

益生菌辅助治疗H型高血压的研究进展

李牧瑶¹, 皇甫卫忠²

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院全科医学科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

中国第三次全国死因调查报告表明, 脑血管病已成为我国首位死亡原因。我国心脑血管病防治的重点是预防脑卒中。H型高血压患者的脑卒中发病率更高, 在中国的高血压患者中大约有3/4是H型高血压, 但H型高血压在临床实践中未得到普遍重视, 对于已确诊的患者缺乏有效的治疗和随访。肠道菌群已被证实与高血压的高同型半胱氨酸血症相关, 近10年来也存在大量证据证实益生菌治疗高血压和高同型半胱氨酸血症也许能取得更好的疗效, 但益生菌治疗H型高血压的效果尚不完全清楚, 还需要更多深入的探讨。本综述讨论了益生菌通过优化肠道菌群结构、调节肠道菌群代谢产物、抑制炎症反应、抑制氧化应激反应、以及其特定有益成分对高血压及高同型半胱氨酸血症的影响, 更系统更深入地了解益生菌在H型高血压治疗中可能起到的作用, 推测益生菌在H型高血压治疗中的潜力, 为H型高血压的治疗提供新的思路。

关键词

益生菌, H型高血压, 肠道菌群

Research Progress in Probiotic Assisted Treatment of H-Type Hypertension

Muyao Li¹, Weizhong Huangfu²

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²General Medicine Department of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

The third national investigation report on causes of death in China shows that cerebrovascular disease has become the leading cause of death in the country. The focus of prevention and treat-

ment of cardiovascular and cerebrovascular diseases in China is to prevent stroke. The incidence rate of stroke in patients with H-type hypertension is higher. About 3/4 of the hypertensive patients in China are H-type hypertension, but H-type hypertension has not received universal attention in clinical practice, and there is a lack of effective treatment and follow-up for patients who have been diagnosed. The gut microbiota is currently a hot research topic, which has been proven to be associated with hyperhomocysteinemia in hypertension. In the past decade, there has also been a large amount of evidence to prove that probiotics may achieve better therapeutic effects in treating hypertension and hyperhomocysteinemia. However, the effectiveness of probiotics in treating H-type hypertension is not fully understood and further in-depth exploration is needed. This review discusses the effects of probiotics on hypertension and hyperhomocysteinemia by optimizing the structure of gut microbiota, regulating gut microbiota metabolites, inhibiting inflammatory response, inhibiting oxidative stress response, and their specific beneficial components. A more systematic and in-depth understanding of the potential role of probiotics in the treatment of H-type hypertension is provided, and the potential of probiotics in the treatment of H-type hypertension is speculated, providing new ideas for the treatment of H-type hypertension.

Keywords

Probiotics, H-Type Hypertension, Intestinal Microbiota

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血压病包括心因性死亡、冠心病、心力衰竭和缺血或出血性脑卒中等心脑血管疾病最重要的危险因素。据 2010 年的统计资料, 全球大约有 31.1% 的成年人口(约 1.39 亿)受到高血压影响[1] [2] [3]。高血压合并高同型半胱氨酸血症(HHcy)时, 脑卒中发病率会显著上升。调查研究显示中国的高血压患者中, 有 73.1% 的人同时患有 HHcy, 在普通人群中同时患有 HHcy 的人也可达 1/4, 我国学者提出 H 型高血压的概念, 即高血压合并 HHcy (血 Hcy 水平大于等于 10 $\mu\text{mol/L}$) [4]。而 H 型高血压虽在我国的高血压患者中占很高比例, 但在实际调研中我国门诊高血压患者筛查血 Hcy 的比例较少, 另外, 对于已经确诊 H 型高血压的患者, 缺乏针对高 Hcy 的系统性治疗及随访[4]。高血压是一种慢性疾病, 需要长期持续使用药物治疗, 现有的降压药物有着肝肾功能损害, 电解质紊乱等副作用[5], 近期研究人员以肠道菌群为突破, 发现益生菌可以通过调节肠道菌群, 抑制炎症反应, 以及其特有代谢产物, 联合药物治疗多种疾病。益生菌进入人体内可以改变肠道菌群的组成, 益生菌与病原微生物竞争占据主消化道的定植位点, 抢夺营养抑制有害菌生长, 有些益生菌还可以分泌抗菌物质, 在局部可以起到维持肠道黏膜屏障完整及局部抗炎作用, 减少有害产物进入血液循环, 部分代谢产物还可以通过免疫调节起到全身抗炎作用。我们推测益生菌有可能有治疗高血压的作用, 并在 H 型高血压治疗中有更大优势, 成为更加便捷, 经济, 有效的治疗方法。

