◇ “糖尿病心血管并发症的药物进展”专栏 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jun; 31(6): 774-781

氧化三甲胺与糖尿病患者血管重塑

吴　俊，宋雨薇，梁宏彪，冯　娟

北京大学基础医学院中西医结合教研室；北京大学血管稳态与重构全国重点实验室；北京大学基础医学院生理学与病理生理学系，北京 100191

摘要　血管重塑是糖尿病相关心脑血管疾病发生和发展的关键病理生理基础。近年来，氧化三甲胺（trimethylamine-N-oxide，TMAO）作为多种疾病新近的危险因素受到广泛关注。本文系统回顾了 TMAO 对血管内膜、中膜和外膜各层的调控作用，特别是其通过促进血管平滑肌细胞的表型转化、成纤维细胞的分化以及结构蛋白的异常改变，引发内膜增生、血管钙化和纤维化等血管重塑病理过程。同时，着重探讨了 TMAO 与糖尿病状态下血管重塑的复杂交互机制，包括晚期糖基化终产物及炎症和氧化应激的增强作用。基于当前研究进展，降低 TMAO 水平或阻断其相关信号通路可能成为干预血管重塑的新策略，为糖尿病血管并发症的防治提供新思路。

关键词　氧化三甲胺；血管重塑；糖尿病；心血管疾病；肠道微生态

中图分类号：R587.2
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)06-0774-08
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.06.006

血管重塑是多种心血管疾病的重要病理过程，尤其在糖尿病患者中尤为显著。糖尿病通过高血糖、炎症和代谢异常促进血管结构的改变，进而引发心血管并发症。近年来，氧化三甲胺（trimethylamine-N-oxide，TMAO）作为一种肠道代谢产物，逐渐被发现与代谢性疾病及心血管疾病密切相关。本文将探讨 TMAO 在糖尿病背景下对血管重塑的作用及其机制，为糖尿病相关心血管疾病的防治提供新的视角。

1　糖尿病与血管重塑

糖尿病作为一种全球高发的代谢性疾病，不仅引发血糖异常，还显著增加心脑血管疾病的风险。血管重塑是糖尿病相关心血管并发症的重要病理基础，表现为血管壁各层的结构性改变。

血管壁是人体内输送血液的密闭管道系统，一般来说，从管腔面向外依次为内膜、中膜和外膜，分别主要由血管内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等构成，它们在复杂的自分泌旁分泌机制中相互作用。血管重塑是指血管壁在生理或病理条件下发生的形态和功能的改变，涉及血管内膜、中膜和外膜的多种结构性和功能性改变。血管重塑可以是适应性的，以保持血流动力学稳定；也可以是病理性的，导致血管僵硬、狭窄、扩张或破裂[1]。病理性的血管重塑在高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤等心血管疾病中起着至关重要的作用，是心血管疾病发生早期的一个重要病理过程[2]。

对于糖尿病患者而言，由于血糖长期升高所引发的慢性炎症、氧化应激及内皮功能障碍，血管重塑进程通常更加显著[3-4]，这种病理变化为心血管事件的发生奠定了基础。

2　TMAO 促进糖尿病患者血管重塑及其机制

近年来，TMAO 作为肠道微生物代谢产物，被认为是糖尿病相关血管重塑的风险相关因子。深入研究 TMAO 在血管重塑中的作用及机制，将为糖尿病心血管疾病的预防和治疗提供新的理论依据。

TMAO 是一种生物活性分子，主要由三甲胺（trimethylamine，TMA）氧化产生。宿主肠道中的肉碱、胆碱或含胆碱的化合物可被微生物产生的

2025-04-17 收稿　2025-06-09 修回
国家自然科学基金委“组织器官再生修复的信息解码及有序调控”重大研究计划培育项目（92268107）；国家自然科学基金委面上项目（82570496，82170476）
吴俊，男，研究方向：代谢性血管损伤机制。
E-mail: 20101222502@stu.pku.edu.cn
冯娟，通信作者，女，博士，研究员，博士生导师，研究方向：代谢性血管损伤与修复机制及干预策略。
E-mail: juanfeng@bjmu.edu.cn

多种酶转化为 TMA[5]。产生的大部分 TMA 被肠道上皮细胞吸收，通过门静脉循环到达肝脏。在肝脏中，肝黄素依赖性单加氧酶（hepatic flavin-dependent monooxygenases, FMOS）将 TMA 氧化为 TMAO[6]。绝大多数的 TMAO 经肾脏滤过并随尿液排出，也有极少数可通过呼吸或从粪便中排出[7]。

