

肠道微生态调控肠-血管屏障稳态的机制及干预策略研究进展

彭 顺^{1,2,3}, 王晓娟^{1,2,3}, 王 祺^{1,2,3}, 颜运君^{1,2,3}, 李 佳^{1,2,3}, 张 磊^{1,2,3,4,5*}

1 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2 兰州大学第一医院普外科, 甘肃 兰州 730000

3 兰州大学第一医院, 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000

4 兰州大学第一医院, 普通外科国家临床重点专科, 甘肃 兰州 730000

5 兰州大学第一医院, 甘肃省普通外科临床医学研究中心, 甘肃 兰州 730000

摘要: 肠-血管屏障是肠上皮层下方的深层屏障结构, 由肠黏膜微血管内皮细胞、周细胞、基底膜及肠神经胶质细胞等构成。与传统肠上皮屏障不同, GVB 主要负责调控肠源性物质向门静脉及全身循环的转运, 限制细菌、细菌组分及有害代谢物发生系统性易位, 在维持肠道稳态、免疫监视和防止肠源性炎症扩散中发挥关键作用。研究表明, 肠道微生物及其代谢产物可通过多种途径调控 GVB 结构和功能, 其中短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸代谢物及脂多糖等微生物相关分子, 可分别作用于组蛋白去乙酰化

酶、FXR/TGR5、AhR、TLR4/NF-κB 及内皮细胞骨架重塑等信号网络, 影响紧密连接蛋白表达、内皮细胞炎症反应和血管通透性。GVB 功能障碍与炎症性肠病、脂肪性肝病、肝硬化及神经退行性疾病等多种肠内外疾病相关。本文围绕 GVB 的构成、肠道微生态调控机制、相关疾病及干预策略进行系统综述, 旨在为阐述肠道微生态与宿主循环系统互作提供新的理论视角, 并为肠屏障功能障碍相关疾病的防治提供参考。

关键词: 肠-血管屏障; 肠道微生态; 肠道通透性; 菌群代谢产物; 血管内皮细胞; 干预策略

中图分类号: R574.4

引言

肠道不仅是消化吸收器官, 也是维持机体稳态的重要屏障系统。传统肠屏障主要由肠上皮细胞、紧密连接和黏液层构成。近年来研究发现, 肠上皮下方还存在由肠黏膜微血管内皮细胞、周细胞、基底膜及肠神经胶质细胞 (enteric glial cells, EGCs) 等组成的深层屏障结构, 即肠-血管屏障 (gut-vascular barrier, GVB)^[1]。GVB 具有选择性通透特征, 可调控肠源性物质向门静脉及全身循环转运, 限制细菌、细菌组分及有害代谢物发生系统性易位, 是维持肠道稳态和防止肠源性炎症扩散的重要防线^[2]。肠道微生态及其代谢产物是影响 GVB 结构和功能的重要因素。短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸、色氨酸代谢物及脂多糖等微生物相关分子, 可通过组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs)、FXR/TGR5、芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR)、TLR4/NF-κB 及内皮细胞骨架重塑等信号通路, 调节紧密连接蛋白表达、内皮炎症反应和血管通透性。菌群失调时, GVB 通透性升高, 肠源性危险信号更易进入循环, 参与代谢性疾病、非酒精性脂肪性肝病、炎症性肠病、肝硬化及神经退行性疾病等多种疾病的发生发展。靶向肠道微生态、菌群代谢物及血管内皮稳态的干预策略逐渐受到关注。本文围绕 GVB 的结构与功能、肠道微生态对 GVB 的调控机制、相关疾病中的 GVB 功能障碍及潜在干预策略进行综述, 以期对肠屏障功能障碍相关疾病的防治提供新的理论依据。

