

本文引用: 王昱欢, 吴穹, 马晓峰, 等. 氧化三甲胺在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 901-908. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.10.011.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-10-0901-08

· 文献综述 ·

氧化三甲胺在动脉粥样硬化中的研究进展

王昱欢¹, 吴穹¹, 马晓峰², 王生兰¹, 杨惠¹

(1. 青海大学医学院基础医学部, 青海省西宁市 810016; 2. 青海省心脑血管病专科医院, 青海省西宁市 810016)

[摘要] 氧化三甲胺是肠道菌群的代谢产物之一, 通过多条信号通路影响冠状动脉粥样硬化性疾病的病理过程, 具有促进血管内皮细胞损伤、参与血管壁脂质沉积、促进炎症发生发展并刺激平滑肌细胞衰老、迁移等作用。研究表明, 通过介导氧化三甲胺的代谢及相关信号通路的激活, 可以预防并治疗动脉粥样硬化性疾病。文章将围绕氧化三甲胺参与动脉粥样硬化的作用机制进行简要综述, 以期对动脉粥样硬化性疾病的防治提供新的研究思路。

[关键词] 氧化三甲胺; 动脉粥样硬化; 冠心病

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Research progress of trimethylamine N-oxide in atherosclerosis

WANG Yuhuan¹, WU Qiong¹, MA Xiaofeng², WANG Shenglan¹, YANG Hui¹

(1. Department of Basic Medicine, School of Medicine, Qinghai University, Xi'ning, Qinghai 810016; 2. Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Specialist Hospital, Xi'ning, Qinghai 810016, China)

[ABSTRACT] Intestinal bacteria produce metabolites such as trimethylamine N-oxide (TMAO), which have been found to impact the pathological process of coronary artery atherosclerotic disease through various signaling pathways. TMAO has been shown to induce vascular endothelial cell damage, contribute to lipid deposition in the vascular wall, promote inflammation, and stimulate smooth muscle cell aging and migration. Research suggests that modulation of TMAO metabolism and associated signaling pathways may offer potential therapeutic interventions for the prevention and treatment of atherosclerotic disease. This article will provide a brief overview of the TMAO mechanism in atherosclerosis, offering new research insights for the prevention and treatment of this disease.

[KEY WORDS] trimethylamine N-oxide; atherosclerosis; coronary heart disease

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是导致死亡的主要原因, 而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是造成 CVD 的一种常见动脉壁病理学改变, 占据了疾病谱的 50%^[1]。As 的病因极为复杂, 其病变进展缓慢, 常导致大中型动脉血管腔的狭窄和阻塞, 最终导致组织缺血, 甚至引起死亡^[1]。虽然吸烟、肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常等因素是 As 的主要独立危险因素, 但其确切病因仍未完全阐明。因此, 研究 As 的致病机制对预防和治疗 As 相关心血管疾病具有重要意义。

氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)主

要来源于红肉、鸡蛋和贝类等动物性食物。这些食物在肠内被分解为胆碱、左旋肉碱等三甲胺(trimethylamine, TMA)的前体, 然后通过肠道微生物群和各种酶代谢为 TMA^[2]。TMA 在肠道进入机体血液循环经过门静脉在肝脏由含黄素单氧化酶 3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)催化形成 TMAO, 最终由肾脏代谢排除体外^[3-4]。TMAO 作为肠道微生物代谢产物之一, 参与炎症反应、脂质代谢及血栓形成, 是影响心血管疾病发生、发展的关键因素之一。TMAO 可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/c-Jun 氨基末端激酶

[收稿日期] 2023-03-30

[修回日期] 2023-06-28

[基金项目] 国家自然科学基金(81860076); 青海大学 2020 年医学院中青年科研基金(2020-kyy-7)

[作者简介] 王昱欢, 硕士研究生, 研究方向为高原低氧疾病病理生理研究, E-mail: wang-yuhuan@foxmail.com。通信作者杨惠, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事高原低氧疾病病理生理研究, E-mail: yanghui_nm@126.com。

