



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·



专家介绍:姚远,副研究员,生物化学与分子生物学博士,博士后。内蒙古自治区人民医院神经内科学术骨干。致力于研究急性缺血性脑卒中的发病机制及治疗。研究学科领域涉及神经生物学和生物化学与分子生物学。主持内蒙古自治区自然科学基金1项、中国医药教育协会基金项目1项、市级课题4项;参与国家多中心临床研究项目4项、国家自然科学基金项目和省级基金项目多项。在国内外核心期刊上发表论文20余篇,其中SCI收录10余篇。主编并出版专著1部。获内蒙古自治区医学会三等奖、中国医师协会神经内科分会第十三届中国西部神经病学优秀论文二等奖。现任内蒙古自治区生物化学与分子生物学理事,内蒙古医院协会医学博士管理分会委员,内蒙古医院协会卒中中心管理专业委员会常委,内蒙古自治区抗癌协会老年分会委员。《实用心脑血管病杂志》青年编委;《安徽医药》《中国药物警戒》《广东医学》审稿专家。

氧化三甲胺在脑卒中患者中应用价值的研究进展

罗嘉欣^{1,2}, 张傲琪³, 李自如², 姚远^{2,3}, 袁军²

【摘要】 急性缺血性脑卒中(AIS)是最常见的脑卒中类型,占脑卒中患者总数的70%~80%。2016年全球疾病负担(GBD)研究数据显示:中国是全世界终生脑卒中风险最高的国家,为39.3%,其中男性脑卒中风险为41.1%,女性脑卒中风险为36.7%,故早期预防、早期诊断、早期治疗、早期康复及早期预防脑卒中再发是脑卒中防治的有效方法。氧化三甲胺(TMAO)是目前研究最广泛的新型靶点生物标志物之一,研究表明其具有促进动脉粥样硬化形成、增加血小板反应性及促进血栓形成等作用,故可能参与脑卒中的发生、发展过程。笔者通过检索相关文献,主要综述了TMAO的代谢机制、影响因素及其在脑卒中患者中的应用价值,旨在为进一步研究TMAO与脑卒中的关系提供一定理论基础。

【关键词】 脑卒中;急性缺血性脑卒中;氧化三甲胺;动脉粥样硬化;综述

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.080

罗嘉欣,张傲琪,李自如,等.氧化三甲胺在脑卒中患者中应用价值的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(4):15-21.[www.syxnf.net]

LUO J X, ZHANG A Q, LI Z R, et al. Research progress on application values of trimethylamine oxide in stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(4): 15-21.

Research Progress on Application Values of Trimethylamine Oxide in Stroke LUO Jiaxin^{1,2}, ZHANG Aoqi³, LI Zirui², YAO Yuan^{2,3}, YUAN Jun²

1.Inner Mongolia Clinical Medical College/Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China

2.Department of Neurology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

3.School of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010070, China

Corresponding author: YUAN Jun, E-mail: 13947108585@139.com

YAO Yuan, E-mail: zhjyq129@163.com

【Abstract】 Acute ischemic stroke (AIS) is the most common type of stroke, accounting for 70%~80% of the total number of stroke patients. According to the data of Global Burden of Disease Study 2016, China is the country with the highest risk of lifelong stroke in the world, accounting for 39.3%, of which the risk of male stroke is 41.1%, and that of female stroke is 36.7%. Therefore, early prevention, early diagnosis, early treatment, early rehabilitation and early prevention of stroke recurrence should be effective methods of prevention and treatment for stroke. Trimethylamine oxide (TMAO) is one of the most

基金项目: 内蒙古自然科学基金资助项目(2017BS0315); 内蒙古自治区卫生健康科研计划基金(201701002)

1.010017 内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学 内蒙古临床医学院 2.010017 内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院神经内科 3.010070 内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古大学生命科学学院

通信作者: 袁军, E-mail: 13947108585@139.com

姚远, E-mail: zhjyq129@163.com

widely studied new target biomarkers. Studies have shown that TMAO can promote the formation of atherosclerosis, increase platelet reactivity and promote thrombosis, so it may participate in the occurrence and development of stroke. By searching the relevant literatures, this article mainly reviewed the metabolic mechanism, influencing factors of TMAO and application value of TMAO in stroke patients, in order to provide a theoretical basis for further research on the relationship between TMAO and stroke.

