

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.018

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190910.1821.028.html>(2019-09-11)

## 氧化三甲胺与心脑血管疾病发生风险的关系:一项 Meta 分析\*

郭攀<sup>1,2</sup>,冯超<sup>3</sup>,陈树涛<sup>3</sup>,王丹妮<sup>1,2</sup>,冯津萍<sup>3△</sup>

(1. 天津医科大学胸科临床学院 300222;2. 天津医科大学研究生院 300222;

3. 天津市胸科医院 CICU 300051)

**[摘要]** **目的** 系统评价氧化三甲胺(TMAO)与心脑血管疾病不良预后之间的关系。**方法** 检索 PubMed 及 Embase 数据库的英文文献,筛选出从建库至 2019 年 2 月发表的关于 TMAO 与心脑血管疾病相关性的前瞻性队列研究文献。根据参试者基线血浆 TMAO 水平的不同,各队列中参试者均分为 TMAO 高浓度组和低浓度组。结局指标包括 2 个,分别为高浓度组与低浓度组发生不良临床结局(ACO)的风险比(HR)及主要心脑血管不良事件(MACCE)的 HR,按照参试者的年龄、国籍、疾病构成,研究的随访时间及文献发表年份等因素的不同分别进行亚组分析,采用 Meta 分析汇总 HR。**结果** 共纳入 18 篇文献,与 TMAO 低浓度组相比,TMAO 高浓度组发生 ACO 的风险高 64% [ $HR=1.64,95\%CI(1.37\sim1.96)$ ],发生 MACCE 的风险高 52% [ $HR=1.52,95\%CI(1.25\sim1.85)$ ]。**结论** 血浆 TMAO 水平与 ACO、MACCE 等临床结局事件的发生率呈正相关。

**[关键词]** 氧化三甲胺;心血管疾病;脑血管疾病;不良临床结局;主要心脑血管不良事件;Meta 分析

**[中图法分类号]** R54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)24-4212-07

### Relationship between trimethylamine N-oxide and risk of cardio-cerebrovascular disease: a Meta-analysis\*

GUO Pan<sup>1,2</sup>, FENG Chao<sup>3</sup>, CHEN Shutao<sup>3</sup>, WANG Danni<sup>1,2</sup>, FENG Jinping<sup>3△</sup>

(1. Thoracic Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300222, China;

2 Graduate School of Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300222, China;

3. Department of CICU, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically review the relationship between trimethylamine N-oxide (TMAO) and the poor prognosis of cardio-cerebrovascular disease. **Methods** English literatures from the PubMed database and the Embase database were comprehensively retrieved, and prospective cohort study literatures regarding relationship between TMAO and cardio-cerebrovascular disease published from the establishment of databases to February 2019 were selected. According to the baseline plasma TMAO level, the participants in each cohort were divided into the TMAO high concentration group and the TMAO low concentration group. There were two outcome measures; the hazard ratio (HR) of ACO (adverse clinical outcomes) and MACCE (major cardiovascular and cerebrovascular adverse events) which were the high-concentration TMAO group versus the low-concentration group. The subgroup analysis was performed according to the age, nationality, disease constitution of participants, studies' follow-up time and publication years. The Meta-analysis was used to summary the HRs. **Results** A total of eighteen literatures were selected for this analysis. Compared with the TMAO low concentration group, the TMAO high concentration group had a 64% higher risk of ACO [ $HR=1.64,95\%CI(1.37-1.96)$ ], and a 52% higher risk of MACCE [ $HR=1.52,95\%CI(1.25-1.85)$ ]. **Conclusion** The plasma TMAO level was positively correlated with the incidence of clinical outcomes such as ACO and MACCE.

**[Key words]** trimethylamine-N-oxide; cardiovascular diseases; cerebrovascular diseases; adverse clinical outcomes; major adverse cardiac and cerebrovascular events; meta-analysis

\* 基金项目:中国心血管健康联盟-心脏康复与代谢治疗研究基金项目(CCA-CRMT-1805);天津市胸科医院 2018 年院级课题(2018XKZ17)。作者简介:郭攀(1993-),住院医师,在读硕士研究生,主要从事冠心病与心力衰竭的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:chlfpj@sina.com。

心脑血管疾病是一种具有高患病率、高致残率及高病死率等特点的疾病,严重威胁着人类生命健康,特别是 50 岁以上的中老年人,世界范围内每年死于心脑血管疾病的人数高达 1 500 万人,居各种死因的首位<sup>[1]</sup>。尽管大量的研究对该病的病理生理学机制进行了探索,但仍有许多未知机制有待发掘。研究发现,肠道及其菌群不仅具有消化吸收的功能,还具有许多其他重要功能。基因测序技术发现了很多肠道菌群代谢产物,部分在人类疾病的发生、发展中起着重要作用,其中,氧化三甲胺(TMAO)作为心脑血管疾病的重要致病因子,受到了全世界研究人员的关注<sup>[2]</sup>。研究发现,TMAO 对多种疾病可产生负面影响,如冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、脑卒中、高血压、慢性肾功能不全、糖尿病、血脂异常等<sup>[3]</sup>。

