

三甲胺-N-氧化物在心血管相关疾病发病机制中的研究进展

赵霄潇¹ 颜红兵²

(1. 北京协和医学院 中国医学科学院阜外心血管病医院, 北京 100037; 2. 中国医学科学院阜外心血管病医院 中国医学科学院阜外医院深圳医院, 北京 100037)

【摘要】 肠道菌群代谢产物三甲胺-N-氧化物作为新型的心血管疾病的生物标志物, 与急性冠脉综合征、动脉硬化、高血压和心力衰竭等心血管事件密切相关。目前临床及基础研究正在探索降低三甲胺-N-氧化物水平的治疗策略, 包括使用广谱抗生素和靶向分子药物, 合理改善饮食结构以促进肠道微生长等。现就三甲胺-N-氧化物在心血管相关疾病发病机制中的研究进展做一综述。

【关键词】 心血管疾病; 三甲胺-N-氧化物; 治疗策略

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.004

Trimethylamine-N-oxide in Pathogenesis of Cardiovascular Related Diseases

ZHAO Xiaoxiao¹, YAN Hongbing²

(1. *Fuwai Cardiovascular Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China*; 2. *Fuwai Cardiovascular Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen, Beijing 100037, China*)

【Abstract】 As a new cardiovascular marker, intestinal microflora metabolite trimethylamine-N-oxide is closely related to the cardiovascular diseases such as acute coronary syndrome, arteriosclerosis, hypertension and heart failure. At present, clinical and basic research is exploring the treatment strategy to reduce the level of trimethylamine-N-oxide, including the use of broad-spectrum antibiotics and targeted molecular drugs, and reasonable improvement of diet structure to promote intestinal microgrowth. This article reviews the research progress of trimethylamine-N-oxide in the pathogenesis of cardiovascular related diseases.

【Key words】 Cardiovascular disease; Trimethylamine-N-oxide; Treatment strategy

三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)是一种由胆碱、肉碱等前体物质通过肠道微生物代谢产生的分子,其在血浆及尿液中的浓度受饮食、肠道菌群、给药类型及黄素单加氧酶活性等因素的影响。含有胆碱或三甲胺结构的食物,如磷脂酰胆碱、甜菜碱、左旋肉碱和某些海鱼,在体内经消化吸收后可由肠道微生物群代谢为中间化合物三甲胺(trimethylamine, TMA),TMA被由肝脏分泌的肝黄素单加氧酶或其他黄素单加氧酶氧化为TMAO。人体内的肠道微生物具有调节肠道发育,形成保护肠黏膜屏障,调节营养物质吸收代谢,防止病原微生物以及促使免疫组织成熟的作用,血浆中TMAO的水平与肠道微生物的肠型相关,例如雷沃菌型肠道微生物菌群能产生更高浓度的血浆TMAO^[1]。血浆TMAO水平与急性冠脉综合征、动脉硬化、高血压和心力衰竭等心血管事件相关。目

前临床及基础研究正在探索降低TMAO水平的治疗策略,包括使用广谱抗生素和靶向分子药物,合理改善饮食结构以促进肠道微生物的生长等。现就TMAO的生物学特性及其在心血管疾病中的研究进展进行综述。

1 TMAO水平和动脉粥样硬化

相关研究已证实血浆TMAO水平具有致动脉粥样硬化的作用。来自Senthong团队^[2]的一项前瞻性研究表明:TMAO水平不仅是冠心病患者发生动脉粥样硬化的独立预测因子,而且和SYNTAX评分呈正相关。但TMAO水平对于健康的中青年人群冠状动脉硬化进展早期可能无显著的作用,来自Meyer等^[3]的一项前瞻性随机队列研究,纳入817例年龄在33~55岁的健康成年人群,经10年的随访发现,TMAO水平与动脉粥样硬化检测指标(冠状动脉钙化发生率、冠

