

## 论著·临床研究

## 老年 COPD 患者心力衰竭与肠道菌群失调的关联性研究

朱丽超, 孙曼, 王慧颖

(郑州大学第二附属医院老年医学科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的** 研究老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者心力衰竭与肠道菌群失调的关联性。

**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的老年 COPD 患者 149 例作为研究对象。按是否发生心力衰竭分为研究组(发生心力衰竭, 60 例)和对照组(未发生心力衰竭, 89 例)。对比 2 组患者一般资料、肠道菌群数量等, 以多因素 logistic 回归模型分析老年 COPD 患者心力衰竭的影响因素。对比不同纽约心脏病协会(NYHA)分级 COPD 伴心力衰竭患者肠道菌群数量。**结果** 149 例患者中并发心力衰竭 60 例, 发生率为 40.27%。2 组患者性别、年龄、体重指数等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组患者双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量均明显少于对照组, 大肠埃希菌、酵母样真菌数量均明显多于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。大肠埃希菌、酵母样真菌是老年 COPD 患者心力衰竭的危险因素, 双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌是老年 COPD 患者心力衰竭的保护因素, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。NYHA 分级 III~IV 级 COPD 伴心力衰竭患者双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量均明显少于 I~II 级患者, 大肠埃希菌、酵母样真菌数量均明显多于 I~II 级患者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 老年 COPD 患者存在一定的心力衰竭风险, 其中肠道菌群失调会增加上述风险, 且与心功能受损程度密切相关。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 心力衰竭; 老年人; 胃肠道; 细菌; 相关性研究

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.014 **中图法分类号:** R563

**文章编号:** 1009-5519(2024)04-0610-04 **文献标识码:** A

**Correlation between heart failure and intestinal flora imbalance in elderly COPD patients**

ZHU Lichao, SUN Man, WANG Huiying

(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the correlation between heart failure and intestinal flora imbalance in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** A total of 149 elderly patients with COPD admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to January 2023 were selected as the research objects. According to whether heart failure occurred, they were divided into study group(heart failure, 60 cases) and control group(no heart failure, 89 cases). The general data and the number of intestinal flora of the two groups were compared, and the influencing factors of heart failure in elderly patients with COPD were analyzed by multivariate logistic regression model. The number of intestinal flora in COPD patients with heart failure of different New York Heart Association(NYHA) grades was compared. **Results** Among the 149 patients, 60 were complicated with heart failure, with an incidence of 40.27%. There was no significant difference in gender, age, body mass index and other general data between the two groups( $P > 0.05$ ). The number of Bifidobacterium, Lactobacillus and Bacteroides in the study group was significantly less than that in the control group, and the number of Escherichia coli and yeast-like fungi was significantly more than that in the control group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). Escherichia coli and yeast-like fungi were risk factors for heart failure in elderly patients with COPD, and bifidobacterium, lactobacillus and bacteroides were protective factors for heart failure in elderly patients with COPD, with statistically significant differences( $P < 0.05$ ). The number of bifidobacterium, Lactobacillus and Bacteroides in patients with NYHA grade III-IV COPD and heart failure was significantly less than that in patients with grade I-II, and the number of escherichia coli and yeast-like fungi was significantly more than that in patients with grade I-II, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is a

certain risk of heart failure in elderly patients with COPD, and the imbalance of intestinal flora will increase the above risks, which is closely related to the degree of cardiac function damage.

**[Key words]** Chronic obstructive pulmonary disease; Heart failure; The elderly; Gastrointestinal tract; Bacteria; Correlation study

