

本文引用: 陈霞, 刘明亮, 左蕾, 等. 道路交通噪音对大鼠血压的影响及粪便代谢组学分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(11): 935-941. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.11.003.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-11-0935-07

· 实验研究 ·

## 道路交通噪音对大鼠血压的影响及粪便代谢组学分析

陈霞<sup>1</sup>, 刘明亮<sup>1</sup>, 左蕾<sup>1</sup>, 陈海燕<sup>2</sup>, 郝光<sup>1</sup>

(1. 暨南大学基础医学与公共卫生学院公共卫生与预防医学系, 广东省广州市 510632;

2. 广州市疾病预防控制中心, 广东省广州市 510440)

**[摘要]** **[目的]** 研究道路交通噪音对大鼠血压的影响, 并通过分析其粪便代谢物水平的变化探究其可能的作用机制。**[方法]** 将 12 只 Wistar 大鼠(雌雄各半)按性别随机分为噪音组和对照组。噪音组每日 23:00 至次日 7:00 暴露于平均 75 dB 的道路交通噪音, 持续 2.5 个月。实验结束后测量两组血压, 并收集大鼠粪便进行液相色谱-质谱联用(LC-MS)非靶向代谢组学分析。**[结果]** 噪音组的收缩压和舒张压均高于对照组( $P < 0.001$ ), 其中噪音组的收缩压和舒张压分别为(176.67±27.07) mmHg 及(93.93±21.54) mmHg, 对照组的收缩压和舒张压分别为(150.38±17.98) mmHg 和(67.72±24.67) mmHg。代谢组学分析发现 41 种差异代谢物, 包括 2-羟基苯乙酸、N-甲酰蛋氨酸、3-羟基苯丙氨酸等代谢物等。京都基因和基因百科全书(KEGG)通路富集发现氨基酸代谢通路可能参与了道路交通噪音对血压的作用过程。**[结论]** 道路交通噪音暴露与大鼠血压的增加之间存在关联, 而 2-羟基苯乙酸和 N-甲酰蛋氨酸等可能在其中发挥了作用。

**[关键词]** 道路交通噪音; 心血管代谢性疾病; 非靶向代谢组学

**[中图分类号]** R128; R54

**[文献标识码]** A

## Effects of road traffic noise on blood pressure and fecal metabolomic analysis in rats

CHEN Xia<sup>1</sup>, LIU Mingliang<sup>1</sup>, ZUO Lei<sup>1</sup>, CHEN Haiyan<sup>2</sup>, HAO Guang<sup>1</sup>

(1. Department of Public Health and Preventive Medicine, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China; 2. Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou, Guangdong 510440, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To study the health effects of road traffic noise on rats and the effects on their metabolite levels *in vivo*, and to investigate the possible mechanism. **Methods** Twelve Wistar rats (half male and half female) were randomly divided into noise group and control group according to sex. The noise group was exposed to road traffic noise at a mean of 75 dB from 23:00 daily to 7:00 the next day for 2.5 months. Blood pressure was measured, and feces were collected for LC-MS non-targeted metabolomics analysis. **Results** The systolic and diastolic blood pressure were higher in the noise group ( $P < 0.001$ ). The mean systolic and diastolic blood pressure were (176.67±27.07) mmHg and (93.93±21.54) mmHg in noise exposed group, as well as (150.38±17.98) mmHg and (67.72±24.67) mmHg in control group. Metabolomic analysis identified 41 significant metabolites, including 2-hydroxyphenylacetic acid, N-formylmethionine, 3-hydroxyphenylalanine, etc., which mainly involved in the amino acid metabolic pathway. **Conclusion** Road traffic noise exposure was associated with a high blood pressure in rats. N-formylmethionine and 2-hydroxyphenylacetic may play roles in this association.

**[KEY WORDS]** road traffic noise; cardiovascular metabolic diseases; untargeted metabolomics

噪音污染除了可以导致听力损失和耳鸣等听觉障碍外,越来越多的证据显示,噪音可导致心血

管疾病、肥胖、精神障碍、睡眠障碍和儿童认知障碍等一系列疾病的发生风险增加<sup>[1-6]</sup>。道路交通噪音

[收稿日期] 2022-04-06

[修回日期] 2022-06-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82003521);暨南大学科研培育与创新基金项目(11619332);“临床流行病学”湖南省重点实验室开放基金(2021ZNDXLCL002)

