

基于孟德尔随机化探索肠道微生物和血液代谢物与高血压及其并发症之间的因果关系

王禹捷^{1,2} 吴璨^{1,2} 武楷文² 孙晓滨^{1,2}

(1. 西南医科大学附属医院消化内科, 四川 泸州 646000; 2. 成都市第三人民医院消化内科, 四川 成都 610031)

【摘要】目的 使用孟德尔随机化方法探究肠道微生物和血液代谢物与高血压及其并发症之间的因果关系。**方法** 从 MiBioGen 联盟和大型全基因组关联分析中获得肠道微生物和血液代谢物的汇总数据, 并获取与其显著相关的遗传变异作为工具变量。高血压、高血压心脏病、高血压肾病和卒中的汇总数据来自于芬兰基因组研究和其他大型全基因组关联分析。使用两样本孟德尔随机化分析探究肠道微生物和血液代谢物与高血压、高血压心脏病和高血压肾病之间的潜在关联, 使用中介孟德尔随机化探究体重指数在其中的潜在效应。**结果** 研究表明, 当使用 $P < 5 \times 10^{-8}$ 筛选暴露的工具变量时, 共有 4 种肠道微生物与高血压具有因果关系, 3 种与高血压心脏病相关。共有 13 种血液代谢物与高血压及其并发症具有因果关系, 其中 family Streptococcaceae ($OR = 2.447, P = 0.046$) 和 genus Streptococcus ($OR = 2.338, P = 0.046$) 可能是高血压和高血压心脏病的共同危险因素。当阈值设置为 $P < 5 \times 10^{-5}$ 时, 经过 P 值校正, 分别有 8 种肠道微生物和 10 种血液代谢物与高血压及其并发症存在因果关系, 其中 family Bacteroidaceae ($OR = 0.935, P = 0.005$) 对高血压具有保护作用, class Betaproteobacteria ($OR = 0.940, P = 0.008$) 可能会导致卒中发生风险的降低。**结论** 遗传预测的多种特定肠道微生物和血液代谢物与高血压及其并发症之间具有因果关系, 这些菌群和血液代谢物可能成为新的生物标志物, 为高血压及其并发症的预防、早期筛查和治疗提供新的思路, 未来需更多的基础和临床研究进行验证。

【关键词】 孟德尔随机化; 肠道微生物; 血液代谢物; 高血压; 并发症

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.017

Exploring the Causal Relationship Between Gut Microbiota and Blood Metabolites on Hypertension and Hypertension-Related Complications Based on Mendelian Randomization

WANG Yujie^{1,2}, WU Can^{1,2}, WU Kaiwen², SUN Xiaobin^{1,2}

(1. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To explore the causal relationship between gut microbiota and blood metabolites and hypertension and its complications using Mendelian randomization method. **Methods** Collect summary statistical data on gut microbiota and blood metabolites from the MiBioGen consortium and large-scale genome-wide association studies, and obtain genetic variations significantly associated with them as instrumental variables. The summary statistical data for hypertension, hypertensive heart disease, hypertensive kidney disease, and stroke were obtained from the Finnish Genome Research Project and other large-scale genome-wide association studies. Two sample Mendelian randomization analysis was used to explore the potential association between gut microbiota and blood metabolites with hypertension, hypertensive heart disease, and hypertensive kidney disease, and mediation Mendelian randomization was used to investigated the potential effects of body mass index. **Results** The research results indicate that when using $P < 5 \times 10^{-8}$ to screen for exposed instrumental variables, a total of 4 gut microbiota have a causal relationship with hypertension, and 3 are associated with hypertensive heart disease. There are a total of 13 blood metabolites that have a causal relationship with hypertension and its complications, among which family Streptococcaceae ($OR = 2.447, P = 0.046$) and genus Streptococcus ($OR = 2.338, P = 0.046$) may be common risk factors for hypertension and hypertensive heart disease. When the threshold is set to $P < 5 \times 10^{-5}$, after P -value correction, there are causal relationships between 8 gut microbiota and 10 blood metabolites and hypertension and its complications, respectively. Among them, family Bacteroidaceae ($OR = 0.935, P = 0.005$) has a protective effect on hypertension, while class Betaproteobacteria ($OR = 0.940, P = 0.008$) may lead to a reduced risk of stroke. **Conclusion** There is a causal relationship between various specific gut microbiota and blood metabolites predicted by genetics and hypertension and its complications. These microbiota and blood metabolites may become new biomarkers, providing new ideas for the prevention, early screening,

and treatment of hypertension and its complications. More basic and clinical research is needed to verify this in the future.