2. 益生菌调节 H 型高血压患者肠道菌群组成

大量科研证据显示, 与健康人群相比高血压患者的肠道菌群多样性、丰富度和均匀度都出现了降低, 进一步进行物种组成差异分析可以观察到拟杆菌门及产丁酸盐菌属数目都有所减少[6] [7] [8]。在动物实验中发现与正常大鼠相比, 原发性高血压大鼠的肠道菌群的 F/B 比值增加, 放线菌门及拟杆菌门所占比

例下降, 放线菌门中双歧杆菌的数目发生了显著下降[6] [7] [8]。H型高血压患者的肠道菌群组成与高血压患者相似, 与正常人相比有着肠道菌群失调[9]。针对肠道菌群给予药物治疗可能成为治疗高血压的新靶点。也有研究证实这一点, 研究人员设计随机对照试验将原发性高血压大鼠分为益生菌制品组与全脂牛奶组和血压正常 WKY 组进行对比, 测量大鼠的血压和心脏功能。发现与全脂牛奶组相比, 补充益生菌酸奶可显著降低血压、心率和心脏负荷。益生菌酸奶组大鼠肠道微生物群 α 多样性增加。粪便中产生短链脂肪酸(SCFAs)的细菌和 SCFAs 水平(乙酸、丙酸、丁酸和戊酸)的丰度增加[10]。所以可以推测益生菌通过改变肠道菌群组成及其代谢产物降低血压水平。国外还有学者发现, 长期大量摄入益生菌制品可以降低老年人高血压的风险。经过 5 年的随访, 每周至少服用 3 次此类产品的老年人患高血压的风险大大降低[11]。研究证据提示益生菌可能通过改变肠道菌群组成来治疗高血压, 但是目前多数实验都停留在动物实验和体外实验设计阶段, 且益生菌种类繁多, 这些研究均不能完全体现不同类型、不同剂量、不同载体的益生菌发挥抗高血压作用的作用和机制中呈现的异质性。所以目前需要针对某一菌株, 某一菌种大样本的临床实验加以证实这一猜想。

3. 益生菌调节肠道菌群代谢产物影响 H 型高血压

高血压患者及动物模型均存在肠道菌群多样性降低, 使之产生的有益的代谢产物减少, 致炎产物数量增加。目前研究人员对肠道微生物代谢产物中的短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)和氧化三甲胺(Trimethylamine-N-Oxide, TMAO)、脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)研究较为明确, 它们可以影响血压变化。

1) 人体中的 SCFAs 主要由厌氧菌发酵食物来源膳食纤维, 蛋白质, 肽类产生, 其中醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐三者最为重要, 他们的占比可达到 90%左右[12]。短链脂肪酸可以与 G 蛋白偶联受体结合直接介导血管舒张、调节巨噬细胞功能、抑制全身炎症反应, 与高血压的发生和预后密切相关, 实验表明血浆 SCFAs 含量与心血管事件的发生有着显著关联, 增加循环中 SCFAs 的浓度可以改善心血管稳态, 降低心血管事件风险[13]。高血压患者肠道菌群中短链脂肪酸的产生菌数量减少, 如双歧杆菌, 人为补充相应菌群可以提高体内 SCFAs 含量从而起到降低血压的作用。

