

本文引文格式:许凤,王剑华. 肠道菌群代谢物 TMAO 与肿瘤免疫的相关性研究进展[J].
右江民族医学院学报,2025,47(3):513-517,521.

【医学综述】

肠道菌群代谢物 TMAO 与肿瘤免疫的相关性研究进展

许凤¹,王剑华²

1. 大理大学临床医学院,云南 大理 671000;
2. 大理大学第一附属医院,云南 大理 671000

摘要: 氧化三甲胺(trimethylamine T-oxide,TMAO)是一种肠道微生物的代谢物,由饮食中的胆碱、甜菜碱和左旋肉碱在肠道菌群及各种酶的作用下生成,不仅与心血管疾病密切相关,还参与多种肿瘤的发生发展。多项研究表明血浆 TMAO 水平与患癌风险之间存在相关性,然而,这种关系背后的机制尚未完全阐述。本研究综述从 TMAO 代谢产生、免疫调节角度讨论了 TMAO 参与肿瘤进程及影响肿瘤治疗的可能机制。

关键词: 氧化三甲胺;肠道菌群;免疫炎症;肿瘤免疫

中图分类号: R730.3;R378.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2025)03-0513-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.023

肠道菌群是人体内最大的微生态系统,在维持宿主稳态方面发挥着关键作用,近年来,肠道菌群在肿瘤诊疗中的作用被广泛研究,这些微生物驻留在肿瘤组织中,作为肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的关键组成部分影响着肿瘤的发展。与健康人群相比,肿瘤患者的肠道菌群结构改变,且肠道菌群失调与肿瘤生长有关^[1],肠道微生物及其代谢物可通过作用于 TME 中的免疫细胞来促进肿瘤免疫激活或逃逸^[2-3]。肠道菌群胆碱代谢物三甲胺(trimethylamine, TMA)经肠道上皮屏障吸收入血,在肝脏氧化为氧化三甲胺(trimethylamine T-oxide, TMAO)^[4],随着对 TMAO 在其他疾病的深入研究,其在肿瘤中的作用研究也在逐渐拓宽,研究表明在一些肿瘤患者中血浆 TMAO 水平显著升高^[5]。TMAO 水平升高可诱导核因子 κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路的激活,增强炎症因子、黏附分子和趋化因子等促炎介质的表达。TMAO 也可触发下游 NLRP3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体活化,并介导的巨噬细胞极化和细胞焦亡,释放多种炎症因子调控微环境^[6]。本研究综述了 TMAO 在人体内的来源及产生机制,以及在一些肿瘤中的研究现状,探讨了 TMAO 与肿瘤炎症、免疫之间的潜在机制,并提出了未来的研究方向。

1 TMAO 的产生与代谢

TMAO 是一种小分子胺氧化物^[7],可通过改变蛋

白质构象,作为蛋白质的变构调节剂在宿主中发挥重要的生理功能(例如,影响细胞内的蛋白质去折叠或内质网应激反应^[8])。饮食与肠道菌群组成在 TMAO 产生过程中起着重要作用,膳食前体在肠道菌群及各种酶的作用下代谢为 TMA, TMA 在肠道被吸收,经门静脉循环在肝脏经黄素单加氧酶转化为 TMAO, TMAO 被运输到组织中,或被肾脏清除^[4]。动物源性食物(如红肉、蛋黄)和其他全脂膳食产品中的胆碱、左旋肉碱及谷物、蔬菜和坚果中的甜菜碱是内源性 TMAO 的主要来源^[9]。膳食胆碱是 TMAO 积累所必需的,动物实验证实,与正常喂养的小鼠相比,添加了胆碱的高脂肪饮食通过促进大肠杆菌胆碱分解代谢以提高循环 TMAO 水平^[10]。左旋肉碱的主要来源红肉,摄入量与 TMAO 水平呈正相关,长期的红肉摄入增加了肉碱及其相关代谢物来源的 TMA 及 TMAO^[11]。甜菜碱既作为胆碱和左旋肉碱转化为 TMA 的中间体,又可作为一种单独的膳食前体转化为 TMA^[12]。膳食前体摄入后在肠道菌群及其代谢酶的作用下转化为 TMA,胆碱三甲胺裂解酶(choline TMA-lyase, CutC)、肉碱加氧酶 A/B(carnitine oxygenase, CntA/B)及甜菜碱还原酶是相应通路的关键酶^[13]。全基因组测序与生物信息学分析表明胆碱可被携带 CutC 的菌群直接代谢为 TMA,此类菌群广泛分布于厚壁菌门、放线菌门和变形菌门中^[14]。此外, CntA 和 CntB 参与体外肉碱代谢为 TMA,这可在大