[作者简介] 陈霞,硕士研究生,研究方向为心血管疾病流行病学,E-mail:chenxiachn@163.com。通信作者陈海燕,硕士研究生,医师,研究方向为疾病预防控制,E-mail:cheny2020@hotmail.com。通信作者郝光,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病流行病学,E-mail:haoguang2015@hotmail.com。

是人们日常接触的最常见噪音之一。世界卫生组织2018年发布的《环境噪音指南》指出,西欧每年因交通环境噪音至少丧失100万人年的健康寿命,相当于因缺血性心脏病导致的61 000人年伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALY),儿童认知障碍导致的45 000人年DALY,睡眠障碍导致的903 000人年DALY,耳鸣导致的22 000人年DALY,以及烦恼导致的654 000人年DALY的总和。有关噪音引起心血管代谢性疾病的解释主要是噪音作用激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)或交感神经系统从而导致体内皮质醇、儿茶酚胺、应激激素、炎症因子或氧化应激等增加,进而导致疾病的发生。然而,目前关于作用机制的研究尚无定论<sup>[5,7]</sup>。

研究表明肠道微生物群的代谢物可以对宿主血压产生影响<sup>[8-9]</sup>。由肠道菌群发酵产生的短链脂肪酸等代谢物可通过门静脉进入循环系统,通过刺激肾素释放和激活肾素-血管紧张素系统来增加血压<sup>[10]</sup>。目前,粪便代谢组学分析在生物标志物的发现、疾病的诊断和机制研究等方面应用广泛<sup>[11]</sup>。在一项高盐诱导高血压的Wistar大鼠实验中,经粪便代谢组学分析发现肠道中的皮质醇水平发生显著变化<sup>[12]</sup>。Maki等<sup>[13]</sup>通过粪便代谢组学分析发现,大鼠睡眠期间受到干扰,被分割成碎片时长的睡眠状态而导致的血压升高可能是通过调节UDP-葡萄糖、3-羟基异戊酸和谷氨酰胺等代谢物水平的变化来起作用。在人群的纵向队列研究也通过粪便代谢组学分析发现,粪便中乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等代谢物与24 h舒张压有关<sup>[14]</sup>。

以前关于噪音的动物实验多采用高分贝(甚至高于100 dB)的噪音进行短期刺激,可能会导致听觉的损失。本研究采用相对安全的70~75 dB道路交通噪音对Wistar大鼠进行长期慢性干预,观察其血压的变化,并对大鼠的粪便进行液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)非靶向代谢组学分析,探究长期道路交通噪音对血压影响的作用机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要仪器与设备

无创血压计、噪音计(艾沃斯,30~130 dB, A/C双加权)、播放器(飞利浦AZ329/93)、高精度电子秤(0.1 g)、高效液相质谱仪。

### 1.2 动物分组及处理

SPF级8周龄Wistar大鼠雄性6只,雌性6只,购于南方医科大学动物实验中心。Wistar大鼠饲养于20~25℃室温、相对湿度50%的动物房内,自由获取食物及纯净水。适应1周后,按照性别进行随机分组,分为噪音组(3只雄性,3只雌性)和对照组(3只雄性,3只雌性)。噪音组大鼠置于环境条件相同的隔音房间,每日23:00至次日7:00暴露于70~75 dB道路交通噪音环境,持续2.5个月。噪音组的非噪音暴露时段与对照组处于55 dB以下的安静环境。实验期间食物及水分均为足量提供,自由摄取。

### 1.3 无创血压测量

2.5个月后,测量大鼠尾动脉压。大鼠在测量平台上适应半天后,预热平台30 min,将大鼠固定在固定器中,使鼠尾穿过加压套,在靠近鼠尾根部处固定。待大鼠稳定后开始测量,测量大鼠的收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、心率(heart rate, HR)。同一条件下重复测量,取5次连续稳定的有效测量值,并计算平均值作为大鼠的血压测量值。

### 1.4 代谢组学分析

采集噪音组及对照组各4只大鼠共8份粪便样本,进行LC-MS非靶向代谢组学测定,该检测由上海美吉生物医药科技有限公司完成。

**1.4.1 样品处理** 将粪便颗粒(100 mg)溶解在500  $\mu$ L冰冷水中,涡旋并在10 000 g下离心15 min。获得上清液(粪便溶液),并使用500  $\mu$ L冰冷的甲醇进一步提取剩余的颗粒。将两种粪便提取物合并,并以10 000 g离心15 min;将得到的上清液储存在4℃;取5  $\mu$ L上清液用于LC-MS分析。

