

本文引用: 高超奇, 孙显东. TMAO 促进血管重构的机制与干预策略进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(11): 1004-1012. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.11.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-11-1004-09

TMAO 促进血管重构的机制与干预策略进展

高超奇^{1,2}, 孙显东^{1,2}

1. 内蒙古医科大学赤峰临床医学院, 2. 赤峰市医院心内科, 内蒙古自治区赤峰市 024000

[摘要] 三甲胺 N-氧化物(TMAO)是一种小分子有机化合物。近十年的临床研究表明,其血液水平的升高与心血管疾病(CVD)的发生风险呈正相关。血管重构(VR)是 CVD 发展过程中的重要病理生理改变,广泛参与高血压和动脉粥样硬化等疾病的发生与发展。现有研究表明,TMAO 可通过促进炎症反应、增强氧化应激及诱导血管内皮功能障碍等多种机制参与调控 VR 的过程。目前针对 TMAO 的干预策略主要集中在微生物调节上。本文综述了 TMAO 的来源与代谢途径,总结了其在 VR 中的潜在致病机制,深入探讨了 TMAO 在 VR 中的作用及其作为治疗靶点的潜在应用价值,以期对相关医学研究提供理论参考。

[关键词] 三甲胺 N-氧化物; 血管重构; 心血管疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in the mechanisms of TMAO-induced vascular remodeling and intervention strategies

GAO Chaoqi^{1,2}, SUN Xiandong^{1,2}

1. Chifeng Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, 2. Department of Cardiology, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng, Inner Mongolia 024000, China

[ABSTRACT] Trimethylamine N-oxide (TMAO) is a small-molecule organic compound. Clinical studies over the past decade have shown that elevated blood levels of TMAO are positively correlated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). Vascular remodeling (VR) is a critical pathophysiological process in the progression of CVD and is widely involved in the onset and development of conditions such as hypertension and atherosclerosis. Current research indicates that TMAO participates in regulating the process of VR through various mechanisms, including promoting inflammatory responses, enhancing oxidative stress, and inducing vascular endothelial dysfunction. Present interventional strategies targeting TMAO primarily focus on microbial modulation. This review summarizes the sources and metabolic pathways of TMAO, outlines its potential pathogenic mechanisms in VR, and explores the role of TMAO in VR as well as its potential value as a therapeutic target, aiming to provide a theoretical reference for related medical research.

[KEY WORDS] trimethylamine N-oxide; vascular remodeling; cardiovascular diseases

血管重构(vascular remodeling, VR)指在生理或病理条件下,血管在结构和功能上发生的一系列适应性或病理性改变,常见于机体修复或疾病发展过程中。VR 的发生是多种因素共同作用的结果,主要包括血流动力学变化、炎症反应和氧化应激等。它不仅表现为血管壁厚度和管腔大小的改变,还包括血管内皮细胞和血管平滑肌细胞(vascular smooth

muscle cell, VSMC)的增殖与迁移,以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的异常沉积等。VR 是多种心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)及其他系统性疾病共同的病理基础,尤其与高血压、冠心病、动脉粥样硬化和脑卒中等密切相关^[1]。例如,在动脉粥样硬化患者中,VR 促进了动脉壁硬化与斑块形成,进而加重血管管腔狭窄,增加血栓形成

[收稿日期] 2025-04-22

[修回日期] 2025-05-19

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08062);公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0303);内蒙古医科大学联合项目(YKD2023LH009)

[作者简介] 高超奇,硕士研究生,住院医师,研究方向为心血管疾病,E-mail:1361911514@qq.com。通信作者孙显东,硕士,主任医师,研究方向为心血管疾病,E-mail:sunxiandong@vip.sina.com。

的风险。因此,深入探究 VR 的形成机制及其在疾病中的作用,对 CVD 的预防与治疗具有重要意义。

1 TMAO 的临床意义

三甲胺 N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 是一种肠源性小分子代谢产物,通常来源于富含胆碱和磷脂的食物,如红肉、蛋黄和鱼类。这些营养物质经肠道菌群代谢生成三甲胺 (trimethylamine, TMA), TMA 在肝脏中被进一步氧化为 TMAO^[2]。血浆 TMAO 水平在不同病理生理状态下存在显著差异。作为一种蛋白质稳定剂, TMAO 能够促进非结构蛋白的正确折叠,减轻尿素、盐分和静水压力对蛋白质结构的破坏,并修复错误折叠的蛋白,抑制有害高阶蛋白质寡聚物的形成,从而恢复突变或病变蛋白的正常功能^[3-4]。TMAO 在神经系统中的作用也不容忽视,它能够通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路,加剧海马损伤,进而促进痴呆的发生^[5]。此外, TMAO 与肾脏炎症、纤维化及慢性肾脏病的发生密切相关。它能够增强肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 介导的肾纤维化进程,并刺激肾成纤维细胞释放炎症因子。作为一种尿毒症毒素, TMAO 还可通过下调 megalin 的表达和抑制白蛋白的摄取,参与慢性肾脏病的进展^[6-8]。一项包含 222 例样本的临床研究显示, TMAO 可能通过增加内脏脂肪含量来预测 CVD 风险^[9]。研究证实,血浆 TMAO 水平与 CVD 的发生率和死亡率呈正相关,因此 TMAO 被视为评估 CVD 发生风险及长期预后的潜在生物标志物^[10]。一项利用小鼠颈动脉部分结扎诱导急性紊乱性血流模型的动脉粥样硬化研究表明,使用可降低 TMAO 浓度的 3,3-二甲基-1-丁醇干预后,小鼠颈动脉的 VR 显著减轻,这一结果为 TMAO 在 VR 发生与发展中的作用提供了实验依据^[11]。目前,关于 TMAO 参与 VR 的机制研究主要集中在以下几个方面:首先, TMAO 通过影响胆固醇代谢、加速低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 氧化以及增强单核细胞与内皮细胞黏附,促进动脉粥样硬化斑块的形成;其次, TMAO 通过激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等炎症信号通路,上调 TNF- α 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子的表达,加剧炎症反应并损害内皮细胞功能,最终导致血管舒缩功能紊乱;此外, TMAO 通

