

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.021

综述

肠道菌群与高血压关系的研究进展

孙鹏伟综述 皇甫卫忠审校



基金项目: 内蒙古自治区关键技术攻关计划(2021GG0173); 内蒙古自治区卫生健康委员会科技计划(202201261); 内蒙古医科大学附属医院院级项目—科研联合基金、内蒙古自治区神经系统疾病临床医学研究中心项目资助、首府地区高质量发展优势临床重点专科神经系统疾病资助(2023NYFY LHYB009)

作者单位: 010030 呼和浩特, 内蒙古医科大学/内蒙古医科大学附属医院全科医学/内蒙古自治区心血管研究所

通信作者: 皇甫卫忠, E-mail: Huangfufuyuan@126.com

【摘要】 高血压与肠道菌群的变化密切相关, 宿主—微生物—微生物代谢产物之间相互作用、相互影响, 这些改变可能会导致信号通路的激活, 最终对心血管疾病的病理生理产生影响, 这些分子都可能成为治疗应用的靶点。文章旨在探讨肠道微生物与血压之间的相互关系, 以肠道菌群影响血压的机制为切入点, 总结目前调节肠道菌群紊乱的策略, 为降压药物靶点的开发提供新的思路和视野。

【关键词】 高血压; 肠道菌群; 益生菌; 短链脂肪酸

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A

Research progress on the relationship between gastrointestinal microbiome and hypertension Sun Pengwei, Huangfu Weizhong. Inner Mongolia Medical University/Department of General Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University/Inner Mongolia Cardiovascular Research Institute, Inner Mongolia Province, Huhehot 010030, China.

Funding program: Key Technology Research Program of Inner Mongolia Autonomous Region (2021GG0173); Science and Technology Program of Inner Mongolia Autonomous Region Health Commission (202201261); Research Project of Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region Clinical Medicine Research Center of Nervous System Diseases, Hohhot Religion High-quality Developmental and Advantageous Key Clinical Project of Neurological System Disease(2023NYFY LHYB009)

Corresponding author: Huangfu Weizhong, E-mail: Huangfufuyuan@126.com

【Abstract】 Studies have shown that hypertension is closely related to the changes of gastrointestinal microbiome. Host-microbial-microbial metabolites interact and influence with each other. These changes may lead to the activation of signal pathways and eventually affect the pathophysiology of cardiovascular diseases. These molecules may become targets for therapeutic applications. The purpose of this paper is to explore the relationship between gastrointestinal microbiome and blood pressure, and to summarize the current strategies for regulating the disorder of intestinal microflora based on the mechanism of intestinal microflora affecting blood pressure, so as to provide new ideas and vision for the development of antihypertensive drug targets.

【Key words】 Hypertension; Gastrointestinal microbiome; Probiotic; Short-chain fatty acids

高血压是众多疾病的危险因素, 并发症累及全身, 其中心脑血管成为首当其冲的受害者。尽管新的降压药物层出不穷, 但是降压效果仍不能让人满意, 并且降压药物需要终身服用, 具有不良反应多、容易产生耐药性、老年人的安全性差等缺点, 亟需安全有效的降压药物, 延缓高血压相关心血管疾病的发生。越来越多的证据表明, 肠道菌群作为外界环境与体内内环境连接的重要桥梁, 其本身及其代谢产物与血压密切相关, 高血压反过来也会改变肠道菌群的组成和功能。高血压可以导致肠道微生物区系失调, 菌群的丰富度和多样性改变, 有益菌和有益代谢产物减少(如拟杆菌和短链脂肪酸), 有害菌和有害

代谢产物增加(如厚壁菌门和氧化三甲胺), 肠道屏障功能破坏, 通透性增加, 这些都与高血压密切相关。目前可通过饮食干预、补充益生菌及益生元、添加抗生素、粪便微生物移植等方法调节肠道菌群。

1 概述

微生物生态系统是各种细菌相互影响的庞大群落, 人体中微生物的数量甚至比人体细胞总数还多, 肠道微生物群在人类健康中扮演的重要角色已经吸引了广泛的目光。肠道菌群与多种疾病密切相关, 包括许多代谢性疾病、炎症肠道疾病、心血管疾病, 近年来肠道菌群与高血压的相关研究成为热点, 将肠

