



氧化三甲胺与动脉粥样硬化关系的研究进展*

张 萌 李 悦 张 蕾 周明学 李思耐 刘卫红**

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京市中医研究所, 北京 100010)

摘要 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 所致心脑血管疾病是一类严重危害人类健康的疾病。近年来研究发现, 肠道菌群代谢物氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO) 在 AS 发病机制中起到重要作用: 抑制胆固醇逆向转运、上调清道夫受体的表达水平、促进泡沫细胞形成、缩小胆汁酸池、增强血小板反应性、增加血栓形成风险、损伤血管内皮细胞和促进炎症反应。TMAO 对 AS 的具体影响以及作用机制已受到越来越多学者的关注。本文就 TMAO 的一般特性、TMAO 在 AS 发展中的作用、通过干预 TMAO 防治 AS 的最新研究进展作一综述。

关键词 动脉粥样硬化, 氧化三甲胺, 肠道菌群

中图分类号 R54, R34

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0088

心血管疾病是一类严重危害人类健康的疾病。随着社会经济的发展和国民生活方式的转变, 中国心血管病的发病人数持续增加。目前, 心血管病死亡已占城乡居民总死亡原因的首位^[1]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种大中型动脉的自身免疫性慢性炎症疾病, 是引起心血管疾病的主要病理基础^[2]。

肠道微生物群衍生的代谢物在维持健康的心血管功能方面起着关键作用, 其代谢失调可能会引发心血管疾病^[3]。通过对 3 903 例接受择期冠状动脉造影的序贯稳定性受试者进行随访和后续实验研究表明, 胆碱和甜菜碱对未来主要不良心血管事件的预后价值取决于氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO)^[4]; 一项关于中国城市成年人尿中 TMAO 水平与冠心病的研究表明, TMAO 可促进冠心病的发生发展^[5]。在接受冠状动脉造影检查的受试者中发现, TMAO 水平与临床 AS 斑块负荷之间存在明显的剂量-反应关系^[6]; 与对照组相比, FeCl₃ 诱导的颈动脉损伤小鼠的血栓形成随血浆 TMAO 浓度增加而增加, 当给小鼠饲喂添加 TMAO 或胆碱的饮食时, 血小板聚集显著增加^[7]。这些结果表明, TMAO 与 AS 之间存在因果关系。

TMAO 可能通过增加 AS 的发生率或促进 AS 的发展, 成为心血管疾病的又一重要危险因素。

1 TMAO的一般特性

1.1 TMAO的化学性质

TMAO 化学式为 C₃H₉NO, 是一种无色无味的结晶, 通常以二水化合物形式存在。TMAO 广泛存在于自然界的水产品中, 在海产品中含量较高^[8]。

1.2 TMAO的来源及影响因素

TMAO 在海洋生物中主要通过内源性合成产生^[9], 而人体内的 TMAO 主要通过肠道微生物代谢产生^[10]。人体内的宿主肠道菌群从饮食摄入的生物碱 (主要是胆碱和肉碱) 中产生 TMAO 的前体——三甲胺 (trimethylamine, TMA)。其中, 胆碱通过肠道菌群中胆碱利用基因簇关键基因 (胆碱利用基因簇 C 和胆碱利用基因簇 D) 编码胆碱 TMA 裂解酶的作用以厌氧方式转化为 TMA^[11]; 肉

* 北京市自然科学基金(7212163)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-52176951, E-mail: wh.l-007@163.com

收稿日期: 2021-04-07, 接受日期: 2021-06-03

碱通过基因 *CntA* 和 *CntB* 编码的肉碱氧化酶和还原酶转化为 TMA^[12], 或先转化为 γ -丁基甜菜碱后再转化为 TMA^[13]。产生的大部分 TMA 被动地吸收到门静脉循环中, 肝脏中的黄素单加氧酶 (flavin-dependent monooxygenases, FMOs) 将 TMA 氧化成 TMAO, 少部分 TMA 在肠道中经 TMA 单氧酶的作用直接被氧化成 TMAO^[14-15] (图1)。

在所有饮食来源中, 食用鱼类对循环中的 TMAO 浓度影响最大。鱼类中含有的 TMAO 和 TMA 可直接被吸收, 然后被利用或通过尿液排出。实验显示, 健康年轻人食用鱼类后血液循环中 TMAO 浓度是食用鸡蛋 (富含胆碱) 或牛肉 (富含肉碱和胆碱) 的 50 倍^[16]。

