

氧化三甲胺致动脉粥样硬化作用及其防治的研究进展

王焕辉¹, 王 蓓², 覃咏梅³, 林 玲²

(海南省第三人民医院 1.全科医学科,2.心内科,海南省三亚市 572000;3.广州医科大学研究生学院,广东省广州市 510000)

[关键词] 氧化三甲胺; 动脉粥样硬化; 肠道菌群; 三甲胺裂解酶; 黄素单加氧酶

[摘要] 氧化三甲胺(TMAO)是由胆碱等物质依赖于肠道菌群代谢生成的产物。近年来,国内外研究发现TMAO在动脉粥样硬化(As)发生、发展过程中起重要作用,TMAO通过介导血管内皮细胞炎症信号和基因的表达、增加血栓形成风险、上调清道夫受体和促进泡沫细胞形成、影响胆固醇转运途径及其代谢通路等方式促进As。本文对近年来相关文献报道进行总结,发现通过控制饮食、调节肠道菌群、抑制三甲胺前体代谢、抑制黄素单加氧酶活性等方式,可以降低血液循环的TMAO水平,阻止As进展。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress on atherosclerosis induced by trimethylamine oxide and its prevention and treatment

WANG Huanhui¹, WANG Bei², QIN Yongmei³, LIN Ling²

(1. Department of General Practice, 2. Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan 572000, China; 3. Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

[KEY WORDS] trimethylamine oxide; atherosclerosis; intestinal microflora; trimethylamine lyase; flavin monooxygenase

[ABSTRACT] Trimethylamine oxide (TMAO) is a product which is formed by the metabolism of choline and other substances depending on the intestinal microflora. In recent years, studies at home and abroad have found that TMAO plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis (As). TMAO promotes As by mediating inflammatory signals and gene expression in vascular endothelial cells, increasing thrombosis risk, increasing scavenger receptor and promoting foam cell formation, influencing cholesterol transport pathways and metabolic pathways. This paper summarizes the related literatures in recent years, and finds that by controlling diet, regulating intestinal flora, inhibiting trimethylamine precursor metabolism, inhibiting flavin monooxygenase activity, TMAO level in blood circulation can be reduced and As progress can be prevented.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种严重危害人类健康的常见病,是冠心病、脑血管病和血栓栓塞性疾病等缺血性心脑血管病的主要病理基础,是严重威胁人类健康、引起死亡的主要的疾病。As发病机制是由动脉对内膜损伤做出的炎症-纤维增生性反应的结果。近年来研究发现,氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)在As发病机制中起到重要作用。Wang等^[1]早期实验显示,TMAO可增强小鼠As病变的发展,血浆TMAO水平与As斑块面积大小呈显著正相关。在1 875例冠状动脉造影检

查的患者中,造影结果显示狭窄 $\geq 50\%$ 诊断为冠状动脉疾病,发现TMAO水平的升高与心血管疾病的存在呈浓度依赖关系。Koeth等^[2]调查发现高TMAO水平的受试者中左旋肉碱与心血管事件之间存在显著正相关。通过抑制肠道菌群等多种方式抑制血液中的TMAO水平,可显著抑制血管内皮细胞炎症及巨噬细胞源泡沫细胞形成,减少小鼠动脉硬化面积,阻止动脉硬化进展^[1-5]。现就TMAO的特点、致病机制及其与As的关系及如何从抑制TMAO的角度防治As进行综述。

[收稿日期] 2018-05-25

[修回日期] 2018-07-13

[作者简介] 王焕辉,本科,住院医师,主要从事全科医学工作及慢性疾病预防研究,E-mail为Wanghuanhui808@163.com。通信作者林玲,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事心血管疾病的诊疗及应用基础研究,E-mail为linl6@163.com。

1 TMAO 的代谢特点

在动物肝脏、红肉、蛋黄、深海鱼类、麦麸等常见食物中含有丰富的胆碱、甜菜碱、左旋肉碱,这些物质中均含有三甲胺(trimethylamine, TMA)结构,在肠道经过肠道菌群代谢后产生 TMA, TMA 经血液循环在肝脏内由黄素单加氧酶(flavin monooxygenase, FMO)氧化代谢成为 TMAO^[1-2,6]。

2 TMAO 的致病机制

TMAO 导致 As 发生的可能机制有:(1)介导血管内皮细胞炎症信号和基因的表达;(2)增加血栓形成风险;(3)上调清道夫受体和促进泡沫细胞形成;(4)改变胆固醇代谢途径。

