人血清 TMAVA 在急性心肌梗死中的诊断价值及相关性研究

马永开　马震 *
安徽医科大学附属阜阳市人民医院　安徽阜阳　236006

摘　要：探讨血清中 TMAVA 在 AMI 患者与健康对照组之间是否存在差异，并验证其是否具有对 AMI 的诊断价值。方法：收集 2023 年 12 月至 2024 年 8 月期间于阜阳市人民医院就诊住院病人 75 例，其中 STEMI 组 30 例，NSTEMI 组 28 例，对照组 17 例。记录患者入院后一般基线资料，并使用质谱仪测定血清中的 TMAVA 的浓度水平。结论：（1）在 AMI 患者血清中 TMAVA 的浓度较对照组明显提高，但 STEMI 患者与 NSTEMI 患者血清中无明显差异，提示血清 TMAVA 可能参与了 AMI 的发生与发展；（2）血清 TMAVA 对于诊断 AMI 具有一定价值，有望能够成为诊断 AMI 的生物标志物。（3）血清 TMAVA 浓度可能通过影响 LVEF 进一步影响 AMI 患者的预后。

关键词：TMAVA；急性心肌梗死；诊断

1. 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病（CAD）是全球主要健康威胁之一，发病率逐年上升。急性心肌梗死（AMI）是其中最严重类型，对患者健康构成直接威胁。AMI 可分为 ST 段抬高型（STEMI）和非 ST 段抬高型（NSTEMI），心肌坏死从 30 分钟开始，6 至 8 小时完成。准确评估病情和及时再灌注治疗对降低死亡率和改善预后至关重要。代谢组学研究显示某些代谢物与心脏功能和冠状动脉粥样硬化有关。本研究探讨血清中三甲基 -5- 氨基戊酸（TMAVA）在 AMI 患者与健康对照组间的差异，验证其对 AMI 的诊断价值，旨在为临床提供新诊断工具，早期识别 AMI 患者，及时治疗，降低死亡率，改善预后。

2. 资料与方法

2.1 研究对象

2023 年 12 月至 2024 年 7 月期间于阜阳市人民医院就诊住院病人 75 例，其中 STEMI 患者 30 例，NSTEMI 患者 28 例，对照组患者 17 例。本研究已获得获得伦理委员会批准。所有患者及家属均对本次实验予以了解，同意并签署知情同意书。

2.2 基线资料收集

按照分组收集 STEMI 组、NSTEMI 组、对照组受试者的一般资料：收集性别、年龄、BMI、高血压及糖尿病病史、白细胞（WBC）、血红蛋白（Hb）、血小板（Plt）、肌酐（SCr）、尿素氮（BUN）、ALB（白蛋白）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白（LDL）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、活化部分促凝血酶原激酶时间（APTT）、国际标准化比值（INR）、射血分数（LVEF）等一般资料。

2.3 血清样本采集及处理

样本采集及处理：分别采集受试者的空腹静脉血 2–4ml，室温放置 30 分钟后进行 3000rpm，离心 10 分钟，取上清液将样本分装为 2 份（1 份备用），立即放入 –80℃冰箱备用；质谱仪进行 TMAVA 检测。

2.4 统计学处理

利用 SPSS26.0 进行数据的统计分析，若数据满足正态性及方差齐性，则使用均数 ± 标准差（X ± SD）描述数据，选择 t 检验进行组间比较；若数据不满正态性或方差齐性，使用中位数和四分位间距（IQR）进行描述，使用 Mann–Whitney U 检验比较两组数据之间的差异；计数资料二分类数据，使用卡方检验比较组间的差异。使用 Spearman 相关性分析影响变量的因素，并对影响因素进行亚组分析。绘制 ROC 曲线探讨血血清 TMAVA 浓度诊断 AMI、STEMI、NSTEMI 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1 基线资料比较

