

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230327.1112.002.html\(2023-03-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230327.1112.002.html(2023-03-27))

肠道菌群代谢物与高血压关系的研究进展*

徐梦月¹, 王强²综述, 白娟², 李宏宝^{3△}审校

(1. 陕西中医药大学第二临床医学院, 陕西咸阳 712000; 2. 西安交通大学第一附属医院麻醉手术部, 西安 710061; 3. 西安交通大学基础医学院, 西安 710061)

[摘要] 高血压是危害性较大的慢性心血管疾病, 呈发病率逐年攀升与发病患者年轻化趋势, 已成为全球性的公共卫生问题。高血压是多种因素协同作用的结果, 主要涉及环境因素和遗传因素, 但其具体发病机制尚不明确。近年来, 大量科学研究表明肠道菌群与高血压之间存在密切联系, 特别是肠道菌群代谢物可通过多种途径对血压进行调控, 影响高血压进展。该文阐述了肠道菌群主要代谢物参与血压调控的机制, 以期防治高血压提供新的思路和靶点。

[关键词] 高血压; 肠道菌群; 代谢物; 调控机制

[中图分类号] R350 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)13-2040-06

Research progress on relationship between intestinal flora metabolites and hypertension*

XU Mengyue¹, WANG Qiang², BAI Juan², LI Hongbao^{3△}

(1. Second Clinical Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Anesthesia and Operation, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 3. School of Basic Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[Abstract] Hypertension is a chronic cardiovascular disease with high hazards, its prevalence rate is increasing year by year and the patients are getting younger, which has become a global public health problem. Hypertension is the result of synergistic effects of many factors, mainly involving in the environmental factors and genetic factors, but its specific pathogenesis is still unclear. In recent years, a large number of scientific studies have shown that there is a close relationship between intestinal flora and hypertension, especially the metabolites of intestinal flora can regulate the blood pressure through various channels and affect the progress of hypertension. This paper expounds the mechanism of the main metabolites of intestinal flora participating in the regulation of blood pressure to provide the new ideas and targets for the prevention and treatment of hypertension.

[Key words] hypertension; intestinal flora; metabolites; regulation mechanism

高血压是以体循环血压升高为主的一种全球性慢性疾病, 常伴随交感神经活性亢进、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 过度激活、代谢异常及炎症反应。高血压长期发展可造成心、脑、肾等重要靶器官的严重损伤, 导致如冠心病、脑卒中、肾功能衰竭等相关并发症, 致残率和致死率极高。据统计, 我国心血管病患者为 2.90 亿, 其中高血压患者高达 2.45 亿^[1]。当前临床上主要以西药干预高血压的治疗方案存在某些问题, 如患者依从性差、单药难以有效控制、药物长期

服用不良反应大、部分患者对药物不敏感等^[2]。我国成人高血压的知晓率、治疗率和控制率分别为 51.6%、45.8% 和 16.8%, 其中高血压的治疗率仅占 37.5%^[1]。血压情况控制不理想, 会给家庭和社会造成沉重负担, 而维持血压稳态是一个极为复杂的过程。研究表明, 高血压的发生不仅与遗传、环境、年龄、生活方式等因素有关, 还与肠道内的微生物存在紧密联系^[3]。与健康人肠道内的菌群比较, 高血压患者的肠道菌群存在明显差异, 且肠道菌群可通过分泌多种活性代谢产物来参与血压调节^[4]。因此, 本文旨

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82170443); 国家自然科学基金青年项目 (82004083); 陕西省重点研发一般项目 (2021SF-153)。

作者简介: 徐梦月 (1997-), 在读硕士, 主要从事针刺机制与围术期转化研究。△ 通信作者, E-mail: hongbaoli1985@163.com。

在围绕肠道菌群主要代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)、胆汁酸(bile acids, BA)、硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)参与调控血压的机制进行综述(图1), 以期防治高血压提供新的方向。

