

肠道菌群代谢产物TMAO和冠心病的相关性研究

李蓉*, 吕晋琳

大理大学第一附属医院, 老年病医学科, 云南 大理

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

摘要

如今, 人口老龄化及城镇化进程加速, 经济水平在快速增长, 人们养成许多不健康的生活方式, 导致心血管疾病已经成为严重影响人们健康水平的重要危险因素, 其中冠心病(CHD)患者占了很大比重, 动脉粥样硬化(AS)是CHD主要的病理基础, 导致AS形成有很多因素, 比如肥胖、高血压、糖尿病、脂代谢异常、吸烟、熬夜等。近年来, 有相关研究发现肠道菌群代谢物TMAO与动脉粥样硬化形成有很大相关性, 通过探究其相关机制, 如果能够早期检测TMAO水平并及时干预, 或许能为CHD的诊断及诊治提供新的方向。

关键词

动脉粥样硬化, 冠心病, 肠道菌群, 肠道菌群代谢物, 氧化三甲胺

Correlation between Trimethylamine Oxide, a Metabolite of Intestinal Flora, and Coronary Heart Disease

Rong Li*, Jinlin Lyu

Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 23rd, 2024

Abstract

Nowadays, with the acceleration of the aging of the population, urbanization and the development

*通讯作者。

of economic level, people adopt many unhealthy lifestyle. Cardiovascular disease VB (CVD) has become a serious threat for healthy level of residents, in which coronary heart disease (CHD) patients account for a large proportion. Atherosclerosis (AS) is the main pathological basis of CHD, and there are many risk factors for the AS, such as obesity, hypertension, diabetes, abnormal lipid metabolism, smoking, staying up late and so on. In recent years, some related studies have found that a great correlation between TMAO, a metabolite of flora and AS. By exploring its related mechanism, if the level of TMAO can be detected early and intervened in time, it may be useful for diagnosis.

Keywords

Atherosclerosis, Coronary Heart Disease, Intestinal Flora, Intestinal Flora Metabolites, Trimethylamine N-Oxide

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病, 即冠心病(coronary heart disease, CHD)是由冠状动脉发生粥样硬化引起的管腔狭窄或闭塞, 从而导致心肌缺氧、缺血、坏死而引起的心脏病。尽管在许多学者的观察及研究下已找到冠心病的诸多危险因素, 但冠心病的发病率和死亡率仍不见下降, 在中国心血管健康的流行病学统计中显示, 2013 年患 CHD 的人数比 2018 年患病人数增加 108 万, 2002 年~2020 年, 城市 CHD 死亡率从 39.56/10 万~126.91/10 万, 农村 CHD 死亡人数从 27.57/10 万~135.88/10 万, 可见城乡 CHD 死亡率均呈现升高趋势, 这就要求人们需要找到新的突破点来控制冠心病的进展[1]。近年来有不少文献报道关于肠道菌群代谢物 TMAO 影响冠心病的发生、发展, 使得 TMAO 有可能成为 CHD 的新的生物标志物, 故本文将对肠道菌群及其代谢产物 TMAO 与 CHD 的关系展开论述。

2. 肠道菌群及其主要代谢产物

人体肠道内寄居着一个偌大的微生物群体, 基因繁多, 有“人体的第二基因组”之称, 各类菌种在人体内相互共生或相互拮抗, 形成一个复杂的共生微生物体系, 维持身体平衡[2]。肠道菌群与食物的生物转化存在紧密相关性, 在人体摄入食物后, 一部分可以被消化和吸收, 未能完全吸收和消化的食物在肠道菌的作用下通过厌氧发酵转化为另外的物质, 即肠道菌群代谢物, 主要有: 氧化三甲胺、短链脂肪酸、胆汁酸、脂多糖、乙醇等, 这些物质参与机体调节、机体代谢[3]。

短链脂肪酸(SCFAs)包括醋酸、丙酸、丁酸等, 是肠道内的膳食纤维通过肠道菌代谢来的终产物。有研究表明 SCFA 属于心血管疾病的保护因子, 大多数 SCFA 在调节疾病方面起到积极作用[4]。Hu 等[5]的研究中表明丁酸和丙酸可以降低血压, 提高 I/R 损伤和降低冠状动脉疾病的风险, 乙酸可以预防动脉粥样硬化和调节血压, 丙二酸盐能够改善心肌梗死后心脏功能, 另外 SCFA 与血脂异常有关, Cai [6]等的一项研究中表明 SCFA 是良好的降胆固醇剂, SCFA 在改善血脂中的效果显著, 通过影响血脂代谢, 减慢 AS 的形成。结合动物实验的研究[7], 也证明 SCFAs 的代谢物确实与心血管系统有很大相关性[8]。