过抑制内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的活性,减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生成,并增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,进而加剧氧化应激,进一步损害内皮细胞并诱发其功能障碍;最后, TMAO 通过激活 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homologous gene family member A, RhoA)/Rho 激酶 (Rho kinase, ROCK) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路,促进 VSMC 增殖与迁移,进而促进以血管壁增厚和刚度增加为特征的 VR。

2 TMAO 促进 VR 的分子机制

研究发现,血浆 TMAO 水平升高在炎症反应的发生与发展中扮演着重要角色。其通过多种机制促进促炎因子释放、激活单核细胞和巨噬细胞,并引起内皮细胞损伤^[12]。倪雅丽等^[13]通过对 C57BKs 小鼠进行不同药物灌胃处理,证实 TMAO 可通过激活 NF- κ B 信号通路加剧炎症反应。Saaoud 等^[14]研究发现, TMAO 刺激人冠状动脉内皮细胞后,可显著增强其蛋白质分泌能力,并通过上调编码序列转录水平加剧血管炎症进程。郑平等^[15]证实, TMAO 能够与肾素-血管紧张素-醛固酮系统协同作用,共同诱导炎症反应。此外, TMAO 还通过多条信号通路发挥其促炎作用,包括经去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3)/超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2)/线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)、ROS/硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 信号通路以及肥胖相关基因 (fat mass and obesity-associated protein, FTO)/胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2, IGF2BP2) 信号通路激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3);通过细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN/CD147)/基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 信号通路诱导巨噬细胞向促炎 M1 型极化;并通过 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, Nox4)/蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)/血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhe-

sion molecule-1, VCAM-1) 信号通路进一步激活炎症反应^[15-19]。另有研究表明, TMAO 激活肝细胞所释放的外泌体能够显著诱导炎症反应并导致内皮细胞功能障碍^[20]。然而, 其具体机制尚不明确, 可能是外泌体作为细胞分泌产物诱导大量炎症因子释放, 进而损伤内皮细胞; 也可能是外泌体通过激活特定炎症信号通路加剧炎症反应; 抑或是直接损伤内皮细胞。因此, 其分子机制仍需进一步深入探索。在炎症反应与 VR 之间, 存在多种生物学机制和信号通路的交互作用。首先, 炎症反应中活化的免疫细胞释放多种炎症因子, 包括细胞因子 (如 TNF- α 和 IL-6)、趋化因子和生长因子。这些炎症因子不仅可直接刺激 VSMC 增殖与迁移, 从而促进 VR 发生, 还可通过诱导 VSMC 的表型转换, 促进 ECM 过度沉积, 进而引起血管管腔狭窄和血流动力学改变, 进一步推动 VR 的发生。此外, 炎症反应还可激活血管内皮细胞, 导致细胞间隙扩大和血管通透性增加, 促进白细胞外渗, 并诱导血管内膜增生, 从而在 VR 的发生和发展中发挥重要作用。

2.1 诱导内皮细胞损伤

内皮损伤是 VR 过程中的一个关键因素, 它会启动一系列生理与病理反应, 最终导致血管壁结构与功能的改变。内皮细胞位于血管壁最内层, 正常情况下负责维持血管完整性、调节血管通透性及控制局部血流。当内皮受损时, 血管会通过重构修复受损部位。然而, 若该过程失控或持续存在, 则可能导致血管异常增生、硬化或狭窄。研究表明, TMAO 通过多种机制参与诱导内皮细胞损伤, 具体包括: 通过上调 Beclin1 降低自噬通量, 从而导致内皮细胞功能障碍; 通过诱导溶血磷脂酰乙醇胺酰基转移酶 (lysophosphatidylethanolamine acyltransferase, LPEAT) 表达, 触发内皮细胞过度有丝分裂, 进而促进内皮细胞焦亡; 通过增强巨噬细胞对 LDL 的摄取, 促进泡沫细胞形成, 诱导内皮细胞损伤; 通过抑制 eNOS 活性, 减少 NO 生成, 损害血管舒张功能, 并增加 ROS 产生, 加剧氧化应激, 进一步导致血管内皮功能障碍; 还通过增强血小板在内皮细胞损伤后的聚集与活化, 释放血小板衍生生长因子、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等因子, 促进 VSMC 增殖与迁移, 从而参与调控 VR 的进程^[21-25]。尽管现有研究已证实 TMAO 能够诱导内皮细胞损伤, 但其具体机制尚未完全阐明。例如, 作为细胞能量代谢的核心细胞器, 线粒体是否因 TMAO 作用而导致功能受损, 进而削弱内皮细胞的能量供应并增强其对氧化应激的敏感性? 此外,

