

基于肠道菌群探讨中医药治疗动脉粥样硬化的研究进展

高蕾蕾¹, 杨 颖^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病四科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年10月1日; 录用日期: 2024年10月26日; 发布日期: 2024年11月5日

摘 要

动脉粥样硬化作为心血管疾病的主要病理基础, 其发病机制复杂且多样, 涉及脂质代谢异常、炎症反应、遗传及血管内皮损伤等多个方面。近年来, 肠道菌群作为人体内部微生态系统的重要组成部分, 其在动脉粥样硬化发生发展中的作用逐渐受到广泛关注。中医药, 作为传统医学的瑰宝, 凭借其独特的理论体系和治疗手段, 在调节肠道菌群、防治动脉粥样硬化方面展现出了显著的潜力与优势。本文旨在全面综述中医药对肠道菌群与动脉粥样硬化关系的研究进展及治疗现状, 探讨其潜在机制与临床应用前景。

关键词

中医药, 肠道菌群, 动脉粥样硬化, 研究进展

Exploring the Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Atherosclerosis Based on Intestinal Flora

Leilei Gao¹, Ying Yang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department 4 of Cardiovascular Disease, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 1st, 2024; accepted: Oct. 26th, 2024; published: Nov. 5th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 高蕾蕾, 杨颖. 基于肠道菌群探讨中医药治疗动脉粥样硬化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 242-248. DOI: 10.12677/acm.2024.14112870

Abstract

Atherosclerosis, as the main pathological basis of cardiovascular disease, has a complex and diverse pathogenesis involving abnormal lipid metabolism, inflammatory response, genetics and endothelial damage. In recent years, the role of intestinal flora in the development of atherosclerosis, as an important part of the internal microecosystem of the human body, has received widespread attention. Traditional Chinese medicine (TCM), as a treasure of traditional medicine, has shown remarkable potential and advantages in regulating intestinal flora and preventing atherosclerosis by virtue of its unique theoretical system and therapeutic means. The aim of this paper is to comprehensively review the research progress and treatment status of TCM on the relationship between intestinal flora and atherosclerosis, and to explore its potential mechanism and clinical application prospect.

Keywords

Chinese Medicine, Intestinal Flora, Atherosclerosis, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化是一种慢性、进行性的血管病变,其特征是动脉壁内脂质沉积、纤维组织增生和斑块形成,最终导致血管腔狭窄或闭塞,引发冠心病、脑梗死等严重的心脑血管病[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2023》推算出中国心血管病(CVD)现患人数 3.3 亿,其中高血压、卒中和冠心病患者人数分别为 2.45 亿、1300 万和 1139 万,患病率呈逐年上升趋势,CVD 给居民和社会带来严重的经济负担。CVD 占城乡居民死亡构成比首位[2]。据世界卫生组织估计,到 2030 年,将有近 2360 万人死于心血管疾病,主要原因是冠状动脉疾病(CAD)或外周动脉疾病(PAD)。因此,深入研究动脉粥样硬化的发病机制,探索有效的防治策略具有重要意义。

肠道菌群作为人体内部最大的微生态系统,其组成和功能的稳定对维持机体健康至关重要。近年来,随着微生物学和代谢组学等技术的飞速发展,其在动脉粥样硬化发生发展中的作用逐渐得到揭示[3]。大量研究表明,肠道菌群紊乱及其代谢产物在维持宿主肠道稳态和影响许多疾病的发生发展中起关键作用,包括神经退行性疾病、心血管疾病、代谢性疾病和胃肠道疾病等[4]。

2. 肠道菌群与动脉粥样硬化的关系

人体微生物群可以定义为存在于我们身体(肠道、口腔、阴道、皮肤等)的不同生态系统中的微生物种群,而它们所编码的基因则被称为微生物组。微生物组对肠道上皮健康、能量稳态、免疫活性、新陈代谢和神经发育至关重要[5]。据估计,人体细胞数为 3.0×10^{13} ,体内细菌细胞数为 3.8×10^{13} ,细菌/人体细胞比为 1.3:1 [6]。肠道菌群的组成主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形杆菌门四大类。厚壁菌门/拟杆菌门比值是反映肠道菌群紊乱的重要参数。拟杆菌属、梭菌属和乳杆菌目等肠道微生物的丰度已被证明可以预测冠状动脉疾病[7]。此外,肠道菌群的丰度、多样性和均匀度也是反映肠道菌群组成的重要指标[8] [9]。朱琳等通过四联抗生素探讨肠道共生菌对普通饲料和高脂饲料喂养的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响,结果显示,抗生素清除肠道微生物群可将炎症水平上调,促进动脉粥样硬化的发生发

