

大柴胡汤对冠心病不稳定型心绞痛血清 Ghrelin 和 Obestatin 的表达及肠道菌群构成的影响

陈维, 孟宪萌, 关乐, 王凤荣*

(辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] **目的:**考察大柴胡汤对冠心病不稳定型心绞痛(UA)患者的治疗靶点,预测其对心绞痛治疗作用的通路。**方法:**进行前瞻性研究,患者共计110例,均为辽宁中医药大学附属医院心内一科2016年9月至2017年9月收治的患者,将入选的患者按照入院先后顺序排序,采用随机数字表法分为治疗组与对照组,各55例,分别采用基础西药加大柴胡汤(治疗组)及基础西药(对照组)进行治疗。通过对纳入本研究患者的胃饥饿素(Ghrelin)及肥胖抑制素(Obestatin)表达水平及肠道菌构成进行分析。**结果:**经过基础治疗配合大柴胡汤,UA患者的总有效率大幅提高($P < 0.05$);结果提示,大柴胡汤可以明显的改善UA患者的临床症状,同时,进一步对患者的 Ghrelin,Obestatin 表达情况进行测定发现,大柴胡汤治疗组对UA患者 Ghrelin 的上升和 Obestatin 的下调均起到了加速的作用;肠道菌群构成的结果提示,大柴胡汤可使UA患者的拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)两种细菌的构成会发生了变化。**结论:**大柴胡汤可以显著的影响UA患者的血清 Ghrelin,Obestatin 表达,可调节UA患者的肠道菌群,并增加患者有益菌的种类与丰度。

[关键词] 不稳定型心绞痛;胃饥饿素;肥胖抑制素;高通量测序;肠道菌群

[中图分类号] R22;R242;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)12-0169-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181215

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180327.1036.003.html>

[网络出版时间] 2018-03-27 11:34

Effect of Da Chaihutang on Expression of Serum Ghrelin and Obestatin and Intestinal Flora in Unstable Angina of Coronary Heart Disease

CHEN Wei, MENG Xian-meng, GUAN Le, WANG Feng-rong*

(The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic targets of Da Chaihutang in the patients with unstable angina pectoris (UA) of coronary heart disease and predict the pathway in the treatment of angina pectoris. **Method:** This prospectivestudy had a total of 110 patients admitted in Cardiovascular Department 1 in the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine between September 2016 to September 2017. The patients were arranged in order according to their order of admission, and were divided into treatment group and control group by random number table method, 55 cases in each group. Basic western medicine was given in control group, and the basic medicine + Da Chaihutang was given in treatment group. Then the expression levels of Ghrelin and Obestatin and the composition of intestinal flora were analyzed in this study. **Result:** After basic treatment combined with Da Chaihutang, the total effective rate in patients with coronary heart disease unstable angina was increased significantly ($P < 0.05$). Results suggested that Da Chaihutang can

[收稿日期] 20171223(002)

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目(20170540601);辽宁省临床能力建设项目(LNCCC-C01-2015)

[第一作者] 陈维,硕士,主治医师,从事中西医结合心血管研究,E-mail:Lavender841024@163.com

[通信作者] *王凤荣,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合心血管研究,Tel:024-31961603,E-mail:Lavender841024@163.com

significantly improve the clinical symptoms in patients with UA, and the further determination of Obestatin and Ghrelin expression levels showed that Da Chaihutang treatment promoted the up-regulation of Ghrelin and down-regulation of Obestatin in UA patients. The results of intestinal flora suggested that Da Chaihutang could change the compositions of *Bacteroidetes* and *Firmicutes* in UA patients. **Conclusion:** Da Chaihutang can significantly affect the expression of serum Ghrelin and Obestatin in UA patients, regulate the intestinal flora of UA patients, and increase the species and abundance of beneficial bacteria.