TMAO 因其在代谢性疾病中的多重作用，尤其是与糖尿病相关心血管疾病的密切关联，备受关注[8]。研究表明，糖尿病患者常伴有肠道菌群失衡，导致 TMAO 合成显著增加，这一过程与胰岛素抵抗、血糖调控异常及炎症反应增强密切相关[9]。在此背景下的 TMAO 升高，通过多种途径影响血管壁的结构和功能。例如，TMAO 激活炎症反应、诱导平滑肌细胞的增殖和迁移、改变细胞外基质的降解与合成等。这些发现为糖尿病血管并发症的发生提供了新的机制解释。

一系列临床研究提供了 TMAO 参与血管重塑性疾病的有力证据。Witkowski 等[10]对 2 989 例接受心血管评估的患者进行随访，发现高 TMAO 水平可显著预测心肌梗死、卒中与心血管死亡的发生风险。其机制不仅限于促进血小板活性，更涉及血管内皮细胞层次的组织因子（tissue factor, TF）与黏附分子的上调，提示 TMAO 通过改变血管内膜结构与促凝状态，参与早期血管重塑。与此同时，Luciani 等[11]在房颤患者中观察到 TMAO 水平与脑血管小病灶（如白质病变）密切相关，提示其对微血管结构亦具有显著影响。Zhu 等[12]的干预研究则证实，通过膳食胆碱调控 TMAO 水平可直接改变血小板功能与血栓形成时间，为糖尿病患者常见的血管“高反应性”状态提供新的代谢依据。这些临床证据从多个角度支持 TMAO 参与血管重塑相关过程，尤其在代谢紊乱背景下，其作用更为显著，成为潜在的干预节点与药物靶点。

本文将探讨 TMAO 在血管内膜、中膜和外膜各个层次中的作用机制，重点分析其在血管重塑中的潜在影响，并讨论在糖尿病及其他心血管疾病背景下，TMAO 如何成为调节血管重塑的新靶点（Fig.1）。

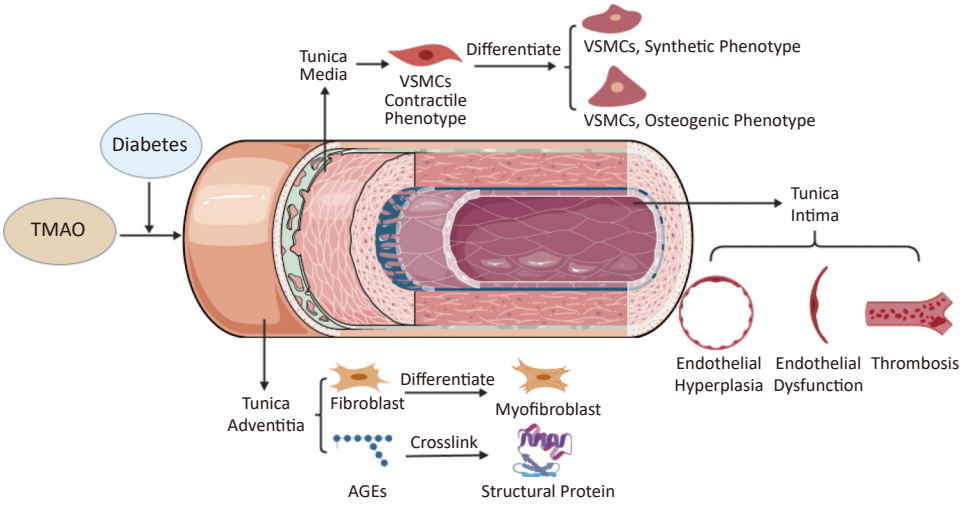


Fig.1　TMAO promotes vascular remodeling in diabetes by affecting the three layers of the vessel wall

2.1　血管内膜　血管内膜是管壁的最内层，由内皮细胞及其周围的纵行弹性纤维与结缔组织构成。内膜在调节血管功能和维持血流动力学方面起着重要作用。它通过调节血管通透性、一氧化氮的释放、凝血和抗凝过程以及其他细胞因子的释放等机制，对血管功能起着至关重要的调节作用。在糖尿病患者中，长期的高血糖、脂质代谢异常和慢性低度炎症，会引起内皮功能障碍，使得血管内膜的通透性、血流调节和炎症反应异常，造成血管重塑，TMAO 通过加剧这些变化，进一步促进血管重塑。

