

肠源性代谢产物氧化三甲胺与糖尿病肾病的相关性研究进展

邹丽敏, 杨杰, 高卫亚, 张霞军*

丹阳市人民医院检验科, 江苏 丹阳

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月25日

摘要

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见慢性并发症之一, 是导致我国成人出现肾衰竭的常见原因。肠源性代谢产物氧化三甲胺(Trimethylamine oxide, TMAO)与DKD的发生、进展的重要因素之一, 本文对TMAO与DKD相关研究进行综述, 旨在为临床防治DKD提供参考依据。

关键词

糖尿病肾病, 氧化三甲胺, 炎症反应

Research Progress on the Relationship between Intestinal Metabolite Trimethylamine Oxide and Diabetic Kidney Disease

Limin Zou, Jie Yang, Weiya Gao, Xiajun Zhang*

Laboratory Department of Danyang People's Hospital, Danyang Jiangsu

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 25th, 2024

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is one of the common chronic complications of diabetes and the common cause of renal failure in adults in China. Trimethylamine oxide (TMAO), is one of the im-

*通讯作者。

文章引用: 邹丽敏, 杨杰, 高卫亚, 张霞军. 肠源性代谢产物氧化三甲胺与糖尿病肾病的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1861-1865. DOI: 10.12677/acm.2024.1441236

portant factors in the occurrence and progression of DKD. This article reviews the research related to TMAO and DKD, aiming to provide reference for clinical prevention and treatment of DKD.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Trimethylamine Oxide, Inflammatory Reaction

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

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见并发症,临床表现为水肿、肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)下降、贫血等症状,且常合并其他微血管病变(糖尿病视网膜病变等),是导致我国成人出现肾衰竭的常见原因,严重危险患者生命安全[1]。糖尿病肾病致病因素较为复杂,可能与代谢、遗传、环境及血流动力学等多种因素相关,肠道菌群是人体肠道的正常微生物,可通过肠源性代谢产物参与机体免疫调控、能量代谢等活动,氧化三甲胺(Trimethylamine oxide, TMAO)是重要的肠源性代谢产物之一,大量研究显示, TMAO 可能与 DKD 的发生、进展的有关[2]。本文对 TMAO 与 DKD 相关研究进行综述,旨在为临床防治 DKD 提供参考依据。

2. TMAO 的来源与代谢

TMAO 是一种肠源性小分子菌群相关代谢产物,肠道中产生的胆碱三甲胺裂解酶(Choline TMA-lyase, CutC),可将人体摄入的富含磷脂酰胆碱(Phosphatidyl choline, PC)、左旋肉碱的等物质的食物,如蛋类、牛奶、肝脏、贝类及鱼类等,转化为三甲胺(Trimethylamine, TMA), TMA 为 TMAO 的前体,可被黄素单加氧酶 3 (Flavin monooxygenase, FMO3)或者其他黄素单氧酶(FMOx)氧化为 TMAO [3]。TMAO 是一种小分子水溶性化合物,不与蛋白结合,可快速从肾脏滤过,95%的 TMAO 通过肾脏正常透析功能排出,约 4%通过粪便排出,剩余少量可通过呼吸排出。

3. TMAO 与 DKD 的关系

宋全超[4]等研究显示, DKD 患者肠道乳酸杆菌、双歧杆菌数目低于单纯 T2DM 患者及正常人群,屎肠球菌、粪肠球菌数目高于单纯 T2DM 患者及正常人群。冯真真[5]等研究显示, DKD 患者肠道乳杆菌属、史雷克菌属、厌氧棒状菌属和肠球菌属显著增加。韩博[6]等研究显示, DKD 患者血清沉默调节蛋白 6 (Recombinant Sirtuin 6, Sirt6)水平、双歧杆菌数、真杆菌数低于单纯 T2DM 患者,大肠埃希菌数高于单纯 T2DM 患者。以上研究结果表明,肠道菌群失调与 DKD 的发生、进展具有相关性,分析可能是由于 DKD 患者早期可能会出现 GFR 升高、肾小球灌注增加、肾脏肥大等情况,导致肠道菌群合成过量醋酸盐,激活肾脏局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),加速肾损伤发生。随着 DKD 患者 GFR 降低,大量草酸盐、尿酸(Uric acid, UA)聚集于结肠,导致肠道环境改变,且 GFR 下降导致机体内废物代谢不充分,未及时排除的代谢废物可能穿透肠壁导致肠道菌群失调[7]。此外, DKD 患者肠道菌群失调后,会破坏肠道屏障,使尿素在肠道内聚集并水解为氨(Ammonia, NH₃), NH₃经肠黏膜吸收后重新合成为尿素,使肾脏损害加重; NH₃还可转化为氢氧化铵(Ammonium hydroxide,

