

不同剂量 *Collinsella aerofaciens* 菌对 C57BL/6J 小鼠血糖血脂代谢水平的影响

杨 浩 姜 雯 张裕祥 李琳琳 王蟾月 王 烨

摘 要 **目的** 探讨人类便中分离的 *Collinsella aerofaciens* 菌对 C57BL/6J 小鼠血糖、血脂水平的影响。**方法** 将 40 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分成对照组、低剂量 (10^6 CFU/100 μ l)、中剂量 (10^8 CFU/100 μ l) 和高剂量 (10^{10} CFU/100 μ l) *Collinsella aerofaciens* 菌组, 每组 10 只, 连续灌胃 12 周。每周称取各组小鼠体质量, 于第 0、4、8 和 12 周采各组小鼠尾静脉血通过试剂盒测定空腹血糖、随机血糖、总胆固醇、甘油三酯, 并进行口服糖耐量、胰岛素耐量实验并计算其曲线下面积。于第 12 周收集小鼠血浆检测高、低密度脂蛋白胆固醇水平。**结果** 与对照组比较, 在第 8、12 周中剂量和高剂量组小鼠 TC 水平明显升高 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 中剂量组小鼠高密度脂蛋白胆固醇水平明显降低 ($P < 0.05$); 中剂量和高剂量组小鼠低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高 ($P < 0.05$)。**结论** *Collinsella aerofaciens* 菌可以升高 C57BL/6J 小鼠血脂水平, 提示该菌与血脂代谢存在联系。

关键词 *Collinsella aerofaciens* 菌 血糖血脂 代谢

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.012

Effect of *Collinsella aerofaciens* on the Level of Blood Glucose and Lipid Metabolism in Mice. YANG Hao, JIANG Wen, ZHANG Yuxiang, et al. Department of Pharmacy, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830000, China

Abstract **Objective** To explore the effect of *Collinsella aerofaciens* isolated from human feces on the blood glucose and blood lipid levels of C57BL/6J mice. **Methods** Forty male C57BL/6J mice were randomly divided into control group, low - dose (10^6 CFU/100 μ l), medium - dose (10^8 CFU/100 μ l) and high - dose (10^{10} CFU/100 μ l) *Collinsella aerofaciens* groups, each with 10 mice. They were continuously gavaged for 12 weeks. The weight of each group of mice were weighed every week, and the tail vein blood of each group at 0, 4, 8 and 12 weeks was collected to determine fasting blood glucose, random blood glucose, total cholesterol and triglycerides through the kit, and oral glucose tolerance, insulin tolerance test were performed and the area under the curve was calculated. At the 12th week, mouse plasma was collected to detect high and low density lipoprotein cholesterol levels. **Results** Compared with the control group, the TC levels of mice in the middle - dose and high - dose groups increased significantly at the 8th and 12th week ($P < 0.05$). Compared with the control group, the high - density lipoprotein cholesterol level of the mice in the middle - dose group was significantly reduced ($P < 0.05$), and the low - density lipoprotein cholesterol level of the mice in the middle - dose and high - dose groups was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** *Collinsella aerofaciens* can increase blood lipid levels in C57BL/6J mice, suggesting that the bacteria is related to blood lipid metabolism.

Key words *Collinsella aerofaciens*; Blood glucose and blood lipids; Metabolism

近年来, 研究人员发现肠道菌群平衡有助于人类宿主的正常代谢, 而肠道菌群结构失衡可能会导致多种常见代谢性疾病的发生、发展, 包括肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、心脏代谢疾病和营养不良等^[1,2]。高通量多组学数据(包括宏基因组学和代谢组学数据)的联合分析, 对肠道菌群结构变化和其如

