

# 肠道菌群 - 免疫轴在阻塞性睡眠呼吸暂停相关高血压中的桥梁作用：综述

张雨柔<sup>1</sup>, 雷明盛<sup>1,2</sup>, 李承优<sup>3</sup>, 王 灵<sup>1</sup>, 胡紫昂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>湖南师范大学附属张家界医院, 呼吸与危重症学科, 湖南 张家界

<sup>2</sup>张家界学院生物医学研究所, 湖南 张家界

<sup>3</sup>湖南省慈利县人民医院, 重症医学科, 湖南 张家界

收稿日期: 2026年2月16日; 录用日期: 2026年3月9日; 发布日期: 2026年3月18日

## 摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)是一种以反复上气道塌陷和间歇性低氧(Intermittent Hypoxia, IH)为特征的常见睡眠障碍, 近年来被认为是继发性高血压的重要危险因素。最新研究表明, 肠道菌群 - 免疫轴(Gut Microbiota-Immune Axis)在OSA与高血压的关联中发挥关键桥梁作用。OSA诱导的肠道菌群失调可损害肠屏障功能, 促进脂多糖(LPS)等微生物成分入血, 激活Toll样受体4(TLR4)/NF- $\kappa$ B等免疫通路, 诱发系统性炎症反应、血管内皮功能障碍与血管重构, 最终导致血压升高。同时, T细胞亚群平衡失调, 尤其是Th17/Treg比例升高, 进一步加剧免疫介导的血管损伤。菌群与免疫系统之间的双向调节形成恶性循环, 促进疾病进展。益生菌、合生元、膳食干预及粪菌移植等靶向菌群的干预策略在动物模型与临床研究中显示出降压潜力。本文综述了肠道菌群 - 免疫轴在OSA相关高血压中的关键作用机制与干预前景, 旨在为该疾病的精准防控提供理论依据与研究方向。

## 关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停, 高血压, 肠道菌群, 免疫调节, 肠道菌群 - 免疫轴

# The Bridging Role of the Gut Microbiota-Immune Axis in Obstructive Sleep Apnea-Associated Hypertension: Review

Yurou Zhang<sup>1</sup>, Mingsheng Lei<sup>1,2</sup>, Chengyou Li<sup>3</sup>, Ling Wang<sup>1</sup>, Zi'ang Hu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie Hunan

<sup>2</sup>Biomedical Research Institute, Zhangjiajie College, Zhangjiajie Hunan

文章引用: 张雨柔, 雷明盛, 李承优, 王灵, 胡紫昂. 肠道菌群-免疫轴在阻塞性睡眠呼吸暂停相关高血压中的桥梁作用: 综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3259-3271. DOI: 10.12677/acm.2026.1631132

## Abstract

**Obstructive Sleep Apnoea (OSA) is a prevalent sleep disorder characterized by recurrent upper airway collapse and intermittent hypoxia (IH), which has been increasingly recognized as a significant risk factor for secondary hypertension in recent years. Accumulating evidence suggests that the gut microbiota-immune axis plays a pivotal bridging role in the pathogenic association between OSA and hypertension. OSA-induced gut dysbiosis impairs intestinal barrier integrity, thereby facilitating the translocation of microbial components (e.g., lipopolysaccharide, LPS) into the systemic circulation. This translocation activates key immune signaling pathways, including the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) pathway, which in turn triggers systemic low-grade inflammation, vascular endothelial dysfunction, and vascular remodeling, ultimately contributing to the elevation of blood pressure. Concomitantly, dysregulation of T-cell subsets, particularly the imbalance of T helper 17 (Th17)/regulatory T (Treg) cells with an elevated ratio, further exacerbates immune-mediated vascular injury. The bidirectional regulatory interaction between the gut microbiota and the immune system forms a vicious cycle that accelerates the progression of both OSA and hypertension. Targeted gut microbiota intervention strategies, including probiotic supplementation, synbiotic administration, dietary adjustments, and faecal microbiota transplantation (FMT), have exhibited promising antihypertensive effects in both preclinical animal models and clinical trials. This review summarizes the key mechanisms underlying the involvement of the gut microbiota-immune axis in OSA-associated hypertension and discusses its intervention prospects, aiming to provide a theoretical basis and research direction for the precise prevention and management of this comorbidity.**

## Keywords

**Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, Gut Microbiota, Immunoregulation, Gut Microbiota-Immune Axis**

Copyright © 2026 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

阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)是一种慢性疾病,其特征是睡眠期间反复发生上气道塌陷导致通气中断。其全球发病率持续攀升,已成为重大的公共卫生问题,不仅显著损害患者生活质量,更带来沉重的社会经济成本[1]。高血压(Hypertension)作为心血管疾病,谱系的核心病理环节,其控制不良仍是全球致死致残的首要风险因素。流行病学研究明确揭示 OSA 与高血压之间存在显著关联,其中 50%的 OSA 患者患有系统性高血压,且呼吸暂停/低通气指数与难治性高血压的患病率呈正相关。同时,OSA 被认为是继发性高血压的重要独立诱因,且两者在病理生理机制上呈现复杂的交叉影响。长期 OSA 可通过持续交感神经激活、氧化应激等机制及慢性系统炎症等机制,促进高血压的发生[2]。近年来,肠道菌群(Gut Microbiota)作为人体微生态系统的重要组成部分,因其在宿主代谢稳态与免疫调节中的关键作用而被视为“功能性器官”。自“人类微生物组计划”实施以来,已发现人体肠道内存在 1000

多种共生微生物, 构成动态平衡的微生态系统[3]。研究表明, 肠道菌群失调(Dysbiosis)如  $\alpha$  多样性降低、条件致病菌增殖及有益菌耗竭, 与代谢性疾病、炎症性疾病以及心血管疾病密切相关[4]-[6]。与此同时, 肠道菌群与宿主免疫系统形成高度协同的双向互作网络, 肠道菌群 - 免疫轴(Gut Microbiota-Immune Axis)。在 OSA 诱导的系统性炎症背景下, 该轴被认为可能是连接 OSA 与高血压的重要中介环节[7]。

基于此, 本综述旨在系统梳理当前关于肠道菌群 - 免疫轴在 OSA 相关高血压中的研究进展, 重点分析其潜在机制与干预策略。通过系统检索 PubMed、Web of Science、CNKI 和万方等数据库, 纳入近些年中英文文献, 筛选与 OSA、高血压、肠道菌群及免疫调节密切相关的研究成果, 以期为该领域的基础研究和临床实践提供理论支持与研究方向。

## 2. OSA 与高血压的关系

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)作为一种常见的睡眠呼吸障碍, 其核心特征是夜间反复出现的上气道部分或完全塌陷, 导致间歇性低氧(Intermittent Hypoxia, IH)和睡眠片段化(Sleep Fragmentation)。这种对正常睡眠模式的扰乱, 包括睡眠质量和数量的降低, 可引发一系列不利的心血管连锁反应, 增加心血管疾病(CVD)的发生率和疾病负担。流行病学研究显示, OSA 在普通成年人中的患病率超过 10%, 而在高血压患者中可高达 30%~50%, 提示两者间存在紧密的病理联系[2]。多项大样本流行病学研究表明, OSA 与高血压呈现剂量 - 反应关系, 不仅可显著增加高血压的发病风险, 且与血压升高程度、夜间非杓型血压节律密切相关[8]。OSA 诱发高血压的机制复杂且多元, 涉及多种生理系统的交互作用。其中交感神经系统(Sympathetic Nervous System, SNS)的持续性激活被认为是核心机制之一。在反复的低氧 - 复氧(Hypoxia-Reoxygenation)循环中, 外周动脉化学感受器对缺氧高度敏感, 触发交感神经兴奋性增强, 进而引起血管收缩、心率增快以及儿茶酚胺(如肾上腺素)释放增加, 最终导致血压升高[9]。IH 可激活颈动脉体化学感受器, 通过增加神经递质释放和上调相关离子通道的表达, 增强传入神经的兴奋性, 并投射到脑干的心血管调节中枢, 导致 SNS 活性升高。此外, IH 诱导的压力导致活性氧(ROS)的过度形成, 激活多种炎症介质, 加剧氧化应激、诱发炎症反应, 并导致内皮功能障碍、破坏血管稳态与血压调节系统, 引起结构性血管重塑与功能异常[9]-[11]。这些改变在动物模型和临床患者中均得到广泛证实。

