

中国成人体格测量指标、肠道色氨酸代谢物与动脉粥样硬化性心血管疾病的前瞻性关联研究

司佳卉¹ 程思² 余灿清^{2,3,4} 孙点剑^{1,2,3,4} 庞元捷^{2,3,4} 裴培³ 杜怀东⁵ 陈君石⁶ 陈铮鸣

⁵ 李立明^{2,3,4} 吕筠^{2,3,4,7} 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

¹中国科学院微生物研究所病原微生物与免疫学重点实验室 100101；²北京大学

公共卫生学院流行病与卫生统计学系 100191；³北京大学公众健康与重大疫情

防控战略研究中心 100191；⁴北京大学重大疾病流行病学教育部重点实验室

100191；⁵牛津大学临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系，牛津 OX3

7LF；⁶国家食品安全风险评估中心，北京 100022；⁷北京大学血管稳态与重构

全国重点实验室 100191

通信作者：吕筠，Email：lvjun@bjmu.edu.cn

【摘要】目的 探讨中国成年人体质指数（BMI）、腰围、腰臀比及体脂率与血浆色氨酸代谢物、以及色氨酸代谢物与新发动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）的关联。**方法** 基于中国慢性病前瞻性研究（CKB），对其中 2183 名研究对象在 2008 年第一次重复调查时采集的血样检测肠道色氨酸代谢物吲哚

类分子。测量研究对象 2004 年基线及 2008 年重复调查时的体重、身高、腰围、臀围及体脂率。通过死亡和常规疾病监测系统、医疗保险数据库等获取研究对象随访期间 ASCVD（包括缺血性心脏病和缺血性脑卒中）发病情况。利用线性回归估计基线、第一次重复调查、及基线至第一次重复调查体格指标的变化率与 3 种吲哚类分子（吲哚、吲哚乙酸、吲哚丙酸）的关联；利用 Cox 比例风险模型估计 3 种吲哚类分子与 ASCVD 发病风险的关联。**结果** 基线或第一次重复调查的体格指标与血浆吲哚丙酸的水平呈负相关，基线 BMI 与吲哚丙酸关联 β (95%CI) 为-0.23 (-0.36~-0.10) ($FDR=0.004$)。调整基线 BMI 后，基线腰围、腰臀比及体脂率与吲哚丙酸的关联 β 依次为-0.09 (-0.18~-0.01)、-0.12 (-0.19~-0.05) 及-0.20 (-0.32~-0.08)。BMI 变化率 (2008 年与 2004 年 BMI 之差除以调查间隔) 与 0.1SD 吲哚及吲哚乙酸的关联系数 β 及其 95%CI 为 1.40 (0.58~2.21) 及-1.07 (-1.91, -0.23)。研究对象中位随访 10.5 ± 2.0 年，新发 ASCVD 236 人。吲哚乙酸及吲哚丙酸与 ASCVD 发生风险存在负关联，风险比 (HR) 及 95%CI 依次为 0.87 (0.76~0.99) 及 0.84 (0.73~0.96)。**结论** 体格

指标及其变化趋势影响血浆肠道色氨酸代谢物水平，吲哚乙酸和吲哚丙酸水平降低与 ASCVD 风险增加有关。肠道色氨酸代谢物吲哚乙酸、吲哚丙酸可能是肥胖导致 ASCVD 的中介因素。

【关键词】 体格指标；肠道色氨酸代谢；吲哚及其衍生物；动脉粥样硬化性心血管疾病

基金项目：国家自然科学基金（82192901，82192900，82388102），重大疾病流行病学教育部重点实验室（北京大学）开放基金（2024102），英国 Wellcome Trust（212946/Z/18/Z, 202922/Z/16/Z, 104085/Z/14/Z, 088158/Z/09/Z），香港 Kadoorie Charitable 基金

Adiposity-related anthropometric parameters, indoles and atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese adults: a prospective cohort study

Si Jiahui¹, Cheng Si², Yu Canqing^{2,3,4}, Sun Dianjianyi^{2,3,4}, Pang Yuanjie^{2,3,4}, Pei Pei³, Du Huaidong⁵, Chen Junshi⁶, Chen Zhengming⁵, Li Liming^{2,3,4}, Lyu Jun^{2,3,4,7}, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group

¹CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ³Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China; ⁴Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; ⁵Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, United Kingdom; ⁶China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; ⁷State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Lyu Jun, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To investigate the interrelationship between several adiposity-related anthropometric parameters, including body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), body fat percentage (BFP) and changes in these measurements, plasma microbial tryptophan metabolites, and the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD, including ischemic heart disease and ischemic stroke) in Chinese adults. **Methods** In the China Kadoorie Biobank (CKB) study, blood samples from 2,183 participants were collected during the first resurvey in 2008 to measure microbial tryptophan metabolites (indole derivatives). Participants' weight, height, WC, HC, and BFP were measured at baseline in 2004 and the 2008 resurvey, with BMI and WHR calculated using standard methods. The incidence of ASCVD during follow-up was obtained through linkages with death and disease registries and national health insurance databases. Linear regression was used to estimate the associations of physical