TMAO 是在肝脏经由三甲胺(TMA)通过单加氧酶氧化而来,TMA 即肠道菌群在利用胆碱、卡尼汀、磷脂酰胆碱等获得能量后的代谢产物)。TMAO 对心脑血管具有很强的毒副作用<sup>[4]</sup>,目前研究发现的主要机制如下:(1)人体内 TMAO 浓度上升,会加速包括心脑血管在内的重要脏器的纤维化<sup>[5]</sup>;(2)TMAO 有促使巨噬细胞清道夫受体上调的作用,进而促进巨噬细胞吞噬胆固醇形成泡沫细胞,加速粥样斑块的形成<sup>[6]</sup>;(3)TMAO 可干扰胆汁酸代谢,改变胆汁酸池大小,进一步加速粥样斑块的进展<sup>[7]</sup>;(4)体内过高浓度的 TMAO 会引起大量的炎性介质释放,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、核转录因子  $\kappa$ B<sup>[8]</sup> 及 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)<sup>[9]</sup>,促进体内炎症反应的发生、发展。

TMAO 与心脑血管疾病的研究进展迅速,但相关病理生理学机制并未完全明确,且距离正式应用于临床还有一定的距离。本研究通过荟萃分析的方法,探讨 TMAO 与心脑血管疾病之间的相关性,旨在为基础及临床研究提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 全面检索 PubMed 及 Embase 数据库的英文文献,检索日期从建库至 2019 年 2 月,采用主题词和自由词结合的检索方法,使用的检索字符串包括:(1) trimethylamine oxide, trimethylamine N-oxide, tmao(2) cardiovascular disease, coronary heart disease, coronary heart disease, stroke, myocardial infarction, acute coronary syndrome, mortality, cardiovascular death, cerebrovascular death, cardiac transplantation, heart transplant, brain death。此外,对所检索出文献的参考文献进行进一步检索,保证数据获取的全面性。

**1.2 文献纳入标准** (1)国内外公开发表文章,其中患者基线 TMAO 水平与两种结局事件(ACO 和 MACCE)的风险比(HR)及其 95%CI 可以提取;(2)研究对象为人类;(3)试验设计为前瞻队列研究;(4)随访时间大于或等于 1 年。

**1.3 文献排除标准** (1)不符合纳入标准;(2)原始数据不完整或者前后不一致等情况;(3)重复纳入的研究;(4)综述、个案报道和动物实验;(5)HR 未经多因素[如年龄、性别、肌酐、肾小球滤过率(eGFR)、B 型脑钠肽(BNP)等]校准。

**1.4 数据提取** 由 2 名研究员根据文献的纳入和排除标准独立筛选所需的文献,对符合要求的文献进行质量评价并从中提取数据,包含文献作者、出版时间、研究对象国籍、期刊影响因子、研究对象疾病特征、随访时间、年龄、性别、TMAO 样本类型及浓度对比、结局指标等信息,整理数据并汇总。

**1.5 结局指标** 不良临床结局(adverse clinical outcomes, ACO)包括随访过程中出现全因死亡、心脏移植及脑死亡的患者;主要心脑血管不良事件(major adverse cardio and cerebrovascular events, MACCE)包括随访过程中出现急性冠状动脉综合征、心力衰竭、脑卒中及因心脑血管病死亡的患者。

**1.6 统计学处理** 所有的数据处理均使用 Stata 15.1 软件完成。按照患者的年龄、国家、随访时间、疾病构成、发表年份等因素的不同进行亚组分析,采用 Meta 分析汇总 HR。异质性分析使用  $I^2$  检验和 Q 检验两种方法,当  $I^2 < 50\%$ ,且 Q 检验  $P > 0.1$  时,可认为不存在异质性,采用固定效应模型进行分析;反之则存在异质性,选用随机效应模型进行合并分析。在存在异质性的情况下,通过逐个剔除纳入的研究以进行敏感性分析,检查特定的遗漏是否会影响总体结果的稳定性。分别应用漏斗图、Begg 法和 Egger 法检测文献的发表偏倚,漏斗图图形对称,Begg 法  $P > 0.05$ ,Egger 法  $P > 0.05$ ,提示无发表偏倚;反之,进行剪补法进一步分析发表偏倚对 Meta 分析结果所造成的影响。

