

- prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20):2281-2290.
- [22] Daniela C, Vincenzo C, Carlo MC. The breast cancer patient in the cardioncology unit[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 35):S4306-S4322.
- [23] Hiona A, Lee AS, Nagendran J, et al. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(2):396-403.
- [24] Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(21):1671-1680.
- [25] Gulati G, Heck SL, Røsjø H, et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer therapy) study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11):1-14.
- [26] Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8):1030-1039.
- [27] Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1):e2564-e2565.
- [28] Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2 positive breast cancer receiving trastuzumab[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(2):153-159.
- [29] Seicean S, Seicean A, Plana J, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(23):2384-2390.
- [30] Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(9):875-876.
- [31] Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, et al. Trastuzumab induced cardiac dysfunction: a "dual-hit" [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2011, 16(3):70-74.

收稿日期:2019-06-10

氧化三甲胺与心血管疾病的研究新进展

张琪¹ 宋晓鹏² 任茂佳² 吴广³ 赵兴胜³

(1. 内蒙古科技大学包头医学院 内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古医科大学 内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古自治区人民医院心脏中心, 内蒙古 呼和浩特 010017)

【摘要】越来越多的证据表明, 肠道菌群结构紊乱与心血管疾病的发生密切相关。氧化三甲胺作为肠道菌群的代谢产物, 在心血管疾病的发生和发展中起重要作用。现就氧化三甲胺与冠心病、心力衰竭、高血压、心房颤动和心肌纤维化的关系及其可能的机制做一综述, 为心血管疾病的防治提供新靶点。

【关键词】氧化三甲胺; 心血管疾病; 肠道菌群

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.022

Trimethylamine Oxide and Cardiovascular Diseases

ZHANG Qi¹, SONG Xiaopeng², REN Maojia², WU Guang³, ZHAO Xingsheng³

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Clinical Medical College, Hohhot 010017, Inner Mongolia, China; 2. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, Inner Mongolia, China; 3. Heart Center, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 More and more evidences show that intestinal flora disorders are closely related to the occurrence of cardiovascular diseases. Trimethylamine oxide, as the metabolite of intestinal flora, plays an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases. This article reviews the relationship between trimethylamine oxide and coronary heart disease, heart failure, hypertension, atrial fibrillation and myocardial fibrosis, and its possible mechanism, so as to provide a new target for the prevention and

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2018MS08065)

通讯作者: 赵兴胜, E-mail: zhaoxs1121@163.com

treatment of cardiovascular diseases.

【Key words】Trimethylamine oxide; Cardiovascular diseases; Intestinal flora

尽管过去十年中已对心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 进行了广泛的药物和介入治疗,但其发病率和全因死亡率在很多国家仍居高不下,CVD 每年可导致全球 1 760 万人死亡,预计到 2030 年这一数字将增加到 2 360 万以上^[1]。因此,CVD 患者需更多有效且廉价的预防和治疗策略。由于生活条件的改变、抗生素的使用、冷藏以及加工食品的流行,人类肠道菌群的组成发生巨大变化^[2]。肠道菌群目前正在作为 CVD 诊断和治疗的新靶点。本综述主要探讨肠道菌群主要代谢产物氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO) 与 CVD 之间的关系和可能机制,为 CVD 的防治提供新思路。

1 TMAO

肠道菌群通过对富含卵磷脂、胆碱和左旋肉碱等营养物质的食物进行代谢,产生三甲胺 (trimethylamine, TMA),TMA 经肠道进入血液循环,在肝脏经黄素单氧化酶 (flavin-containing monooxygenase, FMO) 氧化形成 TMAO^[3]。人体中的 TMA 和 TMAO 主要通过尿液排出,也可通过汗液和呼吸排出^[4]。血浆 TMAO 水平的个体差异比较明显,在人和大鼠中进行的一些研究表明,血浆 TMAO 水平随年龄的增长而升高^[5]。另一个影响因素是胆汁酸,其通过诱导 FMO 的表达来增加血浆 TMAO 水平。除此之外,饮食习惯也影响血浆 TMAO 水平,例如十字花科蔬菜可降低 FMO 活性,高脂和高蛋白饮食较素食主义者的血浆 TMAO 水平明显升高^[6]。TMAO 在 2011 年被首次确定为 CVD 的浓度依赖性危险因素^[7],同时也是 CVD 风险的独立预测因子^[8]。

