·综　述·

氧化三甲胺与高血压关系的研究进展

杨萍，姚麒，胡巧霞，梅逸飞，余晶波

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.12.029
【中图分类号】 R541.6　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)12-1317-04

中国是高血压负担最重的国家之一，据《中国心血管健康与疾病报告 2023》报道，中国成人患病率已达 31.6%，人数约为 2.45 亿[1]。尽管高血压通常被认为是遗传与生活方式因素共同作用的结果，但全基因组关联研究表明，遗传因素仅能解释不到 5% 的高血压发病率，部分高血压患者仍无法通过传统因素解释其发病原因[2]。肠道菌群作为“第二基因组”已成为各类疾病的研究热点。2013 年 Nature 首次报道氧化三甲胺（trimethylamine N-oxide，TMAO）与动脉粥样硬化的关联，其在心血管代谢疾病中的作用不断被揭示[3]。本文系统梳理了 TMAO 与高血压关系的临床研究进展，涵盖流行病学证据、诊断价值、作用机制及干预策略等方面，旨在为临床医生和科研人员提供新见解。

1　TMAO 的生成与代谢

TMAO 合成主要来源于饮食中的某些营养成分，如胆碱、甜菜碱、肉碱和磷脂酰胆碱等，这些物质广泛存在于动物性食品中，如红肉、蛋黄、海鲜及动物内脏等[4]。摄入这些食物后，人体肠道共生菌群中的厚壁菌门、变形菌门和放线菌门能够代谢前体物质合成三甲胺（TMA），TMA 在小肠部位被吸收，通过门静脉循环运输到肝脏，被黄素单加氧酶（FMOs）家族中的酶氧化生成 TMAO，其中 FMO3 是主要将 TMA 氧化为 TMAO 的酶。小鼠的 FMO3 基因敲低后循环中 TMAO 水平显著降低[5]。

TMAO 在肝脏合成后，通过血液循环分布到全身。它能够穿透细胞膜，进入各种组织和细胞中[4]。尿液排泄是 TMAO 从体循环中清除的主要途径，TMAO 几乎完全以原型经肾脏滤过和主动分泌机制排出[6]。

2　TMAO 临床研究进展

2.1　TMAO 作为预测标志物的临床研究　一项荟萃分析首次揭示了血液循环中 TMAO 浓度与高血压流行率的关系。与循环中低浓度 TMAO 相比，浓度高 TMAO 患高血压的风险增加了 12%，TMAO 每增加 5 μmol/L 和 10 μmol/L，高血压风险分别升高 9%和 20%[7]。在心血管疾病（CVD）患者中，这种关联更为显著，一项前瞻性研究[8]显示，CVD 患者循环中 TMAO 浓度每升高 1 μmol/L，高血压风险增加 1.014%。

特定人群的横断面研究进一步验证了这一关联。一项纳入中国东北农村地区 1 899 名，≥35 岁成年人的研究显示[9]，TMAO ＞ 7.75 μmol/L 的参与者患高血压风险增加 36%。此外，TMAO 水平与难治性高血压显著相关，TMAO 每增加 1 个标准差，难治性高血压风险上升 40%[10]。在 H 型高血压患者中，肠道菌群多样性降低与 TMAO 水平变化相关，这表明菌群失调可能通过 TMAO 途径促进高血压亚型的发展[11]。

2.2　靶向 TMAO 的干预性临床研究　目前，直接靶向 TMAO 的人体干预研究有限，现有证据主要支持通过饮食调控或中药治疗间接降低 TMAO 的策略。益生菌/益生元被证实可通过调节肠道菌群降低 TMAO 并发挥降压作用。饮食模式研究显示[12]，地中海饮食和得舒饮食等富含膳食纤维、水果及蔬菜的饮食不仅能显著降低 TMAO 水平，还能改善肠道菌群结构（拟杆菌门/厚壁菌门比例增加）和增加短链脂肪酸产量，这些变化与血压下降显著相关。

基金项目：浙江省医药卫生科技计划（2023KY1101）；宁波市公益类科技计划（2022S072）

作者单位：315010 宁波，宁波大学附属第一医院
通信作者：余晶波，Email：36953123@qq.com

在中药研究方面，Wang 等[13]发现高血压患者血浆TMAO水平较健康对照者升高约40%，使用黄连素治疗3个月后TMAO水平降低16.7%，在改善血管功能和降低血压同时，其机制可能涉及调节肠道菌群及抑制TMAO-内质网应激通路。这些研究表明，通过膳食调整、益生菌干预或中药靶向TMAO通路，可能成为高血压治疗的新策略。