道微生物区系与高血压联系起来的机制包括菌群失调、肥胖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、血栓形成易感因素、炎症反应、免疫调节、乳酸菌发酵产物、肠道通透性改变、氧化三甲胺(TMAO)增加和短链脂肪酸(SCFA)的减少,特别是丁酸盐的减少^[1-2]。有学者把肠道微生物区系认为是另一个内分泌器官,它的代谢产物可以在宿主中充当效应物质,在局部或远处目标器官产生效应,如心脏、肾脏、血管、大脑等。

高血压的发生发展涉及多种机制,包括交感神经系统激活、肾性水钠潴留、肾素—血管紧张素—醛固酮系统活跃、胰岛素抵抗、内皮功能障碍、神经体液调节失调等,概括来说就是遗传和环境因素。高血压是心脑血管疾病的首要危险因素,具有三高一低的特点,即高发病率、高病死率、高致残率、低知晓率^[3]。中国心血管疾病的患病率和病死率呈持续上升阶段,现心血管疾病人数约为 3.3 亿,高血压人数约为 2.45 亿^[4]。给我国乃至全球社会带来沉重的经济负担,是越来越不能忽视的重大公共卫生问题。

2 肠道菌群影响血压的机制

2.1 肠道菌群结构改变 高血压患者肠道菌群的丰富度和多样性均显著改变,具体表现为拟杆菌门、阿克曼菌属、罗斯氏菌属、普氏栖粪杆菌属等产丁酸菌的减少和厚壁菌门、普雷沃氏菌属、链球菌属、粪副拟杆菌属、克雷伯杆菌属的增加^[5]。在科的水平上,自发性高血压大鼠肠道紫单胞菌科水平显著增加,丁酸杆菌处理极大地降低了紫单胞菌的相对丰度,并增加了乳酸杆菌和毛螺菌的相对丰度,而普雷沃菌科和疣微菌科的相对丰度没有显著改变,其中乳酸杆菌具有调节肠道功能、抗氧化、降解糖类物质、增强免疫力的作用^[1,6]。说明微生物的丰富度及多样性都可能影响高血压的发生发展。Wang 等^[7]研究表明,冷致高血压(CIH)大鼠肠道菌群的物种组成多样性及丁酸盐水平显著减少,机会致病菌和潜在致病菌的含量增加,丁酸杆菌和产乳酸杆菌等有益菌数量降低,上述情况可通过粪菌交叉移植改善,这为通过调节肠道菌群来预防和治疗高血压提供了新的见解和思路。当然,同一个体的生物组成不是一成不变的,在不同个体之间也是不同的,而宿主与微生物之间的动态平衡对人类的健康至关重要。

2.2 短链脂肪酸 SCFAs 是含有 1~6 个肽链的饱和脂肪酸,是由肠道菌群(主要为乳酸杆菌)发酵以膳食纤维存在的难以消化的碳水化合物产生,包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等,其中丁酸在减轻炎症反应、为肠上皮提供能量、维持肠道中的酸性环境、调节血压方面尤为显著^[8]。最新研究表明,健康的生活方式通过恢复正常的肠道菌群使丁酸水平增加,进而降低血压^[9]。在血压较高的患者中,粪便 SCFAs 水平更高^[10],这似乎与高血压和 SCFAs 水平呈负相关矛盾,然而 SCFAs 不一定反映肠道内部 SCFAs 水平,而是反映肠道中产生的未被机体吸收的 SCFAs,该结论被动物实验所证明^[11-12]。G 蛋白偶联受体 41(GPR41)、GPR43、GPR109A 和嗅觉受体 78(Olf78)是血液中 SCFAs 影响血压的关键受体。SCFAs 结合 GPR41、GPR43 后可通过肠系膜血管舒张作用引起血压显著下降,去除 GPR41 基因后,小鼠呈单纯收缩期高血压,而 Olf78 缺失的小鼠是低血压

