

# 氧化三甲胺与急性冠脉综合征的研究进展

成彪 高凌云

**【摘要】** 血浆氧化三甲胺(TMAO)水平对心血管疾病不良事件有预测作用,该文主要介绍 TMAO 与急性冠脉综合征的研究进展。

**【关键词】** 氧化三甲胺;急性冠脉综合征;动脉粥样硬化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.04.007

肠道微生物代谢产物氧化三甲胺(TMAO)的化学结构与甲基供体胆碱、甜菜碱和 S-腺苷甲硫氨酸等相似,TMAO 主要来源于食物中的磷脂酰胆碱、左旋肉碱、胆碱等这些含有三甲胺结构的食物,经过肠道的消化吸收后,在肠道微生物产生的胆碱三甲胺裂解酶的作用下可代谢为偏苯三酸酐(TMA),TMA 通过血液循环进入肝脏,通过肝脏分泌的黄素单氧酶迅速氧化为 TMAO,最后主要通过尿液排出体外<sup>[1-3]</sup>。研究发现,肝脏将 TMA 转化为 TMAO 的黄素单氧酶(FMO)主要有 3 种,其中以 FMO3 活性最强,男性体内 FMO3 表达水平较女性显著降低<sup>[4]</sup>。

血浆 TMAO 水平与胆碱类食物摄入量、肠道微生物活性和肝脏黄素氧化酶活性相关,其中肠道菌群及摄入食物的影响起主要作用<sup>[5]</sup>。人体内肠道菌群的种类可以影响 TMAO 的生成,含有普氏菌属多的菌群生成的 TMAO 量高<sup>[6]</sup>;素食者血浆 TMAO 水平比以杂食或肉食为主者低,TMAO 水平与基因的关系不大<sup>[5]</sup>。

TMAO 具有维持细胞内渗透压,促进核酸、蛋白质稳定的作用,近年发现 TMAO 与心力衰竭、肾功能不全、肿瘤、肥胖、糖尿病等相关<sup>[7-8]</sup>。

## 1 TMAO 与急性冠脉综合征的关系

Heianza 等<sup>[9]</sup>对 19 256 例研究对象的 TMAO 与心血管事件发生风险进行系统回顾和 meta 分析,发现高 TMAO 组主要不良心血管事件发生风险是低 TMAO 组的 1.62 倍,其中包括急性冠脉综合征。在调整传统心血管危险因素后,风险值仍保持稳定,并且血浆 TMAO 水平与主要不良心血管

事件的发生存在剂量依赖。血浆 TMAO 前体升高组不良心血管事件的发生风险是低 TMAO 前体组的 1.3~1.4 倍。Li 等<sup>[10]</sup>在以胸痛患者为基础的队列研究中发现,血浆高 TMAO 水平组患者在 1 个月、6 个月、7 年内发生主要不良心血管事件风险分别是低水平组的 6.3、5.65、1.81 倍,推测血浆 TMAO 水平升高预示着更高的死亡风险。Liu 等<sup>[11]</sup>发现,血浆 TMAO 水平与血管壁粥样斑块纤维帽厚度呈负相关,高 TMAO 组的纤维帽厚度更薄,更容易发生破裂,急性冠脉综合征发生率也增加。与传统的危险因素相比,血浆 TMAO 水平不仅可作为近期、远期心血管事件的预警信号,还可作为心肌梗死、脑卒中、死亡风险的预警信号<sup>[9-11]</sup>。

## 2 TMAO 与冠状动脉(冠脉)粥样硬化的关系

血浆 TMAO 水平可用于独立预测冠脉硬化的程度,TMAO 结合传统危险因素可以显著提高冠脉粥样硬化的预测准确性<sup>[12]</sup>;高 TMAO 水平还可用于预测弥漫性冠脉病变,对亚临床心肌坏死的预测准确性甚至高于高敏肌钙蛋白 T<sub>hs-cTnT</sub><sup>[13]</sup>。然而,Meyer 等<sup>[13]</sup>在以年轻成年人为对象的研究中发现,TMAO 水平并不与冠脉钙化的发生、进展,颈动脉内膜厚度等指标相关,随着年龄的增加,TMAO 水平升高,TMAO 与冠脉粥样硬化的关系也更加密切。这说明 TMAO 可能影响的是冠脉粥样硬化进展的后期而不是早期阶段。TMAO 可能在动脉壁脂斑、脂纹形成的基础上,促进动脉粥样斑块的形成。也有研究表明血浆 TMAO 水平与动脉粥样硬化斑块的大小呈负相关,TMAO 在动脉粥样硬化中可能起保护作用<sup>[14]</sup>。因此 TMAO 及其前体物质在冠脉粥样硬化中的作用仍需进一步研究。低水平 TMAO 在年轻人冠脉硬化中的作用也需要进一步研究。

作者单位:400016 重庆医科大学研究生院(成彪);400016 重庆医科大学附属第一医院心血管内科(高凌云)