3 TMAO参与高血压的病理生理机制

3.1 影响血管内皮功能与血压调节 近年研究发现，TMAO可通过多重机制损害血管内皮功能引起血管炎症，进而影响血管的舒张和收缩功能、增加血管阻力，在高血压的发生发展中起关键作用。TMAO主要通过以下途径干扰内皮稳态：(1)TMAO显著抑制内皮型一氧化氮合酶（eNOS）活性，通过降低eNOS Ser1177位点磷酸化减少一氧化氮(NO)生成，同时促进eNOS解耦联使其转而产生超氧化物(O_2^-)，这种双重作用导致内皮依赖性血管舒张功能严重受损[14]。(2) TMAO通过消耗四氢生物蝶呤（BH4）进一步加剧eNOS功能障碍，这在与糖尿病相关的高血压中尤为突出[15]。(3)在氧化应激方面，TMAO通过激活NADPH氧化酶(NOX2/NOX4)显著增加活性氧(ROS)产生，引发内皮细胞凋亡和功能障碍[16]。最新研究发现[17]，TMAO可诱导内皮-间质转化（EndMT），通过TGF-β/Smad3信号通路上调α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）等纤维化标志物表达，促进血管重塑和僵硬度增加。(4)在炎症调控方面，TMAO通过多重通路激活血管炎症反应：①通过线粒体ROS-硫氧还蛋白互作蛋白通路（ROS-TXNIP）途径激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NLRP3）炎症小体，促进白介素（IL）-1β和IL-18等促炎因子释放[13]。②通过促进核因子κB抑制蛋白α(IκBα)降解增强核因子κB(NF-κB)核转位，上调肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6等炎症介质[18]。

3.2 干预肾素-血管紧张素系统（RAS） 血管紧张素II（Ang II）是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中的主要效应分子，能够通过多种途径升高血压。Jiang 等[19]研究发现，在Ang II诱导的高血压小鼠模型中，额外给予TMAO处理后小鼠血压升高更为显著、血压升高的持续时间更长，且TMAO浓度与血压升高之间存在剂量-反应关系。Ufnal 等[20]发现，TMAO延长Ang II诱导的高血压效应机制可能是通过改变Ang II的结构，增强其蛋白质折叠和处理过程，从而延长其在体内的作用时间。

3.3 调控自主神经功能 TMAO可通过调控中枢作用、肠-脑轴及激活神经炎症等多个层面影响血压调节。(1)TMAO能够穿过血脑屏障进入中枢神经系统，激活下丘脑CRH神经元或RAS通路，促进交感神经兴奋性增加，导致去甲肾上腺素释放增多和血管收缩[21]。临床研究也证实了老年人群血浆TMAO水平与交感神经活性标志物（如去甲肾上腺素、低频心率变异性）呈显著正相关，提示TMAO可能通过促进中枢交感神经激活参与高血压的病理进程[22]。(2)TMAO通过肠-脑轴间接影响神经系统功能，通过促进循环中促炎因子（如IL-6、TNF-α）的释放，增强中枢和外周交感神经活性。TMAO还可促进O_2^-生成，激活脑内小胶质细胞促进促炎因子释放，从而影响下丘脑和前额叶皮层等调控血压的关键区域[23]。动物实验证实[24]，高盐饮食可显著提高血浆和脑内TMAO水平，并伴随中枢神经系统炎症因子上调和交感神经输出增强，而抑制TMAO生成[如使用3,3-二甲基-1-丁醇（DMB）或抗生素干预]可有效改善上述病理变化。

3.4 调节水钠平衡与血浆渗透压 TMAO可通过调控水钠平衡和血浆渗透压参与高血压的精细调节。临床研究发现，血液透析患者血浆TMAO水平与透析间期体重增长呈正相关，提示其促进水钠潴留的作用[25]。TMAO能延长Ang II的作用时间，通过增强RAAS系统活性及促进抗利尿激素分泌，加剧钠水潴留[20]。TMAO可通过抑制尿素转运蛋白UT-A1/2减少髓质尿素积聚，破坏肾髓质渗透压梯度，损害尿液浓缩能力[26]。TMAO还通过诱发肾脏氧化应激、炎症反应和内皮功能障碍，损害肾脏钠排泄功能，形成钠潴留-高血压的恶性循环[27]。