慢性阻塞性肺疾病(COPD)属于临床上较为常见的慢性肺部炎症性疾病之一,多发生于老年人群<sup>[1]</sup>。COPD会在一定程度上增加心血管疾病发生风险,而心血管事件是导致 COPD 患者死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。因此,如何早期有效识别及防治 COPD 患者心力衰竭对改善患者预后具有极其重要的意义。相关研究表明,心力衰竭会直接影响机体血流动力学,进而导致肠道组织循环淤血或灌注不足,引起肠道菌群功能、形态及构成的异常改变<sup>[3]</sup>;而肠道菌群失调会直接影响肠道屏障功能,从而使细菌内毒素侵袭进入血液循环的风险增加,导致大量炎症因子释放,促使炎症反应加剧,最终加重心力衰竭<sup>[4]</sup>。鉴于此,本研究探讨了老年 COPD 患者心力衰竭与肠道菌群失调的关联性,以期为 COPD 患者心力衰竭的防治提供新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究对象** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月本院收治的 149 例老年 COPD 患者作为研究对象。本研究获医院医学伦理委员会审批(审批号:20180901)。

**1.1.2 纳入标准** (1)符合 COPD 全球倡议解读指南<sup>[5]</sup>中所制定的相关诊断标准;(2)年龄大于或等于 60 岁;(3)具备正常交流沟通能力;(4)临床资料完整;(5)签署本研究同意书。

**1.1.3 排除标准** (1)合并免疫系统或血液系统疾病;(2)肝、肾等脏器功能严重受损;(3)神志异常;(4)合并恶性肿瘤。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 借助医院病历系统及调查问卷统计并记录患者一般资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、合并基础疾病、COPD 病程、急性生理和慢性健康状况 II 评分(APACHE II 评分)、机械通气时间等。

**1.2.2 血脂指标检测** 采用全自动生化分析仪进行血脂指标检测,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇

(HDL-C)等。

**1.2.3 肠道菌群检测** 留取患者入院后 24 h 内粪便标本,并冻存至 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用。严格参照 E. Z. A. Stool DNA Kit 试剂盒进行粪便样本 DNA 提取,采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应法进行肠道菌群检测。反应体系共  $25\ \mu\text{L}$ ,涵盖 DNA 模版  $2.5\ \mu\text{L}$ ,ROX  $12.5\ \mu\text{L}$ ,上、下游引物各  $0.25\ \mu\text{L}$ ,去离子水  $9.5\ \mu\text{L}$ 。反应条件: $95^{\circ}\text{C}\ 15\ \text{s}$ , $60^{\circ}\text{C}\ 60\ \text{s}$ 。共 40 个循环,以  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  计算双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、大肠埃希菌、酵母样真菌数量。

**1.2.4 分组方式** (1)按是否发生心力衰竭分为研究组(发生心力衰竭,60 例)和对照组(未发生心力衰竭,89 例)。心力衰竭判定标准参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018)》<sup>[6]</sup>。(2)根据纽约心脏病协会(NYHA)分级分为 I~II 级(32 例)和 III~IV 级(28 例)。

**1.2.5 观察指标** 对比 2 组患者一般资料、肠道菌群数量等,对比分析不同 NYHA 分级 COPD 伴心力衰竭患者肠道菌群数量。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 logistic 回归模型分析老年 COPD 患者心力衰竭的影响因素。以老年 COPD 患者心力衰竭为因变量,赋值:是=1,否=0。以肠道菌群数量为自变量,均为原值输入。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组患者一般资料比较** 149 例患者并发心力衰竭 60 例,发生率为 40.27%。2 组患者性别、年龄、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 2 组患者肠道菌群数量比较** 研究组患者双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量均明显少于对照组,大肠埃希菌、酵母样真菌数量均明显多于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	研究组( $n=60$ )	对照组( $n=89$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别[ $n(\%)$ ]			1.011	0.315
男	38(63.33)	49(55.06)		
女	22(36.67)	40(44.94)		

续表 1 2 组患者一般资料比较

项目	研究组 (n=60)	对照组 (n=89)	$\chi^2/t$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	68.23 ± 4.29	67.55 ± 4.02	0.986	0.326
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.29 ± 2.64	23.85 ± 2.71	1.250	0.213
合并基础疾病[n(%)]				
高血压	15(25.00)	17(19.10)	0.739	0.39
糖尿病	18(30.00)	24(26.97)	0.163	0.686
冠心病	19(31.67)	18(20.22)	2.514	0.113
COPD 病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)	20.71 ± 3.42	19.88 ± 3.11	1.535	0.127
APACHE II 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	18.69 ± 3.27	17.84 ± 3.16	1.588	0.115
机械通气时间( $\bar{x} \pm s$ , d)	6.23 ± 1.15	5.98 ± 1.12	1.322	0.188
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.69 ± 0.34	2.70 ± 0.31	0.186	0.853
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.74 ± 1.42	5.58 ± 1.39	0.683	0.496
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.77 ± 0.75	3.65 ± 0.72	0.981	0.328
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.34 ± 0.36	1.36 ± 0.38	0.322	0.748

