

肠道菌群与高血压相关性研究进展

马晶晶¹, 梁晔琨¹, 皇甫卫忠²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院 全科医学科)

摘要: 高血压, 一种最常见的全球性慢性病, 属于身体各系统出现多种疾病的重要危险因素, 包括心脑血管疾病, 糖尿病等代谢性疾病, 严重影响人类的健康, 目前尚有难以控制的恶性高血压发生, 对高血压进行预防及治疗仍然是全球性的一个热点难题。肠道菌群在多方面影响着人体健康, 包括影响宿主的代谢吸收能力、抗感染能力调节生理功能、抑制致病菌等等。肠道微生态的失衡、发育不良、菌群的失调与很多疾病存在关联性, 与高血压的发生发展也存在一定关联性。本文对肠道菌群与高血压的相关性研究方面进行总结, 探讨肠道菌群高血压治疗的可能性。

关键词: 高血压; 肠道菌群; 菌群失调

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1673-9388(2021)02-0162-05

DOI: 10.19891/j.issn1673-9388.(2021)02-0162-05

STUDY BETWEEN INTESTINAL FLORA AND HYPERTENSION

MA Jing-jing, LIANG Ye-kun, HUANGFU Wei-zhong

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: Hypertension, one of the most common global chronic diseases, is an important risk factor for many diseases in various systems of the body, including heart, brain and kidney diseases, diabetes and other metabolic diseases, which seriously affect human health. Prevention and treatment of hypertension is still a global hot issue. Intestinal flora affects human health in many ways, including affecting host metabolic absorption ability, anti-infection ability to regulate physiological function, inhibit pathogenic bacteria and so on. The imbalance of intestinal microecology, dysplasia and dysbacteriosis are related to many diseases and hypertension. This This paper summarizes the correlation between intestinal flora and hypertension and discusses the possibility of treatment of intestinal flora hypertension.

Key words: hypertension; intestinal flora; bacterial dysbiosis

对于高血压来说, 属于一种全球性的慢性病, 病, 具体有脑卒中、对应的心肌梗死、充血性方面的极为常见, 会导致发生多种心血管及肾脏方面的疾病、心力衰竭、主动脉瘤、高血压肾损害、高血压眼底病

收稿日期: 2020-10-10; 修回日期: 2021-02-08

基金项目: 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目(YKD2018KJBW(LH)047); 内蒙古自治区高等学校“青年科技英才支持计划”项目(NJYT-19-B30); 内蒙古医科大学2020-2021年度实验室开放基金(2020ZN16); 内蒙古医科大学青年创新基金项目(YKD2017QNCX084); 内蒙古医科大学第一临床医学院2020大学生“启蒙计划”项目(FYQMJH2020001); 内蒙古医科大学团委领创联盟团队(2020083)

作者简介: 马晶晶(1995-), 女, 内蒙古医科大学2018级在读硕士研究生。

通讯作者: 皇甫卫忠, 主任医师, E-mail: huangfufuyuan@126.com 内蒙古医科大学附属医院全科医学科, 010050

变等,同时也可影响糖尿病以及肥胖等相关代谢性方面的疾病^[1]。高血压的主要特征为体循环相应动脉血压明显升高(收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≥ 90 mmHg),同时也会损害心脏、大脑、肾脏以及眼底等方面的高血压的靶器官功能。当前为止,在全球已经有11亿人患有高血压,同时具有极高的患病率,始终没有下降趋势,给社会、经济带来极大压力和负担^[2]。目前,在治疗高血压研究方面得到一定的突破,但是其仍具有极高的患病率,每年大约有一千万病患的增加^[3],病患中有15%左右的对改变的现有生活方式以及药物治疗有抗药性^[5]。每年全世界至少45%的心脏病及51%的中风死亡是由高血压引起的^[4]。维持稳态血压是一个复杂的过程^[6],有研究报道,高血压的发生不仅与遗传、精神环境、年龄、生活习惯等密切相关,且与患者肠道菌群关系较大^[7]。同时多项研究表明,高血压患者与血压正常的人肠道内微生物中有益菌有着明显的差异^[8]。研究表明,人类肠道微生物群可能在调节中起作用,通过分泌多种微生物衍生的生物活性代谢物,来参与人体血压的调节^[6]。然而,由于高血压的异质性和复杂性,确定高血压的原因仍然具有挑战性^[6]。