2 TMAO 与心血管疾病

2.1 TMAO 与冠心病

已有多项研究表明,血浆 TMAO 具有促进动脉粥样硬化的作用,且与冠心病的发生显著相关^[9-10]。Tang 等^[11]对 4 007 例参与者进行 3 年的前瞻性队列研究发现,血浆 TMAO 水平高者较低者动脉粥样硬化的发病率高。有研究者对冠状动脉粥样硬化患者的血浆进行靶向代谢组学评估后发现^[12],与正常冠状动脉者相比,冠心病患者的血浆 TMAO、胆碱、肌酐和肉碱的浓度均明显升高。一项来自中国城市的病例对照研究发现^[13],血浆高 TMAO 水平与冠心病的发生风险呈正相关,在校正冠心病的主要危险因素后,这种相关性仍存在。该研究还发现,糖尿病的存在显著增强血浆 TMAO 水平与冠心病的关联,高 TMAO 水平的糖尿病患者患冠心病的风险 > 6 倍,但非糖尿病者的风险为 1.6 倍。有研究者^[9]对 211 例 ST 段抬高型心肌

梗死患者进行前瞻性队列研究,他们利用光学相干断层扫描评估斑块形态,结果显示伴有斑块破裂的 ST 段抬高型心肌梗死患者的血浆 TMAO 水平显著高于斑块侵蚀患者。在调整危险因素后发现,血浆 TMAO 水平升高是斑块破裂的独立预测因子。此外,受试者工作特征曲线分析表明 TMAO 可能是区分斑块破裂与斑块侵蚀的潜在生物标志物。

血浆 TMAO 促进动脉粥样硬化和血栓形成的机制可能是通过影响体内胆固醇和胆汁酸代谢来实现的。TMAO 可干扰胆固醇由肝外组织的逆向转运而影响胆固醇的正常代谢,还可抑制胆汁酸合成酶胆固醇 7 α -羟化酶和胆汁酸转运蛋白在肝脏的表达^[14]。此外,TMAO 能增加致动脉粥样硬化受体 (分化簇 36 和清道夫受体 A) 的表达,增加动脉粥样硬化斑块形成的风险^[15]。也有研究显示,其机制可能与炎症有关,TMAO 能促进活化的白细胞向内皮细胞聚集,与对照组相比,给予胆碱饮食的低密度脂蛋白受体缺陷小鼠的炎症基因表达升高^[16]。TMAO 能激活 TXNIP-NLRP3 炎症小体通路,使白介素 (interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 以剂量和时间依赖性方式释放,而内皮型一氧化氮合酶和一氧化氮的产生受到抑制^[17]。同一研究小组后来发现 TMAO 上调血管细胞黏附分子-1 的表达并促进单核细胞黏附^[18]。可以看出,TMAO 通过促进多种炎症因子的释放导致血管内皮损伤,进而导致动脉粥样硬化的形成^[19]。除此之外,Sun 等^[17]发现 TMAO 也可通过增强细胞内 Ca²⁺ 释放促进血小板的高反应性,增加血栓形成的风险。

2.2 TMAO 与心力衰竭

心力衰竭 (心衰) 是各种心脏结构或功能性疾病引起心室充盈和/或射血功能受损,导致器官组织血液灌注不足,是很多 CVD 的终末期表现和最主要的死因。有研究表明,心衰患者血浆 TMAO 水平明显高于健康对照组,血浆 TMAO 水平可预测慢性心衰患者的死亡风险^[20]。Tang 等^[21]对 720 例慢性心衰患者进行 5 年随访,该研究将参与者的血浆 TMAO 水平用四分位数法分为 4 个梯度,结果显示与血浆 TMAO 水平位于下四分位组相比,上四分位组的死亡风险高 3.4 倍。一项来自欧洲的慢性心衰的前瞻性队列研究 (BIOSAT-CHF) 共纳入 11 个欧洲国家 69 个中心的 2 516 例心衰患者,该研究调查血浆 TMAO 水平与心衰的关联,尤其是血浆 TMAO 水平与治疗结果的关联。结果提示高 TMAO 水平与心衰患者的死亡率和/或再入院率相关,且其水平与指南推荐的治疗无相关性,也就是说,无论治疗结果如何,较低的 TMAO 水平对

心衰患者有利^[22]。

有学者^[23]认为,心衰患者血浆 TMAO 水平升高可能与“肠道假说”有关,心衰患者由于器官组织灌注不足以及微循环障碍导致肠黏膜水肿和缺血,肠道屏障功能被破坏后增加了肠道菌群及其代谢产物的通透性,致使肠道菌群异位增加及血浆 TMAO 水平升高。除此之外,由于肠腔缺氧、高碳酸血症、局部 pH 值的变化以及氧化还原状态等,会引起毒素的进一步激活,从而导致炎症反应,造成心肌细胞损害,进一步加重心衰^[24]。

2.3 TMAO 与高血压

有研究^[25]显示,单独 TMAO 输注并未增加大鼠的血压,当与低剂量血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 联合使用时,会延长 Ang II 诱导的血压升高,其机制可能为 TMAO 加速了蛋白质的折加工,进而影响某些受体及与 Ang II 类似的肽类激素的结构而引起血压升高。近期有研究探讨自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 血浆 TMAO 水平,并探讨 TMAO 与水通道蛋白-2 (aquaporin-2, AQP-2) 在高血压形成中的可能关系。结果显示,在给予 TMAO 的 SHR 大鼠中,血浆 TMAO、血浆渗透压、血管加压素 (vasopressin, AVP) 和 AQP-2 浓度均升高,在给予托伐普坦治疗后,SHR 大鼠的血压降低,且除 AVP 以外的三种物质均降低,这说明 TMAO 作为一种可渗透物质进入血管并增加血浆渗透压。该研究^[26]还表明,血浆高浓度 TMAO 水平增加了大鼠肾髓质中 AQP-2 的表达,并触发 TMAO-AVP-AQP-2 轴的调节,使水的重吸收增加,从而导致高血压的发生^[26]。也有学者认为,大鼠内皮功能障碍和血管炎症增加与血浆高 TMAO 水平有关,进而促进氧化应激,引起血压升高^[5]。

2.4 TMAO 与心房颤动

有研究发现,TMAO 可预测心房颤动(房颤)的发生风险,并与房颤的发生呈正相关^[27]。房颤是最常见的心律失常,与卒中风险、住院率和全因死亡率增加有很强的相关性。肠道微生物及其代谢产物可激活自主神经系统,是神经系统发育的重要参与者^[28]。心脏自主神经系统(cardiac autonomous nervous system, CANS)在房颤的发生和发展中起重要作用^[29],另外,房颤的发生还与炎症高度相关^[30]。TMAO 作为肠道菌群的代谢产物,可能也参与了房颤的发生。Yu 等^[29]针对 TMAO 可通过激活 CANS 和促炎途径促进房颤进展的这一假设,进行了一项以犬为对象的动物实验。该实验分为两个部分,第一部分将 TMAO 或生理盐水注射到正常犬的 4 个主要的心房神经丛中,第二部分用同样的方法,但对象变为快速心房起搏(rapid atrial pacing, RAP)诱导的房颤模型犬。该研究

结果显示,在心房局部注射 TMAO 后,正常犬和 RAP 诱导的房颤模型犬的心房神经丛内神经元放电频率和振幅均增加,并显著缩短心房有效不应期以及上调 c-fos 基因和神经生长因子的表达,这表明 TMAO 能直接激活 CANS。除此此外,在 RAP 诱导的房颤模型中,注射 TMAO 后 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症标志物的表达增加,这可能是 TMAO 参与房颤发生的重要机制。

Seldin 等^[16]指出,TMAO 可通过激活核因子- κ Bp65 途径来促进炎症因子的表达。有研究表明,TNF- α 和 IL-1 β 可增加大鼠模型中的交感神经活性^[31],IL-6 以剂量依赖的方式增加 Ca²⁺ 内流,促进黏膜下神经元的激活^[32]。此外,以上促炎因子(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α) 已被证实可诱导包括神经生长因子在内的多种神经营养因子的生成^[33], Yu 等^[29]的研究显示神经生长因子的高表达与 CANS 的活性增强有关。这些结果为 TMAO 与房颤之间的可能机制提供了初步线索,但目前关于 TMAO 与房颤之间关系的研究较少,尚缺乏临床试验的证据,还需进一步探究。

2.5 TMAO 与心肌纤维化

心肌纤维化是各种心血管疾病的最后阶段,越来越多的数据表明 TMAO 与心肌纤维化之间具有相关性。有研究显示,喂食高糖高脂饮食的小鼠血清 TMAO 水平升高,心脏收缩和舒张功能受损,作为促炎因子的 TNF- α 和 IL-1 β 表达升高,抗炎因子 IL-10 表达降低,心肌纤维化增加^[6]。在使用三甲胺抑制剂治疗后,以上指标均明显好转。说明血清 TMAO 水平升高会导致心脏炎症和纤维化,从而导致心脏功能障碍^[34]。TMAO 可逆转运动对高糖高脂饮食诱导的心肌纤维化的保护作用^[35]。TMAO 加重心肌纤维化的机制尚不完全清楚,可能与 TMAO 促进促炎因子表达有关^[36]。

