

DOI: 10.13376/j.cblls/2022115

文章编号: 1004-0374(2022)08-1035-11

植物蛋白通过肠道菌群调节脂质代谢研究进展

徐琪乐^{1,2}, 陈文^{1,2}, 米生权^{1,2}, 郭俊霞^{1,2}, 张艳贞^{1,2*}

(1 北京联合大学生物化学工程学院食品科学系, 北京 100023; 2 北京市生物活性物质与功能食品重点实验室, 北京 100191)

摘要: 肠道菌群被认为是连接膳食和人体健康的重要桥梁。肠道微生物生态系统的改变可能会导致血脂包括胆固醇水平的变化。在影响肠道菌群的因素中, 膳食的影响最为直接和显著。膳食蛋白质含量和种类影响肠道菌群组成结构及其代谢物种类和水平, 进而可能影响宿主脂代谢和血脂水平。研究证明, 植物蛋白相比动物蛋白表现出很强的降脂、降胆固醇功效。现就植物蛋白调节肠道菌群组成、促进次生代谢物质产生、调控脂代谢相关因子、最终发挥降脂功效的作用途径和作用机制进行探讨, 以期构建植物蛋白-肠道菌群-血脂水平作用通路, 为科学膳食平衡血脂提供有益参考。

关键词: 植物蛋白; 肠道菌群; 血脂; 胆固醇; 代谢调控

中图分类号: Q493.5; TS201.4 文献标志码: A

Research progress on plant proteins regulate lipid metabolism through gut flora

XU Qi-Le^{1,2}, CHEN Wen^{1,2}, MI Sheng-Quan^{1,2}, GUO Jun-Xia^{1,2}, ZHANG Yan-Zhen^{1,2*}

(1 Food Science Department, College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China;

2 Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Beijing 100191, China)

Abstract: The gut flora is considered an important bridge between diet and human health. Alterations in the gut microbial ecosystem may lead to changes in blood lipids, including cholesterol levels. Among the factors affecting gut flora, the effect of diet is the most direct and significant. The content and type of dietary protein affect the composition and structure of gut flora, including the types and levels of its metabolites, which in turn may affect the host's lipid metabolism and blood lipid levels. Studies have shown that plant protein has a strong lipid-lowering and cholesterol-lowering effect compared to animal protein. In this article, the role and mechanism of plant protein in regulating the composition of gut flora, promoting the production of secondary metabolites, regulating lipid metabolism-related factors, and finally exerting lipid-lowering effect were discussed, to construct the pathways of action of plant proteins, gut flora and blood lipid levels, and provide useful references for scientific diet to balance blood lipids.

Key words: plant protein; gut flora; blood lipids; cholesterol; metabolic regulation

植物蛋白通常来自于饮食中的谷物、豆类和坚果, 往往缺乏个别必需氨基酸。动物蛋白主要来源于禽、畜、鱼类, 含有种类较为齐全的必需氨基酸且比例合理, 因此相比于植物蛋白来说更容易被人体消化吸收和利用^[1]。脂代谢异常包括高甘油三酯、高胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)

水平降低。《中国心血管健康与疾病报告 2020》^[2] 强调心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 已成为威胁我国居民生命健康的第一大杀手, 患 CVD

收稿日期: 2022-03-24; 修回日期: 2022-05-27

基金项目: 北京市自然科学基金项目(5153025); 北京联合大学人才强校优选计划项目(BPHR2018CZ01); 北京联合大学教育教学研究与改革项目(JY2019Y006)

*通信作者: E-mail: yanzhen@buu.edu.cn

死亡占城乡居民总死亡原因的首位。而脂代谢异常是胰岛素抵抗、高血压和动脉粥样硬化相关的心血管疾病的主要诱因^[3]。Zhao等^[4]的系统回顾和meta分析充分证明,植物蛋白比动物蛋白对高胆固醇血症患者血脂水平的改善能力更佳。Levine等^[5]在一项样本量为6381,起始年龄在50~65岁的长达18年的追踪实验中发现,在基线基础上,高蛋白摄入人群(20%或以上的能量来自蛋白质)的总体死亡率增加了75%,癌症死亡风险增加了4倍;但如果蛋白质来源于植物,那么这两者之间则不存在这种数量关系。其他大量研究也表明,用植物蛋白替代动物蛋白有许多健康益处,如降低2型糖尿病、心血管疾病及癌症风险^[6-8]。

肠道菌群被认为是连接膳食和人体健康的重要桥梁。*Firmicutes*和*Bacteroidetes*是人体肠道菌群中的两大主要菌门,约占菌群丰度的98%以上,二者的比值*Firmicutes/Bacteroidetes*(F/B)反应了肠道菌群的健康状况,通常较低的F/B值代表着更健康的肠道微生态环境,而肥胖患者往往有较高的F/B值^[9]。肠道菌群多态性为人体提供了多种自身不具备的酶与生化途径,可促进肠道活动、影响营养吸收,参与宿主物质代谢、生成新型微生物转化物,保护肠道上皮屏障抵御外界感染等^[9-10]。肠道微生物生态系统的改变可能会导致菌群与宿主之间的共生关系发生根本性的变化^[11-12],高脂饮食和失调的肠道微生物群协同造成肥胖和血糖控制能力下降^[13],升高血脂包括胆固醇水平。他汀类药物通过抑制HMG-CoA还原酶来降低胆固醇水平,但也可能通过与肠道微生物群的相互作用发挥降脂作用。对小鼠的研究表明,他汀类药物会影响肠道微生物群^[14]。因此,肠道菌群及其代谢物或可作为改善人体脂代谢异常的靶点之一。

在影响肠道菌群的因素中,膳食最为直接和显著^[15-16]。大量研究表明,膳食蛋白含量和种类影响肠道菌群的组成结构及其代谢物种类和水平^[17-22],进而影响宿主脂代谢和血脂水平。研究报道,燕麦蛋白^[23]、大米蛋白^[24]、大豆蛋白^[24]、荞麦蛋白^[25]、麦胚蛋白^[26]等植物蛋白均有很强的降脂、降胆固醇功效,同时又会增加肠道菌群多样性、引起肠道代谢物的改变。但植物蛋白如何调节肠道菌群组成、促进次生代谢物质产生、调控脂代谢相关因子,最终发挥降脂、降胆固醇功效的作用途径和作用机制方面的研究还不够全面。

本文就肠道菌群介导的植物蛋白调节脂代谢作

用及机制进行探讨,以期构建植物蛋白-肠道菌群-血脂水平作用途径和调控机制,为科学膳食平衡血脂提供有益参考。

1 植物蛋白的降脂作用

红肉的摄入量与心血管疾病风险呈正相关^[27],而使用大豆蛋白代替红肉蛋白能够在一定程度上降低死亡风险^[28]。燕麦蛋白^[23,29]、大豆蛋白^[24,30-31]、荞麦蛋白^[25,32]、大米蛋白^[24,33]等植物蛋白可以调节血清中的胆固醇水平,改善动脉粥样硬化,达到预防心血管疾病的作用。大豆蛋白与植物雌激素如大豆异黄酮相互促进,可降低血清胆固醇和胰岛素抵抗水平^[34]。燕麦蛋白^[23,29]能显著降低血清中甘油三酯和胆固醇含量,同时能够有效保护和改善肝功能。荞麦蛋白可以很显著地降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和总甘油三酯(total triglycerides, TG)^[25,32]。糖蛋白,如山楂糖蛋白^[35]、甘薯糖蛋白^[36]等也被证实具有调节脂代谢平衡的作用(表1)^[24,29,32,35-40]。

