

本文引用:王超,袁宇. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者肠道菌群丰度与血脂和血尿酸水平的相关性[J]. 新乡医学院学报,2019,36(7):623-628. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.07.006.

【临床研究】

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者肠道菌群丰度与血脂和血尿酸水平的相关性

王超,袁宇

(新乡医学院第一附属医院心血管内科,河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAHD)患者肠道菌群丰度与血脂、血尿酸水平的相关性。**方法** 选取2016年9月至2017年11月新乡医学院第一附属医院心血管内科收治的疑似CAHD进行冠状动脉造影患者106例为研究对象,根据冠状动脉造影结果分为CAHD组($n=68$)和非CAHD组(对照组, $n=38$),均于入院次日清晨空腹抽取肘静脉血,检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、血尿酸(UA)水平;并于治疗前收集2组受试者新鲜粪便样本5g,参照粪便样本DNA提取试剂盒方法提取粪便样本DNA,采用Illumina MiSeq平台实施高通量测序,检测受试者肠道菌群丰度,对肠道菌群丰度与血脂、血尿酸水平进行相关性分析。**结果** 与对照组受试者比较,CAHD组受试者的血清UA、TC、LDL水平显著升高,HDL水平显著降低($P<0.05$)。2组受试者肠道菌群共检测到8个菌门,其中拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门的检出率均为100%,梭杆菌门、软壁菌门、互养菌门、广古菌门检出率比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.009,0.000,0.000,0.000,P>0.05$);与对照组受试者比较,CAHD组拟杆菌门细菌丰度减小($P<0.05$),厚壁菌门细菌丰度增加($P<0.05$)。CAHD组受试者 β -变形菌纲细菌丰度小于对照组受试者($P<0.05$),梭菌纲细菌丰度大于对照组($P<0.05$),2组受试者 β -变形菌纲、梭菌纲细菌检出率均为100%。CAHD组受试者拟杆菌目、*Burkholderiales*目、双歧杆菌目、乳酸杆菌目细菌丰度小于对照组($P<0.05$),2组受试者拟杆菌目、*Burkholderiales*目、双歧杆菌目、乳酸杆菌目细菌检出率均为100%。CAHD组受试者消化链球菌科、*Erysipelotrichaceae*科细菌丰度大于对照组($P<0.05$),2组受试者消化链球菌科、*Erysipelotrichaceae*科细菌检出率均为100%。CAHD组受试者拟杆菌属、*Roseburia*属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属细菌丰度小于对照组($P<0.05$),*Blautia*属、*Odoribacter*属、*Ruminococcus-2*属、*Faecalibacterium*属、*Alistipes*属、*Subdoligranulum*属、埃希氏菌属、*Stercoris*种细菌丰度大于对照组($P<0.05$);CAHD组受试者*Odoribacter*属、*Alistipe*属细菌检出率小于对照组($\chi^2=3.892,8.853,P<0.05$)。2组受试者血UA水平与双歧杆菌目、乳酸杆菌属细菌丰度呈负相关($r=-0.562,-0.112,-0.429,-0.045,P<0.05$),与埃希氏菌属细菌丰度成正相关($r=0.781,0.193,P<0.05$);CAHD组受试者血UA水平与*Burkholderiales*目细菌丰度呈正相关($r=0.716,P<0.05$),与乳酸杆菌目细菌丰度呈负相关($r=-0.687,P<0.05$)。2组受试者血TG水平与拟杆菌目、*Odoribacter*属细菌丰度呈负相关($r=-0.761,-0.354,-0.323,-0.256,P<0.05$),与梭菌纲细菌丰度呈正相关($r=0.867,0.447,P<0.05$);CAHD组受试者血TG水平与*Stercoris*种细菌丰度呈正相关($r=0.258,P<0.05$)。2组受试者血HDL水平与消化链球菌科、梭菌纲细菌丰度呈正相关($r=0.650,0.146,0.597,0.012,P<0.05$);CAHD组受试者血HDL水平与软壁菌门细菌丰度呈正相关($r=0.656,P<0.05$)。2组受试者血LDL水平与消化链球菌科、梭菌纲细菌丰度均呈负相关($r=-0.497,-0.036,-0.839,-0.181,P<0.05$)。**结论** CAHD受试者与对照组的肠道菌群丰度在门、纲、目、科、属、种水平存在一定差异;肠道菌群丰度与CAHD患者的血脂、血尿酸水平相关。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病;肠道菌群;血脂;血尿酸

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-7239(2019)07-0623-06

Correlation between gut flora abundance and blood lipid, blood uric acid levels in patients with coronary atherosclerotic heart disease

WANG Chao, YUAN Yu

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the gut flora abundance and blood lipid, blood uric acid

DOI:10.7683/xyxyxb.2019.07.006

收稿日期:2018-10-12

基金项目:新乡市科技攻关计划项目(编号:CXGG16012)。

作者简介:王超(1991-),女,河南南阳人,硕士研究生在读,研究方向:冠状动脉粥样硬化性心脏病基础与临床。

通信作者:袁宇(1969-),女,回族,河南卫辉人,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:心力衰竭基础与临床、心脏重症;

E-mail:yyhappy5288@163.com。

(UA) levels in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CAHD). **Methods** One hundred and six suspected CAHD patients who underwent coronary arteriography in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from September 2016 to November 2017 were selected as the study objects. The patients were divided into CAHD group ($n=68$) and non-CAHD group (control group) ($n=38$) according to the results of coronary angiography. The fasting elbow venous blood of all patients were taken on the next morning after admission to detect the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and UA levels. Fresh fecal samples (5 g) were collected from the patients of the two groups before treatment. The fecal sample DNA was extracted according to the method of the fecal sample DNA extraction kit. High-throughput sequencing was performed by using the Illumina MiSeq platform to detect the intestinal flora abundance. The correlation between intestinal flora abundance and blood lipid, UA levels was analyzed. **Results** Compared with the control group, the serum levels of UA, TC and LDL of patients in the CAHD group increased significantly, while the serum levels of HDL decreased significantly ($P < 0.05$). A total of eight bacterium phylum were detected in the two groups. Among them, the detection rates of *Bacteroidetes*, *Tenericumtes*, *Synergistetes* and *Actinobacteria* were 100%; there was no statistic difference in the detection rates of *Acidobacteria*, *Tendericutes*, *Synergistetes*, *Euryarchaeota* between the two groups ($\chi^2 = 0.009, 0.000, 0.000, 0.000; P > 0.05$). Compared with the control group, the abundance of *Bacteroidetes* of patients in the CAHD group decreased and the abundance of *Firmicutes* increased ($P < 0.05$). The abundance of β -aproteobacteria of patients in the CAHD group was less than that in the control group ($P < 0.05$), and the abundance of *Clostridia* was more than that in the control group ($P < 0.05$). The detection rates of β -aproteobacteria and *Clostridium* were 100% in the both groups. The abundance of *Bacteroidales*, *Burkholderiales*, *Bifidobacteriales*, *Lactobacillales* in CAHD group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the detection rates of them were 100% in the two groups. The abundance of *Peptostreptococcace* and *Erysipelotrichaceae* in CAHD group was higher than that in control group ($P < 0.05$) and the detection rates of them were 100% in the two groups. The abundance of *Bacteroides*, *Roseburia*, *Lactobacillae* and *Bifidobacterium* in CAHD group was less than that in the control group ($P < 0.05$); the abundance of *Blautia*, *Odoribacter*, *Ruminococcus-2*, *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Subdoligranulum* and *Escherichiacoli* in CAHD group was more than that in the control group ($P < 0.05$). The detection rates of *Odoribacter*, *Alistipe* in CAHD group was lower than those in the control group ($\chi^2 = 3.892, 8.853; P < 0.05$). The blood UA levels were negatively correlated with the abundance of *Bifidobacteriales* and *Latobacillus* ($r = -0.562, -0.112, -0.429, -0.045; P < 0.05$), and were positively correlated with the abundance of *Escherichia* ($r = 0.718, 0.193; P < 0.05$) in the two groups. The blood UA levels were positively correlated with the abundance of *Burkholderiales* ($r = 0.716, P < 0.05$), and were negatively correlated with the abundance of *Lactobacillales* ($r = -0.687, P < 0.05$) in the CAHD group. The serum levels of TG were negatively correlated with the abundance of *Bacteroidales* and *Odoribacter* ($r = -0.761, -0.354, -0.323, -0.256; P < 0.05$), and were positively correlated with the abundance of *Clostridia* ($r = 0.867, 0.447; P < 0.05$) in the two groups. The serum levels of TG were positively correlated with the abundance of *Stercoris* ($r = 0.258, P < 0.05$). The serum levels of HDL were positively correlated with the abundance of *Peptostreptococcace* and *Clostridia* ($r = 0.650, 0.146, 0.597, 0.012; P < 0.05$) in the two groups. The serum levels of HDL were positively correlated with the abundance of *Tendericutes* ($r = 0.656, P < 0.05$) in the CAHD group. The serum levels of HDL were negatively correlated with the abundance of *Peptostreptococcaceae* and *Clostridia* ($r = -0.497, -0.036, -0.839, 0.181; P < 0.05$) in the two groups. **Conclusion** The abundance of gut flora in CAHD group and control group is different in the level of phylum, class, order, family, genus and species. The abundance of gut flora was related to the blood lipid and blood UA level in patients with CAHD.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; gut flora; blood lipid; uric acid

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAHD) 是造成人类死亡的主要原因之一。近年来研究发现, 肠道菌群失调与 CAHD、高血压、心力衰竭、慢性肾脏疾病、2 型糖尿病、脑梗死、肥胖等疾病有关^[1-3], 肠道菌群丰度与血脂水平相关^[4]。胡海兵等^[5] 研究发现, CAHD 受试者较非 CAHD 受试者肠道致病菌数目增多, 有益菌数目减少。任科雨等^[6] 对青岛市高尿酸血症受试者肠道菌群的研究显示, 粪便菌群的尿酸 (uric acid, UA) 处理能力与乳酸杆菌及双歧杆菌含量有

关。但目前血脂、血 UA 水平与 CAHD 患者肠道菌群丰度的关系尚不明确。本研究通过高通量测序方法探讨 CAHD 患者肠道菌群丰度与血脂、血 UA 水平的关系, 旨在为 CAHD 的诊治提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 9 月至 2017 年 11 月新乡医学院第一附属医院心血管内科收治的疑似 CAHD 且行冠状动脉造影检查者 106 例为研究对象, 受试者均为豫北居民, 且满足以下条件: (1) 无

消化道手术史及器质性病变;(2)无肝肾疾病;(3)无心血管疾病史;(4)无感染;(5)无酗酒史;(6)1个月以内未使用任何影响肠道菌群及血脂的药物;(7)无糖尿病及致肠道菌群失调的其他问题。所有受试者根据冠状动脉造影结果进行分组,其中冠状动脉造影显示左主干、前降支、回旋支、右冠状动脉至少有1支或其大分支内径狭窄 $\geq 50\%$ 者列为CAHD组,其余列为对照组。CAHD组68例,男54例,女14例,年龄37~75(60.23 ± 11.26)岁;体质指数(body mass index, BMI)18.5~23.9(26.84 ± 3.15) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;高血压50例,有吸烟史47例。对照组38例,男30例,女8例,年龄33~71(61.55 ± 10.99)岁;BMI 18.5~23.0(26.26 ± 3.64) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;高血压28例,有吸烟史26例。2组受试者年龄、性别、BMI、高血压、吸烟史比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准,受试对象均知情并签署知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器 血脂、血UA测定试剂(北京九强生物技术股份有限公司),细菌DNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司),MetaVx™文库构建试剂盒(美国GENEWIZ公司);全自动生物化学分析仪(日本日立公司),Qubit 2.0 Fluorometer(美国Invitrogen公司),Agilent 2100生物分析仪(美国Agilent Technologies公司),Illumina MiSeq高通量测序平台(美国Illumina公司)。

1.3 2组受试者血脂和血UA水平检测 2组受试者均于入院次日清晨空腹抽取肘静脉血10 mL,使用全自动生物化学分析仪检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白

表1 2组受试者血清血脂及尿酸水平比较

Tab.1 Comparison of serum levels of blood lipid and UA between the two groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	UA/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HDL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	38	311.56 \pm 63.18	1.68 \pm 0.21	3.64 \pm 0.53	1.75 \pm 0.24	2.26 \pm 0.51
CAHD组	68	374.64 \pm 56.16 ^a	1.06 \pm 0.10 ^a	4.72 \pm 0.85 ^a	1.81 \pm 0.31	2.84 \pm 0.43 ^a

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

2.2 2组受试者肠道菌群丰度比较

2.2.1 2组受试者肠道菌群门水平丰度比较 结果见表2。2组受试者肠道菌群在门水平上共检测到拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门、软壁菌门、互养菌门、广古菌门8个菌门。与对照组相比,CAHD组受试者拟杆菌门细菌丰度减小,厚壁菌门细菌丰度增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组受试者变形菌门、梭杆菌门、放线菌门、软壁菌门、互养菌门、广古菌门细菌丰度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组受试者拟

白(high density lipoprotein, HDL)及UA水平。

1.4 粪便采集及肠道菌群DNA提取 2组受试者均于治疗前收集新鲜粪便样本,每人5 g,置于清洁干燥粪便收集管,封口后于冰盒保存,5 h内提取样本总DNA,并置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保留,使用北京天根生化科技有限公司的细菌DNA提取试剂盒提取细菌DNA。

1.5 肠道菌群的高通量测序 由GENEWIZ(苏州)公司采用Illumina MiSeq平台进行测序和高通量测序文库的构建。双端测序得到的正反向reads首先进行两两组装连接,过滤拼接结果中含有N的序列,保留序列长度 $> 200\text{ bp}$ 的序列。经过质量过滤,去除嵌合体序列,最终得到的序列用于可操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)分析,使用VSEARCH(1.9.6)进行序列聚类(序列相似性设为97%),比对的16S rRNA参考数据库为Silva 123。对代表性序列进行物种分类学分析,并在不同物种分类水平下统计每个样本的群落组成。使用ANOVA法计算CAHD组与对照组在不同分类层次上菌群的丰度差异。

1.6 统计学处理 应用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;采用Pearson法进行相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组受试者血脂及血UA水平比较 结果见表1。与对照组受试者比较,CAHD组受试者血清UA、TC、LDL水平显著升高,HDL水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组受试者血清TG水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门的检出率均为100%;对照组梭杆菌门、软壁菌门、互养菌门、广古菌门检出率分别为57.9%(22/38)、13.2%(5/38)、13.2%(5/38)、5.3%(2/38),CAHD组受试者梭杆菌门、软壁菌门、互养菌门、广古菌门检出率分别为58.8%(40/68)、14.7%(10/68)、11.8%(8/68)、5.9%(4/68),2组受试者梭杆菌门、软壁菌门、互养菌门、广古菌门检出率比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.009, 0.000, 0.000, 0.000, P > 0.05$)。

表2 2组受试者肠道菌群门水平丰度比较

Tab.2 Comparison of bacterial phylum-abundance between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	丰度							
		拟杆菌门	厚壁菌门	变形菌门	梭杆菌门	放线菌门	软壁菌门	互养菌门	广古菌门
对照组	38	22 264.8 ± 1 203.2	11 583.4 ± 926.1	3 064.2 ± 101.5	1 562.4 ± 66.9	468.4 ± 72.5	29.8 ± 5.3	16.2 ± 5.9	3.7 ± 0.4
CAHD组	68	14 472.8 ± 1 041.3 ^a	17 590.9 ± 1 154.8 ^a	2 526.3 ± 85.7	1 354.5 ± 73.5	396.3 ± 64.1	32.2 ± 6.7	13.4 ± 1.1	2.6 ± 0.2

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

2.2.2 2组受试者肠道菌群纲水平丰度比较 结果见表3。2组受试者肠道菌群均检测到15个菌纲。CAHD组受试者的β-变形菌纲细菌丰度小于对照组,梭菌纲细菌丰度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组受试者β-变形菌纲、梭菌纲细菌检出率均为100%。

表3 2组受试者肠道菌群纲水平丰度比较

Tab.3 Comparison of bacterial class-abundance between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	丰度	
		梭菌纲	β-变形菌纲
对照组	38	7 270.2 ± 312.4	855.3 ± 82.7
CAHD组	68	13 868.6 ± 1 085.7 ^a	245.5 ± 34.5 ^a

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

2.2.3 2组受试者肠道菌群目水平丰度比较 结果见表4。2组受试者肠道菌群均检测到19个菌目。其中CAHD组受试者拟杆菌目、*Burkholderiales*目、双歧杆菌目、乳酸杆菌目细菌丰度小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组受试者拟杆菌目、*Burkholderiales*目、双歧杆菌目、乳酸杆菌目细菌检出率均为100%。

表4 2组受试者肠道菌群目水平丰度比较

Tab.4 Comparison of bacterial order-abundance between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	丰度			
		拟杆菌目	<i>Burkholderiales</i> 目	双歧杆菌目	乳酸杆菌目
对照组	38	21 358.1 ± 917.6	834.6 ± 58.1	752.8 ± 84.7	256.4 ± 52.4
CAHD组	68	13 911.6 ± 843.5 ^a	243.3 ± 46.9 ^a	333.6 ± 73.1 ^a	162.6 ± 62.4 ^a

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

2.2.4 2组受试者肠道菌群科水平丰度比较 结果见表5。2组受试者肠道菌群均检测到35个菌科。其中CAHD组受试者消化链球菌科、*Erysipelotrichaceae*科细菌丰度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组受试者消化链球菌科、*Erysipelotrichaceae*科细菌检出率均为100%。

表5 2组受试者肠道菌群科水平丰度比较

Tab.5 Comparison of bacterial family-abundance between the two groups

组别	n	丰度	
		消化链球菌科	<i>Erysipelotrichaceae</i> 科
对照组	38	56.2 ± 6.3	10.2 ± 1.1
CAHD组	68	84.2 ± 8.9 ^a	133.8 ± 22.4 ^a

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

2.2.5 2组受试者肠道菌群属、种水平丰度比较 结果见表6。2组受试者肠道菌群均检测到99个菌属。其中CAHD组受试者拟杆菌属、*Roseburia*属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属细菌丰度小于对照组($P < 0.05$),*Blautia*属、*Odoribacter*属、*Ruminococcus-2*属、*Faecalibacterium*属、*Alistipes*属、*Subdoligranulum*属、埃希氏菌属、*Stercoris*种细菌丰度大于对照组($P < 0.05$)。2组受试者中*Blautia*属、拟杆菌属、双歧杆菌属、*Faecalibacterium*属、*Subdoligranulum*属、埃希氏菌属检出率均为100.0%;对照组*Odoribacter*属、玫瑰单胞菌属、*Ruminococcus-2*属、*Alistipes*属、乳酸杆菌属检出率分别为81.6% (31/38)、94.7% (36/38)、100.0% (38/38)、92.1% (35/38)、55.3% (21/38); CAHD组*Odoribacter*属、玫瑰单胞菌属、*Ruminococcus-2*属、*Alistipes*属、乳酸杆菌属检出率分别为63.2% (43/68)、94.1% (64/68)、98.5% (67/68)、66.2% (45/68)、60.3% (41/68); 2组受试者中玫瑰单胞菌属、*Ruminococcus-2*属、乳酸杆菌属检出率比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.000, 0.000, 0.009, P > 0.05$); CAHD组受试者*Odoribacter*属、*Alistipes*属细菌检出率小于对照组($\chi^2 = 3.892, 8.853, P < 0.05$)。

表6 2组受试者肠道菌群属、种丰度比较

Tab.6 Comparison of abundance of bacterial in genus and species between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

细菌类别	丰度	
	对照组(n=38)	CAHD组(n=68)
<i>Blautia</i> 属	24.6 ± 6.2	290.0 ± 20.5 ^a
<i>Odoribacter</i> 属	169.6 ± 31.8	205.4 ± 54.7 ^a
拟杆菌属	18 237.4 ± 1 361.2	9 374.7 ± 617.3 ^a
玫瑰单胞菌属	1 481.4 ± 106.4	914.3 ± 87.6 ^a
双歧杆菌属	752.8 ± 64.1	333.6 ± 36.7 ^a
<i>Ruminococcus-2</i> 属	93.5 ± 11.7	889.2 ± 76.4 ^a
<i>Faecalibacterium</i> 属	1 274.2 ± 178.9	2 865.6 ± 213.5 ^a
<i>Alistipes</i> 属	741.2 ± 41.4	1 536.1 ± 183.8 ^a
<i>Subdoligranulum</i> 属	416.5 ± 63.0	1 024.2 ± 100.1 ^a
埃希氏菌属	54.6 ± 4.9	378.7 ± 69.9 ^a
乳酸杆菌属	5.9 ± 0.8	3.1 ± 0.3 ^a
<i>Stercoris</i> 种	33.0 ± 4.1	68.0 ± 6.7 ^a

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

2.3 血UA、TG、HDL及LDL水平与肠道细菌丰度的相关性 结果见表7。2组受试者血UA水平

与双歧杆菌目、乳酸杆菌属细菌丰度呈负相关($r = -0.562, -0.112, -0.429, -0.045, P < 0.05$),与埃希氏菌属细菌丰度成正相关($r = 0.781, 0.193, P < 0.05$),此相关性在 CAHD 组更显著;CAHD 组受试者血 UA 水平与 *Burkholderiales* 目细菌丰度呈正相关($r = 0.716, P < 0.05$),与乳酸杆菌目细菌丰度呈负相关($r = -0.687, P < 0.05$);但对照组 UA 水平与 *Burkholderiales* 目、乳酸杆菌目无相关性($r = 0.658, 0.562, P > 0.05$)。2 组受试者血 TG 水平与拟杆菌目、*Odoribacter* 属细菌丰度呈负相关($r = -0.761, -0.354, -0.323, -0.256, P < 0.05$),与梭菌纲细菌丰度呈正相关($r = 0.867, 0.447, P < 0.05$);CAHD 组受试者血 TG 水平与 *Stercoris* 种细菌丰度呈正相关($r = 0.258, P < 0.05$)。2 组受试者血 HDL 水平与消化链球菌科、梭菌纲细菌丰度呈正相关($r = 0.650, 0.146, 0.597, 0.012, P < 0.05$),CAHD 组受试者血 HDL 水平与软壁菌门细菌丰度呈正相关($r = 0.656, P < 0.05$)。2 组受试者血 LDL 水平与消化链球菌科、梭菌纲细菌丰度均呈负相关($r = -0.497, -0.036, -0.839, -0.181, P < 0.05$),此相关性在 CAHD 组更显著。

表7 血 UA、TG、HDL 及 LDL 水平与肠道菌群丰度的相关性
Tab.7 Correlation between blood UA, TG, HDL, LDL levels and gut flora abundance

血液学指标	肠道菌群	对照组($n=38$)		CAHD 组($n=68$)	
		r	P	r	P
UA	<i>Burkholderiales</i> 目	0.658	0.421	0.716	0.041
	双歧杆菌目	-0.112	0.006	-0.562	0.028
	乳酸杆菌目	0.562	0.145	-0.687	0.014
	乳酸杆菌属	-0.045	0.016	-0.429	0.013
	埃希氏菌属	0.193	0.041	0.781	0.016
TG	梭菌纲	0.447	0.012	0.867	0.036
	拟杆菌目	-0.354	0.037	-0.761	0.023
	<i>Odoribacter</i> 属	-0.256	0.031	-0.323	0.043
	<i>Stercoris</i> 种	-0.544	0.254	0.258	0.028
	HDL	软壁菌门	-0.522	0.265	0.656
HDL	梭菌纲	0.012	0.014	0.597	0.034
	消化链球菌科	0.146	0.032	0.650	0.023
	LDL	梭菌纲	-0.181	0.043	-0.839
消化链球菌科		-0.036	0.028	-0.497	0.035

3 讨论

CAHD 为最常见的心血管疾病,发病率呈逐年增加的趋势,发病年龄趋于低龄化^[7]。目前,CAHD 的发病机制尚不完全清楚。血脂代谢异常、血 UA 异常与 CAHD 的发生、发展密切相关。1984 年,有研究首次证明了降低 TC 和 LDL 胆固醇可以降低 CAHD 发病率和病死率^[8],血脂异常是 CAHD 的首要危险因素。研究显示,HDL 水平越低,CAHD 风

险越大^[9]。袁宁等^[10]研究发现,CAHD 患者血 UA 水平与 CAHD 病变程度呈正相关,是反映冠状动脉病变严重程度的独立指标。研究显示,血脂异常是青年急性心肌梗死的独立危险因素^[11]。本研究结果显示,CAHD 组患者 TC、LDL、UA 水平较对照组显著增加,而 HDL 却显著下降。

成年人的肠道至少包含 500 种细菌微生物群,约含有 10^{13} 到 10^{14} 个微生物,肠道菌群失调与 CAHD、高血压、心力衰竭、慢性肾脏疾病、2 型糖尿病、肥胖等疾病相关^[1]。有研究指出,肠道菌群通过参与调节宿主胆固醇代谢、UA 代谢等基础代谢过程,从而影响 CAHD 的发生、发展^[12];胆碱、三甲胺氧化物(trimethylamine oxide, TMAO)和甜菜碱 3 种肠道菌群代谢产物与心血管疾病风险相关。动物实验表明,脂质磷脂酰胆碱在肠道菌群作用下代谢产生三甲胺(trimethylamine, TMA),TMA 通过肝脏中的黄素单氧化酶转化为 TMAO 释放入血,改变胆固醇和胆汁酸的代谢,提高巨噬细胞的活性,从而加速动脉粥样硬化进程^[13]。WANG 等^[13]、KUMMEN 等^[14]研究表明,TMAO 可提高恶性心血管事件的发生率。2016 年,王珊等^[15]研究发现,TMAO 与肠道菌群中的厌氧孢杆菌属、梭菌属、考拉杆菌属、颤杆菌属及 *Alistipes* 属有相关性。KELLY 等^[16]研究证实,肠道菌群的丰度与心血管疾病的风险相关。本研究对比分析了 CAHD 组和对照组受试者的肠道菌群,发现 2 组受试者在 2 个门、2 个纲、4 个目、2 个科、11 个属的菌群丰度上存在显著差异,2 组受试者肠道菌群的差异在拟杆菌门与厚壁菌门丰度上表现尤其明显;在非门水平上,与对照组相比,CAHD 组受试者拟杆菌属、双歧杆菌属、双歧杆菌目、拟杆菌目、乳酸杆菌目等有益菌丰度明显降低;*Ruminococcus-2* 属、*Blautia* 属、*Odoribacter* 属、梭菌纲、消化链球菌科、*Erysipelotrichaceae* 科、*Stercoris* 种等致病菌的丰度明显升高。此结果与胡海兵等^[5]、CUI 等^[17]的结果不尽相同,这可能是由于研究对象的地域、饮食差异以及实验方法等所造成,但有益菌减少、致病菌增多的趋势未发生变化。

一项对 893 例受试者血脂与肠道菌群的相关性研究提示,巴斯德氏菌科、*Coprococcus* 属、*Collinsella* 属与 TG 水平呈显著相关,消化链球菌科、梭菌科与 LDL 水平呈显著正相关^[4]。周雪^[18]在瑞舒伐他汀降脂效果与人微生物菌群相关性研究中发现,应用瑞舒伐他汀后低脂组受试者的肠道菌群与高脂组相比在门、科、属水平上差异均有统计学意义。本研究显示,2 组受试者血清 HDL 水平与消化链球菌科、梭菌纲细菌丰度均呈正相关;血清 TG 水平与拟杆

菌目、梭菌属细菌丰度呈负相关,与梭菌纲细菌丰度呈正相关;2组受试者血清 LDL 水平与消化链球菌科、梭菌纲细菌丰度呈负相关;以上相关性在 CAHD 组更显著。另 *Stercoris* 种、软壁菌门在对照组中与血清 HDL、LDL、TG 水平无显著相关,但 CAHD 组受试者血 TG 水平与 *Stercoris* 种细菌丰度呈正相关,血 HDL 水平与软壁菌门细菌丰度呈正相关。以上结果提示肠道菌群在 CAHD 血脂调节中有重要作用。