(C-Jun N-terminal kinase, JNK)、核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 等信号通路影响血管内皮细胞损伤、血管壁脂质沉积、炎症反应及平滑肌细胞衰老、迁移和增殖等病理过程^[2]。另外,大量研究显示,通过肠道菌群平衡及分子调控 TMAO 代谢可降低动脉粥样硬化性心血管疾病的患病风险。例如,产气乳杆菌 ZDY01、ZDY04 可降低肠道微生物的 TMAO 代谢从而缓解 As 病理变化^[5-6];减少红肉摄入可以降低肠道微生物中 TMA/TMAO 的产生,从而降低患 CVD 的风险^[7];并且,通过肠道菌群移植调节 TMA/TMAO 代谢可降低 As 患病风险等^[8]。因此,本文将对 TMAO 参与 As 的分子机制进行综述,以期后续 As 的诊疗提供基础参考资料。

1 TMAO 参与 As 调控的相关信号通路

1.1 NF- κ B 信号通路

TMAO 通过 NF- κ B 信号通路介导人主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cell, HAEC)和人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cell, HASMC)的炎症因子表达促进血管内皮细胞损伤和 As 相关的炎症反应^[9]。研究表明,注射 TMAO 的 LDLR 基因敲除小鼠(LDLR^{-/-})表现为细胞外信号相关激酶 1/2 (Thr-202/Tyr-204)、p65 NF- κ B (Ser536) 的功能残基磷酸化水平升高,环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、E 选择素 (E-selectin) 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达也显著升高,血管炎症基因表达升高^[9]。另一项研究结果显示,TMAO 可激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)/NF- κ B/血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 介导的单核细胞黏附,加速内皮功能障碍,促进 As 早期病理过程^[10]。并且,在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 等因子的协同作用下,小剂量 TMAO 即可显著提高人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cell, HCAEC)的 NF- κ B 信号通路激活,促进转铁蛋白 (transferrin, TF) 的表达,促使血管内凝血和血栓形成^[11]。以上研究结果表明,TMAO 通过 NF- κ B 信号通路介导 As 中血管内凝血和血栓形成等过程,未来可进一步深入探究其分子机制,为 As 相关凝血治疗提供分子研究基础。

1.2 MAPK 信号通路

TMAO 通过 MAPK 信号通路介导 HAEC 和 HASMC 的炎症因子表达和泡沫细胞形成,而泡沫细胞的形成和积累是导致 As 的重要原因之一^[9]。研究结果显示,在补充胆碱或注射 TMAO 的小鼠中 p38/MAPK (Thr-180/Tyr-182) 的磷酸化水平显著升高,并促使多种炎症因子的基因表达增加,加速血管内的炎症反应^[9]。另一项研究结果显示,在氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的诱导下,TMAO 水平影响 p38 MAPK 和 JNK1/2 的磷酸化,并伴有 CD36 的表达增加及泡沫细胞的大量形成^[12]。此外,TMAO 可通过上调 MAPK/细胞外信号调节激酶 5 (extracellular regulated protein kinases, ERK5) 通路,使 ox-LDL 通过特定的 CD36 依赖性血小板信号通路激活血小板,CD36 通过激活 MAPK/ERK5,增强 Caspase 介导的促凝血因子磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PSer) 暴露,从而在高脂血症环境中诱导促凝血表型^[13]。综合以上研究推测,通过饮食干预减少 TMAO 生成,并通过靶向药物缓解 p38 MAPK/JNK 和 MAPK/ERK5 信号通路激活,可以减少泡沫细胞生成并降低凝血风险,从而达到治疗 As 的作用。

1.3 SIRT3/SOD2/mtROS 通路

TMAO 通过 SIRT3/SOD2/mtROS 通路诱导 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活,NLRP3 炎症小体触发了 As 相关的炎症和免疫反应^[14]。研究表明,NLRP3 炎症小体的线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 依赖性激活可能是内皮功能障碍的重要启动机制;通过去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3) 可以调节线粒体蛋白乙酰化影响 mtROS 作用,因此,共同介导 NLRP3 与 SIRT3 的相关因子可以通过 mtROS 作用影响机体炎症和免疫相关过程^[14]。因此,TMAO 不仅通过诱导 mtROS 水平升高,使 SIRT3 直接结合超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 并对其脱乙酰化,导致 SOD2 活性降低,促进总活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和 mtROS 水平升高,促进 Caspase-1 活性增加;TMAO 还能促进 SIRT3 siRNA 增加 IL-1 β 、ICAM-1 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达,因此 SIRT3/SOD2 通路是内皮细胞中 TMAO 诱导 NLRP3 炎症小体激活的必需通路^[15]。由此可知,需进一步明确 TMAO 对 SIRT3/SOD2/mtROS 信号通路的分子调控作用,通过对 SIRT3/SOD2/