NH₄OH), 导致肠道酸碱平衡失调, 破坏肠黏膜及肠道屏障, 使肠内毒素穿透肠壁, 进入血液循环, 刺激炎症反应, 加速肾脏病变[8]。因此, 肠道菌群失调与 DKD 的发生、进展互为因果, 在相互作用下形成恶性循环。

肾纤维化是 DKD 进展的重要过程, 陈静[9]等通过动物研究显示, TMAO 可激活小鼠肾脏中的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 通路, 上调胆固醇调节元件结合蛋白 1 抗体(sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1)表达, SREBP1 可诱导脂质代谢紊乱, 还可与促肾纤维化细胞因子转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 结合, 促进肾脏纤维化。张静寅[10]等研究显示, T2DM 患者血清 TMAO 水平较正常人明显升高, 且 TMAO 水平与患者并发肾脏病变具有明显相关性, 可将其作为 DKD 的生物标志物。

以上研究显示, 肠道菌群失衡可能是 DKD 发生、进展的重要因素, TMAO 则是肠道菌群失衡导致 DKD 发生、进展的关键因素。

4. TMAO 参与 DKD 的发病机制

Oktaviono YH [11]等研究显示, TMAO 可促进内皮细胞的炎症和氧化应激, 导致血管功能障碍。陈艳[12]等研究显示, TMAO 可通过提高血小板(platelet, PLT)活性, 促进泡沫细胞形成, 影响胆酸汁(bile acids, BA)合成, 从而导致内皮细胞功能障碍。李佳玲[13]等研究显示, TMAO 可通过乙醛脱氢酶 2/氧活性/核苷酸结合寡聚结构域样蛋白 3/消皮素 D (aldehyde dehydrogenase-2/reactive oxygen species/Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 3/Gasdermin D, ALDH2/ROS/NLRP3/GSDMD) 信号通路诱导血管内皮细胞焦亡。此外, 桂志红[14]等研究显示, TMAO 与慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD) 炎症状态密切相关, 与肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子呈显著正相关。万思齐[15]等研究显示, TMAO 可诱导人脐静脉细胞融合细胞(human umbilical vein cell fusion cell, EA.hy926)产生炎症反应, 使机体内 TNF- α 、IL-6、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 水平上升。杨梅芳[16]等研究显示, TMAO 可上调 NLRP3、高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box-1 protein, HMGB1) 蛋白表达, 刺激炎症反应。匡萃芳[17]等研究显示 TMAO 可激活丝裂原活化蛋白激酶/核因子 κ B (mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa-B, MAPK/NF- κ B) 通路, 促进人结肠癌细胞(Human Colon Cancer Cells, HT-29) IL-8、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子的表达。成钰莹[18]等研究显示, 炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 分泌增加会加重小鼠肾脏损伤以及纤维化病变。Zhou S [19]等研究显示, TMAO 可调节细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 刺激炎症反应。黎艳[20]等研究显示, 降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平可改善肾小管上皮细胞-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT), 从而减轻肾纤维化程度。

以上研究显示, TMAO 可损伤血管内皮功能, 激活 MAPK/NF- κ B 信号通路产生炎症因子, 参与 DKD 的发生、进展。

5. 靶向 TMAO 的药物治疗

食物中的胆碱及其类似物是 TMA 的重要前体物质, 改善饮食结构对减少 TMA, 降低 TMAO 水平具有重要意义。Wiese GN [21]等研究显示, 植物性饮食可减少胆碱、磷脂质的摄入, 减少 TMA 来源, 降低 TMAO 水平。Gao X [22]等研究显示, 高磷脂酰胆碱(phosphotidylcholine, PC)食物可降低肠道微生物代谢产物脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)和 TMAO 水平。

TMAO 是由肠道菌群产生的 TMA 在肝脏中氧化形成, 因此, 调节肠道菌群对降低 TMAO 水平具有重要意义。头孢类、喹诺酮类等抗生素是调节肠道菌群的常用药物, 可有效抑制肠道菌群代谢, 降低机