胆汁酸(BA)由肝脏中的胆固醇合成分泌到胆囊中储存, 是胆汁中重要的脂质成分, 占胆汁有形成分的 50%, 在人体每天合成的 800 mg 胆固醇中, 其中有约 50% 合成胆汁酸。从头合成的胆汁酸, 称为初级

胆汁酸, 如胆酸和去氧胆酸, 初级胆汁酸释放到小肠后, 被肠道微生物群脱羟基, 将胆酸和去氧胆酸分别转化为脱氧胆酸和石胆酸, 称为次级胆汁酸。BA 或可依赖胰腺脂肪酶的激活, 在体内参与调节糖脂的代谢, 也可直接乳化脂肪, 加快脂肪水解, 抑制高脂饮食引起的血脂异常[9] [10]。此外, BA 具有内分泌代谢功能, 调解细胞能量、脂质和葡萄糖的代谢, 调节肠道菌群活动。BA 代谢和转运的改变会导致机体紊乱, 高水平 BA 引起细胞损伤, 包括膜损伤、促炎症反应、线粒体功能紊乱以及细胞凋亡或坏死, 导致心血管疾病产生, 所以 BA 水平在机体平衡中有至关重要的作用[11]。

脂多糖(LPS)被称为内毒素, 是革兰阴性细菌外膜的重要组成成分, 当细菌被破坏时 LPS 就被释放出来, 诱导全身出现炎症反应和败血症[12]。LPS 由糖和脂质组成, 通过 JNK1 基因诱导巨噬细胞中 CD14 和 SR-AI 的表达, 导致天然低密度脂蛋白不断积累, 诱导泡沫细胞形成, 加速硬化斑块形成。最近一项研究显示[13], 通过将 KEAP1 (kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1)二羧化, 能检测到 Nrf2 的浓度, 表明小鼠和人的巨噬细胞中的 LPS 能激发抗炎转录因子 Nrf2 的活性, Nrf2 能抵抗应激和炎症反应, 减慢 AS 的进展, 所以或许可以从此因子入手控制 LPS 的平衡。

3. 肠道菌群 TMAO 的来源及代谢过程

TMAO 是一种小分子胺, 无色、无味、结晶的氧化胺类化合物, 作为一种亲水性、疏水性的双组基团, 能够调控蛋白质的活性及稳定性, 维持人体内环境稳定。TMAO 广泛存在生物界中, 包括动物、植物、真菌、细菌, 尤其主要存在于鱼类和海洋无脊椎动物中[13] [14], 海鱼和贝类是人体摄入外源性 TMAO 的主要途径, 人体从食物中摄取的碱类物质经肠道菌转化为三甲胺(TMA), TMA 经过肠道上皮被吸收入血, 经门静脉循环到达肝脏, 然后经肝脏中的黄素单加氧酶(FMOs)氧化变为 TMAO, 最后随尿液和汗液排出体外。

胆碱产生 TMA 有两种途径, 一种是胆碱可被自己所携带的 CutC [15]的肠道厌氧微生物直接转化成 TMA; 另一种胆碱在胆碱脱氢酶和甜菜碱脱氢酶两种酶的协同作用下先氧化成甜菜碱, 再间接由甜菜碱还原为 TMA。左旋肉碱产生 TMA 也有两种路径, 一种是左旋肉碱在肉碱加氧酶和肉碱还原酶这两种主要酶的作用下直接转化为 TMA; 第二种是左旋肉碱先被肉碱辅酶 A 转移酶转化为 r-丁基甜菜碱, 然后在 TMA 裂解酶的作用下间接转化为 TMA。最后甜菜碱或者作为其中间体转化为 TMA, 或者可在左旋肉碱脱氢酶的作用下由左旋肉碱转化而来, 再在甜菜碱还原酶的作用下转化为 TMA。

