

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.009
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230504.1709.022.html(2023-05-05)

2 型糖尿病肾脏病变与肠道菌群代谢产物氧化三甲胺的相关性研究^{*}

张静寅¹, 刘佳妮², 陆 芸¹, 沈丽娟³, 孟拥军^{1△}

(1. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院药剂科, 上海 201899; 2. 上海健康医学院药学院, 上海 201318;
3. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院 GCP 办公室, 上海 201899)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)肾脏病变与肠道菌群代谢产物氧化三甲胺(TMAO)水平的关系。**方法** 选取 2021 年 7—11 月在上海健康医学院附属嘉定区中心医院确诊的 T2DM 患者 108 例(T2DM 组)及健康志愿者 72 例(对照组),收集一般资料、既往史及实验室检查指标,其中血清 TMAO 水平检测采用 ELISA。采用 Spearman 相关系数分析 T2DM 患者各指标相关性。记录 T2DM 患者并发症发生情况,采用 logistic 回归模型分析 T2DM 并发症的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),评估 TMAO 对 T2DM 肾脏病变的预测价值。**结果** T2DM 组空腹血糖(Glu)、血清糖化血红蛋白(HbA1c)、TMAO、脂多糖(LPS)水平及有吸烟史、高血压病史者百分比均明显高于对照组($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,T2DM 患者血清 TMAO 水平与其他实验室检测指标及人体测量指标无明显相关性($P>0.05$)。logistic 回归分析显示,血清 TMAO 水平升高是 T2DM 患者并发肾脏病变的危险因素。并发肾脏病变的 T2DM 患者血清 TMAO 水平明显高于无并发症 T2DM 患者($P<0.05$)。血清 TMAO 预测 T2DM 肾脏病变的 AUC 为 0.800[95%CI(0.687~0.915), $P<0.05$],当血清 TMAO 水平为 129.49 ng/mL 时,其灵敏度为 66.7%,特异度为 90.0%。**结论** TMAO 可作为 T2DM 并发肾脏病变的生物标志物,且具有较高的检验效能。

[关键词] 糖尿病,2 型;糖尿病肾病;氧化三甲胺;生物标记;ROC 曲线

[中图法分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1484-05

Correlation between intestinal microbiota metabolite trimethylamine oxide and nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus^{*}

ZHANG Jingyin¹, LIU Jiani², LU Yun¹, SHEN Lijuan³, MENG Yongjun^{1△}

(1. Department of Pharmacy, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201899, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China; 3. GCP Office, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201899, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between intestinal microbiota metabolite trimethylamine oxide (TMAO) and diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 108 T2DM patients diagnosed in Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences from July to November, 2021 (the T2DM group) and 72 healthy volunteers (the control group) were selected, and the general data, past history and laboratory examination indexes were collected, among which the serum TMAO level was detected by ELISA. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation of various indexes in T2DM patients. The complications of the T2DM patients were recorded, and the influencing factors of complications of T2DM were analyzed by logistic regression model. The receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the predictive value of TMAO for DN in T2DM. **Results** The levels of fasting blood glucose (Glu), serum glycosylated hemoglobin (HbA1c), TMAO, lipopolysaccharide (LPS) and the percentage of subjects with smoking history and hypertension history in the T2DM group were signifi-

^{*} 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(YXZDZK-01);上海市嘉定区卫生健康委员会中医药科研项目基金项目(2020-KY-ZYY-07);上海健康医学院附属嘉定区中心医院中青年骨干培养项目(ZQN202005)。 作者简介:张静寅(1986—),主管药师,学士,主要从事临床药学研究。

[△] 通信作者, E-mail: myjun5520@163.com。

cantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the serum TMAO level of T2DM patients had no significant correlation with other laboratory examination indexes and anthropometric indexes ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated serum TMAO level was a risk factor for T2DM patients complicated with DN. The serum TMAO level of T2DM patients complicated with DN was significantly higher than that of T2DM patients without complications ($P < 0.05$). The AUC of serum TMAO in predicting DN was 0.800 [95%CI (0.687—0.915), $P < 0.05$]. When the serum TMAO level was 129.49 ng/mL, its sensitivity and specificity was 66.7% and 90.0%, respectively. **Conclusion** TMAO can be used as a biomarker of T2DM complicated with DN, and it has high test efficiency.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathies; trimethylamine oxide; biomarker; ROC curve