在缺血、缺氧、炎症因子和其他外部刺激的作用下，内皮细胞的损伤和内膜增生，伴随血小板聚集、诱导血管收缩和血栓形成，共同推动血管重塑的发生[13-15]。糖尿病引发的内皮功能失调和微血管病变提供了 TMAO 作用的有利环境，因此，TMAO 在糖尿病背景下可能通过以下几种机制影响血管内膜的结构和功能，进一步加剧血管重塑。

2.1.1　血管内皮损伤　血管内皮损伤通常被认为

是血管重塑的起始因素。内皮作为应对损伤的第一道防线，对维持血管的结构和功能起着重要作用。在受到刺激时，血管壁会释放 ROS、细胞因子和黏附分子。ROS 水平的增加能够诱导氧化应激反应并加重内皮损伤和细胞凋亡，造成血管重塑。细胞因子和黏附分子也可以介导白细胞与内膜的黏附，引起血管壁的炎症反应[16]。在糖尿病患者中，TMAO 水平升高，而 TMAO 的作用则可能进一步加剧内皮损伤，促进血管重塑的发生。

有多项研究表明 TMAO 可造成内皮损伤。Sun 等[17]通过观察 TMAO 刺激的人脐静脉内皮细胞中 TXNIP-NLRP3 炎症小体的表达，发现 TMAO 显著触发氧化应激并激活 TXNIP-NLRP3 炎症小体，进而刺激炎症细胞因子 IL-1β 和 IL-18 的释放，同时抑制内皮一氧化氮合酶（eNOS）和一氧化氮的产生，造成血管内皮损伤。Ma 等[18]也通过实验证明，TMAO 可以通过 NF-κB 通路增强细胞黏附因子 VCAM-1 表达和单核细胞在血管内皮细胞上的黏附，造成血管内皮功能障碍。还有研究[19]表明，经 TMAO 处理过的肝细胞分泌的外泌体（TMAO-Exos）与对照组未经 TMAO 处理的肝细胞分泌的外泌体（Control-Exos）相比可显著促进炎症。TMAO-Exos 在被血管内皮细胞摄取之后，下调趋化因子受体 CXCR4 的表达，减少体外细胞迁移和血管新生，损害血管内皮细胞。在糖尿病患者中，由于高血糖和脂质代谢异常，内皮细胞处于持续的氧化应激状态，加剧了上述过程的发生。总之，糖尿病患者体内 TMAO 水平的升高与血管内皮损伤及血管重塑高度相关。

2.1.2　*血管内膜增生*　血管内膜增生是血管重塑中一种重要的病理改变，通常继发于血管损伤，可表现为血管管腔的狭窄甚至闭塞。在糖尿病患者中，由于长期高血糖、炎症和氧化应激，血管内膜增生的风险显著增加。TMAO 作为一个促炎分子，在这一过程中发挥重要作用。

目前多数研究认为，血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells, VSMCs）的过度增殖和迁移及其从收缩表型到合成表型的转变是血管内膜增生的重要过程。但内皮细胞也在其中发挥了重要作用。血管内皮细胞不仅是保护 VSMCs 免受循环生长促进因子影响的屏障，而且对于参与血管内膜增生的各种细胞因子的产生和分泌有调节作用[20]。

Hong 等[21]在球囊损伤的动物模型中发现，补充 TMAO 能促进球囊损伤诱导的内膜病理性增生。然而体外实验的结果表明，TMAO 显著诱导大鼠主动脉血管内皮细胞功能障碍，表现为抑制血管内皮细胞的增殖和迁移，破坏其紧密连接结构等，但不参与大鼠主动脉 VSMCs 增殖和迁移的直接调控。进一步的研究表明，TMAO 可上调 Beclin1 的表达，诱导大量自噬体的形成，并且过量的自噬体与溶酶体融合不足，导致自噬体降解功能障碍，自噬流量受损减弱了内皮再生，最终导致内膜病理性增生。Chen 等[22]也通过实验证明 TMAO 可增加小鼠体内巨噬细胞浸润和炎症细胞因子分泌，增强核因子 NF-κB、NLRP3 炎症小体的表达和内质网应激，并最终造成血管内膜病理性增生和血管重塑。这些研究为 TMAO 促进血管重塑提供了证据。