4 争议与挑战

4.1 TMAO与高血压的因果关系争议 当前，TMAO与高血压的因果关系仍存在争议。一方面，临床观察性研究发现高血压患者的血浆TMAO水平显著升高[8-9]。多项机制研究显示，TMAO可通过

诱导内皮功能障碍、增强交感神经活性、干扰肾脏钠处理等途径升高血压[17,22]，而抑制 TMAO 生成可降低血压，进一步支持其潜在的致病作用[6]。而另一方面，少数队列研究发现 TMAO 与血压之间的关联是有限的[28]，且部分研究认为 TMAO 升高可能是继发于高血压相关的肠道菌群失调、肾功能减退、饮食结构改变的伴随标志物，而非始动因素[8]。总体而言，现有证据倾向于支持 TMAO 在高血压发病中起促进作用，但仍需更多前瞻性研究和机制探索来明确因果关系和最佳截断值。

4.2　检测与标准化问题　TMAO 作为高血压潜在生物标志物的检测与标准化仍面临多重挑战。（1）检测方法差异：TMAO 的定量主要依赖液相色谱-质谱联用技术（LC-MS），但不同实验室样本采集时间（空腹/非空腹）、抗凝剂类型（EDTA/肝素）、冻存条件，以及内标选择（如 d9-TMAO）和校准曲线范围上存在差异，导致结果难以直接比较[29]。（2）标准化缺乏共识：目前尚无国际统一的 TMAO 检测标准，不同研究对“高 TMAO 水平”的阈值定义不一（如 1.6 ～ 10 μmol/L 均被用作临界值），这可能掩盖其与高血压的真实关联[30]。（3）混杂因素控制不足：TMAO 水平受肾功能、饮食（如海鲜、红肉短期摄入）及肠道菌群显著影响，多数研究未充分校正这些变量，存在夸大或低估其与高血压关联的可能性。如肾功能不全患者 TMAO 升高可能反映肾脏排泄障碍而非直接致病作用[31]。（4）动态监测需求：TMAO 的昼夜波动和长期稳定性数据有限，单次检测可能无法代表真实暴露水平，需开发动态监测方案以提升其在高血压风险评估中的可靠性。因此，推动 TMAO 检测的标准化（如统一 LC-MS 协议、建立跨中心质控）和严格校正混杂因素是未来研究的关键，以明确其作为高血压生物标志物或治疗靶点的临床价值。

5　治疗潜力与未来方向

5.1　靶向 TMAO 的高血压干预策略　目前靶向 TMAO 的高血压干预策略主要集中在饮食调整、益生菌/益生元干预、直接抑制 TMAO 生成或作用途径的药物等。地中海饮食或高纤维饮食可改变肠道菌群组成，降低 TMAO 水平，并可能改善血压[12]。某些益生菌（如乳酸菌、双歧杆菌）和益生元可调节肠道菌群，抑制 TMA 生成从而降低 TMAO 水平[18]。未来，探索个性化肠道菌控精准调控或开发靶向 TMA 裂解酶抑制剂治疗可能成为高血压管理的新方向，但需要开展大规模随机对照试验验证其临床价值，并评估长期使用是否会出现肠道菌群紊乱或代谢副作用等安全性问题。

5.2　TMAO 与降压药物的相互作用　TMAO 在体内通过多种机制参与血压调节，这些机制可能是降压药物的作用靶点。实验研究发现，血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）类药物可能通过降低 TMAO 水平来发挥降压作用，肠道微生物群可能是氨氯地平生物利用度调节的关键[32]。此外，高水平的 TMAO 可能激活炎症通路和氧化应激，从而抵消部分降压效果，甚至介导抗高血压药物的耐药性[33]。目前 TMAO 与降压药物的相互作用仍处于初步探索阶段，未来需进一步明确 TMAO 与传统降压药物之间的相互作用，以及如何优化高血压降压策略。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿,等.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.

[2] LAXMI, GOLMEI P, SRIVASTAVA S, et al. Single nucleotide polymorphism-based biomarker in primary hypertension[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 972: 176584.

[3] KOETH R A, WANG Z N, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 576-585.

[4] 王世杰,陈松.肠源性三甲胺生成机制及其饮食调控[J].食品科学技术学报,2023,41(1):22-29.

[5] SHANMUGHAM M, BELLANGER S, LEO C H. Gut-derived metabolite, trimethylamine-N-oxide (TMAO) in cardio-metabolic diseases: Detection, mechanism, and potential therapeutics[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(4): 504.

[6] TAESUWAN S, CHO C E, MALYSHEVA O V, et al. The metabolic fate of isotopically labeled trimethylamine-N-oxide (TMAO) in humans[J]. J Nutr Biochem, 2017, 45: 77-82.

[7] GE X Y, ZHENG L, ZHUANG R L, 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.

