

• 科研论著 •

肠道菌群构成与儿童血压关系的横断面研究

方国庆¹, 张鑫¹, 查达永¹, 陈珊珊², 洪真², 张喆庆²

1. 广州市白云区妇幼保健院儿童保健科, 广东 广州 510000; 2. 南方医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系

摘要: **目的** 分析 6~9 岁儿童肠道菌群的构成与血压之间的关系, 为儿童高血压的预防与治疗提供新思路。 **方法** 2015 年 12 月—2017 年 3 月在广州招募 411 名 6~9 岁儿童, 使用 16S rRNA 基因高通量测序测定肠道菌群, 分析 Alpha 多样性和 Beta 多样性。利用 MUVIR 算法, 通过重复交叉验证分析筛选出与血压相关的 OTUs。运用 Spearman 相关及多重线性回归分析探索儿童肠道菌群构成与血压之间的关系。 **结果** 血压正常儿童与血压异常儿童肠道菌群的 Beta 多样性差异有统计学意义 ($R^2_{\text{加权}} = 0.015$, $P_{\text{加权}} = 0.01$; $R^2_{\text{非加权}} = 0.027$, $P_{\text{非加权}} = 0.001$)。经校正多个协变量和错误发现率 (FDR) 校正的多重线性回归分析结果显示, 儿童血压水平随 OTU_3 (布劳特氏菌属)、OTU_131 (无害梭菌属)、OTU_1776 (布劳特氏菌属)、OTU_2159 (普雷沃氏菌属) 和 OTU_91 (短双歧杆菌种) 的丰度增加而下降 ($\beta: -0.18 \sim -0.14$, $P_{\text{FDR}} < 0.05$); 相反, 儿童血压随 OTU_108 (萨特氏菌属)、OTU_1 (普拉梭菌种)、OTU_8 (罗氏菌属)、OTU_48 (蓝绿藻菌属)、OTU_81 (粪球菌属)、OTU_401 (毛螺菌科)、OTU_1284 (毛螺菌科) 和 OTU_2793 (毛螺菌科) 的丰度增加而升高 ($\beta: 0.14 \sim 0.21$, $P_{\text{FDR}} < 0.05$)。而肠道菌群对收缩压和舒张压的影响可能是通过体质量指数 (BMI) 的增加来介导的。 **结论** 儿童血压水平与其肠道菌群的构成有关, BMI 在二者关系中起到中介作用。建议调节布劳特氏菌属和萨特氏菌属等菌群来控制儿童高血压, 同时加强 BMI 的健康管理。

关键词: 肠道菌群; 血压; 儿童

中图分类号: R725.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)01-0031-08 doi: 10.11852/zgetbjzz2023-0047

Cross-sectional study on the association between gut microbiota composition and blood pressure in children

FANG Guoqing¹, ZHANG Xin¹, ZHA Dayong¹, CHEN Shanshan², HONG Zhen², ZHANG Zheqing²

1. Department of Child Health Care, Guangzhou Baiyun District Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Southern Medical University

Corresponding author: ZHANG Zheqing, E-mail: zzqaa501@smu.edu.cn

Abstract: **Objective** To analyze the association between the composition of gut microbiota and blood pressure in children aged 6 - 9 years, in order to provide new ideas for childhood hypertension prevention and treatment. **Methods** A total of 411 children aged 6 - 9 years were recruited in Guangzhou from December 2015 to March 2017. The gut microbiota was characterized by 16S ribosomal RNA amplicon sequencing. The multivariate methods with unbiased variable selection in R (MUVIR) were performed to identify the significant OTUs. Spearman correlation as well as multiple linear regression were used to explore the relationship between gut microbiota and blood pressure in children. **Results** Significant difference in β diversity index was observed between children with normal blood pressure and those with abnormal blood pressure ($R^2_{\text{weighted}} = 0.015$, $P_{\text{weighted}} = 0.01$; $R^2_{\text{unweighted}} = 0.027$, $P_{\text{unweighted}} = 0.001$). After adjustment for covariates and controlling the false discovery rate (FDR), multiple linear regression analysis showed that blood pressure level in children decreased with the increasing abundance of OTU_3 (genus *Blautia*), OTU_131 (genus [*Clostridium*]*_innocuum_group*), OTU_1776 (genus *Blautia*), OTU_2159 (genus *Prevotella*) and OTU_91 (species *Bifidobacterium_breve*) ($\beta: -0.18 - -0.14$; $P_{\text{FDR}} < 0.05$). In contrast, blood pressure in children increased with the increasing abundance of OTU_108 (genus *Sutterella*), OTU_1 (species *Faecalibacterium_prausnitzii*), OTU_8 (genus *Roseburia*), OTU_48 (genus *Lachnoclostridium*), OTU_81 (genus *Coproccoccus*), OTU_401 (family *Lachnospiraceae*), OTU_1284 (family *Lachnospiraceae*) and OTU_2793 (family *Lachnospiraceae*) ($\beta: 0.14 - 0.21$; $P_{\text{FDR}} < 0.05$). The influence of gut microbiota on systolic pressure and diastolic pressure may be mediated by the increase of body mass index (BMI). **Conclusions** Pediatric blood pressure level is associated with the composition of gut microbiota, while BMI partially plays a mediating

基金项目: 广州市科技计划青年项目 (202102020967)

作者简介: 方国庆 (1986-), 男, 湖北人, 本科学历, 主治医师, 主要研究方向为儿童保健。

通信作者: 张喆庆, E-mail: zzqaa501@smu.edu.cn

role in the relationship. It is recommended to modulate the abundance of microbiota as genus *Blautia*, *Sutterella* and so on to prevent hypertension in children.

