

# 血浆氧化三甲胺与外周动脉僵硬度的相关性研究

刘珊珊 万佳

(江西省南昌市南昌大学第二附属医院 江西南昌 330001)

**【摘要】**目的:探讨氧化三甲胺(TMAO)水平与外周动脉僵硬度的相关性。方法:采用横断面研究设计,在2020年2月至2021年6月,于南昌大学第二附属医院参加健康体检人群中随机抽取1000例为研究对象,依据研究标准最终纳入728例。根据外周动脉僵硬程度将研究对象分为正常对照组( $n=282$ )、动脉硬化组( $n=446$ )。收集研究对象的一般资料及实验室检查指标,采用液相色谱-串联质谱法测定所有受试者血浆TMAO水平,采用多因素Logistic回归分析探究TMAO水平和动脉硬化的相关性,绘制TMAO预测动脉硬化发生风险的受试者工作特征曲线(ROC曲线)。结果:共纳入728例受试者,平均年龄( $59.1 \pm 6.9$ )岁,TMAO平均水平为( $2.8 \pm 0.5$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,动脉硬化组TMAO水平高于正常对照组( $P < 0.001$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,校正年龄、性别、体质指数、空腹血糖、收缩压、舒张压、总胆固醇、吸烟和饮酒后,与位于第一分位的受试者相比,第二、第三分位受试者的动脉硬化OR值和95%CI分别为2.0(1.4-3.0)、3.3(2.2-4.9)。当TMAO预测动脉硬化发生风险的最佳截断值为2.88  $\mu\text{mol/L}$ 时,灵敏度为60.5%,特异度为73.8%,AUC为0.678[95%CI(0.638, 0.717)]。结论:血浆TMAO水平与动脉硬化发生风险独立相关,可作为预测动脉硬化发生风险的临床指标。

**【关键词】**氧化三甲胺;脉搏波传导速度;外周动脉硬化;相关性

Correlation study of plasma TMAO and peripheral arterial stiffness

Liu Shanshan Wan Jia

(Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi Nanchang, Jiangxi 330001)

**[Abstract]** Objective To investigate the correlation between the level of trimethylamine oxide (TMAO) and peripheral arterial stiffness. Methods Using a cross-sectional study design, from February 2020 to June 2021, 1,000 cases were randomly selected from the health examination of the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, and 728 cases were finally included according to the study criteria. The subjects were divided into normal control ( $n=282$ ) and arteriosclerosis ( $n=446$ ) according to peripheral arterial stiffness. General data and laboratory examination indicators of study subjects were collected, plasma TMAO levels of all subjects were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and multifactor Logistic regression analysis was used to explore the correlation between TMAO levels and arteriosclerosis, and draw the working characteristic curve of TMAO predicting the risk of arteriosclerosis (ROC curve). Results A total of 728 subjects were included, mean age ( $59.1 \pm 6.9$ ) years, mean TMAO level ( $2.8 \pm 0.5$ )  $\mu\text{mol/L}$ , and arteriosclerosis TMAO level higher than the normal control group ( $P < 0.001$ ). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that after adjusted age, sex, physical constitution index, fasting glucose, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, smoking and drinking, compared with those in the first place, they were 2.0 (1.4-3.0), 3.3 (2.2-4.9). When the optimal cut-off value for TMAO prediction of arteriosclerosis occurrence risk was 2.88  $\mu\text{mol/L}$ , sensitivity was 60.5%, specificity was 73.8%, and an AUC was 0.678 [95%CI(0.638, 0.717)]. Conclusion Plasma TMAO level are independently associated with the risk of arterial stiffness and can be used as a clinical indicator to predict the risk of arterial stiffness.