展[10]。最近的研究通过从肠道到心脏的细菌移位证据建立了肠道菌群与 CVD 之间的可能联系, 并且在动脉粥样硬化斑块中检测到了活的口腔细菌和细菌 DNA, 表明肠道菌群参与了动脉粥样硬化的发生和发展[11]-[13]。Yu 等对 9 例健康对照者和 36 例冠心病患者的肠道菌群进行 16S rRNA 基因测序, 研究表明, 健康对照到冠心病患者, 肠道微生物组的组成和功能发生了显著变化[14]。

肠道菌群失调与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。一方面, 肠道菌群失调可导致有害菌过度生长, 产生大量有害物质如内毒素、脂多糖等, 这些物质可通过肠-肝轴、肠-脑轴等途径进入血液循环系统, 引起全身性炎症反应和氧化应激反应, 进而损伤血管内皮细胞, 促进脂质沉积和斑块形成[15]。另一方面, 肠道菌群还可通过代谢产生多种生物活性物质如短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸及三甲胺氧化物(TMAO)等, 这些物质在调节脂质代谢、炎症反应等方面发挥重要作用[16]-[18]。在小鼠中的一项研究表明, 通过调节肠道菌群可以改变宿主胆汁酸的代谢参与脂质代谢, 特别是牛磺- β -鼠胆酸(T- β -MCA)的改变, 可以拮抗肠道法尼醇 X 受体(FXR), 并可能导致代谢功能障碍, 包括肥胖和胰岛素抵抗[19]。近年来研究发现, 肠道菌群代谢物短链脂肪酸(SCFAs)通过抑制巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取和转化, 从而减少泡沫细胞的形成, 降低斑块的形成风险, 还可以抑制炎症信号通路的激活, 减少炎症因子的释放, 从而减轻血管壁的炎症反应, 有助于稳定斑块并防止其进一步恶化, 可以通过清除自由基和活性氧物质, 减少氧化损伤的发生, 从而保护血管壁细胞免受氧化应激的损害[20]。已知一种具有生物活性的肠道微生物来源的代谢物三甲胺-甲氧氮芥(TMAO)参与并在动脉粥样硬化的病理过程中发挥重要作用, 使动脉粥样硬化斑块更容易破裂。这些过程包括内皮功能障碍、血小板活化和血栓形成[21]。

3. 中医药与动脉粥样硬化的关系

基于肠道菌群与动脉粥样硬化的密切关系以及中医药在调节肠道菌群方面的独特优势, 中医药在治疗动脉粥样硬化方面也取得了显著进展。以下将从中医药治疗动脉粥样硬化的理论基础及机制研究等方面进行综述。

3.1. 中医药治疗动脉粥样硬化的理论基础

中医认为动脉粥样硬化属于“血瘀”、“痰浊”等范畴, 其发病机制与脏腑功能失调、气血运行不畅密切相关。《灵枢·本输》提到: “心合小肠”, 即心与小肠相互关联。心是“君主之官, 神明出焉”, 而小肠则是“受盛之官, 化物出焉”。心阳伴随血液下行, 温养肠道, 维持肠道“泌别清浊”的正常生理功能; 小肠消化吸收的精华则上升滋养心脏, 帮助心脏完成血脉运行的生理功能。同时, 心主血脉, 小肠主津液, 血液的正常运行保证了肠道消化吸收功能的正常, 津液的正常输布也滋养血脉, 使其顺畅。一旦小肠功能失常, 可能产生痰饮、水湿等病理产物, 轻则阻碍心阳, 重则导致心脉瘀阻, 引发胸痹等疾病。因此, 中医药治疗动脉粥样硬化多采用活血化瘀、祛痰化浊等治法。同时, 中医药治疗疾病强调整体观念, 认为“肠胃为后天之本”, 与人体健康密切相关。肠道菌群作为人体内“生态系统”的重要组成部分, 与中医“阴阳平衡”、“脾胃为后天之本”的理念有相似之处。近年来, 越来越多的研究开始关注中医药通过调节肠道菌群平衡来实现其治疗效果。

