

氧化三甲胺与结直肠癌的相关性研究进展

黄健, 钟清连, 张安业, 黄群(中山大学附属第八医院(深圳福田)消化内科, 广东深圳 518033)

【摘要】 肠道菌群与宿主的多种生命活动及疾病相关,其代谢产物氧化三甲(trimethylamine-N-oxide, TMAO)与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生具有相关性。本文主要介绍了TMAO与结直肠癌的相关性研究,并集中评述了它在结直肠癌诊断中的应用价值。

【关键词】 结直肠癌; 肠道菌群; 代谢; 三甲胺-N-氧化物

Research progress of trimethylamine-N-oxide and colorectal cancer HUANG Jian, ZHONG Qing-lian, ZHANG An-ye, HUANG Qun. Department of Gastroenterology, The Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University (Shenzhen futian), Guangdong, Shenzhen, 518033

Corresponding author: HUANG Jian, E-mail: wangkin89@163.com

【Abstract】 Gut microbiota is associated with the life activities and diseases in the host. Trimethylamine-N-oxide (TMAO), produced by gut microbiota is related to the colorectal cancer (CRC). This article focuses on the studies of the relationship between TMAO and colorectal cancer, reviews the progress of them for the diagnostic value of colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer; Gut microbiota; Metabolism; Trimethylamine-N-oxide

人体肠道定植的肠道菌群有1000种以上,共包含100多万万个基因,被称为“人体的第二基因组”^[1-2]。各类细菌在肠道内保持共生或拮抗关系,共同形成一个动态平衡的微生物生态系统。当肠道菌群种类之间的数量发生改变,将引起感染性疾病、代谢性疾病、恶性肿瘤等多种疾病的发生^[3-4]。许多研究试图阐明肠道菌群的具体功能及其与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生之间的关联性,结果发现肿瘤-宿主均存在异质性。同一个体结肠远端和近端肿瘤患者的肠道菌谱存在差异。同一个体粪便菌群与黏膜菌群谱也存在明显差异^[5-6]。因此,近年的研究热点在肠道菌群的共同代谢产物——氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)。TMAO能否成为CRC的预测因子,以及TMAO参与胃肠道恶性肿瘤发生、发展的机制仍是当前最前沿的研究领域。本篇综述旨在从TMAO的来源、检测方法、分布影响因素及其在CRC的相关性等方面进行阐述,为进一步揭示肠源性菌群在CRC进展中的具体作用及潜在临床价值提供参考。

1 TMAO来源及检测方法

2011年美国克利夫兰医学中心的Hazen等人^[7]首先报道,日常饮食中的磷脂酰胆碱和左旋肉碱进入肠道后在肠道菌群的作用下代谢为三甲胺(trimethylamine, TMA)。

TMA可在肠道吸收入血,然后在肝脏黄素单加氧酶(flavin-containing Monooxygenase 3, FMO3)的作用下氧化为TMAO。TMAO的检测一般采用稳定同位素稀释液相色谱质谱联用技术,血浆中TMAO的升高与许多疾病,包括心血管病、糖尿病、慢性肾病等相关^[8-9]。

2 TMAO分布的影响因素

国内外的许多研究发现,TMAO主要来源于食物中大量存在的左旋肉碱和卵磷脂等,含量个体差异较大,与个体间遗传背景、饮食习惯等众多因素相关^[10]。美国克利夫兰临床中心人群队列TMAO检测结果为3.7(范围:2.4~6.2) $\mu\text{mol/L}$ ^[11],国内王珊等人的脑血管疾病研究人群中TMAO中值是2.66(范围:1.96~4.91) $\mu\text{mol/L}$ ^[12],刘晓梅等^[13]对结直肠癌患者的研究中值为9.6(范围:5.6~15.8) $\mu\text{mol/L}$,国内外研究的差异可能由于中西方饮食差异造成的,在此后的研究中是否有必要从根本上限制TMAO前体的摄入量来影响TMAO的产生,目前尚不清楚。

