

氧化三甲胺水平与心房颤动发生风险的 meta 分析及剂量-反应关系分析*

韩嘉明¹ 宋秀英¹ 谢倩¹ 马玉兰²

[摘要] 目的:采用 meta 分析和剂量-反应关系评价血浆氧化三甲胺水平(TMAO)与心房颤动(AF)发病风险之间的关系。方法:通过计算机搜索中国知网、万方数据库、Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 等公开发表的 TMAO 水平与 AF 发生的前瞻性队列研究。检索时限从建库至 2023 年 3 月,通过纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行质量评价后提取纳入文献的相关数据,采用 Stata 17.0 软件进行 meta 分析及剂量-反应关系分析。结果:共纳入 9 篇文献,总计 531 970 例研究对象。Meta 分析结果显示,TMAO 水平与 AF 发生的风险显著相关($HR=1.42, 95\%CI 1.12\sim 1.80$)。剂量-反应分析显示,血浆 TMAO 水平与 AF 发生的风险呈线性剂量-反应关系,血浆 TMAO 水平每升高 $1\ \mu\text{mol/L}$, AF 发生的风险增加 4.06%。结论:血浆 TMAO 水平与 AF 发生的风险显著相关。血浆 TMAO 水平每升高 $1\ \mu\text{mol/L}$, AF 发生的风险增加 4.06%。

[关键词] 氧化三甲胺;心房颤动;meta 分析;剂量-反应关系

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.008

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Meta-analysis and dose-response analysis of the relationship between plasma trimethylamine N-oxide level and atrial fibrillation

HAN Jiaming¹ SONG Xiuying¹ XIE Qian¹ MA Yulan²

(¹Medical College of Qinghai University, Xining, 810000, China; ²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qinghai University)

Corresponding author: MA Yulan, E-mail: mylfamai@163.com

Abstract Objective: Meta analysis and a dose-response relationship system were used to assess the relationship between plasma trimethylamine N-oxide(TMAO) level and atrial fibrillation. **Methods:** Databases including CNKI, WanFang Data, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science were searched for prospective cohort studies on the relationship between plasma TMAO level and the risk of atrial fibrillation from the establishment of the database to March 2023. The data of the included literatures were extracted, the Newcastle-Ottawa Scale(NOS) was used to evaluate the quality of the included literatures, and Stata 17.0 was used for meta-analysis and dose-response relationship analysis. **Results:** This study included a total of 9 articles with a total of 531 970 subjects. The findings of the meta-analysis revealed that the level of TMAO was significantly related to the risk of AF($HR=1.42, 95\%CI 1.12-1.80$). Dose-response analysis showed that there was a linear dose-response relationship between plasma TMAO level and the risk of AF. The risk of AF increased by 4.06% for every $1\ \mu\text{mol/L}$ increase in plasma TMAO level. **Conclusion:** There was a significant correlation between plasma TMAO level and the risk of AF. The risk of AF increased by 4.06% for every $1\ \mu\text{mol/L}$ increase in plasma TMAO level.

Key words trimethylamine-N-oxide; atrial fibrillation; meta-analysis; dose-response analysis

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是指规则有序的心房电活动丧失,而被快速无用的颤动波所取代的一种严重的心房电活动紊乱。它是人类最常见的心律失常之一,并且发病率随着年龄的不断增长而增加。据统计,全球已有高达 3 350 万的 AF

患者^[1],而中国作为世界上 AF 负担最重的国家,60 岁以上人群 AF 的发病率已经达到 5.2/1 000 人年^[2]。虽然针对 AF 的预防及治疗的研究已逐步成熟,但是对于 AF 的病因及机制仍需要进一步的探究,以寻求更好的治疗及干预策略来降低 AF 的发病率。在人类的肠道中存在着数万亿个微生物,这些微生物集合在一起被称为肠道菌群。肠道菌群能够维持宿主肠道环境的稳态,并且能与大肠黏膜结合形成肠道屏障,防止肠道内的内毒素和致病菌进入机体内循环而导致炎症的发生,它们与宿

*基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(No: 81760084)

¹青海大学医学院(西宁,810000)

