

• 继续教育 •

氧化三甲胺与心血管病研究进展*

郑佳¹ 徐昕¹ 郑黎强²

[提要] 近些年来,在控制传统危险因素的基础上中国居民心脑血管疾病的患病率与病死率仍处于上升阶段,因此探究新的心脑血管疾病影响因素尤其分子生物学标志物已成为研究热点。有研究表明肠道菌群代谢物氧化三甲胺的血浆水平升高具有促进心脑血管疾病发生与发展的作用。在高血压、冠心病、心衰、脑卒中患者中血浆氧化三甲胺水平明显升高,且对心脑血管疾病患者发生不良事件有预测价值。其主要致病机制为:促进动脉粥样硬化的发生发展,促进血栓形成。目前对于氧化三甲胺的研究主要局限于动物和特殊人群(患心脑血管疾病患者)中,未来应扩大研究对象在多中心、一般人群中研究验证。

[关键词] 氧化三甲胺; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 血栓

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.11.023

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Advances in research on trimethylamine oxide with cardiovascular disease

ZHENG Jia¹ XU Xin¹ ZHENG Liqiang²

(¹Department of Clinical Epidemiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, 110004, China; ²Department of Clinical Epidemiology, Library, Shengjing Hospital of China Medical University)

Corresponding author: ZHENG Liqiang, E-mail: zhenglq@sj-hospital.org

Summary In recent years, based on the control of traditional risk factors, the prevalence and mortality of cardiovascular diseases in Chinese residents are still in the rising stage, so the study of new cardiovascular disease factors, especially molecular biology markers has become a hot topic. Studies have shown that intestinal microbial metabolite oxidation of trimethylamine plasma levels have increased the development of the cardiovascular disease. In patients with hypertension, coronary heart disease, heart failure, stroke, plasma levels of trimethylamine were significantly increased, and cardiovascular disease in patients with adverse events have predictive value. The main pathogenesis is to promote the occurrence and development of atherosclerosis and promote thrombosis. At present, the study of trimethylamine is mainly confined to animals and special populations (patients suffering from cardiovascular and cerebrovascular diseases). The future should be expanded in the multi-center, the general population in the study and verification.

Key words trimethylamine oxide; cardiovascular disease; atherosclerosis; thrombus

根据2016年发布的《心血管疾病报告2015》,心血管疾病已占据中国居民死亡首位,所占比例已经超过居民疾病死亡构成的40%,但心脑血管病的患病率和病死率处于上升阶段,给社会造成长期沉重的经济负担,其已成为中国重大的公共卫生问题^[1]。传统的心脑血管病危险因素包括:吸烟、饮酒、高血压、血脂异常、肥胖、糖尿病、高脂饮食等^[1]。在控制这些传统危险因素的同时,心脑血管疾病的患病率和病死率仍在逐年上升。因此若能发现新的危险因素尤其是分子生物学标志物,将对心脑血管疾病的预防及发病机制的进一步探索起

到非常重要的作用。作为人体第2套基因组的肠道菌群,已经引起科研人员的广泛关注^[2]。Zhu等^[3]研究发现:富含卵磷脂、胆碱等营养素的物质被人类肠道菌群代谢后,产生氧化三甲胺(trimethylamine, TMAO),其具有增强血小板活性、增加血小板聚集、诱发血栓形成,促进动脉粥样硬化的发生、发展等作用,成为影响心脑血管疾病进展的又一重要危险因素。因此,本研究就TMAO的发展过程、心脑血管疾病研究进展、TMAO致病机制进行阐述。

1 TMAO

TANG等^[4]研究发现:TMAO是一种无用含氮低分子量代谢化合物,可由蛋白质降解而来,可经肾脏滤过或血液透析得到清除。Yancey等^[5]研究发现:在哺乳动物中,TMAO以渗透物的形式参与维持细胞内外水电子平衡。TMAO在人类血浆

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(No:20170541048); 国家自然科学基金项目(No:81302495)

¹ 中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室(沈阳, 110004)

