

• 综述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 24. 027

肠源性毒素三甲胺-N-氧化物在慢性肾脏疾病中的研究进展*

陈杰¹, 黄娟², 管茜³, 左萍², 程献杰⁴, 何艳丽⁵, 唐露⁵, 肖敏⁶ 综述, 毕津莲^{1△} 审校

1. 湘雅博爱康复医院 GCP, 湖南长沙 410100; 2. 湘雅博爱康复医院检验科, 湖南长沙 410100; 3. 湖南星怡康健康体检中心, 湖南长沙 410100; 4. 湘雅博爱康复医院乳甲外科, 湖南长沙 410100; 5. 湘雅博爱康复医院健康管理中心, 湖南长沙 410100; 6. 湖南省药品审评与不良反应监测中心, 湖南长沙 410013

摘要: 肠源性毒素三甲胺-N-氧化物(TMAO)作为人类肠道菌群的重要代谢产物之一,被认为与心脑血管疾病、阿尔茨海默病、慢性肾病和 2 型糖尿病等疾病相关。其通过促进内皮细胞损伤、炎症反应、氧化应激、斑块形成等参与疾病的发生与发展。该文主要就 TMAO 与肾损伤相关疾病发生、发展关系的研究进展作一综述,旨在为临床医师及肾病患者探寻更多预防及治疗的可能性。

关键词: 三甲胺-N-氧化物; 慢性肾脏疾病; 肠道代谢产物; 炎症反应; 肠道微生物

中图分类号: R692 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)24-3702-05

Research progress of enterogenic urinary toxin trimethylamine N-oxide in chronic kidney disease*

CHEN Jie¹, HUANG Juan², GUAN Xi³, ZUO Ping², CHENG Xianjie⁴,
HE Yanli⁵, TANG Lu⁵, XIAO Min⁶, BI Jinlian^{1△}

1. Department of GCP, Xiangya Boai Rehabilitation Hospital, Changsha, Hunan 410100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xiangya Boai Rehabilitation Hospital, Changsha, Hunan 410100, China; 3. Hunan Xingyikang Health Examination Center, Changsha, Hunan 410100, China; 4. Department of Breast and Thyroid Surgery, Xiangya Boai Rehabilitation Hospital, Changsha, Hunan 410100, China; 5. Health Management Center, Xiangya Boai Rehabilitation Hospital, Changsha, Hunan 410100, China; 6. Hunan Provincial Center for Drug Appraisal and Adverse Reaction Monitoring, Changsha, Hunan 410013, China

Abstract: Intestinal toxin trimethylamine N-oxide (TMAO), as one of the important metabolites of human intestinal flora, is considered to be associated with cardiocerebrovascular diseases, Alzheimer's disease, chronic kidney disease, type 2 diabetes and so on. It promotes the occurrence and development of diseases by promoting endothelial cell injury, inflammatory reaction, oxidative stress, plaque formation, etc. This article reviews the research progress of the relationship between TMAO with the occurrence and development of kidney injury-related diseases in order to explore more possibilities of prevention and treatment for clinicians and patients with kidney disease.

Key words: trimethylamine-N-oxide; chronic kidney disease; intestinal metabolites; inflammatory reaction; gut microbes

慢性肾脏疾病(CKD)是一种临床综合性病变,常继发于肾脏结构和功能的改变,肾脏损害标志物异常超过 3 个月或至少持续 3 个月^[1]。CKD 影响全球近 15% 的人口^[2],是一种严重且不可逆的疾病,导致高发病率和死亡率高,如果能早期发现并成功干预,将延缓病情进展、改善预后。研究发现,高浓度的肠源性毒素三甲胺-N-氧化物(TMAO)在内皮细胞高通透性和炎症、氧化应激、胆固醇代谢、斑块形成、血小板活化和血栓形成中起着至关重要的作用^[3],对心脑血管

疾病、糖尿病等慢性非传染性疾病的预防、诊断、治疗及预后评估具有重要的临床意义。近年来,TMAO 在肾损伤相关疾病的发生、发展与预后中也发挥重要作用^[4]。本文主要就 TMAO 与 CKD 的关系和相关治疗的研究进展作一综述,以期为进一步科学研究和临床治疗提供参考。