Keywords: microbiota; blood pressure; children

高血压是动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)持续升高的一组临床症候群,是多种心血管疾病的主要危险因素^[1]。据报道,2025 年全球高血压患者总数预计达 15.6 亿^[2]。过去 20 年全球儿童高血压患病率和发病率呈持续增长趋势^[3-4]。研究表明,高血压存在“轨迹”现象,即儿童期血压处于高百分位,到成年期仍有很大比例处于高百分位,并会增加成年期罹患高血压的风险^[5]。血压偏高儿童青少年往往成年后罹患心血管疾病和心血管疾病所致死亡的风险增加^[6-7]。因此,控制好儿童时期血压水平至关重要。

肠道菌群所携带的基因高达人类基因的 100 多倍,其稳态与机体健康息息相关^[8-9]。动物与人群研究表明,血压与肠道菌群构成密切相关^[10-11],长双歧杆菌 CCFM752 可使原发性高血压大鼠血压降低^[12],而乳杆菌等丰度的增加与血压降低相关,链球菌等丰度的增加则与血压升高相关^[13]。但目前对儿童群体血压与肠道菌群的研究较少。因此,本研究拟探讨 6~9 岁儿童肠道菌群与血压的关系,为儿童高血压的预防和治疗提供新思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究对象来源于 2015 年 12 月—2017 年 3 月在广州招募的 411 名志愿者。纳入标准:1)年龄 6~9 岁;2)数据收集完整。排除标准:1)双胞胎;2)早产;3)患有干扰生长发育的相关疾病;4)近 3 个月内曾服用过抗生素的儿童,或曾进行过营养膳食干预治疗,有使用激素史、有手术或外伤感染史的儿童;5)身体残疾及精神智力障碍儿童。本研究经中山大学公共卫生学院伦理委员会审核批准(201549),所有研究对象及其法定监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 血压异常诊断标准 由经过专业培训的研究人员按照《中国血压测量指南》^[14]测量研究对象血压。现行国内高血压标准主要是针对成年人群,由于青少年身体尚在发育中,需采用适应其发育特点的血压评价标准。因此,参照《中国儿童青少年血压参照标准》^[15],血压异常判断标准为凡 SBP 和/或 DBP 大于或等于同性别、年龄、身高别血压 P_{90} ,则被定义为血压异常。

1.3 粪便采集及肠道菌群检测 对儿童粪便进行无菌采集,并于 10min 内转运至 -80°C 冰箱保存。

使用 QIAamp 快速 DNA 粪便试剂盒(Qiagen, Hilden, Germany)提取微生物 DNA。用针对细菌 V3-V4 区域的 16S rRNA 基因引物 341F(5'CCT AYG GGR BGC ASC AG 3')和 806R(5'GGA CTA CNN GGG TAT CTA AT 3')对所提取的 DNA 进行两步聚合酶链反应(PCR)。并使用 HiSeq 2500 平台(Illumina, USA)对每个样品进行高通量测序。最后使用 Uparse 软件包进行操作分类单元(Operational Taxonomic Units, OTU)分组,设置标准相似度阈值为 97%,用于将读物聚类到 OTU 中以完成序列分析。

1.4 基本信息采集 使用结构化问卷收集受试者的基本信息,采用食物频率定量调查表(Food Frequency Questionnaire, FFQ)评估研究对象过去一年的膳食摄入量。通过 3d 的身体活动调查表计算身体活动水平:每项身体活动的代谢当量得分[kCal/(kg·h)]相加,再乘以其每日持续时间(h/d)。体质指数(body mass index, BMI)=体重/身高²(kg/m²)。

1.5 统计学方法 用 R 4.1.1 和 SPSS Statistics 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 描述,并采用独立性样本 t 检验进行组间比较;分类变量采用频数(%)描述,并采用 χ^2 检验进行组间比较。使用 R 包 MUVIR (multivariate methods with unbiased variable selection in R)算法进行无偏变量选择从而筛选出最小最优具有预测性的 OTUs。对筛选后的 OTUs 与血压进行 Spearman 相关分析。对血压测量数据进行 Box-Cox 正态转换,且 P 值经 Benjamin-Hochberg 法校正以控制多重检验的错误发现率(FDR)。鉴于 BMI 对血压的影响,为进一步探讨肠道菌群和血压的关联,本研究根据以下公式计算儿童血压相关的肠道微生物指数(microbiota index, MI):

$$I_i^P = \sum_{j=1}^n A_{ij} \quad I_i^N = \sum_{j=1}^m A_{ij} \\ X_i = \left(\frac{I_i^P}{n} - \frac{I_i^N}{m} \right) \times 10000 \quad MI = \frac{X_i - \bar{X}}{SD}$$

