

左卡尼汀的肠道菌群代谢和心血管疾病风险的相关性研究进展

张玲玲^{1,2}, 邓平²

1. 南华大学, 湖南 衡阳 421001; 2. 长沙市中心医院心血管内科, 湖南 长沙 410004

关键词: 左卡尼汀; 氧化三甲胺; 肠道菌群; 心血管疾病

中图分类号: R 54 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)05-0670-03

近年来,许多研究已经提到肠道微生物在调控全身代谢内平衡和器官生理的重要性。特别是肠道菌群产生的三甲胺(TMA)在肝脏氧化生成氧化三甲胺(TMAO),其可以增加心血管疾病的风险从而促进动脉粥样硬化病变发展。而左卡尼汀是由肠道菌群产生的TMA的重要来源,因此左卡尼汀可能是增加心血管疾病风险的一个关键因素。与此相反,许多研究证明了食用左旋肉碱能抵抗代谢疾病的有益性,包括骨骼肌胰岛素抵抗和缺血性心脏病等。本文对最近有关左卡尼汀的肠道菌群代谢和心血管疾病风险的相关性研究进行综述,旨在探讨左卡尼汀的肠道菌群代谢在心血管疾病中发生发展过程中的利弊。

1 心血管疾病与肠道菌群

心血管疾病是全世界死亡的首要原因,其中很大一部分归因于缺血性心脏病,常由于动脉粥样硬化而导致冠状动脉疾病的结局。动脉粥样硬化的危险因素有血脂异常(即血清胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇升高)、高血压、肥胖、吸烟、糖尿病^[1-2]。目前针对动脉粥样硬化这些危险因素的治疗,如一线治疗他汀类药物通过抑制3-去羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶,减少胆固醇产生,从而有效地预防和治疗动脉粥样硬化^[3]。然而,仍有大量患者用他汀类药物和其他传统方案难以治疗,动脉粥样硬化性疾病进一步恶化,并最终死于心脑血管疾病如心肌梗死(MI)或中风^[4]。因此需要更好地理解导致动脉粥样硬化斑块的形成机制,以及如何扭转其发展。近年来,有关肠道菌群作为导致肥胖及其相关并发症的一个外部因素的认识已经大大增长^[5]。越来越多的证据认为,肠道微生物群似乎在宿主基因型和饮食的交叉点起作用,从而影响宿主的新陈代谢^[6]。最近的研究表明,左卡尼汀的肠道菌群依赖性代谢由于增加了TMAO的产生,可促进动脉粥样硬化和随之而来的心血管疾病^[7],但其他研究表明左卡尼汀可能带来许多不同的代谢健康益处。

2 左卡尼汀及其肠道菌群代谢

左卡尼汀是一种从氨基酸蛋氨酸和赖氨酸生物学合成的季铵化合物。它在能量代谢中起着重要作用,特别是脂肪酸的分解代谢^[8-9]。左卡尼汀也在碳水化合物代谢中起着重要的作用,肉毒碱通过肉碱乙酰转移酶的酶活性从线粒体基质运输到胞液,减轻乙酰辅酶A介导的丙酮酸脱氢酶的抑制作用。它促进葡萄糖的氧化,也是代谢的灵活性中一个关键步骤^[10-11]。通常发现左卡尼汀存在于红肉和乳制品,如牛奶和奶酪,以及其他来源包括花生酱和芦笋中。类似于胆碱,左卡尼汀是一种含TMA的化合物,经饮食消耗会导致通过肠道菌群释放TMA,然后通过肝脏含黄素单氧化酶(FMO)转换成TMAO。它作为肠道菌群衍生TMAO生产的来源涉及到细胞的左卡尼汀运输的动力学。细胞左卡尼汀水平明显高于血浆左卡尼汀的水平,因此左卡尼汀以缓慢的钠通道依赖方式主动运输进入细胞^[12-13]。在Koeth等^[7]的研究中,几分钟内通过液相色谱-光谱法检测血浆TMAO,由于这个补充左卡尼汀的研究是结合了吃8盎司沙朗牛排完成的,而牛排也富含胆碱,这是肠道菌群衍生TMAO的另一个重要来源^[14],这也许可以解释血浆TMAO的快速检测。因此,补充左卡尼汀和血浆TMAO水平之间的关系是不确定的。

