

## • 综 述 •

## 氧化三甲胺及其与动脉粥样硬化关系的研究进展

李易易 牛璇 张兆辉

【中图分类号】 R543.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)01-0118-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.029

心脑血管疾病是目前人类死亡最主要的原因之一,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是其主要病理基础。氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是肠道菌群的代谢产物,有研究发现高水平 TMAO 与 AS 的发生发展显著相关<sup>[1-2]</sup>,但其导致 AS 的机制仍然未明。本研究将从 TMAO 的一般特性、TMAO 促进 AS 的可能机制以及如何干预 TMAO 来防治 AS 这几方面进行阐述。

## 1 TMAO 的一般特性

## 1.1 TMAO 的结构、分布及生理功能

TMAO 化学式为  $C_3H_9NO \cdot 2H_2O$ 。它广泛存在于自然界的水产品中,在海产品及淡水产品中均有,但海产品中含量较高,还存在于其他动物、植物甚至真菌中<sup>[3]</sup>。它可以调节鱼类的细胞大小、防止鱼体内的功能蛋白质变性、降低鱼血液冰点<sup>[4]</sup>,而且它还影响生物体内多种化合物的结构和活性。已有研究证明 TMAO 可以稳定蛋白质折叠状态和核酸结构<sup>[5]</sup>。在人体内它作为一种渗透性物质参与维持细胞内外水电解质平衡<sup>[6]</sup>。

## 1.2 TMAO 的来源及代谢

海洋生物的 TMAO 主要由其体内内源性合成<sup>[5]</sup>,而人体内的 TMAO 主要通过肠道微生物代谢产生<sup>[2]</sup>。肠道微生物所具有的三甲胺裂解酶可将经饮食摄入的生物碱(胆碱、左旋肉碱、甜菜碱等)中的 C-N 键断裂,进而产生三甲胺(trimethylamine, TMA),后者经门脉循环入肝,在肝脏黄素单氧化酶(flavin monooxygenase 3, FMO3)的作用下氧化生成 TMAO<sup>[7]</sup>(图 1)。人体内 TMAO 水平变化很大,健康人约为  $3 \mu\text{mol/L}$ ,而肾病晚期的患者可达  $40 \mu\text{mol/L}$ <sup>[5]</sup>。这可能与饮食中 TMAO 的前体物质摄入量以及肾脏的排泄率有关。此外,年龄因素、体内胆酸水平、性激素水平均可影响 TMAO 水平。随着年龄增长, TMAO 水平也会增加<sup>[8]</sup>,而且胆酸水平以及性激素可以通过影响 FMO3 的活性来进一步改变体内 TMAO 水平<sup>[9]</sup>。TMAO 作为一种小分子化合物,很容易经肾脏滤过并通过血液透析清除<sup>[10]</sup>。有研究表明食鱼较多的瑞士人比英国人尿液中 TMAO 的水平高,与此结果一致的是,日本人比北美人的尿液中 TMAO 水平高。

高蛋白饮食也会增加尿液中 TMAO 的水平<sup>[5]</sup>。这可能是高蛋白饮食改变了肠道菌群结构或者影响了胆碱及左旋肉碱在肠道的吸收;也可能是人体反应性地使 TMAO 合成增加并与氨基酸代谢产生的胺结合。TMAO 除了经尿液排出之外,还可以通过汗液、粪便以及呼吸道排出<sup>[9]</sup>。

