

## · 新进展 ·

## 氧化三甲胺促进动脉粥样硬化机制及相关防治策略



扫描二维码  
获取更多

梁方圆<sup>1</sup>, 陆景坤<sup>2</sup>, 王跃武<sup>1</sup>

**【摘要】** 动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的主要病理基础,是冠心病、脑梗死、周围性血管病发生的主要原因。近年研究发现,肠道菌群在心血管疾病的发生过程中具有重要影响,而氧化三甲胺(TMAO)是其主要代谢产物。本文主要综述了TMAO与AS的关系、TMAO促进AS的机制及基于TMAO的AS防治策略,并发现TMAO主要通过影响胆固醇代谢、促进血管炎症反应、促进巨噬细胞泡沫化及影响血小板功能等途径导致AS;同时,减少TMAO形成途径和改变肠道菌群结构可减少TMAO生成,进而对AS的防治起到一定作用。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 胃肠道微生物群; 氧化三甲胺; 治疗; 综述

**【中图分类号】** R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.184

### Mechanism of Trimethylamine-N-Oxide in Promoting Atherosclerosis and Its Related Prevention and Treatment Strategies

LIANG Fangyuan<sup>1</sup>, LU Jingkun<sup>2</sup>, WANG Yuewu<sup>1</sup>

1.School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010080, China

2.School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: WANG Yuewu, E-mail: 20090029@immu.edu.cn

**【Abstract】** Atherosclerosis (AS) is the main pathological basis of cardiovascular disease and the main cause of coronary heart disease, cerebral infarction and peripheral vascular disease. Recent studies have found that intestinal flora has a significant impact on the occurrence of cardiovascular diseases, and trimethylamine-N-oxide (TMAO) is its main metabolite. This article mainly reviews the relationship between TMAO and AS, the mechanism of TMAO in promoting AS and the prevention and treatment strategies of AS based on TMAO. It is found that TMAO causes AS mainly by affecting cholesterol metabolism, promoting vascular inflammation response, promoting macrophage foaming and affecting platelet function. At the same time, reducing the formation pathway of TMAO and changing the structure of intestinal flora can reduce the formation of TMAO, which plays a certain role in the prevention and treatment of AS.

**【Key words】** Atherosclerosis; Gastrointestinal microbiome; Trimethylamine-N-oxide; Therapy; Review

近年随着经济发展和社会进步,人们的生活方式发生了明显改变,尤其是人口老龄化和城市化进程加速,导致心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)对居民健康的影响越来越大,且其发病率也越来越高<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是CVD的病理基础,也是造成患者死亡的主要原因。肠道菌群是广泛分布于人体消化系统的微生物,有15 000~36 000种,约包含300万个微生物基因,是人类基因数量的150倍<sup>[2]</sup>。研究表明,肠道菌群可以通过糖代谢和氨基酸代谢产生大量具有生物活性的代谢产物,如氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸、次级胆汁酸、脂多糖等,其像分泌器官一样在宿主中发挥着生理作用,故肠道菌群又被喻为人体的“微生物器官”<sup>[3]</sup>,其中TMAO对AS的影响尤为突出。基于此,本研究主要综述了

TMAO促进AS的机制及相关防治策略。

#### 1 TMAO的概述

TMAO是一种无色、无味、结晶的氧化胺类化合物,其化学式为C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>NO,是三甲胺(trimethylamine, TMA)的氧化形式,可广泛存在于哺乳动物、植物、真菌的小分子物质中<sup>[4]</sup>。TMAO是一种亲水性、疏水性的双组基,能够调控蛋白质的活性和稳定性,并参与调节细胞渗透压、维持细胞内环境稳定。近年来随着肠道菌群研究的深入,研究者发现人体循环TMAO水平与CVD的发生、发展密切相关<sup>[5]</sup>。

肠道微生物中存在大量的胆碱TMA-裂解酶(CutC)和胆碱TMA-裂解酶激活酶(CutD),其对人体TMAO的合成具有举足轻重的作用。CutC/D可在厌氧条件下使食物中含有胆碱或TMA结构的饮食成分(如磷脂酰胆碱、甜菜碱、L-肉碱等)的C-N键断裂分解,生成TMA,而TMA进入肝脏后经黄素单加氧酶3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)催化可形成TMAO,并进入体循环<sup>[6]</sup>,其中肾脏代谢是体循环中TMAO的主要清除方式。

