

# 老年高血压患者血清 TMAO 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究

董瑞聪<sup>1</sup>, 张 驰<sup>2</sup>, 杨振梅<sup>1</sup>, 周 健<sup>1</sup>, 王 娜<sup>1</sup>

(承德医学院附属医院全科医疗科<sup>1</sup>, 神经内科<sup>2</sup>, 河北 承德 067000)

**摘要:**目的 探讨老年高血压患者血清氧化三甲胺(TMAO)水平与颈动脉粥样硬化(CAS)的相关性。方法 选取2020年10月-2022年6月于承德医学院附属医院住院治疗并接受颈动脉超声检查的209例老年高血压患者作为研究对象,根据颈动脉彩超结果分为CAS组110例和NCAS组99例,比较两组临床资料。应用Pearson相关性分析血清TMAO与临床指标的关系,二元Logistic多因素回归模型分析老年高血压患者发生CAS的危险因素。应用ROC曲线预测老年高血压患者发生CAS的最佳临界值。结果 两组年龄、男性、吸烟、病程、HDL-C、LDL-C、HCY、UA、WBC、TMAO比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组BMI、FBG、TC、TG、LP-a比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Pearson相关性分析显示,血清TMAO与年龄、FBG、LP-a、WBC呈正相关( $r=0.302, 0.150, 0.213, 0.145, P<0.05$ )。二元Logistic回归分析显示,年龄、吸烟、病程、LDL-C、WBC及TMAO均是老年高血压患者发生CAS的影响因素,HDL-C是老年高血压患者发生CAS的保护因素。ROC曲线分析显示,血清TMAO预测老年高血压患者发生CAS的曲线下面积为0.789。结论 TMAO水平升高与老年高血压患者发生CAS密切相关。

**关键词:**氧化三甲胺;高血压;颈动脉粥样硬化

中图分类号:R544.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.21.017

文章编号:1006-1959(2023)21-0078-04

## Correlation Between Serum TMAO Level and Carotid Atherosclerosis in Elderly Patients with Hypertension

DONG Rui-cong<sup>1</sup>, ZHANG Chi<sup>2</sup>, YANG Zhen-mei<sup>1</sup>, ZHOU Jian<sup>1</sup>, WANG Na<sup>1</sup>

(Department of General Medicine<sup>1</sup>, Department of Neurology<sup>2</sup>, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between serum trimethylamine oxide (TMAO) level and carotid atherosclerosis (CAS) in elderly patients with hypertension. **Methods** A total of 209 elderly patients with hypertension who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Chengde Medical College from October 2020 to June 2022 and underwent carotid ultrasound examination were selected as the research objects. According to the results of carotid ultrasound, they were divided into CAS group ( $n=110$ ) and NCAS group ( $n=99$ ). The clinical data of the two groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the relationship between serum TMAO and clinical indicators. Binary logistic multivariate regression model was used to analyze the risk factors of CAS in elderly patients with hypertension. ROC curve was used to predict the optimal critical value of CAS in elderly patients with hypertension. **Results** There were significant differences in age, male, smoking, course of disease, HDL-C, LDL-C, HCY, UA, WBC and TMAO between the two groups ( $P<0.05$ ), while there was no significant difference in BMI, FBG, TC, TG and LP-a between the two groups ( $P>0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum TMAO was positively correlated with age, FBG, LP-a and WBC ( $r=0.302, 0.150, 0.213, 0.145, P<0.05$ ). Binary logistic regression analysis showed that age, smoking, course of disease, LDL-C, WBC and TMAO were the influencing factors of CAS in elderly patients with hypertension, and HDL-C was the protective factor of CAS in elderly patients with hypertension. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum TMAO in predicting CAS in elderly patients with hypertension was 0.789. **Conclusion** The increase of TMAO level is closely related to CAS in elderly patients with hypertension.

