

基于“肠 - 心 - 肾轴”理论浅析肠道菌群与高血压病

魏春溟¹, 窦津航¹, 陈 鹏^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年9月2日; 发布日期: 2024年9月11日

摘 要

肠道菌群及其代谢产物与心血管的联系逐渐被证明, 肠道菌群及其代谢产物可以影响RAAS系统, 继而对机体的血压水平进行调节。且中医学理论中指出人的五脏六腑时刻处于动态平衡。藏象理论中提出心不仅与肾水火相济, 亦与小肠互为表里。当心的脏腑功能失调, 肾与小肠的脏腑功能紊乱, 继而促进病理产物的产生, 致使脉道不利, 导致高血压病的发生与发展, 反之亦然。本文章论述了肠 - 心 - 肾轴的相关中医理论依据与肠道菌群及其代谢产物对血压的调节作用, 以期为高血压病的预防以及治疗提供新思路。

关键词

高血压病, 肠道菌群, 肠道菌群及其代谢产物, RAAS系统, 肠 - 心 - 肾轴

Analysis of Intestinal Flora and Hypertension Based on the Theory of “Intestinal-Cardiac-Renal Axis”

Chunming Wei¹, Jinhang Dou¹, Peng Chen^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Cardiovascular Diseases, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 10th, 2024; accepted: Sep. 2nd, 2024; published: Sep. 11th, 2024

Abstract

The link between intestinal flora and its metabolites and cardiovascular disease has been gradually

*通讯作者。

文章引用: 魏春溟, 窦津航, 陈鹏. 基于“肠-心-肾轴”理论浅析肠道菌群与高血压病[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 511-518. DOI: 10.12677/acm.2024.1492490

proved, and intestinal flora and its metabolites can affect the RAAS system, which then regulates the blood pressure level of the body. And the theory of Chinese medicine points out that the five viscera and six bowels of a person are always in dynamic balance. Tibetan theory suggests that the heart not only with the kidneys, water and fire, but also with the small intestine for each other. When the heart's visceral dysfunction, kidney and small intestine visceral dysfunction, and then promote the production of pathological products, resulting in the pulse channel is unfavorable, leading to the occurrence and development of hypertension, and *vice versa*. The present article discusses the theoretical basis of the intestinal-cardiac-kidney axis in Chinese medicine and the role of intestinal flora and its metabolites in the regulation of blood pressure, with a view to providing new ideas for the prevention and treatment of hypertension.

Keywords

Hypertension, Intestinal Flora, Intestinal Flora and Its Metabolites, RAAS System, Intestinal-Cardiac-Kidney Axis

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

心血管疾病是导致死亡的主要原因，占全球死亡人数的三分之一，并且这项数据预计在未来十年将进一步增加[1]。高血压病是以体循环动脉血压(收缩压和/或舒张压)增高为显著特征的疾病，不仅是心血管疾病的独立危险因素[2]，还会损害脑、肾等靶器官，导致脑出血、高血压肾病等并发症的发生。我国高血压的流行病学、患病率以及患病特点在一定程度上与高血压危险因素水平的变化相关，如高盐摄入、低钾摄入、肥胖、饮酒、不健康的生活方式以及不健康的饮食习惯，以及一些区域异质性。目前全球高血压的控制情况并不乐观，世界卫生组织在 2023 年发布的《全球高血压报告》中呈现全球高血压疾病状况，其中全球 30~79 岁成人的高血压患病率约为占三分之一，其中男性患病率略高于女性。因此，探索高血压病相关机制刻不容缓。

既往观点认为[3]，高血压病是在遗传与环境因素作用下，神经、激素、血管等因素参与、并且相互作用，最终使人体血压升高。随着不断深入研究代谢组学和宏基因组学，高血压与肠道菌群之间的关系逐渐明显，并且引起医学界关注[4]。肠道菌群是指人体胃肠道中存在的多种微生物，主要包括有益菌、有害菌与中性菌三大类。随着诸多学者对肠道菌群的研究，肠道微生物组被认为是人类第二基因组[5][6]，肠道菌群及其代谢产物与心血管的内在联系逐渐被发现，并且与高血压病的发生、发展密切相关。近些年，新的证据表明肠道菌群及其代谢产物可以通过参与肾素的调节，从而影响肾素的分泌，继而可通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin aniotension aldosterone system, RAAS)对心血管疾病产生影响，促进或减缓高血压病的发生与发展[7]。因此，肠道菌群及其代谢产物通过调节 RAAS 从而影响疾病的发展和脏器的功能成为新的关注点。

