

# 氧化三甲胺与缺血性脑卒中病因分型及相关治疗方法的研究进展

王玉坤<sup>1</sup>, 周楚<sup>1</sup>, 胡业菊<sup>1</sup>, 孙勇<sup>2</sup>, 翟羽佳<sup>3</sup>, 平蕾<sup>4</sup>, 朱士光<sup>5</sup>

1. 徐州医科大学研究生院, 江苏徐州, 221000; 2. 连云港市第一人民医院神经外科, 江苏连云港, 222000; 3. 徐州矿务集团总医院神经内科, 江苏徐州, 221000; 4. 徐州市中心医院神经内科, 江苏徐州, 221000; 5. 徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏徐州, 221000

通讯作者: 朱士光, E-mail: sgzhuxyfy@126.com

**【摘要】** 近年来, 肠道菌群代谢物氧化三甲胺(TMAO)被证实与心血管疾病及缺血性脑卒中的发生发展密切相关。研究成果表明, TMAO 借助促进内皮功能受损、诱导泡沫细胞形成、提升血小板反应性以及触发血栓形成等多重机制, 推动了动脉粥样硬化进程的加速发展, 进而增加大动脉粥样硬化性(LAA)卒中风险。同时, TMAO 可能通过诱导心脏纤维化、房颤易感性和血栓形成参与心源性栓塞(CE)的病理过程, 而在小动脉闭塞性(SAO)卒中中, 则可能通过影响糖脂代谢加重小血管病变。尽管已有研究提出通过饮食、益生菌、抗菌药物及他汀类药物等方式降低TMAO水平, 但这些干预措施的临床效果尚未完全明确, 特别是TMAO对抗血小板药物疗效的影响, 目前尚未有定论, 仍存在广泛争议。未来的研究应进一步探讨TMAO与卒中亚型的因果关系, 评估其临床干预潜力, 以期优化缺血性脑卒中的防治策略。

**【关键词】** TMAO; 缺血性脑卒中; TOAST分型; 肠道菌群; 治疗策略

**【文章编号】** 2095-834X(2025)01-66-08

**DOI:** 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2025.01.008

**本文著录格式:** 王玉坤, 周楚, 胡业菊, 等. 氧化三甲胺与缺血性脑卒中病因分型及相关治疗方法的研究进展[J]. 当代介入医学电子杂志, 2025, 2(1): 66-73.

## Research progress on TMAO in etiological subtypes and therapeutic approaches for ischemic stroke

Wang Yukun<sup>1</sup>, Zhou Chu<sup>1</sup>, Hu Yeju<sup>1</sup>, Sun Yong<sup>2</sup>, Zhai Yujia<sup>3</sup>, Ping Lei<sup>4</sup>, Zhu Shiguang<sup>5</sup>

1. Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China; 2. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu, China; 3. Department of Neurology, Xuzhou Mining Group General Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu, China; 4. Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu, China; 5. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhu Shiguang, E-mail: sgzhuxyfy@126.com

**【Abstract】** In recent years, the gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) has been confirmed to be closely associated with the occurrence and development of cardiovascular diseases and ischemic stroke. Studies have shown that TMAO may exacerbate atherosclerosis by promoting endothelial dysfunction, foam cell formation, platelet hyperreactivity, and thrombosis, thereby increasing the risk of large artery atherosclerosis (LAA) stroke. At the same time, TMAO may be involved in the pathological process of cardioembolism (CE) by inducing cardiac fibrosis, susceptibility to atrial fibrillation, and thrombosis. In small artery occlusion (SAO) stroke, it may aggravate small vessel lesions by affecting glucose and lipid metabolism. Although previous studies have

收稿日期: 2024-11-28

基金项目: 徐州市科技创新促进项目(KC22241); 徐州医科大学附属医院临床研究专项(LCX202414)

proposed methods, such as diet, probiotics, antibacterial drugs, and statins, to reduce TMAO levels, the clinical effects of these interventions are not yet fully clear. In particular, there is still controversy regarding the impact of TMAO on the efficacy of antiplatelet drugs. Future research should explore the causal relationship between TMAO and stroke subtypes and evaluate its potential for clinical intervention, with the aim of optimizing the prevention and treatment strategies for ischemic stroke.

