老年冠心病患者血尿酸水平与肠道菌群的关系

黄震1，陈西洲1，凌晓娟2
1. 宝鸡市中心医院 综合内科，陕西 宝鸡 721008；
2. 宝鸡市中心医院 产科，陕西 宝鸡 721008

摘要：目的 探讨老年冠心病患者血尿酸（SUA）水平与肠道菌群的关系，为该类患者的治疗提供参考。
方法 选择2018年5月至2019年5月我院收治的83例冠心病患者为研究组，选择同期我院83例健康体检者的作为对照组。比较两组对象SUA水平及粪便标本中肠道菌群分布情况（乳杆菌、双歧杆菌、幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌）；比较不同菌群紊乱程度冠心病患者SUA水平；比较不同SUA水平冠心病患者肠道菌群分布情况。采用Pearson相关分析冠心病患者SUA水平与肠道菌群相关性。
结果 研究组患者肠道乳杆菌、双歧杆菌数量明显低于对照组（均P＜0.05），而肠道幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量明显高于对照组（均P＜0.05）。研究组患者SUA水平明显高于对照组（P＜0.05），不同菌群紊乱程度冠心病患者SUA水平有差异有统计学意义（均P＜0.05）。不同SUA水平冠心病患者肠道乳杆菌、双歧杆菌、幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量差异有统计学意义（均P＜0.05）。冠心病患者SUA水平与肠道乳杆菌、双歧杆菌数量呈负相关（r=-0.872，-0.912，均P＜0.001），与肠道幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量呈正相关（r=0.915，0.896，0.889，均P＜0.001）。
结论 冠心病患者存在肠道细菌紊乱及高尿酸现象。冠心病患者SUA水平与肠道菌群显著相关，检测冠心病患者SUA水平对监测肠道菌群状态及治疗方案制定具有重要意义。

关键词：冠心病；血尿酸；肠道菌群；相关性
中图分类号：R446 文献标志码：A 文章编号：1005-376X（2020）11-1305-04
DOI 编码：10.13381/j.cnki.cjm.202011013

Relationship between SUA level and intestinal microecology in elderly patients with coronary heart disease

HUANG Zhen1*, CHEN Xizhou, LING Xiaojuan
1 Comprehensive Internal Medicine, Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721008, China
Corresponding author: HUANG Zhen, E-mail: jinjg1919@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum uric acid (SUA) level and intestinal microecology in elderly patients with coronary heart disease and provide treatment reference. Methods A total of 83 patients with coronary heart disease (Observation group) and 83 physical examinees (control group) in our hospital from May 2018 to May 2019 were selected. The levels of SUA and the distribution of intestinal flora in fecal specimens (Lactobacillus, Bifidobacterium, Helicobacter pylori, E. coli, Streptococcus) were compared between the two groups. The SUA levels of the patients with different degrees of bacterial disturbance were compared, and the intestinal flora distributions of patients with different SUA levels were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between SUA levels and intestinal flora.

Results The numbers of intestinal Lactobacillus and Bifidobacterium in the observation group were significantly lower, while those of Helicobacter pylori, E. coli and Streptococcus were significantly higher than those in the control group respectively (all P<0.05). The SUA levels in the observation group were significantly higher than in the control group (P<0.05). The SUA levels were significantly different among the patients with different degrees of bacterial disturbance (all P<0.05). The numbers of intestinal Lactobacillus, Bifidobacteria, Helicobacter pylori, E. coli and Streptococcus were significantly different among the patients with different SUA levels (all P<0.05). The level of SUA in the patients was negatively correlated
冠心病是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）而引起血管腔狭窄、痉挛或阻塞，造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病，可严重损害心脏功能，并并发心律不齐、心肌梗死等，严重者可出现心力衰竭或猝死[1]。随着人口老龄化程度加快及人们生活方式改变，冠心病患病率逐年攀升[2]，严重危害人类健康。