TMAO 是否通过改变细胞内代谢途径 (如增强糖酵解和削弱氧化磷酸化) 干扰内皮细胞的能量平衡, 最终导致内皮功能障碍? 通过上述分析可见, TMAO 通过加剧炎症反应损伤内皮细胞, 而免疫系统的激活在炎症反应中起着关键作用, 且免疫细胞的活化与代谢途径密切相关, TMAO 能否通过影响免疫细胞的能量代谢进一步增强其炎症反应, 从而加剧内皮细胞损伤? TMAO 诱导内皮细胞损伤的机制, 可能不仅限于单一代谢或免疫途径, 而更可能源于两者的交互作用。一方面, 能量代谢异常可能增强内皮细胞对免疫反应的易感性, 而免疫反应的激活又可能进一步破坏细胞的能量代谢平衡。此外, 血脂异常对内皮细胞有损伤作用, 而 TMAO 参与胆固醇代谢调控并促进血脂沉积, 其是否通过诱导血脂异常沉积加重内皮细胞损伤尚待明确。未来的研究有望进一步揭示 TMAO 在内皮细胞损伤中的具体作用。

2.2 促进 VSMC 增殖和迁移及表型转换

VSMC 是构成血管中膜的主要细胞成分, 也是机体重要的分泌和代谢单位之一。VSMC 通过其增殖、迁移以及 ECM 的合成, 参与包括 VR 在内的多种血管疾病的病理生理过程。一方面, 在生长因子和细胞因子刺激下, VSMC 大量进入细胞周期并迅速增殖, 导致血管壁增厚; 同时, VSMC 从血管中膜向内膜迁移, 形成新生内膜, 并激活 MMP 降解 ECM, 这是血管狭窄与硬化的关键环节^[26]。另一方面, 在多种因素诱导下, VSMC 从收缩型向合成型转换, 合成型 VSMC 具有更强的增殖、迁移和分泌能力, 能够大量合成 ECM 并释放炎症因子, 从而促进血管壁的重构^[27]。研究发现, TMAO 可通过多种机制调控 VSMC 的增殖与迁移。例如, TMAO 可激活 PI3K/Akt/mTOR 等参与细胞周期调控和生存的信号通路, 上调细胞周期蛋白 D1 及细胞周期蛋白依赖性激酶 4 等细胞周期相关蛋白的表达, 从而促进 VSMC 增殖。此外, TMAO 还能通过调节肌动蛋白和微管蛋白等细胞骨架相关蛋白的表达, 诱导炎症因子和趋化因子的分泌, 促进 VSMC 向损伤部位的迁移^[28]。TMAO 还能够通过激活 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4)/真核翻译延伸因子 1 α 2 (eukaryotic translation elongation factor 1 α 2, EEF1A2) 信号通路和环状 RNA CTD 磷酸酶 1 (circular RNA CTD phosphatase 1, circCTDP1)/6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3) 信号通路, 介导 VSMC 焦亡, 并抑制受体酪氨酸激酶 (receptor

tyrosine kinase, RTK) 等机制, 诱导 VSMC 由收缩型向合成型转换^[29-31]。现有研究表明, TMAO 可通过调控 VSMC 功能参与 VR 的发生发展。然而, 目前以 TMAO 为靶点干预 VSMC 异常增殖、迁移及表型转换的研究仍较为有限。未来的研究可在这一领域深入探索, 为开发新的临床治疗策略提供理论依据。

2.3 促纤维化

纤维化是指在持续损伤或刺激的作用下, ECM (尤其是胶原蛋白) 过度沉积, 导致纤维结缔组织异常增生的病理过程。在生理状态下, 血管损伤可通过适度的组织纤维化修复其结构和功能, 然而, 当纤维化过程失调时, 大量纤维蛋白异常沉积会导致血管壁增厚及弹性降低, 损伤血管的舒缩功能, 从而促进 VR 的发生。研究表明, TMAO 可通过多种机制促进纤维化进程。一方面, TMAO 通过激活 NLRP3 和 Caspase-1 等信号通路, 诱导成纤维细胞等多种细胞分泌 TGF- β , 进而激活 TGF- β /Smad 信号通路, 促进胶原蛋白和纤维连接蛋白等 ECM 成分的合成; 同时, TMAO 还可通过 Akt/mTOR/蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 信号通路进一步促进胶原蛋白的生成^[6,32]。另一方面, TMAO 通过调节 ECM 的降解和沉积平衡来促进纤维化, TMAO 不仅能抑制 MMP (如 MMP-2 和 MMP-9) 的表达和活性, 从而减少 ECM 的降解, 还能上调组织金属蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 和 TIMP-2 的表达, 进一步抑制 MMP 的活性, 最终引起 ECM 的过度沉积^[33]。此外, TMAO 还可诱导受损细胞释放富含 TGF- β 1、miR-21 和胶原片段的外泌体, 这些外泌体可被周围成纤维细胞摄取, 进而激活其纤维化表型, 推动纤维化的发生和发展^[34]。目前关于 TMAO 促纤维化的机制研究主要集中在 ECM 和胶原蛋白方面。然而, 研究表明 Mas 受体具有抗纤维化作用, 但其是否参与 TMAO 诱导的纤维化过程尚未明确。Mas 受体主要表达于血管外膜成纤维细胞, 而血管外膜作为血管病变的起始关键部位, 在 VR 中扮演着关键角色。TMAO 是否能够通过下调 Mas 受体功能, 促进成纤维细胞的增殖与迁移, 进而加重 VR, 仍需进一步探索。这些问题将成为未来研究的重点方向。

2.4 调控表观遗传

表观遗传学主要研究不改变 DNA 序列而调控基因表达的机制, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和