4. 肠道菌群 TMAO 与动脉粥样硬化的关系

直接证据: Mu [16]等通过对若干小鼠分别予正常饮食、添加胆碱和 TMAO 喂养 1 年后, 检测小鼠 AS 的发生过程, 研究发现补充胆碱或 TMAO 增强了血清脂质水平和主动脉根部的炎症反应, 尤其添加胆碱和 TMAO 改变了肠道菌群组成和胆汁酸代谢, 明显加速了 AS 的进程。GREGORY 等[17]分别选择易患 AS 且产生高 TMAO 的 C57BL/6J 菌株和抗 AS 且产生低 TMAO 的 NZW/LacJ 菌株作为供体, 用来将盲肠微生物移植到 ApoE 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。可见, 各项研究均表明高浓度水平 TMAO 与 AS 的进展息息相关。

间接证据: 有研究对冠心病患者及健康人群的血清 TMAO 及其前体物质进行监测, 并对其随访, 结果显示, 实验组血清 TMAO 及其前体物质浓度均明显高于健康人群组, 且在预后分析中, TMAO 水平与随访期间心血管疾病的发生率、死亡率及疾病累积率有很大的关联性[18]。同样对疑似冠心病的老年患者血浆 TMAO 进行检测及颈动脉斑块负荷研究, 结果示老年患者血浆 TMAO 浓度与颈动脉斑块的富脂质坏死脂核(LRNC)形成及大小相关并且与总管壁体积(TWV)成正相关[19]。在行冠状动脉造影的冠心病患

者与行冠状动脉或冠脉 CT 结果阴性的健康者, 对其冠状动脉病变程度采用 Gensini 评分进行评定, 结论与上述一致, 并且显示冠脉病变程度与 TMAO 浓度有显著相关性[20], 由此说明 TMAO 有希望成为 CHD 的新型诊断标志物。

5. 肠道菌群 TMAO 在动脉粥样硬化中的机制

许多研究已经证实 TMAO 与冠心病有明显相关性, 但是具体作用机制却仍有待研究, 从疾病本身出发, 有相关实验关于 TMAO 在动脉粥样硬化中的作用及其潜在治疗方面做了阐述[21], TMAO 通过促进内皮细胞的炎症反应和氧化应激、促进泡沫细胞形成、影响胆固醇和胆汁代谢、促使血小板活化及血栓形成, 导致血管功能障碍和硬化斑块形成。

5.1. TMAO 促进泡沫细胞形成

泡沫细胞是 AS 形成的标志点, 单核细胞迁移到血管内膜形成巨噬细胞, 巨噬细胞通过摄取氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)和大量脂质, 在巨噬细胞表面的清道夫受体 SR-A 和 CD36 的作用下形成泡沫细胞。近年发现, 无论在血管外还是血管内, TMAO 都能通过 CD36 依赖的 MAPK/JNK 通路来加强巨噬细胞表面的清道夫受体表达从而促进 ox-LDL 加快泡沫细胞形成[22]。有研究建立高胆碱高脂饮食饲养的 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化模型和 TMAO 促进泡沫细胞形成的细胞模型, 讨论清血消脂方对高胆碱高脂饮食饲养的 ApoE 基因敲除小鼠及对泡沫细胞内 CD36、SR-A 表达的影响, 实验证实小鼠泡沫细胞、肝脏内受体和蛋白的表达均显著增高, 且清血消脂方可抑制泡沫细胞的形成, 最终达到抗 AS 的作用[23]。

5.2. TMAO 影响胆固醇和胆汁酸代谢

TMAO 通过降低胆汁酸合成主要酶的表达来抑制胆汁酸合成和转运, 如胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)、胆固醇 27 α -羟化酶(CYP27A1)。胆汁酸是胆固醇代谢的一个主要去路[24]。合成胆汁酸的代谢途径主要有两条, 一条为经典途径, 它的限速酶是 CYP7A1, 是最主要的通路, 另一条是次要途径, 它的限速酶是 CYP27A1, 在经典途径受阻时次要途径被激活, 两种酶的表达降低都会影响胆汁酸合成, 干扰血循环中的胆固醇逆向转运, 使得胆固醇在细胞内沉积, 然后导致 AS [25] [26]。Ding 等[27]研究也证明这一点, 通过 TMAO 诱导的 AS 与胆汁酸代谢的关系, 利用一定浓度的 TMAO 干预 ApoE 敲除小鼠 8 周, 测定血脂水平、AS 的斑块面积和胆汁酸代谢的相关指标, 结果示干预后的小鼠主动脉斑块面积增加, 相关血脂水平也均有增加, 可见 TMAO 能够改变体内胆汁酸组成结构。