**Key words:** Trimethylamine oxide; Hypertension; Carotid atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种动脉管壁的慢性炎症性疾病,由其导致的心脑血管缺血性并发症仍是我国患者死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。随着我国步入老龄化社会,老年高血压的患病率呈现上升

趋势<sup>[2]</sup>。高血压作为动脉粥样硬化的重要危险因素之一,可促进动脉粥样硬化的发展,甚至增加斑块破裂的风险。因此,积极寻找老年高血压患者发生动脉粥样硬化的危险因素,对动脉粥样硬化的预防和诊

基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(编号:202006A073)

作者简介:董瑞聪(1995.12-),女,河北邯郸人,硕士研究生,主要从事心血管研究

通讯作者:周健(1973.7-),女,河北承德人,硕士,主任医师,主要从事心血管研究

治具有重要临床意义。氧化三甲胺(trimethylamine oxide,TMAO)是一种肠道微生物依赖性代谢产物,由于其对动脉粥样硬化的潜在影响而受到广泛关注<sup>[3]</sup>。相关研究发现<sup>[4]</sup>,TMAO 水平与动脉粥样硬化斑块大小之间存在明显的剂量-反应关系。目前关于 TMAO 的研究主要集中在糖尿病和肾脏疾病等方面,有关 TMAO 与高血压病及颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis,CAS)的研究较少。基于此,本研究旨在探讨老年高血压患者血清 TMAO 水平与 CAS 的关系,为老年高血压患者 CAS 的防治策略提供新思路,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月-2022 年 6 月于承德医学院附属医院住院治疗并接受颈动脉超声检查的 209 例老年高血压患者作为研究对象,其中男 95 例,女 114 例;年龄 60~92 岁,平均年龄( $69.57 \pm 8.30$ )岁。纳入标准:年龄 $\geq 60$ 岁;高血压诊断标准:间隔 1~2 min 重复测量 2 次血压,取其平均值,若收缩压或舒张压的 2 次读数相差 5 mmHg 以上,应再次测量,然后计算 3 个测量值的平均值,将诊室收缩压 $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压 $\geq 90$  mmHg (1 mmHg=0.133 KPa)定义为高血压<sup>[5]</sup>。排除标准:患有继发性高血压患者;合并急性心脑血管疾病患者;合并严重肝肾疾病或其他系统严重功能障碍患者;合并恶性肿瘤患者;1 个月以内服用过益生元或益生菌的患者;临床资料不全者。本研究经医院伦理委员会审核批准,研究对象均自愿签署知情同意书。

1.2 方法 ①病史及一般资料:收集一般临床资料,包括年龄、性别、吸烟史(吸烟定义为 $\geq 1$ 支/d,持续至少 1 年)、病程,测量身高、体重,计算身体质量指数(body mass index,BMI)[BMI=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>];②实验室检查:收集入选患者入院次日空腹肘前静脉血 5 ml,以 H7600 全自动生化分析仪检测并记录血糖(fasting blood glucose,FBG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、脂蛋白 a(lipoprotein a,LP-a)、同型半胱氨酸(homocysteine,HCY)、尿酸(uric acid,UA)、白细胞计数(white blood cell,WBC);③患者入院后用含 EDTA 的采血管收集空腹静脉血,在 4℃、3000 r/min 条件下离心 10 min,留取血清保存于-80℃

