

氧化三甲胺和血清淀粉样蛋白 A 在慢性脑缺血诊断中的价值

章鑫^{1,2,3}, 张静^{2,4}, 成旭东^{1,2}, 张琦^{2,4}, 周森^{1,2}, 贾丽君^{1,2}, 王莉蓉^{2,4}, 余能伟^{1,2,4}

1. 西南医科大学临床医学院神经内科, 四川 泸州 646000;

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 四川 成都 610072;

3. 西南医科大学附属成都三六三医院神经内科, 四川 成都 610041; 4. 电子科技大学临床医学院神经内科, 四川 成都 610054

摘要: **目的** 探讨外周血中氧化三甲胺(TMAO)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平对慢性脑缺血(CCH)的诊断价值。**方法** 纳入2022年2月至6月在四川省人民医院神经内科就诊的患者,根据核磁共振动脉自旋标记(ASL)检查结果分为CCH组(55例)和对照组(42例)。采用ELISA法检测两组外周血中TMAO和SAA的表达量,采用ROC曲线分析其对CCH的诊断价值。**结果** CCH组TMAO和SAA表达量高于对照组(47.24 ± 8.84 vs 40.81 ± 8.33 , $t=3.639$, $P<0.05$; 14.04 ± 2.70 vs 12.20 ± 2.30 , $t=3.542$, $P<0.05$)。TMAO、SAA高表达,有原发性高血压病是CCH发生的独立危险因素($P<0.05$)。TMAO和SAA单独诊断CCH的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.701(95%CI:0.594~0.809)和0.675(95%CI:0.565~0.786),两者联合检测诊断的AUC最高,为0.765(95%CI:0.667~0.863)。**结论** 外周血TMAO和SAA与CCH的发生有关,可作为CCH的辅助诊断指标。

关键词: 慢性脑缺血;氧化三甲胺;血清淀粉样蛋白A;动脉自旋标记技术

中图分类号: R743.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)08-1170-05

Trimethylamine oxide and serum amyloid A in diagnosis of chronic cerebral hypoperfusion

ZHANG Xin*, ZHANG Jing, CHENG Xudong, ZHANG Qi, ZHOU Sen, JIA Lijun, WANG Lirong, YU Nengwei
*Department of Neurology, School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China
Corresponding author: YU Nengwei, E-mail: 18981838652@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of trimethylamine N-Oxide (TMAO) and serum amyloid A (SAA) levels in peripheral blood of patients with chronic cerebral hypoperfusion (CCH). **Methods** The patients attending the Department of Neurology of Sichuan Provincial People's Hospital from February 2022 to June 2022 were divided into CCH group ($n=55$) and control group ($n=42$) based on the results of magnetic resonance arterial spin labeling (ASL). The levels of TMAO and SAA were detected by ELISA and their diagnostic value for CCH were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of TMAO (47.24 ± 8.84 vs 40.81 ± 8.33 , $t=3.639$, $P<0.05$) and SAA (14.04 ± 2.70 vs 12.20 ± 2.30 , $t=3.542$, $P<0.05$) in CCH group were significantly higher than those in control group. High levels of TMAO and SAA and history of primary hypertension were independent risk factors for the occurrence of CCH ($P<0.05$). The areas under ROC curve (AUC) of TMAO and SAA for diagnosing CCH were 0.701 (95%CI: 0.594-0.809) respectively and 0.675 (95%CI: 0.565-0.786). The combined detection of TMAO and SAA achieved the highest AUC of 0.765 (95%CI: 0.667-0.863). **Conclusion** Both TMAO and SAA are related to the occurrence of CCH and can be used as auxiliary diagnostic indicators for CCH.

Keywords: Chronic cerebral hypoperfusion; Trimethylamine N-Oxide; Serum amyloid A; Arterial spin labeling technique

Fund program: Science and Technology Department of Sichuan Province (2021YFS0074); Chengdu Science and

Technology Bureau Major Technology Application Demonstration Project (2019-YF09-00142-SN)

