

· 学术探讨 ·

基于氧化三甲胺—肠道菌群从脾胃论治
动脉粥样硬化王少丽¹ 史大卓²

摘要 氧化三甲胺依赖肠道菌群参与动脉粥样硬化的发生发展。通过调节肠道菌群,减少氧化三甲胺形成,可能成为防治心血管疾病新的有效途径。现代中医学认为,动脉粥样硬化与脾胃关系密切;临床研究显示,肠道菌群失调是中医脾胃失其健运的一个生物学基础,临床从脾胃论治动脉粥样硬化显示有一定疗效。本文拟从氧化三甲胺与肠道菌群、中医脾胃、动脉粥样硬化的相关性入手,结合中医学理论和现代医学认识,论述中医学从脾胃治疗动脉粥样硬化的前景。

关键词 氧化三甲胺; 肠道菌群; 脾胃; 动脉粥样硬化

Treatment of Atherosclerosis from Pi and Wei Based on Trimethylamine N-oxide and Intestinal Microbiota WANG Shao-Li¹ and SHI Da-zhuo² 1 Department of Gastroenterology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Cardiovascular Diseases Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT It showed that plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) was associated with the development of atherosclerosis (AS) depending on intestinal microbiota. Reducing the formation of TMAO by regulating intestinal microbiota, it might be a new potential therapeutic target in the treatment of cardiovascular diseases. In Chinese medicine, it was considered that AS was connected with the function of Pi and Wei. In clinical studies, evidence showed that intestinal dysbacteriosis was one of the biological foundations of Pi and Wei weakness and it had definite therapeutic effect in treating AS from Pi and Wei. This study starts with the association among TMAO, intestinal microbiota, Pi and Wei, and AS, based on the theory of traditional Chinese medicine and Western medicine, to discuss the therapeutic prospect for AS from Pi and Wei.

KEYWORDS trimethylamine N-oxide; intestinal microbiota; Pi and Wei; atherosclerosis

氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)是广泛分布于海洋生物组织内的小分子有机化合物,具有稳定蛋白质结构和调节渗透压、抗离子不稳定性等多方面的生理功能^[1]。研究证明,TMAO与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的形成有关,心血管病患者中的血浆 TMAO 浓度明显增高^[2];摄食富含胆碱、软磷脂、肉碱的食物可在肠道微生物的作用下生成 TMAO,促进 AS 的发展^[3];通过调节肠道菌群,减少 TMAO 生成,可能成为防治心血管疾病新的有效途径^[4]。有研究发现,肠道菌群可能是中医学“脾”生理

功能重要的生物学基础,肠道菌群失调与中医脾胃功能失调相关^[5]。因此,本文拟从 TMAO 与肠道菌群、中医脾胃、AS 的相关性入手,论述中医从脾胃治疗 AS 的应用前景。

1 肠道菌群参与下 TMAO 的生物合成途径

在人体内,摄食富含胆碱和软磷脂的食物可在肠道微生物三甲胺酶的作用下,生成代谢产物三甲胺(trimethylamine, TMA),TMA 通过门脉循环进入肝脏,经肝脏黄素单氧化酶(flavin monooxygenase, FMO)氧化生成 TMAO^[6,7]。红肉、蛋类、牛奶、肝脏、贝类及咸水鱼类中含有丰富的胆碱、软磷脂和肉碱,是 TMAO 形成的主要食物来源,增加该类食物摄入会导致人体血浆 TMAO 水平的升高^[8,9]。

2 肠道菌群在 TMAO 致 AS 过程中的作用

肠道菌群被喻为人体的“微生物器官”^[10]。肠道菌群参与了人体的生理、病理过程,成为宿主生命必需

作者单位: 1. 中国中医科学院广安门医院脾胃病科(北京 100053); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者: 史大卓, Tel: 010-62875599, E-mail: heartmail@263.net

DOI: 10.7661/j.cjim.20200306.215

的组成部分^[11]。同时宿主的年龄、免疫状态、饮食模式及周围环境因素,也可以改变肠道菌群的结构。现有证据显示,肠道菌群组分和功能的失调在 AS 的发生发展中具有重要的作用^[12],已成为 AS 防治的新靶点。