体 TMAO 水平, 但抗生素不仅会对肠道中致病菌产生作用, 也会对肠道中的有益菌产生影响, 因此, 不宜长期使用。丁洁[23]等研究显示, 在常规治疗基础上使用益生菌可破坏致病菌病原体毒素, 保护细胞紧密度, 调节肠道菌群生态平衡, 从而降低 TMAO 水平。罗伊氏乳杆菌属专性异型发酵菌种, 对肠黏膜具有很强的黏附能力, 可改善肠道菌群分布, 王茜茜[24]等研究显示, 罗伊氏乳杆菌 CCFM8631 可调节肠道菌群, 降低小鼠 TMAO 及 TMA 水平。Wang Q [25]等研究显示, 短芽孢杆菌 Bb4 和长芽孢杆菌 BL1 和 BL7 可降低小鼠血浆 TMAO 和血浆及盲肠 TMA 浓度。白藜芦醇(Resveratrol, RSV)是植物中的多酚类物质, 李泽聪[26]等研究显示, RSV 可保护肠上皮紧密连接蛋白, 通过重塑肠道菌群, 抑制 TMA 产生, 降低 TMAO 水平。

TMA 是 TMAO 的重要前体物质, 抑制 TMA 的代谢及转化对降低 TMAO 水平具有重要意义。研究显示, 3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, Dimethylbutanol, DMB)可选择性抑制 TMA 裂解酶活性从而抑制 TMA 产生, 降低 TMAO 水平。Tain YL [27]等研究显示, 碘甲基胆碱(Iodomethylcholine, IMC)较 DMB 活性更强, 可有效消耗 TMAO 的产生。

肝脏分泌的 FMO3 是 TMA 向 TMAO 氧化的关键酶, 阻断 TMA/FMO3/TMAO 信号通路可降低 TMAO 水平。赵启[28]等研究显示, 参竹心康方可调控 TMA/FMO3/TMAO 信号通路, 改善肠道菌群紊乱, 降低 TMAO 水平。王虎平[29]等研究显示, 黑逍遥散可调控 TMA/FMO3/TMAO 信号通路, 调节 TMAO 代谢。隋国媛[30]等研究显示, 化痰祛痰方可有效降低小鼠 TMA、FMO3 水平, 抑制 TMAO 合成。

以上研究显示, 通过调节肠道菌群、抑制 TMA 的代谢及转化、阻断 TMA/FMO3/TMAO 信号通路等途径降低 TMAO 水平, 有望成为防治 DKD 的新举措。

6. 总结与展望

综上所述, TMAO 可损伤血管内皮功能, 刺激炎症反应, 是肠道菌群失衡导致 DKD 发生、进展的重要因素, 通过调整饮食结构、补充益生菌、中药调理等方式调节肠道菌群, 以及应用 DMB、IMC 等肠道微生物靶向抑制或阻断 TMA/FMO3/TMAO 通路调节 TMAO 水平, 可能成为防治 DKD 的新举措。