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种慢性代谢性疾病, 患者因胰岛素分泌减少或胰岛素抵抗引起血糖水平上升, 其特征之一为低水平的炎症反应^[1]。截至 2019 年, 在全球范围内 20~79 岁年龄段人群中约有 4.63 亿糖尿病患者, 其中 T2DM 患者约占 90%^[2], 使得这一疾病成为全球公共卫生问题之一。遗传、不良的生活方式和饮食习惯是诱发 T2DM 的 3 个高风险原因^[3]。近年来, 大量研究结果显示, 肠道菌群及其代谢产物是 T2DM 发生、发展过程中的又一重要因素^[4-5]。肠道菌群主要是指在人体肠道内寄居的微生物群落, 它们可以将日常饮食中的膳食纤维、糖、脂肪等物质分解、代谢成新的产物^[6]。这些代谢产物与 T2DM 存在着密切的关系。肠道菌群通过发酵膳食纤维生成代谢产物短链脂肪酸, 这一产物可以促进胰高血糖素样肽-1 的分泌, 参与血糖的调节^[7]。肠道菌群还能将胆固醇代谢为胆汁酸, 调控全身葡萄糖稳态及刺激胰岛素释放^[8]。除此以外, 代谢产物氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 也与血糖水平密切关系。

TMAO 主要来自富含磷脂酰胆碱和左旋肉碱的食物, 如家禽、蛋类、大豆等。通常这些食物中的胆碱成分会在小肠被转运吸收, 但是当摄入的胆碱浓度达到小肠转运阈值, 过量的胆碱就会被微生物酶分解为三甲胺, 随后三甲胺被运至肝脏组织, 经黄素单氧化酶 3 氧化, 形成 TMAO^[9-10]。TMAO 会激活炎症通路, 促进炎症因子的释放, 产生全身性的低水平炎症。AL-OBAIDE 等^[11]对 20 例 T2DM 患者和 20 例健康对照的三甲胺产生菌丰度、TMAO 水平进行检测分析, 发现 T2DM 患者的 TMAO 产生菌和 TMAO 水平均高于健康对照。LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁中的一种成分, 在细菌裂解后释放, 是内毒素的主要成分, 也是引起炎症反应的关键性因子。XU 等^[12]研究表明, 高浓度 LPS 会导致胰岛 β 细胞凋亡和功能损害, 导致血糖水平上升。岑晓霞^[13]研究发现, 高脂饮食会破坏肠道菌群微生态平衡, 革兰氏阴性菌占比增大, 导致 LPS 水平上升, 影响肠道黏膜, 大量入血的 LPS 引起胰岛素抵抗, 血糖水平随之上升。

上述多项研究表明了 T2DM 与包括 TMAO 及 LPS 在内的肠道菌群代谢产物间的关联。最近研究

提示, 肠道菌群代谢产物异常与糖尿病肾脏病变的发生、发展相关^[14]。同时 FANG 等^[15]在 T2DM 大鼠模型中发现, TMAO 会加重大鼠的肾脏炎症和纤维化。而人体中 TMAO 与 T2DM 患者肾脏病变的关联性目前尚不明确。基于此, 本研究拟进一步探讨 TMAO 对 T2DM 肾脏病变的预测价值, 为糖尿病及其并发症的防治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在 2021 年 7—11 月招募上海健康医学院附属嘉定区中心医院确诊的 T2DM 患者 108 例作为 T2DM 组, 所有患者均符合 2018 年美国临床内分泌医师协会/美国内分泌学会发布的 T2DM 综合管理方案共识声明的诊断标准^[16]。排除标准: (1) 既往患有其他影响糖代谢的严重内分泌疾病、严重消化系统疾病、营养代谢类疾病、风湿类疾病者; (2) 伴有稳定药物剂量不能控制的甲状腺功能异常、恶性肿瘤或恶性肿瘤病史者。同时招募 72 例健康志愿者作为对照组。本项目由上海健康医学院附属嘉定区中心医院伦理委员会批准 (伦理批件编号: 2020K10)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