2.1 TMAO 介导血管内皮细胞炎症信号和基因的表达

TMAO 致血管内皮损伤是导致 As 的重要原因之一。血管内皮损伤早期,在炎症因子的趋化作用下,白细胞向血管损伤处募集^[7], TMAO 通过激活人内皮细胞和平滑肌细胞的 p38 促分裂原活化蛋白激酶、细胞外信号相关激酶 ERK1/2 和 p65 核因子 κ B 信号引起级联反应,炎症信号启动细胞炎症反应,促进细胞内单核细胞趋化蛋白 1、巨噬细胞炎症蛋白 2、肿瘤坏死因子 α 、E 选择素等炎症基因表达,引起血管内皮炎症损伤并增强白细胞对血管内皮的黏附作用;核因子 κ B 抑制剂可阻断 TMAO 诱导的炎症信号释放,抑制炎症基因的表达,避免血管产生炎症损伤^[5]。在老龄大鼠体内 TMAO 水平更高, TMAO 更容易促进氧化应激和炎症因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 释放,降低内皮型一氧化氮合酶活性,并增加主动脉中血管超氧化物的含量,导致血管内皮功能障碍,而增加胆碱类似物 3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB)后可逆转老龄大鼠中 TMAO 对内皮功能的影响^[8]。

2.2 TMAO 增加血栓形成风险

血管内皮损伤后,胶原暴露启动血小板活化过程,诱发连锁反应,血液中凝血酶、二磷酸腺苷释放增加,这些物质直接激动血小板活化并在血管损伤部位聚集黏附,激活后的血小板与附近游离的白细胞、红细胞、纤维蛋白黏连,共同构成血栓,其中血小板活化在这一过程中起到核心作用。TMAO 通过促进血小板内源性钙离子释放诱导血小板活化,增强血小板对凝血酶、二磷酸腺苷的反应性及对血管

胶原蛋白的黏附性,因此促进血栓形成。在小鼠动脉损伤模型中, TMAO 能加快动脉血栓形成的速度,缩短血管闭塞的时间,使用抗生素后可拮抗这一作用,延长模型的血管闭塞时间,而补充 TMAO 及抗生素组未能抑制 TMAO 促血小板聚集作用,说明抗生素不能直接抑制 TMAO 的促血小板聚集作用^[3]。

2.3 TMAO 上调清道夫受体和促进泡沫细胞形成

单核细胞在内皮细胞表达的黏附分子的作用下黏附于内皮细胞表面,并在趋化因子作用下迁入内膜中层转化成巨噬细胞,巨噬细胞介导血管内皮下的低密度脂蛋白胆固醇发生氧化修饰,形成氧化型低密度脂蛋白胆固醇,通过细胞表面的清道夫受体吞噬大量氧化低密度脂蛋白胆固醇形成泡沫细胞,泡沫细胞是动脉斑块中的主要成分。TMAO 通过上调 2 种与 As 相关的巨噬细胞清道夫受体 CD36 和 SR-A1 的表达^[1],介导巨噬细胞吞噬大量胆固醇,显著增强了巨噬细胞胆固醇的胞内负荷,促进巨噬细胞转化为泡沫细胞,泡沫细胞在动脉血管内膜下沉积形成 As。给予抗生素抑制肠道菌群或 DMB 后显著抑制了饮食胆碱诱导下的巨噬细胞源泡沫细胞形成和清道夫受体的表达,逆转了小鼠 As 的结局^[1]。

2.4 TMAO 影响胆固醇转运途径及代谢通路

在肝脏代谢合成胆汁酸是胆固醇的主要去向。外周组织通过胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)将胆固醇运至肝脏,在胆固醇 7 α 羟化酶等酶的作用下将胆固醇转化为胆汁酸,以此调节机体胆固醇水平,是机体抵抗 As 的方式之一,若该途径受阻将导致血液循环中胆固醇浓度升高。动物实验已证实 TMAO 可抑制 RCT, TMAO 同时下调肝脏胆固醇 7 α 羟化酶及胆汁酸转运蛋白 Oatp1、Oatp4 等相关因子的表达,降低总胆汁酸池的储备,提示 TMAO 可能通过影响胆固醇转运及胆固醇-胆汁酸这一代谢通路,导致血液中胆固醇升高,并促进泡沫细胞在血管内沉积从而促进 As。使用抗生素治疗可以降低小鼠血浆 TMAO 水平,逆转 TMAO 对 RCT 的抑制作用^[2]。

