

三甲胺-N-氧化物与冠心病和心力衰竭的研究进展

李靖¹ 任彭² 努尔比耶·麦麦提¹ 赵增¹

(1. 新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院心内科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】心血管疾病是当今时代最常见的疾病之一,也是发生急性死亡的主要疾病之一,虽然有规范的治疗方案,但心血管病患者的死亡率不但未下降,反而有上升的趋势。目前越来越多的研究发现,肠道菌群与心血管疾病有密切的关系,其中肠道菌群的代谢产物——三甲胺-N-氧化物被认为是影响心血管疾病的重要危险因素。现通过总结三甲胺-N-氧化物与冠心病和心力衰竭之间的关系,以及调节肠道菌群和改变其代谢产物三甲胺-N-氧化物后,对冠心病和心力衰竭发展的影响做一综述。

【关键词】肠道菌群;三甲胺-N-氧化物;冠心病;心力衰竭

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.014

Trimethylamine-N-oxide and Coronary Heart Disease and Heart Failure

LI Jing¹, REN Peng², Nuerbiye · Maimaiti¹, ZHAO Zeng¹

(1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China; 2. Department of Cardiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is one of the most common diseases in today's era, and it is also one of the main diseases that cause acute death. Although there are standard treatment programs, the mortality rate of cardiovascular disease patients has not declined, but has an upward trend. At present, more and more studies have found that there is a close relationship between gut microbiota and cardiovascular disease. Trimethylamine-N-oxide (TMAO), the metabolite of gut microbiota, has been proved as an important risk factor for cardiovascular disease. Therefore, this article reviews the relationship between TMAO and coronary heart disease and heart failure, and after regulating intestinal flora and changing its metabolites TMAO, it will affect the development of coronary heart disease and heart failure.

【Key words】 Gut microbiota; Trimethylamine-N-oxide; Coronary heart disease; Heart failure

心血管疾病一直是导致人类死亡的主要疾病之一,其所占比例也逐年增加。据推算,中国心血管疾病的患病人数为2.9亿,并仍有上升趋势,其死亡率居首位,高于肿瘤和其他疾病^[1]。临床上,即使积极规范使用各类药物治疗心血管疾病,但患者依然会出现急性心血管事件,尤其是冠心病和心力衰竭(心衰)的发病率逐年增高,严重影响患者生活质量,因此学者们也将视线放至更广的领域去寻找新的突破口。近年,人肠道微生物群逐渐被关注,它们在人体代谢、免疫系统的发育和防御病原体方面执行许多功能,并且参与一系列疾病的发展,包括糖尿病、肥胖、肾病、肝病、神经系统疾病以及心血管疾病。肠道细菌的代谢产物多种多样,其中三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)已被多项研究证实参与心血管疾病的发生。现主要复习 TMAO 与冠心病和心衰的相关文

献,了解目前的研究状况。

1 肠道菌群

人体的肠道菌群是一个庞大的生物群体,一个健康的成年人大约有超过2 000种,约100万亿个细菌在肠道中生存^[2],它们与人体共生,有助于新陈代谢、免疫反应和维持肠道结构。这些微生物细胞与人体之间存在着一种共生的双向交流关系,当肠道内的“生态失调”,即一个稳定和多样化的菌群被破坏,将会对人体的健康和疾病有深远的影响^[3]。肠道菌群失调症可影响多种慢性疾病,包括炎症性肠病、肠易激综合征和结肠直肠癌以及糖尿病、心血管疾病、代谢综合征和肥胖等肠外疾病。肠道微生物群产生的分子可直接或间接地影响细胞必经过程(细胞凋亡和炎症等)的表观遗传修饰^[4]。在过去,要想认识一个细菌,先要将它分离培养,再用显微镜去鉴定。但肠

道菌群有几千个,且都是厌氧菌,一遇到有氧环境就迅速死掉,人们很难把它们逐一分离出来并识别。肠道菌群研究随着生物学进入基因时代而变得活跃起来,并且越来越多的学者开始把目光放在肠道菌群身上,希望发现它们与人体的关系,进一步丰富疾病的治疗方案。

