DOI:10.13350/j.cjpb.250310 · 论著 ·

基于胆固醇代谢调控的他汀类药物与PCSK9抑制剂对脑血管疾病患者肠道微生物群稳态及相关代谢产物的双向调控作用分析

江康[1*],黄旭玲[1],尹晓刚[1],秦晓明[1],费裕朗[1],段智慧[2]
(1.南阳医学高等专科学校第一附属医院神经内科,河南南阳 473000;2.洛阳市中心医院神经内科)

【摘要】 **目的** 比较他汀类药物与PCSK9抑制剂对脑血管疾病患者肠道微生物群稳态及相关代谢产物的双向调控作用。 **方法** 纳入本院112名缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)患者,随机分为3组:对照组(n=37),他汀组(n=37,每日20 mg阿托伐他汀),PCSK9抑制剂组(n=38,每14天140 mg依洛尤单抗)。研究持续12周,采集粪便和血液样本,进行16S rRNA基因测序及代谢产物和胆固醇代谢指标检测,并分析其相关性。 **结果** 他汀组和PCSK9抑制剂组在12周后TC和LDL-C显著降低(P<0.001)。他汀组TC从6.21±0.43 mmol/L降至4.50±0.41 mmol/L(t=19.532),PCSK9抑制剂组从6.12±0.64 mmol/L降至4.30±0.53 mmol/L(t=21.126)。他汀组(t=-5.967,P<0.001)和抑制剂组(t=-6.843,P<0.001)HDL-C水平升高,TG显著均下降(P<0.001)。Shannon指数在他汀组(t=22.382,P<0.001)和PCSK9组(t=8.212,P<0.001)显著升高,PCoA分析显示两组与对照组显著分离(P=0.003)。胆酸和乙酸在药物组显著增加(P<0.001)。*Akkermansia*与TC显著负相关(r=-0.482,P<0.001),*Bacteroides*与LDL-C显著负相关(r=-0.526,P<0.001)。 **结论** 他汀类药物与PCSK9抑制剂不仅显著降低了脑血管疾病患者胆固醇水平,还通过不同的机制调节了肠道微生物群及其代谢产物。

【关键词】 胆固醇代谢;他汀类药物;PCSK9抑制剂;肠道微生物群;代谢产物
【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-5234(2025)03-0321-07

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Mar.;20(03):321-327.]

Analysis of bi-directional regulation of gut microbiota homeostasis and related metabolites in patients with cerebrovascular diseases by statins and PCSK9 inhibitors based on cholesterol metabolism regulation

JIANG Kang[1], HUANG Xuling[1], YIN Xiaogang[1], QIN Xiaoming[1], FEI Yulang[1], DUAN Zhihui[2] (1. *Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang* 473000, *Henan, China*; 2. *Department of Neurology, Luoyang Central Hospital*)*

【Abstract】 **Objective** To compare the bidirectional regulatory effects of statins and PCSK9 inhibitors on intestinal microbiota homeostasis and related metabolites in patients with cerebrovascular disease. **Methods** One hundred and twelve patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) in our hospital were enrolled and randomly divided into 3 groups: control group (n=37), statin group (n=37, daily 20 mg Atorva statin), PCSK9 inhibitor group (n=38, 140 mg evolocumab every 14 days). The study lasted for 12 weeks. Fecal and blood samples were collected, 16S rRNA gene sequencing and metabolite and cholesterol metabolism index detection were performed, and their correlations were analyzed. **Results** TC and LDL-C in the statin group and PCSK9 inhibitor group were significantly reduced after 12 weeks (P<0.001). TC decreased from 6.21±0.43 mmol/L to 4.50±0.41 mmol/L (t=19.532) in the statin group and from 6.12±0.64 mmol/L to 4.30±0.53 mmol/L (t=21.126) in the PCSK9 inhibitor group. HDL-C levels in the statin group (t=-5.967, P<0.001) and inhibitor group (t=-6.843, P<0.001) increased, and TG decreased significantly (P<0.001). Shannon index was significantly increased in the statin group (t=22.382, P<0.001) and PCSK9 group (t=8.212, P<0.001), and PCoA analysis showed that the two groups were significantly separated from the control group (P=0.003). Cholic acid and acetic acid were significantly increased in the drug group (P<0.001). *Akkermansia* was significantly negatively correlated with TC (r=-0.482, P<0.001), and *Bacteroides* was significantly negatively correlated with LDL-C (r=-0.526, P<0.001). **Conclusion** Statins and PCSK9 inhibitors not only significantly reduce cholesterol levels in patients with cerebrovascular disease, but also regulate intestinal microbiota and their metabolites through different mechanisms.