记录所有 T2DM 患者及健康志愿者一般资料 (包括性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI) 等)、既往史 [糖尿病病程、高血压史、吸烟史等]、实验室检查指标 [包括空腹血糖 (fasting blood glucose, Glu)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肌酐、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)、TMAO、LPS 等]。记录 T2DM 患者并发症发生情况, 包括糖尿病性酮症、酮症酸中毒、糖尿病肾脏病变、周围神经病变、自主神经病变、周围血管病变、视网膜病变、动脉粥样硬化及糖尿病足。

1.2.2 血清 TMAO 及 LPS 水平检测

抽取 T2DM 患者与健康志愿者空腹静脉血, 分离血清—80℃保存备用。(1) TMAO 检测: 取出 2~8℃保存的 TMAO ELISA 检测试剂盒并置于室温平衡 20 min, 取出所需要的板条, 设置标准品孔和样品孔, 按照操作步骤依次加入样品、标准品和样品稀释

液等。酶标仪 450 nm 波长下读取吸光度(A_{450})值,绘制标准曲线得到方程,计算样品 A_{450} 值所对应 TMAO 水平。(2)LPS 检测:根据操作步骤准备试剂、样品和标准品,在酶标包被板中加入准备好的样品、标准品,37 ℃ 反应 30 min,洗版 5 次,加入酶标试剂后 37 ℃ 反应 30 min,洗板 5 次,加入显色液避光显色 10 min,加入终止液终止反应。利用酶标仪测定 LPS 水平,方法同 TMAO 检测,绘制标准曲线。

1.3 统计学处理

使用 R 语言进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 值检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用 GGally 包“ggcorr”函数计算 Spearman 相关系数并作图。logistic 回归分析使用 stats 包“glm”函数并选择

“binomial”,回归模型如下: $Pheno_{i,t} = \alpha + \beta_1 TMAO_{i,t-1} + \beta_2 LPS_{i,t-1}$,其中 Pheno 为并发症等因变量,TMAO 和 LPS 为控制变量。如果并发症在 t 例患者上发生变化,则 $Pheno_{i,t}=1$,否则为 0。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),评估指标检验效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料及实验室指标比较

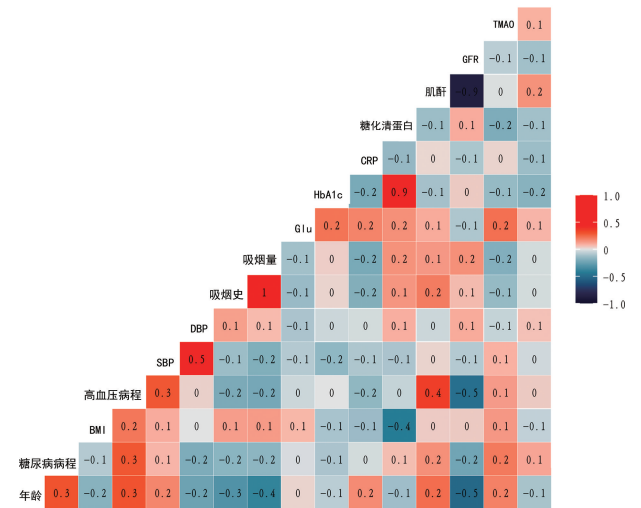
T2DM 组 Glu、血清 HbA1c、TMAO、LPS 水平及有吸烟史、高血压史者百分比均明显高于对照组($P<0.05$),其余指标两组间无明显差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 各指标间相关性分析

