

· 综述 ·

## 三甲胺-N-氧化物致动脉粥样硬化机制研究进展

蒋小燕<sup>1</sup>, 段家怀<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup> 湖南师范大学第二附属医院心血管内科, 长沙 410003; <sup>2</sup> 解放军联勤保障部队第921医院营养科, 长沙 410003)

**【摘要】** 越来越多研究表明,肠道微生物群与动脉粥样硬化具有重要关联,食物中的卵磷脂、胆碱、肉碱等营养素被肠道微生物群代谢,其代谢产物三甲胺-N-氧化物(TMAO)可促进动脉粥样硬化。该机制尚未完全明确,但此观点为研究动脉粥样硬化及其他心脑血管疾病提供了新方向。本综述对近年来 TMAO 致动脉粥样硬化的相关机制作一汇总。

**【关键词】** 动脉粥样硬化;三甲胺-N-氧化物;肠道微生物

**【中图分类号】** R541.4

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.02.031

## Research progress on mechanism of atherosclerosis induced by trimethylamine-N-oxide

JIANG Xiao-Yan<sup>1</sup>, DUAN Jia-Huai<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Second Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410003, China; <sup>2</sup>Department of Nutrition, the 921st Hospital of Chinese PLA Joint Logistics Support Force, Changsha 410003, China)

**【Abstract】** More and more studies have shown that the intestinal microbiota are significantly associated with atherosclerosis. The nutrients such as lecithin, choline and carnitine in food are metabolized by the intestinal microbiota, and their metabolite trimethylamine-N-oxide (TMAO) may contribute to atherosclerosis. Its mechanism is not fully understood, but such a view provides a new orientation for research on atherosclerosis and other cardiovascular and cerebrovascular diseases. In this review, we summarized research on the mechanisms of TMAO-induced atherosclerosis in recent years.

**【Key words】** atherosclerosis; trimethylamine-N-oxide; intestinal microbiota

Corresponding author: DUAN Jia-Huai, E-mail: 1203452224@qq.com

近年来,肠道菌群和疾病的相关性研究越来越多,大量研究证实了肠道菌群衍生物三甲胺 N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)与高脂血症、高血压病、糖尿病等代谢性疾病有一定相关性。随着对肠道微生物群的深入研究,发现其可通过多种机制参与动脉粥样硬化的发生发展,因此维持肠道微生物群稳态对防治相关疾病具有重要意义。

### 1 概述

人类的皮肤、黏膜表面、肠道被无数的微生物所占据,这些微生物包括细菌、古细菌、病毒、真菌和其他原生生物,统称为微生物群。宿主为微生物群提供营养物质,而微生物群能够平衡免疫和代谢功能等<sup>[1,2]</sup>。肠道微生物具有三甲胺裂解酶(哺乳动物没有这种酶),可以使卵磷脂、胆碱、肉碱等营养素中

C-N 键断裂,三甲胺(trimethylamine, TMA)即作为代谢废物被释放,通过门脉循环进入肝脏<sup>[3]</sup>。TMA 被输送到肝脏,由黄素单加氧酶(flavin-containing monooxygenase, FMO)(主要是 FMO3)氧化成 TMAO。

在人体内,血浆 TMAO 水平升高与主要不良心血管事件和死亡风险增加之间呈正相关。Wang 等<sup>[3]</sup>通过给小鼠食用含有胆碱类的食物或直接饲喂 TMAO,证明 TMAO 可促进动脉粥样硬化斑块形成。Tang 等<sup>[4]</sup>对 4 007 例平均年龄为 63 岁的受试者进行了 3 年的前瞻性队列研究,该研究显示,同样有心血管高危因素的患者,3 年间 TMAO 血浆水平高者较血浆水平低者动脉粥样硬化的发病率高,且 TMAO 预测值比传统危险因素(高龄、糖尿病、高血压等)预测性好。最近的研究表明,TMAO 通过多种