3 从抑制 TMAO 的角度防治 As

TMAO 是人体血液中的一种小分子有机化合物,具有拮抗尿素对蛋白质的变性作用,维持蛋白质结构稳定^[9],其血浆水平由肾脏参与调节^[10],目前主要通过液相质谱法来检出。一项研究报告^[11]显示,健康成年人群($n = 349$)空腹血浆 TMAO 水平

正常范围在 0.73~126 $\mu\text{mol/L}$ 之间,中位数为 3.45 (2.25, 5.79) $\mu\text{mol/L}$ 。一项大型临床队列研究^[1] ($n=4\ 007$) 表明,空腹血浆 TMAO 水平中位数为 3.7 $\mu\text{mol/L}$ (四分位间距为 2.4~6.2 $\mu\text{mol/L}$),在 3 年随访期间发生心血管事件的人群血浆 TMAO 水平为 5.0 $\mu\text{mol/L}$ (四分位间距为 3.0~8.8 $\mu\text{mol/L}$),显著高于未发生心血管事件人群 ($P<0.001$)。笔者在查阅相关文献后,认为通过控制饮食摄入、调节肠道菌群、抑制 TMA 前体代谢、减少 TMA 向 TMAO 转化等方式,能降低血液中的 TMAO 水平,延缓 As 进展,可以达到防治 As 的目的,预防心脑血管事件的发生。

3.1 控制饮食

胆碱、左旋肉碱、甜菜碱等是人体必不可少的营养物质,也是体内 TMAO 的主要来源。TMAO 在人群中的分布与年龄、地域、体质及饮食习惯有关,TMAO 水平随着胆碱摄入量及年龄增加而升高^[11-12],与体质指数呈正相关^[13],素食者空腹 TMAO 水平比杂食者低^[2],但在性别中 TMAO 水平无差异^[11]。有研究显示,中国人群的 TMAO 整体水平低于美国人群的 TMAO 水平^[13],说明 TMAO 水平与地域有关。中国人均推荐日摄入胆碱量约为 500 mg ^[14],给予健康受试者空腹食用 2 个水煮鸡蛋 (约含 500 mg 卵磷脂) 8 h 后,发现胆碱饮食前后 TMAO 水平差异无统计学意义^[15],提示适当摄入胆碱不会影响 TMAO 水平。通过调整饮食结构,或改变膳食习惯,减少对高含量胆碱食物的摄入,可达到减少 TMAO 的目的;在进行饮食方案设计时还应针对人群的饮食习惯、体质等不同条件纳入考虑范围,进行个体化调整。

3.2 调整肠道菌群

肠道菌群由多种细菌组成,共同参与人体的代谢调节,是体内产生 TMAO 的必要条件,通过药物抑制肠道菌群代谢活性,使胆碱、左旋肉碱等向 TMA 转化减少,从而减少 TMAO 的产生。使用广谱抗生素预处理可完全抑制小鼠血浆中胆碱代谢产物 TMAO 的出现,而未经抗生素处理的对照组中可检出 TMAO。将抗生素处理后的小鼠恢复肠道菌群的活性后,再进行胆碱饮食,所有小鼠均可检测到 TMAO,说明肠道菌群是产生 TMAO 的关键环节,应用抗生素或者其他药物均有逆转动脉斑块形成的效果^[1,16]。人体实验中观察到使用抗生素能间接抑制 TMAO 产生,但停用抗生素后血浆 TMAO 又有回升的趋势^[2]。需要注意的是长期应用抗生素产生的不良后果,或将会导致耐药细菌的出现。国内学

者研究发现使用抗生素会导致大鼠肠道菌群发生改变,且随着抗生素使用时间增加,可造成肠道菌群失调,导致真菌感染^[17-18],所以使用抗生素调整肠道菌群仍需更多研究探讨其安全性。如果有针对胆碱代谢相关菌属的靶向抗生素或药物,或可成为抑制 TMAO 的有效途径。Romano 等^[19] 在人的肠道菌群中鉴定出 8 种能显著消耗胆碱的菌株。国内学者在人体研究中观察到胆碱饮食后血清 TMAO 浓度变化呈两极分布,将研究对象分为 TMAO 升高组和降低组进行对比,发现 2 组的肠道菌群 β 多样性具有明显差异,通过 LEfSe 分析出 2 组间肠道菌群中差异显著的菌属,提示 TMAO 水平的变化趋势与肠道菌群多样性相关^[15]。Boutagy 等^[20] 尝试通过补充益生菌的方法干预肠道菌群以达到降低 TMAO 的目标,结果显示添加益生菌治疗后不能降低血浆 TMAO 水平,且不影响左旋肉碱、胆碱或甜菜碱的血浆浓度,其原因或与所添加的益生菌代谢胆碱能力有关。随着研究的深入,抑制胆碱代谢相关肠道菌群的药物有望被发现。