[8] HAN J M, GUO L, CHEN X H, et al. Relationship between trimethylamine N-oxide and the risk of hypertension in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis and dose-response relationship analysis[J]. Medicine, 2024, 103(1): e36784.

[9] GUO S Y, BAI H, HAN Y L, et al. Association of the gut microbe-

dependent trimethylamine N-oxide and its precursors with risk of hypertension: A cross-sectional study in rural northeastern China[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2025, 35(9): 104032.

[10] FARZANE A, KOUSHKIE JAHROMI M. The effect of Pilates training on hormonal and psychophysical function in older women[J]. J Sports Med Phys Fitness, 2022, 62(1): 110-121.

[11] WU J, ZHAO J M, CHENG Y H, et al. The differences in intestinal flora and metabolites between H-type hypertension and non-H-type hypertension[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 329.

[12] 吴元婧,白明,吴岳.膳食-肠道菌群轴:心血管代谢性疾病的干预新视角[J].中国实用内科杂志,2025,45(11):899-903.

[13] WANG Z C, SHAO Y J, WU F, et al. Berberine ameliorates vascular dysfunction by downregulating TMAO-endoplasmic reticulum stress pathway *via* gut microbiota in hypertension[J]. Microbiol Res, 2024, 287: 127824.

[14] LI T J, CHEN Y L, GUA C J, 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.

[15] SUN X L, JIAO X F, MA Y R, 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.

[16] 袁婷婷,谢圣芳.肠源性代谢产物氧化三甲胺与心肾疾病的相关研究进展[J].解放军医学院学报,2021,42(9):978-982.

[17] ZHANG X L, LI Y N, YANG P Z, 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-κB (nuclear factor κB) signals[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(3): 751-765.

[18] LIU X, SHAO Y J, TU J, et al. Trimethylamine-N-oxide-stimulated hepatocyte-derived exosomes promote inflammation and endothelial dysfunction through nuclear factor-kappa B signaling[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(22): 1670.

[19] JIANG S, SHUI Y J, CUI Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102115.

[20] 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.

[21] GOVINDARAJULU M, PINKY P D, STEINKE I, et al. Gut metabolite TMAO induces synaptic plasticity deficits by promoting endoplasmic reticulum stress[J]. Front Mol Neurosci, 2020, 13: 138.

[22] DEAN Y E, ROUZAN S S, LOAYZA PINTADO J J, et al. Serum trimethylamine N-oxide levels among coronary artery disease and acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Med Surg, 2023, 85(12): 6123-6133.

[23] 权威,乔晨萌,钮谷雨,等.氧化三甲胺加剧 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠的神经炎症及行为障碍[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2023,21(3):23-30.

[24] FERGUSON J F, ADEN L A, BARBARO N R, et al. High dietary salt-induced dendritic cell activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension[J]. JCI Insight, 2019, 5(13): e126241.

[25] 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.

[26] GENG X Q, ZHANG S, HE J Z, et al. The urea transporter UT-A1 plays a predominant role in a urea-dependent urine-concentrating mechanism[J]. J Biol Chem, 2020, 295(29): 9893-9900.

[27] LI T J, GUA C J, WU B G, et al. Increased circulating trimethylamine N-oxide contributes to endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(2): 2071-2077.

[28] ROWLAND S N, HEANEY L M, DA BOIT M, et al. Trimethylamine N-oxide concentration and blood pressure in young healthy men and women: A replicated crossover study[J]. Metabolites, 2023, 13(7): 876.

[29] ROX K, RATH S, PIEPER D H, et al. A simplified LC-MS/MS method for the quantification of the cardiovascular disease biomarker trimethylamine-N-oxide and its precursors[J]. J Pharm Anal, 2021, 11(4): 523-528.

[30] NAGHIPOUR S, COX A J, FISHER J J, et al. Circulating TMAO, the gut microbiome and cardiometabolic disease risk: An exploration in key precursor disorders[J]. Diabetol Metab Syndr, 2024, 16(1): 133.

[31] EVANS M, DAI L, AVESANI C M, et al. The dietary source of trimethylamine N-oxide and clinical outcomes: An unexpected liaison[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(11): 1804-1812.

[32] KONOP M, RADKOWSKI M, GROCHOWSKA M, et al. Enalapril decreases rat plasma concentration of TMAO, a gut bacteria-derived cardiovascular marker[J]. Biomarkers, 2018, 23(4): 380-385.

[33] KYOUNG J, ATLURI R R, YANG T. Resistance to antihypertensive drugs: Is gut microbiota the missing link?[J]. Hypertension, 2022, 79(10): 2138-2147.

收稿日期：2025-05-07

（本文编辑：方能）