肠道微生物也影响 TMAO 的生物合成。实验显示, 添加膳食胆碱或 TMAO 的小鼠 (相对于对照组) 血浆 TMAO 水平显著增加; 然而在无菌小鼠中, 补充胆碱不能产生 TMA, 因而不能产生 TMAO^[8]。另有实验显示, 以富含普氏杆菌属为特征的肠型个体血浆 TMAO 水平高于以富含类杆菌属为特征的肠型受试者^[17]。这些实验结果表明, 肠道微生物的存在及种类对 TMAO 的生成至关重要。目前, 氢气厌氧球菌、天冬酰胺梭菌、哈氏梭

菌、生孢梭菌、迟缓爱德华氏菌、弗格森大肠杆菌、彭纳氏变形杆菌和普罗维登西亚雷特氏菌已被证明能够从胆碱中产生 TMA^[18]。

FMOs 作为 TMA 氧化过程的催化酶, 对 TMAO 的生成也产生重要影响, 其中最主要的是 FMO3^[19]。实验证实人 FMO3 的 N61S 突变会通过影响氧原子向底物的转移而导致 TMA N-氧合缺陷^[20]。胆汁酸可通过 FXR 介导的途径上调 FMO3 的表达而影响 TMAO 的产生^[21]。除此之外, 性别也可影响 TMAO 的产生, 与雌性小鼠相比, 雄性小鼠肝脏中 FMO3 的表达和 TMAO 血液循环水平较低^[22]。

1.3 TMAO的分布、代谢

TMAO 在肝脏生物合成后均匀分布于全身^[23]。TMAO 作为一种小分子化合物很容易经肾脏滤过^[24]。超过 95% 的 TMAO 通过肾小球滤过和肾小管分泌由肾脏排出^[25]。除了经尿液排出之外, TMAO 还通过汗液、粪便和呼吸道排出。还有一小部分 TMAO 被人体肠道中的 TMAO 还原酶通过厌氧呼吸形式还原为 TMA^[26]。此外, 一些细菌在 TMA 脱氢酶和 TMAO 脱甲基酶的作用下消耗 TMA 和 TMAO 形成二甲胺和甲醛^[27] (图1)。

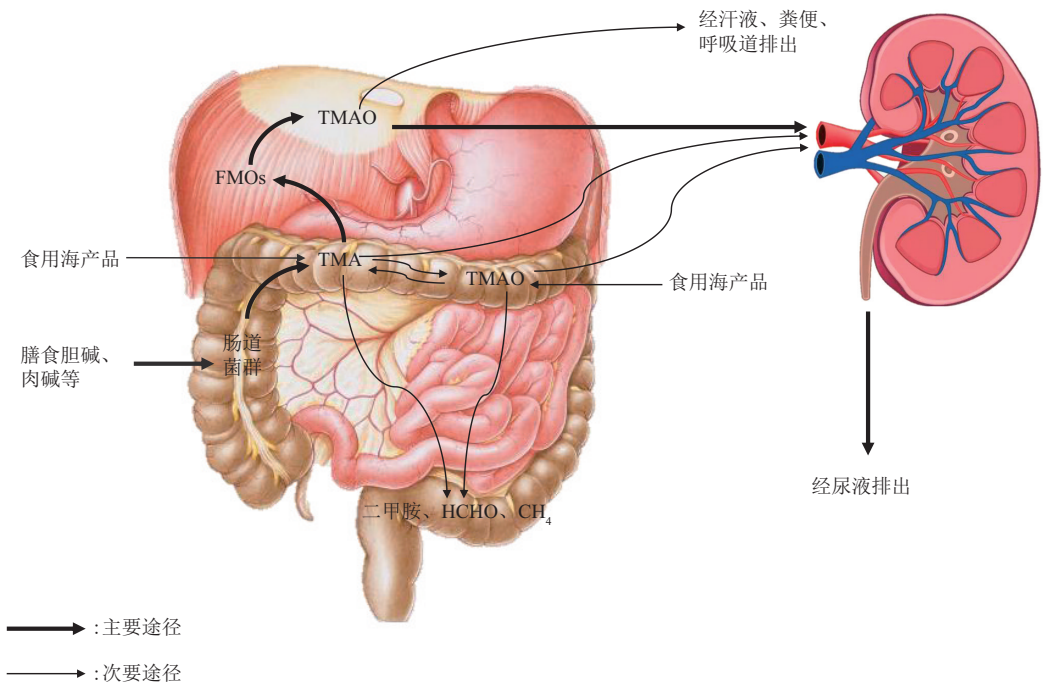


Fig. 1 The metabolic pathway of TMAO
图1 TMAO的代谢途径

2 TMAO在AS发展中的作用

与健康人相比, AS高危人群的血浆TMAO及前体水平更高^[28]; 与未愈合斑块的ST段抬高型心肌梗死患者相比, 愈合斑块患者的血浆TMAO水平更高^[29]。独立于心血管疾病传统危险因素存在的条件下, 高水平TMAO可以作为心血管事件发生的1个新的预测指标, 依赖于肠道微生物区系的途径有助于AS性冠状动脉疾病的病理检测, 并提示潜在的治疗靶点^[30]。

