

· 综述 ·

中医药干预肠道菌群防治高血压合并认知障碍的探讨

洪于兴, 宁美, 颜习武, 常诚

(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 肠道菌群失调存在于高血压及认知障碍患者中, 肠道菌群影响人体血压水平、大脑功能和宿主行为, 从而与高血压合并认知障碍相关。补益肝肾、平肝潜阳、活血化瘀类中药调整肠道菌群对防治高血压合并认知障碍的治疗具有一定优势。从肠道菌群与高血压以及认知障碍的关系、中医药调节肠道菌群改善高血压合并认知障碍的研究现状等角度进行综述, 旨在探究高血压合并认知障碍防治的新靶点、新思路。

关键词: 中医药; 肠道菌群; 益生菌; 高血压合并认知障碍

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2021)01-0140-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0140

引文格式: 洪于兴, 宁美, 颜习武, 等. 中医药干预肠道菌群防治高血压合并认知障碍的探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 140-144.

Discussion on the Prevention and Treatment of Hypertension with Cognitive Impairment by Intervention of Intestinal Flora with Traditional Chinese Medicine

HONG Yu-xing, NING Mei, YAN Xi-wu, CHANG Cheng

(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

ABSTRACT Intestinal flora imbalance existed in patients with hypertension and cognitive impairment. Intestinal flora affected human blood pressure level, brain function, host behavior and might be related to hypertension with cognitive impairment. Regulation of intestinal flora with Chinese herbs such as tonifying liver and kidney, tranquilizing liver and suppressing Yang, promoting blood circulation and removing blood stasis had great advantages in preventing and treating hypertension with cognitive impairment. This paper reviewed the relationship among intestinal flora, hypertension and cognitive impairment, and the research status of TCM regulating intestinal flora in the treatment of hypertension with cognitive impairment, aiming to explore novel targets and ideas for preventing and treating hypertension with cognitive impairment.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; intestinal flora; probiotics; hypertension with cognitive impairment

人体胃肠道内存在一群种类繁多、数量巨大、呈动态平衡的共生菌群。肠道菌群与人体之间的关系错综复杂, 活跃的肠道菌群通过产生大量的生理活性物质影响人体的生理、病理^[1-2]。近年来, 多项研究显示肠道菌群及其产物的失调与肥胖、糖尿病、高脂血症和高血压等疾病的产生重要相关^[3-5], 其中高血压是认知障碍独立和重要的危险因素, 研究显示认知损伤程度与高血压严重程度成正比^[6]。高血压引起血管重构, 继发脑血流量下降、低灌注, 导致脑

白质损害, 造成认知损害, 主要表现为认知功能轻度损害, 记忆力下降, 抽象思维及判断力损害。研究表明调节肠道菌群可改善高血压^[7], 成为改善高血压合并认知障碍的潜在关键靶点。补益肝肾^[8-10]、平肝潜阳^[10-12]、活血化瘀类^[13-16]中药可调节肠道菌群, 并对高血压及认知障碍均有一定治疗作用^[17-19]。本文总结肠道菌群与高血压、认知障碍的关系以及补益肝肾、平肝潜阳、活血化瘀类中药调节肠道菌群的研究, 并对中医药干预肠道菌群防治高血压合并

收稿日期: 2020-05-11

基金项目: 国家自然科学基金(81673759); 江苏省中医药局科技项目(BE2017770); 第四批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2017]124号); 符为民江苏省名老中医药专家工作室(苏中医科教[2016]6号); 符为民全国名老中医药专家传承工作室(国中医药人教函[2018]134号)

