

TMAO 与心肾疾病的相关研究进展

张明雨 封 瑶 宋德昊 史 敏

(西安培华学院 陕西 西安 710125)

【摘要】CKD 已经是威胁全球人类健康的重大疾病，其常并发严重的心血管事件，如左心肥大、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、心力衰竭等。CVD 又可形成反向作用，诱导肾功能障碍，双方互为因果关系，是导致 CKD 患者死亡风险增加的主要原因。近年来有关肠道菌群与器官疾病的关系成为国内外学者的研究热点。TMAO 是一种肠道微生物菌群代谢产物，具有生物活性的小分子化合物，主要经机体肾脏排泄，肾功能的减退导致 TMAO 在体内蓄积，继而引发一系列的病理生理改变，参与 CKD 与 CVD 的发生、发展。因此，为深入了解肠源性代谢产物 TMAO 对于治疗心肾疾病的临床意义，本文从 TMAO 如何参与 CKD 以及 CVD 病因机制方面阐述其重要价值。

【关键词】慢性肾脏病；心血管疾病；TMAO

Research progress between TMAO and cardio-renal diseases

Mingyu Zhang Yao Feng Dehao Song Min Shi

(Xi'an Peihua University, Xi'an, Shaanxi, 710125)

[Abstract] CKD has been a major disease threatening the global human health, often with serious cardiovascular events, such as left heart hypertrophy, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, heart failure, etc. CVD can also form a reverse effect and induce renal dysfunction, and the two sides are causal to each other, which is the main cause of the increased risk of death in CKD patients. In recent years, the relationship between intestinal flora and organ diseases has become a research hotspot among scholars at home and abroad. TMAO is a metabolite of intestinal microbiota and a bioactive small molecule compound, which is mainly excreted by the kidney. The decline of kidney function leads to the accumulation of TMAO in the body, and then causes a series of pathophysiological changes, participating in the occurrence and development of CKD and CVD. Therefore, in order to deeply understand the clinical significance of the intestinal-derived metabolite TMAO for the treatment of cardiovascular and renal diseases, this paper expounds its important value from how TMAO participates in CKD and the etiology mechanism of CVD.

[Keywords] Chronic kidney disease; Cardiovascular disease; TMAO

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 在全球的罹患率和病死率逐年攀升，已成为当今社会的一项重大的公共卫生难题。研究发现，肠道微生物代谢产生的分子氧化三甲胺 (trimethylamine-N-oxide, TMAO) 在 CKD 和 CVD 发生发展、预后、死亡风险密切相关。CKD 和 CVD 病患者血浆 TMAO 水平的显著升高，已成为评估 CKD 患者发病进程的可靠生物学指标^[1]。本文概述 TMAO 的生成、代谢及其在 CKD 和 CVD 中发生关系及研究进展做一综述，旨在更加全面深入地认识了解 TMAO 与心肾疾病的关系，也为改善心肾疾病的治疗研究提供新思路。

1 TMAO 在体内的生成与代谢

TMAO 是一种无色针状晶体，主要以二水合物形式存在，相对分子质量为 75.1。对于人类来说，TMAO 产生主要是外源性的，来源于富含胆碱与左旋肉碱类

食物，如红肉、鱼肉、鸡蛋、谷物、大豆和蔬菜等。这些食物均在肠道微生物菌群作用下经代谢产生 TMA (trimethylamine, TMA)，后者可在肠道快速吸收入血转运至肝脏，然后在肝脏黄素单加氧酶 3 (flavin-containing monooxygenase-3, FMO 3) 的作用下被氧化为 TMAO。血浆中的 TMAO 可发挥保护性作用，通过改变细胞化学环境来稳定蛋白质的结构，从而削弱尿素对蛋白质的变性作用，以利于细胞在不利环境中存活^[2]。

肾是 TMAO 的主要排泄器官。机体健康状态下，代谢产生的 TMAO 95% 以上可通过肾脏将其排出体外。CKD 患者体内 TMAO 水平高于健康人，终末期肾病患者血浆 TMAO 水平是肾功能正常人的 30 倍^[3]。TMAO 的清除速率与肌酐类似，临床血液透析患者，在下一次透析治疗前其血浆 TMAO 水平显著增高。导致血浆 TMAO 水平升高的原因可能为：(1) 肾小球滤过率降低导致

的 TMAO 清除不足。(2) 肾损伤引发肾髓质释放 TMAO 增多。(3) CKD 患者存在肠道优势细菌明显改变, 继而导致 TMAO 产生增多。(4) 尿毒症患者血浆溶质的代谢激活黄素单加氧酶活性而引起 TMAO 的形成增多, 最终引起 TMAO 浓度升高。经研究表明, TMAO 的分泌水平主要与不良心脑血管事件的发生相关, 这揭示了 TMAO 在预测脑血管疾病风险方面的价值。