【Key words】 Stroke; Acute ischemic stroke; Trimethylamine oxide; Atherosclerosis; Review

脑卒中是临床常见的神经系统疾病,其中急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)发病率较高,占脑卒中患者总数的70%~80%^[1]。AIS是由于脑组织血液供应中断导致的脑组织坏死^[2],具有发病率高、致残率高及致死率高等特点^[3]。2016年全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)研究数据显示,中国是全世界终生脑卒中风险最高的国家,为39.3%,其中男性脑卒中风险为41.1%,女性脑卒中风险为36.7%^[4]。相关研究显示,AIS是我国最主要的致死病因,特别是在东北和华中地区^[5]。目前,生物标志物和影像学数据是临床常规检查指标^[6]。动脉粥样硬化的生物标志物包括氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和白介素(interleukin, IL),其可辅助评估AIS患者治疗效果及预后^[7-8]。研究表明,早期TMAO升高可能预示AIS患者预后不良,提示TMAO作为独立预后标志物对AIS具有潜在应用价值^[9]。

TMAO是一种急性期反应物,在肝脏需要依赖肠道微生物作用才能合成,其可作用于动脉管壁及血小板,并影响脂代谢^[10-13],是目前研究最广泛的新型靶点生物标志物之一^[14-15]。研究表明,TMAO具有促进动脉粥样硬化形成、增加血小板反应性及促进血栓形成等作用^[12, 15]。ZHAI等^[16]、REXIDAMU等^[17]研究均发现,入院时TMAO水平升高可预测AIS患者3个月后功能预后不良及死亡风险,此外其还与患者首次缺血性脑卒中发生风险及神经功能缺损恶化有关。另外多项研究表明,TMAO与心血管疾病、高血压、糖尿病等脑卒中危险因素有关^[18-20]。笔者通过检索相关文献,主要综述了TMAO的代谢机制、影响因素及其在脑卒中患者中的应用价值,旨在为进一步研究TMAO与脑卒中的关系提供一定理论基础。

1 TMAO的代谢机制

TMAO是由饮食直接摄入或间接生成的肉碱、含磷脂酰胆碱及甜菜碱转化为三甲胺(trimethylamine, TMA),后者在肠道微生物作用下或再经门静脉循环进入肝脏并被黄素单加氧酶(flavin-containing monooxygenase, FMOs)氧化后生成TMAO,见图1^[12, 21]。TMAO通过激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和G β γ 可诱导内皮细胞和平滑肌细胞的炎症信号传导和基因表达,同时激活NLRP3炎性小体,并通过抑制SIRT3-SOD2-线粒体ROS信号通路而促进血管炎性反应。另外,在机体内TMAO还可上调清道夫受体、CD₃₆和A1类清道夫受体(class A1 scavenger receptor, SR-A1)表达,诱导巨噬细胞摄取更多修饰的低密度脂蛋白,进而形成泡沫细胞、促进动脉粥样硬化^[22-24]。TMAO可通过促进细胞内储存的Ca²⁺释放、增强血小板对多种激动剂(二磷酸腺苷、凝血

酶和胶原蛋白)的反应性而导致血小板高反应性及血栓形成风险升高^[12, 25]。再者,TMAO还可通过改变胆汁酸谱、激活核受体类法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和小异源二聚体伴侣受体(small heterodimer partner, SHP)、降低胆固醇7-羟化酶(cholesterol 7- α hydroxy-lase, CYP7A1)表达而抑制胆汁酸合成,同时减少胆固醇逆向转运^[13, 26]。因此,TMAO成为饮食、肠道菌群、动脉粥样硬化和血栓形成之间的一种新媒介物质。

2 TMAO的影响因素

与许多生物标志物相同,TMAO水平同样受到多种因素的影响。从TMAO产生途径及代谢过程看,饮食或肠道菌群变化可能是小鼠和人类血浆TMAO水平的重要决定因素,而基因的影响甚微^[27]。既往研究表明,TMAO水平与年龄、总胆固醇和左旋肉碱呈二元关联,其中与左旋肉碱的相关性最强($P < 0.001$)^[28];此外,食用 ≥ 2 个蛋黄、肉和鱼或乳制品均会引起TMAO水平升高^[29-31];短期高脂饮食不会增加健康非肥胖年轻男性的空腹血浆TMAO水平,但会增加其餐后血浆TMAO水平^[32],且血液循环中的TMAO水平与肥胖呈剂量依赖关系^[33]。BIELINSKA等^[34]研究发现,摄入盐会影响肠道菌群组成及其宿主内环境稳态,进而增加血浆TMAO水平,其原因可能与尿液排泄减少有关。

尽管TMAO主要来源于饮食,但通过控制饮食而减少TMAO生成的合理性尚需进一步研究^[35],且TMAO水平可能还受到种族、环境及药物(如他汀类、抗血小板类药物)的影响。TMAO的影响因素及应用价值见图2。