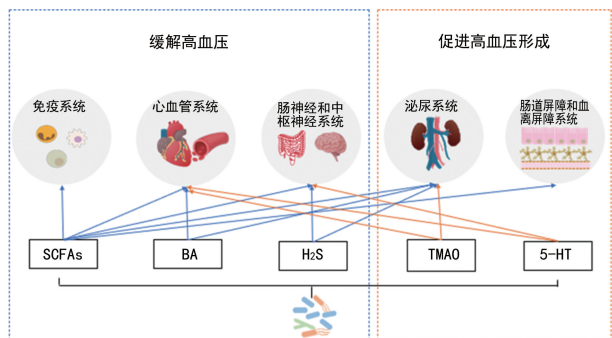
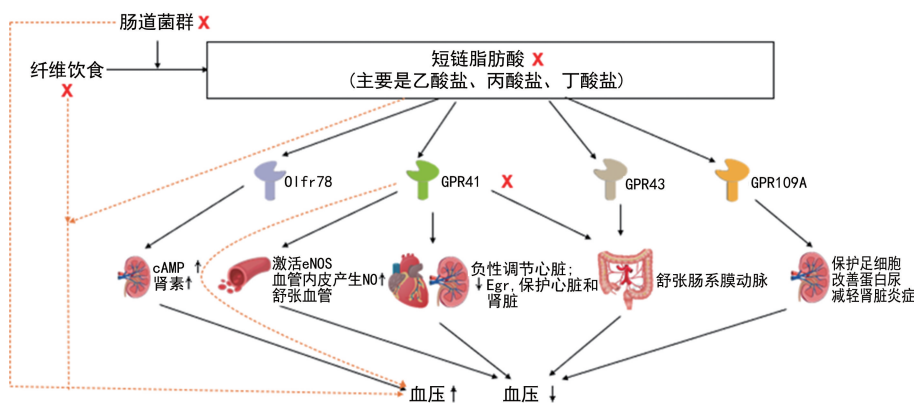


图1 肠道菌群代谢物通过影响不同系统对高血压的影响

1 SCFAs

SCFAs由肠道微生物代谢不易消化的碳水化合物和内源性蛋白质产生, 主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐, 三者合计占比达95%, 对于血压和交感神经活动调节具有重要意义^[5-6]。临床研究表明, 高血压患者的血压与血液中的SCFAs水平呈负相关^[7]。这一结论在动物实验中亦被证实: 在自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的饮用水中添加SCFAs, 可防止其血压进一步升高^[6]。SCFAs主要是通过介导不同的G蛋白耦联受体(G-protein-coupled receptors, GPR), 包括嗅觉受体78(olfactory

receptor 78, Olfr78)、GPR41、GPR43和GPR109A, 对血压产生不同的影响(图2)。激活Olfr78可以升高血压, 主要由SCFAs刺激肾小球旁细胞上的Olfr78, 促进细胞中环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)产生, 导致肾素的释放增多所致, 当Olfr78基因被敲除后, 这种升压作用消失^[8]。SCFAs激活血管内皮细胞GPR41则产生降压作用, 其依赖于内皮, 并由内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)促进内皮细胞产生一氧化氮(nitric oxide, NO)介导实现, 而当GPR41基因敲除后小鼠呈单纯收缩期高血压^[9]。SCFAs与GPR41结合后可对心脏功能产生负性调节, 缓解高血压进展, 并下调早期生长反应蛋白1(early growth response protein 1, Egr1)的表达, 起到保护心脏和肾脏的作用^[10-11]。SCFAs还可通过作用GPR41/GPR43舒张肠系膜动脉, 改善高血压^[12]。另外, SCFAs还能通过依赖GPR109A途径, 保护肾小球基底膜上的足细胞, 改善蛋白尿, 减轻肾小球硬化和组织炎症, 最终降低血压^[13]。此外, 血浆中不同浓度的SCFAs结合受体也不同, 基础浓度(0.1~0.9 mmol)的血浆SCFAs可以激活GPR41/GPR43, 触发Gai/o降低cAMP, 从而诱导血管舒张并降低血压; 而较高浓度(0.9 mmol)的SCFAs可以激活Olfr78, 触发嗅觉信号通路中的Golf和腺苷酸环化酶3型以诱导cAMP产生, 从而增加肾素释放和升高血压^[14]。鉴于不同浓度SCFAs结合不同受体会产生不同效应的特性, 未来研究中有必要进一步明确其在不同组织中的作用。



×: 缺乏或敲除该物质; ↑: 水平上升; ↓: 水平下降。

图2 SCFAs通过不同GPR影响血压的作用机制

SCFAs还可通过影响免疫系统、RAAS和神经系统来调节血压。研究表明, SCFAs是免疫途径的重要调节因子, 对肠道屏障、免疫稳态及炎症可产生积极影响^[15-16]。补充SCFAs可减轻辅助T细胞17(T helper cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)介导的炎症反应, 继而延缓高血压的进展^[17]。在血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)诱导的高血压模型中, 补充SCFAs可产生抗炎、抗动脉粥样硬化和降低血压的作用^[18]。另外, SCFAs尤其是

丁酸盐, 还能够增强肠道黏膜的β氧化, 消耗肠腔内的氧气, 为肠道微生物提供有利环境, 促进有益菌生长, 抑制病原菌增殖, 最终缓解高血压及高血压相关的免疫炎症反应和靶器官损伤^[19-20]。外源性补充SCFAs和高纤维饮食, 还可通过下调肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)和肾脏的Egr1基因, 明显改善盐皮质激素诱导的高血压和抑制心肌及肾脏纤维化^[21]。由于SCFAs的受体在神经节上也有表达, SCFAs还能作用于交感及副交感神经节上表

达的受体,调节交感神经系统和肠道中的神经反馈,继而参与血压的神经调节^[22]。此外,SCFAs 还能穿过血脑屏障,直接作用于中枢神经系统,并通过改善中央细胞核中星形胶质细胞的功能来调控血压^[23]。

由此可见,SCFAs 可通过多系统、多环节参与血压的调节。正确认识 SCFAs 对血压的作用及其具体机制,有望为防治高血压提供新的途径和方向。

2 TMAO

TMAO 是肠道菌群的另一重要代谢产物,是由肠道微生物通过分解胆碱、肉碱或富含胆碱的食物产生其前体三甲胺(trimethylamine, TMA),后者通过门静脉循环进入肝脏,被肝脏中的黄素单加氧酶氧化产生^[24]。研究表明,TMAO 参与动脉粥样硬化的形成^[25],而动脉粥样硬化与高血压之间存在一定的因果关系,因此,TMAO 可能会是促进高血压发展的新危险因素。一项 meta 分析结果显示,循环中 TMAO 浓度与高血压风险之间存在正剂量依赖性关联,TMAO 浓度每增加 10 $\mu\text{mol/L}$,高血压患病风险增加 20%^[26]。在动物实验中也有类似现象:当 SHR 血浆中的 TMAO 水平升高时,其体内血浆渗透压也会升高,继而引发 TMAO-AVP-AQP-2 轴调节,重吸收更多水,最终造成高血压^[27]。另外,给正常血压的大鼠单独输注 TMAO 并不会影响其血压,输注 Ang II 时仅在输注的前 5 d 明显增加收缩压和舒张压,而当 Ang II 与 TMAO 联合输注时大鼠的升压时间明显增加,说明 TMAO 具有延长 Ang II 的高血压作用^[28]。TMAO 对 Ang II 诱导血管收缩和高血压的增强作用则是通过 PERK/ROS/CaMK II/PLC β 3/Ca²⁺ 轴实现^[29]。此外,有研究发现,对 SHR 给予低剂量的 TMAO 不仅不会对循环系统产生负面影响,还能改善 SHR 的心脏纤维化和心室舒张障碍,提示血浆中 TMAO 的适度增加可能对压力超负荷心脏产生潜在的有益作用^[30]。可见,TMAO 与高血压之间存在一定的相关性,但两者之间的相关作用机制仍需进一步深入研究。

3 BA

BA 是由胆固醇在肝脏中转化而来,肠道菌群参与其合成与代谢。新近研究支持 BA 可作为信号分子,并可能通过调节血管功能、水平衡和炎症反应机制来调节血压^[31]。多项研究指出,BA 可通过激活法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体(pregnanen X receptor, PXR)、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)及 GPR Gpbar1 途径来影响心血管健康^[32-33]。BA(包括石胆酸及其牛磺酸结合物)可增加平滑肌细胞的大电导钙激活钾通道(BKCa)活性导致血管扩张^[34]。亲脂性 BA 通过刺激表膜 BA 结合部位或释放内皮衍生的松弛因子,发挥血管松弛作用^[35]。而且,BA 还能调节内皮细胞和肌肉细胞中胱硫醚-C-裂解酶的表达和活性,增加细胞内钙浓度和

血管内皮细胞中 NO 的产生,引起血管舒张^[36]。使用 FXR 配体治疗内皮细胞可上调内皮细胞 NO,提示其具有扩血管作用^[37]。BA 还可能调节主动脉钙化和钙内流介导的血管张力,对血管系统产生积极影响^[38-39]。BA 还能通过调节肾脏中水和电解质的动态平衡来影响血压。研究发现,FXR、GPR Gpbar1 和上皮性钠通道(epithelial Na⁺ channel, ENaC)的抑制或激活可能会影响水钠的重吸收,继而导致血压降低或升高。而 BA 在肾脏内能够通过增加通道的开放概率来增加 ENaC 电流,激活 FXR 和 GPR Gpbar1 并上调水通道蛋白 2(aquaporin 2, AQP2),继而参与盐敏感型高血压(salt sensitivity of blood pressure, SSBP)的形成^[31]。此外,BA 可通过 GPR Gpbar1-cAMP-PKA 轴特异性地抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的激活,从而缓解炎症^[40];NLRP3 的激活有助于高血压的发展,抑制则可减轻 SSBP^[41]。FXR 的激活能够上调 Ang II 2 型受体,激活后者的激动剂能够预防大鼠 SSBP 的发展,这提示 BA 诱导的 FXR 激活未来可能成为治疗 SSBP 的一个潜在靶点^[42-43]。此外,BA 受体激动剂(如 GPR Gpbar1 激动剂 BAR501 和 FXR 激动剂 PX20606)能够通过减少炎症和促进血管扩张来减缓门静脉高压的发展^[44-45]。因此,BA 可能成为未来研究的新靶点,用以了解 SSBP 的原因并找到对应治疗方法。

4 H₂S

硫化氢是一种生物相关的气体信号分子,主要由肠道组织和肠道硫细菌产生^[46]。据报道,H₂S 在循环系统中充当重要的生物介质,参与机体内众多的生物信号传导,具有降低血压、保护心脏等作用,且 H₂S 稳态失调被认为与代谢性和心血管疾病的发生密切相关^[47]。肠道来源的 H₂S 可透过肠道血管屏障,靶向作用于血管,并通过刺激肠道神经系统的感觉纤维,经由自主神经系统反馈给控制循环系统的大脑中枢,最终参与血压的调控^[47]。HUC 等^[46]发现,将 H₂S 注入大鼠结肠内后可降低动脉血压,同时也会增加门静脉血压,提示肠道衍生的 H₂S 可能有助于调节门静脉压和全身动脉血压。TOMASOVA 等^[48]同样发现,在结肠内注射 H₂S 供体 Na₂S 可以起到类似的降压作用,且降压效果具有剂量依赖关系,试验中 SHR 的血压相比 Wistar 大鼠降低更为明显,期间 H₂S 降压机制可能与部分依赖 K-ATP 通道介导的外周血管扩张有关。XIAO 等^[49]还发现,H₂S 可通过激活 PPAR δ /PI3K/Akt/eNOS 或 PPAR δ /AMPK/eNOS 通路改善人及大鼠肾动脉的内皮功能障碍,继而改善高血压。H₂S 还能通过抑制肾素的合成和释放,改善肾血管性高血压^[50]。长期的脑室内输注 NaHS 能够减弱 Ang II 诱导的室旁核中小胶质细胞的增加和激

活,缓解 Ang II 依赖性自主神经功能障碍,并降低血压^[51]。因此,H₂S 可能具有直接的中枢神经调节和神经免疫作用,有利于维持心血管稳态,未来可能成为可行的抗高血压靶点。

5 5-HT

机体 80%~90% 的 5-HT 是由肠道中特殊的肠嗜铬细胞产生,余下的小部分可由肠道细菌产生。研究发现,肠道菌群的存在及主要代谢物 SCFAs 在肠腔中积累,能够增加肠道嗜铬细胞产生 5-HT,继而对局部肠道或是全身产生广泛效应。局部肠道产生的 5-HT 可通过结合 5-HT 受体,控制肠道迷走神经传入活动,潜在地抑制迷走神经肠-脑神经轴;而释放到循环中的 5-HT 可以影响脉管系统,促进血管收缩。除此之外,循环中的 5-HT 还能经由血液循环运至大脑的心脏调节区,并透过血脑屏障,对中枢进行调控。肠道中交感神经活动的增强与迷走神经活动的减弱,可联合驱动肠-脑-心调节区,促使高血压持续存在。可见,5-HT 对血压的调控可能是通过结合相应受体,继而调控肠道交感神经流出和迷走神经流出,并作用于肠-脑-心神经轴实现^[52]。关于其调控血压的具体分子机制,尚需要进一步深入探索。

6 小结与展望

综上所述,肠道菌群代谢物在高血压的发展进程中扮演着重要角色,以肠道菌群代谢物为切入点,探索高血压的新型治疗方法具有积极意义。然而,由于高血压发病机制复杂,且目前针对肠道菌群及其代谢物的研究主要集中在动物模型和小样本的高血压人群,尚缺乏大规模的临床研究,无法普及大众。因此,有必要开展科学严谨的多中心临床研究,进一步深入研究高血压与肠道菌群及其代谢物之间的因果关系和相互作用的分子机制,推广其在临床中的应用。此外,通过运动锻炼、高纤维饮食、补充益生菌或益生元、抗菌药物干预及粪菌移植等措施能够有效重塑肠道菌群的结构和丰富度,增加相应肠道菌群代谢物,继而缓解高血压。尽管重塑肠道菌群结构的辅助降压治疗方法绿色、安全、患者依从性高,但缺少相关临床研究,且未能将基础研究转变为临床治疗,因此该领域具有极大的研究价值,深入探索有望丰富现有高血压的治疗措施,为防治高血压提供新的思路和方法。

参考文献

[1] ZENGWU W, ZUO C, LINFENG Z, et al. Status of hypertension in China: results from the china hypertension survey, 2012-2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.

[2] 赵新荣. 抗高血压药物的不良反应及预防策略 [J]. *中国药业*, 2013, 22(20): 65-66.

[3] SANTISTEBAN M M, QI Y, ZUBCEVIC J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut [J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 312-323.

[4] LI J, ZHAO F, WANG Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.

[5] HE J, ZHANG P, SHEN L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6356.

[6] ROBLES-VERA I, TORAL M, VISITACIÓN N, et al. Probiotics prevent dysbiosis and the rise in blood pressure in genetic hypertension: role of short-chain fatty acids [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(6): e1900616.

[7] CHEN L, HE F J, DONG Y, 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(1): 73-79.

[8] PLUZNICK J L, PROTZKO R J, GEVORGY-AN H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(11): 4410-4415.

[9] NATARAJAN N, HORI D, FLAVAHAN S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(11): 826-834.

[10] POLL B G, XU J, JUN S, et al. Acetate, a short-chain fatty acid, acutely lowers heart rate and cardiac contractility along with blood pressure [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(1): 39-50.

[11] 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 mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.

[12] ONYSZKIEWICZ M, GAWRYS-KOPCZYNSKA M, KONOPELSKI P, et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors [J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(11/12): 1441-1453.

[13] FELIZARDO R J F, ALMEIDA D C, PEREIRA

- RA R L, et al. Gut microbial metabolite butyrate protects against proteinuric kidney disease through epigenetic-and GPR109a-mediated mechanisms [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (11): 11894-11908.
- [14] WU Y, XU H, TU X, et al. The role of short-chain fatty acids of gut microbiota origin in hypertension [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 730809.
- [15] PARADA V D, FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [16] RATAJCZAK W, RYT A, MIZERSKI A, et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs) [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1): 1-12.
- [17] LIU Y J, TANG B, WANG F C, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5225-5241.
- [18] BARTOLOMAEUS H, BALOGH A, YAKOUB M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage [J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1407-1421.
- [19] GUAN Y, CHEN K, QUAN D, et al. The combination of *scutellaria baicalensis georgi* and *sophora japonica L.* ameliorate renal function by regulating gut microbiota in spontaneously hypertensive rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 575294.
- [20] KIM S, GOEL R, KUMAR A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(6): 701-718.
- [21] 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 mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977.
- [22] ZUBCEVIC J, RICHARDS E M, YANG T, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 104-116.
- [23] YANG T, RODRIGUEZ V, MALPHURS W L, et al. Butyrate regulates inflammatory cytokine expression without affecting oxidative respiration in primary astrocytes from spontaneously hypertensive rats [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(14): e13732.
- [24] ZEISEL S H, WARRIER M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease [J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 157-181.
- [25] YAO M E, LIAO P D, ZHAO X J, et al. Trimethylamine-N-oxide has prognostic value in coronary heart disease; a meta-analysis and dose-response analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 7.
- [26] GE X, ZHENG L, ZHUANG R, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine n-oxide and hypertension risk; a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(1): 66-76.
- [27] LIU M, HAN Q, YANG J. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) increased aquaporin-2 expression in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(4): 312-322.
- [28] UFNAL M, JAZWIEC R, DADLEZ M, et al. Trimethylamine-N-oxide; a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(12): 1700-1705.
- [29] JIANG S, SHUI Y, CUI Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102115.
- [30] HUC T, DRAPALA A, GAWRYS M, et al. Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1805-1820.
- [31] ISHIMWE J A, DOLA T, ERTUGLU L A, et al. Bile acids and salt-sensitive hypertension; a role of the gut-liver axis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2022, 322(4): H636-646.
- [32] LI C, YANG J, WANG Y, et al. Farnesoid X receptor agonists as therapeutic target for cardiometabolic diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1247.
- [33] YANG Z H, LIU F, ZHU X R, et al. Altered profiles of fecal bile acids correlate with gut microbiota and inflammatory responses in patients with ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(24): 3609-3629.
- [34] DOPICO A M, WALSH J J, SINGER J J. Nat-