机制促进动脉粥样硬化,主要归因于 TMAO 影响胆固醇和胆汁酸代谢、促进泡沫细胞形成、参与炎症通路的激活、增强血小板反应性、提高血栓形成的潜力、增加胰岛素抵抗等。

## 2 TMAO 致动脉粥样硬化机制

### 2.1 影响胆固醇及胆汁酸代谢

TMAO 调节体内多个位点的胆固醇和甾醇代谢,具有动脉粥样硬化增加的净效应。泡沫细胞是指吞噬了脂质的巨噬细胞或组织细胞,其胞质中含有许多脂滴,是动脉粥样硬化斑块出现的特征性病理细胞。目前研究观察到 TMAO 的一种前动脉粥样硬化机制是减少胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT)<sup>[5]</sup>。TMAO 通过 3 种机制使胆固醇在动脉壁的细胞内积聚。(1) TMAO 干扰胆固醇从肝外器官及组织逆向转运入肝脏,从而影响胆固醇及脂质蛋白在人体血浆内的水平,并使胆固醇在巨噬细胞内不断积累,进而使巨噬细胞形成泡沫细胞<sup>[3,6,7]</sup>;(2) TMAO 抑制胆汁酸合成酶胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (cholesterol 7  $\alpha$  hydroxylase, CYP7A1)、CYP27A1 和胆汁酸转运蛋白在肝脏的表达, CYP7A1 是胆固醇分解代谢的限速步骤,其表达上调有助于扩大胆汁酸池,增加 RCT,减少易感小鼠动脉粥样硬化斑块<sup>[8-10]</sup>,所以抑制 CYP7A1 等即减少了 RCT、增加了泡沫细胞形成;(3) TMAO 增加两种致动脉粥样硬化清道夫受体-分化簇 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 和清道夫受体 A (scavenger receptor class A, SRA) 的细胞表面表达,促进单核细胞与内皮细胞黏附,使单核细胞进入内皮细胞,在内皮细胞内单核细胞变成巨噬细胞,进而吞噬氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL),导致胆固醇积累,形成泡沫细胞,泡沫细胞堆积在血管内皮细胞上,形成动脉粥样硬化<sup>[3,6,11,12]</sup>。

### 2.2 促进血管炎症

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,是血管壁对各种损伤的一种异常反应,具有经典炎症变性、渗出及增生的特点。炎症在动脉粥样硬化发生、发展和演变中起到关键作用。Seldin 等<sup>[13]</sup>研究发现, TMAO 可诱导炎症基因表达甚至直接激活炎症通路,在人主动脉内皮细胞 (human aortic endothelial cells, HAEC) 和平滑肌细胞中, TMAO 通过激活促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、诱导核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 磷酸化来促进内皮细胞募集活化的白细胞。

Ma 等<sup>[14]</sup>研究表明, TMAO 可抑制人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 增殖及其与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的黏附,即血浆 TMAO 抑制了血管自我修复的能力;且 TMAO 正向调节上皮细胞 (epithelial cells, EC) 中血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 的表达,导致单核细胞黏附增加,推测 TMAO 可能作为蛋白激酶 C/p-NF- $\kappa$ B 信号的正向上游调节因子起作用,并间接激活 VCAM-1 启动子以促进单核细胞黏附。Sun 等<sup>[15]</sup>研究发现,在 HUVEC 中, TMAO 以显著的剂量和时间依赖性触发氧化应激和硫氧还蛋白结合蛋白-炎性体蛋白 3 (thioredoxin interacting protein-nod-like receptor protein 3, TXNIP-NLRP3) 炎症小体的活化,其中炎性细胞因子白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和 IL-18 以时间依赖性方式释放,而内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 受到抑制。此外,活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 抑制剂 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 及小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 介导的 TXNIP 和 NLRP3 基因敲除可明显逆转 TMAO 介导的作用。该研究结果首次揭示 TMAO 通过激活 ROS-TXNIP-NLRP3 炎症小体诱导炎症和内皮功能障碍。Chen 等<sup>[16]</sup>研究结果证实了 TMAO 通过 NLRP3 炎症小体促进了血管炎症,而 NLRP3 炎症小体活化部分通过抑制沉默信息调节因子 3-超氧化物歧化酶 2-mtROS 信号通路来介导,且该信号通路在调节 TMAO 介导的 NLRP3 炎症小体激活中起关键作用。