3.2. 中医药治疗动脉粥样硬化的机制研究

中医药治疗动脉粥样硬化的机制研究是中医药现代化的重要内容之一。近年来随着分子生物学、细胞生物学等技术的不断发展以及中医药研究的深入进行, 中医药治疗动脉粥样硬化的机制逐渐得到揭示。研究表明中医药治疗动脉粥样硬化的机制主要包括以下几个方面: 一是调节脂质代谢: 中医药通过降低血脂水平、抑制脂质过氧化反应等途径调节脂质代谢平衡; 二是抗炎抗氧化: 中医药通过抑制炎症反应

和氧化应激反应等途径减轻血管内皮细胞损伤；三是促进血管再生：中医药通过促进血管内皮细胞增殖和迁移等途径促进血管再生修复；四是调节肠道菌群：中医药通过调节肠道菌群组成和代谢功能等途径发挥抗动脉粥样硬化作用。

4. 中医药对肠道菌群的调节作用

中医药强调整体观念与辨证施治，通过调节机体内部环境达到“阴平阳秘”的状态。在调节肠道菌群方面，中医药具有多成分、多靶点、多途径的综合调控优势。以下将从中药复方、单体成分、中成药及中药制剂等方面综述中医药对肠道菌群的调节作用。

4.1. 中药复方对肠道菌群的调节作用

中药复方是中医药治疗疾病的主要手段之一。多项研究表明，中药复方能够显著改变肠道菌群的组成和代谢功能，促进有益菌的生长，抑制有害菌的繁殖，从而恢复肠道菌群的平衡状态。例如，泻心汤由大黄、黄芩、黄连组成，可以显著地塑造肠道微生物群，用泻心汤治疗的 T2DM 大鼠表现出明显的肠道微生物群组成的变化，特别是一些产短链脂肪酸和抗炎细菌，此外，泻心汤还能显著改善 T2DM 大鼠的高血糖、脂代谢紊乱和炎症[22]。研究发现泽泻饮的抗动脉粥样硬化作用与肠道菌群含量的变化和肠道菌群代谢物 TMAO 的减少有关，提示泽泻饮在治疗 AS 方面具有潜在的治疗价值[23]。袁晓雯等通过观察桂枝汤对高脂饮食导致的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠外周血、肠道菌群和 AS 斑块的影响，发现桂枝汤可以降低单核细胞 TLR4 表达，降低 Ly6C 比例，其作用也不依赖于降脂作用，还可以改善菌群失衡来发挥抗动脉粥样硬化的作用[24]。四君子汤可改善菌群失调，增加厚壁菌门丰度，进而增加肠粘膜细胞能量来源短链脂肪酸，增强屏障功能，通过增加乳杆菌属促进胆汁酸合成，进而减少 TMAO 生成，改善心功能[25]。