A_{ij} 是研究对象 i 的 OTU j 的相对丰度(多重线性回归所识别的有意义的 OTUs); P 是有显著性意义的肠道菌群中所有正相关 OTUs 的子集; N 是有显著性意义的肠道菌群中所有负相关的 OTUs 子集; $\bar{X}$ 是 X_i 的平均值; SD 是 X_i 的标准差。

本研究利用 R 中的“mediation”包对肠道菌群

与血压的关联是否由 BMI 介导进行评估,利用最小二乘回归估计中介模型的总效应、直接效应和间接效应。以 P 或 $P_{\text{FDR}} < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象基本情况 本次横断面研究共纳入

6~9 岁儿童 411 名,SBP 为 (96.00 ± 8.75) mmHg, DBP 为 (65.20 ± 6.93) mmHg。血压异常组 61 例,血压正常组 350 例。血压异常组儿童 SBP、DBP、BMI、出生体重均高于血压正常组 ($P < 0.05$),并且两组间分娩方式与家庭收入比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

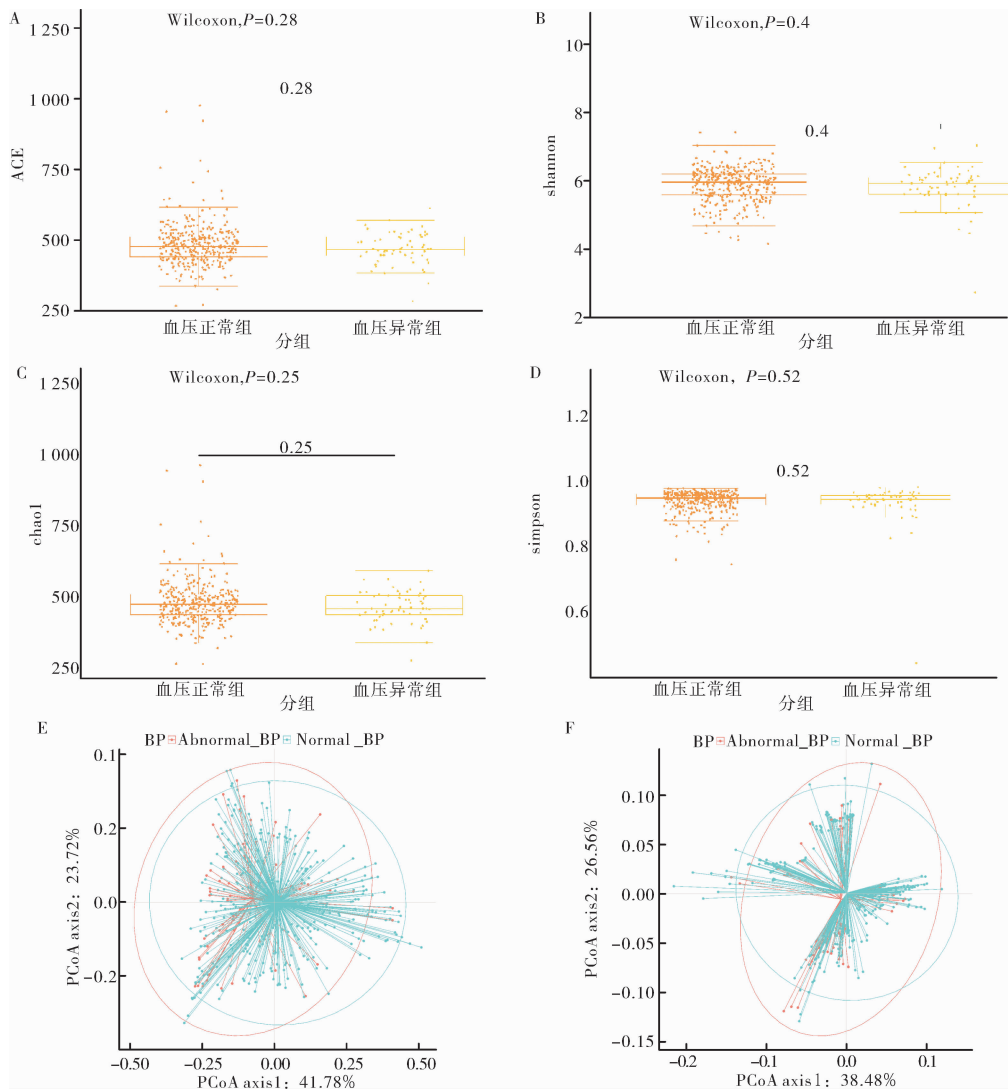
表 1 血压正常组与血压异常组儿童一般情况比较($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between the normal blood pressure group with the abnormal blood pressure group($\bar{x} \pm s$)