²青海大学附属医院心血管内科

通信作者:马玉兰, E-mail: mylfamai@163.com

主形成了互利互惠的共生关系^[3]。随着对肠道菌群的探索不断深入,肠道菌群的紊乱会导致心血管疾病、糖代谢紊乱、癌症等疾病的发生已被大量实验所证明^[4-7]。近期有研究发现,肠道菌群的失调与 AF 的发生存在着显著的相关性,肠道菌群及其代谢产物的失衡会导致 AF 的易感性增加^[8]。肠道菌群丰度降低会导致胰岛素抵抗、血脂异常和炎症的发生,以上都是 AF 的危险因素,使得 AF 发生的风险增加^[9]。而氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)作为肠道菌群的代谢产物之一,目前被认为与 AF 的发生发展存在着明显的相关性^[10]。当 TMAO 的摄入过多或者排泄受到阻碍时,会导致正常人群的血浆 TMAO 水平升高并长期处于一个较高状态,而较高水平的 TMAO 会增加 AF 的发生率^[11]。因此,研究血浆 TMAO 水平与 AF 之间的关系尤为重要。本研究采用 meta 分析及剂量-反应关系方法探讨血浆 TMAO 水平与 AF 发生率之间的关系,以对未来通过降低血浆 TMAO 水平来降低 AF 的发病率及减少其后期发生不良事件提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 文献检索策略

通过计算机搜索中国知网、万方数据库、Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 等公开发表的包含 TMAO 水平与 AF 发生风险关系的前瞻性队列研究。检索时限从建库至 2023 年 3 月,采用“主题词+自由词”结合的检索方式,中文检索词:“氧化三甲胺”、“心房颤动”、“心律失常”;英文检索词:“trimethylamine N-oxide”, “TMAO”, “atrial fibrillation”, 同时,检索时对检索文献的参考文献进行进一步检索以获取更多的数据。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①研究中包含 TMAO 水平与 AF 发生风险的关系,并提供每个 TMAO 水平区间 AF 患者的占比;②研究对象为人类;③研究类型为前瞻性队列研究。

排除标准:①无法获取完整及有效数据的文献;②动物实验类文献、综述、会议摘要或者病例报告;③重复发表的文献;④低质量文献。

1.3 文献筛选及数据提取

由 2 名研究者据文献的纳入标准以及排除标准独立进行文献筛选和数据提取,当遇到争议不能达成一致时则与第 3 位研究者共同协商裁定是否纳入。从文献中提取的数据包括:第 1 作者、发表时间、国家、研究对象、样本量、平均年龄、性别占比、血浆 TMAO 水平、AF 例数占比、糖尿病例数占比和高血压病例数占比。

1.4 文献质量评价

文献质量采用纽卡斯尔渥太华量表^[12](Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行评价,量表包括研究对象(4 分)、组间可比性(2 分)和结果测量(3 分),满分为 9 分。其中 NOS ≥ 7 分为高质量文献,5~6 分为中等质量文献, ≤ 4 分为低质量文献,低质量文献不纳入 meta 分析研究中。

1.5 统计学处理

所有数据采用 STATA17.0 软件进行分析,使用 Q 检验和 I^2 检验对纳入研究的异质性进行评估($I^2=0\sim 25\%$ 为低度异质性, $I^2=26\%\sim 50\%$ 为中度异质性, $I^2=51\%\sim 75\%$ 为高度异质性, $I^2=76\%\sim 100\%$ 为极高度异质性)。若纳入研究的 $I^2 < 50\%$ 则表明各文献间不存在统计学异质性,采用固定效应模型进行 meta 分析;若纳入研究的 $I^2 \geq 50\%$ 则表明各文献间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行 meta 分析,并按照研究的发表年份、国家、样本量、样本平均年龄、TMAO 平均水平、性别占比、糖尿病及高血压例数占比进行亚组分析并探讨异质性来源;采用 Begg 检验和 Egger 检验评估其是否存在发表偏倚;通过逐一剔除纳入的研究以进行敏感性分析。对于 TMAO 水平与 AF 发生风险的剂量-反应关系的评价,则通过筛选包含以下数据的文献:①每个区间血浆 TMAO 水平的均值;②每个区间的总例数;③每个区间发生 AF 的总例数。当文献中未报到 TMAO 的均值时,则采用上下区间的均值;当 TMAO 水平为开放性区间时,则采用区间最下限乘以 1.5 来计算。通过以上数据分析血浆 TMAO 水平与 AF 发生风险的剂量-反应关系,并绘制剂量-反应关系图。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索出文献共计 570 篇,其中中国知网(147 篇);万方数据库(11 篇);Embase(81 篇);PubMed(32 篇);Web of science(29 篇);Cochrane library(270 篇)。经过纳入标准以及排除标准筛选后,最终纳入 9 篇文献^[13-21]。文献检索过程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征和文献质量评价

