

慢性心功能不全与肠道菌群代谢产物 TMAO 升高的因果关系

韩朝前¹, 林玲², 王焱青¹, 李林文¹, 黄雷¹

1. 昆明医科大学研究生院, 云南 昆明 650500

2. 昆明医科大学第一附属医院老年心脏内科, 云南 昆明 650032

摘要: **目的** 对比心功能正常及不同程度慢性心功能不全患者肠道菌群代谢产物氧化三甲胺 (TMAO) 的水平, 探讨慢性心功能不全与TMAO升高之间的关系。**方法** 纳入昆明医科大学第一附属医院2023年4—12月收治的183例基础情况同质的就诊患者。其中, 对照组40例, 观察组患者根据纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准分为心功能 I—II 级 92 例、心功能 III—IV 级组 51 例。对各组病例进行左室射血分数(LVEF)、N-末端B型利钠肽原 (NT-proBNP) 以评估心功能, 并对血清中的TMAO指标进行检测与分析。**结果** 对照组、心功能 I—II 级组的NT-proBNP水平、LVEF、TMAO水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 心功能 III—IV 级组的NT-proBNP、TMAO水平显著高于前两组, LVEF显著低于前两组 ($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示, TMAO是心功能由 I—II 级进展为 III—IV 级的独立危险因素, OR值1.290 (1.084, 1.534), 且 $P<0.05$ 。**结论** TMAO升高对慢性心功能不全的影响以促进其进展/加重为主, 而对其初期发生阶段的影响不显著。心功能不全急性加重对机体的影响又能显著提高TMAO的产生, 两者间是相互促进的恶性循环。

关键词: 慢性心功能不全; CHF; 肠道菌群; TMAO

DOI:10.19335/j.cnki.2096-1219.2025.06.019

The Causal Relationship between Chronic Cardiac Insufficiency and Elevated Levels of Gut Microbiota Metabolite TMAO

HAN Chaoqian¹, LIN Ling², WANG Yanqing¹, LI linwen¹, HUANG Lei¹

1. Graduate School of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500

2. Geriatric Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032

ABSTRACT: Objective This study aims to evaluate the levels of the intestinal microbiota metabolite TMAO in patients with normal cardiac function and varying degrees of chronic heart dysfunction, while investigating the relationship between chronic heart dysfunction and elevated TMAO concentrations. **Methods** A total of 183 patients with comparable baseline characteristics were enrolled from the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University between April and December 2023, comprising 92 individuals in the “cardiac function Grade I - II group”, 51 individuals in the “cardiac function Grade III - IV group”, and 40 individuals in a control cohort. NT-proBNP and LVEF data were obtained from each cohort to assess cardiac performance, along with serum TMAO measurements for subsequent analysis. **Results** No significant differences were detected in NT-proBNP, LVEF, or TMAO levels between the control cohort and the cardiac function Grade I - II group ($P>0.05$). Both NT-proBNP and TMAO levels were significantly elevated in the cardiac function Grade III - IV group compared to the first two groups, whereas LVEF was markedly reduced ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that TMAO is an independent risk factor for progression from cardiac function grades I - II to III - IV, with an OR of 1.290 (95% CI: 1.084-1.534), $P<0.05$. **Conclusion** Elevated TMAO predominantly exacerbates chronic heart dysfunction rather than significantly influencing its initial stages. Acute exacerbations of cardiac dysfunction can substantially enhance TMAO production, establishing a vicious cycle characterized by mutual reinforcement.