**【Keywords】** TMAO; Ischemic stroke; TOAST classification; Gut microbiota; Treatment strategy

在全球范围内,卒中是人类仅次于心脏病的第二大死亡原因,同时也是导致成人残疾的主要原因。在发展中国家,卒中导致的死亡人数占全球卒中死亡总数的约 2/3<sup>[1]</sup>。中国人口占全球总人口的约 1/5,而随着老龄人口的不断增长,卒中现患率位居全球首位。卒中在中国呈现出高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率以及高经济负担的“五高”特点<sup>[2]</sup>。尽管缺血性脑卒中的治疗和二级预防显著降低了缺血性脑卒中相关负担<sup>[3]</sup>,但残留的风险仍未被发现。因此,识别缺血性脑卒中的潜在影响因素对于改善缺血性脑卒中的管理和治疗至关重要。

越来越多的证据表明,肠道微生物群多样性和丰度的改变引起的肠道生态失调与缺血性脑卒中的发病、进展和临床结果有关<sup>[4]</sup>。氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是肠道微生物群通过饮食代谢产生的低分子化合物,可以保护蛋白质免受各种不稳定因素的影响。多项研究表明,TMAO浓度的变化可以预测缺血性脑卒中患者的卒中风险<sup>[5]</sup>,以及卒中的严重程度<sup>[6]</sup>及其临床结局和死亡率<sup>[7]</sup>。本文聚焦于TMAO的生成机制与代谢途径,探讨其与不同亚型缺血性脑卒中的相关性,并对TMAO在缺血性脑卒中新型治疗策略中的最新研究进展进行综述。

## 1 TMAO产生与代谢

在人体内,TMAO主要由肠道菌群通过三甲胺裂解酶氧化三甲胺(trimethylamine, TMA)产生,三甲胺裂解酶在广泛的肠道微生物群中表达,其代谢胆碱、甜菜碱和左旋肉碱等膳食营养物质形成TMA, TMAO和TMA也可以自然存在于包括鱼类在内的一些食物中,并被人体吸收<sup>[8-9]</sup>。TMA随后通过门静脉进入肝脏,在含黄素单氧化酶-3(flavin containing monooxygenases 3, FMO3)存在下被氧化为TMAO。血液将氧化三甲胺运送到人体的各个部位<sup>[10]</sup>。氧化三甲胺的排出途径以尿液为主,占比约 95%;而通过粪便排出的比例较低,约为 4%,通过呼吸排出的量则更少,仅占约 1%<sup>[11]</sup>。血浆TMAO水平主要受饮食、肠道菌群、药物、肝脏FMO3活性和肾脏排泄率的影响<sup>[8]</sup>。

## 2 TMAO与缺血性脑卒中病因分型

TMAO已被视为心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的危险因素。然而,其在缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)中的具体作用尚未明确。缺血性脑卒中是一种具有高度异质性的疾病,其发病机制复杂多样。既往研究<sup>[12-15]</sup>表明,TMAO可能通过多种途径参与缺血性脑卒中的发生和发展,其中包括损害血管内皮功能、促进泡沫细胞生成、干扰胆固醇代谢以及增强血小板活性等。

在缺血性脑卒中的分类方面,临床上应用最为普遍的是急性卒中治疗低分子肝素试验(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)标准。该标准依据病因、发病特征以及影像学 and 实验室检验结果,将缺血性脑卒中划分为 5 种亚型:大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis, LAA)、心源性栓塞型(cardioembolism, CE)、小动脉闭塞型(small artery occlusion, SVO)、其他明确病因型、不明原因型<sup>[16]</sup>。目前临床常见的卒中亚型为LAA, CE, SVO,但TMAO水平与不同病因缺血性脑卒中之间的关系目前尚不清楚。Schneider等<sup>[17]</sup>根据TOAST分类对 196 例缺血性脑卒中患者血浆TMAO水平进行前瞻性比较,TMAO水平与不同病因缺血性脑卒中之间无显著相关性。另一项研究也获得了类似的结果<sup>[18]</sup>。上述现象可能是由于缺血性脑卒中患者危险因素重叠所致。CE型患者患有高血压<sup>[19]</sup>、糖尿病<sup>[20]</sup>、肾功能不全<sup>[21]</sup>和冠状动脉疾病<sup>[22]</sup>,这些疾病都可导致血浆TMAO浓度升高,导致不同病因的卒中患者血浆TMAO水平差异较小。Xu等<sup>[23]</sup>的研究发现,在LAA组和CE组的卒中患者中,血浆TMAO水平较对照组有显著升高,推测TMAO对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)相关卒中的病理生理至关重要,并提示CE组TMAO水平的升高可能与TMAO促进血小板高反应性和增加血栓形成风险的能力有关。总而言之,上述研究在一定程度上解释了不同亚型之间TMAO浓度缺乏显著差异的原因,但仍需进一步研究阐明TMAO在卒中分型中复杂的作用机制。