第一作者: 洪于兴, 男, 硕士研究生, E-mail: 549903627@qq.com

通信作者: 常诚, 男, 主任医师, 主要从事中西医结合诊疗脑血管病和血管性痴呆的研究, E-mail: chch1967@163.com

认知障碍进行思考。

1 高血压与认知障碍

高血压患者常合并认知障碍,慢性动脉高血压是血管性认知障碍公认的危险因素,脑组织是高血压的早期受损靶器官^[20],与血压正常人群比较,高血压患者更容易出现认知损伤,且认知损伤程度与高血压严重程度成正比。在2016年美国心脏协会科学声明中,多学科专家小组检查了高血压对认知的影响,研究认为高血压破坏脑血管结构和功能,导致认知功能至关重要的脑白质区域缺血损伤^[21]。此外,血压控制不良的高血压患者,其认知障碍发生和加重的风险增加了2倍^[22]。有强有力的证据表明,中年期收缩压的增加可引起老年认知功能降低^[23]。流行病学观察研究已有血压升高与认知障碍密切相关的研究,如张钰聪等^[24]对1993—1997年期间2079例60岁及以上老年人的随访研究显示,老年人收缩压及舒张压增高可导致认知功能受损,且随着血压水平的增高,认知功能下降的幅度越大。在高血压患者中,抗高血压治疗的时间与降低痴呆和认知能力下降的风险有关,控制血压可以逆转高血压对脑血管的不良影响,进而改善认知^[25]。

2 肠道菌群与高血压合并认知障碍

2.1 肠道菌群种类与高血压合并认知障碍

多项研究证据表明,高血压及认知障碍的发病与肠道菌群失调有关,多种肠道菌群与高血压及认知障碍的病理产生有关,调节肠道菌群可能是一种新型疗法。与普氏粪杆菌(*Faecalibacterium*)、罗斯拜瑞氏菌(*Roseburia intestinalis*)和霍氏真杆菌(*Eubacterium hallii*)相关的细菌是已知的人类粪便中最丰富的丁酸产生菌,其平均种群数量约占粪便细菌总数的6.7%^[26],克雷伯氏菌(*Klebsiella*)的过度生长通常是肠道菌群失调的先兆^[27]。Yan等^[28]比较原发性高血压患者和健康人粪便样本的肠道菌群后发现,高血压患者的菌群丰度明显降低,普氏粪杆菌、罗斯拜瑞氏菌等丁酸产生菌明显低于健康人群,而克雷伯氏菌则较健康对照组明显增加。Adnan等^[7]观察到多个种群的相对丰度与收缩压的变化相关,与正常大鼠相比,高血压大鼠中厚壁菌(*Firmicutes*);拟杆菌(*Bacteroidetes*)的比值显著增加。给正常大鼠灌服高血压大鼠的盲肠菌群,正常大鼠的收缩压显著增加(约26 mmHg);而给高血压大鼠灌服正常大鼠的盲肠菌群,高血压大鼠的血压得到明显改善。以上研究为证明肠道菌群失调可直

接影响收缩压提供了强有力的证据,调节肠道菌群可能是高血压的一种创新疗法。

观察性研究表明^[29],老年人认知障碍与肠道菌群的失调有关,包括菌群生物多样性的降低和病原体的过度表达。Mao等^[30]在CC小鼠模型中鉴定出与短期记忆相关,主要富集于参与学习和记忆功能的715个SNP,经过分析表明,乳杆菌科和脱铁杆菌科与记忆力呈正相关,给无菌小鼠定植乳杆菌菌株能显著改善小鼠记忆。Saji等^[31]采用T-RFLP分析发现痴呆患者与健康人群肠道菌群的组成存在差异:痴呆患者的拟杆菌(肠Ⅰ型)数量较低,而其他细菌(肠Ⅲ型)数量较高,多变量分析显示肠Ⅰ型和肠Ⅲ型细菌与痴呆关系密切。Stadlbauer等^[32]对有无认知障碍人群进行对照研究后得出认知障碍与菌群失调有关,毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)NK4A136作为潜在的丁酸产生菌在认知障碍患者中减少,增加丁酸产生菌的丰度可能是认知障碍患者较有前景的治疗手段。