纳入的 9 篇文献中共包括 531 970 例患者,平均年龄为 54~80 岁,TMAO 水平范围为 2.5~1 103.1 $\mu\text{mol/L}$,男性占比 46.4%~83.1%。关于血浆 TMAO 水平与 AF 发生风险的剂量-反应关系有 5 项研究符合。文献质量评价显示,1 篇文献^[16]NOS 评分为 7 分,4 篇文献^[15,18-20]NOS 评分为 8 分,4 篇文献^[12-14,17]NOS 评分为 9 分。纳入文献的基本特征和 NOS 评分见表 1。

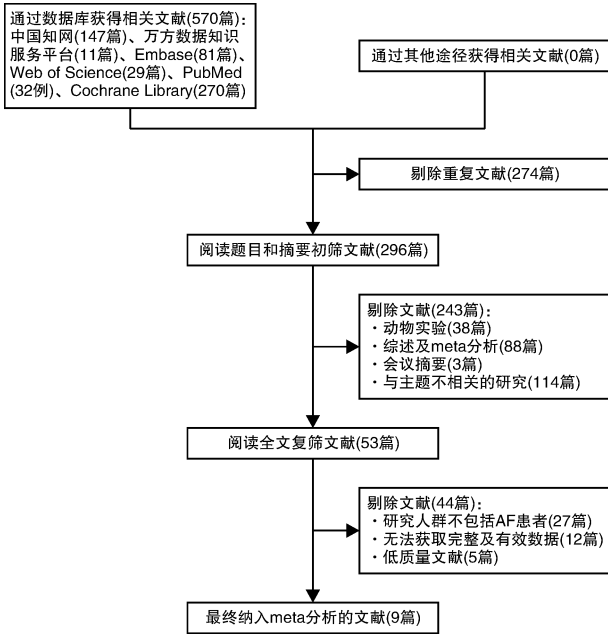


图 1 文献检索过程

Figure 1 Literature retrieval process

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血浆 TMAO 水平与 AF 发生风险的关系

在纳入的 9 项研究中报道了血浆 TMAO 水平与 AF 发生风险的关系。因各研究之间存在较大统计学异质性 ($I^2 = 65.7\%$, $P = 0.003$), 因此采用随机效应模型进行 meta 分析, 结果显示, 血浆 TMAO 水平与 AF 发生风险显著相关 [$HR = 1.42$, $95\% CI(1.12 \sim 1.80)$] (图 2)。