² 中国医科大学附属盛京医院图书馆,临床流行病学教研室
通信作者:郑黎强, E-mail: zhenglq@sj-hospital.org

中浓度为 $3 \sim 40 \mu\text{mol/L}$ ^[6]。另有王珊等^[7]通过对颈动脉彩超检查确诊为无动脉硬化斑块的体检人群(181人)的血清检测发现,健康人群中 TMAO 中值为 $2.66 (1.96 \sim 4.91) \mu\text{mol/L}$,呈偏态分布。随着对肠道微生物研究的逐渐深入,发现其代谢途径为:肠道微生物可以通过本身特有的三甲胺裂解酶(哺乳动物不具有此酶)将含有胆碱或三甲胺食物的 C-N 键裂解,生成代谢废物三甲胺^[8]。三甲胺通过门脉系统进入肝脏,在肝脏被黄素单加氧化酶(主要为 FMO3)氧化生成 TMAO,然后释放到血液中^[9]。Tang 等^[10]研究发现:长期使用环丙沙星等广谱抗生素抑制肠道菌群抗性菌株生长、降低肠道微生物活性,从而降低血浆中 TMAO 水平。

2 TMAO 与心脑血管疾病

Wang 等^[11]通过代谢组学研究首次发现血浆中 TMAO 水平与人患心血管疾病风险存在关联。Zhu 等^[3]通过心血管代谢组学研究发现:TMAO 血浆浓度升高与心血管疾病的发展有关,TMAO 血浆浓度升高具有预测未来不良心血管疾病结局的价值。Tang 等^[12]通过流行病学研究发现:相比于 TMAO 水平位于下四分位数的患者,位于上四分位数患者发生不良心脑血管事件的风险增加 2.5 倍,调整传统心脑血管影响因素后此风险值仍保持稳健,表明心血管疾病可能与血浆中 TMAO 水平有关。因此,现就 TMAO 与高血压、冠心病、心力衰竭及脑卒中的研究进展进行阐述。

2.1 TMAO 与高血压

传统研究因素主要为交感神经系统活性亢进、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活、肾性水钠潴留、胰岛素抵抗等。这些传统因素的解释均是从外周血管阻力相对或绝对增高的角度来解释高血压的血管动力学特征,这些角度可以很好地解释血压的短期升高机制,但对于血压的长期升高机制的解释不够充分^[13]。高水平的胆固醇及脂蛋白血浆水平会长期影响人体血压水平,Koeth 等^[14]研究发现:TMAO 具有干扰胆固醇从肝外器官、组织逆向转运进入肝脏的作用,进而影响胆固醇及脂蛋白在人体血浆中水平;并有 Bennett 等^[15]研究发现:TMAO 可以改变胆汁酸池构成及其大小的作用最终影响胆固醇及脂蛋白在血浆中的水平,进而长期影响血压水平。有研究表明血管紧张素 II(Ang II)可通过 RAS 系统和促进 NAD(P)H 氧化酶生成活性氧促使高血压发展^[16-17]。Ufnal 等^[18]通过动物实验发现:联合输注 TMAO 和 Ang II 后大鼠血压升高,其产生的血压升高效应稳定且可持续到实验结束(实验周期为 2 周)。此研究表明:TMAO 具有延长慢性低剂量 Ang II 输注的升压效应,其机制可能为渗透物 TMAO 可以加速蛋白质的折叠加工及配体结合,进而影响某些受体与类似

Ang II 的肽类激素结构结合从而起到升压的作用^[18]。

2.2 TMAO 与冠心病

有研究表明于慢性肾脏疾病患者中,血浆中 TMAO 水平升高是冠状动脉粥样硬化的独立危险因素,可独立于其他传统心血管危险因素预测患者的长期死亡率^[19]。Senthong V 等通过评价 353 名于 2012 年至 2014 年间经冠状动脉造影技术确诊为稳定性冠心病患者的 SYNTAX 评分与 TMAO 之间关系发现:调整传统心血管影响因素(体质指数、药物处理、病变特点、肾功能、高灵敏 C 反应蛋白等)后,血浆中 TMAO 水平与 SYNTAX 评分仍具有独立的相关性,证明空腹血浆 TMAO 水平升高是冠状动脉疾病的危险因素,是冠心病患者中预测动脉粥样硬化负担的独立预测指标^[20]。Senthong 等^[21]通过随访 2235 名具有连续稳定冠状动脉疾病患者的 5 年全死因发病风险和其空腹血浆 TMAO 水平发现:高水平 TMAO 组的死亡风险是低水平 TMAO 组的 4 倍,表明稳定性冠状动脉患者中,血浆 TMAO 水平的提高预示着患者有更高的死亡风险。另有相关横断面研究发现:227 例患者经心血管手术后血浆中 TMAO 水平与冠状动脉梗塞之间存在明显关联,相比于低水平 TMAO 组,高水平 TMAO 组患者发生冠状动脉梗塞者更多,且差异具有统计学意义^[22]。