1 TMAO 介绍

TMAO 是由肉碱、胆碱、甜菜碱等含量丰富的食物,如蛋类、牛奶、红肉及咸水鱼类等^[5],经肠道微生物

* 基金项目:复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室资助项目(2017TP1037)。

△ 通信作者, E-mail: nhfyjgbgs@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20231120.1216.006\(2023-11-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20231120.1216.006(2023-11-21))

物的作用形成三甲胺(TMA),再经肝脏黄素单加氧酶(FMO)家族(主要是 FMO3)氧化而生成,并进入血液循环的胺类小分子化合物,其最终通过呼吸、汗液、肾脏等途径代谢清除^[6]。目前,已知约有 100 万亿肠道微生物在健康成年人的肠道中与人体共存,是人体不可分割的一部分^[7]。特别是在 CKD 患者中,肠道微生物的平衡关系被打破,导致如 TMAO 等相关的毒素合成增加,并进入体循环,随着 TMAO 的肾脏清除率下降,从而导致 TMAO 水平在 CKD 患者中升高。

2 TMAO 对肾脏的影响机制

CKD 发病机制仍未被完全阐明,炎症反应、氧化应激反应、微血管内皮功能障碍、肾小管上皮细胞损伤等均是 CKD 发病的潜在机制。因此,本文着重关注了 TMAO 在肾损伤机制中的作用。

2.1 TMAO 与内皮细胞损伤及炎症反应 TMAO 可通过多种途径介导血管损伤和炎症反应。TMAO 能通过琥珀酸脱氢酶复合体 B 亚基/活性氧簇(SDHB/ROS)信号通路破坏线粒体的结构和功能,减少三磷酸腺苷(ATP)的产生并诱导内皮细胞凋亡。SAAOUD 等^[8]在动物模型中的研究也证实,TMAO 可通过蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)途径,诱导线粒体 ROS,促进血管炎症细胞因子,如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 等的表达。YONG 等^[9]建立体内和体外 TMAO 损伤模型,发现 TMAO 可以增加血尿素氮(BUN)和胱抑素 C(CysC)的水平,加重肾小管上皮细胞凋亡,而紫苏提取物可以通过抑制体内凋亡信号调节激酶 1-c-Jun 氨基末端激酶(ASK1-JNK)磷酸化来减少 TMAO 诱导的肾小管上皮细胞的凋亡。LAI 等^[10]发现 TMAO 能显著加重肾衰竭以及炎症细胞浸润,其通过激活磷酸化 p38 和上调人类抗原 R(HuR)来上调单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子,并促进隐热蛋白(NLRP3)炎症小体的形成以及肾组织中植物半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)和 IL-1 β 的活化,证实 TMAO 是导致肾炎性损伤和肾功能损害的因素之一,并提出抑制 TMAO 合成或促进其清除可能是未来 CKD 的潜在治疗方法。

此外,血管钙化在 CKD 患者中也非常普遍。TMAO 可以通过激活 NLRP3 炎症小体和核转录因子- κ B(NF- κ B)信号,促进血管钙化,表明肠道微生物代谢与血管钙化之间存在一定的联系^[11]。

2.2 TMAO 与肾纤维化 既往动物模型中已证实,膳食胆碱和膳食 TMAO 均能促进肾小管间质纤维化和功能障碍,且 CKD 抵抗小鼠体内早期肾损伤敏感指肾损伤分子-1(KIM-1)与血浆 CysC 的水平均升高,同时伴有转化生长因子- β (TGF- β)/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^[12]。ORGAN 等^[13]发现使用富含 TMAO 或胆碱饮食喂养的大鼠,其循环 TMAO 水平显著增加,在血管炎症因子和超氧化物歧化酶(SOD)表达增加的同时,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达降低,并引起血管内皮一氧化氮表达降低,导致老年大鼠和 CKD 大鼠血管内皮细胞功能障碍,加剧了肾纤维化,且停止食用富含 TMAO 的饮食后纤维化反应显著降低。KAPETANAKI 等^[14]也发现 TMAO 通过 PERK/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PERK/AKT/mTOR)途径、NLRP3 和 Caspase-1 信号传导活化肾成纤维细胞,增加胶原蛋白的合成,促进肾间质纤维化。此外,高尿酸血症也是发生肾损伤的独立危险因素,可诱导肾纤维化。ZHOU 等^[15]发现高尿酸血症肾病(HN)大鼠血清 TMAO 水平显著增加,而通过调节微生物-TMAO-人磷脂酰肌醇三羟基激酶(PI3K)/AKT/mTOR 信号通路的级联反应可推迟 HN 大鼠肾纤维化。