[**Key words**] unstable angina; Ghrelin; Obestatin; high-throughput sequencing; intestinal flora

肠道菌群对胆汁酸以及胆固醇的代谢与吸收直接影响着血胆固醇的水平,在冠心病不稳定型心绞痛(UA)发病的过程中,胆固醇水平的上升,又是影响 UA 的发生与发展的重要危险因素^[1]。基于此,可以推测肠道菌群的构成同 UA 的发病之间存在着相应的联系^[2-3]。另有大量证据表明,在冠心病的发病过程中,血清生长激素释放肽、肥胖抑制素等细胞因子均起到了重要的作用^[4]。而肠道菌的变化会直接影响宿主对于糖分的吸收,进而增加能量的获取并刺激相应炎症反应的发生^[5]。基于此思路,可以进一步推测,肠道菌构成会通过肠道免疫系统,进一步刺激机体发生特定的验证反应,从而介导后续心绞痛的发生^[6]。

大量研究表明,除了直接被经由消化系统吸收外,中药亦可通过改善肠道菌的方式,改善机体的疾病状态^[7-8]。考虑到 UA 发病过程中肠道菌的作用,可以推测治疗 UA 的方剂亦会对肠道菌产生影响。除了传统的药效学研究手段外,从肠道菌角度出发研究,亦是理解中药方剂治疗效果的重要途径之一^[9]。

大柴胡汤作为张仲景的名方,出自《伤寒论》,由柴胡、黄芩、半夏、枳实、白芍、大黄、生姜、大枣、泽泻等药组成,该方剂以祛浊化痰立法,具有化痰祛瘀、内泄热结的作用。在临床上,本方剂长期的应用于 UA 的治疗。本研究拟从肠道菌及调控机制两个角度出发,探究该方剂作用于 UA 的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 此项研究 110 例患者均为辽宁中医药大学附属医院心内一科,2016 年 9 月至 2017 年 9 月收治的患者,患者年龄在 45 ~ 75 岁,病程(11 ± 8)年。上述患者的临床表现为活动后胸痛、胸闷症状,常规或发作时心电图有不同程度的 ST-T 改变,且心肌损伤标记物(CTNI 或 CTNT)无异常升高,西医诊断为 UA,中医辨证符合胸痹心痛痰浊血瘀型。将上述患者根据入院顺序排号,随机分为两组。其中,治疗组 55 例,男 35 例,女 20 例,年龄

(60.23 ± 15.32)岁;对照组 55 例,男 32 例,女 23 例,年龄(61.07 ± 14.80)岁。根据所得的临床资料可知,两组患者的年龄、性别、病程、心绞痛症状及实验室检查等相关指标相比,均无统计学差异。

1.2 病例诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 依据参照《中医内科学》^[10]制定。胸痹心痛诊断标准,①胸部心前区常见闷痛,以憋闷疼痛为主,可扩散至左肩背、咽喉、胃脘部、左上臂内侧等部位,反复性发作,持续时间几秒到几十分钟,休息或用药后可缓解;②发病诱因常见劳累过度、情绪波动、暴饮暴食等;③随胸痛发作常见心悸、气短、自汗等症状。

1.2.2 辨证分型 参照辽宁中医药大学附属医院心病科优势病种的诊疗方案所制定。胸痹心痛痰浊血瘀型证候诊断标准,胸闷如窒而痛,或痛引肩背,气短喘促,痰多,肢体沉重,形体肥胖,腹满,大便秘结,舌质暗红,舌苔浊腻,脉弦滑。

1.2.3 西医诊断标准 参照《实用内科学》^[11]制定,UA 的诊断标准,①症状及体征,UA 的临床表现一般具有以下 3 个特征之一,静息时或夜间发生心绞痛常持续 20 min 以上;新近发生的心绞痛(病程在 2 个月内)且程度严重;近期心绞痛逐渐加重(包括发作的频度、持续时间、严重程度和疼痛放射到新的部位)。发作时可有出汗、皮肤苍白湿冷、恶心、呕吐、心动过速、呼吸困难、出现第三或第四心音等表现。而原来可以缓解心绞痛的措施此时变得无效或不完全有效。②心电图表现,静息心电图可出现 2 个或更多的相邻导联 ST 段下移 ≥ 0.1 mV,发作时心电图有一过性 ST 段偏移和(或)T 波倒置。③心肌标志物检查,心肌血清标志物(cTnT, cTnI, CK-MB)无异常增高。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 年龄在 45 ~ 75 岁,并自愿签署知情同意书的患者,符合中医证候诊断胸痹心痛痰浊血瘀型及西医诊断的 UA,临床分级为 I ~ III 级,且心肌血清标志物均无异常升高,均可纳入到本