慢性脑缺血(CCH),又称慢性脑供血不足、慢性脑低灌注等,由多种病因导致,同时又作为其他相关疾病的一种病因,在脑血管相关疾病的发生发展中发挥重要作用,可导致脑白质脱髓鞘、缺血性卒中、血管性认知功能障碍、阿尔茨海默病等多种神经系统疾病^[1-4]。CCH发病机制复杂,目前研究发现CCH主要病理学改变为神经元凋亡、免疫炎症反应、氧化应激反应、能量代谢障碍、血管内皮功能障碍、脂质代谢紊乱和血脑屏障完整性破坏等^[5-6]。既往研究发现氧化三甲胺(trimethylamine N-Oxide, TMAO)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)等可通过多种机制影响卒中的发生与发展^[7-10],而其在CCH患者中的表达尚不清楚。本研究通过比较CCH患者与对照组外周血中TMAO和SAA表达水平,以期寻找具有特征性的血液学标志物协助诊断CCH。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2022年2月至6月四川省人民医院神经内科就诊的患者为研究对象,根据核磁共振动脉自旋标记(ASL)检查结果分为CCH组及对照组。CCH组纳入标准:年龄40~80岁;具有CCH的高危因素、临床症状;ASL检查提示脑血流量降低。排除标准:近期大面积脑梗(超过大脑中动脉供应区1/3);结缔组织病、血管炎;急性心肌梗死;近期房颤或心瓣膜疾病;严重肝肾功能损伤;严重感染;女性患者怀孕或备孕;近3个月内有服用他汀类、阿司匹林、氯吡格雷药物史;有其他严重并发症;不愿意入组患者。对照组纳入标准:年龄40~80岁;头颅核磁(MRI/MRA/PWI/ASL)未见异常。本研究通过四川省医学科学院·四川省人民医院伦理委员会审核批准[伦审(研)2022-55],所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 记录患者的性别、年龄、既往史(吸烟史、饮酒史、高血压和糖尿病史)、血脂指标、尿酸、同型半胱氨酸(Hcy)及颈动脉彩超检查结果。

1.2.2 采用ASL检查脑血流 使用3.0 T MAGNETOM Vida磁共振扫描仪对CCH患者进行MRI检查。扫描时取仰卧位,嘱患者尽可能减少头部运动。常规行颅脑磁共振扫描,T1W图像的采集参数设置为TR 250.00 ms,TE 2.50 ms;T2W图像的采集参数设置为TR 5 744.40 ms,TE 95.00 ms;T2W FLAIR图像的采集参数设置为TR 10 500.00 ms,TE 94.00 ms;3D-

ASL的采集参数为TR 4 300.00 ms,TE 17.90 ms,FOV 300 mm×300 mm,层厚4.0 mm,推注持续时间800 ms,反转时间1 800 ms,反转角180°,扫描时间5 min 14 s。PWI的采集参数:TR 6 000.00 ms,TE 17.90 ms,FOV 300 mm×300 mm,层厚4.0 mm,推注持续时间800 ms,反转时间4 000 ms,反转角180°,扫描时间3 min 42 s。将磁共振灌注扫描得到的原始图像导入MR station(成都众影医疗科技)后处理软件,使用MRIcroN(医学影像分析工具)产生灌注彩图,灌注彩图中红色代表高灌注,蓝色或黑色代表低灌注。见图1。由两名影像科副主任医师及1名神经内科副主任医师采用盲法观察ASL图像,确定有无脑血流低灌注区,同时测量低灌注区域脑血流量值。

1.2.3 酶联免疫吸附法(ELISA)检测TMAO、SAA表达情况 取患者空腹静脉血8 mL,2 000 g离心10 min后分离血浆/血清,-80℃冻存。采用ELISA法检测TMAO、SAA浓度,检测试剂盒购自上海茁彩生物有限公司。采用美谷分子仪器有限公司生产的酶标仪(型号SpectraMAX Plus384)在450 nm波长下测定吸光度(OD值),计算样品浓度。实验过程严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件分析数据。采用Shapiro-Wilk法行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;分类资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素logistic回归分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线及ROC曲线下面积(AUC)分析外周血TMAO、SAA单独与联合检测对CCH的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 最终有97例患者纳入研究,ASL可见低灌注共55例纳入CCH组,无低灌注共42例纳入对照组。其中CCH组25例(45.45%)表现为头昏,20例(36.36%)存在头昏、头痛、手抖、肢体麻木、颅鸣、睡眠障碍及记忆力下降的两种或两种以上症状,7例(12.73%)表现为头痛,3例(5.45%)表现为头胀;38例(69.09%)患者合并颈动脉斑块;34例(61.82%)患者存在颅内多发低灌注区域,21例(38.18%)患者存在单发低灌注区域。脑血流低灌注