项目	总数($n=411$)	血压正常组($n=350$)	血压异常组($n=61$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	8.01±0.93	8.01±0.94	7.96±0.90	0.396 ^a	0.692
BMI(kg/m ²)	15.80±2.72	15.48±2.19	17.60±4.31	5.851 ^a	<0.001
体力活动[(Met·h)/d]	39.86±4.34	39.75±4.20	40.48±5.08	1.212 ^a	0.226
出生体重(kg)	3.26±0.42	3.24±0.41	3.36±0.43	2.160 ^a	0.031
能量摄入(kCal/d)	1.44±0.43	1.43±0.43	1.50±0.48	1.160 ^a	0.247
纤维摄入量(g/d)	7.61±3.98	7.58±4.08	7.77±3.40	0.330 ^a	0.741
SBP(mmHg)	96.59±8.75	94.72±7.24	107.32±8.96	12.072 ^a	<0.001
DBP(mmHg)	65.20±6.93	63.33±5.31	75.98±5.06	17.273 ^a	<0.001
性别(例,%)				0.338 ^b	0.401
男	233(56.7)	195(55.7)	23(37.7)		
女	178(43.3)	155(44.3)	38(62.3)		
分娩方式(例,%)				0.026 ^b	0.027
自然分娩	209(50.9)	186(53.1)	23(37.7)		
剖宫分娩	202(49.1)	164(46.9)	38(62.3)		
喂养方式(例,%)				0.692 ^b	0.630
母乳喂养	350(85.2)	300(85.7)	50(82.0)		
人工喂养	60(14.6)	50(14.3)	10(16.4)		
家庭收入(元/月,例,%)				9.822 ^b	0.023
<8 000	76(18.5)	58(16.6)	18(29.5)		
8 000~15 000	125(30.4)	108(30.9)	17(27.9)		
>15 000	137(33.3)	125(35.7)	12(19.7)		
未回答	73(17.7)	59(16.9)	14(22.9)		
母亲教育程度(例,%)				0.222 ^b	0.895
中专及以下	157(38.2)	133(38.0)	24(39.3)		
大专或大学	220(53.5)	188(53.7)	32(52.5)		
硕士及以上	33(8.0)	29(8.3)	4(6.6)		
父亲教育程度(例,%)				1.117 ^b	0.572
中专及以下	169(41.1)	143(40.9)	26(42.6)		
大专或大学	188(45.7)	159(45.4)	29(47.5)		
硕士及以上	51(12.4)	46(13.1)	5(8.2)		
钙补充剂使用(例,%)				0.004 ^b	0.952
否	244(59.4)	208(59.4)	36(59.0)		
是	167(40.6)	142(40.6)	25(41.0)		
复合维生素补充剂使用(例,%)				0.013 ^b	0.909
否	339(82.5)	289(82.6)	50(82.0)		
是	72(17.5)	61(17.4)	11(18.0)		

注:^a t 值,^b χ^2 值。

2.2 肠道菌群多样性与儿童血压的关系 血压正常组与血压异常组间肠道菌群的 Alpha 多样性指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1A~D。基于加权与非加权 Unifrac 距离的主坐标分析结果均表明,血压正常组与血压异常组肠道菌群的 Beta 多样性差异有统计学意义 ($R^2_{\text{非加权}} = 0.015, P_{\text{加权}} =$

$0.01; R^2_{\text{非加权}} = 0.027, P_{\text{非加权}} = 0.001$)。见图 1E~F。
2.3 肠道菌群构成与儿童血压的关系 利用 MU-VR 算法,通过双重复交叉验证分析确定与血压显著相关的 OUT 有 61 个。见图 2。Spearman 相关分析结果显示,共有 13 种 OTUs 的丰度与 SBP 水平呈显著正相关(r 值在 0.102~0.181 之间, $P_{\text{FDR}} <$