5.3. TMAO 导致血管炎症和内皮功能损害

TMAO 因导致心血管疾病的危险性增加而闻名, 内皮功能障碍与大多数形式的心血管疾病有关, 氧化应激、血管炎症发生, 导致血管重塑、平滑肌细胞迁移、基质胶原沉积, 促进 AS。Brunt 等[28]。研究 TMAO 的循环水平是否会导致内皮功能障碍, 实验发现在健康人群中, 中老年人 TMAO 高于年轻人, 更高的 TMAO 与更多的硝基络氨酸在活检内皮细胞中的丰度相关。研究发现 TMAO 通过活化 PKC/NF- κ B 增加 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达, 破坏内皮细胞, 抑制内皮细胞迁移、修复, 促进单核细胞黏附血管内皮, 导致 AS 早期形成[29]。Huang 等[30]研究发现, TMAO 能够降低内皮细胞中阻塞素、紧密连接蛋白 ZO-1/2、VE-钙粘蛋白的表达, 加快高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的分泌, HMGB1 能够增加内皮细胞通透性, 可见 TMAO 可以通过破坏内皮细胞的完整性, 改变内皮细胞的通透性, 导致血管炎症发生。

5.4. TMAO 促使血小板活化及血栓形成

肠道菌群与心血管疾病和动脉血栓的发展有关, TMAO 增强血小板高反应性, 通过增强血管内皮的

黏附能力促进动脉血栓形成,且肠道常驻微生物的代谢能力促进激动剂诱导血小板活化和沉积[31]。血小板在受损的内皮细胞和免疫细胞相互作用下,共同参与血栓的形成和 AS 斑块的破裂。有研究者行实验[32],将小鼠模型实验与正常饮食小鼠比较,添加 TMAO 饮食的实验组小鼠,6 周后检测到血中有较基线水平更高浓度的 TMAO,并且观察发现血小板聚集能力更强,表明 TMAO 能缩短血管闭塞时间,加快血栓形成。

6. 肠道菌群 TMAO 与冠心病危险因素的联系

冠心病的危险要素主要与血压、血糖、血脂异常为主,大量研究表明,TMAO 与以上的危险因素都有着很大程度相关性。Lou 等[33]研究 TMAO 与冠心病的发生是否有相关性,选取 98 例 CHD 组,104 名健康对照组,分别检测各组的男性占比、体重指数、吸烟占比、血糖、合并高血脂、合并高血压等的比重及 TMAO 水平,结果证明 CHD 组的各项指标均高于对照组,揭示 TMAO 浓度与传统 CHD 危险因素一样是招致 CHD 的原因之一。

6.1. TMAO 与血脂的联系

目前血脂异常已被公认为是 AS 等心脑血管疾病的重要因素,众多研究表明,TMAO 通过影响胆固醇及胆汁酸代谢来调节血脂。Xiong [34]等研究评估 TMAO 相关代谢物与血脂之间的关系,并确定通过瑞舒伐他汀治疗降低血脂谱如何影响 TMAO 相关代谢物,研究结果发现 TMAO 与甘油三酯呈显著正相关,同时经过瑞舒伐他汀治疗后,与基线相比,观察到较低的 TMAO 水平。TMAO 抑制胆固醇逆转运,导致胆固醇在巨噬细胞内不断积聚,促进 AS 形成,同时 TMAO 通过抑制胆汁酸合成导致胆固醇从体内清除困难,造成血脂异常,形成高脂。

6.2. TMAO 与高血压的联系

高血压已经成为严重危害人类身体健康的疾病,相关研究提示,水通道蛋白(AQP)可以通过调节人体的血容量和渗透压进行血压的精细调节,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)在高血压的发展过程中有主要作用,目前对于 TMAO 致高血压的研究已证实,通过对 AQP 和血管紧张素 II (Ang II)的作用导致血压升高。有研究使用 meta 分析宗旨定量评估循环 TMAO 浓度与高血压风险[35],结果显示,与较低浓度 TMAO 相比较,高浓度的 TMAO 患高血压风险明显增高。也有研究表明,TMAO 能通过影响 Ang II 的血流动力学效应来延长高血压效应[36]。