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2024Y896)

第一作者: 许凤, 硕士, 研究方向: 肝癌防治, E-mail: xxff1208@163.com

通讯作者: 王剑华, 副教授, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤基础与临床研究, E-mail: 1049198345@qq.com

多数变形菌门中观察到,尤其是在大肠杆菌门和不动杆菌门中^[14]。通过干预 TMAO 产生途径中的任一环节,例如调整膳食前体的摄入,重塑肠道菌群的丰度,调节 TMA 代谢通路关键酶的活性等,可以影响肠道源性 TMA 产生,进而调控循环 TMAO 浓度。

2 TMAO 与肿瘤

近年来,在多种恶性肿瘤中观察到肠道菌群紊乱,

肠道菌群的紊乱通过多种途径导致肿瘤的易感性,其中肠道微生物及其代谢物可以参与肿瘤免疫微环境的调节,并已成为肿瘤生长的关键调节因子^[1],微生物组已成为癌症研究的焦点之一,特别是在免疫检查点抑制剂治疗的背景下。经由肠道菌群代谢而来的 TMAO 与多种恶性肿瘤密切相关,见表 1。

表 1 TMAO 与多种肿瘤的相关研究分析

癌种	作用机制	结论	研究对象
三阴性乳腺癌	激活内质网应激激酶 PERK,诱导肿瘤细胞焦亡,并增强 CD8 ⁺ T 细胞浸润。	抗肿瘤	三阴性乳腺癌患者原位乳腺癌小鼠
胰腺癌	诱导巨噬细胞向 M1 型极化,并增强巨噬细胞驱动 T 细胞增殖的能力,增强效应 T 细胞的反应。另一方面,增强免疫细胞上 PD-1 的表达,提高免疫检查点抑制剂的反应性。	抗肿瘤	原位胰腺癌小鼠
肝癌	与 TNF- α 联合激活 ILK-AKT-mTOR 信号通路,诱导肝癌细胞增殖、迁移。激活 MAPK 通路促进肝癌细胞的增殖、迁移和上皮-间质转化。	促肿瘤	肝癌细胞皮下荷瘤裸鼠
结直肠癌	诱导结直肠癌细胞增殖,VEGFA 分泌增加,促进血管生成。	促肿瘤	结直肠癌细胞皮下荷瘤裸鼠
胃癌	与幽门螺杆菌协同上调胃上皮细胞中免疫炎症基因的表达,并增强幽门螺杆菌的活性和毒力。	促肿瘤	胃上皮细胞
宫颈癌、 甲状腺癌	—(尚无机制研究,多为病例对照研究)	患癌病人循环水平高于健康人群	患癌病人