3 TMAO在脑卒中患者中的应用价值

3.1 TMAO在动脉粥样硬化中的应用价值

AIS主要由动脉粥样硬化性狭窄和血栓阻塞脑血管所致^[36-39]。动脉粥样硬化是一种动脉壁的慢性炎症性疾病,是世界范围内导致人口死亡及寿命缩短的主要病因之一^[40-41],其可动态、反复诱发颅内动脉狭窄、进展。近年随着动脉粥样硬化发生率升高,AIS发病风险随之升高,因此通过动脉粥样硬化生物标志物而判断斑块稳定性可早期评估AIS的发生发展。

研究表明,高分辨率磁共振成像显示动脉管壁情况联合急性期生物标志物(如TMAO或hs-CRP)可更准确地反映动脉粥样硬化斑块稳定性^[42-45];血清TMAO水平升高预示动脉粥样硬化程度加重或斑块活动性增加或破裂^[15, 22-24]。BOGIATZI等^[46]研究结果显示,TMAO是颈动脉斑块负荷的独立预测因子($P=0.011$)。GENG等^[47]通过小鼠模型探索TMAO促进动脉粥样硬化的相关机制,发现TMAO可增强斑块中巨噬细胞募集及上调CD₃₆、促炎细胞因子表达;其通过体外实验发现,TMAO可增加巨噬细胞迁移及上调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-6和细胞

间黏附分子 (intercellular cell adhesion molecule, ICAM1) 表达, 此外 TMAO 还增强了氧化修饰的低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的 CD₃₆ 表达和泡沫细胞形成。因此, TMAO 可促进内外动脉粥样硬化发生, 而 CD₃₆ 可能在 TMAO 诱导泡沫细胞形成过程中起关键作用。同时, TMAO 还可通过增加组织因子表达及活性而促进动脉粥样硬化斑块原位血栓形成^[48]。上述研究表明, TMAO 水平能反映动脉粥样硬化斑块稳定性, 可评估动脉粥样硬化性疾病发生风险并作为其新型治疗靶点^[49]。

3.2 TMAO 在 AIS 中的应用价值 目前, AIS 的诊断主要依赖临床检查和神经影像学技术^[50], 故探寻有效生物标志物非常重要^[51]。FARHANGI 等^[52] 进行的荟萃分析结果显示, 循环 TMAO 水平与 AIS 发生风险呈剂量依赖关系, 且与非 AIS 患者相比, AIS 患者循环 TMAO 水平更高。既往还有研究表明, 发病 24 h 内血清 TMAO 水平升高是 AIS 患者病情严重程度、早期神经功能损伤及 3 个月功能预后不良的独立预测因子, 这为 AIS 的靶向治疗提供了新的思路^[9, 15-16, 53-55]。

目前, TMAO 在 AIS 中的应用价值仍需要进一步研究。ZHAI 等^[16] 进行的前瞻性研究共纳入 225 例发病 24 h 内入

院的 AIS 患者, 随访 3 个月后 116 例患者 (占 51.6%) 发生功能预后不良, 调整潜在的混杂因素后显示, TMAO 水平升高与 AIS 患者 3 个月功能预后不良风险增加相关。另外, SCHNEIDER 等^[10] 研究表明, AIS 患者发病 24 h 内血浆 TMAO 水平明显高于对照组, 但在发病 48 h 后明显降低, 该研究强调了 AIS 后 TMAO 水平是随时间变化的。但与 ZHAI 等^[56] 研究结果不同, 该研究结果显示入院 24 h 内无症状性动脉粥样硬化患者循环 TMAO 水平和肠道菌群未见明显异常; 此外, YIN 等^[57] 研究还发现 AIS 和短暂性脑缺血发作患者出现肠道菌群失调及循环 TMAO 水平降低情况。

上述研究肯定了 TMAO 在 AIS 早期诊断及预后评估中的价值, 但可能由于各研究人群存在差异、TMAO 测量时间不同而导致研究结果不同。因此, AIS 患者 TMAO 水平变化仍需要多中心、大样本量研究进一步证实。