2.3.2 血浆 TMAO 水平与 AF 发生的亚组分析

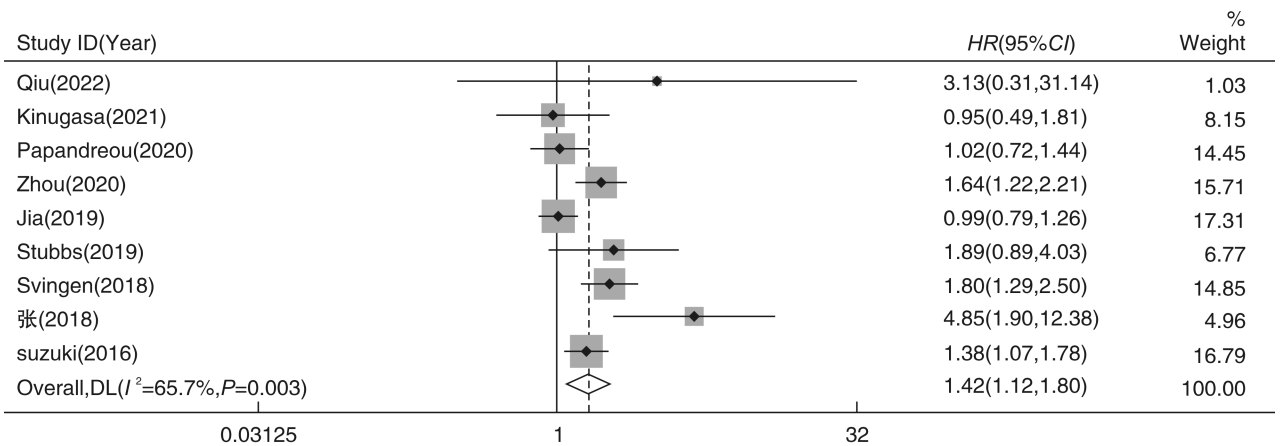
因血浆 TMAO 水平与 AF 发生风险关系的各项研究间存在较大统计学异质性 ($I^2 = 65.7\%$, $P = 0.003$), 为了进一步明确异质性的来源, 根据被研究人群的发表年份、国家、研究对象、样本量、研究对象平均年龄、平均 TMAO 水平、性别占比、糖尿病病例数占比以及高血压病例数占比进行进一步的亚组分析。结果显示, 当以年龄、糖尿病病例数占比以及高血压病例数占比为分组依据时, 可见各亚组 $I^2 < 50\%$, 以上结果显示, 研究的异质性可能来源于年龄差异、糖尿病或高血压病例数占比 (表 2)。

表 1 纳入文献的基本特征和 NOS 评分

Table 1 Basic characteristics and NOS scores of the included literatures $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

第 1 作者	发表时间 / 年	国家	研究对象	样本量 / 例	平均年龄 / 岁	男性 / %	TMAO/ $(\mu\text{mol/L})$	AF / %	糖尿病 / %	高血压 / %	NOS 评分
Qiu ^[13]	2022	中国	缺血性心力衰竭	189	64 ± 10.5	83.1	4.92(2.55, 6.84)	4.8	33.3	52.4	9
Kinugasa ^[14]	2021	日本	急性心力衰竭	146	80(73, 85)	46.4	20.37(10.45, 38.31)	50	40.4	81.8	9
Papandreou ^[15]	2020	西班牙	AF	1 127	68.4	50.6	—	45.2	47.9	88.4	9
Zhou ^[16]	2020	中国	心肌梗死后慢性心力衰竭	1 208	73(64, 80)	68.5	4.5	18.6	28.6	44.7	8
Jia ^[17]	2019	AFGen (多国)	AF	522 744	—	—	—	12.5	—	—	7
Stubbs ^[18]	2019	多国	ESKD	1 243	54 ± 14	60	2.5~1103.1	6	32	92	9
Svingen ^[19]	2018	挪威	疑似稳定型心绞痛	4 141	62(51, 73)	71.9	7.57(2.2~23.5)	8.3	11.8	46.7	8
张 ^[20]	2018	中国	冠心病合并房颤与单纯冠心病	200	62.7	54.5	5.02	70	14	34.5	8
Suzuki ^[21]	2016	英国	急性心力衰竭	972	78(69, 84)	61	5.6(3.4~10.5)	45.4	33.8	58.3	8

