

· 综 述 ·

肠道菌群及其代谢物 TMAO 与动脉粥样硬化相关性的研究进展*

李莉莎¹综述,胡琼英²,熊大迁^{2△}审校

(1. 成都中医药大学医学技术学院,四川成都 610075;2. 成都中医药大学附属医院检验科,四川成都 610072)

摘要: 动脉粥样硬化(AS)是导致心血管疾病(CAD)的重要原因,其以脂质代谢紊乱为发病基础,在发展过程中受多种机制的调控。肠道菌群是机体消化系统中数量庞大而复杂的微生物群落,它们定植在肠道以共生的方式协同宿主工作,参与机体的新陈代谢、免疫反应和维持肠道结构,现已证实肠道菌群组成的改变与许多人类常见疾病有关。越来越多的研究表明,肠道菌群组成的改变及其参与的三甲胺(TMA)/氧化三甲胺(TMAO)代谢途径与 AS 的发生有着复杂的联系,提示 TMAO 可作为早期预测 AS 的潜在生物标志物。

关键词: 动脉粥样硬化; 肠道菌群; 氧化三甲胺

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.026

中图法分类号:R378.2、R543.5

文章编号:1673-4130(2019)21-2666-05

文献标识码:A

Advances in research on the relationship between intestinal flora and its metabolite TMAO and atherosclerosis*

LI Lisha¹, HU Qiongying², XIONG Daqian^{2△}

(1. College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese

Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS) is an important cause of cardiovascular disease (CAD), which is based on lipid metabolism disorder and regulated by various mechanisms during its development. Intestinal flora is a large and complex microbial community in the digestive system of the organism. They are colonized in the intestine to work with the host in a symbiotic way, participate in the metabolism, immune response and maintain the intestinal structure of the organism. It has been proved that changes in the composition of intestinal flora are related to many common human diseases. More and more studies have shown that changes in intestinal flora composition and the pathways involved in TMA/TMAO metabolism are closely related to the occurrence of AS, suggesting that TMAO can be used as a potential biomarker for early prediction of AS.

Key words: atherosclerosis; gut microbiota; trimethylamine-N-oxide

动脉粥样硬化(AS)是导致心血管疾病(CAD)的主要原因之一,其与细胞内脂质的堆积、内皮细胞的炎性损伤、单核细胞的黏附聚集、血小板的高反应性以及并发症的发生有关。肠道菌群对人体健康的维持至关重要,主要参与机体的新陈代谢和免疫反应等,能够维持肠道结构、保持肠道屏障的完整,其组成上的改变可以导致人体对不同疾病易感性的差异,与许多人类所患的常见慢性疾病相关,包括结肠炎、糖尿病、慢性肾病、自身免疫病和 CAD 等^[1-2]。日常膳食为人类生活所必须,食物中的营养物质包括肉碱、胆碱和甜菜碱等,在肠道菌群作用下,代谢形成三甲胺(TMA),随后转化为氧化三甲胺(TMAO)^[3]。越

来越多的研究表明,肠道菌群参与的 TMA/TMAO 代谢途径在 AS 发生发展进程中具有潜在的助推作用,提示 TMAO 可作为早期预测 AS 的潜在生物标志物。本文整理了肠道菌群及其代谢产物 TMAO 在促 AS 发生发展中的机制,并简要总结了以肠道菌群作为潜在治疗靶点策略的最新进展,尤其是天然药物白藜芦醇(RSV)在治疗由 TMAO 升高而引起的 AS 中的积极作用,为之后针对个体肠道菌群的靶向治疗提供新的思路和策略。

1 肠道菌群及其代谢物 TMAO

肠道菌群是胃肠道特殊环境中 1 个数量庞大且多样化的微生物群落。人类肠道菌群编码基因超过

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81601835);四川省卫生和计划生育委员会科研项目(18PJ105)。

△ 通信作者, E-mail:705006714@qq.com。

本文引用格式:李莉莎,胡琼英,熊大迁. 肠道菌群及其代谢物 TMAO 与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21):2666-2670.