## 2 结果

**2.1 文献的基本特征** 初步检索出 527 篇,剔除重复文献 187 篇后剩余 340 篇,再根据纳入与排除标准进行文献筛选,最终剩余 18 篇文献<sup>[10-27]</sup>符合要求的文献纳入本研究,文献筛选流程图见图 1。所有入选文献情况见表 1。

**2.2 文献质量评价** 采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的 18 篇研究进行质量评价,包括研究人群选择、可比性、结果评价,共计 9 个条目。采用半

表 1 纳入研究的基本特征

作者	年份 (年)	国家	影响 因子	队列 疾病	随访时间 (年)	<i>n</i>	年龄 (岁)	男性 (%)	TMAO[低浓度: 高浓度, μmol/L]	所含 结局	NOS 评分 (分)	质量
OTTIGER 等 <sup>[10]</sup>	2018	瑞士	3.734	COPD	6.1	189	75(66~82)	59.8	<5.8 : >5.8	ACO	6	高
REINER 等 <sup>[11]</sup>	2018	瑞士	2.779	静脉血栓栓塞	2.3	859	75.0(69.0~81.0)	55	<2.28 : >6.57	ACO	5	高
HAGHIKIA 等 <sup>[25]</sup>	2018	德国	6.086	缺血性脑卒中	1	78	59±14	69	<2.67 : ≥6.07	MACCE	7	高
HAGHIKIA 等 <sup>[25]</sup>	2018	德国	6.086	缺血性脑卒中	1	593	67±13	61	<2.67 : ≥6.07	MACCE	7	高
SUZUKI 等 <sup>[12]</sup>	2019	英国	10.683	CVD(HF)	3	2 234	70(61~78)	74	<8.4 : >8.4	ACO	8	高
SUZUKI 等 <sup>[26]</sup>	2017	英国	8.636	CVD (CAD)	2	1 079	65(57~77)	72	<2.9 : >5.1	MACCE	6	高
GRUPPEN 等 <sup>[13]</sup>	2017	美国	4.122	参与调查人群	8.3	5 469	53.01±12.1	48.7	<1.71 : ≥5.70	ACO	7	高
TANG 等 <sup>[14]</sup>	2017	美国	8.636	DM	5	1 216	64.4±10.2	58	<2.8 : ≥7.7	ACO,MACCE	7	高
OTTIGER 等 <sup>[16]</sup>	2016	德国	3.282	肺炎	6	317	72(57~82)	59	<5.4 : >5.4	ACO	5	高
LI 等 <sup>[15]</sup> (Cleveland Cohort)	2017	美国	23.425	CAD	7	530	62.4±13.9	57.5	<2.55 : >7.91	ACO	6	高
LI 等 <sup>[15]</sup> (Swiss Cohort)	2017	瑞士	23.425	CVD (CAD)	1	1 683	63.9±12.4	77.8	<1.93 : >4.85	ACO,MACCE	6	高
MISSAILIDIS 等 <sup>[17]</sup>	2016	瑞典	2.766	CKD	3	179	55±14	65	<75.2 : >72.2	ACO	6	高
SENTHONG 等 <sup>[18]</sup>	2016	美国	4.45	CVD (CAD)	5	2 235	63±11	71	<2.5 : >6.5	ACO	6	高
KIM 等 <sup>[27]</sup>	2015	加拿大	8.429	CKD	3	2 529	68.2±12.7	63	<12.82 : ≥32.70	MACCE	7	高
TROSEID 等 <sup>[19]</sup>	2015	挪威	6.754	CAD(HF)	5.2	155	57±11	83	<9.23 : >9.23	ACO	6	高
TANG 等 <sup>[21]</sup>	2015	美国	3.942	CAD(HF)	5	112	57±14	74	<15 : >15	ACO	7	高
KAYSEN 等 <sup>[20]</sup>	2015	美国	2.651	CKD	4	235	61.8±14.2	55	<27.5 : >66.6	ACO,MACCE	5	高
TANG 等 <sup>[23]</sup>	2014	美国	16.834	CVD (HF)	5	720	66±10	60	>3.0 : ≥8.5	ACO	7	高
LEVER 等 <sup>[22]</sup>	2014	新西兰	2.766	CVD (CAD)	5	396	68(55~93)	73	<2.8 : >12.0	ACO	5	高
LEVER 等 <sup>[22]</sup>	2014	新西兰	2.766	CVD (CAD)和 DM	5	79	74(47~87)	73	<2.8 : >12.0	ACO,MACCE	5	高
TANG 等 <sup>[24]</sup>	2013	美国	79.258	CVD (CAD)	3	4 007	63±11	64	<2.43 : >6.18	ACO,MACCE	7	高