2) 人类饮食中的含胆碱食物, 如乳制品、鸡蛋、鱼和红肉等, TMAO 的产生有赖于肠道菌群[14]。TMAO 可以抑制体内一氧化氮生成, 减弱血管舒张; 增加血浆渗透压, 触发 TMAO-AVP-AQP2 轴, 增加水的重吸收; 使活性氧产生增加, 引起炎症, 使血管收缩, 促进血管紧张素 II 生成, 引起血压升高[12]。从 Meta 分析的结果中可以得知, 血液循环中 TMAO 水平与高血压的风险增加呈正比关系, 并且存在着明显的剂量效应[14]。在使用 Probio-M8 辅助治疗冠状动脉粥样硬化时发现益生菌组相较于安慰剂组微生物生物活性代谢物(如甲基黄嘌呤和丙二酸)明显更多, TMAO 和促动脉粥样硬化氨基酸更少[15]。但目前尚缺乏益生菌辅助治疗高血压的临床证据。

3) 脂多糖是革兰氏阴性细菌菌体细胞外壁的组成成分。对大鼠进行研究, 脂多糖可以导致血管功能障碍[16]。诱导血管舒缩因子失调, 引起血压波动[17]。肠道屏障受损后肠道中脂多糖就能进入血液循环[18]。接下来脂多糖通过激活内皮细胞 Toll 样受体 4 (Toll-Like Reporter 4, TLR4)使 NADPH 氧化酶/ROS/eNOS 信号通路激活, 引起血管功能失调, 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK)和 NF- κ B 途径导致血管炎性反应, 由此介导血压变化。我们也发现, 给大鼠饮食中添加益生菌后其血管的炎症, 舒缩状态以及血压水平得到了改善, 我们认为这种作用是由脂多糖诱导的[19]。

除此之外肠道菌群与体内胆汁酸(Bile Acid, BA)以及硫化氢(Hydrogen Sulfide, HS)的水平相关。胆汁酸与动脉粥样硬化密切相关, 所以控制血脂水平对高血压患者的预后极为重要。正常情况下, 胆汁酸对机体是有益的, 帮助人体代谢脂质、减轻炎症反应。胆汁酸可以通过法尼酯 X 受体(Farnitone X Receptor,

FXR)以及 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (TGR5) [20]产生作用。在高血压发展过程中存在着胆汁酸代谢能力减低, 胆汁酸转化为其他有益血管物质的减少, 抗炎物质减少, 炎症持续, 出现血管痉挛和血压升高[21]。说明这些细菌也许能产生胆汁酸, 影响人体内脂质代谢, 进而影响血压。硫化氢是气体信号分子, 长久以来都被人们视为一种有害的污染物, 但其本身是还原剂, 肠道细胞及肠道菌群均可产生, 将硫化氢注射到动物肠道内发现, 受试动物血压呈剂量依赖性降低, 进一步实验发现硫化氢通过影响血管平滑肌的舒缩活动来调节动脉血压。研究表明, 硫化氢能够激活血管平滑肌细胞内的钾通道, 促进钾离子的外流, 从而导致细胞膜超极化, 抑制钙离子的内流。这一过程使得血管平滑肌松弛, 血管扩张, 从而降低动脉血压。此外, 硫化氢还具有抗氧化和抗炎作用, 能够保护心血管系统免受氧化应激和炎症反应的损伤。这些作用有助于维持心血管系统的健康状态, 预防心血管疾病的发生[16]。肠源性硫化氢可能有助于控制血压。但目前关于益生菌治疗对体内胆汁酸及硫化氢含量的影响尚不清楚, 还需进一步进行动物实验或临床试验加以证实。

