

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 20. 009

通冠胶囊对急性ST段抬高型心肌梗死患者左心室重构及肠道菌群的影响——一项随机对照临床研究

郑舒馨, 于玲, 招煦杰, 郭力恒, 张敏州, 毛帅✉

广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市越秀区大德路111号, 510120

[摘要] **目的** 观察通冠胶囊对急性心肌梗死后患者心室重构的疗效及安全性, 并探讨可能的作用机制。**方法** 收集急性ST段抬高型心肌梗死患者53例, 随机分为治疗组26例和对照组27例。两组患者均行急诊经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)后当日, 对照组予以西医标准治疗方案, 治疗组则在西医标准治疗方案基础上加用通冠胶囊(每次4.5 g, 每日3次)口服, 两组疗程均为12周。收集两组治疗前后患者超声心动图数据和粪便样本, 测量计算左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积指数(LVEDVi)、左室收缩末期容积指数(LVESVi)、左室质量指数(LVMi), 比较两组左心室重构例数; 同时对粪便样本采用16S rDNA测序, 分析肠道菌群多样性、菌群组成、组间差异菌群; 记录研究期间两组患者主要不良心血管事件(MACEs)发生率及不良反应; 将两组患者治疗后菌群数据与LVEF、LVEDVi、LVESVi、LVM、LVMi进行Spearman相关性分析。**结果** 本研究治疗组脱落1例, 对照组脱落2例, 两组最终纳入分析各25例。对照组治疗后LVEDVi、LVESVi、LVMi均高于本组治疗前($P<0.05$); 治疗后治疗组LVEDVi、LVESVi、LVMi均低于对照组($P<0.05$)。治疗组左室重构发生5例(20.00%), 对照组发生13例(52.00%), 治疗组左心室重构发生率低于对照组($P=0.03$)。治疗组治疗后较本组治疗前、对照组治疗后菌群丰度ACE估计量、Chao估计量均升高($P<0.05$)。治疗组治疗后拟杆菌门较治疗前增多, 厚壁菌门、变形菌门、髌骨菌门较治疗后减少($P<0.05$)。治疗后组间比较, 治疗组拟杆菌门较对照组明显增多, 普雷沃菌属、琼脂杆菌属、小杆菌属、真杆菌属相对丰度上调, 肠球菌属相对丰度下调($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗期间两组MACEs发生率及不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。相关性分析结果显示, 普雷沃菌属与LVEF呈正相关, 与LVEDVi、LVESVi、LVM、LVMi呈负相关($P<0.01$); 琼脂杆菌属与LVEDVi、LVESVi呈负相关($P<0.01$); 肠球菌属与LVESVi呈正相关($P<0.05$)。**结论** 通冠胶囊可改善急性ST段抬高型心肌梗死患者心室重构, 且安全性较好; 其机制可能与调整肠道普雷沃菌属、琼脂杆菌属、小杆菌属、肠球菌属等相关菌属的富集, 增加有益菌定植和菌群多样性, 调整肠道菌群结构有关。

[关键词] 心肌梗死; 心室重构; 肠道菌群; 通冠胶囊

近年来, 我国急性心肌梗死的发病率和病死率总体呈上升趋势^[1]。心室重构是由于心肌细胞坏死、细胞外基质损伤, 在细胞因子、氧化应激及炎症反应等作用下发生细胞凋亡和纤维化所致, 是ST段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)后心力衰竭核心病理生理过程^[2]。

因此, 积极预防和控制心室重构对改善STEMI患者心功能、减少主要心血管不良事件具有重要意义。有证据表明, 肠道菌群参与了包括心肌梗死在内多种心血管疾病的发生发展^[3-4]。

本课题组认为, STEMI可归属于“真心痛”“胸痹心痛”“心悸”“喘证”“水肿”“心水”等范畴。本病的本质是本虚标实之证, 主要病机为气血阴阳亏虚, 心气虚衰导致心血瘀阻, 胸阳不振, 水湿内停化为痰湿, 瘀、湿、痰诸邪蓄积, 发为本

基金项目: 国家自然科学基金(82274271); 广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515220035)

✉ 通讯作者: maoshuai@gzucm.edu.cn

病。前期临床研究初步证实,益气活血中成药通冠胶囊(发明专利CN200910042330.6)能够改善心肌梗死患者的心室重构^[5],但具体机制尚不清楚。鉴于肠道菌群在心血管疾病中作用的研究成果^[6]与中医学“心合小肠”理论有很多契合点,肠道菌群或可成为探索通冠胶囊疗效机制的切入点。本研究观察通冠胶囊对急性STEMI患者心室重构及肠道菌群的影响,为其临床应用提供依据。本研究取得广东省中医院伦理委员会的批准(ZF2019-205-01),并在中国临床试验注册中心进行注册(ChiCTR2100043235)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[7]的诊断标准:急性心肌损伤(血清心脏肌钙蛋白增高和/或回落,且至少1次高于正常值上限),同时有急性心肌缺血的临床证据,包括:1)急性心肌缺血症状;2)新的缺血性心电图改变;3)新发病理性Q波;4)新的存活心肌丢失或室壁节段运动异常的影像学证据;5)冠状动脉造影或腔内影像学检查证实冠状动脉血栓。

中医诊断及辨证标准参照《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》^[8]诊断为真心痛,辨证属气虚血瘀证。症状:胸部刺痛、闷滞,活动后加重,可伴身体乏力、短气、汗出、心悸。舌脉:舌质暗淡或有瘀点瘀斑,舌苔薄白,脉虚无力或弦细无力。查体:可有四肢肌肤瘀斑或甲错。

1.2 纳入标准

1)符合STEMI诊断标准者,且已接受急诊经皮冠状动脉介入治疗术(PCI),术后心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流分级为3级者^[9];2)符合真心痛气虚血瘀证诊断标准;3)年龄18~85岁;4)常驻地位于广东省内;5)近1个月未使用抗生素、类固醇等激素、中草药制剂、酸奶或腌制品等含益生菌的食品及咖啡、浓茶、酒类;6)签署知情同意书并愿意接受相应的随访、检查和治疗。

1.3 排除标准

1)具有素食、地中海饮食等特殊饮食习惯者;2)合并严重肝功能、肾功能损害[丙氨酸氨基转移酶(ALT)>正常上限的3倍和/或血肌酐(Scr)≥265 μmol/L]者;3)合并其他心血管疾病(如心肌病、心脏瓣膜病及先天性心脏病)引发的心力衰竭及心源性休克;4)合并心肌梗死严重机械并发