通信作者:高凌云,Email:806841801@qq.com

### 3 TMAO 促进动脉粥样硬化发生的可能机制

#### 3.1 影响胆固醇和胆汁酸的代谢

肝和小肠内胆汁酸和胆固醇转运蛋白减少,从而抑制胆固醇和胆汁酸的转运,造成其在细胞内堆积<sup>[1]</sup>;TMAO 能降低胆汁酸合成的主要酶 Cyp7a1 的表达,影响人体内胆固醇清除的主要途径<sup>[15]</sup>。

#### 3.2 促进泡沫细胞的形成

TMAO 可上调巨噬细胞表面清道夫受体的数量<sup>[11]</sup>;TMAO 可通过氧化应激和炎症反应造成血管内皮细胞损伤,还通过增加血管细胞黏附因子表达,促进单核细胞黏附能力增加<sup>[16-17]</sup>,在胆固醇大量堆积的基础上,导致泡沫细胞的增加。

#### 3.3 激活炎症反应途径

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,TMAO 通过树突状细胞及 T 细胞的转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号途径引起肠道炎症反应,进而影响整个系统免疫反应,包括引起血管壁炎症反应<sup>[18]</sup>。有研究报道 TMAO 可以诱导炎症反应和内皮损伤,促进动脉粥样硬化<sup>[19]</sup>。

#### 3.4 TMAO 对血小板的高反应性及促进血栓形成

血小板与 TMAO 直接接触后,促进细胞内钙离子的释放,激动血小板受体使血小板活化。另外,TMAO 增强血小板与胶原、凝血酶等激动剂的结合,增加了血小板黏附、聚集、释放的能力,促进血栓形成<sup>[20]</sup>。

### 4 TMAO 在心血管疾病中的应用及展望

TMAO 已成为降低心脑血管疾病发生风险的新靶点,通过减少饮食中磷脂酰胆碱、左旋肉碱的摄入,增加蔬菜、粗粮摄入,可降低血浆中 TMAO 水平<sup>[3]</sup>。给予胆碱类似物治疗后,可以抑制胆碱三甲胺裂解酶的活性,抑制 TMAO 的生成,进而抑制斑块的形成<sup>[21]</sup>。口服广谱抗生素抑制肠道微生物的活性,中草药如白藜芦醇或益生元、益生菌调节肠道菌群的构成,可降低血浆 TMAO 水平,降低心脑血管疾病的发生风险<sup>[22-23]</sup>。此外,口服抗 CD3 抗体或维生素 D3 可调节肠道免疫,诱导肠道产生免疫耐受,减轻肠道炎症反应,从而减少动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[24-25]</sup>。还有研究表明小剂量阿司匹林可以降低 TMAO 水平,抑制其所致的血小板高敏性和血栓形成风险<sup>[26]</sup>。

目前针对 TMAO 的干预措施有很多,但确切的疗效尚待进一步研究明确。未来可以干预 TMAO 来改善心脑血管疾病患者的预后。

### 参 考 文 献

- [1] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341):57-63.
- [2] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17):1575-1584.
- [3] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5):576-585.
- [4] Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):49-60.
- [5] Hartiala J, Bennett BJ, Tang WH, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine N-oxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6):1307-1313.
- [6] 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*, 2016, 36(4):455-460.
- [7] Nowiński A, Ufnal M. Trimethylamine N-oxide; a harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? [J]. *Nutrition*, 2018, 46:7-12.
- [8] Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8):1344-1353.
- [9] Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7):e004947.
- [10] Li XS, 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(11):814-824.
- [11] Liu X, Xie Z, Sun M, et al. Plasma trimethylamine N-oxide is associated with vulnerable plaque characteristics in CAD patients as assessed by optical coherence tomography[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265:18-23.
- [12] Meyer KA, Benton TZ, Bennett BJ, et al. Microbiota-Dependent metabolite trimethylamine N-oxide and coronary artery calcium in the coronary artery risk development in young adults study (CARDIA) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10):e003970.
- [13] Senthong V, Li XS, 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(22):2620-2628.
- [14] Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, et al.

- Trimethylamine N-oxide: the good, the bad and the unknown [J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8(11):e326.
- [15] Zong C, Yu Y, Song G, et al. Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor BI and CYP7A1 in mice[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(2):194-200.
- [16] 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.
- [17] 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(2):BSR20160244.
- [18] Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-Oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2):e002767.
- [19] 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.
- [20] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite of TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1):111-124.
- [21] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2015, 163(7):1585-1595.
- [22] Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. *MBio*, 2016, 7(2):e02210-e02215.
- [23] Lyu M, Wang YF, Fan GW, et al. Balancing herbal medicine and functional food for prevention and treatment of cardiometabolic diseases through modulating gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:2146.
- [24] Yamashita T, Kasahara K, Emoto T, et al. Intestinal immunity and gut microbiota as therapeutic targets for preventing atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. *Circ J*, 2015, 79(9):1882-1890.
- [25] Yamashita T. Intestinal immunity and gut microbiota in atherogenesis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(2):110-119.
- [26] 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.

(收稿:2018-11-19 修回:2019-03-29)

(本文编辑:丁媛媛)