**1.4.2 LC-MS检测条件** 色谱柱(ACQUITYHILIC和BEH酰胺色谱柱2.1 $\times$ 150 mm, 1.7  $\mu$ L),温度为40℃,溶剂A(95%乙腈)与溶剂B(30%乙腈+0.01%甲酸铵)。流速为0.5 mL/min,进样量为5  $\mu$ L。电喷雾电离正负模式(极性切换模式)均适用。针对每种分析物优化锥电压和碰撞能量,毛细管电压设置为+3.5 kV。封闭和去溶剂化温度分别调整为150℃和350℃。总共设置了113个多反应检测扫描通道,总分析时间为40 min。为特定代谢物调整停留时间以增加信噪比。样品经过超高效液相色谱进行组分分离,单一组分再进入到高真空质谱仪的离子源进行离子化,按质荷比( $m/z$ )分开而得到质谱图,最后通过样品的质谱数据分析,得到样品的定性、定量结果。

**1.4.3 粪便代谢组学数据分析** 数据进行归一

化、数据转换及标准化后,将质谱鉴定出的全部代谢物,与京都基因与基因百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 数据库和人类代谢组数据库 (human metabolome database, HMDB) 进行比对,得到代谢物的注释信息。根据代谢物在不同样本间的表达情况,对样本进行相关性差异统计、绘制火山图、主成分分析 (principal component analysis, PCA)、偏最小二乘判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA) 和正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA), 评价组内样本的相似性和组间样本的差异性。模型的评价参数是  $R^2X$ 、 $R^2Y$  和  $Q^2$ , 其中  $R^2X$  和  $R^2Y$  分别表示对  $X$  矩阵和  $Y$  矩阵的解释率,  $Q^2$  是通过交叉验证计算得出, 表示模型的预测能力。这三个指标越接近于 1, 表示模型越稳定可靠。采用 Student's  $t$ -test 进行两组比较分析, 以  $P < 0.05$ 、VIP > 1 的代谢物为差异代谢物。最后, 对差异表达代谢集进行 KEGG 富集并采用 BH 方法校正。

### 1.5 统计学方法

连续变量以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验比较总体以

及性别分层中噪音暴露组与对照组之间结果变量的差异。在线性回归模型中引入暴露分组 $\times$ 性别这一交互项来估计有无交互作用。采用 Stata 软件进行分析 (STATA Corp., TX, US), 当双侧检验  $P < 0.05$  时, 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血压和心率

噪音组的平均收缩压为  $(176.67 \pm 27.07)$  mmHg, 对照组为  $(150.38 \pm 17.98)$  mmHg; 噪音组和对照组的舒张压分别为  $(93.93 \pm 21.54)$  mmHg 和  $(67.72 \pm 24.67)$  mmHg; 两组的收缩压和舒张压均存在统计学差异 ( $P < 0.001$ ; 图 1)。同样将大鼠按照不同性别进行分层分析, 仍存在噪音组血压高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 但性别与噪音暴露未存在交互作用 (SBP:  $P_{\text{interaction}} = 0.448$ , DBP:  $P_{\text{interaction}} = 0.132$ ) (图 1)。噪音组的心率  $[(386.62 \pm 53.50)$  次/min] 与对照组  $[(375.13 \pm 41.96)$  次/min] 比较差异无统计学意义 ( $P = 0.364$ ; 图 2)。

