

- spite induction of NF- κ B activation[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(5):1105-1114.
- [30] MAGIS C, VAN DER SLOOT A M, SERRANO L, et al. An improved understanding of TNFL/TNFR interactions using structure-based classifications[J]. Trends Biochem Sci, 2012, 37(9):353-363.
- [31] HSIA B J, LEDFORD J G, POTTS-KANT E N, et al. Correction notice for TNF-R on mast cells regulate airway responses to Mycoplasma pneumoniae[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(1):336.
- [32] CLOUTHIER D L, WATTS T H. TNFRs and Control of Chronic LCMV Infection: Implications for Therapy[J]. Trends Immunol, 2015, 36(11):697-708.
- [33] GRANGER S W, RICKERT S. LIGHT-HVEM signaling and the regulation of T cell-mediated immunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(3/4):289-296.
- [34] SHARMA S, RAJASAGI N K, VEIGA-PARGA T, et al. Herpes virus entry mediator (HVEM) modulates proliferation and activation of regulatory T cells following HSV-1 infection[J]. Microbes Infect, 2014, 16(8):648-660.
- [35] PASERO C, SPEISER D E, DERR? L, et al. The HVEM network: new directions in targeting novel costimulatory/co-inhibitory molecules for cancer therapy[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(4):478-485.
- [36] CHEN M C, HWANG M J, CHOU Y C, et al. The role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in lymphotoxin-beta receptor-mediated cell death[J]. J Biol Chem, 2003, 278(18):16073-16081.
- [37] CHANG Y H, HSIEH S L, CHEN M C, et al. Lymphotoxin β receptor induces interleukin 8 gene expression via NF- κ B and AP-1 activation[J]. Exp Cell Res, 2002, 278(2):166-174.
- [38] HEHLGANS T, PFEFFER K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games[J]. Immunology, 2005, 115(1):1-20.
- [39] LUKASHEV M, LEPAGE D, WILSON C, et al. Targeting the lymphotoxin-beta receptor with agonist antibodies as a potential cancer therapy[J]. Cancer Res, 2006, 66(19):9617-9624.
- [40] MACKAY F, MAJEAU G R, HOCHMAN P S, et al. Lymphotoxin beta receptor triggering induces activation of the nuclear factor kappaB transcription factor in some cell types[J]. J Biol Chem, 1996, 271(40):24934-24938.
- [41] BROWNING J L, MIATKOWSKI K, SIZING I, et al. Signaling through the lymphotoxin beta receptor induces the death of some adenocarcinoma tumor lines[J]. J Exp Med, 1996, 183(3):867-878.

(收稿日期:2018-11-21 修回日期:2019-02-11)

• 综 述 •

氧化三甲胺与常见慢性疾病相关研究进展

孙功鹏, 高月兰, 魏家燕, 陈天洪, 金洁莹 综述, 武军驻[△]审校
(武汉大学基础医学实验教学中心, 湖北武汉 430071)

摘 要:近年来, 肠道菌群与人类疾病的关系成为研究热点, 氧化三甲胺(TMAO)作为肠道细菌的重要代谢产物之一而备受关注。研究发现, TMAO 在蛋白质稳定、脂质代谢、炎症、血栓、胰岛素抵抗、糖代谢等一系列生理病理过程中发挥着重要作用, 然而关于 TMAO 与各类疾病发生、发展关系的系统总结依旧缺乏。本文就 TMAO 与心脑血管系统疾病、阿尔兹海默病、慢性肾病及 2 型糖尿病等疾病发生、发展关系作一综述, 以充分了解 TMAO 的研究现状以及其对疾病发生、发展的影响, 为后续研究 TMAO 的作用提供理论依据和借鉴。

关键词:氧化三甲胺; 心脑血管疾病; 阿尔兹海默病; 慢性肾病; 2 型糖尿病

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 11. 023

中图法分类号:R-1; R54; R587. 1; R692

文章编号:1673-4130(2019)11-1377-05

文献标识码:A

Research progress on trimethylamine oxide and common chronic diseases

SUN Gongpeng, GAO Yuelan, WEI Jiayan, CHEN Tianhong, JIN Jieying, WU Junzhu[△]

(Experimental Teaching Center of Basic Medicine, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

Abstract: In recent years, the relationship between intestinal flora and human diseases has become a research hotspot. Trimethylamine oxide (TMAO) has attracted much attention as one of the important metabolites of intestinal bacteria. It has been found that TMAO plays an important role in a series of physiological and pathological processes, such as protein stability, lipid metabolism, inflammation, thrombosis, insulin resist-

[△] 通信作者, E-mail: wujunzhu@whu. edu. cn.