与对照组相比，AMI 组在吸烟史、AST、白细胞、中性粒细胞、HDL–C、PT、LVEF 上存在明显差异（见表 3）。

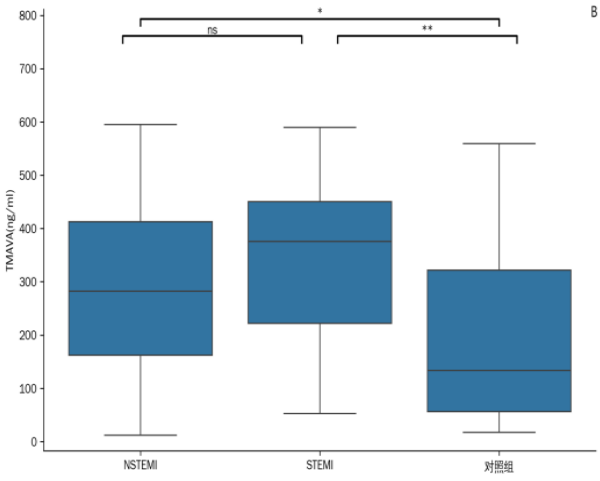
表 3 对照组与各组之间临床基线数据比较

基线资料	对照组（n=17）	AMI 组		P value
		NSTEMI 组（n=28）	STEMI 组（n=30）	
性别（男 / 女）	11/6	20/8	23/7	0.649
年龄（岁）	51.00 (45.00, 57.00)	55.00 (50.50, 62.25)	56.00 (47.50, 65.75)	0.099
糖尿病史	2	13	10	0.064
高血压	5	17	16	0.086
吸烟史	4	16	22	0.005*
饮酒史	5	12	17	0.222
BMI（Kg/m^2）	23.91 ± 3.09	25.50 ± 2.50	26.43 ± 2.98	0.024*
收缩压（mmHg）	123.41 ± 12.49	126.93 ± 18.81	124.30 ± 15.10	0.627
舒张压（mmHg）	79.59 ± 10.95	78.68 ± 12.54	80.67 ± 10.66	0.970
ALT U/L	17.00 (12.00, 26.00)	18.95 (13.45, 27.38)	26.10 (20.02, 50.12)	0.065
AST U/L	18.00 (15.30, 24.00)	17.00 (13.75, 23.88)	37.35 (29.55, 52.77)	0.027*
ALB g/L	38.90 (38.50, 41.90)	39.20 (37.68, 40.85)	43.50 (41.25, 46.42)	0.248
BUN mmol/L	5.70 (5.30, 6.50)	5.65 (4.57, 6.00)	6.10 (4.85, 7.15)	0.830
肌酐 umol/l	59.72 ± 11.60	67.46 ± 14.50	66.95 ± 15.78	0.063
空腹血糖 mmol/l	5.54 (5.18, 6.53)	5.72 (5.12, 7.19)	6.41 (5.28, 7.93)	0.215
总胆固醇 mmol/l	3.90 ± 0.86	4.13 ± 0.95	4.42 ± 1.13	0.182
甘油三酯 mmol/l	1.30 (1.20, 1.40)	1.90 (1.58, 2.82)	1.35 (1.00, 2.30)	0.092
HDL-C mmol/l	1.22 ± 0.33	0.94 (0.78, 1.04)	0.93 (0.85, 1.02)	0.001*
LDL-C mmol/l	2.26 ± 0.80	2.32 ± 0.79	2.62 ± 0.92	0.344
白细胞 * 10^9/l	6.67 ± 1.85	6.97 ± 2.14	10.33 ± 2.77	0.015*
中性粒细胞 *10^9/l	4.13 (2.78, 5.31)	4.18 (3.42, 5.51)	7.04 (5.80, 8.62)	0.016*
淋巴细胞 * 10^9/l	1.69 (1.50, 2.01)	1.69 (1.30, 2.34)	1.85 (1.09, 2.24)	0.955
血红蛋白 g/l	138.00 (117.00, 147.00)	138.50 (131.25, 143.75)	146.00 (136.50, 154.00)	0.342
血小板 *10^9/l	208.41 ± 80.05	199.64 ± 62.30	241.27 ± 54.88	0.487
PT /S	10.80 (10.41, 11.60)	10.71 (10.36, 11.17)	12.90 (12.03, 13.50)	0.012*
INR	0.92 (0.90, 0.99)	0.91 (0.88, 0.95)	0.98 (0.90, 1.02)	0.990
APTT /S	28.30 (25.40, 30.71)	27.10 (24.64, 30.97)	30.10 (28.23, 33.52)	0.667
D-D 二聚体 mg/L	0.25 (0.19, 0.39)	0.27 (0.20, 0.46)	0.21 (0.15, 0.35)	0.790
LVEF %	65.00 (63.00, 66.00)	58.50 (54.00, 64.25)	60.50 (54.00, 65.75)	0.002*