2.1 胆碱膳食产生 TMAO 必需有赖肠道菌群的代谢 Tang WH 等^[13]研究发现,AS 小鼠摄食胆碱类食物,血浆 TMAO 水平升高,应用广谱抗生素后,TMAO 水平下降。进而,研究者对 4 007 例受试者进行了为期 3 年的前瞻性队列研究,研究结果同样显示血浆 TMAO 水平升高时,患者发生心血管不良事件的风险增高,证明血浆 TMAO 水平增高是 AS 的独立危险因素^[14]。在膳食—肠道菌群—TMAO—AS 通路中,膳食胆碱产生 TMAO 必需依赖于肠道菌群代谢。这一研究发现,将膳食、肠道菌群和 AS 的发生联系起来,为解释高动物性膳食诱发 AS 的机制提供了一个新的视角。

2.2 肠道菌群参与 TMAO 致 AS 的发生机制 TMAO 致 AS 发生的可能机制包括:TMAO 通过上调巨噬细胞表面清道夫受体 (scavenger receptors, SR) 的数量,促进泡沫细胞的形成;TMAO 干扰胆固醇从肝外器官、组织逆向转运入肝脏,影响胆固醇及脂蛋白的代谢;TMAO 改变胆汁酸池的大小及其构成;TMAO 改变肠道、动脉壁、肝脏等多脏器的胆固醇代谢通路。有研究发现,摄食富含胆碱、TMAO、甜菜碱的食物可通过增加巨噬细胞相关受体—AS 前清除受体分化抗原 36 (CD36) 和 SR-A1 的表达,造成胆固醇沉积及泡沫细胞的形成^[15,16]。泡沫细胞形成被公认为是 AS 初始的关键步骤,亦是 AS 的标志点。食物来源产生的 TMAO 可降低体内的胆固醇逆向转运^[17],饲喂 TMAO 的小鼠肠道内转运胆固醇进、出肠细胞的胆固醇转运蛋白 Npc1L1 和 Abcg5/8 表达明显降低。同时,肝脏的胆汁酸合成酶 (Cyp7a1 和 Cyp27a1)、胆汁酸转运蛋白 (Oatp1、Oatp4、Mrp2 和 Ntcp) 的表达也明显降低^[3]。胆汁酸代谢在胆固醇转运中具有重要作用,胆汁酸合成酶表达上调有助于扩大胆汁酸池,增加胆固醇的转运,最终减少 AS 的形成,而胆汁酸合成酶、胆汁酸转运蛋白表达降低,则抑制胆固醇的转运,造成胆固醇在细胞内的堆积及泡沫细胞的形成,从而导致 AS 的发生。

3 现代医学以肠道菌群代谢物 TMAO 为目标的 AS 防治策略

目前,从广谱抗生素到分子靶向治疗等 AS 治疗方式均取得了一定的进展^[18]。抗生素治疗可降低血

浆 TMAO 水平^[13]。然而,无抗生素使用指征的人群不宜长期使用抗生素,而且长期服用易导致耐药菌的产生,因此,广谱抗生素并非一个理想的治疗方式。益生菌或益生元可调节肠道菌群的构成,但额外增加益生菌并不能显著影响血浆 TMAO 水平^[19,20]。胆碱、磷脂酰胆碱、左旋肉碱可诱导肠道菌群参与的 TMA 和 TMAO 的形成^[3],减少 TMAO 前体物质的摄入,可降低 TMAO 水平^[21],但由于胆碱、磷脂酰胆碱或左旋肉碱均参与人体正常的生理过程,完全杜绝这类食物的摄入并不可行。FMO3 是催化 TMA 转变为 TMAO 的转化酶,使用反义寡核苷酸技术敲除 FMO3,不仅可导致 TMAO 水平的下降,而且可调节脂类代谢和炎症反应,进而减少 AS^[22]。FMO3 被抑制后可能产生不良反应—臭鱼症,因此,敲除 FMO3 或抑制 FMO3 的活性是否可行,有待进一步研究。

2015 年有研究发现,给予胆碱类似物 3,3-二甲基-1-丁醇 (3,3-dimethyl-1-butanol, DMB) 治疗后,可抑制 TMAO 前体物质 TMA 的生成,降低小鼠 TMAO 水平,且不影响实验动物胆固醇的水平^[16]。此外,DMB 还可以通过降低 TMA 和 TMAO 生成相关的肠道菌属^[23],降低主动脉根 AS 的进展。白藜芦醇是一种天然的存在于葡萄、浆果、中药虎杖、桑葚中的多酚类植物化合物。Chen ML 等^[24]观察了白藜芦醇对饲喂胆碱的 C57BL/6J、ApoE^{-/-}小鼠肠道菌群、TMAO 及 AS 的影响,发现白藜芦醇干预可降低小鼠肠道中的厚壁菌,增加拟杆菌,进食胆碱的白藜芦醇治疗组小鼠血浆 TMA 和 TMAO 水平明显低于对照组。