2 TMAO 在 CKD 中的作用

近年来研究表明, TMAO 参与 CKD 的疾病进展, 已在多种动物实验模型中得以验证。Sun 等^[4]采用高脂饮食诱导的肥胖小鼠血浆 TMAO 浓度比对照组更高, 且肾脏损伤分子-1 和血清胱抑素 C 的表达均显著增加, 血浆 TMAO 水平的升高与肾间质纤维化和肾损伤程度呈正相关。此外, 补充食物中胆碱或直接给予 TMAO 喂养, 发现小鼠肾间质纤维化显著增加。张文超等^[5], 采用腺嘌呤喂养的方法构建 CKD 动物小鼠模型, 通过抑制 TMAO 生成, 可以改善 CKD 小鼠的肾脏功能。可见, TMAO 能够促进肾脏损伤, 其损伤程度与 TMAO 水平存在剂量依赖关系。

人体的胃肠道是一个庞大的微生物菌落, 可产生 100 万亿个分泌代谢产物, 这些微生物菌落在机体的新陈代谢、消化吸收、免疫防御、神经调节等各方面与宿主间发生密切的信息交流。有研究表明, 肠道微生物及其代谢产物与人类健康和各种疾病的发生密切相关。在 CKD 条件下, 患者肠道菌群失调, 这可能与原发病及 CKD 患者并发症等导致结肠蠕动减弱, 毒素物质在肠道堆积, 继而引起肠黏膜水肿、炎症反应, 加重肠黏膜损伤、并引发肠道菌群失调, 导致益生菌群数量减少, 致病菌群增多。Vaziri 等^[6]研究发现, 与正常人群对比, 提取 CKD 患者的粪便样品进行肠道微生物 DNA 测定发现, CKD 患者肠道中有 190 种微生物水平与正常人群显著不同, 提示 CKD 患者存在严重的肠道菌群失衡。也有研究表明, 遗传在肠道代谢物的产生中也发挥着重要作用, 可能与宿主基因影响肠道微生物菌群的组成, 调节机体的免疫途径及代谢表型。

动物实验研究发现, 给予无菌大鼠肠腔内移植 CKD 患者粪便样本, 粪便移植大鼠肠道菌群发生明显改变, 导致肠腔 TMAO 增多, 外周血 TMAO 水平显著上升, 表明肠道菌群可能是 TMAO 产生的重要环节。进一步研究, 发现 CKD 患者肠道菌群紊乱, 肠黏膜屏障结构完整性受损, 肠道细菌移位。肠源性尿毒症患者毒素经受损的肠黏膜进血, 增强与氧化应激反应的烟酰胺腺苷二核苷酸磷酸氧化酶 (NADPH) 活性, 诱导炎症反应

中氧化应激促进肾小管上皮细胞破坏, 加重肾脏损伤, 使 CKD 肾功能进行性恶化^[7]。

3 TMAO 促进 CVD 发展的病理机制

心脏和肾脏是机体维持血流动力学和内环境稳定的重要器官。心脏泵血以维持器官灌注, 肾脏过滤血液清除代谢废物, 心脏和肾脏之间的交互作用对于保证器官组织灌注、调节体液平衡、促进代谢产物排泄和调节神经内分泌功能十分重要。机体内 TMAO 主要经肾脏排泄, CKD 时肾功能的减退导致 TMAO 排泄减少和清除不足, 从而导致 TMAO 在体内蓄积, 使得 CKD 患者成为了天然的高 TMAO 人群。临床研究表明, 高循环水平的 TMAO 可显著增加 CKD 患者的 CVD 发病风险及死亡风险。在 CKD 人群中心血管疾病发病普遍, 大约有 33% 的 CKD 患者伴有心血管疾病^[8]。在透析人群中, 心血管死亡约占所有死亡的一半, 其心血管死亡风险是普通人群的 10~30 倍。心源性猝死、心力衰竭和心肌梗死是 CKD 人群最常见的心血管死亡原因。研究发现, TMAO 通过参与动脉粥样硬化的发生、发展及预后演变、心肌纤维化与心脏肥大、血管炎症等促进 CVD 的发生, 是预测 CVD 早期血管病变与最终结局的重要因素^[9]。由此可见, TMAO 促进 CVD 发展的病理机制具有重大的临床意义。

首先, CKD 人群中常见左室肥大, 即所谓的“尿毒症心肌病”。其病理特征常见有心肌细胞肥大、心肌纤维化、间质小动脉壁增厚等病变特征, 晚期加重左心衰进展。左室肥大是临幊上最常诊断的 CKD 相关心血管异常, 已被视为心血管病死亡的预测标志, 临幊上也用于作尿毒症心肌病的替代指标。SUZUKI 等^[10]对 972 名慢性心衰患者进行为期 1 年的随访发现, 与治疗前或治疗后 TMAO 水平低于中位值的患者相比, 治疗前后水平高于中位值的患者与不良结果高度相关。WANG 等^[11]在动物实验发现, 对 C57BL6/J 两组实验小鼠进行不同干预, 结果表明采用 3,3-二甲基-1-丁醇治疗的小鼠, 显著减低了慢性心衰引起的不利影响, 提示血浆 TMAO 浓度在心衰的进程进展中发挥着重要作用。