2 肠道菌群代谢产物——TMAO

近年来的研究表明,肠道菌群利用食物中的胆碱和左旋肉碱转化为三甲胺(trimethylamine, TMA),这种三甲胺在肝脏通过黄素单加氧酶(FMO)氧化为TMAO,这种肠道菌群的代谢产物为新发现的一种心血管疾病的危险因素^[5]。然而并不是所有的肠道细菌都能产生TMA,研究者通过基因分析,目前发现合成TMA的酶的相关基因存在于厚壁菌、放线菌和变形杆菌中^[6],随着各种技术的发展,今后可能还会有更多的细菌被发现可以产生TMA。

3 TMAO 与冠心病

3.1 TMAO 对冠状动脉粥样硬化的作用机制

动脉粥样硬化是一种慢性动脉血管疾病,而冠状动脉粥样硬化是其中最严重的疾病之一,目前普遍认为动脉粥样硬化病变的形成是由血脂异常以及其他各种疾病因素引起的血管壁局部炎症引起。随着肠道细菌研究的逐渐深入,肠道细菌代谢产物——TMAO,被认为是动脉粥样硬化的独立危险因素,其中最具代表的是Senthong等^[7-8]的研究,他们研究了935例动脉粥样硬化患者,发现高浓度的TMAO会明显增加动脉粥样硬化的全因死亡率^[7]。之后他们继续观察了353例稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者,认为TMAO升高可促进冠状动脉粥样硬化发展^[8]。

在确定TMAO与动脉粥样硬化有密切关系之后,研究者们便开始探寻它们之间的作用机制。首先,研究者通过人群实验发现,在动脉粥样硬化早期,血清中TMAO水平增高可增加动脉内膜中层厚度,他们认为这可能解释TMAO促进动脉粥样硬化的作用机制^[9]。之后研究者认为它能影响单核/巨噬细胞来促进动脉粥样硬化的形成,他们认为TMAO通过增加巨噬细胞上清道夫受体(CD36和SR-A1)的表达,导致巨噬细胞内胆固醇积聚,并促进动脉粥样硬化病变中泡沫细胞的形成。另一方面血浆TMAO通过促进炎症性单核细胞以及炎症介质(如肿瘤坏死因子- α 和白介素-6)的表达^[10],进一步促进巨噬细胞形成泡沫细胞。在接下来的研究中,研究者们发现TMAO通过激活丝裂原活化蛋白激酶/c-Jun氨基末端激酶(MAPK/JNK)途径促进CD36受体诱导巨噬细胞形成泡沫细胞^[11]。

还有学者认为TMAO改变胆汁酸谱,进一步激活胆汁酸代谢中的核受体法尼醇X受体和小异二聚体伴侣受体,通过减少胆固醇7 α -羟化酶的表达,抑制胆汁酸合成,从而加速动脉粥样硬化的形成^[12]。TMAO可从多种途径参与动脉粥样硬化的形成与发展,因此研究者开始把目光移至调节肠道细菌、降低血液中TMAO和抑制动脉粥样硬化的研究中来。

3.2 TMAO 的改变对冠状动脉粥样硬化的影响

3.2.1 饮食调节

食物中的胆碱和肉碱含量能对体内TMA和TMAO的浓度产生重要作用,但食物中胆碱和肉碱含量与动脉粥样硬化发展之间的关系存在争议。既往研究发现食用高含量胆碱或肉碱的食物可增加人体血清中TMAO的浓度^[13],并且在动物实验中证明,TMAO浓度增高,动脉粥样硬化的发展程度越重^[14]。然而在近期的研究中发现,食用含较高胆碱的饮食或补充TMAO不会影响小鼠动脉粥样硬化的发展^[15],但在他们的实验中并未分析小鼠肠道内细菌组成。Romano等^[16]发现,肠道细菌能调节小鼠FMO活性和TMAO在血清中的积累,因此饮食中胆碱对动脉粥样硬化的发展是复杂的,如果个体条件不同,他们之间的关系密切程度可能也不一样,对于通过减少胆碱饮食与动脉粥样硬化发展之间的争议,还需今后大量实验来表明饮食胆碱和肉碱对动脉粥样硬化的影响。

