

本文引用: 李 恒, 任 明. 盐、肠道微生物群及其代谢产物和血压水平的关系研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(11): 1007-1012. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.11.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-11-1007-06

· 文献综述 ·

盐、肠道微生物群及其代谢产物和血压水平的关系研究进展

李 恒¹, 任 明²

(1. 青海大学, 2. 青海大学附属医院心血管内科, 青海省西宁市 810000)

[摘 要] 随着人们对高血压的深入了解,越来越多的证据表明高血压患者的血压水平与钠盐关系密切。肠道微生物群由细菌、古菌、真菌、原生动物和病毒等构成,也被称为肠道菌群,肠道菌群及其代谢产物作为当前高血压的热门研究方向,其在钠盐与血压之间扮演了重要的角色。过量钠盐能够改变肠道菌群类群和比例,影响机体炎症水平和代谢水平等因素可能是高血压的发生和发展的机制。控制钠盐摄入是一项低成本且有效的血压控制方式。本文就钠盐、肠道菌群和高血压之间的复杂关系进行综述,希望能够为高血压的预防、治疗和控制提供理论支持。

[关键词] 高血压; 肠道微生物群; 肠道菌群; 钠盐

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Advance in the study on the relationship among salt, intestinal microbiota and its metabolites, and blood pressure

LI Heng¹, REN Ming²

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

[ABSTRACT] With the deepening understanding of hypertension, more and more evidence suggests that the blood pressure levels of hypertensive patients are closely related to sodium salts. The gut microbiome is made up of bacteria, archaea, fungi, protozoa and viruses, also known as the gut microbiome, intestinal flora and its metabolites, as a hot research direction in hypertension, play an important role in the relationship between sodium and blood pressure. Excessive sodium salt can change the type and proportion of intestinal microbiota, affect the level of inflammation and metabolism of the body and accelerate the occurrence and development of hypertension. Sodium control is a low-cost and effective way to control blood pressure. This article reviews the complex relationship between sodium salts, gut microbiota, and hypertension, hoping to provide theoretical support for the prevention, treatment, and control of hypertension.

[KEY WORDS] hypertension; intestinal microbiota; intestinal flora; sodium salt

高血压是世界卫生组织提出的一个重要的全球公共卫生问题,已多次证明高血压是导致心血管疾病负担和全因死亡的最重要的单一可改变的风险因素^[1]。据估计全世界 30 ~ 79 岁的成年人中高血压患者达到 12.8 亿,且易合并心脏、大脑、肾脏等脏器损伤,其他疾病的患病风险也大大增加^[2],环境和遗传因素共同作用促使了高血压的发展,相关报告指出,自 1990 年以来,全世界高血压患者数量翻了一番,其中大部分增长发生在低收入和中等收

入地区,血压升高的营养、行为和环境原因已得到很好的证实^[2]。1628 年,英国科学家威廉·哈维偶然割破了自己的动脉血管,以此为基础系统的描述了血液从心脏流出,然后通过动脉、外周和静脉回到心脏的过程,这也被认为是现代医学中“血压”一词概念和成因的首次提出^[3]。后来人们发现了高血压,在高血压发展历史长河中,人们发现钠盐与血压存在相关性,近几年人们又发现了肠道微生物群可以影响血压。钠盐可以直接影响血压,也可以

[收稿日期] 2023-03-09

[修回日期] 2023-04-15

[基金项目] 青海省心血管疾病临床医学研究中心项目(2019-SF-I2)

[作者简介] 李恒,硕士研究生,研究方向为临床医疗技能训练与研究(心血管病),E-mail:2676011377@qq.com。通信作者任明,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为临床医疗技能训练与研究(心血管病),E-mail:316687587@qq.com。

通过影响肠道微生物群及其代谢产物来影响血压。肠道微生物群又被称为“肠道菌群”,由细菌、古菌、真菌、原生动物和病毒等构成^[4],本文主要就钠盐、肠道菌群及其代谢产物与血压水平的关系的最新研究进行综述,希望能够为高血压防治中的饮食干预提供一定参考。