然而，冠心病患者血尿酸（serum uric acid，SUA）水平与肠道菌群的具体关系尚不明确。本研究就老年冠心病患者 SUA 水平与肠道菌群的相关性进行分析探讨，以期为临床诊治冠心病提供参考。

1 对象与方法

1.1 一般资料 经我院伦理委员会批准（D201912），选择2018年5月至2019年5月宝鸡市中医院心内科的83例冠心病患者作为研究组，其中男性43例，女性40例，平均年龄（69.11±5.21）岁。肠道菌群紊乱程度[5]：I度菌群紊乱27例，Ⅱ度菌群紊乱34例，Ⅲ度菌群紊乱22例。血尿酸范围[3]：血尿酸≤430 μmol/L者24例，血尿酸431～530 μmol/L者41例，血尿酸＞530 μmol/L者18例。另选同期在我院进行健康体检的83例作为对照组，其中男性41例，女性42例，平均年龄（68.12±5.88）岁。两组对象年龄、性别差异无统计学意义。纳入标准：（1）符合冠心病诊断标准[1]；（2）年龄61～85岁；（3）无严重传染性疾病；（4）临床资料齐全；（5）所有研究对象本人及家属签署知情同意书；（6）无精神疾病且可配合完成检查；（7）未合并肝胆系统疾病。排除标准：（1）严重脏器功能不全；（2）合并过敏性疾病或高血压；（3）哺乳期或妊娠期女性；（4）严重贫血或合并糖尿病；（5）免疫系统异常；（6）近期服用降脂药；（7）近1个月内有影响肠道肠道微生物的用药史。

1.2 肠道菌群检测方法 取两组对象新鲜粪便样本2 g，加PBS缓冲液（江苏菲亚生物科技有限公司生产）混匀，采用离心机（上海卢湘仪离心机仪机有限公司生产）以15 000×g 离心10 min，收集上清液，采用DNA提取试剂盒（常州百代生物科技股份有限

1.3 SUA水平检测方法 采集研究对象晨起外周静脉血3 mL置于EDTA真空抗凝管（上海新睿生物科技有限公司生产）中静置0.5 h，3 000×g 离心15 min，分离血清，采用全自动生化分析仪（厦门海福生物科技有限公司生产）检测 SUA 水平。血尿酸正常参考值中女性为178.4～297.4 μmol/L，男性为237.9～356.9 μmol/L。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（X±s）表示。采用t检验比较研究组与对照组肠道乳杆菌、双歧杆菌、幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量及SUA水平。采用F检验比较不同菌群紊乱程度冠心病患者SUA水平以及不同SUA水平的冠心病患者肠道菌群分布情况。采用 Spearman相关分析冠心病患者肠道菌群与SUA水平相关性。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 两组对象肠道菌群分布情况 研究组患者肠道
乳杆菌数量、双歧杆菌数量明显低于对照组，差异有统计学意义（均 $P<0.05$），幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量明显高于对照组，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。见表 2。

<table>
<thead>
<tr>
<th>组别</th>
<th>双歧杆菌</th>
<th>乳杆菌</th>
<th>大肠埃希菌</th>
<th>幽门螺杆菌</th>
<th>链球菌</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>研究组 ($n=83$)</td>
<td>3.12±0.92</td>
<td>1.50±1.01</td>
<td>8.51±1.94</td>
<td>9.56±1.57</td>
<td>7.93±1.72</td>
</tr>
<tr>
<td>对照组 ($n=83$)</td>
<td>6.86±1.55</td>
<td>5.69±1.43</td>
<td>5.59±1.12</td>
<td>6.33±0.83</td>
<td>3.70±0.95</td>
</tr>
<tr>
<td>$P$ 值</td>
<td>$&lt;0.001$</td>
<td>$&lt;0.001$</td>
<td>$&lt;0.001$</td>
<td>$&lt;0.001$</td>
<td>$&lt;0.001$</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2.2 两组对象 SUA 水平 研究组 SUA 水平 [458.29±92.13] μmol/L 明显高于对照组 [311.52±50.71] μmol/L，差异有统计学意义 ($t=12.715$，$P<0.001$)。