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TN-BC)是乳腺癌中最具侵袭性的分子亚型,与其他亚型相比,TNBC 患者无法从靶向治疗中获益,通常具有预后较差且复发风险高的特征,是最棘手的乳腺癌亚型,但 TNBC 中较高水平的程序性死亡配体-1(programmed cell death 1 ligand 1,PD-L1)表达和肿瘤浸润淋巴细胞为免疫检查点抑制剂提供了直接靶点^[15]。在乳腺癌的背景下,乳房微生物组呈现出多样化的微生物群落,不同亚型 TNBC 微环境中共生菌群的组成存在差异,微生物相关代谢物 TMAO 与 TNBC 免疫激活微环境之间存在正相关关系。其潜在机制是 TMAO 通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase,PERK)诱导含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Caspase-3)的激活和 gasdermin E(GSDME)介导的肿瘤细胞焦亡,从而增强 CD8⁺T 细胞介导的抗肿瘤免疫^[2]。TMAO 在此研究中表现出的抗肿瘤免疫表明 TMAO 及其前体胆碱可能是增强 TNBC 免疫治疗疗效的潜在可行的治疗靶点。胰腺癌是一种预后较差的高致死性癌症,由于其肿瘤微环境呈高度免疫抑制状态,免疫治疗迄今未能改善胰腺癌患者的临床预后^[16]。有研究者将胰腺癌长期幸存者的粪便微生物群移植到胰腺癌小鼠

中,发现其可以提高荷瘤小鼠的生存率,代谢组学筛选鉴定发现肠道代谢物 TMAO 可驱动胰腺癌的抗肿瘤免疫。一方面 TMAO 诱导巨噬细胞向 M1 型极化,并增强巨噬细胞驱动 T 细胞增殖的能力,增强效应 T 细胞的反应,抑制肿瘤的生长。另一方面,TMAO 增加了免疫细胞上的程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)的表达,与免疫检查点抑制剂联合使用时,荷瘤小鼠对免疫检查点抑制剂的反应性和存活率提高^[3]。综上所述,通过调整循环中 TMAO 的浓度可以重塑肿瘤微环境,缓解肿瘤微环境中的免疫抑制,改善肿瘤患者对免疫检查点抑制剂的反应,这可能是增强抗肿瘤免疫反应的一个潜在策略。肝脏与肠-肝轴的肠道微生物群具有密切的双向关系^[17],肝癌患者与健康对照组肠道菌群代谢物存在差异,其中 TMAO 与原发肝癌的发展呈正相关^[18],但 TMAO 是肝癌的一个危险因素,还是肝癌患者肠道微生物群组成波动的生物标志物还需进一步验证。近年来有体外研究表明^[19]TMAO 与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)联合激活整合素连接蛋白激酶(integrin-linked protein kinase, ILK)/RAC- α 丝氨酸(RAC- α serine, AKT)/苏氨酸蛋白激酶 mTOR (threonine-protein kinase mTOR, mTOR)信号通路,诱导