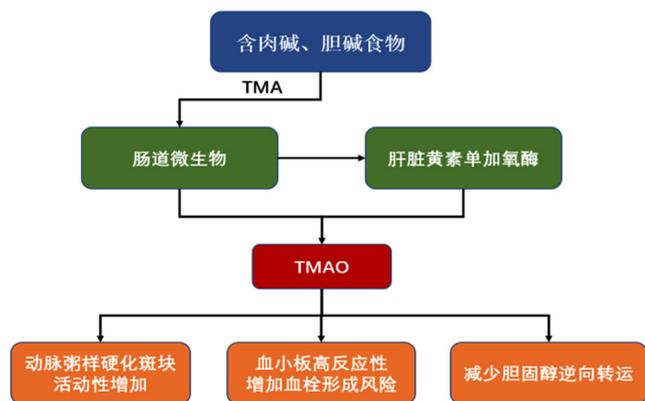
3.3 TMAO 在出血性脑卒中中的应用价值 ZHAI 等^[56] 将症状发作后 6 h 内诊断为出血性脑卒中的 307 例患者作为研究对象, 患者入院后 24 h 内中位血浆 TMAO 水平为 3.2 μmol/L, 随访 3 个月功能预后不良者 139 例 (占 45.3%) ; 进一步进行 Logistic 回归分析显示, TMAO 水平与随访 3 个月功能预后不良之间存在线性关系 ($P=0.013$), 提示出血性脑卒中后 TMAO 水平升高与 3 个月功能预后独立相关。但目前有关 TMAO 在缺血性脑卒中中的应用报道较少, 其评估出血性脑卒中患者临床预后的合理性及机制仍有待进一步探究。

3.4 TMAO 在脑卒中危险因素中的应用价值 心血管疾病、高血压和糖尿病等均是脑卒中的危险因素, 需要积极干预^[58]。既往研究表明, TMAO 与心血管疾病发生风险呈正相关, 患者发生心力衰竭时 TMAO 水平升高, 而 TMAO 水平升高又预示患者存在较高的死亡风险, 此外 TMAO 还可评价心房颤动患者 AIS 发生风险^[18, 59-61]。既往研究表明, 血液循环中 TMAO 水平与高血压发生风险存在明显的剂量依赖关系^[19, 62]。LIU 等^[63] 进行的动物实验揭示了 TMAO 参与高血压的可能机制: 血浆 TMAO 水平升高可导致血浆渗透压升高, 进而触发 STMAO-AVP-AQP-2 轴调节, 引起大量水分子重吸收, 最终导致高血压。但 TMAO 不会影响正常血压, 其仅延长了血管紧张素 II 的作用^[64]。ZHUANG 等^[20] 同样证实了血液循环中 TMAO 水平升高与 2 型糖尿病发生风险呈剂量依赖关系。此外, TMAO 水平升高还与 1 型糖尿病患者病死率、心血管事件和肾脏预后不良相关^[65]。

目前研究均肯定了 TMAO 在心血管疾病、高血压及糖尿病等脑卒中危险因素中的作用, 但通过降低 TMAO 水平而干预脑卒中危险因素的合理性及可行性尚需要进一步研究。

4 TMAO 在其他神经系统疾病中的应用价值

研究表明, AIS 患者的总体负担约是出血性脑卒中患者的 4 倍, 而 AIS 幸存者中 25%~30% 会立即或延迟发展为血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 或血管性痴呆 (vascular dementia, VaD)^[66-67]。ZHU 等^[68] 进行的纵向研究结果显示, 血浆 TMAO 水平升高可能与 AIS 后认知障碍有关。XU 等^[69] 认为, TMAO 可以作为阿尔茨海默病的生物标志物。肠道菌群会影响衰老进程及调节与衰老相关的认知



注: TMA=三甲氨, TMAO=氧化三甲胺

图 1 TMAO 的代谢机制

Figure 1 Metabolic mechanism of TMAO

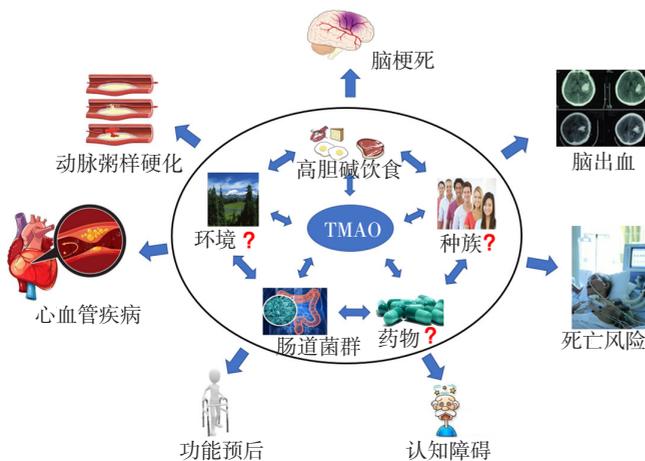


图 2 TMAO 的影响因素及应用价值

Figure 2 Influencing factors and application value of TMAO

功能。LI 等^[70]研究发现, TMAO 可以诱导 SAMR1 小鼠脑部衰老及与年龄相关的认知障碍, 并加重 SAMP8 小鼠脑部衰老程度。研究表明, 肠道菌群与多种疾病(包括抑郁症、自闭症、精神分裂症和帕金森病)有关^[71], 提示微生物群-肠-脑轴可能在神经发育中发挥关键作用, 但 TMAO 与抑郁症、自闭症、精神分裂症和帕金森病等疾病的关系尚未明确, 需要进一步探究。

