·热点关注·

肠道菌群代谢产物与高血压的研究进展

梁彤[1]，林玥[2]，任明[2]

扫描二维码
查看原文

【摘要】 研究表明，肠道菌群参与了高血压的发生、发展过程，关于其机制的研究目前包括代谢产物对血压的影响、微生物群-肠道-大脑轴及免疫因素、血管内皮损伤等方面，其中肠道菌群代谢产物（包括短链脂肪酸、胆汁酸、脂肪酸等）与高血压的关系研究较为充分。本文主要综述了肠道菌群代谢产物与高血压的关系，以期为高血压的预防和治疗提供理论基础和新的治疗思路。

【关键词】 高血压；肠道菌群；代谢产物；综述

【中图分类号】 R 544.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.220

梁彤，林玥，任明.肠道菌群代谢产物与高血压的研究进展［J］.实用心脑肺血管病杂志，2022，30（9）：23-27.［www.syxnf.net］

LIANG T，LIN Y，REN M.Research progress on metabolites of intestinal flora and hypertension［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2022，30（9）：23-27.

Research Progress on Metabolites of Intestinal Flora and Hypertension

LIANG Tong[1], LIN Yue[2], REN Ming[2]

1.Qinghai University, Xining 810000, China

2.Department of Cardiology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China

Corresponding author: REN Ming, E-mail: 316687587@qq.com

【Abstract】 Studies have shown that intestinal flora is involved in the occurrence and development of hypertension. The research on its mechanism currently includes the effects of metabolites on blood pressure, microbial flora-intestinal-brain axis and immune factors, and vascular endothelial injury. Among them, the relationship between intestinal flora metabolites (including short-chain fatty acids, bile acids, fatty acids, etc.) and hypertension is relatively sufficient. This paper reviews the relationship between intestinal flora metabolites and hypertension, in order to provide theoretical basis and new treatment ideas for the prevention and treatment of hypertension.

【Key words】 Hypertention; Intestinal flora; Metabolite; Review

高血压是遗传与环境因素共同作用的结果，20世纪末，肠道微生态与心血管疾病关系的研究报道不断增多，肠道微生物群与高血压的发生密切相关[1]。肠道微生物群指以一定比例分布在肠道内的数万亿共生微生物[2]，适当的肠道微生物群及其代谢产物对维持机体内环境稳态至关重要，而肠道菌群失调则会导致多种疾病[3]，如肠道菌群丰度降低、多样性减少、厚壁菌门与拟杆菌门比值增加均会导致高血压发生风险升高[4]。研究表明，将高血压患者肠道微生物移植给无菌小鼠后其血压较移植前升高，提示肠道微生物可能与高血压发病相关[5]。本文主要介绍了肠道菌群代谢产物与高血压的关系，以期为高血压的防治提供理论基础和新的治疗思路。

1 短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）与高血压的关系

SCFAs主要由肠道菌群特别是厌氧菌发酵膳食纤维产生[6]，其可经粪便排泄，也可经肠道吸收，可参与多种生理过程。醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐是最主要的SCFAs，占肠道菌群产生的SCFAs的95%[7]。社区调查数据显示，SCFAs水平升高与机体肠道通透性增加、代谢失调、肥胖和高血压相关，丁酸盐排泄量采用三分位数划分，与丁酸盐排泄量最低位数的人群相比，丁酸盐排泄量最高位数的人群肥胖、向心性肥胖、高血压患病率分别升高1.95、1.54、1.31倍[8]。有动物实验表明，高血压小鼠肠道SCFAs水平较高，但血浆SCFAs水平较低，提示在高血压患者中SCFAs吸收率较低[9]。SCFAs参与血压调节的机制可能如下。

1.1 SCFAs与受体结合 SCFAs可以直接与受体结合，如G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors，GPR）中的GPR41、GPR43、GPR109A和嗅觉受体（olfactory receptor，Olfr）78，进而调节血压[10]。GPR41主要在血管平滑肌细胞和内皮细胞中表达，SCFAs与GPR41结合可介导血管舒张。NATARAJAN等[11]研究表明，与野生型小鼠相比，GPR41基因敲除小鼠主动脉增厚、血管胶原增加，进而导致血管纤维化及血压升高，提示GPR41可能通过降低主动脉血管张力而降低基线血压。Olfr78作为醋酸盐和丙酸盐的主要受体[12]，

基金项目：青海省临床医学研究中心项目（2019-SF-L2）；青海大学附属医院中青年科研基金项目（ASRF-2021-YB-06）

1.810000青海省西宁市，青海大学

2.810000青海省西宁市，青海大学附属医院心血管内科

通信作者：任明，E-mail：316687587@qq.com

在肾脏和周围血管的球旁器中表达，其被激活后可引起血压升高，分析其机制可能为：Olfr78可影响肾传入小动脉和外周血管中的血管平滑肌细胞，而肾传入小动脉是肾素分泌和储存的主要场所，故Olfr78表达下调会导致血浆肾素下降，进而引起血压下降[13]。有研究者采用相同剂量的丙酸盐治疗Olfr78基因敲除和无基因敲除小鼠，结果显示，无基因敲除小鼠血压高于Olfr78基因敲除小鼠，可能的机制为：Olfr78通过激活嗅觉信号通路中的腺苷酸环化酶3型（adenylate cyclase Ⅲ，AC3）和Golf，诱导环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）产生，进而导致肾素释放并引起血压升高；但GPR41和GPR43激活Gαi和/或Gαo会降低cAMP，进而导致血压降低[14]。但有研究显示，Olfr78在基线血压调控中未发挥积极作用，其可能被高水平SCFAs或低血压事件激活后才能发挥作用[15]。此外，在颈动脉体（carotid body，CB）中也可发现高丰度Olfr78，PENG等[16]研究发现，经慢性间歇性低氧（chronic intermittent hypoxia，CIH）处理的小鼠表现为阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA），继而出现交感神经兴奋、高血压及CB激活，而上述表现在Olfr78缺乏小鼠身上没有出现，故推测在继发于OSA的高血压的发病中有Olfr78的参与。

上述研究表明，SCFAs与不同受体结合后对血压的影响不同，故SCFAs调节血压的机制和生理效应是复杂多样的。

1.2 SCFAs的免疫作用和抗炎作用 BARTOLOMAEUS等[17]研究发现，在血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）诱导的高血压小鼠模型中，丙酸盐可减弱T淋巴细胞对Ang Ⅱ的反应，进而导致辅助性T细胞17（helper T 17 cells，Th17）和记忆性T细胞（memory T cell，Tm）减少，从而导致血压降低。SCFAs尤其是丁酸盐的抗炎作用可能通过抑制血管内皮细胞中的组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）来介导，而HDAC激活与高血压的发生发展密切相关[18]。丁酸盐被证实能降低巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）和其他促炎细胞因子水平[19]，而高血压患者血清TNF-α水平高于健康对照者[20]。肠道TNF-α升高可能导致肠道新陈代谢减慢和上皮细胞代谢改变，但目前尚不清楚丁酸盐是否会缓解或加剧这一过程。

1.3 SCFAs可维持肠道屏障功能 研究表明，丁酸盐在维持肠道屏障功能方面发挥了关键作用[21]。通过加强肠道屏障，丁酸盐可以阻止脂多糖移位；丁酸盐还能直接下调脂多糖，通过调节巨噬细胞功能和抑制HDAC而诱导高血压[22]。

综上，SCFAs可通过多途径调节血压。

2 三甲胺-N-氧化物（trimethylamine-N-oxide，TMAO）与高血压

肠道菌群通过代谢膳食磷脂酰胆碱、胆碱、L-肉碱和甜菜碱而产生TMAO，而TMAO又与高血压、慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）、糖尿病、肥胖和动脉粥样硬化的发病相关[23]。有Meta分析结果显示，与低水平TMAO相比，高水平TMAO与主要不良心血管事件发生相关（*RR*=1.62）[24]。一项前瞻性研究表明，TMAO是主要不良心血管事件的独立预测因子[25]。

一项Meta分析结果显示，血液循环中TMAO水平与高血压发生风险存在明显的剂量依赖关系[26]。分析TMAO介导血压升高的机制可能如下：（1）研究表明，TMAO会抑制一氧化氮（nitric oxide，NO）生成，并减弱乙酰胆碱诱导的内皮依赖性血管舒张反应[27-28]，从而导致血压升高。（2）LIU等[29]实验表明，自发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rats，SHR）血浆TMAO水平升高会导致血浆渗透压增加，进而触发TMAO-AVP-AQP2轴，引起更多水的重吸收，最终导致血压升高。（3）既往研究表明，PERK-eIF2α-CHOP-ERO1-α信号通路的激活会导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）的过度产生，促进AngⅡ生成，进而诱导血管收缩和高血压[30]，而PERK-eIF2α-CHOP-ERO1-α信号通路的激活与TMAO剂量相关。JIANG等[31]研究表明，肠道菌群代谢产物TMAO可促进AngⅡ诱导的血管收缩，从而导致高血压，该过程涉及PERK/ROS/CaMKⅡ/PLCβ3轴；而经抗生素治疗后TMAO水平降低，并延缓了Ang Ⅱ诱导的小鼠高血压的发生，表明降低TMAO水平可能是高血压的一种潜在治疗方法。肝脏含黄素单氧化酶3（flavin-containing monooxygenase 3，FMO3）可将三甲胺氧化为TMAO，故可通过使用FMO3抑制剂而干预TMAO生成过程。GAO等[32]研究发现，吲哚-3-甲醇（indole-3-carbinol，I3C）及其酸缩合产物I33′和LT是抑制人FMO3活性的主要物质，故甲巯咪唑与吲哚结合可为FMO3抑制剂的研发提供证据。

3 胆汁酸与高血压

正常情况下，胆汁酸对机体代谢具有积极影响，包括消除膳食胆固醇、刺激肠道激素释放、增加能量消耗、减少肝脏脂肪及减轻炎症、内质网应激反应。流行病学调查显示，我国成年高血压患者高达2.45亿，其中超过半数的患者合并血脂异常，而高血压和血脂异常并存可加速动脉粥样硬化进程，进而增加心血管疾病发生风险[33]，故积极控制血脂指标对高血压患者极为重要。胆汁酸在控制血脂方面具有有效靶点，目前研究最充分的是法尼酯X受体（farnitone x receptor，FXR）和G蛋白偶联胆汁酸受体1（又称为TGR5）[34]。

FXR是一种核转录因子，肝脏中的FXR被激活后可诱导核受体小异二聚体伴侣（small heterodimer partne，SHP）及肝受体同源物1（liver receptor homolog 1，LRH-1）表达，进而形成杂二聚体抑制剂LRH-1，诱导胆汁酸合成过程中的经典限速酶CYP7A1基因转录下调，最终减少胆汁酸的合成[35]；此外，胆汁酸激活FXR后还可激活肝细胞膜上的胆盐输出泵（bile salt export pump，BSEP）以促进胆汁酸排出，下调牛磺胆汁钠协同转运蛋白（taurine bile sodium cotransporter，NTCP）以减少胆汁在肝内的重吸收，进而维持体内胆固醇的稳态。有动物实验表明，FXR基因敲除小鼠血浆总胆固醇、胆固醇酯、游离胆固醇水平较野生型小鼠明显升高[36]。临床研究表明，FXR受体激动剂可降低小鼠餐后血脂[37]。FXR受体激动剂奥贝胆酸可改善肾切除的载脂蛋白E（apolipoprotein E，ApoE）基因敲除小鼠慢性肾脏病诱导的血管钙化[38]。而FXR受体激动剂在调节胆汁酸方面的作用有待进一步研究。

TGR5是一种典型的跨膜G蛋白偶联受体，其激活可通

过腺苷酸环化酶和环腺苷酸而促进细胞内信号传导[34]，从而刺激肠内分泌L细胞分泌胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1），进而介导代谢过程。高脂饮食喂养的TGR5$^{-/-}$小鼠表现出较高的每日食物、能量、脂肪摄入量和炎症状态，野生型肥胖小鼠失去了对膳食脂肪的偏好，TGR5$^{-/-}$小鼠比野生型小鼠更肥胖，肝脏重量、血脂水平明显升高，脂肪变性程度明显加重[39]。研究表明，高血压发展过程中存在胆汁酸代谢和转化丧失情况，而这种丧失可能导致牛磺酸或胆汁酸转化为其他有益血管物质减少，血管炎症不能减轻，微血管炎症状态下出现血管痉挛和血管壁压力变化，从而导致高血压[40]。综上，以FCR及TGR5为靶点的新型调脂药物可能更有效地降低心脑血管疾病发生风险。

4　脂多糖与高血压

脂多糖是革兰阴性菌（如大肠埃希菌）的一种成分。在动物实验中，脂多糖可用于诱导血管功能障碍[41]。而血管内皮可以通过机械特性及膜受体感知血流动力学和血源性信号的变化，引起血管收缩和舒张因子失衡，从而引起血压变化[42]。若肠道屏障的完整性和紧密连接蛋白表达受损，肠道中的脂多糖则能自由进入血液循环[43]。TANG等[44]进行的靶向取样研究证实，直接从肝静脉采集的样本中脂多糖水平高于体循环的心室样本，证实脂多糖可以通过肠道进行转移。研究表明，4 h的体外脂多糖培养（10 μmol/L）和腹腔注射脂多糖（15 mg/kg）已被证实会损伤野生型小鼠乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）诱导的血管舒张反应[45]。脂多糖激活内皮细胞Toll样受体4（Toll-like reporter 4，TLR4）后会启动一系列信号通路，包括：（1）导致内皮功能障碍的NADPH氧化酶/ROS/eNOS信号通路激活；（2）通过丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）和NF-κB途径导致血管炎症，从而介导血压变化。有动物实验表明，补充益生菌后动物血管舒张、血管炎症和高血压情况得到改善，而该作用是由脂多糖诱导的通路下调介导的[46]。

因此，由肠道菌群及肠道屏障受损引起的高血压等慢性心血管疾病不容忽视，未来需要进一步明确脂多糖在高血压发生发展中的具体作用，从而探索出新的治疗方案。

5　硫化氢与高血压

硫化氢作为一种还原剂，是人体重要气体介质和信号传导分子，结肠中含量丰富，主要由肠道上皮细胞及肠道菌群通过酶促反应产生，可参与动脉血压的调节。研究表明，予以SHR结肠内注射硫化氢可观察到其血压明显降低，且呈剂量依赖性[47]。研究表明，NaHS可降低小鼠的平均动脉压，硫化氢可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体δ/内皮型一氧化氮合酶信号通路而改善高血压患者的内皮功能障碍[48]。HUC等[49]给予肝硬化小鼠结肠注射硫化氢后发现其门静脉压升高的同时动脉血压降低。研究者发现NaHS（硫化氢供体）可以对棕榈酸诱导的细胞内ROS和钠上皮通道活性升高产生类似的拮抗作用，可改善环孢素A诱导的ROS升高，从而抑制氧化应激，进一步改善环孢素A诱导的高血压[50]。有研究者发现，在SHR模型肝脏中参与硫化氢代谢的胱硫氨酸γ裂解酶表达明显降低[51]，表明硫化氢参与了高血压的发生发展。此外，硫化氢可在妊娠期通过激活ATP敏感性钾通道引起血管舒张，且母体硫化氢水平与子痫前期风险降低有关[52]。

综上，肠源性硫化氢可能有助于控制血压，可能是肠道菌群和高血压之间的“桥梁”。

6　小结及展望

调查显示，膳食纤维摄入严重不足是高血压患者血压控制不理想的影响因素，应加强膳食纤维与血压关系的宣教，增加人群整体膳食纤维的摄入量，从而更好地控制血压[53]。近年随着社会发展速度加快，人们的一些不健康生活方式，包括高盐高脂饮食、缺乏锻炼、睡眠不足、长期精神紧张、滥用乙醇，均会导致机体肠道菌群失调，进而增加高血压、高脂血症等代谢疾病的发病风险。一项横断面研究发现，乳制品尤其是酸奶可以降低血压，经常食用酸奶的人群血压较不食用酸奶的人群降低7%[54]；白藜芦醇丁酸酯作为一种新型植物化学补充剂，可作用于肠-肾轴，保护腺嘌呤所致的肾功能损伤和高血压[55]。此外，我国古代的“金汁”治病[56]也在现代医学中有所体现，粪菌移植已在治疗艰难梭菌感染方面取得成功，也在治疗炎症性肠病及肠易激综合征方面进展迅速。未来，随着肠道菌群与高血压的关系及机制逐渐阐明，会出现更多降压的新方式，从而更有效地控制血压。

作者贡献：梁彤、林玥、任明进行文章的构思与设计，可行性分析；梁彤进行文献/资料收集、整理，撰写、修订论文；任明负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] TANG W H W，KITAI T，HAZEN S L.Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J].Circ Res，2017，120（7）：1183-1196.DOI：10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.

[2] GOMAA E Z.Human gut microbiota/microbiome in health and diseases：a review[J].Antonie Van Leeuwenhoek，2020，113（12）：2019-2040.DOI：10.1007/s10482-020-01474-7.

[3] TANG W H W，BÄCKHED F，LANDMESSER U，et al.Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease：JACC state-of-the-art review[J].J Am Coll Cardiol，2019，73（16）：2089-2105.DOI：10.1016/j.jacc.2019.03.024.

[4] HILLS R D Jr，PONTEFRACT B A，MISHCON H R，et al.Gut microbiome：profound implications for diet and disease[J].Nutrients，2019，11（7）：E1613.DOI：10.3390/nu11071613.

[5] LI J，ZHAO F Q，WANG Y D，et al.Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J].Microbiome，2017，5（1）：14.DOI：10.1186/s40168-016-0222-x.

[6] KUMAR J，RANI K，DATT C.Molecular link between dietary fibre，gut microbiota and health[J].Mol Biol Rep，2020，47（8）：6229-6237.DOI：10.1007/s11033-020-05611-3.

[7] HE J，ZHANG P W，SHEN L Y，et al.Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation，glucose and lipid metabolism[J].Int J Mol Sci，2020，21（17）：E6356.DOI：10.3390/ijms21176356.

[8] DE LA CUESTA-ZULUAGA J，MUELLER N T，ÁLVAREZ-

QUINTERO R, et al.Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors [J].Nutrients, 2018, 11 (1): E51.DOI: 10.3390/nu11010051.

[9] CALDERÓN-PÉREZ L, GOSALBES M J, YUSTE S, et al.Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study [J].Sci Rep, 2020, 10 (1): 6436.DOI: 10.1038/s41598-020-63475-w.

[10] YAO Y, YAN L J, CHEN H, et al.Cyclocarya paliurus polysaccharides alleviate type 2 diabetic symptoms by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids [J].Phytomedicine, 2020, 77: 153268.DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153268.

[11] NATARAJAN N, HORI D, FLAVAHAN S, et al.Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J].Physiol Genomics, 2016, 48 (11): 826-834.DOI: 10.1152/physiolgenomics.00089.2016.

[12] KOTLO K, ANBAZHAGAN A N, PRIYAMVADA S, et al.The olfactory G protein-coupled receptor (Olfr-78/OR51E2) modulates the intestinal response to colitis [J].Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318 (3): C502-513.DOI: 10.1152/ajpcell.00454.2019.

[13] MIYAMOTO J, KASUBUCHI M, NAKAJIMA A, et al.The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation [J].Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25 (5): 379-383.DOI: 10.1097/MNH.0000000000000246.

[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 USA, 2013, 110 (11): 4410-4415.

[15] POLL B G, XU J J, GUPTA K, et al.Olfactory receptor 78 modulates renin but not baseline blood pressure [J].Physiol Rep, 2021, 9 (18): e15017.DOI: 10.14814/phy2.15017.

[16] PENG Y J, SU X Y, WANG B, et al.Role of olfactory receptor78 in carotid body-dependent sympathetic activation and hypertension in murine models of chronic intermittent hypoxia [J].J Neurophysiol, 2021, 125 (6): 2054-2067.DOI: 10.1152/jn.00067.2021.

[17] BARTOLOMAEUS H, BALOGH A, YAKOUB M, et al.Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage [J].Circulation, 2019, 139 (11): 1407-1421.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.

[18] LI P, GE J B, LI H.Lysine acetyltransferases and lysine deacetylases as targets for cardiovascular disease [J].Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (2): 96-115.DOI: 10.1038/s41569-019-0235-9.

[19] VINOLO M A R, RODRIGUES H G, NACHBAR R T, et al.Regulation of inflammation by short chain fatty acids [J].Nutrients, 2011, 3 (10): 858-876.DOI: 10.3390/nu3100858.

[20] VERMA M K, JAISWAL A, SHARMA P, et al.Oxidative stress and biomarker of TNF-α, MDA and FRAP in hypertension [J].J Med Life, 2019, 12 (3): 253-259.

[21] PENG L Y, LI Z R, GREEN R S, et al.Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers [J].J Nutr, 2009, 139 (9): 1619-1625.

[22] CHANG P V, HAO L M, OFFERMANNS S, et al.The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J].Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111 (6): 2247-2252.DOI: 10.1073/pnas.1322269111.

[23] SCHUGAR R C, SHIH D M, WARRIER M, et al.The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue [J].Cell Rep, 2017, 20 (1): 279.DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.053.

[24] HEIANZA Y, MA W J, MANSON J E, et al.Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J].J Am Heart Assoc, 2017, 6 (7): e004947.DOI: 10.1161/JAHA.116.004947.

[25] ZHOU X, JIN M C, LIU L, et al.Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction [J].ESC Heart Fail, 2020, 7 (1): 188-193.DOI: 10.1002/ehf2.12552.

[26] GE X Y, ZHENG L, ZHUANG R L, 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.

[27] KE Y L, LI D, ZHAO M M, et al.Gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress [J].Free Radic Biol Med, 2018, 116: 88-100.DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.007.

[28] LI T J, GUA C J, WU B G, et al.Increased circulating trimethylamine N-oxide contributes to endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease [J].Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495 (2): 2071-2077.DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.069.

[29] LIU M, HAN Q H, YANG J L.Trimethylamine-N-oxide (TMAO) increased aquaporin-2 expression in spontaneously hypertensive rats [J].Clin Exp Hypertens, 2019, 41 (4): 312-322.DOI: 10.1080/10641963.2018.1481420.

[30] QI J J, ZHOU N N, LI L Y, et al.Ciclopirox activates PERK-dependent endoplasmic Reticulum stress to drive cell death in colorectal cancer [J].Cell Death Dis, 2020, 11 (7): 582.DOI: 10.1038/s41419-020-02779-1.

[31] JIANG S, SHUI Y J, 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.

[32] GAO C L, CATUCCI G, GILARDI G, et al.Binding of methimazole and NADP (H) to human FMO3: in vitro and in silico studies [J].Int J Biol Macromol, 2018, 118 (Pt A):

460-468.DOI：10.1016/j.ijbiomac.2018.06.104.
[33] 中华医学会心血管病学分会高血压学组，中华心血管病杂志编辑委员会.中国高血压患者血压血脂综合管理的专家共识[J].中华心血管病杂志，2021，49(6)：554-563.DOI：10.3760/cma.j.cn112148-20201012-00805.
[34] MCGLONE E R，BLOOM S R.Bile acids and the metabolic syndrome[J].Ann Clin Biochem，2019，56(3)：326-337.DOI：10.1177/0004563218817798.
[35] LU T T，MAKISHIMA M，REPA J J，et al.Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors[J].Mol Cell，2000，6(3)：507-515.DOI：10.1016/s1097-2765(00)00050-2.
[36] LAMBERT G，AMAR M J，GUO G，et al.The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis[J].J Biol Chem，2003，278(4)：2563-2570.DOI：10.1074/jbc.M209525200.
[37] FARR S，STANKOVIC B，HOFFMAN S，et al.Bile acid treatment and FXR agonism lower postprandial lipemia in mice[J].Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2020，318(4)：G682-693.DOI：10.1152/ajpgi.00386.2018.
[38] LEVI M.Role of bile acid-regulated nuclear receptor FXR and G protein-coupled receptor TGR5 in regulation of cardiorenal syndrome (cardiovascular disease and chronic kidney disease)[J].Hypertension，2016，67(6)：1080-1084.DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06417.
[39] BENSALEM A，MURTAZA B，HICHAMI A，et al.Bile acid receptor TGR5 is critically involved in preference for dietary lipids and obesity[J].J Nutr Biochem，2020，76：108298.DOI：10.1016/j.jnutbio.2019.108298.
[40] 齐于辰，邹琳蓁，韩学艳，等.基于代谢组学和网络分析探讨胆汁酸在高血压进展中的潜在作用机制[J].中国实验方剂学杂志，2022，28(5)：178-186.DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20220311.
[41] BATTSON M L，LEE D M，WEIR T L，et al.The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease[J].J Nutr Biochem，2018，56：1-15.DOI：10.1016/j.jnutbio.2017.12.010.
[42] JUONALA M，VIIKARI J S，RONNEMAA T，et al.Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction：the cardiovascular risk in young Finns study[J].Hypertension，2006，48(3)：424-430.DOI：10.1161/01.HYP.0000237666.78217.47.
[43] KIM S，GOEL R，KUMAR A，et al.Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure[J].Clin Sci (Lond)，2018，132(6)：701-718.DOI：10.1042/CS20180087.
[44] TANG W H W，LI D Y，HAZEN S L.Dietary metabolism，the gut microbiome，and heart failure[J].Nat Rev Cardiol，2019，16(3)：137-154.DOI：10.1038/s41569-018-0108-7.
[45] CHOY K W，LAU Y S，MURUGAN D，et al.Paeonol attenuates LPS-induced endothelial dysfunction and apoptosis by inhibiting BMP4 and TLR4 signaling simultaneously but independently[J].J Pharmacol Exp Ther，2018，364(3)：420-432.DOI：10.1124/jpet.117.245217.
[46] 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].Biomedecine Pharmacother，2021，137：111334.DOI：10.1016/j.biopha.2021.111334.
[47] TOMASOVA L，DOBROWOLSKI L，JURKOWSKA H，et al.Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats[J].Nitric Oxide，2016，60：50-58.DOI：10.1016/j.niox.2016.09.007.
[48] XIAO L，DONG J H，TENG X，et al.Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction in hypertension by activating peroxisome proliferator-activated receptor delta/endothelial nitric oxide synthase signaling[J].J Hypertens，2018，36(3)：651-665.DOI：10.1097/HJH.0000000000001605.
[49] HUC T，JURKOWSKA H，WRÓBEL M，et al.Colonic hydrogen sulfide produces portal hypertension and systemic hypotension in rats[J].Exp Biol Med (Maywood)，2018，243(1)：96-106.DOI：10.1177/1535370217741869.
[50] WANG Q S，LIANG C，JIANG S，et al.NaHS or lovastatin attenuates cyclosporine A-induced hypertension in rats by inhibiting epithelial sodium channels[J].Front Pharmacol，2021，12：665111.DOI：10.3389/fphar.2021.665111.
[51] SZLĘZAK D，BRONOWICKA-ADAMSKA P，HUTSCH T，et al.Hypertension and aging affect liver sulfur metabolism in rats[J].Cells，2021，10(5)：1238.DOI：10.3390/cells10051238.
[52] HSU C N，TAIN Y L.Gasotransmitters for the therapeutic prevention of hypertension and kidney disease[J].Int J Mol Sci，2021，22(15)：7808.DOI：10.3390/ijms22157808.
[53] 祁金丹，薛源，杜小娇，等.苏州市高血压患者膳食纤维摄入现状及与血压的关系[J].现代预防医学，2021，48(4)：636-639.
[54] WADE A T，GUENTHER B A，AHMED F S，et al.Higher yogurt intake is associated with lower blood pressure in hypertensive individuals：cross-sectional findings from the Maine-Syracuse Longitudinal study[J].Int Dairy J，2021，122：105159.DOI：10.1016/j.idairyj.2021.105159.
[55] HSU C N，HOU C Y，CHANG C I，et al.Resveratrol butyrate ester protects adenine-treated rats against hypertension and kidney disease by regulating the gut-kidney axis[J].Antioxidants (Basel)，2021，11(1)：83.DOI：10.3390/antiox11010083.
[56] 谷雪松，孙平良，刘一东，等.基于金汁(粪菌移植)的历史及性味考探讨其应用前景[J].中华中医药杂志，2021，36(2)：1133-1135.

（收稿日期：2022-04-16；修回日期：2022-07-08）
（本文编辑：谢武英）