

氧化三甲胺与糖脂代谢病相关性的研究进展

洪雨欣,张 蕾,周明学,李思耐,张 萌 综述 刘卫红 审校

摘要 糖脂代谢病(GLMD)是一种慢性代谢性疾病,已成为严重威胁健康的重大公共卫生问题。近年,肠道菌群及其代谢产物与人类疾病间的联系已成为研究热点,氧化三甲胺(TMAO)作为肠道菌群的常见代谢物质,通过释放炎症因子、促进胰岛素抵抗、增加氧化应激以及影响能量代谢等途径参与GLMD的发展。因此,深入研究TMAO与GLMD的相关性,有助于对GLMD提供精准靶向防治。

关键词 糖脂代谢病;氧化三甲胺;肠道菌群;病理机制;分子机制

中图分类号 R 58;R 34

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)05-0918-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.029

糖脂代谢病(glucolipid metabolic disease, GLMD)是以糖、脂代谢紊乱为特征,以神经内分泌失调、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激(oxidative stress, OS)、炎症、肠道菌群失调为核心病理,以糖尿病(diabetes mellitus, DM)、高血压(hypertension, HTN)、非酒精性脂肪肝(nonalcohol fatty liver disease, NAFLD)、超重及动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)等合并出现为主要临床表型的综合征^[1]。该病对全身多个器官造成慢性进行性病变,甚至导致功能减退或衰竭。然而,目前国内外均采用单病种、单靶点治疗模式,难以从根本上改变该病复杂的病理机制。故提出综合一体化防治策略迫在眉睫。大量数据表明,肠道菌群与GLMD关系密切,肠道菌群相关代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)尤为突出。该文将探讨TMAO与GLMD之间的关联,具体包括GLMD的病理机制、TMAO与GLMD的关系以及TMAO导致GLMD的分子机制,旨在为防治GLMD提供新思路。

2023-10-12 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82274284)

作者单位:首都医科大学附属北京中医医院,北京市中医药研究所,北京 100010

作者简介:洪雨欣,女,硕士研究生;

刘卫红,女,博士,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:liuweihong@bjzhongyi.com

1 GLMD 的核心病理机制

长期的高脂饮食会造成肠道内环境紊乱,肠道菌群及其代谢产物如TMAO、短链脂肪酸、胆汁酸等通过影响糖、脂代谢加重机体代谢紊乱。脂肪和碳水化合物摄入过多后,肥胖状态下脂肪组织过度增生及功能失常,导致游离脂肪酸产生增加,一方面通过脂质毒性抑制外周组织对葡萄糖的摄取,产生IR;另一方面,游离脂肪酸诱发自由活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生,引发多种炎性反应,导致IR、血管内皮细胞损伤,进而引起心脑及外周血管疾病和糖脂代谢疾病等。同时,ROS促进OS,通过刺激各种应激敏感细胞内通路如c-Jun、ERK1/2和NF-κB等多种转录因子,产生慢性低度炎性反应,进而导致IR。IR是肥胖、DM、高脂血症等多种GLMD的共同病理基础。目前研究^[2]表明,慢性、低度和系统性炎性反应是GLMD的重要特征,也是影响GLMD发生和进展的核心机制之一。在GLMD中,由于IR而导致的高胰岛素血症和高血糖,会通过负反馈使IR加剧,形成恶性循环。

因此,肠道菌群失调及其代谢产物介导的IR、OS及慢性炎性反应共同参与了GLMD的发生和进展,是GLMD的核心发病机制。

2 TMAO 的产生及影响因素

TMAO主要是由胆碱、肉碱或胆碱化合物的食物经肠道代谢作用,在肠道中形成三甲胺(trimethylamine, TMA),肠道中TMA或被肠道甲烷菌群作为底物制造甲烷,或被肠道吸收。由肠道吸收的TMA,在肝脏中被黄素依赖型单加氧酶异构体1(flavin-containing monooxygenase 1, FMO1)和单加氧酶异构体3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)氧化产生。由此,摄入TMA前体能影响TMAO产生。

肠道菌群也能影响TMAO产生。健康机体中,含有大量产生TMA的菌群,尤以厚壁菌门和变形菌门显著。肠道菌群组成变化,会影响TMA产生。TMA作为TMAO的前体,势必也影响TMAO。相关

