

# 冠心病患者肠道菌的通路协同分析

郑兴艺<sup>1</sup>, 王雨菲<sup>2</sup>, 张睿<sup>3</sup>, 王新钰<sup>2</sup>, 刘跃娟<sup>1\*</sup>

1. 哈尔滨医科大学大庆校区 医学信息学系, 黑龙江 大庆 163001

2. 哈尔滨医科大学大庆校区 药学院, 黑龙江 大庆 163001

3. 哈尔滨医科大学大庆校区 临床医学院; 黑龙江 大庆 163001

DOI:10.61369/MRP.2025050008

**摘要 :** 冠心病 (CHD) 的发生与肠道菌群紊乱密切相关, 但其协同作用机制尚未完全阐明。本研究通过整合多组学数据, 筛选冠心病患者肠道菌群特征性物种及代谢通路, 探讨菌群间协同作用对宿主代谢的影响。利用 TOPSIS 算法筛选出 30 个与 CHD 显著相关的核心菌群, 并通过 IGM 平台和 KEGG 通路分析揭示其参与的脂代谢、炎症反应等关键通路。UniProt 功能注释进一步表明, 目标菌群代谢物 (如短链脂肪酸、氧化三甲胺) 可能通过调控宿主免疫及内皮功能影响 CHD 进程。本研究为揭示肠道菌群协同机制提供了新的理论依据, 并为 CHD 的精准干预策略奠定基础。

**关键词 :** 冠心病; 肠道菌群; TOPSIS 分析; KEGG 通路; 代谢标志物; 协同分析

## Collaborative Analysis of Gut Microbial Pathways in Coronary Heart Disease Patients

Zheng Xingyi<sup>1</sup>, Wang Yufei<sup>2</sup>, Zhang Rui<sup>3</sup>, Wang Xinyu<sup>2</sup>, Liu Yuejuan<sup>1\*</sup>

1. Department of Medical Informatics, Daqing Campus of Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang 163001

2. School of Pharmacy, Daqing Campus of Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang 163001

3. School of Clinical Medicine, Daqing Campus of Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang 163001

**Abstract :** The occurrence of coronary heart disease (CHD) is closely associated with intestinal flora disorders, but the mechanism of their synergistic action has not been fully elucidated. This study integrated multi-omics data to screen characteristic species and metabolic pathways of intestinal flora in CHD patients, and explored the impact of synergistic interactions among flora on host metabolism. The TOPSIS algorithm was used to screen 30 core flora significantly associated with CHD, and the IGM platform and KEGG pathway analysis were employed to reveal key pathways involved in lipid metabolism, inflammatory response, etc. UniProt functional annotation further indicated that metabolites of target flora (such as short-chain fatty acids, trimethylamine N-oxide) may affect the progression of CHD by regulating host immunity and endothelial function. This study provides a new theoretical basis for revealing the synergistic mechanism of intestinal flora and lays a foundation for precise intervention strategies for CHD.

**Keywords :** coronary heart disease; intestinal flora; TOPSIS analysis; KEGG pathway; metabolic markers; synergistic analysis

## 引言

冠心病作为全球首位致死性心血管疾病, 其病理机制与代谢异常、慢性炎症密切相关<sup>[1]</sup>。近年研究发现, 肠道菌群通过“肠-心轴”调控宿主代谢, 其失衡可加速动脉粥样硬化进程<sup>[2]</sup>。然而, 现有研究多聚焦单一菌属与 CHD 的关联, 缺乏对菌群协同作用及代谢网络整合机制的探索<sup>[3]</sup>。本研究基于生物信息学方法, 系统分析 CHD 患者肠道菌群组成与功能特征: 首先利用 TOPSIS 算法量化菌群排名, 筛选关键物种, 以便选取最高优先度的肠道菌; 其次通过 KEGG 通路富集明确菌群协同代谢靶点, 在研究通路节点相关蛋白时利用 UniProt 获取其功能。研究旨在揭示肠道菌群通过多通路协同影响冠心病 (CHD) 的潜在机制, 为基于菌群调控的冠心病防治策略提供新视角。