非编码 RNA 等^[35]。研究表明, TMAO 能够通过表观遗传途径影响血管内皮细胞和 VSMC 等血管细胞的基因表达, 进而发挥促炎、促纤维化及促进 VSMC 增殖与迁移的作用, 最终导致 VR^[36]。TMAO 通过调节 miR-17/92 簇的表达加重炎症反应, 并通过上调人主动脉内皮细胞中 miR-221 等 190 个基因的表达, 促进内皮功能紊乱^[14,37-38]。表观遗传调控主要包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰。DNA 甲基化是指在 CpG 岛的胞嘧啶残基上引入甲基, 从而调控基因表达。TMAO 可降低促炎因子 (如 IL-6 和 TNF- α) 启动子区域的甲基化水平, 使其表达上调, 加剧血管炎症; 同时, 也可增加抗纤维化基因 (如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ) 启动子区域的甲基化水平, 抑制其表达, 从而促进纤维化进程^[39-40]。组蛋白修饰 (如乙酰化和甲基化) 是指通过改变染色质结构来调控基因转录的过程。TMAO 通过抑制组蛋白去乙酰化酶的活性, 提高组蛋白乙酰化水平, 促进促炎基因的转录; 同时, 还可通过组蛋白乙酰化激活 TGF- β 和胶原基因等纤维化相关基因的表达, 诱导纤维化的发生和发展^[41]。此外, TMAO 可能通过增加抑制性标记 H3K27me3 水平抑制抗纤维化基因表达, 或通过降低激活性标记 H3K4me3 水平抑制内皮保护基因表达^[42]。TMAO 通过调控与 VR 相关的微 RNA (microRNA, miRNA) 表达, 间接影响信使 RNA 的降解和翻译过程, 进而促进 VR 的发生。例如, TMAO 通过上调 miR-21 的表达, 激活 Akt/PI3K 信号通路, 进而促进 VSMC 的增殖和迁移, 并且这种调节影响了它们的靶基因^[43]。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是两类重要的非编码 RNA, 在基因表达调控及细胞的增殖、迁移和凋亡等生物学过程中扮演着重要角色。近年研究表明, 这两类 RNA 在 TMAO 介导的 VR 过程中亦发挥着重要作用。例如, TMAO 通过上调 lncRNA-NEAT1 表达, 抑制 MAPK 信号通路, 促进内皮细胞增殖^[44]。circRNA 最主要的作用机制是作为分子海绵, 通过其 miRNA 应答元件竞争性结合 miRNA, 从而解除 miRNA 对靶信使 RNA 的抑制作用, 间接上调靶信使 RNA 的转录^[45]。目前, 关于 TMAO 是否通过调控 circRNA 参与 VR 尚缺乏直接研究。我们推测在 TMAO 介导的 VR 过程中, 特定 circRNA 可能通过与相应的 miRNA 结合, 解除其对靶基因的抑制作用, 从而调节 VSMC 的增殖和迁移, 推动 VR 进程。表观遗传调控与 TMAO 之间的关系是当前心血管研究的新兴方向。深入探索 TMAO 对表观遗传机制的影响,