研究^[3]表明产生 TMA 菌株的数量决定着血浆中 TMA 或 TMAO 增加或减少。此外, FMO3 是使 TMA 转化为 TMAO 关键酶, 其在体内的表达水平影响 TMAO。研究^[4]表明 PSRC1 基因敲除小鼠能上调肝脏 FMO3 表达, 提高血浆 TMAO 水平。Benson et al^[5]研究表明, FMO3 活性的丧失会降低小鼠血浆中 TMAO 的含量。故维持肠道菌群的生态平衡以及控制 FMO3 表达, 对防治 GLMD 具有重要意义。

3 TMAO 与 GLMD 的相关性

3.1 TMAO 与 DM DM 是由代谢状态紊乱、胰岛素产生与作用障碍而表现以高血糖为特征的代谢性疾病。众多研究显示, TMAO 与 DM 存在关联。Zhuang et al^[6]首次系统证明了血浆 TMAO 浓度与 DM 患病风险之间存在阳性剂量依赖型关联。前瞻性队列研究^[7]表明血清 TMAO 含量与中老年人患有 T2DM 风险及空腹血糖升高呈正相关。此外, TMAO 在维持葡萄糖和脂质稳态中发挥着重要作用, 其失衡可能导致机体脂肪组织产生糖耐量受损、IR、OS 等反应, 进而发展为 DM^[8]。然而有研究^[9]表明用 40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度 TMAO 处理 INS-1832/13 β 细胞, 可以上调未折叠蛋白 IR1 α , 抑制 T2D 糖脂毒性诱导内质网和 OS 反应, 恢复胰岛素产生、颗粒形成和分泌, 这表明 TMAO 对 β 细胞具有保护功能, 且 TMAO 可能在饮食诱导的 T2D 疾病中发挥积极的分子作用。

研究表明 TMAO 对 DM 产生影响的原因可能涉及以下两个方面。其中, 积极影响的部分原因可能是 TMAO 调节未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 来增强胰岛素蛋白折叠。与之相反的影响可能包括: ① TMAO 钝化胰岛素信号转导, 加剧葡萄糖耐量受损; ② 血浆 TMAO 水平升高, 降低了胆汁酸合成酶以及转运蛋白表达, 使胆汁酸合成减少, 引发 DM; ③ TMAO 依赖型 N-亚硝基化合物升高, 导致 IR。综上所述, 这反映了 TMAO 与 DM 之间存在联系, 但二者之间的具体机制仍需深入研究, 以便提出防治 DM 疾病的有效策略。

3.2 TMAO 与肥胖 肥胖是由机体摄入过多能量引起脂肪蓄积, 破坏代谢平衡所导致的代谢综合征。肠道菌群通过促进脂肪组织褐化, 影响体内能量蓄积, 产生炎症反应, 破坏肠道屏障致使肥胖。研究显示肠道菌群可直接或间接影响内源性大麻素系统活性, 从而调节脂肪生成和分解, 影响体内脂肪含量^[10]。而 TMAO 作为肠道菌群代谢产物之一, 与肥

胖的发生也存在紧密联系。Dehghan et al^[11]通过荟萃分析显示 TMAO 循环浓度与肥胖之间存在正相关且呈剂量依赖型阳性。接受 Roux-en-Y 胃转流术的肥胖患者也显示其血浆 TMAO 水平显著升高^[12]。此外, FMO3 缺失可保护用 ASO 处理的小鼠免受高脂肪饮食诱导引起的肥胖^[13], 而 FMO3 不仅能氧化 TMA 产生 TMAO, 还能使白色脂肪组织发生褐变从而调节肥胖, 突出了肠道微生物通过驱动 TMA/FMO3/TMAO 途径影响肥胖。因此, TMAO 可能作为预测肥胖疾病的早期生物标志物。