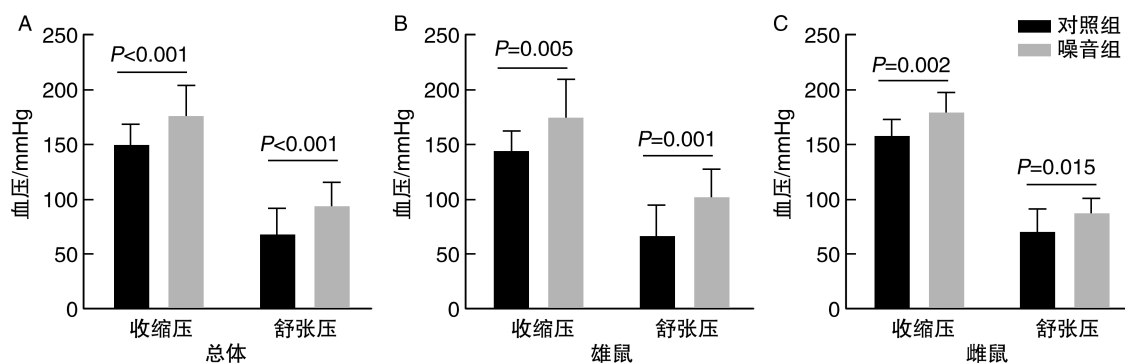


图 1. 道路交通噪音对血压的影响

Figure 1. Effect of road traffic noise on blood pressure

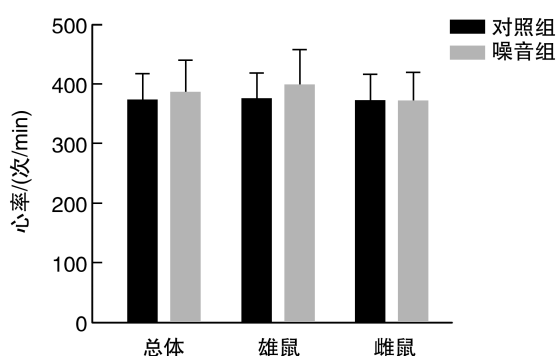


图 2. 道路交通噪音对大鼠心率的影响

Figure 2. Effect of road traffic noise on heart rate of rats

### 2.3 代谢组学分析结果

大鼠粪便的代谢组学分析共发现 1 007 个离子峰。差异分析发现 41 种差异显著的代谢物 (图 3), 主要为脂类和类脂分子、苯系物、有机酸及其衍生物和有机杂环化合物。表 1 列出排名前 10 的代谢物, 与对照组相比, 噪音组的 2-羟基苯乙酸、N-甲酰蛋氨酸、3-羟基苯丙氨酸、16-酮雌醇、溶血磷脂酰乙醇胺 (16:0/0:0)、溴氰菊酯 B 和 13'-羧基- $\gamma$ -生育酚上调; 而 (3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 22E, 24R)-5, 6-环氧乙烷-8, 22-二烯-3, 7, 14-三醇、4 $\alpha$ -羧基-5 $\alpha$ -胆碱

酯酶-8,24-二烯-3 $\beta$ -醇以及去葡萄糖苷水平则下调。图 4 中 OPLS-DA 得分图显示,两组区分明显。模型参数[阳离子:R2X(cum)、R2Y(cum)和 Q2 分别为 0.342、0.999 和 0.606;阴离子:R2X(cum)、R2Y(cum)和 Q2 分别为 0.67、0.997 和 0.691]提示该模型较稳定可靠,模型预测能力较好。

对代谢物进行 KEGG 通路富集分析,共有 14 个 KEGG 通路出现显著富集( $P<0.05$ )。代谢物参与色氨酸代谢( $P=0.016$ )、精氨酸的生物合成( $P=0.082$ )、精氨酸和脯氨酸的代谢( $P=0.103$ )、类固醇的生物合成( $P=0.097$ )以及维生素 B6 代谢( $P=0.094$ )等代谢通路(图 5)。

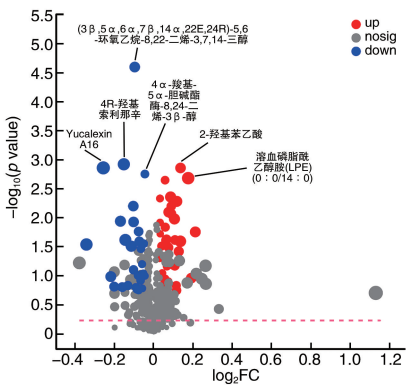


图 3. 差异统计火山图  
 $\log_2$  FC:代谢物在两组间表达差异的倍数变化值;  
 $-\log_{10}(P$  值):代谢物表达量变化差异的统计学检验值  
(图中每个点代表一个特定的代谢物,点的大小表示 VIP 值)

Figure 3. Volcano plot of metabolomic data

表 1. 道路交通噪音影响的差异代谢物比较(FDR 排名前 10)

Table 1. Comparison of differential metabolites affected by road traffic noise (FDR ranking top 10)

代谢物	噪音组	对照组	VIP-pred-OPLS-DA	VIP-PLS-DA	FC( Case/Control)	P 值	FDR
(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,22E,24R)-5,6-环氧乙烷-8,22-二烯-3,7,14-三醇	6.18 $\pm$ 0.05	6.59 $\pm$ 0.05	2.097	1.999	0.937	2.57 $\times 10^{-5}$	0.059
2-羟基苯乙酸	4.74 $\pm$ 0.15	4.31 $\pm$ 0.05	2.100	1.998	1.101	0.001 401	0.291
4 $\alpha$ -羧基-5 $\alpha$ -胆碱酯酶-8,24-二烯-3 $\beta$ -醇	7.06 $\pm$ 0.07	7.27 $\pm$ 0.04	1.418	1.360	0.971	0.001 783	0.313
N-甲酰蛋氨酸	4.85 $\pm$ 0.06	4.65 $\pm$ 0.05	1.395	1.331	1.043	0.002 271	0.317
3-羟基苯丙氨酸	5.99 $\pm$ 0.02	5.84 $\pm$ 0.06	1.167	1.102	1.024	0.004 696	0.356
16-酮雌醇	5.03 $\pm$ 0.12	4.72 $\pm$ 0.10	1.685	1.621	1.066	0.006 377	0.364
溶血磷脂酰乙醇胺(16:0/0:0)	6.43 $\pm$ 0.08	6.03 $\pm$ 0.19	1.912	1.825	1.066	0.008 558	0.389
去葡萄糖醇苷	4.64 $\pm$ 0.21	5.20 $\pm$ 0.23	2.269	2.140	0.891	0.01 155	0.406
溴氰菊酯 B	5.26 $\pm$ 0.02	5.13 $\pm$ 0.07	1.069	1.010	1.025	0.012 12	0.406
13'-羧基- $\gamma$ -生育酚	6.37 $\pm$ 0.09	6.10 $\pm$ 0.13	1.557	1.468	1.044	0.014 63	0.406

注:VIP-pred-OPLS-DA:该代谢物在两组间 OPLS-DA 模型中的 VIP 值;VIP-PLS-DA:该代谢物在两组间 PLS-DA 模型中的 VIP 值;FC(Y/X):该代谢物在两组间的差异表达倍数(foldchange);P 值:该代谢物在两样本间的差异显著性检验结果;FDR:校正后的 P 值。

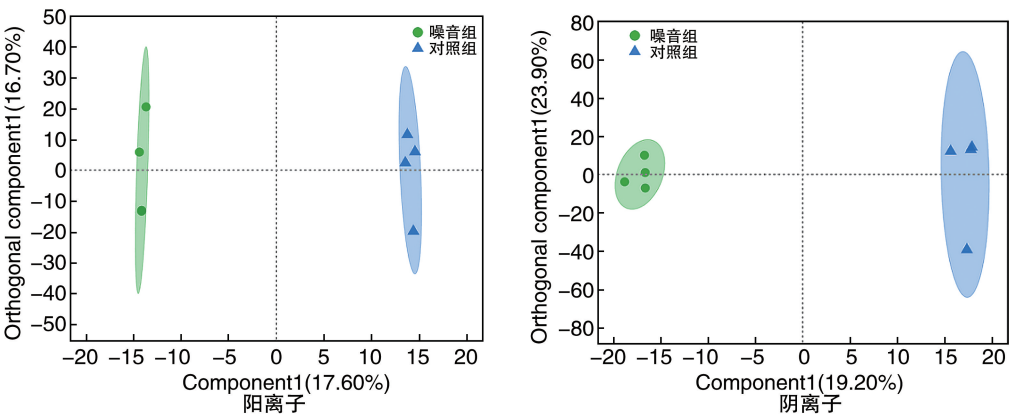


图 4. OPLS-DA 得分图  
Component 1 为第一预测主成分解释度,Orthogonal component 1 为第一正交成分解释度。

Figure 4. OPLS-DA score chart



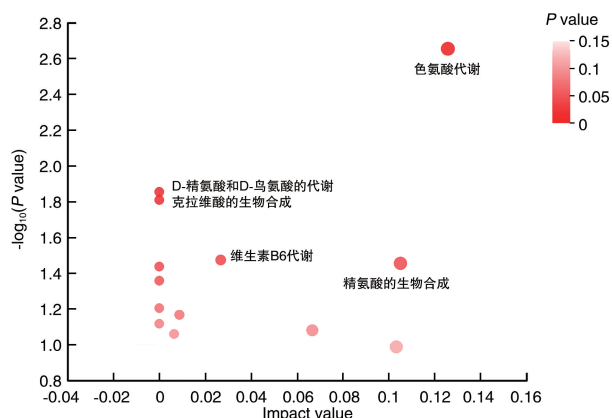


图 5. 代谢物 KEGG 通路富集

图中每一个气泡表示一个 KEGG 通路,横轴表示通路中代谢物在通路中的相对重要性,纵轴表示代谢物参与通路的富集显著性,气泡大小代表 Impact value 值;气泡越大,表示通路越重要。