500 万,包含 300~3 000 种不同的物种,其总数超过 10^{13} ,与人体自身细胞数的比值约为 1:1^[4-5]。肠道菌群参与构成肠道黏膜屏障并发挥调节作用,控制营养物质的吸收和代谢,使宿主从膳食中获取能量并将能量储存在机体内,协助免疫组织的成熟,防止病原微生物的繁殖。人类肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门、螺旋菌门等组成^[6]。在健康人体中,厚壁菌门和拟杆菌门占细菌总数的 90% 以上,其组成随时间的推移趋于相对稳定。影响肠道菌群组成改变的因素多种多样,包括抗菌药物的使用、病原体的感染、膳食习惯的改变等。在冠心病患者中,乳酸杆菌目以及厚壁菌门/拟杆菌门所占比例呈上升趋势,而拟杆菌门(拟杆菌属+普氏菌属)则明显下降^[7]。

早期的研究证实,在 AS 斑块中检测到来自同 1 个体肠道中的细菌 DNA^[8],说明肠道菌群能直接或间接地参与宿主 AS 的发生。后来的研究发现,肠道菌群组成及其代谢途径的改变与 AS 的发生有着紧密的联系。这些改变的代谢途径包括 TMA/TMAO 途径、初级和次级胆汁酸途径、短链脂肪酸途径以及过分泌脂多糖等^[9-10],尤其是 TMA/TMAO 途径,作为 AS 和心脏代谢疾病的潜在促进剂,受到了广泛的关注。

TMAO 是一种直接存在于膳食中或者依赖于肠道菌群而产生的膳食代谢物。TMAO 可直接存在于海鱼类食物中,摄入的 TMAO 大约 50% 不经机体作用直接随尿液排出,其余 50% 则完成代谢逆转过程^[11],即在肠道中经 TMAO 还原酶转为 TMA,然后再次转化为 TMAO。此外,肠道菌群所特有的 TMA 裂解酶,能利用膳食中的碳源,将其转化为 TMA,随后 TMA 被释放入血液中,通过门脉循环进入肝脏,在肝脏中被肝黄素单氧化酶 3(FMO3)有效地吸收并迅速代谢氧化为 TMAO^[3]。

膳食中肉碱、胆碱和甜菜碱是膳食通过肠道菌群作用产生 TMAO 的重要碳源。(1)肉碱:大量存在于红肉及乳制品中,与体内脂肪代谢有关,肉碱有 2 个立体异构型,即具有生物活性的 L-肉碱和无生物活性的 D-肉碱。MEADOWS 等^[12]发现肠道菌群包括黏质沙雷氏菌和钙乙酰不动杆菌等,能通过从 L-肉碱中分离出 3-氧丁酰基而产生 TMA。(2)胆碱:胆碱是卵磷脂的组成部分,在蛋黄、奶酪和花生等中广泛存在,是人类食物中常用的添加剂。胆碱能作为 TMA 的前体,在相关细菌酶的作用下生成 TMAO。有学者在硫酸盐还原菌的基因组中发现了一种能降解胆碱的胆碱利用基因簇,由其所编码的甘氨酸自由基酶 CutC/D,能通过使胆碱的 C-H 键断裂而催化胆碱降解为 TMA 和乙酰^[13]。(3)甜菜碱:甜菜碱主要存在

于麦麸、麦胚和蔬菜等食物中,同时也可以人体肠道细菌作用下,通过氧化胆碱或肉碱而被合成。WOOD 等^[14]发现甜菜碱可通过去甲基化,在甘氨酸甜菜碱转甲基酶催化下生成二甲基甘氨酸,二甲基甘氨酸脱羧后被代谢为 TMA,最终生成 TMAO,对机体产生促 AS 作用。日常膳食占据了人类生活的大部分,以上这些发现都为了解膳食如何通过肠道菌群产生促 AS 作用提供了新的研究思路,且能依此研发具有抑制 TMA/TMAO 相关代谢酶类作用的靶点药物,使针对 ACD 患者的个性化疗法更具现实意义。

为了证实肠道菌群组成的变化及其代谢物 TMAO 的促 AS 作用,研究人员对 AS 易感小鼠给予胆碱刺激,显示血浆循环 TMAO 水平以及相关特异性菌群比例同时增加,且各组血浆 TMAO 浓度与小鼠 AS 斑块大小呈正相关。然而,在经过抗菌药物处理后,发现小鼠血浆循环 TMAO 减少并伴随着 AS 的改善^[15]。相关的临床实验也产生了类似的结果,且在对患者使用抗菌药物后,还发现主动脉斑块中巨噬细胞数量的显著减少。从这些观察反映出,富含胆碱的食物、肠道菌群对 TMAO 的产生必不可少,TMAO 水平的升高确实产生了促 AS 的作用。

