

# 血浆氧化三甲胺与冠心病的相关性 及对冠心病患者预后的影响

刘艳琪, 郑冠群, 陈志贤, 金骁琦, 盛晓东, 王志强

(江苏省常熟市第二人民医院 心血管内科, 江苏 常熟, 215500)

**摘要:**目的 探讨氧化三甲胺(TMAO)与冠心病(CHD)相关性以及对CHD患者预后的影响。方法 选取2019年5月—2020年12月行冠状动脉造影的CHD患者200例(CHD组),另选取冠状动脉造影或冠状动脉CT结果阴性的健康者124例(对照组)。采用高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定TMAO水平,根据所测血浆TMAO数值中位数 $3.14\ \mu\text{mol/L}$ 将CHD组分为A组(低TMAO CHD组)与B组(高TMAO CHD组)。采用Gensini评分对患者的冠状动脉病变程度进行评定。分析对照组与CHD组TMAO水平,以及冠状动脉病变程度与TMAO水平相关性。将CHD的影响因素及TMAO的影响因素进行Logistic回归分析。记录随访CHD患者1年内出现的死亡、心肌梗死、再次血运重建等不良事件,绘制Kaplan-Meier生存和 risk 曲线,进一步比较A组、B组不良事件发生率。结果 CHD组TMAO水平高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。高TMAO水平是CHD的危险因素( $OR=7.54, 95\% CI: 4.27\sim 13.33, P<0.001$ );在CHD患者中,体质量指数(BMI)高是TMAO升高的危险因素( $OR=1.48, 95\% CI: 1.09\sim 2.00, P=0.001$ )。A组患者Gensini评分低于B组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。CHD患者血清TMAO水平与Gensini评分呈正相关( $r=-0.449, P<0.001$ )。A组、B组生存曲线比较,差异有统计学意义( $P=0.005$ )。B组生存率下降,风险率上升。结论 TMAO是CHD的影响因素之一,且CHD患者病变严重程度、心血管不良事件与TMAO水平有关。TMAO可以作为CHD诊断和预后评估的标志物。

**关键词:** 冠心病; 氧化三甲胺; 冠状动脉病变; Gensini评分; 预后

中图分类号: R 543.3; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)24-090-07 DOI: 10.7619/jcmp.20221667

## Correlation between plasma trimethylamine-N-oxide and coronary heart disease and its effect on the prognosis of patients with coronary heart disease

LIU Yanqi, ZHENG Guanqun, CHEN Zhixian, JIN Xiaoqi,  
SHENG Xiaodong, WANG Zhiqiang

(Department of Vasculocardiology, the Second People's Hospital of Changshu  
in Jiangsu Province, Changshu, Suzhou, 215500)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between trimethylamine-N-oxide (TMAO) and coronary heart disease (CHD) and its impact on the prognosis of patients with CHD. **Methods** From May 2019 to December 2020, 200 CHD patients who underwent coronary angiography (CHD group) and 124 healthy subjects with negative coronary angiography or coronary CT results (control group) were selected. The level of TMAO was determined by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). According to the median plasma TMAO value of  $3.14\ \mu\text{mol/L}$ , the CHD group was divided into group A (low TMAO CHD group) and group B (high TMAO CHD group). Gensini score was used to evaluate the degree of coronary artery disease. The levels of TMAO in the control group and CHD group were analyzed, and the correlation between the degree of coronary artery disease and TMAO level was analyzed. The influencing factors of CHD and TMAO were analyzed by logistic regression. Patients with CHD were followed up for 1 year, death, myocardial infarction, revascularization and other adverse events were recorded. Kaplan-Meier survival and risk curves were drawn to further compare the incidence of adverse events between the group A and group B. **Results** The level of TMAO in the CHD group was significantly higher than that in the control group ( $P=0.001$ ).