然而, 对于TMAO与AS的相关性还存在着相反的结果。在一项以35~55岁人群为研究对象的研究中显示, TMAO与AS发展没有明显关联^[31]。我们推测, 由于此研究是在相对年轻的个体中进行的, 年轻患者大多处于AS进展的早期阶段, 所以TMAO的心血管效应尚未显现。此外, 年轻人的肾功能较好, TMAO可以被及时排出体外。因此排除年龄因素后, 高TMAO水平与AS相关的结论仍具有说服力。

2.1 抑制胆固醇逆向转运

富含胆固醇酯的泡沫细胞是AS斑块的标志。许多证据支持高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 通过ABCA1、ABCG1和SR-B1蛋白转运体促进泡沫细胞胆固醇外流^[32], 这是胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 的第一步, 是一种很有前景的抗AS策略^[33]。RCT通过血浆中的脂蛋白将多余的细胞胆固醇运输到肝脏, 在肝脏中胆固醇通过转移到胆汁中以游离胆固醇的形式存在或在转化为胆汁酸后通过粪便从体内排泄出来, 这一过程被认为对减弱AS有一定作用^[34]。早期的研究表明, 喂食TMAO的小鼠巨噬细胞RCT显著减少^[13]。另有实验显示, FMO3基因敲除可以刺激小鼠胆固醇排入粪便, 促进巨噬细胞RCT, 同时抑制胆汁胆固醇水平和肠道胆固醇吸收^[35]。

2.2 上调清道夫受体的表达水平, 促进泡沫细胞形成

巨噬细胞来自卵黄囊和胎肝前体, 在损伤、感染或炎症后由骨髓来源的单核细胞进行补充^[36]。巨噬细胞通过吞噬氧化低密度脂蛋白 (oxidized lowdensity lipoproteins, oxLDL) 和少量其他经过修饰的脂蛋白, 发展成为泡沫细胞, 成为AS形成的中心参与者^[37]。还有一小部分泡沫细胞来源于内皮细胞和血管平滑肌细胞。LDL流入细胞的过

程受到多种清道夫受体的调控, 如SR-A1、CD36和与oxLDL有亲和力的凝集素样oxLDL受体1 (LOX-1)^[38]。实验证实, TMAO可增强清道夫受体LOX-1、SREC和SR-PSOX基因的表达, 从而促进泡沫细胞形成, 加快AS进程, 膳食芹菜素可通过抑制该过程而产生抗AS作用^[39]。另有实验在体内和体外均观察到TMAO的促AS作用, 且发现CD36/MAPK/JNK通路可能在TMAO诱导的泡沫细胞形成中起重要作用^[40]。

2.3 缩小胆汁酸池

胆汁酸是由中心周围肝细胞中的胆固醇合成的, 是胆固醇分解代谢的主要途径。在人体中每天大约有0.5 g胆固醇被转化为胆汁酸以平衡粪便流失, 这几乎占到每天身体消耗的胆固醇的一半^[41]。胆汁酸池对脂质代谢的调节有重要作用, 胆汁酸池扩大有利于RCT, 从而减少AS风险。有实验显示, TMAO通过改变胆汁酸分布, 进一步激活核受体法尼醇X受体和小异二聚体伴侣, 通过降低Cyp7a1的表达来抑制胆汁酸的合成, 从而加速小鼠主动脉病变的形成^[42]。

2.4 增强血小板反应性、增加血栓形成风险

血小板是AS急性并发症的关键介质, 通过与受损血管壁的内皮细胞和免疫细胞相互作用在疾病晚期导致缺血事件, 也是整个斑块发展过程中关键的炎症效应因子。在AS的第一步, 血液中的炎性白细胞在富含血小板聚集体的区域与受损的内皮细胞相互作用; 在疾病的晚期, 血小板会分泌炎症分子加剧炎症, 诱导疾病从慢性向急性期的转变, AS病变的不稳定性增加, 斑块易破裂和血栓形成。此外, 血小板通过调控血管细胞的分化和增殖在慢性炎症诱导的血管壁重塑中发挥重要作用^[43]。TMAO可诱导细胞内钙离子释放, 促使血小板活化, 并增强血小板功能, 使血小板对二磷酸腺苷以及凝血酶的反应性增强; TMAO还可增加血小板对血管胶原蛋白的黏附性, 增加血栓形成风险^[44]。已有实验证明TMAO和血小板反应性都是全因死亡率和心血管死亡率的重要且独立的预测因子^[45]。

2.5 损伤血管内皮、促进炎症反应

AS被认为是一种由血管内皮细胞炎性损伤引起的慢性炎症性疾病, 形成过程始于几种血浆脂蛋白在血流扰动和内皮功能障碍部位的内皮下空间积聚^[46]。TMAO对血管内皮的损伤及炎症反应的促进作用, 主要通过以下两种途径实现。

2.5.1 介导mtROS的产生和NLRP3炎性小体的激活

乙酰化酶3 (sirtuin3, SIRT3) 可与SOD2结合并去乙酰化, 抑制SIRT3会降低SOD2的活性, 对线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 的稳态造成不良影响^[47]。ROS的产生会抑制一氧化氮的释放, 从而导致氧化应激和内皮功能障碍^[48], 还会使硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interactive protein, TXNIP) 和硫氧还蛋白 (thioredoxin, TRX) 解离。TXNIP激活NLRP3炎症小体, 从而上调白介素-1 β 和白介素-18^[49]。多项研究表明, 血浆高TMAO水平可通过该途径导致内皮功能障碍以及由氧化应激增强引起的血管炎症。TMAO通过激活TXNIP-NLRP3炎症小体抑制内皮型一氧化氮合酶的活性和一氧化氮的产生, 从而触发氧化应激并增加白介素-1 β 和白介素-18的水平^[45]; 循环TMAO的升高会通过抑制SIRT的表达而增加氧化应激^[50]; 在颈动脉内皮细胞中, TMAO激活含有NLRP3炎性小体的NOD样受体家族嘌呤结构域, 从而诱导内皮细胞高通透性, 促进炎症细胞因子的释放^[51]。

2.5.2 激活NF- κ B信号通路

TMAO可激活蛋白激酶C, 从而促进NF- κ B通路的激活, 并促进血管细胞黏附分子-1的表达和单核细胞黏附^[52]。蛋白激酶C激活后, I κ B被磷酸化降解, 三聚体被解解释放活化的NF- κ B^[53]。NF- κ B通路激活后, 会发生一系列的细胞炎症反应, 包括炎性细胞因子的释放和单核细胞与血管内皮细胞的黏附。TMAO还会增强MAPK/ERK的活性, 激活NF- κ B通路, 从而增强炎症反应, 诺比莱汀可抑制该过程而减轻TMAO引起的血管炎症^[54]。在一项对LDLR基因敲除小鼠和人主动脉内皮细胞和血管平滑肌细胞的研究中证实, TMAO可通过激活MAPK和NF- κ B信号通路促进激活的白细胞向内皮细胞募集, 加速内皮功能障碍^[55]。

3 干预TMAO防治AS的策略

3.1 调整饮食结构

动物实验发现, 慢性暴露于肉碱饮食使TMA的合成能力增加10倍^[13]; 素食者空腹TMAO水平比杂食者低^[13]; 中国人群的TMAO整体水平低于美国人群^[56]。这些结果提示, 长期摄入TMA前体的饮食会影响TMA的合成能力以及TMAO水平。因此, 饮食结构的调整是至关重要的。通过对345

名无临床表现的AS性心血管疾病受试者进行观察, 膳食对肠道微生物区系的改变和亚临床颈动脉AS早期阶段具有交互作用^[57]。这为通过干预饮食预防AS性心血管疾病发病奠定了基础。

3.2 调节肠道菌群

益生菌的使用可对肠道微生物区系组成产生积极影响: 使将胆碱等前体物质转变成TMA的细菌减少, 而使可以清除TMA的细菌增加, 甚至可以使细菌基因发生改变而不能将胆碱和肉碱转变成TMA^[58]。肠道微生物群中普雷沃特氏菌的增加和类杆菌的减少可导致TMAO水平升高^[59]。益生菌制剂还能显著增加抗炎细胞因子白介素-10的产生, 并能使主要促炎细胞因子白介素-1、 β 和白介素-6的分泌减少, 还有利于增加巨噬细胞M2表型的抗炎能力^[60]。微生物群的组成还受到多种因素的影响, 如抗生素。抗生素治疗是调节肠道微生物区系最常用的实验策略之一, 但由于细菌耐药性和药物副作用, 所以并不支持将其用作治疗方法^[61]。

3.3 抑制TMA的生物合成

3,3-二甲基-1-丁醇能有效抑制TMA裂解酶的活性和生理性多菌培养物 (如肠道内容物、人体粪便) 中TMA的产生, 并降低喂食高胆碱或L-肉碱饮食小鼠的TMAO水平^[62]。然而, 3,3-二甲基-1-丁醇并不能完全避免TMAO的合成。研究发现, 胆碱TMA裂解酶和肉碱加氧酶扩增片段与不同的分类群有关^[63]。肠道微生物靶向小分子胆碱TMA裂解酶抑制剂还可以改变宿主胆固醇和胆汁酸代谢而发挥有益作用^[64]。但在临床应用之前, 这些实验结果还需进一步验证。

3.4 抑制TMA向TMAO的转化

FMO3基因敲除可显著降低小鼠全身TMAO水平和血栓形成潜能^[65]。然而, FMO3还参与了体内大量药物、外源性物质和其他化学物质的氧化新陈代谢。肝脏FMO3基因敲除后, TMA会在血浆中蓄积, 导致三甲氨基尿症, 并引发一些新的疾病。所以此方法很难在人体应用。

3.5 天然药物干预

中医药治疗具有疗效稳定、副作用小等特点, 值得开发和利用, 但中医药治疗疾病的作用机制还需进一步研究。许多天然药物成分已被证实可降低血浆TMAO水平, 如白藜芦醇^[66]、绞股蓝^[67]、乌龙茶提取物和柑橘皮多甲氧基黄酮^[68]、小檗碱^[69]、胡芦巴碱^[70]。还有一些中药药对和复方也显示出降低TMAO水平的功效, 如甘草配伍附

子^[71]、清血消脂方。

清血消脂片对脂代谢紊乱及AS有明确的治疗作用^[72-74]。实验证实,清血消脂方可以改善高脂高胆碱饮食喂饲的载脂蛋白E基因敲除小鼠的肠道菌群结构,降低厚壁菌门/拟杆菌门比值(该比值升高是肥胖人群和高脂饮食小鼠肠道菌群的特征),对肠道菌群紊乱的代谢产物有明显的调节作用^[75],并对TMAO诱导的小鼠单核巨噬细胞白血细胞炎症因子白介素-1 β 和单核细胞趋化蛋白1水平具有干预作用,且通过抑制CD36、SR-A表达干预TMAO促进泡沫细胞的形成^[76]。

4 展 望

近年来,越来越多的证据表明肠道微生物区系及其代谢产物TMAO在AS的发生发展中起着重要作用。肠道微生物区系及其代谢产物有望成为心血管疾病潜在可调控性因素之一,进而通过干预手段有效减轻AS的发生和发展,延缓心血管终末事件的发生。但干预参与TMAO代谢的菌群种类、如何降低TMAO水平而不引发新的疾病等问题仍待进一步深入研究。

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2019概要. 中国循环杂志, 2020, **35**(9): 833-854
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health Diseases in China. Chinese Circulation Journal, 2020, **35**(9): 833-854
- [2] Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. Circulation Research, 2018, **123**(10): 1118-1120
- [3] Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. Protein Cell, 2018, **9**(5): 416-431
- [4] Wang Z, Tang W H W, Buffa J A, , *et al.* Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. Eur Heart J, 2014, **35**(14): 904-910
- [5] Yu D, Shu X O, Rivera E S, *et al.* Urinary levels of trimethylamine-N-oxide and incident coronary heart disease: a prospective investigation among urban Chinese adults. J Am Heart Assoc, 2019, **8**(1): e010606
- [6] Wang Z, Klipfell E, Bennett B J, *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature, 2011, **472**(7341): 57-63
- [7] Zhu W, Gregory J C, Elin O, *et al.* Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. Cell, 2016, **165**(1): 111-124
- [8] Mohri S, Kanauchi M. Isolation of lactic acid bacteria eliminating trimethylamine (TMA) for application to fishery processing. Methods Mol Biol, 2019, **1887**: 109-117
- [9] Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R. TMAO: a small molecule of great expectations. Nutrition, 2015, **31**(11-12): 1317-1323
- [10] Janeiro M H, Ramirez M J, Milagro F I, *et al.* Implication of trimethylamine-N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. Nutrients, 2018, **10**(10): 1398
- [11] Craciun S, Balskus E P. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycol radical enzyme. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109**(52): 21307-21312
- [12] Zhu Y, Jameson E, Crosatti M, *et al.* Carnitine metabolism to trimethylamine by an unusual Rieske-type oxygenase from human microbiota. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, **111**(11): 4268-4273
- [13] Koeth R A, Levison B S, Culley M K, *et al.* γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. Cell Metab, 2014, **20**(5): 799-812
- [14] Zeisel S H, Warrier M. Trimethylamine-N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. Annu Rev Nutr, 2017, **37**: 157-181
- [15] Cho C E, Caudill M A. Trimethylamine-N-oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire?. Trends Endocrinol Metab, 2017, **28**(2): 121-130
- [16] Cho C E, Taesuwan S, Malysheva O V, *et al.* Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: a randomized controlled trial. Mol Nutr Food Res, 2017, **61**(1): 1600324
- [17] Koeth R A, Wang Z, Levison B S, *et al.* Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med, 2013, **19**(5): 576-585
- [18] Romano K A, Vivas E I, Amador-Nogues D, *et al.* Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. mBio, 2015, **6**(2): e02481
- [19] 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 Thromb Haemost, 2018, **16**(9): 1857-1872
- [20] Gao C, Catucci G, Castrignanò S, *et al.* Inactivation mechanism of N61S mutant of human FMO3 towards trimethylamine. Sci Rep, 2017, **7**(1): 14668
- [21] Wilson A, Mclean C, Kim R B. Trimethylamine-N-oxide: a link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol, 2016, **27**(2): 148-154
- [22] Veeravalli S, Karu K, Scott F, *et al.* Effect of flavin-containing monooxygenase genotype, mouse strain, and gender on trimethylamine-N-oxide production, plasma cholesterol concentration, and an index of atherosclerosis. Drug Metab Dispos, 2018, **46**(1): 20-25
- [23] Velasquez M T, Ramezani A, Manal A, *et al.* Trimethylamine-N-oxide: the good, the bad and the unknown. Toxins (Basel), 2016, **8**(11): 326
- [24] Dahl W J, Hung W L, Ford A L, *et al.* In older women, a high-protein diet including animal-sourced foods did not impact serum

- levels and urinary excretion of trimethylamine-N-oxide. *Nutr Res*, 2020, **78**:72-81
- [25] Tomlinson J A P, Wheeler D C. The role of trimethylamine-N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2017, **92**(4):809-815
- [26] Hoyles L, Jiménez-Pranteda M L, Chilloux J, *et al*. Metabolic retroconversion of trimethylamine-N-oxide and the gut microbiota. *Microbiome*, 2018, **6**(1):73
- [27] Chhibber G J, Anamika G, Varsha S, *et al*. The complex metabolism of trimethylamine in humans: endogenous and exogenous sources-CORRIGENDUM. *Expert Rev Mol Med*, 2016, **18**:e19
- [28] Liu Y, Dai M. Trimethylamine-N-oxide generated by the gut microbiota is associated with vascular inflammation: new insights into atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, 2020, **2020**:4634172
- [29] Li J, Sheng Z, Tan Y, *et al*. Association of plasma trimethylamine-N-oxide level with healed culprit plaques examined by optical coherence tomography in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, **31**(1):145-152
- [30] Tang W H W, Wang Z, Levison B S, *et al*. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2013, **368**(17):1575-1584
- [31] Meyer K A, Benton T Z, Bennett B J, *et al*. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and coronary artery calcium in the coronary artery risk development in young adults study (CARDIA). *J Am Heart Assoc*, 2016, **5**(10):e003970
- [32] 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. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(10):3228
- [33] Ouimet M, Barrett T J, Fisher E A. HDL and reverse cholesterol transport. *Circ Res*, 2019, **124**(10):1505-1518
- [34] Getz G S, Reardon C A. Apoprotein E and reverse cholesterol transport. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(11):3479
- [35] Warriar M, Shih D M, Burrows A C, *et al*. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance. *Cell Rep*, 2015, **10**(3):326-338
- [36] Zhao Y, Zou W, Du J, *et al*. The origins and homeostasis of monocytes and tissue-resident macrophages in physiological situation. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(10):6425-6439
- [37] Paul A, Lydic T A, Hogan R, *et al*. Cholesterol acceptors regulate the lipidome of macrophage foam cells. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(15):3784
- [38] Chistiakov D A, Melnichenko A A, Myasoedova V A, *et al*. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*, 2017, **95**(11):1153-1165
- [39] Yamagata K, Hashiguchi K, Yamamoto H, *et al*. Dietary apigenin reduces induction of LOX-1 and NLRP3 expression, leukocyte adhesion, and acetylated low-density lipoprotein uptake in human endothelial cells exposed to trimethylamine-N-oxide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, **74**(6):558-565
- [40] Geng J, Yang C, Wang B, *et al*. Trimethylamine-N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother*, 2018, **97**:941-947
- [41] Li J, Dawson P A. Animal models to study bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, **1865**(5):895-911
- [42] Ding L, Chang M, Guo Y, *et al*. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis*, 2018, **17**(1):286
- [43] Fuentes E Q, Fuentes F Q, Andrés V, *et al*. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Platelets*, 2013, **24**(4):255-262
- [44] Krüger-Genge A, Jung F, Hufert F, *et al*. Effects of gut microbial metabolite trimethylamine-N-oxide (TMAO) on platelets and endothelial cells. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, **76**(2):309-316
- [45] Berger M, Kleber M E, Delgado G E, *et al*. Trimethylamine-N-oxide and adenosine diphosphate-induced platelet reactivity are independent risk factors for cardiovascular and all-cause mortality. *Circ Res*, 2020, **126**(5):660-662
- [46] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res*, 2019, **124**(2):315-327
- [47] Torrens-Mas M, Cordani M, Mullappilly N, *et al*. Mutant p53 induces SIRT3/MnSOD axis to moderate ROS production in melanoma cells. *Arch Biochem Biophys*, 2020, **679**:108219
- [48] Li T, Chen Y, Gao C, *et al*. Elevated circulating trimethylamine-N-oxide levels contribute to endothelial dysfunction in aged rats through vascular inflammation and oxidative stress. *Front Physiol*, 2017, **8**:350
- [49] Sun X, Jiao X, Ma Y, *et al*. Trimethylamine-N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, **481**(1-2):63-70
- [50] Ke Y, Li D, Zhao M, *et al*. Erratum to gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2018, **129**:608-610
- [51] Boini K M, Hussain T, Li P-L, *et al*. Trimethylamine-N-oxide instigates NLRP3 inflammasome activation and endothelial dysfunction. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **44**(1):152-162
- [52] Ma G, Pan B, Chen Y, *et al*. Trimethylamine-N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep*, 2017, **37**(2):BSR20160244
- [53] Oeckinghaus A, Hayden M S, Ghosh S. Crosstalk in NF-κB signaling pathways. *Nat Immunol*, 2011, **12**(8):695-708
- [54] Yang G, Lin C C, Yang Y, *et al*. Nobiletin prevents trimethylamine-N-oxide-induced vascular inflammation via inhibition of the NF-κB/MAPK pathways. *J Agric Food Chem*, 2019, **67**(22):6169-6176
- [55] 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-κB. *J Am Heart Assoc*,