【Keywords】 Mendelian randomization; Gut microbiota; Blood metabolite; Hypertension; Complication

高血压是一种全球性的常见慢性疾病,据世界卫生组织统计,全球有超过 10 亿人患有高血压,而在一些发达国家,高血压患病率为 30%^[1]。高血压引起的持续性血管压力负荷等变化可能会导致脑组织、肾功能和心脏结构的改变,给人民健康和社会发展带来沉重负担^[2]。

肠道微生物作为人体内重要的微生物生态系统,在维持机体稳态和疾病的发生发展中起着重要作用。越来越多的证据^[3]表明高血压不仅受到遗传、环境、年龄和生活方式因素的影响,还与肠道微生物群密切相关。有文献^[4]报道,肠道微生物可能通过产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、调控炎症反应和调节免疫通路等方式减轻高血压导致的心脏损伤、肾功能毒性和脑部缺血症状。与此同时,血液中的代谢物质,如脂质、葡萄糖和氨基酸等,也被认为与高血压及其并发症具有潜在因果关系^[5]。确认肠道微生物和血液代谢物与高血压是否因果关系,哪些菌群对高血压最重要,对高血压治疗的临床实践具有重要意义。

然而,现有研究主要是观察性研究,病理生理学机制可能被代偿途径、饮食或药物的混杂效应所掩盖。近年来,孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)逐渐受到研究人员的重视,可利用遗传变异作为工具来评估暴露和结果之间的因果关系,遗传变异遵循等位基因随机分配原则,因此可尽可能地避免传统混杂因素和反向因果关系的影响,已被广泛应用于探索肠道微生物和代谢物与疾病之间的因果关系^[6]。

本研究基于大型全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)进行了 MR 分析,从而评估肠道微生物群和血液代谢物与高血压及其并发症之间潜在的因果关系,这可能为高血压及其并发症的防治提供新的见解。

1 材料和方法

1.1 数据来源

1.1.1 肠道微生物群数据

本研究从 MiBioGen 联盟的 GWAS 数据集中选择了与人类肠道微生物组成密切相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。该研究共确定了符合微生物数量性状位点(mbQTL)映射分析标准的 211 个分类单元子集(共 5 个分类级别,包括 9 门、16 纲、2 个目、35 科和 131 属)^[7]。

1.1.2 代谢物血液生物标志物数据

代谢物血液生物标志物数据来自于 Shin 等^[8]进行的 GWAS 研究,共包括 7 824 例参与者,实现了对人类血液中代谢的体内蓝图的广泛表征。该数据集共包含 452 种血液代谢物,包括脂蛋白、脂质和脂肪酸等。

1.1.3 高血压及其并发症数据来源

高血压、高血压心脏病、高血压肾病和卒中的数据来自于芬兰基因组研究项目(FinnGen consortium)和其他大型 GWAS 研究。其中高血压数据样本包括 218 754 例参与者,其中病例组 55 917 例,对照组 162 837 例。高血压心脏病数据中病例组 2 928 例,对照组 162 837 例,总计 165 765 例。高血压肾病数据包含 468 例患者和 162 837 例对照人群,共计 163 305 例。卒中数据包括 40 585 例患者和 406 111 例对照人群,总计 446 696 例。所有 GWAS 数据均可从 IEU OPEN GWAS 中免费获取(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。

1.2 工具变量选择

在本研究中,肠道微生物和血液代谢物为暴露因素。肠道微生物在 5 个分类级别进行分析(门、纲、目、科和属),本研究首先在全基因组水平上使用 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的阈值筛选与 211 种肠道微生物和血液代谢物密切相关的 SNP 作为工具变量,然而针对肠道微生物仅有少量的 SNP 达到其阈值,为了更全面地研究其与高血压及其并发症之间的因果关系,参考之前高质量肠道微生物和血液代谢物的 MR 研究,本研究又使用了 $P < 5 \times 10^{-5}$ 的阈值筛选与肠道微生物和血液代谢物密切相关的 SNP 作为工具变量。为确保纳入的 SNP 之间相互独立,减少等位基因关联引起的潜在影响,本研究还去除了连锁不平衡($R^2 > 0.001$, kb = 10 000),以提升结果的可信度。为排除弱工具变量对结果产生的偏倚,本研究使用了 F 统计量评估弱工具变量效应,当 F 统计量 > 10 时,提示为强工具变量^[9]。

1.3 统计方法

逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为两样本 MR 分析的主要方法^[10],MR-Egger、Weighted Median、Simple Mode 和 Weighted Mode 作为补充方法进行全面的评估;若只有一个 SNP 作为工具变量,则使用 Wald ratio 方法评估暴露与结局之间的因果关系^[11]。本研究还进行异质性分析和水平多效性分析,进而确保结果的稳健性。上述统计学分析均使用 R (4.3.1 版本)软件中的 TwoSampleMR 软件包(0.5.7 版本)进行^[12],本研究设计流程见图 1。