6.3. TMAO 与血糖的联系

血糖高是冠心病的重要危险因素,血糖异常患者 AS 发生较早并且更加常见。有相关研究显示,高浓度 TMAO 与糖尿病的风险显著相关,其中 Zhang [37]等探讨 TMAO 与 2 型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉粥样硬化程度相关性,纳入研究 590 例患者,分为冠心病合并糖尿病组(CHD-DM),冠心病无糖尿病组(CHD-nDM),结果示 CHD-DM 组 Gensini 评分高于 CHD-nDM,且在 CHD-DM 组中,TMAO 水平显著升高,揭示出 TMAO 与血糖有显著相关性。

7. 干预 TMAO 防治冠心病的作用途径

TMAO 是肠道菌群的代谢物之一,很多研究已经证实 TMAO 与冠心病有密不可分的联系,TMAO 可作为一个新型的预测因子,或作为潜在干预治疗靶点,目前针对 TMAO 用于防治 CHD 的调控策略涉及 TMAO 抑制剂、调整饮食结构及中药干预,已有相关文献报道,有望为 CHD 提供治疗新思路。

7.1. 饮食方式调整 TMAO 水平

TMAO 作为常用的食品添加剂, 来增加食物的“鲜”, 红肉、咸鱼、高热量食物都有高浓度的 TMAO, 这就使得我们需要改变不健康的饮食方式, 可以减少 TMAO 的摄入。研究发现, 长期素食者比杂食者拥有更低的空腹 TMAO 水平, 表明素食饮食能够减少 TMAO 产生; 同时低热量饮食者也比高热量饮食有较低浓度的 TMAO 水平; 另一项研究表明, 间歇性禁食可降低 TMAO 浓度; 一些研究采用地中海式的饮食模式(MED-EP)可能包括红肉的摄入, 通过盲法、随机、交叉、控制喂养实验, 用不等量的瘦红肉喂养小鼠, 结果示少量食瘦红肉组小鼠的血清 TMAO 水平低于多量食瘦红肉组小鼠的血清 TMAO 水平[38]。

7.2. 化学药物抑制 TMAO 产生

TMAO 的产生主要与 TMA 裂解酶(TMA-lyases)和肝脏黄素单加氧酶 3 (FMO3)两种关键酶有关, 通过抑制这两种酶的表达, 可以降低 TMAO 生成。因 3,3-二甲基-1-丁醇(DMB)与胆碱化学构造类似, 我们可以通过此机制与 TMA-lyases 竞争性结合, 来抑制 TMA 产生。有试验行敲除小鼠的 FMO3 基因实验, 检测到 TMAO 和 AS 斑块程度下降, 且血脂、酮体、血糖和胰岛素水平显著下降[39]。另外有研究显示, 抗生素可以通过杀灭肠道内产生 TMA 的微生物群, 有效控制 TMAO 生成, 与空白对照组相比, 给予混合抗生素组的小鼠血浆 TMAO 水平显著降低, 但结论也说明抗生素在杀灭有害细菌的同时, 也会杀伤肠道内的益生菌, 不良反应较大, 故使用抗生素降低 TMAO 水平的获益有待商榷[40]。

7.3. 中药单体及复方制剂对 TMAO 的调控

大量研究证明中药方剂、中药单体的一些有效成分进入人体后与肠道菌群的一系列代谢过程融合, 通过正向调节对肠道菌群结构分布进行重塑, 伴随着病人症状、血清学指标等的改变, 观察效果。同时通过对中间代谢产物如 TMAO 的干预, 减少了胆固醇逆转运、抑制炎症免疫反应、较少血小板激活致血栓形成、改善葡萄糖稳态[41]。姜黄素是我国药食两用的传统中药, 研究发现姜黄素通过调节 NF- κ B 信号通路, 来调节肠道菌群的结构, 从而降低血清 TMAO 水平[42], 综合疗效, 对比表明姜黄素联合益生菌上清的最佳配方可减缓血管炎症反应, 减慢 AS 的发生。