**[Key words]** Trimethylamine oxide; pulse wave velocity; peripheral arterial stiffness; correlation

动脉硬化被认为是心脑血管疾病独立的危险因素,早期对血管弹性功能的检测有助于预防心脑血管疾病的发生<sup>[1]</sup>。踝臂脉搏波传导速度(baPWV)是早期反映动脉壁僵硬、评价动脉硬化的无创且简单方便的检查方法<sup>[2]</sup>,在研究和诊断血管疾病有着不可取代的临床价值。

TMAO是一种胆碱、磷脂酰胆碱、肉碱在代谢过程中形成的肠道微生物代谢产物,已成为心脑血管疾病和其他慢性疾病的潜在风险因子。目前国内外主要研究TMAO水平与动脉粥样硬化的相关性,而TMAO水平和动脉僵硬度的研究鲜有报道。因此,本研究采用回顾性研究方法,分析TMAO与踝臂动脉脉搏波传导速度的关系,评估其作为动脉僵硬新型标志物的可能性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2020年2月至2021年6月,于南昌大学第二附属医院参加健康体检人群中随机抽取1000例为研究对象。纳入标准:(1)年龄 $>45$ 岁,男女不限;(2)无重大疾病,能配合调查;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)既往有心脑血管等重大疾病史;(2)妊娠或哺乳期妇女。最终纳入研究对象728例。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料及实验室检查指标 收集研究对象一般资料,包括性别、年龄、吸烟史(吸烟指现在或过去曾经每日至少吸烟1支,持续至少1年)、饮酒史(指现在或过去曾经每周至少饮酒1次,持续至少1年)、包括身高、体重、腰围、臀围、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。血压测量:受试者测量前在较安静的环境中平静10 min,用欧姆龙电子血压计HEM-7200测量3次左臂坐位血压,每次间隔1 min,

取三次的平均值作为血压值。实验室检查指标包括：空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、肌酐。采用液相色谱-串联质谱法检测血浆TMAO水平。

1.2.2 baPWV 测定 采用欧姆龙科林-全自动动脉硬化检测诊断仪 BP203RPE-II (VP-1000)。受检者仰卧，静息15 min，通过自动波形分析仪记录肱动脉和踝动脉的波形。脉搏波是由左心室收缩射血所致，并沿着动脉树以一定速度传播的波动。baPWV 计算公式： $baPWV = D/T$ ，D表示动脉树上肱动脉和踝动脉两个记录部位之间的距离，T表示两部位之间脉搏波传导的时间间隔。根据传递时间和传递距离由仪器自动计算出 baPWV。取受检者左、右踝臂脉搏波传导速度 (LbaPWV、RbaPWV) 最大值为 baPWV，定义 baPWV

$\geq 1400\text{cm/s}$  为动脉硬化。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，多组间比较采用方差分析；计数资料以相对数表示，多组间比较采用  $\chi^2$  检验。用多因素 logistic 回归分析动脉硬化与 TMAO 的关系。

## 2.结果

### 2.1 研究对象基本特征

所有对象基本特征详情如下。见表1。

表1 动脉硬化组 (baPWV  $\geq 1400\text{ cm/s}$ ) 和对照组 (baPWV  $< 1400\text{ cm/s}$ ) 研究对象的基本特征