2.3 不同菌群紊乱程度冠心病患者 SUA 水平 II度菌群紊乱冠心病患者 SUA 水平显著高于 I度菌群紊乱冠心病患者；II度菌群紊乱冠心病患者 SUA 水平显著高于 I度菌群紊乱冠心病患者，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$），见表 3。

2.4 不同 SUA 水平冠心病患者肠道菌群分布情况 SUA 为431～530 μmol/L 的冠心病患者肠道乳杆菌、双歧杆菌数量显著低于 SUA ≤430 μmol/L 的冠心病患者，而其肠道幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量显著高于 SUA ≤430 μmol/L 的冠心病患者，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。SUA >530 μmol/L 的冠心病患者肠道乳杆菌、双歧杆菌数量显著低于 SUA 为431～530 μmol/L 的冠心病患者，而其肠道幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量显著高于 SUA 为431～530 μmol/L 的冠心病患者，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。见表 4。

<table>
<thead>
<tr>
<th>表 4 不同 SUA 水平冠心病患者肠道菌群分布情况（lg copies/g）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>SUA 水平（μmol/L）</td>
</tr>
<tr>
<td>------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;530</td>
</tr>
<tr>
<td>431～530</td>
</tr>
<tr>
<td>≤430</td>
</tr>
<tr>
<td>$F$ 值</td>
</tr>
<tr>
<td>$P$ 值</td>
</tr>
</tbody>
</table>

注：a 为与 I度菌群紊乱比较， $t=1.295$、2.780，$P=0.196$、0.005；b 为与 II度菌群紊乱比较， $t=2.588$，$P=0.010$。

2.5 冠心病患者 SUA 水平与肠道菌群相关性 冠心病患者 SUA 水平与肠道乳杆菌、双歧杆菌数量呈负相关（均 $P<0.05$），而与肠道幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量呈正相关（均 $P<0.05$）。见表 5。

3 讨论

3.1 冠心病研究现状 冠心病是一种常见的心血管疾病，也是危害老年人健康的主要疾病之一。其主要临床症状为呼吸困难、胸部压榨性疼痛等，严重时可引起心力衰竭，危及生命<sup>2</sup>。其危险因素包括年龄、性别、吸烟、高血压、糖耐量异常、甘油三酯和总胆固醇等脂质代谢异常等<sup>3</sup>。随着心脑血管疾病研究逐渐深化，有研究<sup>4</sup>发现吗啉代谢水平、肠道菌群与冠心病发生发展及转归密切相关，冠心病患者存在高尿酸及肠道菌群失调现象。

3.2 老年冠心病患者吗啉代谢水平与肠道菌群相关性 关于吗啉代谢水平与肠道菌群的关系，吗啉是以吗啉核苷酸形式存在于体内的
一种有机化合物，在代谢调节、能量供应、组成辅酶等方面具有重要作用。嘌呤核苷酸可因核苷酸酶（nucleotidase）作用下水解成核苷，进而酶作用下形成自由的碱基及1-磷酸核糖（ribose 1-phosphate，R-1-P），最终分解成尿酸，随尿排出体外。嘌呤代谢异常可使SUA水平升高，尿酸盐晶体沉积于肾、关节、软组织等处，导致肾疾病、尿路结石、关节炎等。SUA作为嘌呤的最终产物已被证明与糖尿病、高血压、冠心病等多种心血管疾病相关，且有研究发现冠心病患者SUA显著高于健康人，可以作为诊断冠心病病情症状的有效指标。本研究发现研究组SUA水平显著高于对照组，这与Li等研究结果一致，说明冠心病患者存在SUA水平升高现象。其原因可能是冠心病患者常合并高血压、高血脂等造成肾功能减退，肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）减少，从而阻碍尿酸过滤和排泄，导致体内SUA水平升高。入胃肠内寄居着种类繁多的微生物，各菌间相互制约且互相依存，正常状态下优势菌群和次要菌群处于平衡状态，当这种平衡被打破则会引发各种疾病。乳杆菌、双歧杆菌属于健康人肠道中优势菌群，具有维护人体健康和调节免疫功能的作用。链球菌、幽门螺杆菌、大肠埃希菌属于健康人肠道中次要菌群，可产生有害物质，造成机体免疫力下降，成为各种疾病的发病根源。