本文引用格式: 孙功鹏, 高月兰, 魏家燕, 等. 氧化三甲胺与常见慢性疾病相关研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 1377-1381.

ance, glycometabolism, and so on. However, a systematic summary of the relationship between TMAO and the occurrence and development of various diseases is still lacking. This article reviews the relationship between TMAO and the occurrence and development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, Alzheimer's disease, chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus, in order to fully understand the current research situation of TMAO and its impact on the occurrence and development of diseases, and to provide theoretical basis and reference for the follow-up study of the role of TMAO.

Key words: trimethylamine oxide; cerebrovascular disease; Alzheimer's disease; chronic kidney disease; type 2 diabetes mellitus

冠心病、中风和糖尿病等是近年来造成人类死亡的主要原因,而阿尔兹海默病(AD)则被认为是造成老年人痴呆症发生及死亡的常见原因^[1],因此对心脑血管疾病、糖尿病等慢性非传染性疾病的预防、诊断、治疗及预后评估的研究具有重要的临床意义。人体肠道系统内存在大量微生物群落,其代谢产物约占人体血液小分子的 20%^[2],微生物群落及其代谢产物几乎对人体所有器官的发育、代谢和功能均产生一定影响,因此肠道菌群与疾病的关系越来越被关注。氧化三甲胺(TMAO)作为人类肠道菌群的重要代谢产物之一,被认为与心脑血管系统疾病、AD、慢性肾病和 2 型糖尿病等疾病相关^[3],本文主要就 TMAO 与人体常见慢性疾病发生、发展关系的研究进展作一综述,以期为临床治疗及科学研究提供参考。

1 人体内 TMAO 的来源

早期研究发现,TMAO 是一种天然存在于海洋鱼类中的渗透物,通过改变细胞化学环境来稳定蛋白质的结构,从而削弱尿素对蛋白质的变性作用,以利于细胞在不利环境中存活^[4-5]。鸡蛋、乳制品、咸水鱼及红肉是人体内的 TMAO 潜在来源^[3],肠道菌群可借由其专有的三甲胺裂解酶将食物来源的卵磷脂、胆碱和 L-肉碱裂解产生三甲胺(TMA),TMA 入血经门脉系统进入肝脏后被黄素单加氧酶家族(FMO)氧化形成 TMAO,最终由肾脏、汗液和呼吸排出体外^[6-7]。人体的 TMAO 水平个体差异较大,与遗传、饮食习惯、肝脏 FMO₃ 含量、人体肠道菌群类别等因素相关^[7],其中 FMO₃ 含量起主要的调控作用^[6]。不同 TMAO 水平个体肠道菌群的整体组成无明显差别,但个别菌属与 TMAO 水平有关,普氏菌属多的肠道菌群要比拟杆菌属多的肠道菌群生成的 TMAO 量高^[8],厌氧球菌、梭状芽孢杆菌、产孢梭菌、埃希氏菌、变形杆菌、马氏志贺菌等通过调节胆碱消耗和 TMA 积累也可以影响人体内 TMAO 的水平^[9]。

2 TMAO 在心脑血管系统疾病中的作用

2011 年,TMAO 首次被确认与多种心脑血管系统疾病相关^[7],本部分就 TMAO 在心脑血管疾病的最新进展作一综述。

2.1 TMAO 与动脉粥样硬化(AS) AS 是心肌梗死和脑卒中等多种心脑血管疾病发生、发展的基础,目前仍是世界范围内人类死亡的重要原因^[10],其主要特征是内皮功能障碍、炎症细胞募集和泡沫细胞的形成。WANG 等^[11]最早证明了 TMAO 对 AS 的促进作用。