5 TMAO 与人群死亡风险的关系

研究表明, TMAO 可预测心血管疾病死亡及全因死亡风险^[72-74]。ZHAI 等^[16]通过一项前瞻性研究评估了 TMAO 水平对 AIS 患者早期死亡风险的预测价值, 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 校正潜在混杂因素后, 入院时 TMAO 最高四分位数患者死亡率高于最低四分位数患者 [OR=4.27, 95%CI (1.07, 17.07), P=0.040], 提示入院时血浆 TMAO 水平升高可能预示 AIS 患者死亡风险更高。SUZUKI 等^[73]研究结果显示, 入院时 TMAO 水平是急性心肌梗死患者 2 年预后不良(死亡/急性心肌梗死)的独立影响因素 [OR=1.21, 95%CI (1.03, 1.43), P=0.023]。GRUPPEN 等^[74]进行的前瞻性研究主要探讨了血浆 TMAO 水平与全因死亡率的关系, 该研究对 5 469 名参与者中位随访 8.3 年, 其中 322 名受试者死亡, 结果显示, TMAO 最高四分位数患者全因死亡率是最低四分位数患者的 1.86 倍 (P < 0.001), 按照肾功能分层 [估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 90 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 与 eGFR ≥ 90 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹] 后, TMAO 仅与 eGFR < 90 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的受试者全因死亡率相关 [校正 HR=1.18, 95%CI (1.02, 1.36), P=0.023], 提示 TMAO 与全因死亡率相关, 尤其是与 eGFR < 90 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的受试者。

上述研究表明, TMAO 可用于评估人群死亡风险, 在 AIS 患者短期死亡风险评估中具有一定应用价值, 但在 AIS 患者长期(3~5 年)死亡风险评估中的应用价值尚未明确。

6 小结及展望

综上所述, TMAO 在 AIS 的早期诊断、3 个月功能预后评估及人群死亡风险评估中具有重要作用, 与动脉粥样硬化、心血管疾病、高血压、糖尿病发生风险相关; 此外, TMAO 在 AIS 后认知障碍中具有潜在的应用价值, 但在帕金森病、抑郁症、自闭症、精神分裂症中的应用价值尚未知, 均需要更多研究进一步证实。目前研究对于 TMAO 水平变化与疾病的关系尚存在争议, 如 YIN 等^[57]研究表明, 短暂性脑缺血发作和大动脉粥样硬化型卒中患者 TMAO 水平降低, 但其他研究表明 TMAO 水平升高与疾病有关^[10, 16, 46, 68, 74], 见表 1。因此, TMAO 水平变化与疾病的关系尚需要更多高质量研究进一步证实。

TMAO 是一种近年发现的可评估 AIS 病情进展及功能预后的生物标志物, 但为了提高其诊断价值, 可能需要联合其他生物标志物及神经影像学技术。此外, 未来还需要更多的研究探索影响机体 TMAO 水平的因素、TMAO 参与 AIS 患者功能预后不良的具体机制及 TMAO 在不同病因分型 AIS 患者中的应用价值。

表 1 TMAO 临床应用的文献荟萃

Table 1 References collection of clinical value of TMAO

第一作者	研究时间(年)	TMAO 水平变化	结论
SCHNEIDER ^[10]	2020	升高	TMAO 水平在 AIS 发病 24 h 内升高, 48 h 开始下降, 是急性期反应标志物, 其在 AIS 早期诊断中具有应用价值
ZHAI ^[16]	2019	升高	高水平 TMAO 可预示 AIS 患者 3 个月功能预后不良
BOGIATZI ^[46]	2018	升高	TMAO 是颈动脉斑块负担的重要独立预测因子, 为动脉粥样硬化治疗增加了新方法
FARHANGI ^[52]	2020	升高	升高的 TMAO 增加卒中发生风险
ZHU ^[68]	2020	升高	TMAO 与血管性认知障碍有关
GRUPPEN ^[74]	2017	升高	升高的 TMAO 增加死亡风险, 且与全因死亡相关
YIN ^[57]	2015	降低	大动脉粥样硬化型脑卒中和 TIA 患者 TMAO 水平降低

注: TMAO= 氧化三甲胺, AIS= 急性缺血性卒中

作者贡献: 罗嘉欣进行文章构思与设计, 文献收集, 负责论文撰写及质量控制; 张傲琪进行文献整理; 李自如进行文章可行性分析及论文修订; 姚远进行英文修订及文章质量控制; 袁军对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BONITA R, MENDIS S, TRUELSEN T, et al. The global stroke initiative [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3 (7): 391-393. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00800-2.
- [2] 吕传真, 周良辅, 洪震. 实用神经病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [4] GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, FEIGIN V L, NGUYEN G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (25): 2429-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.
- [5] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (4): 203-212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- [6] YU H, HUANG Y, CHEN X Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein in stroke patients—the importance in consideration of influence of multiple factors in the predictability for disease severity and death [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 36: 12-19. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.10.020.
- [7] 杜更胜, 李辉华. 血清尿酸、白细胞介素-6、高敏 C 反应蛋白水平在老年急性缺血性脑卒中患者预后评估中的价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (11): 2638-2639. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.11.032.