3 小结

目前的研究表明,肠道菌群的主要代谢产物 TMAO 在 CVD 的发生和发展中起重要作用,它参与了 CVD 进展的各个阶段。TMAO 已成为当前 CVD 的潜在治疗靶点,目前的主要干预途径包括改变饮食习惯、抑制三甲胺的产生及肝脏 FMO3 的活性、粪便移植、益生菌和益生元及抗生素的使用等^[36]。由于血浆 TMAO 水平的个体差异较大,现无在一般人群中的标准参考值,且 TMAO 在 CVD 中的发病机制尚不完全明确,需进一步开展相关的基础和临床研究,期待 TMAO 成为精准医学的一个重要组成部分,为临床 CVD 提供新的诊疗策略。

参考文献

[1] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics -

- 2019 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139 (10): e56-e528.
- [2] Kasselman LJ, Vernice NA, DeLeon J, et al. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 203-213.
 - [3] Janeiro MH, Ramirez MJ, Milagro FI, et al. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (10). pii: E1398
 - [4] Mansoor JK, Schelegle ES, Davis CE, et al. Analysis of volatile compounds in exhaled breath condensate in patients with severe pulmonary arterial hypertension [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e95331.
 - [5] 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 [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 350.
 - [6] Chen K, Zheng X, Feng M, et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 139.
 - [7] Wang Z, Klipfelf E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472 (7341): 57-63.
 - [8] Zheng L, Zheng J, Xie Y, et al. Serum gut microbe-dependent trimethylamine N-oxide improves the prediction of future cardiovascular disease in a community-based general population [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280: 126-131.
 - [9] Tan Y, Sheng Z, Zhou P, et al. Plasma trimethylamine N-oxide as a novel biomarker for plaque rupture in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12 (1): e007281.
 - [10] Bogiatzi C, Gloor G, Allen-Vercos E, et al. Metabolic products of the intestinal microbiome and extremes of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 273: 91-97.
 - [11] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (17): 1575-1584.
 - [12] Yu D, Shu XO, Rivera PES, et al. Urinary levels of trimethylamine-N-oxide and incident coronary heart disease: a prospective investigation among urban Chinese adults [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (1): e010606.
 - [13] Zhong Z, Liu J, Zhang Q, et al. Targeted metabolomic analysis of plasma metabolites in patients with coronary heart disease in southern China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (7): e14309.
 - [14] 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.
 - [15] 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.
 - [16] Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (2). DOI: 10.1161/JAHA.115.002767.
 - [17] 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 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481 (1-2): 63-70.
 - [18] 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). pii: BSR20160244
 - [19] Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease [J]. *Protein Cell*, 2018, 9 (5): 416-431.
 - [20] Hayashi T, Irino Y, Toh R, et al. Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure [J]. *Circ J*, 2018, 83 (1): 182-192.
 - [21] Tang WW, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (18): 1908-1914.
 - [22] Suzuki T, Yazaki Y, Voors AA, et al. Association with outcomes and response to treatment of trimethylamine N-oxide in heart failure (from BIOSTAT-CHF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (7): 887-890.
 - [23] Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (16): 1561-1569.
 - [24] Chioncel O, Ambrosy AP. Trimethylamine N-oxide and risk of heart failure progression: marker or mediator of disease [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (7): 887-890.
 - [25] Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30 (12): 1700-1705.
 - [26] 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): 312-322.
 - [27] Svingen GFT, Hui Z, Ueland PM, et al. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 100-106.
 - [28] Sharon G, Sampson T, Geschwind D, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167 (4): 915-932.
 - [29] 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.
 - [30] Panagiotis K, Letsas KP, Gary T, et al. Inflammation and atrial fibrillation: a comprehensive review [J]. *J Arrhythm*, 2018, 34 (4): 394-401.
 - [31] Wei S, Yu Y, Zhang Z, et al. Proinflammatory cytokines upregulate sympathoexcitatory mechanisms in the subfornical organ of the rat [J]. *Hypertension (Baltimore)*, 2015, 65 (5): 1126-1133.
 - [32] O'Malley D, Liston M, Hyland NP, et al. Colonic soluble mediators from the maternal separation model of irritable bowel syndrome activate submucosal neurons via an interleukin-6-dependent mechanism [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300 (2): 241-252.
 - [33] Petrie CN, Armitage MN, Kawaja MD. Myenteric expression of nerve growth factor and the p75 neurotrophin receptor regulate axonal remodeling as a consequence of colonic inflammation in mice [J]. *Exp Neurol*, 2015, 271: 228-240.
 - [34] Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2019, 99 (3): 346-357.
 - [35] Zhang H, Meng J, Yu H. Trimethylamine N-oxide supplementation abolishes the cardioprotective effects of voluntary exercise in mice fed a western diet [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 944.
 - [36] Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (4): 2343-2350.

收稿日期: 2019-07-11