CVD:心血管疾病; HF:心力衰竭; CKD:慢性肾病; CAD:冠状动脉性心脏病; DM:糖尿病; COPD:慢性阻塞性肺病

量化评分原则,满分为 9 分,5 分以上属于高质量文献。文献质量评价结果,见表 1。

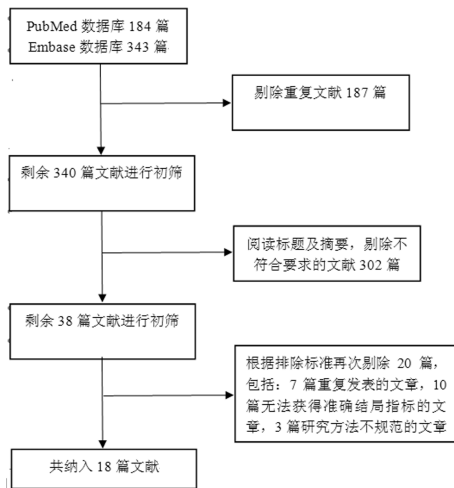
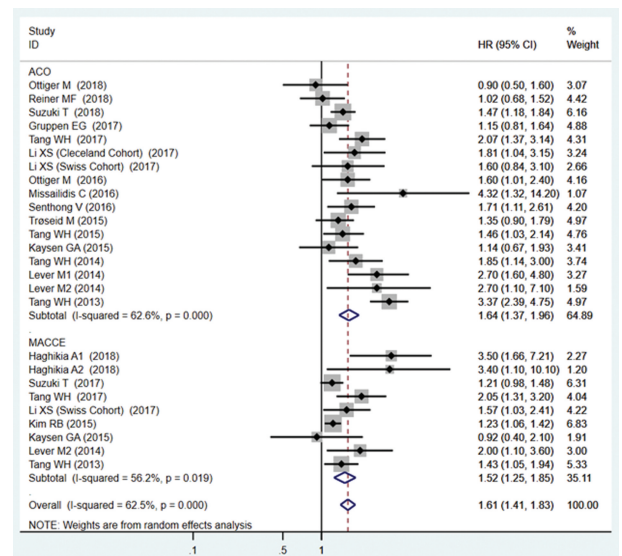


图 1 文献筛选流程图

**2.3 Meta 分析结果** ACO 组共纳入 15 篇文章的 17 组队列研究<sup>[10-24]</sup>记录了患者基线 TMAO 水平的不同与 ACO 之间的 *HR*, 文献之间存在异质性 ( $I^2 = 62.6, P < 0.01$ ), 因此采用随机效应模型, 结果表明, 血浆基线 TMAO 浓度高浓度组与低浓度组相比, 总 *HR* 为 1.64(1.37~1.96)。MACCE 组共纳入 8 篇文章的 9 组队列研究<sup>[14-15, 20, 22, 24-27]</sup>记录了患者基线

TMAO 水平的不同与不良预后 MACCE 之间的 *HR*, 文献之间存在异质性 ( $I^2 = 56.2, P = 0.019$ ), 因此采用随机效应模型, 结果表明, 血浆基线 TMAO 浓度高浓度组与低浓度组相比, 总 *HR* 为 1.52(1.25~1.85), 见图 2。

图 2 TMAO 高浓度组与低浓度组 ACO 和 MACCE 的 *HR* (随机效应模型)