1 GVB 的结构基础与功能特征

1.1 GVB 的细胞与分子组成

GVB 位于肠上皮层下方, 是肠道屏障系统的重要深层结构, 主要由肠黏膜微血管内皮细胞、周细胞、基底膜和 EGCs 等共同构成, 形成具有选择性通透功能的结构-功能单元^[3]。其中, 肠黏膜微血管内皮细胞构成连续内皮层, 并通过表达 claudin-5、occludin 和 ZO-1 等紧密连接蛋白 (tight junction proteins, TJPs) 维持低通透性, 调控肠腔来源物质向血液循环转运^[1]。周细胞覆盖于毛细血管外表面, 可调节内皮细胞增殖、迁移和稳定性, 参与 GVB 功能维持。研究表明, 周细胞缺失可导致微血管渗漏; 低浓度脓毒症血清预处理周细胞则可通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 增强其迁移和定植能力, 从而改善血管屏障功能^[4]。基底膜主要由 IV 型胶原、层粘连蛋白和蛋白聚糖等组成, 既为内皮细胞和周细胞提供结构支撑, 也作为分子筛选层, 限制部分大分子抗原、毒素及微生物相关产物进入门静脉循环^[5]。因此, GVB 并非单一内皮屏障, 而是由内皮细胞、周细胞、基底膜及神经胶质细胞等协同维持的动态屏障系统。

1.2 GVB 的通透性调控模式

GVB 通透性受局部血流动力学、炎症因子及肠道微环境信号共同调节。急性炎症时, 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1 beta, IL-1β) 等促炎因子可激活 NF-κB 信号通路, 抑制内皮细胞 TJPs 表达, 诱导细胞骨架

✉

基金项目: 甘肃省科技重大专项项目 (24ZDFA005); 甘肃省极端环境微生物重点实验室开放基金课题 (EEMRE202403); 甘肃省联合科研基金 (23JRRA1498); 甘肃省卫生行业科研计划项目优秀青年人才和骨干人才科研专项 (GSWSQN2023-01); 甘肃省科技计划储备项目基础研究计划自然科学基金优秀博士生项目 (25JRRA576)通信作者: 张 磊, 电子信箱: ldyy_lzhang@lzu.edu.cn

重构，导致 GVB 通透性升高^[6]。不同于肠上皮屏障，GVB 位于肠腔内容物进入血液循环前的深层界面，可对细菌组分、微生物代谢产物及大分子抗原进行进一步筛选，是限制细菌易位和肠源性炎症扩散的重要防线^[1]。GVB 通透性并非均一分布。肠绒毛尖端血管床屏障功能相对较弱，可能与该区域营养吸收和物质交换较为活跃有关^[7]。在疾病状态下，GVB 结构和功能可出现明显异常。肝硬化患者 GVB 损伤与细菌易位、感染风险升高及不良预后相关，质膜囊泡蛋白-1 (plasmalemma vesicle protein-1, PV-1) 表达水平也与疾病严重程度和预后转归具有一定联系^[8]。由此可见，GVB 通透性改变不仅是局部屏障受损的表现，还可能参与肠源性全身炎症反应及多器官病理改变。

1.3 GVB 与肠道微环境的相互作用

GVB 功能的维持与肠道局部微环境密切相关，涉及多种细胞及信号分子的共同作用。肠上皮细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、周细胞和 EGCs 之间相互联系，形成多层次的屏障调控网络，并通过旁分泌方式影响肠黏膜血管稳态。其中，血管内皮生长因子、血管生成素等分子可参与内皮细胞功能调节，对血管稳定性的维持具有重要作用^[9]。肠道微生物代谢产物也是调控 GVB 的重要微环境因素。SCFAs 尤其是丁酸盐，可被内皮细胞摄取，并通过抑制 HDACs 促进 TJPs 表达，增强屏障完整性^[10]。相反，菌群失调时，脂多糖

(lipopolysaccharide, LPS) 可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活内皮细胞，上调细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等黏附分子，促进白细胞黏附、浸润和局部炎症反应，导致 GVB 损伤^[7]。此外，EGCs 作为肠神经系统的重要组成部分，可通过分泌活性因子抑制肠道炎症并促进 TJPs 表达，从而维持屏障完整性^[11]。在克罗恩病等炎症性肠病中，GVB 损伤与疾病活动度及术后不良结局密切相关，提示 GVB 既是肠道微环境变化的响应结构，也是连接肠道局部炎症与全身免疫反应的重要节点。