2 TMAO 促 AS 的病理机制

大量研究表明,AS 发生最初主要涉及氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的形成。随后 ox-LDL 损坏血管内皮细胞造成内皮细胞功能障碍和活化,同时 ox-LDL 可被清道夫受体识别和内化,诱导巨噬细胞内胆固醇的积累和泡沫细胞的形成,最终导致血管 AS^[16]。所以,ox-LDL 的形成、内皮损伤和泡沫细胞的形成是 AS 发生的关键事件^[17]。此外,持续的炎性环境易使动脉硬化斑块不稳定,斑块一旦破裂就会释放大量凝血物质,在血小板的协助作用下形成局部血栓,因此,血小板的高反应性也被认为是 AS 导致血栓的高危因素^[18]。而 TMAO 的升高和这些病理过程都有着复杂的联系。(1)TMAO 可调节胆固醇和淄醇的代谢。肝胆固醇 7 α 羟化酶(CYP7 α 1)是胆汁酸的主要合成酶,胆固醇在胆汁中的转运需要胆汁酸的协助。因此,CYP7 α 1 的缺乏会间接导致胆固醇在胆汁中转运发生障碍。而 TMAO 的升高会使 CYP7 α 1 的表达降低,继而缩小胆汁酸池,使胆固醇转运受阻,在不改变总胆固醇的前提下,阻止胆固醇的外流使其在细胞内堆积^[19],形成富含脂质的巨噬细胞和泡沫细胞。(2)TMAO 能激活血管内皮细胞炎性通路,诱导内皮细胞损伤。TMAO 可以通过促进核因子 κ B 通路磷酸化来促进血管炎性反应的发生^[20],包括激活丝裂原活化蛋白激酶和磷脂肌醇信号途径。此外,BOINI 等^[21]和 SUN 等^[22]发现 TMAO 也可以通过促进 NLRP3 炎性体的形成和激活,释放炎性细胞因子白细胞

介素-1 β 和 IL-18, 造成内皮细胞的炎性损伤。(3) TMAO 能够诱导单核细胞聚集。TMAO 通过使血管细胞黏附分子-1 表达上调, 增加单核细胞的黏附性, 诱导单核细胞聚集以及单核细胞与内皮细胞的黏附^[20-23], 随后单核细胞经内皮细胞在受损组织处转变为巨噬细胞, 吞噬 ox-LDL 继续形成泡沫细胞, 黏附堆积于小鼠主动脉壁形成 AS 斑块(4) TMAO 能增强血小板高反应性从而加速血栓的形成。ZHU 等^[24] 在对 4 007 例受试者为期 3 年的前瞻性研究中, 鉴定得出 15 类菌群与小鼠血小板高反应性相关, 发现 TMAO 能够通过增加胞内贮存 Ca^{2+} 的释放刺激血小板活化, 多种血小板激活剂都伴随着 TMAO 水平的升高而增强, 包括 ADP、凝血酶、胶原和再生障碍性贫血等。

在 AS 发生早期, 由于 TMAO 水平的升高与细胞内脂质堆积、内皮细胞炎性损伤、单核细胞黏附聚集、血小板的高反应性等关键事件密切相关, 所以理论上 TMAO 可作为心血管损伤的生物标志物, 不仅可以用于预测早期 AS 及心血管不良事件的发生, 同时也为临床对于依赖肠道菌群治疗 AS 的治疗方法的研究提供了新的途径。

3 治疗策略

目前临床上对于抗 AS 的治疗方案较为单一, 使用他汀类降脂药是目前临床上治疗 AS 主要手段。但是他汀类药物在没有 CAD(初级预防)人群中的使用所带来的危害可能大于益处。所以, 亟需针对性更强、安全性更高的治疗 AS 措施。