measurements at baseline and the first resurvey, and changes in these measurements from baseline to the first resurvey with indole derivatives (indole, indole-3-acetic acid [IAA], and indole-3-propionic acid [IPA]). Cox proportional hazard models were employed to estimate the associations between indole derivatives and the risk of ASCVD. **Results** Physical measurements at baseline or the first resurvey were negatively associated with plasma IPA levels. The beta regression coefficient (β) of each 1 unit of baseline BMI with IPA was -0.23 (95%CI: -0.36, -0.10) (false discovery rate [FDR] = 0.004). After adjusting for baseline BMI, the associations of baseline WC, WHR, and BFP with IPA were -0.09 (-0.18, -0.01), -0.12 (-0.19, -0.05), and -0.20 (-0.32, -0.08), respectively. The annual change in BMI (difference between BMI in 2008 and 2004 divided by the time interval) was associated with indole and IAA, with β (95% CI) being 1.40 (0.58, 2.21) and -1.07 (-1.91, -0.23), respectively. Over a median follow-up of 10.5 ± 2.0 years since the 2008 resurvey, 236 incident cases of ASCVD were recorded. IAA and IPA levels were negatively associated with the risk of ASCVD, with hazard ratios (HR) and 95% CIs for one SD increase of IAA and IPA being 0.87 (0.76, 0.99) and 0.84 (0.73, 0.96), respectively. **Conclusion** Our results suggest that plasma microbial tryptophan metabolites including IPA and IAA might have a mediating role linking adiposity and increased risk of ASCVD.

【 Keywords 】 Anthropometric measurements; Microbial tryptophan metabolites;

Indole derivatives; Atherosclerotic cardiovascular disease

Fund programs National Natural Science Foundation of China (82192901, 82192900, 82388102); Fund of Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education (2024102); UK welcome trust (212946/Z/18/Z, 202922/Z/16/Z, 104085/Z/14/Z, 088158/Z/09/Z); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong

2020年我国城市和农村地区心脑血管疾病（cardiovascular disease，CVD）死亡率为291/10万和336/10万^[1]。在不同类型的心血管病中，动脉粥样硬化性心血管病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）的疾病负担在我国人群中快速增长，已占心血管病死亡的60%以上^[2]。ASCVD指以动脉粥样硬化为病理基础的CVD，主要包括缺血性心脏病和缺血性脑卒中^[3]。

全球疾病负担研究估算，超过20%的ASCVD死亡可归因于超重、肥胖^[4]。2020年我国成人的超重肥胖率已超过50%^[5]。超重、肥胖与ASCVD间的病理机制不明确。相同肥胖状态的人群可能有不同的ASCVD风险。发现肥胖导致ASCVD风险的生物标志物，将改善肥胖人群的风险分层，有助于ASCVD的早期干预。肥胖人群的肠道菌群数量和多样性明显低于体重正常者，具体表现为双歧杆菌和拟杆菌门丰度减少，拟杆菌门与厚壁菌门比值降低，这种变化在体重减轻后显著恢复^[6]。人体内吲哚类物质完全来源于肠道菌群分解、代谢色氨酸^[7]。既往横断面研究报告肥胖人群中表现为更低的吲哚类分子水平^[8,9]。动物模型和前瞻性队列研究均提示吲哚丙酸有抗动脉粥样硬化作用^[10,11]。因此肠

道色氨酸代谢物吲哚类分子可能是肥胖导致心脑血管疾病风险增加的关键代谢物。但目前缺少研究探索多时点体格指标及其变化趋势与吲哚类分子的关联，同时尚未有研究在同一人群中分析体格指标与吲哚类分子、以及吲哚类分子与 ASCVD 发病风险的关联。

本研究基于中国慢性病前瞻性研究（China Kadoorie Biobank，CKB）中有相关检测数据的 2183 人，探索多时点体格指标及其变化趋势与吲哚类分子的关联、以及吲哚类分子与 ASCVD 发病风险之间的关联。

对象与方法

1、研究对象

2004-2008 年，CKB 于全国 10 个地区开展了基线调查（5 个城市及 5 个农村地区）^[12,13]。基线调查中，每名研究对象完成了问卷调查（社会人口学、生活方式、疾病史等）和体格检查，同时提供了 10ml 血样用于长期储存。共有 512 723 名年龄在 30-79 岁的研究对象完成了全部基线调查，且签署知情同意。

2008 年，完成基线调查后随即在 10 个项目地区随机抽取约 5% 的研究对象开展第一次重复调查（问卷调查、体格检查及血样采集），最终有完整调查信

息的共 19 786 人。在这部分研究对象中，依次排除：（1）2017 年 12 月 31 日前死亡或失访（N=75 人）；（2）第一次重复调查采血时，空腹时长<8 小时者（N=16 229 人）；（3）没有全基因组分型数据（N=330，本研究不涉及，但原始研究设计考虑了基因组数据）；（4）基线或第一次重复调查时自报患有心脑血管疾病、恶性肿瘤或糖尿病，或自报服用降糖、降压或降脂药，或其他心脑血管疾病药物（N=969）。最终纳入 2183 名研究对象进行靶标代谢组学检测。