8. 总结与展望

综上, TMAO 与 CHD 的相关性已有大量实证证明, 完全可作为一个新方向不断探讨其临床应用价值, 但因目前其因果关系尚不明确, 通过调控肠道菌群及其代谢物的干预策略仍处于起步阶段, 临床上仍需要大样本随机对照等多重确证实验来验证, 有望从 TMAO 入手, 寻求新的防治 CHD 方法。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590.
- [2] Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W., et al. (2012) The Impact of the Gut Microbiota on Human Health. An Integrative View. *Cell*, **148**, 1258-1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>
- [3] Adak, A. and Khan, M.R. (2019) An Insight into Gut Microbiota and Its Functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 473-493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
- [4] 高中山, 任明, 刘杏利, 等. 短链脂肪酸在冠心病防治中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(11): 1062-1066.
- [5] Hu, T., Wu, Q., Yao, Q., et al. (2022) Short-Chain Fatty Acid Metabolism and Multiple Effects on Cardiovascular Diseases. *Ageing Research Reviews*, **81**, Article ID: 101706. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101706>
- [6] Cai, Y., Folkerts, J., Folkerts, G., et al. (2020) Microbiota-Dependent and-Independent Effects of Dietary Fibre on Human Health. *British Journal of Pharmacology*, **177**, 1363-1381. <https://doi.org/10.1111/bph.14871>
- [7] Chang, Y., Chen, Y., Zhou, Q., et al. (2020) Short-Chain Fatty Acids Accompanying Changes in the Gut Microbiome

- Contribute to the Development of Hypertension in Patients with Preclampsia. *Clinical Science*, **134**, 289-302. <https://doi.org/10.1042/CS20191253>
- [8] Chen, L., He, F.J., Dong, Y., *et al.* (2020) Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Control Led Trial. *Hypertension*, **76**, 73-79. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800>
- [9] Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., *et al.* (2018) Gut Bacteria Selectively Promoted by Dietary Fibers Alleviate Type 2 Diabetes. *Science*, **359**, 1151-1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
- [10] Jadhav, K., Xu, Y., Xu, Y.Y., *et al.* (2018) Reversal of Metabolic Disorders by Pharmacological Activation of Bile Acid Receptors TGR5 and FXR. *Molecular Metabolism*, **9**, 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.005>
- [11] Perino, A., Demagny, H., Velazquez-Villegas, L. and Schoonjans, K. (2021) Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiological Reviews*, **101**, 683-731. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2019>
- [12] Gram, A. and Kowalewski Mariusz, P. (2022) Molecular Mechanisms of Lipopolysaccharide (LPS) Induced Inflammation in an Immortalized Ovine Luteal Endothelial Cell Line (OLENDO). *Veterinary Sciences*, **3**, Article 99. <https://doi.org/10.3390/vetsci9030099>
- [13] Mills, E.L., Ryan, D.G., Prag, H.A., *et al.* (2018) Itaconate Is an Anti-Inflammatory Metabolite That Activates Nrf2 via Alkylation of KEAP1. *Nature*, **556**, 113-117. <https://doi.org/10.1038/nature25986>
- [14] Zerbst-Boroffka, I., Kamaltnow, R.M., Harjes, S., *et al.* (2005) TMAO and Other Organic Osmolytes in the Muscles of Amphipods (Crustacea) from Shallow and Deep Water of Lake Baikal. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, **142**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.07.008>
- [15] Ramireddy, L., Tsen, H.Y., Chiang, Y.C., *et al.* (2021) 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. *Current Research in Microbial Sciences*, **2**, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100043>
- [16] Mu, H.N. and Zhao, X.H. (2023) Choline and Trimethylamine N-Oxide Supplementation in Normal Chow Diet and Western Diet Promotes the Development of Atherosclerosis in Apoe Mice Through Different Mechanisms. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **142**, 11-13.
- [17] Gregory, J.C., Buffa, J.A., Org, E., *et al.* (2015) Transmission of Atherosclerosis Susceptibility with Gut Microbial Transplantation. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 5647-5660. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.618249>
- [18] Amrein, M., Li, X.S., Walter, J., *et al.* (2022) Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide (TMAO) and Cardiovascular Risk in Patients with Suspected Functionally Relevant Coronary Artery Disease (FCAD). *Clinical Research in Cardiology*, **111**, 692-704. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-01992-6>
- [19] 熊筱伟, 穆利英, 付强, 等. 老年患者血浆氧化三甲胺水平与颈动脉斑块负荷的关系研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(6): 568-570
- [20] 刘艳琪, 郑冠群, 陈志贤, 等. 血浆氧化三甲胺与冠心病的相关性及对冠心病患者预后的影响[J]. 实用临床医学杂志, 2022, 26(24): 90-96.
- [21] Okataviono, Y.H., Dyah Lamara, A., *et al.* (2023) The Roles of Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis and Its Potential Therapeutic Aspect: A Literature Review. *Biomolecules*, **133**, 25-28. <https://doi.org/10.17305/bb.2023.8893>
- [22] Wang, B.Y., Qiu, J., Liang, J.F., *et al.* (2021) Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: from Mechanism to Therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 723886. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.723886>
- [23] Li, Y., Zhang, L., Ren, P., *et al.* (2021) Qing-Xue-Xiao-Zhi Formula Attenuates Atherosclerosis by Inhibiting Macrophage Lipid Accumulation and Inflammatory Response via TLR4/NF-Kb Pathway Regulation. *Phytomedicine*, **93**, Article ID: 153812. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153812>
- [24] Wang, Z.N. and Zhao, Y.Z. (2018) Gut Microbiota Derived Metabolites in Cardiovascular Health and Disease. *Protein & Cell*, **9**, 416-431. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0549-0>
- [25] Koeth, R.A., Wang, Z., Levison, B.S., *et al.* (2013) Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, A Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis. *Nature Medicine*, **19**, 576-585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
- [26] Wang, Z., Klipfelle Bennett, B.J., *et al.* (2011) Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*, **472**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- [27] 丁琳, 张恬恬, 薛长湖, 等. 氧化三甲胺诱导的动脉粥样硬化与胆汁酸代谢有关[C]//中国食品科学技术学会第十五届年会论文摘要集. 2018: 242-243.
- [28] Brunt Vienna, E., Gioscia-Ryan Rachel, A., *et al.* (2020) Trimethylamine-N-Oxide Promotes Age-Related Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mice and Healthy Humans. *Hypertension*, **76**, 101-112.