mtROS 通路的靶向介导作用可以缓解 As 相关炎症和免疫反应。

1.4 ROS/TXNIP/NLRP3 通路

如前所述,TMAO 可通过 SIRT3/SOD2/mtROS 通路影响 mtROS 作用影响机体炎症和免疫相关反应^[14-15]。此外,当大量的 TMAO 作用于 HAEC 时可直接导致大量 ROS 产生,抑制内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的 mRNA 和蛋白表达,下调一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生,导致 NO 与硫氧还蛋白 (thioredoxin, TRX) 结合的硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 分离并与 NLRP3 结合,NLRP3 炎症小体与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 和 pro-Caspase-1 组装,Caspase-1 的自切割和激活导致 pro-IL-1 β 加工成熟使其他促炎基因大量表达促进炎症^[16]。研究结果表明,经 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 处理,siRNA 介导的 TXNIP 或 NLRP3 抑制,可逆转 TMAO 导致的炎症反应^[16]。综合以上研究推测 ROS/TXNIP 可能是与 SIRT3/SOD2/mtROS 并行的激活 NLRP3 炎症小体的通路,可通过研究二者的共同作用靶点,发掘 As 预防与治疗的新靶向分子。

2 TMAO 促进 As 进展

2.1 促进血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞损伤是 As 发病的始动环节,也是促进 As 斑块和动脉粥样硬化性血栓的核心因素。通常情况下,As 患者血管内皮细胞的屏障功能受损、抗炎功能减弱、抗凝功能降低,血管舒张和收缩功能也会受到影响,TMAO 是内皮功能障碍的一个明确驱动因素^[17]。研究表明,当 TMAO 水平升高时,氧化应激标志物硝基酪氨酸随之升高,这可能是通过 eNOS 失活、SIRT1 的表达下调、NLRP3 炎症小体的激活、NF- κ B 和 MAPK 等途径造成氧化应激,促进内皮细胞中 ROS 的产生增加,从而促进 HAEC 功能障碍^[18]。此外,TMAO 还通过上调琥珀酸脱氢酶 B (succinate dehydrogenase, SDHB) 表达损害线粒体结构和功能,增加 ROS 生成,促进内皮细胞焦亡,致使 HAEC 的屏障功能受损^[19]。另外,TMAO 可直接刺激肝细胞释放外泌体 (exosome, Exo) 并被 HAEC 摄取,从而促进炎症标志物的表达和细胞凋亡,损害细胞迁移和抑制内皮依赖性血管舒张^[20]。当内皮屏障受损后,血管内发生脂质浸润和单核细胞募集,泡沫细胞形成,这都会致使炎症

反应持续激活^[21]。TMAO 不仅通过 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,增强内皮细胞和平滑肌细胞炎症基因的表达,降低脐静脉内皮细胞的自我修复能力,促进激活的白细胞与内皮细胞黏附,使血管内抗炎功能减弱^[10,13,22];TMAO 还可以促使血管内抗凝功能降低,这是因为在微血管内皮细胞和 HAEC 中均观察到 TMAO 剂量依赖性诱导 TF 和 VCAM-1 的表达,促进血栓形成^[23]。Querio 等^[24]的研究表明 TMAO 可诱导 ATP 介导的细胞内钙信号改变,从而影响 eNOS 和 NO 释放,同样提示 TMAO 可能损害内皮依赖性血管舒张机制 (图 1)。综上所述,TMAO 可以引起多种机制的内皮细胞损伤,因此需要进一步明确 TMAO 在 As 中引起内皮功能障碍的具体分子机制,从而预防 As。