- ural bile acids and synthetic analogues modulate large conductance Ca^{2+} -activated K^+ (BK-Ca) channel activity in smooth muscle cells[J]. *J Gen Physiol*, 2002, 119(3):251-273.
- [35] KIDA T, TSUBOSAKA Y, HORI M, et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7):1663-1669.
- [36] FIORUCCI S, ZAMPELLA A, CIRINO G, et al. Decoding the vasoregulatory activities of bile acid-activated receptors in systemic and portal circulation: role of gaseous mediators[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(1):H21-32.
- [37] LI J, WILSON A, KURUBA R, et al. FXR-mediated regulation of eNOS expression in vascular endothelial cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(1):169-177.
- [38] MIYAZAKI-ANZAI S, LEVI M, KRATZER A, et al. Farnesoid X receptor activation prevents the development of vascular calcification in ApoE^{-/-} mice with chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2010, 106(12):1807-1817.
- [39] NAKAJIMA T, OKUDA Y, CHISAKI K, et al. Bile acids increase intracellular Ca^{2+} concentration and nitric oxide production in vascular endothelial cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(7):1457-1467.
- [40] GUO C, XIE S, CHI Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2016, 45(4):802-816.
- [41] KRISHNAN S M, LING Y H, HUUSKES B M, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4):776-787.
- [42] ZHANG Q, HE F, KURUBA R, et al. FXR-mediated regulation of angiotensin type 2 receptor expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(3):560-569.
- [43] ALI Q, PATEL S, HUSSAIN T. Angiotensin AT2 receptor agonist prevents salt-sensitive hypertension in obese Zucker rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(12):F1379-1385.
- [44] RENGHA B, CIPRIANI S, CARINO A, et al. Reversal of endothelial dysfunction by GPBAR1 agonism in portal hypertension involves a AKT/FOXO1 dependent regulation of H₂S generation and endothelin-1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0141082.
- [45] SCHWABL P, HAMBRUCH E, SEELAND B A, et al. The FXR agonist PX20606 ameliorates portal hypertension by targeting vascular remodelling and sinusoidal dysfunction [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4):724-733.
- [46] HUC T, JURKOWSKA H, WROBEL M, et al. Colonic hydrogen sulfide produces portal hypertension and systemic hypotension in rats [J]. *Exp Biol Med*, 2018, 243(1):96-106.
- [47] TOMASOVA L, KONOPELSKI P, UFNAL M. Gut bacteria and hydrogen sulfide: the new old players in circulatory system homeostasis [J]. *Molecules*, 2016, 21(11):1558.
- [48] TOMASOVA L, DOBROWOLSKI L, JURKOWSKA H, et al. Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats [J]. *Nitric Oxide*, 2016, 60:50-58.
- [49] XIAO L, DONG J H, TENG X, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction in hypertension by activating peroxisome proliferator-activated receptor delta/endothelial nitric oxide synthase signaling [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3):651-665.
- [50] WEBER G J, PUSHPAKUMAR S, TYAGI S C, et al. Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113(Pt A):300-312.
- [51] DONERTAS A B, OLIVEIRA A C, MALPHURS W L, et al. Central administration of hydrogen sulfide donor NaHS reduces iba1-positive cells in the PVN and attenuates rodent angiotensin II hypertension [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:690919.
- [52] ZUBCEVIC J, RICHARDS E M, YANG T, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1):104-116.