冰箱待测。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(中国酶免公司生产)检测血清 TMAO 水平;④颈动脉超声检查:应用彩色多普勒超声诊断仪(日本日立株式会社),依次检测双侧颈总动脉、颈内动脉颅外段、颈外动脉、椎动脉以及锁骨下动脉,检测患者左右颈总动脉内膜中层厚度(IMT)、颈动脉斑块情况及斑块回声与性质。本研究定义为颈动脉内-中膜厚度(CIMT) $\geq 1.5$  mm 和(或)颈动脉有斑块者为颈动脉斑块形成<sup>[6]</sup>,其中以强回声、等回声为主的斑块定义为稳定斑块,以混合回声、不均回声为主的斑块定义为不稳定斑块<sup>[7]</sup>。依据有无颈动脉斑块,将纳入的患者分为颈动脉斑块组(CAS)110 例和非颈动脉斑块组(NCAS)99 例。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不满足正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。关于相关性分析,符合正态分布的变量采用 Pearson 相关分析,非正态分布的变量采用 Spearman 秩相关分析。应用二元 Logistic 多因素回归模型分析老年高血压患者发生 CAS 的危险因素。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线预测老年高血压患者发生 CAS 的最佳临界值;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CAS 组与 NCAS 组临床资料比较 两组年龄、男性、吸烟、病程、HDL-C、LDL-C、HCY、UA、WBC、TMAO 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组 BMI、FBG、TC、TG、LP-a 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.2 血清 TMAO 与临床指标的关系 Pearson 相关性分析显示,血清 TMAO 与年龄、FBG、LP-a、WBC 呈正相关( $r=0.302, 0.150, 0.213, 0.145, P < 0.05$ )。

2.3 二元 Logistic 回归分析老年高血压患者发生 CAS 的影响因素 以老年高血压患者是否发生 CAS 为因变量(0=否,1=是),年龄、性别、吸烟、病程、HDL-C、LDL-C、HCY、UA、WBC、TMAO 为自变量,采用二元 Logistic 回归分析,结果显示年龄、吸烟、病程、LDL-C、WBC 及 TMAO 均是老年高血压患者发生 CAS 的影响因素,HDL-C 是老年高血压患者发生 CAS 的保护因素,见表 2。

表1 CAS组与NCAS组临床资料比较 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$ 

项目	NCAS组( $n=99$ )	CAS组( $n=110$ )	统计值	$P$
年龄(岁)	65.82 $\pm$ 6.28	72.82 $\pm$ 8.41	$t=8.726$	0.000
男性 $[n(\%)]$	30(30.30)	61(55.45)	$\chi^2=13.408$	0.000
吸烟 $[n(\%)]$	13(13.13)	43(39.09)	$\chi^2=17.902$	0.000
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.56 $\pm$ 2.89	25.66 $\pm$ 3.59	$t=0.281$	0.779
病程(年)	3.00(1.00, 10.00)	10.00(2.75, 17.00)	$U=-4.160$	0.000
FBG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	5.32(4.72, 6.41)	5.81(4.76, 7.82)	$U=-1.696$	0.090
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.31 $\pm$ 1.04	4.52 $\pm$ 1.19	$t=1.870$	0.064
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.66 $\pm$ 1.02	1.83 $\pm$ 1.02	$t=1.749$	0.083
HDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.18 $\pm$ 0.26	1.06 $\pm$ 0.24	$t=-5.230$	0.000
LDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.57 $\pm$ 0.84	2.89 $\pm$ 0.88	$t=3.790$	0.000
LP-a( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	21.90(7.90, 26.40)	21.80(7.70, 49.20)	$U=-1.569$	0.117
HCY( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	12.40(10.60, 13.60)	12.90(11.20, 17.20)	$U=-2.218$	0.027
UA( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	291.81 $\pm$ 81.00	313.86 $\pm$ 102.44	$U=2.257$	0.026
WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	6.09 $\pm$ 1.43	7.09 $\pm$ 1.68	$t=6.219$	0.000
TMAO( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	38.55 $\pm$ 11.62	52.73 $\pm$ 15.04	$t=9.888$	0.000

表2 老年高血压患者发生CAS的影响因素

自变量	$B$ 值	$SE$	$\chi^2$	$OR$	95% $CI$	$P$
年龄	0.122	0.030	16.224	1.130	1.065~1.199	0.000
吸烟	1.339	0.618	4.691	3.816	1.136~12.819	0.030
病程	0.069	0.029	5.825	1.071	1.013~1.133	0.016
HDL-C	-2.560	0.962	7.088	0.077	0.012~0.509	0.008
LDL-C	0.902	0.272	10.983	2.464	1.446~4.201	0.001
WBC	0.364	0.148	6.023	1.44	1.076~1.926	0.014
TMAO	0.069	0.018	15.072	1.072	1.035~1.110	0.000