在动物模型中, IH 模型广泛用于模拟 OSA 环境。IH 可以诱导 OSA 啮齿动物模型的自主神经改变和高血压。Nanduri 等研究发现[12], 暴露于 IH 环境的成年大鼠, 通过抑制 AKt/GSK-3 $\beta$  通路, 上调 Dnmt1 和 Dnmt3b 蛋白, 增强 DNA 甲基化, 从而降低抗氧化酶基因表达并增加血管紧张素受体表达, 促进交感神经活动, 致使血压升高。另一方面, IH 直接损害内皮细胞功能, 导致一氧化氮(NO)等血管舒张因子的可用性降低, 同时增加内皮素-1 (ET-1)等血管收缩因子的合成, 打破血管舒张与收缩的平衡, 导致血管阻力增加, 最终促进高血压的发生。此外, IH 还可以激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)通路炎症通路, 导致肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素 6 (IL-6)等促炎细胞因子的释放, 加剧血管炎症反应和内皮损伤。

临床研究亦支持 OSA 与高血压的因果关系。在 OSA 的呼吸暂停发作期间, 试图通过阻塞的气道吸气会产生较大的胸腔负压, 增加右心室前负荷, 并使室间隔移位, 从而影响左心室充盈。增加的跨壁压力也提高了后负荷, 从而减少了每搏量和短暂降低了心输出量。这些突然的血流动力学扰动, 加上交感神经过度兴奋, 易导致高血压、心律失常和心力衰竭。逐渐地, 这些血流动力学压力导致持续性高血压的发展。而管理 OSA 最常用的疗法是持续正压通气 CPAP, 这可导致睡眠期间交感神经活动减少和血压峰值减弱。多项随机对照试验结果显示[13][14], 连续 CPAP 治疗可显著降低中重度 OSA 患者的 24 小时平均收缩压和舒张压, 尤其夜间降压作用更为显著。一项纳入多项 RCT 的荟萃分析表明, CPAP 治疗可使 OSA 患者的收缩压平均降低 2~3 mmHg, 舒张压降低 1~2 mmHg。尽管 CPAP 降压效果存在个体差异, 但其改善 OSA 后降低血压的证据支持两者存在因果关联。

此外, OSA 常与肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征等共存, 这些因素通过共同机制加重高血压的发生与发展, 也使机制研究面临更复杂的干扰因素[15]-[17]。例如, 肥胖相关的脂肪组织炎症、胰岛素抵抗引起的内皮功能障碍等, 都可能与 OSA 协同作用, 共同促进高血压的发生。但值得特别讨论的是, 肥胖作为 OSA 最常见的伴随状态, 其本身即可显著影响肠道菌群结构、免疫炎症状态及血压调控, 从而成为解析“OSA - 肠道菌群 - 免疫轴”因果关系时的重要混杂因素。大量研究已证实, 肥胖个体即便不合并 OSA, 也可表现出肠道菌群  $\alpha$  多样性下降、Firmicutes/Bacteroidetes 比例升高、内毒素血症及慢性低度炎症等特征, 并伴随 Th17/Treg 失衡和巨噬细胞促炎极化, 这些改变与高血压发生密切相关。然而, 越来越多研究提示, OSA 对肠道菌群 - 免疫轴的影响并非完全依赖肥胖状态。在纳入非肥胖 OSA 患者或在多变量模型中校正 BMI、腰围等肥胖指标后, OSA 的严重程度(如 AHI、夜间低氧负荷)仍与菌群多样性下降、促炎菌属富集以及系统性炎症标志物升高保持独立相关性。部分研究显示[18][19][20], 非肥胖 OSA 患者同样存在 SCFAs 生成能力下降、肠道屏障功能受损及循环 LPS 水平升高, 提示间歇性低氧与睡眠碎片化本身即可通过影响肠道微环境和免疫稳态, 驱动菌群 - 免疫轴异常。此外, 在动物模型中[21], IH 条件下即使在不伴随体重显著增加的情况下, 亦可诱导肠道菌群失调和血压升高, 进一步支持 OSA 具有独立于肥胖的致病效应。综上, 肥胖更可能在 OSA 相关高血压中发挥“放大器”而非唯一驱动因素的作用。

### 3. 肠道菌群在 OSA 与高血压中的作用

肠道菌群是宿主最重要的微生态系统之一, 参与多种生理过程, 包括营养代谢、免疫调节和屏障维持。研究发现, 肠道菌群失调不仅与代谢性疾病如肥胖、糖尿病密切相关, 也与心血管疾病的发展, 尤其是高血压密切相关[22]。在 OSA 相关高血压研究中, 肠道菌群作为潜在中介因素引起广泛关注, 其作用机制可能涉及代谢产物、屏障功能破坏和炎症通路激活等多个方面。

OSA 引起的 IH 通过多种途径干扰肠道微环境稳态。一方面, IH 可通过影响肠道黏膜上皮氧气梯度, 破坏肠道屏障的完整性, 增加肠道通透性。低氧状态下, 肠道上皮细胞线粒体功能障碍, 导致能量供应不足, 加剧细胞损伤。同时, IH 还可能通过激活缺氧诱导因子(HIF)通路, 影响肠上皮细胞的增殖和分化, 从而改变肠道屏障的结构和功能。在肠道屏障受损的情况下, 细菌及其内毒素可进入血液循环并转运至全身各组织或器官, 进而激活全身免疫反应, 导致肠道菌群失衡以及肠道免疫功能的改变[23]; 另一方面, 睡眠时间不足和睡眠碎片化导致的胃肠蠕动障碍与免疫调控失衡, 也进一步促成菌群失调[24]。研究表明, 反复缺氧和再氧合过程可显著改变肠道氧张力、粘膜屏障完整性及局部免疫状态, 进而导致菌群组成改变[20]。暴露于 IH 的小鼠, 其肠道中益生菌如拟杆菌门(Bacteroidetes)比例下降, 而致炎菌如厚壁菌门(Firmicutes)比例升高, 呈现出与肥胖和高血压相似的微生态特征[21][25]。另有研究表明, IH 可以增加肠道中硫酸盐还原菌的丰度, 导致硫化氢(H<sub>2</sub>S)的过度生成, H<sub>2</sub>S 是一种潜在的有害代谢产物, 可能通过影响血管功能和炎症反应参与血压调控。