(1) 控制饮食, 从代谢源头限制肉碱、胆碱、甜菜碱等食物的摄入。(2) 粪菌移植, 增加功能菌群丰度。粪菌移植是将健康者体内功能完整的肠道菌群导入到患者体内, 达到治疗相关疾病的目的。粪菌移植的治疗作用已经在诸多临床实验中得到证实, 也为各种疾病发生时相关微生物与宿主的相互作用提供了证据, 这些疾病包括艰难梭菌感染、炎性肠病、糖尿病、CAD、癌症等^[25-26]。GREGORY 等^[27] 研究发现, AS 的易感性可通过肠道微生物移植传播。所以, 临床上通过粪菌移植术重塑患者肠道菌群可能是改善 AS 的有效策略。(3) 研发 TMA/TMAO 相关代谢酶类抑制剂。有学者预测并确定了一种 Rieske 型加氧酶/还原酶(CNTAB)及其相关基因簇, 该基因簇被认为参与了人类肠道菌群基因组中的肉碱代谢, CNTAB 在肠道菌群利用肉碱代谢生成 TMA 的过程中发挥重要作用^[28]。上文提及的胆碱特异性 TMA 产生酶, CutC/D, 也能够催化胆碱降解产生 TMA^[13]。此外, FMO3 在 TMA 转化为 TMAO 过程中发挥着不可替代的作用, MIAO 等^[29] 通过敲除胰岛素拮抗小鼠中 FMO3 基因, 证实 FMO3 参与了全身胆固醇和甾醇代谢的调节。因此, 可以将这些细菌代谢酶作为潜在

治疗靶点, 通过人为干预控制相关酶, 降低 TMAO 水平以减缓由相关膳食代谢所导致的 AS 发展。有趣的是, WANG 等^[30] 在研究时发现细菌中本身存在一种 TMA 裂解酶抑制剂, 即胆碱结构类似物 3, 3-二甲基-1-丁醇, 它能够通过抑制多种肠道菌群的 TMA 裂解酶, 阻止胆碱或肉碱膳食经肠道菌群代谢生成 TMAO。(4) 天然药物-RSV。RSV 作为一种天然的多酚, 参与了机体脂肪代谢、葡萄糖平衡, 具有抗炎性反应和氧化应激等作用^[31-32]。其有利于治疗多种代谢紊乱性疾病, 并且能通过重塑肠道菌群改善 AS。CHEN 等^[33] 在实验中发现, 0.4% 的 RSV 治疗能抑制 TMA 的合成, 首次证明了 RSV 可以通过多种方式重塑肠道菌群, 且其能利用调控肠道菌群的方式增加肝脏胆汁酸的合成和降低 TMAO 水平。RSV 重塑肠道菌群包括降低厚壁菌门/拟杆菌门比率和增加益生菌的相对丰度^[34], 益生菌可增加肠道胆汁酸水解酶活性, 显著上调 CYP7 α 1 的表达, 促进肝脏胆汁酸的合成, 最终抑制 TMAO 的升高, 从而达到改善 AS、降低 CAD 患病风险的目的。虽然将 RSV 作为一种针对性更强、安全性更高的抗 AS 药物具有一定的理论基础, 然而由于其低生物利用率^[35], RSV 用于临床治疗 AS 的有效性尚未确立, 新型药物的研发还需进一步的实验。

因为肠道菌群对 TMAO 的形成至关重要, 所以可以将重塑肠道菌群以及抑制 TMA/TMAO 途径作为治疗策略, 无论是通过膳食干预、粪菌移植来改善肠道菌群益生菌属丰度, 还是研发使用相关 TMA 裂解酶类抑制剂以及使用具有抗 AS 作用的天然药物, 都有可能改善因 TMAO 升高导致的 AS。

4 问题与展望

尽管肠道菌群及其代谢物 TMAO 对于 AS 的助推作用已经得到了很多动物模型、临床实验的证实, 但是研究依旧面临着许多挑战。(1) 膳食中的胆碱、肉碱和甜菜碱均能作为营养物质, 增加鱼肉摄入比例, 也可以减轻炎症反应从而预防 CAD。在一项队列研究中, 发现仅在伴有 TMAO 水平异常升高的群体中, 胆碱、甜菜碱和肉碱水平才能预测主要不良心脏事件^[31]。(2) 并不是所有年龄段人群中 TMAO 的增高都会产生促 AS 作用。一组实验对象为 33~45 岁成年人的前瞻性实验表明, 血浆 TMAO 的升高与 AS 进展及 CAD 的发病率增加无关, TMAO 可能对健康的中青年早期 AS 的风险和进展没有显著的影响^[32]。(3) 以上提到的病理机制中, TMAO 是否直接与特定受体相互作用, 或是通过改变蛋白构象间接改变信号通路目前还尚不清楚, 因此还需要更多的研究来发现这些靶点, 以研发针对性更强的靶点药物。