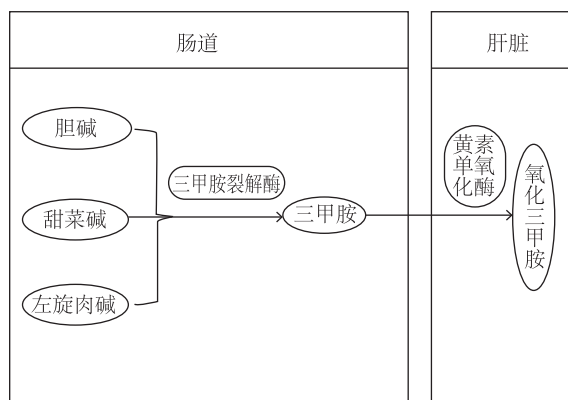


图 1 氧化三甲胺代谢示意图

## 2 TMAO 与动脉粥样硬化的相关性

《中国心血管病报告 2017》表明,心血管疾病病死率目前仍居我国疾病死亡构成的首位,高于肿瘤和其他疾病,占居民疾病死亡构成的 40% 以上<sup>[11]</sup>,而动脉粥样硬化是心血管疾病的主要病理基础。近期研究者从血浆中筛选出一系列心血管疾病相关因子,通过结构分析发现 3 种代谢产物:胆碱、甜菜碱和 TMAO,尤其是血浆高水平 TMAO 与心血管疾病发生以及脑卒中、死亡等不良心血管事件独立相关<sup>[12]</sup>。后续研究发现只有血浆中 TMAO 水平同时升高,胆碱、甜菜碱对未来主要不良心血管事件才有预测价值<sup>[13]</sup>。Wang 等<sup>[12]</sup>将含有胆碱类的食物、胆碱以及 TMAO 分别喂养刚出生后不久的小鼠,20 周后观察小鼠主动脉根部出现动脉粥样硬化斑块的面积,结果表明斑块面积与血浆 TMAO 水平呈正相关,而血糖、血浆胆固醇以及三酰甘油等水平对斑块面积无明显影响。1 个为期 3 年的前瞻性队列研究对平均年龄为 63 岁的 4007 例受试者进行临床试验,结果显示发生心血管事件者相比没有发生者其体内 TMAO 基线水平更高,并且随着 TMAO 水平的升高,心血管事件的发生风险也逐渐增大。在心血管疾病传统危险因素存在的条件下,高水平 TMAO 可以作为心血管事件发生的 1 个预测指标<sup>[14]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金(8167050712)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[李易易 牛璇 张兆辉(通信作者)]

### 3 TMAO 促进动脉粥样硬化的可能机制

#### 3.1 抑制高密度脂蛋白介导的胆固醇逆向转运

胆固醇的主要去向是在肝脏代谢合成胆汁酸。胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)可将外周组织细胞内的胆固醇经血液循环转运至肝,在肝脏胆固醇  $7\alpha$  羟化酶等酶的作用下转变为胆汁酸。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)主要通过巨噬细胞上的 3 个受体(ABCA1, ABCG1, SR-B1)介导 RCT<sup>[15]</sup>。RCT 受阻将导致血浆胆固醇水平升高,从而促进 AS 的发生。研究者在 C57BL/6J Apoe<sup>-/-</sup>小鼠(易于动脉粥样硬化)与 C3H/HeJ Apoe<sup>-/-</sup>小鼠(抗动脉粥样硬化)杂交的 F2 代中发现 HDL 水平与 TMAO 水平呈负相关<sup>[12]</sup>。与此结果一致的是,罹患心血管疾病的人 TMAO 水平高而 HDL 水平低<sup>[16]</sup>。Koeth 等<sup>[2]</sup>在小鼠模型中发现,与正常对照组相比,给予 TMAO 饮食组的小鼠 RCT 可降低 35%,进一步检测小鼠血浆、肝脏和胆汁,发现给予 TMAO 的小鼠血浆中胆固醇的水平显著降低而肝脏和胆汁中则无明显改变。