3.3 抑制 TMA 前体代谢

胆碱、左旋肉碱、肉毒碱、甜菜碱等是代谢产生 TMA 的前体,由细菌产生的 TMA 裂解酶通过切割分子的 C-N 键,将 TMA 从代谢前体中分离出来。胆碱、肉毒碱可直接分离出 TMA,左旋肉碱需要经过细菌代谢出中间体 γ 丁基甜菜碱后再转化成 TMA^[21]。现阶段的研究已发现 3 种参与代谢 TMA 前体的裂解酶。有研究在脱硫弧菌、奇异变形杆菌中发现 CutC/CutD 基因,该基因能编码甘氨酸基酶及其激活酶,甘氨酸基酶在激活酶活化后具有直接裂解胆碱产生 TMA 的作用^[22-23]。鲍曼不动杆菌中 CntA/CntB 基因编码的双组分 Rieske 型复合酶参与肉毒碱的代谢产生 TMA^[24]。大肠杆菌 YeaW/X 基因编码的 TMA 裂解酶具有更广泛的底物代谢特点,均能从胆碱、甜菜碱、肉毒碱、左旋肉碱代谢分离出 TMA^[23]。通过干预 TMA 前体代谢过程,抑制 TMA 裂解酶的活性,减少 TMA 前体生成,可间接干预血浆 TMAO 产生。进一步研究证实了 DMB 对 As 的保护作用,Wang 等^[23] 从红葡萄酒中提炼出 DMB,在高胆碱饮食中补充 DMB 能降低血浆 TMAO 水平,抑制小鼠泡沫细胞形成,阻止主动脉根部斑块进展,DMB 通过直接抑制甘氨酸基酶的机制,减少 TMA 产生,但对 CntA/CntB 这一双组分 Rieske 型复合酶无抑制作用。相比于抗生素对肠道菌群产生的不良作用如肠道菌群失调,DMB 显示出作用温和的抑制剂特性,DMB 仅作用于 TMA 裂解酶而不直

接杀灭细菌,保留肠道菌群其他的生理功能,在抑制 TMAO 方面具有可观的应用前景。另有研究指出米曲肼可能通过抑制左旋肉碱代谢中间体 γ 丁基甜菜碱,减少 TMA 产生^[25]。以上研究表明 TMA 裂解酶抑制剂在抑制 TMAO 方面有独特的作用,为防治 As 提供了新的线索。

3.4 抑制 TMA 向 TMAO 的转化

TMA 是 TMAO 的代谢前体,在肝脏中由 FMO 氧化生成 TMAO。FMO 家族中 FMO1、FMO2 和 FMO3 均具有氧化 TMA 产生 TMAO 的能力,其中以 FMO3 活性最高^[26]。在人类 FMO 家族中,只有 FMO3 肝脏表达与血浆 TMAO 水平之间呈正相关,肝脏 FMO3 表达与 As 损伤面积呈正相关,说明 FMO3 可能参与代谢、产生 TMAO 间接促进 As^[27]。FMO3 表达受到性激素及胆汁酸饮食等因素的影响,在雌性个体中肝脏 FMO3 表达更高,雄性小鼠切除睾丸后肝脏 FMO3 表达增加了 100 倍以上,说明 FMO3 表达与雄激素有关。胆汁酸饮食能促进 FMO3 表达并增加血浆 TMAO 水平,其机制可能是胆汁酸通过激活核激素受体调节 FMO3 表达^[26-27]。抑制 FMO3 表达可减少 TMAO 产生,使用反义寡核苷酸抑制小鼠体内 FMO3 的表达,可以降低 TMAO 水平且预防 As 病变,而不影响肝脏功能^[26]。Cashman 等^[28]发现食用吡啶-3-甲醇的酸缩合产物也是 FMO3 的有效抑制剂,可抑制人体血浆 TMAO 水平。