2.1.3　*血栓形成*　血栓形成通常发生在血管内部的受损区域，是机体对血管受伤或其他异常情况的一种自我保护反应，旨在防止过度出血。这一过程也与血管重塑密切相关。血栓形成后的恢复过程涉及恢复内皮功能和重新构建血管壁，可触发血管重塑，已有研究[23]表明：深静脉血栓恢复过程中涉及的血管重塑类似于伤口愈合，与前胶原基因表达和总胶原增加有关。在反复或慢性血栓形成的情况下，血管可能会经历更广泛的重塑，导致血管直径、壁厚和整体结构的变化。在糖尿病患者中，由于长期高血糖和低度炎症反应，内皮功能障碍和血栓形成的风险增加，TMAO 通过加剧这一过程，促进血管重塑。

首先，前文提到的 TMAO 造成内皮损伤可促发血栓形成。受损的内皮细胞失去原有的抗凝特性，凝血酶合成增加，同时内皮细胞减少 NO 和前列环素 I_2（PGI_2）的产生，减少血小板中 cAMP 和 cGMP 的产生，增加血小板的反应性，促进血栓形成[24]。此外，TMAO 也被证明可通过其他途径直接促进血栓形成。Zhu 等[25]分析了 4 000 多名患者的血液 TMAO 水平，发现 TMAO 水平增高与血栓形成可能性之间显著相关。随后的人血小板离体实验和动物研究证实 TMAO 促进细胞内储存钙离子的释放，调控血小板功能，增强血小板反应性，促进血栓形成。Li 等[26]在小鼠实验中，通过免疫组化和免疫荧光等方法进行共定位研究，观察到 TMAO 增强了主动脉血管内皮细胞 TF 的表

达。用 TF 抑制性抗体处理上述小鼠，发现体内 TF 表达的升高和 TMAO 依赖性的血栓形成增强的现象被翻转，提示 TMAO 上调内皮细胞 TF 而促进血栓形成。Cheng 等[27]的研究也证明 TMAO 显著增加 TF 活性和凝血酶产量，同时刺激低剂量促动脉粥样硬化因子（TNF-α 等）的体内浓度上升，可能与其具有协同作用，共同促进动脉粥样硬化中血栓形成。

2.2　血管中膜　血管中膜位于内膜和外膜之间，其厚度及组成成分因血管种类而异。大动脉以弹性膜为主，伴有少许平滑肌；中动脉主要由平滑肌组成。中动脉血管壁中最丰富的细胞类型—VSMCs 在维持血管结构和功能方面起着关键作用，其损伤与血管重塑密切相关。VSMCs 表现出细胞可塑性，存在多个表型。生理条件下，VSMCs 为收缩表型，是高度分化的肌细胞，负责血管系统的收缩和扩张，调节血流；在受到外界刺激时，VSMCs 可向合成表型或成骨表型分化，对血管壁的结构和功能造成破坏，引发血管重塑[28-29]。糖尿病患者体内的高血糖、持续性的低度炎症以及脂质代谢异常，常常促使 VSMCs 过度转化，TMAO 则可能在这一过程中起到催化作用，加剧血管重塑的进程。

2.2.1　合成表型　在生物应激信号或血管损伤时，VSMCs 向合成表型分化，合成型 VSMCs 的收缩能力减弱，增殖、迁移以及分泌能力显著增强，这种特性可促进血管重塑的发生。合成型 VSMCs 分泌金属蛋白酶（metalloproteinases，MMPs），以修复血管，但 MMPs 会使细胞外基质中的弹性蛋白减少，胶原蛋白增加，造成血管硬化，影响血管功能[30]。同时 VSMCs 的增殖和迁移增加，会继发血管内膜增生，造成血管重塑[31]。

Shi 等[32]通过建立体外动脉粥样硬化模型，证明了 TMAO 可促进 VSMCs 向合成表型分化。该团队证实了 TMAO 可以通过 PI3K-AKT/mTOR 通路抑制动脉粥样硬化中的 VSMCs 的自噬作用。VSMCs 的自噬是体内的一种保护机制，可抑制 VSMCs 从收缩表型向合成表型的转变，自噬被抑制后，VSMCs 大量向合成表型分化，迁移和分泌能力增强，加速了动脉粥样硬化的病理改变。在糖尿病的影响下，TMAO 通过强化这一转化过程，进一步加速血管壁增厚和动脉硬化，导致血管功能恶化。

2.2.2　成骨表型　长期暴露于骨形态发生蛋白 2（bone morphogenetic protein-2，BMP2）或高磷酸盐或存在其他刺激的情况下，VSMCs 可以分化为成骨表型，通过释放细胞外囊泡，使血管内形成钙化的结节。此类结节具有与骨质类似的特征，存在骨钙蛋白、骨黏连蛋白和骨桥蛋白表达以及碱性磷酸酶活性的增加[33]。目前已经证实，VSMCs 向成骨表型的分化在血管钙化中起着至关重要的作用。血管钙化可导致血管顺应性降低、动脉壁增厚、管腔狭窄、斑块不稳定和斑块破裂，进而引发一系列心血管疾病和不良的心脑血管事件。由此可见，VSMCs 的成骨分化也是触发血管重塑的重要途径。