2.2 肠道屏障与高血压合并认知障碍

高血压患者存在明显的肠道屏障损伤^[33],肠道屏障损伤不仅影响益生菌生长,造成肠道菌群失调,还引起肠道通透性的增加。炎症反应对神经的损伤是诱导认知障碍发生、发展的主要原因之一^[34],肠道细菌的移位,使外源性病原体进入神经系统,引发系统性炎症反应。血清二胺氧化酶(DAO)已被证明是肠道屏障功能障碍的血清生物标志物^[32],痴呆患者DAO水平明显升高,提示肠道通透性改变。益生菌黏附在肠黏膜表面,与黏膜上皮细胞粘连形成生物屏障,发挥营养和免疫调节等作用,良好的肠道屏障对于维系肠道微生态,抵抗外源性病原体的入侵至关重要。Ni等^[35]予益生菌干酪乳杆菌LC122或长双歧杆菌BL986经口给药12周以探讨益生菌对衰老小鼠认知能力的影响,发现补充益生菌可改善肠道屏障功能,这与小鼠学习和记忆能力的改善有关。

2.3 肠道菌群产物与高血压合并认知障碍

肠道菌群产物及代谢物在人体健康及疾病中发挥了或有益或有害的作用^[36]。相关菌群代谢产物如短链脂肪酸(SCFAs)、异硫氰酸盐、肠内酯、肠二醇、NO等能为肠细胞供能、维持肠道屏障、减少炎症、控制血压、改善认知;其他产物如氧化三甲胺(TMAO)、脂多糖(LPS)、硫酸吡啶酚、硫酸对甲酚等会增加心脑血管疾病的风险,影响认知^[37]。

SCFAs 是菌群在肠道中厌氧菌发酵膳食纤维的主要代谢产物,主要包括乙酸、丙酸、丁酸等。SCFAs 参与胃肠道生理、免疫功能、宿主代谢,甚至参与血压调节与中枢神经系统的发育和稳态。SCFAs 产生水平较低,可能是高血压的重要危险因素^[38]。Adnan 等^[7]观察到收缩压与产丁酸的梭菌科(*Clostridaceae*),产乙酸的霍尔曼氏菌属(*Holdemania*)、粪芽孢菌属(*Coprobaecillus*)的丰度呈负相关。缺乏膳食纤维饮食的小鼠重新摄入 SCFAs,可抑制血管紧张素 II 诱导的高血压,其机制可能是 SCFAs 通过受体 GPR43/GPR109A 发挥心脑血管保护作用^[39]。此外,丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)可通过调节肠道菌群及其代谢产物 SCFAs 发挥积极作用,丁酸从肠道进入大脑发挥神经保护作用,并能够通过血脑屏障调节中枢神经系统功能,包括大脑发育和行为^[40]。越来越多的证据支持 SCFAs 在肠-脑轴信号传导中的潜在关键作用,并且这种信号传导的改变可能是中枢神经系统疾病的基础,可以直接或间接地影响大脑生理病理和认知功能^[41]。

TMAO 是由肠道菌群代谢胆碱、卵磷脂和左旋肉碱等营养素产生 TMA,并经肝脏黄素单加氧酶(FMO)进一步氧化而成^[42]。TMAO 可促进小鼠神经元的衰老,增加线粒体及突触损伤,并通过抑制 mTOR 信号通路,降低突触可塑性相关蛋白的表达水平,从而引起并加剧衰老相关的认知障碍^[43]。TMAO 与心脑血管疾病相关,其增加可能是高血压形成的原因之一,TMAO 水平的升高可能导致血浆渗透压升高,引起水重吸收增加,导致高血压^[44]。

肠道菌群可释放表面 LPS,增加肠上皮通透性,穿透肠道屏障进入血液循环,并侵入神经系统和血脑屏障(BBB)从而导致脑损伤,研究表明,高血压患者 LPS 显著增加,其移位可影响系统性免疫反应,引起低度炎症,改变与血管性认知障碍发病机制相关的信号通路^[45]。