的,这可能与肾素水平和外周血管平滑肌细胞中 Olf78 的表达有关^[13-14]。SCFAs 与 GPR41 结合后可对心脏产生负性变时、负性变力作用,从而降低血压,达到保护心脏的作用^[15]。SCFAs 对血压调节的双重作用可能与 SCFAs 的浓度有关,较低浓度(0.1~0.9 mmol/L)的 SCFAs 可激活 GPR41,降低血压,较高浓度的 SCFAs(0.9 mmol/L)可激活 Olf78,升高血压^[16]。因此,明确其在不同组织中的作用是未来研究的方向。也有研究表明 SCFAs 对血压和心脏的保护作用是通过 GPR43 和 GPR109A 受体介导的,并通过 DNA 甲基化调节 L-3,4-二羟苯基丙氨酸水平和调节性 T 细胞水平^[17]。GPR109A 与其配体烟酸在免疫细胞内结合后,可激活钙依赖的延髓腹外侧头端的氧化应激和谷氨酸释放,导致交感神经兴奋,血压升高^[18]。SCFAs 在炎症反应和免疫系统方面也具有普遍的影响,丁酸杆菌和丁酸盐可降低自发性高血压(SHR)大鼠循环中促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-17A 和脂多糖的浓度,增加抑制性炎症因子 IL-10 的浓度,减少脾和主动脉中 Th17 细胞水平,增加可产生抑炎因子 Treg 细胞的水平,进而维持 Th17 和 Treg 之间的免疫动态平衡,实现降压效果^[12,19]。SCFAs 可诱导 Th1 细胞激活 STAT3(signal transducer and activator of transcription3)和 mTOR(mechanistic target of rapamycin)信号通路,从而上调转录因子 B 淋巴细胞诱导的成熟蛋白 1(Blimp-1),促进了 GPR43 介导的 IL-10 的表达^[20]。SCFAs 对抑炎 T 细胞的作用也是研究的热点之一。SCFAs 还可以通过血脑屏障,直接与中枢受体结合,作用于星形胶质细胞,刺激迷走传入神经等作用发挥降压效应^[21];进入血脑屏障后还可以抑制树突状细胞的成熟来调节炎症反应过程。可见 SCFAs 通过多种机制在调节血压方面显示出有益的作用。

2.3 氧化三甲胺 TMAO 是近年来新发现的一种肠道微生物衍生代谢产物,主要来源于肠道菌群对膳食胆碱和磷脂酰胆碱的代谢。在肠道代谢产生的三甲胺进入肝脏后,由黄素单加氧酶氧化生成 TMAO。大量研究表明,TMAO 与多种疾病密切相关,如心力衰竭、动脉粥样硬化、缺血性卒中、认知功能障碍等,在多种心血管疾病的发生发展中发挥重要的角色。Benson 等^[22]确定了肠道菌群产生的 TMAO 可以通过上调动脉壁内质网应激相关基因通路诱发腹主动脉瘤。最新研究表明,TMAO 通过 FTO/IGF2BP2 促进小胶质细胞的 NLRP3 炎症小体激活,加重缺血性脑卒中的神经损伤^[23]。芒果素可以减轻 TMAO 介导的动脉粥样硬化,并调节肠道微生物活性^[24]。这些病理生理改变均与高血压密切相关,但是 TMAO 与高血压的关系尚不明确。一项系统回顾和荟萃分析显示,血浆中 TMAO 的浓度与高血压的患病率存在明显的正相关,循环中 TMAO 浓度每增加 5 $\mu\text{mol/L}$,高血压患病率增加 9%,TMAO 每增加 10 $\mu\text{mol/L}$,患病率增加 20%^[25]。Liu 等^[26]在大鼠模型中证明,高盐饮食通过交感神经驱动导致血浆和脑脊液中的 TMAO 水平增加,抑制 TMAO 的生成后,可以减轻下丘脑室旁核的氧化应激和神经炎症反应,进而改善高盐饮食诱导的高血压和交感神经兴奋。TMAO 可能通过 PERK/ROS/CaMK II/plc β 3 轴,促进球小动脉 Ca^{2+} 的释放,促进 Ang II 诱导的血管收缩和血压升高,并且收缩压与年龄的增长呈正相关,而 Ang II 是目前已知

的最强的血管收缩物质^[27-28]。综上所述,血浆 TMAO 水平未来可能作为诊断慢性心血管疾病的指标之一。而且,由于 TMAO 主要来源于食物,有学者建议少食富含胆碱和卵磷脂的食物可以降低心血管疾病的发生风险。

2.4 乳酸杆菌及其代谢产物 乳酸菌是可使糖类发酵产生乳酸的一类革兰阳性细菌的总称,在医药、农牧业、食品等领域具有极高的应用价值。乳酸杆菌的某些代谢物可以竞争性结合血管紧张素转换酶的受体,进而抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统,达到降低血压的作用。Th17 和 Treg 的比值对于维持免疫动态平衡至关重要,高血压患者和 SHR 大鼠体内 Th17 水平增加,这可能与乳酸杆菌减少导致的菌群失调有关。Wilck 等^[29]证明,在高盐诱导的小鼠高血压模型中,肠内乳酸杆菌快速消耗,Th17 活化;在给小鼠喂养乳酸杆菌治疗后,肠内乳酸杆菌恢复,Th17 水平下降,血压也显著下降。Th17 作为免疫反应的调节剂,可以激活 IL-22、IL-6 和 TNF- α ,参与高血压的进展。这与在人类中的初步研究一致,证明乳酸杆菌及其代谢产物在调节血压方面具有一定的作用。