注：*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

3.2 对实验组与对照组血清 TMAVA 的差异性分析

对于血清 TMAVA 进行统计分析，对照组（191.25 ± 158.15ng/ml）与 AMI 组（313.91 ± 151.70ng/ml）与之间存在明显的统计学差异（p<0.01）（图 1A）；而 STEMI 组与 NSTEMI 组之间血清 TMAVA 的浓度无明显统计学差异（p=0.199）（图 1B）；



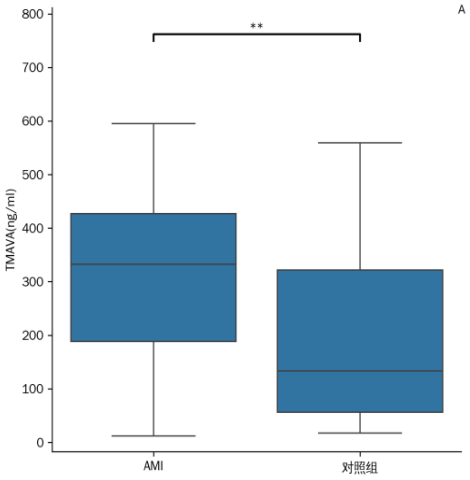
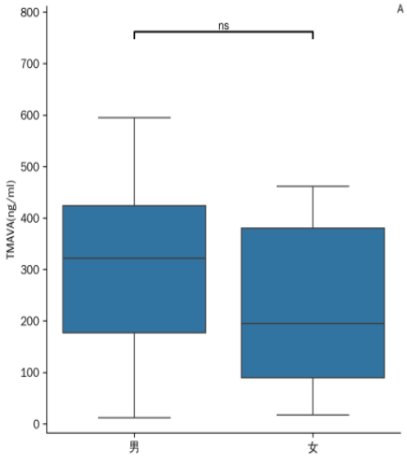
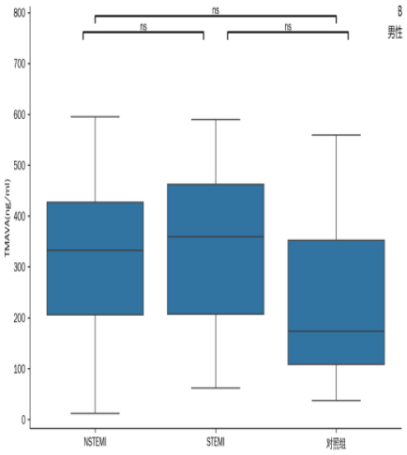


图 1. 血清 TMAVA 浓度差异。（图 1A）AMI 组与对照组血清 TMAVA 浓度差异；（图 1B）NSTEMI 组、STEMI 组、对照组血清 TMAVA 浓度差异；*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。按照性别进行亚组数据分析，血清 TMAVA 浓度在男性组（307.07 ± 159.71ng/ml）与女性组（232.19 ± 153.79ng/ml）之间无明显统计学差异（p=0.086）（图 2）；。





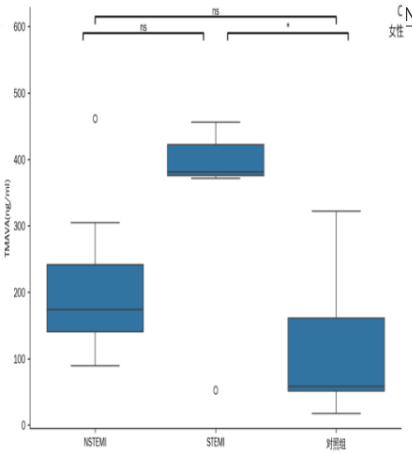
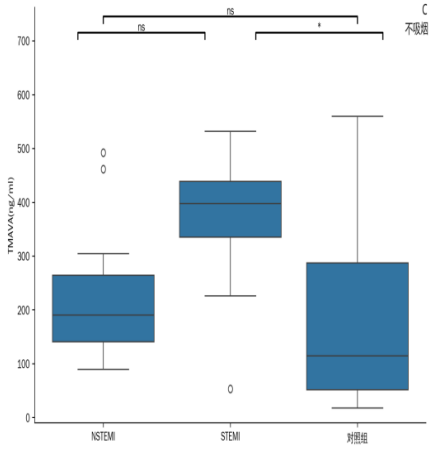
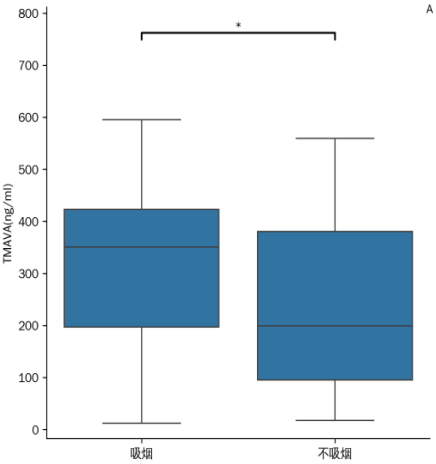