2.4 菌群-肠-脑轴与高血压合并认知障碍

基于大量的研究结果,菌群-肠-脑轴的概念已经建立,介导了肠道、肠道菌群和神经系统之间的双向沟通。Zubcevic 团队提出高血压的菌群-肠-脑轴回路功能障碍假说,由脑至肠的交感神经系统活动增加,促使肠道菌群失调以及 SCFAs 等菌群代谢物的失衡,而由肠至脑的副交感神经系统活动减弱,两者活动的失衡可能促进高血压的发生^[46]。

肠道与大脑之间存在明显的双向沟通通道,涉及神经、免疫、内分泌、代谢和炎症机制^[47]。这些通道的交流可能会受到肠道屏障和血脑屏障通透性变化的调节,肠-脑轴的破坏可促进神经发育障碍相关疾病的发病,影响大脑的生理、行为和认知功能^[34]。认知障碍动物模型研究结果支持肠-脑轴调节认知症状的概念^[48],迷走神经活动及肠道菌群代谢影响宿主的神经代谢、炎症反应和淀粉样蛋白沉积是肠-脑轴调节认知症状这一生理病理环节的主要机制。肠道菌群能够产生多种神经递质,越来越多的证据支持肠道菌群影响中枢神经生化功能的观点。胃肠道的细菌组成可以影响大脑和行为,尤其是在认知功能方面^[49]。调控肠道菌群为改变大脑功能和治疗诸如认知障碍等肠-脑轴疾病提供了一种新的方法^[50]。

3 中医药调节肠道菌群改善高血压合并认知障碍

高血压多由风火痰瘀作祟,后期以本虚标实或本虚为主,症状为头痛、眩晕,常伴见健忘、痴呆等,病久则进一步耗损肝肾之阴精,肝肾阴虚,阴不制阳,风阳上扰,进一步加重痴呆症状^[51]。治当补益肝肾,平肝潜阳,补虚泻实,调整阴阳。通过对 400 种常见中药进行筛选^[17-18],其中 34.43% 中药均有不同程度的降压作用,许多中药的降压成分及降压机制逐渐被阐明,如补益肝肾类的熟地、杜仲、枸杞子、山茱萸等,平肝潜阳类的天麻、白蒺藜等,活血化瘀类的当归、丹参、川芎等。杨春等^[19]收集 106 首治疗轻度认知障碍的处方,分析中药治疗轻度认知障碍的中药频次,其中熟地、山茱萸、杜仲、枸杞子、天麻、当归、丹参、川芎的应用频次分别为 33.02%、7.55%、16.04%、13.21%、7.55%、27.36%、13.21%、28.30%。提示以上补益肝肾、平肝潜阳以及活血化瘀中药既能降压又对认知的改善起到一定的效果,可用于高血压合并认知障碍的治疗。而近 10 年来,无论是临床研究,还是动物实验,都已揭示补益肝肾、平肝潜阳、活血化瘀等作用的中药均能调节肠道菌群。

3.1 补益肝肾药对肠道菌群的调节

赵敏^[8]考察了熟地黄、山茱萸及其药对提取液对双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌和肠杆菌 4 种代表性肠道细菌的调控作用,结果表明:人肠道细菌对熟地黄、山茱萸中的活性成分具有去糖基、羟基化、甲基化、氢化、乙酰化等生物转化能力,熟地黄、山茱萸单煎液与合煎液均能促进有益菌双歧杆菌和乳酸杆菌

的生长,而对有害菌肠杆菌和肠球菌的生长具有抑制作用,从而降低机体内炎症因子含量。刘云婷等^[9]利用抗生素建立肠道菌群失调模型,使用枸杞子提取物对肠道菌群失调小鼠进行干预,通过测定小鼠粪便中肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌及乳酸杆菌这些优势菌群数量的变化,结果表明,枸杞子提取物对肠道菌群失调小鼠肠道中乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌的生长具有明显的恢复作用,且作用效果要明显优于自然恢复组,具有显著的益生元特性。柴学军等^[10]研究杜仲对神经系统结构和功能的影响及机制后得出:杜仲提取物可以促进小鼠新生细胞的存活和分化及海马齿状回成体神经干细胞的增殖,提高小鼠的学习记忆能力,主要机制可能是通过影响小鼠肠道菌群调节机体对多糖的分解、消化和代谢能力。