肠道菌群代谢产物是其介导宿主生理功能调控的关键媒介。其中, 短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs), 主要包括丁酸(Butyrate)、丙酸(Propionate)和乙酸(Acetate), 在血压调节中扮演着重要角色[26]。SCFAs 可通过 G 蛋白偶联受体(如 GPR41、GPR43)或抑制组蛋白脱乙酰酶(HDACs)等方式, 影响免疫细胞功能、调控血管张力和炎症水平[27]。例如, 丁酸可以作为肠上皮细胞的能量来源, 维持肠道屏障的完整性, 同时还可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路减轻肠道炎症。乙酸和丙酸则可能影响交感神经活性和肾素 - 血管紧张素系统的功能, 从而调节血压。然而, 在 OSA 患者中, 肠道菌群的 SCFAs 产生能力可能受到影响, 导致 SCFAs 水平降低, 进而影响血压调节。丁酸通过 Gpr41 扩张血管降压, 而乙酸结合 Olfr78 刺激肾素分泌升压。一项前瞻性研究[28]表明, OSA 可导致肠道菌群组成及其代谢产物 SCFAs 的改变,

引发肠黏膜屏障损伤和血浆内毒素水平升高。值得注意的是, OSA 患者罹患高血压的风险与循环脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)水平呈正相关。此外, 肠道菌群对色氨酸的代谢产物(如吲哚及其衍生物)在 OSA 相关血压调节中也发挥重要作用。吲哚可通过激活芳香烃受体(AhR)抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 减轻肠道炎症并促进黏液分泌, 维持肠黏膜屏障功能; 而犬尿氨酸途径的代谢产物(如犬尿喹啉酸)则可能通过调节 T 细胞分化影响免疫稳态。OSA 患者因夜间间歇性缺氧, 肠道菌群色氨酸代谢酶(如色氨酸 2,3-双加氧酶)活性改变, 导致吲哚水平降低、犬尿氨酸比例升高, 进而引发肠黏膜屏障损伤和系统性炎症反应, 加剧血压波动。胆汁酸代谢紊乱也是 OSA 患者肠道菌群功能异常的特征之一。初级胆汁酸(如胆酸、鹅脱氧胆酸)在肠道菌群的 7 $\alpha$ -脱羟基作用下转化为次级胆汁酸(如脱氧胆酸、石胆酸), 后者可通过 G 蛋白偶联受体 TGR5 激活 cAMP/PKA 通路, 促进肠上皮细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (GLP-1), 改善胰岛素抵抗并降低交感神经活性此外, 胆汁酸还可通过核受体 FXR 抑制炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)的表达, 减轻血管内皮损伤。OSA 患者的间歇性缺氧会抑制肠道菌群中胆汁酸代谢相关菌群(如拟杆菌属、梭菌属)的丰度, 导致次级胆汁酸(尤其是脱氧胆酸)水平下降, TGR5/FXR 信号通路激活不足, 进而引起胰岛素抵抗、交感神经兴奋性增高及血管内皮功能障碍, 最终参与高血压的发生发展。肠道菌群代谢产生的三甲胺-N-氧化物(TMAO)也被证实与 OSA 患者的高血压风险密切相关。肠道菌群代谢产生的三甲胺-N-氧化物(TMAO)也被证实与 OSA 患者的高血压风险密切相关。TMAO 可通过上调血小板表面 P-选择素表达促进血栓形成, 并抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性导致血管舒张功能受损。同时, TMAO 还能增强肾小管对钠的重吸收, 升高血容量。OSA 患者因长期缺氧诱导肠道菌群中 TMA 生成菌(如厚壁菌门、变形菌门)增殖, 血浆 TMAO 水平显著升高, 进一步加剧血管重构和钠水潴留, 形成“缺氧-菌群失调-TMAO 升高-血压异常”的恶性循环。

值得注意的是, OSA 与高血压在菌群失调特征上存在显著重叠。变形菌门(Proteobacteria)、厚壁菌门(Firmicutes)的增多被认为与促炎免疫活化密切相关, 而这些菌群在 OSA 与高血压患者中均表现为显著升高[29]。变形菌门中的一些菌株可以产生 LPS, 可加剧全身炎症反应。同时, OSA 患者肠道中乳酸菌和双歧杆菌等有益菌的比例降低, 这些菌群具有调节免疫功能和维持肠道屏障完整性的作用。这一现象提示, OSA 诱导的菌群变化可能通过相似机制促进高血压发生, 支持“肠道菌群-免疫轴”作为中介桥梁的理论框架。现有研究已开始探索菌群变化与外周免疫炎症水平的相关性, 例如菌群多样性下降与外周 IL-6、CXCL9 升高呈正相关, 进一步表明菌群异常参与炎症介导的血压调控失衡[30]。同时, 也有研究表明, 肠道菌群失调还可以影响 T 细胞的平衡, 促进促炎性 Th17 细胞的增殖, 抑制调节性 T 细胞(Treg)的功能, 从而加剧免疫失衡和高血压的发生。

肠道菌群对产丁酸菌(如 *Roseburia*、*Faecalibacterium*)的丰度变化也与 OSA 相关高血压密切相关。研究表明, OSA 患者肠道中产丁酸菌的相对丰度显著降低, 导致丁酸盐合成减少, 无法有效激活肠道上皮细胞的 GPR43 受体, 进而削弱肠道屏障功能并促进内毒素(如 LPS)入血。同时, 丁酸盐缺乏会抑制 HDACs, 导致巨噬细胞过度活化并释放 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子, 加剧全身低度炎症和血管内皮损伤。肠道菌群介导的氧化应激反应在 OSA 高血压中发挥重要作用。产脂氧合酶(LOX)的菌群(如大肠杆菌)可通过氧化磷脂生成白三烯等促炎介质, 激活 NF- $\kappa$ B 通路并促进血管平滑肌增殖; 而产超氧化物歧化酶(SOD)的益生菌(如 *Akkermansia muciniphila*)丰度下降, 则导致活性氧(ROS)清除能力减弱, 进一步加重氧化应激和内皮功能障碍。

值得注意的是, 肠道菌群与宿主代谢的昼夜节律失调可能是 OSA 高血压的独特机制。OSA 患者的间歇性缺氧会破坏肠道菌群的昼夜振荡模式, 产 SCFAs 菌(如普氏菌属)的丰度在夜间显著降低, 导致短链脂肪酸分泌节律紊乱, 无法有效抑制肾素释放和交感神经活性。肠道菌群与宿主基因互作也可能参与 OSA 高血压的调控。携带血管紧张素原(AGT)基因高表达变异的个体, 其肠道中产血管紧张素转换酶

(ACE)的菌群(如某些乳酸菌)丰度显著升高,通过局部生成血管紧张素 II 直接升高肠腔内压力,间接促进全身血压升高。

菌群失调可破坏肠道屏障功能。肠道屏障是维持宿主与菌群共生的重要结构,主要由肠上皮细胞、紧密连接蛋白(如 ZO-1, occludin)及肠道免疫系统构成[31]。紧密连接蛋白是维持肠上皮细胞间连接的关键成分,可以防止细菌和内毒素的渗漏。研究表明, IH 可以降低肠上皮细胞中 ZO-1 和 occludin 的表达,破坏紧密连接的完整性,增加肠道通透性。临床研究证实, OSA 患者的粪便菌群特征与非 OSA 个体存在显著差异,且这些改变与高血压表型相关联。纳入 OSA 合并高血压患者的研究显示[18] [32],患者粪便样本的宏基因组分析发现肠道微生物多样性下降( $\alpha$ 多样性下降)及菌群结构失衡,与其呼吸暂停低通气指数(Apnea-Hypopnea Index, AHI)严重程度呈正相关。而促炎菌株如 *Escherichia-Shigella* 丰度升高,与血清 CRP、IL-6 水平呈正相关。这提示肠道菌群改变不仅是局部生态失衡的结果,也可能通过系统性免疫激活参与血压调控。