**2.1 TMAO与LAA** LAA型是缺血性脑卒中中极为常见的一种亚型,占中国所有IS病例的约 60%,并且与其他卒中亚型相比,复发概率更高<sup>[24-25]</sup>。动脉粥样

硬化是导致 LAA 型缺血性脑卒中的关键病因之一。血管狭窄可导致脑部血流灌注不足,而斑块破裂伴随血栓形成则可能引发大脑血管阻塞,进而导致脑梗死<sup>[26]</sup>。TMAO 是一种致动脉粥样硬化物质<sup>[27]</sup>,与 CVD 相关<sup>[28]</sup>,而 CVD 与 LAA 型缺血性脑卒中中具有共同的危险因素和病理生理机制<sup>[29]</sup>。

首先,氧化三甲胺可诱发内皮功能异常,加速动脉粥样硬化的发展进程。其作用机制在于激活核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路,加剧细胞内的炎症反应,进而对内皮细胞功能造成损伤<sup>[30]</sup>。同时, TMAO 会降低内皮祖细胞中超氧化物歧化酶的活性,致使细胞内活性氧水平升高,并且减少一氧化氮的释放,影响内皮细胞的调节功能<sup>[31]</sup>。此外, TMAO 能够促进内皮细胞中高迁移率族蛋白 B1 的表达,上调 Toll 样受体 4 的含量,抑制内皮细胞间紧密连接蛋白闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 和血管内皮钙黏蛋白的表达,破坏血管内皮屏障,进一步加重内皮功能障碍<sup>[32]</sup>。其次, TMAO 可促进泡沫细胞的形成。巨噬细胞通过 CD36 和清道夫受体 (scavenger receptor, SR) A1 识别并摄取氧化修饰的低密度脂蛋白,而 TMAO 能上调 CD36 和 SR-A1 的表达,增加氧化修饰低密度脂蛋白在巨噬细胞内的蓄积,推动泡沫细胞形成,从而加剧 AS 病变<sup>[33-34]</sup>。而且, TMAO 还能够推动血栓的形成。该物质能够诱导内皮细胞释放钙离子,提升血小板的募集效率并增强其黏附能力,进而提高血小板对刺激分子的反应性,触发血栓形成的级联效应<sup>[35]</sup>。TMAO 还能显著抑制内皮细胞的增殖和迁移能力,上调血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达,促进单核细胞的黏附,从而推动 AS 的发生<sup>[36]</sup>。Chen 等<sup>[37]</sup>研究发现血浆 TMAO 浓度在 LAA 卒中发生 72 h 内升高。血浆 TMAO 浓度升高与 LAA 缺血性脑卒中独立相关,是卒中后前 3 个月内主要血管事件复发的独立预测因子。刘振东等<sup>[38]</sup>研究发现 TMAO 与动脉粥样硬化患者缺血性脑卒中的发生具有密切相关性,可作为预测动脉粥样硬化性缺血性脑卒中发生的较有效指标。血小板活化和聚集是动脉粥样硬化血栓形成的重要因素,因为血小板反应性增强与血栓形成密切相关,而血栓形成又会导致受影响组织的缺氧损伤和预后不良<sup>[39]</sup>。然而,关于肠道微生物代谢物 TMAO 是否真的增强血小板反应性并促进血栓形成存在争议。虽然已有研究表明,促血栓形成和促动脉粥样硬化血栓形成作用是 TMAO 有害影响的重要机制,但有证据表明, TMAO 与血小板反应性之间的相关性并不是特别强<sup>[40]</sup>。综上所述, TMAO 通过促进 AS 的进程而引起缺血性脑卒中的发生,但其中的机制尚未得到充分研究。

**2.2 TMAO 与 CE** CE 是指来自心脏和主动脉弓的栓子通过循环导致脑动脉栓塞引起相应脑功能障碍

的临床综合征。随着诊断及治疗技术的不断提升,发现 CE 的比例占有缺血性脑卒中的近 30%<sup>[41]</sup>,可能导致 CE 的病因分别是心房颤动(房颤)、心力衰竭(心衰)、急性冠脉综合征、卵圆孔未闭、主动脉弓粥样硬化、风湿性心脏病、人工心脏瓣膜、感染性心内膜炎、扩张型心肌病和心脏黏液瘤<sup>[42]</sup>。其中房颤是 CE 最主要的病因,房颤合并或不合并其他心血管疾病占全部 CE 的 79% 以上,对于房颤患者而言,其发生缺血性脑卒中的风险显著高于无房颤患者,同时存在约 20% 的死亡率以及接近 60% 的致残率<sup>[43]</sup>。因此,揭示影响 CE 发生发展的新危险因素,对于预防和治疗 CE 至关重要。