Hepal-6 细胞和 Huh7 细胞的增殖、迁移。在另一项研究中 TMAO 促进荷瘤裸鼠肿瘤生长,其机制为 TMAO 增强了丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号分子的磷酸化,通过激活 MAPK 通路促进肝癌细胞的增殖、迁移和上皮-间质转化^[20]。TMAO 诱导体外肝癌细胞增殖迁移,促进荷瘤裸鼠肿瘤生长,这与其在乳腺癌和胰腺癌中的抗肿瘤结论相反,需要进一步研究发现这种矛盾的原因。在结肠直肠癌中,肠道微生物生态失调被认为是结肠直肠癌的一个标志,越来越多的证据表明,TMAO 作为一种肠道微生物依赖的代谢物在结肠直肠癌的发病过程中是一个新的重要角色^[21]。肠道菌群分析显示,TMAO 在结肠直肠癌小鼠中引起肠道微生物群落结构的变化,有益菌群减少,其诱导的结肠直肠癌风险可能部分是因为疾病进展中结肠细菌的异常紊乱^[22]。相关研究表明,TMAO 在体外诱导结肠直肠癌细胞增殖,且细胞和细胞上清液中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)A 分泌增加。同时,皮下荷瘤裸鼠长期饲喂胆碱后,循环 TMAO 水平、肿瘤体积、新血管形成增加^[23],TMAO 可能通过促进结肠直肠癌细胞增殖和血管生成发挥致癌作用。胃癌患者中,幽门螺杆菌诱导胃黏膜的免疫炎症反应导致慢性炎症是胃癌的主要原因。幽门螺杆菌可与其他菌群相互作用,例如通过增加厚壁菌门的比例和降低拟杆菌门的比例,诱导了高脂肪饮食的小鼠肠道菌群的显著变化,并促进高脂肪饮食诱导的代谢紊乱^[24-25]。高脂饮食和厚壁菌门参与 TMAO 的生成,与循环 TMAO 正相关,幽门螺杆菌和 TMAO 两者之间存在某种联系,有体外实验证实二者协同作用增强了胃上皮细胞中免疫炎症基因的表达水平,其中白介素(interleukin,IL)-IL 6 和趋化因子配体 1(C-X-C motif chemokine ligand 1,CXCL1)表达水平显著增高^[26]。另一项研究中,TMAO 干预后的幽门螺杆菌活性及毒力明显增强,同时 TMAO 的摄入会增强幽门螺杆菌刺激小鼠胃黏膜中炎症因子的过表达^[27]。幽门螺杆菌和 TMAO 的协同作用在患有活动性慢性病的胃炎患者中起重要作用,并可能进一步加速消化性溃疡和胃癌的发展。除此之外,一些病例对照研究通过血浆代谢组学分析发现 TMAO 在宫颈癌^[28]、甲状腺癌^[29]患者中的水平显著高于健康对照组,或许可作为预测这些癌症的一种非侵入性生物标志物。TMAO 在肝癌和结肠直肠癌中表现出促肿瘤作用,而在 TNBC 和胰腺癌中则具有抗肿瘤免疫效应,这种差异可能与肿瘤微环境的免疫复杂性有关。TMAO 与各种免疫细胞相互作用,促进了免疫细胞的表型转变及杀伤能力。在肝癌和结肠直肠癌的相关研究中未将 TMAO 与免疫微环