在糖尿病患者中，血管钙化的发生率显著提高[34]，TMAO 被认为是促成这一过程的重要因子。Li 等[35]对 127 例 ST 段抬高心肌梗死患者的钙化病灶进行扫描分析，同时测定患者血浆 TMAO 水平。数据分析表明：TMAO 水平与病灶钙化的发生率和严重程度显著相关。Zhang 等[36]的研究则为此提供了理论依据。该团队为探究 TMAO 促进血管钙化的机制进行了离体和在体实验，发现无论小鼠模型，还是人源血管平滑肌细胞中，TMAO 都促进钙磷介导的血管钙化。钙化过程中，Runt 相关转录因子 2（runt-related transcription factor 2，Runx2）和 BMP-2 上调，表明 TMAO 促进 VSMCs 的成骨分化。由此可知，TMAO 可由成骨分化的途径促进血管重塑。

2.3　血管外膜　血管外膜由疏松结缔组织组成，其中含螺旋状或纵向分布的弹性纤维和胶原纤维。血管壁的结缔组织细胞以成纤维细胞为主，当血管受损伤时，成纤维细胞具有修复外膜的能力。外膜不仅是一种支撑结构，而且通过分泌各种活性物质参与细胞分化、增殖、迁移和胶原合成，从而维持血管稳态[37]。然而，在糖尿病以及 TMAO 的作用下，外膜功能受损，稳态被打破，导致纤维化、硬化等变化，造成血管重塑。

2.3.1　肌成纤维细胞　成纤维细胞、内皮细胞等多种前体细胞，分化为肌成纤维细胞（myofibroblast，MF）是血管纤维化发展的关键因素，是负性重塑的标志[38]。在糖尿病患者中，血糖水平的长期升高会促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化[39]，导致血管外膜的过度纤维化和硬化。肌成纤维细胞促进血管重塑的机制有多种。肌成纤维细胞具

有一定的收缩特性，但是与普通的 VSMCs 不同，其收缩主要通过 Ras 同源基因家族成员 A（RhoA）调节，RhoA 激活 Rho 相关激酶，抑制肌球蛋白轻链磷酸酶，造成肌球蛋白轻链的持续性磷酸化，进而导致肌动蛋白-肌球蛋白持续收缩。所以，肌成纤维细胞会给血管施加持久的等距张力，导致缓慢、不可逆的回缩[40]。此外，肌成纤维细胞可以产生 ROS 对平滑肌产生旁分泌作用。Cascino 等[41]报道，外膜来源的过氧化氢通过激活内侧平滑肌细胞中的 p38 MAPK 导致血管舒张功能受损。同时，在血管系统中，肌成纤维细胞会产生细胞外基质蛋白，如胶原蛋白和纤连蛋白，这些蛋白过度沉积可降低血管顺应性[42]。

已有证据表明 TMAO 对肌成纤维细胞分化的促进作用，但这些研究都立足于其他器官的纤维化进程，涉及血管重塑的研究较少。近期，Kim 等[43]的研究填补了这一空缺。该团队通过细胞实验证实了 TMAO 通过与蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK）结合，将皮肤成纤维细胞、血管内皮细胞和脂肪细胞祖细胞重新编程为肌成纤维细胞。考虑到 TMAO 特殊的血管病理作用，Kim 等研究了内皮细胞分化为肌成纤维细胞时对血管内皮细胞功能的影响，发现内皮细胞丧失了原有的特征性形态，CD31 的水平被显著抑制，破坏内皮细胞之间的连接。同时肌成纤维细胞标记物和纤连蛋白表达增强，表明内皮细胞的结构和功能被严重破坏，提示 TMAO 可能通过促纤维化间充质分化破坏血管壁细胞稳态。这为 TMAO 促进血管重塑提供了新的证据。

综上所述，糖尿病引起的高 TMAO 水平，不仅加剧了血管外膜的纤维化，还进一步损害了血管的结构和功能，从而促进了糖尿病相关心血管疾病的发生。

2.3.2　*结构蛋白*　外膜的结构蛋白对于维持血管的支撑结构起着不可或缺的作用。外界刺激引发的结构蛋白改变比如弹性蛋白纤维的断裂和降解以及胶原纤维的沉积，会造成血管重塑。糖尿病患者中，结构蛋白的异常改变通常是导致血管壁增厚和管腔狭窄的重要因素。