TMAO 已被证明会加重心功能障碍、心肌纤维化和心衰小鼠的炎症<sup>[44]</sup>。相反,在心衰小鼠模型中,抑制 TMAO 可改善心功能和重塑<sup>[45]</sup>。一项涉及两个队列的研究显示,血浆 TMAO 浓度基线升高与房颤相关<sup>[46]</sup>。此外,与非房颤患者相比,在房颤患者中发现了正常的菌群和微生物代谢物改变<sup>[47]</sup>,并且更多的酶参与驱动 TMAO 前体 TMA 的形成<sup>[48]</sup>。而且 TMAO 可通过促进自主神经重塑诱导房颤易感性<sup>[49]</sup>。此外, TMAO 可以加速成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,诱导心脏纤维化<sup>[50]</sup>。左房基质的重构是房颤发生的重要病理生理机制。因此,我们推测高浓度的 TMAO 可能通过促进左心房的炎症和纤维化来促进房颤易感基质的形成。尽管上述研究表明 TMAO 与房颤之间存在关联,但一些研究则没有<sup>[51]</sup>。这些差异需要全面的研究来阐明 TMAO 和房颤之间的实际关系。

目前研究发现在房颤患者中, TMAO 与缺血性脑卒中的发生存在独立关联<sup>[52]</sup>, TMAO 能够增强血小板高反应性,并且增加血栓形成的几率<sup>[35]</sup>,且伴有血栓形成的房颤患者有较高的循环 TMAO、甜菜碱和胆碱水平,以及血小板高反应性的增强<sup>[53]</sup>。总而言之, TMAO 被证实与房颤患者缺血性脑卒中的发生相关,而房颤患者血栓形成机制复杂,涉及多种危险因素,未来需进一步研究其中机制。

**2.3 TMAO 与 SVO** SAO 亚型卒中被认为是由穿孔性小动脉闭塞引起的皮质下小梗死,其开始于由年龄、高血压、和糖尿病引起的脂肪透明质化和小动脉硬化<sup>[54]</sup>。研究发现,患有高血压和糖尿病的患者,其血浆 TMAO 水平升高<sup>[55]</sup>。先前的研究也已经明确指出,血液循环中的 TMAO 水平与糖尿病的风险呈正相关<sup>[56]</sup>。同样,研究也证实,血浆 TMAO 浓度与高血压风险增加呈剂量依赖性,血浆 TMAO 浓度每增加 5%,高血压患病率增加 9%<sup>[19]</sup>。最近的一项研究<sup>[55]</sup>表明在 SVO 亚型患者中, TMAO 水平的升高与卒中复发风险的增加存在关联,但在 LAA、CE 和其他亚型患者中,这种关联似乎减弱。而且在调整高血压和糖



尿病史后, TMAO 仍与 SAO 患者卒中复发风险增加有关。Luciani 等<sup>[57]</sup>的研究发现 TMAO 水平最高的患者有更高的大的非皮质梗死体积, 更多的小的非皮质梗死数量和更大的脑白质病变趋势。综上所述, 我们认为 TMAO 是小血管功能障碍的生物标志物, 我们推测 TMAO 通过影响患者的葡萄糖和脂质代谢, 从而增加 SVO 亚型卒中的发生及复发风险。

### 3 防治策略

目前研究<sup>[35]</sup>指出, TMAO 可影响血小板功能, 这种影响与 TMAO 浓度相关, 且其对血小板反应性及血栓形成的作用是可以逆转的。采用饮食调控、合理应用益生菌来调节肠道菌群, 或通过用药直接抑制 TMAO 生成, 均可缓解 TMAO 相关的血小板高反应性, 从而抑制 IS 的发生及发展。