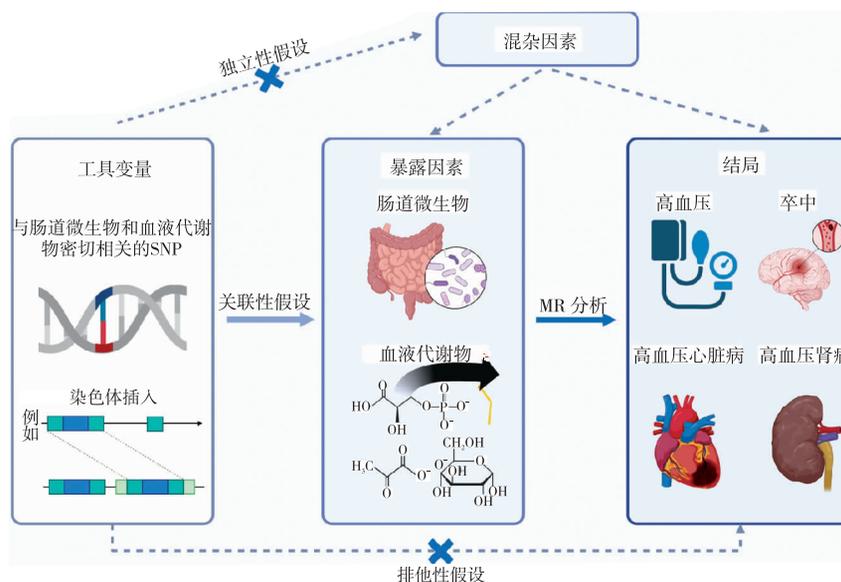


图1 本研究的设计流程图

为避免由多重检验导致的假阳性结果,本研究对肠道微生物和血液代谢物的 P 值进行了 Bonferroni 校正,当 $P_{\text{调整}} < 0.0083$ 被认为具有统计学意义,若 $P_{\text{调整}} < 0.05$ 则提示具有潜在性关联。

2 结果

研究表明,所有工具变量的 F 统计量均 > 10 ,表明在本研究的分析中不存在弱工具变量偏倚。当使用 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的阈值筛选工具变量时, family Bifidobacteriaceae ($OR = 0.833, P = 0.042$) 和 order Bifidobacteriales ($OR = 0.833, P = 0.042$) 丰度的增加可能会降低高血压的发生风险, family Streptococcaceae ($OR = 1.413, P = 0.034$)、genus Streptococcus ($OR = 1.388, P = 0.034$) 可能会导致高血压的发生风险增加;值得注意的是, family Streptococcaceae ($OR = 2.447, P = 0.046$) 和 genus Streptococcus ($OR = 2.338, P = 0.046$) 同时也可能是高血压心脏病的危险因素;此外, genus Ruminococcus torques group ($OR = 0.744, P = 0.044$) 可能是卒中的保护因素。在血液代谢物中, N-acetylglycine ($OR = 0.685, P = 3.0 \times 10^{-4}$)、Octadecanedioate ($OR = 0.460, P = 0.003$)、N-acetylmethionine ($OR = 0.848, P = 0.015$)、Hexadecanedioate ($OR = 0.751, P = 0.013$) 和 1-palmitoylglycerophosphoethanolamine ($OR = 1.940, P = 0.044$) 可能与高血压具有因果关系; Tetradecanedioate ($OR = 0.638, P = 0.048$)、Hexadecanedioate ($OR = 0.586, P = 0.041$) 和 Mannose ($OR = 0.297, P = 0.042$) 可能是高血压心脏病的保护因素; Bradykinin, des-Arg(9) ($OR = 2.122, P = 0.050$) 浓度的增加可能与高血压肾病具有因果关系; Arachidonate (20 : 4n6) ($OR = 1.779, P = 0.001$) 和 4-acetamidobutanoate ($OR = 2.102, P =$

0.009) 可能会增加卒中的发生风险,而 Glycochenodeoxycholate ($OR = 0.706, P = 0.043$) 和 Indolepropionate ($OR = 0.506, P = 0.010$) 可能是卒中的保护因素(图2)。

当使用 $P < 5 \times 10^{-5}$ 的阈值筛选工具变量时,经过 P 值校正后, MR 结果显示, family Bacteroidaceae ($OR = 0.935, P = 0.005$) 和 genus Bacteroides ($OR = 0.935, P = 0.005$) 丰度的遗传易感性 with 高血压的发生风险呈负向因果关系; genus Olsenella ($OR = 1.321, P = 0.007$) 可能是高血压肾病发生的危险因素; genus Ruminococcaceae UCG013 ($OR = 0.834, P = 0.008$) 可能是高血压心脏病的保护因素; class Betaproteobacteria ($OR = 0.940, P = 0.008$)、family Family XI ($OR = 1.037, P = 0.001$) 和 genus Slackia ($OR = 0.955, P = 0.005$) 可能与卒中的发生发展具有因果关系。MR 结果提示在血液代谢物中, 2-methylbutyrylcarnitine 可能会增加高血压的发生风险 ($OR = 1.296, P = 0.003$)。Glycochenodeoxycholate ($OR = 0.487, P = 0.008$) 和 1-arachidonoylglycerophosphocholine ($OR = 0.287, P = 0.005$) 可能对高血压肾病具有保护因素; Bilirubin (E, Z or Z, E) ($OR = 2.324, P = 0.008$) 可能是高血压肾病的危险因素; 15-methylpalmitate (isobar with 2-methylpalmitate) ($OR = 0.497, P = 0.004$)、Kynurenine ($OR = 2.085, P = 0.005$) 和 Creatinine ($OR = 0.350, P = 0.007$) 浓度的变化与高血压心脏病的发生密切相关; Arachidonate (20 : 4n6) ($OR = 1.311, P = 0.005$)、Gamma-glutamylglutamine ($OR = 0.782, P = 0.001$) 和 3-methylhistidine ($OR = 1.078, P = 0.003$) 可能与卒中的发生具有因果关系(图3)。

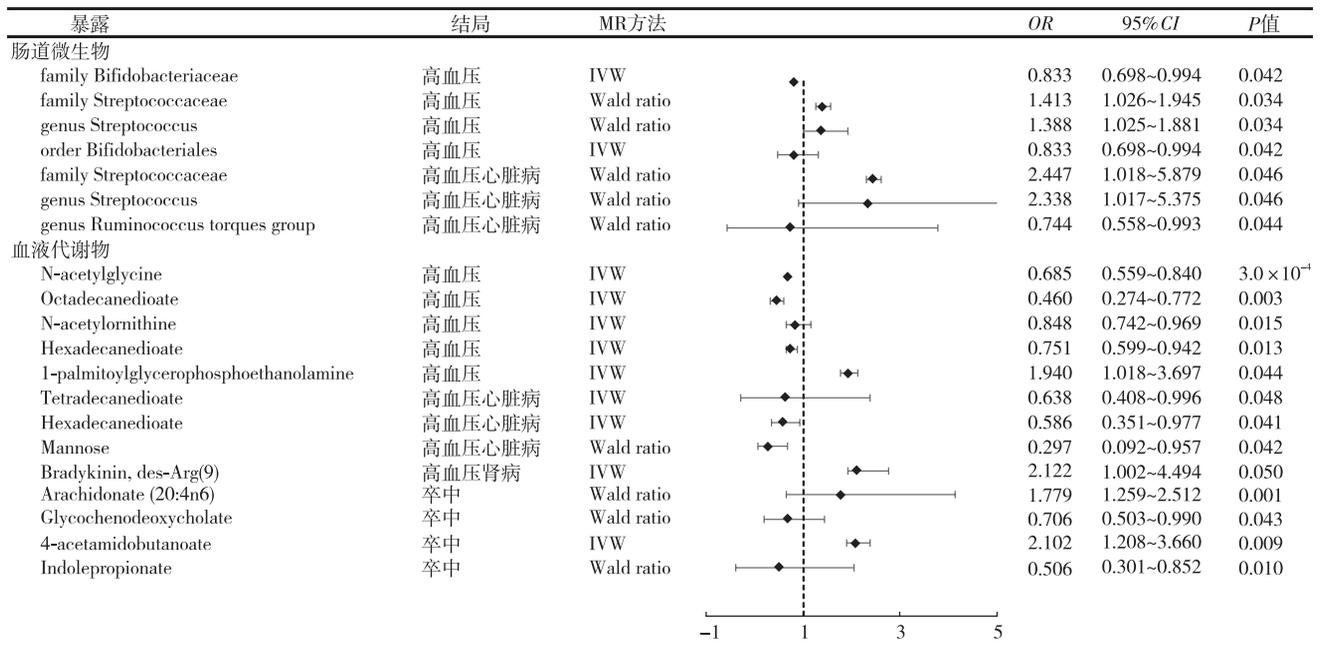


图2 肠道微生物、血液代谢物和高血压及其并发症在全基因组水平 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 中的因果关系