2、暴露与协变量评价

基线及第一次重复调查中，由经过培训的调查员使用统一提供、定期校准的身高仪和 TANITA TBF-300GS 体质构成分析仪分别测量身高、体重和体脂率。腰围、臀围由软皮尺测量。体质指数（body mass index，BMI）（ kg/m^2 ）为体重（kg）除以身高（m）的平方。腰臀比为腰围与臀围的比值。体格指标变化率定义为第一次重复调查体格指标减去相应基线体格指标，除以两次调查相差时间（年）。通过问卷调查及体格检查收集研究对象的基本特征和生活方式等协变量信息。

3、现患高血压定义为测量时平均收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 、或平均舒张压

³90mmHg、或自报患有高血压。现患糖尿病定义为现场抽血检测空腹血糖 7.0 mmol/L、或随意血糖 11.1 mmol/L、或自报患有糖尿病。肠道色氨酸代谢物检测

利用第一次重复调查采集并长期储存的血浆样本，采用奥地利 Biocrates Life Sciences AG 公司研发的 MxP® Quant 500 Kit 代谢组检测试剂盒检测靶向质谱代谢组，检测工作由北京华大蛋白质研发中心有限公司完成。使用流动注射分析/串联质谱法靶向检测了 4 种肠道色氨酸代谢物（吲哚、3-吲哚乙酸、3-吲哚丙酸及吲哚基硫酸酯）。其中吲哚基硫酸酯在代谢物质量控制过程中因 5 个中等浓度质控样本有效测量值 < 3 个而剔除。后续分析仅纳入吲哚、3-吲哚乙酸及 3-吲哚丙酸。对吲哚及其衍生物的原始测量值进行自然对数转换和逆正态转换，为易于进行代谢物间的横向比较，转换后标准差均为 1。

4、ASCVD 结局事件评价

对所有研究对象的长期随访自基线调查完成开始，直到出现新发 ASCVD、死亡、失访或到 2018 年 12 月 31 日为止。CKB 通过多种途径获取发病和死亡信息，包括死亡和常规疾病监测系统、医疗保险数据库以及主动的定向监测。疾

病编码采用国际疾病分类第 10 版 (ICD-10)。本研究的发病结局为 ASCVD，定义为新发缺血性心脏病 (I20-I25) 或缺血性脑卒中 (I63)。

5、统计学分析

使用线性回归 (连续变量) 或 Logistic 回归 (分类变量) 比较随访期间新发生 ASCVD 人群与未发生 ASCVD 人群在第一次重复调查时的基本特征差异，描述调整性别、年龄、地区后各特征的均值 (连续变量) 或构成比 (分类变量)。

在分析体格指标 (BMI、腰围、腰臀比及体脂率) 与吡啶类代谢物的关联时，使用多元线性回归模型，分别分析基线、第一次重复调查体格指标、以及两次调查间变化率与血浆肠道色氨酸代谢物的关联，估计体格测量指标每变化一个单位与吡啶类代谢物水平变化 0.1 标准差的关联系数 (β) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。协变量包括年龄 (岁)，性别 (男或女)，地区 (10 个项目地区)，教育水平 (初中及以上或其他)，家庭年收入 (≥ 20000 元或其他)，吸烟 (从不/偶尔、既往吸烟、或当前吸烟)，饮酒 (从不/偶尔、既往饮酒、规律每周、或规律每日饮酒)，摄入新鲜蔬菜、水果及红肉频率 (天/周)，及自评健康状况 (良好、较好、一般、或较差)。当基线体格指

标及变化率为暴露因素时，分析中调整基线协变量；当第一次重复调查体格指标为暴露因素时，分析中调整第一次重复调查协变量。在腰围、腰臀比及体脂率的分析中，增加调整 BMI。敏感性分析中进一步调整体力活动，结果基本不变（未展示）。

在分析吡啶类代谢物与新发 ASCVD 的关联时，进一步剔除基线至第一次重复调查之间通过数据库链接或主动定向监测确定的发生 ASCVD 的研究对象 29 人，最终纳入 2154 人进入本部分分析。吡啶类代谢物采用连续型变量或按四分位数（以最低四分位为参照组）进行分析。使用 Cox 比例风险回归模型，分析血浆肠道色氨酸代谢物与 ASCVD 发病之间的关联。模型以年龄为时间尺度，按城市/农村、及南方/北方地区分层，调整性别、年龄、教育水平、家庭年收入、吸烟、饮酒、摄入新鲜蔬菜、水果及红肉的频率、及自评健康状况，估计吡啶类代谢物每变化一个标准差的 ASCVD 风险比 (*HR*) 值和 95% *CI*。敏感性分析中增加调整了现患糖尿病、现患高血压及总胆固醇水平，结果基本不变（未展示）。

所有统计学分析使用 Stata 15.0 软件，均为双侧检验，以 $P < 0.05$ 或错误发现率（false discovery rate, FDR) < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1、研究对象基本特征