KEYWORDS: Chronic cardiac insufficiency; CHF; Gut microbiota; TMAO

作者简介: 韩朝前 (1998—), 男, 彝族, 云南临沧人, 在读研究生, 研究方向: 心力衰竭的致病机制及诊治。

通信作者: 林玲 (1966—), 女, 汉族, 云南昆明人, 本科, 主任医师, 研究方向: 心脏医学。

0 引言

慢性心功能不全是一种由多种因素引起的临床综合征，其特征为心脏结构的逐渐病态改变，导致心脏泵血功能受损，进而引起机体各器官的缺血、缺氧及功能障碍。慢性心功能不全的终末阶段是慢性心力衰竭（心衰/CHF），其成人患病率在发达国家为1.0%~2.0%。2012—2015年的相关调查数据显示，我国35岁及以上成人的心衰患病率为1.3%^[1]。其庞大的基数及居高不下的再住院率给患者及其家庭带来沉重负担，因此探索心衰尚不明确的致病机制及治疗途径十分重要。近年来，肠道菌群的状态及其产物对慢性心功能不全的影响受到了国内外学者的广泛关注。氧化三甲胺（TMAO）是肠道菌群对卵磷脂、胆磷、肉碱等进行分解代谢后产生的三甲胺(TMA)被肠上皮细胞吸收进入体循环后在肝脏由黄素单加氧酶(FMO)催化生成的产物^[2]。普遍的研究表明，TMAO升高对CHF起着重要的促进作用，其可能的机制包括TMAO激活血管内皮炎症级联反应、诱导心肌肥厚及纤维化等，从而导致动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、心室重构，并诱发或加重心功能不全的进展^[3]。目前，这些研究成果尚未被广泛应用于心功能不全的早期干预及心衰的治疗中。在此之前，还须开展大量机制研究及累积更多数据证据。本研究旨在进一步探索慢性心功能不全与TMAO升高的因果关系及相互影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年4—12月在昆明医科大学第一附属医

院就诊的一般资料同质的患者183例。其中，对照组40例，观察组根据纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准分为心功能Ⅰ~Ⅱ级组92例、心功能Ⅲ~Ⅳ级组51例。经检验，三个组的性别、年龄、高血压及糖尿病史、吸烟史、体重指数（BMI）比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表1。三组间左室射血分数(LVEF)、N-末端B型利钠肽原（NT-proBNP）水平比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；进一步进行两组间比较，心功能Ⅰ~Ⅱ级组与对照组的LVEF、NT-proBNP水平比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），心功能Ⅲ~Ⅳ级组的LVEF显著低于前两组（ $P<0.05$ ），NT-proBNP水平则高于前两组（ $P<0.05$ ），见表1~表3。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准

（1）18岁以上成人，意识清醒，自愿参与本研究并签署知情同意书；（2）完善B型钠尿肽（BNP）等检验、心电图及心脏彩超等检查，结合相关指标及临床综合的诊断，NYHA心功能Ⅰ~Ⅳ级的患者可纳入观察组，心功能正常且无明显心脏结构改变的其他患者或健康人可纳入对照组。

1.2.2 排除标准

（1）存在先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌炎、心肌病、急性心梗者；（2）患有严重肺病或肝、肾疾病；（3）近期使用抗生素或口服益生菌；（4）有慢性肠炎或明显症状的功能性肠病；（5）有明显急性、慢性炎症或自身免疫性疾病、免疫缺陷；（6）肿瘤患者；（7）完全肠外营养患者或素食主义者。

1.3 相关指标的测定

TMAO的检测：采集入组患者清晨空腹外周静脉血3~4 mL，使用离心机，以3000 r/min的转速，离心处

表1 三组患者一般资料及心功能指标比较

项目		对照组（n=40）	心功能Ⅰ-Ⅱ级（n=92）	心功能Ⅲ-Ⅳ级（n=51）	$\chi^2/F/H$	P
性别 [*]	男	17(42.50%)	53(57.61%)	31(60.78%)	3.468	0.177
	女	23(57.50%)	39(42.39%)	20(39.22%)		
年龄（岁） ^{**}		64.18±9.91	67.39±10.22	68.86±8.72	2.672	0.072
高血压病史 [*]	有	24(60.00%)	59(64.13%)	31(60.78%)	0.271	0.873
	无	16(40.00%)	33(35.87%)	20(39.22%)		
糖尿病史 [*]	有	6(15.00%)	17(18.48%)	8(15.69%)	0.319	0.853
	无	34(75.00%)	75(81.52%)	43(84.31%)		
吸烟史 [*]	有	9(22.50%)	21(22.83%)	12(23.53%)	0.015	0.992
	无	31(77.50)	71(77.17%)	39(76.47%)		
BMI ^{**} /（kg·m ⁻² ）		23.93±3.69	24.41±3.61	23.63±3.31	0.831	0.437
LVEF ^{***}		0.690（0.075）	0.690（0.100）	0.580（0.215）	29.870	<0.001
NT-proBNP ^{***} /（pg·mL ⁻¹ ）		131.550（70.050）	159.400（133.400）	2147.500（4430.150）	95.651	0.000

* 表示用n（构成比）表示，采用 χ^2 检验；** 表示用（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，采用F检验；*** 表示用M(QR)表示，采用秩和检验。

理15 min, 取上层血清, 并将其置于EP管中进行分组编号, 在-80℃冻存, 使用同一批次出厂的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒批号血清TMAO浓度。

NT-proBNP水平: 采集清晨空腹外周静脉血后由本院临床检验室检测。

(3) 血分数(LVEF): 由本院超声科采用彩色多普勒超声心动仪测定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 27.0版本软件进行数据分析, 计量资料中正态分布的采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验或 F 检验; 非正态分布的采用中位数(四分位数间距)[M(QR)]表示, 采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析法计算OR值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间TMAO水平比较