研究发现[44]TMAO 通过促进晚期糖基化终产物（advanced glycation end-products, AGEs）的形成，增强了结构蛋白之间的交联，进而改变血管外膜的机械特性。AGEs 的积累在糖尿病患者中尤为显著，它通过与血管外膜中的胶原蛋白和弹性蛋白相互作用，使其结构发生改变，增加血管硬度，从而加剧了动脉硬化和血管重塑。对于糖尿病患者，TMAO 通过促进 AGEs 的形成，不仅改变了血管的结构，还降低了血管的顺应性，使血管壁变得更加僵硬。动脉硬化的加剧最终导致血管功能障碍，进一步加速糖尿病并发症的发生。

3　结语与展望

血管重塑作为各种心脑血管疾病的病理生理基础，为研究血管疾病的发生和发展机制提供了新的视角。在高血压、冠心病、脑卒中和其他心脑血管疾病领域，缓解和逆转血管重塑的治疗策略已成为新兴的研究热点。尽管针对各种血管疾病已经开发出众多药物，但它们对已形成的血管重塑逆转能力有限。因此，迫切需要开发具有特异性和多靶点的药物，作为血管疾病的潜在治疗剂和预防措施。

近年来，TMAO 因其与多种疾病的密切关系成为众多研究者关注的焦点。研究表明，TMAO 在血管重塑的发生和发展中扮演着至关重要的角色。糖尿病，尤其是长期的高血糖状态，促使血管内皮和 VSMCs 的功能紊乱，导致血管重塑的发生，而 TMAO 通过多途径促进这一进程。糖尿病患者中 TMAO 水平的升高，促进了血管外膜纤维化、血管钙化等病理改变，进一步加剧了糖尿病相关的心血管疾病。因此，控制体内 TMAO 的水平可能成为糖尿病相关血管疾病的一个新的干预策略。

TMAO 作为肠道微生物的代谢产物，有多种途径可以影响其生成，例如优化膳食结构、避免长期过量摄入 TMA 前体，并探索运动、益生元/益生菌或其他微生态干预；同时，通过使用 TMA 裂解酶抑制剂以及 γ-丁酰基丁酸羟化酶抑制剂可以降低体内 TMAO 水平；另外，FMO3 基因的下调也有助于降低 TMAO 对血管的影响[45]。现有的治疗血管重塑相关心血管疾病的药物如肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、钙拮抗剂、他汀类药物等[46]，虽然可以通过降低血压和血脂缓解症状，但无法从根本上逆转血管重塑或修复血管功能。因此，越来越多的研究开始探索天然药物或营养干预手段调控 TMAO 生成通路的可能性，如黄连

素、奎尼酸等活性成分已被证实可通过靶向肠道微生物代谢途径有效下调 TMAO 水平，从而改善血管功能和延缓动脉粥样硬化进程[47-48]。

未来的研究可进一步聚焦于以下几个方面：首先，不同肠道菌群组合对 TMA/TMAO 合成能力的个体差异性尚未被系统解析，个性化微生态干预策略值得深入探索；其次，FMO3 的表观遗传调控机制及其在代谢性疾病中的上下游网络尚不明确，有望成为药物开发的新靶点；此外，联合干预策略，例如饮食+益生菌+天然产物对 TMAO 水平和血管重塑的协同效应也值得通过长期临床随访加以验证。这些方向的深入研究有望推动以 TMAO 为核心的精准代谢干预在心血管疾病防治中的转化应用。

此外，尽管已有大量临床研究与免疫组化学证据支持 TMAO 在血管重塑中的关键作用，这些研究显示 TMAO 与多种血管事件风险存在显著关联，并在组织层面观察到 TMAO 引起的分子表达和定位改变，但目前尚缺乏空间代谢组学层面的直接支持。空间代谢组学可在组织原位描绘代谢物的三维分布，有助于解析 TMAO 在血管内膜、中膜与外膜等结构层中的定位特征及其代谢状态。为弥补当前研究在空间维度上的不足，有必要引入该技术，进一步明确 TMAO 在血管重塑中的空间特征，从而为阐明其致病机制和设计靶向干预策略提供更精确的依据。

本文回顾了 TMAO 与糖尿病状态下血管重塑的复杂交互机制，探讨了通过靶向 TMAO 的治疗策略开发药物的可能性，旨在为未来糖尿病相关血管疾病的药物研发提供理论依据。通过有效控制 TMAO 水平，有望减缓糖尿病患者的血管重塑过程，并为糖尿病并发症的预防和治疗开辟新的方向。

参考文献

[1] Ricciotti E, Haines PG, Chai W, et al. Prostanoids in cardiac and vascular remodeling [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(3): 558-583.