表 2 2 组患者肠道菌群数量比较( $\bar{x} \pm s$ , lg copies/g)

组别	n	双歧杆菌	乳杆菌	拟杆菌	大肠埃希菌	酵母样真菌
研究组	60	5.01 ± 1.32	3.11 ± 0.36	3.87 ± 0.59	7.68 ± 1.25	7.55 ± 1.80
对照组	89	8.02 ± 2.09	6.02 ± 0.82	7.41 ± 1.90	5.12 ± 0.61	4.89 ± 1.20
t	—	9.898	25.839	13.971	16.624	10.829
P	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

**2.3 多因素分析** 大肠埃希菌、酵母样真菌均是老年 COPD 患者心力衰竭的危险因素,双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌均是老年 COPD 患者心力衰竭的保护因素,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

**2.4 不同 NYHA 分级 COPD 伴心力衰竭患者肠道菌群数量比较** COPD 伴心力衰竭患者中 NYHA 分

级 I~II 级、III~IV 级人数分别为 32、28 例,分别占 53.33%、46.67%。NYHA 分级 III~IV 级 COPD 伴心力衰竭患者双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量均明显少于 I~II 级患者,大肠埃希菌、酵母样真菌数量均明显多于 I~II 级患者,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表 3 多因素分析

影响因素	偏回归系数	标准误	$\chi^2$	P	优势比	95%可信区间
双歧杆菌	-0.642	0.401	9.374	<0.001	0.526	0.315~0.790
乳杆菌	-0.473	0.455	8.094	<0.001	0.623	0.497~0.833
拟杆菌	-0.529	0.427	8.575	<0.001	0.589	0.349~0.712
大肠埃希菌	0.671	0.379	10.062	<0.001	1.957	1.244~3.160
酵母样真菌	0.744	0.310	13.274	<0.001	2.104	1.359~2.975

表 4 不同 NYHA 分级 COPD 伴心力衰竭患者肠道菌群数量比较( $\bar{x} \pm s$ , lg copies/g)

NYHA 分级	n	双歧杆菌	乳杆菌	拟杆菌	大肠埃希菌	酵母样真菌
I~II 级	32	6.33 ± 1.42	4.05 ± 0.40	5.03 ± 0.64	6.12 ± 1.04	6.32 ± 1.24
III~IV 级	28	3.50 ± 1.01	2.98 ± 0.31	2.54 ± 0.37	9.46 ± 1.39	8.96 ± 1.90
t	—	8.777	11.457	18.099	10.618	6.449
P	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

### 3 讨 论

COPD 属于炎症性疾病,且炎症状态不单局限于肺部,会对循环系统及肺外其他脏器官造成损害<sup>[7]</sup>。此外,COPD 患者普遍伴不同程度通气功能障碍,加之受炎症反应的影响会促进心肌损伤,最终诱发心力衰竭,严重威胁患者的生命安全<sup>[8]</sup>。随着相关研究的日益深入,有学者发现,肠道菌群可能介导了心力衰竭的发生、发展过程,并提出了心力衰竭的“肠道假说”<sup>[9]</sup>。另有研究表明,慢性心力衰竭患者肠道通透性异常增加,从而引起肠道菌群易位,导致内毒素水平升高,诱导大量炎症细胞因子过度表达,加剧心力衰竭<sup>[10]</sup>。迄今为止,肠道菌群对宿主健康的作用已受到广泛关注。然而,关于肠道菌群失调是否参与了老年 COPD 患者心力衰竭的发生、发展仍存在争议。

本研究结果显示,149 例患者中并发心力衰竭 60 例,发生率为 40.27%。与既往相关研究结果相吻合<sup>[11]</sup>,反映了老年 COPD 患者存在较高的心力衰竭风险,其中主要原因可能与该类患者各脏器官功能出现不同程度地下降及受 COPD 病情影响有关。此外,研究组患者双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量均明显少于对照组,大肠埃希菌、酵母样真菌数量均明显多于对照组,且多因素 logistic 回归模型分析结果显示,大肠埃希菌、酵母样真菌均是老年 COPD 患者心力衰竭的危险因素,双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌均是老年 COPD 患者心力衰竭的保护因素。在武文娟等<sup>[12]</sup>研究中获得佐证,提示肠道菌群失调会导致老年 COPD 患者心力衰竭发生率增加。究其原因可能是肠道菌群失调会导致肠道天然保护屏障受损,进而引起机体免疫功能降低,为致病菌侵袭机体提供了重要基础,并可伴随血液循环进入全身,进而导致大量炎症因子释放,使肺间质及毛细血管损伤加剧,最终促进了心力衰竭的发生、发展<sup>[13-14]</sup>。同时,心力衰竭会间接影响肠道血流灌注,促使肠道菌群动态平衡被打破,损伤肠道屏障,促使致病菌侵袭机体,导致炎症反应的加剧<sup>[15]</sup>。故两者相互影响,增加了心肌损伤,最终引起病情的加重。另外,本研究中 NYHA 分级 III~IV 级 COPD 伴心力衰竭患者双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌数量均明显少于 I~II 级患者,大肠埃希菌、酵母样真菌数量均明显多于 I~II 级患者,反映了肠道菌群失调与 COPD 伴心力衰竭患者心功能受损程度密切相关。推敲原因为:肠道菌群失调会引发心肌细胞肥大、心肌纤维化、血管炎症等,进而促使 COPD 患者内脏灌注不足,引起缺血及肠道水肿,加剧病情,影响肠道菌群的稳定性,最终形成恶性循环<sup>[16]</sup>。

综上所述,老年 COPD 患者肠道菌群失调会导致

心力衰竭的发生风险升高,且与心功能受损程度有关。在临床工作中可能通过对老年 COPD 患者肠道菌群失调情况进行有效调控,进而实现对心力衰竭的防治。

### 参考文献

- [1] GROENEWEGEN A, ZWARTKRUIS V W, SMIT L J, et al. Sex-specific and age-specific incidence of ischaemic heart disease, atrial fibrillation and heart failure in community patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2022, 9(1):e001307.
- [2] MÉNDEZ-BAILÓN M, LORENZO-VILLALBA N, ROMERO-CORREA M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with acute and advanced heart failure: Palliative care needs-analysis of the EPICTER study [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13):3709.
- [3] 王枚,杜小琴,侯静雯. 心力衰竭患者血清 SCFA、TMAO 表达与肠道菌群及代谢综合征的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(4):595-598.
- [4] 李琳,曾逸笛,叶家豪,等. 基于益气养阴法探讨参麦注射液调控肠道菌群-TMAO-炎症轴防治慢性心力衰竭的思路与策略[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(7):1258-1262.
- [5] 卢敏贞,高兴林. 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(1):17-21.
- [6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018)[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [7] KHAN S S, KALHAN R. Comorbid chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: Shared risk factors and opportunities to improve outcomes[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(6):897-899.
- [8] 凌玲,吕荣,汤金梅,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发心力衰竭的预测价值[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(3):196-198.
- [9] 李飞翔,赵阳. 老年冠心病合并心力衰竭患者肠道菌群特征性研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(11):1220-1222. (下转第 618 页)

2023,46(1):25-32.