2 肠道微生态调控 GVB 通透性的分子机制

2.1 SCFAs 的屏障保护作用

SCFAs 是肠道微生物发酵膳食纤维产生的重要代谢产物，在维持 GVB 完整性中发挥重要作用。其中，丁酸是研究最深入的 SCFA，其保护作用主要通过受体依赖性和表观遗传调控实现。一方面，丁酸可激活内皮细胞表面的 G 蛋白偶联受体，如 G 蛋白偶联受体 41 (G protein-coupled receptor 41, GPR41) 和 GPR43，调节炎症反应和屏障稳态；另一方面，丁酸可作为 HDACs 抑制剂，影响屏障相关基因转录。上述作用可促进 GVB 内皮细胞 claudin-5、occludin 等 TJPs 表达，增强内皮屏障完整性并降低异常通透性^[12]。口服丁酸钠可改善高脂饮食诱导的肠系膜血管通透性增加，减少荧光标记葡聚糖外渗，并降低血清 LPS 水平，提示丁酸可保护代谢紊乱相关 GVB 损伤^[13]。此外，富含膳食纤维的饮食可提高粪便丁酸水平，并改善肥胖患者外周血中与血管内皮功能相关的指标，如血管性血友病因子^[14]。因此，通过膳食纤维补充或调节肠道微生物代谢以提升 SCFAs 水平，可能成为维护 GVB 功能和改善代谢相关屏障损伤的潜在策略。

2.2 次级胆汁酸对血管内皮细胞的调节效应

胆汁酸代谢是肠道微生物调控 GVB 功能的另一重要途径。肝脏合成的初级胆汁酸进入肠道后，可在肠道微生物胆盐水解酶和 7 α -脱羟基酶等作用下转化为次级胆汁酸，如脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA) 和石胆酸。次级胆汁酸不仅参与脂质消化吸收，也可作为信号分子，通过激活法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 TGR5 等途径，调节肠黏膜血管内皮细胞功能及屏障稳态^[15]。生理条件下，适宜浓度的次级胆汁酸可促进内皮细胞产生一氧化氮，参与血管舒张、局部血流灌注和内皮稳态维持。然而，其对 GVB 的影响具有浓度和情境依赖性，高浓度 DCA 可诱导氧化应激和炎症反应，破坏血管内皮细胞紧密连接结构，增加 GVB 通透性^[16]。因此，次级胆汁酸既可在生理状态下维持内皮功能，也可能在菌群失调或胆汁酸代谢紊乱时介导 GVB 损伤。该机制在非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 中具有临床相关性。NAFLD 患者肠道菌群胆汁酸代谢功能异常，胆盐水解酶活性改变可导致门静脉中 DCA 等次级胆汁酸水平升高，而胆汁酸谱紊乱与 GVB 功能下降及肝脏炎症进展密切相关^[17]。因此，靶向肠道菌群胆汁酸代谢、调控 FXR/TGR5 相关信号通路，可能为保护 GVB 功能和干预代谢相关肝病提供新方向。

2.3 色氨酸代谢物与芳烃受体通路

色氨酸代谢是肠道微生物调控 GVB 功能的重要机制之一。肠道微生物可将膳食来源的色氨酸代谢为吲哚-3-丙酸、吲哚-3-乙醛及色氨酸代谢物吲哚-3-乳酸等吲哚类衍生物。这些代谢物可作为 AhR 的内源性配体，激活肠黏膜血管内皮细胞及相关免疫细胞中的 AhR 依赖性转录程序，参与 GVB 稳态调控^[18]。AhR 信号激活后可通过多种途径发挥屏障保护作用：一方面诱导细胞色素 P450 1A1 等下游靶基因表达，调控氧化应激反应、内皮细胞稳态和紧密连接相关蛋白表达；另一方面抑制白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎细胞因子过度产生，减轻局部炎症对血管内皮屏障的损伤^[19]。研究表明，当小鼠肠道内缺乏乳

酸杆菌等具有色氨酸代谢能力的菌群时，肠道局部 AhR 信号减弱，并可加重葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎相关屏障损伤^[20]。相反，恢复特定产吲哚类代谢物菌群或补充相关 AhR 配体，可能有助于增强屏障功能并缓解炎症反应。上述研究提示，肠道微生物可通过“色氨酸代谢物-AhR”轴调控 GVB 稳态，为炎症性肠病等屏障功能障碍相关疾病的微生态干预提供潜在靶点。

2.4 LPS 对 GVB 的直接损伤机制

肠道菌群失调，尤其是革兰阴性菌比例升高，可增加其细胞壁成分 LPS 释放；当肠黏膜屏障受损时，LPS 更易进入肠间质液及局部血管微环境。LPS 是诱导 GVB 损伤的重要微生物相关分子模式，其作用通常始于对内皮细胞表面 TLR4-MD2 复合物的识别和激活，继而触发 MyD88 依赖性细胞内信号级联反应^[21]。TLR4/MyD88 信号激活后，可促进 NF- κ B 等转录因子活化并入核，诱导炎症因子、黏附分子及基质金属蛋白酶表达。其中，基质金属蛋白酶-9 可降解血管基底膜成分，并影响 TJPs 表达、定位及磷酸化状态，削弱内皮细胞间连接稳定性，最终导致 GVB 完整性下降和通透性增加^[22]。此外，LPS 还可通过诱导氧化应激、促进白细胞黏附与浸润以及增强内皮炎症反应，进一步放大 GVB 损伤。然而，低水平 LPS 刺激并不一定立即造成 GVB 破坏，内皮细胞可依靠自身免疫调节和抗炎防御机制产生一定耐受。若 LPS 反复或长期暴露，内皮细胞则容易维持在慢性激活状态，对后续炎症刺激更加敏感，屏障功能也会逐渐受损^[23]。在慢性低度炎症背景下，持续性 LPS 暴露可能是 GVB 长期损伤的重要因素。干预 LPS-TLR4/NF- κ B 轴或可成为改善菌群失调相关 GVB 损伤的策略之一。

3 GVB 功能障碍相关疾病与靶向干预策略

3.1 代谢性疾病中的 GVB 损伤与菌群靶向干预

肥胖和 2 型糖尿病等代谢性疾病常伴随肠道菌群紊乱、菌群多样性下降及肠屏障功能受损。菌群失衡可促进 LPS 等微生物相关分子进入循环，诱发代谢性内毒素血症，并激活脂肪组织、肝脏及血管内皮的慢性低度炎症反应，从而加重胰岛素抵抗和代谢紊乱^[24, 25]。在此过程中，GVB 作为肠源性物质进入门静脉和全身循环前的重要深层屏障，其完整性下降可能是连接菌群失调与系统性代谢炎症的重要环节^[26]。代谢性疾病相关 GVB 损伤涉及肠道菌群失调、SCFAs 生成减少、LPS-TLR4/NF- κ B 炎症通路激活、内皮细胞 TJPs 表达异常及氧化应激增强等多重因素。这些改变共同削弱肠 GVB 功能，增加细菌组分和有害代谢产物入血风险，形成“菌群失调—屏障损伤—低度炎症—代谢紊乱”的恶性循环。基于上述机制，调节肠道菌群可能是改善代谢性疾病相关肠屏障损伤的可行途径。益生菌及下一代益生菌，如 *Akkermansia muciniphila* 和 *Lactobacillus plantarum* 等，可通过改善菌群结构、维持黏液层稳定、促进 SCFAs 生成以及减轻炎症反应，增强肠屏障功能。临床研究显示，这类干预可在一定程度上改善肥胖或代谢异常人群的脂质代谢、肝酶水平和炎症标志物等指标^[27]。但目前相关研究更多关注肠上皮屏障和整体代谢获益，关于 GVB 结构及功能变化的直接证据仍较缺乏。

粪菌移植作为重建肠道菌群生态的干预方式，也在代谢性疾病中受到关注。健康供体菌群移植可能改善肥胖或代谢异常个体的肠屏障相关指标 zonulin 和脂肪酸结合蛋白等^[28]。靶向肠道菌群以恢复肠屏障，尤其是 GVB 完整性，可能为代谢性疾病防治提供新思路，但其临床转化仍需更明确的 GVB 特异性生物标志物和机制证据支持。