3.2.2 药物调节

肉碱的结构类似物,如米屈肼这类能改善细胞能量代谢,是一种新型的心脏保护药,它被证明能抑制细菌TMA裂解酶,减少TMAO的生成^[17],另外还可加快血浆中TMAO从尿液排出^[18],进一步减少体内TMAO蓄积,这可能会进一步抑制动脉粥样硬化的发展。胆碱的结构类似物,如3,3-二甲基-1-丁醇(DMB)存在于多种发酵液体(如红酒等),被多数试验发现它对心血管疾病有积极的作用,它能抑制细菌的TMA裂解酶,降低血清TMAO浓度^[19-20],抑制泡沫细胞的产生,与抑制动脉粥样硬化发展有密切的相关性^[17,19]。多酚类化合物,普遍认为它具有抗氧化、抗炎和心脏保护的作用,近期研究证明白藜芦醇和类黄酮可通过重塑肠道细菌,进而降低小鼠血浆TMA和TMAO浓度^[21-22],达到抑制动脉粥样硬化发展,改善冠心病预后的目的^[23]。抗生素类,研究发现抗生素可减少血清中TMAO浓度,但无证据表明这对动脉粥样硬化的发展有影响^[11],然而大量使用广谱抗生素后,会导致二重感染以及真菌的滋生。中药抗菌药——黄连素,它被证实能通过改变肠道内厚壁菌和类杆菌,降低血浆TMAO浓度^[24],并通过抑制MAPK/JNK途径来进一

步减少泡沫细胞产生,抑制动脉粥样硬化的发展^[25]。这些药物除抗生素外,均可通过改变重整肠道菌群,进而减少 TMA 和 TMAO 的产生,因此需更多的实验来发现安全有效的药物,能针对性地抑制肠道内可合成 TMA 的细菌,避免肠道益生菌被大量杀灭,造成肠道功能紊乱。

3.2.3 肠道菌群补充或移植

肠道细菌对 TMAO 的产生有直接的影响。在口服益生菌的冠心病患者,肠道内益生菌数量明显增多,血清中 TMAO 浓度减少^[26]。在用添加产气肠杆菌的胆碱类食物去喂养小鼠,血清中 TMAO 和肠道内 TMA 水平显著降低^[27]。研究发现与 TMAO 呈负相关的物种主要是乳酸杆菌或双歧杆菌属^[21-22],而且益生菌的水平增加,加强了胆盐水解酶的活性,阻断胆盐的肝肠循环^[28],从而增加胆汁酸从肠道中排泄,影响到泡沫细胞的形成,减少动脉粥样硬化的发展^[22]。食物通过乳酸菌发酵或直接添加益生菌,可降低血清中 TMAO 浓度,抑制动脉粥样硬化的发展^[29]。因此通过口服或肠道内移植这类益生菌,在一定程度上可起到防治动脉粥样硬化的作用。

4 TMAO 与心衰

4.1 TMAO 与心衰的作用机制

心衰是全世界心血管疾病发病率和死亡率升高的主要且越来越常见的原因,因此近些年大家考虑从肠道菌群进一步发现新的治疗方法。在一项包含 19 256 例研究对象的系统评价中指出,TMAO 及其前体浓度升高与主要不良心血管事件(其中包含心衰)和全因死亡率增加的风险相关^[30]。研究发现心衰患者的 TMAO 水平升高,与 NYHA 分级、缺血性病因和不良后果相关,TMAO 水平升高也会降低心衰的生存率^[31]。在一项 2 490 例人类试验中观察到,TMAO 对射血分数降低的患者不仅有预测作用,而且其价值高于 N 末端脑钠肽前体^[32]。在动物实验中,在给小鼠喂食高胆碱或含 TMAO 的饮食,血清 TMAO 浓度增高,心衰严重程度也明显增加^[33],这些都说明 TMAO 与心衰具有密切的相关性,它的价值不仅在于参与心衰的发展,还在于它对心衰预后的预测价值。目前多数学者认为血清 TMAO 水平升高与严重的左心室不良重塑、扩张和心肌纤维化有关,可能是 TMAO 直接的致病作用^[34],并且在动物实验中也发现它使心肌肥厚和纤维化加重^[33, 35]。另一方面,研究发现 TMAO 能通过促进炎症反应导致肾脏间质纤维化和功能障碍^[36],造成水钠潴留,进而可能间接造成心衰。在 TMAO 对心肌细胞的研究中,发现血清中 TMAO 可使心肌细胞糖原累积,增加线粒体中脂褐素样色素沉