#### 3.2 上调巨噬细胞相关受体 CD36 及 SR-A1 的表达水平

血管内皮受损时循环中的单核细胞在趋化因子的作用下迁徙至内皮下,演变成巨噬细胞。内皮下的巨噬细胞经其表面的清道夫受体(CD36 及 SR-A1)吞噬氧化型低密度脂蛋白,形成泡沫细胞,成为斑块核心的主要组成成分。有研究表明,添加胆碱或 TMAO 饮食的 Apoe<sup>-/-</sup>小鼠,3 周后其巨噬细胞相关受体 CD36 及 SR-A1 的表达水平平均增加,造成胆固醇在细胞内堆积,泡沫细胞形成,进而促进动脉粥样斑块的形成。使用胆碱类似物 3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB)或抗生素后两种巨噬细胞相关受体的表达水平均降低,从而抑制了小鼠动脉粥样斑块的形成<sup>[12]</sup>。MAPK/JNK 途径在 TMAO 介导的 AS 中起重要作用,使用 MAPK 抑制剂和 JNK 抑制剂后泡沫细胞形成以及 CD36 表达均减少<sup>[1]</sup>。

#### 3.3 缩小胆汁酸池

胆汁酸是胆固醇代谢的主要产物,人体内约有 50% 的胆固醇在肝脏中被代谢为胆汁酸,最终通过粪便排出体外或经肠肝循环重吸收回肝脏<sup>[17]</sup>。胆汁酸池对脂质代谢的调节有重要作用,胆汁酸池扩大有利于 RCT,从而减少 AS 风险。胆固醇  $7\alpha$  羟化酶是胆汁酸合成的关键酶,但 TMAO 可以抑制其活性,并降低胆汁酸转运蛋白 Oatp1、Oatp4、Mrp2、Ntcp 等相关因子的表达水平,从而抑制胆汁酸的合成,缩小胆汁酸池,使胆固醇在细胞内堆积,形成泡沫细胞,成为 AS 的危险因素<sup>[18]</sup>。

#### 3.4 损伤血管内皮

血管内皮损伤是 AS 发生的关键因素。内皮损伤后血流动力学发生改变,血液中的白细胞在趋化因子的作用下向血管损伤处附集。有研究表明,对人单核 THP-1 细胞和人脐静脉内皮细胞予以 TMAO 处理后单核细胞黏附能力增强,而且血管内皮黏附分子表达增加<sup>[19]</sup>。在大鼠实验中血浆 TMAO 水平升高,增加氧化应激,抑制内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,使内皮合

成一氧化氮的能力下降,导致内皮功能障碍。这一现象在老龄大鼠中更加明显。予以 DMB 后可以逆转 TMAO 对大鼠内皮功能的影响<sup>[20]</sup>。

#### 3.5 增强血小板反应性

血栓形成在心血管疾病中起着重要作用,而血小板活化是其关键一步。血管内皮损伤后胶原暴露启动血小板活化过程,活化后的血小板与血液中的白细胞、红细胞、纤维蛋白等物质一起附集成血栓。TMAO 可诱导细胞内钙离子释放,促使血小板活化,并增强血小板功能,使血小板对二磷酸腺苷以及凝血酶的反应性增强;TMAO 还可增加血小板对血管胶原蛋白的黏附性,增加血栓形成风险<sup>[21]</sup>。在受试者试验中血 TMAO 水平与血栓事件呈浓度依赖性相关,因此 TMAO 可成为血栓事件风险的独立预测指标。在小鼠模型中与正常饮食的小鼠相比,添加 TMAO 饮食的小鼠 6 周后血中 TMAO 水平更高,并且血小板聚集能力更强。后续的小鼠颈动脉损伤研究表明,TMAO 能缩短血管闭塞的时间,加快血栓形成<sup>[21]</sup>。因此,未来或许可以通过干预 TMAO 来降低血小板反应性,相比传统的抗血小板药物,出血风险可能更小。