研究中。本研究经辽宁中医药大学附属医院伦理委员会批准,批号 2016XZ(KT)-006-02,且所有患者均自愿签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①辨证不符合中医辨证或西医诊断标准者;②年龄低于 45 岁或高于 75 岁的患者;③患者临床病情复杂,不适宜用本研究的方法治疗的患者;④存在其他重大疾病的患者,如肾功能衰竭、癌症、急性心肌梗塞、出血性脑卒中、重度心律失常等;⑤认知功能障碍,无法和医护人员有效沟通或不愿参与本研究,拒绝签署知情同意书的患者。

1.4 治疗

1.4.1 对照组基础用药 参照《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[12]并结合辽宁中医药大学附属医院心内一科用药经验,给予西医常规治疗,拜阿司匹林肠溶片(德国拜耳,国药准字 J20080078,0.1 g/片)100 mg,每日 1 次,口服;波立维(赛诺菲制药有限公司,国药准字 J20080090,75 mg/片)75 mg,每日 1 次,口服;比索洛尔片(德国默克雪兰诺制药公司,国药准字 H20060101,5 mg/片)1.25~2.5 mg,每日 1 次,口服;阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051409,20 mg/片)20 mg,每日 1 次,口服。

1.4.2 治疗组在基础用药的基础之上,增加大柴胡汤,方剂组成:柴胡 15 g,枳实 15 g,黄芩 15 g,大黄 10 g,半夏 10 g,白芍 20 g,丹参 20 g,茯苓 20 g,陈皮 20 g,甘草 10 g,水煎服,每日 1 剂,煎 2 次,混合至 200 mL,100 mL 日 2 次口服。药品由辽宁中医药大学附属医院药剂科制备提供,经本院药剂科冷玉杰主任药师鉴定,符合 2015 年版《中国药典》的相关要求。

本研究共进行了 14 d 的治疗,期间患者严格遵照本研究的设计,未服用其他治疗 UA 的药物。如治疗期间出现心绞痛发作,则常规服用硝酸甘油。

1.5 检测方法

1.5.1 UA 的中医证候临床评价评定标准 参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[13]标准制定,显效,明显改善临床症状、体征、综合征积分减少 70% 或者以上。有效,临床症状和体征得到改善,综合征积分减少 30% 及以上且少于 70%。无效,没有明显的改善,临床症状、体征无变化或者变差。

1.5.2 血清胃饥饿素(Ghrelin)及肥胖抑制素(Obestatin)水平测定 采集纳入本研究患者的清晨空腹静脉血 4 mL,采集时间点分别为 0,7,14 d。以酶联免疫吸附试验(ELISA)进行而定,试剂盒购自

上海通蔚实业有限公司,批号分别为 TWp024309, TWp026558,具体操作依说明书方法进行。

1.5.3 人体粪便菌群分析 采集参与研究的新鲜粪便,以无菌棉签于中心处采样,放入无菌冻存管后立即速冻,再送至实验室进行下一步实验。采用 E. Z. N. A.® Stool DNA 试剂盒(Omega 公司,批号 D4015)提取,获得高纯度肠道菌群 DNA。利用细菌 16S rRNA 引物(1 500 bp):上游 5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3',下游 5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3',扩增 V3-V4 可变区。PCR 反应程序:98 °C 预变性 30 s,98 °C 变性 10 s,50 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 45 s,进行 35 个循环,最后 72 °C 延伸 10 min。并整理高通量测序结果,对所得的序列采用 QIIME 生成操作分类单元(OTU)进行分析。以 uclust 和 97% 的相似性对序列进行聚类(furthest uclust sequence clustering)。然后在每个 OTU 聚类里面选择最长的序列为该 OTU 的代表序列。对 OTU 进行预测,可信值定为 80%,根据 OUT table 的结果,绘制稀释曲线分析图(rarefaction analysis),根据指数判定不同门或科的肠道菌在人体内的丰度,最后进行聚类分析。