**3.1 TMAO 与饮食** 现有研究表明<sup>[58]</sup>饮食是影响肠道菌群的重要因素。高盐、高脂饮食以及富含胆碱和左旋肉碱的红肉、鸡蛋等食物会提高 TMAO 水平<sup>[59]</sup>。研究发现, 在健康人群中, 食用鱼类和红肉与血浆 TMAO 水平升高密切相关<sup>[60]</sup>, 而地中海饮食则可降低 TMAO 水平<sup>[61]</sup>。综上所述, 膳食结构与血浆 TMAO 水平密切相关, 对缺血性脑卒中患者的饮食指导意义重大。但目前尚无证据直接关联缺血性脑卒中患者的膳食结构、TMAO 水平与临床结局, 未来需深入研究以明确三者关系。

**3.2 TMAO 与维生素、肠道益生菌** 既往研究证明维生素 D 可调节肠道菌群, 从而降低血浆 TMAO 水平<sup>[62]</sup>。据文献<sup>[63]</sup>报道, 连续 12 个月口服维生素 D (单独或联合维生素 B) 补充剂均可显著降低血浆 TMAO 浓度, 且联合补充方案的效果优于单一干预。另有研究<sup>[5]</sup>证实, 叶酸可减少 TMAO 对首次缺血性脑卒中发病风险的促进作用, 且提示维持较高叶酸水平并控制 TMAO 浓度, 或可作为 IS 的有效预防策略。

益生菌作为一类对人体健康有益的活性微生物, 其疾病防治价值已获认可<sup>[64]</sup>。动物研究表明, 双歧杆菌与乳杆菌联合干预不仅能缓解小鼠焦虑抑郁样行为, 同步调节肠道菌群多样性<sup>[65]</sup>, 还可显著降低血浆 TMAO 浓度<sup>[66-67]</sup>。

**3.3 TMAO 与中药及抗菌药物** 中药汤剂在缺血性脑卒中的治疗领域展现出了极大潜力。临床研究<sup>[68-69]</sup>证实, 患者口服中药汤剂后可重塑肠道菌群特征谱、改善患者神经功能缺损。这一结果可能是中药汤剂通过干预肠道菌群和 TMAO 的生成代谢来发挥神经保护效应。相关机制研究表明: 女贞子可通过调节肠道微生物群落结构, 抑制 TMAO 生成并减少胆汁酸和胆固醇的吸收, 有效延缓动脉粥样硬化的进程<sup>[12]</sup>。白藜芦醇

可通过肠道菌群重塑来降低循环 TMAO 浓度, 激活肝脏胆汁酸合成通路, 进而减缓动脉粥样硬化, 降低心血管病风险<sup>[70]</sup>。清血消脂方通过改善内皮细胞活性、迁移能力和黏附能力, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 改善肠道菌群代谢物氧化三甲胺介导的动脉粥样硬化内皮细胞损伤<sup>[71]</sup>。

抗菌药物在抑制或杀灭病原体的同时, 会改变机体原有菌群的组成和功能, 进而影响菌群代谢产物 TMAO 水平<sup>[72]</sup>。研究表明, 抗菌药物可降低血浆 TMAO 水平。 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物静脉给药能显著降低感染性疾病患者血浆 TMAO 水平, 且可能与抗菌药物的使用时长有关<sup>[73]</sup>。未来还需更多的抗菌药物种类进一步研究。

**3.4 TMAO 与抗血小板药物** 研究表明, TMAO 能够增强血小板高反应性, 增加血栓形成的风险。近年来, 关于 TMAO 对抗血小板药物潜在影响的研究逐渐增多。Zhu 等<sup>[40]</sup>研究发现, 低剂量阿司匹林可以显著降低高胆碱饮食引起的高 TMAO 水平和血小板聚集增强的现象, 但高胆碱饮食会削弱阿司匹林的抗血小板聚集效果, 但其具体机制尚未明确。Ma 等<sup>[74]</sup>开展的动物实验显示 TMAO 能够减轻药物对血小板聚集功能的抑制作用, 缩短药物导致的大鼠尾静脉出血时间延长, 并增强药物减少心肌梗死血栓负荷的效果, 这表明 TMAO 可能是导致氯吡格雷抵抗的潜在因素。此外, 一项人 HepG2 细胞实验<sup>[75]</sup>进一步揭示, TMAO 通过激活氧化氮依赖的 ROS/Nrf2/CES1 通路, 促使 CES1 表达增加, 从而显著减少氯吡格雷活化代谢产物的生成, 这为解决氯吡格雷药物抵抗问题提供了新的思路和方向。综合来看, TMAO 可能会降低阿司匹林和氯吡格雷的疗效, 而这两种抗血小板药物则能够在一定程度上逆转 TMAO 水平升高所引起的高血小板活性和聚集效应。随着未来研究的不断深入, 评估缺血性脑卒中患者的肠道菌群组成及其代谢产物 TMAO 水平, 并进行早期干预, 有望成为提高抗血小板药物疗效、改善缺血性脑卒中患者临床预后的有效手段。