何影响宿主代谢具有重要意义。Gou 等^[3]在分析 2 型糖尿病风险相关的核心肠道菌群中, 将有和无 2 型糖尿病人群粪便通过粪菌移植, 分别转接至无菌小鼠体内, 揭示了与增加 2 型糖尿病风险相关的一组肠道微生物群及其特征。本课题组前期通过二代高通量测序法对糖耐量正常人群和 2 型糖尿病患者肠道菌群分析发现, *Coriobacteriaceae* 菌科水平在两组人群中比较差异有统计学意义^[4]。随后, 本课题组从人群中分离并鉴定出一株来源于 *Coriobacteriaceae* 菌科的 *Collinsella aerofaciens* 菌^[5]。与 Gou 等^[3]研究不同, 笔者将 *Collinsella aerofaciens* 菌回接至 C57BL/6J 小鼠

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(青年项目)(2021D01C459)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第六附属医院药学部

通信作者: 王烨, 副教授, 硕士生导师, 电子信箱: 297906933@qq.com

com

体内,初步探讨单一肠道细菌对宿主血糖、血脂代谢水平的影响,从肠道菌群出发,为防治血糖血脂异常代谢提供思路。

材料与方法

1. 实验动物:从北京维通利华实验动物技术有限公司购买 6~8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠(SPF 级)共 40 只,实验动物许可证:SCXK(新)2018-0002。将购买的小鼠分笼饲养于新疆医科大学动物实验中心标准饲养间。适应性喂养 1 周后按照体质量随机分为 4 组,即对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组 10 只。对照组小鼠予以 100 微升/只的 0.9% NaCl 注射液,其余各组予以不同剂量的菌液 100 微升/只,每日 1 次,连续灌胃 12 周。

2. 菌液制备:目标菌由本实验室从人群粪便中培养分离获得,并鉴定为 *Collinsella aerofaciens* 菌^[5]。使用 0.9% NaCl 注射液将 *Collinsella aerofaciens* 菌配置成低剂量、中剂量和高剂量菌液(10^6 CFU/100 μ l、 10^8 CFU/100 μ l 和 10^{10} CFU/100 μ l)^[6]。

3. 药品与试剂:人常规胰岛素(美国 Lily 公司,批号:C96172A),血糖测定试剂盒(中生北控生物科技有限公司,批号:151721),总胆固醇测定试剂盒(中生北控生物科技有限公司,批号:161941),甘油三酯测定试剂盒(中生北控生物科技有限公司,批号:161955),高密度脂蛋白胆固醇(南京建成生物工程研究所,批号:20180129),低密度脂蛋白胆固醇(南京建成生物工程研究所,批号:20180130)。

4. 仪器:BSA224S 电子分析天平(北京赛多利斯天平有限公司),AC-S 型洁净工作台(苏州安泰空气技术有限公司),微量加样器(芬兰 Thermo 公司,Finnpipette 白色系列),CoDa 型全自动酶标仪(美国 Bio-RaD 公司),MLS-3750 型高压蒸汽灭菌器(日本 SANYO 公司),DNp-9082 型电热恒温箱(上海精宏实验设备有限公司)。

5. 血糖、血脂代谢水平检测:每组小鼠于第 0、4、8 和 12 周取尾尖血,采用 COD-pAp 法测定血浆总胆固醇和甘油三酯水平,空腹血糖和随机血糖采用葡萄糖氧化酶法检测。于第 12 周处理小鼠后,收集血浆,严格按照高、低密度脂蛋白胆固醇试剂盒检测各指标。每周称取小鼠体质量。

6. 口服糖耐量及胰岛素耐量试验:口服糖耐量实验:于晚 10:00 时撤去各组小鼠饲料,更换普通饮水,次日晨 10:00 时,给予每只小鼠葡萄糖溶液(2g/kg)灌胃^[7],分别于 0、30、60、120min 取尾尖血,采用葡萄

糖氧化酶法测定小鼠各时刻血糖水平。胰岛素耐量实验:于晚 10:00 时撤去各组小鼠饲料,更换普通饮水,次日晨 8:00 时给予每只小鼠按 0.5 U/kg 的剂量皮下注射人常规胰岛素,分别于 0、40、90、120min 取尾尖血,采用葡萄糖氧化酶法测定小鼠各时刻血糖水平。计算第 0、4、8 和 12 周各组小鼠 OGTT 和 ITT 曲线下面积,探讨 *Collinsella aerofaciens* 菌对小鼠血糖的影响。

7. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,采用 LSD 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. *Collinsella aerofaciens* 菌对小鼠体质量的影响:称量各组小鼠每周体质量,0~12 周,与对照组比较,低、中和高剂量组小鼠体质量均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,图 1)。

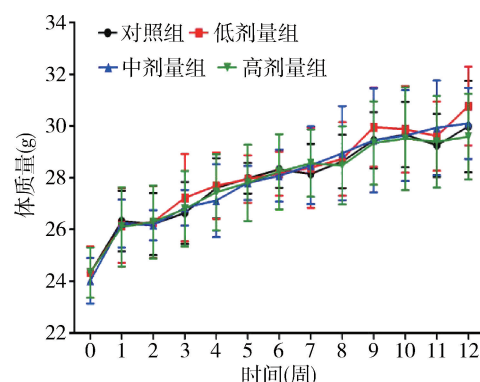


图 1 各组小鼠 12 周体重变化

2. 空腹血糖及随机血糖变化:在第 0、4、8 和 12 周,与对照组比较,低、中和高剂量组小鼠空腹血糖、随机血糖均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,图 2、图 3)。

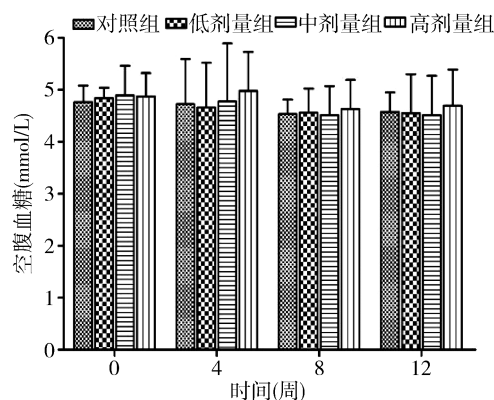


图 2 各组小鼠空腹血糖变化

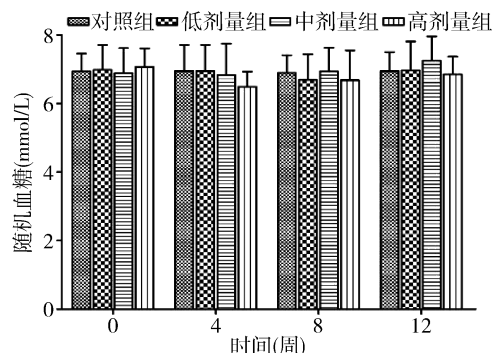


图3 各组小鼠随机血糖变化

3. 口服糖耐量及胰岛素耐量血糖变化: 在第0、4、8和12周,与对照组比较,低剂量组、中剂量组和高剂量组小鼠口服糖耐量及胰岛素耐量血糖曲线下面积无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,图4、图5)。