1 高血压的发病机制

一直以来,人们致力于探索高血压的发病机制,目前,交感神经系统、肾脏、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和血管系统在高血压发病机制中的作用受到人们的一致认可。交感神经系统是肾功能和血压的关键调节剂,肾脏是机体维持体内水、盐平衡的重要器官,肾脏排泄功能的降低引起水、钠潴留是导致动脉内压慢性升高的必要条件;RAAS具有直接的血管收缩和抗利尿作用,导致全身血管阻力和血压增加;血管系统在多种因素的作用下发生可逆性改变甚至不可逆的血管重构,表现为血压升高^[5-6]。肠道菌群在心血管疾病中发挥着重要作用,针对肠道菌群治疗高血压是高血压研究的一个新角度^[7]。Coffman^[6]提出高血压是一种自身免疫性疾病的假设,某些炎症因子水平在高血压患者中有所体现。在过去的十余年里,相关研究人员热衷于探索高血压背后隐藏的免疫机制的奥秘。

2 盐和肠道菌群对血压的影响

2.1 盐对血压的调节与影响

众多电解质盐可能都会对血压产生影响,其中钠盐和钾盐影响血压的相关研究较为成熟。钠盐摄入可能通过心脏、血管、肾脏、RAAS、皮肤等机制调节血压^[8]。膳食钾具有最佳阈值,富钾饮食可能通过肾脏机制对心血管发挥有益作用^[9]。“硬脉病”在中国古代医学巨著《黄帝内经》有所记载,其中“故咸者,脉弦也”是指如果饮食中摄入过多的盐可以使脉搏变硬,这是关于盐与高血压关系的早期记载。在上世纪人们才将血压水平与钠盐逐渐联系起来。在盐与高血压的发展历程中,盐敏感性血压(salt sensitivity of blood pressure, SSBP)的发现是一个里程碑式的发现,SSBP是心血管疾病导致死亡的独立危险因素。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)的科学声明中提到某些具有盐敏感性生理特性的人群血压与盐摄入量变化相平行,

在动物模型中,盐敏感品种在盐负荷时血压升高,在减少盐摄入时血压降低,而在耐盐品种中则不会出现这种变化^[10]。

2017年全球疾病负担分析显示,饮食相关死亡的主要原因归于心血管疾病,超过一半的饮食相关死亡和三分之二的饮食相关残疾调整生命年归因于钠摄入量高^[11]。以往的人体试验证明钠盐摄入量与高血压呈正相关关系,人群每日钠盐摄入量依靠随机尿钠等方式测定误差较大,通过收集24 h尿液计算每日钠盐摄入量被视为可靠的评估方法^[12]。荟萃分析显示,每天减少尿钠排泄75 mmol(1 725 mg/d)可使收缩压平均降低4.18 mmHg^[13]。山东省在全省范围内开展了一项减盐行动,发现减少饮食中钠盐摄入量和血压的降低有关。经过5年随访干预,Xu等^[14]调整年龄、性别、职业、教育水平、体质指数、外出就餐频率、高血压状况和抗高血压药物使用情况等影响因素后,尿钠下降1 325 mg/d,平均收缩压和平均舒张压分别下降了1.8 mmHg和3.1 mmHg。

研究显示过去的二三十年里,由于预期寿命的增加和生活方式的改变,中国高血压患病率稳步上升,中国膳食钠和钾摄入量基本保持不变,盐替代策略似乎可有效降低血压水平以及心血管事件和死亡的风险^[15]。在国家政策支持和相关人员的不懈努力下,人们对高钠盐饮食危害的意识不断提高,但是研究显示我国高血压人群中钠盐摄入>6 g/d的比例高达73%,这说明我国在控盐行动中仍有很多工作需要去做^[16]。

2.2 肠道菌群对血压的调节与影响

最近的研究表明,肠道细菌的组成和活性与某些形式的高血压有关^[17]。Bier团队^[18]采用多元关联线性模型分析了血压与细菌分类的相关性,确定了4个梭菌纲亚群,其中克里斯滕森菌科、真杆菌科和厌氧菌属均与血压呈正相关关系,厌氧棒菌属与血压呈负相关关系。Ferguson等^[19]发现,高盐摄入与人类和小鼠肠道菌群的变化有关,人类血压升高与这些变化有关,这些变化也使小鼠对血管紧张素II受体拮抗剂的作用更敏感。Yan等^[20]发现高盐诱发高血压(high salt-induced hypertension, hSIH)大鼠经四联抗生素处理后血压明显降低,并在接受健康大鼠粪便菌群治疗后血压进一步降低,而健康大鼠在四联抗生素处理后血压升高,在接受hSIH大鼠肠道菌群治疗后血压进一步升高。Li等^[21]将肺炎克雷伯菌分别接种给无菌小鼠、抗生素预处理小鼠和常规小鼠,用3个独立队列的荟萃分析验证了高血压患者肠道中肺炎克雷伯菌的富集,肺炎克雷伯菌

导致受体小鼠血压升高,轻微心脏肥厚,以及抵抗动脉收缩力增强。一项大型 Meta 分析显示厚壁菌门、巨球型菌属、大肠埃希菌/志贺菌属、克雷伯杆菌属的丰度提高和瘤胃球菌属、拟杆菌门、双歧杆菌属、普拉梭菌属、罗氏菌属的丰度降低与血压有关^[22]。Magalhães 等^[23]提出,肠道菌群失调是导致高血压患者 COVID-19 治疗效果欠佳的重要原因。

3 高钠盐饮食下的菌群与血压

3.1 钠盐对肠道菌群类别与比例的调节

肠黏膜是食用盐的首要 and 主要吸收部位,世界卫生组织建议健康成人每日食用盐摄入量不超过 6 g,食用盐的主要成分是钠盐,过量钠盐的摄入会影响肠道菌群、细菌代谢物的组成和血压^[24]。稳定的肠道菌群有利于从摄入的食物中提取能量和维生素,影响宿主的代谢,具有调节机体生理功能的能力^[4]。Naqvi 等^[25]提出了日常饮食的盐摄入、肠道菌群和高血压之间存在着三角关系。

在一项 24 种肠道细菌与饮食中宏量营养素、微量营养素和食物组摄入量之间的相关性研究中, Gaundal 等^[26]根据其皮尔逊系数发现与钠(盐)明显相关的细菌包括粪便链球菌属、拟杆菌属、放线菌属和双歧杆菌属。一项为期 8 周的动物实验研究发现,欧文氏菌属、克里斯滕森菌科和棒状杆菌科的类群在高盐饮食(high salt diet, HSD)饲养的小鼠肠道中丰度升高,厌氧菌属的类群在 HSD 饲养的小鼠肠道中丰度下降^[18]。Wilck 等^[7]在一项研究中证明高盐饮食会增加小鼠的血压并减少乳酸菌种类的丰度,又予以健康男性连续 14 天摄入 6 g 钠,结果显示血压升高和乳酸菌种类损失,进一步证明了钠盐对肠道菌群的影响。Miranda 等^[27]也证明了钠盐摄入对乳酸菌的影响。Ferguson 团队^[19]发现厚壁菌门细菌在肠道定植与高钠饮食密切相关,继而增加了厚壁菌门/拟杆菌门的比例。Canale 等^[28]在关于肠道菌群失调和西方饮食与高血压关系的述评中提到,高盐摄入是西方饮食的一个特征,其能提高厚壁菌门和拟杆菌门的比例,这是肠道菌群失调的基础机制。Zheng 等^[29]在肝阳上亢证小鼠模型中观察到高盐摄入改变了肠道菌群,抑制了梭状芽胞杆菌_1 的生长。一项研究依靠 16 s rRNA 检测肠道菌群的特征,猜测盐敏感性高血压患者饮食中钠摄入量可能导致肠道中的毛螺菌属富集^[30]。在不同盐摄入量与肠道菌群的研究中,志愿者粪便样本显示克雷伯杆菌在高盐饮食的人群肠道集聚,