Figure 5. Enrichment of KEGG pathway of metabolites

### 3 讨论

本研究探讨长期暴露于中高强度(70~75 dB)道路交通噪音对 Wistar 大鼠血压的影响及体内代谢物的变化,结果表明道路交通噪音与大鼠血压升高之间存在显著相关。粪便代谢组学分析发现 41 种差异显著代谢物,其中主要为脂类和类脂分子。KEGG 通路富集发现的通路为:代谢物参与色氨酸代谢、精氨酸的生物合成、精氨酸和脯氨酸的代谢、类固醇的生物合成以及维生素 B6 代谢等。

交通噪音暴露引发的神经元激活通过触发下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)和交感神经系统信号(sympathetic nervous system, SNS),导致糖皮质激素和儿茶酚胺产生增加,反过来导致其他神经激素途径[如肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)]的激活,并增加炎症和氧化应激,最终可能对心血管功能和分子靶点产生不利影响<sup>[5,15]</sup>。多项流行病学研究报道,噪音可增加高血压的风险。一项基于 7 项队列研究和 2 项病例对照研究的荟萃分析显示,每增加 10 dB 道路交通噪音,成人高血压风险增加 1.8%<sup>[16]</sup>。此外,我们近期的一项研究也呈现出了类似的结局<sup>[17]</sup>。一项来自加拿大 70 万人的大样本人群队列研究也表明,道路交通噪音可增加高血压的风险,尤其是在女性和年龄小于 60 岁的人群中<sup>[18]</sup>。然而,目前关于噪音与血压关系的研究大多集中在欧洲和北美地区,中国关于该主题的研究主要集中在暴露于职业噪音的职业人群,人群代表性不足<sup>[19]</sup>。

Münzel 等<sup>[20-21]</sup>研究表明,急性噪音暴露可导致

血压、心率和心输出量增加。然而,本研究结果显示,噪音组的心率相对较高,但两组差异未达到统计学意义。推测可能的一个原因是样本量较小。其次,本研究采用的是相对较低的噪音暴露强度,大鼠受慢性长期刺激后,心率增加导致血压上升,而升高的血压进行负反馈调节作用,从而使心率的增加有所缓解<sup>[22]</sup>。

粪便代谢组学的代谢物差异分析显示,噪音组的 2-羟基苯乙酸和 N-乙酰甲硫氨酸等代谢物上调。2-羟基苯乙酸参与苯丙氨酸的代谢过程,研究表明苯丙氨酸可以恢复血管功能,具有抗高血压作用<sup>[23-24]</sup>。噪音作用可能是通过引起大鼠体内 2-羟基苯乙酸分泌增加,导致苯丙氨酸代谢进程加快,从而引起血压升高。此外,一项台湾的人群病例对照研究还表明,代谢异常的肥胖者体内出现高水平的苯丙氨酸<sup>[25]</sup>。有证据表明,N-乙酰甲硫氨酸在心脏的病理生理学中发挥作用。Sansbury 等<sup>[26]</sup>研究表明,梗死的小鼠心脏中 N-乙酰甲硫氨酸大量增加,一项心脏重塑的全代谢组学关联分析也表明,N-乙酰甲硫氨酸与左心室质量指数存在统计学关联,强调了 N-乙酰甲硫氨酸可作为心血管疾病风险分层的早期生物学标志<sup>[27]</sup>。本研究中噪音组中上调的溶血磷脂酰乙醇胺,可抑制脂肪分解和参与体内脂滴的形成<sup>[28-29]</sup>。

KEGG 通路富集分析显示,色氨酸代谢和精氨酸的生物合成等氨基酸代谢通路显著富集。色氨酸是 5-羟色胺(5-HT,血清素)的生物合成前体,Haider 等<sup>[30]</sup>研究显示雄性大鼠亚慢性暴露于噪音压力后,海马体中的 5-HT 下降了 35.7%。许多证据表明 5-HT 可以改变平滑肌张力,在血压调节方面发挥作用,被认为是高血压的病理因素<sup>[31-33]</sup>。推测噪音可能通过调节色氨酸代谢通路来减少色氨酸分泌,进而导致 5-HT 合成减少,从而使血压上升。另一方面,现有的研究也发现肥胖者中色氨酸代谢通路中的 5-HT、犬尿氨酸或吲哚衍生物途径发生了变化,并与全身炎症有关<sup>[34-37]</sup>。此外,精氨酸是合成一氧化氮的底物,一氧化氮具有复杂的生理功能。目前的证据表明,精氨酸具有降低血压的作用<sup>[38-39]</sup>和改善代谢综合征<sup>[40-41]</sup>等作用。Yang 等<sup>[42]</sup>研究还显示,使用 L-精氨酸处理的小鼠能通过一氧化氮调节显著降低噪音引起的耳蜗外毛细胞(outer hair cells, OHC)活性氧的积累。

综上所述,道路交通噪音暴露与大鼠血压增加存在显著关联,其中 2-羟基苯乙酸和 N-乙酰甲硫氨酸等代谢物表达的改变在其中可能发挥了作用。

本研究的样本量相对较小,结果需要进一步研究验证。

#### [参考文献]

- [1] BASNER M, MCGUIRE S. WHO environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and effects on sleep[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(3): 519.
- [2] CAI Y, ZIJLEMA W L, SØRGJERD E P, et al. Impact of road traffic noise on obesity measures: observational study of three European cohorts [J]. *Environ Res*, 2020, 191: 110013.
- [3] DZHAMBOV A M, LERCHER P. Road traffic noise exposure and depression/anxiety: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(21): 4134.
- [4] EZE I C, FORASTER M, SCHAFFNER E, et al. Incidence of depression in relation to transportation noise exposure and noise annoyance in the SAPALDIA study [J]. *Environ Int*, 2020, 144: 106014.
- [5] MÜNZEL T, SØRENSEN M, DAIBER A. Transportation noise pollution and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9): 619-636.
- [6] STANSFELD S, CLARK C. Health effects of noise exposure in children[J]. *Curr Environ Health Rep*, 2015, 2(2): 171-178.
- [7] 李 良, 李 霞, 樊明欣, 等. 慢性应激刺激致高血压大鼠下丘脑肾上腺髓质素特异性受体组件基因表达变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(6): 401-404.
- LI L, LI X, FAN M X, et al. The dynamic changes of adrenomedullin specific receptors components mRNA expression in the stress-induced-hypertensive rats[J]. *Chin J Arterioscler*, 2007, 15 (6): 401-404.
- [8] LI J, ZHAO F Q, WANG Y D, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [9] 赵 鹏, 刘新新, 田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(12): 1094-1098.
- ZHAO P, LIU X X, TIAN J W. Research progress in the relationship between intestinal flora metabolites and cardiovascular disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29 (12): 1094-1098.
- [10] PLUZNICK 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]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(11): 4410-4415.
- [11] DI MINNO A, GELZO M, STORNAIUOLO M, et al. The evolving landscape of untargeted metabolomics [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(6): 1645-1652.
- [12] YAN X, JIN J, SU X, et al. Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension[J]. *Circ Res*, 2020, 126(7): 839-853.
- [13] MAKI K A, BURKE L A, CALIK M W, et al. Sleep fragmentation increases blood pressure and is associated with alterations in the gut microbiome and fecal metabolome in rats[J]. *Physiol Genomics*, 2020, 52(7): 280-292.
- [14] HUART J, CIRILLO A, TAMINIAU B, et al. Human stool metabolome differs upon 24 h blood pressure levels and blood pressure dipping status: a prospective longitudinal study[J]. *Metabolites*, 2021, 11(5): 282.
- [15] POVLSSEN A L, GRIMM D, WEHLAND M, et al. The vasoactive Mas receptor in essential hypertension [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 267.
- [16] DZHAMBOV A M, DIMITROVA D D. Residential road traffic noise as a risk factor for hypertension in adults: systematic review and Meta-analysis of analytic studies published in the period 2011-2017 [J]. *Environ Pollut*, 2018, 240: 306-318.
- [17] HAO G, ZUO L, WENG X, et al. Associations of road traffic noise with cardiovascular diseases and mortality: longitudinal results from UK Biobank and Meta-analysis [J]. *Environ Res*, 2022, 212(Pt A): 113129.
- [18] SHIN S, BAI L, OIAMO T H, et al. Association between road traffic noise and incidence of diabetes mellitus and hypertension in Toronto, Canada: a population-based cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(6): e013021.
- [19] 孔 飞, 杨怀军, 孙 建, 等. 噪声与高血压发病风险关系的 Meta 分析[J]. *安全、健康和环境*, 2020, 20(8): 44-48.
- KONG F, YANG H J, SUN J, et al. Meta analysis of the relationship between noise and risk of hypertension [J]. *Safety Health Environ*, 2020, 20 (8): 44-48.
- [20] HAHAD O, PROCHASKA J H, DAIBER A, et al. Environmental noise-induced effects on stress hormones, oxidative stress, and vascular dysfunction: key factors in the relationship between cerebrocardiovascular and psychological disorders[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019. DOI: 10.1155/2019/4623109.
- [21] MÜNZEL T, SØRENSEN M. Noise pollution and arterial hypertension[J]. *Eur Cardiol*, 2017, 12(1): 26-29.
- [22] SAPOZNIKOV D, DRANITZKI E M, RUBINGER D. Heart rate response to blood pressure variations: sympathetic activation versus baroreflex response in patients with end-stage renal disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78338.
- [23] HEIKAL L, STARR A, HUSSEIN D, et al. l-Phenylala-

