

• 数据挖掘与循证医学 •

“心合小肠”理论视域下从“肠-心轴”解析肠道菌群与心肌梗死的因果关联及干预中药预测

宁 博¹, 党思杰², 吕宸蓁³, 雷雨轩⁴, 郑张梁¹, 贾陆明¹, 罗 成⁵, 杨良滨¹, 葛 腾¹, 赵明君⁴, 邹荣军^{1,6}, 彭继海^{6*}, 范小平^{1,6*}

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510006

2. 广州中医药大学基础医学院, 广东 广州 510006

3. 安徽医科大学临床医学院, 安徽 合肥 230012

4. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712000

5. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610032

6. 广东省中医院/广州中医药大学第二附属医院 中医证候全国重点实验室, 广东 广州 510120

摘要: 目的 基于“心合小肠”理论与“肠-心轴”学说, 采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 结合生物信息学方法, 明确与心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 存在遗传因果效应的肠道菌群, 挖掘其潜在机制并预测干预中药。方法 从 MiBioGen、IEU GWAS 及 GEO 数据库获取肠道菌群、MI 的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 及基因表达数据, 以逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 为主要方法进行 MR 分析, 通过基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析解析机制, 借助机器学习筛选核心基因, 结合 Coremine Medical 等数据库预测潜在中药并分析其性味归经与功效。结果 MR 分析发现 6 种肠道菌群与 MI 存在遗传因果关联, 丁酸球菌属 *Butyricicoccus* 为保护因素 ($OR < 1, P < 0.05$), 毛梭菌属 *Lachnoclostridium*、瘤胃球菌科 UCG014 属 (Ruminococcaceae UCG014)、臭气杆菌属 *Odoribacter*、草酸杆菌属 *Oxalobacter*、塞尔利莫纳斯菌属 *Sellimonas* 5 种菌群为风险因素 ($OR > 1, P < 0.05$)。核心基因主要富集于肝配蛋白 (Ephrin, Eph) 受体信号通路、钙信号通路及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路等。预测得到 596 味潜在中药, 四气以温、寒、平为主, 五味以甘、苦、辛为主, 功效以清热解毒为核心, 代表中药有人参、三七、黄连等, 相关经典方包括小柴胡汤、桃红四物汤等。结论 揭示了肠道菌群介导 MI 发生的遗传因果关联及分子机制, 丰富了“心合小肠”理论的现代生物学内涵, 预测的中药为 MI 的中医药防治提供了新策略, 也为“肠-心轴”相关研究提供了参考。

关键词: 心肌梗死; 肠道菌群; 心合小肠; 肠-心轴; 孟德尔随机化; 人参; 三七; 黄连; 小柴胡汤; 桃红四物汤

中图分类号: Q811.4; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)07-2622-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.017

Exploring causal association between gut microbiota and myocardial infarction from perspective of “gut-heart axis” based on theory of “heart-small intestine relationship” and predicting intervention with traditional Chinese medicine

NING Bo¹, DANG Sijie², LYU Chenqu³, LEI Yuxuan⁴, ZHENG Zhangliang¹, JIA Luming¹, LUO Cheng⁵, YANG Liangbin¹, GE Teng¹, ZHAO Mingjun⁴, ZOU Rongjun^{1,6}, PENG Jihai⁶, FAN Xiaoping^{1,6}

收稿日期: 2025-12-07

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82374240, 82300315); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目—中医药人才培养重点学科建设项目“中医心病学” (zyzdxk-2023160); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2024A1515012174, 2024A1515013184, 2025A1515012690); 广东省中医药局科研项目 (20241120); 国家中医药传承创新发展示范试点项目—广州中医药大学与中山市中医院 (第十临床医学院) 高水平医院共建项目 (GZYZS2024G15); 广东省中医院毛静远学术经验传承工作室建设项目 (中医二院 [2025]17 号); 癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项 (2024ZD0528206, 2024ZD0528200); 广东省中医院范小平科研启动经费项目 (2021KT1709)

作者简介: 宁 博, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病的基础与临床研究。E-mail: ningbo9803@163.com

***通信作者:** 范小平, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: fanxiaoping@gzucm.edu.cn
彭继海, 医学硕士, 副主任技师, 研究方向为心血管疾病和神经系统疾病的康复。E-mail: Jiurupengjihai@163.com

1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
2. School of Basic Medical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
3. Clinical College of Anhui Medical University, Hefei 230012, China
4. The First Clinical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China
5. Clinical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610032, China
6. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective Based on the theory of “heart-small intestine relationship” and the “gut-heart axis” hypothesis, this study applies Mendelian randomization (MR) and bioinformatics approaches to investigate gut microbiota with genetic causal effects on myocardial infarction (MI), explore underlying mechanisms, and predict potential interventional traditional Chinese medicines. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) and gene expression data for gut microbiota and MI were obtained from the MiBioGen, IEU GWAS and GEO databases. MR analysis was primarily performed using the inverse variance weighted (IVW) method. Potential mechanisms were explored through gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses. Core genes were screened via machine learning algorithms. Potential traditional Chinese medicines were predicted by integrating the Coremine database, and their properties (four *qi*), flavors (five tastes), meridian tropism, and functions were statistically analyzed. **Results** MR analysis revealed six gut microbiota taxa with genetically causal associations with MI: *Butyricicoccus* (a protective factor, $OR < 1, P < 0.05$), *Lachnoclostridium*, Ruminococcaceae UCG014, *Odoribacter*, *Oxalobacter*, and *Sellimonas* (risk factors, $OR > 1, P < 0.05$). The core genes were mainly enriched in signaling pathways including the ephrin receptor signaling pathway, calcium signaling pathway, and mitogen activated protein kinases (MAPK) signaling pathway. A total of 596 potential traditional Chinese medicines were predicted. Their properties (four *qi*) were predominantly warm, followed by cold and neutral; their flavors (five tastes) were primarily sweet, with bitter and pungent also being notable. The main therapeutic functions identified were clearing heat and detoxifying. Representative medicines included Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Sanqi (*Notoginseng Radix et Rhizoma*), and Huanglian (*Coptidis Rhizoma*). Related classical prescriptions encompassed Xiaochaihu Decoction (小柴胡汤) and Taohong Siwu Decoction (桃红四物汤). **Conclusion** This study reveals the genetic causal relationship and molecular mechanisms through which gut microbiota mediates the occurrence of MI. It enriches the modern biological connotation of the “heart-small intestine relationship” theory. The predicted traditional Chinese medicines provide new strategies for the traditional Chinese medicine-based prevention and treatment of MI and offer a reference for further investigation into the “gut-heart axis”.

Key words: myocardial infarction; gut microbiota; heart-small intestine relationship; gut-heart axis; Mendelian randomization; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Notoginseng Radix et Rhizoma*; *Coptidis Rhizoma*; Xiaochaihu Decoction; Taohong Siwu Decoction

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是全球范围内导致心血管疾病相关死亡的首要原因之一, 其发病率呈持续攀升态势。全球每年新发 MI 病例超 1 700 万, 2023 年中国 18 岁以上居民 MI 粗发病率为 8.76/万, 其中男性 (11.33/万) 高于女性 (6.09/万) 且发病率随年龄快速上升; 2019—2020 年急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者总住院死亡率达 4.0%, 院外病死率达 6.0%^[1]。目前临床治疗以介入再灌注、抗血小板、调脂等方案为主, 但仍难以完全逆转心肌损伤与重构, 且无法有效规避肠道微生态失衡等潜在危险因素带来的影响^[2]。因此, 从全新视角挖掘 MI 的发病机制与潜在干预策略, 已成为心血管领域亟待解决的关键问题。

中医整体观念强调五脏一体、脏腑表里相关, 《灵枢·本输》明确提出“心合小肠”理论, 指出“心合小肠, 小肠者, 受盛之官”, 揭示了心与小肠在生理功能上相互配合、病理状态下相互影响的核心内涵^[3]。生理上, 心主血脉, 小肠主化物、泌别清浊, 小肠运化水谷精微以濡养心脉, 心之阳气则温煦推动小肠的消化吸收功能; 病理上, 心脉瘀阻可影响小肠气机通降, 导致肠道运化失常, 而肠道功能失调、湿浊内蕴也可通过“表里”通路逆传于心, 加重心脉瘀滞^[4]。“心合小肠”与现代医学提出的“肠-心轴”学说高度契合, 均强调肠道与心脏之间存在紧密的生理病理联系^[5-6]。肠道作为人体最大的微生物库, 其菌群稳态通过短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、内毒素等代谢产物、免疫调节、

炎症反应等途径,深度参与心血管系统的生理功能调控^[7]。临床研究证实,MI患者肠道菌群组成显著失衡,厚壁菌门/拟杆菌门比值异常、丁酸产生菌丰度降低等特征与疾病严重程度密切相关^[8];动物实验亦证实,肠道菌群紊乱可通过激活炎症通路、损伤血管内皮功能,促进动脉粥样硬化与MI发生^[9]。然而,现有研究多为观察性分析,难以排除吸烟、饮食、基础疾病等混杂因素的干扰,且未从“心合小肠”理论视角系统阐释肠道菌群与MI的遗传因果关系,其具体介导机制及针对性干预手段仍有待深入探索。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)以全基因组中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)为工具变量,凭借其随机分配特性,可有效规避混杂因素与反向因果关系的影响,为推断暴露因素与结局之间的遗传因果关联提供了强有力的方法学支撑^[10]。相较于传统研究,MR分析能够更精准地筛选出与MI存在因果关联的肠道菌群,为后续机制研究与干预靶点筛选奠定基础^[11]。与此同时,中医药在心血管疾病防治中具有多靶点、整体调节的独特优势,大量研究证实中药可通过调控肠道菌群稳态、改善代谢紊乱、抑制炎症反应等途径发挥心肌保护作用,其理论基础与“心合小肠”“标本兼顾”的治则高度契合^[12-13]。但目前基于“心合小肠”理论与“肠-心轴”学说相结合,运用MR方法筛选因果关联菌群并预测干预中药的研究尚属空白。

本研究以“心合小肠”理论为指导,结合“肠-心轴”学说整合肠道菌群与MI的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据,采用MR分析筛选与MI存在遗传因果效应的肠道菌群;通过功能富集分析挖掘其潜在生物学机制;进一步结合生物信息学方法预测可通过调控肠道菌群干预MI的潜在中药,明确其性味归经与功效特征。研究结果将丰富“心合小肠”理论的现代生物学内涵与“肠-心轴”的理论深度,为MI的病因学研究提供新视角,同时为中医药防治MI的策略优化与新药研发提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用两样本MR、基因表达分析、潜在中药预测的整合研究设计,以肠道菌群为暴露因素、MI为结局变量,结合“肠-心轴”学说,系统