**3.5 TMAO 与他汀类降脂药物** 一些研究还发现肠道菌群的组成与血脂的变化有关, TMAO 相关的代谢物, 如 TMAO、肉碱和  $\gamma$ -丁甜菜碱, 可以破坏动物模型中的胆固醇代谢<sup>[27,76-77]</sup>。虽然先前的研究发现血浆甜菜碱与血脂呈负相关<sup>[78]</sup>, 但关于 TMAO 相关代谢物与血脂之间的关系的信息仍然很少。瑞舒伐他汀作为一种有效的降脂药物, 被发现会影响肠道菌群组成和 TMAO 相关代谢物代谢相关基因的功能<sup>[79]</sup>。然而, 关于其对 TMAO 相关代谢物的影响的信息仍然不明确。Xiong 等<sup>[80]</sup>研究发现高脂血症患者 TMAO 水平显著升高, 瑞舒伐他汀治疗后 TMAO 水平降低, 但甜菜碱、肉碱和  $\gamma$ -丁甜菜碱水平升高。另一项临床研究<sup>[81]</sup>也发

现阿托伐他汀钙可明显降低慢性冠状动脉综合征患者的血清TMAO水平。总而言之,他汀类降脂药物可降低TMAO水平,进一步研究TMAO与血脂及降脂药之间的机制,将更有利于缺血性脑卒中发生发展的防治。

#### 4 总结

本文综述了TMAO在缺血性脑卒中不同病因分型中的作用机制及潜在治疗策略。TMAO通过促进动脉粥样硬化、血小板高反应性和血栓形成,显著增加LAA型和CE型卒中风险,并通过影响糖脂代谢影响SAO型卒中。然而,不同亚型卒中之间TMAO水平的差异可能因危险因素重叠而减弱,需进一步明确其因果关系。在治疗方面,饮食调控,补充维生素D、维生素B,益生菌干预,中药、抗菌药物及他汀类药物应用可有效降低TMAO水平,改善卒中预后。值得注意的是,TMAO可能削弱抗血小板药物的疗效,提示个体化治疗需考虑TMAO水平。未来研究应聚焦于TMAO与卒中亚型的精准机制,探索靶向干预策略,以优化卒中防治。此外,肠道菌群调控或成为卒中新型治疗方向,但需更多临床验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [ 1 ] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795–820.
- [ 2 ] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(2): 136–144.
- [ 3 ] Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 366–380.
- [ 4 ] Chidambaram SB, Essa MM, Rathipriya AG, et al. Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: tales of a vicious cycle[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107988.
- [ 5 ] Nie J, Xie L, Zhao BX, et al. Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2021–2028.
- [ 6 ] Wu C, Xue F, Lian Y, et al. Relationship between elevated plasma trimethylamine N-oxide levels and increased stroke injury[J]. *Neurology*, 2020, 94(7): e667–e677.
- [ 7 ] Tu R, Xia J. Stroke and vascular cognitive impairment: the role of intestinal microbiota metabolite TMAO[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2024, 23(1): 102–121.
- [ 8 ] Wang Z, Bergeron N, Levison BS, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(7): 583–594.
- [ 9 ] Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R. TMAO: a small molecule of great expectations[J]. *Nutrition*, 2015, 31(11–12): 1317–1323.
- [ 10 ] Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1344–1353.
- [ 11 ] Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine N-oxide in relation to cardiometabolic health—cause or effect?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1330.
- [ 12 ] 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): e2100014.
- [ 13 ] Chen CY, Leu HB, Wang SC, 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): 215–233.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组,北京神经科学学会血管神经病学专业委员会,心源性卒中治疗中国专家共识组.心源性卒中治疗中国专家共识(2022)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(11): 760–773.
- [ 17 ] Schneider C, Okun JG, Schwarz KV, et al. Trimethylamine-N-oxide is elevated in the acute phase after ischaemic stroke and decreases within the first days[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(8): 1596–1603.
- [ 18 ] Heyse M, Schneider C, Monostori P, et al. Trimethylamine-N-oxide levels are similar in asymptomatic vs. symptomatic cerebrovascular atherosclerosis[J]. *Front Neurol*,