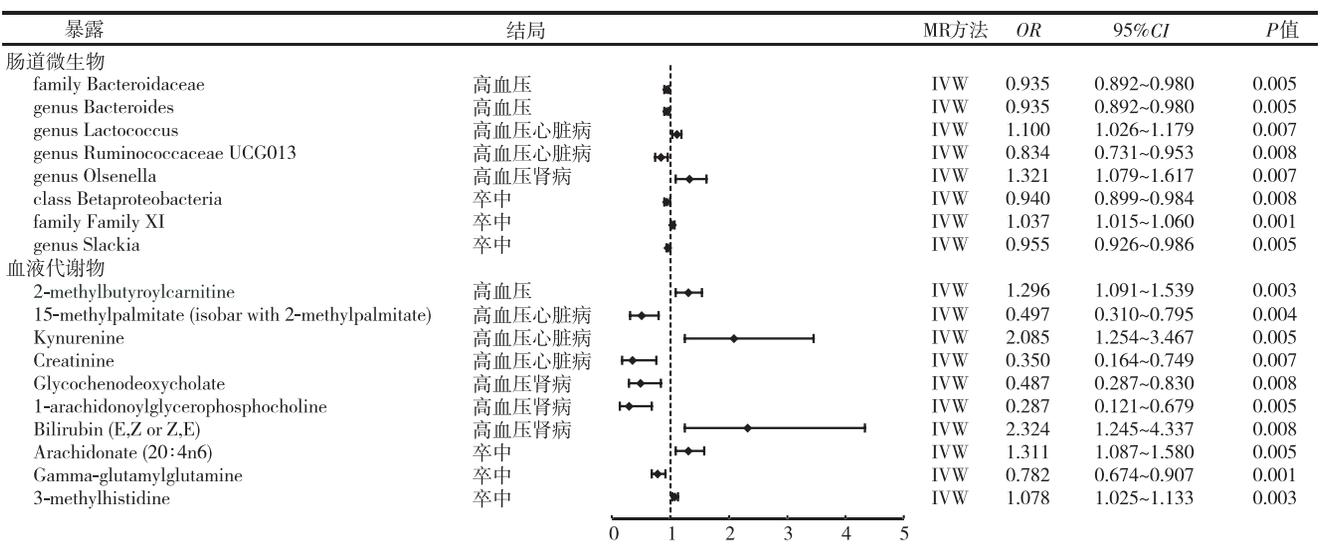


图3 肠道微生物、血液代谢物和高血压及其并发症的潜在因果关系 ($P < 5 \times 10^{-5}$)

敏感性分析证实了研究结果的稳健性。MR-Egger 回归截距偏离零,表明未观察到异质性的证据 (所有截距 $P > 0.05$), Q 检验提示绝大部分结果不受异质性的影响 ($P > 0.05$) (表 1 和表 2)。

3 讨论

本研究结果显示,特定的肠道微生物和血液代谢物与高血压及其并发症之间具有因果关系,提示了肠道微生物群和血液代谢物与高血压及其并发症之间的错综复杂关系,这为公共卫生干预提供了崭新的视角,有望为未来制定更有效的干预措施提供有力支持。

本研究结果表明, *Bifidobacterium* 可能是高血压的保护因素 (图 4), 这与之前的研究结果一致。既往研究^[13]报道, *Bifidobacterium* 具有高抗氧化活性, 并且可

通过恢复 Th17/Treg 免疫稳态和抑制 NADPH 氧化酶活性, 缓解自发性高血压大鼠模型中的高血压症状。值得注意的是, 本研究结果提示, *Streptococcus* 可能是高血压和高血压心脏病的共同致病因素, 这与一项荟萃分析一致。该荟萃分析^[14]结果显示, 与正常人群相比, *Streptococcus* 在高血压患者中的丰度更高。 *Streptococcus* 可能通过炎症性细胞的活化和细胞因子的释放损伤血管内皮细胞, 长期的炎症状态可能会导致血管壁增厚和血管弹性下降, 进而增加高血压的风险, 此外, *Streptococcus* 引发的免疫反应和炎症反应可能会直接损伤心脏组织, 导致高血压心脏病^[15-16]。因此, 早期预防 *Streptococcus* 的感染可能会降低高血压及高血压心脏病的发生风险。

表 1 敏感性结果分析 ($P < 5 \times 10^{-5}$ 阈值筛选工具变量)