症,包括乳头肌功能不全或断裂、二尖瓣脱垂、室间隔缺损、心脏破裂等;5)严重血液系统疾病、神经系统或精神疾病、恶性肿瘤者,或合并有其他消化系统器质性病变者(如消化性溃疡);6)正在或需要持续使用可能影响胃肠道功能药物者(止泻剂、催泻剂、肠道菌群调节药、抗生素等);7)对研究所用的相关药物过敏史及严重食物过敏史者;8)妊娠期或哺乳期妇女;9)正在参加其他研究者。

1.4 脱落标准

1)与本研究药物无关的疾病明显恶化、死亡者;2)随访期间患者主动撤回知情同意书、失访的患者。

1.5 一般资料

根据两组均数比较的差异性研究估算样本量的计算公式: $n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times 2\sigma^2}{\delta^2}$,设定 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$,采用双侧检验,查表可得 $Z\alpha$ 、 $Z\beta$ 分别为1.96和1.28,结合前期通冠胶囊改善心肌梗死后心功能(LVEDVi)的研究^[10]中 $\sigma=1.1$,预期差值为0.9,得出每组需要的样本量为24,考虑10%失访的情况,故拟纳入53例患者作为临床观察对象。病例来源于2020年12月1日至2021年12月1日在广东省中医院胸痛中心诊治的急性STEMI患者。对所有研究对象进行编号,在随机数字表上选择一个数字作为抽样起点,根据抽样起点和抽样顺序,依次录取号码,直到样本数满为止。将53例随机分为对照组27例和治疗组26例。表1示,两组患者年龄、性别、身高、体重、体表总面积、基础病史、吸烟史、支架植入与否、心肌梗死部位、多支病变、再灌注时间、心肌损伤标记物等基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 干预措施

对照组患者予以西医标准治疗方案^[7]:PCI术后给予包括抗血小板药物、抗凝药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物、硝酸酯类药物等标准治疗方案外,根据其他合并症不同,给予相应对症处理。治疗组在对照组治疗方案的基础上,于术后当天开始口服通冠胶囊(每粒1.5 g,组成成分为黄芪、丹参、水蛭、冰片,比例为15:15:0.1:0.01,由广东省中医院药剂科制备,粤药准字:23020045),每次4.5 g,每天3次。两组疗程均为12周。

表 1 两组急性 ST 段抬高型心肌梗死患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

项目	对照组 (27 例)	治疗组 (26 例)	Z/t/ χ^2 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	62.07 $\pm$ 14.81	57.65 $\pm$ 14.30	1.105	0.274
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	164.30 $\pm$ 6.02	165.35 $\pm$ 5.90	-0.641	0.525
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	63.37 $\pm$ 11.79	66.50 $\pm$ 11.20	-0.990	0.327
体表总面积/m ² , $\bar{x}\pm s$	1.66 $\pm$ 0.17	1.71 $\pm$ 0.17	-1.002	0.321
DtoB 时间/min, $\bar{x}\pm s$	70.15 $\pm$ 25.81	66.23 $\pm$ 19.72	0.619	0.539
性别/例, 男/女	18/9	21/5	1.355	0.244
基础病史/例 (%)				
高血压病	18 (66.67)	16 (61.54)	0.151	0.697
糖尿病	9 (33.33)	11 (42.31)	0.454	0.500
高脂血症	18 (66.67)	19 (73.08)	0.258	0.611
吸烟史	18 (66.67)	22 (84.62)	2.305	0.129
手术情况/例 (%)				
支架植入	25 (92.59)	24 (92.31)	0.315	0.575
罪犯血管为 LAD	17 (62.96)	11 (42.31)	2.268	0.132
多支病变	22 (81.48)	24 (92.31)	1.354	0.245
IABP 辅助/例 (%)	8 (29.63)	6 (23.08)	0.293	0.589
Killip 分级 III-IV 级 ^[7] /例 (%)	9 (33.33)	6 (23.08)	0.687	0.104
心肌损伤标记物/M (P ₂₅ , P ₇₅)				
CK-MB/U·L ⁻¹	59.00 (28.00, 247.00)	106.50 (39.00, 271.00)	-1.219	0.223
CTNT/ μ g·L ⁻¹	2.17 (0.32, 8.75)	2.32 (0.41, 6.46)	-0.294	0.769
NT-proBNP/pg·ml ⁻¹	1077.00 (177.20, 1820.00)	638.50 (223.28, 1007.40)	-1.014	0.311

注: DtoB, 患者从进入医院大门到再灌注时间; LAD, 前降支; IABP, 主动脉球囊反搏; CK-MB, 肌酸激酶同工酶; CTNT, 肌钙蛋白 T; NT-proBNP, N-末端脑钠肽前体。体表总面积计算公式 (m²) = 0.0061 × 身高 + 0.0128 × 体重 - 0.152。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 超声心动图指标测量 由一名超声主治医师使用 EPIQ 7 Philips 超声系统于术后 1 天及治疗后检测超声心动图, 并由另一名主治医师及以上职称超声医师进行复检。用 Simpson 法^[11]测量左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期容积 (LVEDV)、左室收缩末期容积 (LVESV)。计算左室质量 (LVM), 通过体表面积校正计算^[12]左室舒张末期容积指数 (LVEDVi)、左室收缩末期容积指数 (LVESVi)、左室质量指数 (LVMi)。将 LVEF、LVEDVi、LVESVi、LVMi、LVM 作为最终观察指标。

2.2.2 左心室重构情况 观察两组左心室重构例数, 左室重构的发生被定义为 LVEDVi 增加 20%^[13]。

2.2.3 肠道菌群 16S rDNA 测序及分析 留取患者 PCI 术后第 1 次以及治疗 12 周后粪便, 粪便采集前 5 天内不能服用任何泻药和止泻药, 尽量留存新鲜中段内部粪便。按照菌群管说明书严格采样, -80℃ 低温冰箱存放, 待所有患者的生物样本采集完成后统一递送检测, 委托上海美吉生物医药科技有限公司测序。

1) 测序及数据处理: 根据说明书对粪便样本进行微生物群落总 DNA 抽提, 使用 1% 的琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 的提取质量, 使用 NanoDrop2000 测定 DNA 浓度和纯度; 使用 338F (5'-ACTCC-TACGGGAGGCAGCAG-3') 和 806R (5'-GGACTA-CHVGGGTWCTAAT-3') 对可变区进行 PCR 扩增。每个样本 3 个重复。同一样本的 PCR 产物混合后使用 2% 琼脂糖凝胶回收 PCR 产物, 纯化后 2% 琼脂糖凝胶电泳检测, 并用 Quantus™ Fluorometer (Promega, USA) 对回收产物进行检测定量。使用 NEXTFLEX Rapid DNA-Seq 试剂盒进行建库, 利用 Illumina 公司的 NovaSeq PE250 平台进行测序。