### 2.3 增强血小板反应性及血栓形成风险

血小板激活在动脉粥样硬化中起重要作用。Zhu 等<sup>[17]</sup>发现, TMAO 通过增强细胞内储存的刺激依赖性 Ca<sup>2+</sup> 释放来促进血小板高反应性、增加血栓形成风险;通过量化肌醇磷酸盐水平,发现 TMAO 可增加血小板中的肌醇-1,4,5-三磷酸 (inositol 1, 4, 5-triphosphate, IP3) 信号传导途径。

### 2.4 其他

有研究发现,2 型糖尿病患者血清 TMAO 浓度明显高于健康对照者<sup>[3]</sup>,不论血糖状况如何,空腹 TMAO 浓度增加者预后差<sup>[3]</sup>,说明 TMAO 可能引起或加重胰岛素抵抗,具体机制有待进一步研究。Li 等<sup>[18]</sup>研究表明,循环水平的肠微生物依赖性代谢物 TMAO 随着衰老而增加,这可能通过增加血管炎症和氧化应激损害 eNOS 衍生的 NO 生物利用度,导致与衰老相关的内皮功能障碍。

### 3 潜在治疗策略

(1)最简单的干预措施是调整饮食,限制富含卵磷脂、胆碱和肉碱食物的摄取可能是限制循环TMAO的有效策略<sup>[3-5]</sup>。(2)抑制或减少TMAO形成:3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB)被证明可抑制TMA的生成,因此可以通过DMB抑制TMA进而抑制TMAO的生成<sup>[18]</sup>。(3)使用益生元或益生菌<sup>[19-21]</sup>。益生元疗法包括选择性摄取营养素或饮食成分(非微生物组合物),提供“有益”细菌的生长优势<sup>[21]</sup>。益生菌疗法包括饮食摄入一种或多种活菌株,试图利用微生物的互惠性和水平基因转移的潜力使宿主受益<sup>[22,23]</sup>。目前有研究表明益生菌对调节血脂有作用<sup>[24]</sup>。益生菌可以直接吸收胆固醇而降低介质中胆固醇的含量,其中乳酸菌等在生长过程中可促进胆固醇的分解代谢,从而降低胆固醇含量,该作用与调控胆固醇合成限速酶3-羟甲基-3-甲基戊二酰CoA还原酶(HMG-CoA还原酶)表达有关<sup>[25]</sup>;双歧杆菌等可通过胆盐水解酶水解氨基化合物,阻断胆盐的肠肝循环,降低血清胆固醇<sup>[26,27]</sup>。(4)有学者<sup>[28,29]</sup>提出使用清血消脂方,该药通过抑制氧化三甲胺对CD36等清道夫受体mRNA和蛋白的表达,减少胆固醇的摄入,从而起到显著抑制巨噬细胞泡沫化过程,最终达到抗动脉粥样硬化的作用。(5)粪菌移植术也引起了人们很大关注,粪便微生物移植治疗炎症性肠病等为该法治疗动脉粥样硬化提供可能。上述可能的治疗干预策略尚未成熟,但提供了新的思路,有望通过调节饮食、药物、肠道菌群等控制TMAO水平,进而有效预防及治疗动脉粥样硬化及其相关疾病。

### 4 小结

动脉粥样硬化形成的机制复杂且存在较多争议。目前研究表明,除动脉粥样硬化传统的影响因素外,TMAO已成为当前心血管疾病研究领域的一个新方向。本文旨在提示相关研究需关注肠道菌群及其衍生物TMAO与动脉粥样硬化形成之间的关系,为防治动脉粥样硬化及相关疾病提供更多可能。

#### 【参考文献】

[1] Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3): 159-169. DOI: 10.1038/nri2710.

[2] Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system[J]. *Nature*,

2012, 489(7415): 231-241. DOI: 10.1038/nature11551.