上述研究表明,与既往有关药物的研究以宿主体内某种酶类作为靶点不同,在未来可研发针对某种肠道细菌或肠道细菌中的某种酶类为靶标的药物,即通过靶向微生物,降低 TMA、TMAO 生成的特定细菌在肠道菌群中的比例,以达到抑制饮食诱导的心血管疾病的目的,这为心血管疾病的防治提供了新的研究方向。

4 中医学从脾胃论治 AS

现代中医学认为,AS 病位在心,与脾胃、肝、肾等脏腑的功能失常有关,尤与脾胃关系密切。脾胃与心的联系有如下方面:(1) 经脉络属:心与脾胃在经脉循行上相衔接。《素问·平人氣象论》云:“胃之大络,名曰虚里。贯膈络肺,出于左乳下,其动应衣,脉宗气也。”《灵枢·经别》云:“足阳明之正,……入于腹里,属胃,散之脾,上通于心。”均表明心与脾胃之间存在经脉络属关系;(2) 五行关联:脾属土,心属火,心脾之间属于“母子”关系,若子病及母或子盗母气,则可因

脾胃功能失调而殃及于心^[25]; (3) 气血生化: 脾(胃)主运化, 为气血生化之源, 心脉中气血的盈亏, 均依赖于脾胃功能的盛衰; (4) 功能联系: 心主血脉, 脾主运化, 脾胃为气机升降之枢纽, 若脾胃气机升降失司, 胃失和降, 则致浊阴在上而不降, 易痹阻胸阳, 发为胸痹^[26]。

AS 的发生发展, 甚至进展为冠心病, 多是以心脾经络联系为基础, 以心脾病变相互影响为传变方式, 使气、血、津液生成、运行、布散发生障碍, 最终病理产物生成, 痹阻心脉^[27]。邓铁涛教授指出: “冠心病以正虚为主, 标实为次; 心脾相关, 从脾治心; 痰瘀相关, 以痰浊为主^[28]。”路志正教授基于心与脾胃的相关性, 提出“胃心痛”的概念^[29], 并指出损伤脾胃是冠心病发病的关键因素, 认为脾胃与心经气相通, 脾胃失调与冠心病之间有直接的因果关系^[30]。

5 脾胃与肠道菌群及 AS 的相关性

中医学认为“脾为仓廪之官”, 具有运化水谷精微的功能, 一年四季脾气旺盛则不受外邪侵袭。脾的这种运化和抗邪功能与肠道菌群对机体代谢和免疫功能的作用具有一定相似之处^[31]。从中医学整体观念出发, 平衡稳定状态的肠道菌群可视为维持“脾主运化”正常功能状态的重要因素, 如果这种平衡在某些情况下被打破, 肠道微生态系统失去自稳状态, 肠道菌群在种类、数量、比例、定位和生物学特性上发生改变, 便形成肠道菌群失调, 从而导致脾主运化功能失常^[5]。因此, 肠道菌群可能是中医学“脾”生理功能重要的生物学基础。

有研究显示: 通过对脾虚泄泻患者及健康成人粪便中的 10 种厌氧菌、需氧菌进行定量研究, 发现脾虚泄泻患者的肠道内生态平衡和肠道生物屏障的重要指标—双歧杆菌与大肠杆菌的比值(B/E 值) 低于健康人, 并提出“肠道中厌氧菌减少, B/E 值改变是脾失健运患者肠道微生物生态学主要特征”^[32]。临床研究发现, 腹泻型肠易激综合征脾虚证患者的双歧杆菌、乳杆菌明显减少^[33], 老年脾虚患者粪便肠道菌群变性梯度凝胶电泳指纹图谱与同年龄健康人有明显差异^[34], 提示脾虚证与肠道菌群失调密切相关。

中医学认为脾胃虚弱, 运化失常, 致生痰瘀, 是 AS 的一个重要病机。调理脾胃, 使其运化正常, 从而减少气滞、痰湿、血瘀病理产物的产生, 是 AS 及冠心病早期干预的重要措施之一。目前, 研究者已采用动物实验研究证实, 脾虚状态可引起脂代谢紊乱与 AS 疾病的发生^[35], 但其具体机制尚缺乏系统研究。有临床研究证实, 在健运脾胃的基础上, 辅以补血养心、化痰通