图 2. 性别亚组分析血清 TMAVA 浓度差异。（图 2A）男性与女性组；（图 2B）男性组；（图 2C）女性组。*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

吸烟患者（322.65 ± 150.73）与不吸烟患者（239.59 ± 163.05）血清 TMAVA 浓度存在明显差异（p<0.05）（图 3）；





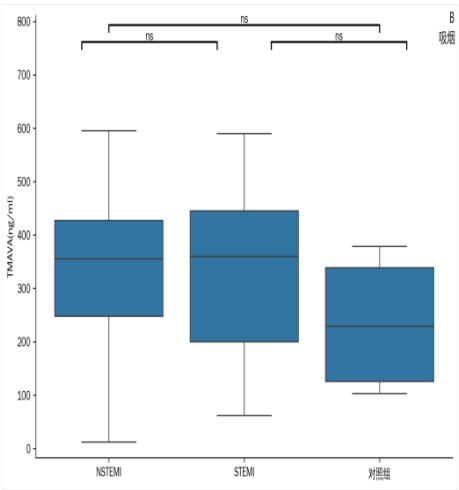


图 3 是否吸烟亚组分析血清 TMAVA 浓度差异。（图 3A）吸烟组与不吸烟组；（图 3B）吸烟组；（图 3C）不吸烟组；*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

Speraman 相关性分析结果提示血清 TMAVA 浓度与吸烟史、BMI、ALT、AST 均呈正相关，与 LVEF 呈负相关；把 Speraman 相关性分析中具有统计学差异的变量纳入多元线性回归分析，最后通过多元线性回归后退法，最后拟合线性回归方程：Y（TMAVA）=262.608 − 5.466 × LVEF+13.980 × BMI（R2=0.143,F=6.0+22,p=0.004）（表 4）

表 4 血清 TMAVA 的 Speraman 相关和多元线性回归分析

变量	Speraman 分析		多元线性回归		
	r	P	β	T	P
吸烟史	0.251	0.029*			
BMI	0.252	0.029*	13.980	2.362	0.021*
ALT	0.305	0.008**			
LVEF	−0.279	0.015*	−5.466	−2.411	0.013*
AST	0.235	0.043*			