2.2 参与血管壁脂质沉积

血管壁脂质沉积是 As 的主要病变特点,主要由血浆脂质水平增高所引起^[13,25-27]。而 TMAO 在机体脂质代谢中起关键调节作用,因为 TMAO 可以通过激活核受体法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和小异二聚体伴侣受体 (small heterodimer partner, SHP) 抑制 Cyp7a1 的表达从而抑制肝脏胆汁酸的合成,并抑制胆固醇逆向转运^[25-26]。同时 TMAO 的生成酶 FMO3 也可以抑制胆固醇逆向转运,例如在胆固醇喂养的小鼠中,敲除 FMO3 可诱导肝 X 受体刺激的巨噬细胞胆固醇逆向转运,从而改善胆固醇平衡预防 As^[27]。以上研究结果表明,抑制 TMAO 生成,减少脂质沉积是抗 As 的有效途径。对此一些研究者提出了抑制 TMAO 生成的策略,例如使用胆碱的结构类似物 3,3-二甲基-1-丁醇 (3,3-dimethyl-1-butanol, DMB) 抑制不同微生物 TMA 裂合酶非致死性地抑制 TMA 生成,从而预防 ApoE^{-/-} 小鼠 As 病变的发生^[28]。对此方案 Wang 等^[28-29]进一步发现 DMB 可以显著降低血浆 TMAO 浓度,从而进一步减缓血管壁的脂质沉积。Kuka 等^[30]提出了抑制 TMA 生成的另一思路,在 Wistar 大鼠中发现 γ BB 类似物米曲胺可以显著降低肠道微生物依赖的左旋肉碱所产生的 TMA/TMAO,减缓血管壁的脂质沉积。也有研究者^[31]提出,通过使用葫芦巴碱的化合物和 FXR 拮抗剂没药甾酮来抑制 TMAO 生成酶 FMO3 同样可以减缓血管壁的脂质沉积。但是,抑制 FMO3 表达会导致 TMA 大量蓄积,导致三甲氨基尿,从而出现类似“鱼腥味综合征”的症状,其安全性有待进一步研究^[32] (图 1)。基于以上研究推测,未来可针对 TMAO 生成途径中的酶活性进行药物调控,减缓血管壁的脂质沉积,但其治疗方式的

安全性是亟待解决的关键问题。

2.3 参与炎症反应

炎症反应一直贯穿着动脉粥样硬化性疾病的发生、发展,是促进 As 的重要机制之一^[33]。同时,炎症反应也是 As 斑块破裂引起急性临床事件的核心因素^[33-37]。然而,在 As 中的炎症反应属于非可控性炎症,这导致 As 的治疗相对复杂^[33]。研究表明,TMAO 可激活巨噬细胞上清道夫受体(scavenger receptor,SR)的表达,包括清道夫受体 A1(scavenger receptor A1,SR-A1)和血小板膜糖蛋白 4(platelet membrane glycoprotein 4,GP4;又称 CD36)的表达,从而刺激 ox-LDL 的摄取和泡沫细胞的形成^[34]。有研究报道指出 CD36/MAPK/JNK 通路可能在 TMAO 诱导的泡沫细胞形成中发挥关键作用^[12,35]。TMAO 还可以诱导热休克蛋白(heat shock protein,HSP)的表达或使其构象发生改变,从而触发巨噬细胞的细胞免疫反应,诱导脂质超载的巨噬细胞转变为泡沫细胞^[35-37]。其中 HSP 是 As 斑块和血液循环中发现的一种参与多种免疫细胞活化的自身抗原,它可以促进树突状细胞成熟和树突状细胞与内皮细胞的黏附、参与多种 T 细胞的激活以及参与干扰素 γ (interferon- γ ,IFN- γ)、IL-2 等多种促炎因子的释放,但目前还没有研究证明 TMAO 是否直接参与 HSP 活化免疫细胞过程^[36]。另外,TMAO 可显著诱导 NLRP3 炎症小体活化,激活的 NLRP3 炎症小体将 pro-Caspase-1 转化为活化的 Caspase-1,促进 IL-18 和 IL-1 β 的成熟和分泌,触发炎症和免疫反应^[38](图 1)。综上所述,针对 TMAO 激活的免疫分子和相关信号通路作进一步的动脉粥样硬化性疾病机制研究,比如利用滨蒿内酯(scoparone)广泛地抑制 J774A 小鼠中 NLRP3 炎症小体的激活,以降低炎症标志物的表达,可能治疗与牙周病相关的 As 具有积极意义^[39-40]。

2.4 参与平滑肌细胞衰老、迁移和增殖

在 As 早期,平滑肌细胞迁移和增殖一方面为 As 斑块形成提供稳定的纤维帽,另一方面为斑块的体积增大提供凸向腔体的占位优势^[41-47]。然而,HASMC 也可摄取 ox-LDL 形成泡沫细胞促使 As 斑块脂质沉积,成熟斑块期时大量炎症因子和高浓度的 ox-LDL 又可诱导 HASMC 凋亡,从而使斑块趋向不稳定^[43-45]。实验研究表明,在血管紧张素 II 和 TMAO 共同孵育的 HASMC 中 TMAO 以浓度依赖性的方式促进血管紧张素 II 诱导的 MMP-2、MMP-9、p16 和 p21 表达,即 TMAO 促进了血管紧张素 II 诱导的 HASMC 衰老和 ROS 积累,但单独的 TMAO 处