**基金项目:** 2023 年度黑龙江省大学生创新创业实践项目, 项目名称: 《肠道菌代谢物预测平台——以冠心病为例》(项目编号: 20230226D015S)

**作者简介:** 郑兴艺 (2002.04-), 女, 汉族, 广西百色人, 哈尔滨医科大学大庆校区医学信息学系 2021 级医学信息工程专业本科在读, 研究方向: 医学信息工程。

**通讯作者:** 刘跃娟 (1975.09-), 女, 汉族, 吉林榆树人, 哈尔滨医科大学大庆校区医学信息学系, 硕士, 副教授, 研究方向: 主要致力于恶性肿瘤的基因转录调控分析研究。

## 一、肠道菌通路内作用关系分析

### (一) 基于 IGM 平台的菌群通路富集筛选

1. 菌群筛选与数据预处理：基于 TOPSIS 法计算的菌群综合评分排序，筛选综合评分前 30 位的肠道菌群作为研究对象。此筛选标准综合考虑了菌群的丰度水平、代谢活性及临床关联性等多维度特征。

2. 菌种标识符标准化转换：通过 IGM 数据库的“ID Conversion”模块，将目标菌株名称转换为标准化缩写标识符，如：(1)嗜酸乳杆菌→LAC ACD；(2)脆弱拟杆菌→BCT FRG。

3. 菌的通路富集分析：将标准化后的菌种 ID 导入 IGM 数据库的通路富集分析，得到 35 条潜在相关代谢通路，涵盖脂类代谢、氨基酸合成代谢等核心生物学过程。

4. 显著性通路筛选：基于预设的严格统计学阈值 ( $P < 0.005$ ，经 Benjamini–Hochberg 多重检验校正)，最终确定最具显著性差异的调控通路之一的鞘脂代谢通路 ( $P = 5.0 \times 10^{-4}$ ) 进行分析<sup>[4]</sup>。该通路涉及神经酰胺合成、鞘磷脂降解等关键生化反应，与肠道屏障功能维持密切相关。

### (二) KEGG pathway

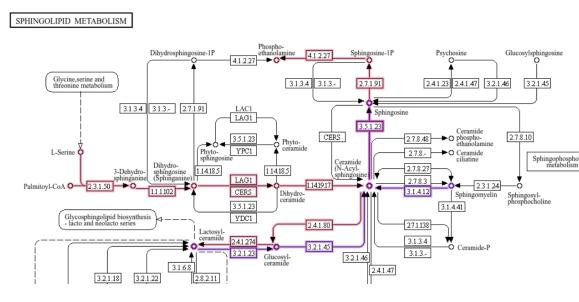


图 1: 代谢通路

鞘脂代谢通路包含15条相关分子代谢通路，探讨冠心病发病机制时挑选3条最相关的分析（如图1）：①神经酰胺生物合成；②乳糖神经酰胺生物合成与水解；③鞘氨醇生物合成与降解。研究证实，鞘脂代谢异常可致脂质在血管壁沉积，促进斑块形成，引发动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>。

神经酰胺作为鞘脂代谢核心分子，可激活炎症通路信号，在炎症发生中起第二信使作用<sup>[6]</sup>。其糖基衍生物 LacCer 是介导肠道菌群与宿主鞘脂代谢互作的重要分子，临床研究显示冠心病患者粪便中 LacCer 水平与特定菌属丰度显著相关，提示该分子可能通过菌群-宿主互作网络调控系统性炎症，在冠心病中通过促进炎症、斑块不稳定及代谢紊乱发挥核心作用<sup>[7]</sup>。

鞘氨醇在鞘氨醇激酶 (SphK) 催化下生成鞘氨醇-1-磷酸 (S1P)，随后通过鞘氨醇-1-磷酸裂解酶 (S1PL) 不可逆降解为磷酸乙醇胺和十六碳烯醛，完成鞘脂代谢的终末步骤。鞘氨醇代谢中产物 S1P 具有双重效应，在低浓度时通过 S1P 受体促进肠壁内皮细胞存活和血管完整，但在浓度过高时可能促使单皮细胞黏附于血管内皮，加剧炎症 [8]。

## 二、协同作用说明

### (一) 神经酰胺与鞘氨醇通路协同分析

在冠心病的发展中，神经酰胺与鞘氨醇的代谢通路中的关键酶——超长链神经酰胺合酶（UL-CAM）、鞘氨醇 N- 脂酰转移酶（SPT）、二氢神经酰胺酶（DH）及酸性神经酰胺酶（AS）通过多层面协同调控冠心病进程（如图 2），形成复杂的肠道菌群分子网络<sup>[9]</sup>。

