

DOI:10.13350/j.cjpb.250505

• 论著 •

肠道微生物组与冠心病发病机制的关联研究： 微生物-心血管轴探索

马旭阁*, 李世勋, 韩红强

(新乡市中心医院, 新乡医学院第四临床学院心血管内科二, 河南新乡 453000)

【摘要】 目的 本研究旨在探讨肠道微生物组与冠心病发病机制之间的潜在关联。**方法** 选取了2021年1月至2022年12月期间在本院接受冠状动脉造影(Coronary Angiography, CAG)的116名患者, 其中68例被确诊为冠心病, 48例为非冠心病。通过16S rRNA基因测序技术对患者的肠道微生物组成进行分析, 并结合临床指标进行相关性研究。

结果 冠心病组的体重指数(Body Mass Index, BMI)、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯以及低密度脂蛋白水平均显著高于非冠心病组(均 $P < 0.05$)。肠道微生物组 α 多样性指数在冠心病组中显著降低($P < 0.05$)。冠心病组患者的拟杆菌门和变形菌门相对丰度显著高于非冠心病组, 而厚壁菌门和放线菌门的相对丰度则显著低于非冠心病组(均 $P < 0.05$)。多因素线性回归分析显示, 年龄、甘油三酯、低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形菌门相对丰度与冠心病发病风险显著相关(均 $P < 0.05$)。相关性分析表明, 拟杆菌门和变形菌门的相对丰度与血脂水平及血压存在显著相关性(均 $P < 0.05$)。**结论** 本研究表明, 肠道微生物组的特征与冠心病发病风险存在显著相关性。

【关键词】 肠道微生物组; 冠心病; 微生物-心血管轴; 风险因素; 炎症反应

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)05-0573-04

[Journal of Pathogen Biology. 2025 May;20(05):573-576.]

Association between the intestinal microbiome and the pathogenesis of coronary heart disease: Exploring the microbiome-cardiovascular axis

MA Xuge, LI Shihun, HAN Hongqiang (Department of Cardiovascular Medicine, the Fourth Clinical College, Xinxiang Medical College, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, Henan, China) *

【Abstract】 Objective This study aimed to explore the potential association between the intestinal microbiome and the pathogenesis of coronary heart disease. **Methods** 116 patients who underwent coronary angiography (CAG) in our hospital from January 2021 to December 2022 were selected. Among them, 68 patients were diagnosed with coronary heart disease and 48 patients had non-coronary heart disease. The intestinal microbial composition of the patient was analyzed through 16S rRNA gene sequencing technology, and correlation studies were conducted based on clinical indicators. **Results** The body mass index (BMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein levels in the coronary heart disease group were significantly higher than those in the non-coronary heart disease group ($P < 0.05$ for all). The alpha diversity index of intestinal microbiome group was significantly reduced in coronary heart disease group ($P < 0.05$). The relative abundances of *Bacteroides* and *Proteobacteria* in patients with coronary heart disease were significantly higher than those in non-coronary heart disease group, while the relative abundances of *Firmicidies* and *Actinomycetes* were significantly lower than those in non-coronary heart disease group (both $P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that age, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), relative abundance of *Firmicidies*, *Actinomycetes*, *Bacteroides* and *Proteobacteria* were significantly associated with the risk of coronary heart disease ($P < 0.05$ for all). Correlation analysis showed that the relative abundance of *Bacteroides* and *Proteobacteria* was significantly correlated with blood lipid levels and blood pressure (both $P < 0.05$). **Conclusion** This study shows that there is a significant correlation between the characteristics of the intestinal microbiome and the risk of coronary heart disease.

【Keywords】 gut microbiota; coronary heart disease; microbe-cardiovascular axis; risk factors; inflammatory response

* **【通信作者(简介)】** 马旭阁(1987-)男, 河南省许昌市人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 冠心病、心衰等方向。
E-mail: m1823613@163.com

冠心病即冠状动脉粥样硬化性心脏病,是全球范围内致死及残疾的主要原因之一。随着人口老龄化和生活方式的改变,冠心病的发病率逐年上升^[1]。传统的冠心病防治策略主要集中在改善生活方式、药物治疗以及冠状动脉介入手术等方面^[2]。近年来,随着微生物组学研究的深入,肠道微生物组在多种疾病发生发展中的起着关键作用,特别是在心血管疾病领域。

肠道微生物组,也称为肠道菌群,是指定植于人体肠道内的微生物群落,包括细菌、真菌、病毒等多种微生物^[3]。肠道微生物组在人体的消化、代谢、免疫等方面发挥着重要作用,并且与许多慢性疾病,如炎症性肠病、肥胖、糖尿病和心血管疾病的发生发展紧密相关^[4]。肠道微生物组通过生成短链脂肪酸、维生素、氨基酸等代谢产物,调节肠道黏膜屏障功能,影响全身免疫系统的发育和功能,以及通过肠道-肝脏-心脏轴等途径参与血脂、血糖、血压等心血管风险因素的调节^[5]。鉴于肠道微生物组在人类健康中发挥着多方面的作用,特别是在调节心血管风险方面,本研究旨在探索肠道微生物组与冠心病发病间的内在联系,为制定新的预防治疗策略提供科学依据。

对象与方法

1 研究对象

本研究选取了2021年1月至2022年12月期间在新乡市中心医院心血管内科就诊的116名患者作为研究对象,其中68例经冠状动脉造影确认为冠心病。根据CAG结果,将116名患者分为两组:冠心病组(68例)和非冠心病组(48例)。冠心病组的纳入标准:(1)患者需经冠状动脉造影或其他心脏影像学检查(如心脏CT、MRI)确诊为冠心病。冠状动脉造影显示至少一支主要冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$;(2)患者出现胸痛、心绞痛、乏力、呼吸困难等症状;(3)患者静息或运动负荷心电图显示心肌缺血改变;(4)患者年龄 > 18 岁;(5)患者能够接受定期随访和检查。排除标准包括严重的心脏瓣膜病、心肌病、肿瘤晚期、严重肝肾功能不全等可能影响肠道微生物组或心血管健康的情况。

2 数据收集

通过电子病历系统收集患者的临床资料,包括年龄、性别、体重指数、血压(包括收缩压和舒张压)、血脂水平(包括总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白)、血糖水平、吸烟史、饮酒史、饮食习惯等。

3 肠道微生物组分析

通过16S rRNA基因测序技术对患者肠道微生物组进行分析。术前收集患者空腹大便样本,使用Qiagen公司的QIAamp DNA Stool Mini Kit试剂盒提取细菌DNA。应用通用引物进行PCR扩增,构建

测序文库,并在Illumina平台上进行高通量测序。通过生物信息学工具进行数据的质量控制、物种注释和多样性分析。

4 统计分析

通过SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以均值±标准差的形式表示;符合正态分布,采用 t 检验进行组间比较,若不符合正态分布,则使用Mann-Whitney U 检验。计数资料以个数表示,通过 χ^2 检验进行组间比较。通过Pearson相关分析探究肠道微生物组与临床指标之间的相关性,并利用Bonferroni校正方法对 P 值进行调整。采用多元线性回归模型分析肠道微生物组与冠心病之间的潜在关系,将年龄、性别、BMI等临床因素作为协变量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 基线数据比较

本研究对两组患者的基线数据进行了比较。结果显示,冠心病组的BMI、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平均高于非冠心病组(均 $P < 0.05$,表1)。提示,BMI、血压和血脂水平与冠心病的发生有显著关联。

2 肠道微生物组特征比较

两组患者肠道微生物组特征分析结果表明,冠心病组的肠道微生物组 α 多样性指数显著低于非冠心病组(均 $P < 0.05$,表2),表明患者的肠道微生物多样性减少。

表1 两组患者基本资料比较
Table 1 Comparison of basic data of patients between the two groups

临床指标	冠心病组 (n=68)	非冠心病组 (n=48)	P
年龄(岁)	65.2±7.3	62.8±6.5	0.17
性别(男/女)	40/28	25/23	0.08
体重指数(BMI)	25.8±3.2	24.5±2.9	0.03
收缩压(mmHg)	138.6±17.2	126.3±15.9	0.01
舒张压(mmHg)	86.2±10.1	80.5±9.3	0.04
总胆固醇(mmol/L)	4.6±1.2	3.9±1.0	0.02
甘油三酯(mmol/L)	1.8±0.7	1.4±0.5	0.04
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.1±0.3	1.3±0.4	0.06
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.9±0.8	2.5±0.6	0.03
血糖(mmol/L)	6.2±1.4	5.8±1.2	0.09

表2 两组患者肠道微生物组特征比较
Table 2 Comparison of intestinal microbiome characteristics between the two groups of patients

微生物组指标	冠心病组 (n=68)	非冠心病组 (n=48)	P
α 多样性指数	1.82±0.15	2.10±0.20	0.026
拟杆菌门相对丰度	0.42±0.12	0.30±0.10	0.018
变形菌门相对丰度	0.18±0.06	0.10±0.04	0.032
厚壁菌门相对丰度	0.25±0.09	0.35±0.11	0.021
放线菌门相对丰度	0.05±0.02	0.09±0.03	0.039

注:数据以均值±标准差表示。

在微生物组成方面,冠心病组患者的拟杆菌门和变形菌门相对丰度显著高于非冠心病组(均 $P < 0.05$)。而厚壁菌门和放线菌门的相对丰度在冠心病组中显著低于非冠心病组(均 $P < 0.05$)。

3 单因素回归分析

结果显示,年龄、BMI、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、拟杆菌门、变形菌门、厚壁菌门以及放线菌门相对丰度与冠心病发病风险之间存在显著相关性(均 $P < 0.05$,表 3)。

4 多因素线性回归分析

表 4 结果表明,年龄、甘油三酯、低密度脂蛋白、厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形菌门相对丰度与冠心病发病风险显著相关(均 $P < 0.05$)。这些结果表明,肠道微生物组的特征与冠心病发病风险显著相关。

表 3 单因素回归分析
Table 3 Single factor regression analysis

变量	回归系数 (B)	标准误差 (SE)	t	P
年龄	0.015	0.002	7.503	0.03
BMI	0.02	0.005	4.310	0.04
收缩压(mmHg)	0.01	0.002	5.066	0.03
舒张压(mmHg)	0.005	0.001	4.171	0.01
总胆固醇(mmol/L)	0.05	0.005	10.020	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	0.03	0.005	6.229	0.02
高密度脂蛋白(mmol/L)	-0.02	0.002	-7.521	0.07
低密度脂蛋白(mmol/L)	0.04	0.005	8.069	<0.001
血糖(mmol/L)	0.025	0.003	8.331	0.06
拟杆菌门相对丰度	0.21	0.02	10.512	<0.001
变形菌门相对丰度	0.13	0.015	8.670	0.01
厚壁菌门相对丰度	-0.12	0.015	-8.073	0.02
放线菌门相对丰度	0.05	0.005	9.140	0.04

表 4 多因素线性回归分析结果
Table 4 Multi-factor linear regression analysis results

变量	回归系数 (B)	标准误差 (SE)	t	P
年龄	0.018	0.003	6.032	0.026
甘油三酯(mmol/L)	0.025	0.006	4.17	0.015
低密度脂蛋白(mmol/L)	0.038	0.005	7.501	0.003
拟杆菌门相对丰度	0.203	0.02	10.160	0.002
变形菌门相对丰度	0.150	0.015	9.972	0.005
厚壁菌门相对丰度	-0.131	0.016	-8.130	0.014
放线菌门相对丰度	0.061	0.005	12.005	0.018

5 肠道微生物组主要菌门相对丰度与心血管风险因素的相关性分析

肠道微生物组主要菌门相对丰度与心血管风险因素的相关性分析如表 5 和图 1 所示。结果表明,肠道微生物组的组成与冠心病的发病存在显著关联。拟杆菌门和变形菌门的相对丰度与血脂水平及血压存在显著相关性。拟杆菌门与总胆固醇正相关($P < 0.05$);变形菌门与血脂水平和舒张压正相关(P 均 < 0.05)。而厚壁菌门与高密度脂蛋白正相关($P < 0.05$)。这些

发现提示肠道微生物组成可以影响心血管健康。

表 5 肠道微生物组主要菌门相对丰度与心血管风险因素的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between the relative abundance of main bacterial phylum in the intestinal microbiome and cardiovascular risk factors

微生物组指标	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
拟杆菌门相对丰度	$r=0.45^*$	$r=0.07$	$r=-0.05$	$r=0.10$	$r=0.15$
变形菌门相对丰度	$r=0.42^*$	$r=0.09$	$r=-0.03$	$r=0.08$	$r=0.41^*$
厚壁菌门相对丰度	$r=-0.13$	$r=0.20$	$r=0.39^*$	$r=-0.10$	$r=-0.08$
放线菌门相对丰度	$r=-0.07$	$r=-0.12$	$r=-0.04$	$r=-0.05$	$r=-0.08$

r: Pearson 相关系数; *: $P < 0.05$ 。

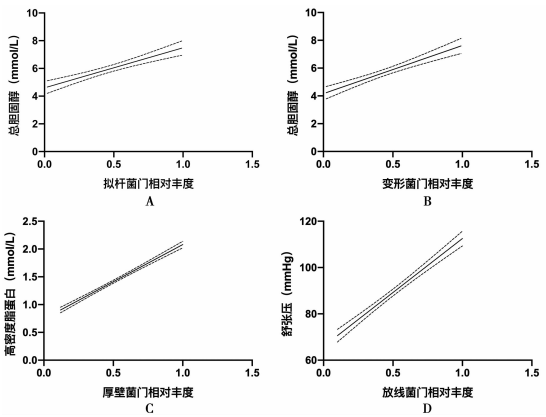


图 1 心血管风险因素与肠道微生物主要菌门丰度相关性分析
Fig.1 Correlation analysis between cardiovascular risk factors and the abundance of major intestinal microorganisms

讨论

冠心病是全球范围内致死及残疾的主要原因之一,其发病率随着人口老龄化和生活方式的改变而逐年上升。近年来,随着微生物组学研究的深入,肠道微生物组在多种疾病发生发展中的起着关键作用,尤其是在心血管疾病领域。肠道微生物组在人体的消化、代谢、免疫等方面发挥着重要作用,同时也与许多慢性疾病的发生发展密切相关,包括心血管疾病^[6]。近年来,医学研究揭示了各种生理过程之间的重要联系。其中,不断发展的“微生物-心血管轴”领域已经出现,对心血管健康具有深远的影响^[7]。微生物-心血管轴概括了肠道微生物组和心血管健康之间的动态关系。最近的研究更深入地探讨了这种联系,揭示了肠道微生物组、炎症和代谢途径如何与心血管健康错综复杂地联系在一起^[8]。一项研究指出肠道微生物群参与转化膳食成分和内源性分子,产生对健康有重大影响的各种代谢物。如,短链脂肪酸 (Short-Chain Fatty Acids, SCFA) 是肠道细菌在膳食纤维发酵过程中产生的代谢物。这些 SCFA 充当代谢信号分子,可调节脂质代谢、炎症和能量稳态,这直接影响心脏健康^[9-10]。

本研究显示,冠心病患者的肠道微生物组 α 多样性指数明显低于非冠心病患者,这一现象表明肠道微

生物多样性在冠心病患者中有所下降。这一发现说明肠道微生物组参与了冠心病的发病机制。肠道微生物多样性的降低与肠道屏障功能的损害、炎症反应的增强以及代谢紊乱等因素存在着关联。肠道微生物组的失衡有可能引起局部和全身炎症反应的加剧。研究表明,肠道微生物可以影响炎症相关细胞因子的产生,如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),这些因子与动脉粥样硬化的进展和心血管疾病的风险增加有关^[11]。另有研究表明,肠道微生物群的失衡会导致神经炎症、免疫系统失调、脑淀粉样蛋白和 tau 样蛋白的积累,以及血脑屏障通透性受损^[12]。这些都表明,肠道菌群作为 CAD 合并认知障碍疾病群的生物标志物和治疗靶点具有巨大潜力。

此外,肠道微生物在人体的能量代谢和脂质代谢中起着至关重要的作用。肠道微生物多样性的减少可能导致代谢产物的不平衡,如短链脂肪酸的产生减少,而短链脂肪酸对心血管健康有益,能够调节血脂水平和血管舒缩功能^[13]。因此,肠道微生物多样性的降低可能是通过多种途径参与冠心病的发病机制,包括肠道屏障功能的破坏、炎症反应的增加、代谢紊乱、胆固醇代谢异常以及氧化应激的增加。这些机制相互作用,增加了个体患冠心病的风险。未来的研究需要进一步探究这些潜在的机制,并开发基于肠道微生物组调节的冠心病预防和治疗方法。在对肠道微生物组主要菌门的相对丰度与心血管风险因素之间相关性的分析中,本研究发现,拟杆菌门和变形菌门的相对丰度与血脂水平及血压显著相关。具体来说,拟杆菌门与总胆固醇水平呈正相关,而变形菌门则与血脂水平和舒张压呈正相关。这些结果表明,拟杆菌门和变形菌门参与了血脂代谢和血压调节,进而影响心血管健康。此外,厚壁菌门与高密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关,放线菌门则与高密度脂蛋白胆固醇和收缩压呈正相关。这些发现提示肠道微生物组主要菌门在心血管疾病的发生发展中起到重要作用。