理并没有明显影响 HASMC 的衰老^[41-42]。衰老的 HASMC 增殖能力降低,更容易发生凋亡和促炎表型的发展^[43]。此外,TMAO 还可以通过精氨酸甲基化转移酶 5(protein arginine methyltransferase 5,PRMT5)介导的 NF- κ B p65 的二甲基化诱导 HASMC 炎症反应,导致巨噬细胞黏附增加和泡沫细胞形成^[44](图 1)。另外,TMAO 还能通过激活 NLRP3 和 NF- κ B 信号通路促进 HASMC 的成骨分化和钙化从而影响其功能^[45],但 TMAO 不能单独通过 NF- κ B 信号通路直接影响其增殖与迁移^[46]。此外,内质网应激也可能参与了 TMAO 诱导的 HASMC 炎症反应过程^[47]。综上所述,除了通过 NF- κ B 信号通路影响 HASMC 的炎症反应,TMAO 还通过其他途径促使 HASMC 衰老,并影响其功能。

2.5 损害新生血管形成

As 进展过程中,斑块体积不断增大,导致血管壁逐渐增厚,由此带来的营养不足和缺氧,诱导了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)等表达增加。这些因子会促使新生血管向缺血组织扩展,形成侧支循环^[48-52]。内皮细胞和内皮祖细胞是参与血管生成的主要细胞类型,且都容易受到 TMAO 的损害^[48]。实验证明,血浆 TMAO 水平与循环内皮祖细胞数量呈负相关,TMAO 会通过氧化应激和炎症加速内皮细胞衰老和血管衰老^[49]。此外,TMAO 增多会增加内皮细胞中的 ROS 和炎症因子,同时减少 NO 的生成,NO 是血管功能和血管生成中非常重要的信号,这可能与 TMAO 诱导新生血管损伤的机制相关^[47]。此外,HIF-1 α 通过调节 VEGF、Angpt1、Slit2 等各种血管生成相关基因促进血管生成,高胆碱饮食可以抑制这些血管生成相关因子的 mRNA 表达,推测 TMAO 可能通过下调 HIF-1 α 水平来抑制心肌新生血管的形成^[50-51]。另一项实验结果表明,TMAO 可以激活肝细胞分泌 TMAO-Exo,当血管内皮细胞摄取 Exo 后,通过 Exo 中的 miR-302d-3p、miR-302b-3p 和 miR-302a-3p 到受体细胞来降低 C-X-C 基序趋化因子受体 4(C-X-C motif chemokine receptor 4,CXCR4)的表达,减少细胞迁移和小管形成,并损害体内血管生成^[52]。此外,新生血管的生成还与斑块的稳定性相关,由于新生血管的基底膜较薄容易发生破裂,TMAO 升高可能引起斑块内出血并加速斑块的不稳定性^[53-54]。因此,TMAO 在下调 HIF-1 α 水平、影响血管生成方面还有很多不确定的作用因素,如影响斑块稳定性等问题还需要进一步探讨。