* 【通信作者(简介)】 江康(1982-),女,河南南阳人,本科,主治医师,主要从事神经内科脑血管病诊疗工作。E-mail:hxlgl258369@163.com

【Keywords】 Cholesterol metabolism; statins; PCSK9 inhibitors; gut microbiota; metabolites

脑血管疾病(Cerebrovascular Diseases,CVDs)是全球致死和致残的主要原因之一,尤其缺血性卒中严重影响患者生活质量[1]。研究表明,胆固醇代谢紊乱是其发病的核心因素[2]。LDL-C升高与动脉粥样硬化密切相关,动脉粥样硬化则是脑卒中的主要病理基础[3]。他汀类药物是临床上降低LDL-C的首选药物,通过抑制HMG-CoA还原酶减少肝脏胆固醇合成,降低心血管事件风险[4]。另外,PCSK9抑制剂(如依洛尤单抗、阿利西尤单抗)通过增强LDL清除能力,也是临床上他汀不耐受患者的有效治疗选择[5]。近年来,肠道微生物群在代谢性疾病中的作用受到关注。其通过胆汁酸生成、短链脂肪酸(SCFAs)代谢等途径影响胆固醇代谢[6],且与动脉粥样硬化等心血管疾病密切相关[7]。目前,肠道微生物群与胆固醇调节药物的协同作用成为研究热点。他汀类药物可能通过降低血浆胆固醇水平,间接影响与胆固醇代谢相关的菌群,如*Akkermansia*、*Bacteroides*等[8],而PCSK9抑制剂在胆汁酸代谢菌群的调控方面可能与他汀类药物存在协同作用[9]。尽管已有研究确认这两类药物的降脂作用,但其对肠道微生物群的双向调控作用尚缺乏系统性研究,尤其在脑血管疾病患者中相关机制尚未明确。

本项研究旨在比较他汀类药物与PCSK9抑制剂对脑血管疾病患者肠道微生物群及胆固醇代谢的双向调控作用,为提高治疗效果提供新的依据。

对象和方法

1 研究对象

本研究在2021年4月至2024年4月期间于本院神经内科招募的112名脑血管疾病受试者。纳入标准[10]:(1)年龄40～75岁之间的男性或女性,且确诊为缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)的患者;(2)在研究前的3个月内未使用过影响肠道微生物群的药物,如抗生素、益生菌或其他相关药物;(3)患者的肝肾功能处于正常范围内,无严重胃肠道疾病或免疫缺陷,且无近期手术史或感染史。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期的女性患者,以及患有其他严重代谢性疾病或慢性病的患者,如糖尿病、晚期肝病、肾病、癌症等;(2)任何可能影响研究结果的既往用药史、既往医疗史或其他外部因素(如近期有显著改变的饮食习惯)。招募的112名患者被分为3组:(1)对照组不使用任何调脂药物干预,但接受标准的脑血管疾病常规治疗;(2)他汀组患者接受标准剂量的他汀类药物治疗;(3)PCSK9抑制剂组患者则接受PCSK9抑制剂治疗。

本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》及相关伦理规定,所有患者在研究开始前均签署了知情同意书。研究方案已获医院伦理委员会批准同意(伦理批号2020-xxgnk818)。

2 干预措施

根据本研究的分组情况,各组患者分别接受的干预措施持续时间均为12周。他汀组患者接受每日1次20 mg阿托伐他汀(Atorvastatin)治疗,治疗过程中定期监测患者的耐受性,并记录药物相关的不良反应,包括肌肉疼痛和肝功能异常等副作用。PCSK9抑制剂组患者接受140 mg依洛尤单抗(Evolocumab)治疗,每14天皮下注射1次,同时定期随访监测患者的用药依从性和副作用,包括注射部位反应、过敏反应等。对照组患者不接受调脂药物治疗,但继续接受标准的脑血管疾病常规治疗,包括抗血小板药物和其他常规控制危险因素的药物,如降压药和控血糖药物等。

3 样本采集

在基线(第0周)和干预结束(第12周两个时间点采集患者粪便和血液样本,分别用于肠道菌群、代谢物和胆固醇指标分析。患者自行采集粪便样本后立即冷冻,并于24 h内送至实验室-80 ℃保存。医护人员采集约10 mL静脉血,分离血清用于胆固醇(总胆固醇、LDL-C、HDL-C、TG)检测,血浆用于代谢组学分析。

4 实验检测

4.1 *肠道微生物群分析* 基于16S rRNA基因测序技术用QIAamp DNA Stool Mini Kit提取粪便样本总DNA,并通过琼脂糖凝胶电泳和NanoDrop检测质量与浓度。提取的DNA针对16S rRNA基因的V3-V4高变区进行PCR扩增,纯化后经Illumina MiSeq高通量测序平台测序。测序数据经Trimmomatic清除低质量序列,利用QIIME2进行序列拼接、去重及OTU聚类分析,并基于GreenGenes和SILVA数据库物种注释。

微生物群多样性分析包括α多样性(Shannon、Chao1指数)和β多样性(Bray-Curtis距离的PCoA)。通过LEfSe识别组间显著差异菌群,并结合PICRUSt工具预测代谢功能,探讨微生物群功能变化。

4.2 *代谢产物分析* 采用液相色谱-质谱联用技术(LC-MS/MS),对血液和粪便样本进行非靶向代谢组学研究。血浆用于检测胆固醇代谢相关代谢物,粪便用于分析短链脂肪酸(SCFAs)和次级胆汁酸等微生物代谢产物。样本经蛋白沉淀法去除样本中的蛋白质干扰,固相萃取(SPE)浓缩纯化后,经通过液相色谱分离并用Q-TOF高分辨质谱检测。