**2.3.1 亚组分析** 为进一步明确异质性的来源, 根据被研究人群的国籍、随访时间、疾病构成、发表年份

及平均年龄等进行了亚组分析。

**2.3.1.1 ACO 的亚组分析** 对不同亚组进行分析, 结果均显示高浓度组患者出现 ACO 的风险明显高于低浓度组, 见表 2。经各亚组分析合并后未发现明显异质性来源, 因此还需进一步行敏感性分析。

表 2 ACO 的亚组分析表

亚组	HR(95%CI)	比例(%)	I <sup>2</sup> (%)	Q	P
<b>国家</b>					
美国	1.72(1.34~2.22)	55.82	66.2	23.67	0.003
非美国	1.52(1.18~1.95)	44.18	55.6	15.77	0.027
<b>随访时间(年)</b>					
≥4	1.55(1.32~1.83)	70.71	32.5	16.29	0.131
<4	1.64(1.37~1.96)	29.29	84.3	25.49	<0.01
<b>疾病构成</b>					
CVD	1.85(1.49~2.30)	60.72	60.6	22.85	0.007
CKD	1.99(0.55~7.20)	7.23	75.2	4.03	0.045
其他	1.30(0.98~1.74)	32.05	56.1	9.11	0.058
<b>发表年份</b>					
2016 年以后	1.38(1.12~1.69)	44.02	42.1	10.37	0.110
2016 年之前	1.89(1.47~2.43)	55.98	63.6	24.74	0.003
<b>年龄(岁)</b>					
≥65	1.53(1.18~1.97)	40.73	54.7	13.24	0.039
<65	1.72(1.33~2.21)	59.27	67.7	27.87	0.001
<b>队列人数(n)</b>					
<1 000	1.53(1.24~1.88)	58.87	44.7	18.09	0.054
≥1 000	1.79(1.30~2.46)	41.13	77.7	22.47	<0.01

**2.3.1.2 MACCE 的亚组分析** 对不同亚组进行分析, 结果均高浓度组出现 MACCE 的风险明显高于低浓度组, 见表 3。以疾病构成及年龄作为分组依据时, 可见各亚组 I<sup>2</sup><50%, 上述亚组分析结果说明, 研究的异质性可能来源于疾病构成或是年龄差异。

表 3 MACCE 的亚组分析表

亚组	HR(95%CI)	比例(%)	I <sup>2</sup> (%)	Q	P
<b>国家</b>					
美国	1.54(1.23~1.93)	42.35	8.8	3.29	0.349
非美国	1.58(1.17~2.12)	57.65	69	12.91	0.012
<b>随访时间(年)</b>					
≥4	1.73(1.14~2.63)	22.91	32.5	2.96	0.227
<4	1.45(1.17~1.78)	77.09	58.4	12.01	0.035
<b>疾病构成</b>					
CVD	1.35(1.16~1.57)	43.20	11.6	3.39	0.335
CKD	1.22(1.06~1.41)	49.00	0.00	0.46	0.499
其他	2.46(1.72~3.53)	7.80	0.00	1.85	0.396
<b>发表年份</b>					

续表 3 MACCE 的亚组分析表

亚组	HR(95%CI)	比例(%)	I <sup>2</sup> (%)	Q	P
2016 年以后	1.86(1.27~2.75)	50.25	69.7	13.20	0.010
2016 年之前	1.31(1.10~1.55)	49.75	16.0	3.57	0.312
<b>年龄(岁)</b>					
≥65	1.33(1.08~1.64)	52.16	47.1	5.67	0.129
<65	1.69(1.25~2.30)	47.84	48.2	7.73	0.102
<b>队列人数(n)</b>					
<1 000	2.11(1.19~3.76)	20.30	53.2	6.42	0.093
≥1 000	1.35(1.16~1.56)	79.70	34.9	6.14	0.189

**2.3.2 敏感性分析** 针对异质性来源, 我们还做了敏感性分析。通过逐一排除研究后重新合并数据的方法, 来评估 Meta 分析的结果是否可靠。

**2.3.2.1 ACO 的敏感性分析** 经过逐一排除文献发现, 在剔除较大异质性的 1 项研究<sup>[24]</sup>后, ACO 亚组的异质性消失 [I<sup>2</sup> = 34.9, P = 0.083, HR = 1.52, 95%CI(1.32~1.75)], 见图 3。剔除的这项研究<sup>[24]</sup>为异质性的来源, 但剔除后与剔除前的 HR 未见明显差异, 提示原始合并结果基本稳健。