2.3 TMAO 与氧化应激反应 CKD 患者的内皮功能依赖于氧化氮,而 CKD 相关氧化氮缺乏症的一个重要机制是氧化应激增加。TMAO 通过氧化应激作用,促进与年龄相关的内皮功能障碍。这在高胆碱食物摄入的实验中也得到了证实^[16]。同时,促炎性细胞因子和超氧化物生成的增加,eNOS 表达减少,也与年龄呈正相关,衰老增加了循环 TMAO 水平。而使用含抗氧化剂的食物,也许是提高抗氧化酶产量、减少 TMAO 介导的氧化应激的一种有前途的策略^[17]。

2.4 TMAO 与斑块形成和血栓 CKD 患者是发生血栓并发症的高风险人群。很多临床和实验模型研究都证明了 TMAO 可以激活血小板并增加血栓风险,其通过多种机制在动脉粥样硬化的发生、发展过程中呈促进作用,并且甜菜碱和胆碱作为磷脂酰胆碱代谢物,均与促进动脉粥样硬化风险呈明显相关^[18]。TMAO 可通过增加与动脉粥样硬化有关的巨噬细胞清道夫受体 CD36 和 A1 类清道夫受体(SR-A1)水平,抑制脂质逆转,促进内源性泡沫细胞增加,加速动脉粥样硬化的形成。而降低 TMAO 能通过促进巨噬细胞 M2 极化和胞葬作用来增强粥样硬化斑块的稳定性。此外,TMAO 还可削弱内皮细胞的自我修复能力,增加单核细胞黏附能力^[19];并与血小板相互作用,诱导血小板高反应性,导致血栓形成;通过激活肌醇-1,4,5-三磷酸(IP3)和 PERK/ROS 途径,增加细胞内质网钙的释放,从而导致血小板聚集和血栓形成,引起肾损伤^[20]。早期 Meta 分析发现,CKD 患者动脉粥样硬化负荷与血液循环中 TMAO 水平呈明显正相关,且严重影响患者预后^[21]。TMAO 水平每增加 10 μ mol/L,不良事件发生率升高 26%。此外,TMAO 还降低胆汁酸合成所必需的两种关键酶——

细胞色素 P450 家族成员 7A1、27A1 (CYP7A1/27A1) 的表达,降低胆汁酸量,导致逆向胆固醇转运减少并堆积于细胞内,促进动脉粥样硬化形成^[22]。而斑块和血栓的形成,是导致肾功能受损的重要因素之一。

3 TMAO 在 CKD 中的应用

TMAO 不但在基础研究方面进展迅速,也被越来越多地应用到了临床,与 CKD 的诊断、治疗、预后息息相关。

3.1 TMAO 与肾功能损伤 关于高血压导致的肾损伤的诊断,主要是基于肾小球滤过降低和(或)检测到蛋白尿,暂无其他敏感和特定的指标用于早期诊断和治疗。有研究发现在高血压肾功能损伤患者中,就存在十余种分布异常的氨基酸,且相对于非 CKD 患者,CKD 患者尿液中含有包括 TMAO 在内的多种代谢标记物^[23]。ZENG 等^[24] 在一项纳入了 32 项临床研究的 Meta 分析中得出结论,肾小球滤过率下降与 TMAO 浓度升高具有相关性。PELLETIER 等^[25] 测定 CKD 和血液透析患者的血浆 TMAO 水平,发现 CKD 组的血浆 TMAO 水平显著升高,并与肾小球滤过率呈负相关。这些研究都表明,TMAO 与肾功能损伤有一定的相关性。笔者认为,通过药物干预或健康管理等手段,或许可以抑制因 TMAO 产生而导致的肾损伤。