以上结果表明,肠道菌群在 OSA 和高血压的联系中起到多维度桥梁作用。OSA 通过 IH 诱发肠道菌群失调与屏障功能破坏,促进肠源性炎症因子的系统性转移,进而激活宿主免疫系统,形成持续性炎症反应。这一过程不仅加剧 OSA 本身病理,也可能通过免疫-血管耦合机制推动高血压的发生发展。

#### 4. 肠道菌群 - 免疫轴的交互机制在阻塞性睡眠呼吸暂停相关高血压中的作用

肠道菌群不仅在营养代谢与屏障维持中发挥作用,还可通过调控先天性和适应性免疫反应参与多种慢性疾病进程[33] [34]。肠道菌群与宿主免疫系统处于高度共生状态,共同构成的“肠道菌群 - 免疫轴”。该轴不仅在维持免疫稳态中起关键作用,更在病理状态下通过调节免疫炎症、代谢紊乱等途径参与疾病发生发展[35]。大量证据表明,在 OSA 相关高血压中,肠道菌群失调通过激活肠道免疫系统,诱导系统性炎症状态,是连接局部微生态变化与远端血管功能障碍的重要枢纽[19] [36] [37]。

##### 4.1. 先天性免疫应答失衡

肠道菌群失调能够通过激活先天性免疫系统的关键信号通路,进而触发系统性炎症反应[38]。肠道屏障是维持宿主与肠道菌群共生状态的重要屏障结构,而肠道菌群失调可破坏这一结构。研究发现[39],肠道屏障破坏与 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路激活是核心环节:肠道菌群失调亦可破坏肠上皮紧密连接蛋白表达,损害屏障完整性。这导致肠源性毒素如脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)易位进入循环系统。LPS 作为革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分,能够激活多种免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞)表达的 TLR4,启动下游信号通路。TLR4 识别 LPS 后激活髓样分化因子 88 (MyD88),进而激活 NF- $\kappa$ B,促进下游促炎因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等的转录和表达,形成级联炎症反应[40] [41]。这些促炎因子不仅可以加剧血管炎症,还可以通过血液循环影响远端器官的功能。例如, TNF- $\alpha$  可以诱导内皮细胞表达黏附分子,促进白细胞的募集,加剧血管炎症反应。研究表明, TLR4 基因敲除或应用 NF- $\kappa$ B 抑制剂可部分缓解 IH 诱导的血压升高和组织损伤,证实了该通路在其中的介导作用[42]。在 OSA 模型中,反复 IH 通过诱导氧化应激与上皮凋亡,直接损伤肠上皮屏障。动物实验表明,暴露于 IH 的小鼠表现出肠上皮紧密连接蛋白表达下调、肠黏膜厚度变薄及通透性增加,促使革兰氏阴性菌产物 LPS 进入血液循环,引发系统性炎症反应[43]。因此,肠道屏障损伤及随之而来的 LPS/TLR4 通路激活在 OSA 相关高血压中扮演关键角色。

此外,菌群 - 免疫轴还影响单核 - 巨噬细胞系统的极化状态。肠道菌群代谢产物可调节巨噬细胞从 M2 型(抗炎型)向 M1 型(促炎型)转化[44]。OSA 相关菌群失调可促使 M1 型巨噬细胞增多,分泌大量 IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子,加剧血管平滑肌细胞增殖与血管重构,不仅升高血压,也可能促进靶器官损伤[45]。树突状细胞(Dendritic Cells, DCs)作为连接先天性免疫与适应性免疫的关键桥梁,其活性同样受到菌群成

分的调节[46],通过识别 LPS 激活 TLR4,可以促进 Th1 细胞的分化,而通过识别多糖 A (PSA)激活 TLR2,则可以促进 Treg 细胞的分化。DCs 在 OSA 背景下的功能改变有待深入研究。

NLRP3 炎症小体的激活是 OSA 相关高血压中菌群失调的重要下游效应。肠道菌群紊乱(如产丁酸菌减少)导致肠腔内 ATP 水平升高,激活嘌呤能受体 P2X7,进而触发 NLRP3 炎症小体组装,促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟释放。这些促炎因子可通过血液循环激活血管内皮细胞,诱导黏附分子(如 ICAM-1、VCAM-1)表达,促进白细胞跨内皮迁移,加剧血管壁炎症和动脉硬化。动物实验显示,OSA 模型大鼠肠上皮细胞 NLRP3 表达显著升高,抑制该通路可减轻血压升高和血管重构。同时,肠道菌群驱动的 Th17/Treg 细胞失衡在系统性炎症中起关键作用。OSA 患者肠道中产 IL-17 的 Th17 细胞比例升高,而调节性 T 细胞(Treg)功能受抑制,导致 IL-17A、IL-22 等促炎因子分泌增加。这些细胞因子可激活血管平滑肌细胞增殖,并通过刺激肾素分泌升高血压。研究证实,补充产丁酸的罗斯氏菌(*Roseburia*)可恢复 Th17/Treg 平衡,改善血管舒张功能。另一方面,肠道通透性改变与 D-乳酸易位也是菌群失调的重要后果。OSA 患者肠上皮紧密连接蛋白(如 ZO-1、Occludin)表达下调,导致肠道通透性增加,肠道内 D-乳酸和内毒素(LPS)大量入血。D-乳酸可通过激活 NADPH 氧化酶促进活性氧(ROS)生成,进一步损伤血管内皮;而 LPS 则通过 TLR4/MyD88 通路诱导巨噬细胞分泌 MCP-1,促进单核细胞向脂肪组织浸润,加剧胰岛素抵抗和血压升高。

## 4.2. 适应性免疫应答失衡

T 淋巴细胞在维持免疫稳态与参与慢性炎症反应中具有重要作用[47]。尤其是 Th17 和 Treg 之间的平衡在自身免疫和炎症中起着重要作用,据报道,在各种慢性炎症和免疫性疾病中, Th17/Treg 的比例失衡[48]-[50]。在生理状态下,菌群代谢产物(如丁酸)可促进调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Treg)的分化,抑制促炎性辅助 T 细胞 17 (T helper 17, Th17)的功能,从而维持免疫稳态[51]。然而研究表明,OSA 和高血压患者外周血及靶器官中 T 细胞亚群比例显著失衡,尤其是 Th17 增多和 Treg 减少[52][53]。这一“促炎/抗炎”比例失调是推动高血压发生的重要因素。在 OSA 诱导的低氧环境下,菌群紊乱导致 Treg 减少, Th17 比例升高,形成促炎优势状态[53]。Th17 细胞分泌白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17),诱导血管内皮细胞表达黏附分子,促进中性粒细胞募集,加剧血管壁炎症反应,最终促进高血压的发生。同时, Treg 减少使抗炎机制受损,失去对异常免疫反应的抑制能力,形成炎症“失控”状态[54]。

DCs 的功能异常在 OSA 相关 Th17/Treg 失衡中起关键作用。OSA 患者的 IH 可诱导 DCs 成熟障碍,表现为共刺激分子(如 CD80/CD86)表达降低,同时分泌 IL-10 等抗炎因子能力减弱。这种功能缺陷导致 DCs 无法有效激活 Treg 细胞,反而通过分泌 IL-6 和 TGF- $\beta$ 1 促进 Th17 分化。实验显示,暴露于 IH 的小鼠脾脏 DCs 中 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路活性增强,促进 IL-23 分泌,进而激活 Th17 细胞并抑制 Foxp3 表达。OSA 患者外周血中 NKT 细胞比例显著升高,且呈现促炎表型(如 CD4<sup>+</sup> NKT 细胞增多),其分泌的 IFN- $\gamma$  和 IL-17 水平与 AHI 呈正相关。NKT 细胞通过直接激活血管内皮细胞并促进黏附分子表达,加速动脉粥样硬化进程。