3.3 TMAO 与 AS AS 是一种表现为富含载脂蛋白 B 的脂蛋白、免疫细胞以及细胞外基质在动脉内皮下积聚形成粥样斑块的脂质驱动型慢性炎症性疾病。大量研究^[14]表明, TMAO 调节胆汁酸合成和胆固醇代谢, 促进 AS 发展。当然, 炎症信号传导影响动脉壁内源性细胞发生变化导致血管狭窄和血流衰竭也会引起 AS。研究^[15]显示 TMAO 不仅可激活血管内皮和平滑肌细胞中的丝裂原活化蛋白激 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- κ B 信号通路促进炎症, 还激活 NLRP3 炎症小体, 诱导 ROS 产生, 加剧血管壁炎症反应, 损害胆固醇反向转运, 参与 AS 发展。在血管内外膜中, TMAO 干预 SIRT1/AMPK 信号通路, 调节细胞 ROS 水平, 刺激炎症反应导致 AS^[16]。此外, TMAO 可提高清道夫受体 CD36、SR-A1 在体内的表达, 诱导巨噬细胞形成泡沫细胞, 从而促进 AS^[17]。虽然已有众多实验表明 TMAO 与 AS 之间存在关联, 但具体应用于临床治疗仍需进一步临床试验验证。

3.4 TMAO 与 NAFLD NAFLD 是由非酒精因素引起的肝脏脂质成分过度积累, 是与 IR 和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝脏损伤。TMAO 不仅能改变胆汁酸合成与运输, 还能逆转胆固醇转运以及葡萄糖和能量稳态, 表明其是生成脂肪肝的危险因素。研究^[18]显示, TMAO 可能通过激活 UPR 影响 NAFLD, 而 FMO1 是肠道微生物群代谢物 TMA 转化为 TMAO 的重要调节器, 说明在调节脂质代谢和 NAFLD 的过程中, FMO1-TMAO-UPR 轴发挥重要作用。Tan et al^[19]研究表明 TMAO 加剧了棕榈酸 (palmitic acid, PA) 诱导 HepG2 细胞中脂质积累, 同时影响了 FAS、p-SREBP-1、n-SREBP-1 蛋白的表达; 根据共聚焦免疫荧光, SREBP-1 强染色位于 HepG2 细胞的细胞核和细胞质中, 这些表明 TMAO 可激活 Srebp-1C 及 FAS 诱导肝脏脂肪生成。此外, TMAO 能影响 OS 加快 NAFLD 发病进展, 且其通过抑制

CYP7A1 酶、CYP27A116 酶以及有机离子转运蛋白和降低多耐药蛋白家族表达,限制了胆汁酸肝肠循环,减少胆汁酸产生以降低总胆汁酸池的大小,从而增加了脂肪肝患病风险^[20]。这些研究表明,在NAFLD 发病机制中,TMAO 发挥着不可或缺的作用。

3.5 TMAO 与 HTN HTN 是一种致残致死率较高的慢性疾病,现已成为世界范围内诱发死亡的重要疾病之一,目前临床就 HTN 的发病机制尚未得出明确结论,主要原因是 HTN 患者个体差异性较大且发病机制较为复杂。而肠道菌群的出现为 HTN 治疗提供了新思路。研究^[21]表明,肠道菌群生态失调可能导致血压升高。TMAO 作为肠道菌群的重要代谢产物与 HTN 的发生也有关。Ge et al^[22]对 TMAO 和 HTN 进行系统评价和剂量反应荟萃分析显示,TMAO 循环浓度与 HTN 患病率之间存在着阳性剂量依赖型关联,然而该研究招募对象大部分来自美国且为心血管风险较高的人群,结果可能存在偏倚。因此,需进一步探索以揭示在更全面的人群中长期随访 TMAO 和 HTN 患病率之间的关系。近期研究^[23]表明,自发性 HTN 大鼠血浆 TMAO 水平上升会导致血浆渗透压升高,这主要是通过触发自发性 HTN 大鼠 TMAO-AVP-AQP-2 轴,增强肾小管对水分的重吸收,导致血压升高,提示 TMAO 升高可能引起 HTN。此外,适当补充 TMAO 可以缓解 HTN 大鼠的压力超负荷功能,同时对 HTN 大鼠舒张和收缩功能产生有益影响,还显著增加了 HTN 大鼠的利尿作用^[24]。因此,需进一步研究来充分阐明 TMAO 与 HTN 之间的关系。