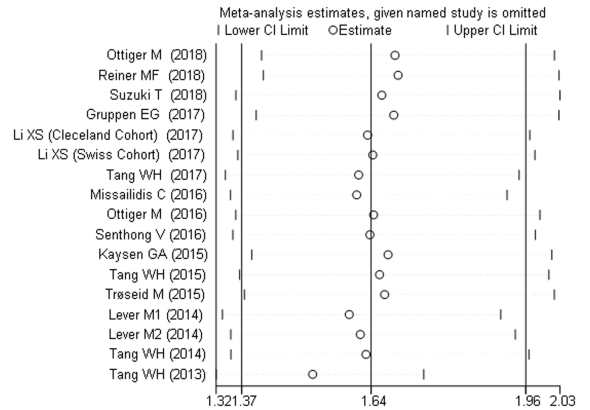


图 3 ACO 的敏感性分析结果

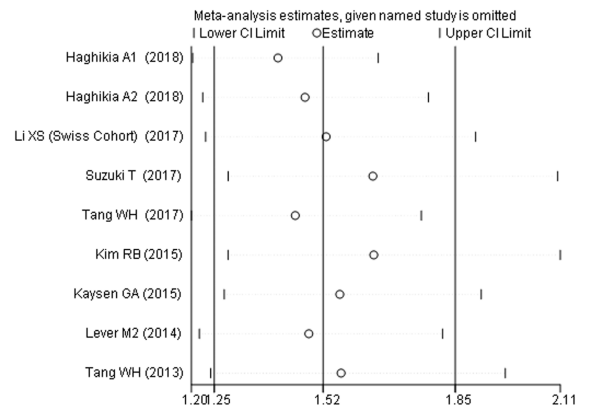


图 4 MACCE 的敏感性分析结果

**2.3.2.2 MACCE 的敏感性分析** 经过逐一排除文献发现, 在剔除较大异质性的 1 项研究<sup>[25]</sup>后,



MACCE 亚组的异质性消失 [ $I^2 = 39.8, P = 0.113$ ,  $HR = 1.32, 95\%CI(1.19 \sim 1.45)$ ], 见图 4。剔除的这项研究<sup>[25]</sup>为异质性的来源, 但剔除后与剔除前的  $HR$  未见明显差异, 提示合并结果基本稳健。

### 2.3.3 文献发表偏倚及结果分析

**2.3.3.1 漏斗图法** 对两个亚组做漏斗图分析, 观察两组均不完全对称, 可能存在发表偏倚, 见图 5。因此需进一步行 Begg 法和 Egger 法进行量化分析。

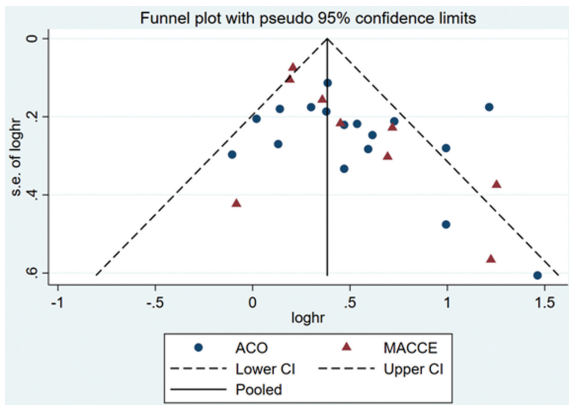


图 5 ACO 与 MACCE 的偏倚分析漏斗图

**2.3.3.2 Begg 法和 Egger 法** 分别应用 Begg 法和 Egger 法检测文献的发表偏倚, 见表 4。结果显示, ACO 亚组不存在发表偏倚, 而 MACCE 组 Begg 法和 Egger 法均  $P < 0.05$ , 提示存在发表偏倚, 因此对 MACCE 亚组进行剪补法分析, 并计算可能导致不对称的未发表研究的数量。

表 4 ACO 与 MACCE 的偏倚分析

亚组	$P$ (Begg 法)	$P$ (Egger 法)
ACO 组	0.303	0.419
MACCE 组	0.048	0.021

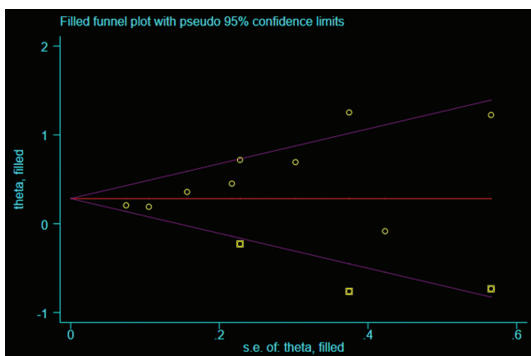


图 6 MACCE 组的经剪补法后的漏斗图

**2.3.4 MACCE 组的剪补法** 使用剪补法<sup>[28]</sup>进一步进行分析处理, 结果见图 6。在补充 3 个队列研究后, 发表偏倚得以纠正, 结果显示随机效应模型 [ $HR = 1.327, 95\%CI(1.069 \sim 1.648)$ ]。通过剪补法调整后的估计  $HR$  与原始估计值相似, 提示本 Meta 分析结