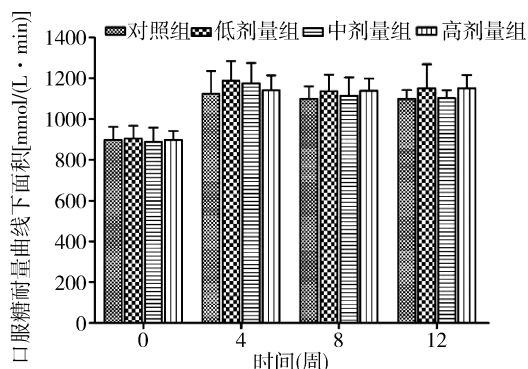


图4 各组小鼠口服糖耐量曲线下面积变化

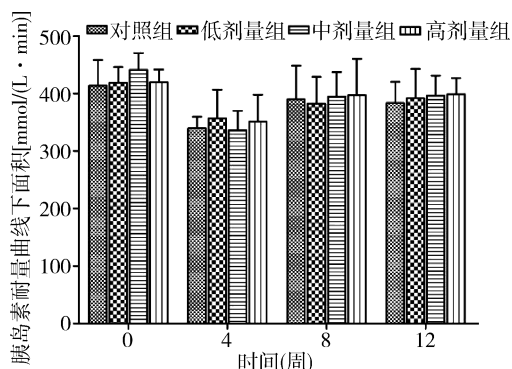


图5 各组小鼠胰岛素糖耐量曲线下面积变化

4. 总胆固醇和甘油三酯水平变化: 检测总胆固醇水平,在第0周和第4周,与对照组比较,低、中和高剂量组小鼠的总胆固醇无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在第8和12周,与对照组比较,中和高剂量组小鼠的血浆总胆固醇明显升高,差异有统计

学意义($P < 0.05$);低剂量组小鼠血浆总胆固醇无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,图6)。检测甘油三酯在第0、4、8和12周,与对照组比较,低剂量组、中剂量和高剂量组小鼠的血浆甘油三酯均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,图7)。

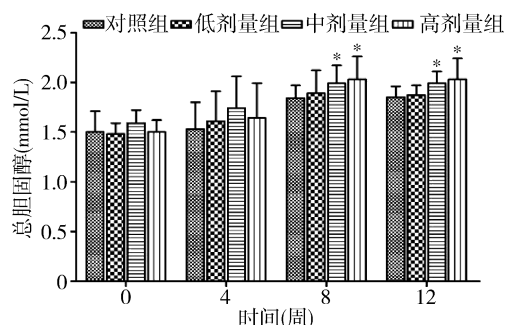


图6 各组小鼠总胆固醇水平变化

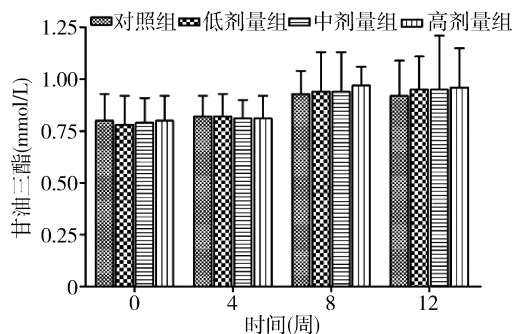
与对照组比较, * $P < 0.05$ 

图7 各组小鼠甘油三酯水平变化

5. 高、低密度脂蛋白胆固醇变化: 给予小鼠 *Col-linsella aerofaciens* 菌12周后,处理小鼠,收集血浆,检测小鼠血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),与对照组比较,低和高剂量组小鼠血浆HDL-C水平无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$,图8);中剂量组小鼠血浆HDL-C水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,低剂量组小鼠血浆LDL-C水平无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);中和高剂量组小鼠血浆LDL-C水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

肠道菌群是宿主代谢的重要调节剂。2型糖尿病患者和健康人群肠道菌群有所不同,其中葡萄糖代谢受损与产丁酸盐细菌水平降低有关^[8]。肠道菌群产生的代谢产物,例如短链脂肪酸,氨基酸衍生物和胆汁酸等,参与代谢和免疫过程,提示肠道菌群与葡