#### 2 TMAO与AS的关系

2.1 直接证据 动物实验表明, TMAO能促进AS的发生、发

基金项目: 国家自然科学基金地区项目(81960757, 82260813); 内蒙古自治区科技成果转化专项项目(2019CG042)

作者单位: 1.010080内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学药学院

2.010050内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学基础医学院

通信作者: 王跃武, E-mail: 20090029@immu.edu.cn

展, 如在小鼠饲料中增加胆碱类物质或TMAO后发现, 小鼠体内多种巨噬细胞清除受体表达上调, 巨噬细胞中的胆固醇积累增多, 进而促进泡沫细胞及AS形成; 而使用抗生素短期清除小鼠肠道菌群则能延缓AS的形成<sup>[7]</sup>。WANG等<sup>[8]</sup>对四组ApoE<sup>-/-</sup>小鼠分别喂食含有高胆碱类、高胆固醇类、高脂肪、高糖类食物, 20周后发现, 高胆碱类食物组小鼠主动脉根部有AS斑块, 且AS斑块大小与血液循环中的TMAO浓度呈正相关; 但在高胆固醇类食物组、高脂肪食物组和高糖类食物组小鼠主动脉中未见AS斑块。GREGORY等<sup>[9]</sup>分别选择易患动脉粥样硬化且产生高TMAO的C57BL/6J菌株和抗动脉粥样硬化且产生低TMAO的NZW/LacJ菌株作为供体, 用于将盲肠微生物移植到ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中, 结果显示, 与以NZW/LacJ菌株为供体移植盲肠微生物的小鼠相比, 以C57BL/6J菌株为供体移植盲肠微生物的小鼠在移植后随着食用胆碱类食物增多其AS斑块变大。

与传统风险因素不同, TMAO可能成为一种新的心血管事件预测指标。SENTHONG等<sup>[10]</sup>通过分析稳定型冠心病患者TMAO与AS负担的关系发现, 调整传统心血管影响因素(体质指数、药物、病变特征、肾功能指标、超敏C反应蛋白)后, SYNTAX评分、SYNTAX II评分均与血液循环中TMAO浓度呈正相关( $r_s$ 值分别为0.61、0.62,  $P$ 值均 $<0.01$ ), 提示血液循环中TMAO浓度升高与AS负担加重有关。

**2.2 间接证据** 研究表明, 血浆TMAO水平与心血管疾病死亡风险存在剂量依赖性关系<sup>[11-12]</sup>。SENTHONG等<sup>[10]</sup>随访了2 235例稳定型冠心病患者发现, 其5年死亡风险与空腹血浆TMAO水平呈正相关, 高水平TMAO组死亡风险是低水平TMAO组的4倍, 表明血浆TMAO水平升高预示稳定型冠心病患者死亡风险升高。TANG等<sup>[13]</sup>对521例心肾综合征患者随访5年发现, 心肾综合征患者血液循环中TMAO水平明显高于健康对照者, 且伴有高水平TMAO的心肾综合征患者死亡风险是伴有低水平TMAO的心肾综合征患者的2.8倍。上述研究表明, 血浆TMAO水平升高与心血管疾病死亡风险升高相关, 这也间接证明了血浆TMAO与AS发生发展相关。

综上, 血浆TMAO与AS发生发展密不可分, 但TMAO促进AS的机制目前尚处于研究阶段。

### 3 TMAO促进AS的机制

**3.1 TMAO影响胆固醇代谢** 胆固醇是细胞生物膜的组成成分, 能在体内转化为类固醇类激素、胆汁酸(bile acids, BA)和维生素D。研究表明, 机体仅约1/4的胆固醇来源于饮食, 其余3/4在肝脏中合成<sup>[14]</sup>。胆固醇的分解和代谢也发生在肝脏中, 其中大部分胆固醇可以转化成BA, 少量胆固醇通过肠道中的细菌转化成BA并随粪便排出, 且BA是胆固醇排出的主要方式<sup>[15]</sup>。AS的发生主要因血液中胆固醇升高引起, 而TMAO可以通过影响胆固醇代谢使胆固醇在血管壁堆积。

胆固醇7 $\alpha$ 羟化酶(cholesterol 7- $\alpha$  hydroxylase, CYP7 $\alpha$ 1)属于肝脏特异的微粒体细胞色素P450酶, 其作用是将胆固醇分解成BA。因此, CYP7 $\alpha$ 1表达降低会间接阻止胆固醇向BA转化, 从而影响胆固醇的排出, 进而使巨噬细胞中积累更多的胆固醇; 而血液循环中的TMAO水平升高亦会

抑制CYP7 $\alpha$ 1的表达。DING等<sup>[16]</sup>采用含0.3% TMAO的饮食喂养雌性ApoE<sup>-/-</sup>小鼠8周, 采用液相色谱-质谱联用仪检测胆汁、肝脏、血清BA谱, 采用实时荧光定量PCR检测BA代谢相关基因的mRNA表达水平, 结果显示, 与正常饮食喂养小鼠相比, 接受含0.3% TMAO饮食喂养的小鼠主动脉总斑块面积增加了2倍, 且其BA谱发生了明显改变; 此外, TMAO能进一步活化核小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)和法尼醇X受体(farnesoid x receptor, FXR), 抑制CYP7 $\alpha$ 1表达和BA合成, 最终导致ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉损伤。

胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transportation, RCT)是将肝脏外组织的胆固醇经血液循环输送至肝脏, 进而在肝细胞中合成脂蛋白、BA和类固醇激素等<sup>[17]</sup>, 若RCT过程受阻则血液循环中的胆固醇及脂质蛋白浓度会升高。KOETH等<sup>[18]</sup>实验发现, 与正常小鼠相比, TMAO和高胆碱饲料组小鼠RCT能力下降35%, 血浆胆固醇水平明显升高, 但肝脏和胆汁中的胆固醇水平未见明显变化, 提示TMAO可通过影响RCT和胆固醇的代谢途径而促使泡沫细胞在血管中沉积。

**3.2 TMAO促进血管炎症反应** AS是一种典型的炎症变质、渗出和增生。研究表明, 炎症反应贯穿AS及相关心血管事件的整个过程<sup>[19]</sup>。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)是生物体内信号转导的重要组分, 其可参与介导细胞生长、发育、分裂、分化、死亡及细胞间的功能同步等多种细胞过程。MA等<sup>[20]</sup>和SELDIN等<sup>[21]</sup>研究均发现, TMAO通过多种激酶激活MAPK, 而活化的MAPK可通过磷酸化转录因子、细胞骨架相关蛋白、蛋白激酶C等多种底物激活NF- $\kappa$ B通路, 从而导致血管炎症反应和血管内皮功能紊乱。杨波等<sup>[22]</sup>采用人主动脉血管内皮细胞对TMAO进行处理, 采用蛋白质免疫印迹法检测磷酸化p65蛋白入核情况, 并采用实时荧光定量PCR检测炎症细胞因子mRNA表达水平, 结果显示, 人主动脉血管内皮细胞中磷酸化p65蛋白入核明显增多, 炎症细胞因子mRNA表达水平明显升高, 提示TMAO可能通过活化NF- $\kappa$ B信号通路而促进人主动脉血管内皮细胞分泌炎症细胞因子; 而NF- $\kappa$ B抑制剂BAY11-7082可以抑制相应的炎症细胞因子表达, 进一步表明NF- $\kappa$ B信号通路是TMAO激活炎症细胞因子表达的关键途径。

NLRP3炎症小体是一种由IL-1 $\beta$ 家族细胞因子激活的蛋白复合物, 可参与机体的先天免疫反应及炎症反应, 被认为是血管炎症的关键参与者。研究表明, 激活NLRP3炎症小体可导致半胱天冬酶-1活化及促炎因子IL-1 $\beta$ 和IL-18分泌增多<sup>[23]</sup>。线粒体SIRT3催化的赖氨酸去乙酰化可调控线粒体超氧化物歧化酶2(super oxide dismutase 2, SOD2)的表达, 而SOD2在调节线粒体活性氧(mitochondria reactive oxygen species, mtROS)中起着重要作用, 且mtROS可激活内皮细胞中的NLRP3炎症小体<sup>[24]</sup>。CHEN等<sup>[25]</sup>通过人脐静脉内皮细胞和ApoE<sup>-/-</sup>小鼠实验发现, TMAO可抑制SIRT3表达, 且SIRT3-SOD2-mtROS信号通路在调节TMAO介导的NLRP3炎症小体活化中起关键作用<sup>[26]</sup>。此外, 硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)是NLRP3的配位

体,其对ROS反应灵敏。生理情况下,氧化还原酶硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)可与TXNIP结合,并对TXNIP活性产生明显的抑制作用;随着ROS浓度升高,TRX与TXNIP的复合物被分解,而游离的TXNIP会与NLRP3炎症小体结合并将其激活。SUN等<sup>[24]</sup>研究发现,TMAO可有效触发氧化应激,导致TXNIP-NLRP3炎症小体被激活,其中炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18可通过剂量和时间依赖方式被释放,但内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和一氧化氮的合成受到抑制,提示TMAO可能通过活化ROS-TXNIP-NLRP3途径而导致炎症反应和血管内皮细胞损伤;此外,TMAO还可以引发巨噬细胞内质网应激反应,促进Toll样受体被激活,从而导致炎症反应的发生<sup>[27]</sup>。

**3.3 TMAO促进巨噬细胞泡沫化** 泡沫细胞作为AS的病理基础,贯穿AS斑块形成的整个过程。清道夫受体是吞噬细胞表面的一组异质性分子,巨噬细胞通过清道夫受体SR-A1和CD36的作用来感知和摄入氧化低密度脂蛋白,从而导致细胞内脂质沉积并形成泡沫细胞<sup>[28]</sup>。

研究表明,TMAO通过上调清道夫受体SR-A1和CD36的表达而促进巨噬细胞中氧化低密度脂蛋白的积累,从而使更多的巨噬细胞转化为泡沫细胞<sup>[28]</sup>。MOHAMMADI等<sup>[29]</sup>分别采用TMAO和4-苯基丁酸处理小鼠巨噬细胞,结果显示,在采用TMAO处理的不同时期小鼠巨噬细胞中SR-A1均增加,而采用4-苯基丁酸处理的小鼠巨噬细胞中SR-A1无明显改变。此外,TMAO还可促进巨噬细胞迁移并促进炎性细胞因子(包括TNF- $\alpha$ 和IL-6)表达,使巨噬细胞穿透内皮屏障并积聚在血管内膜,进而导致泡沫细胞的形成;再者,血浆TMAO还可以通过激活MAPK/JNK通路而增加血管细胞黏附分子1的表达,导致单核细胞黏附于血管壁,加速单核细胞向巨噬细胞转化,进而促使泡沫细胞形成<sup>[30]</sup>。

**3.4 TMAO影响血小板功能** 血小板在维持血液凝固和血液循环中起着关键作用,如血小板功能过强则会增加血栓形成风险<sup>[31]</sup>。克利夫兰诊所的研究人员第一次证实,肠道细菌可以改变血小板功能及心脏病和卒中等相关疾病的发生风险。临床观察性研究和前瞻性队列研究结果显示,血液循环中TMAO水平与血栓形成风险密切相关,在杂食动物和纯素食人群中,补充胆碱或TMAO均可导致ADP依赖性血小板聚集反应增强,且血液循环中TMAO浓度与血小板反应性呈剂量依赖性关系<sup>[32]</sup>。

近期研究表明,TMAO可促进细胞内的钙离子释放及血小板激活,而活化的血小板会释放不同的生长因子,如血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子、膜颗粒和细胞因子,这些因子通过促进血管平滑肌细胞增殖而参与AS的发生发展<sup>[33]</sup>。此外,TMAO还可增强血小板功能,血小板中的P-选择素刺激单核细胞和巨噬细胞后可释放促进血小板-单核细胞聚集的趋化因子,而血小板释放的CD40配体可促进内皮细胞的炎症反应。

#### 4 基于TMAO的AS防治策略

**4.1 抑制TMAO合成** TMAO不仅是AS的独立影响因素,也是AS的治疗靶点<sup>[15]</sup>。根据TMAO合成途径,首先应该减少富含

胆碱、磷脂酰胆碱或L-肉碱的食物,其次应抑制胆碱类物质向TMA转化和TMA氧化为TMAO。

**4.1.1 膳食干预** 膳食干预对AS的防治具有重要意义。肉碱和胆碱是肠道微生物群依赖性生成代谢物TMAO的主要营养前体物质。研究表明,以杂食为食的人的TMAO合成能力较强,与以素食为食的人相比,其TMAO含量较高<sup>[34]</sup>。而限制饮食中的胆碱类食物摄入量是从源头上降低TMA和TMAO的有效方法,其中鱼类、牛肉等富含胆碱类物质。