2183 名进行靶标代谢组学检测的研究对象中，29 人在第一次重复调查之前发生 ASCVD。自第一次重复调查后中位随访 10.5 ± 2.0 年，共计随访 21074 人年，236 人在第一次重复调查后的随访过程中发生 ASCVD，发病密度为 11.2/1000 人年。与未发病者相比，新发 ASCVD 的研究对象年龄更大，城市、北方地区居住更多，BMI、腰围及腰臀比均略高，3-吲哚乙酸水平略低，现患高血压比例更高（表 1）。

表 1 研究人群第一次重复调查时的基本特征分布

	ASCVD 发病	ASCVD 未发病	P 值
样本量	236	1918	-
年龄，岁	61.1	52.1	< 0.001
男性，%	31.9	35.3	0.326

	ASCVD 发病	ASCVD 未发病	P 值
初中及以上，%	38.0	37.8	0.954
家庭年收入 2 万元及以上，%	76.5	74.8	0.502
地区			
城市地区，%	43.5	25.4	<0.001
北方地区，%	43.1	15.3	<0.001
吸烟*			
从不吸烟，%	70.8	72.2	参照组
已戒烟，%	3.3	4.6	0.704
当前吸烟，%	25.9	23.1	0.336
饮酒状况			
从不饮酒，%	85.8	84.5	参照组
已戒酒，%	2.3	2.1	0.889
当前每周饮酒，%	2.6	5.0	0.093
当前每日饮酒，%	9.4	8.4	0.799
膳食			
新鲜蔬菜，天/周	6.7	6.7	0.583
新鲜水果，天/周	2.7	2.6	0.704

	ASCVD 发病	ASCVD 未发病	P 值
红肉, 天/周	3.1	3.2	0.261
体格测量指标			
BMI, kg/m ²	23.5	23.0	0.042
腰围, cm	79.8	78.3	0.022
腰臀比	0.88	0.87	0.036
体脂率, %	27.0	26.2	0.069
自评健康状况			
良好, %	18.5	18.2	0.399
较好, %	35.7	42.4	参照组
一般, %	40.7	35.6	0.062
较差, %	5.1	3.7	0.132
吲哚类分子**			
吲哚	-0.087	0.008	0.184
3-吲哚乙酸	-0.144	0.012	0.034
3-吲哚丙酸	-0.109	0.014	0.084
现患高血压, %	28.2	21.1	0.017
现患糖尿病, %	2.0	2.5	0.573

	ASCVD 发病	ASCVD 未发病	P 值
总胆固醇水平, mmol/L	4.5	4.4	0.190

注：除年龄、性别、地区外，各项结果均为调整年龄（连续型变量）、性别和 10 个项目地区后的结果。结果均报告均值或构成比。*因病戒烟归类为当前吸烟。**吲哚类分子原始测量值进行自然对数转换和逆正态转换，转换后均值为 0，标准差均为 1。

2、体格指标与吲哚类代谢物

如表 2 所示，当分析第一次重复调查时体格指标与吲哚类分子关联时，调整可能混杂因素后，仅 BMI 与吲哚呈正相关，关联系数 β (95%CI) 为 0.17 (0.04~0.30) ($FDR=0.026$)。其他三个体格指标与吲哚的关联在调整 BMI 后均不再具有统计学显著性。在分析基线体格指标与吲哚的关联时，腰围与吲哚呈正相关，关联值在调整基线 BMI 后变强 ($\beta=0.14$ ，95%CI=0.05~0.22， $FDR=0.007$)。

仅第一次重复调查时的体脂率与 3-吲哚乙酸呈负相关，调整重复调查 BMI 后关联变强 ($\beta=-0.17$ ，95%CI=-0.30~-0.03， $FDR=0.040$)。基线调查时任一体格测量指标与 3-吲哚乙酸的关联均不具有统计学显著性。

在体格指标与 3-吲哚丙酸的分析中，第一次重复调查或基线调查测量的体格指标与 3-吲哚丙酸的结果基本一致。基线 BMI 与吲哚丙酸关联 β (95%CI)

为-0.23 (-0.36~-0.10) ($FDR=0.004$)。增加调整基线 BMI 后，基线腰围、腰臀比及体脂率与 3-吲哚丙酸关联的 β 值基本不变， β (95%CI) 依次为-0.09 (-0.18~-0.01) ($FDR=0.057$)、-0.12 (-0.19~-0.05) ($FDR=0.007$)、及-0.20 (-0.32~-0.08) ($FDR=0.004$)。

表 2 体格测量指标与吲哚及其衍生物的关联

	吲哚		3-吲哚乙酸		3-吲哚丙酸	
	β (95% CI)	FDR 值	β (95% CI)	FDR 值	β (95% CI)	FDR 值
第一次重复调查						
BMI , 1kg/m ²	0.17 (0.04, 0.30)	0.026	-0.08 (-0.22, 0.05)	0.336	-0.17 (-0.30, -0.05)	0.021
腰围 , 1cm	0.06 (0.02, 0.11)	0.019	-0.03 (-0.08, 0.02)	0.330	-0.08 (-0.13, -0.04)	0.001
增加调整重复调查						
BMI	0.05 (-0.04, 0.14)	0.404	-0.02 (-0.11, 0.08)	0.792	-0.12 (-0.21, -0.03)	0.024
腰臀比 , 1%	0.06 (-0.01, 0.12)	0.106	-0.03 (-0.09, 0.04)	0.463	-0.14 (-0.21, -0.08)	0.001
增加调整重复调查						
BMI	0.01 (-0.07, 0.10)	0.792	-0.01 (-0.09, 0.08)	0.897	-0.15 (-0.23, -0.07)	0.001