3 高血压的微生物治疗策略

众多研究表明肠道微生物在心血管疾病发生发展中具有重要作用。肠道微生态作为连接外部环境和宿主的通道,不断受到多种因素的调节。因此有望通过调节肠道菌群或其代谢物来降低血压,目前的策略有饮食干预、服用益生菌及益生元、抗生素治疗以及菌群(粪便)移植,都会导致肠道微生态暂时或永久的变化,但这些方案仍处在理论和实验探索阶段,更广泛的应用仍需时日。

3.1 饮食干预 食物构成可以影响肠道菌群的功能和组成,进而影响人们的健康。以西方饮食为代表的高糖、高脂、高盐、低纤饮食被各大指南所排斥,而转向以蔬菜水果、五谷杂粮为主的地中海饮食,以实现最佳营养摄入并降低心血管疾病风险。膳食纤维对心血管疾病起着保护作用,可以改善肠道菌群的组成,有利于血压控制。高纤维饮食可导致产醋酸盐细菌增加和短链脂肪酸的产生,显著降低小鼠的收缩压和舒张压、心脏纤维化、左心室肥厚,这可能是由于膳食纤维可改善与心血管健康和功能相关的一些分子和信号通路^[30]。高盐饮食也会改变肠道菌群,导致乳杆菌含量减少,克雷伯杆菌增加,厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值升高,进而影响机体健康。盐主要通过胃肠道黏膜中的钠—质子交换器-3(NHE3)吸收入血。研究发现,针对敲除 NHE3 的小鼠,粪便排钠增加,肠道 F/B 比值降低,且血压降低^[31]。盐敏感性血压是所有人心血管事件的独立危险因素,所以低盐饮食至关重要^[32]。Yan 等^[33]证明,高盐饮食可降低肠道中脆弱拟杆菌和花生四烯酸水平,从而使血清和肠道中的皮质酮增加,进而升高血压,一定程度说明高血压患者可通过控盐达到调节肠道菌群和降低血压的目的。禁食作为低盐饮食的极端干预措施,也被证实通过微生物群影响高血压。

3.2 益生菌及益生元 益生菌被定义为可以活着到达肠道并且摄入足够量时,对机体产生有益作用的一类微生物。近年来,益生菌被证明可以改善/恢复屏障功能,并通过抑制有害细

菌的生长和促进有益菌种的生长,有效地调节宿主微生物组成^[34]。双歧杆菌和乳酸杆菌是目前最广泛使用的益生菌,广泛用于与肠道菌群失调相关的腹痛、腹泻、便秘、功能性消化不良等胃肠道症状。益生菌可通过调节血管氧化应激、产生短链脂肪酸、恢复内皮细胞功能、减轻炎症反应 4 个机制减轻高血压症状^[35]。益生双歧杆菌 CECT7263 和发酵乳杆菌 CECT5716 能通过减少脂多糖(LPS)/Toll 样受体 4(TLR4)途径和增加 Treg 的含量,来保护血管内皮^[36]。益生菌治疗表明,乳酸杆菌治疗可通过恢复吲哚-3-乳酸水平抑制 Th17 细胞和改善盐敏感性高血压^[29]。此外,棒状乳杆菌 CECT5711 已被证明可以改善肥胖小鼠血管炎症反应和氧化状态,以及胰岛素敏感性^[37]。单种益生菌喂养后可以通过微生物调节预防大鼠腹腔内高压引起的严重肠屏障功能障碍^[38]。活性氧(ROS)的产生是高血压形成的关键机制之一,益生菌可以抑制脂多糖介导的 NADPH/ROS/eNOS 通路,抑制 MAPK 和 NF- κ B 途径,改善血管炎症反应和血管内皮功能障碍,从而防止高血压的恶化^[39]。一项荟萃分析显示,益生菌干预措施显著降低了收缩压,但没有改变舒张压水平,此外,在体质量指数较低的患者中收缩压和舒张压均有明显改善^[40]。给高脂饮食大鼠喂养一种发酵乳杆菌菌株益生菌配方 4 周后,与对照组相比显著改善了肠道微生物组成,减轻了高脂血症和血压的升高^[41]。一种益生菌酸奶可增加大鼠短链脂肪酸和产短链脂肪酸细菌的丰度,改善肠道微生物区系,显著降低血压,改善心功能、心率。并将 SHR 大鼠和服用益生菌酸奶的 SHR 大鼠共居一段时间后,发现 SHR 大鼠的血压和心功能均出现一定程度的改善^[42]。姜黄素是一种从姜黄中提取的潜在益生元,姜黄素治疗后增加了 SHR 大鼠肠道产丁酸盐微生物水平,还降低了下丘脑室旁核的氧化应激和神经炎症反应,改善了脑肠轴的失调,进而降低血压^[43]。AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)可以调节细胞增殖和凋亡,抑制心肌细胞肥厚,减轻炎症反应和氧化应激,抑制血管平滑肌细胞增殖,进而降低血压,有研究表明一种基于丁酸杆菌的工程益生菌(CB-GLP-1)可以通过激活 AMPK/mTOR/p70S6K/4EBP1 信号通路降低血压,未来 AMPK 或许可以成为治疗高血压的潜在靶点^[44]。综上所述,益生菌可以降低血压并且调节肠道菌群,不良反应小,是一种安全有效的降压措施。使用足够剂量的含乳酸杆菌益生菌 8 周,对高血压的治疗是有效的,未来应用潜力巨大但目前的分子机制尚不明确。