探索二者遗传因果关联及潜在干预中药,研究流程如图1所示。本研究严格遵循MR分析的三大核心假设以确保因果推断的可靠性:①工具变量(instrumental variables, IVs)与暴露因素肠道菌群显著相关,即筛选的SNPs需与MiBioGen数据库中属水平肠道菌群存在强遗传关联($P < 1 \times 10^{-5}$);②工具变量与MI危险因素吸烟、饮食、糖尿病等混杂因素无关联,通过连锁不平衡剔除($r^2 = 0.001$, $kb = 10\ 000$)、弱工具变量过滤($F > 10$)排除干扰;③工具变量仅通过暴露因素(肠道菌群)影响结局MI,不直接作用于MI,通过MR-Egger回归法截距检验验证水平多效性。

研究具体分为3部分展开:第1部分为MR因果关联分析,以逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)为主要分析方法,结合MR-Egger回归法、加权中位数、简单模式及加权众数法,筛选与MI存在遗传因果效应的肠道菌群,通过Cochrane's Q检验、留一法敏感性分析验证结果稳健性;第2部分为机制挖掘,通过g:Profiler工具获取IVs邻近基因,经基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析明确关键通路,同时基于GEO数据库GSE66360数据集鉴定MI差异表达相关基因(differentially expressed associated genes, DEAGs),构建随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)等机器学习模型筛选核心特征基因并构建列线图验证预测效能;第3部分为中药预测,以核心特征基因为靶点,通过Coremine Medical数据库筛选潜在调控化合物及对应中药,经古今医案云平台标准化后统计中药四气五味、归经及功效,利用Cytoscape构建“基因-化合物-中药”网络图直观呈现关联模式。

1.2 数据来源

肠道菌群遗传数据来源于MiBioGen数据库,该数据库整合了多个研究队列的肠道菌群GWAS汇总数据,总样本量达18 340。数据库采用16S rRNA基因测序技术,完成了从门、纲、目、科到种的多水平肠道微生物分类群遗传分析,为本研究提供了全面的肠道菌群暴露因素,本研究聚焦属水平展开后续分析。MI的GWAS数据来源于IEU GWAS数据库,数据ID为ebi-a-GCST011365。该数据集以欧洲人群为研究对象,包含6 175例MI病例与

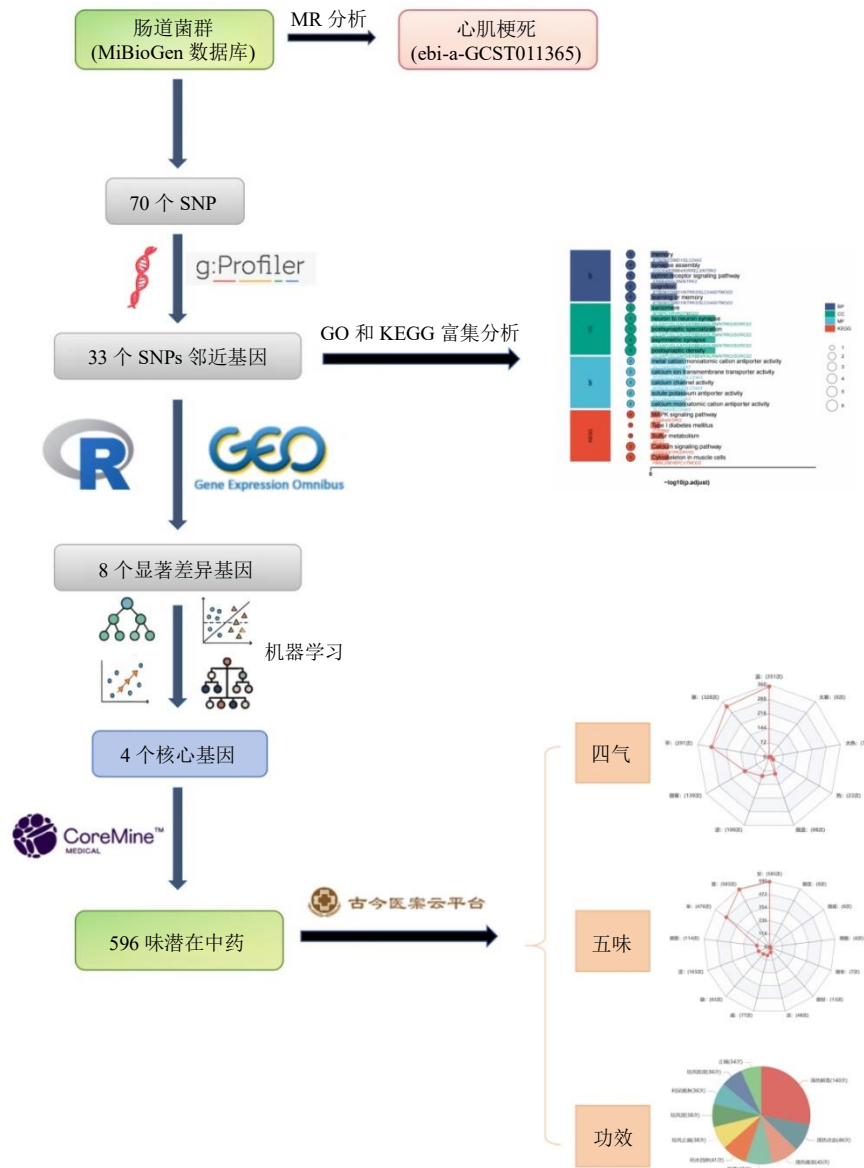


图 1 研究思路

Fig. 1 Research approach

217 630 例健康对照，完成了数百万个 SNPs 的基因分型，为研究提供了可靠的 MI 结局变量数据。基因表达谱数据来源于 GEO 数据库的 GSE66360 数据集，用于分析 MI 组与对照组的基因表达差异。该数据集共纳入 99 个样本，其中对照组 50 例、MI 组 49 例，为 DEAGs 的鉴定提供了基础数据支撑。

1.3 工具变量选择

为确保 IVs 满足相关性假设并提升结论的准确性与真实性，首先读取暴露数据 (VCF 格式)，通过 gwasvcf_to_TwoSampleMR 函数转换为适用于 TwoSampleMR 包的格式，并保存为 CSV 文件；随后对数据进行 P 值过滤 ($P < 1 \times 10^{-5}$)，读取过滤后

的暴露数据使用 clump_data 函数进行连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 剔除，参数设置为 clump_kb=10 000 和 clump_r2=0.001；进一步通过自定义的 SNP2eaf 函数访问外部数据库获取等位基因频率，将其赋值至数据中，同时校验 SNP 的效应等位基因与非效应等位基因的匹配性，若匹配则赋值频率；最后计算各工具变量的 r^2 和 F 统计量， $F > 10$ 表示工具变量有效，筛选并保存满足该条件的数据。

1.4 MR 分析

本研究将采用多种 MR 分析方法，旨在全面评估肠道菌群与 MI 之间的潜在因果关联性。主要分

析方法为 IVW, 该方法假设所有筛选后的 SNPs 均为有效 IVs, 通过比较各 SNPs 个体变异比率估计值的加权平均值, 对暴露因素与结局变量的效应进行高精度估计, 并被认为具有最准确的效应估计值。同时, 为确保因果关联分析的全面性和可靠性, 研究还将使用 MR-Egger 回归法、加权中位数估计法 (weighted median estimation, WME)、简单模式法和加权众数法作为补充分析方法。其中, MR-Egger 回归法主要用于检测和调整水平多效性, 而 WME 法在超过 50% IVs 无效的情况下, 仍能提供相对准确的因果关系估计。简单模式法和加权众数法作为 MR 分析中的补充方法, 有助于提高结果的稳健性。本研究以 IVW 法作为主要分析, 当其 $P < 0.05$ 时, 认为因果关系显著; 若同时其他 4 种补充方法获得的 P 值方向一致, 则进一步支持因果关系的相对稳定性。为全面验证结论的稳健性, 本研究还将进行一系列敏感性分析: 采用 MR Egger 和 IVW 法来评估工具变量间的异质性, 若 $P > 0.05$, 则表明数据不存在显著异质性; MR-Egger 回归法截距检验 (截距值 < 0.05 且 $P > 0.05$) 将用于评估和纠正潜在的水平多效性, 即 IVs 通过非暴露途径影响结局的现象。此外, 留一法将用于评估单个 SNP 对总体因果效应的影响, 以确保结果的稳健性。

1.5 IVs 邻近基因富集分析

基于特定 SNP 的位置即其所在的染色体序列和位点, 可以使用 g:Profiler 在线工具 (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/>) 将 SNP 转化为其邻近基因列表, 并以此为输入, 利用 R 语言 “clusterProfiler” 和 “org” 等工具包, 以及 “Hs.eg.db” “enrichplot” 和 “ggplot2” 等包, 对相关基因进行 GO 和 KEGG 分析, 筛选出显著富集的 GO 和 KEGG 条目。GO 分析是一种对基因和蛋白质功能进行分类和注释的方法, 其将基因功能分为 3 个主要类别: 分子功能 (molecular function, MF), 描述基因产物在分子水平上的活性, 如结合或催化活性; 生物过程 (biological processes, BP), 描述基因参与的细胞或生物体内的过程, 如代谢或信号传导; 细胞成分 (cell component, CC), 描述基因产物在细胞内的位置, 如细胞核或细胞质。KEGG 分析则是一个用于理解高级功能的数据库, 特别是基因组、蛋白质组和化学物质在细胞中的生物途径和功能

1.6 DEAGs 的鉴定及相关性分析

从 GEO 的 GSE66360 数据集中提取对照组和 MI

相关基因的表达水平进行差异分析。基于分析结果将校正后 P 值小于 0.05 的基因定义为 DEAGs, 并以箱线图形式展示这些基因在两组间的表达水平分布。利用 R 语言中的基因组坐标注释信息, 将筛选得到的 DEAGs 定位至相应染色体位置, 并使用 circlize 等 R 包在环形图中可视化其染色体分布情况。对于 DEAGs 的表达矩阵, 通过 cor 命令计算每 2 个 DEAGs 之间的表达相关系数, 并对相关系数矩阵进行热图可视化以揭示这些基因间的表达关联模式。

1.7 特征基因的识别及基于机器学习的列线图构建与验证

使用 DEAGs 的表达数据构建了 4 种预测模型: RF、SVM、广义线性模型 (generalized linear model, GLM) 和极端梯度提升模型 (extreme gradient boosting, XGB)。在计算预测函数后, 通过综合分析 [包括残差箱线图和受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线] 选择最合适的预测模型, 并从 DEAGs 中识别出前 5 的特征基因。随后, 基于对照组和 MI 组中特征基因的表达情况创建列线图。为了评估列线图的准确性和泛化能力生成决策曲线和校准曲线。

1.8 候选药物与中药预测

Coremine Medical 平台 (<https://coremine.com/medical/>) 整合 PubMed、美国国家医学图书馆、中国科学院及奥斯陆大学等权威数据源, 通过深度文献解析精准构建 “基因-疾病-药物-表型” 多维关联网络, 为研究者提供潜在作用靶点与治疗中药的智能化预测。将关键基因导入 COREMINE 数据库, 以 $P < 0.05$ 为标准, 预测排名前 7 的潜在化合物, 并通过这些潜在化合物进一步预测潜在治疗中药。