2) 分别使用 fastp 0.19.6、FLASH 1.2.11 软件对原始测序序列进行质控和拼接, 利用 Uparse 软件以 97% 的一致性将序列进行 OTU 聚类。用 Mothur 方法与 SILVA132 的 SSUrRNA 数据库进行物种注释分析, 获得分类学信息并分别在门、纲、目、科、属各个分类水平。样本复杂度分析使用 Qiime 软件 (Version 1.9.1) 分别进行 Alpha 多样性分析^[14] (包括菌群多样性指数及菌群丰富度指数), 多样性

指数包括 Shannon 指数和 Simpson 指数, Shannon 指数越大, 说明群落多样性越高, Simpson 指数则相反; 丰富度指数包括 Chao 估计量和 ACE 估计量, 两者都是数值越大, 菌群丰度越高。使用 R 软件 (Version 2. 15. 3) 绘制稀释曲线, 使用 R 软件进行 Alpha 多样性指数组间差异分析; Alpha 多样性指数组间差异分析选用 T-test 或 Wilcox 检验。组间的差异物种采用 Lefse 分析。组间差异显著的物种分析利用 R 软件做组间 T-test 检验并作图。默认设置 LDA 评分 > 2 为差异具有统计学意义的标志性物种, 绘制 LDA 差异贡献柱状图。LDA 分值越大, 代表物种丰度对差异效果影响越大。相关性 Heatmap 分析使用 Spearman 等级相关系数将获得的数值矩阵通过 Heatmap 图直观展示。

2. 2. 4 主要不良心血管事件 (MACEs) 发生率
记录两组患者 12 周内心肌梗死后 MACEs 发生率, 包括复发心绞痛、急性心肌梗死、严重心律失常、心力衰竭、全因死亡等^[15]。

2. 2. 5 不良反应 研究期间记录患者不良事件发生情况, 恶心、呕吐、腹部不适、腹泻、荨麻疹等轻度不良反应进行对症治疗; 嗜睡、神志不清、呼吸抑制等不良反应, 予对症抢救方法处理。所有不良事件将根据其性质、严重程度、药物相关性确定并记录。入组患者无论服药时间长短及退出时间点均进行安全性评价。

2. 3 统计学方法

应用 SPSS 26. 0 软件进行统计分析, 计数资料用例数和百分数描述, 比较用 χ^2 检验或确切概率法; 正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数 (四分位数) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示,

采用成组设计的两样本比较的秩和检验。 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

本研究共脱落 3 例, 其中治疗组 1 例 (死亡), 对照组 2 例 (1 例前往外地, 1 例死亡)。死亡原因均为心肌梗死相关并发症 (恶性心律失常), 死亡者疗程均未超过 2 周, 故不计入疗效结果分析。

3. 1 两组患者治疗前后超声心动图结果比较

表 2 示, 两组患者治疗前各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)。治疗组各指标治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)。对照组治疗后 LVEDVi、LVESVi、LVMi、LVM 高于本组治疗前 ($P < 0. 05$)。治疗后组间比较, 治疗组 LVEDVi、LVESVi、LVMi 低于对照组 ($P < 0. 05$), LVEF 差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)。

3. 2 治疗后两组患者左心室重构情况比较

治疗组左室重构发生 5 例 (20. 00%), 对照组发生 13 例 (52. 00%)。治疗组左心室重构发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P = 0. 03$)。

3. 3 两组患者治疗前后肠道菌群 Alpha 多样性分析结果

表 3 示, 治疗前两组多样性指数 (Shannon 指数和 Simpson 指数) 和丰富度指数 (Chao 估计量和 ACE 估计量) 比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)。治疗组治疗后较治疗前菌群丰度 ACE 估计量、Chao 估计量升高 ($P < 0. 05$), Shannon 指数和 Simpson 指数比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)。对照组治疗前后多样性指数和丰富度指数比较差异均无统计学意义 ($P > 0. 05$)。治疗后组间比较, 治疗组菌群丰度 ACE 估计量、Chao 估计量升高 ($P < 0. 05$),

表 2 两组急性 ST 段抬高型心肌梗死患者治疗前后超声心动图指标比较
Table 2 Comparison of echocardiographic indices before and after treatment in two groups of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	LVEF/%	LVEDVi	LVESVi	LVMi	LVM/g
治疗组	治疗前	25	0. 61	55. 51	22. 75	92. 20	158. 81
			(0. 52, 0. 68)	(47. 61, 68. 66)	(16. 16, 28. 81)	(78. 40, 119. 99)	(134. 68, 210. 14)
	治疗后	25	0. 62	57. 72	20. 12	98. 89	174. 51
			(0. 53, 0. 69)	(49. 59, 71. 19) ^{a)}	(14. 40, 33. 79) ^{a)}	(81. 60, 115. 54) ^{a)}	(137. 25, 203. 77)
对照组	治疗前	25	0. 60	56. 57	23. 87	98. 91	157. 06
			(0. 51, 0. 69)	(44. 44, 64. 28)	(16. 76, 32. 02)	(80. 31, 110. 93)	(135. 04, 181. 22)
	治疗后	25	0. 65	69. 73	25. 57	109. 53	181. 22
			(0. 58, 0. 68)	(58. 46, 74. 12) ^{b)}	(21. 60, 34. 61) ^{b)}	(102. 68, 127. 42) ^{b)}	(158. 52, 209. 81) ^{b)}

注: LVEF, 左室射血分数; LVEDVi, 左室舒张末期容积指数; LVESVi, 左室收缩末期容积指数; LVMi, 左室质量指数; LVM, 左室质量。
a) 与对照组治疗后比较, $P < 0. 05$; b) 与本组治疗前比较, $P < 0. 05$ 。

表 3 两组急性 ST 段抬高型心肌梗死患者肠道菌群 Alpha 多样性分析结果

Table 3 Results of Alpha diversity analysis of gut microbiota in two groups of patients with acute ST-segment elevation

myocardial infarction

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

组别	时间	例数	Shannon 指数	Simpson 指数	Chao 估计量	ACE 估计量
治疗组	治疗前	25	2.93±0.75	0.15±0.11	222.96±107.29	225.55±108.47
	治疗后	25	3.03±0.60	0.14±0.10	293.84±77.56 ^{a) b)}	291.21±74.35 ^{a) b)}
对照组	治疗前	25	2.84±0.84	0.16±0.15	243.65±115.98	242.13±113.37
	治疗后	25	2.86±0.79	0.16±0.16	234.30±85.76	237.81±84.85

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

Shannon 指数及 Simpson 指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后肠道菌群在门水平差异物种分析结果