## 4.3. 免疫微环境影响菌群反向调控

在“肠道菌群 - 免疫轴”的双向调节系统中,免疫系统对肠道菌群的生态结构和功能状态亦具有重要调控作用,在慢性炎症状态下尤为明显[34]。OSA 伴高血压患者常处于系统性低度炎症和免疫激活状态,这种异常免疫微环境可通过多种机制破坏肠道稳态,进一步促进菌群失调,形成恶性循环[36]。

促炎细胞因子在肠道局部的高表达直接改变菌群生态屏障[55]。研究发现, TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等细胞因子可以抑制肠道黏液层合成与上皮再生,导致屏障功能下降,使菌群更易与宿主免疫系统接触,诱发非特异性免疫攻击,造成菌群多样性减少和益生菌比例下降, TNF- $\alpha$  还可以抑制杯状细胞的分化,减少黏液的

分泌,从而破坏黏液层的完整性,使细菌更易于穿透黏液层,接触肠上皮细胞[56][57]。同时,炎症激活导致肠道抗菌肽(如 Reg3 $\gamma$ 、 $\beta$ -defensins)表达紊乱,改变菌群定植能力和空间分布[58]。抗菌肽是由肠上皮细胞分泌的具有抗菌活性的多肽,可以抑制特定细菌的生长,从而影响菌群的组成。而 Reg3 $\gamma$  可以抑制革兰氏阳性菌的生长,从而维持菌群的平衡。此外,慢性炎症状态还可能扰乱上皮营养物质代谢,间接剥夺益生菌底物,削弱其稳态维持能力[5]。同时,炎症可以改变肠上皮细胞的糖酵解途径,减少短链脂肪酸的产生,从而影响益生菌的生长。更重要的是,OSA 诱导的交感神经活化及肠道黏膜免疫失衡,会通过神经-免疫-肠道轴改变肠道局部血流与神经递质水平,调控免疫细胞分布与信号传导,进一步影响菌群构成[59]。这一“免疫驱动菌群再编程”过程使菌群结构趋于炎症型表型,加剧低度炎症与代谢紊乱。

综上,肠道菌群通过其代谢产物、结构成分以及与宿主免疫细胞的相互作用,在调控局部与系统性免疫反应中发挥核心作用。这种菌群-免疫双向调控关系,构建了 OSA 相关高血压发生发展的炎症通路网络。在此机制中,肠道菌群失调不仅打破免疫耐受,还诱导免疫细胞功能紊乱和炎症因子异常释放,最终导致血管结构与功能受损,推动血压持续升高。

## 5. 干预前景: 调节肠道菌群-免疫轴的策略与挑战

随着肠道菌群-免疫轴在 OSA 相关高血压中的桥梁作用被揭示,针对该通路的干预研究日益活跃。值得强调的是,肠道菌群-免疫轴受外界环境与宿主因素(如饮食、缺氧、睡眠节律)动态调控,具有可干预性和可逆性。针对菌群组成、代谢功能及其免疫调控效应的干预手段,包括益生菌补充、膳食调整、靶向药物及微生物移植等,正成为未来综合治疗的新方向,体现了“微生态精准医学”的发展理念。

### 5.1. 益生菌与合生元干预

益生菌(Probiotics)是调节肠道菌群最早期应用的手段之一,其核心作用机制包括恢复菌群多样性、增强黏膜屏障功能以及调节免疫细胞活性[24][60]。益生菌通过竞争性抑制有害菌的生长,增加有益菌的比例,从而恢复肠道菌群的多样性。同时,益生菌还可以促进肠上皮细胞的增殖,增强细胞间的紧密连接,减少肠道通透性,从而增强肠黏膜屏障功能。Bhanu P Ganesh 研究发现,补充益生菌丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)或益生元 Hylon VII 可改善 OSA 大鼠模型中显著升高收缩压[61]。此外,合生元(Synbiotics)通过同时提供益生菌及其底物益生元(Prebiotics),可能增强益生菌在肠道的定植能力及其代谢活性,从而更有效地改善肠道微生态环境并调节免疫状态[62]。益生元作为益生菌的营养来源,可以促进益生菌的生长和繁殖,从而增强益生菌的疗效。益生元可以通过增加肠道中短链脂肪酸(SCFAs)的产生,进一步调节免疫反应和血压。在 OSA 大鼠模型中,丁酸梭菌与益生元抗性玉米淀粉 Hylon VII 的联合应用,显著降低了收缩压升幅(24~44 mmHg),逆转 OSA 诱导的盲肠杯状细胞减少,维持黏液层屏障功能;提升 SCFAs 水平,增加盲肠乙酸盐浓度,并抑制促炎因子 IL-1 $\alpha$  和 IL-6 的 mRNA 表达,从而阻断神经炎症传导;调控神经免疫,抑制小胶质细胞活化,减轻中枢炎症反应。因此,益生菌与合生元作为调控肠道菌群-免疫轴的重要手段,在 OSA 相关高血压的防治中具有广阔的应用前景。

### 5.2. 膳食干预

饮食对肠道菌群组成和功能具有显著影响。富含膳食纤维、低脂且含有多酚类物质的膳食模式有助于促进产 SCFAs 菌的生长,并增强其抗炎效应[63]。SCFAs 中的乙酸盐和丙酸盐可以通过 G 蛋白偶联受体(GPCRs) GPR41 和 Olfr78 双向调节血压,在低浓度时主要通过 GPR41 介导血管舒张。研究表明,地中海饮食(MeDiets)对血压、血脂谱、脂蛋白颗粒、炎症、氧化应激和颈动脉粥样硬化,以及对参与血管事件和血栓形成的致动脉粥样硬化基因的表达均具有有益影响[64]。OSA 患者饮食常偏向高热量、高脂肪,

易诱发菌群失调和免疫激活。高盐饮食作为高血压的重要危险因素，也可以通过影响肠道菌群来升高血压。研究表明，补充乳杆菌(如 *Lactobacillus murinus*)可以恢复高盐饮食诱导的色氨酸代谢产物吲哚乳酸水平，抑制 Th17 细胞分化，从而缓解盐敏感性高血压。这一发现提示，可通过膳食干预调节肠道菌群，可以缓解高盐饮食对血压的不利影响。

### 5.3. 粪菌移植与工程菌治疗

微生物移植，特别是粪菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)，作为重建肠道菌群生态系统的手段，已在炎症性肠病、代谢综合征等疾病中展现出初步疗效。FMT 通过将健康供体的肠道菌群移植到患者体内，可以直接改变患者的肠道菌群组成和功能，从而改善相关疾病的症状。一项研究证实了肠道菌群紊乱与高血压之间的因果关系。将 OSA 高血压大鼠的肠道菌群移植到健康受体大鼠体内，可导致受体大鼠血压升高 14~32 mmHg，并伴随肠道中 *Akkermansia* 菌减少以及 ZO-1、Occludin 表达下降。一项随机对照试验[65]首次评估了 FMT 对高血压的影响，结果显示 FMT 干预后血压有所降低且安全性良好，但该降压效应未能持续。这一结果提示，FMT 的疗效可能受到多种因素的影响，例如供体菌群的组成、受体个体的肠道环境、以及饮食等因素。此外，FMT 后的菌群重塑也可能不是永久性的，需要进一步的干预措施来维持其疗效。相对地，Mohammad Badran 等人研究发现，将暴露于模拟 OSA 的间歇性缺氧环境的小鼠的粪便微生物群移植到未暴露的幼鼠中，可在受体小鼠未经 IH 暴露的情况下，重现 IH 诱导的系统性动脉血压(aBP)升高和血管功能紊乱[66]。

