

益生菌对高血压影响的研究进展

方志锋, 赵国忠, 李海涛, 陈卫*, 张灏

(江南大学食品学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 肠道菌群在代谢综合征、心血管疾病和结直肠癌等疾病中的研究已经成为焦点, 但是肠道微生物与这些疾病的因果关系以及相应的致病机制尚不清楚。通过分析肠道菌群结构、组成以及代谢活动的变化对高血压的影响, 能够揭示肠道以及肠道微生物的活动与高血压之间的相关性。益生菌是对机体健康产生有益作用的活的微生物, 可以调节肠道微生态的平衡以及肠道微生物的代谢活动, 从而对高血压的调节产生影响, 进而为以肠道微生物为靶点干预治疗高血压疾病提供理论参考, 同时也为疾病的干预治疗提供新的途径和方法。

关键词: 益生菌; 肠道微生物; 高血压

Recent Advances in Understanding the Potential Impact of Probiotics on Hypertension

FANG Zhifeng, ZHAO Guozhong, LI Haitao, CHEN Wei*, ZHANG Hao

(School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Emerging evidence suggests that metabolic syndrome, cardiovascular diseases and colorectal cancer are closely associated with the gut microbiota, and the role of these bacteria in the treatment of these diseases has gained considerable research attention, but the pathogenesis and the causal relationship between the gut microbiota and these diseases have not been elucidated to date. The objective of this review is to analyze the changes in structure and species composition as well as metabolic activities of the gut microbiota that can affect the regulation of blood pressure. The association between the gut microbiota and hypertension is discussed in this article. Probiotics are live organisms that are benefit for health and helpful to regulate the balance of the gut ecology. This regulation plays a key role in blood pressure control. In addition, the effect of probiotics on the activity of the gut microbiota is also investigated. Finally, the potential application of gut microbiome as a target in the development of novel therapy for hypertension will be an important research area.

Keywords: probiotic; gut microbiome; hypertension

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201815037

中图分类号: Q939.99

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2018) 15-0254-08

引文格式:

方志锋, 赵国忠, 李海涛, 等. 益生菌对高血压影响的研究进展[J]. 食品科学, 2018, 39(15): 254-261. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201815037. <http://www.spkx.net.cn>

FANG Zhifeng, ZHAO Guozhong, LI Haitao, et al. Recent advances in understanding the potential impact of probiotics on hypertension[J]. Food Science, 2018, 39(15): 254-261. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201815037. <http://www.spkx.net.cn>

随着社会经济的快速发展, 人们日常的膳食结构已经发生了显著的变化, 食物营养过剩的现象也愈发突出, 加之生活和工作节奏加快, 使得高血压患者逐渐地呈现年轻化趋势。在世界范围内, 成年高血压患者的数量从1975年的5.94亿增加到了2015年的11.3亿, 其中中国患者高达20%, 约有2.26亿^[1]; 因此, 对于高血压的预防和治疗需要开辟更多的新途径以及新方法。

近年来由于新一代的DNA测序技术平台被广泛地应用, 除去呼吸道、口腔、皮肤和阴道等身体部位微生物的组成和功能被揭示之外, 数量庞大、种类多样的肠道微生物得到了更为深入的研究和了解^[2]。随着对肠道微生物进一步的探究, 发现肠道菌群在体内维持在一个相对平衡的状态, 它不但在日常膳食的消化和吸收过程中发挥作用, 同时也参与到肠道正常的生理生化活动, 若这

收稿日期: 2017-03-07

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(31401682); 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20140146)

第一作者简介: 方志锋(1987—), 男, 博士研究生, 研究方向为食品生物技术。E-mail: zhifengf87@126.com

*通信作者简介: 陈卫(1966—), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品微生物学。E-mail: weichen@jiangnan.edu.cn

种生态平衡遭到扰乱,则会破坏肠道微生物和宿主之间有益的相互作用,这会直接影响人体的健康状况^[3]。肠道菌群失衡可能是造成肥胖^[4-5]、II型糖尿病^[6]、动脉粥样硬化^[7-9]、高血压^[10-11]和中风^[12-13]等多种疾病的重要原因之一。尽管肠道菌群在高血压、肥胖、糖尿病、心血管疾病和结直肠癌等疾病中的研究已经成为焦点,但是对肠道微生物与这些疾病的因果关系,致病机制所知甚少,仍需进一步探究。此外,新的测序方法宏基因组关联分析(metagenome-wide association studies, MWAS)的应用,可以更为深入地研究微生物组与复杂疾病的关联,如II型糖尿病、大肠癌^[14]和类风湿性关节炎^[15], MWAS不仅能定量研究菌群丰度的变化,还可以对所变化菌群的代谢和功能进行关联分析,这些更为精准的测定方法也为益生菌膳食干预治疗高血压提供了有利的条件。肠道微生物易受到遗传因素和环境因素,如饮食、体育活动等的影响,尽管这些波动对于将肠道微生物作为靶点干预和治疗的方式和方法提出了严峻的考验,但同时也为这些疾病的干预和治疗提供了新的机遇和途径。从改变膳食模式出发,重建肠道微生物群落有望成为辅助治疗的新策略。饮食对于人体健康的重要性不言而喻,近期研究发现肠道微生物可能是联系二者的桥梁:通过调节膳食的摄入状况可以影响肠道微生物的组成、结构和功能,而肠道微生物则通过调节肠道中营养物质的新陈代谢而影响宿主的生理状态。因此,通过膳食干预方法和途径为肠道微生物的调控和重构提供了新的方向和思路,也为膳食补充益生菌调节机体肠道菌群的结构,进而影响肠道菌群的新陈代谢调控机体血压的变化提供了可能性。