收稿日期: 2022-05-26

基金项目: 江苏省常熟市科技局青年资助项目(cswsq201901)

通信作者: 王志强, E-mail: wangzhiqiang@wdcsey.wecom.work

High TMAO level was a risk factor for CHD ( $OR = 7.54$ ,  $95\% CI$ ,  $4.27$  to  $13.33$ ,  $P < 0.001$ ); in patients with CHD, high body mass index (BMI) was a risk factor for elevated TMAO ( $OR = 1.48$ ,  $95\% CI$ ,  $1.09$  to  $2.00$ ,  $P = 0.001$ ). The Gensini score of the group A was significantly lower than that of the group B ( $P < 0.05$ ). Serum TMAO level in CHD patients was positively correlated with Gensini score ( $r = -0.449$ ,  $P < 0.001$ ). There was a significant difference in survival curve between the group A and group B ( $P = 0.005$ ). In group B, the survival rate decreased and the hazard rate increased. **Conclusion** TMAO is one of the influencing factors for CHD, and the severity of lesions and cardiovascular adverse events in CHD patients are related to TMAO level. TMAO can be used as a diagnostic and prognostic marker for CHD.

**Key words:** coronary heart disease; trimethylamine-N-oxide; coronary artery lesion; Gensini score; prognosis

冠心病(CHD)因动脉粥样硬化病变,导致冠状动脉狭窄、闭塞或功能性改变,进而影响冠状动脉内血流供应,造成心肌缺血、缺氧。CHD作为严重危害人类健康的慢性疾病之一,给个人、家庭和社会均带来沉重的负担<sup>[1]</sup>。血运重建<sup>[2]</sup>、术后常规的抗血小板治疗<sup>[3]</sup>均未能在真正意义上有效控制CHD患者的病死率。氧化三甲胺(TMAO)为动脉粥样硬化的一种主要影响因素。血浆TMAO水平升高与心血管事件风险增加相关<sup>[4]</sup>。TMAO是胆碱族磷脂酰胆碱的一种肠道菌群依赖性代谢物,其相关原理为胆碱及其代谢物(如甜菜碱)的有效成分是三甲基甘氨酸,具有甲基供体作用<sup>[5-6]</sup>。肠道菌群将宿主摄入的胆碱转化为三甲胺(TMA),TMA在肝脏被转化为TMAO,释放入血,TMAO进一步影响胆固醇代谢、食物胆碱或TMAO的补充剂,导致巨噬细胞表面清道夫受体(CD36和SR-A1)表达增加,促使泡沫细胞的形成,从加速动脉粥样硬化的形成<sup>[7]</sup>。本研究探讨了TMAO与CHD的相关性以及CHD患者预后的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年5月—2020年12月江苏省常熟市第二人民医院内科住院接受冠状动脉调查的患者324例,根据冠状动脉影像学结果(是否确诊CHD)分为对照组124例、CHD组200例(其中慢性稳定性劳力型心绞痛患者116例,缺血性心肌病患者48例,急性冠状动脉综合征之后稳定的病程阶段患者36例)。根据所测的TMAO数值中位数 $3.14 \mu\text{mol/L}$ 将CHD组分为A组(低TMAO CHD组)与B组(高TMAO CHD组)。

纳入标准:CHD诊断符合《2018年稳定性冠心病诊断与治疗指南》<sup>[8]</sup>,包括慢性稳定性劳力型心绞痛、缺血性心肌病和急性冠状动脉综合征之后稳定的病程阶段,即指冠状动脉造影显示1支或1支以上主要冠状动脉(指左冠状动脉主干、前降支、回旋支、右冠状动脉)管腔面积缩小 $\geq 51\%$ 者;所有接受PCI的患者均符合《2016年中国经皮冠状动脉介入治疗指南》<sup>[9]</sup>。排除标准:严重感染、肿瘤、外伤、结缔组织病及急性肾功能不全者。所有患者采血前均口服了冠心病二级预防药物(包括抗血小板药物及降脂药物)。本研究项目获本院伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 基本资料和预后情况