- 2016, **5**(2):e002767
- [56] 王珊,夏耿红,何彦,等.氧化三甲胺分布特征及其与肠道菌群的关联性.南方医科大学学报,2016, **36**(4): 455-460
Wang S, Xia G H, He Y, *et al.* Journal of Southern Medical University, 2016, **36**(4): 455-460
- [57] Baragetti A, Severgnini M, Olmastroni E, *et al.* Gut microbiota functional dysbiosis relates to individual diet in subclinical carotid atherosclerosis. *Nutrients*, 2021, **13**(2): 304
- [58] Zhang C, Yin A, Li H, *et al.* Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine*, 2015, **2**(8):968-984
- [59] Moludi J, Maleki V, Jafari-Vayghyan H, *et al.* Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: a systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, **47**(6):927-939
- [60] Sichetti M, Marco S D, Pagiotti R, *et al.* Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, and *B. longum*). *Nutrition*, 2018, **53**:95-102
- [61] Battson M L, Lee D M, Weir T L, *et al.* The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem*, 2018, **56**:1-15
- [62] Wang Z, Roberts A B, Buffa J A, *et al.* Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*, 2015, **163**(7):1585-1595
- [63] Rath S, Heidrich B, Pieper D H, *et al.* Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*, 2017, **5**(1):54
- [64] Pathak P, Helsley R N, Brown A L, *et al.* Small molecule inhibition of gut microbial choline trimethylamine lyase activity alters host cholesterol and bile acid metabolism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, **318**(6):H1474-H1486
- [65] Shih D M, Zhu W, 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, **39**(6):1045-1054
- [66] Chen M L, Yi L, Zhang Y, *et al.* Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO) -induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota. *mBio*, 2016, **7**(2): e02210-e02215
- [67] Wang M, Wang F, Wang Y, *et al.* Metabonomics study of the therapeutic mechanism of *Gynostemma pentaphyllum* and atorvastatin for hyperlipidemia in rats. *PLoS One*, 2013, **8**(11): e78731
- [68] Chen P Y, Li S, Koh Y C, *et al.* Oolong tea extract and citrus peel polymethoxyflavones reduce transformation of L-carnitine to trimethylamine-N-oxide and decrease vascular inflammation in L-carnitine feeding mice. *J Agric Food Chem*, 2019, **67**(28): 7869-7879
- [69] Shi Y, Hu J, Geng J, *et al.* Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in ApoE^{-/-} mice. *Biomed Pharmacother*, 2018, **107**:1556-1563
- [70] Anwar S, Bhandari U, Panda B P, *et al.* Trigonelline inhibits intestinal microbial metabolism of choline and its associated cardiovascular risk. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **159**:100-112
- [71] Sun B, Wang X, Cao R, *et al.* NMR-based metabonomics study on the effect of Gancao in the attenuation of toxicity in rats induced by Fuzi. *J Ethnopharmacol*, 2016, **193**:617-626
- [72] 王振裕,金玫,刘红旭,等.祛浊活血法治疗高脂血症的临床观察.中华中医药杂志,2006, **21**(9): 557-559
Wang Z Y, Jin M, Liu H X, *et al.* China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2006, **21**(9): 557-559
- [73] 王振裕,金玫,黄丽娟,等.清血消脂片对血脂水平的影响.中国中医药信息杂志,2002, **9**(7): 17-19
Wang Z Y, Jin M, Huang L J, *et al.* Chinese Information on Traditional Chinese Medicine, 2002, **9**(7): 17-19
- [74] 王振裕,王倩,金玫,等.清血消脂片治疗糖尿病高甘油三脂血症的中西医观察//中华中医药学会心病学分会.第二届国际中医心病学术研讨会论文集.中华中医药学会心病学分会:中华中医药学会心病分会,2005: 5
Wang Z Y, Wang Q, Jin M, *et al.* Traditional chinese and western medicine observation of Qingxuexiao zhi Recipe in the treatment of diabetic hypertriglyceridemia//Heart Disease Branch of Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. Proceedings of The Second International Symposium on Heart Disease of Traditional Chinese Medicine. Heart Disease Branch of Chinese Society of Traditional Chinese Medicine: Heart Disease Branch of Chinese Society of Traditional Chinese Medicine, 2005: 5
- [75] 孙丽,康群甫,孙博,等.基于代谢组学探究清血消脂方对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型的干预作用.环球中医药, 2019, **12**(8): 1159-1166
Sun L, Kang Q P, Sun B, *et al.* Global Traditional Chinese Medicine, 2019, **12**(8): 1159-1166
- [76] 李梦杰,张蕾,周明学,等.清血消脂方通过抑制 CD36、SR-A 表达干预氧化三甲胺促进泡沫细胞形成的作用机制研究.环球中医药, 2018, **11**(10): 1539-1544
Li M J, Zhang L, Zhou M X, *et al.* Global Traditional Chinese Medicine, 2018, **11**(10): 1539-1544

Research Progress on The Relationship Between Trimethylamine Oxide and Atherosclerosis*

ZHANG Meng, LI Yue, ZHANG Lei, ZHOU Ming-Xue, LI Si-Nai, LIU Wei-Hong**

(Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Cardiovascular and cerebrovascular diseases caused by atherosclerosis (AS) are a kind of diseases that seriously damage human health. In recent years, it has been found that trimethylamine oxide (TMAO), a metabolite of intestinal flora, plays an important role in the pathogenesis of AS: inhibition of cholesterol reverse transport, up regulation of scavenger receptor expression, promotion of foam cell formation, reduction of bile acid pools, enhancement of platelet reactivity, increase of thrombosis risk, damage of vascular endothelium and promotion of inflammatory response. More and more scholars have paid attention to the specific effect and exact mechanism of TMAO on AS. This paper reviews the general characteristics of TMAO, the role of TMAO in the development of AS, and the latest research progress in the prevention and treatment of AS by intervening with TMAO.

Key words atherosclerosis, trimethylamine oxide, intestinal flora

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0088

* This work was supported by a grant from Beijing Natural Science Foundation(7212163).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-52176951, E-mail: wh.l-007@163.com

Received: April 7, 2021 Accepted: June 3, 2021