**4.1.2 TMA抑制剂** 肠道细菌在胆碱CutC/D的作用下破坏了食物中的胆碱、左旋肉碱和甜菜碱分子中的C-N键,从而产生TMA。克利夫兰医学中心首次合成胆碱的结构类似物——3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB),其是一种广谱的TMA抑制剂,可以通过抑制多种微生物胆碱CutC/D活性而抑制TMA的形成,进而降低血液中的TMAO含量<sup>[35]</sup>。在动物模型中,单次口服CutC/D抑制剂可有效降低血浆TMAO水平长达3 d,且无明显的不良反应或出血事件<sup>[35]</sup>。DMB仅对TMA裂解酶有效,同时不杀灭细菌,可保留肠道菌群的其他生理功能。碘甲基胆碱和氟甲基胆碱是第二代TMA抑制剂,其不可逆、非竞争性地抑制胆碱CutC/D活性,可持续抑制TMA的产生<sup>[35]</sup>。因此,通过微生物酶抑制剂来预防和治疗AS是一种新的策略。

**4.1.3 其他** TMA是TMAO的前体物质,其可以通过FMO3在肝脏中的氧化作用而生成TMAO。FMO3在TMA向TMAO转变过程中具有无可替代的作用,且在血糖和脂代谢平衡中扮演着重要角色。SHIH等<sup>[36]</sup>通过转基因技术使小鼠的FMO3基因过表达,结果发现,小鼠肝脏和血浆中脂质均明显增加,而使用反义寡核苷酸敲除小鼠的肝脏FMO3基因可降低血液循环中TMAO水平、血小板反应性及减慢血栓形成速率。但TMA具有强烈的鱼腥味,当FMO3活性受损时会引起TMA的大量排泄,产生刺激性气味,且会导致原发性三甲胺尿症<sup>[37]</sup>。因此,通过抑制FMO3活性途径治疗AS的策略还有待商榷。

**4.2 改变肠道菌群结构** 人体的心血管健康与肠道菌群结构息息相关。肠道菌群在长期进化过程中,可在宿主和肠道菌群之间建立一个相互作用、相互依赖的系统,而服用特定抗生素、补充益生元和益生菌及粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可影响肠道微生物的组成,减少合成TMAO的相关菌群,进而延缓AS进程。

**4.2.1 FMT** 采用FMT改变肠道微生物结构是一种可行的措施,其主要是将健康受试者的粪便内容物移植到患者的胃肠道中。KIM等<sup>[38]</sup>将动脉粥样硬化易感(CTRP9-KO)小鼠的粪菌移植到正常小鼠体内,结果促进了正常小鼠AS的进展;反之,将正常小鼠的粪菌移植到CTRP9-KO小鼠中,则可抑制ASCTRP9-KO小鼠AS的进展。目前FMT在临床上最常用于治疗艰难梭菌感染、炎症性肠病<sup>[39]</sup>和代谢综合征<sup>[40]</sup>,但因存在风险(包括可能转移内毒素或感染因子,从而引起新的胃肠道并发症)而在临床应用受到限制。

**4.2.2 药物** 研究表明,长期使用广谱抗生素可抑制肠道菌群生长、降低肠道微生物活性,从而降低血清TMAO水平<sup>[41]</sup>。虽然有基础研究表明,广谱抗生素在疾病的二级预防

中具有一定作用,但由于抗生素不能识别细菌和共生菌,因此会引起许多安全问题<sup>[41]</sup>。荷兰的一项Lifelines-Deep人群肠道菌群队列研究分析了19种常用药物与微生物的相关性,结果显示,除了抗生素,许多人类靶向的非抗生素均与微生物组成改变有关,包括质子泵抑制剂、他汀类药物、泻药、二甲双胍、 $\beta$ -受体阻滞剂、ACEI及选择性5-羟色胺再摄取抑制剂<sup>[42]</sup>。另外,低剂量阿司匹林能降低TMAO升高所致的血小板高反应性,尽管其作用机制尚不明确,但阿司匹林可能会改变肠道微生物群落<sup>[43]</sup>。