4. 益生菌通过抗炎作用影响 H 型高血压

炎症在高血压的发生发展中起到重要作用, 与高血压特别相关的细胞因子由 T 细胞、B 细胞、肥大细胞、巨噬细胞和 DC 产生, 目前认为起到主要作用的炎症因子有 $\text{INF-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 CCL-5 、 $\text{TGF-}\beta$ 、 IL-1 、 4 、 6 、 10 等[22]。研究发现高钠饮食可以导致肠道菌群中乳酸杆菌减少以及辅助 T 细胞-17 (Th17)的作用增强, Th17 主要定位在血管周围。其活化可促进炎症因子 IL-1 、 IL-6 、 IL-12 的释放, 可导致内皮功能障碍, 与血压升高密切相关, 在血管周围和肾间隙浸润后, 可进一步导致血管和肾间质功能障碍, 导致血压升高[23]。另一项人体临床实验中, 服用罗伊氏乳杆菌 12 周可降低肥胖成人患脑血管病的风险, 降低 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 和 IL-8 等多种炎症因子的水平[24]。罗伊氏乳杆菌(罗伊氏乳杆菌)已被公认为一种改善肝脏健康的益生菌, 使用罗伊氏乳杆菌 SLZX19-12 菌株对小鼠进行随机对照实验, 发现日饲罗伊氏乳杆菌改变了小鼠胆汁酸库的组成成分, 特别是对熊去氧胆酸(UDCA)的含量。此外, 罗伊氏乳杆菌在脂多糖的急性刺激下降低了胆汁淤积相关菌群的含量, 罗伊氏乳杆菌组小鼠肝脏内炎症相关的 IL-6 和 TLR-4 , 及 FRX 表达减少, 有效阻止了肝脏的炎症反应和肝细胞凋亡。胆汁酸可以特异性结合 TGR5 产生局部抗炎作用, 而罗伊氏乳杆菌组小鼠回肠中 TGR5 和编码其的 mRNA 表达增加[25]。炎症在高血压的发病中有着重要作用, 目前有大量动物实验证实益生菌可以起到抗炎作用, 但通过益生菌辅助治疗 H 型高血压的临床研究资料较少。

5. 益生菌通过抗氧化作用影响 H 型高血压

氧化应激与高血压之间的联系已在高血压动物模型中牢固建立, 实验模型中的大量临床前研究表明, 氧化还原信号转导与心血管疾病的病理生理紧密相关, 并与高血压的发生发展有着因果关系[26] [27] [28]。在多种疾病的发生发展中都可以看到氧化还原信号转导的破坏, 是一种常见的病理生理机制。在高血压中, 氧化应激的增强是由活性氧(ROS)的产生或抗氧化防御的减少引起的, 可导致内皮功能障碍和血管重塑, 最终升高血压[29]。通过食物补充抗氧化物质可以减少体内的活性氧含量, 调整机体内氧化系统与抗氧化系统的平衡[28]。目前也有很多研究表明, 益生菌也可以缓解氧化应激损伤。双歧杆菌 Probio-M8 可以降低机体的氧化应激反应, 在一项治疗酒精性肝硬化的动物实验中, 与对照组相比, 喂食 Probio-M8 的小鼠肝脏中抗氧化的谷胱甘肽, 谷胱甘肽过氧化物酶的含量显著增加[30]。同时在探究植物乳杆菌 P-8 的抗氧化作用研究中发现, 使用高剂量植物乳杆菌 P-8 灌胃小鼠小肠和肝脏组织中谷胱甘肽、 T-SOD 和 GSH-Px 的含量显著升高($P < 0.05$) [31]。高血压患者中存在氧化系统功能增强, 而益生菌可以抑制氧化应激反应, 据此推测益生菌能够起到降低血压的作用, 然而目前关于益生菌辅助治疗高血压及高同型半胱