合成生物学的发展推动了工程益生菌的设计，为精准调控肠道菌群 - 免疫轴提供了新的可能性。工程益生菌(如表达抗炎因子的乳酸菌株)可在肠道持续释放药效分子，具有定向调节肠道 - 免疫 - 血管通路的潜力。2000 年，Steidler 等人开创性地利用基因工程改造乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)，使其组成型分泌 IL-10 在小鼠结肠炎模型中，该工程菌通过持续释放 IL-10，显著抑制肠道促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)表达，并促进调节性 T 细胞(Treg)功能，进一步抑制炎症反应，从而降低血压。

## 6. 总结与展望

OSA 作为一种常见睡眠障碍性疾病，其与高血压的密切关联已被广泛证实。近年来，随着肠道菌群与免疫系统交互机制的深入揭示，“肠道菌群 - 免疫轴”已成为连接 OSA 与高血压的关键生物学通路。本综述系统梳理了 OSA 相关高血压领域的研究现状，重点探讨了肠道菌群失调如何通过影响免疫细胞功能、炎症因子分泌及免疫通路(如 Th17/Treg 失衡)，驱动系统性低度炎症反应和血管功能障碍，最终参与高血压的病理生理进程。同时，评估了益生菌、饮食、FMT、工程菌等基于该轴的干预策略的临床价值，为 OSA 的临床综合管理提供了潜在新方向。

尽管肠道菌群 - 免疫轴为 OSA 相关高血压的治疗提供了理论突破，其临床转化仍面临多重挑战。首先，菌群个体差异显著导致干预效果呈现高度异质性；其次，OSA 与高血压涉及多因素交互作用(如肥胖、交感神经活性)，单一菌群调节难以独立发挥治疗效应。现有研究证据亦存在局限性：多数随机对照试验样本量偏小、随访周期较短，且机制研究多停留在相关性层面，对菌群 - 免疫双向调控的因果关系验证不足；部分干预手段如 FM 的降压效应呈现短暂性，提示维持肠道微生态稳定性是关键难点。此外，OSA 显著的临床异质性，如不同菌群失衡表型、炎症谱差异要求干预策略需向个体化方向发展，而当前对混杂因素(如饮食模式、遗传背景)的控制不足，进一步制约了研究成果的推广应用。

需要强调的是，尽管现有研究提示靶向肠道菌群的干预策略(如益生菌、合生元及粪菌移植)在 OSA 相关高血压中具有潜在获益，但其总体证据等级仍然有限。目前支持上述干预的证据主要来源于动物实验、小样本临床研究或短期随机对照试验，多数研究存在样本量不足、随访时间较短、终点指标异质性较大等问题，尚缺乏以血压结局为主要终点、长期随访的大规模高质量随机对照试验。尤其是在 FMT 领

域, 现有研究多集中于代谢综合征或原发性高血压人群, 针对 OSA 相关高血压的直接临床证据极为有限, 其降压效应在部分研究中呈现短暂性和不可持续性。因此, 当前益生菌及 FMT 在 OSA 相关高血压中的应用仍应被视为探索性或辅助性干预手段, 而非循证医学意义上的标准治疗方案, 其临床推广仍需更高质量证据支持。

深入剖析现有研究瓶颈, 核心问题在于对“OSA - 肠道菌群 - 免疫 - 高血压”轴的双向动态互作机制解析不足。现有研究多聚焦于 IH 通过交感神经激活或氧化应激诱导高血压的单向路径, 而对以下关键科学问题的回答仍显薄弱: 其一, 免疫微环境(如 Th17/Treg 平衡失调)如何反向重塑菌群结构; 其二, 个体异质性(如 SCFAs 受体 GPR41/Olf78 多态性、特定菌株 *Akkermansia muciniphila* 丰度)如何影响轴功能; 其三, OSA 与高血压是否通过“交感神经活化 - 肠道屏障损伤”形成正反馈环路。这些知识缺口严重阻碍了基础机制向临床精准干预的转化。

针对上述挑战, 未来研究需从机制深化与技术革新两方面协同推进。鉴于 OSA 显著的临床异质性及其多系统受累的特征, 未来研究应致力于设计基于分型与分层的个体化干预策略, 并探索构建“诊断 - 机制解析 - 精准干预”的一体化研究范式。例如, 针对具有特定菌群失衡特征或炎症表型的 OSA 患者, 实施早期菌群调节, 有望在病程初期中断向高血压发展的进程。与此同时, 制定干预标准、优化菌株筛选、提高安全性监测等问题亦亟需解决, 以加快临床转化。在机制层面, 可结合纵向队列研究与条件性基因敲除小鼠模型, 系统解析肠道局部免疫细胞如巨噬细胞极化状态与菌群代谢产物的互作网络; 同时, 借助单细胞测序与空间转录组技术, 全面绘制“菌群 - 免疫 - 血管”交互作用的动态图谱。在技术层面, 需突破传统“单向线性机制”研究框架, 探索多组学整合分析(如微生物组、代谢组、转录组)与合成生物学、人工智能的交叉应用, 开发“病灶定向、实时响应”的智能微生态系统。在临床转化层面, 需开展大样本随机对照试验, 对比工程菌与传统益生菌的疗效差异; 建立基于“菌群 - 免疫”动态标志物组合(如 LPS + Th17/Treg 比值)的疗效预测模型; 探索 CPAP 与菌群靶向治疗的协同效应(如 CPAP 改善缺氧后联合益生菌加速炎症消退); 制定个体化干预标准, 针对特定菌群失衡表型或炎症特征的 OSA 患者实施早期菌群调节, 阻断向高血压发展的病程。

总之, 肠道菌群 - 免疫轴不仅深化了对 OSA 相关高血压致病机制的理解, 更为预防和干预提供了新思路。尽管目前研究仍处于初级阶段, 但其巨大的理论价值与临床潜力, 预示着未来相关研究与应用将在精准医学和慢病防治领域中发挥重要作用, 最终推动 OSA 相关高血压从经验性治疗向精准生态免疫干预的范式转变。

## 参考文献

- [1] Patel, S.R. (2019) Obstructive Sleep Apnea. *Annals of Internal Medicine*, **171**, ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/aic201912030>
- [2] Yeghiazarians, Y., Jneid, H., Tietjens, J.R., et al. (2021) Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **144**, e56-e67.
- [3] Tang, W.H.W., Bäckhed, F., Landmesser, U. and Hazen, S.L. (2019) Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 2089-2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
- [4] Li, D., Li, Y., Yang, S., Lu, J., Jin, X. and Wu, M. (2022) Diet-Gut Microbiota-Epigenetics in Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **153**, Article 113290. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113290>
- [5] Pickard, J.M., Zeng, M.Y., Caruso, R. and Núñez, G. (2017) Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses, and Inflammatory Disease. *Immunological Reviews*, **279**, 70-89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>
- [6] Reis, F. (2023) Gut Microbiota Dysbiosis and Cardiovascular Disease—The Chicken and the Egg. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **42**, 553-555. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2023.03.004>