- <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14759>
- [29] Ma, G., Pan, B. and Chen, Y. (2017) Trimethylamine N-Oxide in Atherogenesis: Impairing Endothelial Self-Repair Capacity and Enhancing Monocyte Adhesion. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20160244. <https://doi.org/10.1042/BSR20160244>
- [30] Huang, W., Liu, Y., Li, L., *et al.* (2012) HMGB1 Increases Permeability of the Endothelial Cell Monolayer *via* RAGE and Src Family Tyrosine Kinase Pathways. *Inflammation*, **35**, 350-362. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9325-5>
- [31] Formers, H. and Reinhardt, C. (2019) The Gut Microbiota—A Modulator of Endothelial Cell Function and a Contributing Environmental Factor to Arterial Thrombosis. *Expert Review of Hematology*, **7**, 541-549. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1627191>
- [32] Zhu, W., Gregory, J.C., Org, E., *et al.* (2016) Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, **165**, 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
- [33] 娄焕堃, 赵玲, 王怡练, 等. 血清氧化三甲胺与冠心病的相关性研究[J]. 临床医学心血管病, 2021, 18(11): 70-72, 77.
- [34] Xiong, X.W., Zhou, J., *et al.* (2022) The Associations Between TMAO-Related Metabolites and Blood Lipids and the Potential Impact of Rosuvastatin Therapy. *Lipids in Health and Disease*, **21**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01673-3>
- [35] Ge, X.Y., Zheng, L., *et al.* (2020) The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, **11**, 66-76. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz064>
- [36] Ufnal, M., Jazwicz, R., Dadlez, M., *et al.* (2014) Trimethylamine-N-Oxide: A Carnitine-Derived Metabolite That Prolongs the Hypertensive Effect of Angiotensin II in Rats. *Canadian Journal of Cardiology*, **30**, 1700-1705. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.09.010>
- [37] Zhang, Y.N., Wang, S.M., *et al.* (2021) Plasma Trimethylamine-N-Oxide Level and Association with Lesion Severity in Coronary Heart Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chinese Journal of Cardiology*, **49**, 680-686.
- [38] Krishna, S., O'Connor, L.E., Wang, Y., *et al.* (2021) 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. *The British Journal of Nutrition*, **128**, 21-22. <https://doi.org/10.1017/S0007114521004694>
- [39] Shih, D.M., Wang, Z., Lee, R., *et al.* (2015) Flavin Containing Monooxygenase 3 Exerts Broad Effects on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, **56**, 22-37. <https://doi.org/10.1194/jlr.M051680>
- [40] Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B.J., *et al.* (2011) Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*, **472**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- [41] 张鑫宇, 蓝涛华, 曾巧煌, 等. 中医药通过调节肠道菌群结构干预冠心病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(15): 2762-2767.
- [42] 卓延玲. 一种通过调节肠道菌群减轻血管炎症的姜黄素乳杆菌配方的开放及研究[J]. 医药科技卫生, 2023(1): 1-57.