记录患者的基本信息,包括年龄、性别、体质指数(BMI)及高血压、糖尿病、高脂血症病史和收缩压、心率、生化(白蛋白、尿酸、肌酐)、脑钠肽(BNP)、TMAO、左心房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)、冠状动脉情况(部位、数量)、手术方式(支架数量)。随访1年内心血管不良事件(因心绞痛、心肌梗死、心衰、恶性心律失常再住院率、再次急性心肌梗死、非计划内再次血运重建、死亡)的发生情况。

### 1.3 血浆TMAO测定

所有患者入院后均采集空腹静脉血,使用含有乙二胺四乙酸的Vacutainer管,采集经桡动脉入径采集的肝素化前血液样品,然后立即离心,并在 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱储存。使用同位素稀释-高效液相色谱-串联质谱法测量血浆TMAO水平。

### 1.4 冠状动脉病变测定

其中有44例复杂冠状动脉病变造影术中,借助了美国Boston公司的iLab IVUS系统进行检查,

将 IVUS 导管通过冠状动脉导丝置入靶血管远端,然后缓慢回撤超声导管,观察冠状动脉全程的二维切面图像,并通过计算软件计算管腔面积狭窄。

### 1.5 Gensini 评分

采用 Gensini 评分对患者的冠状动脉病变程度进行评定:①根据狭窄程度计分, <25% 计为 1 分, 25% ~ <50% 计为 2 分, 50% ~ <75% 计为 4 分, 75% ~ <91% 计为 8 分, 91% ~ <100% 计为 16 分, 100% 计为 32 分。②根据分支病变确定系数,左主干×5,左前降支近段×2.5,左前降支中段×1.5,左前降支远段×1;第一对角支、第二对角支、左回旋支各段、后侧支、右冠状动脉各段均×1。③多支病变各部位评分之和为总评分。根据 Gensini 评分对冠状动脉病变程度进行分级,Gensini 评分 <41 分为低分,Gensini 评分 41 ~ 64 分为中分,Gensini 评分 >64 分为高分。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,2组间比较采用

卡方检验、秩和检验和 *t* 检验。以 TMAO 高低作为因变量,以年龄、BMI 等水平作为自变量进行二元 Logistic 回归分析,计算 OR 值(95% CI)。采用 Pearson 相关性分析评估血清 TMAO 与 Gensini 评分的关系。生存分析采用 Kaplan-Meier 分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般资料比较

2 组年龄、性别、吸烟占比比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。CHD 组 BMI 及合并高血压病、合并糖尿病、合并高脂血症例数和 TMAO 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

### 2.2 CHD 影响因素的 Logistic 回归分析

以 CHD 为因变量,以年龄、性别、BMI、合并高血压等为自变量行 Logistic 回归分析。结果显示,高 BMI、合并高血压、高脂血症、高 TMAO 水平均是 CHD 的危险因素(*OR* > 1, *P* < 0.05),见表 2。

表 1 2 组患者基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

一般资料	对照组 ( <i>n</i> = 124)	CHD 组 ( <i>n</i> = 200)	<i>P</i>
年龄/岁	65.03 ± 9.32	65.14 ± 8.86	0.959
男	83	146	0.244
体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )	22.81 ± 2.73	24.78 ± 2.99	0.004
合并高血压	44	110	0.001
合并糖尿病	21	64	0.003
合并高脂血症	28	71	0.014
吸烟	40	75	0.338
氧化三甲胺水平/(μmol/L)	2.44 ± 0.554	2.99 ± 0.73	0.001

表 2 CHD 相关因素 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数	标准误	OR(95% CI)	<i>P</i>
年龄	-0.003	0.017	0.03(0.96 ~ 1.03)	0.886
男	-0.585	0.433	0.56(0.24 ~ 1.30)	0.176
体质量指数	0.345	0.063	1.42(1.25 ~ 1.60)	0.000
合并高血压	2.887	0.695	17.95(4.59 ~ 70.11)	0.000
合并糖尿病	0.805	0.619	2.24(0.66 ~ 7.52)	0.193
合并高脂血症	1.889	0.861	6.62(1.22 ~ 35.74)	0.028
吸烟史	-2.907	0.861	0.06(0.01 ~ 0.29)	0.010
氧化三甲胺水平	2.020	0.291	7.54(4.27 ~ 13.33)	0.000