3.2 TMAO 与饮食指导 对于部分 CKD 患者而言,肠道微生物失调是导致 CKD 发生、发展的罪魁祸首,而 TMAO 的代谢途径也高度依赖肠道微生物,这种双向交流之间的任何干扰都会导致或加重 CKD 的发生、发展。

YOO 等^[26] 发现高脂饮食会损害结肠上皮细胞线粒体的功能,使肠道氧气和硝酸盐的浓度增加,促进大肠埃希菌的生长以及对胆碱的分解,导致 TMA 水平增加,最终导致循环中有害代谢物 TMAO 水平的升高。WIESE 等^[27] 回顾了目前关于将植物性饮食作为饮食干预,减少 CKD 患者肠道 TMAO 产生的证据,提出植物性饮食是减缓 CKD 进展和降低心血管疾病风险的一种干预措施。而 WANG 等^[28] 则发现一些鱼类和海鲜含有高水平的 TMAO,对于有心血管疾病或肾功能受损的患者,就需要谨慎选择 TMAO 含量低的鱼类。

KYAW 等^[29] 证实,长期服用高剂量味精可能会降低因急性肾损伤而导致的肾脏排泄率,从而引起 TMAO 在血液中积聚。不过,也有学者提出,肠道微生物群落的结构和功能与由 TMAO 等尿毒症毒素引起的肠道微环境改变相关^[30]。如果不同时改善肠道微环境,只是尝试通过引入有益微生物来恢复所需的肠道菌群并不一定有效。

因此,如果在预防和治疗中多关注肠道、相关微生物和肾脏之间的双向或多向通信连接,即“肠道-肾

脏轴”,注意健康管理中的饮食调节和肠道微生物的治疗,可以潜在地延缓 CKD 的发生、发展以及心血管疾病风险。

3.3 TMAO 与预后的关系 TMAO 与 CKD 的发生、发展及预后关系的临床研究也取得了一些成果。早在 2000 年,就有研究通过检测尿液和血浆中 TMAO 水平作为指标之一来评估器官移植中移植物功能障碍与肾髓质损伤程度,指导肾脏保存及预测保存后的肾损伤情况^[31]。KONIECZNY 等^[32] 也发现 TMAO 水平升高与心血管事件和心血管疾病病死率的增加呈正相关。CHANG 等^[33] 探讨了 TMAO 与腹膜透析(PD)患者预后之间的关系,发现血清 TMAO 水平与 PD 患者首发腹膜炎和心脑血管疾病死亡的风险呈正相关。TAIN 等^[34] 研究母体 CKD 模型是否影响后代患有高血压和肾病,结果表明,CKD 后代患高血压和肾肥大与血浆 TMAO 水平增加、氧化应激和肠道微生物变化有关。此研究结果为靶向肠道微生物群以减少 TMAO 的产生提供了深入的见解,具有预防母代 CKD 导致的后代高血压的治疗潜力。LAUCYTE-CIBULSKIENE 等^[35] 发现终末期肾病患者体内新心脑血管疾病生物标志物,如生长分化因子-15(GDF-15)、血清甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平与肠道微生物、血管钙化、炎症、共病和全因死亡率之间还存在一定的性别特异性,发现 GDF-15 水平的增加仅与女性 TMAO 升高相关,为性别差异化治疗提供了一定的思路。

4 讨论

综上所述,肠道微生物的代谢物 TMAO 与多种肾脏疾病的发生、发展密切相关,血液中 TMAO 水平升高可明显增加肾脏相关疾病的发病风险。大量实验研究表明,通过加强健康管理、改善饮食结构、调整微生物代谢等手段可以使肾相关疾病的发生率下降,并能有效改善预后。但是,临床上由于生活习惯及饮食结构的不同,以及药物之间相互作用等因素,针对 TMAO 与肾脏相关疾病的临床研究还是比较少,给饮食调节、健康管理、疾病防治提供的参考也就相对较少,而且目前很多临床方面的研究都是单次研究,所提供的依据还不够充分。目前降低血中 TMAO 水平或阻断 TMAO 的影响主要有 4 种可能的方法^[36],包括减少饮食中 TMA 前体的摄入,调节肠道菌群以减少 TMA 的产生,中断 FMO 亚型的作用以减少 TMAO 的产生,以及阻断 PERK 途径。后续可通过增加此 4 类相关的研究,或是探寻其他信号通路,进一步明确 TMAO 与各种疾病的相关性及敏感性,则 TMAO 等相关肠道代谢产物有望成为常规的检测指标以及治疗靶标用于临床,给医患双方提供更明确的参考和指导临床治疗。

参考文献

[1] MANN J F E, CHANG T I, CUSHMAN W C, et al.