注: A~D: Alpha 多样性分析; E~F: Beta 多样性分析。

图 1 血压正常组和血压异常组儿童肠道菌群多样性分析

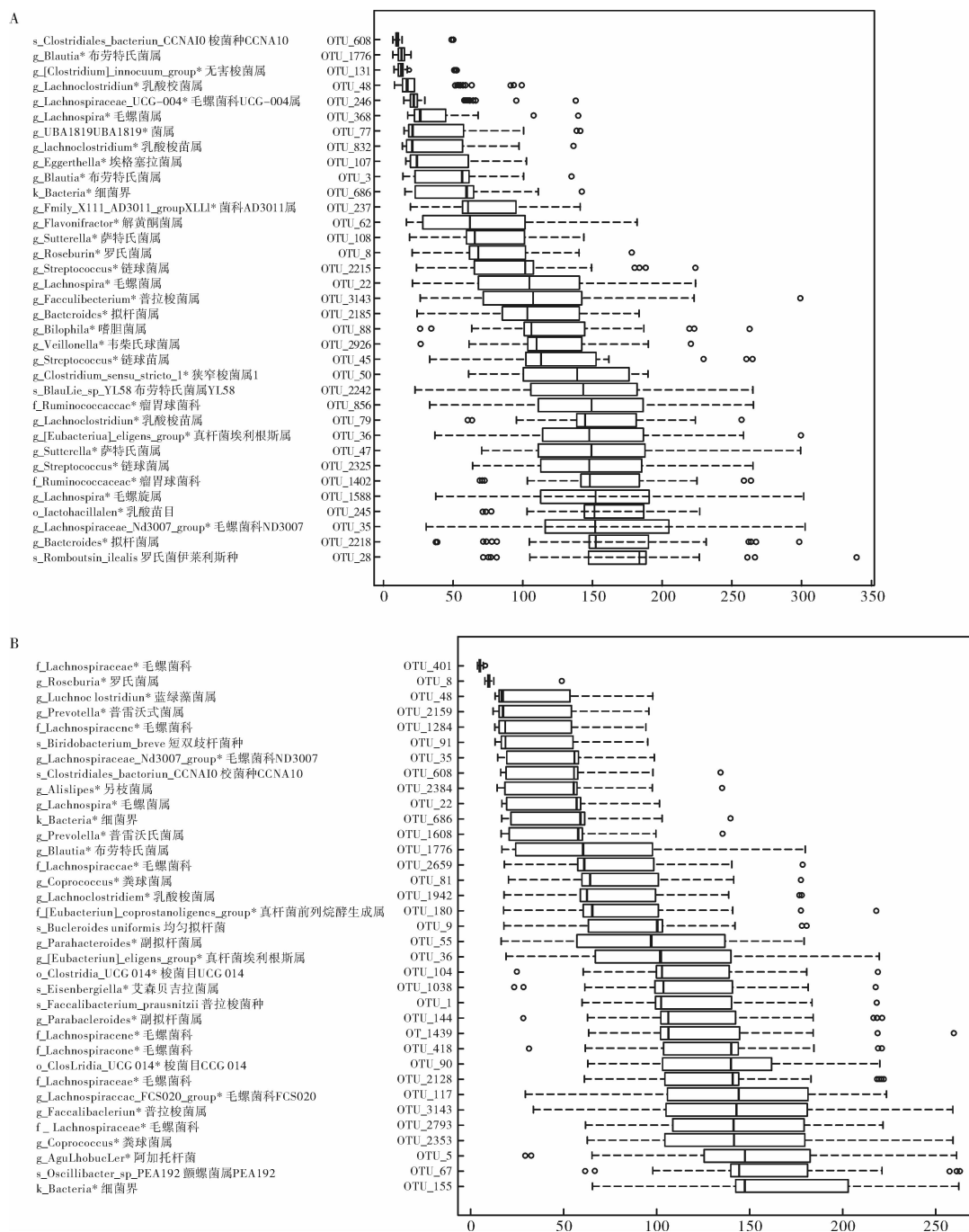
Fig. 1 Diversity analysis of gut microbiota between the normal blood pressure group with the abnormal pressure group

0.05), 11 种呈负相关关系 (r 值在 $-0.208 \sim -0.118$ 之间, $P_{FDR} < 0.05$)。14 种 OTUs 与 DBP 呈正相关 (r 值在 $0.104 \sim 0.179$ 之间, $P_{FDR} < 0.05$), 8 种 OTUs 与 DBP 呈负相关 (r 值在 $-0.126 \sim -0.104$ 之间, $P_{FDR} < 0.05$)。见图 3A。

校正了性别、年龄的多重线性回归模型显示, 儿童 SBP 水平随 OTU_3 (布劳特氏菌属)、OTU_131 (无害梭菌属) 和 OTU_1776 (布劳特氏菌属) 相对丰度增加而下降 ($\beta: -0.173 \sim -0.158$, $P_{FDR} < 0.05$)。而 OTU_8 (罗氏菌属)、OTU_401 (毛螺菌科) 和 OTU_1284 (毛螺菌科) 与 DBP 水平均呈正相关 ($\beta: 0.155 \sim 0.186$, $P_{FDR} < 0.05$)。见图 3B。

充分校正混杂因素后, 儿童 SBP 或 DBP 水平随 5 种 OTUs 的相对丰度增加而下降 ($\beta: -0.18 \sim$

-0.14 , $P_{FDR} < 0.05$), 其中 OTU_3 (布劳特氏菌属)、OTU_131 (无害梭菌属) 和 OTU_1776 (布劳特氏菌属) 与 SBP 水平成负相关 ($\beta: -0.18 \sim -0.16$, $P_{FDR} < 0.05$), OTU_2159 (普雷沃氏菌属) 和 OTU_91 (短双歧杆菌种) 与 DBP 水平呈负相关 ($\beta: -0.14$, $P_{FDR} < 0.05$)。儿童 SBP 或 DBP 水平随 8 种 OTUs 的相对丰度增加而升高 ($\beta: 0.14 \sim 0.21$, $P_{FDR} < 0.05$), 其中 1 种与 SBP 水平呈正相关 ($\beta: 0.15$, $P_{FDR} < 0.05$), 为 OTU_108 (萨特氏菌属), 有 7 种与 DBP 水平呈正相关 ($\beta: 0.14 \sim 0.21$, $P_{FDR} < 0.05$), 分别为 OTU_1 (普拉梭菌种)、OTU_8 (罗氏菌属)、OTU_48 (蓝绿藻菌属)、OTU_81 (粪球菌属)、OTU_401 (毛螺菌科)、OTU_1284 (毛螺菌科) 和 OTU_2793 (毛螺菌科)。见图 3B。