### 2.3 CHD 患者一般资料比较

B 组患者的高血压、高脂血症、吸烟人数均多于 A 组。2 组患者在性别、年龄、高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟史、生化、心功能等资料方面比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。2 组 BMI 比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

### 2.4 TMAO 影响因素的 Logistic 分析

以 TMAO 高低作为因变量,以年龄、BMI 等作为自变量行二元回归分析。结果发现,BMI 高是 TMAO 升高的危险因素,BMI 每增加 1, TMAO 升高风险增加 48.2% (*P* = 0.01),见表 4。

表 3 CHD 患者基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

基线资料	A 组(TMAO < 3.14) (n=100)	B 组(TMAO > 3.14) (n=100)	t/ $\chi^2$	P
年龄/岁	64.40 ± 8.93	65.88 ± 8.89	-0.587	0.560
男性	70	76	0.913	0.339
体质指数/(kg/m <sup>2</sup> )	23.69 ± 2.22	25.87 ± 3.29	-2.755	0.009
合并高血压	54	66	3.000	0.083
合并糖尿病	29	35	0.827	0.363
合并高脂血症	31	40	1.769	0.184
吸烟	34	41	1.045	0.307
尿酸/( $\mu\text{mol/L}$ )	27.43 ± 3.13	26.44 ± 3.02	-1.615	0.110
肌酐/( $\mu\text{mol/L}$ )	84.24 ± 31.50	82.36 ± 21.37	0.247	0.601
白蛋白/(g/L)	35.42 ± 5.50	36.82 ± 4.30	-1.002	0.321
甘油三酯/(mmol/L)	1.29 ± 0.63	1.65 ± 0.76	1.859	0.069
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.60 ± 0.90	2.75 ± 1.37	0.482	0.632
胆固醇/(mmol/L)	4.46 ± 1.16	4.68 ± 1.71	-0.526	0.601
左房内径/mm	39.12 ± 3.65	39.04 ± 3.64	0.077	0.939
左室射血分数/%	59.29 ± 4.40	59.76 ± 5.68	-0.331	0.742
纽约心脏病协会分级				
I 级	80	72	1.984	0.597
II 级	15	20		
III 级	3	4		
IV 级	2	4		
收缩压/mmHg	134.00 ± 18.75	138.32 ± 18.30	-1.551	0.124
心率/(次/min)	73.40 ± 12.40	72.88 ± 8.87	-1.623	0.108

表 4 患者血清 TMAO 水平相关因素 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数	标准误	OR(95% CI)	P
体质指数	0.394	0.153	1.48(1.09~2.00)	0.010
男性	-0.178	0.747	0.84(0.19~3.62)	0.811
合并高血压	0.614	0.620	1.85(0.55~6.23)	0.322
合并糖尿病	-0.943	0.689	0.91(0.24~3.5)	0.892
吸烟史	1.121	0.691	3.07(0.79~11.92)	0.104
年龄	0.068	0.059	1.07(0.95~1.20)	0.250
肌酐	-0.032	0.023	0.97(0.93~1.01)	0.167
尿酸	0.007	0.004	1.01(0.99~1.02)	0.099
胆固醇	-1.029	1.116	0.36(0.04~3.18)	0.356
低密度	1.264	1.369	3.54(0.24~51.8)	0.356
甘油三酯	0.767	0.733	2.15(0.51~9.07)	0.296
白蛋白	-0.088	0.106	0.92(0.74~1.12)	0.403
左房内径	-0.215	0.130	0.81(0.63~1.04)	0.099
左室射血分数	0.000	0.075	1.00(0.86~1.16)	0.998
收缩压	0.046	0.026	1.05(0.99~1.10)	0.082
心率	-0.010	0.035	0.99(0.93~1.06)	0.783