	吲哚		3-吲哚乙酸		3-吲哚丙酸	
	β (95% CI)	FDR 值	β (95% CI)	FDR 值	β (95% CI)	FDR 值
体脂率, 1%	0.08 (0.01, 0.15)	0.038	-0.08 (-0.15, -0.01)	0.050	-0.12 (-0.19, -0.06)	0.001
增加调整重复调查	0.02 (-0.11, 0.16)	0.792	-0.17 (-0.30, -0.03)	0.040	-0.18 (-0.31, -0.04)	0.024
BMI						
基线						
BMI, 1kg/m ²	0.12 (-0.01, 0.26)	0.111	-0.01 (-0.15, 0.13)	0.888	-0.23 (-0.36, -0.10)	0.004
腰围, 1cm	0.08 (0.03, 0.13)	0.004	0.01 (-0.04, 0.06)	0.793	-0.10 (-0.14, -0.05)	0.001
增加调整基线 BMI	0.14 (0.05, 0.22)	0.007	0.04 (-0.05, 0.12)	0.488	-0.09 (-0.18, -0.01)	0.057
腰臀比, 1%	0.08 (0.02, 0.14)	0.025	-0.03 (-0.09, 0.03)	0.404	-0.14 (-0.20, -0.08)	0.001
增加调整基线 BMI	0.07 (-0.01, 0.14)	0.109	-0.04 (-0.12, 0.03)	0.378	-0.12 (-0.19, -0.04)	0.007

	吲哚		3-吲哚乙酸		3-吲哚丙酸	
	β (95% CI)	FDR 值	β (95% CI)	FDR 值	β (95% CI)	FDR 值
体脂率, 1%	0.04 (-0.03, 0.10)	0.378	-0.03 (-0.10, 0.03)	0.443	-0.15 (-0.21, -0.09)	0.004
增加调整基线 BMI	-0.05 (-0.17, 0.07)	0.485	-0.09 (-0.21, 0.03)	0.218	-0.20 (-0.32, -0.08)	0.004

CI, confidence interval, 置信区间; FDR, false discovery rate, 错误发现率; BMI, body mass index, 体质指数。

β 指调整混杂因素后, 体格测量指标每变化一个单位与 0.1 标准差的代谢物关联效应值。协变量包括年龄、性别、地区、教育水平、家庭年收入、吸烟、饮酒、自评健康状况、及摄入新鲜蔬菜、水果及红肉频率。第一次重复调查体格指标为暴露因素时, 模型调整第一次重复调查协变量; 基线体格指标为暴露因素时, 模型调整基线协变量。

如图 1 所示，BMI 及体脂增加与吲哚水平呈正相关，随着 BMI 每年增加 1kg/m²，与 0.1SD 吲哚水平关联效应值 β 为 1.40 (95%CI : 0.58~2.21) (FDR=0.006)；体脂率每年增加 1%， β 为 0.33 (0.06~0.60) (FDR=0.050)。BMI 及体脂率增加与 3-吲哚乙酸水平呈负相关，体格指标每年增加 1 单位，与 0.1SD 3-吲哚乙酸关联效应值 β 依次为-1.07 (-1.91~-0.23) (FDR=0.050) 及-0.47 (-0.75~-0.19) (FDR=0.006)。任一体格指标变化与 3-吲哚丙酸的关联均不具有统计学显著性。