脉、活血化瘀等中药干预 AS, 在改善患者临床症状、缓解心绞痛、改善心电图、调节血脂代谢等方面具有一定疗效^[36]。

6 结语

愈来愈多的研究显示, TMAO 依赖肠道菌群参与 AS 的发生发展, 肠道菌群可能是中医脾胃生理功能重要的生物学基础。因此, TMAO、肠道菌群、脾胃功能与 AS 之间存在着不可分割的联系。加强中医脾胃、肠道菌群和 AS 相关联系机制的研究, 可为解释肠道菌群在 AS 中的发病机制提供理论支撑, 为以肠道菌群为靶点防治 AS 提供新的思路。本文为基于现有临床和实验研究证据的理论探讨, 未来还有待于高质量的临床研究数据以进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Lidbury I, Murrell JC, Chen Y. Trimethylamine N-oxide metabolism by abundant marine heterotrophic bacteria[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(7): 2710-2715.
- [2] Yao ME, Liao PD, Zhao XJ, 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.
- [3] 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.
- [4] Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1360.
- [5] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [6] Janeiro MH, Ramirez MJ, Milagro FI, et al. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target[J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1398.
- [7] Zhu W, Buffa JA, Wang Z, et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(9): 1857-1872.
- [8] Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans[J]. J Clin Invest, 2019, 129(1): 373-387.

- [9] Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1): e1600324.
- [10] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262–1267.
- [11] Valdes AM, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health [J]. *BMJ*, 2018, 361: k2179.
- [12] Lässiger-Herfurth A, Pontarollo G, Grill A, et al. The gut microbiota in cardiovascular disease and arterial thrombosis [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(12): 691.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57–63.
- [16] 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.
- [17] Zong C, Yu Y, Song G, et al. Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor BI and CYP7A1 in mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(2): 194–200.
- [18] Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, et al. Trimethylamine N-Oxide: The good, the bad and the unknown [J]. *Toxins*, 2016, 8(11): 326.
- [19] Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-n-oxide production following a high-fat-diet [J]. *Obesity*, 2015, 23(12): 2357–2363.
- [20] Tripolt NJ, Leber B, Tribl A, et al. Effect of lactobacillus casei shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome: an open-label, randomized study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 141–144.
- [21] Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. L-Carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(6): 544–551.
- [22] Shih DM, Wang Z, Lee R, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(1): 22–37.
- [23] Kuka J, Liepinsh E, Makrecka-Kuka M, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation [J]. *Life Sci*, 2014, 117(2): 84–92.
- [24] 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.
- [25] 张巍, 成泽东. 从肠道菌群与“脾胃学说”相关性探讨针灸防治心血管疾病 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(4): 168–170.
- [26] 唐晶, 杨关林, 刘悦, 等. 从脾胃论治冠心病(胸痹)辑要 [J]. *实用中医内科杂志*, 2014, 28(9): 163–166.
- [27] 张恒勋, 赵曼. 从脾胃、痰瘀论治冠心病 [J]. *河南中医*, 2015, 35(4): 723–725.
- [28] 杨利. 邓铁涛教授“冠心三论” [J]. *湖南中医药导报*, 2004, 10(6): 10.
- [29] 苏凤哲, 冯玲, 刘喜明, 等. 胃心痛证治——路志正教授学术思想探讨 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(8): 652–654.
- [30] 高荣林, 朱建贵, 李平, 等. 路志正调理脾胃学术思想探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(2): 158.
- [31] 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 210–215.
- [32] 吴三明, 张万岱. 脾虚泄泻患者肠道微生物生态学的初步研究 [J]. *中国中西医结合脾胃杂志*, 1996, 4(4): 203–204.
- [33] 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证肠道菌群的变化 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(3): 218–220.
- [34] 刘佳, 彭颖, 张硕颖, 等. 老年脾虚患者肠道菌群 16SrDNA 变性梯度凝胶电泳分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(10): 1565–1569.
- [35] 杜莹, 贾连群, 宋囡, 等. 脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪血清脂蛋白亚类分布的特征 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2): 657–660.
- [36] 吴秋霞, 方显明. 冠心病从脾胃论治研究概况 [J]. *江西中医药*, 2013, 44(3): 73–76.

(收稿: 2017-09-13 在线: 2020-04-07)

责任编辑: 白霞