1.9 中药统计分析

将潜在治疗中药上传至古今医案云平台 (V2.3.9) (<https://www.yiankb.com/>) 进行数据标准化处理 (如 “淡竹茹” 统一为 “竹茹”, “天精” 统一为 “枸杞” 等) 后, 对中药进行聚类分析及四气五味和功效的统计分析, 并在经典名方识别模块对高频中药进行相似经典名方识别。随后通过 Cytoscape 构建 “基因-化合物-中药” 网络图。

2 结果

2.1 肠道菌群与 MI 的 MR 分析

将肠道菌群纳入研究后, 严格筛选 IVs, 选择 MI 相应的 SNPs, 且 IVs 的 F 检验值 > 10 , 以消除弱 IVs, 最终筛选出 70 个 SNPs, 如表 1 所示。以

表 1 MR 分析纳入工具变量信息

Table 1 Information of included instrumental variables in MR analysis

肠道菌群	SNP	EA	OA	β	SE	P
<i>Butyricoccus</i>	rs10084203	A	G	0.055	0.012	8.59×10^{-6}
	rs12034718	A	G	0.070	0.016	9.58×10^{-6}
	rs12585793	T	C	-0.262	0.056	5.79×10^{-6}
	rs2017189	G	T	-0.051	0.011	3.87×10^{-6}
	rs4962426	G	T	0.061	0.014	7.38×10^{-6}
	rs56221232	T	C	0.083	0.017	7.62×10^{-7}
	rs62478070	T	G	0.224	0.049	5.94×10^{-6}
	rs7322368	T	C	0.082	0.018	5.52×10^{-6}
<i>Lachnoclostridium</i>	rs75238760	T	A	0.062	0.014	6.80×10^{-6}
	rs1031599	G	T	-0.079	0.018	6.31×10^{-6}
	rs12566975	T	C	-0.047	0.011	9.57×10^{-6}
	rs1528479	G	A	-0.050	0.011	9.64×10^{-6}
	rs1997204	T	C	-0.108	0.024	5.97×10^{-6}
	rs2385421	A	G	0.075	0.018	7.14×10^{-6}
	rs3821998	C	A	-0.086	0.019	6.72×10^{-6}
	rs4738679	G	A	-0.052	0.011	4.42×10^{-6}
	rs6112314	A	C	-0.056	0.011	2.43×10^{-7}
	rs615997	T	C	0.051	0.011	2.03×10^{-6}
	rs62285313	A	G	0.086	0.018	1.58×10^{-6}
	rs72829893	G	T	0.117	0.027	5.58×10^{-6}
	rs78068103	A	G	0.089	0.019	3.67×10^{-6}
rs789029	C	T	-0.064	0.014	3.75×10^{-6}	
<i>Odoribacter</i>	rs10093869	A	G	-0.058	0.013	3.67×10^{-6}
	rs10423795	C	T	0.055	0.012	6.58×10^{-6}
	rs16918425	A	T	0.100	0.022	8.85×10^{-6}
<i>Oxalobacter</i>	rs28417404	A	G	-0.073	0.016	3.68×10^{-6}
	rs4793970	A	G	-0.058	0.013	6.03×10^{-6}
	rs6856150	G	A	0.088	0.019	6.06×10^{-6}
	rs74553962	T	G	0.121	0.026	9.49×10^{-6}
	rs77779484	G	A	-0.133	0.027	6.56×10^{-7}
	rs10464997	G	A	0.138	0.029	3.30×10^{-6}
	rs11108500	A	G	-0.199	0.043	3.74×10^{-6}
	rs111966737	T	C	0.213	0.047	7.30×10^{-6}
	rs12002250	A	C	0.217	0.047	1.42×10^{-6}
	rs1569853	T	C	-0.138	0.030	3.65×10^{-6}
	rs36057338	G	T	0.208	0.042	8.80×10^{-7}
	rs3862635	C	T	-0.172	0.039	9.19×10^{-6}
	rs4428215	G	A	0.130	0.024	7.51×10^{-8}
	rs6000536	C	T	-0.131	0.025	2.06×10^{-7}
	rs6071435	T	A	-0.106	0.021	1.07×10^{-6}
	rs6993398	G	A	0.127	0.028	7.13×10^{-6}
	rs736744	C	T	0.118	0.021	2.57×10^{-8}
Ruminococcaceae UCG014	rs10495392	C	T	-0.082	0.019	9.96×10^{-6}
	rs10791168	A	G	-0.066	0.015	9.76×10^{-6}

表 1 (续)

肠道菌群	SNP	EA	OA	β	SE	P	
Ruminococcaceae UCG014	rs10941294	C	T	-0.122	0.026	2.40×10^{-6}	
	rs115777838	T	C	-0.188	0.039	4.62×10^{-7}	
	rs12638134	T	G	0.058	0.012	1.21×10^{-6}	
	rs17296933	C	G	-0.083	0.019	7.34×10^{-6}	
	rs34402072	C	T	-0.069	0.016	9.80×10^{-6}	
	rs439810	G	C	-0.058	0.013	7.04×10^{-6}	
	rs56105232	G	A	0.139	0.030	2.91×10^{-6}	
	rs61898819	A	T	0.061	0.014	9.92×10^{-6}	
	rs62478832	T	A	-0.058	0.013	6.04×10^{-6}	
	rs72809222	T	C	0.067	0.014	2.41×10^{-6}	
	rs73186226	G	A	-0.099	0.022	6.72×10^{-6}	
	rs74060145	C	G	-0.116	0.025	8.71×10^{-6}	
	rs77627087	C	G	0.068	0.015	7.43×10^{-6}	
	rs79640386	T	A	-0.111	0.025	8.74×10^{-6}	
	rs853612	A	G	-0.053	0.012	9.75×10^{-6}	
	rs995642	C	T	0.060	0.013	1.90×10^{-6}	
	Sellimonas	rs113379006	T	C	-0.163	0.036	7.21×10^{-6}
		rs2016057	A	C	-0.126	0.026	1.03×10^{-6}
		rs2187447	A	C	0.243	0.053	3.98×10^{-6}
rs2371572		A	C	0.127	0.025	4.46×10^{-7}	
rs41816		A	G	0.132	0.029	8.39×10^{-6}	
rs4600608		A	G	-0.137	0.030	4.95×10^{-6}	
rs553697		T	C	-0.154	0.034	6.13×10^{-6}	
rs56203279		T	C	-0.124	0.027	3.72×10^{-6}	
rs72553859		G	C	-0.150	0.033	5.38×10^{-6}	
rs7968030		A	T	-0.127	0.028	5.56×10^{-6}	

SNP-单核苷酸多态性; EA-效应等位基因; OA-其他等位基因; β -效应值; SE-标准误差。

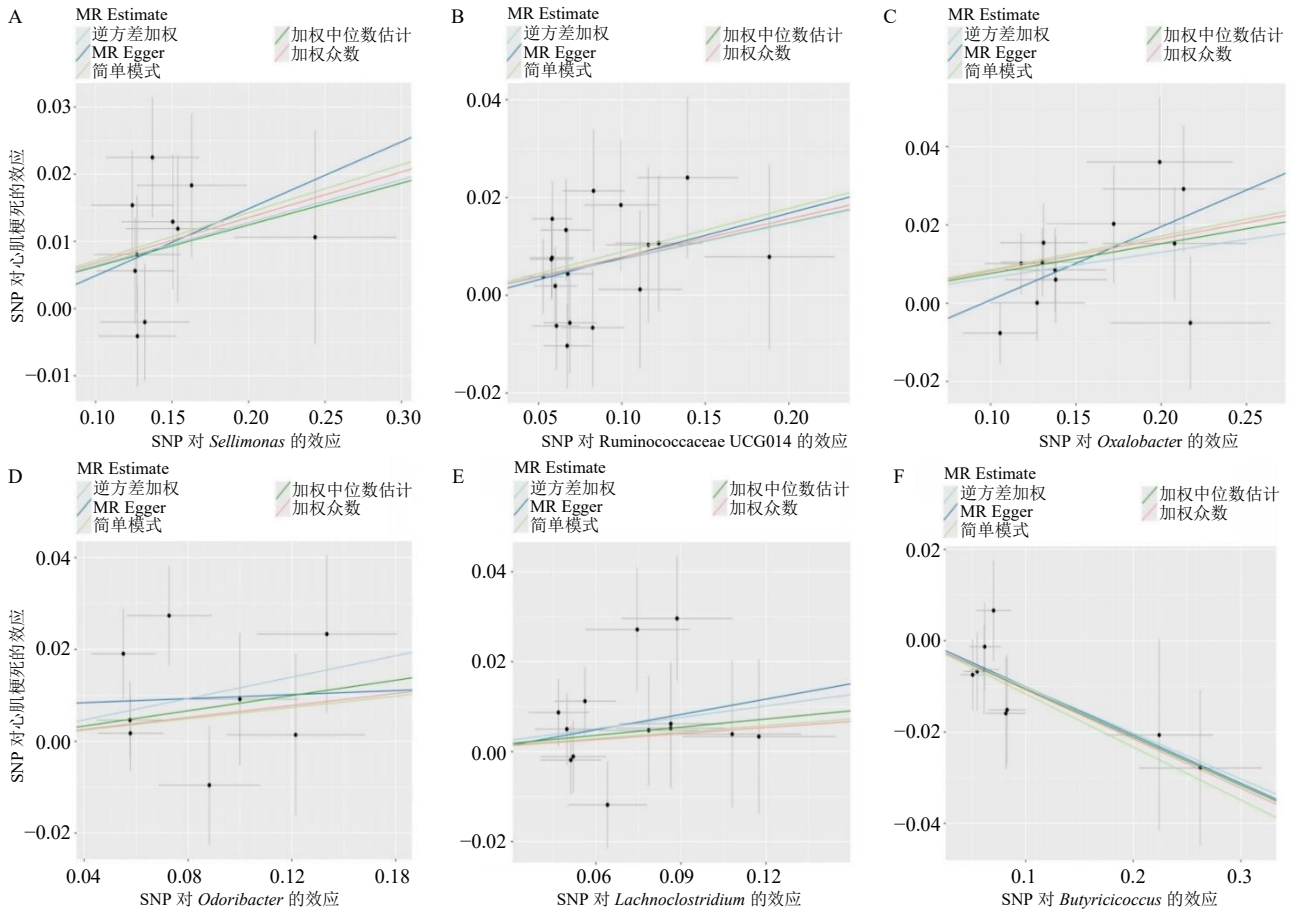
SNP-single nucleotide polymorphism; EA-effector allele; OA-other alleles; β -effect size; SE-standard error.