在门水平, 治疗前治疗组和对照组丰度最高的前 4 种菌门均为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门, 所占的比例依次为 55.32% 和 55.02%、22.34% 和 24.53%、12.93% 和 9.98%、7.71% 和 7.59%。治疗后治疗组和对照组厚壁菌门所占的比例分别为 44.39% 和 52.69%, 拟杆菌门所占比例分别为 51.43% 和 38.86%, 变形菌门所占比例分别为 2.00%、3.48%, 放线菌门所占比例分别为 1.66%、2.41%。

治疗前后两组有统计学差异的菌门排名前 4 位的是厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、髌骨菌门。表 4 示, 治疗组治疗后拟杆菌门较治疗前增多, 厚壁菌门、变形菌门、髌骨菌门较治疗后减少 ($P < 0.05$)。治疗后对照组拟杆菌门较治疗前增多, 变形菌门较治疗前减少 ($P < 0.05$)。治疗后组间比较, 治疗组拟杆菌门较对照组明显增多 ($P < 0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后肠道菌群在属水平差异物种分析结果

在属水平, 治疗前治疗组丰度最高的前 8 种菌属依次为拟杆菌属 (19.08%)、埃希-志贺菌属 (9.91%)、双歧杆菌属 (5.98%)、普拉梭菌 (5.17%)、布劳特菌属 (5.06%)、活泼胃瘤球菌

属 (3.42%)、巨单胞菌属 (3.10%)、链球菌属 (2.48%)。对照组丰度最高的前 8 种菌属依次为拟杆菌属 (15.14%)、埃希-志贺菌属 (7.60%)、双歧杆菌属 (6.16%)、巨单胞菌属 (5.45%)、布劳特菌属 (4.95%)、普拉梭菌 (4.32%)、副杆菌属 (4.05%)、普雷沃菌属 (3.67%)。

治疗后治疗组丰度最高的前 8 种菌属依次为普雷沃菌属 (25.97%)、拟杆菌属 (19.32%)、普拉梭菌 (7.86%)、巨单胞菌属 (5.80%)、琼脂杆菌属 (4.95%)、罗斯伯里菌属 (2.57%)、副杆菌属 (2.32%)、罕见小球菌属 (1.72%)。对照组丰度最高的前 8 种菌属依次为拟杆菌属 (23.92%)、普拉梭菌 (7.28%)、副杆菌属 (6.92%)、巨单胞菌属 (5.83%)、肠球菌属 (5.22%)、普雷沃菌属 (4.20%)、乳杆菌 (2.54%)、链球菌属 (2.38%)。两组患者肠道菌群物种丰度位于前 20 的物种见图 1。

表 5 示, 治疗组治疗前后丰度 $> 1\%$ 的差异菌属有普雷沃菌属、粪杆菌属、巨单胞菌属、琼脂杆菌属、罗斯伯里菌属、小杆菌属相对丰度上调, 埃希-志贺菌属、链球菌属、肠球菌属相对丰度下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。表 6 示, 对照组治疗前后丰度 $> 1\%$ 的差异菌属有拟杆菌属、考拉杆菌属相对丰度上调, 埃希-志贺菌属相对丰度下调 ($P < 0.05$)。表 7 示, 治疗后组间比较, 治疗组普雷沃菌属、琼脂杆菌属、小杆菌属、真杆菌属相对丰度

表 4 两组急性 ST 段抬高型心肌梗死患者治疗前后组内肠道菌群门水平主要物种相对丰度比较

Table 4 Comparison of the relative abundance of major species at the portal level of gut microbiota in the group before and after treatment in two groups of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

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

组别	时间	例数	厚壁菌门	拟杆菌门	变形菌门	髌骨菌门
治疗组	治疗前	25	55.32±20.77	22.34±20.75	12.93±11.94	0.05±0.12
	治疗后	25	44.39±13.95 ^{a)}	51.43±14.15 ^{a) b)}	2.00±2.16 ^{a)}	0.01±0.01 ^{a)}
对照组	治疗前	25	55.02±14.95	24.52±18.74	9.98±11.04	0.014±0.014
	治疗后	25	52.69±17.57	38.85±18.13 ^{a)}	3.48±3.89 ^{a)}	0.015±0.017

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P < 0.01$ 。

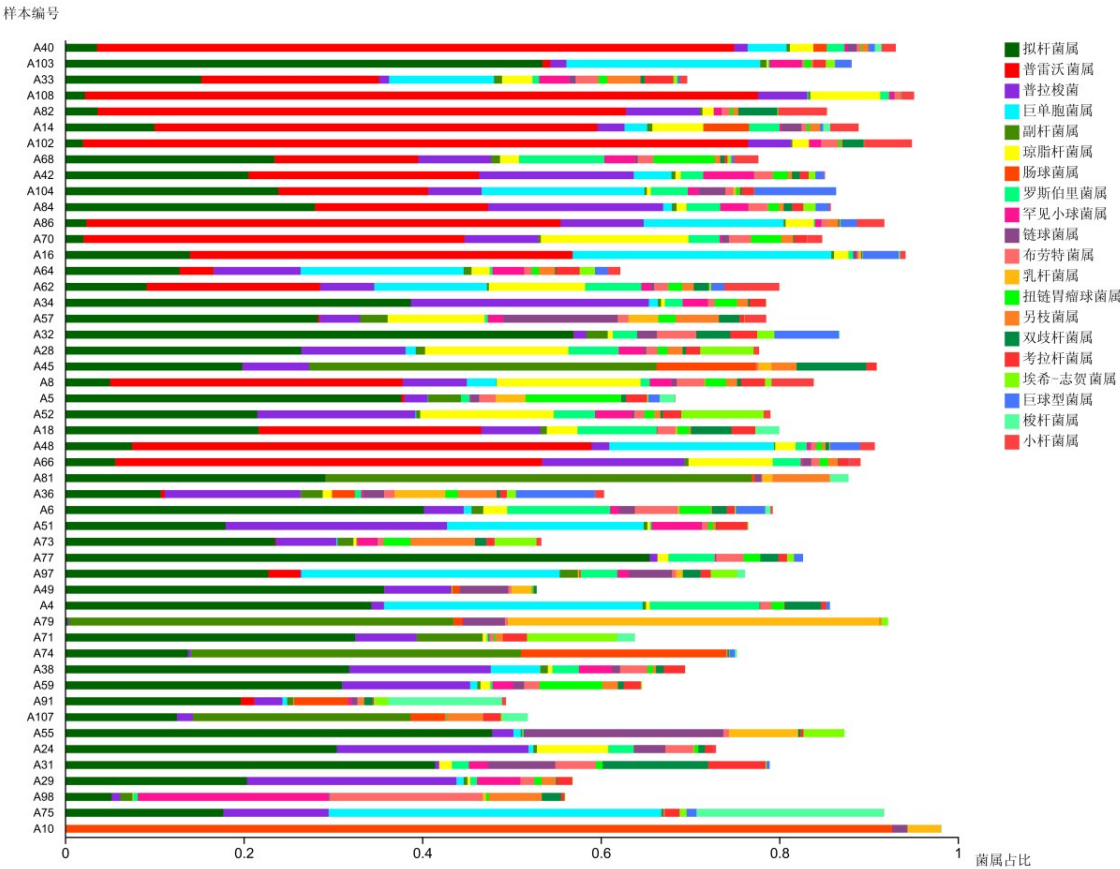


图1 两组急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗后肠道菌群属水平的群落分析图
Figure 1 Cluster analysis of gut microbiota genus levels after treatment in two groups of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