[2] Ye C, Zheng F, Wu N, et al. Extracellular vesicles in vascular remodeling [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(9): 2191-2201.

[3] Zeng X, Yang Y. Molecular mechanisms underlying vascular remodeling in hypertension [J]. Rev Cardiovasc Med, 2024, 25(2): 72.

[4] Huang X, Guo J, Ning A, et al. BAG3 promotes proliferation and migration of arterial smooth muscle cells by regulating STAT3 phosphorylation in diabetic vascular remodeling [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 140.

[5] Caradonna E, Abate F, Schiano E, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) as a rising-star metabolite: implications for human health [J]. Metabolites, 2025, 15(4): 220.

[6] Tsikas D. Analysis, biology and significance of dimethylamine, trimethylamine and trimethylamine N-oxide in humans and in the marine ecosystem [J]. J Chromatogr B, 2025: 124602.

[7] Kumari K, Singh KS, Singh K, et al. TMAO to the rescue of pathogenic protein variants [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2022: 130214.

[8] Latif F, Mubbashir A, Khan MS, et al. Trimethylamine N-oxide in cardiovascular disease: Pathophysiology and the potential role of statins [J]. Life Sci, 2024: 123304.

[9] Jiang JY, Liu WM, Zhang QP, et al. Trimethylamine N-oxide aggravates vascular permeability and endothelial cell dysfunction under diabetic condition: in vitro and in vivo study [J]. Int J Ophthalmol, 2024, 17(1): 25.

[10] Witkowski M, Witkowski M, Friebel J, et al. Vascular endothelial tissue factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(10): 2367-2384.

[11] 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.

[12] Zhu W, Wang Z, Tang WHW, et al. Gut microbe-generated trimethylamine N-oxide from dietary choline is prothrombotic in subjects [J]. Circulation, 2017, 135(17): 1671-1673.

[13] Rubenstein DA, Yin W. Platelet-activation mechanisms and vascular remodeling [J]. Compr Physiol, 2018, 8(3): 1117-1156.

[14] Gaikwad AV, Eapen MS, McAlinden KD, et al. Endothelial to mesenchymal transition (EndMT) and vascular remodeling in pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(10): 1027-1043.

[15] 彭园园, 陈碧莲. 氧化三甲胺影响冠心病和抗血小板药物疗效的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(5): 590.

[16] Xu ZQ, Li XZ, Zhu R, et al. Asprosin contributes to vascular remodeling in hypertensive rats via superoxide signaling [J]. J Hypertens, 2024, 42(8): 1427-1439.

[17] Sun X, Jiao X, Ma Y, 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.

[18] Ma GH, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. Biosci Rep, 2017, 37(2): BSR20160244.

[19] Liu X, Shao Y, Tu J, et al. TMAO-activated hepatocyte-derived exosomes impair angiogenesis via repressing CXCR4 [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9.

[20] Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(4): 733-739.

[21] Hong Q, Que D, Zhong C, et al. Trimethylamine-N-oxide (tmao) promotes balloon injury-induced neointimal hyperplasia via upregulating Beclin1 and impairing autophagic flux [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113639.

[22] Chen CY, Leu HB, Wang SC, et al. Inhibition of trimethylamine N-oxide attenuates neointimal formation through reduction of inflammasome and oxidative stress in a mouse model of carotid artery ligation [J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38(1-3): 215-233.

[23] Deatrick KB, Eliason JL, Lynch EM, et al. Vein wall remodeling after deep vein thrombosis involves matrix metalloproteinases and late fibrosis in a mouse model [J]. J Vasc Surg, 2005, 42(1): 140-148.

[24] Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective [J]. Histol Histopathol, 2013, 28: 185-193.

[25] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. Cell, 2016, 165(1): 111-124.

[26] Li X, Li Y, Zhang L, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(11): 19104-19114.

[27] Cheng X, Qiu X, Liu Y, et al. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: A new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis [J]. Thromb Res, 2019, 177: 110-116.

[28] Jaminon A, Reesink K, Kroon A, et al. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5694.

[29] Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease [J]. Physiol Rev, 2004, 84(3): 767-801.

[30] Regnault V, Lacolley P, Laurent S. Arterial stiffness: from basic primers to integrative physiology [J]. Annu Rev Physiol, 2024, 86(1): 99-121.