T2DM 患者血清 TMAO 水平与其他指标无明显相关性($P>0.05$),各指标间相关性分析结果见图 1。

表 1 两组患者一般资料及实验室指标比较

项目	T2DM 组($n=108$)	对照组($n=72$)	χ^2/Z	P
男性百分比[$n(\%)$]	59(54.6)	40(55.5)	<0.001	1.000
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.87 $\pm$ 13.32	62.88 $\pm$ 13.93	1.918	0.057
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.2 $\pm$ 4.3	23.2 $\pm$ 5.8	0.609	0.549
吸烟史[$n(\%)$]	37(34.3)	5(6.9)	16.523	<0.001
高血压史[$n(\%)$]	40(37.0)	7(9.7)	15.320	<0.001
糖尿病病程($\bar{x} \pm s$, 年)	8.1 $\pm$ 7.8			
Glu[$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	8.7(7.4, 9.7)	4.8(4.5, 5.3)	-13.580	<0.001
HbA1c[$M(Q_1, Q_3)$, %]	9.8(7.4, 12.1)	5.6(5.3, 6.0)	-9.331	<0.001
肌酐[$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]	74.5(59.9, 93.9)	70.2(60.3, 79.2)	-1.665	0.104
GFR[$M(Q_1, Q_3)$, mL/min]	83.2(70.7, 97.1)	89.7(81.0, 97.8)	1.221	0.193
TMAO[$M(Q_1, Q_3)$, ng/mL]	116.5(90.7, 135.2)	84.8(72.9, 99.7)	-2.537	0.015
LPS[$M(Q_1, Q_3)$, ng/L]	41.3(23.2, 45.4)	26.8(19.3, 30.8)	-2.324	0.030



T2DM 患者糖尿病性酮症、酮症酸中毒、糖尿病肾脏病变、周围神经病变、自主神经病变、周围血管病变、视网膜病变、动脉粥样硬化及糖尿病足发生率分别为 2.78%(3/108)、1.85%(2/108)、10.19%(11/108)、13.89%(15/108)、8.33%(9/108)、7.41%(8/108)、6.48%(7/108)、11.11%(12/108)、2.78%(3/108)。以 TMAO、LPS 为自变量,上述并发症为因变量,logistic 回归分析显示,血清 TMAO 水平升高是 T2DM 患者并发糖尿病肾脏病变的危险因素;血清 LPS 水平升高是 T2DM 患者并发周围血管病变的保护因素。见表 2。

2.4 血清 TMAO 对 T2DM 肾脏病变的预测价值

无并发症 T2DM 患者共 38 例,并发肾脏病变的 T2DM 患者共 11 例,并发肾脏病变的 T2DM 患者血清 TMAO 水平高于无并发症 T2DM 患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。ROC 曲线分析结果显示,TMAO 预测 T2DM 肾脏病变的 AUC 为 0.800

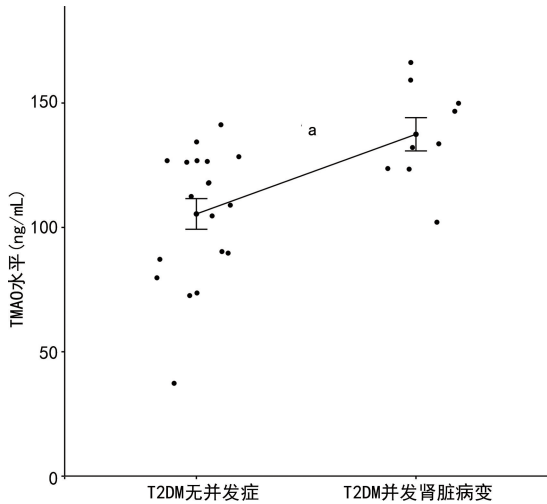
图 1 各指标间 Spearman 相关性分析

2.3 T2DM 患者临床资料 logistic 回归分析

[95%CI(0.687~0.915), $P<0.05$],血清 TMAO 水平为 129.49 ng/mL 时,灵敏度为 66.7%,特异度为 90.0%,见图 3。

并发症	TMAO		LPS	
	B	Z	B	Z
糖尿病性酮症	-0.037	-1.67	-0.020	-0.68
酮症酸中毒	<0.001	<0.01	-0.072	-0.82
糖尿病肾脏病变	0.092 ^a	0.19	-0.120	1.26
周围神经病变	-0.010	-1.19	-0.009	-0.60
自主神经病变	-0.026	-2.12	-0.012	-0.76
周围血管病变	<0.001	0.01	-0.110 ^a	-2.19
视网膜病变	-0.004	-0.43	-0.027	-0.74
动脉粥样硬化	0.001	0.26	0.014	1.16
糖尿病足	0.002	0.19	-0.012	-0.27