三组间TMAO水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。进一步行两组间比较, 在心功能I~II级组与对照组之间进行TMAO比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在心功能III~IV级组与前两组之间进行TMAO比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 心功能III~IV级组TMAO水平明显高于前两组。见表3。

2.2 TMAO的单因素回归分析

将两个观察组的TMAO值以50 ng/mL为组距进行分组, 行单因素二元Logistic回归分析。结果显示, TMAO是心功能由I~II级进展为III~IV级的危险因素(正相关)。TMAO每升高50 ng/mL, 患者心功能由

I~II级进展为III~IV级的风险上升29%, 如图1所示。

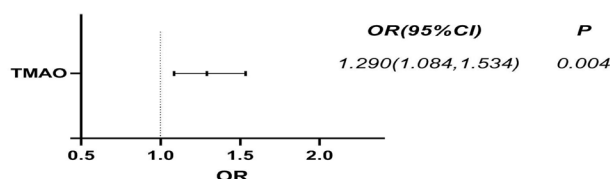


图1 TMAO的单因素二元Logistic回归分析结果

3 讨论

TMAO作为肠道菌群重要代谢产物之一, 与CHF发生发展关系密切。在基础研究方面, 血浆TMAO水平升高可通过上调清道夫受体的表达, 促进巨噬细胞对胆固醇的吞噬作用, 进而形成泡沫细胞, 并通过干扰胆固醇的代谢等促进冠脉硬化的发生, 进而诱发心肌缺血及心力衰竭等事件。此外, TMAO水平的高表达可直接引起诸多炎症介质释放, 激活MAPK通路, 促使炎症物质及活化的白细胞向血管内皮细胞转移, 导致血管内皮功能障碍, 增加血管阻力及心脏后负荷, 加重心衰。TMAO还能促使心肌纤维化, 促进心力衰竭的发生^[4]。一些临床研究发现, TMAO可以增加病死率及不良预后风险。

慢性心功能不全从无到有、由轻至重是连续发展的过程。然而, 在已有的大多数临床研究中, 研究对象均是症状性心衰患者, 缺少对心功能不全但尚未达到终末阶段患者(心功能I~II级)的TMAO水平的对比分析。这对揭示慢性心功能不全的发生发展与TMAO升高的因果关系显然是不足的。本研究结果可见, 心功能I~II级患者的TMAO水平与心功能正常者相比, 并无显著差异, 提示心功能不全早期阶段的发

表2 三组患者TMAO水平比较

分组	对照组	心功能I~II级	心功能III~IV级	F	P
TMAO/(ng·mL ⁻¹)	317.935 ± 117.583	324.973 ± 104.402	385.092 ± 113.022	5.971	0.003

表3 心功能I~II级组与对照组LVEF、NT-proBNP、TMAO的比较

指标	分组	<i>H/t</i>	<i>P</i>	
LVEF*	对照组	心功能Ⅰ ~ Ⅱ级	-0.026	1.000
	心功能Ⅰ ~ Ⅱ级	心功能Ⅲ ~ Ⅳ级	4.250	0.000
		心功能Ⅲ ~ Ⅳ级	5.170	0.000
NT-proBNP [*] /(pg · mL ⁻¹)	对照组	心功能Ⅰ ~ Ⅱ级	-2.121	0.102
	心功能Ⅰ ~ Ⅱ级	心功能Ⅲ ~ Ⅳ级	-8.779	0.000
		心功能Ⅲ ~ Ⅳ级	-8.320	0.000
TMAO ^{**} / (ng · mL ⁻¹)	对照组	心功能Ⅰ ~ Ⅱ级	-0.342	0.733
	心功能Ⅰ ~ Ⅱ级	心功能Ⅲ ~ Ⅳ级	-2.764	0.007
		心功能Ⅲ ~ Ⅳ级	-3.202	0.002

*表示采用秩和检验; **表示采用 t 检验。

(下转第80页)