参数	总计 (N=728)	正常组 (N=282)	动脉硬化组 (N=446)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	59.1 $\pm$ 6.9	58.8 $\pm$ 7.1	59.3 $\pm$ 6.8	0.269
性别 (男, %)	243 (33.4)	100 (35.5)	143 (32.1)	0.344
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	25.8 $\pm$ 3.3	25.9 $\pm$ 3.6	25.8 $\pm$ 3.2	0.618
吸烟 (例 %)				0.229
从不吸烟	539 (74.0)	199 (70.6)	340 (76.2)	
曾经吸烟	62 (8.5)	28 (9.9)	34 (7.6)	
目前吸烟	127 (17.4)	55 (19.5)	72 (16.1)	
饮酒				0.926
从不饮酒	535 (73.6)	205 (73.0)	330 (74.0)	
曾经饮酒	60 (8.3)	23 (8.2)	37 (8.3)	
目前饮酒	132 (18.2)	55 (19.5)	79 (17.7)	
血压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )				
收缩压	134.4 $\pm$ 15.3	132.4 $\pm$ 14.4	135.7 $\pm$ 15.7	0.005
舒张压	82.3 $\pm$ 9.8	82.5 $\pm$ 9.7	82.2 $\pm$ 9.9	0.662
实验室结果				
总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.2 $\pm$ 1.0	4.8 $\pm$ 1.0	5.4 $\pm$ 0.9	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.0 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 0.9	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.3 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.3	0.28
甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.8 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 0.8	<0.001
空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	6.1 $\pm$ 1.9	6.1 $\pm$ 1.9	6.1 $\pm$ 1.9	0.943
肾小球滤过率 (ml/min (1.73m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm s$ )	88.7 $\pm$ 13.1	88.7 $\pm$ 14.1	88.7 $\pm$ 12.5	0.926
TMAO ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	2.8 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.5	<0.001

注：BMI，体质指数；TMAO，氧化三甲胺。

表2 研究对象按 TMAO 三分组的基本特征

参数	第一分位组 ( $< 2.6\ \mu\text{mol/L}$ , N=242)	第二分位组 ( $2.6\text{--}3.1\ \mu\text{mol/L}$ , N=243)	第三分位组 ( $\geq 3.1\ \mu\text{mol/L}$ , N=243)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	59.3 $\pm$ 7.0	58.8 $\pm$ 6.6	59.3 $\pm$ 7.2	0.630
性别 (男, %)	94 (38.8)	70 (28.8)	79 (32.5)	0.060
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	25.9 $\pm$ 3.5	26.0 $\pm$ 3.2	25.6 $\pm$ 3.3	0.489
吸烟 (例 %)				0.307
从不吸烟	171 (70.7)	189 (77.8)	179 (73.7)	
曾经吸烟	27 (11.2)	15 (6.2)	20 (8.2)	
目前吸烟	44 (18.2)	39 (16.0)	44 (18.1)	
饮酒				0.514
从不饮酒	172 (71.4)	181 (74.5)	182 (74.9)	
曾经饮酒	19 (7.9)	24 (9.9)	17 (7.0)	
目前饮酒	50 (20.7)	38 (15.6)	44 (18.1)	
血压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )				

收缩压	134.1 ± 15.5	135.6 ± 15.6	133.5 ± 14.8	0.314
舒张压	82.9 ± 9.8	82.6 ± 9.9	81.4 ± 9.6	0.235
实验室结果				
总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.0 ± 1.0	5.2 ± 1.0	5.4 ± 0.9	0.002
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.8 ± 0.9	3.0 ± 0.9	3.1 ± 0.9	0.001
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.748
甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.9	0.789
空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	6.1 ± 1.5	6.1 ± 2.1	6.2 ± 2.0	0.948
肾小球滤过率 (ml/min (1.73m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm s$ )	88.7 ± 13.1	89.2 ± 12.9	88.7 ± 13.4	0.715
baPWV (cm/s, $\bar{x} \pm s$ )	1473.0 ± 343.6	1499.6 ± 247.4	1560.3 ± 233.3	0.001

注: BMI, 体质指数; baPWV, 踝臂脉搏波传导速度。

表3 入选研究对象 TMAO 水平与动脉硬化关系的多因素 logistic 回归分析

TMAO, $\mu\text{mol/L}$	人数	OR (95% CI)		P 值
		未经校正	校正后	
连续	728	3.8 (2.7, 5.2)	3.6 (2.6, 5.1)	<0.001
三分位				
第一分为组 (<2.6)	242	1.00	1.00	
第一分为组 (2.6-3.1)	243	2.1 (1.5, 3.1)	2.0 (1.4, 3.0)	<0.001
第一分为组 ( $\geq 3.1$ )	243	3.6 (2.5, 5.4)	3.3 (2.2, 4.9)	<0.001