目前,越来越多的研究表明,乳杆菌属的细菌,例如鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、瑞士乳杆菌(*L. helveticus*)和嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)等,以及双歧杆菌属的细菌,例如长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、两歧双歧杆菌(*B. bifidum*)、短双歧杆菌(*B. breve*)等,可以参与宿主生理代谢活动,对宿主的健康提供有益的作用^[16-19]。这些益生菌可通过直接与肠道菌群相互作用,影响肠道微生物的代谢活动和生理功能,恢复肠道菌群的平衡;因此益生菌具备调节肥胖、中风、糖尿病等代谢综合征以及改善高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病的潜在功能^[20]。

1 肠道微生物和高血压

1.1 肠道微生物

肠道菌群对肠道自身具有调节和营养作用。肠道菌群可以利用不溶性碳水化合物产生的短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA), SCFA的存在可以刺激肠道上

皮细胞的生长^[21]。在肠道菌群处于平衡状态时,肠道微生物对肠黏膜上皮细胞的分化具有调控作用,与生态失衡条件下肠道菌群相比,正常的肠道菌群可以更加快速地修复破损的肠黏膜。

肠道菌群影响机体的免疫系统,同时可以阻止致病菌的入侵。附着在肠道黏膜层之上的肠道菌群,构成了一层抵御屏障,阻止病原菌进入人体^[22]。此外,肠道菌群还可以参与机体在肠道的免疫反应,提高免疫球蛋白在血液和肠黏膜中的表达水平,使得机体免疫系统处于一种适度的活跃状态,由此对入侵到体内的致病菌保持有效的免疫杀伤作用。然而,肠道菌群的生态平衡失调,则可导致机体免疫系统处于过度活跃的状态,从而产生自身免疫疾病^[23]。同时,肠道菌群失衡,所产生的脂多糖等内毒素进入机体,被免疫细胞识别后产生多种炎症因子,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8等^[24-25],这些炎症因子通过免疫应答反应调控机体神经系统^[26],导致机体处于低度炎症的状态^[27-28],从而给机体的代谢活动带来负面的影响,造成机体代谢异常。

1.2 肠道菌群对高血压的影响

高血压的发生和机体长期处于低度炎症密切相关,然而低度炎症会降低肠道菌群的多样性。Yang Tao等^[29]对2种高血压模型大鼠以及高血压患者组和正常血压组共17人的粪便样本中细菌基因组进行分析发现,与对照组WKY大鼠相比,SHR组自发性高血压大鼠的微生物在丰富度、均匀度和多样性3个方面均呈现显著降低的趋势,而且SHR组大鼠粪便微生物的变异程度远远超过WKY组大鼠;另外,对于高血压患者和正常血压对照组的粪便微生物研究也发现上述相同的趋势,利用主坐标分析(principal coordinate analysis, PCoA)可将高血压患者及正常血压组显著地区分,说明两组间肠道微生物的差异极大。同时,作为评估肠道生理平衡稳态的生物标志物,即厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)的比率(F/B),在SHR组大鼠中呈现显著的升高趋势,F/B是WKY组大鼠的5倍,由此可以看出,SHR组大鼠的肠道菌群出现明显的紊乱现象。此外,对于粪便微生物的组成分析发现,SHR组大鼠粪便中分泌乳酸的链球菌和乳杆菌的相对丰度升高,而WKY组大鼠粪便中产丁酸盐的粪球菌属和假丁酸弧菌属的相对丰度较高,在注射血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)的模型组,同样发现菌群丰富度下降、F/B上升的现象,之后通过口服广谱抗生素米诺环素发现,与WKY组大鼠相比,SHR组大鼠的血压升高现象不但得到缓解,而且粪便微生物中F/B也得到降低,肠道微生物的平衡状态呈现恢复趋势。

近期的研究指出：肠道代谢活动显著地受到体内交感神经系统的控制和支配。因此，交感神经系统的活动对肠道炎症的影响在高血压的发生和发展过程中起到关键的作用，然而肠道炎症与肠道微生物的变化存在密切的联系，所以肠道微生物在交感神经-肠道的活动中的变化可能对宿主血压的波动具有一定的影响。Santisteban等^[30]研究发现，在SHR组大鼠模型中，交感神经-肠道的活动增强，导致肠壁的通透性加强，肠道炎症因子表达升高；此外，与WKY组大鼠相比，SHR组大鼠F/B的比率显著升高，说明肠道菌群生态失衡；同时，还发现血压升高与肠道通透性增强，肠壁加厚，出现更多的纤维化，肠道上皮细胞中的紧密连接蛋白减少，肠道绒毛发育不良，以及杯状细胞数量减少存在密切的联系；另外，研究证明了高血压中的肠道病理化与血压控制相关菌群的改变相关。

此外，Pluznick等^[31]研究发现人体中存在两种G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors, GPCRs）GPCR41、GPCR43以及嗅觉受体（olfactory receptor, Olfr）78，而这3种受体可以被肠道微生物的代谢产物SCFA所激活。Olfr78可以介导调节机体的血压升高，而机体血压的升高则是由SCFA诱导，来自于入球小动脉的肾素释放所致。然而，GPCR43的激活则可以通过血管舒张抵消上述血压升高的反应，同时，GPCR43的激活也可以抑制脂肪细胞中胰岛素信号的传递，通过抑制脂肪在脂肪组织中的积累而改善机体代谢活动，GPCR41的激活则可以提升交感神经的活动，增加机体的能量支出，但是这也可能导致机体血压升高。