IVW 法为主要分析方法, 结果显示毛梭菌菌属 *Lachnoclostridium*、瘤胃球菌科 UCG014 属 (Ruminococcaceae UCG014)、臭气杆菌属 *Odoribacter*、草酸杆菌属 *Oxalobacter*、塞尔利莫纳斯菌属 *Sellimonas* 与 MI 发病呈正相关, 是 MI 的风险因素; 丁酸球菌属 *Butyricicoccus* 与 MI 发病呈负相关, 是 MI 的保护因素, 具体结果见图 2、3。ME-Egger 回归法与 Cochran's Q 异质性检验结果表明, MR 分析结果不存在水平多效性 (直线方向一致) 和异质性 ($P > 0.05$), 具体数据见表 2。留一法逐一剔除 SNP 后, 分析结果未发生变化, 表明研究结果具有稳健性 (图 4)。

2.2 IVs 邻近基因富集结果

对 SNP 邻近基因进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 结果如图 5 所示, BP 主要涉及肝配蛋白

受体信号通路 (Ephrin receptor signaling pathway)、突触组装 (synapse assembly)、认知 (cognition) 以及学习或记忆 (learning or memory) 等; CC 主要涉及肌节 (sarcomere)、神经元间突触 (neuron to neuron synapse)、突触后特化结构 (postsynaptic specialization)、不对称突触 (asymmetric synapse) 及突触后致密区 (postsynaptic density) 等; MF 主要涉及金属阳离子: 单原子阳离子反向转运体活性 (metal cation: monoatomic cation antiporter activity)、钙离子跨膜转运体活性 (calcium ion transmembrane transporter activity)、钙通道活性 (calcium channel activity), 溶质: 钾离子反向转运体活性 (solute: potassium antiporter activity) 及钙: 单原子阳离子反向转运体活性 (calcium: monoatomic cation antiporter activity) 等。KEGG 主要富集到丝裂原活



A-MI vs 塞利莫纳斯菌属; B-MI vs 瘤胃球菌科 UCG014 属; C-MI vs 草酸杆菌属; D-MI vs 臭气杆菌属; E-MI vs 毛梭菌属; F-MI vs 丁酸球菌属。

A-MI vs *Sellimonas*; B-MI vs *Ruminococcaceae* UCG014; C-MI vs *Oxalobacter*; D-MI vs *Odoribacter*; E-MI vs *Lachnospirillum*; F-MI vs *Butyrivibrio*.

图2 肠道菌群与 MI 的 MR 散点图

Fig. 2 MR scatter plot of gut microbiota and MI

exposure	n SNP	pval	OR (95% CI)
<i>Lachnospirillum</i>	13	0.046	1.088 (1.002 to 1.182)
<i>Ruminococcaceae</i> UCG014	18	0.019	1.076 (1.012 to 1.145)
<i>Odoribacter</i>	8	0.037	1.124 (1.007 to 1.254)
<i>Butyrivibrio</i>	9	0.010	0.904 (0.837 to 0.976)
<i>Oxalobacter</i>	12	0.002	1.067 (1.023 to 1.113)
<i>Sellimonas</i>	10	0.002	1.066 (1.024 to 1.110)

图3 肠道菌群对 MI 的 MR 分析结果

Fig. 3 MR analysis results of intestinal flora to MI

化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus)、硫代谢 (sulfur metabolism)、钙信号通路 (calcium signaling pathway) 及肌肉细胞中的细胞骨架 (cytoskeleton in muscle cells) 等。

2.3 DEAGs 鉴定及分析结果

共鉴定出 8 个 DEAGs。其中, 卡林蛋白 (kalirin, KALRN)、主要协助转运蛋白超家族域含 6 (major facilitator superfamily domain containing 6, MFSD6)、肌球蛋白结合蛋白 C1 (myosin binding protein C1,

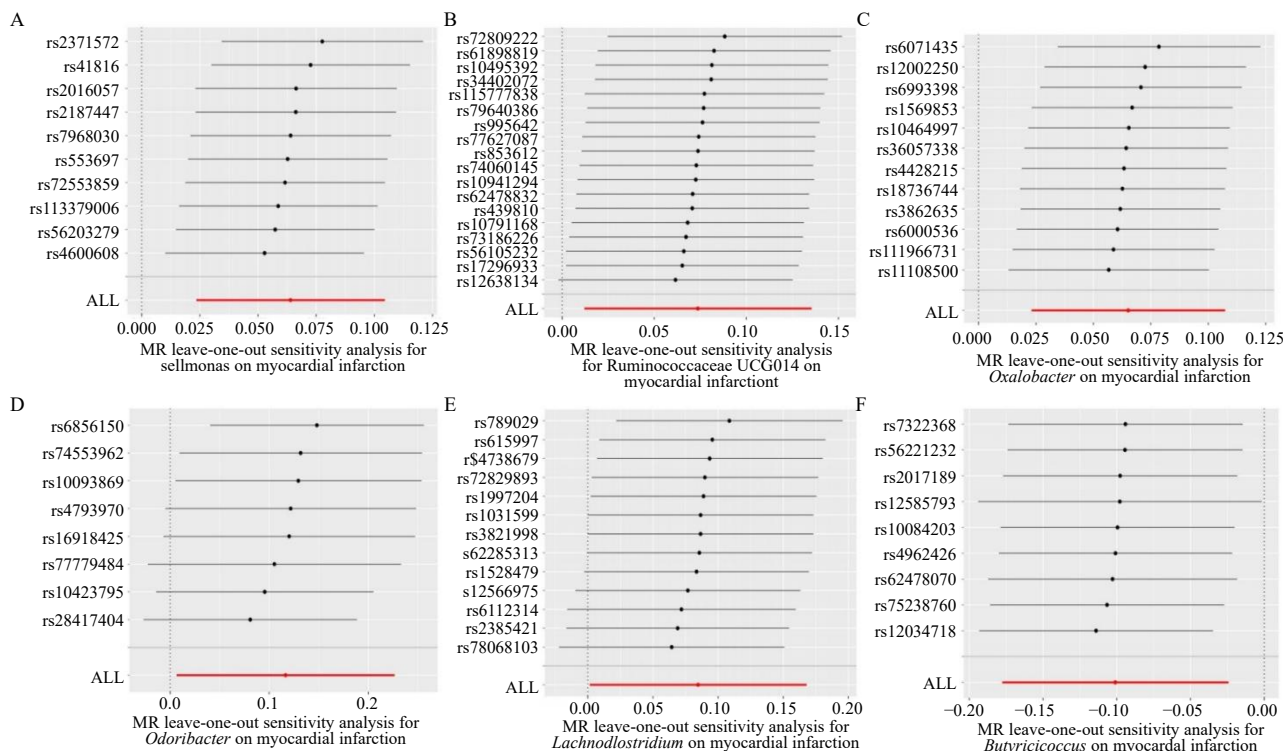
表 2 异质性检验结果

Table 2 Heterogeneity test results

肠道菌群	方法	<i>Q</i>	<i>Q</i> _df	<i>Q</i> _pval
<i>Butyricoccus</i>	MR Egger	2.683	7	0.913
	逆方差加权法	2.690	8	0.952
<i>Lachnoclostridium</i>	MR Egger	10.804	11	0.460
	逆方差加权法	10.843	12	0.542
<i>Odoribacter</i>	MR Egger	7.967	6	0.241
	逆方差加权法	8.314	7	0.306
<i>Oxalobacter</i>	MR Egger	7.878	10	0.640
	逆方差加权法	9.682	11	0.559
Ruminococcaceae UCG014	MR Egger	13.427	16	0.641
	逆方差加权法	13.463	17	0.705
<i>Sellimonas</i>	MR Egger	8.157	8	0.418
	逆方差加权法	8.239	9	0.510

Q-异质性检验统计量; *Q*_df-自由度; *Q*_pval-异质性检验 *P* 值。

Q-heterogeneity test; *Q*_df-degrees of freedom; *Q*_pval-*P* value for heterogeneity test.



A-MI vs 塞尔利莫纳斯菌属; B-MI vs 瘤胃球菌科 UCG014 属; C-MI vs 草酸杆菌属; D-MI vs 臭气杆菌属; E-MI vs 毛梭菌属; F-MI vs 丁酸球菌属。

A-MI vs *Sellimonas*; B-MI vs Ruminococcaceae UCG014; C-MI vs *Oxalobacter*; D-MI vs *Odoribacter*; E-MI vs *Lachnoclostridium*; F-MI vs *Butyricoccus*.

图 4 留一法敏感性分析结果

Fig. 4 Results of leave-one-out sensitivity analysis

MYBPC1)、原肌球调节蛋白 2 (tropomodulin 2, TMOD2)、转运 RNA 甲基转移酶 1 样 (tRNA methyltransferase 1 like, TRMT1L) 在对照组中表达

水平较高, 属于下调基因, 而胞质分裂作用因子 4 (dedicator of cytokinesis 4, DOCK4)、巯基丙酮酸硫转移酶 (mercaptopyruvate sulfurtransferase,

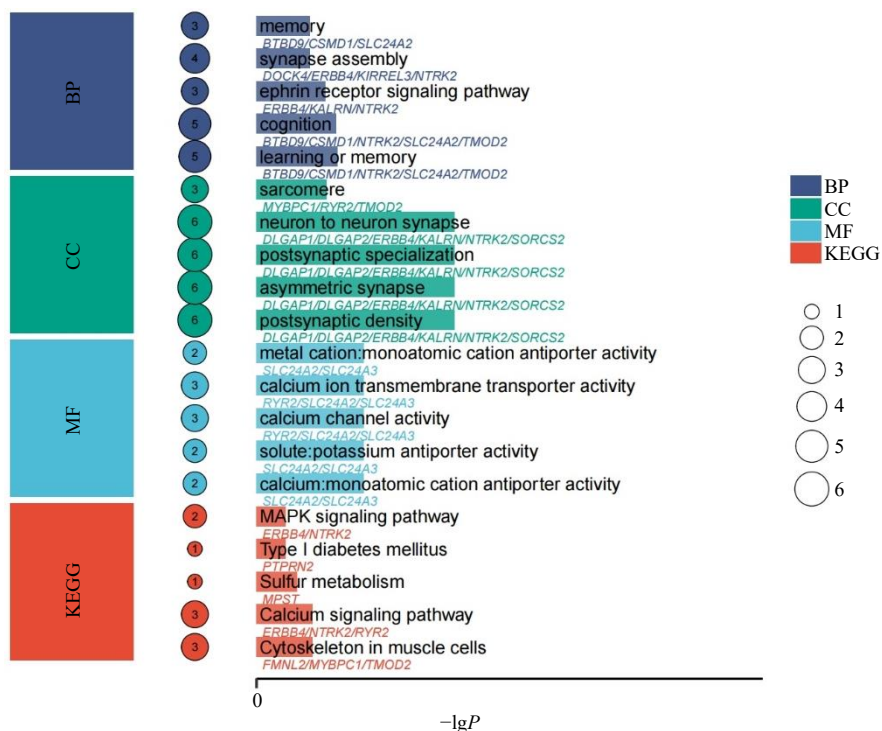


图 5 基因 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 Enrichment analysis of GO functional and KEGG pathway of genes

MPST)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 在 MI 组中表达水平升高, 属于上调基因, 如图 6-A 所示。这些显著的 DEAGs 在染色体上的具体位置如图 6-B 所示。此外, 对 MI 样本中每对 DEAGs 进行的关联分析显示 DEAGs 之间主要为正相关, 如图 6-C、D 所示。

2.4 机器学习模型选择结果及列线图构建及验证

利用 4 种机器学习模型 (SVM、RF、XGB、GLM) 构建预测函数, 分析残差箱线图 (图 7-A) 和残差反向累积分布图 (图 7-B), 发现 XGB 模型的残差均方根最小, RF 模型的残差中位数最大; ROC 曲线 (图 7-C) 表明, RF 模型的曲线下面积为 0.919, SVM 为 0.943, XGB 为 0.919, GLM 为 0.881。因此, 选择 SVM 模型进行进一步分析。由表 3 可知, 用于构建列线图的 5 个重要性评分最高的基因是 TMOD2、MYBPC1、DOCK4、TRMT1L 和 NLRP3。随后, 分别获得这 5 个特征基因的评分量表。通过汇总特征基因表达评分 (图 7-D), 评估了这 5 个特征基因与 MI 相关的风险率。模型的准确性在决策曲线 (图 7-E) 上红线和灰线之间的距离中得到体现。由图 7-F 可见, 模型的校准曲线 (偏差校正后) 与理想曲线较为接近, 说明模型预测概

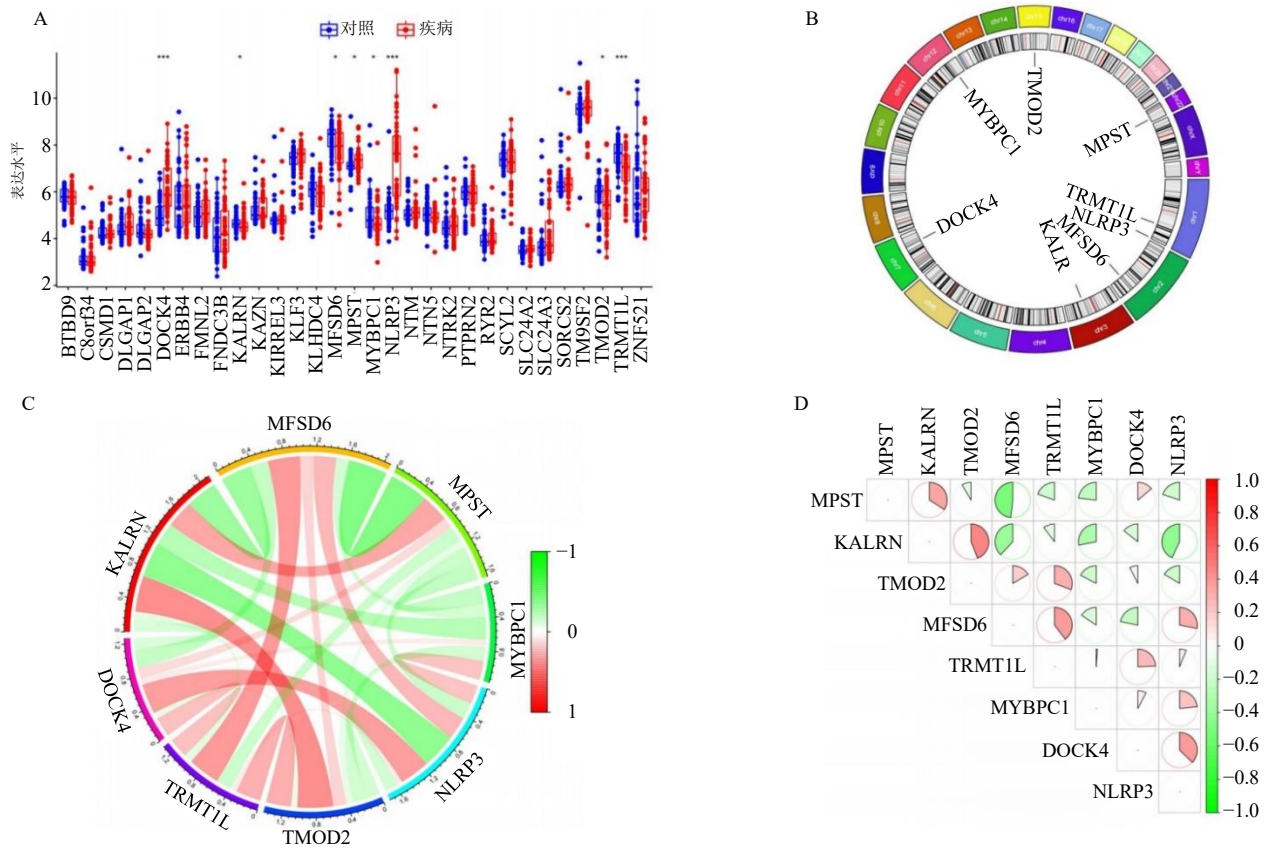
率与实际概率的一致性较好。

2.5 潜在干预中药特征分析结果

基于 Coremine Medical 数据库, 以 $P < 0.05$ 和排名前 7 为条件进行筛选, 得到以落叶松脂醇、二辛可酸为代表的 35 种化合物, 对这些化合物同样以 $P < 0.05$ 为条件进行筛选, 其中 32 种化合物有对应中药, 标准化和去重后共得到 596 味潜在中药。如图 8-A 所示, 频次排名靠前的中药有人参、三七、黄连、藁本、人参叶、三七花、三七叶、川芎、黄芩、赤芍、红花, 这些中药的功效以清热解毒 (140 次) 为主, 兼以清热凉血 (46 次)、清热燥湿 (45 次) 等功效 (图 8-B); 四气以温 (351 次)、寒 (328 次)、平 (291 次) 为主 (图 8-C); 五味以甘 (585 次)、苦 (583 次) 为主、辛 (470 次) 次之 (图 8-D)。对频次排名在前 15 的中药进行经典名方识别, 结果显示, 相似的经典名方有小柴胡汤、半夏泻心汤、桃红四物汤等。使用软件 Cytoscape 3.9.1 构建“基因-中药-有效成分”网络, 如图 8-E 所示。

3 讨论

本研究以“心合小肠”理论与“肠-心轴”学说为双重指导, 通过 MR 分析明确了 6 种与 MI 存在遗传因果关联的肠道菌群, 结合功能富集分析、机器学习建模及中药预测, 系统揭示了肠道菌群介导



A-对照组与MI组之间DEAGs分析的箱线图；B-DEAGs染色体位置圈图；C-DEAGs相关性网络图；D-DEAGs相关性热图。
A-box plot of analysis of DEAGs between the control group and MI group; B-circle plot of chromosome location of DEAGs; C-DEAGs correlation network; D-heat map of DEAGs correlation analysis.

图6 MI中DEAGs的鉴定与分析

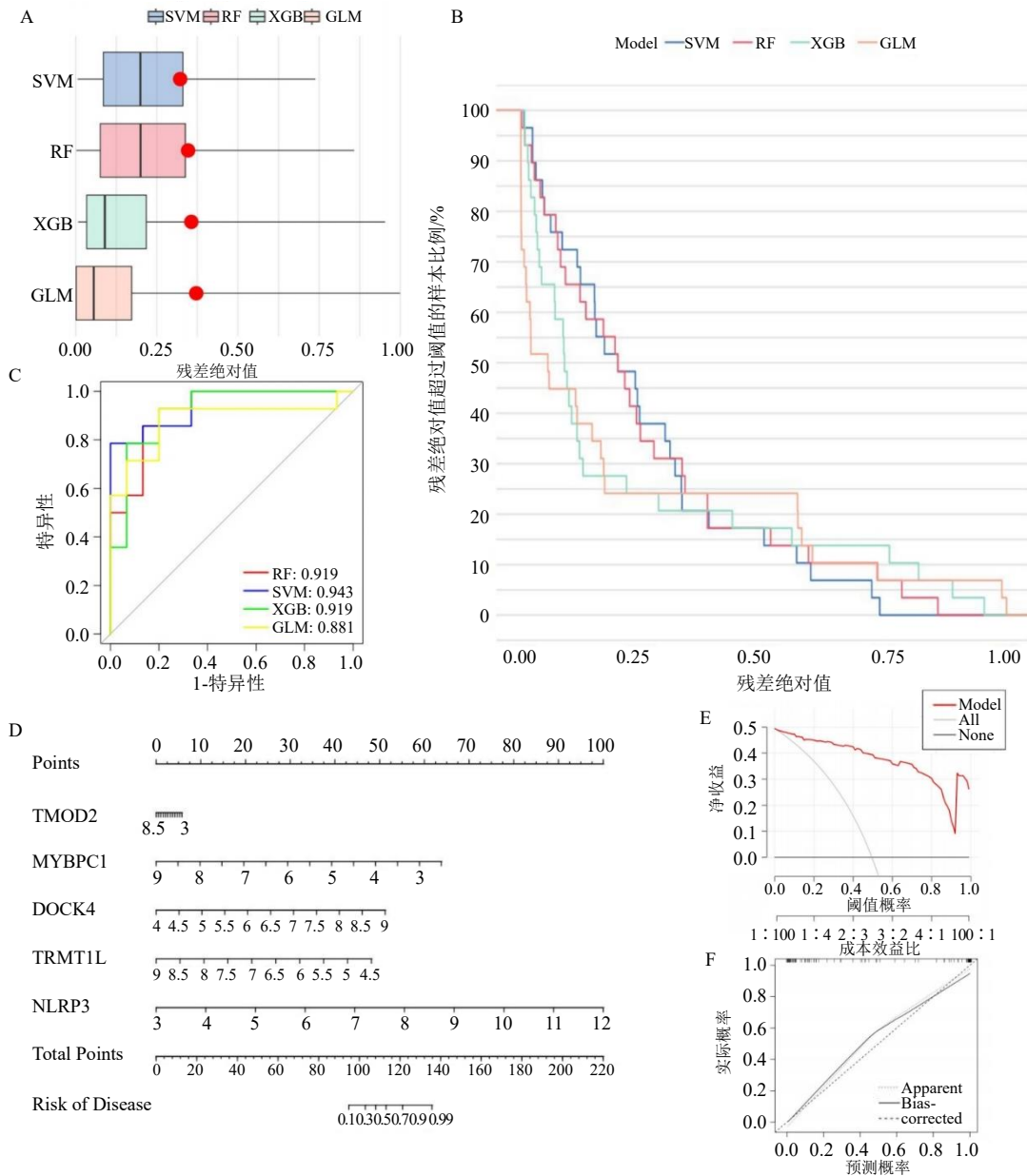
Fig. 6 Identification and analysis of DEAGs in MI