其次, CKD 患者人群存在较高的动脉粥样硬化发生率。TMAO 作为一个开关, 激活促炎级联反应, 导致动脉损伤、内皮细胞功能障碍, 使胆固醇进入动脉壁, 随后形成动脉粥样斑块。也有研究显示, TMAO 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素。冠状动脉造影结果显示, 近一半患有心肌梗死或心绞痛的 CKD 患者存在明显的管腔阻塞^[12]。与此同时, 在 CKD 人群中非阻塞性血管疾病如血管僵硬、钙化和骨化非常普遍,

这种非阻塞性血管病理改变已成为临床心血管预后不良的预测指标，在一定程度上也解释了为何部分 CKD 患者没有明显的冠状动脉粥样硬化却可以并发缺血性心脏病^[13]。

再者，CKD 患者人群高血压病的关联性较高。高血压在 CKD 中十分常见，在很大程度上可以促进慢性左心衰的发生和进展。一项临床研究中显示，在包含 6176 例高血压患者的病例研究可见，血液中 TMAO 浓度与高血压患病率有较高的关联性且呈剂量依赖性。母体大鼠补充 3,3- 二甲基 -1- 丁醇能够预防子代雄鼠收缩压的升高，因此，以 TMAO 为靶点对高血压进行早期预防，对降低高血压发病率有重要意义。

4 结语

TMAO 促进肾脏纤维化、诱发氧化应激，并在肠道菌群微环境的改变下加重 CKD 患者的肾功能损害。同时在心肌纤维化、高血压、动脉粥样硬化及血管炎症等方面参与 CVD。近年来肠道菌群相关性代谢产物获得了广泛关注，大量研究表明肠道菌群及肠源性代谢产物 TMA 与 CKD 和 CVD 的发生、发展具有关联性，TMAO 通过多种途径参与纤维化的病理变化过程，因此 TMAO 可能成为治疗心肾纤维化、改善心血管病的新契机。目前关于 TMAO 作用于各组织器官的具体机制尚未完全阐明，还需要更多地干预性研究去证实。未来有望通过调控 TMAO 生成途径、增加 TMAO 排泄、减弱 TMAO 对机体的损伤等，使其成为治疗靶标，为组织器官相关疾病提供新的诊疗思路。

参考文献：

- [1] El-Deeb OS, Atef MM, Hafez YM. The interplay between microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide, Transforming growth factor β / SMAD signaling and inflammasome activation in chronic kidney disease patients: a new mechanistic perspective[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9):14476–14485
 - [2] Yancey PH, Speers-Roesch B, Atchinson S, et al. Osmolyte adjustments as a pressure adaptation in deep-sea chondrichthyan fishes: an intraspecific test in arctic skates (*Amblyraja hyperborea*) along a depth gradient[J]. Physiol Biochem Zool, 2018, 91(2):788–796
 - [3] Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, et al. Serum trimethylamine N-Oxide is elevated in CK D and correlates with coronary artery atherosclerosis burden[J]. J Am Soc Nephrol. 2016, 27 (1): 305–313. DOI:10.1681/ ASN.2014111063
 - [4] Sun GP, Yin ZM, Liu NQ, 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. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.09.108
 - [5] 张文超. 抑制 TMAO 生成对慢性肾脏病及相关心血管损害的作用及机制研究 [D]. 山东大学. 2021
 - [6] Hall Andrew Brantley, Tolonen Andrew C, Xavier Ramnik J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease[J]. Nature reviews. Genetics, 2017 18(11): 690–699
 - [7] Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress byactivation of NADPH oxidase[J]. Kidney Int, 2013, 83(4):582–592
 - [8] Schiffrin E. L, Lipman M. L, Mann J. F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system[J]. Circulation, 2007, 116(1): 85–97
 - [9] Collins A. J., Foley R. N. Chavers B, Gilbertson D., Herzog C, United States Renal Data System 2011 Annual Report: Alas of chronic kidney disease & enstage renal disease in the United States, Am J Kidney Dis, 2012, 59(1 Suppl):A7.e1420
 - [10] SUZUKI T, HEANEY L M, BHANDARI S S, et al. Tri-methylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure[J]. Heart, 2016, 102(11): 841–848
 - [11] WANG G, KONG B, SHUAI W, et al. 3,3-dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice[J]. J Nutr Biochem, 2020, 78: 108341
 - [12] Rostand S. G., Kirk K. A., Rutsky E. A. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography[J]. Kidney Int, 1984, 25(4): 653–659
 - [13] Guerin A. P, Pannier B. Marchais S. J. London G. M. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(2): 105–110
- 基金项目：**（1）2022 年陕西省大学生创新创业训练计划项目阶段性成果，项目名称：抑制 TMAO 生成对慢性肾病及相关心血管损害的作用，项目编号：S202211400020。（2）2022 年西安培华学院大学生创新创业训练计划项目阶段性成果，项目名称：抑制 TMAO 生成对慢性肾病及相关心血管损害的作用，项目编号：PHDC2022066。