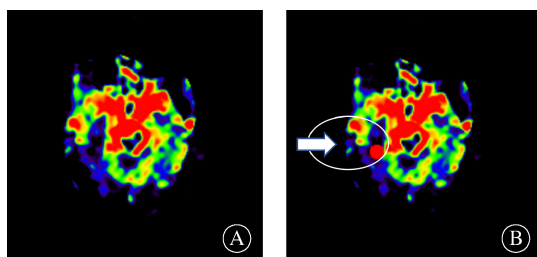
部位:顶叶 25 例(45.45%),额叶 24 例(43.64%),枕叶 22 例(40.00%),颞叶 14 例(25.45%),小脑半球 9 例(16.36%),大脑半球 4 例(7.27%),岛叶 1 例(1.82%)。其中,低灌注部位脑血流量为 1.88~51.11 (24.72±10.72)mL/(100 g·min),男性患者低灌注部位脑血流量为(23.09±10.40)mL/(100 g·min),女性患者低灌注部位脑血流量为(25.89±10.95)mL/(100 g·min)。

2.2 两组资料比较 CCH 组女性患者及合并高血压比例、空腹血糖、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于对照组($P<0.05$);两组年龄、合并糖尿病、吸烟史、饮酒史、尿酸、三酰甘油(TG)、TG/HDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、non-HDL-C/HDL-C、载脂蛋白(Apo)-A1/B、Hcy 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 两组 TMAO、SAA 表达量比较 CCH 组 TMAO 表达量(47.24±8.84 vs 40.81±8.33, $t = 3.639$, $P < 0.01$)、SAA 表达量(14.04±2.70 vs 12.20±2.30, $t = 3.542$, $P < 0.01$)高于对照组,差异有统计学意义。

2.4 TMAO、SAA 表达与 CCH 的回归分析 将是否发生 CCH 作为因变量(1=发生,0=未发生),将 $P < 0.05$ 的因子作为自变量纳入多因素 logistic 回归, TMAO、SAA 高表达以及原发性高血压病是 CCH 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.5 外周血 TMAO、SAA 单独与联合预测 CCH 的价值 TMAO 单独诊断 CCH 的 AUC 为 0.701,95%CI 为 0.594~0.809,最佳截断值为 41.91 pg/mL,敏感度为 78.0%,特异度为 59.5%;SAA 单独诊断 CCH 的 AUC 为 0.675,95%CI 为 0.565~0.786,最佳截断值为 11.476 μg/mL,敏感度为 88.0%,特异度为 47.6%;TMAO 联合 SAA 诊断 CCH 的 AUC 为 0.765,95%CI 为 0.667~0.863。见图 2。



注:红色代表高灌注,蓝色或黑色代表低灌注;B 为根据 A 的图像,低灌注区被勾勒为感兴趣的区域,箭头指向感兴趣的区域。

图 1 脑血流灌注彩图
Fig. 1 Colour map of cerebral perfusion

表 1 两组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between two groups

项目	CCH 组(n=55)	对照组(n=42)	t/Z/X ² 值	P 值
年龄(岁) ^a	63.1±7.7	61.7±9.2	0.815	0.417
男性 ^b	23(41.8)	27(64.3)	4.813	0.028
吸烟史 ^b	14(25.5)	6(14.3)	1.815	0.178
饮酒史 ^b	15(27.3)	7(16.7)	1.528	0.216
高血压史 ^b	23(41.8)	7(16.7)	7.052	0.008
糖尿病史 ^b	10(18.2)	6(14.3)	0.262	0.608
血糖(mmol/L) ^c	5.24(4.98, 5.74)	4.95(4.51, 5.88)	2.119	0.034
尿酸(μmol/L) ^a	311.96±71.12	312.65±75.74	0.046	0.963
TG(mmol/L) ^c	1.67(1.13, 2.36)	1.57(1.05, 2.27)	0.531	0.597
TC(mmol/L) ^a	5.09±0.94	4.41±1.07	3.243	0.001
LDL-C(mmol/L) ^a	3.18±0.84	2.60±0.92	3.233	0.002
HDL-C(mmol/L) ^a	1.46±0.30	1.35±0.33	1.713	0.009
non-HDL-C(mmol/L) ^a	3.63±0.89	3.06±1.01	2.948	0.004
non-HDL-C/HDL-C ^a	2.60±0.83	2.38±0.92	1.234	0.220
TG/HDL-C ^c	1.07(0.72, 1.66)	1.28(0.68, 1.96)	0.186	0.853
TC/HDL-C ^a	3.60±0.83	3.40±0.94	1.110	0.270
LDL-C/HDL-C ^a	2.25±0.65	1.99±0.75	1.826	0.071
Apo-A1/B ^c	1.6(1.3, 1.9)	1.8(1.3, 2.1)	1.244	0.213
Hcy(μmol/L) ^c	12.4(10.6, 14.3)	11.4(9.85, 14.35)	0.846	0.398