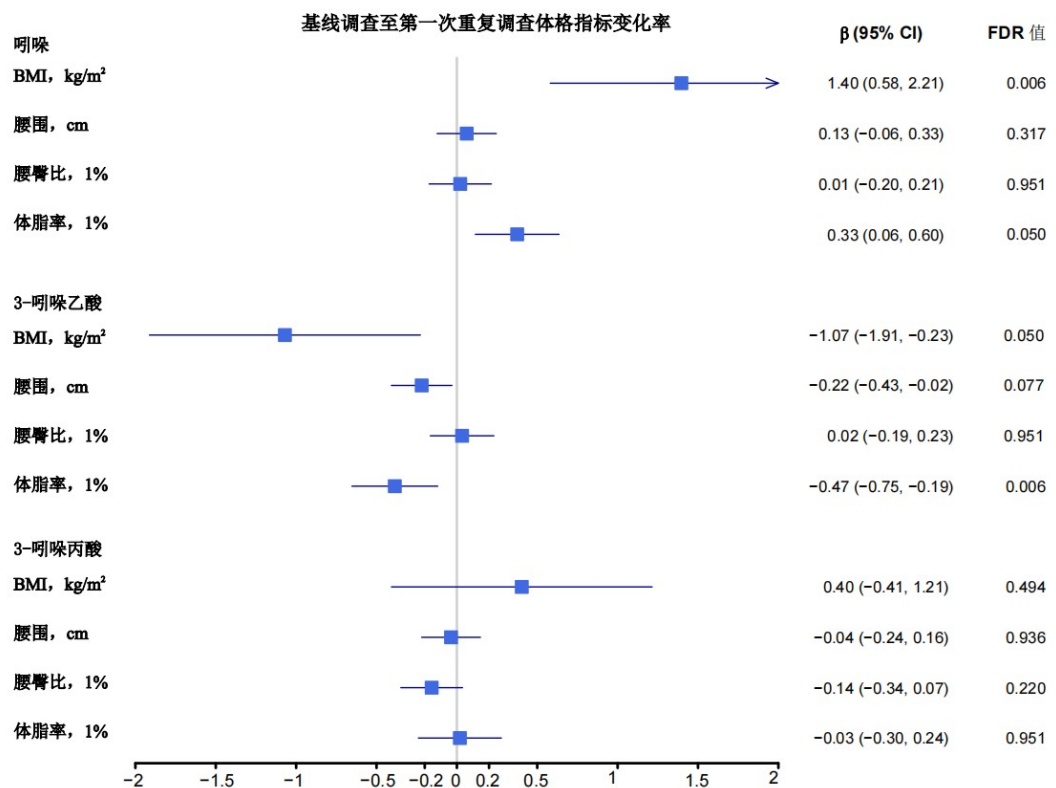


图 1 基线至第一次重复调查体格指标变化与吲哚及其衍生物的关联

CI, confidence interval, 置信区间; FDR, false discovery rate, 错误发现率; BMI, body mass index, 体质指数。

β 指调整混杂因素后, 体格测量指标每变化一个单位与 0.1 标准差的代谢物关联效应值。协变量包括基线年龄、性别、地区、教育水平、家庭年收入、吸烟、饮酒、自评健康状况、摄入新鲜蔬菜、水果及红肉频率、及相应基线体格测量指标。在腰围、腰臀比及体脂率的分析中增加调整基线 BMI。

3、吡啶类代谢物与 ASCVD 发病风险

吡啶类代谢物与 ASCVD 发病风险的关联结果如表 3。按连续变量纳入模型的吡啶与 ASCVD 发病风险间的关联无统计学显著性。3-吡啶乙酸每增加一个标准差, ASCVD 的发病风险 HR 值为 0.87 (95% CI : 0.76~0.99, FDR=0.049)。3-吡啶丙酸每增加一个标准差, ASCVD 的发病风险 HR 值为 0.84 (0.73~0.96, FDR=0.036)。与 3-吡啶丙酸处于最低四分位 (Q1) 的研究对象相比, 处于最高四分位数的研究对象 ASCVD 发病的 HR 值为 0.62 (0.42~0.90)。

表 3 吡啶及其衍生物与动脉粥样硬化性心血管疾病发生风险的关联

	病例数	发病密度 (/1000 人年)	HR (95% CI)	P 值
吡啶				
1 SD (连续型)	227	11.1	0.95 (0.83, 1.10)	0.488

Q1	62	12.2	参照组	
Q2	36	6.9	0.50 (0.32, 0.76)	0.001
Q3	67	13.1	0.80 (0.55, 1.15)	0.227
Q4	62	12.3	0.68 (0.46, 0.99)	0.046
3-吲哚乙酸				
1 SD (连续型)	226	11.1	0.87 (0.76, 0.99)	0.033
Q1	69	13.8	参照组	
Q2	58	11.4	0.75 (0.53, 1.08)	0.119
Q3	46	8.8	0.68 (0.46, 1.01)	0.055
Q4	53	10.4	0.71 (0.49, 1.03)	0.070
3-吲哚丙酸				
1 SD (连续型)	236	11.2	0.84 (0.73, 0.96)	0.012
Q1	61	11.6	参照组	
Q2	49	9.2	0.63 (0.43, 0.93)	0.020
Q3	61	11.7	0.63 (0.43, 0.92)	0.016
Q4	65	12.4	0.62 (0.42, 0.90)	0.013

SD, standard deviation, 标准差; HR, hazard ratio, 风险比; CI, confidence interval, 置信区间。

连续型指代谢物每变化 1 SD 与 ASCVD 发病风险的关联; Q1-Q4 依次为最低至最高四分位数。模型以年龄为时间尺度, 按地区分层, 调整性别、年龄、教育水平、家庭年收入、吸烟、饮酒、自评健康状况、及摄入新鲜蔬菜、水果及红肉频率, 估计 ASCVD 发病的 HR 值及其 95% CI。吲哚、3-吲哚乙酸、3-吲哚丙酸以连续型变量为暴露因素时, 其错误发现率依次为 0.4880, 0.0495, 0.0360。

讨论

本研究基于 2183 名随访 10 年的中国成人, 发现 BMI、腰围、腰臀比及体

脂率越高，血浆吲哚丙酸的水平越低；同时发现体格指标随时间增加，血浆吲哚水平上升，而吲哚乙酸水平降低。吲哚乙酸、吲哚丙酸是新发 ASCVD 的保护因素，每增加一个 SD，ASCVD 发病风险依次降低 13%和 16%。