- [11] 范小娥,柯屹峰,任新军,等. 增生型糖尿病视网膜病变微创玻璃体切割手术后新生血管性青光眼的危险因素分析[J]. 中华眼底病杂志,2021,37(1):15-20.
- [12] 赵靓,申一森,贾海燕. 老年 2 型糖尿病患者自我感受负担水平与自护行为的相关性研究[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(12):94-97.
- [13] 王曼丽,贾竹敏,付留俊,等. 2 型糖尿病患者并发糖尿病视网膜病变的影响因素分析[J]. 临床内科杂志,2022,39(1):47-49.
- [14] 汤庆丽,沈烨宇,徐婉文,等. 血糖控制达标 2 型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的影响因素[J]. 国际眼科杂志,2021,21(11):1952-1956.
- [15] 黄琬晶,陈湘,黄亚芬,等. 糖尿病视网膜病变患者的主观幸福感及其影响因素[J]. 广西医学,2021,43(18):2258-2260.
- [16] 刘金纪,王欢,龙陟罡,等. 柳州市糖尿病患者视网膜病变的患病率调查及其影响因素[J]. 中华疾病控制杂志,2021,25(6):673-678.
- [17] 马莹莹,孙秀兰,常梅. 慢性心力衰竭合并糖尿病患者自我感受负担与应对方式分析[J]. 四川生理科学杂志,2022,44(10):1822-1823.
- [18] 张楠楠,张珂,倪晓丽,等. 糖尿病视网膜病变患者治疗前疾病不确定感、心理弹性及自我感受负担的关系[J]. 中国健康心理学杂志,2020,28(9):1330-1333.
- [19] 何春梅. 老年 2 型糖尿病患者自我感受负担和社会支持的相关性研究[J]. 中国老年保健医学,2021,19(3):77-79.
- [20] 张帆,朱树贞,赵玉,等. 自我感受负担、家庭支持对老年糖尿病患者抑郁水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(14):3110-3114.
- [21] 邱晓蓉,易倩,陈晓燕. 糖尿病足患者自我感受负担对自我管理水平的影响[J]. 临床医学工程,2021,28(12):1729-1730.
- [22] 孔繁娜. 糖尿病肾病透析患者自我感受负担及影响因素[J]. 河北医药,2019,41(5):779-781.
- [23] 张玉凤,郝桂兰,于大红,等. 2 型糖尿病患者胰岛素泵佩戴的自我感受负担及其影响因素的研究[J]. 首都食品与医药,2021,28(14):121-122.
- [24] 陈明珠,许勤,蔡英华. 老年糖尿病合并衰弱病人自我感受负担的现状及其影响因素分析[J]. 实用老年医学,2022,36(12):1269-1272.
- [25] 谢丽娟,尤粒吉,施素华,等. Roy 适应模式对糖尿病肾病腹膜透析患者自我感受负担的影响[J]. 中国卫生标准管理,2023,14(5):189-193.

(收稿日期:2023-07-06 修回日期:2023-10-26)

(上接第 613 页)

- [10] 何卫斌,段新杰,王耀辉. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺联合左室射血分数在慢性心力衰竭患者预后中的价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13(4):443-446.
- [11] 王小龙,王琦,武宁霞. 慢性阻塞性肺疾病合并心力衰竭的多因素 logistic 回归分析[J]. 中国医学创新,2023,20(11):146-151.
- [12] 武文娟,吴纪珍,黄改荣,等. 老年肠道菌群失调与特发性肺纤维化患者心力衰竭的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):14-16.
- [13] 刘继轩,兰翔,赵晓静,等. 心力衰竭分期和肠道菌群组成相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2022,14(9):1056-1060.
- [14] 张振东,蔡斌,王宏伟,等. 肠道菌群及其代谢产物苯乙酰谷氨酰胺在慢性心力衰竭患者中的变化研究[J]. 中国全科医学,2023,26(29):3665-3673.
- [15] 唐汉韵,陈森. 老年心力衰竭患者肠道菌群及其代谢产物的研究进展[J]. 中国心血管杂志,2022,27(2):196-199.
- [16] 魏强,丰其明. 肠道菌群失调与慢性阻塞性肺疾病患者心力衰竭的关系分析[J]. 现代实用医学,2023,35(5):669-672.

(收稿日期:2023-09-13 修回日期:2023-11-26)