注:^a以 $\bar{x} \pm s$ 表示;^b以例(%)表示;^c以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

表 2 CCH 发生的多因素 logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis of CCH

项目	B	SE	Wald	P 值	OR(95%CI)
血糖	0.224	0.272	0.678	0.410	1.251(0.734~2.133)
TC	0.800	1.023	0.612	0.434	2.227(0.300~16.543)
LDL-C	0.840	0.989	0.721	0.396	2.315(0.333~16.072)
non-HDL-C	-0.648	0.930	0.486	0.485	0.523(0.085~3.234)
SAA	0.283	0.117	5.873	0.015	1.327(1.056~1.669)
TMAO	0.079	0.035	5.182	0.023	1.082(1.011~1.158)
合并高血压	1.259	0.638	3.898	0.048	3.522(1.009~12.295)
女性	0.582	0.541	1.158	0.282	1.789(0.620~5.161)

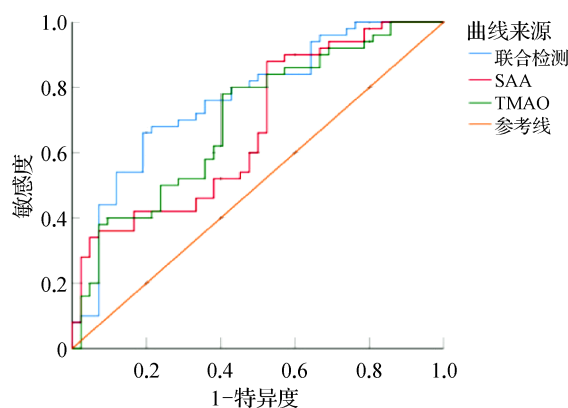


图 2 TMAO 和 SAA 预测 CCH 的 ROC 曲线

Fig. 2 The ROC curve of TMAO and SAA for CCH patients

3 讨论

CCH 属于可逆性疾病,在疾病早期给予干预可预防疾病进一步发展。本研究发现,CCH 患者低灌注部位多见于额叶、顶叶及枕叶,且大部分为颅内多

发脑组织低灌注,与既往研究结果相似^[11-12]。CCH起病隐匿,易受忽视,多表现为头晕、头痛、记忆力下降、注意力减退及睡眠障碍等,最终可发展为急性缺血性卒中、阿尔茨海默病、血管性痴呆等,但目前多认为它是一种功能可逆的疾病,早重视、早诊断、早治疗,对预防脑卒中、血管性认知功能障碍等疾病有事半功倍的效果,因此亟须寻找准确且有效的检测指标以早期明确 CCH 诊断。

CCH 的发病机制尚未完全阐明,目前研究普遍认为动脉粥样硬化可引起脑供血动脉严重狭窄,导致慢性脑低灌注^[13]。Li 等^[14]发现老年动脉粥样硬化小鼠的组织氧分压、毛细血管红细胞流量和毛细血管直径均低于年轻小鼠,证实动脉粥样硬化对脑氧合和微血管功能具有有害影响。此外,血管内皮功能异常也可导致 CCH,已有研究显示,内皮型一氧化氮合酶(eNOS)/神经元型一氧化氮合酶(nNOS)受抑制会导致 NO 的合成受损,进而诱导大脑低灌注^[15]。其他相关的危险因素包括衰老、糖尿病、高血压、缺氧/阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、肥胖、维生素 B₁₂/叶酸缺乏症等也可通过多种病理机制导致大脑低灌注。本研究也发现高血压是发生 CCH 的独立危险因素,可能是因为高血压在慢性脑低灌注发生过程中破坏血脑屏障的完整性^[16]。鉴于 TMAO 及 SAA 与动脉粥样硬化及免疫炎症反有关,本研究观察外周血 TMAO 和 SAA 表达与 CCH 的相关性。

目前研究发现肠道菌群可通过干扰短链脂肪酸的代谢参与 CCH 发生^[17]。TMAO 是一种衍生于肠道菌群的副产物,可通过激活核因子- κ B(NF- κ B)^[18]抑制 SIRT₃-SOD₂-线粒体 ROS 信号通路^[19]或激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)^[20],促进血管炎症反应,诱导内皮细胞和平滑肌细胞的炎症信号传导和基因表达,进而引起内皮功能障碍和血管重构;还能通过促进高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的表达和分泌,抑制内皮细胞迁移、修复,介导动脉粥样硬化的早期过程^[21]。而血清 SAA 是一类由多基因编码的多形态蛋白家族,可与 Toll 样受体(TLR₂、TLR₄)^[22-23]、RAGE^[24]、B 类清道夫受体(SR-BI、SR-BII、CD36)^[25]、ATP 受体 P₂X^[26]等多个受体相互作用,激活 p38MAPK/NF- κ B 通路,触发包括中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞和上皮细胞等多种细胞类型的促炎细胞因子/趋化因子的产生^[27-28]。同时,SAA 还能诱导基质降解酶的活性,上调基质金属蛋白酶 9(MMP9)表达^[29],从而导致血脑屏障的破坏;还可以通过替换 HDL-C 上的 ApoA-1,形成 SAA/HDL-C 复

合体,导致 HDL-C 的结构改变和逆转运胆固醇的功能受损,促使动脉粥样硬化斑块的形成及进展,SAA 升高与动脉粥样硬化风险增加相关^[30]。综上所述,TMAO 和 SAA 都能通过激活 NF- κ B 通路促进炎症因子释放,同时激活 NLRP3 炎性小体,诱导内皮细胞功能障碍,使血脑屏障通透性增加,或促进动脉粥样硬化的产生,而长期血管结构性病变或循环障碍导致脑血供减少,从而失代偿而引发的一系列脑功能障碍综合征。

本研究显示,CCH 组 TMAO 及 SAA 水平较对照组均显著升高,说明 CCH 发展过程出现血管内皮功能障碍、脂质代谢紊乱及动脉粥样硬化,从而导致 TMAO、SAA 水平的改变,提示 TMAO、SAA 对 CCH 的诊断具有一定价值。ROC 曲线也显示 TMAO、SAA 单独检测诊断 CCH 时敏感度较高,但特异度较低,而两者联合检测可大幅度提高诊断 CCH 的敏感度和特异度。因此对于合并高(低)血压、糖尿病、高血脂、肥胖、大量吸烟饮酒、高血脂、睡眠呼吸暂停综合征、心脏疾病等发生 CCH 高危人群可以通过检测 SAA 和 TMAO 来进行初步筛选协助诊断。

综上所述,CCH 患者脑低灌注部位多见于额叶、顶叶及枕叶,且大部分 CCH 患者为颅内多发脑组织缺血。外周血 TMAO、SAA 与 CCH 的发生独立相关;TMAO 和 SAA 对 CCH 具有一定的诊断价值,可以寻找 CCH 的高危人群进行初步筛查,且两项指标联合检测对 CCH 的诊断效能更高。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 李建章,张杰文,刘恒方.慢性脑缺血临床诊治专家共识[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(6):661-667.
Li JZ, Zhang JW, Liu HF. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2022, 25(6): 661-667.
- [2] Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: an undefined, relevant entity [J]. J Clin Neurosci, 2020, 73: 8-12.
- [3] Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. J Neurosci Res, 2017, 95(4): 943-972.
- [4] Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(19): 2451-2468.
- [5] Du SQ, Wang XR, Xiao LY, et al. Molecular mechanisms of vascu-