注: A 为 SBP, B 为 DBP。* 表示无法对 OTU 进行进一步菌群归类。

图 2 MUVIR 筛选出的与血压相关最优 OTU 单元箱式图

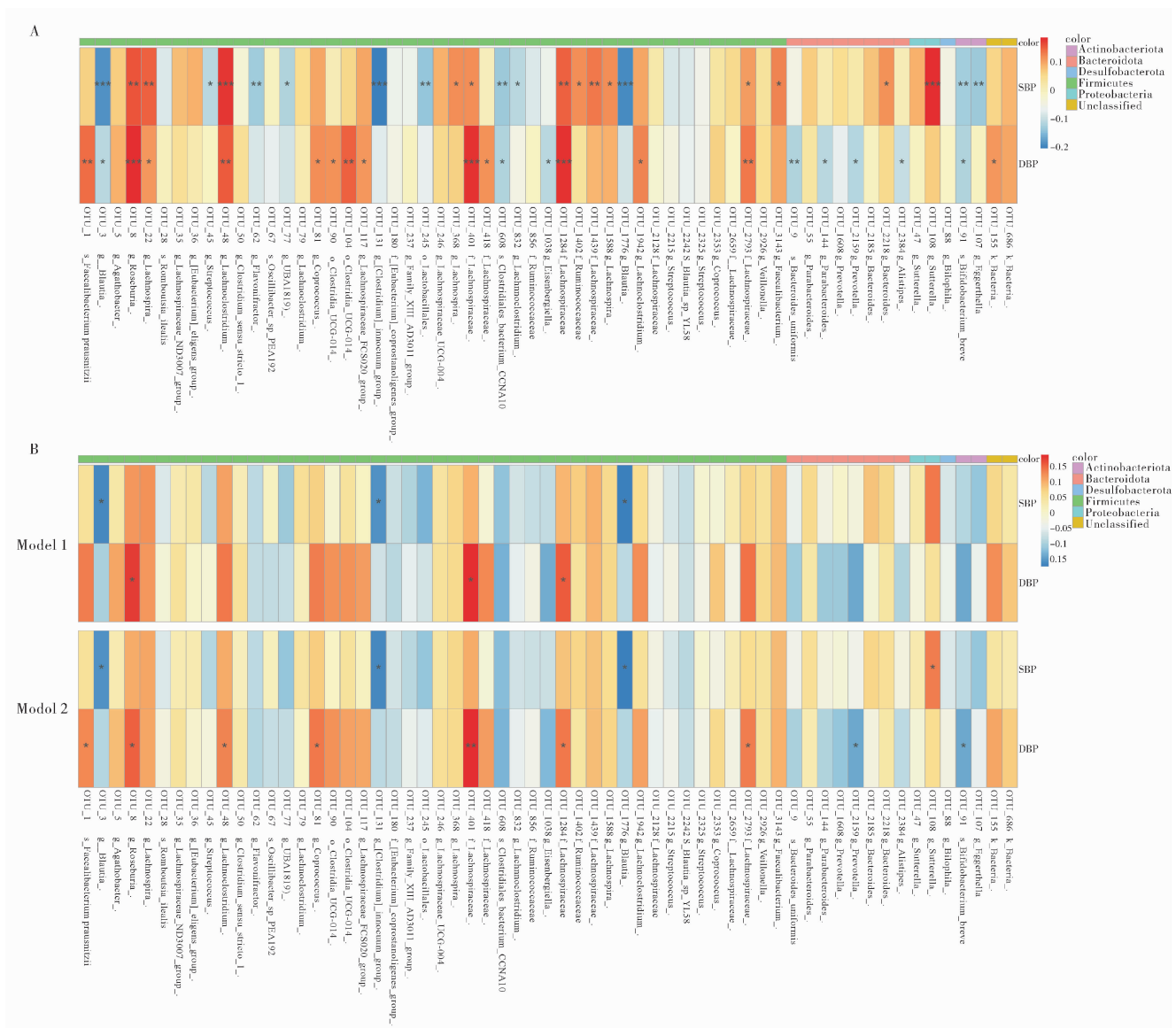
Fig. 2 Box plots MUVIR-identified OTUs of optimization related to the change of blood pressure