1.SPT 与 KDSR 形成联级反应, L-丝氨酸通过 SPT 启动鞘脂合成, 生成 3-酮二氢鞘氨醇 (KDS), 随后经 3-酮二氢鞘氨醇还原酶 (KDSR) 转化为二氢鞘氨醇 (DHS)。同时 SPT/DH 还介导神经酰胺合成通路, SPT 作为神经酰胺合成的限速酶, 催化丝氨酸与棕榈酰-CoA 缩合生成 3-酮二氢鞘氨醇, 脱氢形成二氢神经酰胺。SPT 活性升高将导致神经酰胺蓄积, 加速心血管内皮细胞凋亡、单核细胞黏附及心肌细胞增殖, 促使动脉粥样硬化斑块形成, 这是直接导致冠心病发生的核心病理机制<sup>[10]</sup>。

2. UL-CAM 可介导神经酰胺  $\omega$ -羟基化与链延长, 生成 C24 及超长链神经酰胺, 其促心血管内皮细胞凋亡能力更强, 能通过激活 JNK/p38MAPK 通路诱导血管内皮细胞程序性死亡, 破坏血管内皮屏障完整性, 加重氧化应激与心肌内皮功能障碍。

3. AS水解神经酰胺生成鞘氨醇和游离脂肪酸，构成负反馈调节环路。AS活性下降会致神经酰胺堆积，促使坏死核心扩大及斑块破裂。冠心病患者心肌缺血再灌注损伤时，AS活性代偿性升高以清除毒性神经酰胺，但过度降解可能导致鞘氨醇-1-磷酸不足，削弱其抗炎与心血管舒张功能。

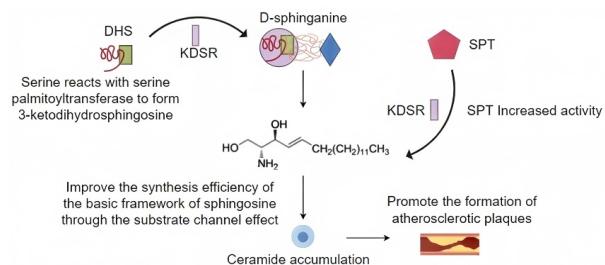


图2：动脉粥样斑块形成机理

## (二) 鞣氨酸的降解通路协同分析

鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 可在鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 (SPP1) 和磷脂酸盐磷酸酶的协同作用下脱磷酸化，重新转化为鞘氨醇，形成鞘脂代谢的动态平衡。这为我们探索体内鞘氨醇的生物代谢平衡提供思路。在研究中我们发现鞘氨醇激酶 (SphK)、鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶1 (SPP1) 以及磷脂酸盐磷酸酶除了上述系列反应外，还参与维持体内二氢鞘氨醇平衡的反应中，而二氢鞘氨醇是生成神经酰胺过程中的重要中间介导，这一发现将鞘氨醇的合成降解与神经酰胺的代谢过程联系起来，提示我们鞘氨醇与神经酰胺的代谢中可能存在协同作用。当肠道菌群失衡紊乱后，可能导致鞘氨醇激酶介导的反应减弱，使得体内鞘氨醇代谢失衡，鞘氨醇与二氢鞘氨醇在体内积累，导致 S1P 生成减少、神经酰胺含量增高，加剧体内血管损伤机制<sup>[11]</sup> (如图3)。

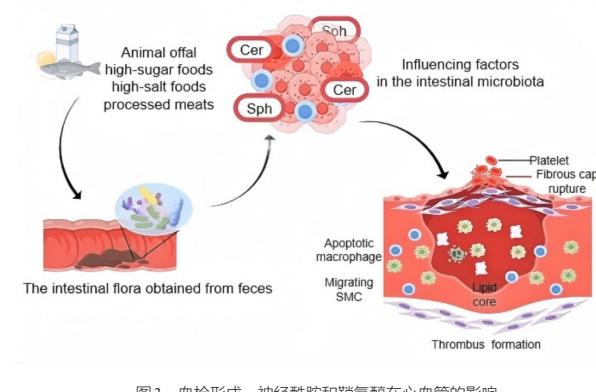


图3：血栓形成 – 神经酰胺和鞘氨醇在心血管的影响

### (三) 乳糖神经酰胺 (LacCer) 代谢通路协同分析

临床研究显示，冠心病患者粪便中 LacCer 水平与特定菌属丰度显著相关<sup>[12]</sup>，其作为介导肠道菌群与宿主鞘脂代谢的重要分子，可能通过菌群–宿主互作网络调控系统性炎症，在冠心病发展中通过促进炎症、斑块不稳定及代谢紊乱发挥核心作用。LacCer 是神经酰胺糖基化衍生物，与神经酰胺具有协同效应：肠道菌群紊乱会导致 SCFAs 减少，解除对神经酰胺合成的抑制使其积累<sup>[13]</sup>；同时，SCFAs、IPA 等菌群代谢产物促进神经酰胺向 LacCer 转化，两者协同放大炎症和内皮损伤，LacCer 在体内的平衡由以下机制调控：