MI发生的潜在机制与针对性干预方向，为心血管疾病的防治提供了新的理论支撑与实践思路，同时深化了“心合小肠”理论的现代科学阐释。

“心合小肠”理论作为中医脏腑表里学说的核心内容，为解析“肠-心轴”的生物学本质提供了重要理论溯源。《灵枢·本输》所论“心合小肠”，不仅体现为脏腑功能的相互配合，更蕴含着“肠-心”之间物质交换、信号传导的内在通路——小肠运化失常则精微不布、湿浊内生，可循表里通路影响心脉；而心脉瘀阻则阳气不达肠腑，进一步加重肠道菌群失衡与功能紊乱，形成“肠道菌群失衡-肠腑功能失调-心脉瘀滞”的病理循环。本研究发现的肠道菌群与MI的因果关联，正是这一病理循环的分子佐证：*Butyricoccus*属作为肠道内典型的SCFAs产生菌，其丰度升高可改善肠道屏障功能、抑制全身炎症反应，本质上是“小肠化物、濡养心脉”生理功能的微观体现；而*Lachnospirillum*、*Ruminococcaceae*

UCG014等风险菌群的异常增殖可通过促进炎症浸润、损伤血管内皮，对应“肠腑湿浊逆传于心”的病理过程，这与“心合小肠”理论所描述的病理演变规律高度一致。

肠道菌群作为“肠-心轴”的核心调控者，其稳态失衡通过特定代谢物、内毒素等中介物质直接介导MI的发生发展^[14]。本研究发现*Butyricoccus*与MI发病呈负相关，是重要的保护因素。*Butyricoccus*作为肠道内典型的SCFAs产生菌，可通过代谢生成丁酸调节肠道屏障功能，减少内毒素入血引发的全身炎症反应；同时丁酸还能抑制血管内皮细胞的氧化应激与凋亡，还可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性减轻心肌炎症浸润与纤维化，延缓动脉粥样硬化进程^[15-16]，这一作用可视为“小肠化生气血、滋养心脉”的现代生物学表达。研究表明，*Butyricoccus*丰度升高与收缩压降低呈负相关，其产生的丁酸还能改善糖脂代谢、调节气血运行，进一步强化护心



A-残差的箱线图; B-残差的反向累积分布; C-4种机器学习模型的ROC曲线; D-特征基因的列线图; E-特征基因列线图的决策曲线; F-特征基因列线图的校准曲线。

A-box plots of residuals; B-reverse cumulative distribution of residuals; C-ROC curves of four machine learning models; D-nomogram of feature genes; E-decision curve analysis of feature gene nomogram; F-calibration curve of feature gene nomogram.

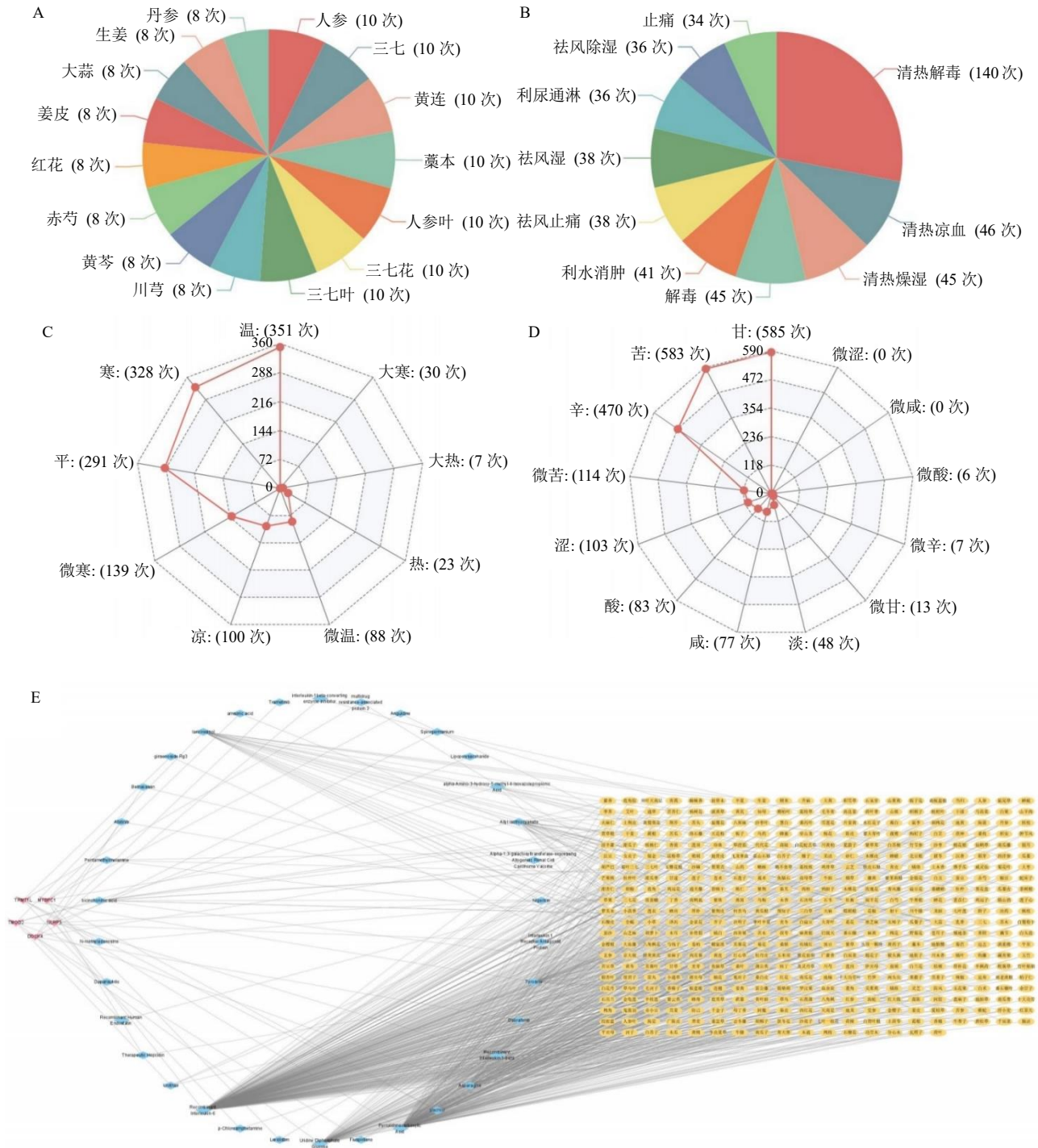
图7 基于DEAGs的机器学习分析及列线图的构建与验证

Fig. 7 Machine learning analysis and nomogram construction and validation based on DEAGs

表3 基因的重要性评分

Table 3 Importance scores of genes

重要性	变量	置换	丢弃损失	标签
1	TMOD2	0	0.340 515 393 201 758	SVM
2	MYBPC1	0	0.373 478 384 761 718	SVM
3	DOCK4	0	0.420 691 347 165 312	SVM
4	TRMT1L	0	0.424 285 112 907 373	SVM
5	NLRP3	0	0.452 533 818 273 276	SVM



A-中药使用频次; B-功效; C-四气; D-五味; E-“基因-化合物-中药”网络。

A-frequency of traditional Chinese medicine usage; B-efficacy; C-four natures; D-five flavors; E-“gene-component-traditional Chinese medicine” network.

图 8 中药统计分析结果及“基因-化合物-中药”映射网络图

Fig. 8 Statistical analysis results of traditional Chinese medicines and mapping network diagram of “gene-component-traditional Chinese medicine”

作用^[17]。而 *Lachnospirillum*、Ruminococcaceae UCG014、*Odoribacter*、*Oxalobacter*、*Sellimonas* 等肠道菌群与 MI 发病呈正相关，属于风险菌群。

Lachnospirillum 可能通过 SCFAs 生成、增加支链氨基酸 (branched-chain amino acids, BCAAs) 积累，加重炎症浸润与脂质沉积，同时其异常增殖可破坏

肠道屏障完整性,促进脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)入血激活Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路,放大心肌炎症反应,参与MI发病过程^[18]。Ruminococcaceae UCG014丰度升高可能通过调控肠道胆汁酸代谢,减少次级胆汁酸生成,与心血管的直接因果关联目前尚不见报道,相关研究多集中在MR分析出其与子宫内膜病变密切相关^[19-20]。*Odoribacter*与*Oxalobacter*的异常增殖可促进LPS释放与促炎细胞因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)分泌,干扰肠道免疫稳态,增强机体慢性炎症状态,为动脉粥样硬化的发生提供病理基础^[21-22];同时*Oxalobacter*可能通过影响草酸代谢引发氧化应激,加重心肌细胞损伤。*Sellimonas*的致病机制虽尚未完全明确,但已有研究提示其可能通过促进三甲胺N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)生成、破坏肠道屏障完整性,参与血管内皮功能损伤及肺动脉高压等心血管疾病进展^[23],而TMAO作为肠道菌群代谢产物已被证实可增强血小板聚集、促进血栓形成,直接升高MI发病风险。这些菌群通过丁酸等有益代谢物的保护和TMAO、BCAAs等有害代谢物、LPS损伤的双向调控,构成肠道菌群介导MI的主要病理过程,均体现了“肠腑功能失调、病邪传心”的病理规律,为“心合小肠”理论提供了微观层面的验证。

IVs邻近基因的功能富集分析进一步揭示了“心合小肠”理论介导肠道菌群调控MI的分子机制。生物过程层面,Ephrin受体信号通路、突触组装等过程的富集,提示肠道菌群可能通过调控神经-体液调节网络影响心血管功能,这与“心合小肠”所蕴含的“脏腑经络相通、信号互传”内涵相符。Ephrin受体信号通路的异常激活已被证实与血管新生、心肌重构密切相关^[24]。小鼠内皮细胞特异性Ephrin受体B4(Ephrin receptor B4, Ephb4)缺失,会导致内皮细胞内质网胶原IV蓄积、凋亡及发育/病理血管生成缺陷,证实该通路是“肠-心”信号传导的关键环节^[25]。细胞组分层面,肌节、突触后致密区等相关基因的富集反映了菌群对心肌细胞结构与功能的潜在调控作用。分子功能层面,钙通道活性、钙离子跨膜转运体活性等的富集表明钙信号通路在菌群-MI关联中扮演核心角色,钙离子稳态失衡是心肌细胞损伤、心律失常及血管平滑肌