本研究结果显示研究组患者肠道乳杆菌、双歧杆菌数量显著低于对照组，幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量显著高于对照组，可见冠心病患者肠道中优势菌群显著减少，次要菌群显著增加，由此说明冠心病患者存在的肠道菌群紊乱。本研究结果还显示冠心病患者SUA水平随着菌群紊乱程度的增加而升高，冠心病患者肠道乳杆菌、双歧杆菌数量随着SUA水平升高而减少，而幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量随着SUA水平升高而增加，提示冠心病患者SUA水平可能与肠道菌群相关。

Pearson相关分析显示冠心病患者SUA水平与乳杆菌、双歧杆菌数量呈正相关，与幽门螺杆菌、大肠埃希菌、链球菌数量呈正相关，提示冠心病患者SUA水平升高与肠道菌群失衡相关。其原因可能是肠道菌群失衡导致肠道菌群代谢产物LPS含量增加，激活尿酸生成过程中的关键酶XO，从而导致SUA水平升高。综上所述，冠心病患者存在肠道细菌紊乱及高尿酸现象，冠心病患者SUA水平与肠道菌群显著相关，检测冠心病患者SUA水平对监测肠道菌群状态及治疗方案制定具有重要意义。但本研究为单中心小样本研究，仍需多中心大样本研究加以证实。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组，中华医学会心血管病学分会动静脉硬化与冠心病学组，中国医师协会心血管内科医师分会血管外科专业委员会等。稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]。中华心血管病杂志，2018，20(9)：689-694。


[3] 赵琼琼，沈延保，李东方。冠心病患者尿酸代谢与肠道菌群分布的关系[J]。中国病原生物学杂志，2018，3(5)：524-527。


[5] 冯高科，汪小丁，陈晶晶，等。冠心病危险因素与冠脉病变程度的相关分析[J]。中国医师杂志，2018，10(1)：72-75。

FENG Gaoke，WANG Xiaodong，CHEN Jingjing，等。Correlation between risk factors of coronary artery disease and severity of coronary artery disease[J]。J Chin Physiol，2018，10(1)：72-75。(in Chinese)


[7] Luo Q，Xia X，Li B，et al。Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease：a meta-analysis[J]。BMC Nephrol，2019，20(1)：289-293。


[9] Tasic I，Kostic S，Skakic V，et al。Increased serum uric acid (SUA) levels are a common finding in patients with high blood pressure，insulin resistance，obesity and cardiovascular (CV) disease[J]。Ann Rheum Dis，2016，75(2)：1188。

[10] Ekici B，Kutuk U，Alhan A，et al。The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease[J]。Kardiol Polska，2015，73(7)：533-541。

[11] Li Q，Zhang Y，Ding D，et al。Association between serum uric acid and mortality among Chinese patients with coronary artery disease[J]。Cardiology，2016，78(3)：347-356。


[14] 周凤，钟晓琴，刘丽丽，幽门螺杆菌与肾脏疾病[J]。中国基层医药，2018，9(8)：1085-1088。

ZHOU Fei，ZHONG Xiaoqian，LIU Linju。Helicobacter pylori and kidney disease[J]。Chin J Prim Med Pharm，2018，9(8)：1085-1088。(in Chinese)


收稿日期：2019-07-08 修回日期：2020-01-24 本文编辑：吴英丽