LacCer 的合成：N-酰基鞘氨醇神经酰胺在 UGCG 催化下生成葡萄糖基神经酰胺，再经 B4GALT 催化合成 LacCer。肠道菌群失衡时，膳食纤维发酵能力下降致 SCFAs（如丁酸）生成减少，同时 LPS 激活 TLR4/NF-κB 通路上调糖基转移酶表达，两者共同促进 LacCer 生成与积累。

LacCer 的水解：LacCer 在  $\beta$ -半乳糖苷酶催化下分解为

GlcCer，再经 UGCG 催化生成 N-酰基鞘氨醇神经酰胺。拟杆菌属、乳杆菌属等肠道菌表达糖苷酶，可降解宿主 LacCer 并释放神经酰胺和糖基，影响肠道及全身鞘脂平衡。

## 三、结论

经由 TOPSIS 算法构建冠心病患者肠道菌群梯度模型，阐明神经酰胺、乳糖神经酰胺 (LacCer) 及鞘氨醇三条鞘脂代谢通路的协同互作机制，证实 SPT/UL-CAM/DH 酶系统通过调控神经酰胺亚型分布、S1P 生成阈值等机制，引发动脉内皮炎症与斑块失稳，深化了对冠心病本质的认识。本次研究还在一定程度上探索了 TOPSIS-KEGG-UniProt 链条式分析流程，为复杂疾病的多组学研究提供可推广的技术路径。

## 四、讨论

本研究联合多组学数据与 TOPSIS 算法，系统阐明冠心病患者肠道菌群协同调控鞘脂代谢网络的关键机制。创新性体现在：1. 用算法搭建菌群功能优先级模型，突破单一菌属关联分析局限；2. 分析神经酰胺与 LacCer 代谢协同效应，为“肠–心轴”提供新证据；3. 阐明 SPT、UL-CAM、DH 在菌群–宿主代谢机制中的中枢作用，完善鞘脂代谢失衡加剧动脉粥样硬化的理论框架。研究支持神经酰胺促炎加速动脉粥样硬化的理论，也证实 SCFAs 在维持宿主免疫及修复心肌中的关键作用。研究局限：数据主要来自开源数据库，缺乏标准化临床采集；菌群动态变化与宿主代谢联系需验证；鞘脂代谢酶的菌群调控机制依赖生物信息学预测，缺动物模型实验佐证。

## 参考文献

- [1] Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020 Mar 14;8(1):36.
- [2] Katsimichas T, Theofilis P, Tsiofis K, et al. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease: Current Therapeutic Perspectives. *Metabolites*. 2023 Feb 9;13(2):256.
- [3] Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein Cell*. 2018 May;9(5):416–431.
- [4] Andrade C. The <i>P</i> Value and Statistical Significance: Misunderstandings, Explanations, Challenges, and Alternatives. *Indian J Psychol Med*. 2019 May-Jun;41(3):210–215. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM\_193\_19.
- [5] Jiang XC, Liu J. Sphingolipid metabolism and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2013; (216):133–46.
- [6] Won JS, Singh AK, Singh I. Lactosylceramide: a lipid second messenger in neuroinflammatory disease. *J Neurochem*. 2007 Nov;103 Suppl 1:180–91.
- [7] You X, Gao B. Association between Intestinal Flora Metabolites and Coronary Artery Vulnerable Plaque Characteristics in Coronary Heart Disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2025 Mar 26;86(3):1–13.
- [8] Manzo OL, Nour J, Sasset L, et al. Rewiring Endothelial Sphingolipid Metabolism to Favor S1P Over Ceramide Protects From Coronary Atherosclerosis. *Circ Res*. 2024 Apr 12;134(8):990–1005.
- [9] Choi RH, Tatum SM, Symons JD, Summers SA, Holland WL. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Oct;18(10):701–711.
- [10] Zhang R, Ji X, Tang Y, et al. Chitooligosaccharides Ameliorate Glomerular Mesangial Proliferation and Inflammation in IgA Nephropathy by Blocking S1PR1/S1PR3 Pathway[J].Food Science and Human.
- [11] 廖晶, 周佳, 李龙. S1P 在特发性肺纤维化中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(04):606–611.
- [12] Wang Z, Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein Cell*. 2018 May;9(5):416–431. doi:10.1007/s13238–018–0549–0. Epub 2018 May 3.
- [13] 王琳. 稳定型冠心病患者肠道菌群变化特点的研究 [D]. 西安医学院, 2020.