注: ESKD: 终末期肾病。



NOTE: Weights are from random-effects model

图 2 TMAO 与 AF 发生关系的森林图

Figure 2 Forest map of the TMAO and AF

表 2 TMAO 与 AF 发生的亚组分析
Table 2 Subgroup analysis of TMAO and AF occurrence

亚组	HR(95%CI)	占比/%	I ² /%	P
发表年份				
2020 年及以后	1.25(0.89~1.78)	39.33	47.1	0.129
2020 年以前	1.59(1.11~2.28)	60.67	77.3	0.001
国家				
中国	2.55(1.10~5.91)	21.7	59.1	0.087
非中国	1.26(1.00~1.58)	78.3	58.9	0.033
研究对象				
心力衰竭	1.44(1.20~1.73)	41.67	0	0.418
非心力衰竭	1.52(1.01~2.28)	58.33	79	0.001
样本量				
≤1 000 例	1.72(0.92~3.22)	30.92	64.6	0.036
>1 000 例	1.35(1.01~1.81)	69.08	71.6	0.007
研究对象平均年龄				
≤65 岁	2.18(1.43~3.32)	27.6	24.8	0.263
>65 岁	1.30(1.03~1.63)	55.09	43	0.154
N/A	0.99(0.78~1.25)	17.31	—	—
TMAO 水平				
≤5.5 μmol/L	2.55(1.10~5.91)	21.7	59.1	0.087
>5.5 μmol/L	1.49(1.18~1.87)	46.55	21.2	0.283
N/A	1.00(0.82~1.21)	31.75	0	0.889
男性占比				
≤60%	1.57(0.85~2.89)	34.33	73.2	0.011
>60%	1.56(1.32~1.85)	48.37	0	0.558
N/A	0.99(0.78~1.25)	17.31	—	—
糖尿病例数占比				
≤33%	1.90(1.42~2.54)	42.28	36	0.196
>33%	1.21(0.99~1.49)	40.41	4.2	0.372
N/A	0.99(0.78~1.25)	17.31	—	—
高血压例数占比				
≤80%	1.72(1.32~2.24)	53.33	46.6	0.112
>80%	1.21(0.80~1.55)	29.36	14.9	0.309
N/A	0.99(0.78~1.25)	17.31	—	—

2.3.3 敏感性分析及发表偏倚 纳入血浆 TMAO 水平与 AF 发生风险关系的 9 项研究中, Begg 检验结果显示, $Z = 1.15, P = 0.251$; Egger 检验结果显示, $t = 1.36, P = 0.217$ 。提示无明显发表偏倚。对研究进行敏感性分析结果显示, 逐一剔除研究后 HR 未见明显差异, 提示结果基本可靠, 见图 3。

2.4 TMAO 水平与 AF 发生率的剂量-反应关系

研究中 5 篇文献^[13,16,19-21], 共计 6 710 例患者符合血浆 TMAO 水平与 AF 发生率的剂量-反应关系。研究结果显示, 血浆 TMAO 水平与 AF 发生的风险呈线性剂量-反应关系, 血浆 TMAO 水平每升高 1 μmol/L, AF 发生的风险增加 4.06%。

当血浆 TMAO 水平为 5 μmol/L, AF 发生的风险增加 22.02%; 当血浆 TMAO 水平为 10 μmol/L, AF 发生的风险增加 48.90%(图 4)。

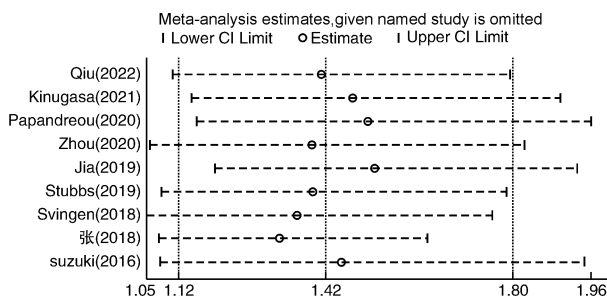


图 3 TMAO 与 AF 发生关系的敏感性分析

Figure 3 Sensitivity analysis of the relationship between TMAO and AF

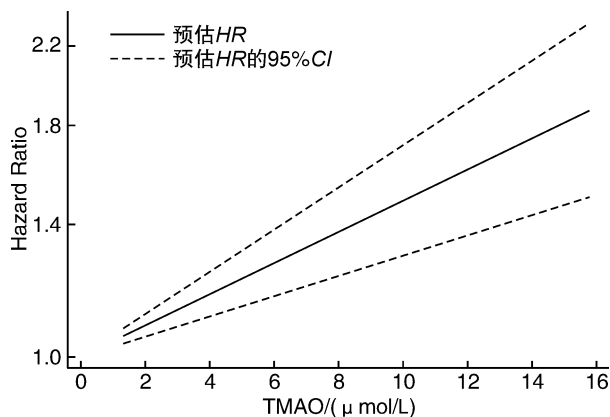


图 4 TMAO 与 AF 发生的剂量-反应关系

Figure 4 Dose-response relationship between TMAO and AF

3 讨论

本研究 meta 分析结果显示, 血浆 TMAO 水平与 AF 发生的风险呈显著正相关, 进一步的亚组分析以及敏感性分析提示结果稳定。剂量-反应关系结果显示, 血浆 TMAO 水平与 AF 发生的风险呈线性剂量-反应关系, 血浆 TMAO 水平每升高 1 μmol/L, AF 发生的风险增加 4.06%。