1 人体肠道微生态热点

对于肠道微生态系统来说,具体指肠道菌群以及寄居的相应环境,属于较为复杂的一个微生态系统,是组成人体相应生态系统的重要部分^[9],微生物大约包含100万亿左右,具有1000多种细菌以及酵母等,属于人体内复杂程度最高,同时也是最大的一个微生物群,其携带的对应基因比人类基因组至少多出100倍^[10]。而肠道菌群,跟指纹比较相似,生活在我们的肠道中的由具有独特组成的细菌物种组成的微生物群,被称作肠道微生物^[8]。对人体的肠道菌群来讲,具体分成正常及过路两类菌群。正常菌群,在身体特定部位进行规律的定居,属于身体组成的一部分,在宿主的体内能够发挥相应的有益作用,同宿主间或者其他菌群间能够保持平衡状态的一种微生物群,同宿主一起形成相互依存及制约的一个系统,通常情况下,对宿主健康不会产生

任何危害。而过路菌群的组成成分为致病或者条件致病菌,来源于周围环境或者其他相应的环境,对机体有害的微生物群。当宿主与正常菌群或各菌群间的动态平衡被破坏,过路菌群短时间内大量生长繁殖,导致机体处于病态中^[11]。研究发现人体肠道菌群主要分为以下个5门:厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacteria)、变形菌门(Proteobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia),其中对应的厚壁、拟杆两种菌门属于优势菌群,在整个肠道的微生物总量中的占比超过了90%,其他的各门细菌占比不足1%^[12]。在人体内,其各种菌群在相应的门水平方面都维持着一种相对稳定状态,但是,在种水平方面的不同点较为显著^[12,13]。人体肠道菌群可受年龄、膳食、抗生素、周围环境的改变等多种因素的影响^[12]。

2 高血压肠道微生态的特点

目前有多项研究发现各种高血压动物模型中肠道菌群有着明显的差异。谢丹^[5]等研究发现,在观察自发性的动物模型时发现,有害菌链球菌属等会出现增加的现象,而出现降低的是双歧杆菌的丰度,同时在能够乙酸盐以及丁酸盐的对应有益菌方面,数量出现明显的减少,而产生相应乳酸盐方面的有益菌数量呈现明显增加的趋势。把高血压组对应大鼠的粪便样品进行移植,移植到血压正常的一组中时,能够导致大鼠血压出现显著的升高,这些大鼠肠道内同时伴随着短链脂肪酸的变化^[5,14]。与血压正常模型组相比较,盐敏感高血压大鼠组肠道内相应拟杆菌门的丰度出现明显的增加,而厚壁菌门属的 Veillonellaceae 科丰度增加也较为明显,对应的乳酸杆菌的丰度出现显著降低,在小鼠被喂食乳酸杆菌以后,Dah1 盐敏感的高血压大鼠,其血压能够降低^[5,15]。同对照组相比较,在注入血管紧张素 II 导致高血压的相应动物模型组中能够观察到对应细菌丰度出现明显的减少^[5,15],将高膳食纤维饮食喂食小鼠以后,其肠道内醋酸盐产生的相应细菌丰度增加^[5,16]。有研究表明,将有卒中倾向的原发性高血压大鼠粪便样品移植给正常血压小鼠,可引起正常血压组血压升高,伴随增加乙、丙、

丁三种酸盐的含量,同时增加了厚壁菌门/拟杆菌门对应的比值^[5,15]。脆弱拟杆菌可通过产生花生四烯酸抑制高盐饮食诱导的肠源性皮质酮的产生,肠道微生物群可以调节体内皮质激素水平,如皮质酮,从而影响机体血压,这些改变均说明了肠道微生态与高血压病息息相关^[4]。

有一项关于比较哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群差异的临床研究发现,病例组与对照组肠道菌群多样性及丰度均存在显著差异^[15],异常黑胆质体液质高血压的发生和发展可能与直肠真杆菌和拟杆菌有相关性^[5]。近年来越来越多的临床试验研究显示在高血压患者方面,其肠道菌群对应的多样性要低于血压正常的人^[5,15,17],其微生物对应的丰度及多样性降低较为明显,对于普氏菌占据优势的肠型,其有益菌则出现降低较为明显,而对应的普氏菌及克雷伯菌出现过度生长^[5,18]。相关研究结果发现^[5,14],在高血压患者对应的肠道中,其微生态中具有较多条件致病菌,比如克雷伯杆菌以及链球菌,但是具有较少的能够产生对应短链脂肪酸的菌群,比如具有较低的罗斯氏菌属以及弗氏杆菌,此结果显示高血压对应菌种的数量同血压升高的程度间具有极为密切的关系^[5]。