且菌群丰度与钠盐摄入量存在正相关关系^[31]。

3.2 钠盐对肠道菌群代谢产物的影响

一项关于肠道菌群组成和代谢组学特征与饮食钠摄入量和血压之间的关系研究总结了肠道菌群和饮食钠摄入量的相互作用可能影响一些代谢物,如甘油三酯、亚油酸、脂多糖、短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、二高亚油酸酯、胆汁酸、三甲胺-N-氧化物、鞘磷脂和尿毒素,都与血压调节和心血管健康有关^[32]。高钠饮食调节肠道菌群构成并影响粪便 SCFA 的产生,一项为期 6 周的随机、双盲、安慰剂对照试验显示,参与者的部分 SCFA 指标在减钠饮食后升高,升高具有统计学意义的 SCFA 包括 2-甲基丁酸、丁酸、异丁酸、戊酸和己酸^[33]。此前的研究还表明,高钠摄入可能通过降低肠道中花生四烯酸和脆弱芽胞杆菌的水平来促进血压升高,这可能进一步增加血清和肠道中肠源性皮质酮的水平^[20]。乳酸被一些生产丁酸的细菌用来生产高浓度的丁酸,实验中观察到乳酸菌减少至少部分间接导致了丁酸的显著减少^[27]。Zheng 等^[29]分析比较了高盐饮食诱发高血压组与正常组大鼠的差异,结果显示高盐饮食诱发高血压组小鼠 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)水平下调,谷氨酸及其衍生物水平上调。高盐摄入主要改变了与 GABA 和谷氨酸/谷氨酰胺代谢相关的通路,如 GABA 能突触通路和谷氨酸能突触通路。GABA 分布在大脑的广泛区域,它是一种关键的神经递质,细菌群落通过它促进脑-肠相互作用,不同的肠道菌群和微生物相关性分析显示盐饮食通过抑制梭状芽胞杆菌_1 的生长和改变 GABA 代谢途径促进血压升高。毛螺菌属的富集会诱导结肠中产生大量的 SCFA 以影响血压水平^[30]。高血压人群的肠道菌群代谢在脂多糖生物合成、膜转运和类固醇降解方面更为丰富^[22]。肺炎克雷伯菌引起实验小鼠病理损伤、缺乏紧密连接蛋白以及代谢组学变化,硬脂酰乙醇酰胺的消耗尤为明显^[21],同时也观察到与高血压发病相关基因在处理的小鼠体内显著上调和肾转录组功能障碍。血压升高和高血压发病的直接因素指向肠道克雷伯杆菌的富集,其可能在肠道损伤、粪便代谢改变中发挥作用。氧化应激和肠道生态失调是高血压的重要危险因素,一项研究^[34]评估了长双歧杆菌 CCFM752 对高血压的预防作用,采取 5 周龄自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)分别给药或 CCFM752 治疗 12 周,结果显示接受 CCFM752 治疗的小鼠收缩压和舒张压的升高均得到显著抑制,CCFM752 还可预防动脉纤维化和

肥大,并提高主动脉内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性。CCFM752 也可通过抑制主动脉 NADPH 氧化酶激活增加主动脉和血清过氧化氢酶活性,减少主动脉活性氧(reactive oxygen species, ROS),表现出抗氧化作用。通过 CCFM752 恢复 SHR 肠道生态紊乱,其中厚壁菌门/拟杆菌门比值增加,放线菌门减少以及 α -多样性降低。血清代谢组学分析显示,CCFM752 上调了血清脯氨酸和 5'-磷酸吡哆胺,两者均与血压呈负相关。1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)儿童出现异常血压的风险较高,研究者发现与血压正常的 1 型糖尿病患者相比,血压升高的 1 型糖尿病患者双歧杆菌水平显著降低,尤其是 3 个双歧杆菌菌属最为显著,还观察到血压升高的 1 型糖尿病患者脂多糖的合成和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的代谢升高^[35]。脂多糖可通过引起内皮功能障碍导致血管收缩并激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)而升高血压^[36], GSH 氧化增加与血压升高有关, GSH 是硫醇-二硫化物氧化还原系统的主要细胞内成分,是一种动态分子,通过其易氧化的巯基对抗酶和非酶氧化机制被氧化为二硫形态以防止氧化损伤,然后被 NADPH 和 FAD 依赖的 GSH 还原酶还原为原始形态,氧化应激引起的血管损伤是高血压的主要原因,长时间的氧化应激会消耗 GSH^[37]。

3.3 高钠盐饮食下机体的免疫反应

过量的钠盐摄入作用于肠道菌群可以引发炎症和高血压效应^[38],肠道菌群失调可以通过破坏肠道屏障功能和激活免疫功能引起血压变化。Miranda 等^[27]证明了一些乳酸菌属在宿主肠道黏膜免疫和屏障功能中发挥作用。Wenzel 等^[39]提出盐可以通过影响肠道菌群来刺激体内 Th17 细胞分化和功能, Th17 细胞是适应性免疫系统的一个独特组成部分,其可能会介导钠重吸收增加、血管压力升高和末端器官损伤的通路。越来越多的证据验证了 Th17 细胞在高血压发病机制中的作用^[40]。高盐饮食引起乳酸菌的消耗,同时伴随着色氨酸代谢产物如吲哚 3-乳酸和吲哚 3-乙酸的减少,吲哚水平的下降导致其抑制 Th17 细胞增殖的作用减弱^[5]。Ferguson 等^[19]发现高反应性的 γ -酮醛或异黄酮在树突状细胞(dendritic cell, DC)中积累并作为新抗原,过量的饮食盐摄入改变了肠道菌群,通过增加 CD11c+抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)中的免疫原性异黄酮蛋白加合物的形成,导致 T 细胞激活和促高血压细胞因子 γ 干扰素的产生,促进

自身免疫状态和高血压。Mizoguchi 等^[41]的一项研究表明,口服乳酸菌通过诱导耐受性 DC 来减弱动脉粥样硬化。血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II 需要血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的参与, Razavi 等^[42]猜测可能是因为乳酸菌种类下降引起具有 ACE 抑制活性的乳酸菌衍生肽分泌障碍,继而导致血压升高。王欢等^[43]发现敲除实验小鼠髓系细胞血管紧张素 1 型受体可减轻盐敏感性高血压引起的血管胰岛素抵抗和血管损伤,其机制可能与抑制巨噬细胞在血管壁浸润引起的血管炎症有关。Wilck 等^[44]表明肠分节丝状菌在先天淋巴样细胞和肠上皮细胞的辅助下同样可以诱导 Th17 细胞分化以影响血压。克雷伯菌可以引起小鼠血压的上升,研究表明高盐饮食可以引起小鼠肠道克雷伯菌的定植,其能够调节肠道免疫,导致肠系膜淋巴结和全身 Th17 细胞数目的增加以影响血压^[31]。

上述证据说明了过量的钠盐摄入能够影响肠道菌群的类别与比例,影响肠道与机体的炎症水平和代谢水平,这些因素之间的复杂作用是高血压发生和发展可能存在的机制。以此为切入点,针对高钠盐摄入、肠道菌群紊乱、机体免疫改变等因素的干预可以为高血压的预防和治疗提供一定的思路。

4 小结与展望

控制钠盐摄入是一种低成本且有效的控制血压方式,通过财政、监管和可能的行为干预减少钠盐摄入以预防高血压是可行的。一项报告指出,在中国应该提倡高血压的一级预防、治疗和控制,在年轻群体中更提倡改变生活方式,如健康饮食、戒烟、减少盐的摄入量和增加体育活动^[45]。“健康中国行动”提倡到 2022 年平均每人盐摄入量不高于 5 g/d^[46], 2025 年目标是使人口钠摄入量减少 15%^[47]。国家卫生健康委颁布的《成人高血压食养指南(2023 版)》也根据我国高血压的疾病特点和分型提出了饮食建议,其中就包括减少钠盐摄入和增加钾、镁、钙等矿物质盐摄入^[48]。尽管越来越多的高血压机制被探索和各种降压药物及方式的出现,未来高血压的预防和管理仍是一个棘手的问题,应该合理的应用先进技术,采用多因素的方法管理血压^[49]。肠道菌群及其代谢产物对血压的影响也仅仅是高血压研究方向的冰山一角,本综述汇总了钠盐、肠道菌群及其代谢产物和高血压之间的微妙关系,从它们之间的复杂关系入手进行针对性治疗,

尤其是严格控盐,辅以肠菌制剂和其他方式改善肠道菌群以及机体的免疫,以期对未来高血压的防治提供可靠的理论支持。

[参考文献]