可以为 CVD 的防治提供新的见解。例如, TMAO 可能通过改变血管内皮细胞的表现遗传学状态, 增强

其对炎症反应的敏感性, 从而促进血管的病理性重构。

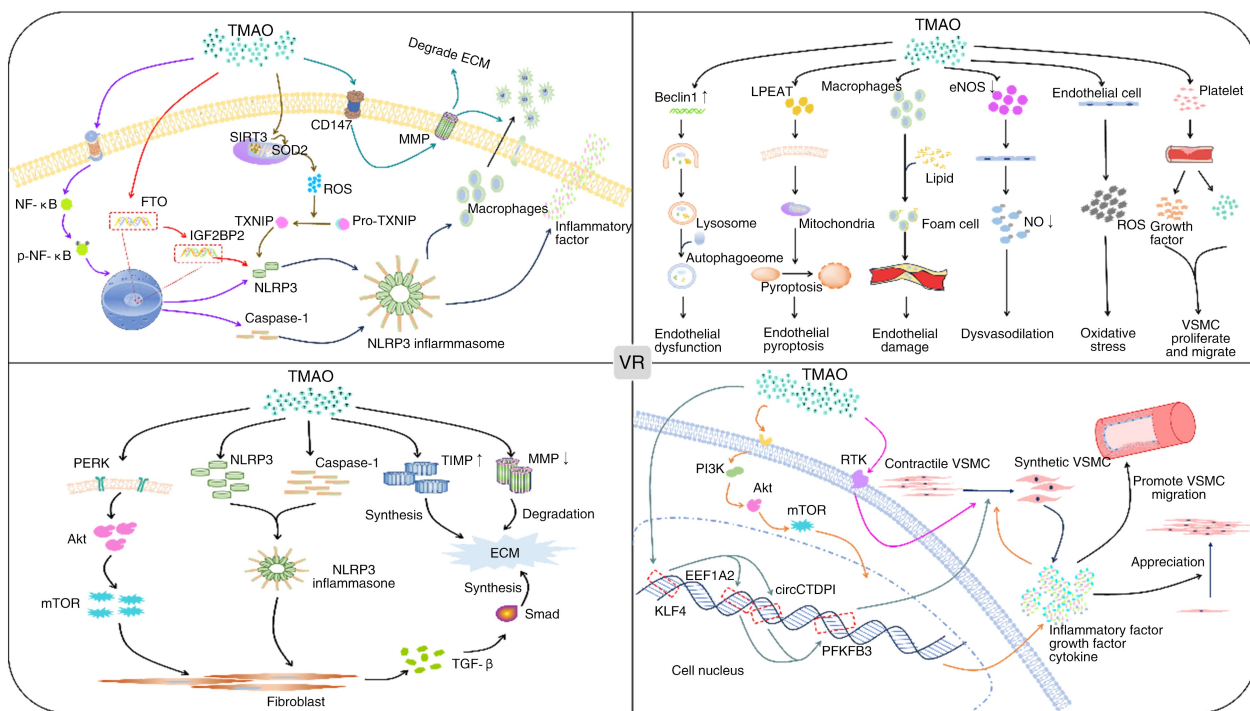


图 1. TMAO 促进 VR 的主要机制

circCTDPI 为环状 RNA, 调控基因表达; Beclin1 主要与自噬过程相关。

Figure 1. The main mechanisms by which TMAO promotes VR

3 TMAO 促进 VR 的干预措施

3.1 饮食干预

一项采用终止高血压膳食疗法结合低热量饮食的临床研究证实, 通过合理调整膳食结构可有效改善血浆 TMAO 水平^[46]。饮食干预 TMAO 生成的主要方法是通过调节膳食成分来减少肠道微生物对胆碱的代谢作用。具体而言, 首先应限制富含胆碱和左旋肉碱的食物(如红肉、动物内脏和蛋黄)摄入, 从而从源头上减少 TMAO 的生成。其次, 增加膳食纤维、植物性食物和抗氧化物质的摄入, 不仅有助于促进胃肠蠕动, 还能维持肠道菌群的稳定, 抑制有害细菌增殖, 并缓解由 TMAO 引发的氧化应激反应。这些综合措施可有效降低 TMAO 的生成, 减轻其诱导的炎症反应和血管损伤。此外, 适量摄入富含益生菌(如酸奶和其他发酵食品)或益生元(如乳果糖和香蕉等)的食物, 有助于优化肠道微生态, 而保持充足饮水并排便通畅也对维护肠道菌群的平衡具有积极作用^[47-50]。高脂饮食能够诱导机体脂代谢紊乱, 导致血脂异常升高, 是 CVD 的重要

危险因素之一^[51]。研究发现, 间断性高脂饮食在 VR 过程中发挥着重要作用, 它通过破坏肠黏膜屏障, 损伤结肠上皮细胞的线粒体能量代谢, 进而改变肠道菌群结构。这些变化促使大肠杆菌等微生物增强对胆碱的分解代谢, 从而增加 TMAO 的生成^[52-54]。因此, 改变高脂饮食方式, 通过减少胆碱摄入、维护肠道黏膜屏障完整性与调节肠道菌群结构, 可有效降低 TMAO 水平, 进而减少 CVD 的发生风险。然而, 饮食干预在实际推行中仍面临诸多挑战。一方面, 其效果依赖于长期坚持, 而在肉类消费占比较高的文化背景下, 严格的膳食调整常伴随较大的心理与社会压力, 导致依从性不佳。另一方面, 现有干预策略多基于普遍规律而制定, 尚缺乏结合个体健康状况、基因背景等因素的个性化营养方案, 这也可能会影响干预的效果。

3.2 微生物干预

通过调控肠道微生物以抑制 TMAO 生成, 是当前一个新兴的研究领域。该策略旨在通过调节肠道菌群结构, 减少 TMAO 的生成, 从而降低其介导的 CVD 的风险。抗生素虽可通过诱导肠道菌群的

衰竭,减少 TMAO 的生成,并在减少细胞凋亡、抑制炎症反应、缓解氧化应激和抗纤维化等方面发挥作用,但其作用不具备菌群选择性,在清除潜在有害菌的同时也会损害有益菌,因此并非调节肠道菌群组成的首选方法^[55]。研究发现,原儿茶酸可通过提升肠道菌群的 α -多样性,提高 *Rikenella*、*Turicibacter* 和 *Bifidobacterium* 等有益菌属的丰度,同时抑制有害菌属,从而有效缓解 TMAO 诱导的 VR^[56]。奎尼酸则可能通过高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1)/固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2) 信号通路,下调 *Danieliae* 链球菌丰度,并上调 *Lactobacillus* 肠乳杆菌和回肠杆菌的丰度,进而抑制 TMAO 的生成^[57]。此外,乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌可通过代谢产物调节胆固醇代谢、减轻炎症反应与氧化应激,并降低 TMAO 水平,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[58-59]。尽管通过微生物干预 TMAO 生成的研究在近年来取得了一定进展,但仍面临诸多挑战。首先,个体间肠道菌群存在显著差异,可能导致干预效果不一致。其次,肠道菌群的组成复杂多样,其代谢产物可能存在相互作用。例如,肠源性短链脂肪酸丁酸盐在维持肠道稳态和减轻全身炎症方面发挥着至关重要的作用。它通过抑制 PERK/肌醇需求酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1) 信号通路拮抗 TMAO 诱导的心律失常^[60]。然而,微生物干预在降低 TMAO 生成的同时,是否会影响其他有益代谢产物的生成尚不明确,亟需进一步精确的研究来揭示它们之间的相互作用及对机体生理过程的影响。此外,长期使用益生菌、益生元或其他微生物干预手段可能导致肠道菌群失调,特别是对免疫低下人群存在潜在风险。粪便微生物移植虽可用于 TMAO 相关疾病的治疗,但这一技术伴随寄生虫和传染病传播等安全隐患。综上所述,以肠道微生物为靶点干预 TMAO 生成,为 CVD 的预防和治疗提供了新的策略。未来仍需深入研究微生物干预与 TMAO 生成之间的复杂关系,并致力于开发更为有效且安全的干预措施。

3.3 酶抑制剂

TMAO 主要由 TMA 氧化而来,两者的生成过程均依赖特定酶的催化,因此通过抑制关键酶活性可以有效降低血浆 TMAO 水平。例如,二甲基-1-丁醇和白藜芦醇苷等化合物能够通过抑制胆碱三甲胺裂解酶 (choline trimethylamine-lyase, CutC), 减少 TMA 的生成,从而降低血浆 TMAO 水平^[61-63]。存在于花椰菜、卷心菜和甘蓝等十字花科蔬菜中的吲哚-