#### 3.6 促进血管炎症

AS 实质上为血管受损后发生的一种炎症过程。炎症反应参与 AS 发生和发展的整个过程,并在斑块破裂中也发挥着重要作用。Rohrmann 等<sup>[22]</sup>研究发现,血浆 TMAO 水平与炎症相关,在 TMAO 水平增加时血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 以及 C-反应蛋白水平均升高。在人脐静脉内皮细胞中 TMAO 通过 ROS-TXNIP-NLRP3 途径介导血管炎症,使得炎症因子 IL-18、IL-1 $\beta$  水平均升高;TMAO 还可抑制 eNOS 的活性,导致内皮一氧化氮水平下降,从而加重血管炎症反应<sup>[23]</sup>。此外,TMAO 还可通过 MAPK 和 NF-KB 通路促进血管炎症。有研究发现,给主动脉 LDL 受体敲除的小鼠喂含胆碱的食物或向小鼠体内注入 TMAO,都会增加炎症相关基因的表达并激活 MAPK 信号通路<sup>[24]</sup>。

#### 3.7 改变肠道菌群结构

有研究已经证实,肠道菌群能促进 AS。它主要从 3 个方面参与 AS 的发生发展:①细菌感染激活免疫系统。通过巨噬细胞表达的 Toll 样受体进一步导致促炎细胞因子和趋化因子的增加,加速粥样斑块的进展;②肠道菌群代谢胆固醇和脂肪影响粥样斑块的形成;③肠道菌群代谢产物 TMAO 通过激活血小板活性,促进粥样斑块形成<sup>[25]</sup>。有研究者通过高分辨率质谱分析出 8 种与食用胆碱后 TMA 蓄积相关的肠道细菌,主要是厚壁菌门和变形菌门<sup>[7]</sup>。在动脉粥样斑块中通过细菌 DNA 分析发现大部分细菌是厚壁菌和变形菌<sup>[2]</sup>。正常人体内拟杆菌和厚壁菌为优势菌群,占肠道总细菌的 90% 以上<sup>[26]</sup>。厚壁菌/拟杆菌比值增高提示肠道菌群紊乱<sup>[27]</sup>。动物实验发现慢性暴露于肉碱饮食使 TMA 的合成能力增加 10 倍,TMAO 水平升高,而且肠道菌群结构发生改变<sup>[2]</sup>。肠道菌群发生改变后可能更容易使细菌发生移位,参与 AS 的发生,而食用胆碱后 TMA 蓄积的肠道菌种与斑块内部的菌种类型一致,说明细菌本身以及细菌产物 TMAO 都可能参与 AS。

## 4 干预 TMAO 防治动脉粥样硬化的策略

### 4.1 调整饮食结构

体内 TMAO 主要来源于胆碱、左旋肉碱及甜菜碱。饮食中胆碱丰富的食物包括红肉、鱼、家禽、鸡蛋以及全谷物、大豆、花椰菜、卷心菜等<sup>[28]</sup>, 它们是人体必不可少的营养物质。给予健康受试者空腹食用 2 个水煮鸡蛋(相当于推荐的胆碱日摄入量), 8 h 后比较胆碱饮食前后血浆 TMAO 水平, 结果无统计学差异<sup>[29]</sup>, 表明短期摄入推荐量的胆碱不会影响血浆 TMAO 水平, 但动物实验发现慢性暴露于肉碱饮食使 TMA 的合成能力增强<sup>[2]</sup>, 提示长期摄入 TMA 前体的饮食会影响 TMA 的合成能力, 进而影响 TMAO 水平。有研究表明, 素食者空腹 TMAO 水平比杂食者低<sup>[2]</sup>, 而且中国人群的 TMAO 整体水平低于美国人群的 TMAO 水平<sup>[30]</sup>, 说明饮食结构对 TMAO 水平有影响。因此, 饮食结构的调整显得尤为重要, 日常生活中减少对富含胆碱或肉碱食物的摄入可以降低 TMAO 水平, 延缓 AS 的发生。