- [8] KOETH R A, WANG Z, 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.
- [9] TAN C, WANG H, GAO X, et al. Dynamic changes and prognostic value of gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide in acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 29. DOI: 10.3389/fneur.2020.00029.
- [10] SCHNEIDER C, OKUN J G, SCHWARZ K V, et al. Trimethylamine-N-oxide is elevated in the acute phase after ischaemic stroke and decreases within the first days [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (8) : 1596-1603. DOI: 10.1111/ene.14253.
- [11] ROMANO K A, VIVAS E I, AMADOR-NOGUEZ D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide [J]. *mBio*, 2015, 6 (2) : e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14.
- [12] ZHU W, 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.
- [13] DING L, CHANG M, GUO Y, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17 (1) : 286. DOI: 10.1186/s12944-018-0939-6.
- [14] VANGILDER R L, DAVIDOV D M, STINEHART K R, et al. C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21 (4) : 547-553. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.06.015.
- [15] NAM H S. Gut microbiota and ischemic stroke: the role of trimethylamine N-oxide [J]. *J Stroke*, 2019, 21 (2) : 151-159. DOI: 10.5853/jos.2019.00472.
- [16] ZHAI Q, WANG X, CHEN C, et al. Prognostic value of plasma trimethylamine N-oxide levels in patients with acute ischemic stroke [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39 (8) : 1201-1206. DOI: 10.1007/s10571-019-00714-3.
- [17] REXIDAMU M, LI H, JIN H, et al. Serum levels of trimethylamine-N-oxide in patients with ischemic stroke [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (6) : BSR20190515. DOI: 10.1042/bsr20190515.
- [18] ZHENG L, ZHENG J, XIE Y, et al. Serum gut microbe-dependent trimethylamine N-oxide improves the prediction of future cardiovascular disease in a community-based general population [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280: 126-131. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.010.
- [19] GE X, ZHENG L, ZHUANG R, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and hypertension risk: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11 (1) : 66-76. DOI: 10.1093/advances/nmz064.
- [20] ZHUANG R, GE X, HAN L, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2019, 20 (6) : 883-894. DOI: 10.1111/obr.12843.
- [21] BENNETT B J, DE AGUIAR VALLIM T Q, 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.011.
- [22] BOINI K M, HUSSAIN T, LI P L, et al. Trimethylamine-N-oxide instigates NLRP3 inflammasome activation and endothelial dysfunction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44 (1) : 152-162. DOI: 10.1159/000484623.
- [23] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (9) : e006347. DOI: 10.1161/jaha.117.006347.
- [24] SELDIN M M, 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) : e002767. DOI: 10.1161/jaha.115.002767.
- [25] ZHU W, BUFFA J A, WANG Z, et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (9) : 1857-1872. DOI: 10.1111/jth.14234.
- [26] WARRIER M, SHIH D M, BURROWS A C, et al. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance [J]. *Cell Rep*, 2015, 10 (3) : 326-338. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.036.
- [27] HARTIALA J, BENNETT B J, TANG W H, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine N-oxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (6) : 1307-1313. DOI: 10.1161/atvbaha.114.303252.
- [28] DAMBROVA M, LATKOVSKIS G, KUKA J, et al. Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124 (4) : 251-256. DOI: 10.1055/s-0035-1569330.
- [29] MILLER C A, CORBIN K D, DA COSTA K A, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100 (3) : 778-786. DOI: 10.3945/ajcn.114.087692.
- [30] KRÜGER R, MERZ B, RIST M J, et al. Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: direct and indirect contributions [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61 (11) : DOI: 10.1002/mnfr.201700363.
- [31] ROHRMANN S, LINSEISEN J, ALLENSPACH M, et al. Plasma concentrations of trimethylamine-N-oxide are directly associated with dairy food consumption and low-grade inflammation in a German adult population [J]. *J Nutr*, 2016, 146 (2) : 283-289. DOI: 10.3945/jn.115.220103.