表5 治疗组急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗前后肠道菌群丰度>1%的差异菌属相对丰度比较
Table 5 Comparison of relative abundance of different genera of gut microbiota with >1% abundance before and after treatment in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction in the treatment group (% , $\bar{x}\pm s$)

时间	例数	普雷沃菌属	粪杆菌属	巨单胞菌属	琼脂杆菌属	罗斯伯里菌属
治疗前	25	0.47±1.60	5.17±7.44	3.10±11.52	1.44±4.14	1.98±4.48
治疗后	25	25.97±25.81	7.86±6.49	5.80±8.50	4.95±5.74	2.57±2.73
P值		<0.001	0.023	0.009	0.001	0.016

时间	例数	小杆菌属	埃希-志贺菌属	链球菌属	肠球菌属
治疗前	25	0.29±0.61	9.91±12.15	2.48±3.94	2.15±7.16
治疗后	25	1.70±1.95	0.97±2.12	1.06±2.58	0.71±2.42
P值		<0.001	<0.001	0.029	0.004

上调 ($P<0.05$), 肠球菌属相对丰度下调 ($P<0.05$)。

3.6 治疗后两组间肠道菌群组成差异 LEfSe 分析结果

图2示, 治疗组普雷沃菌科、普雷沃菌属、拟杆菌目、拟杆菌纲、拟杆菌门、阴性丹毒菌、琼脂杆菌属等显著富集。对照组肠球菌属、肠球菌科、戈氏杆菌属、梭菌属 vadinBB60、口杆菌属、真细菌目等显著富集。

表6 对照组急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗前后肠道菌群丰度>1%的差异菌属相对丰度比较

Table 6 Comparison of relative abundance of different genera of gut microbiota with >1% abundance before and after treatment in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction in the control group (% , $\bar{x}\pm s$)

时间	例数	拟杆菌属	考拉杆菌属	埃希-志贺菌属
治疗前	25	15.14±14.96	0.81±1.67	7.61±11.42
治疗后	25	23.92±15.78	1.22±1.44	1.13±2.30
P值		0.048	0.034	0.012

表 7 两组急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗后肠道菌群属水平主要物种相对丰度比较

Table 7 Comparison of relative abundance of major species at the genus level of gut microbiota after treatment in two groups of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (% , $\bar{x}\pm s$)						
组别	例数	普雷沃菌属	琼脂杆菌属	小杆菌属	真杆菌属	肠球菌属
治疗组	25	25.97 $\pm$ 25.81	4.95 $\pm$ 5.74	1.70 $\pm$ 1.95	1.03 $\pm$ 1.26	0.71 $\pm$ 2.42
对照组	25	4.20 $\pm$ 13.71	1.19 $\pm$ 2.38	0.23 $\pm$ 0.45	0.75 $\pm$ 2.23	5.22 $\pm$ 18.8
P值		<0.001	0.001	<0.001	0.018	0.043

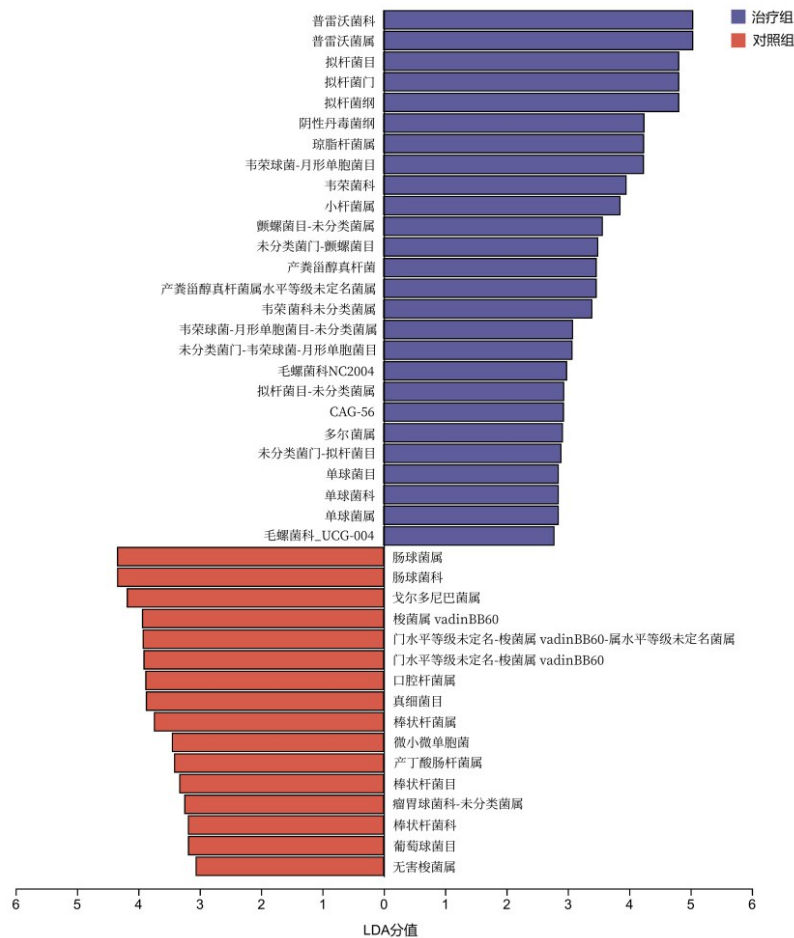
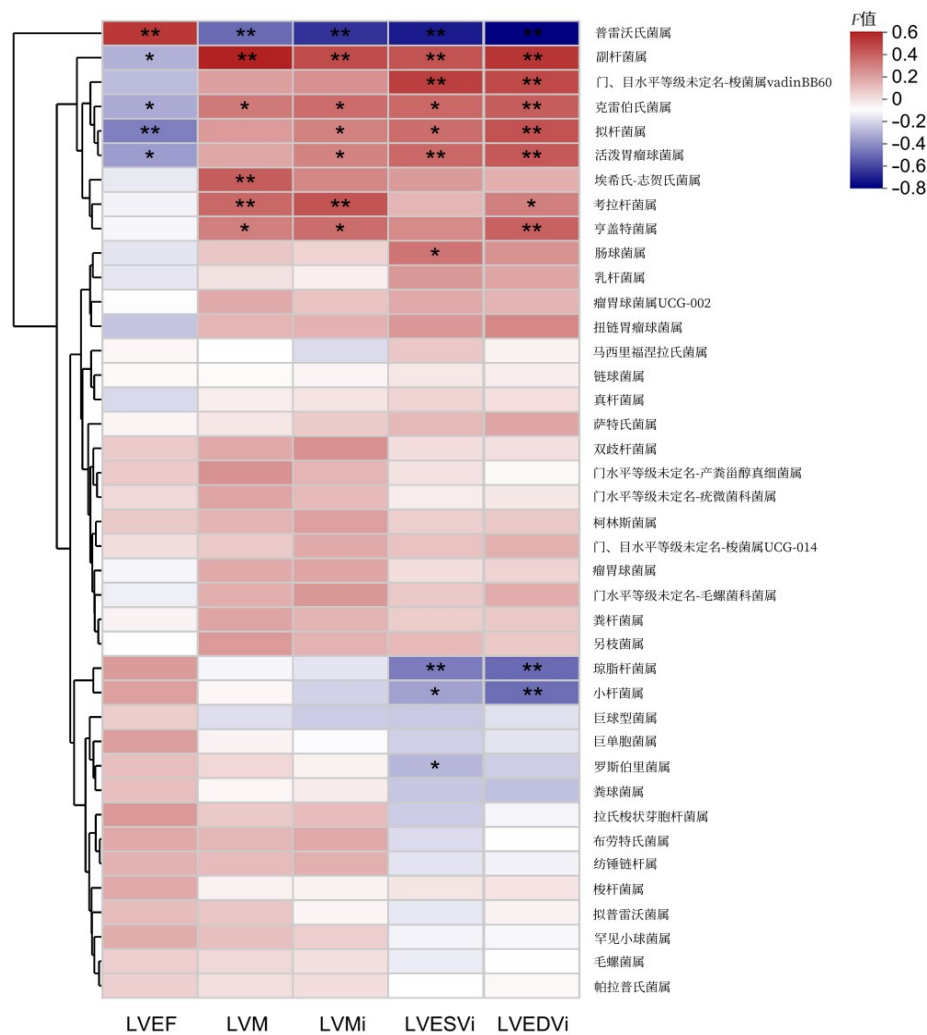