2.4 TMAO对老年高血压患者发生CAS的预测价值  
绘制血清TMAO预测老年高血压患者发生CAS的ROC曲线,曲线下面积为0.789(95% $CI$ :0.727~0.851,  $P<0.001$ ),按照约登指数最大原则,临界值为42.58  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,对应的灵敏度和特异度为75.50%、75.80%,见图1。

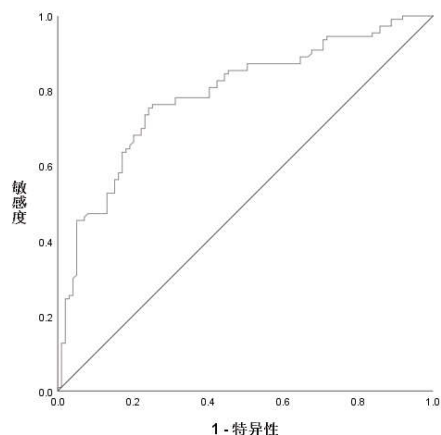


图1 TMAO预测CAS发生风险的ROC曲线

### 3 讨论

据报道<sup>[8,9]</sup>,我国老年高血压的患病率一直在迅速增加,60岁以上人群高血压的患病率为54.6%。且高血压是全球心血管疾病和全因死亡率的主要危险因素之一,由其导致的心血管和肾脏等疾病为患者带来了严重的健康和经济损失。高血压作为动脉粥样硬化的独立危险因素,能够通过机械性刺激等途径损伤血管内皮,以致大量脂质经多种途径侵入动脉壁并沉积,继而引发单核巨噬细胞聚集、黏附于内皮,并移入内膜下成为巨噬细胞,吞噬脂质成为泡沫细胞,显著加剧AS进程,增加AS事件发生的风险。动脉粥样硬化是发生心脑血管疾病的病理基础,由其导致的死亡人数迅速增多,目前已成为我国居民死亡的首位原因。因此,早期发现动脉粥样硬化斑块形成,对降低心脑血管疾病具有重要意义。

研究表明<sup>[10]</sup>,血浆TMAO水平与动脉粥样硬化密切相关。Tang WH等<sup>[11]</sup>研究表明,血浆TMAO水平

升高与动脉粥样硬化相关心血管事件发生风险有关。TMAO作为肠道菌群代谢产物,通过多种机制在动脉粥样硬化的发病中发挥重要作用,其机制可能包括:①TMAO通过增加细胞内储存钙离子的释放,增强血小板对多种不同激动剂的反应性,进而增加血栓形成风险<sup>[12]</sup>;②TMAO通过抑制胆固醇逆向转运并促进胆固醇氧化,加速AS的发展<sup>[13]</sup>;③TMAO抑制内皮细胞NO的合成,影响内皮细胞的舒血管特性,此外增加血管紧张性并对内皮细胞造成机械性刺激,在内皮细胞损伤的基础上促进AS的发展<sup>[14,15]</sup>;④TMAO通过丝裂原活化蛋白激酶和核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的信号传导通路,以及通过激活肝细胞生成内泌体(Exos),导致炎症标志物TNF- $\alpha$ 、IL-6和MCP-1的表达增加,促进血管炎症的发生和斑块的生长<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,CAS患者血清TMAO水平高于NCAS组( $P<0.05$ );校正年龄、性别、吸烟、病程、HDL-C、LDL-C、HCY、UA、WBC等混杂因素后,二元Logistic回归分析结果显示,血清TMAO仍是老年高血压患者发生CAS的危险因素;且ROC曲线分析结果显示,血清TMAO预测老年高血压患者发生CAS的曲线下面积为0.789,有较好的预测CAS的能力,与既往相关研究结果一致<sup>[17,18]</sup>。Pearson相关性分析显示,血清TMAO与年龄、FBG、LP-a、WBC呈正相关,表明TMAO可能与老年高血压患者炎症反应有关。