4 TMAO 导致 GLMD 的分子机制

4.1 TMAO 与炎性因子 GLMD 伴随慢性低度炎症反应,具体表现为 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 等炎性因子的表达水平增加。Díez-Ricote et al^[25]研究表明,TMAO 在 mRNA 和蛋白质水平上,可提高 THP-1 细胞中 IL-12A 的表达,促进炎症反应。与此相关,TMAO 通过促炎因子 IL-6 和 TNF- α 释放,导致巨噬细胞迁移并产生炎症。研究^[26]表明,TMAO 抑制 SIRT3-SOD2 线粒体 ROS 信号通路,激活 NLRP3 炎症小体,加速了血管炎症的发生。而 NLRP3 炎症小体是由识别分子 NLRP3、效应分子 caspase-1 以及凋亡相关斑点状蛋白组成的复合物。NLRP3 炎症小体活化能引起促炎细胞因子 IL-18 和 IL-1 β 的分泌,进一步增强了炎症反应。此外,TMAO 能激活 NF- κ B 信号通路,刺激因子活化,诱导多种基因表达,产

生多种细胞因子,进一步加剧炎症反应。

4.2 TMAO 与 IR FoxO1 是 FoxO 转录因子家族的重要成员之一,在细胞增殖、分化、凋亡、OS 反应和代谢等方面发挥着关键作用。作为 PI3K/AKT 信号通路下游的信号分子,FoxO1 通过转录和传导各种生长因子及细胞因子信号,发挥生物学活性。PERK 是位于内质网膜上的 I 型跨膜蛋白,为 eIF2 α 上游激酶家族成员,可通过抑制蛋白质合成保护细胞。近期研究^[27]表明,PERK 是细胞内应激的关键传感器。FMO3 产生 TMAO 诱导 FoxO1,而 PERK 作为 TMAO 的受体,在生理相关浓度下与 TMAO 结合,TMAO 选择性地激活未折叠蛋白反应 PERK 分支,从而诱导了转录因子 FoxO1 的表达。通过控制肠道微生物群或抑制 FMO3 以减少 TMAO 合成,可以降低肝脏中 PERK 活化和 FoxO1 表达,同时改善葡萄糖耐量,缓解 IR。

4.3 TMAO 与 OS OS 是指体内氧化与抗氧化作用失衡,导致产生 ROS 等病理产物,从而影响 DNA、蛋白质、脂质等生物分子结构发生变化的一种状态。在人体内外,TMAO 能抑制 SIRT1 的表达,而 SIRT1 可以调节 OS^[28]。由此,可猜测 TMAO 降低部分 SIRT1 表达从而诱导 OS。在 SAMP8 小鼠中,TMAO 不仅诱导神经元衰老,还破坏海马体 CA3 区域中线粒体以及超氧化物的产生^[29]。目前,已有大量研究表明 TMAO 和 OS 之间存在关联。TMAO 不仅增加细胞内 OS 的产生,并使硫氧还蛋白互作用蛋白介导 NLRP3 活化,导致炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 水平升高,进一步增加了内皮祖细胞的损伤。TMAO 导致 GLMD 的分子机制图见图 1。