暴露因素	结局	多效性检验		异质性检验	
		截矩	P 值	Q	P 值
肠道微生物					
family Bacteroidaceae	高血压	-3.80×10^{-5}	0.993	69.823	0.288
genus Bacteroides	高血压	-3.80×10^{-5}	0.993	69.823	0.288
genus Lactococcus	高血压心脏病	-0.027	0.136	56.055	0.435
genus Ruminococcaceae UCG013	高血压心脏病	0.011	0.456	44.177	0.873
genus Olsenella	高血压肾病	0.012	0.806	36.120	0.557
class Betaproteobacteria	卒中	0.006	0.128	68.995	0.153
family Family XI	卒中	0.004	0.539	36.492	0.671
genus Slackia	卒中	0.010	0.138	46.186	0.382
血液代谢物					
2-methylbutyrylcarnitine	高血压	0.002	0.473	97.378	0.299
15-methylpalmitate	高血压心脏病	-0.006	0.532	59.895	0.622
Kynurenine	高血压心脏病	0.006	0.304	95.676	0.754
Creatinine	高血压心脏病	0.001	0.898	75.725	0.423
Glycochenodeoxycholate	高血压肾病	0.004	0.893	59.378	0.106
1-arachidonoylglycerophosphocholine	高血压肾病	-0.005	0.722	66.929	0.869
Bilirubin (E,Z or Z,E)	高血压肾病	-0.017	0.504	29.217	0.994
Arachidonate (20 : 4n6)	卒中	-0.004	0.095	104.738	0.013
Gamma-glutamylglutamine	卒中	-0.002	0.311	48.238	0.729
3-methylhistidine	卒中	-0.001	0.816	20.907	0.971

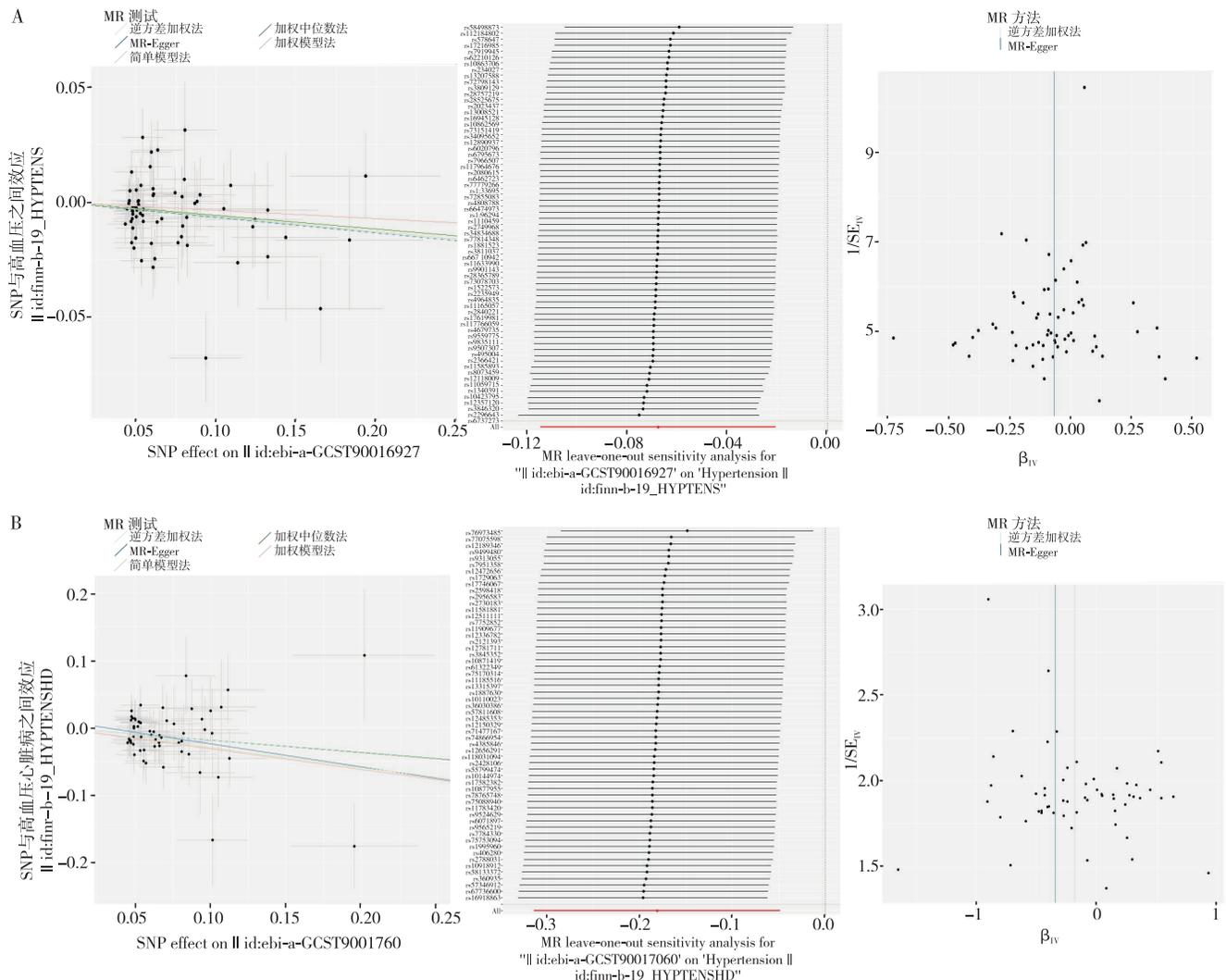
表 2 敏感性结果分析 ($P < 5 \times 10^{-8}$ 阈值筛选工具变量)