3.3 抗生素 抗生素是由微生物或高等植物产生的具有抗病原体功能的代谢产物。吴芹等^[45]证明慢性应激可导致正常大鼠血压升高,而抗生素治疗组并未出现这种现象,提示抗生素可能在应激性高血压的治疗中起重要作用。米诺环素、阿莫西林等可以使体内肠道菌群再平衡,降低 F/B 比值,减缓血压的升高,即使撤去抗生素仍存在降压效果^[46]。也有一些个案报道通过联合抗生素抑制肠道细菌的生长来治疗难治性高血压。这些结果表明,抗生素可以通过重塑肠道微生物区系来降低血压。目前,抗生素治疗高血压的安全性和有效性存在争议,因为抗生素不仅可以杀死病原体,对定植在人体内的共生微生物也有消灭作用。因此,抗生素在治疗的同时也可能导致微生物

失调和耐药菌的出现。因此,抗生素在高血压患者中的个性化治疗至关重要,因为每个人的个体遗传和微生物群落是不同的。未来需要进一步明确抗生素在心血管疾病中的作用。

3.4 粪便微生物移植 粪便微生物移植是一种将健康粪便样本的功能性细菌转移到肠道微生物群耗竭的患者体中,来恢复患者正常微生物菌群的方法,以达到治疗疾病的目的。该方法多用在治疗炎性肠病等消化系统疾病。收集减肥过程中体质量下降阶段的自体粪便微生物,在体质量反弹阶段重新移植入人体,可能会保持体质量水平并降低血糖^[47]。将 SHR 大鼠的粪便移植到对照组 WKY 大鼠中,可增加正常血压大鼠的收缩压,而将健康大鼠的粪便移植到高血压大鼠体内可以降低血压^[48]。在人体研究中也有类似的结果。与接收正常血压志愿者粪便移植的无菌小鼠相比,接收高血压患者粪便移植的无菌小鼠在 8 周后形成了与供体相似肠道微生物区系,并观察到收缩压和舒张压的升高,证明了肠道微生物对宿主血压的直接影响^[49]。尽管粪便微生物移植在个别患者中成功应用,但其改变了受体的微生态,可能会对受体产生不良的影响;其次受体与供体之间的最优配对没有统一标准,因为微生物种群在不同个体,乃至同一个体的不同部位都是丰富多样的,随着时间的推移,个体的肠道微生物群相对稳定,并与周围环境平衡共存,因此选择合适的捐赠样本是至关重要的。一些道德问题使该技术的应用更加复杂,知情同意、供受体之间的配对、安全性和有效性等需更加标准化、流程化才能促进该技术的进一步研究,以防滥用。