境的相互作用考虑进去,仅能说明在不考虑复杂免疫微环境的情况下,TMAO 可以促进癌细胞的增殖,需要更缜密的方案探究 TMAO 在复杂肿瘤微环境中的作用机制。

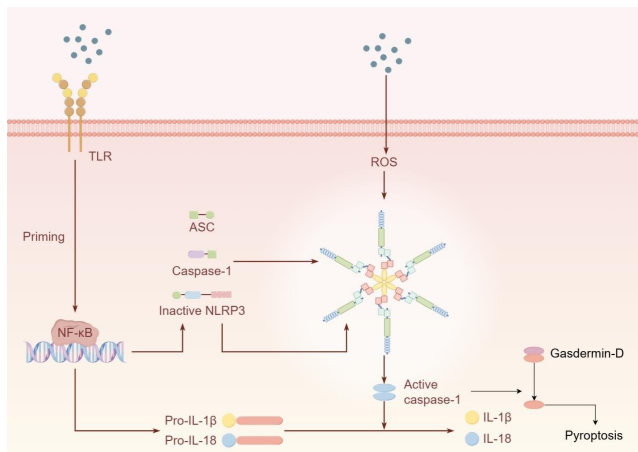
3 TMAO 与免疫调节

肿瘤微环境复杂的成分和细胞间的相互作用塑造了癌症的侵袭性,巨噬细胞是肿瘤微环境中最丰富的细胞之一,高密度的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAMs)与免疫抑制有关^[30]。根据巨噬细胞活化状态和生物学功能,巨噬细胞可分为两类:经典活化状态 M1 型和选择性活化的 M2 型,二者共存于肿瘤微环境中,M2 亚型占据主导地位^[31]。M2 型巨噬细胞可分泌 IL-10、转化生长因子- β (Transforming growth factor- β ,TGF- β)、VEGF,参与辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell,Th2)免疫应答,抑制 T 淋巴细胞功能,并通过促进上皮-间质转化、血管生成等途径促进肿瘤侵袭转移,导致肿瘤进展和不良预后。M1 巨噬细胞可分泌多种炎性细胞因子,如 IL-1、IL-6、IL-12 和 IL-23、TNF- α 、活性氧(reactive oxygen species,ROS)和 NO,可诱导 Th1 型免疫反应,激活 NK 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞,在促进抗肿瘤反应中发挥关键作用^[32]。近年的一些研究强烈支持了 TMAO 可以诱导炎症和免疫激活的观点。体外及体内实验表明,TMAO 诱导骨髓源巨噬细胞分泌 M1 特征细胞因子一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS2)、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 增加^[33],并抑制 M2 型巨噬细胞标志物精氨酸酶 1(arginase1,Arg1)、IL-10 等的 mRNA 水平^[34],显然 TMAO 调节巨噬细胞向 M1 型转化。除了促进巨噬细胞 M1 型极化,TMAO 干预也显著增加了小鼠脾内 T 淋巴细胞浸润,并促进 T 淋巴细胞分化,而在体外培养系统中,TMAO 刺激既没有增加 T 淋巴细胞增殖,也没有增加 T 淋巴细胞释放的细胞因子^[6]。TMAO 并非直接作用于 T 淋巴细胞,可能是由调节巨噬细胞极化间接诱导,T 淋巴细胞增殖、分化是连续免疫反应的结果。综上所述,TMAO 可驱动巨噬细胞向免疫刺激表型转化,增强效应 T 细胞反应,重塑免疫微环境,降低肿瘤负担,TMAO 或许能成为抗肿瘤免疫治疗的一个切入点。

4 TMAO 与炎症

肿瘤微环境中的炎症通常被认为是癌症的标志,炎症小体是炎症反应的核心,在癌症的发生发展中起着至关重要的作用,NLRP3 炎症小体因其在肿瘤中的双重作用受到了广泛关注。TMAO 可诱导 NLRP3 炎症小体激活^[35],且抑制 NLRP3 炎性小体活化的同时 TMAO 诱导的骨髓来源巨噬细胞中的 M1 极化也受到抑制^[33],这表明 NLRP3 在 TMAO 调节巨噬细胞极

化中起关键作用。具体机制可能是 TMAO 可被巨噬细胞 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)4 和 TLR 2 识别^[36-37], 随后触发 NF- κ B 通路^[38-39], NF- κ B 诱导 NLRP3 和其他前体炎症因子表达, 完成炎症小体组装的第一步。此外, 体内外实验证实, TMAO 可通过升高线粒体活性氧(ROS)水平促进 NLRP3 炎症小体组装^[40]。TMAO 参与 NLRP3 炎症小体组装, 且其调节巨噬细胞极化的作用依赖于 NLRP3 炎症小体的激活。除此之外, NLRP3 炎症小体组装后介导 Caspase-1 激活, 促进 IL-1 β 和 IL-18 活化, 被激活的 Caspase-1 对 GSDMD 进行切割, 切割后的 GSDMD 与细胞膜上的磷脂蛋白结合, 细胞质膜上形成孔洞, 细胞中的内容物(包括 IL-1 β 、IL-18)由此释放, 最终招募免疫细胞并扩大炎症反应^[41-42], 致使细胞焦亡。TMAO 也可通过诱导内质网应激酶磷酸化介导内质网应激, 活化 Caspase-3 并启动 GSDME 触发的焦亡, 并增加 CD8⁺ T 细胞浸润^[43-44]。因此, TMAO 可激活巨噬细胞上的 NLRP3 炎症小体, 一方面可调节巨噬细胞向 M1 型极化, 另一方面诱导 Caspase-1 活化并启动细胞焦亡, IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子释放, 免疫细胞浸润增加。目前 TMAO 在免疫、炎症中的作用机制研究展现出一定的免疫微环境重塑潜力, 这为肿瘤的防治提供了新的启示。



注: 本图由 Figdraw 绘制。

图 1 TMAO 相关 NLRP3 炎症小体信号通路激活及其介导的细胞焦亡

5 总结与展望

TMAO 在各种肿瘤中的研究大多处于相关性研究阶段, 具体的作用机制研究也在不断拓宽。在大多数相关性研究中, TMAO 与多种肿瘤的进展有联系; 而在一些机制研究中, TMAO 在不同肿瘤中表现出不同的作用, 例如: 在肝癌、胃癌、结直肠癌的体外研究中, TMAO 促进癌细胞的增殖、迁移, 但在乳腺癌和胰腺