参考文献

- [1] Lu, J., Chen, P.P., Zhang, J.X., *et al.* (2021) GPR43 Deficiency Protects against Podocyte Insulin Resistance in Diabetic Nephropathy through the Restoration of AMPK α Activity. *Theranostics*, **11**, 4728-4742. <https://doi.org/10.7150/thno.56598>
- [2] Schrauben, S.J., Sapa, H., Xie, D., *et al.* (2023) Association of Urine and Plasma ADMA with Atherosclerotic Risk in DKD Cardiovascular Disease Risk in Diabetic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **38**, 2809-2815. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad103>
- [3] 赵海燕, 关秀茹. NLRP3 炎症小体介导氧化三甲胺加速动脉粥样硬化的新进展[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(11): 1028-1032.
- [4] 宋全超, 刁欣晨, 王思宏, 等. 老年糖尿病肾病患者肠道菌群状态与血清 CRP、IL-6、Hcy 水平的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1610-1613.
- [5] 冯真真, 钱磊, 赵琳, 等. 2 型糖尿病和糖尿病肾病患者肠道菌群失衡模式及功能变化的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(2): 203-207.
- [6] 韩博, 于敏, 熊锡山. Sirt6 在糖尿病肾病患者血清中的表达及其与患者肾功能指标及肠道菌群分布变化的相关性研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(1): 90-93.
- [7] 吴雅茹, 魏凯悦, 王彩丽. 肠道菌群失衡与肠道屏障损伤在糖尿病肾脏疾病中的研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(5): 477-480, 454.
- [8] 叶锦玲, 罗群, 蔡珂丹. 肠道菌群及其代谢产物早期诊断糖尿病肾脏疾病的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(4): 309-312.
- [9] 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.
- [10] 张静寅, 刘佳妮, 陆芸, 等. 2 型糖尿病肾脏病变与肠道菌群代谢产物氧化三甲胺的相关性研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(10): 1484-1488.
- [11] Oktaviono, Y.H., Dyah Lamara, A., Saputra, P.B.T., *et al.* (2023) The Roles of Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis and Its Potential Therapeutic Aspect: A Literature Review. *Biomolecules and Biomedicine*, **23**, 936-948. <https://doi.org/10.17305/bb.2023.8893>
- [12] 陈艳, 许丽丽, 王丽曼, 等. 血浆三甲胺 N-氧化物与心肌梗死关系的研究进展[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 524-528.
- [13] 李佳玲, 阎宏伟, 陈淑华, 等. 氧化三甲胺通过 ALDH2/ROS/NLRP3/GSDMD 通路诱导血管内皮细胞焦亡[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(9): 1171-1181.
- [14] 桂志红, 王华富, 吴凌慧, 等. 慢性肾脏病的肠道微生态及益生菌的干预研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(7): 600-602.
- [15] 万思齐, 杨飞, 刘思静, 等. 粗壮女贞水提物对氧化三甲胺诱导的血管内皮细胞炎症保护作用及机制[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(5): 1414-1422.
- [16] 杨梅芳, 程萍, 陈治任, 等. 肠道菌群代谢产物 TMAO 激活 HMGB1/NLRP3 炎症通路促进小鼠脑缺血半暗带损伤的机制研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(12): 1096-1100.
- [17] 匡萃芳, 秦漫漫, 魏华, 等. 氧化三甲胺增强炎症因子及紧密连接蛋白的表达[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(1): 10-15.
- [18] 成钰莹, 谭舒丹, 陈燕兰, 等. 高盐摄入对 C57BL/6J 小鼠肾脏损伤和纤维化的影响[J]. 食品工业科技, 2023, 44(5): 397-402.
- [19] Zhou, S., Xue, J., Shan, J., *et al.* (2022) Gut-Flora-Dependent Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Promotes Atherosclerosis-Associated Inflammation Responses by Indirect ROS Stimulation and Signaling Involving AMPK and SIRT1. *Nutrients*, **14**, Article No. 3338. <https://doi.org/10.3390/nu14163338>
- [20] 黎艳, 刘莉, 王琪文, 等. 槲皮素对小鼠单侧输尿管结扎致肾间质纤维化的改善作用及机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(11): 1473-1477, 1482.
- [21] Wiese, G.N., Biruete, A., Moorthi, R.N., *et al.* (2021) Plant-Based Diets, the Gut Microbiota, and Trimethylamine N-Oxide Production in Chronic Kidney Disease: Therapeutic Potential and Methodological Considerations. *Journal of Renal Nutrition*, **31**, 121-131. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.04.007>
- [22] Gao, X., Du, L., Randell, E., *et al.* (2021) Effect of Different Phosphatidylcholines on High Fat Diet-Induced Insulin Resistance in Mice. *Food & Function*, **12**, 1516-1528. <https://doi.org/10.1039/D0FO02632H>
- [23] 丁洁, 敬怀志, 王遵怜, 等. 基于肠道菌群探讨益生菌对慢性心衰患者的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(4): 260-264.
- [24] 王茜茜, 张婷, 梁明, 等. 罗伊氏乳杆菌 CCFM8631 对由胆碱导致的血浆氧化三甲胺和盲肠三甲胺水平升高的影响[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(16): 11-17.
- [25] Wang, Q., Guo, M., Liu, Y., *et al.* (2022) *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* Attenuate Choline-Induced Plasma Trimethylamine N-Oxide Production by Modulating Gut Microbiota in Mice. *Nutrients*, **14**, Article No. 1222. <https://doi.org/10.3390/nu14061222>
- [26] 李泽聪, 马中富. 白藜芦醇通过改变肠道菌群谱改善压力超负荷大鼠心室功能[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(10): 1242-1247, 封 3.
- [27] Tain, Y.L., Chang-Chien, G.P., Lin, S., *et al.* (2023) Iodomethylcholine Inhibits Trimethylamine-N-Oxide Production and Averts Maternal Chronic Kidney Disease-Programmed Offspring Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 1284. <https://doi.org/10.3390/ijms24021284>
- [28] 赵启, 赵梦雪, 袁清照. 基于 TMA/FMO3/TMAO 通路探讨参竹心康方治疗慢性心力衰竭模型大鼠的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(10): 1995-2000.
- [29] 王虎平, 米彩云. 基于“三阴并调”探析黑逍遥散调控肠道菌群 TMA/FMO3/TMAO 代谢通路防治 AD 的思路与策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 248-254.
- [30] 隋国媛, 赵娜, 宋囡, 等. 化痰祛痰方对 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化模型小鼠肠道菌群驱动 TMA/FMO3/TMAO 通路的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(8): 700-706.