1.6 统计学方法 对患者的临床治疗效果以 SPSS 19.0 进行统计学分析,组间的有效率及显效率行 χ^2 检验,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比以独立样本 *t* 检验进行分析。根据 ELISA 的结果,对患者的 Ghrelin 及 Obestatin 水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 计有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者总有效率的比较

组别	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
治疗	23	28	4	0	92.73
对照	17	29	9	0	83.64

2.2 两组患者 Ghrelin 及 Obestatin 表达比较 与本组治疗前比较,治疗组 Ghrelin 表达在 7 d 处就出现了明显的上升($P < 0.05$),而在治疗结束时(14 d),Ghrelin 的表达并未进一步的上升;对照组 Ghrelin 表达在 14 d 时明显上升($P < 0.05$)。提示大柴胡汤可以加速上调患者血清内 Ghrelin 的表达。与本组治疗前比较,两组 Obestatin 表达在 14 d 时出

现明显下降 ($P < 0.05$)。表明大柴胡汤可下调患者体内 Obestatin 的表达情况。见表 2。

表 2 两组患者 Ghrelin, Obestatin 表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	时间/d	Ghrelin	Obestatin
治疗	-	2.29 ± 0.23	107.81 ± 22.03
	7	2.54 ± 0.49 ¹⁾	98.47 ± 11.21
	14	2.90 ± 0.79 ¹⁾	81.27 ± 12.34 ¹⁾
对照	-	2.31 ± 0.24	109.23 ± 20.13
	7	2.40 ± 0.90	100.22 ± 12.21
	14	2.79 ± 0.64 ¹⁾	91.69 ± 13.70 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组同时间点比较

²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 UA 患者粪便内肠道菌群变化分析

2.3.1 不同 UA 患者肠道菌的丰度及多样性对比

根据实际的采样情况及最终的送检样本,共收集了 6 个有效样本,分别源自不同组别,其中 UA 组,初始 UA 患者粪便(0 d)。正常人群组,正常志愿者的粪便。纳入本研究的患者共计 4 例,7,14 d 时采集的 UA 患者粪便,6 份样本的所获得的序列数分别为 UA 组 4 432,正常人群组 4 321,对照组 7 d,4 097,治疗组 7 d,3 655,对照组 14 d,3 614,治疗组 14 d,4 134。对 6 组样本的高通量结果分析可知,在 < 3 000 条序列时,OTU 数量随序列的数量增加而增加;序列数达到 4 000 时,OTU 的增加趋势开始变得缓慢,最终进入平台期。各样本所对应的 OTU 数量基本相似,其中,UA 组 314,正常人群组 286,对照组 7 d,313;治疗组 7 d,211;对照组 14 d,278;治疗组 14 d,235。由此可见,患者经过两个给药组的治疗后,使患者肠道菌群的数量与构成上逐渐接近正常人群组,各样本所对应的菌群丰度及构成见图 1,表 3。

2.3.2 门水平下 UA 患者肠道内菌群的分布 根据所获得的高通量数据,对 UA 患者对比正常患者的肠道菌在门水平进行分析后可知,全部人群肠道菌的最主要菌群均为拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 和厚壁菌门 (*Firmicutes*),两者基本全部样本肠道菌的 90% 以上。这同我国正常人口肠道菌测序数据一致。之后依次排序为变形菌门 (*Proteobacteria*),放线菌门 (*Actinobacteria*),梭杆菌门 (*Fusobacteria*),上述五种门的微生物基本占据了全部微生物总数的 95% 以上;剩下的部分检出的菌门共计 11 门,互养