尽管肠道菌群的失调与高血压的因果关系还不得而知，同时相关的分子和细胞信号机制也仍然不明确，但是高血压和肠道菌群之间的相关性则不可忽视，而且在这些研究与高血压相关肠道菌群在门和属水平的变化（表1）结合相应新陈代谢活动和功能方面的变化对于之后的研究膳食干预高血压的治疗具有一定的指导意义，在高血压组中普氏菌属*Prevotella*^[32]、产乳酸的*Turicibacter*和链球菌属*Streptococcus*的相对丰度较高，然而双歧杆菌属则未检测到；在正常组中双歧杆菌属*Bifidobacterium*、产乙酸的*Marvinbryantia*和拟杆菌属*Bacteroides*以及产丁酸的粪球菌属*Coprococcus*和假丁酸弧菌属*Pseudobutyrvibrio*的相对丰度更高，这些菌群的变化也从侧面反映了菌群新陈代谢的产物与高血压之间可能存在密切的联系。总体来说，根据已有的研究发现了高血压与肠道菌群之间的联系，肠道微生物通过参与机体的免疫反应，新陈代谢活动以及相关的神经支配等活动与高血压建立起了密切的联系。

表1 肠道菌群的变化

Table 1 Variations in gut microbiota		
门水平	属水平	
	高血压组	健康组
Actinobacteria		<i>Bifidobacterium</i> <i>Enterorhabdus</i>
Bacteroidetes	<i>Prevotella</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Coprococcus</i> <i>Pseudobutyrvibrio</i> <i>Faecalibacterium</i>
Firmicutes	<i>Coprobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Turicibacter</i>	<i>Roseburia</i> <i>Oscillibacter</i> <i>Butyrivibrio</i> <i>Marvinbryantia</i>
Proteobacteria	<i>Klebsiella</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Enterobacter</i>	
Fusobacteria	<i>Fusobacterium</i>	
Verrucomicrobia		<i>Akkermansia</i>

1.3 目前针对高血压的防治策略

高血压的治疗目标是降低血压，并将血压控制在一定范围内，降低或减少对机体靶器官的损害。降压达标是临床治疗的重要策略，根据高血压的形成原因以及高血压的危险分层，进行个体化的综合治疗，最终达到血压达标的目的。

对于原发性高血压，由于病因不明确，可以通过改变膳食习惯，加上适当的体育活动，以及联合服用降压药物将血压控制在适当的范围内。目前关于高血压的治疗药物主要包括利尿剂、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子阻滞剂、Ang II受体抑制剂。通过高血压的发病机制可以看出，这几类药物分别针对水钠潴留、交感神经兴奋和肾素释放、Ang I转换为Ang II、钙离子的转运异常以及Ang II作用目标起到拮抗作用，从而降低血压，但是这些药物在治疗高血压的同时也会给机体带来一定的副作用（表2）。

表2 高血压治疗药物及其副作用

Table 2 Side effects of antihypertensive drugs	
药物	副作用
利尿剂	电解质紊乱、诱发糖尿病、体内胆固醇、甘油酯和尿酸升高等
β -受体阻滞剂	诱发支气管哮喘、脂质代谢异常、心力衰竭加重、掩盖低血糖症状、甚至诱发抑郁
血管紧张素转换酶抑制剂	引起咳嗽、胃肠功能紊乱、肝功能异常、血管神经性水肿等
钙离子阻滞剂	引起头痛、心跳加快、水肿、皮疹和过敏反应
Ang II受体抑制剂	头晕、低血压、高钾血症、肾功能损害、胃肠功能紊乱

鉴于现有治疗药物和方法存在的副作用问题以及高血压流行状况，针对高血压探索新的预防或治疗措施十分必要。除却遗传因素之外，高血压患者的日常饮食

以及精神状况对于血压的变化和控制具有重大的影响及意义。基于高血压患者需要缓慢平稳的降压,不能出现较大的波动,避免给患者带来更大的伤害,因此低盐饮食、戒烟、限酒等膳食干预策略对于高血压的控制十分必要^[33],这种非药物治疗的膳食疗法对于机体的新陈代谢具有积极的作用,且降压过程十分平稳,几乎无较大的波动。此外,已知膳食的摄入同时对于机体肠道菌群也具有重要的作用,1.2节已经阐述肠道菌群与高血压存在密切的联系,因此肠道菌群有可能是高血压预防和治疗的新的靶向目标,而这种方法有可能成为新的高血压防治策略^[34]。

2 益生菌和高血压

通常情况下,人体胃肠道中含有大约 10^{15} 个细菌,依据对人体健康状况的影响可以分为有益菌群、中性菌群和有害菌群,其中益生菌就是对人体有益的肠道微生物的代表。随着对益生菌研究的深入,益生菌的应用范围逐渐地增大,除去传统泡菜、奶酪等食品之外,酸奶以及乳酸菌饮料在近年来也得到了长足的发展,同时益生菌冲剂和胶囊等也出现在保健食品领域,极大地方便了消费者在日常生活中摄入适量的益生菌。2016年卫生部公布的《可用于食品的菌种名单》中包括双歧杆菌属、乳杆菌属等在内的9个属共29种可食用菌,扩大了可食用菌种的名单,这也在侧面说明益生菌的食用安全性以及营养功能性等方面取得了进一步的认识和发展。研究益生菌降低血压的潜力可以更为深入地开发益生菌的功能特性,而且为利用膳食策略预防或缓解高血压开辟出新的途径。

2.1 益生菌降低血压的潜力

随着近年来国内外益生菌对于肥胖、糖尿病等代谢综合征疾病的研究增多,乳酸菌的功能性不断地被拓展,乳酸菌对于高血压的研究也逐渐地出现。目前,国内外关于乳酸菌降低血压的研究主要集中在益生菌发酵食品本身所具有的降血压效应,尽管对于肠道菌群的变化,以及哪些菌群对于血压的升高或降低的贡献无更为深入的研究,但是这些研究已经表明乳酸菌的摄入对于血压的下降具有积极的影响,具备降压的潜力。