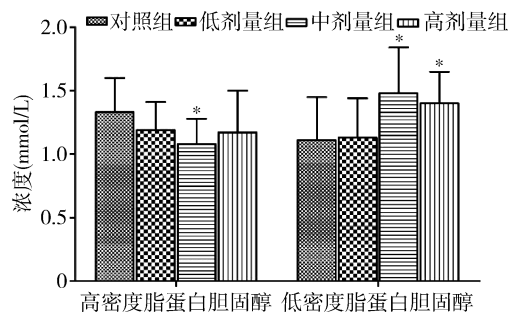


图 8 各组小鼠高、低密度脂蛋白胆固醇水平变化
与对照组比较, * $P < 0.05$

葡萄糖稳态之间存在联系^[9]。本课题组前期采用 16S rDNA gene 实时荧光定量 PCR 技术检测糖耐量正常人群及 2 型糖尿病患者肠道菌群,发现肠道菌群在糖耐量正常人群及 2 型糖尿病患者中存在显著差异^[10,11]。同时本课题组前期从 2 型糖尿病患者粪便中分离培养出气单胞菌,回接至小鼠体内 8 周,结果发现该菌可以增加小鼠体质量,诱发小鼠糖耐量受损^[12]。上述研究提示,肠道菌群与机体血糖血脂代谢存在联系。本研究在课题组前期工作基础上,继续探讨 *Collinsella aerofaciens* 菌与血糖血脂代谢的关系^[3]。

肠道微生物群的组成可以影响机体糖脂代谢。Lahti 等^[13]研究发现, *Collinsella* 菌属和血清胆固醇水平呈正相关。Khan 等^[14]研究发现,在高胆固醇血症患者肠道中与动脉粥样硬化相关的 *Collinsella* 菌属相对丰度较高。上述结果说明 *Collinsella* 菌属可能与胆固醇变化相关。Gomez - Arango 等^[15]通过 16S rRNA 测序评估超重和肥胖孕妇粪便中微生物群,发现 *Collinsella* 菌属丰度与甘油三酯和极低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关,而与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关。本研究中将人群粪便中分离的 *Collinsella aerofaciens* 菌回接至 C57BL/6J 小鼠体内,观察该菌对血糖血脂代谢的影响,发现该菌的中和高剂量可以在第 8、12 周明显升高小鼠血浆总胆固醇水平。此外,该菌的中和高剂量可以明显升高小鼠 LDL - C 水平,而中剂量还可明显降低小鼠 HDL - C 水平。本研究结果和上述文献报道基本一致,提示 *Collinsella aerofaciens* 菌与血脂异常代谢存在相关性^[13-15]。

肠道菌群组成结构比例变化及其代谢产物异常是导致胰岛素抵抗、高胰岛素血症、血脂异常等的重要原因之一^[16]。肠道菌群结构的失衡可能通过以下几个作用机制影响心血管疾病,包括:①肠道细菌内毒素移位,促进炎症细胞因子释放而导致炎症反应;

②肠道菌群结构的失衡诱发物质代谢异常,如脂质和色氨酸代谢等;③肠道菌群结构的失衡加剧机体氧化应激反应^[17]。肠道微生物中革兰阴性条件致病菌数量增多,可显著增加内毒素脂多糖 (LPS) 水平,降低肠紧密连接蛋白 1 和封闭蛋白的表达,破坏肠黏膜屏障功能,导致细菌移位,产生大量 LPS 到血液中,引发炎症反应^[18]。Baskar 等^[19]在研究类风湿关节炎相关细菌与肠黏膜屏障的关系时发现, *Collinsella aerofaciens* 菌与肠黏膜屏障通透性增加密切相关。稳定的肠黏膜屏障可延缓或抑制心血管疾病的发生、发展。除了血脂异常外,炎症反应可能也是导致动脉粥样硬化等心血管疾病的重要因素。胆固醇、脂肪酸和修饰的脂质可以直接激活炎症途径。反之亦然,促炎性信号转导 (即细胞因子) 直接影响脂质代谢^[20]。另有文献报道 *Collinsella aerofaciens* 菌参与促炎性免疫反应,诱发机体炎症^[21]。因此,本研究推测 *Collinsella aerofaciens* 菌引发小鼠血脂代谢异常可能与其引发宿主肠黏膜屏障破坏,诱发炎症反应有关。