增殖的重要病理环节^[26]。本研究预测的风险菌群*Odoribacter*与钙信号通路关键基因钙电压门控通道辅助亚基 β 2(calcium voltage-gated channel auxiliary subunit β 2, CACNB2)呈显著负相关,CACNB2可能参与异常肉瘤病毒癌基因同源蛋白(rat sarcoma virus oncogene, RAS)-MAPK激活,而*Odoribacter*可以通过抑制这类钙信号相关基因表达,阻断钙信号紊乱引发的炎症级联反应,维持细胞钙稳态^[27]。KEGG通路富集结果显示,MAPK信号通路、钙信号通路、肌肉细胞中的细胞骨架等通路显著富集,MAPK信号通路的过度激活可促进炎症反应与心肌纤维化,钙信号通路异常则直接影响心肌收缩与舒张功能,这些通路的协同作用可能构成肠道菌群调控MI发生的关键分子网络,而这一网络的核心正是“心合小肠”理论所强调的“脏腑功能协同、病理信号互传”的分子基础。研究发现,*Butyricoccus*的主要代谢产物丁酸能够调控MAPK通路,减少IL-8、TNF- α 等炎症因子释放,有效减轻炎症与血管损伤^[28-29]。同时,通过机器学习模型筛选出的TMOD2、MYBPC1、DOCK4、TRMT1L和NLRP3等核心特征基因,进一步验证了上述机制的合理性。NLRP3炎症小体的激活已被证实是MI炎症反应放大的关键环节,研究显示,NLRP3炎症小体缺陷小鼠MI后生存与心功能显著改善,且野生型小鼠接受NLRP3^{-/-}小鼠骨髓移植后可重现该获益,表明心肌浸润的造血细胞中NLRP3激活会加剧MI后死亡率及晚期心室不良重构^[30]。MYBPC1则直接参与心肌细胞结构稳定与收缩功能调节^[31],这些基因的异常表达可能是肠道菌群通过“心合小肠”通路影响MI发病的重要中间靶点。

中医药能够通过调控“肠-心轴”发挥显著心脏保护作用,其理论根基与“心合小肠”的治则高度契合,具有整体调节、多靶点作用的独特优势^[32]。有研究表明经典名方保元汤能够纠正厚壁菌门与拟杆菌门失调及短/中链脂肪酸、胆汁酸、氨基酸等粪便代谢组紊乱,调控精氨酸/色氨酸衍生物,抑制其下游促肥大、促炎、促氧化通路,通过“肠-心轴”发挥依赖肠道菌群的心脏保护作用,本质上是调和肠腑、滋养心脉治则的实践体现^[33]。MI属“胸痹”“心痛”范畴,《素问·痹论》有言:“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘”,明确指出心脉阻滞是胸痹的核心病机,而肠道菌群失衡引发的慢性炎症、血管内皮损伤正是导致心脉瘀阻的重要病理环

节,与“心合小肠”理论中“肠腑湿浊逆传于心”的病理传变一致^[5]。《灵枢·本输》提出:“心合小肠,小肠者,受盛之官”“心与小肠相表里”之论述指明心与肠道在生理功能上的密切关联,为“肠-心轴”学说提供了中医理论溯源,也解释了肠道菌群稳态失衡为何能通过免疫、代谢途径影响心脏功能,成为MI发病的潜在危险因素^[34]。《金匱要略》云:“胸痹,心中痞气,气结在胸,胸满,胁下逆抢心,枳实薤白桂枝汤主之”,不仅确立了温通散结、行气活血的治疗大法,更体现了中医对胸痹“本虚标实”病机的深刻认知,与“心合小肠”“标本兼顾”的治则一脉相承,也与本研究预测中药的功效特征高度契合。温性药温通阳气、活血化瘀以通心脉、清肠浊,是为治其标;甘味药补益气血、调和诸药以健肠腑、养心气,是为固其本,苦味药清热燥湿、泻火解毒以清湿浊、散瘀热,是为除其邪。

本研究表明,治疗MI药物四气以温、寒、平为主,温性药可温通阳气、活血化瘀,契合气虚血瘀证的治疗需求,寒性药能清热解毒、凉血散瘀,适用于热毒瘀结证,平性药则可补虚和中、调和诸药,兼顾机体正气;五味以甘、苦、辛为主,甘味药能补益气血、调和药性,苦味药可清热燥湿、泻火解毒,辛味药能行气活血、温通经络,三者配伍实现补虚、清热、活血的综合治疗效应,恰是“心合小肠”理论调和肠腑、通养心脉治则的具体体现。功效方面,以清热解毒为主,兼以清热凉血、清热燥湿等,与MI发病过程中存在的慢性炎症、热毒瘀结病理状态相符,对应清肠浊、散瘀热的治法;而补虚药、活血化瘀药的配伍,则体现了健肠腑以养心脉、通心脉以调肠腑的双向调节思路。频次排名靠前的人参、三七、黄连、川芎、黄芩等中药,均为临床治疗MI的常用药物。人参可大补元气、益气活血,其有效成分人参皂苷Rg₁可以靶向调控肠道菌群,显著抑制风险菌群*Lachnoclostridium*的异常增殖,同时调节肠道代谢产物平衡,减少炎症因子释放,减轻炎症浸润^[35],与本研究预测结果一致。此外,人参皂苷Rh₂可通过抑制NLRP3炎症小体激活、调控核DNA结合蛋白高迁移率组盒1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)/NF-κB通路,减轻缺氧诱导的心肌损伤,与本研究机器学习预测的特征基因相吻合^[36]。三七可化瘀止血、活血定痛,其核心活性成分三七总皂苷可以经过肠道菌群生物转化生成人参皂苷Rh₂等活性代谢物进而发

挥保护心脏作用,当肠道菌群被破坏时,三七总皂苷无法有效转化为活性代谢物,其生物利用度显著降低^[37];其主要单体成分三七皂苷R₁可通过激活MAPK/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,抑制心肌细胞氧化应激与凋亡,减少IL-1β、TNF-α等炎症因子释放,同时促进血管生成、改善心肌重构,发挥心肌保护作用^[38]。黄连可清热泻火解毒,基因测序分析证实黄连素可有效调控“肠-心轴”,具体表现为显著增加*Butyricoccus*等有益菌丰度,下调*Lachnospiraceae*等风险相关菌群比例,同时促进SCFAs合成,改善肠道屏障完整性以减少内毒素入血;同时,也可有效抑制p38 MAPK/NF-κB炎症通路,减少IL-6、TNF-α等炎症因子释放,调控NLRP3炎症小体激活相关反应^[39]。黄芩有效成分黄芩苷常与黄连配伍使用,二者协同发挥调控肠道菌群与抗炎作用。研究证实,黄芩苷与黄连素合用能显著下调本研究中的风险菌群*Sellimonas*丰度,改善肠道微生态稳态^[40-41]。川芎有效成分阿魏酸可以显著富集本研究中的保护菌群肠道有益菌*Butyricoccus*,抑制致病菌增殖,同时通过调控NF-κB、MAPK通路及NLRP3炎症小体相关反应减轻炎症反应^[28]。这些中药的预测结果有效佐证了“肠-心轴”学说和“心合小肠”理论的科学内涵,进一步验证了本研究的可靠性。

经典名方识别结果显示,预测中药与小柴胡汤、半夏泻心汤、桃红四物汤等经典方剂高度相似。小柴胡汤和解少阳,调和脏腑气机,其可下调IL-6、TNF-α等促炎因子释放,同时调节肠道菌群稳态,增强机体抗氧化与解毒能力,减轻心肌炎症及氧化应激损伤,改善心脏功能^[42]。半夏泻心汤和胃降逆、消痞散结,此前研究多集中在其能调控相关肠道菌群治疗慢性胃炎^[43]、溃疡性结肠炎^[44]、结直肠癌^[45]等消化系统疾病;近年来也有相关学者关注到其能够调控动脉粥样硬化^[46]的肠道菌群紊乱,发挥心脏保护作用。桃红四物汤是活血化瘀的代表方剂,临床研究证实其能够有效缓解MI术后患者的心绞痛症状及血脂水平^[47];动物实验证实其可调控肠道菌群及氨基酸、牛磺酸等代谢通路,改善血液流变学与凝血功能,下调IL-6等炎症因子^[48];也能通过抑制血管紧张素受体1显著降低MI后心肌纤维化,改善心功能^[49]。这些方剂分别具有和解少阳、寒热平调、活血化瘀等功效,其临床应用经验也为

中药干预方案的优化提供了重要参考，本质上是“心合小肠”理论在方剂配伍中的传承与应用。但同时，上述方剂目前在 MI 相关菌群的研究仍需拓展深化，本研究预测的核心菌群、特征基因的相关研究仍需进一步挖掘，探索经典理论指导下中医药调控核心肠道菌群及特征基因通路干预 MI 的科学内涵是领域内未来研究的重点方向之一。

本研究仍存在一定局限性。肠道菌群与 MI 的 GWAS 数据均来源于欧洲人群，由于不同人种的遗传背景、肠道菌群组成及生活习惯存在差异，研究结果的普适性可能受到影响。现有部分亚洲人群相关研究已提供间接支撑：中国 1 项冠心病患者的临床队列研究间接证实，*Butyricoccus* 丰度与心血管疾病改善呈正相关，其产生的 SCFAs 可以通过调节肠道代谢、抑制全身炎症反应发挥血管保护作用^[6]；*Lachnospirillum*、*Odoribacter* 等菌群的异常增殖也被证实与中、日、韩等亚洲人群的动脉粥样硬化、高血压等 MI 危险因素密切相关^[50-51]，由此推测这 6 种菌群与 MI 的关联可能存在跨人群一致性。但目前尚无直接针对亚洲人群的 MR 研究明确这 6 种菌群与 MI 的遗传因果效应，未来仍需纳入东亚人群数据进行验证，以更贴合“心合小肠”理论指导下的中医临床实践。研究未获取受试者的详细基线信息，如饮食结构、吸烟饮酒史、基础疾病等，这些混杂因素可能对肠道菌群与 MI 的关联产生潜在影响，无法通过亚组分析进一步校正“肠腑功能失调”的具体诱因。肠道菌群介导 MI 的具体分子机制尚未通过基础实验验证，核心基因与中药有效成分的相互作用也需体外细胞实验与体内动物实验进一步证实，以明确“心合小肠”理论介导下中药调控肠道菌群的具体通路。此外，本研究聚焦属水平肠道菌群分析，对种水平及功能菌群的探讨不足，未来可进一步细化菌群分类分辨率，深入挖掘更具特异性的因果关联菌群，为“心合小肠”理论的微观机制研究提供更精准的支撑。

4 结论

本研究以《黄帝内经》“心合小肠”理论与“肠-心轴”学说为双重指导，采用 MR 分析结合多维度生物信息学方法，明确了 6 种与 MI 存在遗传因果关联的肠道菌群，其中 *Butyricoccus* 为 MI 的保护因素，*Lachnospirillum*、*Ruminococcaceae* UCG014、*Odoribacter*、*Oxalobacter*、*Sellimonas* 为 MI 的风险因素，为 MI 病因学研究提供了肠道菌群