2.2 益生菌对高血压的影响

目前有研究指出,无论是动物模型或者高血压患者,在摄入益生菌发酵的食品如酸奶、奶酪、豆奶和水果饮品等之后出现血压下降的现象,这可能与益生菌改善机体总胆固醇和低密度脂蛋白的水平,降低机体血糖水平,改善胰岛素抵抗,以及调节肾素-血管紧张素神经功能等方面存在密切的联系,同时这些现象之间可能又存在相互联系,构成复杂的降压机制。

表3 不同益生菌对血压的影响^[35]

Table 3 Effect of probiotics on blood pressure^[35]

国家	实验组基础值/mm Hg (干预后血压变化)	益生菌	剂量/CFU
丹麦	SBP: 131.9±6.9 (-8.0±2.3)	<i>Enterococcus faecium</i> ;	4.7×10 ¹¹
	DBP: 83.0±5.2 (-4.0±2.4)	<i>S. thermophilus</i>	
韩国	SBP: 110.2±11.6 (-1.07±9.11)	<i>S. thermophilus</i> ;	4.8×10 ¹²
	DBP: 70.7±9.2 (-0.32±8.41)	<i>L. acidophilus</i> ;	
日本	SBP: 158.5±11.1 (-14.1±3.1)	<i>Bifidobacteria infantis</i>	7×10 ¹⁰
	DBP: 88.7±9.4 (-6.6±2.5)	<i>L. helveticus</i> ;	
捷克	SBP: 130.5±11.5 (0.18±11.80)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5.8×10 ⁹
	DBP: 78.61±5.31 (-1.46±4.57)	<i>L. reuteri</i>	
捷克	SBP: 134.3±9.6 (-1.19±11.50)	<i>L. reuteri</i>	5.8×10 ⁹
	DBP: 78.88±6.50 (-0.98±7.06)		
日本	SBP: 124±6 (-7±5)	<i>L. casei</i> ;	1.7×10 ¹¹
		<i>S. thermophilus</i>	
瑞典	SBP: 134±20 (-13±16)	<i>L. plantarum</i>	2×10 ¹⁰
	DBP: 89±13 (-5±16)		
加拿大	SBP: 104.6±9.3 (-2.5±10.3)	<i>B. animalis lactis</i> ;	1×10 ⁹
	DBP: 70.2±5.7 (-0.9±6.1)	<i>L. acidophilus</i>	
俄罗斯	SBP: 134.0±1.6 (-12.2±1.5)	<i>L. plantarum</i>	7.5×10 ¹²
	DBP: 82.4±1.2 (-8.0±0.9)		

注: SBP收缩压(systolic blood pressure); DBP舒张压(diastolic blood pressure)。

尽管血压的下降和益生菌的摄入存在联系,但是各种菌株之间还存在差异性,且单一菌株发酵和多菌株共同发酵的食品对于血压的影响同样也存在差异(表3)^[35]; Xu Jie等^[36]利用*L. plantarum* strain DSM 15313菌粉以及这株菌发酵的越桔液进行双盲安慰剂对照研究,共有142名志愿者参与,与对照组相比,通过12周的干预之后实验组患者的血压没有出现下降的现象,而且对患者的口腔和粪便微生物分析发现,微生物的组成以及多样性均未出现显著性的变化,支持了成年人的口腔和粪便微生物处于高度稳定的状态这一理论。Sharafetdinov等^[37]利用*L. plantarum* Tensia DSM 21380发酵的奶酪进行随机、双盲、安慰剂对照、平行实验研究,包括对照组15人以及实验组25人在内的共40名志愿者参与了为期3周的调查,发现这株菌的定植与高血压患者清晨收缩压和舒张压的下降存在正相关的关系,通过摄入益生菌奶酪显著地降低了代谢综合征的表征指标:动脉血压值和身体质量指数(body mass index, BMI),说明*L. plantarum* Tensia DSM 21380发酵的奶酪具有降压效果。由于个体特异性以及研究样本量限制等因素的存在,导致这些研究结果呈现较大的差异性,因此也引起了较大的争议。

尽管目前的研究结果存在差异,但也并不能排除益生菌可以通过肠道微生物的生理活动对高血压产生影响,因此,益生菌具备了研究其降压功能的先决条件。

2.3 益生菌代谢产物对高血压的影响

肠道微生物与机体高血压之间存在复杂的联系，其中一个相关的作用机制是肠道微生物的有毒代谢产物对于机体的侵害，导致机体血压升高，其中包括蛋白质在肠道中的代谢产物，如硫酸对甲酚、硫酸吡啶酚、氧化三甲胺等^[38-40]，硫酸对甲酚可以影响血管内皮细胞的功能特性，造成内皮微粒脱落，这会给血管内皮的功能性造成损伤，而血管内皮细胞出现损伤时，血管的舒张效应会出现显著地下降，导致血压升高；血浆氧化三甲胺的水平与肠道微生物的代谢存在密切的联系，而且血浆中氧化三甲胺的水平上升与血栓形成的风险呈现正相关性^[41]，此外还可以通过丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）和细胞核因子κB通路促进机体血管炎症，这些均为动脉粥样硬化和冠状动脉疾病的重要诱因，同时也会引起血压升高^[42]。益生菌在肠道中可以产生小分子的SCFA、过氧化氢、抗菌活性肽等物质，从而降低肠道中氨类以及胺类等有毒代谢产物，同时抑制产生这些有毒代谢产物的腐败菌的生长和繁殖，不但促进肠道中内毒素的吸收，同时阻断内毒素的产生来源，降低了内毒素对于机体的伤害，也有利于机体血压的下降和控制。此外，SCFA还可以维持肠道上皮细胞的完整性，同时可以通过影响肠道神经的活动调节肠道的运动。这些作用对于肠道免疫和交感神经活动具有重要的意义^[43-45]。