2. 中医对高血压的认识

2.1. 高血压病的中医概念

高血压病在现代医学中以及临床上有明确的诊断标准，但我国传统医学理论中对高血压病并无直接论述，中医辨证主要是根据高血压疾病的发生以及发展过程中的某一阶段主要证候，对其本质加以分析

并进行论治。古代医籍中的疾病名称常根据疾病的不同病因、部位、性质等命名,如“目眩”“眩冒”“头风”等。“眩晕”作为病名最早出自宋代严用和的《严氏济生方》,书中记载“所谓眩晕者,眼花屋转,起则眩倒是也”[8]。此外,《灵枢·胀论》:“营气循脉,卫气逆为脉胀”[9],意为营卫二气运行失常,致使血脉阻滞不通,脉搏胀满,称为脉胀。故近代医家多将高血压病归属于中医学“眩晕”“头痛”“中风”“脉胀”等病证范畴进行论治[10]。

2.2. 高血压病的中医病因病机

古代医家对于眩晕的论述记载颇多。《黄帝内经》是我国古代最早对眩晕有所记载的书籍,其中便论述了眩晕的病因病机等较多内容。《素问·至真要大论》曰:“诸风掉眩,皆属于肝”,《灵枢》中也有记载:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒”[8]。东汉时期,医者张仲景认为痰饮是眩晕的重要致病因素之一,并在《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》云:“心下有支饮,其人苦冒眩,泽泻汤主之”。在唐宋时期,严用和在《济生方·眩晕门》中指出:“所谓眩晕者……由此观之,六淫外感,七情内伤,皆能导致”。金元时期刘完素主张眩晕应从风火立论,并提出“风火论”;而朱丹溪则主张理论为“无痰不作眩”。到明代,张介宾提出了“无虚不作眩”,治疗当以治虚为先;虞抟则指出眩晕的治疗应根据不同体质进行辨证论治。综合古籍中的记载,眩晕的病理因素大致可总结为风、火、痰、瘀、虚。

眩晕的病因总结无外乎外感六淫、内伤七情、饮食不节、劳逸过度以及年老体弱。外感六淫中,风性善动数变,风邪侵袭,扰乱气血运行;寒主收引凝滞,寒邪侵袭使血脉挛缩,阻滞血液运行;暑与火(热)之邪皆为阳邪,邪气侵袭使血液流速加快,甚则破血妄行;燥邪可导致肺的宣发肃降、肺朝百脉生理功能异常,使血脉运行失常;湿邪性粘滞,为阴邪,阻滞气机使血脉运行不畅;因此,六淫侵袭人体皆可导致血压水平不稳以及升高。而情志因素使对血液运行影响最为直接的。其中“怒”尤为突出,“怒则气上”以及“郁怒伤肝”等可导致气逆乱,进而使血压升高。正如《素问·生气通天论》云:“大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥”[11]。其他情志例如喜则气缓,思则气结,惊则气乱等,皆可导致气机逆乱,从而使血脉运行不畅,进而导致血压升高。饮食不节,过食肥甘厚味,或者过量饮酒,皆可导致病理产物痰湿、痰浊产生,阻滞脉道,使血液运行受阻,继而导致血压升高。人过半百,而肾气自半,肾的生理功能减弱,气血运行无力,聚而成痰成瘀,继而使血液运行受阻,导致血压升高。总结其病位责之于肝,与心、肾、肺、脾密切相关。

2.3. “肠-心-肾”的中医理论

随着人们生活条件的逐步提高,以及经济的发展,导致人们的饮食结构发生变化,体力活动量开始降低,一些不良的饮食方式和生活习惯,使身体内的痰、湿、瘀等浊邪增多,从而导致痰湿中阻、阻滞脑窍,清阳不升、浊阴不降,而发为眩晕症状[12]。《丹溪心法》中记载:“头眩,痰夹气虚并火,治痰为主……无痰不作眩”。眩晕与五脏中的心、肾关系十分密切。心肾的生理关系可归纳为水火既济、精神互用、君相安位与经络互通。《四圣心源》中记载“火降则水不下寒,水升则火不上热”[13],心火向下温煦肾水使肾水不寒;肾水上济心火使心火不亢,以此维持心与肾的动态平衡以及正常生理功能。在经脉循行中心与肾同属少阴经,且肾经分支络心注胸中。

在藏象理论中,心主血脉,为五脏六腑之大主,“心者君主之官,神明出焉”,心气充盛,可促使血液运行以营养全身各脏腑。“小肠者受盛之官,变化出焉”,小肠得心血滋养,则泌别清浊功能正常,又转输水谷精微至心肺,化赤为血,供养心脉,相互滋生促进[14]。关于心与小肠之间的关系在古籍中有所论述,《医旨绪余》中记载:“小肠为心之府……主引心火浊气下行,而不使上干于华盖”[15]。《本草述钩元》中也有记载:“心不司气化而小肠为心司气化之权,又生心血,而小肠即为血化之腑”。唐宗海

在其著名的《中西汇通医经精义》中认为“小肠为心之府，乃心所取材处”[16]。肾为先天之本，主水。肾寄命火于元阴元阳，升为肾气。在《怡堂散记》中记载：“肾者，主受五脏六腑之精而藏之，故五脏盛乃能泄……肾实藏而司其输泄，输泄以时，则五脏六腑之精相续不绝……上交于心，满而后溢，生生之道”。当肾的脏腑功能失调，脉络气机壅滞，血脉壅塞导致血压升高。肾气虚无以推动气血津液营养全身，久病及血，血虚不能载气，而气又分阴阳，肾阴不足，久损及阳，致使阴阳两虚，当五脏气血阴阳失于调和，痰湿阻滞，血液运行不畅，致使瘀血相继内生且停滞于脉络，导致脉道不通，致使血脉外周阻力上升，诱发血压升高。且肾阴亏虚，肾水不能上济心火，心火亢盛，血液过度鼓动，可导致血压上升；肾阳不足，不能温煦全身，可导致小肠水液运化失司，水液内停，聚湿成痰，痰湿阻滞经络，从而致使血压上升。小肠为仓廪之本，传化之腑，具有泻而不藏，实而不满的生理特性，中医藏象理论中所论述“小肠者，受盛之官，化物出焉”，小肠的化物功能需要依靠诸多脏器的配合才能使小肠具有泌别清浊、通利水道、化气生血等生理功能，例如心的温煦功能，脾的运化功能，胃的通降功能，肾的气化功能等。当心与肾的生理功能异常时，小肠的泌别清浊、通利水道以及化气生血等生理功能受到影响，致使病理产物痰、瘀等产生并且阻滞经脉气血津液的循行；反之，小肠的生理功能异常，亦会导致心与肾的气血阴阳失调，继而影响血压水平。