4 小结与展望

肠道微生物及其代谢产物与机体相互作用、相互影响,肠道健康是人体健康的重要前提。近年来,肠道微生物与高血压的关系逐渐从相关关系转变为因果关系。肠道菌群可通过多种途径影响血压,包括菌群丰富度和多样性的变化引起相关基因通路改变,肠道菌群有益代谢产物(如短链脂肪酸)和有害代谢产物(如氧化三甲胺)可通过 G 蛋白偶联受体激活下游信号通路,肠道屏障功能破坏引起的全身炎症反应。这些改变最终会激活肾素—血管紧张素—醛固酮系统、免疫系统、自主神经系统等已经明确与血压调节密切相关的机制^[50]。目前针对高血压的治疗以降血压药物为主,但西药存在不良反应大、医从性差、需终身服药、易产生耐药性等缺点,以肠道菌群为切入点,通过饮食优化,补充益生菌,合理使用抗生素,乃至微生物移植改善血压,有望为众多高血压患者带来新的福音。众多研究明确表明心血管疾病患者的肠道菌群组成和含量发生改变。未来有如下几个研究方向:(1)微生物活性代谢产物的识别和筛选,可能是未来治疗策略的靶点。(2)探索下游信号通路和改造微生物区系,发掘治疗高血压的新靶点。(3)将饮食、益生菌、抗生素、粪便微生物移植和传统降压药物结合,实现对高血压患者的个性化治疗。(4)实现针对微生物区系的靶向性给药,挖掘新细菌、新基因,尽快实现高血压的特色诊治模式。

参考文献

[1] Wang XL, Chen WJ, Jin R, et al. Engineered probiotics *Clostridium butyricum*-pMTL007-GLP-1 improves blood pressure via producing GLP-1 and modulating gut microbiota in spontaneous hypertension rat

models[J]. *Microb Biotechnol*, 2023, 16(4): 799-812. DOI: 10.1111/1751-7915.14196.

- [2] Avery EG, Bartolomeaus H, Maifeld A, et al. The gut microbiome in hypertension: Recent advances and future perspectives[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 934-950. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318065.
- [3] Wu Y, Jin A, Xie G, et al. The 20 most important and most preventable health problems of China: A delphi consultation of Chinese experts[J]. *Am J Public Health*, 2018, 108(12): 1592-1598. DOI: 10.2105/AJPH.2018.304684.
- [4] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 583-612. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.06.001.
- [5] Jin L, Shi X, Yang J, et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic applications[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 346-359. DOI: 10.1007/s13238-020-00785-9.
- [6] Zhang Y, Hou Q, Ma C, et al. *Lactobacillus casei* protects dextran sodium sulfate- or rapamycin-induced colonic inflammation in the mouse[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(4): 1443-1451. DOI: 10.1007/s00394-019-02001-9.
- [7] Wang B, Liu J, Lei R, et al. Cold exposure, gut microbiota, and hypertension: A mechanistic study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 833: 155199. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.155199.
- [8] Ahmad AF, Dwivedi G, Oğara F, et al. The gut microbiome and cardiovascular disease: Current knowledge and clinical potential[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H923-H938. DOI: 10.1152/ajpheart.00376.2019.
- [9] Maifeld A, Bartolomeaus H, Löber U, et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1970. DOI: 10.1038/s41467-021-22097-0.
- [10] Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(44): 4259-4267. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa704.
- [11] Yang T, Magee KL, Colon-Perez LM, et al. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 226(2): e13256. DOI: 10.1111/apha.13256.
- [12] Luo X, Han Z, Kong Q, et al. *Clostridium butyricum* prevents dysbiosis and the rise in blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4955. DOI: 10.3390/ijms24054955.
- [13] Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 25. DOI: 10.1007/s11906-017-0722-5.
- [14] Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczynska M, Konopelski P, et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors[J]. *Pflügers Arch*, 2019, 471(11-12): 1441-1453. DOI: 10.1007/s00424-019-02322-y.
- [15] Poll BG, Xu J, Jun S, et al. Acetate, a short-chain fatty acid, acutely lowers heart rate and cardiac contractility along with blood pressure