以发挥护肝利胆之效,能够为肝功能恢复创造良好条件,促进丙氨酸氨基转移酶水平下降。试验组恢复情况相比于比较组较为良好($P<0.05$),究其原因,肝胆结石片具有疏肝利胆、溶石排石之效,有助于降低血清胆固醇,为胃肠功能、肝功能恢复创设良好条件,推动康复进程,全面缩短住院时间,提高恢复效率和效果,减少医疗费用,全面改善生活质量。试验组残石率为2.78%、比较组为16.67%,比较组明显较高($P<0.05$),意味着胆结石微创手术后结合肝胆结石片可以降低残石率,改善预后。肝胆结石片通过抑制胆固醇析出等机制,能够有效阻断结石成因,降低复发风险,同时能够发挥出溶石排石之效,提高结石清除效果,进而将残石率全面降低。需要特别注意的是,在临床应用肝胆结石片的过程中,应结合患者实际情况,制定个性化用药方案,确保用药剂量的科学性,提高治疗效果和安全性,同时需加强用药指导,提高患者用药依从性,为用药合理性提供保障,充分发挥肝胆结石片的价值。

4 结语

综上所述,在胆结石治疗中采取胆结石微创手术

后结合肝胆结石片,能够提高治疗效果,优化生理指标,缓解临床症状,改善康复情况,还能够促进残石率的下降,值得广泛应用和推广。

参考文献

- [1] 吴杰.微创保胆取石术与腹腔镜胆囊切除术治疗胆结石的手术效果对比分析[J].世界复合医学,2020,6(9):43-44.
- [2] 季洪阁,宋连奎,王竹林,等.胆结石微创手术后结合肝胆结石片治疗胆结石的临床效果观察[J].智慧健康,2020,6(1):171-172.
- [3] 刘正勇.腹腔镜下胆囊切除术治疗胆结石的效果及患者并发症率分析[J].智慧健康,2023,9(13):81-84,93.
- [4] 王永峰.消炎利胆片辅助治疗老年胆结石术后的效果观察[J].临床合理用药杂志,2022,15(29):93-96.
- [5] 邓佩琳.藏药利胆消石散配合腹腔镜胆囊切除术治疗胆结石的临床效果及对并发症的影响[J].中国民族医药杂志,2022,28(1):2-4.
- [6] 段文飞.改良经皮经肝胆镜联合肝胆结石片治疗肝胆结石效果观察[J].潍坊医学院学报,2021,43(4):266-268.
- [7] 谢文滔,孙松昌.胆结石患者腹腔镜胆囊切除术治疗的有效性以及对患者并发症发生的影响[J].中国现代医生,2021,59(9):68-70,74.

(上接第76页)

生不应迫因于TMAO这个因素。这可能提示由于正常机体的某些代偿机制,使TMAO对心功能的影响并不显著地表现在心功能不全的发生阶段。这不符合以往的基础研究结果,也可能是本研究纳入病例不足导致的。因此,本研究需扩大样本量以纠正误差。总之,TMAO是否直接促使慢性心功能不全的发生仍需更多的数据验证。心功能Ⅲ~Ⅳ级患者的TMAO水平显著高于心功能Ⅰ~Ⅱ级的患者。Logistic回归分析结果提示,TMAO是心功能由Ⅰ~Ⅱ级进展为Ⅲ~Ⅳ级的独立危险因素,这与上述众多研究结果是一致的。且本研究结果提示,TMAO每升高50 ng/mL,患者心功能由Ⅰ~Ⅱ级进展为Ⅲ~Ⅳ级的风险上升29%。CHF患者肠道中致病菌增多,有益菌数量减少,菌群失调使得TMA/TMAO产生增多。发生心衰时,患者肠道组织低灌注,肠黏膜出现缺血、缺氧、水肿,肠上皮细胞损害,肠黏膜屏障功能受损,肠道细菌及其产生的内毒素(如LPS)通过受损的肠黏膜进入体循环,启动相关信号级联反应而引发全身炎症反应,促进心衰进展^[5]。由此可见,TMAO升高,在促进心功能不全急性加重的同时,后者对机体的影响亦能显著提高TMAO的产生,形成恶性循环。

4 结论

综上所述,TMAO升高对慢性心功能不全的影响以促进其进展/加重为主,而对其初期发生阶段的影响不显著。心功能不全急性加重对机体的影响又能显著提高TMAO的产生,两者间是相互促进的恶性循环。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275.
- [2] 丁洁,敬怀志,王遵怜,等.基于肠道菌群探讨益生菌对慢性心衰患者的影响研究[J].海南医学院学报,2021,27(4):260-264.
- [3] 赵鹏,刘新新,田进伟.肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(12):1094-1098.
- [4] 郭攀,冯津萍,冯超,等.肠道菌群及其代谢产物氧化三甲胺与心力衰竭关系的研究进展[J].天津医药,2019,47(4):440-444.
- [5] 陈宁宁.肠道菌群及其代谢产物靶向治疗心力衰竭的研究进展[J].临床与病理杂志,2021,41(7):1679-1684.