已有多种植物蛋白经动物体内实验证明具有显著降脂效果,降脂作用途径涉及:(1)蛋白质氨基酸组成,通常甘氨酸和精氨酸含量较高者有助于降低血清胆固醇浓度^[41],赖氨酸与丝氨酸的含量也与降脂活性相关^[40];(2)提高肝脂酶活性,促进肝脏脂质分解,减少肝脏脂褐质(LP)积累,通过抗脂质过氧化减少对正常肝细胞的损伤等^[39];(3)提高肉毒碱棕榈酰转移酶IA(CPT1A酶)的活性,加速脂肪酸在细胞水平的氧化,降低肝脏和血清中甘油三酯的水平^[32];(4)蛋白质水解肽通过调节肝细胞内胆固醇代谢相关基因的表达^[24],改变肠道内胆固醇的吸收水平;(5)吸附胆酸盐调节脂质代谢^[38]。

2 植物蛋白对肠道菌群的影响

膳食成分和组成比例显著影响人体肠道微生物群的结构^[15,22,42],尤其是作为重要营养物质来源的蛋白类和脂类^[20-21,43-44]。有证据显示氨基酸的利用程度可以影响肠道微生物的重新合成,是肠道微生物生长的限制因素之一^[45]。结肠是肠道菌群定植的主要部位,其中关键的蛋白质水解微生物包括*Bacteroides*、*Clostridium*、*Propionibacterium*、*Fusobacterium*、*Streptococcus*和*Lactobacillus*等^[46]。

Butteiger等^[47]通过比较牛奶分离蛋白、大豆分离蛋白和大豆浓缩蛋白对仓鼠肠道菌群的影响,发现大豆蛋白可提高仓鼠肠道菌群多样性并改变肠

表1 不同来源植物蛋白对脂代谢生化指标的影响

蛋白质类型	血清TC	血清HDL-C	血清LDL-C	血清TG	肝脏TG	肝脏TC	动脉粥样硬化指数AI	实验对象	参考文献
大豆蛋白	19.2% ^a ↓	10.0%↓	28.0%↓	4.0%↑	30.7% ^a ↑	52.6% ^a ↓	24.8%↓	雄性Syrian Golden hamsters	[24]
燕麦蛋白	38.55% ^b ↓	11.1%↓	56.37% ^b ↓	14.3%↑	—	—	63.4%↓	雄性Wistar大鼠	[29]
大米蛋白	0.3%↓	11.8%↑	12.7%↓	1.6%↑	1.4%↑	22.7% ^a ↑	26.2%↓	雄性Syrian Golden hamsters	[24]
苦荞蛋白	48.1% ^a ↓	22.5%↑	47.7% ^a ↓	29.4%↓	—	—	70.1%↓	雄性C57BL/6小鼠	[32]
藜麦蛋白	31.4% ^a ↓	25.2%↑	58.6% ^a ↓	56.3% ^a ↓	—	—	60.7%↓	雄性Wistar大鼠	[37]
红松松仁蛋白	28.8% ^a ↓	31.5% ^b ↑	31.4% ^a ↓	17.6% ^a ↓	29.4% ^b ↓	35.5% ^b ↓	72.0%↓	昆明小鼠	[38]
茶叶蛋白	15.9% ^a ↓	12.8%↑	50.0% ^a ↓	22.3% ^a ↓	—	—	49.4%↓	SD大鼠	[39]
苦瓜蛋白	24.7% ^b ↓	100.0% ^b ↑	38.2% ^b ↓	46.8% ^b ↓	—	—	75.8%↓	雄性Wistar大鼠	[40]
山楂糖蛋白	38.7% ^b ↓	137.9% ^b ↑	—	32.0% ^b ↓	—	—	103.5%↓	雌性昆明小鼠	[35]
甘薯糖蛋白	75.8% ^b ↓	78.9% ^a ↑	28.6%↓	32.4%↓	46.3%↓	73.2% ^a ↓	60.1%↓	雄性Wistar大鼠	[36]

a: 与高脂模型组有显著性差异, $P < 0.05$; b: 与高脂模型组有极显著性差异, $P < 0.01$; 无字母标注表示无显著差异或原文未明确说明。

道菌群代谢模式, 这可能是大豆蛋白发挥降脂功效的原因之一。大米蛋白^[24]、燕麦蛋白^[23]能够提高仓鼠肠道中短链脂肪酸的含量, 而短链脂肪酸的脂代谢调节作用已得到研究证实^[48]。花生蛋白可以显著增加大鼠肠道有益菌 *Bifidobacterium* 的数量^[17]。低蛋白水平饮食可以降低大鼠肠道内 *Escherichia coli* 的数量^[49]。患有高脂血症的成年男性食用低糖或传统豆奶, 比食用动物乳汁有更低的 F/B, 推测与摄入蛋白质种类有关^[50]。用大豆蛋白代替酪蛋白, 6 周后发现大鼠粪便中 *Lactobacillus* 与 *Bacteroides* 的比例增加^[51]。对比乳清蛋白, 相同比例的大豆蛋白可以改变小鼠肠道菌群的组成, 特别是提高 *Bifidobacterium* 的相对丰度^[52]。相较于酪蛋白, 食用大豆蛋白的大鼠盲肠的微生物多样性明显提高^[53]。胆固醇吸收和排泄与胃肠道 *Erysipelotrichaceae* 和 *Coriobacteriaceae* 的丰度存在很高的相关性^[54], 肠道菌群的变化可能影响到宿主脂代谢平衡与胆固醇水平。

植物蛋白可显著改变肠道微生物的组成和结构, 其中就包含脂代谢相关的微生物菌群。黄金地鼠植物蛋白喂食试验显示^[55]: 在门水平, 小麦谷蛋白可降低 *Firmicutes* 和升高 *Bacteroidetes*; 科水平, 植物蛋白可降低 *Erysipelotrichaceae*、*Eubacteriaceae*, 升高 *Bacteroidales_S24-7_group*、瘤胃球菌科 *Ruminococcaceae*、*Lachnospiraceae*、*Lactobacillaceae* 的数量。衰老小鼠实验发现^[18], 与空白对照组相比, 麦胚球蛋白组 *Proteobacteria*、*Epsilonbacteraeota* 和 *Tenericutes* 的相对丰度显著降低。Marchbank 等^[52] 研究表明, 喂食大豆蛋白组小鼠对比乳清蛋白 *Bifidobacterium*