此外,本研究还发现不同剂量的 *Collinsella aerofaciens* 菌在诱发小鼠血脂代谢异常变化中不成剂量依赖性,其中中剂量菌在引发小鼠 HDL - C 水平降低较高剂量明显。Udayappan 等^[6]在给予 db/db 小鼠口服 *Eubacterium hallii* 菌改善胰岛素敏感度研究中,发现 *Eubacterium hallii* 菌也不呈剂量依赖性,其中与较低剂量比较,高剂量改善胰岛素敏感度的影响较小,并推测其可能与这些高浓度细菌菌株 ($> 10^{10}$ CFU) 在肠道中引起拥挤效应有关。

综上所述,本研究发现从人粪便中分离的 *Collinsella aerofaciens* 菌可诱发小鼠血脂代谢异常,初步论证肠道微生物与血脂代谢的关系,为血脂代谢异常的研究及新药开发提供思路。

参考文献

- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(1): 55 - 71
- Hui JL, Yuan Q, Kun L, et al. potential type 2 diabetes mellitus drug HMPA promotes short - chain fatty acid production by improving carbon catabolite repression effect of gut microbiota[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(4): 946 - 963
- Gou W, Ling CW, He Y, et al. Interpretable machine learning framework reveals robust gut microbiome features associated with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 358 - 366
- Wang Y, Luo X, Mao X, et al. Gut microbiome analysis of type 2 diabetic patients from the Chinese minority ethnic groups the Uygurs and Kazaks[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0172774

(下转第 108 页)