- [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377 (1) : 39-50. DOI: 10. 1124/jpet. 120. 000187.
- [16] Wu Y, Xu H, Tu X, et al. The role of short-chain fatty acids of gut microbiota origin in hypertension [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 730809. DOI: 10. 3389/fmicb. 2021. 730809.
- [17] Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2020, 141 (17) : 1393-1403. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 119. 043081.
- [18] Rezaq S, Abdel-Rahman AA. Central GPR109A activation mediates glutamate-dependent pressor response in conscious rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356 (2) : 456-465. DOI: 10. 1124/jpet. 115. 229146.
- [19] Chen H, Ma X, Liu Y, et al. Gut microbiota interventions with *clostridium butyricum* and norfloxacin modulate immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1662. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01662.
- [20] Sun M, Wu W, Chen L, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 3555. DOI: 10. 1038/s41467-018-05901-2.
- [21] 王长毅, 王猛, 江洪. 肠脑轴在高血压中的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24 (9) : 994-996. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2022. 09. 026.
- [22] Benson TW, Conrad KA, Li XS, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-Oxide contributes to abdominal aortic aneurysm through inflammatory and apoptotic mechanisms [J]. *Circulation*, 2023, 147 (14) : 1079-1096. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 122. 060573.
- [23] Ge P, Duan H, Tao C, et al. TMAO promotes NLRP3 inflammasome activation of microglia aggravating neurological injury in ischemic stroke through FTO/IGF2BP2 [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 3699-3714. DOI: 10. 2147/JIR. S399480.
- [24] He Z, Zhu H, Liu J, et al. Mangiferin alleviates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherogenesis and modulates gut microbiota in mice [J]. *Food Funct*, 2023, 14 (20) : 9212-9225. DOI: 10. 1039/d3fo02791k.
- [25] Ge X, Zheng L, Zhuang R, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-Oxide and hypertension risk: A systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11 (1) : 66-76. DOI: 10. 1093/advances/nmz064.
- [26] Liu G, Cheng J, Zhang T, et al. Inhibition of microbiota-dependent trimethylamine N-Oxide production ameliorates high salt diet-induced sympathetic excitation and hypertension in rats by attenuating central neuroinflammation and oxidative stress [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 856914. DOI: 10. 3389/fphar. 2022. 856914.
- [27] Jiang S, Shui Y, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102115. DOI: 10. 1016/j. redox. 2021. 102115.
- [28] Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, et al. Gut microbiome-derived metabolite trimethylamine N-Oxide induces aortic stiffening and increases systolic blood pressure with aging in mice and humans [J]. *Hypertension*, 2021, 78 (2) : 499-511. DOI: 10. 1161/HYPERTEN-
- SIONAHA. 120. 16895.
- [29] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T(H)17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551 (7682) : 585-589. DOI: 10. 1038/nature24628.
- [30] Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135 (10) : 964-977. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 116. 024545.
- [31] 肖礼其, 杨莉, 崔赛仙, 等. 高盐诱导肠道菌群紊乱调节盐敏感性血压的机制研究 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26 (29) : 3704-3709. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 0448.
- [32] Elijovich F, Kleyman TR, Laffer CL, et al. Immune mechanisms of dietary salt-induced hypertension and kidney disease; Harry goldblatt award for early career investigators 2020 [J]. *Hypertension*, 2021, 78 (2) : 252-260. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 121. 16495.
- [33] Yan X, Jin J, Su X, et al. Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension [J]. *Circ Res*, 2020, 126 (7) : 839-853. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 119. 316394.
- [34] Liu S, Zhao W, Lan P, et al. The microbiome in inflammatory bowel diseases: From pathogenesis to therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12 (5) : 331-345. DOI: 10. 1007/s13238-020-00745-3.
- [35] Chen Z, Liang W, Liang J, et al. Probiotics: Functional food ingredients with the potential to reduce hypertension [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1220877. DOI: 10. 3389/fcimb. 2023. 1220877.
- [36] Robles-Vera I, Toral M, De La Visitación N, et al. Probiotics prevent dysbiosis and the rise in blood pressure in genetic hypertension: Role of short-chain fatty acids [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64 (6) : e1900616. DOI: 10. 1002/mnfr. 201900616.
- [37] Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, et al. The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127 (1) : 33-45. DOI: 10. 1042/CS20130339.
- [38] Leng Y, Jiang C, Xing X, et al. Prevention of severe intestinal barrier dysfunction through a single-species probiotics is associated with the activation of microbiome-mediated glutamate-glutamine biosynthesis [J]. *Shock*, 2021, 55 (1) : 128-137. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000001593.
- [39] Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111334. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2021. 111334.
- [40] Hadi A, Pourmasoumi M, Kazemi M, et al. Efficacy of synbiotic interventions on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62 (20) : 5582-5591. DOI: 10. 1080/10408398. 2021. 1888278.
- [41] De Araújo Henriques Ferreira G, Magnani M, Cabral L, et al. Potentially probiotic *limosilactobacillus fermentum* fruit-derived strains alleviate cardiometabolic disorders and gut microbiota impairment in male rats fed a high-fat diet [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2022, 14 (2) : 349-359. DOI: 10. 1007/s12602-021-09889-y.