[3] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63. DOI: 10.1038/nature09922.

[4] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.

[5] 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. DOI: 10.1038/nm.3145.

[6] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8): 1049-1056. DOI: 10.1172/JCI9259.

[7] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection[J]. *Nature*, 1997, 386(6622): 292-296. DOI: 10.1038/386292a0.

[8] Charach G, Rabinovich A, Argov O, et al. The role of bile acid excretion in atherosclerotic coronary artery disease[J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012(2): 949672. DOI: 10.1155/2012/949672.

[9] Charach G, Rabinovich PD, Konikoff FM, et al. Decreased fecal bile acid output in patients with coronary atherosclerosis[J]. *J Med*, 1998, 29(3-4): 125-136.

[10] Lu Y, Feskens EJ, Boer JM, et al. The potential influence of genetic variants in genes along bile acid and bile metabolic pathway on blood cholesterol levels in the population[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 14-27. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.035.

[11] Bai C, Biersi J, Verkman AS, et al. A mouse model to test the *in vivo* efficacy of chemical chaperones[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 1998, 40(1): 39-45.

[12] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection[J]. *Nature*, 1997, 386(6622): 292-296. DOI: 10.1038/386292a0.

[13] Seldin MM, Meng YH, Qi HX, 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. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767.

[14] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Triethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR2016-0244. DOI: 10.1042/BSR20160244.

[15] 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 inflammation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1-2): 63-70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.017.

[16] Chen ML, Zhu XH, Ran L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammation through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway[J]. *J*

- Am Heart Assoc, 2017, 6(9). pii: e006347. DOI: 10.1161/JAHA.117.006347.
- [17] Zhu W, Gregory JC, Org E, *et al.* Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. Cell, 2016, 165(1): 111-124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
- [18] 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. DOI: 10.3389/fphys.2017.00350.
- [19] Wang Z, Tang WH, Buffa JA, *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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002.
- [20] Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, *et al.* Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(11): 639-646. DOI: 10.1038/nrendo.2011.126.
- [21] Degirolamo C, Rainaldi S, Bovenga F, *et al.* Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis *via* down-regulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice[J]. Cell Rep, 2014, 7(1): 12-18. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.02.032.
- [22] Chen Z, Guo L, Zhang Y, *et al.* Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity[J]. J Clin Invest, 2014, 124(8): 3391-3406. DOI: 10.1172/JCI72517.
- [23] Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria[J]. Nat Rev Microbiol, 2005, 3(9): 711-721. DOI: 10.1038/nrmicro1234.
- [24] Smillie CS, Smith MB, Friedman J, *et al.* Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome[J]. Nature, 2011, 480(7376): 241-244. DOI: 10.1038/nature10571.
- [25] Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota[J]. Trends Microbiol, 2015, 2323(6): 354-366. DOI: 10.1016/j.tim.2015.03.002.
- [26] Ebel B, Lemetais G, Beney L, *et al.* Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases; a review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014, 54(2): 175-189. DOI: 10.1080/10408398.2011.579361.
- [27] Zhao Y, Fu J. Research progress on intestinal microflora and cardiovascular diseases[J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(5): 1443-1444. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.05.142.
- [28] 肖滨, 黄小波. 衰老与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 866-869. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.200.
- Xiao B, Huang XB. Atherosclerosis in relation to aging[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(11): 866-869. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.200.
- [29] 李梦杰, 张蕾, 周明学, 等. 清血消脂方通过抑制 CD36、SR-A 表达干预氧化三甲胺促进泡沫细胞形成的作用机制研究[J]. 环球中医药杂志, 2018, 11(10): 1539-1544. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.10.008.
- Li MJ, Zhang L, Zhou MX, *et al.* Mechanism of the action of Qingxue Xiaozhi decoction of promoting foam cell formation by inhibiting the expression of CD36 and SR-A[J]. Global Tradit Chin Med, 2018, 11(10): 1539-1544. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.10.008.

(编辑: 吕青远)

## · 消 息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn