

· 肠道微生物 ·

肠道微生物与高血压关系的研究进展

吴晶晶¹, 马如超², 闫波^{1,3}, 张金国³

【摘要】 高血压是临床常见疾病之一, 近年来其发病率呈明显升高趋势且发病年龄趋于年轻化, 但血压控制达标率较低, 高血压的防控形势十分严峻。随着宏基因组学发展, 近年研究发现肠道微生物与高血压密切相关, 调节肠道微生物可能成为除调节生活方式、药物治疗外的防治高血压的新途径。笔者通过检索国内外相关文献, 分析了高血压患者肠道微生物变化、肠道微生物与高血压发病机制的关系、肠道微生物对高血压的诊断及治疗价值, 为提高临床高血压防治效果提供参考。

【关键词】 高血压; 肠道微生物; 综述

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.003

吴晶晶, 马如超, 闫波, 等. 肠道微生物与高血压关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (8): 10-13. [www.syxnf.net]

WU J J, MA R C, YAN B, et al. Research progress on relationship between intestinal microecology and hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (8): 10-13.

Research Progress on Relationship between Intestinal Microecology and Hypertension WU Jing-jing¹, MA Ru-chao², YAN Bo^{1,3}, ZHANG Jin-guo³

1.School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining 272000, China

2.Qilu Medical College of Shandong University, Jinan 250012, China

3.The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272000, China

Corresponding author: YAN Bo, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

【Abstract】 Hypertension is one of common clinical diseases, in recent years, morbidity of hypertension showed a significant increasing trend with episode age tends to be young, but the control rate of blood pressure is relatively low, so the prevention and control situation is really serious at present. As the progress of metagenomics, recent researches found that, intestinal microecology is closely correlated with hypertension, adjustment of intestinal microecology may be a new approach for preventing and treating hypertension besides adjusting lifestyle and drug therapy. This paper reviewed literatures published in home and abroad to analyze the intestinal microecological changes in hypertension patients, relationship between intestinal microecology and pathogenesis of hypertension, diagnostic and therapeutic value of intestinal microecology in hypertension, in order to provide a reference for improving the hypertension control effect on clinic.

【Key words】 Hypertension; Intestinal microecology; Review

高血压是我国人群心脑血管疾病发生的重要危险因素之一, 以体循环动脉压升高为特征, 主要由遗传因素和环境因素长期交互作用所致。动脉压不仅受应激、情绪、体位、时间、种族、性别、体力活动等因素影响, 还与年龄及饮食密切相关^[1]。因此, 高血压是一种由多因素导致的多环节、多阶段疾病。近年来, 随着临床对代谢综合征、消化系统疾病、心脑血管疾病研究深入, 发现肠道微生物及其代谢产物在高血压的发病过程中扮演着重要角色^[2-3]。笔者检索国内外相关文献, 旨在综述肠道微生物与高血压关系的研究进展。

1 高血压患者肠道微生物变化

肠道菌群是人体肠道正常微生物, 也是人体的第二基因组, 能合成多种影响机体生长发育的必需维生素, 并参与糖类及蛋白质代谢, 促进铁、镁、锌等矿物元素吸收, 其与人体基因组共同在机体新陈代谢过程中发挥重要作用^[4]。既往研究表明, 肠道菌群的多样性、丰富度降低及拟杆菌与厚壁菌比率升高时, 机体血压升高, 反之血压下降, 表明肠道菌群失调在高血压发生发展过程中具有重要作用^[5]。刘金宝等^[6]通过 16S DNA-PCR-DGGE 技术检测出的 Uncultured bacterium clonew 1009b01c1 与哈萨克族高血压发生及发展有关。DURGAN 等^[7]通过建立睡眠呼吸暂停综合征并高血压大鼠模型发现, 其肠道内产乳酸菌群增多, 而能将乳酸转换成丁酸盐的菌群减少, 故推测肠道微生物紊乱可能参与睡眠

1.272000 山东省济宁市, 济宁医学院临床医学院

2.250012 山东省济南市, 山东大学齐鲁医学院

3.272000 山东省济宁市, 济宁医学院附属医院

通信作者: 闫波, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

呼吸暂停综合征并高血压。KHALES I 等^[8] 研究结果显示, 高血压患者摄入益生菌制剂后, 收缩压与舒张压不同程度降低, 提示维持肠道微生态平衡可能成为高血压防治的潜在靶点。

2 肠道微生态与高血压发病机制的关系

2.1 肠道微生态与高盐饮食的关系 高盐饮食是一个全球性问题^[9]。众所周知, 高盐饮食与高血压密切相关, 而高血压是导致心脑血管疾病的重要危险因素之一, 其机制为血钠升高引起渗透压升高, 抑制脑源性神经营养因子 (BDNF) 依赖性 TrkB 受体和 KCC2 表达, 使大脑中氨基酸 (GABA) 生成减少, 进而降低 GABA 对抗利尿激素 (ADH) 神经元压力感受器的抑制作用, 导致血管加压素释放增加及液体排出减少, 进而增加心脏和血管负担, 最终引发高血压、心脏病及卒中等^[10]。但近期有研究发现, 与正常饮食 (0.5% 食盐) 小鼠比较, 高盐饮食 (4.0% 食盐) 小鼠肠道内有益细菌如乳酸杆菌数量下降, 辅助性 T 细胞 17 (Th-17) 数量增加, 血压升高; 给高盐饮食小鼠补充乳酸杆菌等益生菌后, Th-17 数量减少, 血压下降; 之后研究人员又通过在 12 例受试者饮食中添加 6 mg 食用盐发现, 受试者肠道乳酸杆菌等益生菌数量下降, Th-17 数量增加, 血压升高, 再次证明高盐饮食会打破肠道微生态固有平衡, 尤其是对盐敏感的乳酸杆菌^[11]。但是否可以通过摄取微生物制剂而减少高盐饮食对高血压的影响仍待进一步探究。

2.2 肠道微生态与血脂异常的关系 高脂血症尤其是低密度脂蛋白升高是心血管疾病发生发展的危险因素之一。既往研究表明, 血脂异常会引起厚壁菌门和拟杆菌门等肠道菌群的丰富度、数量紊乱, 导致肠道微生态失调^[12]。肠道菌群能将膳食纤维降解成短链脂肪酸 (SCFAs), 如丙酸盐和丁酸盐等, 它们通过肠道吸收作用而进入血液循环, 作用于肾脏、心脏、骨骼肌、皮肤等小血管中的嗅觉受体 78 (Olf78), 使血压下降^[5]; 此外, SCFAs 还可通过刺激脂肪组织中 SCFAs 受体 GPR41、GPR43 等激活, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 转录, 促进脂肪细胞分化, 抑制脂质沉积, 降低血脂, 进而影响血压^[13-14]。血脂在动脉粥样硬化发生发展中扮演着重要角色, 故肠道微生态可通过调节血脂而间接调控血压。

2.3 肠道微生态与胰岛素抵抗的关系 胰岛素抵抗是指各种原因导致胰岛素促进葡萄糖摄取和利用效率下降, 机体代偿性分泌过多胰岛素以维持机体血糖稳定。胰岛素抵抗不仅易导致代谢综合征和 2 型糖尿病, 其还是高血压的危险因素^[15]。国外研究发现, SCFAs 可通过激活 SCFAs 受体而促进胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 释放, 进而保护胰岛 β 细胞, 促进胰岛素分泌及增强胰岛素敏感性, 增加葡萄糖摄取和利用效率, 进而缓解机体胰岛素抵抗^[15-16]。PERRY 等^[17] 通过外界因素干扰肠道菌群平衡, 结果发现机体肠道内菌群酸性代谢产物增多, 引起副交感神经系统激活, 刺激胰岛素释放, 进而引起一系列代谢紊乱, 如胰岛素抵抗、肥胖等。因此, 肠道菌群可能通过参与胰岛素抵抗而间接引发高血压。

2.4 肠道微生态与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活的关系 众所周知, 机体主要通过 RAAS 调节血压, 该

途径的关键酶是血管紧张素转换酶 (ACE), 其可使血管紧张素 I (AT I) 转变成血管紧张素 II (AT II), 使小动脉平滑肌收缩, 刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮, 通过交感神经末梢突触前膜的正反馈作用而使去甲肾上腺素分泌增加, 进而升高血压, 故干扰上述任何 1 个环节均可影响机体血压。CHEN 等^[18] 将具有体外 ACE 抑制作用的瑞士乳杆菌 H9 喂养原发性高血压小鼠数周, 结果发现小鼠收缩压下降了 12 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 舒张压下降了 10 mm Hg。PLUZNICK 等^[14] 敲除小鼠肾脏 Olf78 受体发现, 血压较同窝出生的野生小鼠下降了 15 mm Hg, 血浆肾素水平较基因敲除前降低了 25%; 为了进一步明确血压降低机制, PLUZNICK 等继续进行化学测试, 结果发现肠道菌群通过分解膳食纤维而产生丙酸盐, 丙酸盐通过激活肾脏表面 Olf78 受体而促进肾素分泌, 进而导致血压升高。因此, 肾脏表面 Olf78 受体可通过识别肠道菌群产生的信号分子而维持血压稳定。此外, 益生菌还可通过水解作用释放 ACE 抑制肽, 竞争性地抑制 ACE 活性, 使 AT I 转变为 AT II 减少, 进而发挥降压作用^[18-20]。

3 肠道微生态对高血压诊断及治疗价值

3.1 诊断价值 近年来临床研究发现, 微生物菌群与糖尿病^[21]、多发性硬化症^[22]、结肠炎^[23] 等疾病密切相关。SURANA 等^[24] 采用微生物组三角测量法检测结肠炎小鼠肠道菌群发现, 毛螺菌科细菌 (即一类通常在人类肠道和其他哺乳动物中发现的细菌) 数量改变导致小鼠病情严重程度发生改变。目前临床还可以通过检测胃肠道内幽门螺杆菌 (HP) 而明确消化性溃疡的诊断。随着微生物组检测技术、二代基因测序技术等分子诊断技术兴起, 可以考虑通过分子诊断技术明确拟杆菌与厚壁菌比例失调与高血压的关系^[5, 23]。分子诊断技术具有高通量、高效率、高灵敏度、性能稳定、临床应用强、对患者创伤较小等优势, 未来可能作为高血压、结肠炎、糖尿病等疾病的诊断依据。

3.2 治疗价值 尽管目前治疗高血压的方法较多, 但不同个体血压控制效果参差不齐。最新研究表明, 维持肠道微生态平衡对血压调节具有重要作用^[2], 这或许为高血压患者治疗提供新的希望, 特别是对血压控制效果不佳的患者。目前, 通过微生态疗法 [即微生物制剂和粪便菌群移植 (fecal microbiota transplant, FMT)] 调整肠道微生态平衡防治疾病是临床研究热点, FMT 是指将供者的粪便样本转移到受者的体内, 以改变受者的肠道菌群, 其移植方法主要为将粪便样本注射到肛门中和通过一根管子将粪便样本注入肠道^[24]。微生态制剂主要包括益生菌、益生元和合生元 3 类, 相对安全, 且具有促进或直接补充宿主有益微生物生长、维持肠道微生态平衡, 进而发挥防治疾病、增进宿主健康等作用。既往研究表明, 微生态制剂可改善肠炎相关症状, 甚至有望延缓衰老^[25]。

益生菌制剂的作用机制主要包括以下几个方面^[26-28]: (1) 益生菌制剂中的活菌数量较多, 其可紧密黏附于肠道黏膜细胞, 占据空间, 形成微生物屏障, 防止致病菌及其分泌物损伤; (2) 益生菌可产生细菌素类、SCFAs、丁酸等物质, 抑制致病菌生长繁殖及分泌有害物质, 调节肠道通透性, 增强肠道

黏膜屏障作用；(3) 益生菌还可刺激肠黏膜上皮细胞，诱导其分泌黏蛋白，抑制致病菌对肠黏膜上皮细胞的黏附和移植，使致病菌局限；(4) 益生菌还可刺激机体内巨噬细胞和淋巴细胞等免疫细胞，诱导其分泌抗炎性细胞因子类物质，进而发挥抗炎、杀伤致病菌、促进疾病愈合等作用。但目前有关微生态疗法防治高血压的研究报道较少，尚处于试验阶段，微生态疗法是否可以作为高血压的早期预防策略或治疗措施仍有待高质量、多中心临床研究进一步证实。

4 小结与展望

我国约有 2 亿高血压患者，且每年以 1 000 万的速度不断激增，其中 50% 以上患者并不知道自己患病，也未接受过药物治疗^[29-30]，故高血压的防治迫在眉睫。虽然目前对肠道菌群及其代谢产物与高血压关系的研究报道较多，但主要停留在实验室阶段。人类消化系统中存在 1 000 多种不同类型的细菌及其他微生物菌落，其中许多细菌以 1 种或多种方式进行代谢，而人类肠道微生物的组成也会因个体差异而不同；此外，肠道菌群的结构和组成还受到很多因素影响，如运动、饮食、睡眠、外界刺激等。目前，肠道菌群及其代谢产物的检测技术及其对疾病的治疗作用尚处于研究阶段，未来仍需不断优化肠道菌群检测技术，分析不同地域、人群肠道微生物组成，以丰富人类第二基因组库，为未来研究肠道微生态与疾病的关系提供帮助。

参考文献

- [1] ZHAO D, QI Y, ZHENG Z, et al. Dietary factors associated with hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8 (8): 456-465. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.75.
- [2] FANDRIKS L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview [J]. *J Intern Med*, 2017, 281 (4): 319-336. DOI: 10.1111/joim.12584.
- [3] GORKIEWICZ G, MOSCHEN A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease [J]. *Virchows Arch*, 2018, 472 (1): 159-172. DOI: 10.1007/s00428-017-2277-x.
- [4] KÅHRSTRÖM C T, PARIENTE N, WEISS U. Intestinal microbiota in health and disease [J]. *Nature*, 2016, 535 (7610): 47. DOI: 10.1038/535047a.
- [5] YANG T, SANTISTEBAN M M, RODRIGUEZ V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (6): 1331-1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
- [6] 刘金宝, 王焯, 王长辉, 等. 新疆哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属结构特征分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2010, 22 (5): 420-422.
- [7] DURGAN D J, GANESH B P, COPE J L, et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension [J]. *Hypertension*, 2016, 67 (2): 469-474. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672.
- [8] KHALESIS S, SUN J, BUYS N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Hypertension*, 2014, 64 (4): 897-903. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469.
- [9] BROWN I J, TZOULAKI I, CANDEIAS V, et al. Salt intakes around the world: implications for public health [J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38 (3): 791-813. DOI: 10.1093/ije/dyp139.
- [10] CHO E K Y, HAN S Y, GAUB P, et al. High salt intake increases blood pressure via BDNF-mediated downregulation of KCC2 and impaired baroreflex inhibition of vasopressin neurons [J]. *Neuron*, 2015, 85 (3): 549-560. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.048.
- [11] WILCK N, MATUS M G, KEARNEY S M, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551 (7682): 585-589. DOI: 10.1038/nature24628.
- [12] VELAGAPUDI V R, HEZAVEH R, REIGSTAD C S, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51 (5): 1101-1112. DOI: 10.1194/jlr.M002774.
- [13] SAGER H B, HEIDT T, HULSMANS M, et al. Targeting Interleukin-1 β Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2015, 132 (20): 1880-1890. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160.
- [14] PLUZNICK J L, PROTZKO R J, GEVORGYAN H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (11): 4410-4415. DOI: 10.1073/pnas.1215927110.
- [15] 周洁, 向红丁. 胰岛素抵抗和高血压的关系 [J]. *医学研究杂志*, 2010, 39 (10): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2010.10.029.
- [16] TOLHURST G, HEFFRON H, LAM Y S, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (2): 364-371. DOI: 10.2337/db11-1019.
- [17] PERRY R J, PENG L, BARRY N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2016, 534 (7606): 213-217. DOI: 10.1038/nature18309.
- [18] CHEN Y, LIU W, XUE J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Lactobacillus helveticus* strains from traditional fermented dairy foods and antihypertensive effect of fermented milk of strain H9 [J]. *J Dairy Sci*, 2014, 97 (11): 6680-6692. DOI: 10.3168/jds.2014-7962.
- [19] AHREN I L, XU J, ONNING G, et al. Antihypertensive activity of blueberries fermented by *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 and effects on the gut microbiota in healthy rats [J]. *Clin Nutr*, 2015, 34 (4): 719-726. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.009.
- [20] TURPEINEN A M, IKONEN M, KIVIMAKI A S, et al. A spread containing bioactive milk peptides Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro, and plant sterols has antihypertensive and cholesterol-lowering effects [J]. *Food Funct*, 2012, 3 (6): 621-627. DOI: 10.1039/c2fo10286b.
- [21] YAN H, LU J, WANG Y, et al. Intake of total saponins and polysaccharides from *Polygonatum kingianum* affects the gut microbiota in diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2017, 26: 45-54. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.01.007.