3 肠道菌群衍生的TMAO增加心血管疾病风险

TMA由肠道菌群产生,随后在肝脏被FMO化生成氧化TMAO。某些化合物的消耗能产生TMAO,如卵磷脂和左卡尼汀,有可能导致循环TMAO水平升高^[7,14]。常见的咸水鱼和各种板鳃亚纲鱼类(如鲨鱼和鳐鱼)也富含大量TMAO。研究表明,TMAO是一个促动脉粥样硬化的化合物,它的确与心血管疾病风险的增加有关^[7,14-15]。

TMAO的促动脉粥样硬化作用最初是Wang等^[14]证明的。他们证实一个持续16周的富含胆碱的饮食促进C57BL/6J-Apoe小鼠的巨噬细胞泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化病变区域的增大,但在其饮食期间的饮用水中加入抗生素后这种作用消除了,说明肠道微生物群对该作用的依赖性。Koeth等^[7]也证明一个维持15周的富含左卡尼汀的饮食(饮用水中含1.3%浓度)加剧了C57BL/6J-Apoe雌性小鼠动脉粥样硬化病变区域的扩展。同样,这些影响在雌性小鼠左旋肉碱饮食

期间补充含抗生素的饮用水后被抑制。在由两个部分组成的前瞻性临床研究中^[15],人类受试者接受一个卵磷脂-胆固醇饮食挑战(摄入 2 个煮熟的鸡蛋,蛋黄含有大约 500 mg 总胆碱,加上含有 250 mg 的重氢标记的卵磷脂明胶胶囊),表现出尿液和血浆的 TMAO 和放射性同位素标记的 TMAO 水平显著增高。这些参与者在饮食挑战期间服用广谱抗生素 1 周后(灭滴灵 500 mg 每天 2 次和环丙沙星 500 mg 每天),可检测的 TMAO 和放射性同位素标记的 TMAO 几乎完全被抑制。在撤下抗生素至少 1 个月以后再次进行卵磷脂-胆固醇饮食挑战才恢复正常。此外,为期 3 年跟踪随访 4 000 多名接受冠状动脉造影检查的患者,评价 TMAO 空腹血浆水平和易发的主要心血管事件(MACE,定义为死亡、MI 或中风)之间的关系,结果证实两个变量之间存在显著正相关。

虽然还没有完全理解 TMAO 促进动脉粥样硬化和增加心血管疾病风险的机制,但已证实,在小鼠饮食中补充胆碱和左旋肉碱所产生的 TMAO,可能抑制胆固醇逆转运^[7]。这种胆固醇逆转运的减少效应在小鼠给予抗生素治疗后减弱,体现了肠道菌群衍生出的 TMAO 对这种影响的重要性。此外,给老鼠补充含丰富 TMAO 的饮食,胆固醇逆转运也表现出明显降低(35%)^[7]。另外 TMAO 可能通过减少胆汁酸合成来影响胆固醇代谢,给小鼠补充 TMAO 减少了胆汁酸合成酶的肝脏 RNA、胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)和胆固醇 27 α -羟化酶(Cyp27A1)的表达^[7]。