3. 现代医学对高血压病的研究进展

3.1. 肠道菌群的促炎作用

高血压的发病机制涉及遗传、环境、激素、血流动力学和炎症等多种因素。研究表明，在高血压的发生与发展，以及发病机制中，肠道微生物群的作用至关重要[17]。正常情况下，肠道菌群的状态在人体内处于相对稳定水平，其代谢产物通过血液循环向身体各脏腑发送信号，维持体内各项生理活动的正常发生与进行，对调控人体的健康起到基本作用。人体自身的因素中肠道的蠕动和酸碱性和肠壁黏液的分泌及其表皮的脱落，人所处的环境因素、人的饮食结构、细菌自身的黏附和繁殖能力、营养需求量等因素，以及细菌之间的相互作用包括营养竞争，相互抑制作用，协同作用等是影响肠道菌群的主要因素。其中任何一方面失衡，例如生活压力加大以及饮食失衡，会破坏肠道菌群的稳定，表现为肠道微生物的不稳定，即导致益生菌减少与有害菌的增加，促进炎症发生，并导致紧密连接蛋白 Zonula occludin-1 (ZO-1) 和闭塞蛋白在肠粘膜中的异常表达[18]，与此同时肠道屏障功能障碍和肠道通透性增加，会刺激肠道病原菌和脂多糖进入血液，从而诱发全身炎症。这些病理变化将进一步加重内皮细胞功能障碍和血管硬化，进而引起或加重高血压[19]。此外，肠道屏障功能障碍可能影响益生菌的生长，导致肠道微生物群失衡，增加肠道病原菌和内毒素[20]。肠道病原菌和肠毒素水平升高，能够通过肠系膜进入血液循环，导致慢性炎症并损伤血管内皮，从而使血管扩张因子的释放减少，血管收缩因子增加，致使外周阻力增加，最终导致机体血压升高[21]。

除此之外，短链脂肪酸(SCFAs)、脂多糖(LPS)和三甲胺-N-氧化物(TMAO)等多种肠道菌群的代谢产物也被证实参与了高血压的发生和发展，并在这一过程中起到不同程度的调节作用[22]。

TMAO 作为肠道菌群的代谢产物，通过促进内皮细胞损伤、炎症反应、氧化应激、斑块形成等促进疾病的发生与发展[23]。当人体摄入大量的胆碱、肉碱和磷脂酰胆碱，它们会被一部分肠道细菌降解为前体三甲胺(TMA)；TMA 通过肝肠循环，被肝脏中的黄素单加氧酶(FMO)所氧化为 TMAO，随后进入体循环[24]。Saaoud 等[25]证实，TMAO 可通过蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)途径，诱导线粒体 ROS，促进血管炎症细胞因子，如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素(IL)-1 β 、6 等的表达，进而促进高血压病的发生发展。近年来许多相关研究表明，通过改善肠道菌群来改变血压，是治疗高血压的一个靶点。

3.2. 肠道菌群及其代谢产物与高血压病

RAAS 系统在动脉压、组织灌注和细胞外容积的稳态控制中起着不可或缺的作用,其包括肾小球入球动脉的球旁细胞分泌肾素,激活肝脏产生的血管紧张素原,生成血管紧张素 I,经肺循环的转换酶转换生成血管紧张素 II (angiotensin II, AngII),AngII 是 RAAS 的主要效应物质,与血管紧张素 II 受体 1(AT1R)相结合,致使小动脉平滑肌收缩,刺激肾上腺分泌的醛固酮,导致去甲肾上腺素分泌增加,引起血压升高[26]。此外,血管紧张素 I 转换酶(ACE)还能抑制具有血管舒张特性的缓激肽[27],加重高血压病对心脏等靶器官的损害。在 2018 年《中国高血压防治指南》中治疗药物总结包括五大类,即钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、利尿剂和 β 受体阻滞剂。其中 ACEI 类药物是通过降低血管紧张素转换酶水平,使血管紧张素 II (AngII)的转化得到抑制,进而激肽酶的降解减低,达到降低血压的效果。ARB 类药物作用机制是阻断血管紧张素 II 与之受体结合从而降低血压[28]。因此,以 RAAS 系统为靶点抗高血压也取得了较为明显的效果[29]。而近些年大量证据表明微生物组和 RAAS 之间存在双向相互作用。必须强调的是,RAAS 活性的变化在肠道局部可能与肠道微生物相互调节。血管紧张素 II 的治疗显著改变了血浆和粪便中的肠道细菌及其代谢物[30]。且 RAAS 活性的变化可能会改变肠道血液屏障对细菌代谢物的通透性,限制它们的全身作用。现已表明,用 ACE 抑制剂依那普利治疗可以减轻高血压引起的肠道紊乱,并减少 TMA 进入循环的通路[31]。

SCFAs 作为肠道菌群代谢产物,是一类含有乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸等由碳原子组成的有机脂肪酸,并且在高血压病中发挥重要的作用。相较于普通人,高血压患者 SCFAs 产生微生物群丰度较低,且 SCFAs 在血压调节中的直接作用。SCFAs 中丁酸盐和乙酸盐可以恢复主动脉环的内皮依赖性,影响血管舒张,从而影响血压调节[32]。且丁酸钠作为短链脂肪酸中的一种,可以通过抑制肾素受体和肾内 RAAS 来抑制血管紧张素 II 诱导的高血压[33]。SCFAs 的宿主 G 蛋白偶联受体,包括 GPR41、GPR43 和 GPR109A,以及 OLF78(嗅觉受体 78)和 OLF558(嗅觉受体 558)等为血压调控提供重要的信号通路[34]。GPR41 可调节血管对 SCFAs 的反应,丙酸盐与其结合后,可使动脉血管扩张。GPR43 表达与血压呈强负相关。肾素分泌的控制是 RAAS 活性的关键决定因素,而 OLF78 定位于肾入球小动脉,已被证明对肾素释放有显著影响。OLF78 与乙酸盐和丙酸盐结合后引起肾小球旁细胞分泌肾素,参与肾素调节而使血压升高[35]。OLF558 作为与 OLF78 关系最为密切的嗅觉受体,广泛表达于包括肾脏和心脏在内的多种组织中,OLF558 可能在血压调节中发挥作用且其作用机制尚不明确,有待于研究。

肠道微生物还能够产生许多肠源性尿毒症毒素(GDUTs),例如硫化氢(H_2S)、硫酸对甲酚(PCs)等[24]。研究发现, H_2S 对控制血压有一定的作用[36]。 H_2S 通过减少肾素的合成与释放从而使肾素的活性减低,继而使机体血压降低;当体内 H_2S 过多时,会抑制 RAAS 系统[37] [38]。皮质酮是影响及调节血压的肠道菌群中重要代谢产物之一。肠道产生的皮质酮在正常生理条件下含量较低,但在炎症环境中含量可显著增加,当盐皮质受体被皮质酮激活后,可导致水钠潴留,从而引起血压升高[39]。此外,肠道微生物产生的血管活性激素,包括多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺[40]等也对血压具有一定影响。

综上,SCFAs、GDUTs 等肠道菌群对 RAAS 系统具有调控作用,且皮质酮等肠道菌群在 RAAS 依赖的系统性水电解质平衡控制中起重要作用[41]。因此,通过肠道菌群及其代谢产物对 RAAS 系统的影响,继而调节血压水平,可以为高血压病的治疗及预防提供了新的研究方向。

4. 中医药治疗高血压病

中药治疗以及预防高血压具有独特的优势。近年来,用于调节肠道菌群及其代谢产物继而防治高血压病的中药研究呈上升趋势。高血压病患者的 α 多样性较低,SCFAs 产生微生物群丰度较低,革兰氏阴性菌丰度较高,而 LPS 的来源是革兰氏阴性菌。动物研究指出 SCFAs 在血压调节中的直接作用,并表明

LPS 具有促炎作用。LPS 转运进入系统循环是肠道通透性增加的结果[42]。而中药黄芪中的活性成分可直接调节肠道菌群,表现为促进有益菌生长,抑制有害菌繁殖,并且可增强肠道黏膜屏障功能[43]。黄芪多糖作为黄芪的主要活性成分之一,可被肠道菌群降解为短链脂肪酸,其中丁酸不仅可以被肠道上皮细胞吸收利用,还能调控肠道炎症反应和氧化应激[44],可减少高血压病炎症反应的发生。

韩聪等学者的临床实验研究发现[45],经黄芪灌胃后的大鼠,体内的乳酸杆菌与双歧杆菌丰度明显升高,厚壁菌门与拟杆菌门比值降低,紊乱的肠道菌群得以调整,说明黄芪可通过调控肠道菌群,从而达到降低血压的效果。黄连有效成分为小檗碱,又称黄连素,相关研究表明小檗碱可以明显抑制肠道微生物诱导的 TMA 和 TMAO 形成[46],继而降低高血压病炎症反应的发生。