氨酸的临床研究较少。需要学者进一步发掘益生菌在临床方面的作用, 为高血压的治疗提供新的方案。

6. 益生菌某些特定成分影响 H 型高血压

益生菌表面某些共有的高度保守的分子结构, 如鞭毛、菌毛、表层蛋白(SLP)、荚膜多糖(CPS)、脂磷壁酸和脂多糖等, 构成了微生物相关分子模式(MAMPs)。这些结构可以被模式识别受体(PRR)结合, 例如 NOD 样受体(NLR)和 toll 样受体(TLR), 并在 IEC 中调节核因子 κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和其他信号通路。MAMP 还调节细胞蛋白酶依赖性信号级联反应, 产生多种细胞因子和趋化因子[32] [33] [34] [35]。先前的部分研究表明, 乳杆菌、双歧杆菌及部分大肠杆菌的表面分子可以被 PRRs 识别, 并在维持肠道稳态和促进肠道健康方面发挥作用[33] [34] [35]。这些表面蛋白还可参与高血压的发生发展, 有学者将自发性高血压大鼠分为三组, 分别给予干酪乳杆菌 Lc2W 活菌连续灌胃、灭活的菌体连续灌胃, 相同体积的脱脂乳连续灌胃, 比较三组大鼠的血压。结果表明活菌组和灭活组大鼠收缩压下降, 这提示降低血压的物质可能存在与益生菌菌体中[36]。Sawada 等也发现乳杆菌细胞壁中存在一种多糖-肽聚糖成分, 可以降低原发性大鼠的血压[37]。将乳杆菌细胞壁中的多糖-肽聚糖成分分离喂养大鼠, 可以发现大鼠尿液和胆汁 PGI₂ 的代谢产物的排泄增加, 这些结果表明, 口服益生菌胞外多糖的抗高血压作用可能是由于 PGI₂ 生物合成的增强所致[38]。

7. 益生菌影响高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸是来源于蛋氨酸的代谢, 产生后可以通过叶酸和维生素 B 重新甲基化为蛋氨酸, 遗传、饮食、药物使用的因素都会影响血 Hcy 水平, 但我国引起血 Hcy 升高的主要原因为叶酸缺乏和(或)编码 Hcy/叶酸代谢途径中关键酶的基因缺陷[39]。血同型半胱氨酸可以通过活性氧诱导细胞和分子氧化损伤[40] [41] [42]。高血同型半胱氨酸水平可以导致内皮功能障碍, 纤维帽形成, 脂代谢紊乱, 最后导致动脉硬化, 使高血压患者发生脑卒中的概率增加[43] [44] [45]。有学者采用高通量基因测序技术对高同型半胱氨酸血症患者的肠道菌群加以分析显示, 与健康人相比, 高同型半胱氨酸血症患者肠道菌群中的纺锤链杆菌属(*Fusicatenibacter*)、大肠杆菌志贺氏菌、罗斯氏菌属等丰度明显增加。提示高同型半胱氨酸血症人群与健康人群肠道菌群存在差异, 肠道菌群构成与 HHcy 的发生和多项 Hcy 相关疾病的发展可能存在密切联系[46]。多物种益生菌可以有效降低肥胖女性的血同型半胱氨酸浓度, 在一项随机双盲安慰剂对照研究中发现。补充多物种益生菌 12 周可有效降低 Hcy 浓度、氧化应激和炎症, 并改善血脂水平。这些多向效应可以潜在地降低心脑血管事件的风险[47]。以往的研究证据显示补充叶酸也可以降低血 Hcy 水平和脑卒中的患病风险[48], 叶酸(维生素 B₉)是一种水溶性维生素, 人体内的叶酸依赖于营养膳食及肠道菌群, 食物中的叶酸为人体主要来源, 肠道菌群是叶酸来源。其中, 双歧杆菌具有较好的叶酸合成功能, 部分菌株可产生高浓度的叶酸[49] [50] [51]。被肠道上皮细胞吸收后有望进入血液循环, 降低血同型半胱氨酸水平。在动物模型中, 实验组给予小鼠双歧杆菌灌胃治疗 8 周后发现, 与安慰剂对照组相比, 小鼠血中叶酸水平显著增加[52]。以上研究表明, 高同型半胱氨酸血症患者肠道菌群与正常人存在差异, 益生菌治疗不仅可以改变肠道菌群组成, 还可能降低血 Hcy 水平, 在众多种类的益生菌中, 双歧杆菌可以产生叶酸, 可能在高同型半胱氨酸血症的治疗中更有优势, 但目前的研究主要集中在益生菌在动物模型中影响血压的病理生理机制, 对于双歧杆菌治疗高同型半胱氨酸血症的研究匮乏, 需要对高同型半胱氨酸血症患者进行进一步的临床实验。开拓以益生菌特别是双歧杆菌为靶点治疗高血同型半胱氨酸血症乃至 H 型高血压的可能性。

