

基于肠道菌群探讨中医药防治高血压合并2型糖尿病

黄琪娜¹, 李杨^{2*}, 郑绍琼¹

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院中医经典病房, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月2日; 发布日期: 2024年5月10日

摘要

高血压是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征, 是临床上常见的慢性疾病。高血压和2型糖尿病是两种互相影响的代谢性疾病。高血压是糖尿病的危险因素, 并且通常先于糖尿病的发展, 二者共存会对多器官造成严重损害, 而发生心血管疾病的风险更是普通人群的4~8倍。肠道菌群在新生儿出生后便存在于肠道中, 主要包括厚壁菌门和拟杆菌门。肠道微生物参与人体代谢时会产生氧化三甲胺、脂多糖、短链脂肪酸等物质, 这些代谢产物可在肠外发挥一系列作用。高血压及糖尿病的发生发展与肠道微生物密切相关, 肠道菌群已成为新的治疗靶点。本文基于肠道菌群探讨中医药对高血压合并2型糖尿病的防治, 通过探究并阐明肠道菌群与高血压合并2型糖尿病的相关性, 为中医药防治该合并症提供新的思路。

关键词

肠道菌群, 高血压, 2型糖尿病

To Explore the Prevention and Treatment of Hypertension Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus by Traditional Chinese Medicine Based on Intestinal Flora

Qina Huang¹, Yang Li^{2*}, Shaoqiong Zheng¹

¹First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Traditional Chinese Medicine Classic Ward, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

Abstract

Hypertension is a cardiovascular syndrome with elevated systemic arterial pressure as the main clinical manifestation. It is a common chronic disease in clinic. Hypertension and type 2 diabetes are two metabolic diseases that affect each other. Hypertension is a risk factor for diabetes, and usually precedes the development of diabetes. The coexistence of the two can cause serious damage to multiple organs, and the risk of cardiovascular disease is 4 to 8 times higher than that of the general population. Intestinal flora exists in the intestine after birth, mainly including Firmicutes and Bacteroidetes. Intestinal microorganisms produce trimethylamine oxide, lipopolysaccharide, short-chain fatty acids and other substances when they participate in human metabolism. These metabolites can play a series of roles outside the intestine. The occurrence and development of hypertension and diabetes are closely related to intestinal microorganisms, and intestinal flora has become a new therapeutic target. Based on the intestinal flora, this paper discusses the prevention and treatment of hypertension combined with type 2 diabetes mellitus by traditional Chinese medicine. By exploring and clarifying the correlation between intestinal flora and hypertension combined with type 2 diabetes mellitus, it provides new ideas for the prevention and treatment of this complication by traditional Chinese medicine.

Keywords

Intestinal Flora, Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus

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

高血压是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征，是临床上常见的慢性疾病[1]。在2023年世界卫生组织发布的报告中显示，在全球范围内30~79岁人群中高血压患病率约为33% [2]。2型糖尿病是以血糖浓度升高为特征的代谢紊乱性疾病。在全球范围内2型糖尿病的患病率呈逐年上升趋势，预计到2040年患有2型糖尿病的患者可达到总人口的10%左右[3]。高血压和2型糖尿病是两种互相影响的代谢性疾病，二者共存会对多器官造成严重损害，而发生心血管疾病的风险更是普通人群的4~8倍[4]。高血压合并2型糖尿病的预防及延缓疾病进展尤为重要。肠道菌群在新生儿出生后便存在于肠道中，其数量相当于人体细胞数量，主要包括厚壁菌门和拟杆菌门。肠道微生物参与人体代谢时会产生氧化三甲胺、脂多糖、短链脂肪酸、次生胆汁酸、胆碱代谢物等物质，这些代谢产物可在肠外发挥一系列作用[5]。高血压及糖尿病的发生发展与肠道微生物密切相关，肠道菌群已成为新的治疗靶点。本文基于肠道菌群探讨中医药对高血压合并2型糖尿病的防治，通过探究并阐明肠道菌群与高血压合并2型糖尿病的相关性，为临床进一步防治该合并症提供新的思路。