哺乳动物无法合成吲哚，吲哚完全来源于细菌代谢活动^[7]。肥胖人群存在肠道菌群结构失调，细菌多样性下降，尤其表现为有益菌双歧杆菌和拟杆菌门丰度减少^[6]。肠道菌群构成影响了吲哚及其衍生物的产生和代谢。动物模型发现高脂饮食诱导的肥胖小鼠中，吲哚胺 2,3-二氧化酶活性增加，抑制色氨酸生成吲哚代谢物，其中下降最明显的是 3-吲哚羧酸^[14]。本研究利用两次调查测量的体格指标，发现不同时点的体格指标均与吲哚丙酸水平呈负相关；随着反映一般性肥胖的体格指标（BMI 及体脂率）增加，吲哚水平上升，而吲哚乙酸水平降低。既往绝大多数研究仅分析同一时点的体格指标与吲哚类分子的横断面关联，结果发现 BMI 与痰样本中的吲哚乙酸呈负相关^[9]，与血浆^[15]、粪便^[16]中的吲哚乙酸无关。另一项基于 1361 名中国成人的横断面研究发现了腰围与吲哚丙酸存在负相关^[8]。仅有少数基于青少年及儿童的研究分析了多时点体格指标与

吲哚类分子的关联，结果发现与长期体重正常的青少年男性相比，长期超重的青少年男性吲哚乙酸水平降低，女性中未发现关联^[17]。本研究结果提示不同的吲哚分子可能反映了体格指标的长期状态或短期变化。未来需要更多研究探索多时点体格指标与吲哚类代谢物动态变化间的关联。

本研究发现血浆吲哚丙酸、吲哚乙酸水平增加与 ASCVD 风险降低有关。动物模型发现肠道色氨酸吲哚代谢途径中的代谢分子部分有抗动脉粥样硬化作用^[11]。基于 4833 名美国及欧洲人群的前瞻性队列研究发现 3-吲哚丙酸对心血管疾病死亡有保护作用，但与主要心脑血管事件发病无关^[10]。另一项基于 30 名冠心病患者和 30 名健康对照的横断面研究发现，冠心病患者血浆中的吲哚丙酸水平显著降低，该研究同时发现膳食补充吲哚丙酸可减轻 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化斑块发展^[18]。人群横断面研究和孟德尔随机化研究也发现了吲哚丙酸与非高密度脂蛋白胆固醇的正向关联^[8]，与 2 型糖尿病发生风险的前瞻性关联^[19]，均支持高水平吲哚丙酸可能是 ASCVD 的保护因素，其作用机制可能是吲哚丙酸通过激活芳香烃受体抑制内皮细胞中炎症因子的表达，降低氧化应激水平，进而

发挥抗动脉粥样硬化作用。

吲哚乙酸与 ASCVD 的关联并不明确。动物模型发现吲哚乙酸水平增加可以减轻糖脂代谢紊乱^[20]。上述 4833 名西方人群的前瞻性队列未发现 3-吲哚乙酸与心血管发病、死亡有关^[10]。120 名慢性肾脏疾病患者中则发现尿液中的吲哚乙酸水平增加与不良心血管事件发生有关，血浆中的吲哚乙酸水平增加与 C 反应蛋白增加有关，但与不良心血管事件发生无关^[15]。这可能是由于色氨酸代谢在体内是动态的，色氨酸在结肠中经肠道细菌（大肠杆菌和乳酸杆菌等）产生的色氨酸酶代谢为吲哚；经色氨酸脱羧酶（产芽胞梭状芽胞杆菌等）代谢，生成吲哚乙酸和吲哚丙酸^[11]。另一类吲哚类分子属于肠道菌群-宿主共代谢产物，是指食物中的色氨酸经肠道菌群分解为吲哚后，进入宿主细胞在肝脏色素 P450 酶及磺基转移酶作用下转化为硫酸吲哚酚^[11]。硫酸吲哚酚通过诱导氧化应激、增加血管内皮细胞的促凝血特性，促进血管炎症的发展，是比较明确的心血管疾病的危险因素^[10]。肾功能正常时，硫酸吲哚酚通过肾小管分泌作用排出体外。因此对于肾功能受损人群来说，吲哚类底物增加可能间接导致硫酸吲哚酚在体

内蓄积，进而增加心血管风险。

本研究具有一定优势。首先，本研究为首次在同一人群中分析体格指标、吡啶类分子与 ASCVD 发病的前瞻性研究。第二，基于一般人群两次调查测量的体格指标及长达 10 年的随访资料，本研究评估了多时点的多种体格指标及其变化率与吡啶类分子的关联，同时在吡啶类分子与 ASCVD 的分析中剔除了现患心脑血管疾病的研究对象，时序关系明确。本研究也有一定局限性。首先，本研究仅检测了肠道色氨酸代谢产物中的 4 种分子，最终纳入分析 3 种（1 种未通过质控），未检测吡啶甲醛、吡啶乙醛、吡啶丙酮酸等。第二，本研究仅检测了第一次重复调查采集血样中的吡啶类分子水平，未检测基线调查血样中的吡啶类分子水平，难以分析体格指标对吡啶类分子变化的影响。