4.2. 单体成分对肠道菌群的调节作用

除了中药复方外，中药单体成分在调节肠道菌群方面也表现出显著效果。例如，天麻提取物和天麻素可减轻早期动脉粥样硬化小鼠胸主动脉内膜脂质沉积和泡沫细胞，血脂检测提示治疗后外周血 TC 和 LDL-C 降低。此外，无序的肠道微生物在科和属水平上的细菌多样性和丰度被重塑。同时，肠黏膜损伤和通透性被逆转，伴随着炎症细胞因子的减少[26]。羟基红花黄色素 A (HSYA) 是一种可从中药红花中分离出的黄酮类天然产物，HSYA 还可以减少高脂饮食小鼠的脂肪积累，改善胰岛素抵抗，恢复葡萄糖稳态，减轻炎症，增强肠道完整性，并增加短链脂肪酸的产生，HSYA 可能是一种潜在的治疗肥胖的药物，而肠道微生物可能是 HSYA 的潜在靶向区域[27]。此外，富含黄酮的茶树类植物粗枝女贞(LR)可能通过降低血清 TMAO 水平和增加粪便中胆汁酸的排泄来减轻 AS 的发展，这可能是通过肠道微生物调节的。这些作用伴随着粪便胆固醇排泄量的增加以及血清和肝脏胆固醇的降低[28]。贾艾玲等将载脂蛋白 E 基因敲除小鼠分为空白组、模型组、瑞舒伐他汀组、刺五加乙酸乙酯部位高、低剂量组，探究其主要成分对动脉粥样硬化小鼠肠道菌群的影响，研究发现，刺五加乙酸乙酯部位可有效改善菌群失调，上调厚壁菌门和变形菌门相对丰度，抑制脂质沉积，还可以修复粘膜屏障，降低炎症因子和血脂水平，提高抗氧化能力[29]。阿魏酸是当归川芎的活性部分，通过抑制巨噬细胞泡沫化，保护血管内皮，增强抗氧化酶的活性，减轻炎症，改善肠道菌群，激活棕色脂肪等方式发挥对动脉粥样硬化的改善作用[30]。

4.3. 中成药对肠道菌群的调节作用

付希佳等[31]观察脂比泰胶囊对高脂血症合并颈动脉粥样斑块病人肠道菌群的影响，结果发现，对比阿托伐他汀钙片组，观察组颈动脉 IMT、颈动脉斑块面积明显缩小，hs-CRP、IL-6 水平明显降低，乳酸

菌属数量、双歧杆菌属数量较治疗前增加, 拟杆菌门和厚壁菌门比值较治疗前增大, 得出脂必泰胶囊具有降脂、抗氧化、抗炎等多重作用, 能有效改善血脂代谢。还可能通过增加肠道有益菌的数量, 使特定菌属或菌种的相对丰度发生改变, 对抗氧化应激反应, 抑制血管内膜增厚。芦瑞霞等[32]通过动物实验探讨灵宝护心丹对动脉粥样硬化模型小鼠的改善效果及其对肠道菌群结构的调节作用, 得出灵宝护心丹显著增加结肠 Occludin 的表达($P < 0.05$), 提高小鼠肠道黏膜屏障的完整性。证明灵宝护心丹过调节血脂水平, 改善肠道菌群多样性及结构, 并恢复结肠屏障功能, 展现了对动脉粥样硬化的综合治疗效果。有研究显示, 通过高胆固醇饮食和球囊损伤建立新西兰大白兔动脉粥样硬化易损斑块模型, 并进行通心络干预, 发现通心络逆转了损伤引起的肠道菌群和肠道代谢物的部分变化, 降低了拟杆菌门与厚壁菌门的比值, 以增强肠道稳态。通心络干预后, 对动脉粥样硬化有贡献的代谢物显著减少, 而发挥抗动脉粥样硬化作用的代谢物, 如反式阿魏酸、DL-3 苯基乳酸、氨三乙酸、羟基苯乳酸等显著增加。另有研究发现, 有利于提高易损斑块稳定性的反式阿魏酸可通过抑制 NLRP3 通路抑制巨噬细胞的炎症反应[33]。

4.4. 其他疗法

随着现代制药技术的发展, 中药制剂在调节肠道菌群方面也展现出广阔的应用前景。中药制剂具有剂量准确、使用方便等优点, 能够更好地满足临床需求。例如, 益生菌制剂、中药微生态制剂等新型中药制剂在调节肠道菌群平衡、防治动脉粥样硬化等方面取得了显著疗效。沈宇平等研究电针对动脉斑块的影响, 通过电针干预动脉粥样硬化兔取双侧内关、关元和足三里穴发现电针能增高肠道有益菌中拟杆菌门中 S24-7 科, 它与短链脂肪酸的代谢相关, 还能增加厚壁菌门中 Veillonellaceae 科与 Mogibacteriaceae 科, Veillonellaceae 科与 AS 相关食物代谢的关系密切[34]-[36]。

5. 展望与挑战

尽管中医药在调节肠道菌群、防治动脉粥样硬化方面取得了显著进展但仍面临诸多挑战。首先中医药成分复杂且作用机制尚未完全明确需要进一步深入研究以揭示其潜在机制; 其次中医药的疗效受个体差异影响较大难以制定统一的标准化治疗方案; 最后中医药的临床应用还需进一步验证其安全性与有效性以确保患者用药安全。

未来应充分利用现代生物技术手段如基因测序、代谢组学等深入研究中医药与肠道菌群之间的相互作用机制; 同时加强中医药的临床研究制定科学合理的治疗方案以推动中医药在防治动脉粥样硬化等心血管疾病中的广泛应用。

参考文献

- [1] Sanchez-Rodriguez, E., Egea-Zorrilla, A., Plaza-Díaz, J., Aragón-Vela, J., Muñoz-Quezada, S., Tercedor-Sánchez, L., et al. (2020) The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, **12**, Article 605. <https://doi.org/10.3390/nu12030605>
- [2] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(4): 305-324.
- [3] Tang, W.H.W., Kitai, T. and Hazen, S.L. (2017) Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, **120**, 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309715>
- [4] Chen, Y., Zhou, J. and Wang, L. (2021) Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
- [5] Barko, P.C., McMichael, M.A., Swanson, K.S. and Williams, D.A. (2017) The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **32**, 9-25. <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>
- [6] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, **14**, e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- [7] Emoto, T., Yamashita, T., Kobayashi, T., Sasaki, N., Hirota, Y., Hayashi, T., et al. (2016) Characterization of Gut

- Microbiota Profiles in Coronary Artery Disease Patients Using Data Mining Analysis of Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism: Gut Microbiota Could Be a Diagnostic Marker of Coronary Artery Disease. *Heart and Vessels*, **32**, 39-46. <https://doi.org/10.1007/s00380-016-0841-y>
- [8] Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. and Gordon, J.I. (2006) An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest. *Nature*, **444**, 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- [9] Turnbaugh, P.J., Ridaura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., Knight, R. and Gordon, J.I. (2009) The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: A Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice. *Science Translational Medicine*, **1**, 6ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>
- [10] 朱琳, 蒯铮, 宋乐, 等. 清除肠道共生菌群对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2023, 50(6): 820-828.
- [11] Kozarov, E.V., Dorn, B.R., Shelburne, C.E., Dunn, W.A. and Progulsk-Fox, A. (2005) Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, e17-e18. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000155018.67835.1a>
- [12] Mitra, S., Drautz-Moses, D.I., Alhede, M., Maw, M.T., Liu, Y., Purbojati, R.W., et al. (2015) *In Silico* Analyses of Metagenomes from Human Atherosclerotic Plaque Samples. *Microbiome*, **3**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0100-y>
- [13] Jonsson, A.L. and Bäckhed, F. (2016) Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 79-87. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.183>
- [14] Yu, H., Li, L., Deng, Y., Zhang, G., Jiang, M., Huang, H., et al. (2022) The Relationship between the Number of Stenotic Coronary Arteries and the Gut Microbiome in Coronary Heart Disease Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 903828. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.903828>
- [15] Lerner, A. (2021) Feed Your Microbiome and Your Heart: The Gut-Heart Axis. *Frontiers in Bioscience*, **26**, 468-477. <https://doi.org/10.2741/4902>
- [16] Fan, Y. and Pedersen, O. (2020) Gut Microbiota in Human Metabolic Health and Disease. *Nature Reviews Microbiology*, **19**, 55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- [17] de Vos, W.M., Tilg, H., Van Hul, M. and Cani, P.D. (2022) Gut Microbiome and Health: Mechanistic Insights. *Gut*, **71**, 1020-1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
- [18] Wang, C., Ma, Q. and Yu, X. (2023) Bile Acid Network and Vascular Calcification-Associated Diseases: Unraveling the Intricate Connections and Therapeutic Potential. *Clinical Interventions in Aging*, **18**, 1749-1767. <https://doi.org/10.2147/cia.s431220>
- [19] Jiang, C., Xie, C., Li, F., Zhang, L., Nichols, R.G., Krausz, K.W., et al. (2014) Intestinal Farnesoid X Receptor Signaling Promotes Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 386-402. <https://doi.org/10.1172/jci76738>
- [20] 王一华, 蒋玉娇, 门冰欣, 等. 短链脂肪酸与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(8): 675-680.
- [21] Zhu, Y., Li, Q. and Jiang, H. (2020) Gut Microbiota in Atherosclerosis: Focus on Trimethylamine N-oxide. *APMIS*, **128**, 353-366. <https://doi.org/10.1111/apm.13038>
- [22] Wei, X., Tao, J., Xiao, S., Jiang, S., Shang, E., Zhu, Z., et al. (2018) Xiexin Tang Improves the Symptom of Type 2 Diabetic Rats by Modulation of the Gut Microbiota. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3685. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22094-2>
- [23] Zhu, B., Zhai, Y., Ji, M., Wei, Y., Wu, J., Xue, W., et al. (2020) Alisma Orientalis Beverage Treats Atherosclerosis by Regulating Gut Microbiota in ApoE^{-/-} Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 570555. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.570555>
- [24] 袁晓雯, 姜楠, 柏冬, 等. 桂枝汤调免疫和肠道菌群抗动脉粥样硬化的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 24-29.
- [25] 卢永康, 陈窈圆, 庄贤勉, 等. 基于调节肠道菌群失衡的四君子汤干预心力衰竭大鼠机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(4): 81-87.
- [26] Liu, F., Wen, J., Hou, J., Zhang, S., Sun, C., Zhou, L., et al. (2021) Gastrodia Remodels Intestinal Microflora to Suppress Inflammation in Mice with Early Atherosclerosis. *International Immunopharmacology*, **96**, Article ID: 107758. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107758>
- [27] Liu, J., Yue, S., Yang, Z., Feng, W., Meng, X., Wang, A., et al. (2018) Oral Hydroxysafflor Yellow a Reduces Obesity in Mice by Modulating the Gut Microbiota and Serum Metabolism. *Pharmacological Research*, **134**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.012>