目前许多实验证实《伤寒论》中的葛根黄芩黄连汤可以对肠道菌群及其代谢产物进行双相调节,即使有益菌水平升高与降低有害菌,使体内短链脂肪酸的含量升高,有助于减少肠道炎症因子[47],具有显著的抗炎效果,对于降低高血压病的炎症反应有重要作用。

现研究显示[48],小柴胡汤和当归芍药散的合方柴归汤对于高盐诱导的高血压小鼠可以稳定降低收缩压和舒张压水平。其作用机制与升高血浆中血管紧张素转化酶 2(ACE2)水平、升高肾组织的肾素/ACE2 的比值、改善高血压小鼠紊乱的肠道菌群丰度有关。柴归汤不仅显著升高了高血压小鼠的血浆 ACE2 水平,还升高了高血压小鼠异常降低的肠道拟杆菌(Bacteroidia)菌群丰度,并降低异常升高的肠道梭状芽胞杆菌(Clostridia)菌群丰度。

5. 总结

中医中藏象理论表明人的五脏六腑时刻处于动态平衡,心与肾水火相济,亦与小肠互为表里。心的功能失调,肾与小肠的功能紊乱,继而促进病理产物的产生,致使脉道不利,导致高血压病的发生与发展,反之亦然。在高血压病的中医治疗中,国医大师张琪教授曾提出,眩晕病宜补肾水,少补火,水制火,火归源入肾宫[49],说明肾脏在高血压病治疗时占据重要地位。现代医学研究表明,高血压病中医证型中肝火亢盛证、痰湿壅盛证与肾素-血管紧张素系统中 ACE、AGT 基因表达的协同作用有一定联系[50]。本文章基于肠-心-肾轴的相关理论依据的论述,表明肠道菌群及其代谢产物可通过多种途径对血压水平具有显著影响。

心脏与肾脏是高血压病最常损伤的靶器官。肠道菌群及其代谢产物参与高血压病的发生发展,并在此过程中起重要作用,是中西医结合防治高血压病的研究热点。肠道菌群及其代谢产物可以通过 RAAS 系统对血压进行调节,继而可以为预防及治疗高血压病提供新靶点,但其机制有待更加深入的探索与研究,为中西医防治高血压病提供强而有力的理论依据。

参考文献

- [1] World Health Organization (2021) Cardiovascular Diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [2] 周娟. 老年高血压患者血压变异性与其心脏结构、功能的关系研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(12): 1-2.
- [3] 王钰涵, 段鹏喆, 张鑫, 等. 基于决策树和神经网络的高血压病危险因素研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2784-2794.
- [4] 朱文, 谢凤群, 程洁, 等. 基于“心与小肠相表里”理论探讨肠道菌群与高血压的关系[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(8): 57-62.
- [5] Holscher, H.D. (2017) Dietary Fiber and Prebiotics and the Gastrointestinal Microbiota. *Gut Microbes*, **8**, 172-184. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>
- [6] Murphy, E.A., Velazquez, K.T. and Herbert, K.M. (2015) Influence of High-Fat Diet on Gut Microbiota. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **18**, 515-520. <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000209>