和 *Fournierella* 相对丰度增加。纪小国^[19] 也发现, 麦胚球蛋白模型小鼠的 *Firmicutes* 增多, 而 *Bacteroidetes*、*Actinobacteria* 减少, 这与其他大部分植物蛋白影响肠道菌群的结果相反, 如苦荞蛋白喂养的小鼠肠道 *Bacteroidetes* 等的丰度就显著增加^[32]。

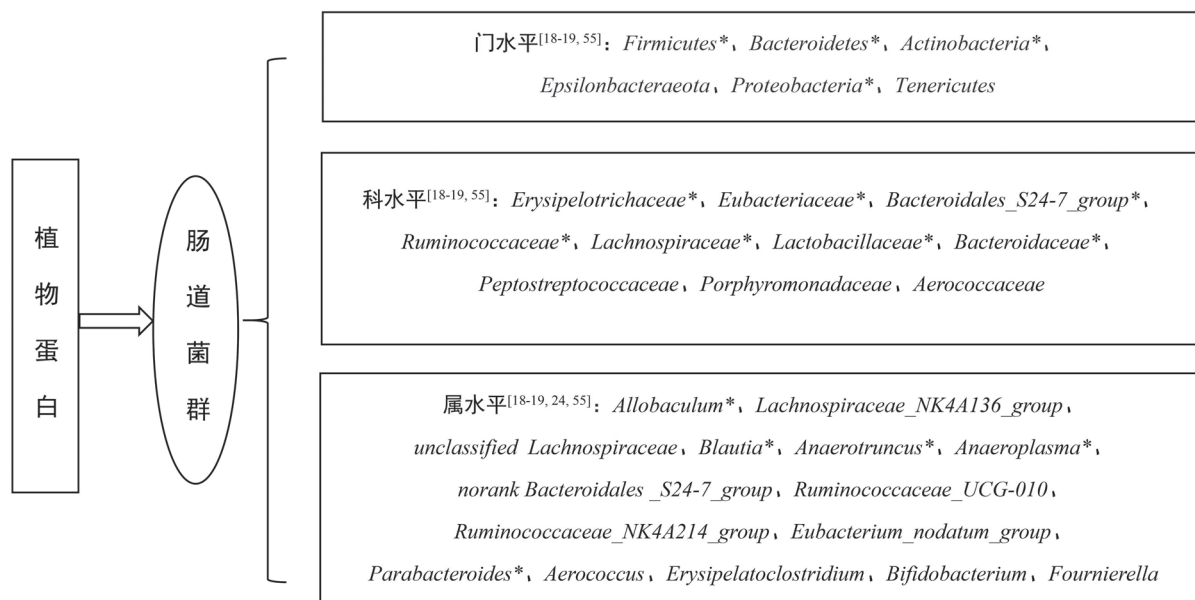
综合各文献植物蛋白对肠道菌群门、科、属水平的影响见图 1。植物蛋白对肠道菌几大常见菌门的水平都有影响, 这其中就包括用来评价肠道健康状况的 *Firmicutes* 与 *Bacteroidetes*, 但并不是所有植物蛋白对肠道菌影响的趋势都一致, 细分到科水平和属水平后, 往往是具体的一种植物蛋白带来几种菌属的改变。这其中有部分菌是已知与脂代谢相关的, 而对于其他与脂代谢没有直接关系的菌, 植物蛋白是否会通过调节这一部分的菌的水平间接发挥脂代谢调节作用, 也是一个值得深入研究与讨论的问题。

3 肠道菌群介导的植物蛋白降脂机制

植物蛋白主要通过五大途径由肠道菌群介导来发挥其调控脂代谢平衡的作用。

3.1 提高肠道菌群多样性及有益菌丰度

肠道微生物多样性的降低与肥胖的相对风险升高有关^[56-57], 但健康者和肥胖者肠道微生物群的确切微生物组成仍存在很多争论^[58]。菌群失调, 有害菌过度增殖, 产生的毒素破坏肠道黏膜, 与炎症互相促进, 造成进一步的损伤。高脂动物模型的肠道微生物组成发生改变, 主要表现为 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 等有益菌含量的明显减少^[59]。与血清 TC 和 LDL-C 呈正相关的微生物类群大多属于致



*: 有证据显示该类菌参与宿主脂代谢。

图1 植物蛋白对肠道菌群的影响

病菌,这与已知的炎症和血清TC之间的关系一致^[60]。肠道内 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium* 等有益菌能够产生将结合胆酸盐转变为游离胆酸盐的酶^[61],游离态胆酸盐相对于结合态更难被吸收,植物蛋白可通过提高 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium* 等有益菌的生长,从而促进胆固醇向胆汁酸的转化并使其随粪便排出,发挥降低血清胆固醇的作用。

高蛋白饮食可以增加肠道微生物的多样性^[62]。饲喂大豆蛋白的大鼠相比于饲喂牛奶蛋白和鱼粉组的大鼠,其微生物区系具有更大的多样性^[53]。肠道菌群丰度与CVD标志物显著相关,其中丰度低的个体更易出现脂代谢异常^[63]。非酒精性脂肪肝(NAFLD)与肠道菌群失调有关,NAFLD患儿粪便微生物区系的 α 多样性低于对照组,肠道微生物群的变化可能导致NAFLD的发病,并作为疾病或疾病严重程度的标志参数^[64]。大鼠进食花生蛋白饲料后,肠道内 *Bifidobacterium* 得到大量增殖,有益菌比例提高^[17]。*Bifidobacterium* 增殖的同时其代谢产物醋酸和乳酸也会相应增多,从而降低肠道内pH值,一方面极大地抑制了 *Enterobacter* 和 *Clostridium perfringens* 等有害菌的生长,另一方面肠道低pH的微生物环境还可刺激肠道蠕动,促进排便。豆类蛋白的摄入也会增加肠道 *Bifidobacterium* 和 *Lactobacillus* 的丰度,同时减少致病性的 *Bacteroides fragilis* 和 *Clostridium perfringens* 的定植^[65]。植物蛋白通过增加肠道菌群多样性,促进肠道有益菌的生长,同时

对致病菌的生长起到了一定的抑制作用,完善和维护肠道微生态的健康与平衡,达到改善脂质代谢平衡的目的。

3.2 调节F/B值

Bacteroidetes 可以通过促进棕色脂肪中支链氨基酸的分解代谢来抑制肥胖^[66],而 *Firmicutes* 则会通过调节脂肪酸流入和脂肪生成来诱导更多的肝脏脂肪变性^[67]。因此, *Firmicutes* 被认为与体重增加呈正相关, *Bacteroidetes* 与脂肪增加呈负相关。无论是饮食诱导还是遗传易感型的高脂血症动物模型,肠道 *Firmicutes* 数量相比于对照组都显著增高,同时伴随 *Bacteroidetes* 丰度的降低^[68]。作为肠道健康指标,较低的F/B值代表着更健康的肠道微生物环境^[69]。由肠道微生物群的变化影响的脂代谢异常已在动物中大量发现,同时也很大程度上反映在人体中^[70]。肥胖受试者相对于正常组观察到更多的 *Firmicutes*, 当该受试者进行减肥治疗体重下降后, F/B值会随着 *Firmicutes* 的减少和 *Bacteroidetes* 的增加而降低^[71-72]。