此外，根据上述可知，SCFA受体的激活，对于血压的调控具有极其重要的意义和作用，补充益生菌对于肠道代谢产物SCFA的生成具有极大的促进作用，益生菌可以通过利用肠道中不溶性植物多糖代谢生成SCFA，然后通过相应受体的激活影响肾神经，以及调节肾素的分泌，从而实现对机体血压的影响和调控（图1）^[46]。

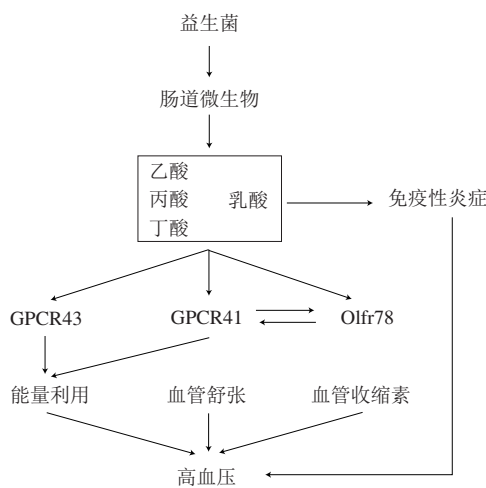


图1 SCFA对血压的影响^[46]

Fig. 1 Effect of SCFA on blood pressure^[46]

2.4 益生菌通过免疫及神经活动对高血压的影响

近年来基础和临床研究逐渐地扩大了我们对于高血压的认知，与炎症浸润密切相关的肾脏和动脉血管壁的氧化应激反应对高血压的产生可能具有极其重要的作用^[47]。调节性T细胞和产IL-17T细胞的发现对于导致高血压产生和发展的自身免疫疾病以及自身炎症疾病的发病机制有了更深一步的了解，而氧化应激免疫系统以及高血压之间错综复杂的关系也得到了进一步的阐述^[48-49]，尤其是肾间质和血管壁部分发生的氧化应激反应和免疫炎症，是原发性高血压的重要诱因。研究发现，无菌小鼠与普通小鼠相比，大脑中小胶质细胞群发生了显著的变化，这种变化与先天免疫系统的缺失有关，然而通过抗生素处理的普通小鼠，其免疫系统出现了相似的缺失，且肠道微生物多样性出现了显著的下降^[50]，这个结果暗示肠道微生物和免疫系统之间持续的活动是维持正常免疫系统所必须的。在高血压动物模型和高血压人群中，全身免疫失调是高血压的标识之一。在啮齿动物中，肠道微生物失衡伴随着高血压的发生^[51]，而正常高血压人群与健康人群相比，其肠道微生物已经出现失衡现象，肠道微生物结构和组成与高血压病人的相似。这些现象说明在不同的人群中，肠道微生物与宿主的免疫系统之间的相互作用是不同的。虽然肠道通透性增加会导致肠道炎症，同时激发免疫系统^[52]，但是这种直接来源于肠道炎症的信号对高血压的影响大小尚不清楚。尽管将高血压定义为自身免疫疾病还缺乏足够的证据，但是高血压的发生和免疫炎症的之间的联系却不能被否认（表4）^[53]。

表4 高血压和炎症的相关研究^[53]

Table 4 Clinical studies related to hypertension and inflammation ^[53]		
病人数量	随访期	主要发现
20 525	7.8 年	高血压的形成风险和C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）存在统计学上的显著相关
904	—	高血压风险随血清CRP的水平升高而增大
100	—	原发性高血压患者具有更高水平的总胆固醇、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、高半胱氨酸以及更低水平的高密度脂蛋白、还原性和总谷胱甘肽、总抗氧化能力
3 919	7 年	CRP与青年高血压相关，但是在合并BMI之后，这种相关性在老年高血压中并不存在
800	10 年	IL-6与高血压的相关性较弱，CRP与高血压显著相关
89	—	Na ⁺ /K ⁺ -ATP酶与氧化应激诱导的脂肪酸变化相关，这对这种酶在原发性高血压病的病理生理中的作用提供了证据
66	—	血压变化与一些氧化应激因素存在显著的相关性
220	8 周	相比于安慰剂组，VC、VE的摄入与血压的降低存在显著的相关性，同时提高了血清抗氧化能力
384	15 年	在1型糖尿病患者中，可溶性血管内皮素分子-1作为内皮功能障碍的标识物，是高血压最强的风险预测因素，且这种联系独立于糖尿病肾病而存在
1 600	5.9 年	校正BMI和腰围之后，发现高血压风险与其无相关性
2 113	3.27 年	CRP与SBP显著相关，独立于基础血压值或肥胖
394	—	高血压患者血清IL-17水平显著高于正常对照组
792	14 年	在正常对照组中，血浆炎症标记物和D-二聚体水平的升高与高血压风险无显著相关性

注：—.无法得到随访期。

此外,肠道炎症以及交感神经对肠道的支配活动对于高血压的形成和发展也具有较大的贡献,其中肠道通透性增强,肠壁加厚,出现更多的纤维化,肠道上皮细胞中的紧密连接蛋白减少,肠道绒毛发育不良,以及杯状细胞数量减少都与肠道炎症的发生存在直接而密切的联系。而在这个过程中也伴随着宿主神经活动的变化,交感神经活动加强会促进肠道炎症,同时提高机体的血压,这与下丘脑室旁核中小胶质细胞/巨噬细胞引起的神经炎症增强相关。神经炎症增强会导致神经元活动上调,而神经元活动增强则又会引起交感神经活动上调,这三者之间构成了大脑-肠道-骨髓轴,相互影响,共同调节宿主的神经、肠道、肠道微生物和血压的变化(图2)。