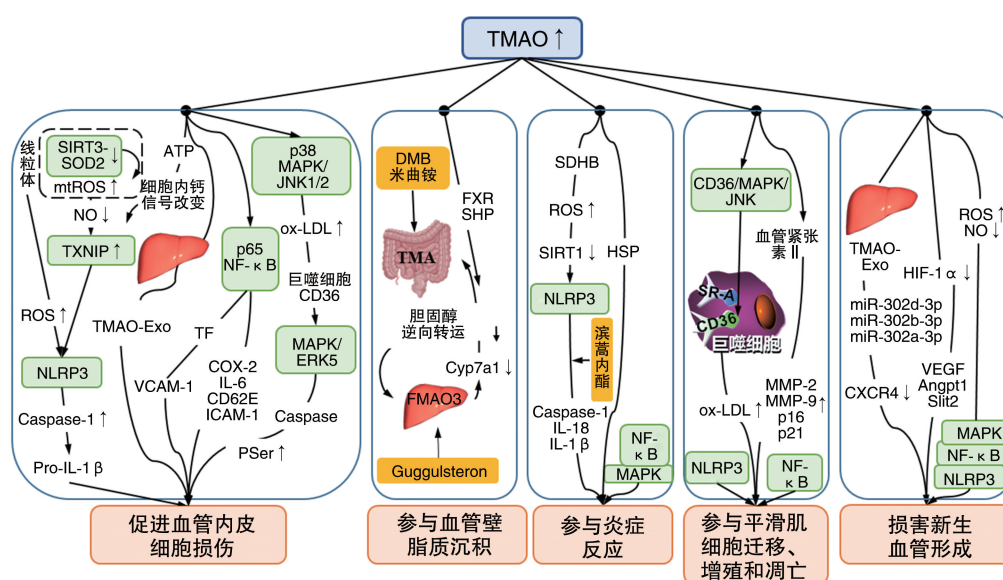


图 1. TMAO 促进 As 进展

Figure 1. TMAO promotes the disease process of As

3 通过调控肠道菌群干预 As 治疗

3.1 通过生活方式及饮食干预治疗

饮食和生活方式方面的干预被认为是预防和治疗 As 的一种有效方法^[55-58]。多项研究表明,改变饮食可以改变肠道微生物的组成,从而降低 TMA 和 TMAO 的产生,有效减缓 As 的进展和冠心病的风险^[55-56]。减少食物中 TMAO 前体(如肉碱和胆碱)的摄入,可降低血浆 TMAO 水平。一项研究表明,长期食用红肉会增加肠道微生物中肉碱产生的 TMA/TMAO,减少 TMAO 的排泄,从而增加 CVD 的风险;而从富含红肉饮食转变为富含白肉或非肉类蛋白质的饮食可促使 TMAO 水平在几周内显著降低^[57-58]。此外,通过低热量饮食、高纤维摄入量 and 运动等生活方式干预可以降低体内 TMAO 水平,从而达到治疗 As 的目的^[59]。预防和治疗 As 的难点之一是找到可执行的方案,因此合理的饮食和生活方式的调整可能成为未来预防和治疗 As 的重要途径,目前在寻找科学可行的防治方案时需要更多的基础研究论证。

3.2 通过肠道菌群干预治疗

肠道菌群干预被认为是预防和治疗 As 的有效方法。研究表明,给予产气乳杆菌 ZDY01 和 ZDY04 治疗的胆碱喂养小鼠,可以改变小鼠的肠道微生物组成,显著降低血清 TMAO 水平,不表现 As 相关的病理变化^[5-6]。相反,小鼠在高胆碱饮食后接受来自 As 倾向小鼠的盲肠微生物悬液则产生了更严重

的 As 病理变化^[8]。另一项研究结果显示,As 患者接受了天然益生菌(口服 2×10^8 CFU)治疗后,血管静息内径增大、舒张功能改善且动脉弹性改善,IL-6 表达水平降低,IL-10 表达水平增高,表明口服益生菌可以改善 As 患者动脉弹性和功能,改善炎症和免疫状态^[60]。此外,针对肠道菌群的抗生素治疗结果显示,在抗生素治疗期(4 周)之后,As 患者的白细胞计数、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血小板源生长因子 BB(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB)、VEGF 等指标均表现出明显的下降,抗生素治疗可以显著降低 As 患者的炎症程度,并对肠道微生物群落的多样性和组成产生影响^[61]。以上实验结果表明,益生菌或抗生素治疗可以调节 As 相关的病理变化,但仍需进行更详细地研究来探索其潜在机制和长期效果。因此,对于 As 的预防和治疗,通过肠道菌群的调整显得极为重要,并有望成为未来预防和治疗 As 的重要途径。

4 展望

综上所述,TMAO 在 As 的发生、发展中扮演着重要角色。因此,需要对 TMAO 参与的分子代谢、信号通路转导等基础致病机制进行深入研究,以加深对 As 发生和发展机制的认识,寻找新的调控靶点 and 治疗方法,如通过靶向分子药物改善 TMAO 代