3 高血压发生及进展过程中肠道菌群所发挥的作用研究

(1) 人体中的 SCFAs 与血压之间存在联系:短链脂肪酸(SCFA)是肠道微生物作为膳食纤维发酵的代谢产物,在吸收到机体血液后与集体蛋白相互作用,以影响宿主生理^[14]。高血压患者中宿主-微生物的相互作用证实了肾脏和血管中有特定的相应短链脂肪酸敏感受体的存在^[19],具体包含 Gpr41, Gpr43, Gpr109 和 Olf78^[11,20]。嗅觉受体 78 (Olf78), 在鼠中被称为 Olf78, 在人类中称为 OR51E2, 定位于至少两个可能影响血压调节的组织肾传入小动脉和外周血管中的血管平滑肌细胞, SCFAs 与这些受体结合后降低机体血浆肾素水平, 从而降低血压, 可以合理地假设 Olf78 在外周血管平滑肌细胞中的表达也可能影响 Olf78KO 的基线血压。然而有一项研究表明, Gpr41 和 Olf78 在血

压调节方面的作用可能正相反。SCFAs 也可通过组蛋白乙酰化, 进而促进细胞增殖来影响机体血压。一个人中的机体中血脂、血糖的升高同样是心脑血管、肾脏疾病的重要危险因素, 而肠道菌微生态失衡与血脂、血糖的升高有着密切的关联。当摄入含有高蛋白及高脂肪的食物, 会促进肠道微生态中有害菌群的生长繁殖, 致其产生有害物质, 进而促进血管的收缩引起血压升高, 导致机体发生高血压。血脂升高时人体肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌等有益菌数量会减少, 使血压升高; (2) 研究表明, 人类肠道微生态中的菌群能够较好的合成一些特殊物质, 这些物质人体无法自行合成, 其对机体代谢产生较大影响, 进而对人体血压的调控产生显著影响。对于益生菌来说, 能将肠道内相关有害菌群杀死, 进而对肠道健康做到更好的保护, 维持良好的微生态环境, 供有益菌生长。有益菌在维持人体肠道健康方面的作用主要是通过双向调节, 既能促进肠道蠕动, 防止便秘, 又能杀死有害菌、减少肠道排便, 防止腹泻。益生菌另一方面也可产生降压物质, 以体内代谢产物作为递质, 通过血管氧化以及改善炎症反应, 进而调控机体血压。益生菌作用于机体中可水解的发酵物质, 水解其生成可以抑制血管紧张素的多肽类, 从而调节机体血压^[11]; (3) 有研究表明, 肠道菌群亦可通过血管免疫细胞的浸润和促进炎症反应、氧化应激反应, 从而加强 AngII (血管紧张素 II) 的作用, 使机体血压升高^[21]。研究发现老年高血压患者与健康老年人群相比, 存在着肠道菌群紊乱, 且血清炎症指标升高, 而肠道菌群的变化与血清炎症指标有显著相关性。正常肠道菌群的小鼠中, Ang II 诱导的骨髓单核细胞主动脉募集减少, AngII 诱导的血管炎症减弱, AngII 引起的血管功能障碍、动脉性高血压和内脏损伤被阻断^[21]; (4) 高血压的发生发展亦受到神经-内分泌系统的影响, 目前有多种降压药物的作用靶点多与此有关, 如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂等等^[3]。有研究表明, 肠道菌群可通过影响产生神经递质的速率, 进而作用到中脑以及外周相关神经系统上, 此种神经递质包含 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸以及对应的去甲肾上腺素和乙酰胆碱等, 足以表明肠道菌群能够对血压控制中枢

产生直接的影响,进而实现人体血压的调控^[3,23]。在自主神经方面,其产生兴奋跟血压持续升高具有极大的关系^[3],但是,胃肠道相应的交感神经以及副交感神经活动出现失衡时,也能引起改变高血压的肠道微生态^[3,24],从而影响人体血压;(5)目前已有证据表明机体中维生素D的缺乏可导致高血压的发生,已然成为高血压发生发展的新危险因素,而肠道菌群失调和维生素D缺乏有一定的关联性^[25],肠道菌群可限制维生素D的产生,从而致血压升高,发生高血压。