植物蛋白对F/B值的调节作用已得到实验证实。吕行^[18]发现,麦胚球蛋白可以使衰老小鼠肠道菌群的F/B值在一定水平上相对降低,改善肠道紊乱。在大鼠中^[73],与植物蛋白相比,动物蛋白特别是白肉能够导致 *Firmicutes* 增加, *Bacteroidetes* 减少,从而升高F/B值。目前已有的报道证实,植物蛋白调节脂质代谢紊乱的其中一条途径是通过相

对降低肠道的 F/B 值而实现的。然而, 属于 *Firmicutes* 和 *Bacteroidetes* 的菌属种类众多, 具体是通过哪种菌的调控, 或者说在受植物蛋白影响的众多菌属里, 哪种菌的改变对 F/B 值影响最大还有待深入探究。

3.3 增加胆汁酸排出

合成胆汁酸是人体胆固醇降解代谢的主要途径, 受到肠道微生物的调节。初级胆汁酸在肝脏中由胆固醇转化, 与牛磺酸和甘氨酸结合后进入肠道, 被肠道菌产生的胆盐水解酶 (BSH) 转化为次级胆汁酸^[74]。已知产生 BSH 的肠道菌包括 *Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium* 和 *Lactobacillus*^[75] (图 1), 这几种菌均受植物蛋白调控。次级胆汁酸通过与胆汁酸受体法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 结合, 调节胆汁酸的自我合成和脂类的消化, 改变脂类代谢^[76]。FXR 广泛表达于不同组织器官中, 肝脏 FXR 的激活可以抑制脂肪变性^[77], 而肠道 FXR 会促进肥胖和脂肪变性^[78]。G 蛋白偶联受体 5 (TGR5) 是 GPCRs 家族成员之一, TGR5 缺陷小鼠观察到了明显的肠道菌群失调^[79]。肠道微生物群对 FXR 和 TGR5 的调节还需要进一步研究。胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 是催化胆固醇降解为胆汁酸的关键限速酶, 仓鼠肠道微生物可以介导上调 CYP7A1 的表达、减轻由高脂饮食诱导的葡萄糖不耐受、肝脏脂肪变性和相关炎症^[80]。加速胆固醇向胆汁酸的转化, 同时升高低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的表达, 加强肝脏脂质代谢, 降低血清 LDL-C 水平^[81]。肥胖与胆汁酸合成增加和运输受损有关^[82]。增加肠道胆汁酸排出, 一方面能阻断胆汁酸到胆固醇的逆向循环, 另一方面, 可加速胆固醇向胆汁酸的转化, 从而降低血清胆固醇含量。

膨化大米和豌豆 (*Pisum sativum*) 粉或芸豆 (*Phaseolus vulgaris*) 粉以 25% 的量添加入大鼠饮食, 相对于酪蛋白对照组, 粪便胆汁酸排泄量分别增加了 241.6% 和 174.7%^[83]。膳食中添加荞麦可以显著改善小鼠由高脂饮食诱发的 NAFLD 及相关的血脂异常^[84], 其原因主要是促进胆汁酸在小肠的排出。大豆蛋白可通过抑制大鼠成纤维细胞生长因子 15 (FGF15) 和异二聚体蛋白 (SHP) 的表达来增加胆汁酸的合成, 并通过促进反向胆固醇转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 来加速胆汁酸的排泄^[85]。尽管已有大量研究表明植物蛋白对胆汁酸的调节作用, 但对

于植物蛋白 - 肠道菌群 - 胆汁酸这条路径的系统性研究比较少, 可以确定的是植物蛋白对肠道菌群的作用会直接影响到肠道胆汁酸的合成和运输。

3.4 提高肠道短链脂肪酸水平

肠道微生物通过发酵未消化的碳水化合物或者蛋白质能够生成短链脂肪酸 (SCFA), 特别是乙酸、丙酸和丁酸盐^[86], 这些可作为宿主关键代谢途径的底物^[87], 为宿主提供能量^[88]。SCFA 可通过抑制肝脏脂肪酸合成酶 (FAS) 的活性降低血清 TG 与 TC 水平^[89]。SCFA 还可增加宿主胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 的分泌, 改善宿主胰岛素抵抗; 增加瘦素分泌, 使机体减少摄食, 增加能量释放, 抑制脂肪细胞合成^[90]。在大鼠高胆固醇饮食中补充醋酸盐, 胆固醇调节元件结合蛋白 -1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) 的表达、ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ATP-CL) mRNA 的水平和活性均降低, 乙酰辅酶 A 供应减少, 胆固醇和脂肪酸合成下降; 同时乙酰辅酶 A 氧化酶 (cyl-CoA oxidase, AOX) 基因表达增强, 脂肪酸 β -氧化增强, 宿主能量消耗增加^[91]。给 ApoE^{-/-} 小鼠喂食高胆固醇饮食的同时补充丁酸盐, 丁酸盐能够通过 Sp1 (specificity protein 1) 途径增加肝脏和斑块 (外周巨噬细胞) 中的 ABCA1 (ATP-binding cassette sub-family A member 1) 表达, 加速 RCT 从而减少胆固醇在肝外组织细胞中的堆积, 降低血清中的 TC 水平和 LDL-C/HDL-C 比值^[92-93]。在无茵猪模型中, 外源 SCFA 的引入还能通过下调巨噬细胞清道夫受体 CD36^[94], 减少巨噬细胞的黏附和迁移以及增加斑块稳定性来改善血管动脉粥样病变。高脂喂养的 GPR43^{-/-} 小鼠的 TC 水平低于对照组^[95], GPR43 是 SCFA 受体之一, SCFA 及其受体可能是治疗肥胖和 2 型糖尿病的潜在靶点。SCFA 还可以通过中枢神经系统抑制食欲, 结肠中的醋酸盐可以穿过血脑屏障到达下丘脑, 增加谷氨酸 - 谷氨酰胺和 γ -氨基丁酸 (GABA) 神经胶质循环, 增加乳酸产生, 抑制食欲和营养摄入^[96]。

不易被消化的植物蛋白是生产 SCFA 的底物之一, 它们通常不被结肠细胞吸收, 而是发酵成大量的细菌代谢物如 SCFA^[97]。如 3.1 提到的, 植物蛋白可以增加肠道内 *Bifidobacterium* 等有益菌的比例^[17, 66], 增加的 *Bifidobacterium* 有助于产生更多的微生物代谢物, 包括乙酸等。图 1 列举到的 *Ruminococcaceae* 和 *Lachnospiraceae* 受植物蛋白正向调控^[18-19], 而它们均是产 SCFA 的主要菌群^[98-99]。摄食大豆蛋白