综上所述,老年高血压患者血清TMAO水平升高与CAS的形成有密切联系,是老年高血压患者发生CAS的危险因素。此外,血清TMAO水平的检测对于老年高血压患者CAS的早期发现和预防具有重要意义。但因研究样本量相对较少,研究范围相对较小,且入选对象仅为老年患者,存在年龄偏倚的可能性,因此该结论尚需进一步大样本、多中心试验数据的验证。

#### 参考文献:

- [1]Zhu Y,Xian X,Wang Z,et al.Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation [J].Biomolecules,2018,8(3):80.
- [2]王玉兰,魏淑琦,吕敬雷,等.大动脉粥样硬化型脑梗死患者脑微出血与脑动脉狭窄的相关性 [J].中风与神经疾病杂志,2022,39(4):317-323.
- [3]Sheng Z,Tan Y,Liu C,et al.Relation of Circulating Trimethylamine N-Oxide With Coronary Atherosclerotic Burden in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction[J].American Journal of Cardiology,2019,123(6):894-898.
- [4]Wang Z,Klipfell E,Bennett B J,et al.Gut lora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J].Nature,2011,472(7341):57-63.
- [5]《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南2018年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.
- [6]中国医师协会超声医师分会.血管超声检查指南[J].中华超声影像学杂志,2009,18(11):993-1012.
- [7]王大伟,韩广明,王占波,等.临床影像学评估颈动脉粥样硬化斑块的对比分析 [J].河北医科大学学报,2019,40 (4):421-424,465.
- [8]Yu Q,Lin S,Wu J.Hypertension Prevalence Rates Among Urban and Rural Older Adults of China,1991-2015: A Standardization and Decomposition Analysis [J].Front Public Health,2021,9:713-730.
- [9]柳桢,满青青,李裕倩,等.2010-2012年中国60岁及以上老年人群高血压与膳食因素相关性研究[J].中华预防医学杂志,2018,52(6):622-628.
- [10]陈静非,刘飞.2型糖尿病患者血浆氧化三甲胺水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究 [J].中国糖尿病杂志,2021,29(2):122-126.
- [11]Tang WH,Wang Z,Levison BS,et al.Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J].New England Journal Medicine,2013,368(17):1575-1584.
- [12]Zhu W,Gregory JC,Org E,et al.Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk [J].Cell,2016,165(1):111-124.
- [13]Paul N,Sarkar R,Sarkar S.Zinc Protoporphyrin-trimethylamine N-Oxide Complex Involves Cholesterol Oxidation Causing Atherosclerosis [J].Journal of Biological Inorganic Chemistry,2021,26(2-3):367-374.
- [14]Liu X,Shao Y,Tu J,et al.Trimethylamine N-oxide-stimulated hepatocyte-derived exosomes promote inflammation and endothelial dysfunction through nuclear factor-kappa B signaling[J].Annals of Translational Medicine,2021,9(22):1670.
- [15]Brunt VE,Gioscia-Ryan RA,Casso AG,et al.Trimethylamine N-Oxide Promotes Age-Related Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mice and Healthy Humans[J].Hypertension,2020,76(1):101-112.
- [16]Seldin MM,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].Journal of the American Heart Association,2016,5(2):e002767.
- [17]李健楠.急性心肌梗死罪犯斑块与循环标志物[D].北京:北京协和医学院,2021.
- [18]Koay YC,Chen YC,Wali JA,et al.Plasma Levels of TMAO can be Increased with Healthy and Unhealthy Diets and Do Not Correlate with the Extent of Atherosclerosis but with Plaque Instability[J].Cardiovascular Research,2021,117(2):435-449.

收稿日期:2022-11-03;修回日期:2022-11-21

编辑/杜帆