、水果、坚果、橄榄油为主, 搭配适量红酒, 这种饮食搭配被认为能预防心血管疾病, 降低心血管疾病的病死率^[40]。但目前饮食干预调节肠道微生物组分的机制仍不明确。

3.3 益生菌、益生元、合生元 益生菌是一类对宿主有益的活性微生物, 能够调节肠道生态平衡, 降低肠道 pH 值, 促进钙、铁、维生素 D 的吸收。常见的益生菌种类有酪酸梭菌、乳杆菌、双歧杆菌等, 其他具有潜质的益生菌还有大肠埃希菌、肠球菌、酵母菌等。近年来随着研究的深入, 发现益生菌的作用远不局限于胃肠道, 不仅可有效调节肠道内菌群, 抑制有害菌定植, 而且具有免疫调节、疾病预防、调控血压与血脂等作用。小鼠的动物实验提示鼠李糖乳杆菌能降胆固醇、调节血脂和治疗非酒精性脂肪性肝病^[41]。大肠埃希菌 Nissle 1917 亦为目前广泛应用的一种益生菌, 为目前此领域应用效果最好的大肠埃希菌属菌株^[42]。Davies 团队合成一种表达 N-酰基磷脂酰乙醇胺的大肠埃希菌 Nissle1917, 该菌能够改善小鼠肥胖、胰岛素抵抗、减轻肝脏脂肪沉积^[43]。有研究表明口服罗伊乳杆菌可以增加肥胖糖耐量受损者的胰岛素释放^[44], 摄入乳酸杆菌可以减少慢性肾脏病患者小肠毒素的产生, 如二甲胺和亚硝基二甲胺^[45], 并且可以调节颈动脉粥样硬化患者肠道 SCFA 的水平^[46]。

益生元是一种非消化的成分, 通过选择性地刺激肠道中一种或少数种益生菌的增长和 / 或活性而对宿主有利, 具有抵抗致病菌侵入的天然功能, 自从 1995 年 GIBSON 等^[47]提出益生元的概念, 人们逐渐发现这类非消化性的碳水化合物具有调节肠道菌群的作用, 从而引起研究者的广泛关注。益生元多为寡糖, 常见的有菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖、异麦芽低聚糖和乳果糖等, 通过肠道菌群对益生元发酵产生的 SCFA 刺激利用糖类细菌 (包括双歧杆菌和乳酸菌) 的生长和活性。有研究表明, 口服益生元有助于控制血糖和血脂, 肥胖患者口服益生元 3 个月后体质量较前下降, 提高了葡萄糖耐受性^[48]。

合生元是指益生菌和益生元的混合制品, 或再加入维生素和微量元素等, 其既可发挥益生菌的生理活性, 又可选择性地增加该菌的数量, 使益生菌作用更显著持久。有研究发现, 给高胆固醇血症的猪模型喂食一种合生元食品 (包括乳酸杆菌 ATCC4962、低聚果糖、菊粉和甘露醇) 8 周后, 降低了血清三酰甘油、总胆固醇、LDL-C 水平, 提高了高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平^[49]。ATAIE-JAFARI 等^[50]对轻 ~ 中度高胆固醇血症人群进行了一项为期 6 周的试验, 这部分人群进食一种益生菌酸奶, 将乳酸杆菌、双歧杆菌加入酸奶中,

血胆固醇水平较前下降,而在进食普通酸奶人群中并未观察到这种变化。

因此,益生菌、益生元、合生元可作为心血管疾病控制和预防的一个战略性治疗策略,但还需要更多的临床证据来验证其在心血管疾病中的作用。

3.4 抗生素 口服抗生素治疗致病菌感染是目前常用的措施,但目前普遍观点认为口服广谱抗生素治疗肠道菌群失调弊大于利,因有益菌亦会受到抑制,而这部分有益菌对维持机体健康至关重要,且其代谢过程可产生心血管保护效应。