- [7] Brown, J., Yazdi, F., Jodari-Karimi, M., Owen, J.G. and Reisin, E. (2022) Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Updates to a Critical Relationship. *Current Hypertension Reports*, **24**, 173-184. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01181-w>
- [8] Tietjens, J.R., Claman, D., Kezirian, E.J., De Marco, T., Mirzayan, A., Sadroonri, B., *et al.* (2019) Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e010440. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.010440>
- [9] Dumitrascu, R., Heitmann, J., Seeger, W., Weissmann, N. and Schulz, R. (2013) Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress and Cardiovascular Disease: Lessons from Animal Studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/234631>
- [10] Li, X., Zhang, X., Hou, X., Bing, X., Zhu, F., Wu, X., *et al.* (2023) Obstructive Sleep Apnea-Increased DEC1 Regulates Systemic Inflammation and Oxidative Stress That Promotes Development of Pulmonary Arterial Hypertension. *Apoptosis*, **28**, 432-446. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01797-y>
- [11] Peracaula, M., Torres, D., Poyatos, P., Luque, N., Rojas, E., Obrador, A., *et al.* (2022) Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obstructive Sleep Apnea: A Review Article. *Life*, **12**, Article 537. <https://doi.org/10.3390/life12040537>
- [12] Nanduri, J., Peng, Y., Wang, N., Khan, S.A., Semenza, G.L. and Prabhakar, N.R. (2018) DNA Methylation in the Central and Efferent Limbs of the Chemoreflex Requires Carotid Body Neural Activity. *The Journal of Physiology*, **596**, 3087-3100. <https://doi.org/10.1113/jp274833>
- [13] de Souza, F., Muxfeldt, E.S., Margallo, V., Cortez, A.F., Cavalcanti, A.H. and Salles, G.F. (2017) Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Aldosterone Excretion in Patients with Obstructive Sleep Apnoea and Resistant Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Hypertension*, **35**, 837-844. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001254>
- [14] Muxfeldt, E.S., Margallo, V., Costa, L.M.S., Guimarães, G., Cavalcante, A.H., Azevedo, J.C.M., *et al.* (2015) Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension*, **65**, 736-742. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04852>
- [15] Seravalle, G. and Grassi, G. (2022) Sleep Apnea and Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, **29**, 23-31. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00484-4>
- [16] Yang, W., Cai, X., Hu, J., Wen, W., Mulalibieke, H., Yao, X., *et al.* (2023) The Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR) Predicts Cardiovascular Disease and Its Subtypes in Patients with Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Clinical Epidemiology*, **15**, 177-189. <https://doi.org/10.2147/clep.s395938>
- [17] Drager, L.F., Togeiro, S.M., Polotsky, V.Y. and Lorenzi-Filho, G. (2013) Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>
- [18] Lu, D., Xu, S., Dai, P., Wu, L., Zhang, H. and Zhou, B. (2022) Gut Microbiota in Hypertensive Patients with versus without Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Clinical Hypertension*, **24**, 1598-1605. <https://doi.org/10.1111/jch.14598>
- [19] Ko, C., Su, H., Zhang, L. and Zeng, Y. (2021) Disturbances of the Gut Microbiota, Sleep Architecture, and mTOR Signaling Pathway in Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea-Associated Hypertension. *International Journal of Hypertension*, **2021**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/9877053>
- [20] Guo, W., Sun, L., Yue, H., Guo, X., Chen, L., Zhang, J., *et al.* (2024) Associations of Intermittent Hypoxia Burden with Gut Microbiota Dysbiosis in Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Nature and Science of Sleep*, **16**, 1483-1495. <https://doi.org/10.2147/nss.s484377>
- [21] Moreno-Indias, I., Torres, M., Montserrat, J.M., Sanchez-Alcoholado, L., Cardona, F., Tinahones, F.J., *et al.* (2015) Intermittent Hypoxia Alters Gut Microbiota Diversity in a Mouse Model of Sleep Apnoea. *European Respiratory Journal*, **45**, 1055-1065. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184314>
- [22] 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>
- [23] Wang, H., Zhang, W., Zuo, L., Dong, J., Zhu, W., Li, Y., *et al.* (2013) Intestinal Dysbacteriosis Contributes to Decreased Intestinal Mucosal Barrier Function and Increased Bacterial Translocation. *Letters in Applied Microbiology*, **58**, 384-392. <https://doi.org/10.1111/lam.12201>
- [24] Matenchuk, B.A., Mandhane, P.J. and Kozyrskyj, A.L. (2020) Sleep, Circadian Rhythm, and Gut Microbiota. *Sleep Medicine Reviews*, **53**, Article 101340. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>
- [25] Lucking, E.F., O'Connor, K.M., Strain, C.R., Fouhy, F., Bastiaanssen, T.F.S., Burns, D.P., *et al.* (2018) Chronic Intermittent

- Hypoxia Disrupts Cardiorespiratory Homeostasis and Gut Microbiota Composition in Adult Male Guinea-Pigs. *eBioMedicine*, **38**, 191-205. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.010>
- [26] Richards, E.M., Pepine, C.J., Raizada, M.K. and Kim, S. (2017) The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, **19**, 36.
- [27] O'Donnell, J.A., Zheng, T., Meric, G. and Marques, F.Z. (2023) The Gut Microbiome and Hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 153-167. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00654-0>
- [28] 张丽. 睡眠呼吸暂停综合征肠道菌群紊乱与高血压的关系及其机制的前瞻性观察性研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2025.
- [29] Vaiserman, A., Romanenko, M., Piven, L., Moseiko, V., Lushchak, O., Kryzhanovska, N., *et al.* (2020) Differences in the Gut Firmicutes to Bacteroidetes Ratio across Age Groups in Healthy Ukrainian Population. *BMC Microbiology*, **20**, Article No. 221.
- [30] Nagata, N., Takeuchi, T., Masuoka, H., Aoki, R., Ishikane, M., Iwamoto, N., *et al.* (2023) Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*, **164**, 272-288. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.09.024>
- [31] Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B.G. and Verne, G.N. (2012) Intestinal Barrier Function in Health and Gastrointestinal Disease. *Neurogastroenterology & Motility*, **24**, 503-512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>
- [32] Xue, X., Zhao, Z., Zhao, L., Gao, Y., Xu, W., Cai, W., *et al.* (2024) Gut Microbiota Changes in Healthy Individuals, Obstructive Sleep Apnea Patients, and Patients Treated Using Continuous Positive Airway Pressure: A Whole-Genome Metagenomic Analysis. *Sleep and Breathing*, **29**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1007/s11325-024-03185-z>
- [33] Ganai-Vonarburg, S.C. and Duerr, C.U. (2020) The Interaction of Intestinal Microbiota and Innate Lymphoid Cells in Health and Disease Throughout Life. *Immunology*, **159**, 39-51. <https://doi.org/10.1111/imm.13138>
- [34] Takiishi, T., Fenero, C.I.M. and Câmara, N.O.S. (2017) Intestinal Barrier and Gut Microbiota: Shaping Our Immune Responses Throughout Life. *Tissue Barriers*, **5**, e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>
- [35] Hou, K., Wu, Z., Chen, X., Wang, J., Zhang, D., Xiao, C., *et al.* (2022) Microbiota in Health and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- [36] Mashaqi, S. and Gozal, D. (2019) Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **15**, 1517-1527. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7990>
- [37] Zhang, X., Yin, Y., Chen, Y., Lin, L., Shen, S., Fang, F., *et al.* (2025) Gut Microbiota Contributes to Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension by Gut-Heart Axis in Mice. *International Immunopharmacology*, **155**, Article 114667. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114667>
- [38] Miniet, A.A., Grunwell, J.R. and Coopersmith, C.M. (2021) The Microbiome and the Immune System in Critical Illness. *Current Opinion in Critical Care*, **27**, 157-163. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000800>
- [39] Fang, S., Wang, T., Li, Y., Xue, H., Zou, J., Cai, J., *et al.* (2022) Gardenia Jasminoides Ellis Polysaccharide Ameliorates Cholestatic Liver Injury by Alleviating Gut Microbiota Dysbiosis and Inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, **205**, 23-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.056>
- [40] Sun, W.J., Wu, E., Zhang, G., Xu, B., Chen, X., Hao, K., *et al.* (2022) Total Flavonoids of *Abrus cantoniensis* Inhibit CD14/TLR4/NF-KappaB/MAPK Pathway Expression and Improve Gut Microbiota Disorders to Reduce Lipopolysaccharide-Induced Mastitis in Mice. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 985529. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.985529>
- [41] Sun, Y., Yan, T., Gong, G., Li, Y., Zhang, J., Wu, B., *et al.* (2020) Antidepressant-Like Effects of Schisandrin on Lipopolysaccharide-Induced Mice: Gut Microbiota, Short Chain Fatty Acid and TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **89**, Article 107029. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107029>
- [42] Poulain, L., Richard, V., Lévy, P., Dematteis, M. and Arnaud, C. (2015) Toll-Like Receptor-4 Mediated Inflammation Is Involved in the Cardiometabolic Alterations Induced by Intermittent Hypoxia. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article 620258. <https://doi.org/10.1155/2015/620258>
- [43] Moreno-Indias, I., Torres, M., Sanchez-Alcoholado, L., Cardona, F., Almendros, I., Gozal, D., *et al.* (2016) Normoxic Recovery Mimicking Treatment of Sleep Apnea Does Not Reverse Intermittent Hypoxia-Induced Bacterial Dysbiosis and Low-Grade Endotoxemia in Mice. *Sleep*, **39**, 1891-1897. <https://doi.org/10.5665/sleep.6176>
- [44] Pi, Y., Wu, Y., Zhang, X., Lu, D., Han, D., Zhao, J., *et al.* (2023) Gut Microbiota-Derived Ursodeoxycholic Acid Alleviates Low Birth Weight-Induced Colonic Inflammation by Enhancing M2 Macrophage Polarization. *Microbiome*, **11**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01458-x>
- [45] Fitzpatrick, S.F., King, A.D., O'Donnell, C., Roche, H.M. and Ryan, S. (2020) Mechanisms of Intermittent Hypoxia-mediated Macrophage Activation—Potential Therapeutic Targets for Obstructive Sleep Apnoea. *Journal of Sleep Research*, **30**, e13202. <https://doi.org/10.1111/jsr.13202>