研究发现,脂质代谢和炎症主要由 TMA/FMO₃/TMAO 途径调节,TMAO 可通过抑制小鼠胆固醇的逆向转运,使得肝脏中胆汁酸池缩小,从而导致胆固醇外排受阻并堆积于细胞内,促进 AS 的形成^[12]。清除受体分化抗原 36(CD36)的上调可以导致 ox-LDL 摄入过多而促进 AS 的发展,而 MAPK/JNK 通路是 CD36 摄取 ox-LDL 的重要介质,GENG 等^[10]发现 TMAO 诱导的 AS 至少部分由 CD36/MAPK/JNK 途径介导。

AS 也可由血管内膜损伤后长期过度炎症所致,NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体可通过上调白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 导致炎症和内皮障碍,促进 AS 的发展进程^[13]。TMAO 可通过多种途径激活 NLRP3 炎性体从而介导血管炎症。相关研究发现,TMAO 可显著触发氧化应激并活化 ROS-TXNIP-NLRP3 途径从而诱导炎症和内皮功能障碍^[14]。此外,CHEN 等^[15]研究发现,TMAO 可通过 SIRT3-SOD2 信号通路上调线粒体活性氧水平,线粒体活性氧作为直接激活剂激活 NLRP3 炎性体而导致 AS。该研究初步证明了 SIRT3-SOD2 是体外和体内介导 TMAO 诱导的 NLRP3 炎性体激活和血管炎症的主要信号通路。

AS 后期斑块出血破裂可导致血栓形成,而血小板高反应性是心血管事件如心肌梗死和脑卒中的危险因素^[10]。研究表明,TMAO 可作为细胞外信号浓度依赖性地激活肌醇-1,4,5-三磷酸(IP3),IP3 通过刺激血小板内钙库释放 Ca²⁺,从而激活血小板导致血小板高反应性,促进 AS 后期急性心肌梗死和脑卒中的形成^[16-17]。

此外,LI 等^[18]首次证明 TMAO 是预测急性冠状动脉综合征背景下传统危险因素和实验室检测的近

期和长期不良心血管事件的重要预后指标。TMAO 有助于急性心肌梗死住院治疗的风险分层,其可预测 2 年内心肌梗死患者的病死率,且优于当前生物标志物。SUZUKI 等^[19]发现当 TMAO 与 GRACE 评分一起用于计算急性心肌梗死 6 个月预后不良风险时,可在初始分类为较高风险组内再次识别风险较低的患者,表现出作为次要危险分层生物标志物的有效性,这验证了 TMAO 作为急性心肌梗死预后指标的重要作用。

2.2 TMAO 与心力衰竭(HF) 研究发现 HF 患者血浆 TMAO 水平高于健康人群^[20]。ORGAN 等^[21]发现与正常小鼠相比,喂食 TMAO 或胆碱补充饮食的小鼠心脏肥大、左心室射血分数显著降低、心肌纤维化显著增强, HF 严重程度显著增强,表明 TMAO 在 HF 的发生中起显著作用。SUZUKI 等^[22]验证了升高的 TMAO 水平可以对 HF 患者的预后不良进行预测。然而, TANG 等^[23]发现 TMAO 不能很好地预测慢性收缩性 HF 的长期临床结果。TMAO 具有急性 HF 预后评估功能,然而 TMAO 与慢性 HF 的预后关系有待进一步的研究。

3 TMAO 与 AD

DEL RIO 等^[24]首次证明了 TMAO 存在于人类脑脊液中。近年来, TMAO 被证明与 AD 的发生发展相关。AD 是痴呆症发病和死亡最常见的原因之一^[1]。TMAO 和 AD 具有很强的正相关性^[3]。A β 肽和 tau 蛋白已被证明与 AD 的形成有关^[25]。内在变形蛋白(IDPs)是一类没有稳定天然结构的蛋白质, TMAO 有利于稳定 IDPs 的聚合过程^[16]。A β 肽和 tau 蛋白属于 IDPs,学者推测 TMAO 可能会加速二者寡聚化结构而促进 AD 的形成。ZHU 等^[16]观察到 TMAO 可稳定 A β 肽的结构并加快 A β 肽聚集的速度,促进 AD 的形成。R2/wt 肽是一种 tau 片段,其在体外以与全长 tau 相似的方式聚集, LEVINE 等^[26]发现 TMAO 可以稳定紧凑的 R2/wt 单体,同时显著提高 R2/wt 聚集的速率并稳定紧凑的二聚体结构,而这些聚集体具有典型的 tau 纤维形态,因此他们认为 TMAO 可促进 AD 的形成。