- [7] Suzuki, T.A., Martins, F.M. and Nachman, M.W. (2018) Altitudinal Variation of the Gut Microbiota in Wild House Mice. *Molecular Ecology*, **28**, 2378-2390. <https://doi.org/10.1111/mec.14905>
- [8] 焦欣, 蔺晓源, 雍苏南. 基于名老中医经验的高血压病病名、病因、病机、证型研究[J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 31-35.
- [9] 杨洁, 张积宁, 杨传华. 杨传华教授治疗高血压的经验总结[J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(3): 272-276.
- [10] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 33-50.
- [11] 王清海. 论高血压的中医概念与病名[C]//中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 第一届全国中西医结合心血管病中青年医师论坛论文汇编. 2008: 6.
- [12] 梁晨露. 中医治疗高血压的临床效果观察[J]. 医疗装备, 2016, 29(4): 113-114.
- [13] 韩玲, 高坤. 仲景心肾同病论治的理论与方法[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(3): 45-47. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20231114.1417.002.html>, 2023-12-27.
- [14] 陈建飞, 王铭, 王淑美. 基于“肠心轴”诠释“心与小肠相表里” [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3): 143-147.
- [15] 陈铭泰, 黎美欢, 张健, 等. 基于“心与小肠相表里”探讨心血管疾病与肠道微生态的联系[J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2920-2926.
- [16] 朱博冉. 基于“心与小肠相表里”理论探讨通过调节肠道微生态抗动脉粥样硬化的研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [17] Avery, E.G., Bartolomeaus, H., Maifeld, A., Marko, L., Wiig, H., Wilck, N., *et al.* (2021) The Gut Microbiome in Hypertension. *Circulation Research*, **128**, 934-950. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318065>
- [18] Larabi, A., Barnich, N. and Nguyen, H.T.T. (2019) New Insights into the Interplay between Autophagy, Gut Microbiota and Inflammatory Responses in IBD. *Autophagy*, **16**, 38-51. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>
- [19] Yang, Z., Wang, Q., Liu, Y., Wang, L., Ge, Z., Li, Z., *et al.* (2023) Gut Microbiota and Hypertension: Association, Mechanisms and Treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*, **45**, Article 2195135. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2195135>
- [20] Yang, Z., Liu, Y., Wang, L., Lin, S., Dai, X., Yan, H., *et al.* (2022) Traditional Chinese Medicine against COVID-19: Role of the Gut Microbiota. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **149**, Article 112787. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112787>
- [21] Sircana, A., De Michieli, F., Parente, R., Framarin, L., Leone, N., Berrutti, M., *et al.* (2019) Gut Microbiota, Hypertension and Chronic Kidney Disease: Recent Advances. *Pharmacological Research*, **144**, 390-408. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.013>
- [22] 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.
- [23] 陈杰, 黄娟, 管茜, 等. 肠源性尿素氮三甲胺-N-氧化物在慢性肾脏疾病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(24): 3702-3706. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231120.1216.006.html>, 2023-12-22.
- [24] 张倩, 沈月毛, 鲁春华. 肠道菌群与五脏六腑相关疾病的研究进展[J]. 云南中医药大学学报, 2023, 46(5): 104-112.
- [25] Saaoud, F., Liu, L., Xu, K., Cueto, R., Shao, Y., Lu, Y., *et al.* (2023) Aorta- and Liver-Generated TMAO Enhances Trained Immunity for Increased Inflammation via ER Stress/Mitochondrial ROS/Glycolysis Pathways. *JCI Insight*, **8**, e158183. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158183>
- [26] 葛均波, 徐永健, 王辰, 等. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [27] Sircana, A., De Michieli, F., Parente, R., *et al.* (2019) Gut Microbiota, Hypertension and Chronic Kidney Disease: Recent Advances. *Pharmacological Research*, **144**, 390-408. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.013>
- [28] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [29] 陈鲁原. 高血压药物治疗原则及优化[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(1): 19-22.
- [30] Cheema, M.U. and Pluznick, J.L. (2019) Gut Microbiota Plays a Central Role to Modulate the Plasma and Fecal Metabolites in Response to Angiotensin II. *Hypertension*, **74**, 184-193. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13155>
- [31] Jaworska, K., Huc, T., Samborowska, E., Dobrowolski, L., Bielinska, K., Gawlak, M., *et al.* (2017) Hypertension in Rats Is Associated with an Increased Permeability of the Colon to TMA, a Gut Bacteria Metabolite. *PLOS ONE*, **12**, e0189310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189310>
- [32] Robles-Vera, I., Toral, M., de la Visitación, N., Aguilera-Sánchez, N., Redondo, J.M. and Duarte, J. (2020) Protective