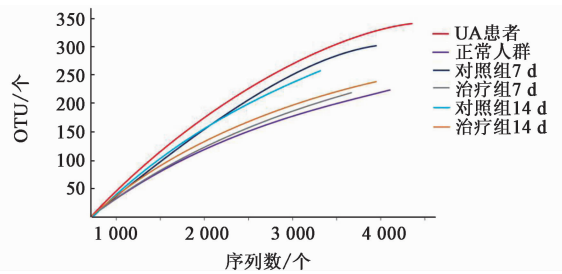


图 1 正常人及 UA 患者的 OTUs 稀疏曲线分析

Fig. 1 OTUs sparse curve analysis of normal human and UA patients

表 3 各组患者肠道菌的菌群丰度 (Chao1) 及生物多样性 (Shannon) 比较

Table 3 Comparison of Chao1 and Shannon indexes of intestinal flora among groups

组别	时间	OTUs 操作分 类单位	ACE 丰度 指数	Chao1 丰度 指数	香农 指数	覆盖率 指数/%
正常人群	-	286	1 465.0	1 155.4	5.01	81
不稳定 性心绞痛	用药前	314	2 323.1	1 812.3	5.49	80
对照	用药 7 d	313	1 869.3	1 215.4	5.43	88
治疗		211	692.2	427.6	4.87	90
对照	用药 14 d	278	1 642.0	825.3	5.27	82
治疗		235	1 012.3	569.2	4.98	88

菌门 (*Synergistetes*), *TM7*, 疣微菌门 (*Verrucomicrobia*), 分别为热脱硫杆菌门 (*Thermodesulfobacteria*), 螺旋体菌门 (*Spirochaetes*), 硝化螺旋菌门 (*Nitrospira*), 网团菌门 (*Dictyoglomi*), 绿弯菌门 (*Chloroflexi*), 酸杆菌门 (*Acidobacteria*), 栖热菌门 (*Deinococcus-Thermus*), *SR1*; 另外还有约 4.0% 的序列无法确定。根据具体分布可以看出,同正常人相比,出现 UA 的患者,其肠道内的菌群构成有一定的区别,主要是拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 的下降及厚壁菌门 (*Firmicutes*) 的上升。且随着药物的治疗上,治疗组与对照组的在拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 与厚壁菌门 (*Firmicutes*) 的丰度分布上均有变化,且治疗组有益菌属拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 增加显著,更接近正常人群组。见表 4。

2.3.3 科水平下 UA 患者肠道内菌群的分布 全部 8 个样本共检测到 205 个科的肠道微生物,其中,共有 86 个科为样本共属科。进一步的对所得样本的肠道菌进行分析,在科的水平下可知对比正常人,UA 患者的优杆菌科 (*Eubacteriaceae*), 链球菌科

表 4 各组患者肠道菌门水平下的菌群构成比较

Table 4 Comparison of flora compositions under phylum level among groups

组别	时间	拟杆菌	厚壁菌	变形菌	放线菌	梭菌	其他
正常人	-	55.2	34.3	3.1	0.2	1.1	6.1
不稳定性 心绞痛	用药前	51.7	37.7	4.7	0.4	0.5	5.0
对照	用药 7 d	53.1	35.6	3.3	0.3	1.1	6.2
治疗		53.7	35.8	4.0	0.2	0.9	3.6
对照	用药 14 d	54.1	35.2	3.7	0.2	1.1	3.7
治疗		55.1	34.7	4.1	0.2	1.2	6.0

(*Staphylococcaceae*) 及空肠弯曲杆菌科 (*Campylobacteraceae*) 的数量大幅增加。另一方面, 及拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*) 及毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*) 数量出现减少。另外, 经过 14 d 的治疗可见虽然 UA 患者肠道菌群变动较小, 但是随着治疗的进展对于有益菌拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*), 两给药组均有所上升, 与对照组比较, 治疗组略有提高。见表 5。

表 5 各组患者肠道菌科水平主要菌群分布比较

Table 5 Comparison of major flora distribution of intestinal microflora among groups

组别	时间	真杆菌科	葡萄球菌科	肠球菌科	弯曲杆菌科	拟杆菌科	毛螺菌科
正常人	-	0.116	0.011	0.001	0	22.826	0.012
不稳定性 心绞痛	用药前	0.823	0.135	0.089	0.016	9.232	0.001
对照	用药 7 d	0.556	0.091	0.056	0.002	10.231	0.001
治疗		0.673	0.067	0.043	0.001	11.570	0.001
对照	用药 14 d	0.469	0.086	0.027	0.001	10.360	0.002
治疗		0.623	0.053	0.019	0.001	12.610	0.001