## 2.5 术中资料

### 2.5.1 一般资料: 所有患者在排除禁忌证后, 在

表 5 CHD 患者术中资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

术中资料	分类	A 组(n=100)	B 组(n=100)	t/ $\chi^2/Z$	P
冠状动脉病变数量/支	1	48	30	-2.44	0.015
	2	35	46		
	3	17	24		
冠状动脉病变部位	前降支	87	92	-0.826	0.409
	回旋支	38	45		
	右冠	44	57		
平均支架数量/个		1.16 ± 0.90	1.36 ± 0.95	-0.764	0.449
计划再次手术		28	40	3.209	0.073
Gensini 评分/分		28.20 ± 18.14	40.08 ± 23.14	-4.546	<0.001
Gensini 评分分级	低	80	68	-2.607	0.009
	中	16	16		
	高	4	16		

局麻下桡动脉或肱动脉路径行冠状动脉造影手术, 介入术者均具有冠状动脉介入资质, 复杂病变者协助 IVUS 测量管腔狭窄, 植入支架后协助 IVUS 检验支架贴壁情况。A 组患者术中均未发生严重并发症, B 组患者中有 1 例术中出現心跳骤停, 予胸外按压 5 s 后恢复正常心律。计划内再次手术包括了仅经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA) 扩张病变后, 复查冠状动脉造影, 或择期处理其他罪犯血管等, 不包括复查罪犯血管及支架贴壁不良等技术原因复查造影。B 组多支病变患者多于 A 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组在冠状动脉病变部位、平均支架植入数量、计划再次手术例数方面比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。A 组患者 Gensini 评分低于 B 组患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 5。

2.5.2 TMAO 水平与 Gensini 评分的相关性: Pearson 法分析提示, 患者血清 TMAO 水平与 Gensini 评分呈正相关( $r = 0.449, P < 0.001$ ), 见图 1。

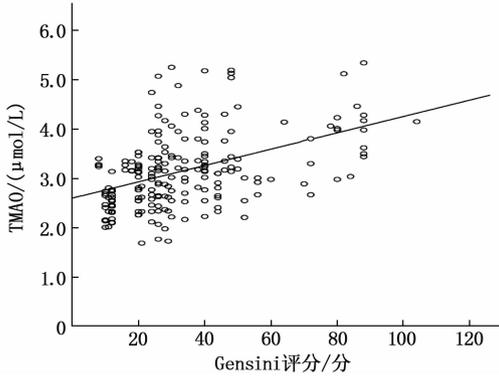


图 1 患者血清 TMAO 水平与 Gensini 评分的相关性

2.5.3 TMAO 与冠状动脉病变支数相关性: 将患者分为单支冠状动脉病变组( $n = 78$ )和多支冠状动脉病变组(2 支,  $n = 122$ ), 结果发现, 冠状动脉多支病变患者 TMAO 水平 [ $3.31 \mu\text{mol/L}$  ( $IQR: 2.755 \sim 3.800$ )] 高于单支病变患者 [ $2.92 \mu\text{mol/L}$  ( $IQR: 2.285 \sim 3.325$ )], 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 2。