(下转 768 页)

- related macular degeneration [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 1-12. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.011.
- [35] Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, et al. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2537. DOI:10.1038/cddis.2016.453.
- [36] Dogru M, Kojilma T, Simsek C, et al. Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): Des163-des168. DOI:10.1167/iovs.17-23402.
- [37] Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of lipid peroxidation markers in the tear film and ocular surface of patients with non-Sjogren syndrome: Potential biomarkers for dry eye disease [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(9): 1143-1149. DOI: 10.3109/02713683.2015.1098707.
- [38] Kitazawa K, Inomata T, Shih K, et al. Impact of aging on the pathophysiology of dry eye disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ocul Surf*, 2022, 25: 108-118. DOI: 10.1016/j.jtos.2022.06.004.
- [39] Batista TM, Tomiyoshi LM, Dias AC, et al. Age-dependent changes in rat lacrimal gland anti-oxidant and vesicular related protein expression profiles [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 194-202.
- [40] Chhadva P, McClellan AL, Alabiad CR, et al. Impact of eyelid laxity on symptoms and signs of dry eye disease [J]. *Cornea*, 2016, 35(4): 531-535. DOI:10.1097/ICO.0000000000000786.
- [41] Mougeot F, Martinez-Padilla J, Webster LM, et al. Honest sexual signalling mediated by parasite and testosterone effects on oxidative balance [J]. *Proc Biol Sci*, 2009, 276(1659): 1093-1100. DOI: 10.1098/rspb.2008.1570.
- [42] Choo PP, Woi PJ, Bastion MC, et al. Review of evidence for the usage of antioxidants for eye aging [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 5810373. DOI:10.1155/2022/5810373.
- [43] Tabak S, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Crosstalk between microRNA and oxidative stress in primary open-angle glaucoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2421. DOI:10.3390/ijms22052421.
- [44] Honisch C, Rodelia U, Gatto C, et al. Oxidative stress and antioxidant-based interventional medicine in ophthalmology [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(8): 1146. DOI:10.3390/ph16081146.
- [45] Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Occurrence of oxidative stress and premature senescence in the anterior segment of acute primary angle-closure eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(1): 34. DOI: 10.1167/iovs.63.1.34.

(收稿日期: 2023-12-10)

(上接 755 页)

- [42] Kong CY, Li ZM, Mao YQ, et al. Probiotic yogurt blunts the increase of blood pressure in spontaneously hypertensive rats via remodeling of the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 9773-9783. DOI: 10.1039/d1fo01836a.
- [43] Li HB, Xu ML, Du MM, et al. Curcumin ameliorates hypertension via gut-brain communication in spontaneously hypertensive rat [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 429: 115701. DOI: 10.1016/j.taap.2021.115701.
- [44] Wang HY, Wang FZ, Chang R, et al. Adrenomedullin improves hypertension and vascular remodeling partly through the receptor-mediated AMPK pathway in rats with obesity-related hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3943-3943. DOI:10.3390/ijms24043943.
- [45] 吴芹, 许子洋, 刘丽萍, 等. 肠道菌群在应激诱发大鼠高血压中的作用 [J]. *生物技术通报*, 2020, 36(2): 83-90. DOI:10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2019-1215.
- [46] Galla S, Chakraborty S, Cheng X, et al. Exposure to amoxicillin in early life is associated with changes in gut microbiota and reduction in blood pressure: Findings from a study on rat dams and offspring [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e014373. DOI:10.1161/JAHA.119.014373.
- [47] Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, et al. Effects of diet-modulated autologous fecal microbiota transplantation on weight regain [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 158-173. e10. DOI:10.1053/j.gastro.2020.08.041.
- [48] Toral M, Robles-Vera I, De La Visitación N, et al. Critical role of the interaction gut microbiota - sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 231. DOI: 10.3389/fphys.2019.00231.
- [49] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14. DOI:10.1186/s40168-016-0222-x.
- [50] O'donnell JA, Zheng T, Meric G, et al. The gut microbiome and hypertension [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(3): 153-167. DOI: 10.1038/s41581-022-00654-0.

(收稿日期: 2024-01-20)