不仅可以降低血清 TC 水平,而且还可增加粪便 SCFA 含量^[24]。徐向英^[29]报道燕麦蛋白能够促使肠道产生更多的 SCFA。SCFA 作为肠道微生物的主要发酵产物,来源广泛复杂,植物蛋白还通过哪些肠道菌以及发挥着怎样的脂代谢调控作用还不清楚,但部分植物蛋白升高肠道内 SCFA 水平是确定的。因此,根据已有报道,如图 2 所示,植物蛋白可提高 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium*、*Ruminococcaceae* 以及 *Lachnospiraceae* 的相对丰度而升高肠道内 SCFA 水平,从而:(1)抑制肝脏中 FAS 的活性;(2)刺激人体脂肪组织中厌食激素瘦素的表达,影响能量摄入和胰岛素分泌;(3)通过上调 CYP7A1 增加胆固醇到胆汁酸的转化及胆汁酸的排泄,进而降低血清 TG 与 TC 及肝脏 TC 含量;(4)还能通过神经系统抑制食欲和营养摄入,间接达到调节脂代谢的目的。对于已经发生的血管动脉粥样病变,SCFA 可以下调巨噬细胞清道夫受体 CD36,减少巨噬细胞的黏附和迁移以及增加斑块稳定性来减缓并改善病情的发展。

3.5 抑制氧化三甲胺生成

氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)前体三甲胺(TMA)的形成离不开肠道菌群的参与,并通过肝脏中的黄素单加氧酶(flavin-dependent oxygenase, FMO)将其氧化为 TMAO。血液 TMAO 含量可以预测 CVD 患病风险,因此肠道微生物代谢产物 TMAO 水平与胆固醇的调节紧密相关^[100]。如图 2 所示,血脂紊乱小鼠模型中, TMAO 主要通过降低合成胆汁酸必需的两种关键酶 CYP7A1 和 CYP27A1 以及多种胆汁酸转运蛋白(OATP1、OATP4、MRP2 和 NTCP)的表达,减少胆汁酸的生物合成,抑制 RCT 途径,影响肝脏-肠道胆固醇内稳态^[101]。TMAO 似乎通过诱导巨噬细胞 B 类清道夫受体 CD36 (cluster of differentiation 36) 和巨噬细胞 A1 类清道夫受体 SR-A1 (scavenger receptor A1),参与刺激巨噬细胞与 ox-LDL 结合,促进巨噬细胞泡沫化,造成胆固醇在细胞内的堆积^[102]。TMAO 还能通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子- κ B 信号通路促进血管炎症,激活细胞间黏附分子 ICAM-1,加速泡沫细胞形成^[103-104]。因此,可以通过调节肠道菌群抑制 TMA 的产生和降低 FMOs 活性来减少 TMAO 的产生,从而抑制 TMAO 诱导的巨噬细胞泡沫化,同时促进肝脏 RCT 途径,减少宿主脂质堆积。

通过改变蛋白质来源来调节肠道菌群是降低

TMAO 水平的有效方法。TMAO 主要来源于动物蛋白中的胆碱和肉碱^[105],因此提高植物蛋白在膳食中蛋白质组分的占比,减少动物蛋白的摄入,可以从源头上减少体内 TMAO 的生成。患有血糖异常或肥胖的人群在接受 8 周纯素饮食后血浆中 TMAO 水平显著降低^[106],但是植物蛋白在其中发挥了多大的作用仍然是一个值得深入探究的问题。此外,小鼠补充 6 周 *Bifidobacterium* 后,肠道 TMA 和血浆 TMAO 水平显著降低^[107],植物蛋白的摄入可以增加肠道 *Bifidobacterium* 等有益菌的丰度。而属于 *Firmicutes* 的 *Clostridiales* 是生产 TMA 的主力军^[108],植物蛋白可以降低 *Firmicutes* 在肠道菌群中的相对比例,因此增加植物蛋白的摄入可以通过降低 *Clostridiales* 的水平间接抑制 TMAO 的产生。Yazdekhesti 等^[109]研究发现,喂食大豆蛋白组 ApoE^{-/-}小鼠与鱼蛋白组相比,IL-6 与 CD36 明显下调,且血清中 TMAO 含量显著下降,仅有后者的 1/6。但由于鱼蛋白本身含有 TMA,因此无法广泛意义上体现植物蛋白降低 TMAO 的优越性。植物蛋白增强 *Bacteroides*、*Lactobacillus*、*Bifidobacterium* 等有益菌株的相对比例,减少 *Clostridium* 等产 TMA 的有害菌,抑制肠道中 TMA 的生成,降低血浆中的 TMAO 水平(图 2)。但尚难以直接证明植物蛋白对 TMA 生成的抑制效果。目前,研究者们正在努力确定不同种类肠道菌形成 TMA 的潜力,并开发新的处理策略来抑制 TMA 产生菌的增殖^[110],而植物蛋白究竟在其中发挥怎样的作用仍然是一个值得深入研究的问题。

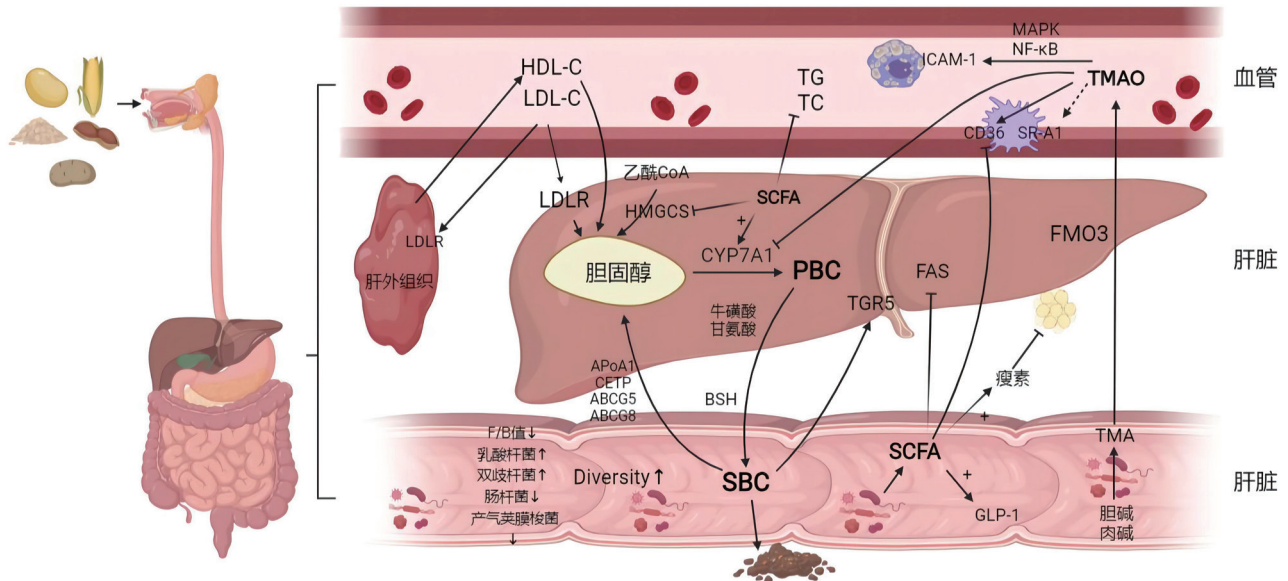
4 小结

植物蛋白影响肠道菌群组成结构及其代谢产物的种类和水平,发挥降脂降胆固醇功效。植物蛋白-肠道菌群-脂质代谢三者之间的关系及互作机制总结如下(图 2)。

植物蛋白可以通过提升肠道菌群的丰度和多样性,促进 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 等肠道有益菌的生长,加速胆固醇的排出,同时抑制致病菌的生长,改善菌群的结构及功能完整性,降低了脂质代谢异常型疾病的患病风险。