暴露因素	结局	多效性检验		异质性检验	
		截矩	P 值	Q	P 值
肠道微生物					
family Bifidobacteriaceae	高血压	NA	NA	1.673	0.196
family Streptococcaceae	高血压	NA	NA	NA	NA
genus Streptococcus	高血压	NA	NA	NA	NA
order Bifidobacteriales	高血压	NA	NA	1.673	0.196
family Streptococcaceae	高血压心脏病	NA	NA	NA	NA
genus Streptococcus	高血压心脏病	NA	NA	NA	NA
genus Ruminococcus torques group	高血压心脏病	NA	NA	NA	NA
血液代谢物					
N-acetylglycine	高血压	NA	NA	0.046	0.829
Octadecanedioate	高血压	NA	NA	0.323	0.570
N-acetylmethionine	高血压	NA	NA	0.137	0.711
Hexadecanedioate	高血压	0.007	0.893	2.814	0.093
1-palmitoylglycerophosphoethanolamine	高血压	NA	NA	1.276	0.259
Tetradecanedioate	高血压心脏病	0.022	0.764	0.692	0.405
Hexadecanedioate	高血压心脏病	0.041	0.656	0.270	0.604
Mannose	高血压心脏病	NA	NA	NA	NA
Bradykinin, des-Arg(9)	高血压肾病	0.096	0.730	2.543	0.111
Arachidonate (20 : 4n6)	卒中	NA	NA	NA	NA
Glycochenodeoxycholate	卒中	NA	NA	NA	NA
4-acetamidobutanoate	卒中	NA	NA	0.994	0.319
Indolepropionate	卒中	NA	NA	NA	NA

注:NA 表示不适用。

Ruminococcaceae 可能是高血压心脏病的保护因素(图 4),这与之前的报道一致。Ruminococcaceae 可产生 SCFA,尤其是丁酸^[17]。既往研究表明,Ruminococcaceae 产生的 SCFA 在降低炎症反应和维持机体稳态等方面发挥着多种重要作用。Onyszkiewicz 等^[18]的研究表明,外源性 SCFA 可有效地诱导血管的舒张,这可能在高血压疾病中起到预防作用。SCFA 还可通过降低机体的炎症反应与减轻心脏肥大和心肌纤维化等,缓解由于高血压导致的心脏疾病^[19-20]。Atarajan 的研究也表明,SCFA 可通过结肠-迷走神经信号和调节内皮 G 蛋白偶联受体 41 降低基础血压,从而调节高血压的发生发展^[21]。高血压动物模型研究^[22]发现,SCFA 可降低血压及减少高血压相关肾损伤,相反,SCFA 的缺乏会加剧肾损伤和炎症标志物的增加。此外,产生乙酸和丙酸的拟杆菌属(genus

Bacteroides)也在本研究结果中被证明对高血压起到了保护作用,进一步证实产生 SCFA 的肠道微生物可能在维持血压稳态和预防高血压的并发症中起至关重要的作用。目前,已有研究表明通过灌肠或口服摄入肠道微生物群制剂的代谢产物(如 SCFA),可延缓疾病的发展。然而,值得注意的是,补充 SCFA 在实现和维持胃肠道内的足够浓度中面临挑战,利用肠道微生物群中的特定成员作为生物制剂具有明显的优势。首先,Ruminococcaceae 等有益细菌的这些成员自然栖息在胃肠道中,表现出对肠道环境的内在适应性,其次,有益肠道微生物在发酵过程中产生的代谢物表现出更稳定的释放曲线,确保了符合生理要求的持续浓度,这可能为高血压及其并发症的预防和治疗提供了新思路。



注:A 为 family Bacteroidaceae 与高血压之间的因果关系;B 为 genus Ruminococcaceae UCG013 与高血压心脏病之间的因果关系。

图 4 两种肠道微生物与结局显著关联结果的散点图和留一法

在探究血液代谢物与高血压及其并发症的关系中,本研究结果提示 2-methylbutyrylcarnitine 的浓度与

高血压的发生风险呈正相关。大量证据^[23-24]表明 2-methylbutyrylcarnitine 与多种肥胖、糖尿病、非酒精

性脂肪性肝炎、高脂血症等代谢性疾病和高血压之间有着密切的联系。Huang 等^[25]的研究表明, 2-methylbutyrylcarnitine 在心血管疾病的进展中起着至关重要的作用, 2-methylbutyrylcarnitine 可直接结合并激活整合素 $\alpha 2\beta 1$ 和通过激活 p38/cPLA2 通路促进血栓素 A_2 产生, 进一步增强血小板反应性和血栓形成倾向, 加剧血栓形成, 从而诱导心血管疾病的发生。本研究结果还表明, Indolepropionate 等血液代谢物可能与高血压及其并发症具有因果关系, 虽然尚未完全了解相关机制, 但该结果提供了一种全新的视角, 有助于深入理解高血压的发病机制。