[31] Pan H, Xue C, Auerbach BJ, et al. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human [J]. Circulation, 2020, 142(21): 2060-2075.

[32] Shi G, Zeng L, Shi J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis by regulating low-density lipoprotein-induced autophagy in vascular smooth muscle cells through PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Int Heart J, 2023, 64(3): 462-469.

[33] Ortega MA, De Leon-Oliva D, Gimeno-Longas MJ, et al. Vascular calcification: molecular networking, pathological implications and translational opportunities [J]. Biomolecules, 2024, 14(3): 275.

[34] Yao H, Sun Z, Zang G, et al. Epidemiological research advances in vascular calcification in diabetes [J]. J Diabetes Res, 2021, 2021: 4461311.

[35] Li J, Tan Y, Zhou P, et al. Association of trimethylamine N-oxide levels and calcification in culprit lesion segments in patients with st-segment-elevation myocardial infarction evaluated by optical coherence tomography [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 628471.

[36] 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-κB signals [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(3): 751-765.

[37] Majesky MW, Weiser-Evans MCM. The adventitia in arterial development, remodeling, and hypertension[J]. Biochem Pharmacol, 2022: 115259.

[38] Coen M, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. Myofibroblast-mediated adventitial remodeling: an underestimated player in arterial pathology [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(11): 2391-2396.

[39] Wan R, Weissman JP, Grundman K, et al. Diabetic wound healing: the impact of diabetes on myofibrob-

last activity and its potential therapeutic treatments [J]. Wound Repair Regen, 2021, 29(4): 573-581.

[40] Zou F, Li Y, Zhang S, et al. DP1 (prostaglandin D2 receptor 1) activation protects against vascular remodeling and vascular smooth muscle cell transition to myofibroblasts in angiotensin II–induced hypertension in mice [J]. Hypertension, 2022, 79(6): 1203-1215.

[41] Cascino T, Csanyi G, Al Ghouleh I, et al. Adventitia-derived hydrogen peroxide impairs relaxation of the rat carotid artery via smooth muscle cell p38 mitogen-activated protein kinase [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(6): 1507-1515.

[42] Younesi FS, Miller AE, Barker TH, et al. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(8): 617-638.

[43] Kim SJ, Bale S, Verma P, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates PERK to drive fibrogenic mesenchymal differentiation [J]. iScience, 2022, 25(7): 104669.

[44] Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, et al. Gut microbiome-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces aortic stiffening and increases systolic blood pressure with aging in mice and humans [J]. Hypertension, 2021, 78(2): 499-511.

[45] Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N -oxide [J]. APMIS, 2020, 128(5): 353-366.

[46] Zhu GX, Zuo JL, Xu L, et al. Ginsenosides in vascular remodeling: Cellular and molecular mechanisms of their therapeutic action [J]. Pharmacol Res, 2021, 169: 105647.

[47] Jin Q, Zhang C, Chen R, et al. Quinic acid regulated TMA/TMAO-related lipid metabolism and vascular endothelial function through gut microbiota to inhibit atherosclerotic [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 352.

[48] Wang Z, Shao Y, 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.

Trimethylamine-N-oxide and vascular remodeling in patients with diabetes

WU Jun, SONG Yuwei, LIANG Hongbiao, FENG Juan

Department of Integration Chinese and Western Medicine, School of Basic Medical Sciences, Peking University; State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University; Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

ABSTRACT Vascular remodeling represents a key pathophysiological basis for the onset and progression of diabetes-related cardiovascular and cerebrovascular diseases. In recent years, trimethylamine-N-oxide (TMAO) has attracted considerable attention as a novel risk factor implicated in various diseases. This review systematically summarizes the regulatory effects of TMAO on the intima, media, and adventitia of blood vessels. In particular, we highlight how TMAO contributes to pathological vascular remodeling—such as intimal hyperplasia, calcification, and fibrosis—by promoting vascular smooth muscle cell phenotypic switching, fibroblast differentiation, and abnormal alterations in structural proteins. Moreover, we focus on the complex interplay between TMAO and vascular remodeling under diabetic conditions, emphasizing the enhancement of advanced glycation end products, inflammation, and oxidative stress. Based on recent findings, lowering TMAO levels or blocking its signaling pathways may offer promising strategies for intervening in vascular remodeling, providing novel insights into the prevention and treatment of diabetic vascular complications.

KEYWORDS trimethylamine-N-oxide; vascular remodeling; diabetes; cardiovascular disease; gut microbiota