2.4 BMI 在肠道菌群与儿童血压关联中的中介效应 中介效应分析发现肠道菌群对 SBP、DBP 的影响是通过 BMI 介导的,其效应分子大小分别为 28.28% (见图 4A,图 5A)和 23.68% (见图 4B,图 5B)。

3 讨论

3.1 儿童肠道菌群构成与血压水平具有相关性 通过充分校正协变量发现儿童血压水平随 OTU_3 (布劳特氏菌属)、OTU_131 (无害梭菌属)、OTU_

1776 (布劳特氏菌属)、OTU_2159 (普雷沃式菌属) 和 OTU_91 (短双歧杆菌种) 的相对丰度增加而下降;相反,随 OTU_108 (萨特氏菌属)、OTU_1 (普拉梭菌种)、OTU_8 (罗氏菌属)、OTU_48 (蓝绿藻菌属)、OTU_81 (粪球菌属)、OTU_401 (毛螺菌科)、OTU_1284 (毛螺菌科) 和 OTU_2793 (毛螺菌科) 的相对丰度增加而升高。提示特定物种的肠道菌群可能具有参与有关宿主血压调节的潜在功能。



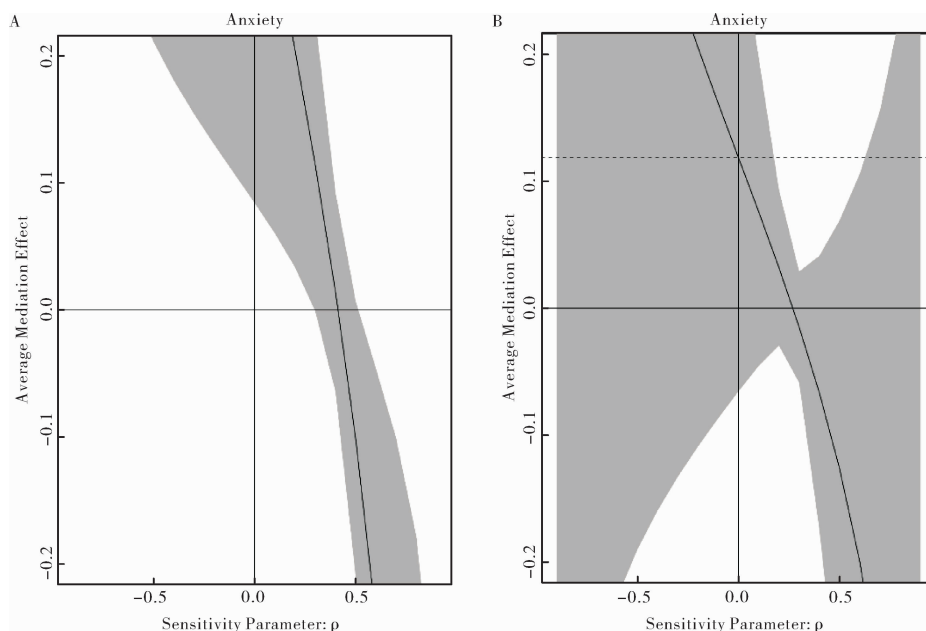


图 5 BMI 对 SBP 和 DBP 与肠道菌群关联的中介效应分析的敏感性分析

Fig 5 Sensitivity analysis in the mediation impacts of BMI on the association of SBP and DBP with MI

菌群多样性改变是菌群失调的标志之一,菌群失调可增加多种疾病的发病率^[16]。与本研究结果一致,Dan 等^[10]对中央民族大学教职工血压研究也发现高血压和正常血压教职工的肠道菌群 Beta 多样性不同。此外,一项基于 6 953 名 25~74 岁芬兰人的研究也发现,肠道菌群 Beta 多样性与 DBP 有关^[11]。但在儿童人群中对于肠道菌群多样性与血压的研究尚少。双歧杆菌是一种益生菌,参与机体免疫系统的成熟及调节^[17]。本研究显示,儿童肠道菌群中短双歧杆菌丰度与血压呈负相关。同样,Lu 等^[12]也观察到长双歧杆菌 CCFM752 可使原发性高血压大鼠的血压降低。此外,人群研究亦表明高血压患者的肠道菌群中双歧杆菌含量减少^[18]。Yan 等^[13]报道,乳杆菌、粪球菌和双歧杆菌的增加与血压降低相关,而链球菌、布劳特氏菌属和普雷沃氏菌的增加与血压升高相关。总之,高血压患者中有益菌群减少,而增加炎症和免疫反应的有害菌属增多。一项关于益生菌对血压影响的 Meta 研究发现与对照组相比,摄入益生菌使 SBP 显著降低 2.18mmHg,DBP 降低 1.07mmHg^[19]。

3.2 肠道菌群与血压相关性及其可能机制 肠道微生物与肠黏膜屏障共同参与机体的免疫、炎症反应^[20]。炎症和免疫反应作为肠道菌群与高血压的致病与发病过程中的共同机制,可能是肠道菌群失衡导致高血压的致病机制之一。此外,不少研究表明肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸可通过与受体 [G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor,