3-甲醇,能够抑制含黄素单加氧化酶 3 (flavin-containing monooxygenase 3, FMO3), 阻断 TMA 向 TMAO 的转化,降低血浆 TMAO 水平,进而改善 VR 进程并降低 CVD 的风险^[64]。葫芦巴碱通过抑制 FMO3 活性来抑制 TMA 氧化,从而降低血浆 TMAO 水平^[65]。综合上述实验结论,联合应用 CutC 和 FMO3 抑制剂可能协同抑制 TMAO 生成,有助于稳定动脉粥样硬化斑块,为 CVD 的预防和治疗提供新的干预策略。然而,酶抑制剂可能会对其他代谢途径产生不利影响,长期使用可能会引发药物相关的不良反应。此外,与其他药物相似,酶抑制剂也可能面临耐药性问题。目前,针对 TMAO 的酶抑制剂尚处于临床研究阶段,其在不同人群和不同疾病状态下的疗效可能存在显著差异,因此仍需更多的临床数据来支持其广泛应用。

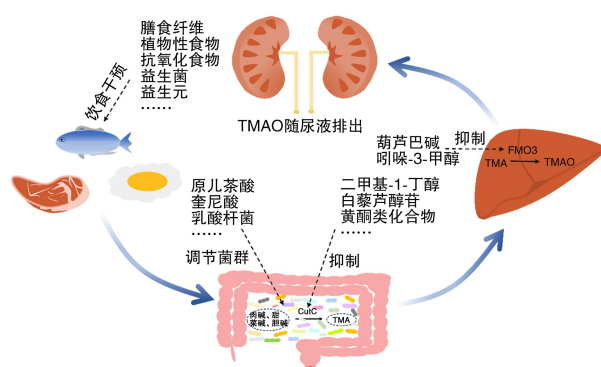


图 2. 以 TMAO 为靶点的干预措施
Figure 2. Interventions targeting TMAO

4 展望

尽管已有大量研究揭示了 TMAO 在 VR 中的潜在作用,但其具体作用机制尚未完全阐明。目前,针对 TMAO 的治疗策略主要集中在抗生素的应用和益生菌的补充上,但这些方法的有效性和安全性仍多局限于基础实验阶段。此外,以 TMAO 为靶点的靶向药物研发目前仍处于理论研究阶段。因此,未来的研究应致力于深入解析 TMAO 在 VR 中的具体作用机制,进一步探索其与肠道菌群和宿主代谢之间的相互作用,推动高效低毒的 TMAO 靶向药物的研发,并通过大规模临床试验验证以 TMAO 为干预靶点的治疗策略的安全性及有效性。这将为精准医学的推进提供新的理论依据与实践指导,并为 CVD 的防治提供新的策略。

除在 VR 中具有重要影响外,TMAO 在高脂血症、糖尿病、肺动脉高压和肥胖等疾病的发生与发

展中也发挥着不可替代的作用,被视为多种疾病的潜在治疗靶点。鉴于 TMAO 在调节蛋白质稳定性方面的积极作用,未来或可将其作为干预靶点,用于治疗与蛋白质变性和功能缺陷相关的疾病。

[参考文献]

- [1] TOTON-ŻURAŃSKA J, MIKOLAJCZYK T P, SAJU B, et al. Vascular remodelling in cardiovascular diseases: hypertension, oxidation, and inflammation[J]. Clin Sci (Lond), 2024, 138(13): 817-850.
- [2] ZHEN J, ZHOU Z, HE M, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1085041.
- [3] KUMARI K, SINGH K S, SINGH K, et al. TMAO to the rescue of pathogenic protein variants[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2022, 1866(11): 130214.
- [4] BOOB M M, SUKENIK S, GRUEBELE M, et al. TMAO: protecting proteins from feeling the heat[J]. Biophys J, 2023, 122(7): 1414-1422.
- [5] HU X, ZHANG Y, GU C, et al. TMAO promotes dementia progression by mediating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Tissue Cell, 2023, 81: 102034.
- [6] STEFANIA K, ASHOK K K, GEENA P V, et al. TMAO enhances TNF- α mediated fibrosis and release of inflammatory mediators from renal fibroblasts[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 9070.
- [7] SU J Q, WU X Q, WANG Q, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide and the kidney diseases[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1488264.
- [8] KAPETANAKI S, KUMAWAT A K, PERSSON K, et al. TMAO suppresses megalin expression and albumin uptake in human proximal tubular cells via PI3K and ERK signaling[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 8856.
- [9] BI S H, SU C, YANG P, et al. Higher serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels are associated with increased visceral fat in hemodialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2023, 100(6): 275-283.
- [10] YU X, WANG Y, YANG R, et al. Trimethylamine N-oxide predicts cardiovascular events in coronary artery disease patients with diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1360861.
- [11] 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.
- [12] CONSTANTINO-JONAPA L A, ESPINOZA-PALACIOS Y, ESCALONA-MONTAÑO A R, et al. Contribution of trimethylamine N-Oxide (TMAO) to chronic inflammatory and degenerative diseases[J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 431.
- [13] 倪雅丽, 姚宇剑, 武素, 等. 益智仁通过氧化三甲胺调节 NF- κ B 通路减轻糖尿病肾脏疾病炎症反应[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(10): 64-68, 128.
NI Y L, YAO Y J, WU S, et al. Mitigation of inflammatory reaction of diabetic kidney disease by Yizhiren regulating NF- κ B pathway through trimethylamine oxide[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(10): 64-68, 128.
- [14] SAAOUD F, LIU L, XU K, 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.
- [15] 郑平, 陈伟, 郑艳. 三甲胺-N-氧化物调节肾素-血管紧张素系统诱导人脐静脉内皮细胞炎症的作用机制研究[J]. 中国现代医生, 2022, 60(6): 28-32, 46, 197.
ZHENG P, CHEN W, ZHENG Y. Study on the mechanism of trimethylamine-N-oxide regulating renin-angiotensin system induced inflammation in human umbilical vein endothelial cells[J]. China Mod Doctor, 2022, 60(6): 28-32, 46, 197.
- [16] LIU H, JIA K, REN Z, et al. PRMT5 critically mediates TMAO-induced inflammatory response in vascular smooth muscle cells[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 299.
- [17] GE P, DUAN H, TAO C, et al. TMAO promotes NLRP3 inflammasome activation of microglia aggravating neurological injury in ischemic stroke through FTO/IGF2BP2[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 3699-3714.
- [18] 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.
- [19] 刘奇林. 氧化三甲胺(TMAO)通过 CD147/MMPs 通路诱导巨噬细胞活化[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
LIU Q L. Macrophage activation induced by TMAO through CD147/MMPs[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2022.
- [20] LIU X, TU J, ZHOU Z, et al. TMAO-activated hepatocyte-derived exosomes are widely distributed in mice with different patterns and promote vascular inflammation[J]. Cardiol Res Pract, 2022, 2022: 5166302.
- [21] SHANMUGHAM M, BELLANGER S, LEO C H. Gut-derived metabolite, trimethylamine-N-oxide (TMAO) in cardio-metabolic diseases: detection, mechanism, and potential therapeutics[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(4): 504.
- [22] CHEN Y, YUAN C, QIN W, et al. TMAO promotes vascular endothelial cell pyroptosis via the LPEAT-mitophagy pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024,