- Commentary on the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(9):132.
- [2] JOHANSEN K L, CHERTOW G M, GILBERTSON D T, et al. US renal data system 2021 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(4 Suppl 1):A8-A12.
- [3] DUTTARROY A K. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1):144.
- [4] ZHOU Z, JIN H, JU H, et al. Circulating Trimethylamine-N-Oxide and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 828343.
- [5] GATAREK P, KALUZNA-CZAPLINSKA J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health[J]. *EXCLI J*, 2021, 20:301-319.
- [6] EL HAGE R, AL-ARAWA N, HINTERSEHER I. The role of the gut microbiome and trimethylamine oxide in atherosclerosis and age-related disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2399.
- [7] DE VOS WM, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5):1020-1032.
- [8] SAAOUD F, LIU L, XU K, et al. Aorta- and liver-generated TMAO enhances trained immunity for increased inflammation via ER stress/mitochondrial ROS/glycolysis pathways[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(1):e158183.
- [9] YONG C, HUANG G, GE H, et al. *Perilla frutescens* L. alleviates trimethylamine N-oxide-induced apoptosis in the renal tubule by regulating ASK1-JNK phosphorylation[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(4):1274-1292.
- [10] LAI Y, TANG H, ZHANG X, et al. Trimethylamine-N-Oxide aggravates kidney injury via activation of p38/MAPK signaling and upregulation of HuR[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(1):61-71.
- [11] ZHANG X, LI Y, YANG P, et al. Trimethylamine-N-Oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear Factor κ B) signals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3):751-765.
- [12] TANG WH, WANG ZN, KENNEDY DJ, 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.
- [13] ORGAN C L, LI Z, SHARP T E 3RD, et al. Nonlethal inhibition of gut microbial trimethylamine n-oxide production improves cardiac function and remodeling in a murine model of heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(10):e016223.
- [14] KAPETANAKI S, KUMAWAT A K, PERSSON K, et al. The fibrotic effects of TMAO on human renal fibroblasts is mediated by NLRP3, caspase-1 and the PERK/Akt/mTOR pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11864.
- [15] ZHOU X, ZHANG B, ZHAO X, et al. Chlorogenic acid prevents hyperuricemia nephropathy via regulating TMAO-Related gut microbes and inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(33):10182-10193.
- [16] YANG C, ZHAO Y, REN D, et al. Protective effect of saponins-enriched fraction of *Gynostemma pentaphyllum* against high choline-induced vascular endothelial dysfunction and hepatic damage in Mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3):463-473.
- [17] COUTINHO-WOLINO K S, DA CRUZ B O, DE FC-ARDOZO L F M, et al. Brazil nut supplementation does not affect trimethylamine-n-oxide plasma levels in patients with coronary artery disease[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(8):e14201.
- [18] KONG W, MA J, LIN Y, et al. Positive association of plasma trimethylamine-n-oxide and atherosclerosis in patient with acute coronary syndrome[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022:2484018.
- [19] SHI W, HUANG Y, YANG Z, et al. Reduction of TMAO level enhances the stability of carotid atherosclerotic plaque through promoting macrophage M2 polarization and efferocytosis[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(6):BSR20204250.
- [20] DONG F, JIANG S, TANG C, et al. Trimethylamine N-oxide promotes hyperoxaluria-induced calcium oxalate deposition and kidney injury by activating autophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179:288-300.
- [21] STUBBS J R, HOUSE J A, OCQUE A J, 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.
- [22] LIU Y, DOU C, WEI G, et al. *Usnea* improves high-fat diet- and vitamin D3-induced atherosclerosis in rats by remodeling intestinal flora homeostasis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1064872.
- [23] POSADA-AYALA M, ZUBIRI I, MARTIN-LORENZO M, et al. Identification of a urine metabolomics signature in patients with advanced-stage chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(1):103-111.
- [24] ZENG Y, GUO M, FANG X, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide and kidney function: a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(4):1286-1304.
- [25] PELLETIER C C, CROYAL M, ENE L, et al. Elevation of Trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease: contribution of decreased glomerular filtration rate[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(11):635.
- [26] YOO W, ZIEBA J K, FOEGEDING N J, et al. High-fat

diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide [J]. Science, 2021, 373 (6556):813-818.