图 2 两组急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗后肠道菌群显著性差异菌 LEfSe 分析结果图
Figure 2 The results of LEfSe analysis of bacteria with significant difference in gut microbiota after treatment in two groups of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

3.7 两组患者治疗后肠道菌群与超声心动图指标相关性分析

将两组患者治疗后菌群数据与LVEF、LVEDVi、LVESVi、LVM、LVMi进行Spearman相关性分析。图3示,普雷沃菌属与LVEF呈正相关($F=0.51$, $P<0.01$),与LVEDVi($F=-0.76$, $P<0.01$)、LVESVi($F=-0.69$, $P<0.01$)、LVM($F=-0.48$, $P<0.01$)、LVMi($F=-0.63$, $P<0.01$)呈负相关。克雷伯菌属、副拟杆菌属与LVEF($F=-0.31$, $P<0.05$; $F=-0.30$, $P<0.05$)呈负相关,克雷伯氏菌属、副拟杆菌属与LVEDVi($F=0.39$, $P<$

0.01 ; $F=0.51$, $P<0.01$)、LVESVi($F=0.36$, $P<0.05$; $F=0.42$, $P<0.01$)、LVM($F=0.31$, $P<0.05$; $F=0.57$, $P<0.01$)、LVMi($F=0.35$, $P<0.05$; $F=0.45$, $P<0.01$)呈正相关。梭菌属vadinBB60与LVEDVi($F=0.45$, $P<0.01$)、LVESVi($F=0.48$, $P<0.01$)呈正相关。拟杆菌属、活泼胃瘤球菌属与LVEF($F=-0.43$, $P<0.01$; $F=-0.35$, $P<0.05$)呈负相关,与LVEDVi($F=0.43$, $P<0.01$; $F=0.41$, $P<0.01$)、LVESVi($F=0.35$, $P<0.05$; $F=0.36$, $P<0.05$)、LVMi($F=0.28$, $P<0.05$; $F=0.28$, $P<0.05$)呈正相关。考拉杆菌



注：LVEF，左室射血分数；LVEDVi，左室舒张末期容积指数；LVESVi，左室收缩末期容积指数；LVMi，左室质量指数；LVM，左室质量。
*表示 $P<0.05$ ，**表示 $P<0.01$ 。

图3 两组急性ST段抬高型心肌梗死患者治疗后超声心动图指标与肠道菌群属水平的关联分析
Figure 3 Correlation analysis between echocardiographic indices and the level of gut microbiota genus after treatment in two groups of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

属、亨盖特菌属与LVEDVi ($F=0.29$, $P<0.05$; $F=0.38$, $P<0.01$)、LVM ($F=0.36$, $P<0.05$; $F=0.29$, $P<0.05$)、LVMi ($F=0.42$, $P<0.01$; $F=0.35$, $P<0.05$) 呈正相关。小杆菌属、琼脂杆菌属与LVEDVi ($F=-0.47$, $P<0.01$; $F=-0.48$, $P<0.01$)、LVESVi ($F=-0.34$, $P<0.05$; $F=-0.44$, $P<0.01$) 呈负相关。埃希-志贺菌属与LVM ($F=0.39$, $P<0.01$) 呈正相关。肠球菌属与LVESVi ($F=0.32$, $P<0.05$) 呈正相关。罗斯伯里菌属与LVESVi ($F=-0.28$, $P<0.05$) 呈负相关。

3.8 两组患者MACEs发生情况比较

治疗期间，治疗组中出现复发性心绞痛2例、严重心律失常1例、心力衰竭1例、死亡1例。对

照组中出现复发性心绞痛3例、再发心肌梗死1例、严重心律失常1例、心力衰竭3例、死亡1例。两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.9 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间，治疗组出现恶心呕吐1例，皮疹1例，皮下瘀斑1例，不良反应发生率为12%。对照组出现肾功能轻度异常1例，恶心1例，不良反应发生率为8%，两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组及对照组各有1例死亡病例，死亡病例经临床试验数据与安全监察委员会判定与试验药物无关。