- 2021, 12: 617944.
- [ 19 ] 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.
- [ 20 ] Li Z, Hui J, Li S, et al. Trimethylamine N-oxide predicts stroke severity in diabetic patients with acute ischaemic stroke and is related to glycemic variability[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3478-3486.
- [ 21 ] Dai L, Massy ZA, Stenvinkel P, et al. The association between TMAO, CMPF, and clinical outcomes in advanced chronic kidney disease: results from the European QUALity (EQUAL) Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116(6): 1842-1851.
- [ 22 ] Suzuki T, Heaney LM, Jones DJ, et al. Trimethylamine N-oxide and risk stratification after acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 420-428.
- [ 23 ] Xu DJ, Wang KC, Yuan LB, et al. Compositional and functional alterations of gut microbiota in patients with stroke[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(12): 3434-3448.
- [ 24 ] Verburgt E, Hilkens NA, Ekker MS, et al. Short-term and long-term risk of recurrent vascular event by cause after ischemic stroke in young adults[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(2): e240054.
- [ 25 ] Boutros CF, Khazaal W, Taliani M, et al. One-year recurrence of stroke and death in Lebanese survivors of first-ever stroke: Time-to-Event analysis[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 973200.
- [ 26 ] Maitrias P, Metzinger-Le Meuth V, Nader J, et al. The involvement of miRNA in carotid-related stroke[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9): 1608-1617.
- [ 27 ] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [ 28 ] Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(1): 305-313.
- [ 29 ] Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Circulation*, 2003, 108(10): 1278-1290.
- [ 30 ] Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear Factor- $\kappa$ B[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002767.
- [ 31 ] Chou RH, Chen CY, Chen IC, et al. Trimethylamine N-oxide, circulating endothelial progenitor cells, and endothelial function in patients with stable angina[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4249.
- [ 32 ] Singh GB, Zhang Y, Boini KM, et al. High mobility group box 1 mediates TMAO-induced endothelial dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3570.
- [ 33 ] Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 941-947.
- [ 34 ] Mohammadi A, Najar AG, Yaghoobi MM, et al. Trimethylamine-N-oxide treatment induces changes in the ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor A1 in murine macrophage J774A. 1 cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 393-404.
- [ 35 ] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [ 36 ] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160244.
- [ 37 ] Chen YY, Ye ZS, Xia NG, et al. TMAO as a novel predictor of major adverse vascular events and recurrence in patients with large artery atherosclerotic ischemic stroke[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221090503.
- [ 38 ] 刘振东, 郑宁. 动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者血浆中TMAO与Lp-PLA2水平的相关性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(6): 684-688.
- [ 39 ] Wei K, Huang H, Liu M, et al. Platelet-derived exosomes and atherothrombosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 886132.
- [ 40 ] Zhu W, Wang Z, Tang W, et al. Gut Microbe-generated trimethylamine N-oxide from dietary choline is prothrombotic in subjects[J]. *Circulation*, 2017, 135(17): 1671-1673.
- [ 41 ] Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic stroke: mechanisms and therapeutics[J]. *Semin Neurol*, 2017, 37(3): 326-338.
- [ 42 ] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 心源性卒