3 讨论

3.1 UA 同患者血清 Ghrelin 及 Obestatin 表达之间的关联 大量研究显示, Ghrelin/Obestatin 同动脉粥样硬化 (AS) 的发病密切相关, 而 AS 又是 UA 发病的高危因素^[14], 而两者往往并行发生。基于此, 可以推论 Ghrelin/Obestatin 亦同 UA 的发病关系密切。Ghrelin 是由胃内 X/A 样细胞产生, 是具有促生长激素释放作用的小分子多肽, 其受体 (GHS_R) 在人的冠状动脉、肺动脉、主动脉等脉管系统中广泛表达, 同时, 在冠状动脉粥样硬化组织中, GHS_R 的表达可上调 3~4 倍, 可以证明其参与了 AS 的发病及发

展。Ghrelin 在冠心病、动脉硬化等疾病的发生中有一定的保护作用。Obestatin 则是 Ghrelin 的相关肽, 其具有 Ghrelin 相反的生物学意义, Obestatin 可以对血管内皮细胞的增殖起到了抑制作用, 并且增强了内皮细胞的炎症反应作用, 近来研究表明, Obestatin 成为一个新的冠心病危险因素。本组研究数据表明, 大柴胡汤可以加速上调患者血清内 Ghrelin 的表达, 并下调 Obestatin 的表达, 提示大柴胡汤对于冠心病心绞痛患者的发病具有保护作用。

3.2 菌群失调对 UA 发病的影响 肠道黏膜是人体免疫器官之一, 其主要作用为通过各种免疫抑制机制, 抵御有毒有害的物质由消化道进入人体。大量研究表明幽门螺旋杆菌 IgA 抗体阳性患者 C 反应蛋白明显升高, 而 IgG 患者则未升高, 因此幽门螺杆菌 IgA 抗体相关性的 C 反应蛋白升高可作为缺血性心脏病 (IHD) 高危患者的重要生物学标记^[15]。另外, 在 Franceschi 等^[16]的表达 CagA 抗原的幽门螺杆菌菌株研究中显示, 与稳定性心绞痛及冠脉血管正常者相比, UA 患者 CagA 抗体滴度明显增高。在本研究中, 全部 UA 患者的菌群构成均呈现了同正常人不同的趋势。主要变化为拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 和厚壁菌门 (*Firmicutes*) 的分布, 并且, 研究表明 Ghrelin 能降低血清高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 水平和改善肠黏膜屏障功能障碍^[17]。基于本研究中患者血清 Ghrelin 和 Obestatin 的水平变化及 UA 患者的肠道菌构成的改变, 可见, 随着治疗的进行, 患者体内的 Ghrelin 水平上升, 保护了肠黏膜屏障, 而肠道菌也随之发生改变。由此, 大柴胡汤有着较佳的免疫调节作用, 其通过调节多种细胞因子的方式, 加强肠道菌群的调理, 起到对 UA 患者的治疗作用, 有效的配合西药的治疗, 以达到中西医结合防治冠心病的目的。

3.3 不同治疗方式对患者肠道菌群的影响 在整个治疗期间, 患者的菌群的数量出现纠正, 在丰度及构成上接近了正常组, 主要表现在优杆菌科 (*Eubacteriaceae*), 链球菌科 (*Streptococcaceae*) 及肠球菌科 (*Enterococcaceae*) 等科的减低及拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*) 数量的增加。拟杆菌能够参与碳水化合物发酵、多糖代谢、胆汁酸和类固醇代谢^[18], 除此之外, 还具有促进肠道黏膜血管形成的作用, 并且维持肠道菌群平衡等^[19], 属于有益菌, 对人体健康具有重要影响。拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*) 能够定植在肠黏膜表面, 抵御肠侵入性病原菌的黏附^[20]。本研究的高通量结果提示, 同 UA 发病密切相关的菌