- [32] BOUTAGY N E, NEILSON A P, OSTERBERG K L, et al.Short-term high-fat diet increases postprandial trimethylamine-N-oxide in humans [J] .Nutr Res, 2015, 35 (10) : 858-864.DOI: 10.1016/j.nutres.2015.07.002.
- [33] DEHGHAN P, FARHANGI M A, NIKNIAZ L, et al.Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: an exploratory systematic review and dose-response meta-analysis [J] .Obes Rev, 2020, 21 (5) : e12993.DOI: 10.1111/obr.12993.
- [34] BIELINSKA K, RADKOWSKI M, GROCHOWSKA M, et al.High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats [J] .Nutrition, 2018, 54: 33-39.DOI: 10.1016/j.nut.2018.03.004.
- [35] CHO C E, CAUDILL M A.Trimethylamine-N-oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire ? [J] .Trends Endocrinol Metab, 2017, 28 (2) : 121-130.DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.005.
- [36] GORELICK P B.Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review [J] .Stroke, 2002, 33 (3) : 862-875.DOI: 10.1161/hs0302.103657.
- [37] LIU L H, CHIA L G.The causes of ischemic stroke in patients under 45 years of age [J] .Zhonghua Yi Xue Za Zhi: Taipei, 1993, 52 (5) : 314-318.
- [38] 高素颖, 颜应琳, 于凯, 等.急性缺血性脑卒中颈动脉粥样硬化的危险因素研究 [J] .中国全科医学, 2021, 24 (3) : 327-332.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.401.
- GAO S Y, YAN Y L, YU K, et al.Risk factors of carotid atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke [J] .Chinese General Practice, 2021, 24 (3) : 327-332.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.401.
- [39] 任贝贝, 方琨, 王雪春, 等.尿酸与中年男性颈动脉粥样硬化的关系研究 [J] .实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (10) : 62-65.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.011.
- REN B B, FANG K, WANG C X, et al.Relationship between serum uric acid level and carotid atherosclerosis in middle-aged men [J] .Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (10) : 62-65.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.011.
- [40] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K.Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J] .Nature, 2011, 473 (7347) : 317-325.DOI: 10.1038/nature10146.
- [41] 王春玲, 陈阿娣, 秦阳, 等.丹参提取物抗动脉粥样硬化作用及机制的研究进展 [J] .实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (6) : 8-10.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.003.
- WANG C L, CHEN A D, QIN Y, et al.Research progress on anti-atherosclerosis effect and action mechanism of salvia miltiorrhiza extracts [J] .Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (6) : 8-10.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.003.
- [42] AKINS P T, PILGRAM T K, CROSS D T 3rd, et al.Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography [J] .Stroke, 1998, 29 (2) : 433-438.DOI: 10.1161/01.str.29.2.433.
- [43] BLANCO M, SOBRINO T, MONTANER J, et al.Stroke with polyvascular atherothrombotic disease [J] .Atherosclerosis, 2010, 208 (2) : 587-592.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.041.
- [44] DIELEMAN N, VAN DER KOLK A G, ZWANENBURG J J, et al.Imaging intracranial vessel wall pathology with magnetic resonance imaging: current prospects and future directions [J] .Circulation, 2014, 130 (2) : 192-201.DOI: 10.1161/circulationaha.113.006919.
- [45] 田小洁, 惠晶晶, 吕琦, 等.血管超声评估颈动脉粥样硬化斑块易损性的可行性研究 [J] .中国脑血管病杂志, 2020, 17 (6) : 291-298.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.06.003.
- TIAN X J, HUI P J, LYU Q, et al.A feasibility study of Doppler ultrasonography in evaluating the vulnerability of carotid atherosclerotic plaque [J] .Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2020, 17 (6) : 291-298.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.06.003.
- [46] BOGIATZI C, GLOOR G, ALLEN-VERCOE E, et al.Metabolic products of the intestinal microbiome and extremes of atherosclerosis [J] .Atherosclerosis, 2018, 273: 91-97.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.015.
- [47] 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.DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.016.
- [48] CHENG X, QIU X, LIU Y, et al.Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: a new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis [J] .Thromb Res, 2019, 177: 110-116.DOI: 10.1016/j.thromres.2019.02.028.
- [49] GREGORY J C, BUFFA J A, ORG E, et al.Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation [J] .J Biol Chem, 2015, 290 (9) : 5647-5660.DOI: 10.1074/jbc.M114.618249.
- [50] TAN J R, TAN K S, KOO Y X, et al.Blood microRNAs in low or no risk ischemic stroke patients [J] .Int J Mol Sci, 2013, 14 (1) : 2072-2084.DOI: 10.3390/ijms14012072.
- [51] JIA L, HAO F, WANG W, et al.Circulating miR-145 is associated with plasma high-sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients [J] .Cell Biochem Funct, 2015, 33 (5) : 314-319.DOI: 10.1002/cbf.3116.
- [52] FARHANGI M A, VAJDI M, ASGHARI-JAFARABADI M.Gut microbiota-associated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis [J] .Nutr J, 2020, 19 (1) : 76.DOI: 10.1186/s12937-020-00592-2.