近年来, 人类微生物组计划的提出、生物信息学

以及代谢组学等高通量技术的发展,使人们对肠道菌群组成及其代谢产物的改变在导致人体 AS 中的重要作用有了更深刻的认识,其参与的 TMA/TMAO 代谢途径能以多种方式参与 AS 的发生发展,人们可以通过调节 TMAO 产生过程中的各个环节来降低 TMAO 水平,从而阻止 AS 的发生发展。然而,由于相关微生物合成酶类以及 TMAO 在促 AS 过程中的信号转导途径还不是十分明确,当前鉴定得出的细菌种类也比较局限,所以肠道菌群在宿主代谢过程及 AS 进展中的精确作用仍有待阐明。回顾以往对于肠道菌群及其代谢物 TMAO 与 AS 关系的研究,发现人们的认识相对局限,缺少从整体上(如完成整个代谢过程、人体发育的完整阶段以及病程的前中后期等)结合定性乃至定量地去权衡特定膳食摄入带来的风险是否超过益处。因此,需要大量多中心、大规模的临床实验以更加全面地认识肠道菌群组成的改变及其代谢过程与 AS 发生之间的相互作用关系,以期能发现更多的,能够靶向产生 TMAO 的细菌或参与酶来证实其潜在的治疗能力。

参考文献

[1] OPAZO M C, ORTEGA-ROCHA E M, CORONADO-ARRÁZOLA I, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 432.

[2] BU J, WANG Z. Cross-talk between gut microbiota and heart via the routes of metabolite and immunity[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 6458094.

[3] JANEIRO M H, RAMÍREZ M J, MILAGRO F I, et al. Implication of trimethylamine N-Oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target[J]. *Nutrients*, 2018; 10(10): 1398.

[4] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 16(3): 337-340.

[5] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.

[6] DAVID L A, MATERNA A C, FRIEDMAN J, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(7): R89.

[7] EMOTO T, YAMASHITA T, KOBAYASHI T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(1): 39-46.

[8] OTT S J, EL-MOKHTARI N E, MUSFELDT M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic

lesions of patients with coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2006, 113(7): 929-937.

[9] MIYAMOTO J, KASUBUCHI M, NAKAJIMA A, et al. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(5): 379-83.

[10] BROWN J M, HAZEN S L. Microbial modulation of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 171-181.

[11] HOYLES L, JIMÉNEZ-PRANTEDA M L, CHILLOUX J, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 73.

[12] MEADOWS J A, WARGO M J. Carnitine in bacterial physiology and metabolism[J]. *Microbiology*, 2015, 161(6): 1161-1174.

[13] CRACIUN S, BALSUS E P, et al. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycol radical enzyme[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(52): 21307-21312.

[14] WOOD A P, WARREN F J, KELLY D P. Methylo-trophic bacteria in trimethylaminuria and bacterial vaginosis [M]. *Handbook of Hydrocarbon and Lipid Microbiology*, 2010, 3227-3240.

[15] WANG Z, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.

[16] GAO S, ZHAO D, QI Y, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein levels independently predict 10-year progression of subclinical carotid atherosclerosis: a community-based cohort study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(10): 1032-1043.

[17] SANTOS-GALLEGO C G, PICATOSTE B, BADIMÓN J J. Pathophysiology of acute coronary syndrome. [J] *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(4): 401.

[18] KARSHOVSKA E, ZHAO Z, BLANCHET X, et al. Hyperreactivity of junctional adhesion molecule A-deficient platelets accelerates atherosclerosis in hyperlipidemic mice[J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 587-599.

[19] RAK K, RADER D. J. Cardiovascular disease: the diet-microbe morbid union[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 40-41.

[20] SELDIN M, 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): e002767.

[21] BOINI K M, HUSSAIN T, LI P L, et al. Trimethylamine N-Oxide instigates NLRP3 inflammasome activation and endothelial dysfunction[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 44(1): 152-162.