4.2.3 益生菌/益生元 益生菌可抑制细菌生长,并与有害细菌争夺空间和资源。益生元是一种不能被消化的物质,其能通过特殊的肠道菌群来促进有益微生物在肠道繁殖<sup>[44]</sup>。研究表明,外源性补充益生菌或益生元可以减少将胆碱分解为TMA的菌落,进而减少TMA和TMAO的产生<sup>[45]</sup>。

## 5 小结

肠道菌群及其代谢产物与AS的关系是近年的研究热点,也是未来防治AS的突破口。研究表明,肠道菌群代谢产物TMAO促进AS发生<sup>[46]</sup>,其机制可能为TMAO通过影响胆固醇代谢、促进血管炎症反应、促进巨噬细胞泡沫化及影响血小板功能等途径而导致AS,但其确切机制仍需要进一步研究证实。同时,可通过干扰TMAO形成途径和改变肠道菌群结构而减少TMAO生成,进而对AS起到一定防治作用。当然,从肠道菌群和TMAO方向防治AS也需要更多临床试验加以验证。相信随着宏基因组学、16s rRNA代谢组学等高通量技术的发展,TMAO促进AS的具体机制将被阐明。

作者贡献:梁方圆、陆景坤、王跃武进行文章的构思与设计,文章的可行性分析,文献/资料收集、整理;梁方圆撰写、修订论文;王跃武负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告2020 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(10): 885-889. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.10.001.
- [2] QUILICI F A. Manipulation of the intestinal microbiota: the medicine revolution of the 21st century [J]. *Arq Gastroenterol*, 2017, 54(2): 83-84. DOI: 10.1590/S0004-2803.2017v54n2-01.
- [3] TANG W H W, LI D Y, HAZEN S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 137-154. DOI: 10.1038/s41569-018-0108-7.
- [4] GATAREK P, KALUZNA-CZAPLINSKA J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health [J]. *EXCLI J*, 2021, 20: 301-319. DOI: 10.17179/excli2020-3239.
- [5] GUASTI L, GALLIAZZO S, MOLARO M, et al. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(1): 201-207. DOI: 10.1007/s11739-020-02470-5.
- [6] RAMIREDDY L, TSEN H Y, CHIANG Y C, et al. The gene expression and bioinformatic analysis of choline trimethylamine-lyase (CutC) and its activating enzyme (CutD) for gut microbes and comparison with their TMA production levels [J]. *Curr Res Microb Sci*, 2021, 2: 100043. DOI: 10.1016/j.crmicr.2021.100043.
- [7] KOETH R A, LAM-GALVEZ B R, KIRSOP J, 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.
- [8] WANG Z N, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63. DOI: 10.1038/nature09922.
- [9] 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.
- [10] SENTHONG V, LI X S, HUDEC T, et al. Plasma trimethylamine N-oxide, a gut microbe-generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(22): 2620-2628. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.546.
- [11] SCHIATTARELLA G G, SANNINO A, TOSCANO E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(39): 2948-2956. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx342.
- [12] HEIANZA Y, MA W J, MANSON J E, et al. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e004947. DOI: 10.1161/JAHA.116.004947.
- [13] TANG W H, WANG Z N, KENNEDY D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 448-455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
- [14] LUO J, YANG H Y, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225-245. DOI: 10.1038/s41580-019-0190-7.
- [15] KRIAA A, BOURGIN M, POTIRON A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(2): 323-332. DOI: 10.1194/jlr.R088989.
- [16] DING L, CHANG M R, 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.
- [17] 徐文静. 胆固醇逆向转运和动脉粥样硬化 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2018, 2(9): 195-198.
- [18] KOETH R A, WANG Z N, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585. DOI: 10.1038/nm.3145.
- [19] KOBAYAMA K, LEY K. Atherosclerosis [J]. *Circulation Research*, 2018, 123(10): 1118-1120. DOI: 10.1161/circresaha.118.313816.
- [20] MA G H, PAN B, CHEN Y, et al. Trimethylamine N-oxide in

- atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37 (2): BSR20160244. DOI: 10.1042/BSR20160244.
- [21] SELDIN M M, MENG Y H, QI H X, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$  B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (2): e002767. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767.
- [22] 杨波, 魏绪磐, 蔡小玲, 等. 氧化三甲胺促进人主动脉血管内皮细胞炎性反应 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38 (12): 1743-1748. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2018.12.015.
- [23] SHAO B Z, XU Z Q, HAN B Z, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 262. DOI: 10.3389/fphar.2015.00262.
- [24] SUN X L, JIAO X F, MA Y R, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481 (1/2): 63-70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.017.
- [25] 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.
- [26] SHO T, XU J X. Role and mechanism of ROS scavengers in alleviating NLRP3-mediated inflammation [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66 (1): 4-13. DOI: 10.1002/bab.1700.
- [27] HAKHAMANESHI M S, ABDOLAHI A, VAHABZADEH Z, et al. Toll-like receptor 4: a macrophage cell surface receptor is activated by trimethylamine-N-oxide [J]. *Cell J*, 2021, 23 (5): 516-522. DOI: 10.22074/cellj.2021.7849.
- [28] CHISTIAKOV D A, MELNICHENKO A A, MYASOEDOVA V A, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis [J]. *J Mol Med*, 2017, 95 (11): 1153-1165. DOI: 10.1007/s00109-017-1575-8.
- [29] MOHAMMADI A, NAJAR A G, YAGHOUBI M M, et al. Trimethylamine-N-oxide treatment induces changes in the ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor A1 in murine macrophage J774A.1 cells [J]. *Inflammation*, 2016, 39 (1): 393-404. DOI: 10.1007/s10753-015-0261-7.
- [30] GENG J, YANG C C, WANG B J, 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.
- [31] 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.
- [32] SCHUETT K, KLEBER M E, SCHARNAGL H, et al. Trimethylamine-N-oxide and heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (25): 3202-3204. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.064.
- [33] KRÜGER-GENGE A, JUNG F, HUFERT F, et al. Effects of gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) on platelets and endothelial cells [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 76 (2): 309-316. DOI: 10.3233/CH-209206.
- [34] ZHU Y Q, LI Q Q, JIANG H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide [J]. *APMIS*, 2020, 128 (5): 353-366. DOI: 10.1111/apm.13038.
- [35] ROBERTS A B, GU X D, BUFFA J A, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (9): 1407-1417. DOI: 10.1038/s41591-018-0128-1.
- [36] SHIH D M, ZHU W F, SCHUGAR R C, et al. Genetic deficiency of flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) protects against thrombosis but has only a minor effect on plasma lipid levels—brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (6): 1045-1054. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312592.
- [37] FENNEMA D, PHILLIPS I R, SHEPHARD E A. Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44 (11): 1839-1850. DOI: 10.1124/dmd.116.070615.
- [38] KIM E S, YOON B H, LEE S M, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54 (2): 103-114. DOI: 10.1038/s12276-022-00728-w.
- [39] DE LEON L M, WATSON J B, KELLY C R. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11 (8): 1036-1038. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.045.
- [40] DE GROOT P F, FRISSEN M N, DE CLERCQ N C, et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8 (3): 253-267. DOI: 10.1080/19490976.2017.1293224.
- [41] ANWAR S, BHANDARI U, PANDA B P, et al. Trigonelline inhibits intestinal microbial metabolism of choline and its associated cardiovascular risk [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 159: 100-112. DOI: 10.1016/j.jpba.2018.06.027.
- [42] GACESA R, KURILSHIKOV A, VICH VILA A, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population [J]. *Nature*, 2022, 604 (7907): 732-739. DOI: 10.1038/s41586-022-04567-7.
- [43] 吴诗颖, 严大鹏, 钟晓岚, 等. 阿司匹林抵抗相关的基因多态性与血小板反应性的研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2022, 12 (22): 50-53. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.22.013
- [44] SHOKRYAZDAN P, FASELEH JAHROMI M, NAVIDSHAD B, et al. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2017, 206 (1): 1-9. DOI: 10.1007/s00430-016-0481-y.
- [45] 王茜茜. 益生菌基于胆碱/TMA/TMAO代谢途径缓解动脉粥样硬化的机制研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [46] THOMAS M S, FERNANDEZ M L. Trimethylamine N-oxide (TMAO), diet and cardiovascular disease [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23 (4): 12. DOI: 10.1007/s11883-021-00910-x.

(收稿日期: 2023-02-19; 修回日期: 2023-06-07)

(本文编辑: 谢武英)