植物蛋白降低了 F/B,减少体内的脂肪蓄积以及加速脂肪的代谢,维持肠道健康,改善易胖体质。

植物蛋白可以通过调节初级胆汁酸的生物合成,改善肠道微生物组结构,通过 FXR/TGR5 信号转导通路促进胆固醇向胆汁酸的转化,同时升高



该图由biorender.com提供技术支持而制作。PBC: 初级胆汁酸(primary bile acid), SBC: 次级胆汁酸(secondary bile acid), HMGCS: 羟甲基戊二酰辅酶A合酶(recombinant hydroxymethylglutaryl coenzyme A synthase), CYP7A1: 胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α hydroxylase), TMA: 三甲胺(trimethylamine), TMAO: 氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide), BSH: 胆盐水解酶(bile salt hydrolase), TGR5: G蛋白偶联受体5(G-protein-coupled bile acid receptor), FAS: 脂肪酸合成酶(fatty acid synthase), GLP-1: 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1), MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase), NF- κ B: 核因子- κ B(nuclear factor kappa-B), ICAM-1: 细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1), CD36: 巨噬细胞B类清道夫受体36(cluster of differentiation 36), SR-A1: 巨噬细胞A1类清道夫受体(scavenger receptor A1), FMO3: 含黄素单氧化酶3(flavin-containing monooxygenase 3), SCFA: 短链脂肪酸(short chain fatty acids), LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol), HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol), LDLR: 低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor), TC: 总胆固醇(total cholesterol), TG: 总甘油三酯(total triglycerides)。

图2 植物蛋白通过肠道菌群调节脂代谢作用途径示意图

LDLR 的表达, 使肝脏脂质代谢加强, 增加粪便胆汁酸的排出, 降低血清胆固醇含量。

植物蛋白通过增加产 SCFA 菌群的相对丰度提高肠道 SCFA 水平, 抑制肝脏 FAS 的活性, 刺激人脂肪组织中厌食激素瘦素的表达, 减少能量摄入; 并且通过上调 CYP7A1 增加胆汁酸的排泄, 进而降低血清 TG 与 TC 及肝脏 TC 的含量; 通过神经系统抑制食欲和营养摄入; 还能通过下调巨噬细胞清道夫受体 CD36, 减少巨噬细胞的黏附和迁移以及增加斑块稳定性来改善机体已经形成的脂质代谢类病变。

植物蛋白通过增强 *Bacteroides*、*Lactobacillus*、*Bifidobacterium* 等有益菌的相对比例, 减少 *Clostridium* 等产 TMA 的有害菌, 抑制 TMAO 前体 TMA 的生成, 降低 FMO3 活性, 减少血清中 TMAO 水平, 从而抑制 TMAO 参与泡沫细胞形成, 改善脂质代谢。

5 展望

植物蛋白对肠道菌群和血脂水平的影响已有大

量研究, 但肠道菌群对植物蛋白的转化利用以及肠道菌群在其间的桥梁作用和链接作用的研究还远不够充分和深入。笔者认为, 以下三点需要优先验证和明确: (1) 对某种植物蛋白, 应细化到某(些)氨基酸或肽段或其比例关系改变了哪些肠道菌群的功能结构, 这种改变是如何发生的; (2) 肠道菌群对植物蛋白进行了什么样的生物转化, 这些生物转化代谢产物是协同作用还是拮抗作用, 协同或拮抗的链接点在哪里; (3) 菌群对不同种类植物蛋白的响应剂量范围是多少, 在不同具体个例中(肠道微生物生态基础水平或人体状况), 植物蛋白的适用摄入量 and 适宜摄入物态等。

[参 考 文 献]

- [1] Ahnen RT, Jonnalagadda SS, Slavin JL. Role of plant protein in nutrition, wellness, and health. *Nutr Rev*, 2019, 77: 735-47
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告2020》编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要. *中国循环杂志*, 2021, 36: 521-2