状动脉钙化进展和颈动脉内中膜厚度)并无显著相关性。

动脉粥样硬化是一个脂质驱动的慢性炎症病理过程,TMAO 致动脉粥样硬化作用涉及内皮功能障碍和损伤,血小板激活促进血栓形成,炎症因子释放及泡沫细胞形成,调节胆固醇和甾醇的代谢等。而细胞凋亡和炎症过程密切相关,已证实 TMAO 是内皮细胞凋亡的驱动因素^[4]。生物体内外的实验数据表明^[5],TMAO 通过激活 ROS-TXNIP-NLRP3 炎症轴信号通路诱导炎症反应和内皮功能失调,其中活性氧类(reactive oxygen species,ROS)自由基能诱发细胞凋亡。琥珀酸盐在琥珀酸脱氢酶复合体 B 亚基氧化作用下产生缺氧诱导因子(缺氧诱导因子-1 α 和白介素-1 β 前体),并促进线粒体生成 ROS 自由基,研究^[6]表明 TMAO 可通过上调琥珀酸脱氢酶复合体 B 亚基水平,促使 caspase-1、白介素-1 β 和白介素-18 等炎症介质过表达,并诱导 ROS 自由基促进内皮细胞凋亡,从而发挥致动脉粥样硬化的作用。另外,在促进内皮功能障碍方面,TMAO 通过上调血管细胞黏附分子-1 的表达,激活蛋白激酶 C/核因子 κ B/血管细胞黏附分子-1 等因子,促进单核细胞的黏附,活化蛋白激酶 C,减少内皮自我修复和增加单核细胞黏附,促进动脉粥样硬化的早期病理过程^[7]。

2 TMAO 水平和急性冠脉综合征

相比传统的危险因素,肠道微生物代谢产物 TMAO 可作为心血管事件特别是急性冠脉综合征的预警信号。Tang 等^[8]在以接受选择性冠状动脉造影患者为基础的队列研究中发现,血浆中 TMAO 水平升高与急性冠脉综合征在内的主要心血管不良事件的风险增加有关,高 TMAO 浓度组发生主要心血管不良事件的相对风险是低浓度组的 2.54 倍。一项纳入 26 167 例受试者,平均随访时间为 4 年的荟萃分析^[9]提示:TMAO 水平每增加 10 μ mol/L,全因死亡率的相对危险度即增加 7.6%。Heianza 等^[10]通过将 19 项前瞻性研究纳入系统性荟萃分析后得出结论:血浆中 TMAO 前体浓度(左旋肉碱和胆碱或甜菜碱)也与全因死亡率呈正相关,并且高 TMAO 前体组相较于低浓度 TMAO 前体组,发生主要心血管不良事件的风险增加 1.3 ~ 1.4 倍。

血浆中高浓度的 TMAO 水平和斑块大小成正相关。一方面 TMAO 通过上调巨噬细胞清道夫受体,加速巨噬细胞聚集,胆固醇沉积和泡沫细胞形成,促使血管斑块的形成,并通过 p38 MAPK 和核因子 κ B 途径诱导血管炎症反应;另一方面 TMAO 通过影响胆固醇代谢和胰岛素抵抗促进血小板的聚集,增加血栓负荷,直

接导致动脉斑块形成^[11]。相关机制研究^[12]表明,TMAO 能刺激依赖性 Ca^{2+} 信号通路,激活血小板聚集并加速血栓的形成,从而增加血栓事件发生风险,该通路已在动物模型中得到验证;另外该研究也表明:TMAO 水平升高所介导的血小板高反应性可通过低剂量的阿司匹林来减弱。

3 TMAO 水平和高血压

近年来,肠道菌群在心血管疾病尤其是高血压中的潜在作用被逐渐揭示,异常的肠道菌群与高血压发病可能存在因果关联^[13]。通过建立大鼠模型的动物研究^[14]发现,TMAO 可通过延长血管紧张素 II 的作用时间产生持续升高血压的作用,相较单独输注血管紧张素 II 的亚组,同时输注 TMAO 和血管紧张素 II 组能产生更长时间的高血压反应。

TMAO 致高血压的机制:一方面通过调节细胞渗透压直接调控血压,另一方面通过损害内皮细胞功能间接影响血压。TMAO 作为渗透压调节因子在调节渗透压方面发挥重要作用,其可通过增强细胞内蛋白质折叠和配体结合,影响受体和肽类激素如血管紧张素 II 的结构,从而对血压产生影响^[15]。另外,血管内皮细胞能产生血管收缩因子和血管扩张因子从而调控血压。TMAO 可诱导血管内皮细胞自我修复功能失调,导致血管细胞黏附分子-1 分子的表达并促进单核巨噬细胞的黏附作用,从而发挥间接影响血压的作用^[16]。

4 TMAO 水平和心力衰竭

心力衰竭是由于心脏功能或结构异常导致心脏射血或充盈能力受损的一种复杂的临床症候群,是各种心脏疾病的终末期阶段。多项横断面研究^[17]表明,循环系统中 TMAO 水平的升高和急性、慢性心力衰竭的发生显著相关,另外 TMAO 对于心力衰竭患者死亡率和心源性死亡率的预测价值高于氨基末端脑钠肽和表皮生长因子受体^[18]。在一项名为 BIostat-CHF 的前瞻性注册研究^[19]中发现,心力衰竭药物治疗前后 TMAO 水平高于中位值的患者死亡率和再住院率较高,并且改善心力衰竭治疗的指南推荐药物对于 TMAO 水平并无显著影响,但无论采取何种治疗措施,较低水平的 TMAO 均与良好的预后呈显著正相关。