- Effects of Short-Chain Fatty Acids on Endothelial Dysfunction Induced by Angiotensin II. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 277. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00277>
- [33] Wang, L., Zhu, Q., Lu, A., Liu, X., Zhang, L., Xu, C., *et al.* (2017) Sodium Butyrate Suppresses Angiotensin II-Induced Hypertension by Inhibition of Renal (Pro)Renin Receptor and Intrarenal Renin-Angiotensin System. *Journal of Hypertension*, **35**, 1899-1908. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001378>
- [34] Xu, J., Moore, B.N. and Pluznick, J.L. (2022) Short-Chain Fatty Acid Receptors and Blood Pressure Regulation: Council on Hypertension Mid-Career Award for Research Excellence 2021. *Hypertension*, **79**, 2127-2137. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.18558>
- [35] Pluznick, J.L., Protzko, R.J., Gevorgyan, H., Peterlin, Z., Sipos, A., Han, J., *et al.* (2013) Olfactory Receptor Responding to Gut Microbiota-Derived Signals Plays a Role in Renin Secretion and Blood Pressure Regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 4410-4415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
- [36] Roubenne, L., Marthan, R., Le Grand, B. and Guibert, C. (2021) Hydrogen Sulfide Metabolism and Pulmonary Hypertension. *Cells*, **10**, Article 1477. <https://doi.org/10.3390/cells10061477>
- [37] Huc, T., Jurkowska, H., Wróbel, M., Jaworska, K., Onyszkiewicz, M. and Ufnal, M. (2017) Colonic Hydrogen Sulfide Produces Portal Hypertension and Systemic Hypotension in Rats. *Experimental Biology and Medicine*, **243**, 96-106. <https://doi.org/10.1177/1535370217741869>
- [38] Weber, G.J., Pushpakumar, S., Tyagi, S.C. and Sen, U. (2016) Homocysteine and Hydrogen Sulfide in Epigenetic, Metabolic and Microbiota Related Renovascular Hypertension. *Pharmacological Research*, **113**, 300-312. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.002>
- [39] Yan, X., Jin, J., Su, X., Yin, X., Gao, J., Wang, X., *et al.* (2020) Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension. *Circulation Research*, **126**, 839-853. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.316394>
- [40] Gao, Q., Xu, L. and Cai, J. (2021) New Drug Targets for Hypertension: A Literature Review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1867**, Article 166037. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166037>
- [41] Jaworska, K., Koper, M. and Ufnal, M. (2021) Gut Microbiota and Renin-Angiotensin System: A Complex Interplay at Local and Systemic Levels. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **321**, G355-G366. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00099.2021>
- [42] Verhaar, B.J.H., Prodan, A., Nieuwdorp, M. and Muller, M. (2020) Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*, **12**, Article 2982. <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
- [43] 田雨, 丁艳平, 邵宝平, 等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2486-2492.
- [44] Gill, P.A., van Zelm, M.C., Muir, J.G. and Gibson, P.R. (2018) Review Article: Short Chain Fatty Acids as Potential Therapeutic Agents in Human Gastrointestinal and Inflammatory Disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **48**, 15-34. <https://doi.org/10.1111/apt.14689>
- [45] 韩聪, 姜月华, 李伟, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探索黄芪-丹参药对干预自发性高血压大鼠肠道菌群的机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2233-2237.
- [46] Li, X., Su, C., Jiang, Z., Yang, Y., Zhang, Y., Yang, M., *et al.* (2021) Berberine Attenuates Choline-Induced Atherosclerosis by Inhibiting Trimethylamine and Trimethylamine-N-Oxide Production via Manipulating the Gut Microbiome. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, **7**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00205-8>
- [47] 俞仪萱, 鲁星好, 张静怡, 等. 葛根芩连汤调节肠道菌群的研究进展[J]. 中医药导报, 2022, 28(3): 147-151.
- [48] 朱红俊, 徐辰, 龚少愚, 等. 柴归汤对高血压小鼠血管紧张素转换酶 2 及肠道菌群的干预作用[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1547-1550, 1557.
- [49] 王托资, 李杨. 当代名中医治疗原发性高血压病经验总结[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(9): 1608-1611.
- [50] 王子铎, 杨紫文, 陈爱菊, 等. 原发性高血压中医证型与客观化指标相关性研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1517-1522.