[27] WIESE G N, BIRUETE A, MOORTHY R N, et al. Plant-based diets, the gut microbiota, and trimethylamine N-oxide production in chronic kidney disease: therapeutic potential and methodological considerations[J]. J Ren Nutr, 2021, 31(2):121-131.

[28] WANG Z, TANG W H, O'CONNELL T, et al. Circulating trimethylamine N-oxide levels following fish or seafood consumption [J]. Eur J Nutr, 2022, 61 (5): 2357-2364.

[29] KYAW T S, SUKMAK M, NAHOK K, et al. Monosodium glutamate consumption reduces the renal excretion of trimethylamine N-oxide and the abundance of Akkermansia muciniphila in the gut[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 630:158-166.

[30] LAU W L, SAVOJ J, NAKATA M B, et al. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132 (5):509-522.

[31] HAUET T, BAUMERT H, GIBELIN H, et al. Citrate, acetate and renal medullary osmolyte excretion in urine as predictor of renal changes after cold ischaemia and transplantation[J]. Clin Chem Lab Med, 2000, 38 (11): 1093-1098.

[32] KONIECZNY R, ŻURAWSKA-PLAKSEJ 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.

[33] CHANG D, XU X, YANG Z, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) and clinical outcomes in patients with end-stage kidney disease receiving peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2022, 42(6):622-630.

[34] TAIN Y L, CHANG-CHIEN G P, LIN S, et al. Iodomethylcholine inhibits trimethylamine-n-oxide production and averts maternal chronic kidney disease-programmed offspring hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (2): 1284.

[35] LAUCYTE-CIBULSKIENE A, WARD L J, EBERT T, et al. Role of GDF-15, YKL-40 and MMP 9 in patients with end-stage kidney disease: focus on sex-specific associations with vascular outcomes and all-cause mortality[J]. Biol Sex Differ, 2021, 12(1):50.

[36] PAN S, ZHAO D, DUAN S, et al. The role of gut-dependent molecule trimethylamine N-oxide as a novel target for the treatment of chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(7):1747-1756.

(收稿日期:2023-06-21 修回日期:2023-10-25)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.028

肌少症与认知障碍的相关性及机制研究进展*

张金英,陈春暖,杨滢霞,陈雅芳 综述,杨美丽[△]审校
福建医科大学附属第二医院神经内科,福建泉州 362000

摘 要:肌少症既涉及复杂的遗传因素,也涉及可改变的危险因素,如缺乏锻炼、营养不良和神经动力减弱。认知障碍指的是智力和(或)智力功能减弱或受损。肌少症可促进认知障碍的发展,认知障碍可引起肌少症,两者互为因果。该文阐述了肌少症、认知障碍的危险因素,从肌动蛋白分泌失衡、血管功能障碍、神经肌肉系统的完整性受损、维生素 D、慢性炎症、氧化应激、糖尿病、胰岛素抵抗、生活方式等方面对肌少症和认知障碍关联的可能机制进行初步探讨,以期能及时识别肌少症和认知障碍个体提供参考。

关键词:肌少症; 认知障碍; 机制; 肌动蛋白; 胰岛素抵抗
中图法分类号:R685;R749 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)24-3706-05

Research progress on correlation between sarcopenia and cognitive impairment and its mechanism*
ZHANG Jinying, CHEN Chunnuan, YANG Yingxia, CHEN Yafang, YANG Meili[△]
Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University,
Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: Sarcopenia involves both complex genetic factors and modifiable risk factors such as lack of exercise, malnutrition and diminished neurodynamics. Cognitive impairment refers to diminished or impaired intelligence and/or intellectual functioning. Sarcopenia can contribute to the development of cognitive impairment, and cognitive impairment can cause sarcopenia, which are mutually reinforcing. This article elaborates

* 基金项目:福建医科大学启航基金项目(2020QH1122)。
[△] 通信作者, E-mail:274006569@qq.com。