- [1] AL-MAKKI A, DIPETTE D, WHELTON P K, et al. Hypertension pharmacological treatment in adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary [J]. *Hypertension*, 2022, 79: 293-301.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1 201 population-representative studies with 104 million participants [J]. *Lancet*, 2021, 398: 957-980.
- [3] AIRD W C. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey [J]. *J Thromb Haemost*, 2011. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x.
- [4] TREMAROLI V, BÄCKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489: 242-249.
- [5] MAALIKI D, ITANI M M, ITANI H A. Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1001434.
- [6] COFFMAN T M. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension [J]. *Nat Med*, 2011, 17: 1402-1409.
- [7] 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.
- [8] MINEGISHI S, LUFT F C, TITZE J, et al. Sodium handling and interaction in numerous organs [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33: 687-694.
- [9] LITTLE R, MURALI S K, POULSEN S B, et al. Dissociation of sodium-chloride cotransporter expression and blood pressure during chronic high dietary potassium supplementation [J]. *JCI Insight*, 2023, 8: 8(5): e156437.
- [10] ELIJOVICH F, WEINBERGER M H, ANDERSON C A, et al. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Hypertension*, 2016, 68: e7-e46.
- [11] GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 393: 1958-1972.
- [12] CAMPBELL N R C, HE F J, TAN M, et al. The International Consortium for Quality Research on Dietary Sodium/Salt (TRUE) position statement on the use of 24-hour, spot, and short duration (<24 hours) timed urine collections to assess dietary sodium intake [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21: 700-709.
- [13] HE F J, LI J, MACGREGOR G A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and Meta-analysis of randomised trials [J]. *BMJ*, 2013, 346: f1325.
- [14] XU A Q, MA J X, GUO X L, et al. Association of a Province-Wide Intervention With Salt Intake and Hypertension in Shandong Province, China, 2011-2016 [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180: 877-886.
- [15] WANG J G, ZHANG W, LI Y, et al. Hypertension in China: epidemiology and treatment initiatives [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(8): 531-545.
- [16] 孙宁玲, 姜一农, 王鸿懿, 等. 我国高血压患者的钠盐摄入现状 [J]. *中华高血压杂志*, 2020, 28(11): 1025-1030.
SUN N L, JIANG Y N, WANG H Y, et al. Sodium intake status of patients with high blood pressure in China [J]. *Chin J Hypertens*, 2020, 28(11): 1025-1030.
- [17] PESTANA-OLIVEIRA N, NAHEY DB, HARTSON R, et al. DOCA-salt hypertension and the role of the OVLT-sympathetic-gut microbiome axis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48: 490-497.
- [18] BIER A, BRAUN T, KHASBAB R, et al. A high salt diet modulates the gut microbiota and short chain fatty acids production in a salt-sensitive hypertension rat model [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1154.
- [19] FERGUSON J F, ADEN L A, BARBARO N R, et al. High dietary salt-induced dendritic cell activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(13): e126241.
- [20] YAN X F, JIN J J, SU X H, 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: 839-853.
- [21] LI J, GAO Q N, Ma Y Y Z, et al. Causality of opportunistic pathogen *Klebsiella pneumoniae* to hypertension development [J]. *Hypertension*, 2022, 79: 2743-2754.
- [22] QIN Y L, ZHAO J, WANG Y W, et al. Specific alterations of gut microbiota in Chinese patients with hypertension: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47: 433-447.
- [23] MAGALHÃES N S, SAVINO W, SILVA P M R, et al. Gut microbiota dysbiosis is a crucial player for the poor outcomes for COVID-19 in elderly, diabetic and hypertensive patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 644751.
- [24] COOK K L, CHAPPELL M C. Gut dysbiosis and hypertension: is it cause or effect? [J]. *J Hypertens*, 2021, 39: 1768-1770.
- [25] NAQVI S, ASAR T O, KUMAR V, et al. A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111156.
- [26] GAUNDAL L, MYHRSTAD M C W, RUD I, et al. Gut microbiota is associated with dietary intake and metabolic markers in healthy individuals [J]. *Food Nutr Res*, 2022, 23: 66.
- [27] MIRANDA P M, DE PALMA G, SERKIS V, et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production [J]. *Microbiome*, 2018, 6: 57.
- [28] CANALE M P, NOCE A, DI LAURO M, et al. Gut dysbiosis and western diet in the pathogenesis of essential arterial hypertension: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1162.
- [29] ZHENG T, WU Y, PENG M J, et al. Hypertension of liver-yang hyperactivity syndrome induced by a high salt diet by altering components of the gut microbiota associated with the glutamate/GABA-