注：*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

3.3 血清 TMAVA 浓度与 AMI、STEMI、NSTEMI 的诊断

通过使用 ROC 曲线对于血清 TMAVA 浓度在 AMI、STEMI、NSTEMI 诊断价值方面进行分析，绘制 ROC 曲线（图 4C）。

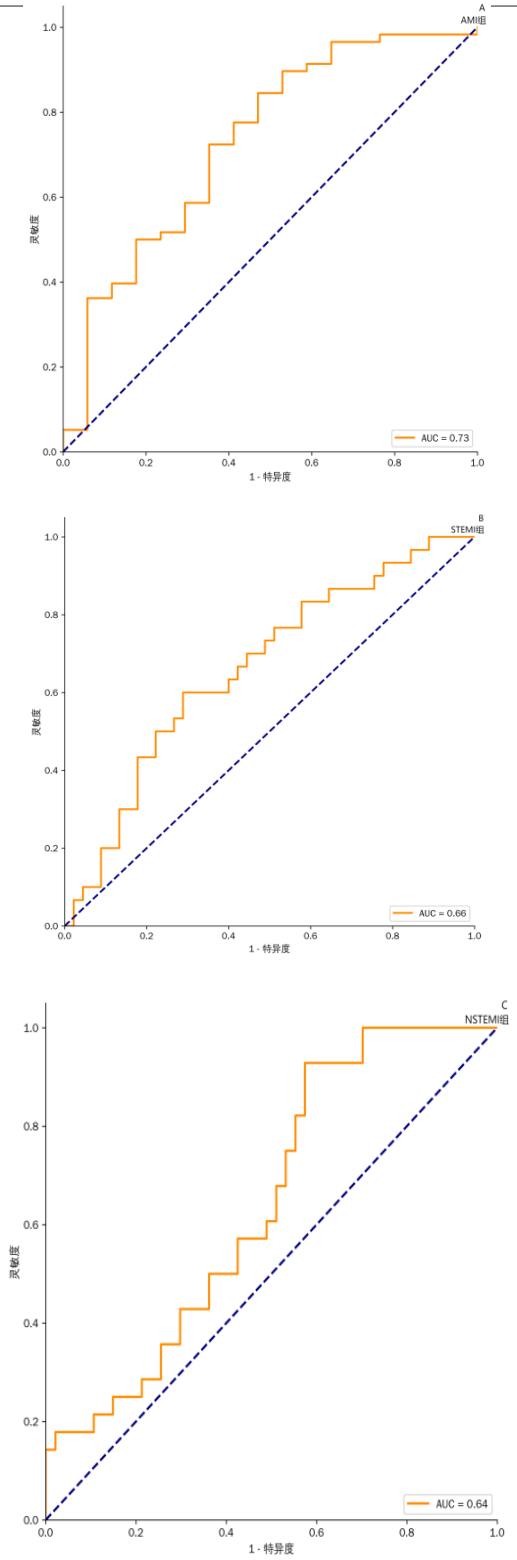


图 4. 血清 TMAVA 在 AMI、STEMI、NSTEMI 的诊断价值；（图 4A）AMI 组 ROC 曲线；（图 4B）STEMI 组 ROC 曲线；（图 4C）NSTEMI 组 ROC 曲线。

4. 讨论

大量的研究实验都表明急性心肌梗死是在既往冠脉粥样硬化基础上激发斑块破裂或者急性血栓形成[1]，冠状动脉粥样硬化的危险因素包括年龄、性别、吸烟史、高脂血症、糖尿病、家族遗传等原因[2]。此前有研究中发现，三甲基 -5- 氨基戊酸（TMAVA）积累在小鼠的心脏和棕色脂肪组织，可以通过阻断脂肪酸的 β 氧化来影响小鼠心肌细胞中的线粒体能量代谢，导致脂质沉积[3]。

STEMI 与 NSTEMI 分别根据 [4, 5] 进行研究对象纳入实验组。吸烟、BMI 为已知急性心肌梗死的危险因素，白细胞、中性粒细胞升高可能与 AMI 患者的应激反应以及炎症状态有关；HDL-C、LVEF 表现为对照组高于实验组，由于高水平 HDL-C 通常被认为是冠状动脉粥样硬化的保护性因素[6]，LVEF 值的差异提示 AMI 患者的心功能较对照组有所下降。

有研究通过 16S 测序分析了 39 名男性和 36 名绝经后女性的肠道细菌群落结构差异，提示男性和女性间的微生物群落之间无明显差异[7]。本研究亦按照性别进行分组，男性与女性之间 TMAVA 浓度无明显统计学差异。根据我国流行病学统计，心血管发病率男性高于女性[8]，虽然男性患者中对照组与 AMI 组、STEMI 组、NSTEMI 组血清 TMAVA 均无明显统计学差异，但是整体上相较与对照组均表现为增高趋势。

吸烟是已知的冠心病危险因素[9]，有研究表明吸烟患者肺部肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌载量明显增加[10]，肠道中代谢产生 TMAVA 的细菌主要为粪肠球菌和铜绿假单胞菌，吸烟是否会影响肠道中的铜绿假单胞菌数量暂时无明确的研究。而基线资料分析提示对照组与 AMI 组吸烟史存在一定差异，且 Spearman 相关性分析提示吸烟与血清 TMAVA 浓度存在一定相关性，因此根据是否吸烟再次对患者进行亚组分析，在吸烟患者中，对照组血清 TMAVA 浓度与 AMI 组、STEMI 组、NSTEMI 组之间均无明显统计学差异；吸烟组与不吸烟组结果分别与男性组与女性组类似，考虑原因为吸烟组大多为男性，不吸烟组多为女性，导致两种分组存在一定重叠，但整体上与对照组相比 AMI 组、STEMI 组、NSTEMI 组均表现为增高趋势。

通过 ROC 曲线分析提示，血清 TMAVA 浓度在 AMI 诊断价值方面进行分析，分析结果提示血清 TMAVA 浓度在诊断 AMI 方面具有一定的价值，AUC=0.73, 灵敏度为 0.845，特异度为 0.529。约登指数为 0.374（p<0.01）；进一步亚组分析提示在 711，约登指数为 0.311（p<0.05）；在 NSTEMI 组中，经 ROC 曲线分析结果提示，AUC=0.64，灵敏度为 0.929，特异度为 0.426，约登指数为 0.354（p<0.05）均有一定诊断价值。