在动物研究^[20]中发现,相比对照组,膳食胆碱和 TMAO 能显著地加速载脂蛋白 E 缺乏小鼠动脉粥样硬化病变的发展,另外小鼠出现显著的肺水肿、增大的心脏、降低的左室射血分数和显著的心肌纤维化,从而推测 TMAO 能增加心力衰竭的易感性。相关研究^[21]认为:以体循环淤血和心排量减少为特征的失代偿性心力衰竭可能导致肠道壁缺血和水肿,增加肠道侧壁

的渗透压力,从而改变肠道菌群微环境,进而加速心力衰竭的发生和发展。

5 药物及膳食对 TMAO 水平的影响

研究^[22]表明黄素单加氧酶的下调或敲除能导致 TMAO 水平的降低,强效组胺 H2 受体拮抗剂雷尼替丁和 5 α -还原酶抑制剂非那雄胺等药物可作为含黄素单加氧酶的底物,与 TMA 竞争黄素单加氧酶的结合位点,从而减少 TMAO 的产生。高分离度液相色谱分析表明雷尼替丁和非那雄胺能降低肝脏中 TMAO 和 TMAO 前体的水平,并通过靶向调节肠道微生物群产生 TMAO 的途径调节血脂水平^[23]。另外广谱抗生素和 TMAO 抑制剂米屈胍等药物均能降低血浆中 TMAO 水平,其机制可能是通过抑制 γ -丁基甜菜碱羟化酶来减少左旋肉碱的合成^[24]。

膳食中存在各种能升高或降低 TMAO 及其前体的物质。红肉含大量 TMAO 的前体物质肉毒碱,在食用红肉后观察到血浆 TMAO 水平和尿液 TMAO 排泄量增加^[25]。因此,TMAO 的形成可能是摄入红色肉类和加工肉类与升高的心血管疾病风险之间关联的机制之一。另外,鱼的摄入量和高脂肪饮食与血浆和尿液中 TMAO 浓度的增加相关^[26],推测可能与饮食、宿主和微生物之间的相互作用有关,如抑制微生物 TMA 的产生、微生物群落的变化或肝脏 TMAO 相关基因的差异表达。然而,一项通过比较鱼类、鸡肉、红肉和加工肉饮食的干预性研究中,未报告鸡肉、红肉和加工肉饮食人群的尿液 TMAO 水平存在显著差异^[27]。相反,高纤维含量的水果和蔬菜饮食可能有助于减少 TMAO 的形成^[28],富含多酚的植物性食物、食品衍生抗菌化合物(如大蒜中的大蒜素)均能通过抑制肠道微生物在肉碱饮食诱导下向 TMA 的生物转化过程^[29-30];富含 3,3-二甲基 1-丁醇的葡萄籽油也能抑制肠道微生物 TMA 裂解酶的活性,从而抑制 TMAO 的产生^[31]。

6 总结

肠道微生物代谢产物 TMAO 水平与各类心血管疾病的发生、发展及远期预后均存在紧密联系,通过改善膳食结构和合理应用药物治疗等方式调节肠道微生物平衡,以减少相关心血管事件发生的确切疗效,尚待进一步研究明确。本文旨在关注肠道微生物代谢产物 TMAO 与心血管疾病的相关研究,为疾病的相关防治提供更多策略。

参考文献

[1] Costea PI, Hildebrand F, Manimozhyan A, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 3(1): 8-16.
[2] 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.

- [3] 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.
[4] Zeng ZL, Chen JJ, Wu P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7475-7491.
[5] Mills EL, Kelly B, Logan A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages [J]. *Cell*, 2016, 167(2): 457-470.
[6] Wu P, Chen JN, Chen JJ, et al. Trimethylamine N-oxide promotes apoE^{-/-} mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, Feb 3. DOI: 10.1002/jcp.29518. Online ahead of print.
[7] 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.
[8] 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.
[9] Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and doseresponse meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(39): 2948-2956.
[10] 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.
[11] Xu KY, Xia GH, Lu JQ, et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1445.
[12] 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.
[13] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
[14] Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt B): 122-135.
[15] Gibson R, Lau CE, Loo RL, et al. The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: the International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP) [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(2): 280-290.
[16] 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.
[17] Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure [J]. *Heart*, 2016, 102(11): 841-848.
[18] Schuett K, Kleber ME, Schamagl 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.
[19] Suzuki T, Yazaki Y, Voors AA, et al. Association with outcomes and response to treatment of trimethylamine N-oxide in heart failure (from BIostat-CHF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 21(7): 877-886.
[20] 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.

(下转第 1136 页)