主要集中于拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*),且随着大柴胡汤配合基础西药治疗过程中,使UA患者的有益菌拟杆菌门(*Bacteroidetes*)丰度有一定程度的升高,据此,大柴胡汤通过调节患者的肠道菌群,增加有益菌的种类及丰度,对UA患者的治疗起到保护作用。但是,由于菌群的调节是一个长期的过程,虽然药物能够抑制人体内的促炎性介质的分泌,但是对菌群的作用,仍然依托患者于长期的生活习惯,特别是饮食习惯的改变^[21]。

本研究通过大柴胡汤对患者临床症状的改善,及其相应的治疗机制,揭示借助于中西医结合的治疗方式,可以有效改善UA患者的临床的症状,且从体内的代谢及肠道菌群构成两个角度出发,大柴胡汤对冠心病心绞痛患者的治疗起到了辅助的作用。但本研究仍有不足之处,在针对大柴胡汤针对肠道菌群构成影响方面上缺乏大样本研究证据,今后研究中,本研究仍需建立合适的研究模型,阐明大柴胡汤通过调节肠道菌群对冠心病治疗的作用机制。

[参考文献]

[1] Taylor B, Kilpatrick R, SONG X, et al. Effect of ldl-c on risk of recurrent myocardial infarction, unstable angina, and ischemic stroke in a high risk, secondary prevention patient population[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(10): A53.

[2] LIU H, YANG C, JING Y, et al. Ability of lactic acid bacteria isolated from mink to remove cholesterol; *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Can J Microbiol, 2013, 59(8): 563-569.

[3] Cavallini D C, Suzuki J Y, Abdalla D S, et al. Influence of a probiotic soy product on fecal microbiota and its association with cardiovascular risk factors in an animal model[J]. Lipids Healyth Dis, 2011, 10(1): 126.

[4] 袁春儿,陈捷. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者药物治疗后血清生长激素释放肽、肥胖抑制素水平变化[J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(2): 127-128.

[5] Samuel B S, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding g protein-coupled receptor, gpr41[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(43): 16767-16772.

[6] 赵莹. 老年不稳定型心绞痛与肠道菌群紊乱的相关性分析[D]. 长春:吉林大学, 2014.

[7] 陈秀琴,黄小洁,石达友,等. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(7): 1031-1036.

[8] 门薇,陈颖,李玉洁,等. 肠道菌群对中药有效成分的生物转化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 229-234.

[9] 马祥雪,王风云,符俊杰,等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 210-215.

[10] 王永炎,鲁兆麟. 中医内科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2011:9-11.

[11] 樊新生. 实用内科学[M]. 北京:科学出版社, 2015:1479-1480.

[12] 柯元南,陈纪林. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.

[13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:68-73.

[14] 王军,曾玉洁,王德昭. 阿托伐他汀对稳定型心绞痛患者颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1159-1162.

[15] Jha HC, Prasad J, Mittal A. High immunoglobulin a seropositivity for combined chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in india can serve as atherosclerotic marker[J]. Heart Vessels, 2008, 23(6): 390-396.

[16] Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, et al. Caga antigen of helicobacter pylori and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. [J]. Atherosclerosis, 2009, 202(2): 535-542.

[17] WU R, DONG W, QIANG X, et al. Orexigenic hormone ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats[J]. Crit Care Med, 2009, 37(8): 2421-2426.

[18] 李锋,王莉,刘国艳,等. 基于分子印迹膜的电导型传感器检测牛乳中琥珀酸氯霉素残留[J]. 上海交通大学学报:农业科学版, 2009, 27(6): 566-571.

[19] 刘晓芳,姚冰,刘国艳,等. 基于分子印迹膜修饰丝网印刷电极的地西洋电化学生物传感器[J]. 分析测试学报, 2010, 29(11): 1121-1125, 1131.

[20] WANG B L, YUAN L P, LEI H T, et al. Direct competitive enzyme-linked immunosorbent assay for the rapid determination of salbutamol [J]. Food Sci, 2010, 31(20): 270-274.

[21] Rosenwald I B, CHEN J J, WANG S, et al. The interrelationships of the gut microbiome and inflammation in colorectal carcinogenesis[J]. Clin Lab Med, 2014, 34(4): 699-710.

[责任编辑 张丰丰]