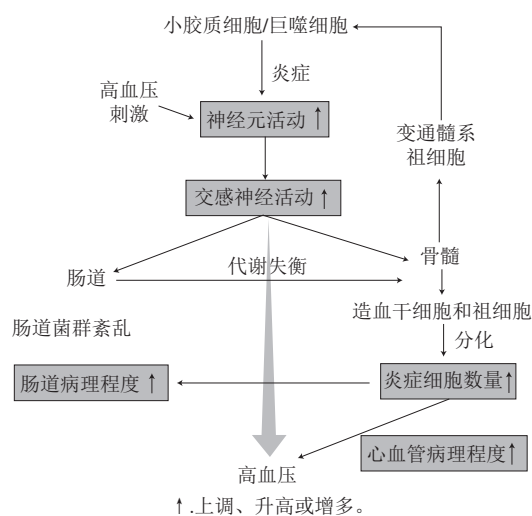


图2 大脑-肠道-骨髓轴^[10]

Fig. 2 Brain-gut-bone marrow axis^[10]

来自肠道微生物代谢产物和肠道神经系统活动的在宿主外周和中央的多个位点影响自主神经的活动和血压的变化^[54-55]。肠道神经系统利用5-羟色胺作为神经递质,而且可以和自主神经系统协作共同介导肠道活动。肠道微生物的存在对于5-羟色胺的合成具有重要的影响,肠道微生物的缺失导致5-羟色胺的合成减少,进而影响肠道神经系统对肠道活动的调控^[56]。同时,肠道神经系统与中央神经中枢之间存在相互作用,接受交感神经、副交感神经以及神经-激素的调控;反之,肠道神经系统通过神经信号和神经-激素反作用于中央神经中枢。肠道微生物通过代谢酪氨酸从而影响神经递质(多巴胺和去甲肾上腺素等)的变化,导致交感神经-副交感神经活动的失调,交感神经活动增强,这种现象在高血压动物模型已得到证实^[57]。自主神经活动失调发生在高血压形成之前或与高血压同时发生,肠道微生物的失衡可以影响肠道神经系统的活动,从而促进自主神经系统的失调。

越来越多的研究表明益生菌可通过生理调节机制提高宿主肠道的屏障功能,从而降低宿主肠道炎症的发生。从物理屏障的角度出发,Ng等^[58]分析发

现益生菌可以促进黏液的分泌,增强肠黏膜的完整性,提高肠道的物理屏障;Persborn等^[59]发现患有严重的结肠袋炎症的溃疡性结肠病患者通过补充多种乳酸菌的混合物(*B. bifidum*、*B. lactis* (W51)、*B. lactis* (W52)、*L. acidophilus*、*L. casei*、*L. paracasei*、*L. plantarum*、*L. salivarius*、*Lactococcus lactis*)可缓解及恢复大肠杆菌K12的感染对肠道屏障的伤害作用,可能涉及的机制为乳酸可维持细胞骨架和紧密连接蛋白的稳定,同时降低肠道的通透性。肠道通透性降低则大大地减少肠道菌群的易位,从而避免由于肠道“泄露”而激发和促进肠道免疫炎症,同时可以改善肠道生理和病理情况,在血管紧张素II诱导的高血压大鼠模型中,研究指出肠道病理要先于高血压的发生,卡托普利阻止了血管紧张素I向血管紧张素II的转变,在血压降低的同时逆转了肠道病理的严重程度^[30],这暗示着肠道病理与高血压存在联系。从免疫屏障的角度出发,乳酸菌可以参与T细胞介导的肠道免疫反应,Liu Yue等^[60]发现*Bacillus coagulans* GBI-30、*B. thetaiotaomicron* NCTC 10582、*B. bifidum* NCIMB 30179、*L. acidophilus* NCIMB 30179联合菊粉和低聚半乳糖的发酵上清液可抑制脂多糖诱导的TNF- α 的表达,同时提高脂多糖诱导的IL-10的水平;Cicenia等^[61]发现LGGATCC 53103可直接保护人类结肠平滑肌由脂多糖诱导的肌源性损害,同时降低促炎因子IL-6的表达水平。另外,乳酸菌可通过与病原菌在肠道中营养物质的竞争和拮抗活动,从而抑制病原菌在肠道中的生长和繁殖,并通过发酵肠道中不溶性碳水化合物产生乙酸、丙酸和丁酸等有机酸以及细菌素等物质维持和调节宿主肠道中微生态的平衡,由此可以影响到肠道微生物的代谢活动,进而对肠道神经系统产生作用,调节自主神经与肠道神经之间的活动,改善交感神经-副交感神经之间的平衡,从而实现对宿主肠道屏障和血压的调节。

综上,益生菌具备保护宿主肠道屏障从而降低宿主肠道炎症的作用,并能够通过对肠道免疫系统生理活动的影响而调节肠道炎症甚至全身炎症,而且还可以通过肠道微生物的代谢活动影响肠道神经和自主神经,这些作用和功能具备帮助机体实现血压调节的可能。

3 结 语

越来越多的证据显示,肠道微生物与肠道活动在血压控制方面起到重要的调节作用。目前涉及到肠道炎症、神经炎症、肠道免疫活动、肠道神经系统以及自主神经系统。通过动物模型所发现的与高血压相关的肠道活动和肠道生理病理情况也出现在高血压人群之中,这也为我们提供了一个新的治疗高血压的思路和靶点。肠道微生物稳态对于宿主的健康具有重要意义,益生菌对

肠道生理病理和肠道免疫的调节具有重要的作用, 益生菌的摄入不但可以调节宿主肠道菌群的平衡, 还可以降低肠道的通透性, 同时改善肠道微生物的代谢活动, 进而影响肠道神经-自主神经的活动。充分了解肠道和高血压之间的相互作用, 有利于进一步研究和探索利用益生菌调节血压的潜力。