- [46] Balan, S., Saxena, M. and Bhardwaj, N. (2019) Dendritic Cell Subsets and Locations. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **348**, 1-68.
- [47] Cenerenti, M., Saillard, M., Romero, P. and Jandus, C. (2022) The Era of Cytotoxic CD4 T Cells. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 867189. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.867189>
- [48] Guo, M., Liu, H., Yu, Y., Zhu, X., Xie, H., Wei, C., *et al.* (2023) Lactobacillus Rhamnosus GG Ameliorates Osteoporosis in Ovariectomized Rats by Regulating the Th17/Treg Balance and Gut Microbiota Structure. *Gut Microbes*, **15**, Article 2190304. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2190304>
- [49] Jia, L., Jiang, Y., Wu, L., Fu, J., Du, J., Luo, Z., *et al.* (2024) Porphyromonas Gingivalis Aggravates Colitis via a Gut Microbiota-Linoleic Acid Metabolism-Th17/Treg Cell Balance Axis. *Nature Communications*, **15**, Article No. 1617. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45473-y>
- [50] Lourenço, J.D., Ito, J.T., Martins, M.D.A., Tibério, I.D.F.L.C. and Lopes, F.D.T.Q.D.S. (2021) Th17/Treg Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical and Experimental Evidence. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 804919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.804919>
- [51] Yan, J., Luo, M., Chen, Z. and He, B. (2020) The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article 8813558. <https://doi.org/10.1155/2020/8813558>
- [52] Imiela, A.M., Mikołajczyk, T.P., Siedliński, M., Dobrowolski, P., Konior-Rozlachowska, A., Wróbel, A., *et al.* (2022) The Th17/Treg Imbalance in Patients with Primary Hyperaldosteronism and Resistant Hypertension. *Polish Archives of Internal Medicine*, **132**, Article 16171. <https://doi.org/10.20452/pamw.16171>
- [53] Wang, F., Liu, Q., Wu, H., Tang, T., Zhao, T. and Li, Z. (2022) The Dysbiosis Gut Microbiota Induces the Alternation of Metabolism and Imbalance of Th17/Treg in OSA Patients. *Archives of Microbiology*, **204**, Article No. 217. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02825-w>
- [54] Lee, G.R. (2018) The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 730. <https://doi.org/10.3390/ijms19030730>
- [55] Azad, M.A.K., Sarker, M., Li, T. and Yin, J. (2018) Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed Research International*, **2018**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/9478630>
- [56] Kaminsky, L.W., Al-Sadi, R. and Ma, T.Y. (2021) IL-1 $\beta$  and the Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 767456. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767456>
- [57] Lima, M.S.R., de Lima, V.C.O., Piuvezam, G., de Azevedo, K.P.M., Maciel, B.L.L. and Morais, A.H.D.A. (2022) Mechanisms of Action of Anti-Inflammatory Proteins and Peptides with Anti-TNF-Alpha Activity and Their Effects on the Intestinal Barrier: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **17**, e0270749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270749>
- [58] Ratiner, K., Fachler-Sharp, T. and Elinav, E. (2023) Small Intestinal Microbiota Oscillations, Host Effects and Regulation—A Zoom into Three Key Effector Molecules. *Biology*, **12**, Article 142. <https://doi.org/10.3390/biology12010142>
- [59] Munir, S.S., Sert Kuniyoshi, F.H., Singh, P. and Covassin, N. (2023) Is the Gut Microbiome Implicated in the Excess Risk of Hypertension Associated with Obstructive Sleep Apnea? A Contemporary Review. *Antioxidants*, **12**, Article 866. <https://doi.org/10.3390/antiox12040866>
- [60] Suez, J., Zmora, N., Segal, E. and Elinav, E. (2019) The Pros, Cons, and Many Unknowns of Probiotics. *Nature Medicine*, **25**, 716-729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
- [61] Ganesh, B.P., Nelson, J.W., Eskew, J.R., Ganesan, A., Ajami, N.J., Petrosino, J.F., *et al.* (2018) Prebiotics, Probiotics, and Acetate Supplementation Prevent Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*, **72**, 1141-1150. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11695>
- [62] Markowiak, P. and Śliżewska, K. (2017) Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, **9**, Article 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- [63] Fan, L., Xia, Y., Wang, Y., Han, D., Liu, Y., Li, J., *et al.* (2023) Gut Microbiota Bridges Dietary Nutrients and Host Immunity. *Science China Life Sciences*, **66**, 2466-2514. <https://doi.org/10.1007/s11427-023-2346-1>
- [64] Ros, E., Martínez-González, M.A., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Martínez, J.A., *et al.* (2014) Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. *Advances in Nutrition*, **5**, 330S-336S. <https://doi.org/10.3945/an.113.005389>
- [65] Fan, L., Chen, J., Zhang, Q., Ren, J., Chen, Y., Yang, J., *et al.* (2025) Fecal Microbiota Transplantation for Hypertension: An Exploratory, Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Microbiome*, **13**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02118-6>
- [66] Badran, M., Khalyfa, A., Ericsson, A.C., Puech, C., McAdams, Z., Bender, S.B., *et al.* (2023) Gut Microbiota Mediate Vascular Dysfunction in a Murine Model of Sleep Apnoea: Effect of Probiotics. *European Respiratory Journal*, **61**, Article 2200002. <https://doi.org/10.1183/13993003.00002-2022>