- 703; 149667.
- [23] HONG Q, QUE D, ZHONG C, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) promotes balloon injury-induced neointimal hyperplasia via upregulating Beclin1 and impairing autophagic flux[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113639.
- [24] XIE Z, LIU X, HUANG X, et al. Remodelling of gut microbiota by berberine attenuates trimethylamine N-oxide-induced platelet hyperreaction and thrombus formation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174526.
- [25] 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.
- [26] GOVATATI S, PICHAVARAM P, KUMAR R, et al. Blockade of CD47 function attenuates restenosis by promoting smooth muscle cell efferocytosis and inhibiting their migration and proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(4): 104594.
- [27] GUO J, QIU J, JIA M, et al. BACH1 deficiency prevents neointima formation and maintains the differentiated phenotype of vascular smooth muscle cells by regulating chromatin accessibility[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(9): 4284-4301.
- [28] SHI G, ZENG L, SHI J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis by regulating low-density lipoprotein-induced autophagy in vascular smooth muscle cells through PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Int Heart J*, 2023, 64(3): 462-469.
- [29] 闫俊臣. 氧化三甲胺通过 AT1R 介导 NLRP3 炎症小体促进动脉平滑肌细胞焦亡[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2024.
- YAN J C. Through NLRP3 inflammatory bodies mediated by AT1R, trimethylamine oxide promotes pyroptosis of arterial smooth muscle cells[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2024.
- [30] ZHANG X, ZHENG B, ZHAO L, et al. KLF4-PFKFB3-driven glycolysis is essential for phenotypic switching of vascular smooth muscle cells[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1332.
- [31] LENG S, DANG Z, XUE S, et al. Trimethylamine N-oxide aggravates thoracic aortic aneurysm by inhibiting Axl to promote vascular smooth muscle cell dysfunction[J/OL]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2025. (2025-03-19) [2025-04-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40106663/>.
- [32] KAPETANAKI S, KUMAWAT A K, PERSSON K, et al. The fibrotic effects of TMAO on human renal fibroblasts is mediated by NLRP3, caspase-1 and the PERK/Akt/mTOR pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11864.
- [33] LU F T, HUANG C C, LAI W Y, et al. Vascular smooth muscle-specific LRRC8A knockout ameliorates angiotensin II-induced cerebrovascular remodeling by inhibiting the WNK1/FOXO3a/MMP signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(9): 1848-1860.
- [34] 陈 静, 黄英辉, 赵景宏. 氧化三甲胺通过 PI3K/AKT/SREBP1 通路诱导肾纤维化[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(6): 1105-1111.
- CHEN J, HUANG Y H, ZHAO J H. Trimethylamine N-oxide induces renal fibrosis through the PI3K/AKT/SREBP1 pathway[J]. *J Sichuan Univ: Med Sci*, 2023, 54(6): 1105-1111.
- [35] MATAACCHIONE G, PIACENZA F, PIMPINI L, et al. The role of the gut microbiota in the onset and progression of heart failure: insights into epigenetic mechanisms and aging[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 175.
- [36] HATAMNEJAD M R, MEDZIKOVIC L, DEGHANI-TAFTI A, et al. Role of gut microbial metabolites in ischemic and non-ischemic heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2242.
- [37] SAAOUD F, LIU L, XU K, 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.
- [38] DÍEZ-RICOTE L, RUIZ-VALDERREY P, MICÓ V, et al. TMAO upregulates members of the miR-17/92 cluster and impacts targets associated with atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12107.
- [39] ZHU L, LIU Z, CUI Q, et al. Epigenetic modification of CD4+ T cells into Tregs by 5-azacytidine as cellular therapeutic for atherosclerosis treatment[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(9): 689.
- [40] LI Y, ZHANG L, REN P, et al. Qing-Xue-Xiao-Zhi formula attenuates atherosclerosis by inhibiting macrophage lipid accumulation and inflammatory response via TLR4/MyD88/NF-κB pathway regulation[J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153812.
- [41] ZHOU S, XUE J, SHAN J, et al. Gut-Flora-Dependent metabolite trimethylamine-N-oxide promotes atherosclerosis-associated inflammation responses by indirect ROS stimulation and signaling involving AMPK and SIRT1[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3338.
- [42] 王耀文. 丁酸钠上调 SETD-4 负调控 SMAD3 抑制血管紧张素 II 诱导的心脏纤维化作用及表观遗传学机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- WANG Y W. Upregulation of SETD-4 by sodium butyrate and negative regulation of SMAD3 inhibiting angiotensin II induced cardiac fibrosis and its epigenetic mechanisms [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- [43] DÍEZ-RICOTE L, RUIZ-VALDERREY P, MICÓ V, et