- 中诊断中国专家共识撰写组. 心源性卒中诊断中国专家共识(2020)[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(12): 1369–1378.
- [ 43 ] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律失常专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15–88.
- [ 44 ] Shuai W, Wen J, Li X, et al. High-choline diet exacerbates cardiac dysfunction, fibrosis, and inflammation in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(8): 694–702.
- [ 45 ] Wang G, Kong B, Shuai W, et al. 3, 3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 78: 108341.
- [ 46 ] Svingen G, Zuo H, Ueland PM, et al. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 100–106.
- [ 47 ] Zuo K, Li J, Li K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation[J]. *Gigascience*, 2019, 8(6): giz058.
- [ 48 ] Zuo K, Liu X, Wang P, et al. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients[J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 526.
- [ 49 ] Yu L, Meng G, Huang B, et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: Trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255: 92–98.
- [ 50 ] Yang W, Zhang S, Zhu J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134: 119–130.
- [ 51 ] Papanreou C, Bulló M, Hernández-Alonso P, et al. Choline metabolism and risk of atrial fibrillation and heart failure in the PREDIMED study[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 288–297.
- [ 52 ] Liang Z, Dong Z, Guo M, et al. Trimethylamine N-oxide as a risk marker for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(2): e22246.
- [ 53 ] Gong D, Zhang L, Zhang Y, et al. Gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide is related to thrombus formation in atrial fibrillation patients[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 358(6): 422–428.
- [ 54 ] Bezerra DC, Sharrett AR, Matsushita K, et al. Risk factors for lacune subtypes in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Neurology*, 2012, 78(2): 102–108.
- [ 55 ] Xu J, Cheng A, Song B, et al. Trimethylamine N-oxide and stroke recurrence depends on ischemic stroke subtypes[J]. *Stroke*, 2022, 53(4): 1207–1215.
- [ 56 ] 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): 883–894.
- [ 57 ] Luciani M, Müller D, Vanetta C, et al. Trimethylamine-N-oxide is associated with cardiovascular mortality and vascular brain lesions in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2023, 109(5): 396–404.
- [ 58 ] Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, et al. Nutrigenomics, the microbiome, and gene-environment interactions: new directions in cardiovascular disease research, prevention, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(3): 291–313.
- [ 59 ] Li J, Li Y, Ivey KL, et al. Interplay between diet and gut microbiome, and circulating concentrations of trimethylamine N-oxide: findings from a longitudinal cohort of US men[J]. *Gut*, 2022, 71(4): 724–733.
- [ 60 ] Krüger R, Merz B, Rist MJ, et al. Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: direct and indirect contributions[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(11): 10.
- [ 61 ] De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1812–1821.
- [ 62 ] Wang X, Li X, Dong Y. Vitamin D Decreases plasma trimethylamine-N-oxide level in mice by regulating gut microbiota[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9896743.
- [ 63 ] Obeid R, Awwad HM, Kirsch SH, et al. Plasma trimethylamine-N-oxide following supplementation with vitamin D or D plus B vitamins[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(2): 10.
- [ 64 ] Cantero MA, Guedes M, Fernandes R, et al. Trimethylamine N-oxide reduction is related to probiotic strain specificity: a systematic review[J]. *Nutr Res*, 2022, 104: 29–35.
- [ 65 ] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and



- central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(38): 16050–16055.
- [ 66 ] 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.
- [ 67 ] Qiu L, Tao X, Xiong H, et al. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice[J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4299–4309.
- [ 68 ] Guo Q, Jiang X, Ni C, et al. Gut Microbiota-related effects of tanhuo decoction in acute ischemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5596924.
- [ 69 ] Song J, Chen X, Lyu Y, et al. Sanhuang Xiexin decoction promotes good functional outcome in acute ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(1): e01185.
- [ 70 ] Chen ML, 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[J]. *mBio*, 2016, 7(2): e02210–02215.
- [ 71 ] 张萌, 张蕾, 李悦, 等. 清血消脂方通过核转录因子- $\kappa$ B 信号通路改善肠道菌群代谢物氧化三甲胺介导的动脉粥样硬化内皮细胞损伤[J]. *环球中医药*, 2023, 16(2): 196–203.
- [ 72 ] Maier L, Goemans CV, Wirbel J, et al. Unravelling the collateral damage of antibiotics on gut bacteria[J]. *Nature*, 2021, 599(7883): 120–124.
- [ 73 ] 王时云, 陈露露, 方青, 等. 抗菌药物静脉给药对血浆氧化三甲胺水平的影响[J]. *中国药业*, 2024, 33(2): 32–36.
- [ 74 ] Ma R, Fu W, Zhang J, et al. TMAO: a potential mediator of clopidogrel resistance[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6580.
- [ 75 ] Ge PX, Tai T, Jiang LP, et al. Choline and trimethylamine N-oxide impair metabolic activation of and platelet response to clopidogrel through activation of the NOX/ROS/Nrf2/CES1 pathway[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(1): 117–132.
- [ 76 ] Koeth RA, Levison BS, Culley MK, et al.  $\gamma$ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 799–812.
- [ 77 ] Ding L, Chang M, Guo Y, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 286.
- [ 78 ] Lever M, George PM, Atkinson W, et al. Plasma lipids and betaine are related in an acute coronary syndrome cohort[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21666.
- [ 79 ] Kummel M, Solberg OG, Storm-Larsen C, et al. Rosuvastatin alters the genetic composition of the human gut microbiome[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5397.
- [ 80 ] Xiong X, Zhou J, Fu Q, et al. The associations between TMAO-related metabolites and blood lipids and the potential impact of rosuvastatin therapy[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 60.
- [ 81 ] 黄芳, 杨思聪, 康观养, 等. 阿托伐他汀钙对慢性冠状动脉综合征患者血浆氧化三甲胺水平的影响[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(36): 37–40+44.