- [3] Su X, Chen X, Wang B. Pathology of metabolically-related dyslipidemia. *Clin Chim Acta*, 2021, 521: 107-15
- [4] Zhao H, Song A, Zheng C, et al. Effects of plant protein and animal protein on lipid profile, body weight and body mass index on patients with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*, 2020, 57: 1169-80
- [5] Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab*, 2014, 19: 407-17
- [6] Godfray H CJ, Aveyard P, Garnett T, et al. Meat consumption, health, and the environment. *Science*, 2018, 361: eaam5324
- [7] Fehér A, Gazdecki M, Véha M, et al. A comprehensive review of the benefits of and the barriers to the switch to a plant-based diet. *Sustainability*, 2020, 12: 4136
- [8] 王硕, 王娅娅, 王俊平, 等. 热加工过程中植物蛋白的糖基化作用研究进展. *食品科学技术学报*, 2020, 38: 1-9
- [9] 吴雪娇, 赵力超, 方洋, 等. 大豆活性组分和肠道菌群相互作用研究进展. *食品科学*, 2021, 42: 265-72
- [10] Lordan C, Thapa D, Ross RP, et al. Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components. *Gut Microbes*, 2020, 11: 1-20
- [11] Villette R, Kc P, Beliard S, et al. Unraveling host-gut microbiota dialogue and its impact on cholesterol levels. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 278
- [12] Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, 2018, 9: 308-25
- [13] Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*, 2020, 123: 1127-37
- [14] Nolan JA, Skuse P, Govindarajan K, et al. The influence of rosuvastatin on the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312: G488-97
- [15] Tao J, Li S, Gan RY, et al. Targeting gut microbiota with dietary components on cancer: effects and potential mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60: 1025-37
- [16] Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*, 2010, 4: 232-41
- [17] 陈贵堂, 赵霖, 鲍善芬, 等. 不同植物蛋白质对大鼠肠道菌群的影响. *中国食品学报*, 2006, 6: 238-42
- [18] 吕行. 麦胚球蛋白对D-半乳糖诱导衰老小鼠多重保护作用研究[D]. 郑州: 河南工业大学, 2020
- [19] 纪小国. 麦胚球蛋白组学分析及其对肠道微生物区系的影响研究[D]. 郑州: 河南工业大学, 2018
- [20] Wu JY, Wang K, Wang XM, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases. *Protein Cell*, 2021, 12: 360-73
- [21] Meslier V, Laiola M, Roager HM, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*, 2020, 69: 1258-68
- [22] Madsen L, Myrmet LS, Fjære E, et al. Links between dietary protein sources, the gut microbiota, and obesity. *Front Physiol*, 2017, 8: 1047
- [23] Tong LT, Guo L, Zhou X, et al. Effects of dietary oat proteins on cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *J Sci Food Agric*, 2016, 96: 1396-401
- [24] Zhang HJ. Lower weight gain and hepatic lipid content in hamsters fed high fat diets supplemented with white rice protein, brown rice protein, soy protein, and their hydrolysates. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 10927-33
- [25] Tomotake H, Shimaoka I, Kayashita J, et al. A buckwheat protein product suppresses gallstone formation and plasma cholesterol more strongly than soy protein isolate in hamsters. *J Nutr*, 2000, 130: 1670-4
- [26] Zhang YZ, Guan X, Guo JX, et al. Lowering effect of wheat germ protein (WGP) on cholesterol level in hypercholesterolemic HepG2 cell. *J Biobased Mater Bioenergy*, 2019, 13: 269-73
- [27] Zhubi-Bakija F, Bajraktari G, Bytyçi I, et al. The impact of type of dietary protein, animal versus vegetable, in modifying cardio metabolic risk factors: a position paper from the international lipid expert panel (ILEP). *Clin Nutr*, 2021, 40: 255-76
- [28] Corpet DE. Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer. *Meat Sci*, 2011, 89: 310-6
- [29] 徐向英. 燕麦蛋白提取、性质以及降血脂活性研究[D]. 郑州: 河南工业大学, 2012
- [30] Blanco MS, Messina M, Li SS, et al. A meta-analysis of 46 studies identified by the FDA demonstrates that soy protein decreases circulating LDL and total cholesterol concentrations in adults. *J Nutr*, 2019, 149: 968-81
- [31] Morita T, Oh-Hashi A, Takei K, et al. Cholesterol-lowering effects of soybean, potato and rice proteins depend on their low methionine contents in rats fed a cholesterol-free purified diet. *J Nutr*, 1997, 127: 470-7
- [32] 周小理, 刘泰驿, 闫贝贝, 等. 苦荞对高脂膳食诱导小鼠生理及肠道菌群的影响. *食品科学*, 2018, 39: 172-7
- [33] Yang L, Han G, Liu QH, et al. Rice protein exerts a hypocholesterolemic effect through regulating cholesterol metabolism-related gene expression and enzyme activity in adult rats fed a cholesterol-enriched diet. *Int J Food Sci Nutr*, 2013, 64: 836-42
- [34] Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76: 1191-201
- [35] 高雪婧, 罗思奕, 汤凯洁, 等. 山楂粗糖蛋白对高脂小鼠降脂及抗氧化作用的初步研究. *食品与发酵工业*, 2021, 47: 138-42
- [36] 李亚娜, 赵谋明, 彭志英, 等. 甘薯糖蛋白的分离、纯化及其降血脂功能. *食品科学*, 2003, 24: 118-21
- [37] Fotschki B, Juśkiewicz J, Jurgoński A, et al. Protein-rich flours from quinoa and buckwheat favourably affect the growth parameters, intestinal microbial activity and

- plasma lipid profile of rats. *Nutrients*, 2020, 12: 2781
- [38] 杨丽娜, 王振宇. 红松仁蛋白对实验小鼠血脂代谢的影响. *东北林业大学学报*, 2009, 37: 33-4
- [39] 活泼, 黄光荣, 张晓晖, 等. 非水溶性茶叶蛋白降血脂作用的研究. *茶叶科学*, 2005, 25: 95-9
- [40] 王东红. 苦瓜蛋白降脂活性成分纯化及功效评价[D]. 烟台: 烟台大学, 2014
- [41] 马青, 陈石良. 大豆蛋白降血脂作用的实验研究. *食品科技*, 2003, (02): 15-6, 19
- [42] Muegge BD, Kuczynski J, Dan K, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*, 2011, 332: 970-4
- [43] Beaumont M, Portune KJ, Steuer N, et al. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106: 1005-19
- [44] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011, 334: 105-8
- [45] Zoetendal EG, Raes J, Bogert B, et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J*, 2012, 6: 1415-26
- [46] Davila AM, Blachier F, Gotteland M, et al. Re-print of "Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host". *Pharmacol Res*, 2013, 69: 114-26
- [47] Butteiger DN, Hibberd AA, Mcgraw NJ, et al. Soy protein compared with milk protein in a western diet increases gut microbial diversity and reduces serum lipids in golden syrian hamsters. *J Nutr*, 2016, 46: 697-705
- [48] Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80: 37-49
- [49] Bikker P, Dirkzwager A, Fledderus J, et al. The effect of dietary protein and fermentable carbohydrates levels on growth performance and intestinal characteristics in newly weaned piglets. *J Anim Sci*, 2006, 84: 3337-45
- [50] Fernandez-Raudales D, Hoeflinger JL, Bringe NA, et al. Consumption of different soymilk formulations differentially affects the gut microbiomes of overweight and obese men. *Gut Microbes*, 2012, 3: 490-500
- [51] Lee SM, Han HW, Yim SY. Beneficial effects of soy milk and fiber on high cholesterol diet-induced alteration of gut microbiota and inflammatory gene expression in rats. *Food Funct*, 2015, 6: 492-500
- [52] Marchbank T, Mandir N, Calnan D, et al. Specific protein supplementation using soya, casein or whey differentially affects regional gut growth and luminal growth factor bioactivity in rats; implications for the treatment of gut injury and stimulating repair. *Food Funct*, 2018, 9: 227-33
- [53] An C, Kuda T, Yazaki T, et al. Caecal fermentation, putrefaction and microbiotas in rats fed milk casein, soy protein or fish meal. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 98: 2779-87
- [54] Martínez I, Perdicaro DJ, Brown AW, et al. Diet-induced alterations of host cholesterol metabolism are likely to affect the gut microbiota composition in hamsters. *Appl Environ Microbiol*, 2013, 79: 516-24
- [55] Liang TT, Tong LT, Geng DH, et al. Wheat gluten regulates cholesterol metabolism by modulating gut microbiota in hamsters with hyperlipidemia. *J Oleo Sci*, 2019, 68: 909-22
- [56] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 2015, 528: 262-6
- [57] Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity*, 2018, 26: 792-800
- [58] Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next generation sequencing. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 100
- [59] Wang B, Kong Q, Li X, et al. A high-fat diet increases gut microbiota biodiversity and energy expenditure due to nutrient difference. *Nutrients*, 2020, 12: 3197
- [60] Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*, 2004, 45: 1169-96
- [61] Lin J, Negga R, Zeng X, et al. Effect of bile salt hydrolase inhibitors on a bile salt hydrolase from *Lactobacillus acidophilus*. *Pathogens*, 2014, 3: 947-56
- [62] Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*, 2017, 15: 73
- [63] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, 7464: 541-6
- [64] Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2019, 4: 1109-22
- [65] Świątecka D, Dominika Ś, Narbad A, et al. The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol*, 2011, 145: 267-72
- [66] Naofumi Y, Tomoya Y, Tatsunori O, et al. *Bacteroides* spp. promotes branched-chain amino acid catabolism in brown fat and inhibits obesity. *iScience*, 2021, 24: 103342
- [67] Chen YH, Chiu CC, Hung SW, et al. Gnotobiotic mice inoculated with *Firmicutes*, but not *Bacteroidetes*, deteriorate nonalcoholic fatty liver disease severity by modulating hepatic lipid metabolism. *Nutr Res*, 2019, 69: 20-9
- [68] Semova I, Carten JD, Stombaugh J, et al. Microiota regulate intestinal absorption and metabolism of fatty acids in the zebrafish. *Cell Host Microbe*, 2012, 12: 277-88
- [69] Consortium THMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012, 486: 207-