本研究仍然存在一定的局限性，首先本研究为单中心研究，样本量偏低，亚组分析中存在一定的重叠，可能后期通过扩大样本量进一步减少误差，进一步探究在男性患者以及吸烟患者中对照组与其余各组血清 TMAVA 的浓度差异；目前最常用的诊断心肌梗死的指标为肌钙蛋白 cTnI、cTnT[11]，但是不同检测方法结果存在一定不同。人体中的 TMAVA 受肠道菌群以及饮食习惯的共同影响，特别是肉类饮食者血清 TMAVA 的浓度明显高于素食为主者[3]；高血压、糖尿病均为 AMI 患者心功能下降以及主要不良事件影响因素[12]，且高血压与糖尿病史对于患者冠状动脉粥样硬化及心功能均有一定影响，在 TMAVA 与 LVEF 的关系存在一定影响。

5. 结论

（1）在 AMI 患者血清中 TMAVA 的浓度较对照组明显提高，STEMI 患者与 NSTEMI 患者血清中无明显差异，提示血清 TMAVA 可能参与了 AMI 的发生与发展；

（2）血清 TMAVA 对于诊断 AMI 具有一定价值，有望能够成为诊断 AMI 的生物标志物。

（3）血清 TMAVA 浓度可能通过影响 LVEF 进一步影响 AMI 患者的预后。

参考文献：

[1] VAN DE WERF F, BAX J, BETRIU A, et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation [J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(3): 293, e1-, 47.

[2] ORTH-GOM é R K, DETER H-C, GR ü N A-S, et al. Socioeconomic factors in coronary artery disease - Results from the SPIRR-CAD study [J]. J Psychosom Res, 2018, 105: 125-31.

[3] ZHAO M, ZHAO L, XIONG X, et al. TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ-Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice [J]. Gastroenterology, 2020, 158(8).

[4] 中华医学会心血管病学分会 , 中华心血管病杂志编

辑委员会 . 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J]. 中华心血管病杂志 , 2019, 47(10): 766–83.

[5] 中华医学会心血管病学分会 , 中华心血管病杂志编辑委员会 . 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南（2024）[J]. 中华心血管病杂志 , 2024, 52(6): 615–46.

[6] PARK J S, CHA K S, LEE H W, et al. Predictive and protective role of high–density lipoprotein cholesterol in acute myocardial infarction [J]. Cardiol J, 2019, 26(2): 176–85.

[7] HARO C, RANGEL–Z ú ñIGA O A, ALCAL á –D í AZ J F, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154090.

[8] %A 伏蕊 %A 孙慧 %A 董秋婷 %A 严欣欣 %A 张璇 %A 叶蕴青 %A 金辰 张 A 高 A 杨 A 苏 A 杨 A 许 A 冯 A 宋 A 吴 A 张 A 胡 A 乔 A 李 . 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素的性别差异分析 %J 中华医学杂志 [J]. 2021, 101(44).

[9] SZYLIŃSKA A, MIKOŃAJCZYK A, PYTŃAK M, et al. [Analysis of selected risk factors for cardiovascular diseases in patients scheduled for Coronary Artery Bypass Graft] [J]. Pomeranian J Life Sci, 2015, 61(3): 287–91.

[10] GHOSH B, GAIKE A H, PYASI K, et al. Bacterial load and defective monocyte–derived macrophage bacterial phagocytosis in biomass smoke–related COPD [J]. Eur Respir J, 2019, 53(2).

[11] 中国医师协会急诊医师分会 , 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会 , 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会 . 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019) %J 中华急诊医学杂志 [J]. 2019, (04): 421–8.

[12] LIANG H, GUO Y C, CHEN L M, et al. Relationship between fasting glucose levels and in–hospital mortality in Chinese patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus: a retrospective cohort study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16(1): 156.

作者简介：

马永开（1997 年 12 月 2 日），男，汉族，安徽阜阳颍上，硕士研究生，安徽医科大学附属阜阳市人民医院，职称无，研究方向冠心病诊疗

马震（1976 年 10 月 10 日），男，汉族，安徽阜阳颍州区，硕士研究生，安徽医科大学附属阜阳市人民医院，主任医师，研究方向冠心病诊疗