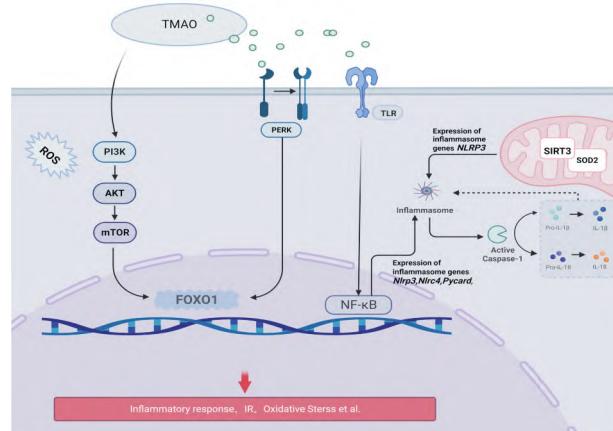


图 1 TMAO 导致 GLMD 的分子机制

5 TMAO 的治疗调节

5.1 饮食结构调整 调整饮食结构或改变膳食习

惯,能达到减少 TMAO 的目的,故可适当向地中海饮食结构倾斜^[30]:以水果、蔬菜、坚果、豆类、鱼类为主。

5.2 TMA 抑制剂 广谱 TMA 抑制剂 3,3-二甲基-1-丁醇可抑制微生物胆碱 Cut C/D 活性,减少食物中胆碱、甜菜碱分子中的 C-N 键,从而抑制 TMA 形成,进而减少 TMAO 产生^[31]。

5.3 肠道菌群调节 调节肠道菌群可控制血浆 TMAO 水平,达到预防 GLMD 的效果。研究^[32]表明,口服抗生素不仅会影响肠道菌群,还抑制摄入胆碱饮食后 TMAO 水平升高。即使停用抗生素 1 个月,相同现象仍会出现。然而,抗生素的应用存在争议,长期使用可能产生超级耐药菌株,并且会导致肠道菌群失衡影响正常生理代谢,故需开展更多研究探讨其安全性。使用益生菌也能改变肠道菌群组成,从而降低 TMAO 水平,并对肠道产生有益影响。实验^[33]表明摄入长芽孢杆菌、短双歧杆菌、植物乳杆菌 L-137、食淀粉乳杆菌 LAM1345 和混合益生菌能从不同程度降低血浆 TMAO 和 TMA 循环水平。此外,植物乳杆菌 ZDY04、维生素 D、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT) 等也可通过调节肠道菌群减少 TMAO 的产生,但目前 FMT 存在使患者感染内毒素或传染病的风险,且受伦理问题的限制,故不提倡使用该法。

5.4 FMO3 阻滞剂 FMO3 是形成 TMAO 的关键酶。研究^[34]表明,与对照组相比,雌性和雄性 FMO3 基因敲除小鼠在摄入正常食物后,TMAO 水平分别降低了 71% 和 48%,结果差异有统计学意义,因此,阻断 FMO3 能影响 TMAO 水平。除了能影响 TMAO 水平外,FMO3 还能诱导 FoxO1 表达,从而导致代谢综合征。然而,FMO3 缺乏会引起 TMA 水平上升,当上升至异常状态时,可出现鱼腥综合征,该疾病严重影响生活质量且可能对心血管疾病产生一定影响,故不提倡将其作为治疗疗法。

5.5 天然药物 天然药物不良反应小、疗效显著,已被证明有效地治疗人类各种疾病,在临床中应用广泛。研究表明,相关天然药物可降低 TMAO 水平,达到治疗疾病的效果。例如:柚皮苷通过 MAPK 信号传导缓解了由 TMAO 引起的人脐静脉内皮细胞炎症,OS 和内皮功能障碍^[35];β-谷甾醇有效降低 AS 小鼠 TMA、FMO3 和 TMAO 水平,同时改善 AS 斑块^[36];小檗碱通过肠道微生物群中 CutC 和 FMO 的相互作用以减少 TMAO 合成等,缓解 AS 发展^[37]。除此之外,部分中药复方也有降低 TMAO 的作用,

本课题组根据实验研究^[38]表明由北京中医医院名老中医黄丽娟教授带头研制的院内制剂清血消脂方不仅可以改善体内外脂质代谢,抑制炎症发生,还能调控肠道菌群紊乱并降低血中 TMAO 水平。然而目前使用清血消脂方干预 TMAO 具体信号通路尚不清晰。研究^[39]表明,香砂六君子汤可能调控 TMA/FMO3/TMAO 通路及相关蛋白的表达,纠正脾虚状态下大鼠体内肠道菌群以及血脂紊乱,并改善肝脏脂质沉积。血府逐瘀汤中的活性成分:柚皮苷、芍药、18β-甘草酸、苦杏仁苷、白花素和柴胡皂苷 A 可抑制 FMO3 活性并减少 TMA 氧化成 TMAO^[40]。综上所述,TMAO 为靶向的部分天然药物种类繁多且具有多靶点的治疗优势,有作为治疗 GLMD 的潜力。

6 总结

GLMD 已成为死亡人数逐年上升的疾病之一,提出有效防治措施迫在眉睫。肠道菌群重要代谢产物 TMAO 已被证明在内分泌疾病中发挥重要作用。该文初步对 TMAO 与 DM、肥胖、AS、NAFLD 及 HTN 等 GLMD 的相关性及其分子机制进行了归纳分析,表明 TMAO 有望成为干预 GLMD 发生发展的新型标志物。然而,目前单以西医方式治疗存在着单靶点、单病种等缺陷,难以从根本上改变该疾病复杂的病理机制、打破恶性循环的瓶颈问题。中医强调整体观念,辨证论治。其中中医药多成分、多靶点以及中药复方整体调节的特点和优势不仅弥补了这类缺陷,并对 TMAO 有显著的调节作用,能有效改善 HTN、DM 等糖脂代谢病,具有广阔的应用前景。未来的研究旨在为 TMAO 作为 GLMD 新型生物标志物以及治疗靶点提供证据,并且可深入挖掘中医药干预 GLMD 疗效和机制。