8. 展望

H 型高血压诊治指南建议采取生活方式改善病情, 减少抗高血压药物的数量和剂量。但 H 型高血压

目前在临床缺乏重视缺乏有效的随访及治疗, 近年来益生菌和合生元制品正在得到临床工作者和患者的广泛重视, 成为治疗疾病更加便捷, 经济, 有效的方案。目前已经有证据证实 H 型高血压与肠道菌群之间有复杂的联系, 肠道菌群的异常可能与 H 型高血压的发生发展相关, 也有动物实验证明, 益生菌辅助治疗高血压, 高同型半胱氨酸血症能取得更好的疗效, 然而关于益生菌治疗 H 型高血压的疗效的临床证据还相对匮乏。迄今为止的研究都主要停留在动物实验阶段。需要对临床患者进行更进一步的研究, 确定肠道微生物的种群特征, 揭示其在人体中作用的病理生理机制, 从而开发益生菌辅助治疗 H 型高血压的新思路。

参考文献

- [1] Roth, G.A., Abate, D., Abate, K.H., *et al.* (2018) Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1736-1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
- [2] Stanaway, J.D., Afshin, A., Gakidou, E., *et al.* (2018) Global, Regional, and National Comparative Risk Assessment of 84 Behavioural, Environmental and Occupational, and Metabolic Risks or Clusters of Risks for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1923-1994.
- [3] Mills, K.T., Stefanescu, A. and He, J. (2020) The Global Epidemiology of Hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- [4] 武彩虹. 有效控制“H 型”高血压——预防卒中的新思路[J]. 健康之路, 2017, 16(12): 10-11.
- [5] 葛均波. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 247-260.
- [6] Yang, T., Santisteban, M.M., Rodriguez, V., *et al.* (2015) Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, **65**, 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- [7] Sun, S., Lulla, A., Sioda, M., *et al.* (2019) Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, **73**, 998-1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
- [8] Li, J., Zhao, F.Q., Wang, Y.D., *et al.* (2017) Gut Microbiota Dysbiosis Contributes to the Development of Hypertension. *Microbiome*, **5**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
- [9] 马晶晶. H 型高血压与肠道菌群相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [10] Kong, C.Y., Li, Z.M., Mao, Y.Q., *et al.* (2021) Probiotic Yogurt Blunts the Increase of Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats via Remodeling of the Gut Microbiota. *Food Function*, **12**, 9773-9783. <https://doi.org/10.1039/D1FO01836A>
- [11] Aoyagi, Y., Park, S., Matsubara, S., *et al.* (2017) Habitual Intake of Fermented Milk Products Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota and a Reduced Risk of Hypertension in Older People. *Beneficial Microbes*, **8**, 23-29. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0135>
- [12] 梁彤, 林玥, 任明. 肠道菌群代谢产物与高血压的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(9): 23-27.
- [13] Huang, Y., Zhang, H., Fan, X., *et al.* (2022) The Role of Gut Microbiota and Trimethylamine N-Oxide in Cardiovascular Diseases. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **16**, 581-589. <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10330-0>
- [14] Abbasalizad, F.M. and Vajdi, M. (2020) Gut Microbiota-Associated Trimethylamine N-Oxide and Increased Cardiometabolic Risk in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrition Reviews*, **79**, 1022-1042. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa111>
- [15] Sun, B.Q., Ma, T., Li, Y.L., *et al.* (2022) *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 Adjuvant Treatment Confers Added Benefits to Patients with Coronary Artery Disease via Target Modulation of the Gut-Heart-/Brain Axes. *MSystems*, **7**, E0010022. <https://doi.org/10.1128/msystems.00100-22>
- [16] Tomasova, L., Dobrowolski, L., Jurkowska, H., *et al.* (2016) Intracolonic Hydrogen Sulfide Lowers Blood Pressure in rats. *Nitric Oxide*, **60**, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.09.007>
- [17] Xiao, L., Dong, J.-H., Teng, X., *et al.* (2018) Hydrogen Sulfide Improves Endothelial Dysfunction in Hypertension by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta/Endothelial Nitric Oxide Synthase Signaling. *Journal of Hypertension*, **36**, 651-665. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001605>
- [18] Huc, T., Jurkowska, H., Wróbel, M., *et al.* (2018) Colonic Hydrogen Sulfide Produces Portal Hypertension and Systemic Hypotension in Rats. *Experimental Biology and Medicine*, **243**, 96-106. <https://doi.org/10.1177/1535370217741869>