TMAO 是一种小分子化合物, 主要由肠道菌群三甲胺(trimethylamine, TMA)氧化产生。当机体摄入含有甜菜碱、左旋肉碱、胆碱等化合物的食物后, 通过肠道内各种酶转化为 TMA。当 TMA 被吸收到门静脉循环后, 通过肝脏中的黄素单加氧酶(Flavin-dependent monooxygenases, FMOS)进一步氧化成 TMAO^[22]。它的水平由许多因素决定, 如年龄、性别、饮食、肠道菌群组成、肾功能以及肝脏黄素单加氧酶活性^[23]。当由于各种原因导致循环中 TMAO 水平长期保持在较高水平时, 会导致 AF 的易感性增加。心房纤维化和心肌肥厚是 AF 发生、发展和维持的重要病理生理机制^[24]。

TMAO 可能通过以下途径导致 AF 的发病风险增加。一方面, TMAO 可通过 Smad3 途径刺激心肌细胞面积增加, 以及心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 和 β -肌球蛋白重链 (beta-myosin heavy chain, β -MHC) 等心肌肥大标志物的增加, 诱导心肌肥厚和心肌纤维化^[25]。TMAO 还可通过激活 WNT3a/ β -Catenin 信号通路促进心房成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 促进心脏纤维化, 增加 AF 发生的风险^[26]。另一方面, TMAO 升高会引起心肌细胞钙离子的利用与回收发生障碍, 导致心肌细胞收缩功能发生改变; 同时, 长期高水平的 TMAO 会阻碍心肌线粒体内丙酮酸和脂肪酸的氧化, 引起心肌能量代谢紊乱, 最终导致心力衰竭以及心脏肥厚的发生^[27]。另外, 研究发现, TMAO 水平升高会引起大鼠心房组织的炎症浸润, 以及心房组织缝隙连接蛋白的重构, 损害心房电传导从而增加其 AF 的易感性^[28]。以上可能是长期高 TMAO 水平诱导 AF 的发病风险增加的病理生理机制。另外, TMAO 水平可作为预测 AF 患者长期全因死亡的独立预测指标之一^[29-30]。研究发现血浆 TMAO 水平较高的 AF 患者相比与血浆 TMAO 水平较低的 AF 患者, 肾功能较差, 糖尿病与心力衰竭的发生率明显上升, 且长期处于较高水平状态的 AF 患者预后发生心血管死亡及脑梗死的风险显著增加^[31]。TMAO 水平升高还会增加 AF 患者血栓形成的风险, 使得 AF 患者长期预后发生严重并发症的风险显著上升^[32]。目前通过降低 TMAO 水平来预防 AF 的发生以及改善 AF 患者预后的治疗仍处于动物实验阶段, 临床上还没有有效的治疗方案, 因此需要更多的临床试验来验证其在临床上应用的可行性。

本研究存在以下局限性, 可能对结果产生一定的干扰: ①不同研究的研究对象、国家地区、人种以及饮食习惯等存在着一定的差异性, 可能会导致结果的偏差; ②针对 AF 的研究, 没有对研究对象的各种因素进行系统的校正, 可能存在多因子对结果的干扰; ③不同研究间血浆 TMAO 水平界值存在差异, 包括对高低浓度 TMAO 值的定义, 可能对结果产生一定的影响。

综上, 血浆 TMAO 水平与 AF 的发病率存在相关性。血浆 TMAO 水平与 AF 发生的风险呈线性剂量-反应关系, 血浆 TMAO 水平每升高 $1 \mu\text{mol/L}$, AF 发生的风险增加 4.06%。血浆 TMAO 水平升高可能提示 AF 的发病率显著增加。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics

[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):6.