癌研究中 TMAO 通过诱导巨噬细胞极化和细胞焦亡表现出抗肿瘤免疫作用, 体外培养时对癌细胞却并无直接作用。在其他疾病中的研究已证实 TMAO 介导 NLRP3 炎症小体的激活并诱导巨噬细胞极化及细胞焦亡, 或许当不考虑复杂免疫微环境的情况下, TMAO 会促进一些癌细胞的增殖、迁移, 但在免疫功能正常的机体内, TMAO 可能通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞, 重塑免疫微环境, 借此影响肿瘤进展。而 TMAO 在肿瘤免疫治疗中表现出的潜力需要在更多癌种中验证, 全面了解 TMAO 在其他肿瘤中的作用机制, 克服潜在的副作用, 靶向 TMAO 作为肠道菌群代谢物或许可以成为一个新的治疗策略。

参考文献:

- [1] XIE Y Y, LIU F. The role of the gut microbiota in tumor, immunity, and immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1410928.
- [2] WANG H, RONG X Y, ZHAO G, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4):581-594. e8.
- [3] MIRJI G, WORTH A, BHAT S A, et al. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(75): eabn0704.
- [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] BYRD D A, ZOUIOUICH S, KARWA S, et al. Associations of serum trimethylamine N-oxide and its precursors with colorectal cancer risk in the prostate, lung, colorectal, ovarian cancer screening trial cohort[J]. *Cancer*, 2024, 130(11):1982-1990.
- [6] WU K, YUAN Y, YU H H, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide aggravates GVHD by inducing M1 macrophage polarization in mice[J]. *Blood*, 2020, 136(4):501-515.
- [7] CHHIBBER-GOEL J, GAUR A, SINGHAL V, et al. The complex metabolism of trimethylamine in humans: endogenous and exogenous sources[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2016, 18:e8.
- [8] SHEPSHELOVICH J, GOLDSTEIN-MAGAL L, GLOBERSON A, et al. Protein synthesis inhibitors and the chemical chaperone TMAO reverse endoplasmic reticulum perturbation induced by overexpression of the iodide transporter pendrin[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 8):1577-1586.
- [9] ANDREU-SÁNCHEZ S, AHMAD S, KURILSHIKOV A, et al. Unraveling interindividual variation of trimethylamine N-oxide and its precursors at the population level[J]. *Imeta*, 2024, 3(3):e183.