^a: $P<0.05$ 。



^a: $P<0.05$ 。

图2 无并发症与并发肾脏病变的 T2DM 患者血清 TMAO 水平比较

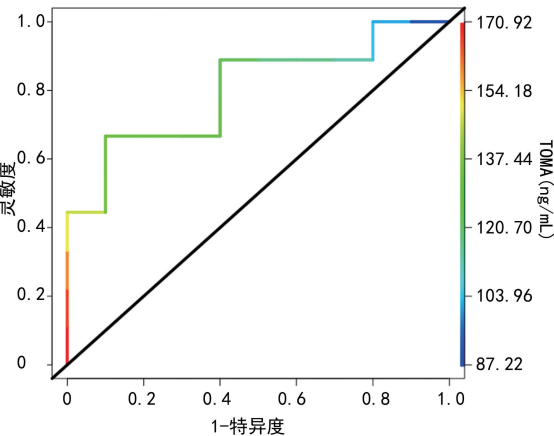


图3 ROC 曲线评估 TMAO 对 T2DM 肾脏病变的预测价值

3 讨论

流行病学研究显示,近年来 T2DM 发病率逐年升

高,严重威胁着人类健康。除了生活方式、饮食习惯及遗传因素等,肠道菌群紊乱及其代谢产物也影响着 T2DM 的发生。TMAO 是食物、肠道菌群和组织代谢的产物,与 T2DM、慢性肾病、心脏病发作等有关^[17-18]。ZHUANG 等^[19] 纳入 12 项临床研究进行 meta 分析,结果显示:高 TMAO 水平与糖尿病发生风险增加相关,糖尿病患者血浆 TMAO 水平高于健康人群,且血浆 TMAO 每增加 5 $\mu\text{mol/L}$,患糖尿病的概率增加 54%。本研究结果显示,T2DM 患者血清 TMAO 水平明显高于健康人群($P<0.05$)。此外,ZHUANG 等^[19] 分析确认了 TMAO 来源相关的部分菌群,包括氢化厌氧球菌、孢子原菌脱硫弧菌、塔拉爱德华菌、费古森大肠杆菌及彭氏杆菌等。

目前已有临床研究证实,TMAO 与 T2DM 患者血管病变^[20-21] 和视网膜病变^[22] 相关。本研究显示,并发肾脏病变的 T2DM 患者血清 TMAO 水平明显高于无并发症 T2DM 患者,血清 TMAO 水平升高是并发肾脏病变的危险因素。LI 等^[23] 研究表明高 TMAO 水平可促进肿瘤坏死因子- α 表达,而糖尿病肾脏病变发生与炎症因子高表达相关^[24]。FANG 等^[15] 利用 T2DM 大鼠模型验证 TMAO 加速糖尿病肾脏病变发展的假说,结果表明 TMAO 会加重大鼠的肾脏炎症和纤维化。此外,抑制慢性肾病小鼠由菌群产生的 TMAO 分泌,可以有效减少肾脏纤维化^[25]。可见,TMAO 水平不仅影响炎症因子表达,还会影响糖尿病肾脏病变发生。但 TMAO 影响糖尿病肾脏病变的机制目前尚不清楚。有研究表明,肠道菌群失衡时 TMAO 水平升高,降低了 GFR,造成肾脏功能受损,而菌群失调造成的其他代谢物增加进一步加重了肾功能紊乱^[26]。同时,在慢性肾病患者中发现,摄入 TMAO 后,肾脏纤维化及肾功能异常加重,肾脏组织 Smad3 磷酸化水平增加,TMAO 可能通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)/Smad3 信号通路促进肾间质纤维化过程^[27]。

综上所述,T2DM 患者血清 TMAO 水平升高,且血清 TMAO 水平与患者并发肾脏病变相关,可作为预测 T2DM 患者肾脏病变的生物标志物,具有较高的检验效能。但由于本研究样本量较小,结果可能受到受试者文化和个人因素影响而产生偏倚,在后续研究中将考虑采用纵向研究并进一步扩大样本量。

参考文献

[1] 贺云,杨丽霞,邱连利.从肠道微生态角度探讨 2 型糖尿病的发病机制以及治疗措施[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(15):229-234.

[2] 吕若琦.最新版“全球糖尿病地图”里的中国景象[J].江苏卫生保健,2020,22(2):56.