然而在另一项研究中, TMAO 却在 AD 中起着保护作用。TSENG 等^[27]发现, TMAO 促进磷酸化的 tau 蛋白与微管结合,克服由磷酸化引起的功能缺陷,从而促进神经微管蛋白的组装,可见 TMAO 可能具有保护作用。因此, TMAO 在 AD 的具体作用机制仍需进一步的实验证据证实。

4 TMAO 与慢性肾病(CKD)

JOHNSON 等^[28]发现 CKD 患者体内 TMAO 水平显著高于非 CKD 人群,这提示 TMAO 与 CKD 相

关。小鼠实验发现 CKD 小鼠肝脏中编码生成 TMAO 的关键酶之一的 FMO₃ 基因表达量显著增加,此外他们在体外实验中发现 TMAO 能抵消尿素的蛋白变性作用,这表明 TMAO 可能对 CKD 患者存在保护作用。但 TANG 等^[29]发现 CKD 抵抗小鼠体内早期肾损伤敏感指标肾损伤分子-1(KIM-1)与血浆胱抑素 C 的水平均升高,同时伴有肾纤维化重要调节因子 Smad3 基因的磷酸化水平升高,这些结果则表明 TMAO 可能会直接导致进行性肾纤维化和功能障碍。此外, TMAO 可影响肾小球的滤过率^[3]。GRUPPEN 等^[30]发现 TMAO 与任何程度的肾功能损伤患者的全因病死率相关, TANG 等^[29]则在临床研究发现体内高 TMAO 水平的 CKD 患者 5 年的全因病死率比普通 CKD 患者增加了 2.8 倍,这表明 TMAO 可作为肾脏疾病预后评估指标。关于 TMAO 导致 CKD 的机制目前尚未研究清楚,研究其机制可能会为 CKD 的预防、治疗及预后的评估提供新的有效的方法。

5 TMAO 与肥胖及糖尿病

肥胖常与肠道功能障碍或微生物生态失调相联系^[31],其是糖尿病的危险因素之一。SCHUGAR 等^[32]发现肠道微生物驱动的 TMA/FMO₃/TMAO 途径与肥胖和能量代谢相关; HEIANZA 等^[33]进一步验证血浆 TMAO 水平和 TMA/FMO₃/TMAO 途径可能有助于调节葡萄糖代谢和胰岛素敏感性。KASSELMAN 等^[34]发现高脂饮食促进革兰阴性菌株增殖而增加脂多糖(LPS)产生;同时,高脂肪微生物组减弱宿主肠紧密连接蛋白(ZO-1)和闭合蛋白基因表达,从而增加肠道通透性,允许 LPS 吸收进入血液。高水平 LPS 激活 toll 样受体 4,从而在脂肪细胞和巨噬细胞中引发炎症途径如 c-Jun 氨基端激酶和 NF- κ B 的形成, c-Jun 氨基端激酶阻碍骨骼肌胰岛素信号的传导而诱导胰岛素抵抗和肥胖的发生。BOINI 等^[35]研究表明 TMAO 会下调 ZO-1 基因的表达以改变内皮细胞的渗透性,笔者推断高脂饮食可能通过上调 TMAO 而降低肠 ZO-1 基因的表达来促进胰岛素抵抗和肥胖的发生。