果可靠而稳健。

## 3 讨论

本荟萃分析纳入了 18 篇队列研究文章的 24 894 例参试者, 结果表明, 心脑血管疾病患者基线血浆 TMAO 水平与其预后存在密切关联(其中基线 TMAO 较高浓度组参试者相对于较低浓度组的 ACO 与 MACCE 结局事件的发生率分别高 64% 和 52%), 由此说明其在患者疾病的发生、发展中起着潜在作用。进一步的亚组分析结果提示, 血浆 TMAO 水平对结局指标 ACO 的影响存在地区差异, 美国地区的相关性 [ $HR = 1.72, 95\%CI(1.34 \sim 2.22)$ ] 较非美国地区相关性 [ $HR = 1.52, 95\%CI(1.18 \sim 1.95)$ ] 更强, 导致这种差异性的原因可能包括遗传背景、环境和饮食的差异, 而 MACCE 这一结局指标未见明显地域差异; 同时, 亚组分析发现, 血浆 TMAO 水平对结局指标 MACCE 的影响存在随访时间差异, 随访时间大于或等于 4 年的队列研究 [ $HR = 1.73, 95\%CI(1.14 \sim 2.63)$ ] 与随访时间小于 4 年的研究 [ $HR = 1.45, 95\%CI(1.17 \sim 1.78)$ ] 比较, 随着时间的延长, 基线 TMAO 水平较高的参试者发生 MACCE 的风险越高, 这可能是由于 TMAO 水平长期偏高对患者产生的不良影响更多。相关基础实验表明, TMAO 水平升高时, 会加剧多脏器纤维化, 而这种纤维化是一种长期渐进的过程<sup>[5, 29]</sup>; 此外, 亚组分析提示, 其他疾病与另两种疾病相比(CKD 和 CVD), 结局指标 ACO 的  $HR$  明显偏低, 而结局指标 MACCE 的  $HR$  明显偏高, 造成这种结果的原因可能为其他疾病的致死性较 CKD 和 CVD 低, 且 CKD 和 CVD 患者多应用心、肾药物及其他对症支持治疗, 而其他疾病患者未行心、肾常规治疗, 故其他疾病结局指标 MACCE 的  $HR$  偏高。这从侧面说明, 目前的心血管、肾脏疾病药物及其他对症支持治疗可能会抵消部分 TMAO 的不利影响, 例如有学者研究发现, 应用依那普利治疗可明显降低血浆 TMAO 水平<sup>[30]</sup>, 关于药物治疗降低血浆 TMAO 水平的疗法还有待进一步研究; 另外, 通过亚组分析还发现, 2016 年以后发表的队列研究结局指标 ACO 的  $HR$  较 2016 年前的偏低, 而 MACCE 的  $HR$  偏高, 推测造成这种结果的原因可能为医疗水平的进步, 各种疾病致死率有所下降, 而近年来环境因素、饮食因素及生活方式较前不佳, 心脑血管疾病发生率有所上升所致。

本研究有以下优势: (1) 本次荟萃分析纳入了 18 篇文献的 21 组队列研究, 共有 24 894 例参试者纳入分析, 涉及 8 个国家, 具有较好的代表性。(2) 本研究纳入文献均严格按照各自的纳入排除标准进行研究,

NOS 评分均较高。(3)敏感性分析及剪补法均表明研究结果较为稳健。同时研究也存在一些不足:(1)存在一些无法控制的重要混杂因素,可能会对本研究产生一定的影响。(2)荟萃分析依赖于原始文献的数据,而制订的纳入排除标准可能存在一些偏差。(3)可能存在一些阴性结果的未公开发表文章。(4)各研究间 TMAO 水平界值差别较大,在一定程度上影响结果的客观性。

综上所述,肠道菌群代谢产物 TMAO 与心脑血管疾病关系的研究是目前热点前沿,本研究通过整合目前已有的相关大型前瞻性队列研究,以量化的形式证明人体内 TMAO 水平的增高会增加心脑血管疾病的发病率及病死率,今后针对 TMAO 的治疗可能会作为治疗心脑血管疾病的新“靶点”。而具体关于 TMAO 对于人体的毒副作用的机制尚不明确,需要今后进一步基础实验及临床研究进行探索。

## 参考文献

- [1] 张啸飞,胡大一,丁荣晶,等.中国心脑血管疾病死亡现状及流行趋势[J].中华心血管病杂志,2012,40(3):179-187.
- [2] SCHUIJT T J, LANKELMA J M, SCICLUNA B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia[J]. *Gut*, 2016, 65(4):575-583.
- [3] AL-RUBAYE H, PERFETTI G, KASKI J C. The role of microbiota in cardiovascular risk: focus on trimethylamine oxide[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2018, 44(6):182-196.
- [4] JANEIRO M H, RAMÍREZ M J, MILAGRO F I, et al. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1398.
- [5] ORGAN C L, OTSUKA H, BHUSHAN S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1):e002314.
- [6] SPECTOR R. New insight into the dietary cause of atherosclerosis: implications for pharmacology[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 358(1):103-108.
- [7] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5):576-585.
- [8] SELDIN M M, MENG Y, QI H, 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.
- [9] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9):e006347.
- [10] OTTIGER M, NICKLER M, STEUER C, et al. Gut, microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide is associated with long-term all-cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nutrition*, 2018, 45:135-141.
- [11] REINER M F, MÜLLER D, GOBBATO S, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) shows a U-shaped association with mortality but not with recurrent venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2018, 174:40-47.
- [12] SUZUKI T, YAZAKI Y, VOORS A A, et al. Association with outcomes and response to treatment of trimethylamine N-oxide in heart failure (from BIostat-CHF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7):877-886.
- [13] GRUPPEN E G, GARCIA E, CONNELLY M A, et al. TMAO is associated with mortality: impact of modestly impaired renal function [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13781.
- [14] TANG W H, WANG Z, LI X S, et al. Increased trimethylamine N-oxide portends high mortality risk independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):297-306.
- [15] LI X S, OBEID S, KLINGENBERG R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11):814-824.
- [16] OTTIGER M, NICKLER M, STEUER C, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) predicts fatal outcomes in community-acquired pneumonia patients without evident coronary artery disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 36:67-73.
- [17] MISSAILIDIS C, HÄLLQVIST J, QURESHI A R, et al. Serum Trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0141738.
- [18] SENTHONG V, WANG Z, LI X S, et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6):e002816.
- [19] TRØNSEID M, UELAND T, HOV J R, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with