4 讨论

急性ST段抬高型心肌梗死临床可见胸痛、颈

脉动、喘疾咳、足胫肿、气短乏力、尿少等症状,因此可归属于中医学“真心痛”“胸痹心痛”“心悸”“喘证”“水肿”“心水”等病证中。其主要病机为心气虚衰,心血瘀阻,胸阳不振,水湿内停化为痰湿,瘀、湿、痰诸邪蓄积则发病。通冠胶囊具有益气活血、破瘀通络之效,临床常用于冠心病的治疗。方中君药黄芪益气补虚,臣药丹参活血化瘀,水蛭破血逐瘀,冰片通窍止痛,众药合参,共奏益气活血、化瘀通脉之功。既往基础研究发现,通冠胶囊可抑制心肌梗死大鼠梗死区心肌细胞胶原增生并改善 I、III 胶原含量^[16],降低心肌梗死小鼠心脏损伤生物标志物,改善缺血再灌注损伤,减少梗死面积^[17-18]。《灵枢·本输》言:“心合小肠”,心的温煦濡养使小肠的受盛化物,泌别清浊,吸收水谷精微的功能正常运作;而小肠的受盛化物的功能可将精微吸收转化为营血,上荣于心。因此,在整体观念的指导下论治心系疾病,除了直接从“心”辨证外,还可以从“小肠”论治,既重视局部病变与直接相关的脏腑的关系,又强调病变与其他脏腑之间的关系。

一般认为,急性心肌梗死的 1 周内梗死区和边缘区组织重构最迅速明显,1 个月左右病理重构最为显著,2 个月时基本稳定^[2]。为了对抗这种不良重构,临床上应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)等药物降低死亡率和心力衰竭的发病率^[7]。尽管如此,仍有相当一部分患者中可以观察到不良左心室重构,导致慢性心力衰竭。本研究结果显示,治疗 12 周后,对照组患者 LVEDVi、LVESVi、LVM、LVMi 出现明显的增大,而加用通冠胶囊后使 LVEDVi、LVESVi、LVMi 的增大得到了抑制,说明改善了心室重构情况。

肠道菌群多样性对于维持整个肠道微生态系统的稳定性和功能十分重要,菌群多样性已逐渐成为一种新的健康标志物^[19]。肠道菌群多样性下降被证明与冠心病^[20]、心力衰竭^[21]等密切相关。本研究 Alpha 多样性分析显示,治疗后治疗组菌群丰度 ACE 估计量、Chao 估计量较对照组升高,说明通冠胶囊可上调 STEMI 患者的菌群多样性。在本研究中,在门水平两组拟杆菌门治疗后都较治疗前增多,而变形菌门减少;治疗后治疗组中拟杆菌门与对照组比较显著增多,说明 STEMI 患者用通冠胶囊后拟杆菌门提高更显著。既往研究发现,变形菌门中大多数是致病细菌,因此其丰度的升高被认为是菌群失调的特征^[22];与健康志愿者比较,冠心病

患者的拟杆菌门和变形杆菌门减少,而厚壁菌门和梭杆菌门增加^[20];重度充血性心力衰竭患者的厚壁菌门最为丰富,其次则为变形杆菌门^[23]。以上结果与本研究结果基本一致。

拟杆菌门主要由拟杆菌属和普雷沃氏菌属两个属组成,普雷沃氏菌属减少和瘤胃球菌增加是慢性心力衰竭患者肠道菌群的基本特征^[20]。本研究结果显示,在属水平上菌群组成结构表明,通冠胶囊干预治疗后,治疗组普雷沃氏菌属、粪杆菌属、巨单胞菌属、琼脂杆菌属、罗斯伯里菌属、小杆菌属相对丰度上调,肠球菌属、埃希氏-志贺氏菌属、链球菌属相对丰度下调。Spearman 相关性分析则显示,普雷沃氏菌属、小杆菌属、琼脂杆菌属与 LVEDVi、LVESVi 呈负相关,并且普雷沃氏菌属与 LVM、LVMi 呈负相关。两者结合分析,通冠胶囊改善心室重构的肠道菌群机制可能与上调普雷沃氏菌属和小杆菌属丰度有关。既往研究认为,普雷沃氏菌属与短链脂肪酸丙酸生成呈正相关,丙酸通过降低血清胆固醇和降低肝脏脂肪生成在控制体重增加方面发挥重要作用^[24]。此外,也有研究认为高水平的普雷沃氏菌属与改善心血管疾病的危险因素肥胖相关^[25]。Han 等^[26]研究发现,急性心肌梗死患者的肠道巨球菌属、丁酸单胞菌属丰度较高,而小杆菌属较低。另外,肠球菌属与 LVESVi 呈正相关,结合治疗组治疗前后和治疗后组间菌群比较,说明通冠胶囊可能通过下调肠球菌属丰度改善心肌梗死后心室收缩功能。Sun 等^[23]研究发现,与健康人相比,重度心力衰竭患者瘤胃球菌科、小杆菌属等产短链脂肪酸的细菌丰度下降,肠球菌属的丰度则增加并伴随着机体乳酸值上升,与本研究结果类似。两组患者治疗期间 MACEs 发生率和不良反应无明显差异,表明通冠胶囊对 3 个月 MACEs 发生率无明显影响。通冠胶囊前期已做过大鼠毒理实验,结果显示其安全有效,未发现严重不良反应^[27],与本研究结果一致。

综上所述,通冠胶囊可能通过调节普雷沃氏菌属、小杆菌属、肠球菌属等相关菌属的富集,增加有益菌定植和菌群多样性,调整肠道菌群结构,发挥改善 STEMI 后心室重构的作用。由于时间和条件等限制,本研究纳入的样本量相对较少,并缺少基础研究进一步的通路探讨。在后续研究中,将陆续开展动物实验和细胞实验,为通过调节肠道菌群治疗急性心肌梗死后心室重构提供更多依据。