多因素线性回归分析结果显示,年龄、甘油三酯、低密度脂蛋白、厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形菌门相对丰度与冠心病发病风险显著相关。年龄是冠心病发病的一个已知风险因素。随着年龄的增长,血管功能可能下降,动脉粥样硬化的发展风险增加。在回归分析中,即使考虑了其他因素,年龄仍然是冠心病的显著预测因子。高水平的甘油三酯是动脉粥样硬化的风险因素之一。甘油三酯的升高与肥胖、糖尿病和高胆固醇血症等疾病相关,这些疾病都是冠心病的危险因素。LDL-C 通常被称为“坏胆固醇”,因为它是导致动脉粥样硬化的主要原因之一^[14]。高水平的 LDL-C 会增加心血管疾病的风险,尤其是在 LDL-C 颗粒小

且密度高时,它们更容易沉积在血管壁上。厚壁菌门是肠道微生物群的关键成员,其相对丰度与冠心病风险密切相关,其可以通过调节脂质代谢和炎症反应影响疾病的发展。类似地,放线菌门、拟杆菌门和变形菌门的相对丰度也与冠心病风险有关,这些菌门可能通过影响脂质代谢、炎症反应和肠道屏障功能,从而影响心血管健康^[15]。这些结果强调了肠道微生物组在心血管健康中的重要作用,并为通过调节肠道微生物组来预防和治疗冠心病提供了新的思路。未来的研究可以进一步探索肠道微生物组与冠心病之间的具体机制,并开发基于肠道微生物组调节的预防和治疗策略。

本研究揭示了肠道微生物组在冠心病的病理生理过程中的影响。肠道微生物特别是厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形菌门的相对丰度,与冠心病的发病风险密切相关,表明肠道微生物组可能通过多种途径影响心血管健康。深入了解肠道微生物组在心血管疾病中的作用机制,有助于开发新的预防和治疗策略。

【参考文献】

- [1] Guo J, Wang H, Li Y, et al. Nanotechnology in coronary heart disease[J]. *Acta Biomater*, 2023, 171: 37-67.
- [2] Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32: 181-194.
- [3] 李孟鸿. 肠道微生物组在肿瘤发生中的作用和在癌症治疗中的应用[J]. *癌症*, 2023, 42: 319-351.
- [4] 王雪, 焦军东. 慢性肾脏病中微生物群与心血管疾病的关系[J]. *心血管康复医学杂志*, 2023, 32: 433-436.
- [5] Yang K and Song M. New insights into the pathogenesis of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): Gut-liver-heart crosstalk[J]. *Nutrients*, 2023, 15: 130-133.
- [6] 唐于广, 谢宗义. 卒中后脑-心相互作用[J]. *临床医学进展*, 2024, 14: 2092-2098.
- [7] Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, et al. The gut microbiota (Microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 903570.
- [8] 刘凤龙, 刘达瑾. 肠道微生物群及肠道屏障功能与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 29: 103-105.
- [9] Qiu P, Ishimoto T, Fu L, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 733992.
- [10] Fan L, Xia Y, Wang Y, et al. Gut microbiota bridges dietary nutrients and host immunity[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66: 2466-2514.
- [11] Nakajima A, Mitomo S, Yuki H, et al. Gut microbiota and coronary plaque characteristics[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11: e026036.
- [12] 张叶磊, 朱一白, 张丹枫, 等. 肠道微生物群在创伤性脑损伤后遗症的作用机制[J]. *中国临床研究*, 2022, 35: 121-123.
- [13] 穆雪峰, 李振宇, 黄书琦, 等. 肠道/口腔微生物组、血液代谢物等与胃癌相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43: 3360-3366.
- [14] 肖珊, 靳春荣, 杨勇江, 等. 冠心病再入院危险因素分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21: 4397-4400.
- [15] 王安璐, 徐浩, 陈可冀. 从肠道菌群及其代谢物探讨冠心病病毒理论[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40: 3.

【收稿日期】 2024-12-12 【修回日期】 2025-03-09