4 从肠道菌群角度调控治疗高血压研究

现今将微生物群作为高血压治疗的一种手段,并将微生物群特征作为个性化高血压药物选择的一种手段,这是正在进行的研究的主题。(1)肠道菌群失调与饮食息息相关,而生活方式的改变和饮食干预是高血压管理的主要可变因素。相关研究结果表明^[3],对于碳水化合物来说,肠道代谢能够产生SCFAs起到促进作用,进而降低机体血压,但是蛋白质方面的代谢产物较多,有一部分会损害肠道健康,而对应的高脂饮食能够促使革兰阴性杆菌实现快速的繁殖生长,进而引起局部出现炎症,进而导致血压升高,但蔬菜以及水果能够产生相应的SCFAs,其有益于机体血压的调控^[3]。研究发现地中海饮食能够增加有益菌的数量,抑制脂肪生成,从而稳定机体的血压。在体育锻炼方面,益处较多,尤其能将肠道菌群相应的多样性、丰度进行较好的改善,还能提升肠道菌群相关代谢产物SCFAs的产量,有益于调控机体血压^[3];(2)目前已有多个研究报告^[5],益生菌可通过调节机体代谢来达到降压作用,观察喂食益生菌乳酸杆菌的自发性高血压大鼠和高盐饮食诱导的高血压小鼠,发现高血压有改善^[5]。补充植物乳杆菌 DSM 15313 发酵的蓝莓,能显著降低经 N-硝基-L-精氨酸甲酯诱导的高血压大鼠的收缩压和舒张压,并降低心血管疾病的发生风险。在一项关于 14 项对照组试验,随机产生的,高血压患者总共有 702 例对应荟萃中进行分析,结果显示,在益生菌进行发酵时,能够产生对血管紧张素转化酶相应活性产生较大影响的多肽,能

够实现高血压患者对应血压的显著降低;(3)某些抗生素可通过改善肠道菌群平衡来使血压降低。研究显示给予米诺环素后高血压动物模型中肠道厚壁菌门和拟杆菌门的比值升高,有益于宿主血压稳态,同时高血压症状也可明显改善。Qi 等报道了 1 例应用广谱抗生素后成功治疗难治性高血压的病例,可能通过纠正免疫屏障功能及杀灭有害细菌达到治疗效果。有研究报道^[3],在不同的高血压动物模型中给予米诺环素、新霉素、万古霉素等不同抗生素干预后,发现盐敏感性高血压模型组收缩压升高,但自发高血压模型组中将米诺环素注入万古霉素小鼠体内后,能显著降低其收缩压,其肠道菌群的差异也较为有显著^[3],这种不同高血压模型小鼠对于抗生素的不同反应表明,抗生素有可能经过对肠道微生态进行改变,进而实现血压的调控。

5 展望

近年来,高血压与肠道菌群的相关性研究已成为热点,肠道菌群如何调控高血压发病,仍需要我们进一步深入研究。以肠道菌群为靶点的治疗可能是未来研究高血压治疗的前景,目前高血压治疗创新性联合抗生素或益生菌治疗,可能是未来高血压治疗的新策略。

参考文献

- [1]Sun R, Zhu Y, Wang N, et al. Recent Advance and Future Directions of Mechanistic Studies of Vascular Diseases and Regulation of Vascular Function[J]. *Scientia Sinica Vitae*, 2013; 43(2):103
- [2]叶澍承,杨宁,杨国红,等.肠道菌群参与高血压形成的机制[J]. *医学综述*, 2018;24(022):4390-4394
- [3]周璨,缪黄泰,阴赫茜.高血压与肠道微生态的关系[J]. *中国医刊*, 2019;054(006):589-591
- [4]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]. *Circulation Research*, 2020; 15(01):455
- [5]谢丹,张沐诗,李树春.肠道菌群与高血压相关性的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2019;036(002):177-181
- [6]Santisteban M M, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut Novelty and

- Significance[J]. 2017;**10**(05):105-110
- [7]陈勇,褚剑锋.高血压患者肠道菌群变化的研究[J].基层医学论坛,2019;**23**(31):4474-4475
- [8]Barna I, Ny l D, Szentes T,et al. [Review of the relation between gut microbiome, metabolic disease and hypertension]. Orv Hetil. 2018;**159**(9):346 - 351
- [9]王江丽,张文贤,赵嘉懿,等.肠道微生态与慢性肾脏病[J].临床荟萃,2017;**32**(6):537-540
- [10]余婷,关德凤,张冬萍,等.子痫前期与肠道菌群[J].国际妇产科学杂志,2019;**46**(02):169-172
- [11]王莉,伊琳,谢青,等.肠道菌群与高血压及高血压相关代谢性疾病的研究概况[J].中国现代药物应用,2018;**12**(21): 221-222
- [12]周丹,黄雨晴,余雪菊,等.肠道菌群与心血管病关系的研究进展[J].中华高血压杂志,2018;**026**(005):417-423
- [13]仇艳光,王江雁,米裕,等.肠道菌群的形成及影响因素研究进展[J].河北省科学院学报,2014;**31**(1):61-65
- [14]Li J , Zhao F , Wang Y , et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. Microbiome, 2017;**5**(1):14
- [15]Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease[J]. Nature, 2017;**551**(7682):585-589
- [16]Marques F Z , Nelson E , Chu P Y , et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive MiceClinical Perspective[J]. Circulation, 2017;**135**(10):964
- [17]闫坤涛,刘寅,高静.肠道微生态与心血管疾病相关性的研究进展[J].中华心血管病杂志,2018(2):165-167
- [18]Kim S , Goel R , Kumar A , et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure[J]. Clinical ence, 2018:701-718
- [19]Zubcevic J , Richards E M , Yang T , et al. Impaired Autonomic Nervous System-Microbiome Circuit in Hypertension [J]. Circulation Research, 2019;**125**(1):104-116
- [20]杨泽俊,王田田,尚宏伟,等.肠道菌群代谢产物与脑-肠-骨髓轴在高血压调节中的作用[J].国际心血管病杂志,2021;**48**(1):17-21
- [21]Karbach S H , Schnfelder T , Brando I , et al. Gut Microbiota Promote Angiotensin II - Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction[J]. Journal of the American Heart Association, 2016;**5**(9):e003698
- [22]纪浩然,何锴琳,张航,等.肠道菌群与高血压研究进展[J].中国心血管病研究,2019; **017**(010):951-955
- [23]Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis[J]. Adv Exp Med Biol, 2014;**817**:3-24
- [24]Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut[J]. Circ Res, 2017;**120**(2):312-323
- [25]Zuo, K, Li, J, Xu, Q, et al. Dysbiotic gut microbes may contribute to hypertension by limiting vitamin D production. Clin Cardiol. 2019;**42**:710 - 719

(上接第 161 页)

- [17]Ramisetty Sudhir,Gaddipati Rajasekhar,Vura Nandagopal,et al. Maxillofacial Injuries in Women: A Retrospective Study of 10 Years[J]. Journal of maxillofacial and oral surgery,2017;**16**(4):12-13
- [18]Amare Teshome,Getaneh Andualem,Rediet Tsegie,et al. Two years retrospective study of maxillofacial trauma at a tertiary center in North West Ethiopia[J]. BMC Research Notes,2017; **10**(1):101-103
- [19]Hu Weihsin,Sandeep Thadani,Mohit Agrawal,et al. Causes and incidence of maxillofacial injuries in India: 12-year retrospective study of 4437 patients in a tertiary hospital in Gujarat[J]. British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2014;**52**(8):141-150
- [20]Wei Zhou,Jingang An,Yang He,et al. Analysis of pediatric maxillofacial trauma in North China: Epidemiology, pattern, and management[J]. Injury,2020;**51**(7):225-227
- [21]葛立刚.口腔颌面骨折疾病患者应用微型钛板技术实施治疗的临床效果[J].全科口腔医学电子杂志,2020;**7**(01): 80+93
- [22]徐前,库都斯·克依木,多力昆·吾甫尔,等.颌间牵引联合微型钛板内固定治疗颌骨骨折39例的效果及安全性分析[J].武警后勤学院学报(医学版),2018;**27**(12):1023-1026
- [23]David C, Ludwig, DDS, MD J,et al . What is the effect of COVID-19-related social distancing on oral maxillofacial trauma[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,2020;**12**(06):19