参考文献:

- [1] ZHOU B, BENTHAM J, DI CESARE M, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants[J]. The Lancet, 2017, 389: 37-55. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- [2] CLARKE G, STILLING R M, KENNEDY P J, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ[J]. Molecular Endocrinology, 2014, 28(8): 1221-1238. DOI:10.1210/me.2014-1108.
- [3] MARCHESI J R, ADAMS D H, FAVA F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. Gut, 2016, 65(2): 330-339. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309990.
- [4] GREENHILL C. Obesity: gut microbiota, host genetics and diet interact to affect the risk of developing obesity and the metabolic syndrome[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2015, 11(11): 630. DOI:10.1038/nrendo.2015.152.
- [5] CAVALCANTE-SILVA L H A, GALVÃO J G F M, DE FRANÇA DA SILVA J S, et al. Obesity-driven gut microbiota inflammatory pathways to metabolic syndrome[J]. Frontiers in Physiology, 2015, 6: 1-11. DOI:10.3389/fphys.2015.00341.
- [6] USSAR S, SIEGFRIED N W, GRIFFIN O, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome[J]. Cell Metabolism, 2015, 22(3): 516-530. DOI:10.1016/j.cmet.2015.07.007.
- [7] KOREN O, SPOR A, FELIN J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(Suppl 1): 4592-4598. DOI:10.1073/pnas.1011383107.
- [8] CHISTIAKOV D A, BOBRYSHV Y V, KOZAROV E, et al. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response[J]. Frontiers in Microbiology, 2015, 6: 1-7. DOI:10.3389/fmicb.2015.00671.
- [9] CHEN M L, YI L, ZHANG Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. MBio, 2016, 7(2): e02210-e02215. DOI:10.1128/mBio.02210-15.
- [10] SANTISTEBAN M M, KIM S, PEPINE C J, et al. Brain-gut-bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics[J]. Circulation Research, 2016, 118(8): 1327-1336. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.307709.
- [11] AGUILAR A. Hypertension: microbiota under pressure[J]. Nature Reviews Nephrology, 2017, 13(1): 3. DOI:10.1038/nrneph.2016.173.
- [12] RIDLER C. Gut microbiota: gut bacteria affect post-ischaemic inflammation in stroke by modulating intestinal T cells[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2016, 13(5): 250. DOI:10.1038/nrgastro.2016.64.
- [13] MALKKI H. Stroke: gut microbiota influence stroke recovery in mice[J]. Nature Reviews Neurology, 2016, 12(5): 252. DOI:10.1038/nrneuro.2016.52.
- [14] WANG J, JIA H J. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(8): 508-522. DOI:10.1038/nrmicro.2016.83.
- [15] ZHANG X, ZHANG D Y, JIA H J, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. Nature Medicine, 2015, 21(8): 895-905. DOI:10.1038/nm.3914.
- [16] PEDERSEN N, ANDERSEN N N, VEGH Z, et al. Ehealth: low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(43): 16215-16226. DOI:10.3748/wjg.v20.i43.16215.
- [17] GIRAFFA G. *Lactobacillus helveticus*: importance in food and health[J]. Frontiers in Microbiology, 2014, 5: 1-2. DOI:10.3389/fmicb.2014.00338.
- [18] BARTRAM H P, SCHEPPACH W, GERLACH S, et al. Does yogurt enriched with *Bifidobacterium longum* affect colonic microbiology and fecal metabolites in health subjects?[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1994, 59(2): 428-432.
- [19] GOMI A, IINO T, NONAKA C, et al. Health benefits of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 on gastric symptoms in adults[J]. Journal of Dairy Science, 2015, 98(4): 2277-2283. DOI:10.3168/jds.2014-9158.
- [20] WANG J J, HUANG T, ZHANG C H, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice[J]. ISME Journal, 2015, 9(1): 1-15. DOI:10.1038/ismej.2014.99.
- [21] DONALSDON G P, LEE S M, MAZMANIAN S K. Gut biogeography of the bacterial microbiota[J]. Nature Reviews Microbiology, 2015, 14(1): 20-32. DOI:10.1038/nrmicro3552.
- [22] MEDDINGS J. The significance of the gut barrier in disease[J]. Gut, 2008, 57(4): 438-440. DOI:10.1136/gut.2007.143172.
- [23] SPADONI I, ZAGATO E, BERTOCCHI A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria[J]. Science, 2015, 350: 830-834. DOI:10.1126/science.aad0135.
- [24] ROSSER E. Gut-microbiota induced IL-1b and IL-6 control the differentiation of regulatory B cells[J]. Rheumatology, 2013, 15(3): 184-192. DOI:10.1038/nm.3680.
- [25] SCALDAFERRI F, GERARDI V, PECERE S, et al. Tu1302 anti-TNF- α induction regimen modulates gut microbiota molecular composition while inducing clinical response in Crohn's disease patients: toward a personalized medicine[J]. Gastroenterology, 2015, 148(4): 852. DOI:10.1016/S0016-5085(15)32890-0.
- [26] BORSINI A, ZUNSZAIN P A, THURET S, et al. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis[J]. Trends in Neurosciences, 2015, 38(3): 145-157. DOI:10.1016/j.tins.2014.12.006.
- [27] CHASSAING B, GEWIRTZ A T. Gut microbiota, low-grade inflammation, and metabolic syndrome[J]. Toxicologic Pathology, 2013, 42(1): 49-53. DOI:10.1177/0192623313508481.
- [28] CHASSAING B, KOREN O, GOODRICH J K, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome[J]. Nature, 2015, 519: 92-96. DOI:10.1038/nature14232.
- [29] YANG Tao, SANTISTEBAN M M, RODRIGUEZ V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(6): 1331-1340. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
- [30] SANTISTEBAN M M, QI Y, ZUBCEVIC J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut[J]. Circulation Research, 2017, 120: 312-323. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309006.