王玲等^[19]用荧光定量聚合酶链反应测定进行菌群分析,结果显示,CAHD 组双歧杆菌及乳酸杆菌明显减少,而大肠杆菌、幽门螺杆菌、链球菌则明显增加,肠道细菌总负荷明显增加。关于 CAHD 受试者尿酸与肠道菌群相关性的研究显示,随着 CAHD 受试者血 UA 水平的升高,肠道大肠埃希菌、幽门螺旋杆菌等肠道机会致病菌也随之增加,而双歧杆菌、乳酸杆菌水平却下降^[20]。熊文等^[21]研究发现,乳酸杆菌与双歧杆菌在小鼠肠道各段的定植数与血液及消化液中尿素氮、肌酐和 UA 均呈明显负相关。本研究检测结果显示,2组受试者血 UA 水平与肠道双歧杆菌目、乳酸杆菌属细菌丰度均呈负相关,与埃希氏菌属细菌丰度呈正相关,与以上研究相一致,提示 CAHD 受试者肠道细菌与血 UA 水平有关。

综上所述,CAHD 受试者与对照组的肠道菌群丰度在门、纲、目、科、属、种水平存在一定差异;肠道菌群与 CAHD 受试者血脂、血 UA 水平存在明显的相关性。肠道菌群有可能成为预防及治疗 CAHD 的新靶点,临床或可通过调节肠道菌群来控制血脂、血 UA 水平,进而控制 CAHD 的发生、发展。

参考文献:

- [1] TANG W H, KITAI T, HAZEN S L, *et al.* Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1183-1196.
- [2] JI W, ZHU Y, KAN P, *et al.* Analysis of intestinal microbial communities of cerebral infarction and ischemia patients based on high throughput sequencing technology and glucose and lipid metabolism[J]. *Mol Med Reports*, 2017, 16(4): 5413-5417.
- [3] JOVANOVIĆ A, ISAKOVA T, STUBBS J. Microbiome and cardiovascular disease in CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 8(13): 1598-1604.
- [4] FU J, BONDER M J, CENIT M C, *et al.* The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids[J]. *Circ Res*, 2015, 117(9): 817-824.
- [5] 胡海兵, 崔立, 郭靛骅. 基于高通量测序技术的冠心病受试者肠道菌群多样性研究[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2016, 34(2): 1-11.
- [6] 任科雨, 勇春明, 金延春. 青岛地区高尿酸血症受试者的肠道菌群分析[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(12): 1649-1651, 1656.
- [7] WANG Z J, GUO M, SI T M, *et al.* Association of depression with adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(7): 589-595.
- [8] ANONYMOUS. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. reduction in incidence of coronary heart disease (1984)[J]. *JAMA*, 1984, 251(3): 351-364.
- [9] ANONYMOUS. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report[J]. *Circulation*, 2002, 106(25): 3143-3421.
- [10] 袁宁, 刘雅, 彭春梅. 冠心病受试者尿酸水平与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 四川医学, 2017, 38(12): 1392-1396.
- [11] 杨飞云, 孔令宇, 吴畏, 等. 青年急性心肌梗死危险因素及冠状动脉病变特点分析[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(4): 333-339.
- [12] 闫坤涛, 刘寅, 高静. 肠道微生态与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 165-167.
- [13] WANG Z, KLIPPELL E, BENNETT B J, *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [14] KUMMEN M, MAYERHOFER C C K, VESTAD B, *et al.* Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(10): 1184-1186.
- [15] 王珊, 夏耿红, 何彦. 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.
- [16] KELLY T N, BAZZANO L A, AJAMI N J, *et al.* Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants[J]. *Circ Res*, 2016, 119(8): 956-964.
- [17] CUI L, ZHAO T, HU H, *et al.* Association study of gut flora in coronary heart disease through high-throughput sequencing[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3796359.
- [18] 周雪. 瑞舒伐他汀降脂效果与人微生态菌群相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [19] 王玲, 李群. 冠心病受试者肠道菌群分布及其与尿酸代谢的关系分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(6): 327-330.
- [20] 赵琼琼, 沈延保, 李东方. 冠心病受试者尿酸代谢与肠道菌群分布的关系[J]. 中国病原微生物学杂志, 2018, 5(13): 524-527.
- [21] 熊文, 蒋哲峰, 蒋云生. 双歧杆菌与乳酸杆菌在肾衰大鼠胃肠道不同部位的定植及其对小分子毒素的分解[J]. 中南大学学报(医学版), 2009, 34(1): 35-39.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:孟月)