3.2 平肝潜阳药对肠道菌群的调节

华中一等^[11]对服用鲜天麻提取物的小鼠盲肠内容物进行 16S rRNA 测序,探究鲜天麻提取物对小鼠肠道菌群结构的影响,结果表明,在服用鲜天麻提取物后,尤其是低剂量组,小鼠肠道菌群结构发生改变,*Bacteroidetes* 平均丰度上升、*Firmicutes* 平均丰度下降,肠道益生菌 *Ruminiclostridium*、*Butyricicoccus*、*Parvibacter* 显著提高;而致病菌和条件致病菌属如 *Escherichia*、*Shigella*、*Parasutterella* 等丰度则下降。曹吉利等^[12]研究了白蒺藜提取液浓度对 2 株双歧杆菌生长影响的结果表明:蒺藜提取液在合适的浓度下能促进长双歧杆菌和青春双歧杆菌的生长,白蒺藜提取液能够作为益生菌的促生长物质。

3.3 活血化瘀药对肠道菌群的调节

叶清清等^[13]以嗜酸乳杆菌、大肠埃希菌和粪肠球菌为试验菌株,用比浊法比较当归水提物对上述 3 种菌株增殖活性的影响,结果表明当归能显著促进嗜酸乳杆菌株的增殖。曾桂梅等^[14]试验表明小剂量丹参破壁饮片能促进肠道中某些细菌可能是乳酸杆菌和双歧杆菌的生成,且长期小剂量使用下可以调整肠道菌群;实验表明^[15]丹参能够有效保护肠道屏障功能,减少内毒素及细菌易位。Chen 等^[16]研究表明川芎与葛根组合通过调节内源性细菌重塑肠道微生态,其作用可能减轻脑损伤,通过增加 claudin-5 和 ZO-1 水平来保护脑-肠屏障,并通过降低二胺氧化酶、LPS 和 d-乳酸盐的含量来缓解肠道菌群失调。

4 小结

综上,肠道菌群可能通过多条途径介导高血压合并认知障碍,主要包括:①肠道菌群失调,肠道菌群种群丰度降低,有益菌如丁酸产生菌减少,而有害菌增多;②为肠细胞供能、维持肠道屏障、减少炎症、降低血压、改善认知的肠道菌群代谢物产生不足,主要为 SCFAs;而对心脑血管疾病、衰老、认知、肠道屏障等有害的代谢产物产生过多,如 TMAO、LPS 等;③肠道屏障损害,引起肠道通透性增加,使外源性病原体进入神经系统,引发炎症反应;④肠道菌群及其代谢产物通过肠-脑轴直接或间接导致高血压合并认知障碍的发生、发展。

高血压属中医“眩晕”“头痛”等范畴,病位以肝、肾为主。病变早期肝阳上亢明显,中期为阴虚阳亢多见,高血压后期多由风火痰瘀作祟,以本虚标实或本虚为主,常伴有认知障碍,表现为健忘、痴呆等症状。《灵枢·海论》曰:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒”^[51]。肾主骨生髓,脑为髓海,神机之用,高血压病程日久,久病入络及肾,肾虚血瘀,导致髓海不足,髓减脑消,神机失用,认知受损^[52-53]。治当补虚泻实,调整阴阳,补益肝肾治其本,平肝潜阳、活血化瘀治其标。补益肝肾类的熟地、杜仲、枸杞子、山茱萸,平肝潜阳类的天麻、白蒺藜,活血化瘀类的当归、丹参、川芎既能降压又能改善认知,且能够调节肠道菌群。补益肝肾、平肝潜阳、活血化瘀类中药通过维持肠道菌群平衡,促进有益菌的生长和有益代谢产物的生成,抑制有害菌的繁殖和有害代谢产物的产生,修复肠道屏障,减轻炎症反应,进而改善高血压合并认知障碍症状,可用于高血压合并认知障碍的防治。中医药干预肠道菌群有望成为高血压合并认知障碍防治的新途径,但仍需进一步评估与论证。