- [19] Grylls, A., Seidler, K. and Neil, J. (2021) Link between Microbiota and Hypertension: Focus on LPS/TLR4 Pathway in Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation, and Therapeutic Implication of Probiotics. *Biomedicine Pharmacotherapy*, **137**, Article ID: 111334. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111334>
- [20] McGlone, R.E. and Bloom, R.S. (2019) Bile Acids and the Metabolic Syndrome. *Annals of Clinical Biochemistry*, **56**, 326-337. <https://doi.org/10.1177/0004563218817798>
- [21] 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.
- [22] McMaster, W.G., Kirabo, A., Madhur, M.S. and Harrison, D.G. (2015) Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circulation Research*, **116**, 1022-1033. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>
- [23] Canale, M.P., Noce, A., Di Lauro, M., et al. (2021) Gut Dysbiosis and Western Diet in the Pathogenesis of Essential Arterial Hypertension: A Narrative Review. *Nutrients*, **13**, 1162-1162. <https://doi.org/10.3390/nu13041162>
- [24] Cicero Arrigo, F.G., Fogacci, F., Bove, M., et al. (2020) Impact of a Short-Term Synbiotic Supplementation on Metabolic Syndrome and Systemic Inflammation in Elderly Patients: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *European Journal of Nutrition*, **60**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02271-8>
- [25] Lin, Z., Wu, J., Wang, J., Levesque, C.L. and Ma, X. (2023) Dietary *Lactobacillus reuteri* Prevent from Inflammation Mediated Apoptosis of Liver via Improving Intestinal Microbiota and Bile Acid Metabolism. *Food Chemistry*, **404**, Article ID: 134643. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134643>
- [26] Oliveira-Paula, G.H. and Pinheiro, L.C. (2020) Sources and Effects of Oxidative Stress in Hypertension. *Current Hypertension Reviews*, **16**, 166-180. <https://doi.org/10.2174/157340210Tg2sNjU9TcVY>
- [27] Petrie, J.R., Guzik, T.J. and Touyz, R.M. (2018) Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- [28] Yang, J., Asico, L.D., Beitelshes, A.L., et al. (2020) Sorting Nexin 1 Loss Results in Increased Oxidative Stress and Hypertension. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **34**, 7941-7957. <https://doi.org/10.1096/fj.201902448R>
- [29] Vourakis, M., Mayer, G. and Rousseau, G. (2021) The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 8074-8074. <https://doi.org/10.3390/ijms22158074>
- [30] He, Q.W., Yang, C.C., Kang, X.H., et al. (2022) Intake of *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 Fermented Milk Protects against Alcoholic Liver Disease. *Journal of Dairy Science*, **105**, 2908-2921. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21265>
- [31] 胡梦莹, 徐浩原, 韩金鹏, 等. 植物乳杆菌 P-8 对小鼠肠道菌群及抗氧化抗炎能力的研究[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(17): 64-70.
- [32] Liu, Q., Yu, Z.M., Tian, F.W., et al. (2020) Surface Components and Metabolites of Probiotics for Regulation of Intestinal Epithelial Barrier. *Microbial Cell Factories*, **19**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-1289-4>
- [33] Lebeer, S., Bron, P.A., Marco, M.L., et al. (2018) Identification of Probiotic Effector Molecules: Present State and Future Perspectives. *Current Opinion in Biotechnology*, **49**, 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.10.007>
- [34] Kazuhide, T., Bae, J., Duy, Q.T., et al. (2023) Effects of Endometrial Microbiota on Immune Tolerance at the Maternal-Fetal Interface. *Placenta*, **141**, 104. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.08.039>
- [35] Siciliano, R.A. and Mazzeo, M.F. (2012) Molecular Mechanisms of Probiotic Action: A Proteomic Perspective. *Current Opinion in Microbiology*, **15**, 390-396. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.03.006>
- [36] 吴正钧. 干酪乳杆菌 LC2W 菌体的抗高血压作用[J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(2): 228-231+257.
- [37] Sawada, H., Furushiro, M., Hirai, K., et al. (2014) Purification and Characterization of an Antihypertensive Compound from *Lactobacillus casei*. *Agricultural and Biological Chemistry*, **54**, 3211-3219. <https://doi.org/10.1080/00021369.1990.10870492>
- [38] Furushiro, M., Hashimoto, S. and Hamura, M. (1993) Mechanism for the Antihypertensive Effect of a Polysaccharide-Glycopeptide Complex from *Lactobacillus casei* in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **57**, 978-981. <https://doi.org/10.1271/bbb.57.978>
- [39] Suematsu, N., Ojaimi, C., Kinugawa, S., et al. (2007) Hyperhomocysteinemia Alters Cardiac Substrate Metabolism by Impairing Nitric Oxide Bioavailability through Oxidative Stress. *Circulation*, **115**, 255-262. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652693>
- [40] Scherer, E.B.S., Da Cunha, A.A., Kolling, J., Da Cunha, M.J., et al. (2011) Development of an Animal Model for Chronic Mild Hyperhomocysteinemia and Its Response to Oxidative Damage. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **29**, 693-699. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.06.004>
- [41] Petras, M., Tatarkova, Z., Kovalska, M., et al. (2014) Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for the Neuronal System Disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, **65**, 15-23.