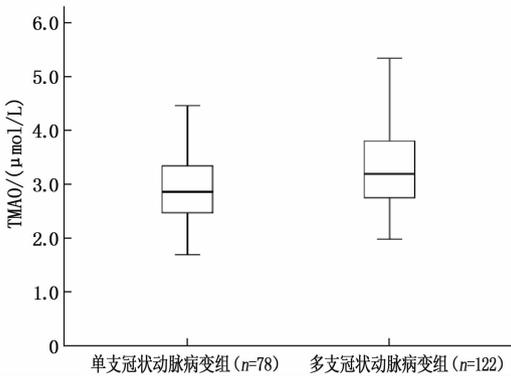


图 2 不同支术冠状动脉病变患者血浆 TMAO 浓度比较

2.6 1 年内心血管不良事件发生情况

A 组中有 1 例因心衰合并重症感染死亡, 再发心肌梗死 1 例。B 组共发生 11 例非计划内再次血运重建, 其中 3 例因病变严重行外科冠状动脉搭桥手术, 1 例术中发现室壁瘤破裂死亡。B 组共出现了 3 例支架内再狭窄, 支架植入时均复查 IVUS, 提示支架贴壁良好, 术后患者均规范服药, 低密度脂蛋白有效控制。见表 6。

2.7 生存分析

以心血管不良事件作为终点事件, 采用 Log-rank 检验, 结果显示 A 组心血管不良事件发生

表 6 CHD 患者随访一年内心血管不良事件

不良事件	A 组( $n = 100$ )	B 组( $n = 100$ )
心肌梗死	1	3
非计划内血运重建	5	11
支架内再狭窄	0	3
再住院	11	28
死亡	1	1

例数(12 例) 低于 B 组(28 例), 差异有统计学意义( $P = 0.005$ )。Kaplan-Meier 曲线分析显示, 与 A 组患者相比, B 组患者随观察时间延长, 生存率显著下降, 提示不良事件发生率高; 与 A 组患者相比, B 组患者随观察时间的延长, 死亡风险显著升高, 提示 B 组不良事件发生风险高。见图 3、图 4。

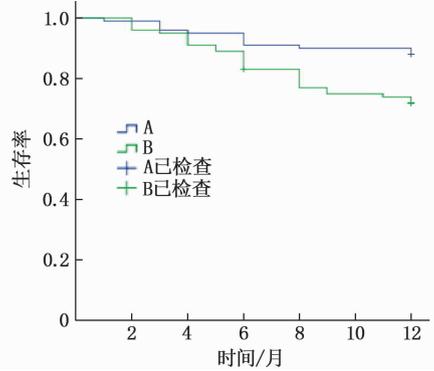


图 3 Kaplan-Meier 生存曲线

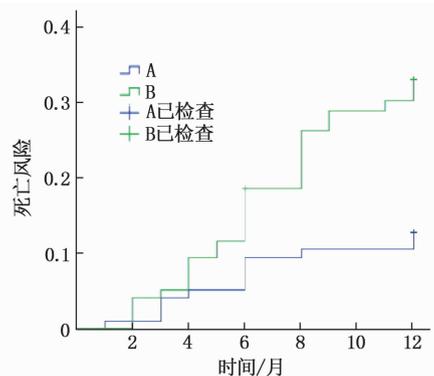


图 4 Kaplan-Meier 风险曲线

3 讨论

肠道菌群被称为人类后天获得的第二基因库, 与心血管疾病的发生发展紧密相关<sup>[10]</sup>。肠道菌群将宿主摄入的胆碱转化为三甲胺, 三甲胺在肝脏被转化为 TMAO, 入血可通过上调参与巨噬细胞表面清道夫受体的表达水平、抑制胆固醇逆向转运等过程参与一系列反应。此外, 研究<sup>[11]</sup> 证明 TMAO 可通过促进细胞内储存的  $\text{Ca}^{2+}$  释放, 增

强血小板对多种激动剂的反应性,进而导致血小板高反应性。本研究结果表明,TMAO 水平是引起 CHD,且影响冠状动脉病变程度的因素之一,同时可以进一步影响 CHD 患者预后。