### 4.2 调节肠道菌群

根据细菌在肠道内的不同功能将肠道细菌分为 3 类: 共生菌、病原菌和条件致病菌。共生菌是肠道内的优势菌群, 占主导。当肠道菌群失调时, 优势菌群的比例下调。因此, 可以外源性添加共生菌或促进共生菌生长的物质, 恢复肠道菌群, 使其达到新的平衡。有研究发现, 摄入益生菌或者益生元可以调节肠道菌群, 减少 TMAO 的产生<sup>[31]</sup>, 并且益生菌和益生元可以促进有益细菌的生长, 使将胆碱等前体物质转变成 TMA 的细菌减少, 而可以清除 TMA 的细菌增加, 甚至可以使细菌基因发生改变, 使其不能将胆碱和肉碱转变成 TMA<sup>[32]</sup>。因此, 补充益生元和益生菌可以作为一种不错的选择。除益生菌和益生元外, 抗生素也可以调节肠道菌群。在动物实验中有研究者发现, 抗生素可以完全抑制小鼠血浆中 TMAO 的出现, 而未使用抗生素组的小鼠血浆中可以检测到 TMAO<sup>[12]</sup>。人体试验中也发现抗生素可以降低 TMAO 的产生, 但停用后 TMAO 水平逐渐回升<sup>[2]</sup>。由于长期使用抗生素会导致耐药甚至感染等不良后果, 如果未来出现靶向针对产 TMAO 的细菌的抗生素, 或许可以成为抑制 TMAO 的有效途径。白芦藜醇是一种具有生物活性的天然植物抗毒素。给予 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠食用白芦藜醇后发现, 白芦藜醇可以调节肠道菌群, 抑制 TMA 并增加胆汁酸的合成, 降低 TMAO 水平, 从而抑制 TMAO 介导的 AS 发展<sup>[33]</sup>, 但目前没有足够的证据表明长期食用白芦藜醇对人体的影响。另外, 大蒜中的大蒜素可以通过抑制肠道微生物中的含硫酶, 来抑制肉碱饮食诱导的肠道菌群功能改变, 从而降低 TMAO 水平<sup>[34]</sup>。

### 4.3 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)

FMT 是指将健康人粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内, 从而重建具有正常功能的肠道菌群。有研究表明, 进行 FMT 2 周后受体者与捐赠者肠道菌群相似, 并能持续 1 月余, 其中拟杆菌属为优势菌群。FMT 目前主要用于治疗炎症性肠病、肠易激综合征、便秘、复发性艰难梭菌感染以及代谢综合征等疾病<sup>[35]</sup>。有研究将患者自体粪菌移植设为对

照组, 将健康人的粪菌移植给代谢综合征患者设为实验组, 6 周后发现实验组患者胰岛素敏感性显著提高<sup>[36]</sup>。TMAO 的产生依赖于肠道菌群, FMT 或许有望成为治疗 TMAO 介导的 AS 的新途径。需要注意的是, 已有研究表明 FMT 会引入内毒素, 而且受体者可能会发生免疫排斥<sup>[37]</sup>。FMT 是否对受体者产生其他影响, 还有待进一步研究。

### 4.4 抑制 TMA 的产生

肠道细菌在三甲胺裂解酶的作用下将饮食中胆碱、左旋肉碱、甜菜碱分子中 C-N 键断裂, 从而产生 TMA。有研究发现, DMB 能够抑制 TMA 产生, 降低小鼠 TMAO 水平, 并且抑制泡沫细胞的形成, 减少斑块面积。DMB 作用温和, 仅作用于 TMA 裂解酶, 能降低与高水平 TMAO 以及 AS 相关的特定细菌在肠道菌群中所占的比例, 却不杀死细菌<sup>[38]</sup>。DMB 在一些天然食品如醋、葡萄籽、红葡萄酒以及初榨特级橄榄油中含量丰富<sup>[39]</sup>。因此, DMB 在抑制 TMA、抵抗 AS 方面的应用前景可观。