3.2 NAFLD/NASH 中的 GVB 损伤及肠-肝轴干预

NAFLD 及其进展形式非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）与肠-肝轴功能失衡关系密切。肠道菌群紊乱和肠屏障受损后，LPS 等细菌组分及有害代谢产物更易经门静脉进入肝脏，进而激活库普弗细胞、肝星状细胞及相关炎症通路，促进肝脏炎症、脂质代谢异常和纤维化进展^[17, 29]。GVB 处于肠源性物质进入门静脉系统前的关键位置，其完整性下降会增加肠源性炎症信号入肝风险，因此在 NAFLD/NASH 进展中具有重要意义。围绕肠-肝轴异常和 GVB 损伤，近年来已有不少干预研究。其中，微生态调节备受关注。口服抗生素联合益生菌，并辅以乳糖醇等益生元，可能通过减少肠道致病菌、促进双歧杆菌等有益菌增殖、恢复 SCFAs 生成以及改善肠屏障功能，减轻肠源性炎症信号对肝脏的持续刺激^[30]。此外，研究发现，他汀类药物除调脂外，还可改善血管内皮功能，抑制 RhoA-ROCK 信号通路，并上调 occludin 等 TJPs 表达，减轻高脂饮食诱导的小鼠 GVB 损伤，缓解肝脏脂肪变性和炎症反应^[31]。这说明，维持 GVB 内皮稳态或可减少肠源性危险信号向肝脏转运，对延缓 NAFLD/NASH 进展具有一定价值。

3.3 炎症性肠病和肝硬化中的 GVB 损伤及屏障保护

炎症性肠病和肝硬化均常伴有肠屏障功能受损及细菌易位。与肠上皮屏障受损相比，GVB 损伤更直接关系到肠源性物质能否进入血液循环，因此可能在肠道炎症向全身扩散以及肠外并发症形成过程中发挥作用。炎症性肠病患者长期处于黏膜炎症状态，局部炎症因子持续释放，可诱导血管内皮细胞活化，促进黏附分子及血管通透性相关分子表达，最终削弱 GVB 完整性。已有研究显示，克罗恩病患者肠黏膜 PV-1 表达升高，并与疾病活

动度及术后不良结局相关^[32]。这说明 GVB 损伤并不只是肠道炎症后的伴随改变，也可能参与疾病进展及预后转归。肝硬化患者也普遍存在不同程度的肠屏障异常。随着门静脉高压、肠道菌群紊乱及肠黏膜炎症加重，GVB 的屏障作用减弱，细菌及其组分更容易进入门静脉和全身循环，从而增加感染、自发性细菌性腹膜炎及肝性脑病等并发症风险。研究发现，肝硬化患者 GVB 损伤标志物 PV-1 水平与细菌易位标志物及不良预后相关^[8]。由此可见，GVB 可能是肝硬化中连接菌群失调、细菌易位和系统性炎症反应的重要环节。

针对炎症性肠病和肝硬化中的 GVB 损伤，目前的干预思路主要包括控制肠道炎症、改善菌群结构以及降低细菌易位风险。抗炎治疗有助于减轻黏膜免疫反应和内皮损伤；益生菌、益生元及饮食调整可能通过改善菌群组成、促进 SCFAs 生成和降低 LPS 负荷来支持屏障功能恢复。对于肝硬化患者，减少肠道致病菌过度增殖、改善肠道通透性并降低感染风险，也是临床干预中的重要方向。不过，现有研究多以肠上皮屏障、细菌易位或全身炎症指标作为观察终点，直接针对 GVB 本身的干预证据仍然有限。

3.4 神经退行性疾病中的肠-脑轴与 GVB 调控

肠-脑轴相关研究显示，GVB 功能障碍与神经退行性疾病之间存在一定联系。GVB 受损后，肠源性微生物组分及代谢产物更容易进入体循环，并可能进一步影响血脑屏障功能，诱导外周炎症反应，激活神经免疫通路，从而促进中枢神经系统炎症。在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）等疾病中，对甲酚硫酸盐、马尿酸等肠源性代谢物异常积累，与小胶质细胞活化、神经炎症及认知功能损害关系密切^[33, 34]。GVB 或许是肠道微生态紊乱、外周炎症反应与中枢神经病理改变之间的重要连接界面。在 AD 模型小鼠中，口服靶向肠道菌群或炎症信号通路的药物 TLR4 拮抗剂 ABR-238901，可减轻肠系膜血管屏障渗漏，并降低外周炎症水平及血清 β -淀粉样蛋白相关指标^[35]。这一结果表明，抑制肠源性炎症信号并恢复肠道血管屏障完整性，可能有助于减轻神经炎症，从而影响 AD 相关病理进程。