2.3 TMAO 与心力衰竭

有研究表明:相比于无心衰疾病患者,慢性心衰患者血浆 TMAO、胆碱、甜菜碱三者水平较高,且差异具有统计学意义;此外,血浆 TMAO 水平在缺血性心衰患者中最高^[23]。另一研究表明:于 720 名参与人员中,相比于非心衰人群,心衰患者的平均血浆 TMAO 水平显著高于非心衰人群;本研究还发现 TMAO 与心脑利钠肽(BNP,心衰患者预后的重要标志物)有关;本研究采用四分位数法将血浆 TMAO 水平分为四个梯度,血浆 TMAO 水平位于上四分位数患者的预后死亡风险为位于下四分位数患者的 3.4 倍,经调整传统危险因素和 BNP 后,血浆中 TMAO 水平对心衰患者的 5 年死亡风险具有稳健的预测价值($HR=2.2, P<0.001$),加入表皮生长因子调整后的模型中血浆 TMAO 的预测价值仍稳健($HR=1.75, P<0.001$)^[24]。另有动物实验发现:相比于普通饮食组,饮食中添加 1.2% 胆碱或是 0.12% TMAO 组小鼠的肺水肿、心室增大、左心室射血分数等情况更差,且差异具有统计学意义。除此之外,相比于普通饮食组,实验组小鼠的心肌纤维化更加严重,证明血浆 TMAO 水平会增加心衰疾病负荷^[25]。

2.4 TMAO 与脑卒中

近年来,国内外发表了一些关于 TMAO 与包

括脑卒中在内的心血管疾病关系的流行病学研究报道。Jia Yin 等^[26]通过病例对照研究方法分析大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中和短暂性脑缺血患者与 TMAO 水平之间的关系,采用液相色谱-串联质谱法测定 TMAO 水平,研究发现:大动脉粥样硬化性脑卒中和短暂性脑缺血患者的 TMAO 水平高于对照组和无症状组且差异无显著性,二者的肠道菌群种类之间却存在明显差异。有研究表明,相比于位于下四分位数 TMAO 水平组,上四分位数组的急性冠脉综合征人群的 MACE(心肌梗死、卒中、血运重建的需要、死亡)等不良心血管疾病发病率显著增高且差异具有统计学意义。并且相对于 cTnT 浓度指标,TMAO 浓度指标灵敏性更高,可作为心血管疾病发病率的预测标志物^[27]。Yin J 等^[28]通过以医院病例为基础的病例对照研究发现:病例组(包括缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作,322 例)血浆 TMAO 水平较对照组(体检中心健康对照,141 例)不但没有升高反而有所降低,且差异具有统计学意义。但目前研究大部分是以不良心血管疾病作为研究终点,脑卒中作为单独研究终点较少,仍需深入研究。

3 TMAO 致病机制

TMAO 主要通过影响动脉粥样硬化的病理进展影响心脑血管疾病的发生与进展。主要调节通路为:①Koeth 等^[14]发现 TMAO 通过干扰胆固醇从肝外器官及组织逆向转运入肝脏而影响胆固醇及脂质蛋白在人体血浆内的水平;②TMAO 通过增加动脉粥样硬化前清除物受体分化抗原 36 (CD36)和清道夫受体 A (SRA)的表达^[29],导致胆固醇在细胞内的堆积;③来源于血液中单核细胞和血管中膜平滑肌细胞病理变化的泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块内出现的特征细胞。其形成机制为:在动脉粥样硬化早期,单核细胞通过内皮间隙,在内膜下分化为巨噬细胞,后者通过 A 型清道夫受体吞噬大量氧化修饰的 LDL,导致细胞内脂质堆积,形成泡沫细胞。而 TMAO 就是通过上调巨噬细胞表面清道夫受体的数量,促进动脉粥样硬化病理特征细胞泡沫细胞形成^[30];④TMAO 能下调 Cyp7a1 (Cyp7a1 作为胆汁酸合成的主要酶,其表达上调有助于扩大胆汁酸池,促进胆固醇的转运,进而减少动脉粥样硬化斑块的形成)的表达,改变胆汁酸池的大小及构成,造成胆固醇在细胞内堆积,从而促使泡沫细胞形成导致动脉粥样硬化^[15]。⑤血小板激活、聚集和随后在闭塞的动脉血管内形成血栓对于动脉粥样硬化相关疾病的发生与发展都是非常重要的一步^[31]。⑥TMAO 可上调细胞粘附分子如:血管细胞粘附分子 (VCAM-1)、细胞间粘附分子 (ICAM-1)、E-选择素 (E-selectin),从而促进动脉斑块的形成^[32]。