### 4.5 抑制 FMO3

FMO3 是将 TMA 转变成 TMAO 的关键酶。在 FMO 家族的 5 种亚型中仅 FMO1 和 FMO3 可以将 TMA 转变为 TMAO, 而 FMO3 的活性更强<sup>[40]</sup>。FMO3 的表达受胆汁酸水平及性激素的影响。胆汁酸通过法氏受体(farnesoid X receptor, FXR)使得肝内 FMO3 表达增加<sup>[40]</sup>。有研究者发现, 无论在动物还是人类, 女(雌)性个体的 FMO3 水平比男(雄)性个体的高, 可能是雌激素诱导 FMO3 表达, 而雄激素抑制其表达<sup>[41]</sup>。在胆固醇喂养的小鼠中 FMO3 的下调会改变胆汁分泌, 阻碍肠道胆固醇吸收, 并抑制肝内胆固醇酯的生成。此外, FMO3 敲除刺激肝脏 X 受体, 使 RCT 增加, 从而改善胆固醇平衡<sup>[42]</sup>。然而, 考虑到抑制 FMO3 使体内 TMA 水平升高, 从而引起鱼腥味综合征<sup>[5]</sup>, 使这项治疗措施可行性不大。

### 4.6 其他干预措施

已有研究证明, 在肾功能不全的小鼠中吸附剂可以将肠道中肠道微生物相关的尿毒症毒素清除<sup>[43]</sup>。因此, 口服特定的吸附剂清除肠道内的 TMA 可以作为降低 TMA 和 TMAO 的一种治疗措施<sup>[31]</sup>。有研究表明, 苦荞麦黄酮可以降低 TMAO 喂养的小鼠血浆中甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的水平, 推测其可能通过激活 eNOS/NO 通路, 刺激 NO 和 eNOS 等合成来预防内皮功能障碍, 减少 AS 风险<sup>[44]</sup>。另外, 米屈肼作为一种心血管保护药物, 可以通过增加人体尿液中 TMAO 的水平来降低血浆 TMAO 水平<sup>[45]</sup>, 但目前还没有大规模的临床研究证明它在降低 TMAO 水平方面的安全性。

## 5 结束语

除心脑血管疾病传统影响因素外, TMAO 已成为目前心脑血管疾病研究领域的新方向。高水平的血浆 TMAO 不仅可以作为心脑血管疾病的预警信号, 还可以增加心脑血管疾病的发展风险。随着 TMAO 在 AS 致病机制中研究的深入, 其致病特点逐渐凸显, TMAO 能通过多种方式介导 AS, 因此针对 TMAO 的干预策略应当从多方面入手, 但目前各