国内两位学者研究TMAO中值的差异在排除饮食因素后,是否由于疾病的不同造成的,目前原因尚未明确。另外宏基因组学研究发现,一些特殊的细菌与血浆左旋肉碱、TMAO水平的升高存在显著关系。例如,普氏菌(*Prevotella*)肠型者血浆TMAO水平明显高于拟杆菌(*Bacteroides*)肠型者^[8]。这种TMAO的生成与个体肠道菌群型显著相关。研究还进一步发现TMAO含量低的人群中丰度

较多的菌具有以下特征:丁酸弧菌(*Butyrivibrio fibrisolvens*)、普雷沃菌属(*Prevotella intermedia*)、脱硫弧菌属(*Desulfotomaculum*)等具有特定的代谢功能,富含这些菌的个体TMAO水平较低^[8,14-16]。在单独菌属的分析中发现,梭菌目(*Clostridiales*)下属的群菌含有TMAO代谢基因CutC/D,此能否作为研究肠道菌群中与TMA生产相关的目标菌,有待进一步研究^[17-19]。

3 TMAO与结直肠癌的关系

许多研究表明肠道细菌的改变与CRC的发生具有相关性,推测其机制可能与结肠上皮细胞增值、免疫系统紊乱、肠上皮细胞的慢性炎症等多步骤相关^[13,20-22]。作为肠道菌群代谢产物的TMAO与CRC的相关性研究则主要集中在临床研究中。Xu等^[10]用全基因组系统分析方法发现TMAO的水平浓度受表观遗传基因学影响,提示TMAO与遗传、个体差异相关。TMAO相关基因与CRC相关基因在免疫系统、细胞周期及Wnt信号通路中有着共同的基因通路,TMAO可能是连接高蛋白高脂肪饮食、肠道微生物和CRC风险的一个重要的中间标志物^[10]。Bae等^[23]进行了一项针对女性的病例对照研究,该研究共纳入835例结直肠癌患者及835例健康对照者,研究结果提示血浆中TMAO水平的升高与直肠癌的发生具有相关性。TMAO生物前体(胆碱、甜菜碱)中,病例组血浆中的胆碱水平与直肠癌的发生率呈正相关。血浆中甜菜碱的水平与直肠癌的发生率呈负相关。Guertin等^[24]采用同样的方法对644名男性进行研究,发现血浆中只有胆碱的浓度与CRC的发生率呈正相关。TMAO、甜菜碱、左旋肉碱均与肿瘤的发生无关。

上述两个研究结果不尽相同,造成这种差异性的原因是研究人群性别不同还是TMAO只与特定部位的CRC具有相关性,目前仍不明确。国内刘晓梅等^[13]通过检测108名CRC患者血浆TMAO水平,发现CRC患者中TMAO水平升高并与肿瘤的进展及远处转移有相关性。108名患者无病生存期中位数为65个月(95%CI:12-85个月),高TMAO水平的CRC患者无病生存期更短(35个月),但这是一个针对中国发病人群的小样本研究,而且没有结合饮食因素进行分析,只算揭示了一种现象。至于TMAO与CRC的相关性,仍需要进行更多大样本、多中心的研究进一步验证TMAO与CRC的关系。

4 TMAO是一种新型的预测结直肠癌的风险因子

基于国外的动物实验和分子信号通路等机制的研究,已证实TMAO是慢性心血管疾病的独立预测风险因子^[5]。然而,TMAO在CRC中的应用,尤其是预后风险评估方面,目前仍未有结论。临床上数个样本分析提示,CRC患者血浆中TMAO水平升高,但多元回归分析的相关性并未与远期结局相关^[22-24]。

综上所述,血浆TMAO水平可能与CRC的发生具有相关性,但目前的研究存在以下局限性:①研究对象:仅有

基因方面的研究分析,缺少临床大样本队列研究;②研究方法:缺乏TMAO在CRC发病机制中的动物实验及分子信号通路等研究;③研究一致性:TMAO受饮食因素影响最大,是否提示TMAO在以红肉为主的人群中检测意义更大;④研究技术:TMAO的目标菌在致病过程的作用如何,是否可以进行人为的干预,目前不明确;⑤血浆TMAO检测技术其可重复性、可靠性而已临床应用如何目前不明确。