4 左卡尼汀的心血管保护作用

最近 Dinicolantonio 等^[16]对 13 个对照试验($n = 3\ 629$)所作系统性回顾和荟萃分析表明,与空白对照剂相比,左卡尼汀导致全因死亡率减少了 27%,室性心律失常减少 65%,降低 40% 急性心肌梗死患者心绞痛症状经历。大多数的研究分析使用口服剂量 2~6 g 的左卡尼汀,比 Koeth 等^[7]在 C57BL/6J-Apoe 小鼠身上使用的剂量低得多(少 25~70 倍)。Dinicolantonio 等^[16]的结论与大量研究认为左卡尼汀的代谢可能对新陈代谢健康和心血管功能有益。用左卡尼汀直接处理孤立的大鼠心脏增加葡萄糖氧化率和防止体外缺血/再灌注损伤^[17],在这个心脏模型上,葡萄糖氧化的提高导致相应的脂肪氧化减少,这一直被认为是通过增强机械功中能量转化的效率来保护缺血性心脏^[18-19],意味着进一步改善心脏功能和减少体内梗塞面积^[20]。此外,在喂养 45% 高脂肪饮食小鼠的饮用水里补充了 300 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量的左卡尼汀,其糖耐量和胰岛素敏感性未补充左卡尼汀的小鼠相比得到显著改善^[11]。这些研究发现在人类受试者身上被再次证实,维持 6 个月口服补充 2 g/d 左卡尼汀,使血浆葡萄糖水平、血浆胰岛素水平、老年肥胖病人胰岛素抵抗指数分数均降低^[10]。有研究观察到,在富含鲑鱼和肉/乳制品(左卡尼汀的重要来源)的饮食结构地区,急性 MI 发生风险较低^[21]。王旭等^[22]研究表明,心衰患者心肌细胞和血浆中左卡尼汀都明显缺乏,足够的左卡尼汀可以促进心肌细胞乙酰辅酶 A 进入线粒体,参与脂肪酸的氧化分解,为心脏提供充足的能量,具有心肌保护作用,且对心衰的作用呈剂量依耐性。在左卡尼汀治疗扩

张型心肌病的 Meta 分析中表明,左卡尼汀能显著提高扩张型心肌病患者左心室射血分数,改善心功能^[23]。对冠心病合并心律失常患者血液透析后补充外源性左卡尼汀,能显著改善心功能,减少心绞痛与心律失常的发生几率,提高生存质量^[24]。

5 结 语

最近的研究提到,食用左卡尼汀的肠道菌群派生的新陈代谢对 TMAO 的产生有潜在贡献,这可能增加患动脉粥样硬化性心脏病的风险。此结果与众多的研究所表明的左卡尼汀对心血管和代谢健康有益影响,形成了对照。对此可能的解释是在 Koeth 等^[7]的研究中补充了过大剂量的左卡尼汀,且在左卡尼汀饮食挑战中食用了富含胆碱的牛排从而导致 TMAO 的产生。在一个欧洲人群调查中发现,在超过 400 000 名男性和女性的前瞻性队列研究中,在调整多变量后对已加工的红肉的食用和死亡之间呈正相关^[25]。然而,这种正相关在食用左卡尼汀含量最高的未加工的红肉中并没有观察到^[25-26]。这样的研究结果表明,也许补充左卡尼汀和随后 TMAO 的产生不是食用红肉和心血管疾病风险之间关联的根本原因。加工肉类可能比未加工的红肉含大约 400% 以上钠^[27],这可能是红肉促进心血管疾病的另一个关键。尽管如此,左卡尼汀的肠道菌群代谢以及它们可能影响新陈代谢和心血管的健康,仍然是一个新研究领域,且仍处于起步阶段。因此,仍需要大量的研究来证明左卡尼汀的菌群代谢在心血管疾病中的作用及其利弊。

参考文献

- [1] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, 109(23 Suppl 1): III27-32.
- [2] Mulvihill EE, Huff MW. Citrus flavonoids and the prevention of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2012, 12(2): 84-91.
- [3] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins [J]. *Circulation*, 2004, 109(23 Suppl 1): III39-43.
- [4] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *Circulation*, 2012, 126(25): e354-e471.
- [5] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
- [6] Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 440-442.
- [7] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis

- [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [8] Ussher JR, Lopaschuk GD. The malonyl CoA axis as a potential target for treating ischaemic heart disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(2): 259-268.
- [9] Ussher JR, Lopaschuk GD. Targeting malonyl CoA inhibition of mitochondrial fatty acid uptake as an approach to treat cardiac ischemia/reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(2): 203-210.
- [10] Muoio DM, Noland RC, Kovalik JP, et al. Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 764-777.
- [11] Noland RC, Koves TR, Seiler SE, et al. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(34): 22840-22852.
- [12] Vary TC, Neely JR. Characterization of carnitine transport in isolated perfused adult rat hearts [J]. *Am J Physiol*, 1982, 242(4): H585-H592.
- [13] Vary TC, Neely JR. Sodium dependence of carnitine transport in isolated perfused adult rat hearts [J]. *Am J Physiol*, 1983, 244(2): H247-H252.
- [14] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [15] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [16] Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(6): 544-551.
- [17] Broderick TL, Quinney HA, Barker CC, et al. Beneficial effect of carnitine on mechanical recovery of rat hearts reperfused after a transient period of global ischemia is accompanied by a stimulation of glucose oxidation [J]. *Circulation*, 1993, 87(3): 972-981.
- [18] Ussher JR, Lopaschuk GD. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease [J]. *Heart Metab*, 2006, 32: 9-17.
- [19] Jaswal JS, Ussher JR, Lopaschuk GD. Myocardial fatty acid utilization as a determinant of cardiac efficiency and function [J]. *Clin Lipidol*, 2009, 4(3): 379-489.
- [20] Ussher JR, Wang W, Gandhi M, et al. Stimulation of glucose oxidation protects against acute myocardial infarction and reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 359-369.
- [21] Oliveira A, Lopes C, Rodriguez-Artalejo F. Adherence to the southern European Atlantic diet and occurrence of nonfatal acute myocardial infarction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(1): 211-217.
- [22] 王旭, 孟晓萍. 左卡尼汀治疗慢性心力衰竭患者的有效性及其与剂量相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2): 517-518.
- [23] 方译, 唐其柱, 卞洲艳, 等. 左卡尼汀治疗扩张型心肌病的 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(2): 101-105.
- [24] 李春杰, 董国玲, 张均萍, 等. 左卡尼汀治疗慢性肾衰合并冠心病心律失常疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(3): 59-62.
- [25] Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 63.
- [26] Micha R, Michas G, Lajous M, et al. Processing of meats and cardiovascular risk; time to focus on preservatives [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 136.
- [27] Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Circulation*, 2010, 121(21): 2271-2283.

收稿日期: 2014-12-27 编辑: 石嘉莹

(上接第 666 页)

参考文献

- [1] Brown L, Grundy T. Project management for the pharmaceutical industry [M]. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.
- [2] Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects [J]. *Bull Med Ethics*, 2002 (182): 17-23.
- [3] 李亚刚, 程海涛, 姚铭, 等. 药物临床试验机构的建设与管理模式的探讨 [J]. *中国临床研究*, 2014, 27(4): 503-504.
- [4] Gorkin L, Schron EB, Handshaw K, et al. Clinical trial enrollers vs. nonenrollers; the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Recruitment and Enrollment Assessment in Clinical Trials (REACT) project [J]. *Control Clin Trials*, 2009, 17(1): 46-59.
- [5] Macedo A, Farré M, Baños JE. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 59(4): 337-342.
- [6] 张正付, 沈玉红, 李正奇. 我国药物临床试验监管现状 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(9): 961-964.
- [7] Singh R. Clinical research in China and India: a paradigm shift in drug development [J]. *Drug Discovery Today*, 2006, 11(15/16): 675-676.
- [8] Hróbjartsson A. What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? [J]. *J Clin Epidemiol*, 2012, 55(5): 430-435.
- [9] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human-subjects [J]. *JAMA*, 310(20): 2191-2194.
- [10] 赵艳, 王少华, 李杨. 药物临床试验院中质控的关键点 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(5): 397-400.
- [11] 王少华, 张媛媛, 赵艳. 药物临床试验质量控制浅析 [J]. *中国药房*, 2010, 21(46): 4403-4405.
- [12] 彭朋, 元唯安, 胡慧慧, 等. 我国药物临床试验质量管理规范实施过程中存在的问题及其对策 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(24): 2006-2007.
- [13] 蒋发焯, 吴一龙, 余细勇, 等. 药物临床试验机构对临床试验的组织管理和质量控制 [J]. *医药导报*, 2011, 30(3): 400-402.

收稿日期: 2015-01-10 修回日期: 2015-02-15 编辑: 王国品