种干预措施确切的疗效及相关作用机制有待进一步研究,这也可能为未来心脑血管病研究领域打开一个新的窗口。

## 参 考 文 献

- [1] Geng J, Yang CC, Wang BJ, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 97: 941-947.
- [2] Koeth RA, Wang ZE, 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.
- [3] Preugschat, K. Effects of feeding diets containing increasing proportions of bunt-infected wheat (*Tilletia caries*) on performance and health of pigs[J]. *Arch Anim Nutr*, 2014, 68(1): 55-62.
- [4] 李军生, 杨军, 阎柳娟, 等. 氧化三甲胺的代谢特征及其在鱼饲料生产中的应用[J]. *湖北农业科学*, 2011, 50(13): 2720-2723.
- [5] Ufnal MZ, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of Great Expectations[J]. *Nutrition*, 2015, 31(11/12): 1317-1323.
- [6] Yancey, H P. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses[J]. *J Exp Biol*, 2005, 208(Pt 15): 2819-2830.
- [7] 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.
- [8] Wang Z, Levison BS, Hazen JE, et al. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Anal Biochem*, 2014, 455: 35-40.
- [9] Zeisel SH, Warrier M. Trimethylamine N-Oxide, the microbiome, and heart and kidney disease[J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 157-181.
- [10] Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 448-455.
- [11] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- [12] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Canyelles M, Tondo M, Cedo L, et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): E3228.
- [16] Tang W, Wang ZE, Fan YY, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal Microbe-Generated metabolite Trimethylamine-N-Oxide in patients with heart failure refining the gut hypothesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18): 1908-1914.
- [17] Org EM, Lusi AJ. Unraveling the environmental and genetic interactions in atherosclerosis: Central role of the gut microbiota[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 387-399.
- [18] Brugère JF, Borrel G, Gaci N, et al. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(1): 5-10.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, et al. Plasma concentrations of Trimethylamine-N-oxide are directly associated with dairy food consumption and Low-Grade inflammation in a German adult population[J]. *Journal of Nutrition*, 2016, 146(2): 283-289.
- [23] 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 inflammasome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1/2): 63-70.
- [24] 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.
- [25] Jonsson AL, Backhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(2): 79-87.
- [26] Khodor AI, Reichert SB, Shat AT IF. The microbiome and blood pressure: Can microbes regulate our blood pressure? [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 138.
- [27] Marques FZ, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(1): 20-32.
- [28] Zeisel, H S. And K. A. da costa, choline: an essential nutrient for public health[J]. *Nutr Rev*, 2009, 67(11): 615-623.
- [29] 路浚齐, 王珊, 尹恕, 等. 基于肠道菌群预测摄入胆碱后血氧化三甲胺的变化[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(3): 290-295.
- [30] 王珊, 夏耿红, 何彦, 等. 氧化三甲胺分布特征及其与肠道菌群的关联性[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(4): 455-460.
- [31] Tang W, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(10): 4204-4211.
- [32] Zhang CH, Yin AH, Li HD, et al. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children[J]. *EBIOMEDICINE*, 2015, 2(8): 968-984.
- [33] 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-e02215.

- [34] Ankri S, Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic[J]. *Microbes and Infection*, 1999, 1(2): 125-129.
- [35] Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(1): 79-84.
- [36] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-6. e7.
- [37] Brandt LJ. FMT: first step in a long journey[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(8): 1367-1368.
- [38] 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.
- [39] Broekaert WF, Courtin CM, Verbeke KA, et al. Prebiotic and other Health-Related effects of Cereal-Derived arabinoxylans, Arabinoxylan-Oligosaccharides, and xylooligosaccharides[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2011, 51(2): 178-194.
- [40] Bennett BJ, De Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1): 49-60.
- [41] Esposito, T. Regulation of flavin-containing mono-oxygenase (Fmo3) gene expression by steroids in mice and humans[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2014, 20(3): 99-109.
- [42] Warriar M, Shih DM, Burrows AC, et al. The TMAO-Generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(3): 326-338.
- [43] Yamamoto, S. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates extent and instability of atherosclerosis accelerated by kidney disease in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8): 2491-2497.
- [44] Hu, Y. Protective effects of tartary buckwheat flavonoids on high TMAO diet-induced vascular dysfunction and liver injury in mice[J]. *Food Funct*, 2015, 6(10): 3359-3372.
- [45] Dambrova M, Skapare-Makarova E, Konrade IA, 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.

(2019-06-27 收稿)

(上接第 117 页)