[22] SUN X, JIAO X, MA Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in hu-

- man umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1-2): 63-70.
- [23] GUOHUA M, BING P, YUE C, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160244.
- [24] ZHU W, GREGORY J C, ORG E. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 65(1): 111-124.
- [25] ZHANG F, CUI B, HE X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 462-473.
- [26] SMITS L P, KOOTTE R S, LEVIN E, et al. Effect of vegan fecal microbiota transplantation on carnitine- and choline-derived trimethylamine-N-Oxide production and vascular inflammation in patients with metabolic syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(7): e008342.
- [27] GREGORY J C, BUFFA J A, ORG E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 290(9): 5647-5660.
- [28] ZHU Y, JAMESON E, CROSATTI M, et al. Carnitine metabolism to trimethylamine by an unusual Rieske-type oxygenase from human microbiota [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11): 4268-73.
- [29] MIAO J, LING A V, MANTHENA P V, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2015, 7(6): 6498.
- [30] WANG Z, ROBERTS A B, BUFFA J A, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [31] JUNG M J, LEE J, SHIN N R, et al. Chronic repression of mTOR complex 2 induces changes in the gut microbiota of diet-induced obese mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30887.
- [32] MARCELA D, PREMYSL L. Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: a review, pharmacological research [J]. *Pharmacolo Res*, 2017, 124: 126-145.
- [33] CHEN M L, 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): 2210-2215.
- [34] QIAO Y, SUN J, XIA S, et al. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity[J]. *Food Funct*, 2014, 5: 1241-1249.
- [35] PIOTROWSKA H, KUCINSKA M, MURIAS M. Biological activity of piceatannol: leaving the shadow of resveratrol[J]. *Mutat Res*, 2012, 750: 60-82.

(收稿日期: 2019-03-04 修回日期: 2019-05-16)

(上接第 2665 页)

- triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAKII for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation[J]. *Drug Discov Ther*, 2017, 11(3): 168-169.
- [9] 郝磊, 郝坤. 血清 AFP、AFU、CEA、GP73 及糖链抗原系列联合检测对于早期原发性肝癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(10): 1609-1612.
- [10] 梁洁红. 血清 AFP、CEA、CA199 联合检测对诊断原发性肝癌的临床意义探讨[J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16(3): 71-72.
- [11] 刘明浩, 姚丽. 血清 AFP、AFP-L3 及 GP73 三者联合检测在原发性肝癌诊断中的应用探究[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(17): 38-40.
- [12] KAIBORI M, MATSUI K, ISHIZAKI M, et al. Intraoperative detection of superficial liver tumors by fluorescence imaging using indocyanine green and 5-aminolevulinic acid[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(4): 1841-1849.
- [13] PARK S J, JANG J Y, JEONG S W, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine*, 2017, 96(11): 1-9.
- [14] 孙雯雯, 王秀芹, 司元全, 等. PIVKA-II、AFP、AFP-L3 联合检测在肝细胞肝癌诊断中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2018, 25(2): 161-163, 167.
- [15] 丁国祥, 丁月荷. 血清 CA199、CA242、AFP、CEA、Ferr 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *青海医药杂志*, 2017, 7(2): 49-50.
- [16] 王晓燕. 联合检测血清 GP73、AFP 及 AFP-L3 在原发性肝癌中的诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(1): 64-66.
- [17] REN J D, MA J S, ZHANG X G, et al. Diagnostic value of combined serum marker changes and quantitative MRI evaluation of cartilage volume of tibial plateau in a surgically-induced osteoarthritis dog model[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6): 2023-2035.
- [18] 袁星星, 姜菲菲, 贾泳梅, 等. 血清铁蛋白和甲胎蛋白及甲胎蛋白异质体-L3 单项与联合检测对原发性肝癌辅助诊断的临床应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(8): 604-608.
- [19] 赵睿, 王启之, 郑海伦. AFP-L3 与 GP73 在原发性肝癌中的诊断价值[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(9): 1477-1479.
- [20] YOSHIDA M, OGINO H, IWATA H, et al. Transient increases in serum α fetoprotein and protein induced by vitamin K antagonist II levels following proton therapy does not necessarily indicate progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3026-3034.

(收稿日期: 2019-02-28 修回日期: 2019-05-12)