积^[37],损害心脏线粒体中的丙酮酸和脂肪酸氧化^[38],从而改变细胞内钙离子通量,降低心肌收缩力^[37-38],这从心肌收缩功能和能量代谢为出发点,可能是对心肌肥厚和纤维化的一种补充,也可能是独立的途径导致心衰,这需今后更多的实验来证明。

4.2 TMAO 改变对心衰的影响

研究认为饮食对心衰有很重要的作用,在给小鼠喂食含胆碱饮食或含 TMAO 饮食后,小鼠的肺水肿、心脏增大和左室射血分数降低更加明显,因此在添加胆碱或肠道微生物依赖代谢物 TMAO 的饮食中,血清 TMAO 浓度升高,心衰的严重程度显著增强^[33],而相对较低的 TMAO 浓度与心衰预后的改善密切相关^[39]。近期有研究发现,DMB 不仅可抑制动脉粥样硬化的发展,还可减少循环中的 TMAO,通过抑制白介素-8 分泌来减轻大鼠心肌梗死后慢性心衰的发展^[20]。通过阿魏酸重整肠道菌群,增加肠道乳酸杆菌比例,可改善心肌功能^[40],另外,通过移植处理后的粪便可有效抑制心衰的发展^[41]。就目前而言,调节肠道菌群(尤其是增加益生菌的数量和比例)可抑制心衰的进展,肠道菌群是一个平衡的系统,各菌群之间相互制约,在增加肠道益生菌后,可减少肠道内能合成 TMA 的细菌(厚壁菌、螺旋杆菌和产气杆菌等),因此在治疗心衰时,调节肠道菌群和增加肠道益生菌是一个辅助治疗方法。当然饮食控制也必不可少,减少胆碱或肉碱饮食,减少体内 TMAO 非常重要,但饮食与心衰之间的作用还需今后大量实验来发现。

5 总结

综上所述,TMAO 与冠心病和心衰的关系非常密切。目前研究表明 TMAO 和冠心病的关系与诱导炎症反应和胆汁酸代谢有关。多数研究证实 TMAO 浓度与冠心病的发生呈正相关,通过药物或移植肠道细菌,改变肠道菌群,降低血清中的 TMAO,抑制动脉粥样硬化的发展。而胆碱或肉碱饮食对于冠心病的发展存在争议。研究证明血清中 TMAO 是心衰的一个独立因素,它能提示心衰的预后,TMAO 可能与它诱导心脏肥大、心肌纤维化、改变心肌能量代谢和钙离子流动有关,上述试验可以确定,减少肠道内能合成 TMA 的细菌来降低血清中 TMAO,有助于改善心衰。在改变肠道菌群时发现了益生菌的潜在价值,益生菌的比例增加,一方面可减少 TMAO 的产生,另一方面可改善胆汁酸的代谢,TMAO 减少可抑制动脉粥样硬化的发展,改善心衰预后,改善胆汁酸的代谢,减少泡沫细胞的产生,因此补充益生菌对辅助治疗冠心病和心衰有重要意义,然而其中的价值仍需大量的试验数据来证明。由于肠道细菌的种类繁多,现阶段了解的