谢、减轻血管内炎症反应和脂质沉积、恢复血管内皮屏障功能等。此外,在临床应用方面,可以发展更加精准、个体化的防治策略,从而实现更高效的As治疗目的。具体来说,根据不同人群的生理、病理情况和代谢特征,针对性地制定饮食、运动等策略,达到更精准、高效的防治目的。可以预见的是,未来As治疗和防治将演变为更加精准、个性化和多样化的过程,基础性的分子机制研究将不断推动As治疗水平的发展和提高。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36, 40.
Chinese Cardiovascular Health and Disease Report Writing Group. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. Cardio-Cerebrovasc Dis Prev Treat, 2022, 22(4): 20-36, 40.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] BENSON T W, CONRAD K A, LI X S, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide contributes to abdominal aortic aneurysm through inflammatory and apoptotic mechanisms[J]. Circulation, 2023, 147(14): 1079-1096.
- [5] QIU L, TAO X Y, XIONG H, et al. Lactobacillus plantarum ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice[J]. Food Funct, 2018, 9(8): 4299-4309.
- [6] QIU L, YANG D, TAO X Y, et al. Enterobacter aerogenes ZDY01 attenuates choline-induced trimethylamine N-oxide levels by remodeling gut microbiota in mice[J]. J Microbiol Biotechnol, 2017, 27(8): 1491-1499.
- [7] ZHU B T, REN H, XIE F, et al. Trimethylamine N-oxide generated by the gut microbiota: potential atherosclerosis treatment strategies[J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(35): 2914-2919.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] CHENG X Y, QIU X H, LIU Y K, 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.
- [12] 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.
- [13] YANG M A, Kholmukhamedov A, SCHULTE M L, et al. Platelet CD36 signaling through ERK5 promotes Caspase-dependent procoagulant activity and fibrin deposition *in vivo*[J]. Blood Adv, 2018, 2(21): 2848-2861.
- [14] 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.
- [15] 乔尧宁, 陈虹印, 张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 312-321.
QIAO G N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(4): 312-321.
- [16] 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.
- [17] 王玉香, 燕 燕, 李永芳, 等. 沉默 MAP4K4 通过调控 PPAR γ /ABCA1 通路缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(1): 54-59.
WANG Y X, YAN Y, LI Y F, et al. Silencing of MAP4K4 alleviated ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury via regulating PPAR γ /ABCA1 signaling[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(1): 54-59.
- [18] BRUNT V E, GIOSCIA-RYAN R A, CASSO A G, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in mice and healthy humans[J]. Hypertension, 2020, 76(1): 101-112.
- [19] WU P, CHEN J N, CHEN J J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes ApoE $^{-/-}$ mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10): 6582-6591.
- [20] LIU X, SHAO Y J, TU J Z H, et al. Trimethylamine-N-oxide-stimulated hepatocyte-derived exosomes promote inflammation and endothelial dysfunction through nuclear

- factor-kappa B signaling[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1670.
- [21] OU Z J, CHEN J, DAI W P, et al. 25-Hydroxycholesterol impairs endothelial function and vasodilation by uncoupling and inhibiting endothelial nitric oxide synthase[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(4): E781-E790.
- [22] 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- κ B[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002767.
- [23] WITKOWSKI M, WITKOWSKI M, FRIEBEL J, et al. Vascular endothelial tissue factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(10): 2367-2384.
- [24] QUERIO G, ANTONIOTTI S, GEDDO F, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) impairs purinergic induced intracellular calcium increase and nitric oxide release in endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3982.
- [25] YU X H, ZHANG D W, ZHENG X L, et al. Cholesterol transport system: an integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis[J]. *Prog Lipid Res*, 2019, 73: 65-91.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] WANG Z N, ROBERTS A B, BUFFA J A, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [29] 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.
- [30] KUKA J, LIEPINSH E, MAKRECKA-KUKA M, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation[J]. *Life Sci*, 2014, 117(2): 84-92.
- [31] 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.
- [32] TREACY E P, AKERMAN B R, CHOW L M, et al. Mutations of the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) cause trimethylaminuria, a defect in detoxication[J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(5): 839-845.
- [33] YANG S J, LI X Y, YANG F, et al. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1360.
- [34] 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.
- [35] MOHAMMADI A, VAHABZADEH Z, JAMALZADEH S, et al. Trimethylamine-N-oxide, as a risk factor for atherosclerosis, induces stress in J774A.1 murine macrophages[J]. *Adv Med Sci*, 2018, 63(1): 57-63.
- [36] KRISHNAN-SIVADOSS I, MIJARES-ROJAS I A, VILLARREAL-LEAL R A, et al. Heat shock protein 60 and cardiovascular diseases: an intricate love-hate story[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 29-71.
- [37] WICK G, JAKIC B, BUSZKO M, et al. The role of heat shock proteins in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(9): 516-529.
- [38] 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.
- [39] FENG W D, WANG Y, LUO T, et al. Scoparone suppresses mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome activation in inflammatory diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(6): 1238-1251.
- [40] REKHI U R, CATUNDA R Q, ALEXIOU M, et al. Impact of a CD36 inhibitor on porphyromonas gingivalis mediated atherosclerosis[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 126: 105129.
- [41] HU J X, XU J M, SHEN S, et al. Trimethylamine N-oxide promotes abdominal aortic aneurysm formation by aggravating aortic smooth muscle cell senescence in mice[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(5): 1064-1074.
- [42] SAAOUD F, LIU L, XU K M, et al. Aorta- and liver-generated TMAO enhances trained immunity for increased inflammation via ER stress/mitochondrial ROS/glycolysis pathways[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(1): e158183.
- [43] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12): 727-744.
- [44] LIU H, JIA K P, REN Z N, et al. PRMT5 critically mediates TMAO-induced inflammatory response in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 299.
- [45] ZHANG X L, LI Y N, YANG P Z, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation

- of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765.
- [46] JAWORSKA K, KONOP M, HUTSCH T, et al. Trimethylamine but not trimethylamine oxide increases with age in rat plasma and affects smooth muscle cells viability[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(7): 1276-1283.
- [47] CHEN C Y, LEU H B, WANG S C, et al. Inhibition of trimethylamine N-oxide attenuates neointimal formation through reduction of inflammasome and oxidative stress in a mouse model of carotid artery ligation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(1/3): 215-233.
- [48] CHOU R H, CHEN C Y, CHEN I C, et al. Trimethylamine N-oxide, circulating endothelial progenitor cells, and endothelial function in patients with stable angina[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4249.
- [49] KE Y L, LI D, ZHAO M M, et al. Gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116: 88-100.
- [50] XIE F F, ZHEN X, LIU Z L, et al. Dietary choline, via gut microbe-generated trimethylamine-N-oxide, aggravates chronic kidney disease-induced cardiac dysfunction by inhibiting hypoxia-induced factor 1 α [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 996166.
- [51] BABA O, HUANG L H, ELVINGTON A, et al. CXCR4-binding positron emission tomography tracers link monocyte recruitment and endothelial injury in murine atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): 822-836.
- [52] LIU X, SHAO Y J, TU J Z H, et al. TMAO-activated hepatocyte-derived exosomes impair angiogenesis via repressing CXCR4[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 804049.
- [53] GUO M Y, CAI Y, HE C L, et al. Coupled modeling of lipid deposition, inflammatory response and intraplaque angiogenesis in atherosclerotic plaque[J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(2): 439-452.
- [54] KOAY Y C, CHEN Y C, WALI J A, et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide can be increased with 'healthy' and 'unhealthy' diets and do not correlate with the extent of atherosclerosis but with plaque instability[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(2): 435-449.
- [55] PARK J E, MILLER M, RHYNE J, et al. Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(5): 513-517.
- [56] SPENCE J D. Cardiovascular effects of TMAO and other toxic metabolites of the intestinal microbiome[J]. *J Intern Med*, 2023, 293(1): 2-3.
- [57] MEI Z D, CHEN G C, WANG Z, et al. Dietary factors, gut microbiota, and serum trimethylamine-N-oxide associated with cardiovascular disease in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113(6): 1503-1514.
- [58] WANG Z N, BERGERON N, LEVISON B S, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(7): 583-594.
- [59] KRISHNAN S, O'CONNOR L E, WANG Y, et al. Adopting a mediterranean-style eating pattern with low, but not moderate, unprocessed, lean red meat intake reduces fasting serum trimethylamine N-oxide (TMAO) in adults who are overweight or obese[J]. *Br J Nutr*, 2021, 128(9): 1-21.
- [60] KOŁODZIEJ M, SZAJEWSKA H. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized clinical trial[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(6): 699-704.
- [61] DU Y, LI X, SU C, et al. The human gut microbiome: a new and exciting avenue in cardiovascular drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14(10): 1037-1052.
- (此文编辑 许雪梅)