参考文献:

- [1] LYNCH SV, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [2] TUDDENHAM S, SEARS CL. The intestinal microbiome and health[J]. Curr Opin Infect Dis, 2015, 28(5): 464-470.
- [3] DAO MC, CLEMENT K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care[J]. Eur J Intern Med, 2018, 48: 18-24.
- [4] HALAWA MR, EL-SALAM MA, MOSTAFA BM, et al. The gut microbiome, *Lactobacillus acidophilus*; relation with type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Diabetes Rev, 2019, 15(6): 480-485.
- [5] HE MQ, SHI BY. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: The role of probiotics and prebiotics[J]. Cell Biosci, 2017, 7: 54.
- [6] MUELA HC, COSTA-HONG VA, YASSUDA MS, et al. Hypertension severity is associated with impaired cognitive performance[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(1): e004579.
- [7] ADNAN S, NELSON JW, AJAMI NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats[J]. Physiol Ge-

- nomics, 2017, 49(2): 96-104.
- [8] 赵敏. 山茱萸-熟地黄药对与肠道菌群的相互作用研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
 - [9] 刘云婷, 徐巍, 辛毅, 等. 枸杞子提取物对小鼠肠道菌群失衡的调整作用[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(7): 1270-1272, 1295.
 - [10] 柴学军, 吴永继, 孙鹏浩, 等. 杜仲通过肠道菌群促进小鼠海马成体神经发生和学习记忆能力[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 705.
 - [11] 华中一, 李洪梅, 孙建辉, 等. 鲜天麻提取物对小鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1004-1009.
 - [12] 曹吉利, 魏莉娟, 谭源, 等. 蒺藜提取液对长双歧杆菌及青春双歧杆菌生长的影响[J]. 中国酿造, 2011, 30(8): 115-117.
 - [13] 叶清清, 王雅茹, 方伟彬, 等. 8 味中药对肠道特征菌的调节作用研究[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(3): 291-294.
 - [14] 曾桂梅. 红景天、丹参破壁饮片对小鼠肠道微生态的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
 - [15] 阎勇, 田伏洲, 尹致良, 等. 丹参对肠道屏障的保护作用机制研究[J]. 中华消化杂志, 2000, 20(6): 409-411.
 - [16] CHEN RZ, WU P, CAI Z, et al. Puerariae Lobatae Radix with Chuanxiong Rhizoma for treatment of cerebral ischemic stroke by remodeling gut microbiota to regulate the brain-gut barriers[J]. J Nutr Biochem, 2019, 65: 101-114.
 - [17] 纳瑾, 张玉秀. 降压中药的研究[J]. 青海医药杂志, 2018, 48(1): 78-80.
 - [18] 刘涛, 王赞, 陈潇雅, 等. 中药治疗高血压研究进展[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(33): 19.
 - [19] 杨春, 李强, 李金波. 中医治疗轻度认知障碍临床用药规律分析[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(2): 87-88.
 - [20] IADECOLA C, DAVISSON RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction[J]. Cell Metab, 2008, 7(6): 476-484.
 - [21] IADECOLA C, YAFFE K, BILLER J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: A scientific statement from the American heart association[J]. Hypertension, 2016, 68(6): e67.
 - [22] LAZO-PORRAS M, ORTIZ-SORIANO V, MOSCOSO-PORRAS M, et al. Cognitive impairment and hypertension in older adults living in extreme poverty: A cross-sectional study in Peru[J]. BMC Geriatr, 2017, 17(1): 250.
 - [23] TADIC M, CUSPIDI C, HERING D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: Blood pressure management for this global burden[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16(1): 208.
 - [24] 张钰聪, 汤哲. 北京市社区老年人群血压水平与认知功能变化的 4 年纵向研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(10): 833-836.
 - [25] PEILA R, WHITE LR, MASAKI K, et al. Reducing the risk of dementia: Efficacy of long-term treatment of hypertension[J]. Stroke, 2006, 37(5): 1165-1170.
 - [26] HOLD GL, SCHWERTZ A, AMINOV RI, et al. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces[J]. Appl Environ Microbiol, 2003, 69(7): 4320-4324.
 - [27] GARRETT WS, GALLINI CA, YATSUNENKO T, et al. Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis[J]. Cell Host Microbe, 2010, 8(3): 292-300.