可以合成 TMA 的细菌种类有限,而通过靶向调控某些或某类细菌的技术更是缺乏,随着技术的发展,今后这些空缺一定可以补充上,到那时靶向控制肠道各细菌比例可能是冠心病和心衰治疗中的重要辅助措施。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Harikrishnan S. Diet, the gut microbiome and heart failure[J]. Card Fail Rev, 2019,5(2):119-122.
- [3] Houghton D, Stewart CJ, Day CP, et al. Gut microbiota and lifestyle interventions in NAFLD[J]. Int J Mol Sci, 2016,17(4):447-475.
- [4] Espin JC. Gut microbiota, diet and health. (We and our gut microbes) [J]. Mol Nutr Food Res, 2017,61(1):1770015.
- [5] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk[J]. Cell, 2016,165(1):111-124.
- [6] Rath S, Heidrich B, Pieper DH, et al. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota[J]. Microbiome, 2017,5(1):54-67.
- [7] Senthong V, Wang Z, Fan Y, et al. Trimethylamine N-oxide and mortality risk in patients with peripheral artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2016,5(10):e004237.
- [8] 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.
- [9] Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, et al. Relationship of serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels with early atherosclerosis in humans[J]. Sci Rep, 2016,6:26745.
- [10] Haghighi A, Li XS, Liman TG, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018,38(9):2225-2235.
- [11] Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018,97:941-947.
- [12] Ding L, Chang M, Guo Y, et al. Trimethylamine-N-oxide(TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism[J]. Lipids Health Dis, 2018,17(1):286-293.
- [13] Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition; a randomized controlled trial [J]. Mol Nutr Food Res, 2017,61(1):1600324.
- [14] Yazdekhtani N, Brandsch C, Schmidt N, et al. Fish protein increases circulating levels of trimethylamine-N-oxide and accelerates aortic lesion formation in apoE null mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2016,60(2):358-368.
- [15] Aldana-Hernandez P, Leonard KA, Zhao YY, et al. Dietary choline or trimethylamine N-oxide supplementation does not influence atherosclerosis development in Ldlr^{-/-} and ApoE^{-/-} male mice[J]. J Nutr, 2019, Sep 16. pii: nxx214.
- [16] Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide [J]. mBio, 2015,6(2):e02481.
- [17] Oellgaard J, Winther SA, Hansen TS, et al. Trimethylamine N-oxide(TMAO) as a new potential therapeutic target for insulin resistance and cancer [J]. Curr Pharm Des, 2017,23(25):3699-3712.
- [18] Dambrova M, Skapare-Makarova E, Konrade I, et al. Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis[J]. J Clin Pharmacol, 2013,53(10):1095-1098.
- [19] 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.
- [20] Li X, Sun Y, Zhang X, et al. Reductions in gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide in the circulation may ameliorate myocardial infarction-induced heart failure in rats, possibly by inhibiting interleukin-8 secretion [J]. Mol Med Rep, 2019,20(1):779-786.
- [21] Chen PY, Li S, Koh YC, et al. Oolong tea extract and citrus peel polymethoxyflavones reduce transformation of L-carnitine to trimethylamine-N-oxide and decrease vascular inflammation in L-carnitine feeding mice [J]. J Agric Food Chem, 2019,67(28):7869-7879.
- [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):e02210-02215.
- [23] Chekalina NI. Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease [J]. Wiad Lek, 2017,70(2 pt 2):286-291.
- [24] Shi Y, Hu J, Geng J, et al. Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in apoE^{-/-} mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018,107:1556-1563.
- [25] Wan Q, Liu Z, Yang Y, et al. Suppressive effects of berberine on atherosclerosis via downregulating visfatin expression and attenuating visfatin-induced endothelial dysfunction[J]. Int J Mol Med, 2018,41(4):1939-1948.
- [26] 王波,陈翔,史承勇. 益生菌对稳定性冠心病患者血清 TMAO 水平的影响及与血清炎症因子水平的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2019,31(5):556-559,563.
- [27] Qiu L, Yang D, Tao X, et al. Enterobacter aerogenes ZDY01 attenuates choline-induced trimethylamine N-oxide levels by remodeling gut microbiota in mice [J]. J Microbiol Biotechnol, 2017,27(8):1491-1499.
- [28] 杨娟,王佑华,苑素云. 肠道菌群与血管内炎症[J]. 心血管病学进展, 2016,37(3):263-267.
- [29] Tenore GC, Caruso D, Buonomo G, et al. Lactofermented annurca apple puree as a functional food indicated for the control of plasma lipid and oxidative amine levels: results from a randomised clinical trial [J]. Nutrients, 2019,11(1):122-136.
- [30] 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.
- [31] Troseld M, Ueland T, Hov JR, 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, 2015,277(6):717-726.
- [32] Schuett K, Kleber ME, Scharnagl H, et al. Trimethylamine-N-oxide and heart failure with reduced versus preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2017,70(25):3202-3204.
- [33] Organ CL, 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(1):e002314.
- [34] Chioncel O, Ambrosy AP. Trimethylamine N-oxide and risk of heart failure progression: marker or mediator of disease [J]. Eur J Heart Fail, 2019,21(7):887-890.
- [35] Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. Lab Invest, 2019,99(3):346-357.
- [36] Sun G, Yin Z, Liu N, et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017,493(2):964-970.
- [37] Savi M, Bocchi L, Bresciani L, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced impairment of cardiomyocyte function and the protective role of urolithin B-glu-