结果经PCA和PLS-DA模式识别筛选差异代谢

物。并利用代谢物数据库(HMDB和KEGG)物质鉴定用代谢通路映射,探讨胆固醇代谢和微生物代谢的关系。

4.3 胆固醇代谢指标检测 通过全自动生化分析仪检测,包括总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和甘油三酯(TG)。以评估患者胆固醇代谢状态及调脂药物疗效。血清中还检测胆固醇合成和吸收的标志物,分别为甲羟戊酸(MVA)和植物甾醇(豆甾醇和谷甾醇)。标志物检测采用ELISA,用于分析他汀类药物和PCSK9抑制剂对胆固醇代谢的作用差异。

5 统计学分析

所有数据分析在R语言(4.0.5版)和SPSS 27.0中进行,显著性水平设为 $P<0.05$。连续变量采用ANOVA或Kruskal-Wallis检验,分类变量使用卡方检验。肠道微生物群的α多样性采用Kruskal-Wallis检验,β多样性通过PCoA和Adonis检验分析,差异菌群筛选由LefSe完成。代谢组学分析结合PCA与PLS-DA模式识别,显著代谢物用 t 检验或Mann-Whitney U 检验分析比较并校正。相关性分析采用Spearman方法,通过多变量和线性回归较正混杂因素,验证肠道微生物群和胆固醇代谢的关联。

结 果

1 组患者基线特征比较

3组患者的平均年龄分别为对照组64.76±5.21岁、他汀组65.78±6.02岁、PCSK9抑制剂组64.11±5.08岁。ANOVA分析结果显示,3组间年龄差异无统计学显著性($F_{(2,109)}=0.776$, $P=0.463$)。3组的BMI均值分别为对照组27.05±1.83,他汀组28.08±2.37,PCSK9抑制剂组26.74±2.02,组间差异同样无统计学显著性($F_{(2,109)}=2.605$, $P=0.079$)。NIHSS评分(疾病严重程度)在3组中的均值分别为4.16±1.92、4.94±2.05和4.43±2.10,组间差异无统计学显著性($F_{(2,109)}=1.442$, $P=0.241$)。3组的男性比例分别为对照组64.9%、他汀组59.5%、PCSK9抑制剂组56.8%。卡方检验结果显示,3组间性别分布差异无统计学显著性($\chi^2_{(2)}=0.698$, $P=0.705$)。3组患者的年龄、性别、BMI和疾病严重程度(NIHSS评分)等基线资料相比较,无统计学差异,见表1。

2 药物干预对血脂水平的影响

研究结果显示,他汀组和PCSK9抑制剂组在干预12周后,TC和LDL-C显著下降,HDL-C升高,TG水平有所改善,而对照组无明显变化(图1)。干预期间,他汀组TC从6.21±0.43mmol/L降至4.50±0.41 mmol/L($t=19.532$, $P<0.001$);LDL-C从4.02±0.34 mmol/L降至12周后的2.10±0.31 mmol/L($t=28.109$, $P<0.001$);TG从2.00±0.50 mmol/L降至1.50±0.40 mmol/L($t=5.642$, $P<0.001$);PCSK9抑制剂组TC从6.12±0.64 mmol/L降至4.30±0.53 mmol/L($t=21.123$, $P<0.001$),LDL-C从3.93±0.46 mmol/L降至1.86±0.32 mmol/L($t=33.894$, $P<0.001$),HDL-C从1.11±0.21 mmol/L升至1.45±0.11 mmol/L($t=-6.843$, $P<0.001$),TG从1.90±0.60 mmol/L降至1.40±0.50 mmol/L($t=6.123$, $P<0.001$)。对照组TC($P=0.139$)、LDL-C($P=0.230$)、HDL-C($P=0.487$)和TG($P=0.389$)均无显著变化($P=0.389$)。

3 肠道微生物多样性变化

干预前,3组患者肠道微生物群的α多样性(Shannon、Chao1指数)无显著差异(Shannon $P=0.802$, Chao1 $P=0.715$),微生物群结构具有可比性(图2A、2B)。干预12周后,他汀组和PCSK9抑制剂组的Shannon指数和Chao1指数均显著升高,表明这2组患者的肠道微生物群多样性得到了改善。

在β多样性分析中,基于Bray-Curtis距离的主坐标分析(PCoA)显示,基线时3组患者的微生物群组成无显著差异(Adonis检验, $P=0.854$)。但在干预12周后,PCSK9抑制剂组和他汀组的肠道微生物群组成与对照组相比发生了显著分离(Adonis检验, $P=0.003$),表明两种药物对肠道微生物群的结构产生了显著的影响(图2C)。

表1 3组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of among three groups of Patient Baseline Characteristics

特征	对照组($n=37$)	他汀组($n=37$)	PCSK9抑制剂组($n=38$)	统计量	P
年龄(岁)	64.76±5.21	65.78±6.02	64.11±5.08	$F_{(2,109)}=0.776$	0.463
性别(男性%)	64.9%	59.5%	56.8%	$\chi^2_{(2)}=0.698$	0.705
BMI(kg/m^2)	27.05±1.83	28.08±2.37	26.74±2.02	$F_{(2,109)}=2.605$	0.079
NIHSS评分	4.16±1.92	4.94±2.05	4.43±2.10	$F_{(2,109)}=1.442$	0.241

表2 肠道微生物群α多样性(Shannon指数和Chao1指数)的变化
Table 2 Changes in the α-diversity (Shannon index and Chao1 index) of the intestinal microbiota

α多样性	对照组(n=37)			他汀组(n=37)			PCSK9抑制剂组(n=38)		
	基线	12周	t	基线	12周	t	基线	12周	$t2$
Shannon指数	4.50±0.46	4.59±0.38	0.437	4.58±0.37	5.23±0.31*	22.382	4.64±0.43	5.28±0.32*	25.271
Chao1指数	150.21±19.43	154.71±18.24	0.293	155.34±18.85	179.49±14.72*	8.212	154.88±17.66	184.77±14.93*	9.662

*:12周vs基线,配对样本 t 检验,$P<0.001$.

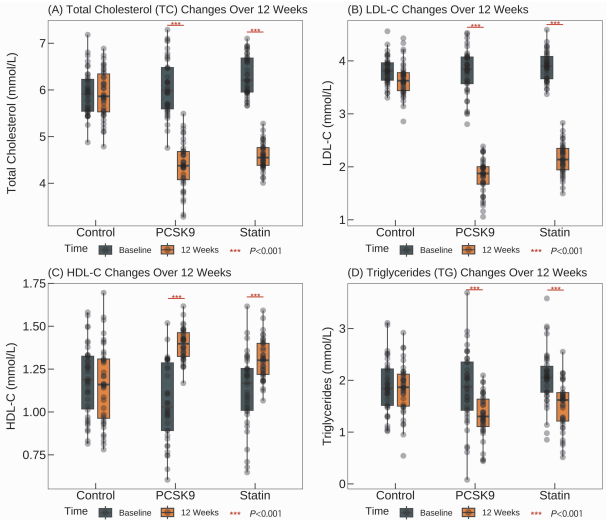


图 1 各组患者的(A)总胆固醇(TC)、(B)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、(C)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和(D)甘油三酯(TG)在基线和12周后的变化情况

Fig. 1 Changes in (A) total cholesterol (TC), (B) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), (C) high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and (D) triglycerides (TG) of patients in each group at baseline and after 12 weeks

4 差异菌群分析

通过随机森林模型的分析他汀组和PCSK9抑制剂组中与胆固醇代谢密切相关的差异菌群。结果表明,他汀组在12周后 *Akkermansia* 和 *Bacteroides* 的丰度显著增加,提示其可能通过调控这些菌群来改善胆固醇代谢。而PCSK9抑制剂组则表现为 *Lactobacillus* 丰度显著增加,*Faecalibacterium* 丰度则显著减少(表3),表明其可能通过调控特定的肠道菌群来影响胆固醇代谢和炎症反应。

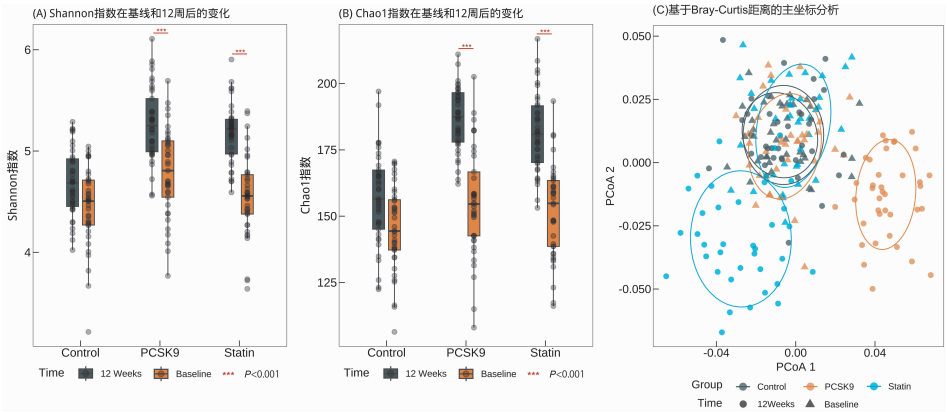
5 代谢产物的变化

基线和12周后胆汁酸和短链脂肪酸等代谢产物的变化情况见图3。他汀组的胆酸(Cholic Acid)显著增加,从50.87±9.83 μmol/L上升至62.15±11.31 μmol/L(U=487.522,P<0.001)。丁酸(Butyric Acid)的浓度从54.93±10.77 μmol/L上升至68.72±12.84 μmol/L(U=472.317,P<0.001)。提示其可能通过增加胆汁酸和短链脂肪酸的产生来促进胆固醇代谢和肠道健康。

PCSK9抑制剂组表现出不同的代谢模式。乙酸(Acetic Acid)从53.75±9.73 μmol/L显著上升至63.46±11.27 μmol/L(U=495.026,P<0.001),而脱氧胆酸(Deoxycholic Acid)从47.86±10.16 μmol/L降至38.22±8.32 μmol/L(U=452.232,P<0.001)。表明其可能促进胆固醇排泄和代谢。

对照组的胆酸(Cholic Acid)(P=0.748)和丁酸(P=0.829)均无显著变化,代谢产物稳定。

PCA分析(图4)显示他汀组和PCSK9抑制剂组的代谢物谱在12周后显著分离于基线和对照组,强调药物干预对胆固醇代谢的显著影响。



PCoA分析展示了样本在二维空间中的分布,反映了样本间微生物群组成的差,其中他汀组和PCSK9抑制剂组在12周后与基线和对照组明显分离。

图 2 各组肠道微生物群α多样性(A:Shannon指数和B:Chao1指数)的变化和(C)基于Bray-Curtis距离的主坐标分析

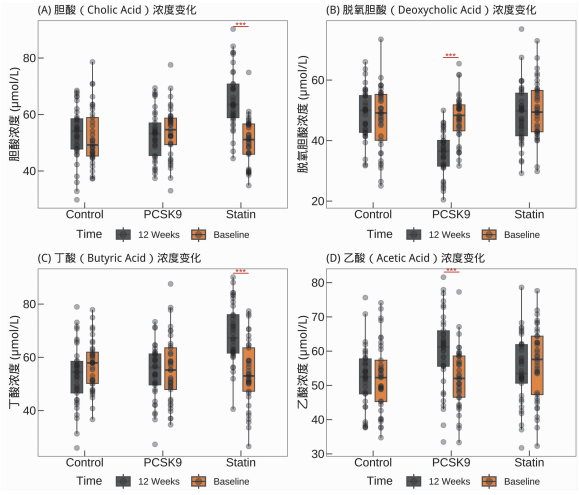
Fig. 2 Changes in the α-diversity of the intestinal microbiota in each group (A: Shannon index and B: Chao1 index) and (C) principal coordinate analysis based on Bray-Curtis distance

表 3 随机森林模型差异菌群分析结果

Table 3 Results of differential bacterial community analysis using the random forest model

肠道微生物	对照组(n=37)			他汀组(n=37)			PCSK9抑制剂组(n=38)		
	基线	12周	t	基线	12周	t	基线	12周	t
Akkermansia	102.4±18.5	104.1±19.2	0.226	101.9±19.1	122.3±21.5*	23.436	103.2±20.3	105.1±18.7	23.772
Bacteroides	98.9±16.4	99.2±17.1	0.619	99.3±17.3	114.8±18.4*	26.239	99.7±18.1	101.2±17.5	2.211
Lactobacillus	105.8±15.7	106.1±16.2	0.552	104.5±14.9	106.8±16.7	18.334	105.3±15.4	119.7±17.9*	16.882
Faecalibacterium	107.1±17.2	106.8±16.9	0.382	108.0±18.3	107.9±17.4	1.269	106.5±16.8	91.9±15.3*	12.138

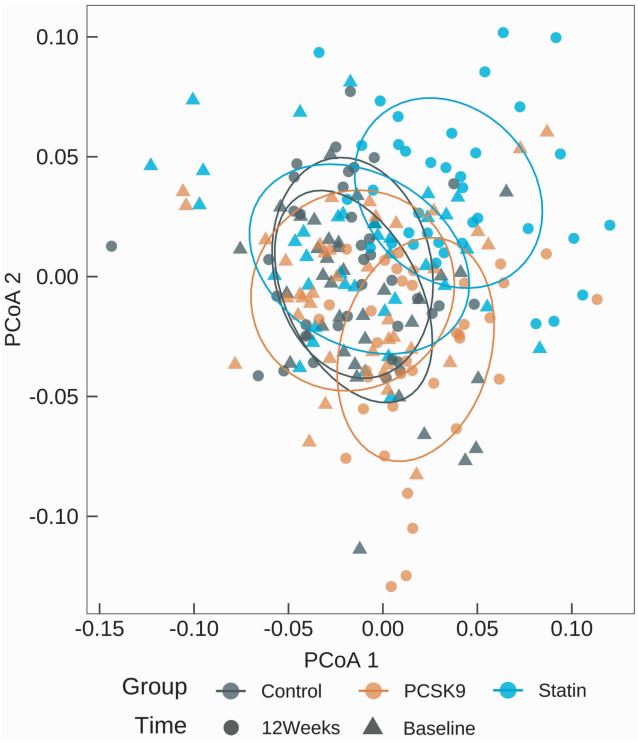
*:12周vs基线,配对样本 t 检验 P<0.001.



A 胆酸 B 脱氧胆酸 C 丁酸 D 乙酸

图 3 各组在基线和 12 周后代谢产物的变化情况

Fig. 3 Changes in metabolites in each group at baseline and after 12 weeks



注：基线时三组患者的代谢谱相似，但在 12 周后，他汀组和 PCSK9 抑制剂组与对照组明显分离。

图 4 各组患者代谢产物的 PCA 分析评估各组代谢产物的整体变化趋势

Fig. 4 PCA analysis of metabolites in each group of patients evaluated the overall change trend of metabolites in each group

6 肠道微生物与代谢产物及胆固醇代谢指标的相关性

肠道微生物群与代谢产物及胆固醇代谢指标之间的相关性见图 5。*Akkermansia* 与 TC 显著负相关（$r=-0.482$，$P<0.001$），表明 *Akkermansia* 丰度增加与总胆固醇水平下降相关，提示该菌群可能通过降低胆固醇水平来改善心血管健康。*Bacteroides* 与 LDL-C 显著负相关（$r=-0.526$，$P<0.001$），提示 *Bacteroides* 丰度增加可能与 LDL-C 水平的降低有关，这进一步表明该菌群可能通过调控胆固醇代谢发挥保护作用。*Lactobacillus* 与 HDL-C 显著正相关（$r=0.473$，$P<0.001$），表明 *Lactobacillus* 丰度增加可能有助于提高 HDL-C 水平，从而增强胆固醇的清除能力。此外，部分肠道微生物群与代谢产物之间也表现出了显著相关性。例如，*Akkermansia* 与胆酸（Cholic Acid）显著正相关（$r=0.411$，$P<0.001$），提示 *Akkermansia* 可能通过促进胆酸的产生来影响胆固醇代谢。

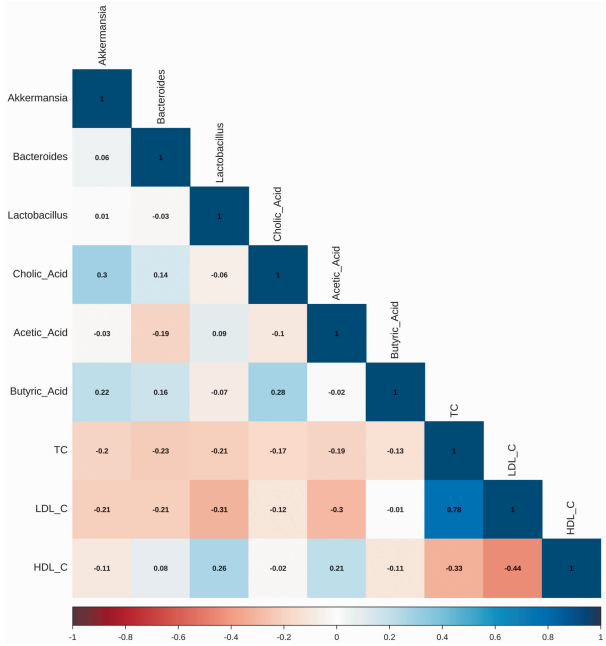


图 5 肠道微生物群与代谢产物及胆固醇代谢指标的相关性热图

Fig. 5 Heatmap of the correlation between intestinal microbiota and metabolites and cholesterol metabolism indicators

讨 论

近年来，相关研究逐渐揭示了胆固醇代谢、他汀类药物、脑血管健康以及肠道微生物群之间的密切联系[11]。肠道微生物群不仅在胆固醇调节中发挥关键作用，而且在保持心脑血管健康方面同样重要[12]。菌群的平衡有助于胆固醇代谢的良性运转，而失调则可能导致胆固醇累积，增加脑血管疾病的风险[13]。他汀类药物因其降低胆固醇、稳定动脉斑块的特性，广泛用于心脑血管疾病预防，并可能通过调节肠道菌群进而支持血管健康[14]。另外相关研究还发现他汀类药物具有抗炎、抗氧化以及增强血脑屏障功能的潜在作用，对脑血管健康具有独特的保护价值[15]。对肠道微生物环境以协同他汀类药物的效果进行相关研究分析，对于心脑血管疾病的临床防治具有良好的探讨价值[16-17]。

在本次研究中比较了对他汀类药物和 PCSK9 抑

制剂对脑血管疾病患者肠道菌群及相关代谢产物方面的影响，重点探讨了两种药物对胆固醇代谢的双向调控作用。研究结果表明，他汀类药物和PCSK9抑制剂均显著改善了患者的血脂水平，尤其是降低了总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)，两种药物均能显著改善患者血脂水平，特别是降低TC和LDL-C，但它们对肠道微生物群多样性和代谢产物的调控方面存在差异。经过12周的干预，他汀组和PCSK9抑制剂组的肠道微生物群α多样性(Shannon指数和Chao1指数)均显著增加，提示PCSK9抑制剂可能通过其独特的药理机制调控肠道微生物群的组成和功能。相关文献表明，肠道菌群可通过代谢胆固醇、胆汁酸和短链脂肪酸等代谢产物直接或间接影响宿主的胆固醇代谢[18-19]。普遍认为，他汀类药物可能通过降低血浆胆固醇水平间接调控肠道微生物群组成。例如，既往研究报道，与胆固醇代谢相关的菌群(如*Akkermansia*和*Bacteroides*)在他汀类药物治疗后丰度显著增加[20-21]，提示他汀类药物可能通过调节这些菌群增强胆固醇代谢的能力[22-23]。本研究结果与该观点相一致，他汀组患者的*Akkermansia*和*Bacteroides*丰度在12周后显著增加，而*Faecalibacterium*丰度显著减少，这些菌群的变化表明，PCSK9抑制剂不仅通过降低LDL-C水平发挥作用，还可能通过调节特定的菌群(如*Lactobacillus*与胆汁酸代谢相关的菌群)来影响肠道的代谢稳态[24]，这与其他研究中PCSK9抑制剂对胆汁酸代谢的调控作用一致[25]。

代谢组学分析结果显示，他汀组和PCSK9抑制剂组在胆汁酸和短链脂肪酸等代谢产物上的变化显著不同。他汀组患者的胆酸(Cholic Acid)和丁酸(Butyric Acid)在12周后显著增加，提示他汀类药物可能通过增加胆汁酸的生成，促进胆固醇的排泄和代谢。此外，短链脂肪酸(如丁酸)的增加与肠道微生物群的健康状态密切相关，研究表明丁酸具有抗炎、保护肠道屏障，脑神经保护的功能[26-28]。因此，他汀类药物可能通过调节胆汁酸和短链脂肪酸代谢，进一步增强其降脂和抗炎作用。相比之下，PCSK9抑制剂组的代谢模式有所不同。12周治疗后，PCSK9抑制剂组患者的乙酸(Acetic Acid)显著增加，而脱氧胆酸(Deoxycholic Acid)显著减少。乙酸作为一种重要的短链脂肪酸，已被证明具有调节脂质代谢、促进胆固醇排泄的作用[29-30]。脱氧胆酸的减少则有助于胆固醇的代谢和排泄，进一步支持了PCSK9抑制剂通过调控肠道微生物群和代谢产物来增强其降脂效果的假设[31-32]。

相关性分析结果揭示了肠道微生物群、代谢产物与胆固醇代谢指标之间的密切联系。*Akkermansia*与总胆固醇(TC)显著负相关($r=-0.482$，$P<0.001$)，提示*Akkermansia*丰度的增加可能通过降低胆固醇水平来改善心血管健康。这一发现与现有的研究一致，*Akkermansia*被认为是一种具有潜在健康益处的益生菌，能够通过改善脂质代谢、肠道屏障功能、促进胆固醇代谢来发挥抗动脉粥样硬化作用[33-36]。*Bacteroides*与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)显著负相关($r=-0.526$，$P<0.001$)，表明*Bacteroides*丰度的增加可能有助于降低LDL-C水平。先前研究表明，*Bacteroides*在胆汁酸代谢中起着重要作用，能够通过促进次级胆汁酸的生成来影响胆固醇的合成和吸收[17]。此外，*Lactobacillus*与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著正相关($r=0.473$，$P<0.001$)，这意味着*Lactobacillus*丰度的增加可能有助于提高HDL-C水平，从而增强胆固醇的清除能力。

本次研究虽然揭示了他汀类药物和PCSK9抑制剂对肠道微生物群和代谢产物的影响机制，但仍存在局限性，为单中心研究且研究中的随访时间较短仅为12周，较短的随访时间可能无法捕捉到药物长期对肠道微生物群和代谢产物的影响。因此未来新的研究我们将考虑延长随访时间，对这些药物的长期作用作更深入的研究。尽管本研究揭示了肠道微生物群与胆固醇代谢之间的相关性，但其因果关系仍需进一步通过机制研究和动物模型进行验证。本研究为他汀类药物和PCSK9抑制剂通过调控肠道微生物群及代谢产物的作用机制提供了新的见解，揭示了两类药物在调控胆固醇代谢方面的差异。未来的研究将进一步探索这些药物与肠道微生物群互作的分子机制，为临床治疗脑血管疾病提供更多的可选治疗方案和依据。

【参考文献】

[1] 张金朋，王亚楠，李保龙，等. 头穴丛刺结合康复训练对脑缺血再灌注大鼠肠道菌群及CaM/CaMKⅡ信号通路的影响[J]. 中国病原生物学杂志，2023，18(12)：1381-1387.

[2] Huang R, Pang Q, Zheng L, et al. Cholesterol metabolism: physiological versus pathological aspects in intracerebral hemorrhage[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(4): 1015-1030.

[3] 李男，梁晏铭，孙维洋，等. 大动脉粥样硬化与脑小血管病影像学关系的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2024，26(7)：852-854.

[4] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients[J]. N Engl J Med, 2023, 388(15): 1353-1364.

[5] 封思琴，王一斐，陈沛沛，等. PCSK9抑制剂多效性的研究进展[J]. 中华心血管病杂志，2022，50(3)：313-318.

[6] 李倖琴，唐璐，王诚诺，等. 基于肠道微生物群-FXR轴探讨文王一支笔提取物缓解代谢功能障碍相关脂肪性肝病的研究[J]. 中国病理生理杂志，2024，40(9)：1660-1667.