GPCR)及嗅觉受体 (olfactory receptor, Olfr78)] 结合以调节机体的血压^[21]。有研究发现肠道菌群的另一代谢物氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO) 可减缓 Ang II 诱导的高血压模型血压上升的速度及程度^[22]。此外,有学者提出肠道菌群-脑-骨髓轴、脑-肠-肾轴也可能是高血压发生发展的重要机制之一^[23]。而高血压亦可以导致肠道菌群失调。Dinakis 等^[24]对 69 名澳大利亚研究对象进行动态血压监测与肠道菌群测序后发现,早晨血压激增可导致肠道微生物 Alpha 多样性降低,同时降低血浆短链脂肪酸如乙酸盐的水平。

3.3 本研究优点与局限性 本研究以 411 名 6~9 岁儿童为研究对象,首次在儿童群体中分析肠道微生物与血压的关系。结果提示,肠道菌群可能在儿童高血压的发病发展过程中发挥重要作用,这将为儿童高血压的预防和治疗提供新策略。

本次研究的不足在于所收集的样本均来自于广州地区且年龄范围仅在 6~9 岁之间,缺乏其他区域和年龄组数据的支持,可能影响研究结果的外推。且尽管在数据分析中调整了多个协变量,仍不能排除其他混杂因素的影响。

综上所述,儿童血压水平与肠道菌群有关。可通过靶向儿童肠道菌群调节生命早期血压水平来降低成年期高血压的发生风险。

参考文献

- [1] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 international society of hypertension global hypertension practice guide-

- lines – key messages and clinical considerations[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 82: 1-6.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(7): 582-590.
- The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Key points of report on cardiovascular health and diseases in China 2020 [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2021, 19(7): 582-590. (in Chinese)
- [3] Song P, Zhang Y, Yu J, et al. Global prevalence of hypertension in children: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(12): 1154-1163.
- [4] Dong J, Dong H, Yan Y, et al. Prevalence of hypertension and hypertension phenotypes after three visits in Chinese urban children[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(7): 1270-1277.
- [5] Azegami T, Uchida K, Tokumura M, et al. Blood pressure tracking from childhood to adulthood[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 785356.
- [6] Chu C, Liao YY, He MJ, et al. Blood pressure trajectories from childhood to youth and arterial stiffness in adulthood: A 30-year longitudinal follow-up study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 894426.
- [7] Yang L, Magnussen CG, Yang L, et al. Elevated blood pressure in childhood or adolescence and cardiovascular outcomes in adulthood: A systematic review[J]. *Hypertension*, 2020, 75(4): 948-955.
- [8] 余婷, 关德凤, 张冬萍, 等. 子痫前期与肠道菌群[J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46(2): 169-172.
- Yu T, Guang DF, Zhang DP, et al. Preeclampsia and intestinal flora[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2019, 46(2): 169-172. (in Chinese)
- [9] 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.
- Wei YJ, Li XQ, Mie BY, et al. Analysis of intestinal flora-host relationship and research progress in intestinal flora regulation and synthesis[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 52(2): 249-265. (in Chinese)
- [10] Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(6): 872-881.
- [11] Palmu J, Salosensaari A, Havulinna AS, et al. Association between the gut microbiota and blood pressure in a population cohort of 6 953 individuals[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15): e016641.
- [12] Lu W, Wang Y, Fang Z, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM752 prevented hypertension and aortic lesion, improved antioxidative ability, and regulated the gut microbiome in spontaneously hypertensive rats[J]. *Food Funct*, 2022, 13(11): 6373-6386.
- [13] Yan D, Sun Y, Zhou X, et al. Regulatory effect of gut microbes on blood pressure [J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(6): 513-531.
- [14] 米杰, 王天有, 孟玲慧, 等. 中国儿童青少年血压参照标准的研究制定[J]. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5(1): 4-14.
- Mi J, Wang TY, Meng LH, et al. Development of blood pressure reference standards for Chinese children and adolescents[J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2010, 5(1): 4-14. (in Chinese)
- [15] 王文. 中国血压测量指南[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 6(15): 1101-1115.
- Wang W. Guidelines for blood pressure measurement in China[J]. *Chin J Hypertens*, 2011, 6(15): 1101-1115. (in Chinese)
- [16] Robles-Vera I, Toral M, De La Visitación N, et al. The probiotic *Lactobacillus fermentum* prevents dysbiosis and vascular oxidative stress in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide blockade[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(19): e1800298.
- [17] Liu J, An N, Ma C, et al. Correlation analysis of intestinal flora with hypertension[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2325-2330.
- [18] Khalesi S, Sun J, Buys N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and Meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 897-903.
- [19] Zhao TX, Zhang L, Zhou N, et al. Long-term use of probiotics for the management of office and ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 11(1): 101-113.
- [20] Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, et al. Inflammatory and microbiota-related regulation of the intestinal epithelial barrier[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 718356.
- [21] Muralitharan R, Marques FZ. Diet-related gut microbial metabolites and sensing in hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(2): 162-169.
- [22] 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.
- [23] Vallianou NG, Geladari E, Kounatidis D. Microbiome and hypertension: Where are we now? [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2020, 21(2): 83-88.
- [24] Dinakis E, Nakai M, Gill P, et al. Association between the gut microbiome and their metabolites with human blood pressure variability [J]. *Hypertension*, 2022, 79(8): 1690-1701.