营养干预也被用于探索“肠道菌群—GVB—血脑屏障”轴的调控。富含多酚的饮食或植物提取物，如蓝莓提取物，可改善肠道菌群组成，促进丁酸、尿石素 A 等有益代谢物生成，从而帮助维持 GVB 和血脑屏障功能，并可能对认知功能产生保护作用^[36]。因此，维持肠道屏障及血管屏障完整性，或可作为神经退行性疾病干预中的辅助方向。

4 小结与展望

GVB 位于肠道微环境与全身循环之间，是肠屏障系统的重要深层结构，参与肠道稳态维持、物质转运调控，并限制细菌及其代谢产物入血，其功能受肠道菌群及代谢物持续影响。SCFAs、次级胆汁酸和吲哚类色氨酸代谢物可通过 HDACs 抑制、FXR/TGR5 信号、AhR 通路及炎症调控等机制维持 GVB 完整性；而菌群失调、LPS-TLR4/NF- κ B 轴激活、内皮紧密连接受损和氧化应激增强，则可促进 GVB 通透性升高。由于代谢物作用受浓度、疾病阶段及宿主微环境影响，GVB 调控具有明显的情境依赖性。

GVB 损伤已在代谢性疾病、NAFLD、炎症性肠病、肝硬化和神经退行性疾病中被观察到。GVB 通透性增加后，LPS 等肠源性危险信号更易进入循环，诱发低度炎症，并加重代谢异常、肝脏炎症或神经炎症。现有证据仍以动物实验、体外研究和小样本临床观察为主，其发生顺序和因果作用尚需明确。未来应建立更具特异性的 GVB 评价体系，发展内皮通透性成像、PV-1 相关指标及菌群代谢物-宿主反应联合标志物，并结合多组学和临床研究，进一步解析“肠道微生物—代谢物—GVB—疾病”的调控关系，为相关疾病干预提供依据。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Di Tommaso N, Santopaolo F, Gasbarrini A, et al. The gut-vascular barrier as a new protagonist in intestinal and extraintestinal diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1470.
- [2] Jingjie W, Jun S. Gut vascular barrier in the pathogenesis and resolution of crohn's disease: A novel link from origination to therapy[J]. *Clin Immunol*, 2023, 253:109683.
- [3] 王飞, 杜鹏飞, 张磊. 肠-血管屏障功能与调控的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2024, 29(06): 357-362.
- [4] 杨傲, 张紫森, 李涛, 等. 低浓度脓毒症血清预处理周细胞增强脓毒症血管屏障功能的作用及其机制[J]. *中华创伤杂志*, 2026, 42(03): 295-308.
- [5] Di Sabatino A, Santacroce G, Rossi CM, et al. Role of mucosal immunity and epithelial-vascular barrier in modulating gut homeostasis[J]. *Intern Emerg Med*, 2023, 18(6): 1635-1646.
- [6] Chu T, Yu R, Gu Y, et al. Kaempferol protects gut-vascular barrier from high glucose-induced disorder via nf- κ b pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 123:109496.
- [7] Kiouptsi K, Pontarollo G, Reinhardt C. Gut microbiota and the microvasculature[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2023, 13(8):a041179.