3.5 小分子抗菌酶 TMAO 代谢通路与心血管不良事件相关已得到大家的共识,2015年,克利夫兰医学中心开展一项研究,首次合成干扰肠道菌代谢活性的小分子抗菌酶,一种小分子3,3-二甲基丁醇(DMB),可抑制TMA合成,给动脉硬化的小鼠模型喂食富含胆碱的饮食,结果显示,DMB通过抑制胆固醇降解为TMAO,降低小鼠的TMAO水平,同时减少泡沫细胞形成,从而阻止了动脉粥样硬化进展。体外研究发现,将DMB加入含有人类共生菌的高营养浓汤中,可抑制胆碱生成TMAO,但并不会抑制共生菌生长,该分子与抗生素相比,不良反应小,不容易产生耐药性,该研究为未来开发微生物酶抑制剂提供治疗方向,同时为预防心血管疾病提供新的策略^[51]。

4 小结

肠道微生物群对机体的稳态维持具有重要作用,ACVD与肠道微生物密切相关。共生微生物群不仅可以影响或调节心血管病的危险因素降低其发病率,而且可以平衡免疫反应和减少炎症反应,而免疫和炎症反应在心血管疾病的发病进程中起着重要作用,如促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1和IL-6)与心肌损伤严重程度和预后相关。此外,细胞因子还会引发炎症反应、心肌纤维化、微血管和心肌功能障碍^[49, 52]。肠道菌群与心血管疾病的研究是未来发展的一个新领域,但肠道菌群与机体相互影响的方式、途径尚未充分阐明,在心血管疾病治疗中以肠道微生物作为靶点的治疗策略还需要多中心大样本的临床数据与进一步的基础研究。

作者贡献:赵文艳负责文献资料收集,论文撰写;陈曦进行论文、英文的修订,对文章负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2016》概要[J].中国循环杂志,2017,32(6):521-530. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.06.001.
- [2] WEN W, SHENG S H, LING Z K, et al. Summary of report on cardiovascular diseases in China, 2012 [J]. Biomed Environ Sci, 2014, 27(7): 552-558. DOI: 10.3967/bes2014.085.
- [3] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [4] HAMER H M, DE PRETER V, WINDEY K, et al. Functional analysis of colonic bacterial metabolism: relevant to health? [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302(1): G1-9. DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2011.
- [5] HEUSCH G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning [J]. Circ Res, 2015, 116(4): 674-699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.
- [6] CROSWELL A, AMIR E, TEGGATZ P, et al. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric Salmonella infection [J]. Infect Immun, 2009, 77(7): 2741-2753. DOI: 10.1128/IAI.00006-09.
- [7] GRIFFIN J L, WANG X Z, STANLEY E. Does our gut microbiome predict cardiovascular risk? A review of the evidence from metabolomics [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(1): 187-191. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000219.
- [8] QIN J J, LI R Q, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [9] MAZIDI M, REZAIE P, KENGNE A P, et al. Gut microbiome and metabolic syndrome [J]. Diabetes Metab Syndr Clinical Research & Reviews, 2016, 10(2): S150-157. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.01.024.
- [10] 胡旭,王涛,王沂,等.肠道共生微生物与健康 and 疾病[J].中国微生态学杂志,2012,24(12):1134-1139. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2012.12.004.
- [11] BÄCKHED F, LEY R E, SONNENBURG J L, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine [J]. Science, 2005, 307(5717): 1915-1920. DOI: 10.1126/science.1104816.
- [12] LEPAGE P, LECLERC M C, JOOSSENS M, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome [J]. Gut, 2013, 62(1): 146-158. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301805.
- [13] AHMADMEHRABI S, TANG W H W. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases [J]. Current Opinion in Cardiology, 2017, 32(6): 761-766. DOI: 10.1097/hco.0000000000000445.
- [14] LIPPI G, DANESI E, MATTIUZZI C, et al. The intriguing link between the intestinal microbiota and cardiovascular disease [J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(6): 609-613. DOI: 10.1055/s-0036-1597903.
- [15] GÓZD-BARSZCZEWSKA A, KOZIOŁ-MONTEWKA M,

CHEN W W, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of China Cardiovascular Disease Report 2016 [J]. Chinese Circulation Journal, 2017, 32(6): 521-530. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.06.001.