4 展望

除了心血管疾病传统的影响因素,TMAO 已成为当前心血管疾病研究领域的一个新的研究方向。高浓度的血浆 TMAO 水平不仅可作为心脑血管疾病的预警信号,更可直接增加心脑血管疾病发展风险。结合基因组学、蛋白质组学和代谢组学数据有望更全面的了解肠道微生物、TMAO 与宿主心血管疾病之间的关系。但现有的数据通常是静态的(即在一个单一的时间点);且在动物模型中得到验证的生物标志物(如三甲胺/TMAO)仍需要在人群中开展进一步的前瞻性验证;目前国内外研究大部分仍停留在动物实验或所验证人群主要为心脑血管疾病患者人群,一般人群较少,仍需进一步探索研究。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2015[M]. 北京:中国大百科全书出版社,2016: 11—12.
- [2] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. [J]. *Nature*, 2011, 473:317—325.
- [3] ZHU W, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. [J]. *Cell*, 2016, 165:111—124.
- [4] TANG W H. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116:448—455.
- [5] YANCEY P H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. [J]. *J Exp Biol*, 2005, 208:2819—2830.
- [6] UFNAL M, JAZWIEC R, DADLEZ M, et al. Trimethylamine-N-Oxide: A Carnitine-Derived Metabolite That Prolongs the Hypertensive Effect of Angiotensin II in Rats. [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30:1700—1705.
- [7] 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关联性[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(4):455—456.
- [8] WANG Z, ELIZABETH K, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472:57—63.
- [9] KAYSEN G A, JOHANSEN K L, CHERTOW G M, et al. Associations of Trimethylamine N -Oxide With Nutritional and Inflammatory Biomarkers and Cardiovascular Outcomes in Patients New to Dialysis [J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25:351—356.
- [10] TANG W H. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:1575—1584.

- [11] WANG Z, ELIZABETH K, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472:57—63.
- [12] TANG W H, WANG Z, LEVISON B S. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:1575—1584.
- [13] 金华, 金钊, 张蕾蕾. 肠道菌群可能为高血压发病的环境因素[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(1):121—124.
- [14] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19:576—585.
- [15] BENNETT B J, TQ D A V, WANG Z, et al. Trimethylamine-N-Oxide, a Metabolite Associated with Atherosclerosis, Exhibits Complex Genetic and Dietary Regulation[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 17:49—60.
- [16] FERRARIO C M. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2006, 7:3—14.
- [17] TOUYZ R M, CHEN X, TABET F, et al. Expression of a functionally active gp91phox-containing neutrophil-type NAD(P)H oxidase in smooth muscle cells from human resistance arteries: regulation by angiotensin II. [J]. *Circ Res*, 2002, 90:1205—1213.
- [18] UFNAL M, JAZWIEC R, DADLEZ M, et al. Trimethylamine-N-Oxide; a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30:1700—1705.
- [19] STUBBS J R, HOUSE J A, OCQUE A J, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27:305—313.
- [20] SENTHONG V, LI X S, HUDEC T, et al. Plasma Trimethylamine N-Oxide, a gut microbe-generated phosphatidylcholine metabolite, is associated with atherosclerotic burden[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67:2620—2628.
- [21] SENTHONG V, WANG Z, LI X S, et al. Intestinal Microbiota - generated metabolite trimethylamine - N - Oxide and 5 - year mortality risk in stable coronary artery disease; the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE - like patient cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5:e002816.
- [22] MAFUNE A, IWAMOTO T, TSUTSUMI Y, et al. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20:731—739.
- [23] TRØSEID M, UELAND T, HOV J R, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. [J]. *J Intern Med*, 2014, 277:717—726.
- [24] TANG W H W, WANG Z, FAN Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-Oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 61:1908—1914.
- [25] ORGAN C L, OTSUKA H, BHUSHAN S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, Trimethylamine N-Oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9:e002314.
- [26] JIA Y, LIAO S, YAN H, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine - N - Oxide level in patients with large - artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4:e002699.
- [27] LI X S, OBEID S, KLINGENBERG R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38:814—824.
- [28] JIA Y, LIAO S, YAN H, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine - N - Oxide level in patients with large - artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4:e002699.
- [29] FEBBRAIO M, PODREZ E A, SMITH J D, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105:1049—1056.
- [30] WANG Z, ELIZABETH K, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472:57—63.
- [31] TANTRY U S, BONELLO L, ARADI D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62:2261—2273.
- [32] MA G, 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: 111—115.