参考文献

- 1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 6: 563-588
 - 2 姚宏伟. 腹腔镜直肠癌前切除术[J]. 中华普外科手术学杂志: 电子版, 2016, 10(2): 108-108
 - 3 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 等. 腹腔镜结直肠癌根治术操作指南(2018版)[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(9): 877-885
 - 4 骆洋, 钟鸣. 肠系膜下动脉分型在腹腔镜直肠癌手术中保留左结肠动脉的应用价值[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2020, 9(5): 502-506
 - 5 Hedrick TL, McEvoy MD, Mythen MMG, *et al.* American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on postoperative gastrointestinal dysfunction within an enhanced recovery pathway for elective colorectal surgery [J]. *Anesth Analg*, 2018, 126 (6): 1896-1907
 - 6 赵菁, 徐翎翔. 早期肠内营养联合优化护理对结直肠肿瘤术后康复的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2018, 25(5): 272-276
 - 7 Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD, *et al.* Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2014, 259 (4): 649-655
 - 8 程煌荣, 黎华丽, 黄晓东, 等. 内脏肥胖对结直肠癌根治术操作及患者预后影响的关联性分析[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(4): 33-38
 - 9 张英霞, 张云. 血清白蛋白的功能及应用[J]. 海南大学学报: 自然科学版, 2007, 25(3): 315-320
 - 10 段红杰, 柴家科, 邓虎平. 人血白蛋白的功能及其在危重病治疗中的应用[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(10): 926-929
 - 11 朱袁嘉, 陈利生, 何葵, 等. 术前低蛋白血症对直肠癌保肛术后吻合口漏发生的影响[J]. 结直肠肛门外科, 2007, 13(6): 344-346
 - 12 An V, Chandra R, Lawrence M. Anastomotic failure in colorectal surgery: where are we at? [J]. *Indian J Surg*, 2018, 80 (2): 163-170
 - 13 李永柏, 徐开盛, 刘万鲁, 等. 直肠癌直肠前切除术吻合口漏的相关影响因素分析[J]. 结直肠肛门外科, 2020, 26(4): 39-43
 - 14 Shah SK, Uray KS, Stewart RH, *et al.* Resuscitation-induced intestinal edema and related dysfunction: state of the science [J]. *J Surg Res*, 2011, 166 (1): 120-130
 - 15 申占龙, 鲍予颀, 叶颖江, 等. 直肠癌根治术中肠系膜下动脉高位和低位结扎的争议与思考[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 596-599
 - 16 Lange MM, Buunen M, van de Velde CJ, *et al.* Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review [J]. *Dis of Colon Rect*, 2008, 51 (7): 1139-1145
 - 17 Seike K, Koda K, Saito N, *et al.* Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery [J]. *J Int Colorect Dis*, 2007, 22 (6): 689-697
 - 18 梁正凯, 毛莹莹, 隋永领. 肠系膜下动脉低、高位结扎在腹腔镜直肠癌根治术中的效果比较[J]. 腹腔镜外科杂志, 2021, 1(26): 61-64
 - 19 徐竹林, 胥彬, 刘贤, 等. 腹腔镜直肠癌根治术中保留左结肠动脉对直肠癌患者胃肠功能, 免疫系统及远期预后的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 219(6): 134-138
 - 20 张军, 华进, 季恩敏, 等. 腹腔镜下直肠癌根治术中保留左结肠动脉对淋巴结清除术及肠功能恢复的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 277(19): 106-110
 - 21 高玮, 刘孟承, 杜涛, 等. 直肠中动脉解剖分型与中低位直肠癌腹腔镜前切除术吻合口漏的相关性研究[J]. 结直肠肛门外科, 2020, 26(1): 40-46
- (收稿日期: 2021-10-07)
(修回日期: 2021-11-10)
-
- (上接第 49 页)
- 5 杨浩, 李琳琳, 韩雪, 等. 人粪便中 *Collinsella aerofaciens* 菌的分离鉴定及其耐药性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(7): 873-877
 - 6 Udayappan S, Manneras HL, Chaplin SA, *et al.* Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2016, 2: 16009
 - 7 陈明月. 维、哈族 2 型糖尿病患者粪便中分离获得的 A、E 菌对小鼠糖脂代谢的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017
 - 8 Robert C. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for the gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(3): 224-231
 - 9 李琳琳, 杨浩, 王烨. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与 2 型糖尿病的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(12): 1517-1521
 - 10 刘晶, 王烨, 刘金宝, 等. 新疆维吾尔族、哈萨克族 2 型糖尿病患者肠道菌群中直肠真杆菌与多形拟杆菌的定量研究[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(2): 107-111
 - 11 赵海霞, 李琳琳, 毛新民, 等. 新疆维、哈两民族粪便中韦荣球菌属和梭菌属水平与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(1): 6-9
 - 12 陈明月, 王烨, 王蟾月, 等. 从新疆哈萨克族 2 型糖尿病患者粪便中分离的气单胞菌对小鼠的作用研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(2): 125-129
 - 13 Lahti L, Salonen A, Kekkonen RA, *et al.* Associations between the human intestinal microbiota, *Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis of high-throughput profiling data [J]. *PeerJ*, 2013, 1(4): e32
 - 14 Khan TJ, Ahmed YM, Zamzami MA, *et al.* Atorvastatin treatment modulates the gut microbiota of the hypercholesterolemic patients [J]. *OMICS*, 2018, 22(2): 154-163
 - 15 Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, *et al.* Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women [J]. *Diabetes*, 2016, 65(8): 2214-2223
 - 16 甄东, 王羽, 魏成喜. 肠道菌群与心血管疾病关系研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(4): 487-492
 - 17 罗晓雅, 杨志宏. 肠道菌群与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(8): 1037-1041
 - 18 Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 416-431
 - 19 Baskar B, David L, Veena T. Autoimmunity-associated gut commensals modulate gut permeability and immunity in humanized mice [J]. *Mil Med*, 2019, 184(Suppl 1): 529-536
 - 20 Diepen JV, Jf Berbé, Havekes LM, *et al.* Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 306-315
 - 21 Kalinkovich A, Livshits G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 474-484
- (收稿日期: 2021-09-12)
(修回日期: 2021-10-29)