2. 中医学对肠道菌群与高血压合并2型糖尿病相关性的认识

在古籍中虽无高血压合并糖尿病的确切记载，但有类似临床症状的描述，如《杂病源流犀浊·三消

源流》记载了消渴病伴“眼涩而昏”，进而出现眩晕诸病证。现多将高血压合并 2 型糖尿病归属于中医之“风眩”、“眩晕”、“消渴”、等范畴。

高血压合并 2 型糖尿病的病因病机较为复杂且尚未明确，目前认为在病因上与情志失调、劳倦过度、饮食不节、年老体弱及素体亏虚等方面相关。当代各学者对高血压合并 2 型糖尿病的病机持有不同的观点，刘荣魁等[6]认为该病病机为肝失疏泄，横逆犯脾，脾失健运，水湿内停，最终进展为气血阴阳逆乱，津液代谢异常。在该病发生进展过程中与肝脾两脏的功能失调密不可分。曹强等[7]认为该病的病机为本虚标实，阴虚为本，其中脾运失健为关键的病理因素，脾胃为人体气机升降的枢纽，枢机不利，气机升降失常，横遏中州，上下格拒，致气血逆乱，血压升高。此外脾胃健运失司，水谷精微疏布异常，化为痰、湿、瘀、浊、脂、热伴随整个病程。谢军朋等[8]认为该病的病机离不开“风”、“痰”、“瘀”证，尤其与肝、脾、肾功能失调密切相关。由此可见，尽管各学者对该病病机的见解不尽相同，但均离不开脾脏的功能失调。

中医学中的脾与现代医学中肠道菌群在生理病理功能上有诸多契合点。脾为后天之本，主运化。脾化水谷为精微，并在心肺的协同下布散全身，濡养周身。水谷精微中慄疾滑利的部分化为卫气，卫气能够固护机体，抵御淫邪[9]。肠道菌群在人体消化系统中蕴藏约 100 万亿个微生物。肠道微生物群不仅参与食物吸收和能量代谢，且通过其代谢产物(如短链脂肪酸、色氨酸和初级胆汁酸代谢物)影响肠道和全身免疫能力，以维持肠道和全身稳态[10]。中医学中脾的运化作用与现代医学中肠道菌群参与代谢活动的功能极为相似，且脾脏参与卫气的化生与肠道菌群参与机体免疫调节亦相似。脾失健运、升清无力、酿痰生湿，则肠道微生物稳态失衡，产生三甲胺(TMA)，而 TMA 可作为反映痰湿程度的标志物[11]。

3. 现代医学对肠道菌群与高血压合并 2 型糖尿病相关性的认识

高血压是糖尿病的危险因素，并且通常先于糖尿病的发展。一项针对 12,550 名 45~64 岁成年人的前瞻性队列研究发现，高血压患者患 2 型糖尿病的患病率是血压正常患者的 2.5 倍[12]。高血压合并 2 型糖尿病的发病机制较为复杂，其中肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)的不当激活会损害胰岛素信号转导，血管紧张素 II (AngII)和醛固酮会增加胰岛素受体底物蛋白的丝氨酸磷酸化，导致胰岛素下游信号通路磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和蛋白激酶 B (Akt)的活性降低，进而使胰岛素对内皮性一氧化氮合酶(eNOS)的激活减少，减少一氧化氮(NO)介导的血管舒张。AngII 和醛固酮均可激活血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 (SGK-1)，诱导内皮上皮钠通道激活，致使内皮 eNOS 活性降低，NO 生成减少[13]。此外，高血压可增强交感神经系统对胰岛素的作用，交感神经张力增加会刺激 β -肾上腺素能受体，通过激活丝氨酸/苏氨酸激酶抑制胰岛素代谢信号，从而促进胰岛素抵抗。

3.1. 氧化三甲胺(TMAO)与高血压合并 2 型糖尿病的相关性

肠道菌群代谢物氧化三甲胺(TMAO)被认为是心血管事件中新的危险因素。TMAO 可来源于饮食中的膳食化合物(磷脂酰胆碱、左旋肉碱、甜菜碱、二甲基甘氨酸和麦角硫因)在结肠中肠道微生物群代谢下产生的 TMA。TMA 被肝脏黄素单加氧酶(FMO1 和 FMO3)吸收入血液并转化为 TMAO，并且接近 95%的 TMA 被氧化成 TMAO。一项荟萃分析证明 TMAO 的浓度与高血压患病率呈正相关，TMAO 可延长 AngII 诱导的高血压作用[14]。Jiang 等研究发现[15]，TMAO 通过激活 PERK 及其下游 ROS/CaMKII/PLC β 3/Ca²⁺通路，增强 AngII 诱导的血管收缩。

TMAO 水平升高的心血管疾病患者更容易合并糖尿病。糖尿病患者或存在患有糖尿病风险的患者体内 TMAO 水平会升高。在动物模型中，TMAO 通过阻断肝脏胰岛素信号通路并引起脂肪组织炎症加剧糖耐量受损和高血糖[16]。通过抑制 FMO3 可持续降低血浆 TMAO，进而降低小鼠血浆葡萄糖和胰岛素。

糖耐量受损的加重可能是由于 TMAO 加重了胰岛素信号通路的阻断。TMAO 还与胰岛素信号通路相关基因有关, 导致肝糖原合成受阻, 促进糖异生, 降低肝糖原转运能力。一项病例对照研究表明[17], 血浆 TMAO 水平与 2 型糖尿病之间存在显著关联, 血浆 TMAO 水平每增加 1 个单位, 患 2 型糖尿病的风险就会增加 11%。

3.2. 脂多糖(LPS)与高血压合并 2 型糖尿病的相关性

革兰氏阴性菌是产生脂多糖(LPS)的来源, 也称为内毒素, 具有诱导内皮功能障碍和血管炎症的作用[18]。其中克雷伯氏菌属、副拟杆菌属、脱硫弧菌属和普雷沃氏菌等革兰氏阴性菌的高丰度与高血压相关, 并且血浆 LPS 浓度与高血压呈正相关。LPS 的产生是肠道内革兰氏阴性菌过度生长的结果。LPS 通过门静脉循环进入肝脏, 诱导肝损伤和炎症。脂多糖结合蛋白(LBP)是细菌来源的 LPS 从肠道易位到外周生物标志物, 血清 LBP 水平升高常被认为反映了肠道通透性。肠道微生态失调会引起肠道屏障完整性和紧密连接蛋白表达的损伤使 LPS 可以自由进入血液。同时, LPS 可以促进肠道屏障功能的失调, 从而形成前馈循环。LPS 诱导的肠道通透性增加和炎症反应是通过内皮 Toll 样受体 4 (TLR4)依赖的神经节激活介导的。LPS 暴露后 TLR4 介导的氧化途径被激活, 该机制通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶生成 ROS, 随后 eNOS 失活, 导致内皮细胞 NO 生物利用度降低, 出现内皮功能障碍。在内皮细胞中 LPS 暴露后, TLR4 介导的炎症通路被激活。该机制涉及 p38 MAPK 的磷酸化, 核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α)蛋白水平下降、以及随后的核因子 κ B p65 (p65 NF- κ B)易位到细胞核, 这导致炎症标志物白介素 (IL-6)和细胞间黏附分子 1 (ICAM-1), 血管内皮细胞黏附分子 1 (VCAM-1), 和 E-选择素的转录。动物实验和体外研究的现有证据支持 LPS 在高血压中的病理作用[19], 其机制是激活 TLR4 受体, 从而启动血管内皮细胞中 NADPH 氧化酶、p38 MAPK 和 NF- κ B 信号级联反应。

2 型糖尿病的特征之一是慢性炎症, 患者感染的高发可归因于外周血单核细胞的失调所导致的免疫反应紊乱。LPS 可异常激活 2 型糖尿病患者的单核细胞。LPS 通过诱导 TLR4/NF- κ B 信号通路活化, 上调 TNF- α 、IL-1、IL-10 等炎症因子水平, 促进氧化应激, 导致胰岛素抵抗。糖尿病单核细胞中 TLR4 基因表达增加, 但在病程长、血糖控制不佳的糖尿病患者中, TLR4 基因表达受到抑制。胰岛素可以降低 2 型糖尿病患者体内单核细胞 TLR4 mRNA 水平。一项动物研究表明[20], 与对照组相比, 2 型糖尿病组大鼠肝脏中白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)基因表达上调, 并且 TLR4、MyD88 的表达以及 I κ B、NF- κ Bp65 的磷酸化显著高于对照组。

3.3. 短链脂肪酸(SCFAs)与高血压合并 2 型糖尿病的相关性

肠道菌群产生的各种代谢物, 对血压和血糖调节具有不同的作用。SCFAs 由多种肠道细菌摄入膳食纤维和非消化性碳水化合物(NDC)分解发酵所产生的。纤维结肠发酵为 SCFAs 可降低 pH 值, 使粪便酸化, 并增加肠道微生物群的生长和多样性。SCFAs 的产物中最常见的是乙酸盐、丁酸盐和丙酸盐。乙酸盐和丙酸盐的产生与拟杆菌属的丰度相关, 丁酸主要由厚壁菌门产生。这些产物除具有肠道抗炎作用外, 还具有抗高血压特性。其中丁酸盐还可以通过加强肠道屏障阻断 LPS 的转位, 该机制为丁酸盐通过上调 MUC2 基因表达, 增加粘蛋白表达, 维持结肠细胞的完整性, 增强屏障功能[21]。高血压患者的 α 多样性较低, 产生 SCFAs 的微生物群丰度较低。与正常血压患者相比, 高血压患者中产生 SCFAs 的瘤胃球菌、罗氏菌属和粪杆菌属的丰度较低[22]。人类粪便中 SCFAs 浓度与血压升高有关。SCFAs 通过肾脏和血管的嗅觉受体(Olfr)和 G 蛋白偶联受体(GPRs)调节血压。SCFAs 通过激活肾脏和血管 Olfr59 使血压升高, 而通过激活 GPR-41 和 GPR-43 使血压降低[23]。

微生物群失调会导致 SCFAs 缺乏。粪便中丁酸盐浓度增加, 能够改善空腹血糖、胰岛素和糖化血红蛋白

蛋白(HbA1c) [24]。血浆乙酸盐与胰岛素抵抗呈负相关。丙酸盐是糖异生的重要前体,丙酸水平的增加会促进肝脏中的糖异生。乙酸盐和丙酸盐可激活 GPR-43 受体,抑制脂肪细胞中的胰岛素信号转导,抑制脂肪堆积并促进其他组织中的脂质和葡萄糖代谢。丁酸盐以依赖环状磷酸腺苷(cAMP)信号通路的方式促进糖异生相关基因的表达。在 2 型糖尿病患者体内,产丁酸盐的粪杆菌属、双歧杆菌属、阿克曼氏菌丰度降低[25]。SCFAs 参与体内代谢活动由 SCFAs 与 GPRs 结合的细胞内效应决定,常见的受体有游离脂肪酸受体 2 (FFAR2/GPR43)、游离脂肪酸受体 3 (FFAR3/GPR42)、羟基羧酸受体 2 (GPR109A/HCAR2)和 GPR164。其中 FFAR2 的表达对血糖有调控的作用。在肠内分泌 L 细胞水平,SCFAs 介导的对受体激活与两种厌食激素胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和胃肠激素肽(PYY)的释放有关。激活 FFAR3 可导致 PYY 血清水平升高,从而调节食欲,延缓肠道排空[26]。GLP-1 亦可减缓胃排空和肠道转运,有助于能量吸收,并增强葡萄糖依赖性胰岛素释放。GLP-1 还可提高肝脏胰岛素敏感性,增强脂质水解和氧化对肝脏的直接作用。此外,丙酸盐和丁酸盐还可以作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂来诱导 PYY mRNA 水平升高。

一项针对 16s rRNA 基因测序技术对受试者粪便样本细菌进行 DNA 测序的研究表明[27],高血压组与高血压合并 2 型糖尿病患者粪便样本细菌丰度前 4 位的均是拟杆菌门、厚壁菌门 A、厚壁菌门 C、变形菌门。与对照组相比,高血压合并 2 型糖尿病组埃氏巨球型菌丰度更高。通过 LEfSe 分析发现两组间也存在差异,高血压组检测出存在普雷沃氏菌和考拉杆菌,而高血压合并 2 型糖尿病组检测出存在肺炎克雷伯菌。在肠道微生物群中,从人类肠道共生细菌中分离出的厚壁菌门、变形菌门和放线菌门,已被确定可以代谢胆碱和肉碱,因此成为了潜在的 TMA 生产者[28]。高血压合并 2 型糖尿病组与高血压组在肠道微生物菌群上存在明显差异,该结果有助基于肠道菌群差异探索新的该合并症的新的治疗靶点。

4. 治疗

4.1. 中药治疗

近年来,靶向肠道菌群防治高血压合并 2 型糖尿病的中药单药、复方及活性成分研究持续进行。中药提取物铁皮石斛多糖(DOPS)、白藜芦醇、小檗碱在降压、降糖方面发挥有益的调节作用。DOPS 具有多种生物活性,可提高 SCFAs 的产生、运输和利用,同时改善肠道菌群并加强肠道屏障,提高肠道 SCFAs 水平和 GPCR43/41 的表达。DOPS 通过增加主动脉中 GPCR41 和 eNOS 的表达以及血清中 NO 水平来改善血管内皮功能,从而降低血压[29]。DOPS 亦可改善 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱、LPS 渗漏和代谢性炎症水平。DOP 可显著上调紧密连接蛋白 Claudin-1、Occludin 和 ZO-1 的 mRNA 表达,并通过 LPS/TLR4/TRIF/NF- κ B 轴减少肠道炎症和氧化应激损伤,以修复肠道屏障[30]。

白藜芦醇是一种天然多酚类化合物,存在于大多数草药中,具有治疗高血压及糖尿病潜力,其治疗作用是由肠道菌群介导的,可逆转肠道菌群失衡、改善肠道屏障、降低肠道通透性。白藜芦醇通过上调紧密连接蛋白 ZO-1 减少有害物质的侵入,通过下调炎症因子(IL-1、TNF- α 、MyD88 和 TLR-4)改善炎症反应[31]。白藜芦醇还通过调节胆汁酸(BAs),下调法尼醇 X 受体-成纤维细胞生长因子 15 (FXR-FGF15)通路,起到预防小鼠动脉粥样硬化的作用[32]。

小檗碱是从草药植物中提取的天然异喹啉类生物碱,是黄连和小檗的主要活性成分。肠道菌群影响小檗碱在胃肠道的吸收和转化,小檗碱也会干扰肠道菌群的结构和功能。小檗碱可通过调节肠道菌群 TMAO 途径,并降低外周血 TMAO 水平[33]。研究表明小檗碱可通过影响糖代谢相关蛋白(PPAR γ 、G6Pase、GLUT2、p-GSK)的表达,改善小鼠糖稳态失衡[34]。

中草药可通过调节益生菌与致病菌的比例,恢复肠道菌群的多样性,改善肠道屏障功能,调节肠道

菌群的代谢产物，从而预防和延缓高血压合并 2 型糖尿病的进展。三黄泻心汤具有扩张血管、保护血管内皮细胞、降低血压的作用，同时伴有乳酸杆菌等有益菌的显著增加[35]。黄连解毒汤治疗 6 周可增加肠道菌群多样性，提高乳酸菌门丰度，减少厚壁菌门[36]。

在中医理论中，中医药可以作为激活剂或增强剂，启动脾脏等器官的免疫功能，提高人体的免疫防御能力。及时修复受损肠粘膜并保持肠粘膜的完整性，可有效阻断有害物质入侵。研究表明[37]，芍药汤可通过调节黏液层 Muc1、Muc2、Muc4、Tff3 基因和上皮屏障基因 ZO-1、Occludin 的表达来修复肠黏膜屏障。此外，芍药汤还可降低促炎细胞因子水平，提高结肠组织抗炎能力，增加黏液分泌，修复黏膜上皮，增强机体免疫力。中药具有抗菌活性温和、修复肠道屏障作用强、人体不易产生抗药性等优点，在菌群平衡调节和肠道屏障修复方面备受期待。

4.2. 饮食治疗

影响肠道微生物群组成的关键因素之一是饮食。摄入益生菌补充剂和含有益生菌的功能性食品，如酸奶，与高血压、糖尿病的患病率较低有关。一项横断面研究显示在酸奶或益生菌补充后未进行抗高血压治疗的高血压发病率降低了 21%，收缩压和舒张压均显著降低[38]。益生菌和/或益生元对肠道微生物群的修饰可以促进葡萄糖稳态和改善胰岛素抵抗。酸奶摄入量与 2 型糖尿病的患病风险呈负相关，并且补充益生菌可以改善 HbA1c 水平。

5. 结语

高血压合并 2 型糖尿病是最常见的合并病之一，对于该病的治疗不仅要进行降压，而且要积极控制血糖。在一些人群中，预防或延缓高血压合并 2 型糖尿病进展的生活方式干预可能是降低糖耐量受损人群死亡率和发病率的重要策略。尽管肠道菌群具有稳定性，但它也具备可塑性。重塑肠道菌群，调节肠道微生物代谢是中药发挥治疗作用的关键。同时，肠道菌群也为阐明中医药治疗高血压合并 2 型糖尿病的机制提供了新的契机。中药的主要机制有增加优势菌群，减少有害菌群、调节肠道微生物代谢产物、以及恢复肠道屏障。保持肠道微生态的稳定对人体健康具有重要意义，中草药可以作为潜在益生菌的宝库，以进行更深入的研究。

参考文献

- [1] 何彦虎, 金华, 刘志军, 等. 基于肠道菌群与代谢水平的相关性论高血压病理机制[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(9): 1094-1098.
- [2] 孙芹, 田伟帆, 罗婷婷, 等. 2023 年世界卫生组织《全球高血压报告》解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(2): 203-208.
- [3] 练有伟, 刘敏. 生辰的五运六气属性与 2 型糖尿病发病的相关性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(2): 291-298.
- [4] 农惠芸, 宁焕, 许霞, 等. 2 型糖尿病合并高血压列线图预测模型构建[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(12): 2035-2042.
- [5] 魏勇军, 李晓琪, 戢博阳, 等. 肠道菌群与宿主关系解析及肠道菌群调控/合成研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(2): 249-265.
- [6] 刘荣魁, 刘宁. 高血压病合并糖尿病的中医辨治[J]. 河北中医, 2004, 26(7): 513-514.
- [7] 曹强, 金华, 刘志军, 等. 高血压合并糖尿病辨证思路探析[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(5): 539-541.
- [8] 谢军朋, 赵连任. 高血压合并糖尿病心脑血管病患者的中西药结合治疗研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(11): 69-70.
- [9] 车钰文, 韩鹏鹏, 焦扬, 等. 基于文献研究的卫气虚证内涵及其诊断标准的思考[J]. 中医杂志, 2023, 64(4): 354-357.

- [10] Wang, J., Zhu, N., Su, X., *et al.* (2023) Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*, **12**, Article 793. <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
- [11] 庄欣, 李鸿真, 朱明建, 等. 从脾论治心血管疾病及其与肠道菌群的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(13): 2501-2504.
- [12] Jia, G. and Sowers, J.R. (2021) Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*, **78**, 1197-1205. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>
- [13] Koenen, M., Hill, M.A., Cohen, P. and Sowers, J.R. (2021) Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation Research*, **128**, 951-968. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>
- [14] Ge, X., Zheng, L., Zhuang, R., *et al.* (2020) The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, **11**, 66-76. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz064>
- [15] Jiang, S., Shui, Y., Cui, Y., *et al.* (2021) Gut Microbiota Dependent Trimethylamine N-Oxide Aggravates Angiotensin II-Induced Hypertension. *Redox Biology*, **46**, Article ID: 102115. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102115>
- [16] Shan, Z., Sun, T., Huang, H., *et al.* (2017) Association between Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and Type 2 Diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 888-894. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.157107>
- [17] Kalagi, N.A., Thota, R.N., Stojanovski, E., *et al.* (2022) Association between Plasma Trimethylamine N-Oxide Levels and Type 2 Diabetes: A Case Control Study. *Nutrients*, **14**, Article 2093. <https://doi.org/10.3390/nu14102093>
- [18] Battson, M.L., Lee, D.M., Weir, T.L. and Gentile, C.L. (2018) The Gut Microbiota as a Novel Regulator of Cardiovascular Function and Disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **56**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>
- [19] Grylls, A., Seidler, K. and Neil, J. (2021) Link between Microbiota and Hypertension: Focus on LPS/TLR4 Pathway in Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation, and Therapeutic Implication of Probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **137**, Article ID: 111334. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111334>
- [20] Yao, B., Pan, B., Tian, T., *et al.* (2022) Baihu Renshen Decoction Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus in Rats Through Affecting Gut Microbiota Enhancing Gut Permeability and Inhibiting TLR4/NF- κ B-Mediated Inflammatory Response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 1051962. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1051962>
- [21] Portincasa, P., Bonfrate, L., Vacca, M., *et al.* (2022) Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1105. <https://doi.org/10.3390/ijms23031105>
- [22] 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>
- [23] Toral, M., Robles-Vera, I., De La Visitación, N., *et al.* (2019) Critical Role of the Interaction Gut Microbiota—Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>
- [24] De La Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N.T., Álvarez-Quintero, R., *et al.* (2018) Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients*, **11**, Article 51. <https://doi.org/10.3390/nu11010051>
- [25] Li, Q., Chang, Y., Zhang, K., *et al.* (2020) Implication of the Gut Microbiome Composition of Type 2 Diabetic Patients from Northern China. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5450. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62224-3>
- [26] 程玥凤, 张文顺, 石岩. 短链脂肪酸在 2 型糖尿病中的发病机制与中医药应用展望[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2024: 1-11. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240124.1448.008.html>, 2024-05-07.
- [27] Ding, H., Xu, Y., Cheng, Y., *et al.* (2023) Gut Microbiome Profile of Chinese Hypertension Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *BMC Microbiology*, **23**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02967-x>
- [28] Canyelles, M., Borràs, C., Rotllan, N., *et al.* (2023) Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1940. <https://doi.org/10.3390/ijms24031940>
- [29] Li, B., Wang, H.Y., Huang, J.H., *et al.* (2022) Polysaccharide, the Active Component of *Dendrobium Officinale*, Ameliorates Metabolic Hypertension in Rats *via* Regulating Intestinal Flora-SCFAs-Vascular Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 935714. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.935714>
- [30] Chen, X., Chen, C. and Fu, X. (2023) *Dendrobium Officinale* Polysaccharide Alleviates Type 2 Diabetes Mellitus by Restoring Gut Microbiota and Repairing Intestinal Barrier *via* the LPS/TLR4/TRIF/NF- κ B Axis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **71**, 11929-11940. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02429>

-
- [31] Du, F., Huang, R., Lin, D., *et al.* (2021) Resveratrol Improves Liver Steatosis and Insulin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Association with the Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 611323. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611323>
- [32] Yang, Z., Wang, Q., Liu, Y., *et al.* (2023) Gut Microbiota and Hypertension: Association, Mechanisms and Treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*, **45**, Article ID: 2195135. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2195135>
- [33] Shi, Y., Hu, J., Geng, J., *et al.* (2018) Berberine Treatment Reduces Atherosclerosis by Mediating Gut Microbiota in ApoE^{-/-} Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 1556-1563. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.148>
- [34] Yang, S., Cao, S., Li, C., *et al.* (2022) Berberrubine, a Main Metabolite of Berberine, Alleviates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease via Modulating Glucose and Lipid Metabolism and Restoring Gut Microbiota. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 913378. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.913378>
- [35] Wu, J., Nakashima, S., Nakamura, S. and Matsuda, H. (2020) Effects of Sanoshashinto on Left Ventricular Hypertrophy and Gut Microbiota in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Natural Medicines*, **74**, 482-486. <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01387-9>
- [36] Ma, X.C., Xiong, X.J., Mo, Y., *et al.* (2020) Study on Changes of Intestinal Microflora in Spontaneously Hypertensive Rats Based on 16S RDNA Sequencing and Intervention of Traditional Chinese Medicine. *Archive of Journal of Traditional Chinese Medicine*, **38**, 71-74.
- [37] Chi, H., Wang, D., Chen, M., *et al.* (2021) Shaoyao Decoction Inhibits Inflammation and Improves Intestinal Barrier Function in Mice with Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 524287. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.524287>
- [38] Lau, E., Neves, J.S., Ferreira-Magalhães, M., *et al.* (2019) Probiotic Ingestion, Obesity, and Metabolic-Related Disorders: Results from NHANES, 1999-2014. *Nutrients*, **11**, Article 1482. <https://doi.org/10.3390/nu11071482>