- chronic heart failure[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6): 717-726.
- [20] KAYSEN G A, JOHANSEN K L, CHERTOW G M, et al. Associations of trimethylamine N-Oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis[J]. *J Ren Nutr*, 2015, 25(4): 351-356.
- [21] TANG W H, WANG Z, SHRESTHA K, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(2): 91-96.
- [22] LEVER M, GEORGE P M, SLOW S, et al. Betaine and trimethylamine-N-oxide as predictors of cardiovascular outcomes show different patterns in diabetes mellitus; an observational study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114969.
- [23] TANG W H, WANG Z, FAN Y, 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.
- [24] TANG W H, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [25] HAGHIKIA A, LI X S, LIMAN T G, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes[J]. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2018, 38(9): 2225-2235.
- [26] SUZUKI T, HEANEY L M, JONES D J, et al. Trimethylamine N-oxide and risk stratification after acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 420-428.
- [27] KIM R B, MORSE B L, DJURDJEV O, et al. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(5): 1144-1152.
- [28] 王丹, 牟振云, 翟俊霞, 等. Stata 软件在 Meta-分析发表性偏倚识别中的探讨[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(15): 2819-2822.
- [29] NAGATOMO Y, TANG W H. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(12): 973-980.
- [30] KONOP M, RADKOWSKI M, GROCHOWSKA M, et al. Enalapril decreases rat plasma concentration of TMAO, a gut bacteria-derived cardiovascular marker[J]. *Biomarkers*, 2018, 23(4): 380-385.
- (收稿日期: 2019-04-01 修回日期: 2019-08-12)
- 
- (上接第 4211 页)
- 病临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [24] 杨悦榕. 温针灸治疗脾胃虚弱型反流性食管炎的疗效观察[D]. 太原: 山西中医药大学, 2017.
- [25] 陈绪东, 刘立君. 雷贝拉唑、莫沙比利和硫糖铝联合治疗胃食管反流性疾病的临床分析[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(20): 61-62.
- [26] NAITO Y, KASHIWAGI K, TAKAGI T, et al. Intestinal dysbiosis secondary to Proton-Pump inhibitor use[J]. *Digestion*, 2018, 97(2): 195-204.
- [27] HATEMI L, ESATOGLU S N. What is the long term acid inhibitor treatment in gastroesophageal reflux disease? What are the potential problems related to long term acid inhibitor treatment in gastroesophageal reflux disease? How should these cases be followed? [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(Suppl 1): S57-60.
- [28] ZHU J, GUO Y, LIU S, et al. Acupuncture for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(5): 316-323.
- [29] 朱佳杰, 李依洁, 刘珊, 等. 中医外治法治疗胃食管反流病的 Meta 分析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(12): 1629-1636, 1645.
- [30] 谢胜, 侯秋科, 韦金秀, 等. 背俞指针疗法对胃食管反流病患者任督二脉穴位皮温与食管下括约肌压力的影响及其相关性探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(11): 2575-2577.
- [31] 谢胜, 韦金秀, 周晓玲, 等. 背俞指针疗法对胃食管反流病患者任督二脉穴位皮温与酸反流的影响及其相关性[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2014, 22(3): 135-138.
- [32] 谢胜, 张越, 周晓玲, 等. 背俞指针疗法对胃食管反流病患者任督二脉穴位皮温与胃电节律的影响及其相关性探讨[J]. *环球中医药*, 2014, 7(3): 197-200.
- [33] 中国胃食管反流病研究协作组. 反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(11): 651-654.
- (收稿日期: 2019-05-10 修回日期: 2019-09-02)