[3] 崔龙,彭映红,胡治勇,等.2 型糖尿病药物治疗心血管安全性及获益的研究进展[J].重庆医学,

- 2022,51(2):341-347.
- [4] MANTOVANI A,DALBENI A,PESERICO D,et al. Plasma bile acid profile in patients with and without type 2 diabetes[J]. *Metabolites*,2021,11(7):453.
- [5] GURUNG M,LI Z,YOU H,et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. *EBioMedicine*,2020,51:102590.
- [6] 梁源,于瑞丽,尹悦,等. 肠道菌群及其代谢产物在糖脂代谢中的作用[J]. *生理科学进展*,2019,50(5):321-325.
- [7] 李琳琳,杨浩,王烨. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与 2 型糖尿病的关系[J]. *新疆医科大学学报*,2017,40(12):1517-1521.
- [8] 宋波,文国琴,王蔺. 胆汁酸代谢与肠道微生物[J]. *微生物学杂志*,2021,41(3):107-112.
- [9] 于飞,王伟. 肠道微生物代谢产物氧化三甲胺的研究进展[J]. *中国老年学杂志*,2019,39(10):2552-2557.
- [10] SCHUGAR R C,WILLARD B,WANG Z,et al. Postprandial gut microbiota-driven choline metabolism links dietary cues to adipose tissue dysfunction[J]. *Adipocyte*,2018,7(1):49-56.
- [11] AL-OBAIDE M A I,SINGH R,DATTA P,et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD[J]. *J Clin Med*,2017,6(9):86.
- [12] XU Y N,WANG Z,ZHANG S K,et al. Low-grade elevation of palmitate and lipopolysaccharide synergistically induced β -cell damage via inhibition of neutral ceramidase[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2022,539:111473.
- [13] 岑晓霞. RYGB 手术通过减少 LPS 及胰腺肥大细胞治疗 T2DM 的机制研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学,2020.
- [14] 章磊,姚迪,陆卫平. 肠道菌群代谢物与糖尿病肾病[J]. *医学综述*,2021,27(21):4292-4299.
- [15] FANG Q,ZHENG B,LIU N,et al. Trimethylamine N-oxide exacerbates renal inflammation and fibrosis in rats with diabetic kidney disease[J]. *Front Physiol*,2021,12:682482.
- [16] GARBER A J,ABRAHAMSON M J,BARZIL AY J I,et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm:2018 executive summary[J]. *Endocr Pract*,2018,24(1):91-120.
- [17] 李晓红,王鹏飞,吴广,等. 肠道菌群与急性心肌梗死的相关性研究[J]. *中国心血管杂志*,2021,26(4):385-389.
- [18] 王汉,王敦方,宋红新,等. 肠道菌群失调在糖尿病肾病发病机制中的作用研究进展[J]. *海南医学院学报*,2022,28(8):626-634.
- [19] ZHUANG R,GE X,HAN L,et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Obes Rev*,2019,20(6):883-894.
- [20] 景乐乐,王中群,胡惠林. 肠道菌群代谢物 TMAO 对糖尿病冠状动脉钙化的预测价值[J]. *中南医学科学杂志*,2022,50(1):17-20.
- [21] 陈静非,刘飞. 2 型糖尿病患者血浆氧化三甲胺水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*,2021,29(2):122-126.
- [22] 武银铃,朱丽晔,章雯,等. 2 型糖尿病患者视网膜病变与血浆氧化三甲胺水平的相关性分析[J]. *实用临床医药杂志*,2021,25(10):80-85.
- [23] 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*,2017,8:350.
- [24] 杨渝伟,陈小红,俸家富,等. 肾损伤、脂质异常与清蛋白尿糖尿病肾病及非清蛋白尿糖尿病肾病发生的关系[J]. *国际检验医学杂志*,2020,41(16):1944-1949.
- [25] ZHANG W,MIKEDA A,ZUCKERMAN J,et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):518.
- [26] ADACHI K,SUGIYAMA T,YAMAGUCHI Y,et al. Gut microbiota disorders cause type 2 diabetes mellitus and homeostatic disturbances in gut-related metabolism in Japanese subjects[J]. *J Clin Biochem Nutr*,2019,64(3):231-238.
- [27] EL-DEEB O S,ATEF M M,HAFEZ Y M. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, Transforming growth factor β /SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: a new mechanistic perspective[J]. *J Cell Biochem*. 2019,120(9):14476-14485.