- BARSZCZEWSKI P, et al. Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2017, 24 (3): 416-422. DOI: 10.2644/aaem/75456.
- [16] JIE Z Y, XIA H H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1.
- [17] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9 (2): 93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2001.02.002.
- XU Y L. Atherosclerosis——a chronic inflammatory process [J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2001, 9 (2): 93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2001.02.002.
- [18] LAM V, SU J D, HSU A, et al. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8): e0160840. DOI: 10.1371/journal.pone.0160840.
- [19] OHASHI R, MU H, WANG X, et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis [J]. *QJM*, 2005, 98 (12): 845-856. DOI: 10.1093/qjmed/hci136.
- [20] LAN T H, HUANG X Q, TAN H M. Vascular fibrosis in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22 (5): 401-407. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.01.003.
- [21] VAN DER WAL A C, BECKER A E. Atherosclerotic plaque rupture——pathologic basis of plaque stability and instability [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 41 (2): 334-344.
- [22] TANG W H, WANG Z N, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (17): 1575-1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
- [23] KOETH R A, WANG Z N, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (5): 576-585. DOI: 10.1038/nm.3145.
- [24] SELDIN M M, MENG Y. 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): pii: e002767. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767.
- [25] SCHUGAR R C, BROWN J M. Emerging roles of flavin monooxygenase 3 in cholesterol metabolism and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26 (5): 426-431. DOI: 10.1097/mol.0000000000000215.
- [26] MARTINEZ-DEL C A, ROMANO K A, REY F E, et al. The plot thickens: diet-microbe interactions may modulate thrombosis risk [J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (4): 573-575. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.017.
- [27] WU G D, CHEN J, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334 (6052): 105-108. DOI: 10.1126/science.1208344.
- [28] MENZEL T, LÜHRS H, ZIRLIK S, et al. Butyrate inhibits leukocyte adhesion to endothelial cells via modulation of VCAM-1 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2004, 10 (2): 122-128.
- [29] SEGAIN J P. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF- κ B inhibition: implications for Crohn's disease [J]. *Gut*, 2000, 47 (3): 397-403. DOI: 10.1136/gut.47.3.397.
- [30] CHAN Y K, BRAR M S, KIRJAVAINEN P V, et al. High fat diet induced atherosclerosis is accompanied with low colonic bacterial diversity and altered abundances that correlates with plaque size, plasma A-FABP and cholesterol: a pilot study of high fat diet and its intervention with *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) or telmisartan in ApoE^{-/-} mice [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16 (1): 264. DOI: 10.1186/s12866-016-0883-4.
- [31] VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (5): 407-415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
- [32] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498 (7452): 99-103. DOI: 10.1038/nature12198.
- [33] ZHU W F, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165 (1): 111-124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
- [34] WYMORE BRAND M, WANNEMUEHLER M J, PHILLIPS G J, et al. The altered schaedler flora: continued applications of a defined murine microbial community [J]. *ILARJ*, 2015, 56 (2): 169-178. DOI: 10.1093/ilarj/ilv012.
- [35] DUNCAN S H, LOBLEY G E, HOLTROP G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32 (11): 1720-1724. DOI: 10.1038/ijo.2008.155.
- [36] FOYE O T, HUANG I F, CHIOU C C, et al. Early administration of probiotic *Lactobacillus acidophilus* and/or prebiotic inulin attenuates pathogen-mediated intestinal inflammation and Smad 7 cell signaling [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 65 (3): 467-480. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.00978.x.
- [37] MARQUES F Z, NELSON E, CHU P Y, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135 (10): 964-977. DOI: 10.1161/circulationaha.116.024545.
- [38] XIAO S M, FEI N, PANG X Y, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2014, 87 (2): 357-367. DOI: 10.1111/1574-6941.12228.
- [39] TRACY S W. Something new under the sun? The Mediterranean diet and cardiovascular health [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (14): 1274-1276. DOI: 10.1056/NEJMp1302616.
- [40] LOPEZ-GARCIA E, RODRIGUEZ-ARTEALEJO F, LI T Y, et al. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99 (1): 172-180. DOI: 10.3945/ajcn.113.068106.
- [41] KIM B, PARK K Y, JI Y, et al. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,