FMO3 是 TMAO 的限速酶,通过抑制 FMO3 活性或诱导 FMO3 低表达,可达到抑制 TMAO 的目的。值得注意的一点是,FMO3 表达缺乏可导致 TMA-TMAO 转化途径受阻,大量 TMA 经过尿液、汗液和呼吸中排泄,造成人体散发出强烈的鱼腥样臭味,即所谓的“鱼臭味综合征”^[29],这种疾病本身没有生命危险,但会导致患者出现自卑心理,影响患者的生活质量。

4 结 语

随着 TMAO 在 As 致病机制研究的深入,其致病特点逐渐被发现,如介导血管内皮细胞炎症信号和基因的表达,增强血小板的反应性,上调清道夫受体和促进泡沫细胞形成,影响胆固醇转运途径等,可针对 TMAO 的致病机制进行靶向治疗,但 TMAO 能通过多种方式介导 As,笔者认为仅围绕某一机制着手治疗难以达到理想效果。现阶段研究主要通过控制饮食、调节肠道菌群、抑制 TMA 前体

代谢、抑制 FMO 活性等间接途径,减少 TMAO 在人体内产生,避免其发挥负面效应。TMAO 抑制剂才是抑制 TMAO 的直接途径,但目前尚缺乏直接抑制 TMAO 的相关药物研究,应在今后的研究中进一步深入探讨,或可成为防治 As 的新方向,预防心血管事件的发生。

[参考文献]

- [1] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [2] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [3] Zhu W, Gregory J, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [4] 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.
- [5] 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): e002767.
- [6] Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, et al. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods[J]. *J Nutr*, 2003, 133(5): 1302-1307.
- [7] 孙雨萌,左海奇,田野.巨噬细胞在血管炎症及动脉粥样硬化中的作用[J].*中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(12): 1541-1543.
- [8] Li T, Chen Y, Gua 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(5): 350.
- [9] Bennion BJ, Daggett V, Fersht A. Counteraction of urea-induced protein denaturation by trimethylamine N-oxide: A chemical chaperone at atomic resolution[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(17): 6433-6438.
- [10] Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0141738.
- [11] Wang Z, Levison BS, Hazen JE, et al. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Anal Biochem*, 2014, 455(1): 35-40.
- [12] Miller CA, Corbin KD, Da CK, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans:

- a randomized, controlled, dose-response study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(3): 778-786.
- [13] 王珊, 夏耿红, 何彦, 等. 氧化三甲胺分布特征及其与肠道菌群的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(4): 455-460.
- [14] 程义勇. 《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013 修订版简介[J]. *营养学报*, 2014, 36(4): 313-317.
- [15] 路浚齐, 王珊, 尹翊, 等. 基于肠道菌群预测摄入胆碱后血氧化三甲胺的变化[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(3): 290-295.
- [16] Chen ML, Long Y, Yong Z, 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): e02210.
- [17] 陈凤, 刘爽, 王龙娟, 等. 高通量测序分析口服抗生素大鼠肠道菌群组成变化[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(9): 1019-1021.
- [18] 王虑, 刘绍泽, 王胜云, 等. 广谱抗生素对肠道菌群紊乱诱导的侵袭性真菌感染的影响[J]. *创伤外科杂志*, 2010, 12(4): 306-309.
- [19] Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide[J]. *MBio*, 2015, 6(2): e02481.
- [20] Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet[J]. *Obesity*, 2015, 23(12): 2357-2363.
- [21] Koeth RA, Levison BS, Culley MK, et al. γ -Butyrobetaine is a pro-atherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 799-812.
- [22] Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glyceryl radical enzyme[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(52): 21307-21312.
- [23] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585.
- [24] 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 USA*, 2014, 111(11): 4268-4273.
- [25] Kuka J, Liepinsh E, Makreckakuka M, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation[J]. *Life Sci*, 2014, 117(2): 84-92.
- [26] Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 49-60.
- [27] Shih DM, Wang Z, Lee R, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(1): 22-37.
- [28] Cashman JR, Xiong Y, Lin J, et al. In vitro and in vivo inhibition of human flavin-containing monooxygenase form 3 (FMO3) in the presence of dietary indoles [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(6): 1047-1055.
- [29] Messenger J, Clark S, Massick S, et al. A review of trimethylaminuria: Fish odor syndrome [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2013, 6(11): 45-48.

(此文编辑 曾学清)