注: TMAO, 氧化三甲胺; P 值校正了年龄、性别、体质指数、空腹血糖、收缩压、舒张压、总胆固醇、吸烟和饮酒。

### 2.3 血浆 TMAO 水平与动脉硬化的 Logistic 回归分析

进行多因素 Logistic 回归分析, 详情结果, 见表 3。

### 2.2 不同 TMAO 水平研究对象的基本特征

依据 TMAO 的三分位数, 不同 TMAO 水平研究对象的基本特征详情如下, 见表 2。

### 2.4 TMAO 预测动脉硬化发生风险的价值

绘制 TMAO 预测动脉硬化发生风险的 ROC 曲线, 详情结果, 见图 1。

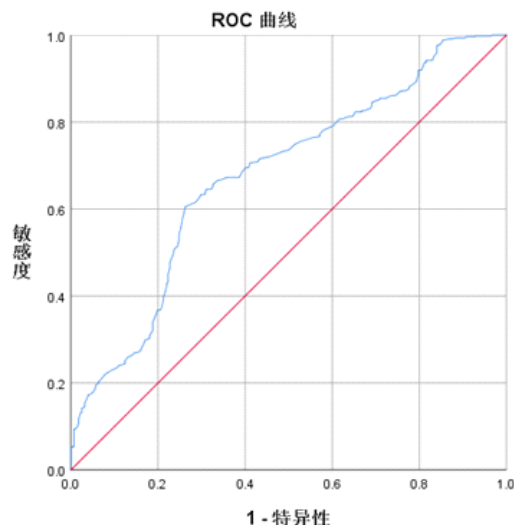


图1 TMAO 预测动脉硬化发生风险的 ROC 曲线

## 3. 讨论

本研究结果显示, 动脉硬化组 TMAO 水平高于对照组, 进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示: TMAO 是动脉硬化发生风险的独立影响因素。同时, TMAO 预测动脉硬化发生风险的 ROC 曲线结果显示: 当 TMAO 预测动脉硬化发生风险的最佳截断值为 2.88  $\mu\text{mol/L}$  时, 灵敏度为 60.5%, 特异度为 73.8%, AUC 为 0.678 [95%CI (0.638, 0.717)]。

动脉僵硬度反映了早期血管功能的改变, 被认为是心血管事件的独立危险预测因子。动脉硬化是指动脉血管壁的弹性减退, 僵硬度增加。国内外多项研究证实, 传统动脉硬化的危险因素包括年龄、高血糖、高血脂、吸烟、肥胖等<sup>[6]</sup>。baPWV 是一种无创的检测方法, 能够有效测量血管的僵硬度, 并预测心血管疾病的发生风险。

TMAO 参与动脉硬化发生及发展的可能机制为: (1) TMAO 可上调血管内粥样硬化相关的巨噬细胞受体, 促使巨噬细胞转化为泡沫细胞, 影响胆固醇逆向转运, 最终导致动脉粥样硬化。(2) TMAO 促使促炎细胞因子显著升高, 一氧化氮产生减少, 引起内皮功能障碍, 导致动脉舒张功能减退。(3) 最近研究发现 TMAO 参与了调节血管钙化过程<sup>[8]</sup>。因此, TMAO 可能成为预防动脉硬化的新型生物标志物。

综上所述, 血浆 TMAO 水平升高与动脉硬化发生风险独立相关, 但仍需纵向研究来检验和证实这些关联, 为动脉硬化预防和治疗策略提供新的前景。

## 参考文献:

- [1] 乐世俊, 王文晓, 陶慧娟, 等. 肠道菌群-TMA-TMAO 代谢途径与心血管疾病的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48 (2): 5.
- [2] 张亚男, 王思明, 于雪, 等. 三甲胺氧化物与冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉病变情况的相关性分析. 中华心血管病杂志, 2021, 49 (7).