- 2016, 473 (2): 530–536. DOI: 10.1016/j.bbre.2016.03.107.
- [42] HAFEZ M, HAYES K, GOLDRICK M, et al. The K5 capsule of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 is important in stimulating expression of Toll-like receptor 5, CD14, MyD88, and TRIF together with the induction of interleukin-8 expression via the mitogen-activated protein kinase pathway in epithelial cells [J]. *Infect Immun*, 2010, 78 (5): 2153–2162. DOI: 10.1128/IAI.01406–09.
- [43] CHEN Z Y, GUO L L, ZHANG Y Q, et al. Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (8): 3391–3406. DOI: 10.1172/JCI72517.
- [44] SIMON M C, STRASSBURGER K, NOWOTNY B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (10): 1827–1834. DOI: 10.2337/dc14–2690.
- [45] SIMENHOFF M L, DUNN S R, ZOLLNER G P, et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus* [J]. *Miner Electrolyte Metab*, 1996, 22 (1/3): 92–96. DOI: 10.1016/S0026–0495 (96) 90211–5.
- [46] KARLSSON C, AHRNE S, MOLIN G, et al. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: a randomized controlled trial [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208 (1): 228–233. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.019.
- [47] GIBSON G R, ROBERFROID M B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics [J]. *J Nutr*, 1995, 125 (6): 1401–1412. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
- [48] PARNELL J A, REIMER R A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89 (6): 1751–1759. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27465.
- [49] LIONG M T, DUNSHEA F R, SHAH N P. Effects of a synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high- and low-fat diets [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98 (4): 736–744. DOI: 10.1017/S0007114507747803.
- [50] ATAIE-JAFARI A, LARIJANI B, ALAVI MAJD H, et al. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects [J]. *Ann Nutr Metab*, 2009, 54 (1): 22–27. DOI: 10.1159/000203284.
- [51] WANG Z N, ROBERTS A B, BUFFA J A, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163 (7): 1585–1595. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.055.
- [52] ZUNUNI VAHED S, BARZEGARI A, ZULUAGA M, et al. Myocardial infarction and gut microbiota: an incidental connection [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 308–317. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.008.

(收稿日期: 2018–12–20; 修回日期: 2019–04–25)

(本文编辑: 赵跃翠)

· 名刊推荐 ·

British Journal of General Practice 论文摘要汇编 ——英国初级保健中全科医生健康状况及职业倦怠 与患者安全的关系：一项横断面调查

【摘要】 **背景** 全科医生的健康状况不佳时职业倦怠水平较高。虽然在二级保健中，全科医生健康状况、职业倦怠水平与患者安全的相关性较差，但在初级保健中，尚未进行两者与患者安全关系的定量研究。此外，关于职业需求、职业倦怠及健康与患者安全关联的研究较少。**目的** 通过调查职业变量（职业需求和支持）对全科医生健康状况和职业倦怠的影响，说明其是否与全科医疗中的患者安全相关联。**设计与场所** 2016年3月—2017年8月，在英国进行的一项横断面调查。**方法** 共有232名全科医生完成了在线或纸质调查，测量健康状况、职业倦怠、职业需求和支持以及患者安全。**结果** 93.8%的全科医生被视为可能患有轻微精神疾病，94.7%的全科医生患有轻度（22.0%）或严重（72.7%）疲惫，86.8%的全科医生患有轻度（37.9%）或严重（48.9%）脱离接触。结构方程模型（SEM）分析显示，在行政工作和随时待命上花费的时间较多和在医疗实践中感受到的支持较少与健康状况不佳相关，在医疗实践中感受到的支持较少与健康状况不佳又与过去3个月内报告的未遂事故可能性较高有关。在行政工作上花费的时间较多、每天诊疗患者数量较多、感受到的支持较少与职业倦怠水平较高有关，其与患者安全较差相关。**结论** 医疗实践和个人层面应进行变革，以完善更健康的医生和患者工作环境，进一步提高患者在全科医疗中的安全性。

原文见: HALL L H, JOHNSON J, WATT I, et al. Association of GP wellbeing and burnout with patient safety in UK primary care: a cross-sectional survey [J]. *British Journal of General Practice*, 2019, 69 (684): e507–514. DOI: 10.3399/bjgp19X702713. Published at <https://bjgp.org/content/69/684/e507>.

(本刊编辑部整理)