- [8] Haedge F, Reuken PA, Reißing J, et al. Surrogate markers of intestinal permeability, bacterial translocation and gut-vascular barrier damage across stages of cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2025, 45(6): e70119.
- [9] Mihăilă F, Chioașcă TP, Onofrei Popa A, et al. The vulnerable vascular network: Endothelial dysfunction as a central driver of intestinal inflammation-a systematic review[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(11):2690.
- [10] Fang C, Cheng J, Jia W, et al. Akkermansia muciniphila ameliorates alcoholic liver disease in experimental mice by regulating serum metabolism and improving gut dysbiosis[J]. *Metabolites*, 2023, 13(10):1057.
- [11] 赵友会, 蒙俊, 杨堃. 肠胶质细胞在维持肠道屏障功能中的作用及机制[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2022, 43(03): 318-321.
- [12] Yang Q, Kang Y, Tang W, et al. Interplay of gut microbiota in kawasaki disease: Role of gut microbiota and potential treatment strategies[J]. *Future Microbiol*, 2025, 20(4): 357-369.
- [13] Chen D, Zhang B, Wang O, et al. Effects of high-fat diet on gut microbiota in rats transplanted with gut microbiota from normal/high triglyceridemic individuals[J]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2026, 55(2): 261-268.
- [14] 李乐, 王紫燕, 刘波. 短链脂肪酸与缺血性脑卒中关系研究进展[J]. *四川医学*, 2021, 42(04): 423-426.
- [15] 李璐, 王玉琳, 秦鸿宇, 等. 小檗碱调节肠肝轴治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(05): 1501-1509.
- [16] 李水洪, 韩秀珍, 李岩, 等. 基于肝脾相关理论辨治非酒精性脂肪性肝病[J]. *中医学报*, 2024, 39(03): 534-541.
- [17] 胡安印, 王经琳, 任昊桢, 等. 肠道屏障功能受损与非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(13): 2497-2502.
- [18] Chen L, Xie Y, Li C. Intestinal flora dysregulation and lung cancer: Mechanism analysis and clinical application[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2025, 28(1): 69-74.
- [19] Zhou Z, Wang S, Liu Z, et al. Exploration of the mechanism of intestinal flora-mediated immune modulation in the pathogenesis of gout[J]. *Clin Rheumatol*, 2025, 44(12): 5029-5040.
- [20] Li Z, Wan F, Zhang N, et al. Formononetin and daidzein from huoxiangzhengqi formula ameliorate salmonella typhimurium-induced intestinal flora dysbiosis and barrier dysfunction[J]. *Phytomedicine*, 2025, 149:157465.
- [21] Zheng H, Zhao Q, Chen J, et al. Gastrointestinal microbiome of ards patients induces neuroinflammation and cognitive impairment in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 166.
- [22] Zhang Y, Xiao P, Zhang G, et al. Electroacupuncture orchestrates intestinal flora remodeling: A step forward in alleviating high salt-induced vasculopathy[J]. *J Vis Exp*, 2026;(227):10.3791/69783.
- [23] Lin X, Lin C, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis facilitates susceptibility to bloodstream infection[J]. *J Microbiol*, 2024, 62(12): 1113-1124.
- [24] Mishra S, Jain S, Agadzi B, et al. A cascade of microbiota-leaky gut-inflammation- is it a key player in metabolic disorders?[J]. *Curr Obes Rep*, 2025, 14(1): 32.
- [25] Widjaja N, Agustina C, Felicia F, et al. Gut microbiome in adult asians with obesity, type 2 diabetes mellitus, and a combination of obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2025, 44(4): 251-260.
- [26] Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: A narrative review[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2): 275-293.
- [27] Krauze W, Busz N, Piśula W, et al. Effect of sodium butyrate supplementation on type 2 diabetes-literature review[J]. *Nutrients*, 2025, 17(11):1753.
- [28] Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky gut and the ingredients that help treat it: A review[J]. *Molecules*, 2023, 28(2):619.
- [29] Kang GG, Trevaskis NL, Murphy AJ, et al. Diet-induced gut dysbiosis and inflammation: Key drivers of obesity-driven nash[J]. *iScience*, 2023, 26(1): 105905.
- [30] Ramos-Tovar E, Muriel P. NLRP3 inflammasome in hepatic diseases: A pharmacological target[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 217:115861.

- [31] McCall KD, Walter D, Patton A, et al. Anti-inflammatory and therapeutic effects of a novel small-molecule inhibitor of inflammation in a male c57bl/6j mouse model of obesity-induced nafld/mafld[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:5339-5366.
- [32] Chen XJ, Guo Y, Peng H, et al. A gut vascular barrier damage-based scoring system predicts postoperative outcomes in crohn's disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2026;26(1):397.
- [33] Carloni S, Rescigno M. The gut-brain vascular axis in neuroinflammation[J]. *Semin Immunol*, 2023, 69:101802.
- [34] Lwere K, Muwonge H, Sendagire H, et al. Characterization of the gut microbiome in alzheimer disease and mild cognitive impairment among older adults in uganda: A case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(16): e42100.
- [35] Qaisar R, Karim A, Iqbal MS, et al. A leaky gut contributes to postural dysfunction in patients with alzheimer's disease[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e19485.
- [36] Khaerani M, Chaeratunnisa R, Salsabila A, et al. Curcumin-mediated alleviation of dextran-induced leaky gut in drosophila melanogaster[J]. *Narra J*, 2024, 4(1): e743.