- curonide[J]. *Molecules*, 2018, 23(3):549-560.
- [38] Makrecka-Kuka M, Volska K, Antone U, et al. Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 267:32-38.
- [39] Suzuki T, Yazaki Y, Voors AA, et al. Association with outcomes and response to treatment of trimethylamine N-oxide in heart failure: results from BIOSTAT-CHF[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):877-886.
- [40] Liu Z, Ma Z, Zhang H, et al. Ferulic acid increases intestinal *Lactobacillus* and improves cardiac function in TAC mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109482.
- [41] Zhou GF, Jiang YH, Ma DF, et al. Xiao-Qing-Long Tang prevents cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and the development of heart failure with preserved ejection fraction in rats by modulating the composition of the gut microbiota[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9637479.

收稿日期:2019-10-29

系统性红斑狼疮患者冠心病的危险因素

张艺文 汪汉 秦莉 杨晓倩 童兰 蔡琳

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 冠心病在系统性红斑狼疮中发病率逐渐升高, 是导致狼疮患者死亡的主要原因。导致狼疮患者并发冠心病的危险因素很多, 包括传统心血管疾病危险因素以及与系统性红斑狼疮疾病相关的危险因素等。现总结系统性红斑狼疮合并冠心病的心血管危险因素。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 冠心病; 危险因素

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.015

Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

ZHANG Yiwen, WANG Han, QIN Li, YANG Xiaoqian, TONG Lan, CAI Lin

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Southwest Jiaotong University Medical School, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 The incidence of coronary heart disease in systemic lupus erythematosus (SLE) is gradually increasing, which is the main cause of death in patients with SLE. There are many risk factors for patients with SLE complicated with coronary heart disease, including traditional cardiovascular risk factors and SLE related risk factors. This paper will summarize the cardiovascular risk factors of SLE with coronary heart disease.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Coronary heart disease; Risk factors

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多系统损害的自身免疫性疾病。心脏是 SLE 最常累及的靶器官之一, 可发生多种心血管事件, 而冠心病是其中最重要的一种临床疾病。SLE 的死亡率呈双峰型, 动脉粥样硬化可能是这些患者晚期死亡的最重要原因^[1]。研究发现 SLE 患者动脉粥样硬化发生的风险升高 10 ~ 50 倍, 心肌梗死发生的风险是 5 ~ 8 倍^[2]。国内外学者对 SLE 患者并发冠心病的危

险因素进行调查研究, 传统的心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 危险因素 (年龄、种族、吸烟、代谢综合征和高同型半胱氨酸血症等) 都与 SLE 中动脉粥样硬化有关, 但尚不能完全解释狼疮患者中冠心病的风险增加。在控制了传统的危险因素后, 年龄在 45 ~ 54 岁的 SLE 女性与健康的同龄女性相比, 似乎存在更大的风险倍数^[3], 这说明 SLE 疾病本身也是导致冠心病发生的一个重要危险因素。研