查超敏 C 反应蛋白 5.15 (0.5~10) mg/L, 红细胞沉降率 38 (<38) mm/h。调整血糖满意后安排出院。

## 2 讨论

齿状突加冠综合征(Crowned dens syndrome, CDS)是影像学上见齿状突周围钙盐沉积, 后侧为主, 似有一顶皇冠在齿状突上面, 故因其命名。其实质是由焦磷酸钙晶体沉积引起的一种关节病, 亦称假性痛风, 假性痛风的典型表现为多关节炎, 常发生在膝关节、腕关节、肩关节和掌指关节, CDS 其实是寰枢关节的假性痛风发作, 其多发生在 60 岁以上, 女性多见, 其发病率尚不清楚, 有部分患者是在行检查时无意中发现的。发病机制尚不清楚, 可能与齿状突周围的软骨细胞相关, 有研究提示年龄、关节创伤、血色病、电解质异常(高钙、低镁)、内分泌紊乱(甲亢、甲减)、重大疾病等都是其危险因素, 这些钙沉积可引起炎症, 并产生基质金属蛋白酶、前列腺素等, 导致疼痛、肿胀, 严重者侵蚀关节, 临床表现多为急性颈部疼痛、颈部活动受限, 常常伴有发热, 也有报道发现以慢性疼痛起病的, 在少数情况下炎症过程会逐渐侵蚀寰枢椎韧带, 甚至形成空洞, 导致寰枢椎不稳、脊髓受压和进行性四肢瘫。CT 为该病的首选检查, 可清楚地显示齿状突周围高密度钙化影, 或伴有肿胀, 且钙化的程度可量化, 其和急性颈痛的发生率呈正相关。MRI 能显示局部炎性改变, 但显示钙化情况不如 CT, 故认为 CT 尤其是 CT 三维成像较 MRI 更有优势。也有报道称 18F-FDG-PET-CT 能显示在齿状突周围的炎症钙沉积, 但其花费太大, 不作为首选。查血实验室检查可见超敏 C 反应蛋白、血沉水平明显升高。其诊断主要依据典型的临床及 CT 表现。由于很多临床医生对该病了解较少, 故很容易误诊, 且需要与相关疾病进行鉴别, 即(1)寰枢椎脱位。患者老年女性, 急性起病, 以颈部疼痛伴活

动受限为主要表现, 易误诊为寰枢椎脱位, 寰枢椎张口位 X 片示环齿关节间隙疑似左宽右窄, 但不能解释超敏 C 反应蛋白、血沉水平升高, 患者进一步影像学表现不支持, 故不考虑; (2)强直性脊柱炎。该病多数以腰骶部疼痛不适为首发表现, 但少部分患者以颈痛发病, 也伴有颈部僵硬、活动受限, 血沉、C 反应蛋白水平升高, 对非甾体消炎药有效, 但患者无晨僵, 无活动后改善、休息时不改善的特点, 无胸廓活动度降低, 持续时间短, 且该病多为青少年起病, 故可能性较小; (3)脑膜炎。患者有颈痛, 头痛, 颈部活动受限, 易误认为颈项强直可疑阳性, 血沉、C 反应蛋白水平升高, 但患者无感染的病史, 脑膜炎颈部活动受限多是前后方向, 而该病以水平方向为主, 无神经系统的其他阳性体征, 白细胞数不高, 对非甾体消炎药效果良好, 故暂不考虑; (4)风湿性多肌痛。患者老年, 颈痛、血沉、C 反应蛋白水平升高, 但患者除了颈部疼痛, 无肩胛带、骨盆带部位疼痛及晨僵, 环枢关节 CT 表现不支持, 故暂不支持。

CDS 治疗以非甾体消炎药、激素为主, 但哪类作为首选仍存在争议。有文献报道短期非甾体消炎药是一线用药, 症状多在用药后几天至几周内缓解, 不能耐受非甾体消炎药的患者或无效的患者可以使用小剂量的激素(10~20 mg), 也可以尝试秋水仙碱。也有文献推荐使用低剂量激素(15~30 mg)作为一线用药, 逐渐减少剂量。临床上需要考虑患者具体情况, 有无激素绝对禁忌症, 是否能耐受非甾体消炎药等来酌情选择, 且不用长期服用, 同时还应处理该病的危险因素, 如电解质紊乱、甲状腺功能异常等。该病预后较好, 多在数天或数周内好转。现在 CDS 临床知晓率低, 今后遇见颈痛、颈部活动受限的患者, 尤其是在手术后、骨髓炎等重大疾病后出现颈痛应想到该病的可能, 避免过多无关的检查及治疗。

(2019-05-14 收稿)