参考文献

- [1] 世界中医药学会联合会. 国际中医临床实践指南糖脂代谢病 (2021-10-14) [J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3278-84.
- [2] Welty F K, Alfaddagh A, Elajami T K. Targeting inflammation in metabolic syndrome [J]. Transl Res, 2016, 167(1): 257-80.
- [3] Rath S, Rox K, Kleine Bardenhorst S, et al. Higher trimethylamine-N-oxide plasma levels with increasing age are mediated by diet and Trimethylamine-forming bacteria [J]. mSystems, 2021, 6(5): e00945.
- [4] Luo T, Guo Z, Liu D, et al. Deficiency of PSRC1 accelerates atherosclerosis by increasing TMAO production via manipulating gut microbiota and flavin monooxygenase 3 [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2077602.

- [5] 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): 1079–96.
- [6] Zhuang R, Ge X, Han L, et al. Gut microbe – generated metabolite trimethylamine-N-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2019, 20(6): 883–94.
- [7] Li S, Chen S, Lu X, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is associated with incident type 2 diabetes in middle-aged and older adults: a prospective cohort study [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 374.
- [8] Gao X, Liu X, Xu J, et al. Dietary trimethylamine-N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet [J]. *J Biosci Bioeng*, 2014, 118(4): 476–81.
- [9] Krueger E S, Beales J L, Russon K B, et al. Gut metabolite trimethylamine-N-oxide protects INS-1 β -cell and rat islet function under diabetic glucolipotoxic conditions [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1892.
- [10] Roger C, Buch C, Muller T, et al. Simultaneous inhibition of peripheral CB1R and iNOS mitigates obesity-related dyslipidemia through distinct mechanisms [J]. *Diabetes*, 2020, 69(10): 2120–32.
- [11] Dehghan P, Farhangi M A, Nikniaz L, et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2020, 21(5): e12993.
- [12] Lee S J, Park Y S, Kim Y-J, et al. Changes in trimethylamine-N-oxide levels in obese patients following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy in a Korean obesity surgical treatment study (KOBESS) [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5091.
- [13] Schugar R C, Shih D M, Warrier M, et al. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the Beiging of white adipose tissue [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(12): 2451–61.
- [14] Liu S, He F, Zheng T, et al. Ligustrum robustum alleviates atherosclerosis by decreasing serum TMAO, modulating gut microbiota, and decreasing bile acid and cholesterol absorption in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(14): 2100014.
- [15] 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): 215–33.
- [16] 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.
- [17] Li Y, Shi G, Han Y, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells on aortic atherosclerotic plaque in a high-fat diet rabbit model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 407.
- [18] Shi C, Pei M, Wang Y, et al. Changes of flavin-containing monooxygenases and trimethylamine-N-oxide may be involved in the promotion of non-alcoholic fatty liver disease by intestinal microbiota metabolite trimethylamine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 594: 1–7.
- [19] Tan X, Liu Y, Long J, et al. Trimethylamine-N-oxide aggravates liver steatosis through modulation of bile acid metabolism and inhibition of farnesoid X receptor signaling in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(17): 1900257.
- [20] Theofilis P, Vordoni A, Kalaitzidis R G. Trimethylamine-N-oxide levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1243.
- [21] Calderón-Pérez L, Gosalbes M J, Yuste S, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6436.
- [22] Ge X, Zheng L, Zhuang R, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine-N-oxide and hypertension risk: A systematic review and dose – response meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(1): 66–76.
- [23] Liu M, Han Q, Yang J. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) increased aquaporin-2 expression in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(4): 312–22.
- [24] He G D, Liu X C, Lu A S, et al. Association of choline intake with blood pressure and effects of its microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide on hypertension [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 1–14.
- [25] 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.
- [26] Chen M, Zhu X, 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.
- [27] Yang T, Santisteban M M, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331–40.
- [28] Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis [J]. *Circulation*, 2022, 146(18): 1383–405.
- [29] Li D, Ke Y, Zhan R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12768.
- [30] 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*, 2022, 128(9): 1738–46.
- [31] Roberts A B, Gu X, Buffa J A, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1407–17.