- [10] 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.
- [11] HUANG Y, ZHANG J W, ZHANG Y Z, et al. Red meat intake, faecal microbiome, serum trimethylamine N-oxide and hepatic steatosis among Chinese adults [J]. *Liver Int*, 2024, 44(5):1142-1153.
- [12] HEFNI M E, BERGSTRÖM M, LENNQVIST T, et al. Simultaneous quantification of trimethylamine N-oxide, trimethylamine, choline, betaine, creatinine, and propionyl-, acetyl-, and L-carnitine in clinical and food samples using HILIC-LC-MS [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(21):5349-5360.
- [13] RATH S, ROX K, KLEINE BARDENHORST S, et al. Higher trimethylamine- N-oxide plasma levels with increasing age are mediated by diet and trimethylamine-forming bacteria [J]. *mSystems*, 2021, 6(5):e0094521.
- [14] RATH S, HEIDRICH B, PIEPER D H, et al. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1):54.
- [15] KUMAR H, VISHAL GUPTA N, JAIN R, et al. A review of biological targets and therapeutic approaches in the management of triple-negative breast cancer [J]. *J Adv Res*, 2023, 54:271-292.
- [16] SCHIZAS D, CHARALAMPAKIS N, KOLE C, et al. Immunotherapy for pancreatic cancer: a 2020 update [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86:102016.
- [17] BEHARY J, RAPOSO A E, AMORIM N M L, et al. Defining the temporal evolution of gut dysbiosis and inflammatory responses leading to hepatocellular carcinoma in *Mdr2*^{-/-} mouse model [J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1):113.
- [18] BANERJEE R, WEHRLE C J, WANG Z, et al. Circulating gut microbe-derived metabolites are associated with hepatocellular carcinoma [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(9):1946.
- [19] WU Y L, RONG X Y, PAN M M, et al. Integrated analysis reveals the gut microbial metabolite tmao promotes inflammatory hepatocellular carcinoma by upregulating POSTN [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:840171.
- [20] ZHOU C F, BASNET R, ZHEN C X, et al. Trimethylamine N-oxide promotes the proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cell through the MAPK pathway [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1):346.
- [21] JALANDRA R, DALAL N, YADAV A K, et al. Emerging role of trimethylamine-N-oxide (TMAO) in colorectal cancer [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(20):7651-7660.
- [22] ZHANG W R, QIN X L, ZHANG K X, et al. Microbial metabolite trimethylamine-N-oxide induces intestinal carcinogenesis through inhibiting farnesoid X receptor signaling [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2024, 47(4):1183-1199.
- [23] YANG S Y, DAI H, LU Y M, et al. Trimethylamine N-oxide promotes cell proliferation and angiogenesis in colorectal cancer [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:7043856.
- [24] HE C, YANG Z, CHENG D D, et al. *Helicobacter pylori* infection aggravates diet-induced insulin resistance in association with gut microbiota of mice [J]. *EBio Medicine*, 2016, 12:247-254.
- [25] PENG C, XU X B, HE Z C, et al. *Helicobacter pylori* infection worsens impaired glucose regulation in high-fat diet mice in association with an altered gut microbiome and metabolome [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(5):2081-2095.
- [26] WU D Y, CAO M, PENG J S, et al. The effect of trimethylamine N-oxide on *Helicobacter pylori*-induced changes of immunoinflammatory genes expression in gastric epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 43:172-178.
- [27] WU D Y, CAO M, LI N Z, et al. Effect of trimethylamine N-oxide on inflammation and the gut microbiota in *Helicobacter pylori*-infected mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81:106026.
- [28] LI X, ZHANG L Y, HUANG X, et al. High-throughput metabolomics identifies new biomarkers for cervical cancer [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1):90.
- [29] SHI L, GUO M H, SHI C X, et al. Distinguishing benign and malignant thyroid nodules using plasma trimethylamine N-oxide, carnitine, choline and betaine [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(3):142.
- [30] BUI I, BONAVIDA B. Polarization of M2 tumor-associated macrophages (TAMs) in cancer immunotherapy [J]. *Crit Rev Oncog*, 2024, 29(4):75-95.
- [31] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6995.
- [32] ASHRAFIZADEH M, AREF A R, SETHI G, et al. Natural product/diet-based regulation of macrophage polarization, Implications in treatment of inflammatory-related diseases and cancer [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 130:109647.
- [33] XIE Y N, HU X F, LI S L, et al. Pharmacological targeting macrophage phenotype via gut-kidney axis ameliorates renal fibrosis in mice [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178:106161.