- [53] HOU L, ZHANG Y, ZHENG D, et al. Increasing trimethylamine N-oxide levels as a predictor of early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2020, 42 (2): 153-158. DOI: 10.1080/01616412.2019.1710416.
- [54] WU C, XUE F, LIAN Y, et al. Relationship between elevated plasma trimethylamine N-oxide levels and increased stroke injury [J]. *Neurology*, 2020, 94 (7): e667-677. DOI: 10.1212/wnl.0000000000008862.
- [55] CANYELLES M, TONDO M, CEDÓ L, et al. Trimethylamine N-oxide: a link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (10). DOI: 10.3390/ijms19103228.
- [56] ZHAI Q, SUN T, SUN C, et al. High plasma levels of trimethylamine N-oxide are associated with poor outcome in intracerebral hemorrhage patients [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42 (3): 1009-1016. DOI: 10.1007/s10072-020-04618-9.
- [57] YIN J, LIAO S X, HE Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (11): e002699. DOI: 10.1161/jaha.115.002699.
- [58] 邹莉, 孟祥武. 缺血性卒中中可预防性危险因素的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (11): 98-101, 106. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.y03.
- ZOU L, MENG X W. Research progress on preventable risk factors of ischemic stroke [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27 (11): 98-101, 106. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.y03.
- [59] TANG W H, WANG Z, FAN Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (18): 1908-1914. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
- [60] LIANG Z, DONG Z, GUO M, et al. Trimethylamine N-oxide as a risk marker for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33 (2): e22246. DOI: 10.1002/jbt.22246.
- [61] HAGHIKIA A, LI X S, LIMAN T G, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (9): 2225-2235. DOI: 10.1161/atvbaha.118.311023.
- [62] NIE J, XIE L, ZHAO B X, et al. Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients [J]. *Stroke*, 2018, 49 (9): 2021-2028. DOI: 10.1161/strokeaha.118.021997.
- [63] LIU M, HAN Q, YANG J. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) increased aquaporin-2 expression in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41 (4): 312-322. DOI: 10.1080/10641963.2018.1481420.
- [64] UFNAL M, JAZWIEC R, DADLEZ M, et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30 (12): 1700-1705. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.09.010.
- [65] WINTHER S A, ØLLGAARD J C, TOFTE N, et al. Utility of plasma concentration of trimethylamine N-oxide in predicting cardiovascular and renal complications in individuals with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (8): 1512-1520. DOI: 10.2337/dc19-0048.
- [66] KALARIA R N, AKINYEMI R, IHARA M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862 (5): 915-925. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.01.015.
- [67] PATEL M D, COSHALL C, RUDD A G, et al. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50 (4): 700-706. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50165.x.
- [68] ZHU C, LI G, LYU Z, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment: a 1-year longitudinal study [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41 (1): 57-63. DOI: 10.1007/s10072-019-04040-w.
- [69] XU R, WANG Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease [J]. *BMC Syst Biol*, 2016, 10 (Suppl 3): 63. DOI: 10.1186/s12918-016-0307-y.
- [70] LI D, KE Y, ZHAN R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice [J]. *Aging Cell*, 2018, 17 (4): e12768. DOI: 10.1111/ace1.12768.
- [71] 曹文斋, 殷明刚, 叶秋棠, 等. 心房纤颤患者血浆TMAO、BNP及心房内径变化的意义 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (6): 541-544. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.001.
- CAO W Z, YIN M G, YE Q T, et al. Significance of changes of plasma TMAO, BNP and atrial diameter in patients with atrial fibrillation [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 18 (6): 541-544. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.001.
- [72] DINAN T G, CRYAN J F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration [J]. *J Physiol*, 2017, 595 (2): 489-503. DOI: 10.1113/jp273106.
- [73] SUZUKI T, HEANEY L M, JONES D J, et al. Trimethylamine N-oxide and risk stratification after acute myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2017, 63 (1): 420-428. DOI: 10.1373/clinchem.2016.264853.
- [74] GRUPPEN E G, GARCIA E, CONNELLY M A, et al. TMAO is associated with mortality: impact of modestly impaired renal function [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 13781. DOI: 10.1038/s41598-017-13739-9.

(收稿日期: 2021-01-04; 修回日期: 2021-03-16)

(本文编辑: 谢武英)