本研究中,CHD 组 BMI、合并高血压病、糖尿病、高脂血症,吸烟占比、TMAO 水平高于健康对照组,并且 Logistic 回归结果显 TMAO 水平可以导致 CHD。动物模型实验<sup>[12-13]</sup>证实了 TMAO 可以促进粥样硬化。CHDA 组和 B 组患者的基线资料无明显差异,但 2 组 BMI 差异显著,BMI 是 TMAO 升高的危险因素。这可能是由于肥胖人群常常伴随不规范的饮食习惯,TMAO 为肠道细菌消化胆碱、肉碱等丰富营养物质时产生。有学者<sup>[14]</sup>对肥胖人群进行 8 周素食饮食后,其血浆 TMAO 下降 40%。一项 Meta 分析<sup>[15]</sup>结果发现,TMAO 浓度与 BMI 的增加之间呈剂量效应性关联。TMAO 导致肥胖的代谢途径可能与黄素单加氧酶(FMO3)有关,其可以活化 TMAO,敲除了 FMO3 基因的小鼠食用高脂肪、高热量的饮食均未肥胖<sup>[16]</sup>。

本研究采用 Gensini 评分评价患者的冠状动脉病变,发现低水平 TMAO 组患者 Gensini 评分低于高水平 TMAO 组患者。Gensini 评分可以客观反映冠状动脉粥样硬化的严重程度,且和血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇具有相关性<sup>[17]</sup>,但在该研究中校正了 2 组的血脂水平,通过 Pearson 法得出 Gensini 评分与 TMAO 水平具有相关性。这可能因为 TMAO 除了可以抑制巨噬细胞胆固醇逆转外,还可以另外通过增强半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(caspase-1)的活性,诱导人脐静脉内皮细胞及载脂蛋白 E 基因敲除(Apo E-/-)出现炎症,从而导致粥样硬化<sup>[18]</sup>。另一项研究<sup>[19]</sup>分析得出,TMAO 水平与冠状动脉病变程度独立相关。本研究发现,冠状动脉多支病变患者 TMAO 水平高于单支病变患者。这一结果与相关研究<sup>[20]</sup>结果一致。目前,研究<sup>[6,21]</sup>表明血浆 TMAO 水平增加可以作为 CHD 诊断的标志物。

由于时间限制,本研究只随访了 1 年心血管不良事件,结果显示 B 组不良事件的发生率高于 A 组,Log-rank 检验及 Kaplan-Meier 生存曲线提示 TMAO 高水平患者与 TMAO 低水平患者相比,心血管不良事件发生率升高,相对生存率逐渐下降。一项 Meta 分析<sup>[22]</sup>显示,血浆 TMAO 浓度升高可使 CHD 患者发生主要不良心血管事件的风险增加 58%。张亚男等<sup>[23]</sup>发现,血浆 TMAO 水平

每升高 1.0  $\mu\text{mol/L}$ ,主要不良心血管事件风险增加 10.2%。同时 LI X S 等<sup>[24]</sup>发现,急性胸痛患者的高血浆 TMAO 水平是 30 d 及 7 年死亡的独立预测因子。本研究结果与上述研究结果相符,猜测可能原因为 TMAO 除可以促进动脉粥样硬化之外,还可以直接激活心房自主神经节神经丛触发房性心律失常<sup>[25]</sup>。研究<sup>[26-27]</sup>证明,在心力衰竭患者中,血浆 TMAO 水平明显升高。在动物实验<sup>[28]</sup>中,TMAO 喂养的小鼠出现了严重的心力衰竭。因此,推荐血浆 TMAO 水平作为不良心血管事件风险的预测标准,可有利于临床医生进行早期干预。

TMAO 浓度与动物蛋白、饱和脂肪、鱼、鸡肉和红肉的摄入量呈正相关,与植物蛋白和坚果的摄入量呈负相关<sup>[29]</sup>。由于饮食习惯可以影响 TMAO 水平,TMAO 有望成为 CHD 一级预防以及改善患者预后的新靶点。本研究仍存在一定局限性:首先,TMAO 生成与饮食相关,本研究中的患者并未严格统一饮食;其次,本研究是一项横断面研究,难以确定 TMAO 水平与 CHD 动脉粥样硬化程度之间的因果关系,还需进一步探讨研究。