层面的遗传证据，也为“心合小肠”理论提供了现代生物学佐证；通过 IVs 邻近基因功能富集分析发现，Ephrin 受体信号通路、钙信号通路、MAPK 信号通路等为肠道菌群介导 MI 发生的关键通路，结合机器学习筛选出的 TMOD2、MYBPC1、DOCK4、TRMT1L、NLRP3 等核心特征基因，进一步揭示了肠道菌群可通过调控神经-体液调节网络、钙稳态平衡、炎症反应及心肌细胞结构功能参与 MI 发病的潜在机制，深化了“心合小肠”理论与“肠-心轴”的科学内涵；同时预测出 596 味潜在干预中药，这些中药四气以温、寒、平为主要，五味以甘、苦、辛为核心，功效上以清热解毒为主并兼顾清热凉血与活血作用，且与人参、三七、黄连等临床常用心血管保护中药及小柴胡汤、桃红四物汤等经典名方高度契合，为通过调控肠道菌群干预 MI 提供了具体中医药方案，体现了“心合小肠”理论指导下调和肠腑、通养心脉的治则思路。本研究结果丰富了“心合小肠”理论的现代生物学内涵与“肠-心轴”的理论深度，填补了肠道菌群与 MI 遗传因果关联研究的空白，为 MI 的防治提供了新视角与科学依据。未来将纳入多个人种的 GWAS 数据，结合临床队列与动物实验深入验证因果关联及机制，进一步阐明“心合小肠”理论与“肠-心轴”的协同调控网络，开展中药的临床转化研究，为 MI 的精准防治提供更可靠的理论与实践支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国国家心血管病中心编写委员会. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要 [J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-559.
- [2] Chapman A R, Taggart C, Boeddinghaus J, et al. Type 2 myocardial infarction: Challenges in diagnosis and treatment [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(6): 504-517.
- [3] 程艳, 张苗苗, 国嵩, 等. “心与小肠相表里”理论的历史源流及发展脉络 [J]. 中医杂志, 2023, 64(13): 1302-1307.
- [4] 关卓骥, 袁天慧, 陈洁, 等. “心与小肠相表里”理论内涵探析及临证应用 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(8): 1594-1598.
- [5] 何彦虎, 金华, 刘志军, 等. 基于“心合小肠”理论探讨肠道菌群是冠心病干预的新靶点 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(12): 1461-1466.
- [6] 陈建飞, 王铭, 王淑美. 基于“肠心轴”诠释“心与小肠相表里” [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3): 143-

- 147.
- [7] Wen Y N, Sun Z F, Xie S Y, *et al.* Intestinal flora derived metabolites affect the occurrence and development of cardiovascular disease [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 15: 2591-2603.
- [8] Han Y, Gong Z W, Sun G Z, *et al.* Dysbiosis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 680101.
- [9] Song T T, Guan X, Wang X, *et al.* Dynamic modulation of gut microbiota improves post-myocardial infarct tissue repair in rats via butyric acid-mediated histone deacetylase inhibition [J]. *FASEB J*, 2021, 35(3): e21385.
- [10] Sanderson E, Glymour M M, Holmes M V, *et al.* Mendelian randomization [J]. *Nat Rev Meth Primers*, 2022, 2: 6.
- [11] 张文娟, 李倩, 孙艳丽, 等. 基于生物信息学和孟德尔随机化方法探索慢性阻塞性肺疾病潜在靶点及干预中药的预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(21): 7840-7858.
- [12] 周艳, 高洁, 柴艺汇, 等. 基于“心与小肠相表里”理论的肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(1): 154-156.
- [13] Nijat D, Zhao Q Z, Abdurixit G, *et al.* An up-to-date review of traditional Chinese medicine in the treatment of atherosclerosis: Components, mechanisms, and therapeutic potentials [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(8): 3709-3735.
- [14] Rivera K, Gonzalez L, Bravo L, *et al.* The gut-heart axis: Molecular perspectives and implications for myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12465.
- [15] Zhao N, Geng P L, Perez A G, *et al.* Genomic and functional characterization of a *Butyricicoccus porcorum* strain isolated from human gut microbiota [J]. *mSystems*, 2025, 10(8): e00790-e00725.
- [16] Sun B Q, Ma T, Li Y L, *et al.* *Bifidobacterium lactis* probio-M8 adjuvant treatment confers added benefits to patients with coronary artery disease via target modulation of the gut-heart /-brain axes [J]. *mSystems*, 2022, 7(2): e00100-e00122.
- [17] Choo J M, Murphy K J, Wade A T, *et al.* Interactions between Mediterranean diet supplemented with dairy foods and the gut microbiota influence cardiovascular health in an Australian population [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3645.
- [18] Clapp Organski A, Reddivari A, Reddivari L, *et al.* Oral contraceptives induce time- and intestinal segment-dependent shifts in the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2025, 17(16): 2591.
- [19] Chen J Q, Li H Q, Long X R, *et al.* Causal association between gut microbiota and endometrial cancer in European and East Asian populations: A two-sample Mendelian randomization study [J]. *BMC Womens Health*, 2025, 25(1): 283.
- [20] Chen J Y, Chen X J, Ma J. Causal relationships of gut microbiota and blood metabolites with ovarian cancer and endometrial cancer: A Mendelian randomization study [J]. *J Ovarian Res*, 2025, 18(1): 54.
- [21] Brandsma E, Kloosterhuis N J, Koster M, *et al.* A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 94-100.
- [22] Liu Y H, Peng P, Hung W C, *et al.* Comparative gut microbiome differences between high and low aortic arch calcification score in patients with chronic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5673.
- [23] Su L H, Wang X H, Lin Y, *et al.* Exploring the causal relationship between gut microbiota and pulmonary artery hypertension: Insights from Mendelian randomization [J]. *J Am Heart Assoc*, 2025, 14(6): e038150.
- [24] Roskoski R Jr. Vascular endothelial cells and angiogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 221: 107983.
- [25] Chen D, Hughes E D, Saunders T L, *et al.* Angiogenesis depends upon EPHB4-mediated export of collagen IV from vascular endothelial cells [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(4): e156928.
- [26] Agyapong E D, Pedriali G, Ramaccini D, *et al.* Calcium signaling from sarcoplasmic reticulum and mitochondria contact sites in acute myocardial infarction [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 552.
- [27] Zhao M, Cui Y L, Wang F X, *et al.* Ursolic acid regulates immune balance, modulates gut microbial metabolism, and improves liver health in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10623.
- [28] Hu X D, Han X B, Liu G, *et al.* Ferulic acid and *N*-feruloylserotonin ameliorate LPS-induced intestinal inflammation via modulation of gut microbiota, metabolome, and transcriptome [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1597774.
- [29] Li M, van Esch B C A M, Henricks P A J, *et al.* IL-33 is involved in the anti-inflammatory effects of butyrate and propionate on TNF α -activated endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2447.
- [30] Louwe M C, Olsen M B, Kaasbøll O J, *et al.* Absence of NLRP3 inflammasome in hematopoietic cells reduces adverse remodeling after experimental myocardial infarction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(12): 1210-1224.

- [31] Geist J, Kontrogianni-Konstantopoulos A. *MYBPC1* an emerging myopathic gene: What we know and what we need to learn [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 410.
- [32] 杨萌萌, 闫奎坡, 李兴渊, 等. 基于“心与小肠”理论探讨微生物-肠-心轴与心血管疾病相关性及其前景 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(9): 86-90.
- [33] Du Z Y, Wang J L, Lu Y Y, *et al.* The cardiac protection of Baoyuan decoction via gut-heart axis metabolic pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153322.
- [34] 吕晓明, 宋囡, 贾连群, 等. 基于《内经》“心合小肠”理论探讨肠道菌群与冠心病的关系 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1673-1675.
- [35] Liu Y Z, Jin Z Y, Wang J X, *et al.* Ginsenoside Rg₁ activates brown adipose tissue to counteract obesity in high-fat diet-fed mice by regulating gut microbes and bile acid composition [J]. *Food Funct*, 2023, 14(10): 4696-4705.
- [36] Qi Z W, Yan Z P, Wang Y Y, *et al.* Ginsenoside Rh₂ inhibits NLRP3 inflammasome activation and improves exosomes to alleviate hypoxia-induced myocardial injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883946.
- [37] Guo Y P, Chen M Y, Shao L, *et al.* Quantification of *Panax notoginseng* saponins metabolites in rat plasma with *in vivo* gut microbiota-mediated biotransformation by HPLC-MS/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(3): 231-240.
- [38] Li H, Zhu J, Xu Y W, *et al.* Notoginsenoside R₁-loaded mesoporous silica nanoparticles targeting the site of injury through inflammatory cells improves heart repair after myocardial infarction [J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102384.
- [39] Cao R Y, Zhang Y, Feng Z, *et al.* The effective role of natural product berberine in modulating oxidative stress and inflammation related atherosclerosis: Novel insights into the gut-heart axis evidenced by genetic sequencing analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 764994.
- [40] Yan Y G, Li L H, Wu K N, *et al.* A combination of baicalin and berberine hydrochloride ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by modulating colon gut microbiota [J]. *J Med Food*, 2022, 25(8): 853-862.
- [41] Su C, Liu X T, Lu Y S, *et al.* Effect of dietary Xiao-Chaihu-Decoction on growth performance, immune response, detoxification and intestinal microbiota of Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2021, 114: 320-329.
- [42] Wang Y R, Fu X X, Shang Z, *et al.* *In vivo* and *in vitro* study on the regulatory mechanism of XiaoChaiHu Decoction on PANoptosis in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 336: 118740.
- [43] 范燕豪. 基于“中药-肠道菌群相互作用”探讨半夏泻心汤抗慢性胃炎作用及机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [44] Luo Y T, Fu S, Liu Y L, *et al.* Banxia Xiexin Decoction modulates gut microbiota and gut microbiota metabolism to alleviate DSS-induced ulcerative colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117990.
- [45] Yue Y Z, Su L L, Wang Y H, *et al.* Banxia Xiexin Decoction inhibits colitis-associated colorectal cancer development by modulating STAT3 signaling and gut microbiota [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 380-391.
- [46] Liao X X, Hu K, Xie X H, *et al.* Banxia Xiexin Decoction alleviates AS co-depression disease by regulating the gut microbiome-lipid metabolic axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116468.
- [47] 苑新. 桃红四物汤加味联合西药用于急性心肌梗死 PCI 术后的效果研究 [J]. 河北医药, 2018, 40(24): 3720-3724.
- [48] Han X, Zhang G Y, Pang M J, *et al.* Taohong Siwu Decoction suppresses oxidative stress-induced myocardial apoptosis post-myocardial infarction by inhibiting PTEN pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 155388.
- [49] 李杏, 谭章斌, 刘彬, 等. 桃红四物汤对心肌梗死后心室重构及血管紧张素受体 1 表达的影响 [J]. 世界中医药, 2021, 16(12): 1824-1828.
- [50] Cai Y Y, Huang F Q, Lao X Z, *et al.* Integrated metagenomics identifies a crucial role for trimethylamine-producing *Lachnoclostridium* in promoting atherosclerosis [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1): 11.
- [51] Yu S C, Chen J X, Zhao Y T, *et al.* Association analysis of the gut microbiota in predicting outcomes for patients with acute ischemic stroke and H-type hypertension [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1275460.

[责任编辑 潘明佳]