- [2] Wei Y, Zhou G, Wu X, et al. Latest incidence and electrocardiographic predictors of atrial fibrillation: a prospective study from China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(3):313-321.
- [3] Zhang L, Liu Y, Wang X, et al. Physical exercise and diet: regulation of gut microbiota to prevent and treat metabolic disorders to maintain health [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6):1539.
- [4] Zhang B, Wang X, Xia R, et al. Gut microbiota in coronary artery disease: a friend or foe? [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5):BSR20200454.
- [5] Avery EG, Bartolomeaus H, Maifeld A, et al. The gut microbiome in hypertension: recent advances and future perspectives [J]. *Circ Res*, 2021, 128(7):934-950.
- [6] Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1):166.
- [7] Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1325.
- [8] Rashid S, Noor TA, Saeed H, et al. Association of gut microbiome dysbiosis with the progression of atrial fibrillation: A systematic review [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2023:e13059.
- [9] Tabata T, Yamashita T, Hosomi K, et al. Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs [J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(1):105-114.
- [10] Huang R, Yan L, Lei Y. The gut microbial-derived metabolite trimethylamine N-oxide and atrial fibrillation: relationships, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16:1975-1986.
- [11] Melnychuk I, Lizogub VG. Gut microbiota composition and its metabolites changes in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation [J]. *Wiad Lek*, 2022, 75(12):2994-2999.
- [12] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-605.
- [13] Qiu WD, Xiao XJ, Xia S, et al. Predictive value of plasma TMAO combined with NT-proBNP on the prognosis and length of hospitalization of patients with ischemic heart failure [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2022, 50(7):684-689.
- [14] Kinugasa Y, Nakamura K, Kamitani H, et al. Trimethylamine N-oxide and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(3):2103-2110.
- [15] Papandreou 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.

- [16] Zhou X, Jin M, Liu L, et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(1): 188-193.
- [17] Jia J, Dou P, Gao M, et al. Assessment of causal direction between gut microbiota-dependent metabolites and cardiometabolic health: a bidirectional mendelian randomization analysis [J]. Diabetes, 2019, 68(9): 1747-1755.
- [18] Stubbs JR, Stedman MR, Liu S, et al. Trimethylamine N-Oxide and cardiovascular outcomes in patients with eskd receiving maintenance hemodialysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(2): 261-267.
- [19] Svengen 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.
- [20] 张兰玉, 张佩生. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺与房颤发生的关系 [J]. 世界复合医学, 2018, 4(5): 30-33.
- [21] Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure [J]. Heart, 2016, 102(11): 841-848.
- [22] Thomas MS, Fernandez ML. Trimethylamine N-Oxide(TMAO), diet and cardiovascular disease [J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(4): 1212.
- [23] Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide(TMAO) in human health [J]. Excli J, 2021, 20: 301-319.
- [24] 杨敏, 肖模超. 心房颤动患者左心房形态结构及功能与血栓形成关系的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(2): 103-107.
- [25] 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.
- [26] Yang W, Zhao Q, Yao M, et al. The transformation of atrial fibroblasts into myofibroblasts is promoted by trimethylamine N-oxide via the Wnt3a/ β -catenin signaling pathway [J]. J Thorac Dis, 2022, 14(5): 1526-1536.
- [27] 靳步, 纪方方, 左安俊, 等. 氧化三甲胺通过促进成年小鼠心肌细胞 T 小管重构加重心力衰竭 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 1034-1041.
- [28] Jiang WY, Huo JY, Wang SC, et al. Trimethylamine N-oxide facilitates the progression of atrial fibrillation in rats with type 2 diabetes by aggravating cardiac inflammation and connexin remodeling [J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(4): 855-867.
- [29] Konieczny R, Żurawska-Płaksej E, Kaaz K, et al. All-cause mortality and trimethylamine N-Oxide levels in patients with cardiovascular disease [J]. Cardiology, 2022, 147(4): 443-452.
- [30] Sanchez-Gimenez R, Ahmed-Khodja W, Molina Y, et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies [J]. Nutrients, 2022, 14(13): 2654.
- [31] 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.
- [32] 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.

(收稿日期: 2023-04-02)