利益冲突声明

本研究无利益冲突。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7): 577-596.
- [2] RODRIGUEZ-PALOMARES JF, GAVARA J, FERREIRA-GONZÁLEZ I, et al. Prognostic value of initial left ventricular remodeling in patients with reperfused STEMI[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(12): 2445-2456.
- [3] SÁNCHEZ B, DELGADO S, BLANCO-MÍGUEZ A, et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(1). doi: 10.1002/mnfr.201600240.
- [4] WU ZX, LI SF, CHEN H, et al. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180717.
- [5] MAO S, OUYANG W, ZHOU Y, et al. Addition of Chinese herbal remedy, Tongguan Capsules, to the standard treatment in patients with myocardial infarction improve the ventricular reperfusion and remodeling: Proteomic analysis of possible signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 257: 112794. doi: 10.1016/j.jep. 2020. 112794.
- [6] KAMO T, AKAZAWA H, SUZUKI JI, et al. Novel concept of a Heart-Gut Axis in the pathophysiology of heart failure[J]. Korean Circ J, 2017, 47(5): 663-669.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [8] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 389-395.
- [9] 郭志情. CHA2DS2-VASc-HSF 评分对冠状动脉旋磨术中慢血流的预测价值[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [10] 刘泉颖. 通冠胶囊对急性心肌梗死患者介入术后心功能及生活质量影响的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [11] 沙玛曲卓, 王丽娟. 双平面 Simpson 法对冠心病患者 PCI 治疗前后左心室容积及收缩功能的评估价值[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(5): 653-656.
- [12] 张经纬, 邹玉兰. 人体体表面积测量公式计算法与手掌法的比较研究[J]. 法医学杂志, 2000, 16(2): 102-103.
- [13] COKKINOS DV, BELOGIANNEAS C. Left ventricular remodelling: a problem in search of solutions [J]. Eur Cardiol, 2016, 11(1): 29-35.
- [14] MCCracken VJ, SIMPSON JM, MACKIE RI, et al. Molecular ecological analysis of dietary and antibiotic-induced alterations of the mouse intestinal microbiota [J]. J Nutr, 2001, 131(6): 1862-1870.
- [15] GULATI M, LEVY PD, MUKHERJEE D, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice guidelines [J]. Circulation, 2021, 144(22): e368-e454.
- [16] 陈伯钧, 苏学旭, 孟丽琴, 等. 通冠胶囊对急性心肌梗塞大鼠心室重构的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 524-526.
- [17] QI J, YU J, WANG L, et al. Tongguan capsule protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 45(5): e23.
- [18] 张军, 招煦杰, 杨澄, 等. 通冠胶囊后适应对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制的研究[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(32): 11-12.
- [19] SHANAHAN F. Probiotics in perspective [J]. Gastroenterology, 2010, 139(6): 1808-1812.
- [20] 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. doi: 10.1155/2017/3796359.
- [21] 蔡昭玲. 慢性心力衰竭患者肠道微生物菌群及其血清代谢组学研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [22] SHIN NR, WHON TW, BAE JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota [J]. Trends Biotechnol, 2015, 33(9): 496-503.
- [23] SUN W, DU D, FU T, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with severe chronic heart failure [J]. Front Microbiol, 2022, 12: 813289. doi: 10.3389/fmicb. 2021. 813289.
- [24] CHAMBERS ES, VIARDOT A, PSICHAS A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults [J]. Gut, 2015, 64(11): 1744-1754.
- [25] BORGIO F, VERDUCI E, RIVA A, et al. Relative abundance in bacterial and fungal gut microbes in obese children: a case control study [J]. Child Obes, 2017, 13(1): 78-84.
- [26] HAN Y, GONG Z, SUN G, et al. Dysbiosis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction [J].

Front Microbiol, 2021, 12: 680101. doi: 10.3389/fmicb.
2021.680101.

[27]张敏州,杨广,韩凌. 通冠胶囊的急性毒理实验[J].
中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(9): 787.

Effects of *Tongguan Capsules* (通冠胶囊) on Left Ventricular Remodeling and Gut Microbiota in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Clinical Study

ZHENG Shuxin, YU Ling, ZHAO Xujie, GUO Liheng, ZHANG Minzhou, MAO Shuai

The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of *Tongguan Capsule* (通冠胶囊) on ventricular remodeling in patients after acute myocardial infarction (AMI), and to explore the possible mechanism. **Methods** A total of 53 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients were collected and randomly divided into 26 cases in the treatment group and 27 cases in the control group. The control group was given conventional therapy after percutaneous coronary intervention (PCI) for AMI, and the treatment group was given *Tongguan Capsules* (4.5 g each time, 3 times a day) on the basis of the control group. The course of treatment was 12 weeks. Echocardiographic data and stool samples were collected from subjects before and after the intervention, and left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVi), left ventricular end-systolic volume index (LVESVi), left ventricular mass index (LVMi) were measured and calculated, so as to compare the number of cases of left ventricular remodeling in the two groups. At the same time, 16S rDNA sequencing was performed on the stool samples to analyze the diversity of gut microbiota (GM), the composition of the GM, the GM difference between the groups; recording the incidence of major adverse cardiovascular events (MACEs) and adverse reactions of patients in the two groups during the study period; and performing Spearman's correlation analyses of the post-treatment flora data with LVEF, LVEDVi, LVESVi, LVM, and LVMi in the two groups. **Results** One case fail to follow up in the treatment group and 2 cases fail to follow up in the control group, and 25 cases in each of the two groups were finally included in the analysis. LVEDVi, LVESVi, and LVMi of the control group after treatment were higher than those before treatment ($P < 0.05$); after treatment, LVEDVi, LVESVi and LVMi in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Left ventricular remodeling occurred in 5 cases (20.00%) in the treatment group and 13 cases (52.00%) in the control group, and the incidence of left ventricular remodeling in the treatment group was lower than that in the control group ($P = 0.03$). After treatment, the ACE estimation and Chao estimation of bacterial abundance in the treatment group were higher than that before treatment and that in the control group ($P < 0.05$). The treatment group showed an increase in *Mycobacterium anisopliae* phylum and a decrease in *Mycobacterium thickum*, *Mycobacterium anisopliae* phylum, and *Mycobacterium patella* phylum after treatment ($P < 0.05$). When comparing between groups after treatment, the relative abundance of *Prevotella*, *Agathobacter*, *Dialister*, *Eubacterium coprostanoligenes* group was up-regulated and the relative abundance of *Enterococcus* was down-regulated in the treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistically significant difference in the incidence of MACEs and the occurrence of adverse reactions between groups during treatment ($P > 0.05$). The results of correlation analysis showed that *Prevotella* were positively correlated with LVEF and negatively correlated with LVEDVi, LVESVi, LVM, and LVMi ($P < 0.01$). *Agathobacter* group were negatively correlated with LVEDVi, LVESVi ($P < 0.01$); *Enterococcus* group were positively correlated with LVESVi ($P < 0.05$). **Conclusion** *Tongguan Capsules* can improve ventricular remodeling in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction with better safety; its mechanism may be related to adjusting the enrichment of related bacteria such as *Prevotella*, *Dialister* and *Enterococcus* and other related bacterial genera, increasing the colonization and diversity of beneficial bacteria, and adjusting the structure of GM.

Keywords myocardial infarction; ventricular remodeling; gut microbiota; *Tongguan Capsules* (通冠胶囊)

(收稿日期: 2023-04-02; 修回日期: 2023-08-20)

[编辑: 叶 晨]