本研究在 2000 余名中国成人中发现体格指标影响血浆肠道色氨酸代谢产物吡啶、吡啶乙酸、及吡啶丙酸的水平，研究结果提示吡啶丙酸受体格指标绝对值影响，而吡啶和吡啶乙酸受体格指标变化趋势的影响。同时研究发现吡啶乙酸和吡啶丙酸水平增加与 ASCVD 风险降低有关。本研究提示吡啶类分子可能

是肥胖导致 ASCVD 的中介因素，可作为肥胖导致 ASCVD 风险的潜在生物标志物，为肥胖人群风险分层提供科学证据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 司佳卉：构思研究、分析数据、解释结果、论文撰写；程思：分析数据、论文修改；孙点剑一、庞元捷、余灿清：采集/解释数据、论文修改；裴培、杜怀东：实施研究、采集数据、论文修改；陈君石、陈铮鸣、李立明：项目设计、方案制定、经费支持、论文修改；吕筠：构思研究、采集/解释数据、论文修改、项目设计、方案制定、经费支持

志谢 感谢所有参加中国慢性病前瞻性研究项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员。感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J].中国循环杂志,2023,38(6):583-612.
- The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2022: an Updated Summary
- [2] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nature Reviews Cardiology, 2019, 16(4): 203-212. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0119-4>.
- [3] 张梦妮, 李茂婷, 职心乐, 等. 1990-2019 年中国动脉粥样硬化心血管病疾病负担变化及其危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(10): 1797-1803. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20201208-01390>.
- Zhang MN , Li MT , Zhi XY , et al. Trends of a burden on atherosclerotic cardiovascular disease and its related risk factors in China, 1990 to 2019
- [4] MENSAH G A, FUSTER V, MURRAY C J L, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2023, 82(25): 2350-2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>.
- [5] ZENG Q, LI N, PAN X F, et al. Clinical management and treatment of obesity in China[J]. The Lancet. Diabetes & Endocrinology, 2021, 9(6): 393-405. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00047-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00047-4).
- [6] CROVESY L, MASTERSON D, ROSADO E L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2020, 74(9): 1251-1262. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0607-6>.
- [7] ZHOU M, JOHNSTON L J, WU C, et al. Gut microbiota and its metabolites: Bridge of dietary nutrients and obesity-related diseases[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 63(18): 3236-3253. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1986466>.
- [8] ZHOU S, LIU L, YE B, et al. Gut microbial metabolism is linked to variations in circulating non-high density lipoprotein cholesterol[J]. eBioMedicine, 2024 Jun;104:105150. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105150.
- [9] LIU Y, ZHENG J, ZHANG HP, et al. Obesity-associated metabolic signatures correlate to clinical and inflammatory profiles of asthma: a pilot study.[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018 Nov; 10(6): 628-647. 10.4168/aair.2018.10.6.628

- [10] NEMET I, LI X S, HAGHIKIA A, et al. Atlas of gut microbe-derived products from aromatic amino acids and risk of cardiovascular morbidity and mortality[J]. *European Heart Journal*, 2023, 44(32): 3085-3096. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad333>.
- [11] PAESLACK N, MIMMLER M, BECKER S, et al. Microbiota-derived tryptophan metabolites in vascular inflammation and cardiovascular disease[J]. *Amino Acids*, 2022, 54(10): 1339-1356. <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03161-5>.
- [12] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 研究方法和调查对象的基线特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.
- Li LM, Lv J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants.
- [13] CHEN Z, CHEN J, COLLINS R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2011, 40(6): 1652-1666. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr120>.
- [14] VIRTUE A T, MCCRIGHT S J, WRIGHT J M, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs[J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(496): eaav1892. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav1892>.
- [15] DOU L, SALLÉE M, CERINI C, et al. The Cardiovascular Effect of the Uremic Solute Indole-3 Acetic Acid[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, 26(4): 876. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013121283>.
- [16] OSADCHIY V, LABUS J S, GUPTA A, et al. Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects[J]. *PLOS ONE*, 2018, 13(8): e0201772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201772>.
- [17] OLUWAGBEMIGUN K, ANESI A, ULASZEWSKA M, et al. Longitudinal relationship of amino acids and indole metabolites with long-term body mass index and cardiometabolic risk markers in young individuals[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 6399. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63313-z>.
- [18] CERNARO V, CALABRESE V, LODDO S, et al. Indole-3-acetic acid correlates with monocyte-to-high-density lipoprotein (HDL) ratio (MHR) in chronic kidney disease patients[J]. *International Urology and Nephrology*, 2022, 54(9): 2355-2364. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03137-0>.
- [19] MORZE J, WITTENBECHER C, SCHWINGSHACKL L, et al. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(4): 1013-1024. doi: 10.2337/dc21-1705.
- [20] CHEN Y, HAO Z, ZHAO H, et al. Berberine alleviates intestinal barrier

dysfunction in glucolipid metabolism disorder hamsters by modulating gut microbiota and gut-microbiota-related tryptophan metabolites[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2023, 103(3): 1464-1473. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12242>.