- nine restores vascular function in spontaneously hypertensive rats through activation of the GCH1-GFRP complex[J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3(3): 366-377.
- [24] WANG Z, CHENG C, YANG X, et al. L-phenylalanine attenuates high salt-induced hypertension in Dahl SS rats through activation of GCH1-BH4[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0250126.
- [25] CHEN H H, TSENG Y J, WANG S Y, et al. The metabolome profiling and pathway analysis in metabolic healthy and abnormal obesity[J]. Int J Obes (Lond), 2015, 39(8): 1241-1248.
- [26] SANSBURY B E, DEMARTINO A M, XIE Z, et al. Metabolomic analysis of pressure-overloaded and infarcted mouse hearts[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(4): 634-642.
- [27] RAZAVI A C, BAZZANO L A, HE J, et al. Pseudouridine and N-formylmethionine associate with left ventricular mass index: metabolome-wide association analysis of cardiac remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 140: 22-29.
- [28] YAMAMOTO Y, SAKURAI T, CHEN Z, et al. Lysophosphatidylethanolamine affects lipid accumulation and metabolism in a human liver-derived cell line[J]. Nutrients, 2022, 14(3): 579.
- [29] CALDERÓN-PÉREZ L, SUÁREZ-GARCÍA S, PEDRET A, et al. Serum lysophospholipidome of dietary origin as a suitable susceptibility/risk biomarker of human hypercholesterolemia: a cross-sectional study [J]. Clin Nutr, 2022, 41(2): 489-499.
- [30] HAIDER S, NAQVI F, BATTOOL Z, et al. Decreased hippocampal 5-HT and DA levels following sub-chronic exposure to noise stress: impairment in both spatial and recognition memory in male rats[J]. Sci Pharm, 2012, 80(4): 1001-1011.
- [31] WATTS S W, MORRISON S F, DAVIS R P, et al. Serotonin and blood pressure regulation[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(2): 359-388.
- [32] SEITZ B M, ORER H S, KRIEGER-BURKE T, et al. 5-HT causes splanchnic venodilation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 313(3): H676-H686.
- [33] DIAZ J, NI W, THOMPSON J, et al. 5-Hydroxytryptamine lowers blood pressure in normotensive and hypertensive rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325(3): 1031-1038.
- [34] KAŁUŻNA-CZAPLIŃSKA J, GATAREK P, CHIRUMBOLO S, et al. How important is tryptophan in human health? [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(1): 72-88.
- [35] LISCHKA J, SCHANZER A, BAUMGARTNER M, et al. Tryptophan metabolism is associated with BMI and adipose tissue mass and linked to metabolic disease in pediatric obesity[J]. Nutrients, 2022, 14(2): 286.
- [36] SHIPELIN V A, TRUSOV N V, APRYATIN S A, et al. Effects of tyrosine and tryptophan in rats with diet-induced obesity[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2429.
- [37] CUSSOTTO S, DELGADO I, ANESI A, et al. Tryptophan metabolic pathways are altered in obesity and are associated with systemic inflammation [J]. Front Immunol, 2020, 11: 557.
- [38] KHALAF D, KRÜGER M, WEHLAND M, et al. The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure[J]. Nutrients, 2019, 11(7): 1679.
- [39] RAJAPAKSE N W, HEAD G A, KAYE D M. Say NO to obesity-related hypertension: role of the L-arginine-nitric oxide pathway[J]. Hypertension, 2016, 67(5): 813-819.
- [40] HU S, HAN M, REZAEI A, et al. L-arginine modulates glucose and lipid metabolism in obesity and diabetes[J]. Curr Protein Pept Sci, 2017, 18(6): 599-608.
- [41] WU G, MEININGER C J, MCNEAL C J, et al. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1332: 167-187.
- [42] YANG H, ZHU Y, YE Y, et al. Nitric oxide protects against cochlear hair cell damage and noise-induced hearing loss through glucose metabolic reprogramming [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 179: 229-241.

(此文编辑 许雪梅)