- 14
- [70] Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, et al. The human microbiome and obesity: moving beyond associations. *Cell Host Microbe*, 2017, 22: 589-99
- [71] Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*, 2015, 22: 228-38
- [72] Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 806248
- [73] Zhu Y, Lin X, Zhao F, et al. Meat, dairy and plant proteins alter bacterial composition of rat gut bacteria. *Sci Rep*, 2015, 5: 15220
- [74] Wang N, Wu S, Zhao J, et al. Bile acids increase intestinal marker expression via the FXR/SNAI2/miR-1 axis in the stomach. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44: 1119-31
- [75] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 111-28
- [76] Pi Y, Mu C, Gao K, et al. Increasing the hindgut carbohydrate/protein ratio by cecal infusion of corn starch or casein hydrolysate drives gut microbiota-related bile acid metabolism to stimulate colonic barrier function. *mSystems*, 2020, 5: e00176-20
- [77] Shen C, Pan Z, Wu S, et al. Emodin palliates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice via activating the farnesoid X receptor pathway. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114340
- [78] Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease. *Gastroenterology*, 2016, 151: 845-59
- [79] Spatz M, Ciocan D, Merlen G, et al. Bile acid-receptor TGR5 deficiency worsens liver injury in alcohol-fed mice by inducing intestinal microbiota dysbiosis. *JHEP Rep*, 2021, 3: 100230
- [80] Sun L, Pang Y, Wang X, et al. Ablation of gut microbiota alleviates obesity induced hepatic steatosis and glucose intolerance by modulating bile acid metabolism in hamsters. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 702-10
- [81] Straniero S, Laskar A, Savva C, et al. Of mice and men: murine bile acids explain species differences in the regulation of bile acid and cholesterol metabolism. *J Lipid Res*, 2020, 61: 480-91
- [82] Haeusler RA, Camastra S, Nannipieri M, et al. Increased bile acid synthesis and impaired bile acid transport in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 1935-44
- [83] Rubio LA, Aranda-Olmedo I, Martín-Pedrosa M. Inclusion of limited amounts of extruded legumes plus cereal mixes in normocaloric or obesogenic diets for rats: effects on lipid profile. *Foods*, 2020, 9: 704
- [84] Huang ZR, Deng JC, Li QY, et al. Protective mechanism of common buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench.) against nonalcoholic fatty liver disease associated with dyslipidemia in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet. *J Agric Food Chem*, 2020, 68: 6530-43
- [85] Arellano-Martinez GL, Granados O, Palacios-González B, et al. Soya protein stimulates bile acid excretion by the liver and intestine through direct and indirect pathways influenced by the presence of dietary cholesterol. *Br J Nutr*, 2014, 111: 2059-66
- [86] Hu J, Lin S, Zheng B, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58: 1243-9
- [87] He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6356
- [88] Goffredo M, Mass K, Parks EJ, et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 4367-76
- [89] Larkin TA, Astheimer LB, Price WE. Dietary combination of soy with a probiotic or prebiotic food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63: 238-45
- [90] Eslick S, Williams EJ, Berthon BS, et al. Weight loss and short-chain fatty acids reduce systemic inflammation in monocytes and adipose tissue macrophages from obese subjects. *Nutrients*, 2022, 14: 765
- [91] Fushimi T, Suruga K, Oshima Y, et al. Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triacylglycerols in rats fed a cholesterol-rich diet. *Br J Nutr*, 2006, 95: 916-24
- [92] Du Y, Li X, Su C, et al. Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice. *Br J Pharmacol*, 2020, 177: 1754-72
- [93] Chambers ES, Preston T, Frost G, et al. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep*, 2018, 7: 198-206
- [94] Zhou H, Yu B, Sun J, et al. Short-chain fatty acids can improve lipid and glucose metabolism independently of the pig gut microbiota. *J Anim Sci Biotechnol*, 2021, 12: 61
- [95] Bjursell M, Admyre T, Göransson M, et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300: E211-20
- [96] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*, 2014, 5: 3611
- [97] Wu S, Bhat ZF, Gounder RS, et al. Effect of dietary protein and processing on gut microbiota-a systematic review. *Nutrients*, 2022, 14: 453
- [98] Golonka RM, Vijay-Kumar M. Atypical immunometabolism and metabolic reprogramming in liver cancer: deciphering the role of gut microbiome. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 171-255
- [99] Keshavarzian A, Engen P, Bonvegna S, et al. The gut microbiome in Parkinson's disease: a culprit or a bystander?

- Prog Brain Res, 2020, 252: 357-450
- [100] Chen Y, Weng Z, Liu Q, et al. FMO3 and its metabolite TMAO contribute to the formation of gallstones. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865: 2576-85
- [101] Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, et al. l-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J Clin Invest*, 2019, 129: 373-87
- [102] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 2011, 472: 57-63
- [103] Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine *N*-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 941-7
- [104] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine *N*-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep*, 2017, 37: BSR20160244
- [105] Mitchell SM, Milan AM, Mitchell CJ, et al. Protein intake at twice the RDA in older men increases circulatory concentrations of the microbiome metabolite trimethylamine-*N*-oxide (TMAO). *Nutrients*, 2019, 11: 2207
- [106] Argyridou S, Davies MJ, Biddle GJH, et al. Evaluation of an 8-Week vegan diet on plasma trimethylamine-*N*-oxide and postchallenge glucose in adults with dysglycemia or obesity. *Nutrition*, 2021, 151: 1844-53
- [107] Wang Q, Guo M, Liu Y, et al. *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* attenuate choline-induced plasma trimethylamine *N*-oxide production by modulating gut microbiota in mice. *Nutrients*, 2022, 14: 1222
- [108] Simó C, García-Cañas V. Dietary bioactive ingredients to modulate the gut microbiota-derived metabolite TMAO. New opportunities for functional food development. *Food Funct*, 2020, 11: 6745-76
- [109] Yazdekhasti N, Brandsch C, Schmidt N, et al. Fish protein increases circulating levels of trimethylamine-*N*-oxide and accelerates aortic lesion formation in apoE null mice. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60: 358-68
- [110] Rath S, Heidrich B, Pieper DH, et al. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*, 2017, 5: 54