 - [28] YAN QL, GU YF, LI XC, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 381.
 - [29] TICINESI A, TANA C, NOUVENNE A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2019, 22(1): 4-12.
 - [30] MAO JH, KIM YM, ZHOU YX, et al. Correction to: Genetic and metabolic links between the murine microbiome and memory[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 73.
 - [31] SAJI N, NIIDA S, MUROTANI K, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: A cross-sectional study conducted in Japan[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1008.
 - [32] STADLBAUER V, ENGERTSBERGER L, KOMAROVA I, et al. Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: A pilot study[J]. BMC Geriatr, 2020, 20:248.
 - [33] ZHOU X, LI J, GUO JL, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 66.
 - [34] 杨路, 董婷婷, 凌燕, 等. 肠道屏障损伤及细菌移位在焦虑抑郁诱导退行性神经症中的机制[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(3): 352-357, 363.
 - [35] NI YH, YANG X, ZHENG LJ, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium improves physiological function and cognitive ability in aged mice by the regulation of gut microbiota[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(22): 1900603.
 - [36] VAN TREUREN W, DODD D. Microbial contribution to the human metabolome: Implications for health and disease[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 345-369.
 - [37] MADAN S, MEHRA MR. Gut dysbiosis and heart failure: Navigating the universe within[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(4): 629-637.
 - [38] DONOHOE DR, GARGE N, ZHANG XX, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon[J]. Cell Metab, 2011, 13(5): 517-526.
 - [39] KAYE DM, SHIHATA WA, JAMA HA, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease[J]. Circulation, 2020, 141(17): 1393-1403.
 - [40] LIU JM, SUN J, WANG FY, et al. Neuroprotective effects of Clostridium butyricum against vascular dementia in mice via metabolic butyrate[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 412946.
 - [41] SILVA YP, BERNARDI A, FROZZA RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 25.
 - [42] WANG ZN, KLIPFELL E, BENNETT BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. Nature, 2011, 472(7341): 57-63.
 - [43] LI D, KE YL, ZHAN R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice[J]. Aging Cell, 2018, 17(4): e12768.
 - [44] 刘敏. 氧化三甲胺与水通道蛋白-2 在高血压形成机制中相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
 - [45] LI S, SHAO Y, LI K, et al. Vascular cognitive impairment and the gut microbiota[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 63(4): 1209-1222.
 - [46] ZUBCEVIC J, RICHARDS EM, YANG T, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension[J]. Circ Res, 2019, 125(1): 104-116.
 - [47] OSADCHIY V, MARTIN CR, MAYER EA. The gut-brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(2): 322-332.
 - [48] TICINESI A, TANA C, NOUVENNE A, et al. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: A systematic review[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1497-1511.
 - [49] DINAN TG, CRYAN JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(1): 77-89.
 - [50] GAREAU MG. Cognitive function and the microbiome[M]// International Review of Neurobiology. Amsterdam: Elsevier, 2016: 227-246.
 - [51] 黄帝内经[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2003:302.
 - [52] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 181.
 - [53] 张厚福. 老年性痴呆的病因病机及辨证论治综述[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(4): 6-7.

(编辑:董宇 董盈妹)