[7] Li X, Li Q, Wang L, et al. The interaction between oral

microbiota and gut microbiota in atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1406220.

[8] Wujimaiti Y, Xia X, Zhang T. Research progress on intestinal microbiota regulating cognitive function through the gut-brain axis[J]. Neurol Sci, 2024, 45(8): 3711-3721.

[9] Schr r K, Verheugt FWA, Trenk D. Drug-drug interaction between antiplatelet therapy and lipid-lowering agents (Statins and PCSK9 Inhibitors)[J]. Thromb Haemost, 2023, 123(2): 166-176.

[10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 523-559.

[11] Zimmermann F, Roessler J, Schmidt D, et al. Impact of the gut microbiota on atorvastatin mediated effects on blood lipids[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1596.

[12] Morales C, Rojas G, Rebolledo C, et al. Characterization of microbial communities from gut microbiota of hypercholesterolemic and control subjects[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 943609.

[13] Cuartero MI, Garc a-Culebras A, Nieto-Vaquero C, et al. The role of gut microbiota in cerebrovascular disease and related dementia[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(6): 816-839.

[14] Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8074.

[15] Cuartero MI, Garc a-Culebras A, Nieto-Vaquero C, et al. The role of gut microbiota in cerebrovascular disease and related dementia[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(6): 816-839.

[16] Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, Reith C. Lipid-modifying agents, from statins to PCSK9 inhibitors: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(16): 1945-1955.

[17] Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(24): 3210-3227.

[18] 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, 104: 105150.

[19] Yan G, Qin Z, Liu A, et al. Sulfonation metabolism in the gut microbiota is the main metabolic pathway of cholesterol in hypercholesterolemic mice[J]. Food Funct, 2024, 15(19): 9750-9765.

[20] Cheng T, Li C, Shen L, et al. The intestinal effect of atorvastatin: *Akkermansia muciniphila* and barrier function[J]. Front Microbiol, 2022, 12: 797062.

[21] Ghotaslou R, Nabizadeh E, Memar MY, et al. The metabolic, protective, and immune functions of *Akkermansia muciniphila*[J]. Microbiol Res, 2023, 266: 127245.

[22] Zimmermann F, Roessler J, Schmidt D, et al. Impact of the gut microbiota on atorvastatin mediated effects on blood lipids[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1596.

[23] Gou Y, Cai S, Chen Y, et al. Atorvastatin improved ulcerative colitis in association with gut microbiota-derived tryptophan metabolism[J]. Life Sci, 2024, 351: 122790.

[24] Shi L, Liu X, Li E, et al. Association of lipid-lowering drugs with gut microbiota: A Mendelian randomization study[J]. J Clin Lipidol, 2024, S1933-2874(24): 00187-9.

[25] Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(3): 155-165.

[26] Deng G, Wen B, Jia L, et al. Clostridium butyricum upregulates GPR109A/AMPK/PGC-1α and ameliorates acute pancreatitis-associated intestinal barrier injury in mice[J]. Arch Microbiol, 2024, 206(6): 265.

[27] 李嘉怡. 丁酸梭菌对AFB1和DON联合诱导肠道上皮细胞毒性的保护作用[D]. 广东:华南农业大学, 2022.

[28] 郭桐彤. 丁酸钠对MPTP诱导的帕金森病模型小鼠的神经保护作用及机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2023.

[29] 沈双, 李宁, 叶欣, 等. 乙酸叔丁酯与丁酸乙酯对胆固醇结石的溶石作用分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2023, 29(3): 209-213.

[30] Wang J, Wang X, Jiang M, et al. 5-aminosalicylic acid alleviates colitis and protects intestinal barrier function by modulating gut microbiota in mice[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024. doi: 10.1007/s00210-024-03485-x.

[31] He X, Zhou HX, Fu X, et al. Metabolomics study reveals increased deoxycholic acid contributes to deoxynivalenol-mediated intestinal barrier injury[J]. Life Sci, 2024, 336: 122302.

[32] Wang C, Chu Q, Dong W, et al. Microbial metabolite deoxycholic acid-mediated ferroptosis exacerbates high-fat diet-induced colonic inflammation[J]. Mol Metab, 2024, 84: 101944.

[33] Pal A, Sun S, Armstrong M, et al. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on the metabolic profile of obese female mice entails upregulation of HEPEs and increased abundance of enteric *Akkermansia muciniphila*[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2022, 1867(1): 159059.

[34] Wang Y, Li C, Li J, et al. Abelmoschus manihot polysaccharide fortifies intestinal mucus barrier to alleviate intestinal inflammation by modulating *Akkermansia muciniphila* abundance[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(9): 3901-3915.

[35] Chen Y, Li J, Le D, et al. A mediation analysis of the role of total free fatty acids on pertinence of gut microbiota composition and cognitive function in late life depression[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1): 64.

[36] 李思柔. *Akkermansia muciniphila* 亚型通过调节AMPK信号通路缓解奥氮平所致糖代谢紊乱的机制研究[D]. 广东:南方医科大学, 2023.

【收稿日期】 2024-11-01 【修回日期】 2025-02-20