本研究仍有一些局限性, 首先, 尽管仅使用欧洲血统有助于减轻与人口分层相关的潜在混杂效应, 但这样可能会限制结果对更广泛人群的普遍性。其次, 肠道微生物和血液代谢物的 GWAS 研究仍处于起步阶段, 某些微生物群可用的 SNP 数量有限, 可能会在结果中引入偏差。最后, 尽管采用了各种方法来评估水平多效性, 并在多种分析方法中取得了一致的结果, 但不能保证潜在的水平多效性已被完全消除。

4 结论

综上所述, 本研究结果表明, 特定的肠道微生物和血液代谢物与胃肠道疾病之间存在潜在的因果关系, 这些新的发现为高血压及其并发症预防和治疗策略的发展提供了新思路。未来需更加全面的流行病学和基础研究来揭示肠道微生物群和血液代谢物可能影响高血压及其并发症发生发展的复杂机制。

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019; a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304):957-980.
- [2] Ren Y, Tong E, Di C, et al. Association between ABCA1 gene polymorphisms and the risk of hypertension in the Chinese Han population [J]. *Front Public Health*, 2022, 10:878610.
- [3] Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(1):20-32.
- [4] Muralitharan RR, Jama HA, Xie L, et al. Microbial peer pressure: the role of the gut microbiota in hypertension and its complications [J]. *Hypertension*, 2020, 76(6):1674-1687.
- [5] Chen BY, Li YL, Lin WZ, et al. Integrated omic analysis of human plasma metabolites and microbiota in a hypertension cohort [J]. *Nutrients*, 2023, 15(9):2074.
- [6] Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47):4913-4924.
- [7] Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9):979-986.
- [8] Shin SY, Fauman EB, Petersen AK, et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(6):543-550.
- [9] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. *Stat Med*, 2008, 27(8):1133-1163.
- [10] Bahls M, Leitzmann MF, Karch A, et al. Physical activity, sedentary behavior and risk of coronary artery disease, myocardial infarction and ischemic stroke: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(10):1564-1573.
- [11] Wu K, Luo Q, Liu Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and gastrointestinal diseases: a Mendelian randomization study [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):92.
- [12] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19):1925-1926.
- [13] Tang J, Wei Y, Pi C, et al. The therapeutic value of bifidobacteria in cardiovascular disease [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1):82.
- [14] Cai M, Lin L, Jiang F, et al. Gut microbiota changes in patients with hypertension; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2023, 25(12):1053-1068.
- [15] Luo L, Yin H, Gou D. Gut microbiota and metabolome changes in three pulmonary hypertension rat models [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(2):472.
- [16] Barbadoro P, Ponzio E, Coccia E, et al. Association between hypertension, oral microbiome and salivary nitric oxide: a case-control study [J]. *Nitric Oxide*, 2021, 106:66-71.
- [17] Bian CF, Wang Y, Yu A, et al. Gut microbiota changes and biological mechanism in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization treatment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1002589.
- [18] Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczynska M, Salagaj M, et al. Valeric acid lowers arterial blood pressure in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173086.
- [19] Luo X, Han Z, Kong Q, et al. *Clostridium butyricum* prevents dysbiosis and the rise in blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4955.
- [20] Li P, Wang H, Guo L, et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia; a two-sample Mendelian randomization study [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):443.
- [21] Yang F, Chen H, Gao Y, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension; Mechanism and treatment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130:110503.
- [22] Hu T, Wu Q, Yao Q, et al. Short-chain fatty acid metabolism and multiple effects on cardiovascular diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81:101706.
- [23] Farook VS, Reddivari L, Chittoor G, et al. Metabolites as novel biomarkers for childhood obesity-related traits in Mexican-American children [J]. *Pediatr Obes*, 2015, 10(4):320-327.
- [24] Jarrell ZR, Smith MR, Hu X, et al. Plasma acylcarnitine levels increase with healthy aging [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2020, 12(13):13555-13570.
- [25] Huang K, Li Z, He X, et al. Gut microbial co-metabolite 2-methylbutyrylcarnitine exacerbates thrombosis via binding to and activating integrin $\alpha 2\beta 1$ [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(3):598-616. e9.

收稿日期: 2024-04-29