- [42] 金玉霞, 马莉, 苏玉虹, 等. H 型高血压患者内皮功能损伤与炎症反应及动脉粥样硬化的关系[J]. 西部医学, 2024, 36(1): 103-107.
- [43] Shi, Y.M., Wang, X.J., Yu, C., *et al.* (2023) Association of a Novel Nutritional Index with Stroke in Chinese Population with Hypertension: Insight from the China H-Type Hypertension Registry Study. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article ID: 997180.
- [44] Zhang, Q., Qiu, D.-X., Fu, R.-L., *et al.* (2016) H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **13**, Article No. 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>
- [45] Li, J.P., Jiang, S.Q., Zhang, Y., Tang, G.F., Wang, Y., Mao, G.Y., Huo, Y., *et al.* (2015) H-Type Hypertension and Risk of Stroke in Chinese Adults: A Prospective, Nested Case-Control Study. *Journal of Translational Internal Medicine*, **3**, 171-178. <https://doi.org/10.1515/jtim-2015-0027>
- [46] 赵梓汝, 李业荣, 贾海英, 等. 高同型半胱氨酸血症人群的肠道菌群特征研究[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(5): 672-677.
- [47] Majewska, K., Kręgielska-Narozna, M., Jakubowski, H., *et al.* (2020) The Multispecies Probiotic Effectively Reduces Homocysteine Concentration in Obese Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 998. <https://doi.org/10.3390/jcm9040998>
- [48] 隋小芳, 王娜, 庞诗琴, 等. 叶酸在 H 型高血压治疗中的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(22): 130-133.
- [49] Pompei, A., Cordisco, L., Amaretti, A., *et al.* (2007) Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Applied and Environmental Microbiology*, **73**, 179-185. <https://doi.org/10.1128/AEM.01763-06>
- [50] Deguchi, Y., Morishita, T. and Mutai, M. (2014) Comparative Studies on Synthesis of Water-Soluble Vitamins among Human Species of Bifidobacteria. *Agricultural and Biological Chemistry*, **49**, 13-19. <https://doi.org/10.1080/00021369.1985.10866683>
- [51] LeBlanc, J.G., Chain, F., Martín, R., *et al.* (2017) Beneficial Effects on Host Energy Metabolism of Short-Chain Fatty Acids and Vitamins Produced by Commensal and Probiotic Bacteria. *Microbial Cell Factories*, **16**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0691-z>
- [52] 张薇薇, 向阳, 刘绍庭, 等. 肠道益生菌双歧杆菌促进小鼠骨髓造血恢复的机制研究[C]//中国毒理学会. 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 2023: 660-661.