网络出版时间:2024-04-29 16:32:34 网络出版地址:<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240429.1137.029>

血嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺病中的临床研究进展

李梦蝶^{1,2},秦厚应^{1,2} 综述 赵 卉^{1,2} 审校

摘要 慢性阻塞性肺病(COPD)是全球的主要健康和经济负担之一。作为一种异质性疾病,COPD潜在的炎症模式与既往认为的中性粒细胞为主的炎症不同,嗜酸性炎症大约占据COPD的1/3。尽管与COPD患者的临床特征相关的嗜酸性粒细胞阈值尚未得到统一,但嗜酸性粒细胞计数仍可以作为一种内在表型标志物指导治疗,参与评估COPD急性加重风险、吸入用糖皮质激素的疗效以及临床转归。该文综述在描述嗜酸性粒细胞生物学特征的基础上,详细阐明其作为COPD临床生物标志物的研究进展。

关键词 嗜酸性粒细胞;慢性阻塞性肺病;生物标志物;吸入糖皮质激素;临床转归

中图分类号 R 563.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)05-0923-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.030

2024-02-28 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82270071);安徽省自然科学基金(编号:2108085MH251);安徽省临床医学研究转化项目(编号:202204295107020014)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科,合肥 230601

²安徽医科大学第二附属医院呼吸病研究所,合肥 230601

作者简介:李梦蝶,女,博士研究生;
赵 卉,男,博士,博士生导师,责任作者,E-mail:efyzhao-hui@126.com

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)常伴随着肺功能持续下降和活动耐力的减低,目前认为其主要特征是持续、反复恶化的气流阻塞^[1]。COPD是全球死亡事件的重要病因之一。随着COPD症状和病情恶化的严重程度的增加,患者生活质量下降,医疗保健费用上升,显著增加了全球的医疗经济负担^[2]。炎症反应在COPD的发生发展过程中发挥着重要作用,除了持续关注的中性粒细胞浸润,近年来国内外研究表明部分稳定期COPD患者存在呼吸道嗜酸性炎症。在2017年全球慢性阻塞性肺病倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)中首次纳入一种新的生物标志物,用于指导COPD稳定期用药,即血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)。在2019年GOLD指南中再次建议将EOS作为评估吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)治疗COPD急性加重疗效的生物标志物,同时建议EOS的阈值设定为<100个/ μ l和 \geq 300个/ μ l^[3]。目前除外类固醇激素的治疗外,针对嗜酸性气道炎症的单克隆抗体的治疗研究也在进行中,力求实现对COPD的个体化和精准化治疗。该文探讨EOS在COPD生物学标志物的研究进展,总结了EOS的生物学特征以及作为COPD标志物的潜在意义。

- [32] Koeth R A, Lam-Galvez B R, Kirsop J, et al. L-carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans [J]. *J Clin Invest*, 2018, 129(1): 373-387.
- [33] Wang Q, Guo M, Liu Y, et al. Bifidobacterium breve and bifidobacterium longum attenuate choline-induced plasma trimethylamine-N-oxide production by modulating gut microbiota in Mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1222.
- [34] 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 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1045-1054.
- [35] Zhao H, Zhao J. Study on the role of naringin in attenuating trimethylamine-N-oxide-induced human umbilical vein endothelial cell inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction [J]. *Chin J Physiol*, 2022, 65(5): 217.
- [36] Wu W, Liu W, Wang H, et al. β -sitosterol inhibits trimethylamine production by regulating the gut microbiota and attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 986905.
- [37] Ma S R, Tong Q, Lin Y, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamine-like effect down-regulating choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 207.
- [38] 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 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(10): 1539-1544.
- [39] 王 杰,宋 囤,陈 丝,等.基于肠道菌群调控TMAO/PERK/FoxO1途径探讨香砂六君子汤对脾虚高脂血症大鼠肝脏甘油三酯合成的影响及机制 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(2): 286-291.
- [40] Yu H, Chai X, Geng W C, et al. Facile and label-free fluorescence strategy for evaluating the influence of bioactive ingredients on FMO3 activity via supramolecular host-guest reporter pair [J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 192: 113488.