最近, SHAN 等^[36]发现 2 型糖尿病(T2DM)的发生与 TMAO 正相关。TMAO 通过阻断肝脏胰岛素信号通路并在脂肪组织中引起炎症而加剧葡萄糖耐量的降低和高血糖症的发生,诱导 IR 和 T2DM 的形成^[35]。胰岛素主要通过 PI3K/Akt 途径调节糖代谢, Akt 可激活调节肝糖原的糖原合成酶(GYS2)及肝糖原转运载体(GLUT2),促进肝糖原的合成、储存和转运^[38];另外, Akt 活化会抑制叉头转录因子 O1(FOXO1)的活性,进而抑制糖异生中的关键调节酶葡

葡萄糖 6 磷酸酶(G6Pase)和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)^[39]。GAO 等^[40]发现添加 TMAO 高脂饮食喂养小鼠的胰岛素受体底物 2(IRS2), PI3K α 1, Akt2 的 mRNA 水平下降,表明饮食 TMAO 可能加剧胰岛素信号传导途径的阻断;同时 GYS2 和 GLUT2 mRNA 表达降低,表明 TMAO 可能促使肝糖原合成受阻并削弱了肝糖原转运能力;此外, FOXO1、G6pase 和 PEPCK 的 mRNA 水平增加,表明 TMAO 促进糖异生。故膳食 TMAO 可能通过减弱胰岛素信号传导加剧高脂饮食喂养小鼠的葡萄糖耐量受损。TANG 等^[37]发现糖尿病患者的空腹血浆 TMAO 浓度较高,并预示较高的不良心脏事件和死亡风险,因此 TMAO 可能是 T2DM 不良预后的重要风险标志物,验证了 TMAO 在糖尿病中的作用。

TMAO 或可直接或间接通过肥胖来诱导糖尿病的发生。但是也有研究发现,TMAO 可通过促进 T2DM 大鼠的正常蛋白质折叠来抵消内质网应激,这表明 TMAO 在糖尿病中具有潜在有益作用^[41]。因此需进一步研究以确认 TMAO 与 T2DM 的关系。

7 展 望

TMAO 作为肠道菌群的重要代谢产物,对人体血栓和血小板形成、炎症、脂质代谢、胰岛素抵抗、糖代谢、癌症的发生发展等方面都有一定的作用,因而影响相关疾病的发生发展。目前除了心血管疾病以外,对其他疾病的研究较少,而且在各项研究中,对 TMAO 在各个疾病病因学中的作用研究甚少。TMAO 有望成为上述疾病早期诊断、疗效评价、预后效果的判断指标,并可能成为相关疾病的治疗靶标,进一步对 TMAO 的作用进行研究可能为相关疾病的诊断和病情监测及临床治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] KUMARI A, RAJPUT R, SHRIVASTAVA N, et al. Synergistic approaches unraveling regulation and aggregation of intrinsically disordered beta-amyloids implicated in Alzheimer's disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 99(3):19-27.
- [2] ROOK G, BACKHED F, LEVIN B R, et al. Evolution, human-microbe interactions, and Life history plasticity [J]. *Lancet*, 2017, 390(193):521-530.
- [3] SUBRAMANIAM S, FLETCHER C. Trimethylamine N-oxide(TMAO): breathe new Life[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8):1344-1353.
- [4] GANGULY P, BOSERMAN P, VAN N V, et al. TMAO counteracts Urea denaturation by inhibiting Protein-Urea preferential interaction[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 140(1):483-492.
- [5] ZOU Q, BENNION B J, DAGGETT V, et al. The molecular mechanism of stabilization of proteins by TMAO and its ability to counteract the effects of urea[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(7):1192-1202.
- [6] BENNETT B J, DE AGUIAR VALLIM T Q, WANG ZENENG, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):49-60.
- [7] WU G D, CHEN J, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. *Science*, 2011, 334(652):105-108.
- [8] LYU M, WANG YUE F, FAN G W, et al. Balancing herbal medicine and functional food for prevention and treatment of cardiometabolic diseases through modulating gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8(2):2146.
- [9] NOWINSKI A, UFNAL M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? [J]. *Nutrition*, 2018, 46(6):7-12.
- [10] GENG J, YANG C C, WANG B J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(8):941-947.
- [11] WANG Z, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341):57-63.
- [12] BU J, WANG Z H. Cross-Talk between gut microbiota and heart via the routes of metabolite and immunity[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 32(3):1-8.
- [13] LAMKANFI M, DIXIT V M. Inflammasomes and their roles in health and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28(1):137-161.
- [14] WU J J, XU X S, LI Y, et al. Quercetin, luteolin and epigallocatechin gallate alleviate TXNIP and NLRP3-mediated inflammation and apoptosis with regulation of AMPK in endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 745(10):59-68.
- [15] 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):e002238-006347.
- [16] ZHU W, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1):111-124.
- [17] MARTINEZ-DEL CAMPO A, ROMANO K A, REY F E, et al. The plot thickens; Diet microbe interactions May modulate thrombosis risk[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4):573-575.
- [18] LI X S, OBEID S, KLINGENBERG R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular

- lar events beyond traditional risk factors[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11):814-824.
- [19] SUZUKI T, HEANEY L M, JONES D J, et al. Trimethylamine N-oxide and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):420-428.
- [20] TROSEID M, UELAND T, HOV J R, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6):717-726.
- [21] ORGAN C L, OTSUKA H, BHUSHAN S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1):e002314.
- [22] SUZUKI T, HEANEY L M, BHANDARI S S, et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure[J]. *Heart*, 2016, 102(11):841-848.
- [23] TANG W H, WANG Z, SHRESTHA K, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(2):91-96.
- [24] DEL RIO D, ZIMETTI F, CAFFARRA P A, et al. The gut microbial metabolite Trimethylamine-N-Oxide is present in human cerebrospinal fluid[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10):1053.
- [25] ANAND R, GILL K D, MAHDI A A. Therapeutics of alzheimer's disease: past, present and future[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76(A, SI):27-50.
- [26] LEVINE Z A, LARINI L, LAPOINTE N E, et al. Regulation and aggregation of intrinsically disordered peptides [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(9):2758-2763.
- [27] TSENG H C, LU Q, HENDERSON E, et al. Phosphorylated tau can promote tubulin assembly [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(17):9503-9508.
- [28] JOHNSON C, PROKOPIENKO A J, WEST I R, et al. Decreased kidney function is associated with enhanced hepatic flavin monooxygenase activity and increased circulating trimethylamine N-Oxide concentrations in mice[J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(9):1304-1309.
- [29] TANG W H, WANG Z, KENNEDY D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3):448-455.
- [30] GRUPPEN E G, GARCIA E, CONNELLY M A, et al. TMAO is associated with mortality: impact of modestly impaired renal function[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13781.
- [31] SANGUINETTI E, COLLADO M C, MARRACHELLI V G, et al. Microbiome-metabolome signatures in mice genetically prone to develop dementia, fed a normal or fatty diet[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4907.
- [32] 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):2451-2461.
- [33] HEIANZA Y, SUN D, LI X, et al. Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial[J]. *Gut*, 2018, 68(2):263-270.
- [34] KASSELMAN L J, VERNICE N A, DELEON J A. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271(2):203-213.
- [35] BOINI K M, HUSSAIN T, LI P L, et al. Trimethylamine-N-Oxide instigates NLRP3 inflammasome activation and endothelial dysfunction[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1):152-162.
- [36] SHAN Z L, SUN T P, HUANG H, et al. Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(3):888-894.
- [37] TANG W H, WANG Z, LI X S, et al. Increased trimethylamine N-Oxide portends high mortality risk Independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):297-306.
- [38] PUIGSERVER P, RHEE J, DONOVAN J, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 alpha interaction [J]. *Nature*, 2003, 423 (6939): 550-555.
- [39] YALLEY A, SCHILL D, HATTA M, et al. Loss of interdependent binding by the FoxO1 and FoxA1/A2 forkhead transcription factors culminates in perturbation of active chromatin marks and binding of transcriptional regulators at insulin-sensitive genes[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(16):8848-8861.
- [40] GAO X, LIU X F, 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):476-481.
- [41] LUPACHYK S, WATCHO P, STAVNIICHUK R, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes*, 2013, 62(3):944-952.

(收稿日期:2018-11-02 修回日期:2019-01-10)