- al. Trimethylamine n-oxide (TMAO) modulates the expression of cardiovascular disease-related microRNAs and their targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11145.
- [44] WU X, CHEN L, ZEB F, et al. Regulation of circadian rhythms by NEAT1 mediated TMAO-induced endothelial proliferation; a protective role of asparagus extract[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(1): 111451.
- [45] TONG K L, TAN K E, LIM Y Y, et al. CircRNA-miRNA interactions in atherogenesis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(12): 2703-2733.
- [46] DIAO Z, MOLLUDI J, LATEF FATEH H, et al. Comparison of the low-calorie DASH diet and a low-calorie diet on serum TMAO concentrations and gut microbiota composition of adults with overweight/obesity; a randomized control trial[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2024, 75(2): 207-220.
- [47] CAO F, JIN L, GAO Y, et al. Artificial-enzymes-armed *Bifidobacterium longum* probiotics for alleviating intestinal inflammation and microbiota dysbiosis[J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18(6): 617-627.
- [48] ERHARDT R, HARNETT J E, STEELS E, et al. Functional constipation and the effect of prebiotics on the gut microbiota; a review[J]. *Br J Nutr*, 2023, 130(6): 1015-1023.
- [49] LAUDANI S, GROSSO G. Gut-liver axis: may prebiotics play a role? [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2023, 74(7): 719-720.
- [50] BAEK G H, KIM Y J, LEE Y, et al. Prebiotic potential of green banana flour: impact on gut microbiota modulation and microbial metabolic activity in a murine model[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1249358.
- [51] XU H, FANG F, WU K, et al. Gut microbiota-bile acid crosstalk regulates murine lipid metabolism via the intestinal FXR-FGF19 axis in diet-induced humanized dyslipidemia[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 262.
- [52] YOO W, ZIEBA J K, FOEGEDING N J, et al. High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide[J]. *Science*, 2021, 373(6556): 813-818.
- [53] MO X, CHENG R, SHEN L, et al. High-fat diet induces sarcopenic obesity in natural aging rats through the gut-trimethylamine N-oxide-muscle axis[J]. *J Adv Res*, 2025, 70: 405-422.
- [54] LAVILLEGRAND J R, AL-RIFAI R, THIETART S, et al. Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming[J]. *Nature*, 2024, 634(8033): 447-456.
- [55] LEE J, LEE J, KIM K, et al. Antibiotic-induced intestinal microbiota depletion can attenuate the acute kidney injury to chronic kidney disease transition via NADPH oxidase 2 and trimethylamine-N-oxide inhibition[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(6): 1239-1253.
- [56] DING H, LIU J, CHEN Z, et al. Protocatechuic acid alleviates TMAO-aggravated atherosclerosis via mitigating inflammation, regulating lipid metabolism, and reshaping gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2024, 15(2): 881-893.
- [57] JIN Q, ZHANG C, CHEN R, et al. Quinic acid regulated TMA/TMAO-related lipid metabolism and vascular endothelial function through gut microbiota to inhibit atherosclerotic[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 352.
- [58] ABDI M, ESMAEILI GOUVARCHIN GHALEH H, RANJBAR R. *Lactobacilli* and *Bifidobacterium* as anti-atherosclerotic agents[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(8): 934-946.
- [59] ZHU R, FANG Y, LI H, et al. Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1158137.
- [60] CHENG T Y, LEE T W, LI S J, et al. Short-chain fatty acid butyrate against TMAO activating endoplasmic-reticulum stress and PERK/IRE1-axis with reducing atrial arrhythmia[J]. *J Adv Res*, 2025, 73: 549-560.
- [61] LI J, HUANG P, CHENG W, et al. Stilbene-based derivatives as potential inhibitors of trimethylamine (TMA)-lyase affect gut microbiota in coronary heart disease[J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(1): 93-100.
- [62] 王鑫楠, 刘丽芳. 3,3-二甲基-1-丁醇抑制肠道三甲胺生成可缓解溃疡性结肠炎及继发性肝损伤[J]. *中国药科大学学报*, 2024, 55(2): 246-256.
- WANG X N, LIU L F. 3,3-Dimethyl-1-butanol attenuates ulcerative colitis and secondary liver injury by reducing trimethylamine production[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(2): 246-256.
- [63] HUA F, ZHOU P, BAO G H, et al. Flavonoids in Lu'an GuaPian tea as potential inhibitors of TMA-lyase in acute myocardial infarction[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(7): e14110.
- [64] HE Y, ZHU Y, SHUI X, et al. Gut microbiome and metabolomic profiles reveal the antiatherosclerotic effect of indole-3-carbinol in high-choline-fed ApoE^{-/-} mice[J]. *Phyto-medicine*, 2024, 129: 155621.
- [65] OKTAVIONO Y H, DYAH LAMARA A, SAPUTRA P B T, et al. The roles of trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: a literature review[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(6): 936-948.

(此文编辑 王颖)