- [3] 高静,李玉宏.当前超声诊断学实践教学的现存问题及对策[J].中国继续医学教育,2017,9(17):29-30.
- [4] 张顺花,孙医学,张艳,等.医学影像学专业《超声诊断学》课程体系改革的探索与实践[J].蚌埠医学院学报,2018,43(1):90-95.
- [5] 许荣,林晴,欧阳秋芳.CBL教学法结合思维导图在超声医学教学中的应用[J].继续医学教育,2024,38(11):38-41.
- [6] 何婕,马世红,郑雅芳,等.BOPPPS带教联合PBL情景带教在重症超声护理带教中的应用效果[J].医药前沿,2024,14(34):31-34.
- [7] 尤舒心,周星宇,朱之苑,等.BOPPPS结合CPBL及情景模拟在心血管内科教学中的应用[J].基础医学与临床,2024,44(12):1756-1760.
- [8] 邱燕燕,范嘉盈,夏青,等.融入BOPPPS的混合式形态学实验教学探索与实践[J].实验室研究与探索,2024,44(1):136-140.
- [9] ALLEN A J,WHITE A B,BACON D R,et al. Commentary on ultrasound instruction in undergraduate medical education: perspective from two students[J]. Adv Med Educ Pract,2023,14:1-7.
- [10] 张婷,陈庆,陈慧云,等.住院医师规范化培训中超声诊断学专业伦理学教学的问题与对策[J].中国临床医生杂志,2019,47(4):503-504.
- [11] 唐丽玮,刘菲菲,田飞,等.思维导图结合瑞影云+十远程影像在产前超声诊断实习教学中的应用[J].中国高等医学教育,2024(10):93-94.
- [12] 白长存,曹守莹,贾贤杰,等.流行病学实验教学中BOP-PPS混合式教学模式的应用[J].基础医学教育,2025,27(1):72-77.
- [13] 彭娟.研究提高超声诊断学教学水平的体会[J].中国医药指南,2023,21(4):186-189.
- [14] 闫青竹,周迪,葛艳艳,等.超声案例融合思维导图、可视化教学在实践教学中的应用[J].中国实验诊断学,2024,28(11):1381-1383.
- [15] 吴玉泉.超声影像专业住院医师规范化培训BOPPPS教学模式带教体会[J].影像研究与医学应用,2024,8(20):1-3,6.
- [16] 罗倩,张兆光,张峰,等.多元化教学联合PBL在超声科临床带教中的应用[J].中国卫生产业,2024,21(12):182-185.

收稿日期:2025-02-21;修回日期:2025-03-25

(本文编辑 钟琳)

(上接第 517 页)

- [34] SHI W H, HUANG Y J, 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.
- [35] FANG Q, ZHENG B J, LIU N, et al. Trimethylamine N-oxide exacerbates renal inflammation and fibrosis in rats with diabetic kidney disease[J]. Front Physiol, 2021, 12: 682482.
- [36] HAKHAMANESHI M S, ABDOLAHI A, VAHABZADEH Z, et al. Toll-like receptor 4: a macrophage cell surface receptor is activated by trimethylamine-N-oxide[J]. Cell J, 2021, 23(5): 516-522.
- [37] YANG G D, ZHANG X Y. Trimethylamine N-oxide promotes hyperlipidemia acute pancreatitis via inflammatory response[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2022, 100(1): 61-67.
- [38] XIA P P, WU Y P, LIAN S Q, et al. Research progress on Toll-like receptor signal transduction and its roles in antimicrobial immune responses[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(13): 5341-5355.
- [39] LIU M H, LIN X L, XIAO L L. Hydrogen sulfide attenuates TMAO-induced macrophage inflammation through increased SIRT1 sulphydration[J]. Mol Med Rep, 2023, 28(1): 129.
- [40] YI Z Y, PENG Y J, HUI B P, et al. Zuogui-Jiangtang-Yishen decoction prevents diabetic kidney disease: Intervene pyroptosis induced by trimethylamine n-oxide through the mROS-NLRP3 axis[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154775.
- [41] LI J L, LÜ H U, CHEN S H, et al. Trimethylamine oxide induces pyroptosis of vascular endothelial cells through ALDH2/ROS/NLRP3/GSDMD pathway[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2022, 47(9): 1171-1181.
- [42] LUO Y C, ZHANG Y, HAN X J, et al. *Akkermansia muciniphila* prevents cold-related atrial fibrillation in rats by modulation of TMAO induced cardiac pyroptosis[J]. EBioMedicine, 2022, 82: 104087.
- [43] SAAOUD F, LIU L, XU K M, 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.
- [44] LIEDTKE C, MAZOUNI C, HESS K R, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1275-1281.

收稿日期:2024-12-12;修回日期:2025-02-13

(本文编辑 覃洪含)