- glutamine cycle[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 964273.
- [30] 陈杰, 陈宣颖, 孙立勤, 等. 宁波地区盐敏感性高血压患者基于 16 s rRNA 检测肠道菌群的特征分析[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(11): 1458-1459.
- CHEN J, CHEN X Y, SUN L Q, et al. Analysis of intestinal flora in patients with salt-sensitive hypertension based on 16 s rRNA [J]. *Mod Pract Med*, 2021, 33(11): 1458-1459.
- [31] 黄庆发. 高盐饮食改变肠道菌群结构导致高血压的发生[D]. 广州: 南方医科大学, 2020. DOI: 10. 27003/d. cnki. gojyu. 2020.000362.
- HUANG Q F. High salt diet changes of intestinal flora structure leads to the occurrence of hypertension[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020. DOI: 10. 27003/d. cnki. gojyu. 2020.000362.
- [32] RUAN Z L, LI J X, LIU F C, et al. Study design, general characteristics of participants, and preliminary findings from the microbiome, microbiome, and dietary salt intervention study (MetaSalt) [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2021, 7: 227-234.
- [33] CHEN L, HE F J, DONG Y B, et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hypertension*, 2020, 76: 73-79.
- [34] LU W W, WANG Y S, FANG Z F, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM752 prevented hypertension and aortic lesion, improved antioxidant ability, and regulated the gut microbiome in spontaneously hypertensive rats[J]. *Food Funct*, 2022, 13: 6373-6386.
- [35] LAKSHMANAN A P, SHATAT I F, ZAIDAN S, et al. *Bifidobacterium* reduction is associated with high blood pressure in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111736.
- [36] BOMFIM G F, DOS S R A, OLIVEIRA M A, et al. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122: 535-543.
- [37] ROBACZEWSKA J, KEDZIORA-KORNATOWSKA K, KOZAKIEWICZ M, et al. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67: 331-337.
- [38] ELIJOVICH F, LAFFER C L, SAHINOZ M, et al. The gut microbiome, inflammation, and salt-sensitive hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22: 79.
- [39] WENZEL U O, BODE M, KURTS C, et al. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176: 1853-1863.
- [40] BASILE D P, ABAIS-BATTAD J M, MATTSO D L. Contribution of Th17 cells to tissue injury in hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2021, 30: 151-158.
- [41] MIZOGUCHI T, KASAHARA K, YAMASHITA T, et al. Oral administration of the lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* attenuates atherosclerosis in mice by inducing tolerogenic dendritic cells[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32: 768-776.
- [42] RAZAVI A C, POTTS K S, KELLY T N, et al. Sex, gut microbiome, and cardiovascular disease risk[J]. *Biol Sex Differ*, 2019, 10: 29.
- [43] 王欢, 苏晓敏, 杨雪峰, 等. 髓系细胞血管紧张素 1 型受体在盐敏感性高血压小鼠血管胰岛素抵抗和血管损伤中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(1): 41-48.
- WANG H, SU X M, YANG X F, et al. Effect of myeloid angiotensin type 1 receptor on vascular insulin resistance and vascular injury in salt-sensitive hypertensive mice[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(1): 41-48.
- [44] WILCK N, BALOGH A, MARKÓ L, et al. The role of sodium in modulating immune cell function[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15: 546-558.
- [45] XU D, HU J, WANG S, et al. Trends in the prevalence of hypertensive heart disease in China from 1990 to 2019: a joinpoint and age-period-cohort analysis [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 833345.
- [46] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030 年): 总体要求、重大行动及主要指标[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(9): 846-858.
- Health China Action Promotion Committee. Healthy China Action (2019-2030): overall requirements, major actions and key indicators [J]. *Chin J Circ*, 2019, 34(9): 846-858.
- [47] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发中国防治慢性病中长期规划(2017—2025 年)的通知[EB/OL]. [2017-02-14]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/14/content_5167886.htm.
- General Office of the State Council. Notice of the General Office of the State Council on Issuing the Medium and Long Term Plan for the Prevention and Control of Chronic Diseases in China (2017-2025) [EB/OL]. [2017-02-14]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/14/content_5167886.htm.
- [48] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发成人血脂血症饮食指南(2023 年版)等 4 项饮食指南的通知[EB/OL]. [2023-01-18]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7887k/202301/0e55a01df50c47d9a4a43db026e3afc3.shtml>.
- General Office of the National Health Commission. Notice of the General Office of the National Health Commission on Issuing Four Dietary Guidelines for Adult Hyperlipidemia (2023 Edition) [EB/OL]. [2023-01-18]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7887k/202301/0e55a01df50c47d9a4a43db026e3afc3.shtml>.
- [49] PAGONAS N, SASKO B, RITTER O. Managing hypertension in the future: a multifactorial approach [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30: 46-47.
- (此文编辑 文玉珊)