- lar dementia; what can be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion? [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3670-3682.
- [6] Zhao Y, Gong CX. From chronic cerebral hypoperfusion to alzheimer-like brain pathology and neurodegeneration[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(1): 101-110.
- [7] Witkowski M, Witkowski M, Friebe J, et al. Vascular endothelial tissue factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(10): 2367-2384.
- [8] 徐天佑,江洪.氧化三甲胺与心血管疾病关系研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(2):203-205.
- Xu TY, Jiang H. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases[J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2022, 36(2): 203-205.
- [9] 霍雪静,秦晓明,张杰文.氧化三甲胺与神经系统疾病相关性研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(12):1294-1296.
- Huo XJ, Qin XM, Zhang JW. Relationship between trimethylamine-N-oxide and nervous system diseases[J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2021, 35(12): 1294-1296.
- [10] Liang T, Wang SC, Zhang DT, et al. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2, serum amyloid A, and fibrinogen as diagnostic biomarkers for patients with acute cerebral infarction [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3): e23084.
- [11] 李盈洁,王卢,杨旭,等.慢性脑缺血及急性缺血性脑卒中患者循环内皮祖细胞及其诱导因子的表达变化[J].实用医院临床杂志,2022,19(3):69-74.
- Li YJ, Wang L, Yang X, et al. Expression changes of circulating endothelial progenitor cells and their inducible factors in patients with chronic cerebral hypoperfusion and acute ischemic stroke [J]. *Pract J Clin Med*, 2022, 19(3): 69-74.
- [12] 赵弘轶,刘志新,魏微,等.脑小血管病严重程度与头晕症状关系的临床研究 [J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(12):1433-1435.
- Zhao HY, Liu ZX, Wei W, et al. Relationship between severity of cerebral small vessel disease and dizziness [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2017, 9(12): 1433-1435.
- [13] Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 984-998.
- [14] Li BQ, Lu XC, Moeini M, et al. Atherosclerosis is associated with a decrease in cerebral microvascular blood flow and tissue oxygenation [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0221547.
- [15] Toda N, Okamura T. Cigarette smoking impairs nitric oxide-mediated cerebral blood flow increase; implications for Alzheimer's disease [J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(4): 223-232.
- [16] Choi JY, Cui Y, Kim BG. Interaction between hypertension and cerebral hypoperfusion in the development of cognitive dysfunction and white matter pathology in rats [J]. *Neuroscience*, 2015, 303: 115-125.
- [17] Xiao WP, Su JB, Gao XJ, et al. The microbiota-gut-brain axis participates in chronic cerebral hypoperfusion by disrupting the metabolism of short-chain fatty acids [J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 62.
- [18] Zhang XL, Li YN, Yang PZ, 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.
- [19] Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e002238.
- [20] Seldin MM, Meng YH, Qi HX, 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.
- [21] Singh GB, Zhang Y, Boini KM, et al. High mobility group box 1 mediates TMAO-induced endothelial dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3570.
- [22] Schuchardt M, Prüfer N, Tu YX, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein activates toll-like receptors via serum amyloid A in vascular smooth muscle cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3421.
- [23] Zhu S, Wang YJ, Chen WQ, et al. High-density lipoprotein (HDL) counter-regulates serum amyloid A (SAA)-induced sPLA2-IIe and sPLA2-V expression in macrophages [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0167468.
- [24] Li W, Zhu S, Li JH, et al. Serum amyloid A stimulates PKR expression and HMGB1 release possibly through TLR4/RAGE receptors [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 515-525.
- [25] Baranova IN, Souza ACP, Bocharov AV, et al. Human SR-B II mediates SAA uptake and contributes to SAA pro-inflammatory signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175824.
- [26] Abouelasar Salama S, Gouwy M, Van Damme J, et al. The turning away of serum amyloid A biological activities and receptor usage [J]. *Immunology*, 2021, 163(2): 115-127.
- [27] Yu J, Zhu H, Taheri S, et al. Serum amyloid A-mediated inflammasome activation of microglial cells in cerebral ischemia [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(47): 9465-9476.
- [28] De Buck M, Gouwy M, Wang JM, et al. The cytokine-serum amyloid A-chemokine network [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 30: 55-69.
- [29] Seidl SE, Pessolano LG Jr, Bishop CA, et al. Toll-like receptor 2 activation and serum amyloid A regulate smooth muscle cell extracellular matrix [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0171711.
- [30] Mayer FJ, Binder CJ, Krychtiuk KA, et al. The prognostic value of serum amyloid A for long-term mortality among patients with subclinical carotid atherosclerosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(6): e13095.

收稿日期: 2022-11-29 修回日期: 2023-01-08 编辑: 李方