- [31] PLUZNIK J L, PROTZKO R J, GEVORGYAN H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(11): 4410-4415. DOI:10.1073/pnas.1215927110.
- [32] LI J, ZHAO F Q, WANG Y D, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 1-19. DOI:10.1186/s40168-016-0222-x.
- [33] SACKS F M, SVETKEY L P, VOLLMER W M, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-sodium collaborative research group[J]. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(1): 3-10. DOI:10.1056/NEJM200101043440101.
- [34] GOMEZ-ARANGO L F, BARRETT H L, MCINTYRE H D, et al. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy[J]. *Hypertension*, 2016, 68(4): 974-981. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910.
- [35] 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. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469.
- [36] XU Jie, AHRÉN I L, OLSSON C, et al. Oral and faecal microbiota in volunteers with hypertension in a double blind, randomised placebo controlled trial with probiotics and fermented bilberries[J]. *Journal of Functional Foods*, 2015, 18: 275-288. DOI:10.1016/j.jff.2015.07.005.
- [37] SHARAFETINOV K K, PLOTNIKOVA O A, ALEXEEVA R I, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study[J]. *Nutrition Journal*, 2013, 12(7): 1-11. DOI:10.1186/1475-2891-12-138.
- [38] XU K Y, XIA G H, LU J Q, et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-*N*-oxide in chronic kidney disease patients[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1445. DOI:10.1038/s41598-017-01387-y.
- [39] JONSSON A L, BÄCKHED F. Role of gut microbiota in atherosclerosis[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2017, 14(2): 79-87. DOI:10.1038/nrcardio.2016.183.
- [40] TANG W H W, WANG Z N, KENNEDY D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine *N*-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. *Circulation Research*, 2015, 116(3): 448-455. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
- [41] ZHU W F, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.011.
- [42] ONO S, KARAKI S, KUWAHRAR A. Short-chain fatty acids decrease the frequency of spontaneous contractions of longitudinal muscle via enteric nerves in rat distal colon[J]. *Japanese Journal of Physiology*, 2004, 54(5): 483-493. DOI:10.2170/jjphysiol.54.483.
- [43] MIYAMOTO J, KASUBUCHI M, NAKAJIMA A, et al. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2016, 25(5): 379-383. DOI:10.1097/MNH.0000000000000246.
- [44] CANFORA E E, JOCKEN J W, BLAAK E E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11(10): 577-591. DOI:10.1097/MNH.0000000000000246.
- [45] SELDIN M M, MENG Y H, QI H X, et al. Trimethylamine *N*-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2016, 5(2): 1-12. DOI:10.1161/JAHA.115.002767.
- [46] JOSE P A, RAJ D. Gut microbiota in hypertension[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2015, 24(5): 403-409. DOI:10.1097/MNH.0000000000000149.
- [47] ZIEGLER M G, BAO X. Renovascular hypertension, endothelial function, and oxidative stress[J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347(19): 1528-1530. DOI:10.1056/NEJM200211073471914.
- [48] HIGASHI Y, SASAKI S, NAKAGAWA K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension[J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346(25): 1954-1962. DOI:10.1056/NEJMoa013591.
- [49] WAKUI H, DEJIMA T, TAMURA K, et al. Activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein suppresses vascular hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II mediated hypertension[J]. *Circulation*, 2013, 100(3): 511-519.
- [50] ERNY D, DE ANGELIS A L H, JAITS D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(7): 965-977. DOI:10.1038/nn.4030.
- [51] DURGAN D J, GANESH B P, COPE J L, et al. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 469-474. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672.
- [52] YARUR A J, DESHPANDE A R, PECHMAN D M, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106(4): 741-747. DOI:10.1038/ajg.2011.63.
- [53] SOLAK Y, ASFAR B, VAZIRI N D, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease[J]. *Hypertension Research*, 2016, 39(8): 567-573. DOI:10.1038/hr.2016.35.
- [54] MORRIS G, BERK M, CARVALHO A, et al. The role of the microbial metabolites including tryptophan catabolites and short chain fatty acids in the pathophysiology of immune-inflammatory and neuroimmune disease[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 54(6): 1-20. DOI:10.1007/s12035-016-0004-2.
- [55] DINAN T G, CRYAN J F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease[J]. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2017, 46(1): 77-89. DOI:10.1016/j.gtc.2016.09.007.
- [56] GE X L, DING C, ZHAO W, et al. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2017, 15(1): 1-9. DOI:10.1186/s12967-016-1105-4.
- [57] O'MAHONY S M, CLARKE G, BORRE Y E, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. *Behavioural Brain Research*, 2015, 277: 32-48. DOI:10.1016/j.bbr.2014.07.027.
- [58] NG S C, HART A L, KAMM M A, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2009, 15(2): 300-310. DOI:10.1002/ibd.20602.
- [59] PERSBORN M, SÖDERHOLM J D. Commentary: the effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 38(7): 772-783. DOI:10.1111/apt.12535.
- [60] LIU Yue, GIBSON G R, WALTON G E. An *in vitro* approach to study effects of prebiotics and probiotics on the faecal microbiota and selected immune parameters relevant to the elderly[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(9): 1-18. DOI:10.1371/journal.pone.0162604.
- [61] CICIENIA A, SANTANGELO F, GAMBARELLA L, et al. Su1861 postbiotic protective activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived factors on pathogen lipopolysaccharide (LPS)-induced damage of human colonic smooth muscle[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 536. DOI:10.1016/S0016-5085(15)31797-2.