-
- [28] Liu, S., He, F., Zheng, T., Wan, S., Chen, J., Yang, F., *et al.* (2021) *Ligustrum robustum* Alleviates Atherosclerosis by Decreasing Serum TMAO, Modulating Gut Microbiota, and Decreasing Bile Acid and Cholesterol Absorption in Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **65**, Article ID: 2100014. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100014>
- [29] 贾艾玲, 张宇航, 刁元元, 等. 刺五加乙酸乙酯部位对 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 108-115.
- [30] 王继婷, 吉麟, 范光河, 等. 阿魏酸抗动脉粥样硬化的机制及进展[J]. 现代食品科技, 2023, 39(11): 342-353.
- [31] 付希佳, 左效衢, 王凤志. 脂必泰胶囊对高脂血症合并颈动脉斑块病人肠道菌群的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(15): 2861-2864.
- [32] 芦瑞霞, 林文勇, 靳琪鹏, 等. 灵宝护心丹对动脉粥样硬化小鼠肠道黏膜屏障和肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2024, 55(12): 4075-4083.
- [33] Qi, Y., Liu, W., Yan, X., Zhang, C., Zhang, C., Liu, L., *et al.* (2022) Tongxinluo May Alleviate Inflammation and Improve the Stability of Atherosclerotic Plaques by Changing the Intestinal Flora. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 805266. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.805266>
- [34] 沈宇平, 陈以国, 成泽东, 等. 基于 16S rRNA 技术研究电针对动脉粥样硬化兔动脉斑块及肠道菌群科水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1659-1662.
- [35] Baxter, N.T., Lesniak, N.A., Sinani, H., Schloss, P.D. and Koropatkin, N.M. (2019) The Glucoamylase Inhibitor Acarbose Has a Diet-Dependent and Reversible Effect on the Murine Gut Microbiome. *mSphere*, **4**, e00528-18. <https://doi.org/10.1128/msphere.00528-18>
- [36] Liu, B., Zhang, Y., Wang, R., An, Y., Gao, W., Bai, L., *et al.* (2018) Western Diet Feeding Influences Gut Microbiota Profiles in ApoE Knockout Mice. *Lipids in Health and Disease*, **17**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0811-8>