总之,TMAO与CRC的作用处于新兴领域,未来需要多中心人群、大样本的长时研究,同时需要结合饮食调查及肠道目标菌群检测综合分析,另外结合动物实验对分子发病机制进行全面解读,才能进一步明确TMAO在CRC研究领域的重要作用。预期随着更多的深入研究,TMAO可以作为一种新型的结直肠癌的风险因子在临床上应用和验证。同时,通过干扰TMAO的形成可能作为治疗CRC的一种新型干预策略。

参考文献

- [1] Qin J, Li Y, Li S, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota[J]. *Nature*, 2012, 490(7418):55-60.
- [2] Eloe-Fadrosh EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis[J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64:145-163.
- [3] Lu Y, Chen J, Zheng J, et al. Mucosal adherent bacterial dysbiosis in patients with colorectal adenomas [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26337.
- [4] Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, et al. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases[J]. *Intest Res*, 2016, 14(2):127-138.
- [5] Weir TL, Manter DK, Sheflin AM, et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70803.
- [6] Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 167-179.
- [7] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Xu R, Wang Q, Li L. A genome-wide systems analysis reveals strong link between colorectal cancer and trimethylamine N-oxide (TMAO), a gut microbial metabolite of dietary meat and fat [J]. *BMC Genomics*, 2015, 6(Suppl 7):S4.
- [11] Tang WH, 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.
- [12] 王珊, 夏耿红, 何彦, 等. 氧化三甲胺分布特征及其与肠道菌群的相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36 (4):455-460.
- [13] Liu X, Liu H, Yuan C, et al. Preoperative serum TMAO level is a new prognostic marker for Colorectal cancer [J]. Biomark Med, 2017, 11(5):443-447.
- [14] Sakamoto M, Tanaka Y, Benno Y, et al. *Butyricimonas faecihominis* sp. nov. and *Butyricimonas paravirosa* sp. nov., isolated from human faeces, and emended description of the genus *Butyricimonas* [J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2014, 64 (Pt 9): 2992-2997.
- [15] Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella* [J]. Cell Metab, 2015, 22(6):971-982.
- [16] Zhang-Sun W, Augusto LA, Zhao L, et al. *Desulfovibrio desulfuricans* isolates from the gut of a single individual: structural and biological lipid A characterization [J]. FEBS Lett, 2015, 589(1):165-167.
- [17] 郑雪, 毛华. 硫化氢对胃肠道疾病作用的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(10):1629-1631.
- [18] Loscalzo J. Lipid metabolism by gut microbes and atherosclerosis[J]. Circ Res, 2011, 109(2): 127-129.
- [19] Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Microbiology meet big data: The case of gut microbiota - derived trimethylamine [J]. Annu Rev Microbiol, 2015, 69:305-321.
- [20] Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-Oxide promotes vascular inflammation through Signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(2):e002767.
- [21] Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis [J]. Environ Microbiol. 2008, 10(3):789-798.
- [22] Zhu Q, Gao R, Wu W, et al. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer [J]. Tumour Biol, 2013, 34 (3):1285-1300.
- [23] Bae S, Ulrich CM, Neuhauser ML, et al. Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the women's health initiative observational study [J]. Cancer Res, 2014, 74(24): 7442-7452.
- [24] Guertin KA, Li XS, Graubard BI, et al. Serum trimethylamine N-oxide, carnitine, choline, and Betaine in relation to colorectal cancer risk in the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(6): 945-952.

(收稿日期:2018-02-22)

·读者·作者·编者·

《消化肿瘤杂志(电子版)》投稿问题郑重声明

为了维护广大读者和作者的权益以及《消化肿瘤杂志(电子版)》的声誉,防止非法网站假冒本刊网站诱导作者投稿并骗取费用。《消化肿瘤杂志(电子版)》在此郑重声明,杂志的投稿方式仅有以下两种:

①《消化肿瘤杂志(电子版)》官方网站投稿系统 <http://www.jdocn.com>

②《消化肿瘤杂志(电子版)》编辑部投稿邮箱 digestiveoncology@163.com

《消化肿瘤杂志(电子版)》在稿件确定录用前,不会收取作者任何费用,请广大作者注意甄别!特此声明!