#### 参考文献

- [1] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145 - 1158.
- [2] CASE B C, WAKSMAN R. Coronary heart disease: have we reached a plateau in primary prevention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e04963.
- [3] SABOURET P, SAVAGE M P, FISCHMAN D, *et al.* Complexity of antiplatelet therapy in coronary artery disease patients[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(1): 21 - 34.
- [4] LAM V, SU J D, HSU A, *et al.* Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160840.
- [5] WANG Z N, TANG W H, BUFFA J A, *et al.* Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(14): 904 - 910.
- [6] HEIANZA Y, MA W J, DIDONATO J A, *et al.* Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and coronary heart disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(7): 763 - 772.
- [7] WARRIER M, SHIH D M, BURROWS A C, *et al.* The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(3): 326 - 338.

- [8] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [9] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [10] VALDES A M, WALTER J, SEGAL E, *et al.* Role of the gut microbiota in nutrition and health [J]. *BMJ*, 2018, 361: k2179.
- [11] SKYE S M, ZHU W F, ROMANO K A, *et al.* Microbial transplantation with human gut commensals containing CutC is sufficient to transmit enhanced platelet reactivity and thrombosis potential[J]. *Circ Res*, 2018, 123(10): 1164-1176.
- [12] PETRIELLO M C, HOFFMAN J B, SUNKARA M, *et al.* Dioxin-like pollutants increase hepatic flavin containing monooxygenase (FMO3) expression to promote synthesis of the proatherogenic nutrient biomarker trimethylamine N-oxide from dietary precursors[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 33: 145-153.
- [13] WANG Z N, ROBERTS A B, BUFFA J A, *et al.* Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [14] ARGYRIDOU S, DAVIES M J, BIDDLE G J H, *et al.* Evaluation of an 8-week vegan diet on plasma trimethylamine-N-oxide and postchallenge glucose in adults with dysglycemia or obesity[J]. *J Nutr*, 2021, 151(7): 1844-1853.
- [15] DEHGHAN P, FARHANGI M A, NIKNIAZ L, *et al.* Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: an exploratory systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2020, 21(5): e12993.
- [16] SCHUGAR R C, SHIH D M, WARRIER M, *et al.* The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(12): 2451-2461.
- [17] 金雷, 王晓宇, 陈忠锐. 冠心病患者血清 non-HDL-C、动脉粥样硬化指数与冠状动脉狭窄程度的关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(2): 175-177, 183.
- [18] SUN X L, JIAO X F, MA Y R, *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.
- [19] 张亚男, 王思明, 于雪, 等. 三甲胺氧化物与冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉病变情况的相关性分析[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(7): 680-686.
- [20] TAN Y, SHENG Z X, ZHOU P, *et al.* Plasma trimethylamine N-oxide as a novel biomarker for plaque rupture in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(1): e007281.
- [21] GUASTI L, GALLIAZZO S, MOLARO M, *et al.* TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(1): 201-207.
- [22] YAO M E, LIAO P D, ZHAO X J, *et al.* Trimethylamine-N-oxide has prognostic value in coronary heart disease: a meta-analysis and dose-response analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 7.
- [23] 张亚男, 于雪. 血浆氧化三甲胺水平对冠心病患者预后的预测作用: 剂量-反应 Meta 分析[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(2): 149-155.
- [24] 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(11): 814-824.
- [25] MENG G N, ZHOU X Y, WANG M L, *et al.* Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways [J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 656-664.
- [26] SUZUKI T, HEANEY L M, BHANDARI S S, *et al.* Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure [J]. *Heart*, 2016, 102(11): 841-848.
- [27] 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*, 2015, 277(6): 717-726.
- [28] 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(1): e002314.
- [29] YANG J J, SHU X O, HERRINGTON D M, *et al.* Circulating trimethylamine N-oxide in association with diet and cardiometabolic biomarkers: an international pooled analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113(5): 1145-1156.

(本文编辑: 周娟)