· 肠道微生态 ·

肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究进展

施娟

【摘要】 肠道菌群是寄居在人体肠道内的微生物群落的总称,是维持机体内环境稳定的重要因素。既往研究表明,肠道菌群失调、黏膜屏障破坏、局部免疫功能失调可能参与多种疾病的发生发展。本文主要综述了肠道菌群与呼吸道变应性疾病、喘息性支气管炎及新生儿呼吸机相关性肺炎等儿童呼吸系统疾病关系的研究进展,旨在为肠道菌群治疗儿童呼吸系统疾病提供参考。

【关键词】 呼吸系统疾病; 儿童; 肠道菌群; 综述

【中图分类号】 R 725.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.004

施娟. 肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (8): 13-16. [www.syxnf.net]

SHI J. Research progress on relationship between intestinal flora and respiratory system disease in children [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (8): 13-16.

Research Progress on Relationship between Intestinal Flora and Respiratory System Disease in Children SHI Juan

Pediatric III Ward, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

【Abstract】 Intestinal flora means generic terms of microbial communities resided in the human gut, which was one of principal elements in maintaining body internal environment. Previous studies showed that, alteration of intestinal flora, destruction of mucosal barrier and local immune dysfunction may play important roles in the occurrence and development dozens of diseases. This paper reviewed the genesis and development and respiratory system disease, such as respiratory allergic disease, asthmatic bronchitis and ventilator-associated pneumonia, to provide a reference for intestinal flora therapy in treating children with respiratory system disease.

【Key words】 Respiratory system disease; Child; Intestinal flora; Review

435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院儿科III病区

- [22] HOFFMANN D, PALUMBO F, RAVEL J, et al. Improving regulation of microbiota transplants [J]. Science, 2017, 358(6369): 1390-1391.
- [23] CEKANAVICIUTE E, YOO B B, RUNIA T F, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (40): 10713-10718. DOI: 10.1073/pnas.1711235114.
- [24] SURANA N K, KASPER D L. Moving beyond microbiome-wide associations to causal microbe identification [J]. Nature, 2017, 552 (7684): 244-247. DOI: 10.1038/nature25019.
- [25] HAN B, SIVARAMAKRISHNAN P, LIN C J, et al. Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity [J]. Cell, 2017, 169 (7): 1249-1262. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.036.
- [26] JOHANSSON M E, PHILLIPSON M, PETERSSON J, et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (39): 15064-15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105.
- [27] EBEL B, LEMETAIS G, BENEY L, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014, 54 (2): 175-189. DOI: 10.1080/10408398.2011.579361.
- [28] PASTORELLI L, DE SALVO C, MERCADO J R, et al. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics [J]. Front Immunol, 2013, 4: 280. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00280.
- [29] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-743.
- [30] LI Y, WANG L, FENG X, et al. Geographical variations in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in China [J]. J Hypertens, 2018, 36 (1): 178-187. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001531.

(收稿日期: 2018-03-16; 修回日期: 2018-07-20)

(本文编辑: 谢武英)