

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.05.006  
文章编号: 1005-8982 (2024) 05-0037-07

综述

## 肠道菌群失调与血管内皮损伤的相关机制研究概况\*

于晓倩<sup>1</sup>, 姜月华<sup>2</sup>, 赵世腾<sup>1</sup>, 戴霞<sup>1</sup>, 焦鸿飞<sup>1</sup>, 向楠<sup>1</sup>, 陈文静<sup>3</sup>, 赵厚珍<sup>4</sup>, 亓英姿<sup>1</sup>  
(1. 山东中医药大学 健康学院, 山东 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院 中心实验室, 山东 济南 250000; 3. 山东中医药大学附属医院 心内科, 山东 济南 250000; 4. 山东中医药大学附属医院 小儿骨科, 山东 济南 250000)

**摘要:** 肠道菌群是一个具有调控机体屏障、调节代谢活动等功能的重要微生物群。近年来研究发现, 肠道菌群紊乱与多种疾病相关。肠道菌群及其代谢产物的失调可能会引起血管内皮炎症、氧化应激等, 可能是血管内皮损伤的重要因素之一。该文综述近年来肠道菌群在血管内皮损伤中的作用机制及相关治疗方法, 为优化心血管疾病的治疗策略提供新的理论参考。

**关键词:** 肠道菌群失调; 血管内皮损伤; 作用机制

**中图分类号:** R574.6; R541.4

**文献标识码:** A

## Survey of the research on the related mechanisms of intestinal microflora imbalance involved in vascular endothelial injury\*

Yu Xiao-qian<sup>1</sup>, Jiang Yue-hua<sup>2</sup>, Zhao Shi-teng<sup>1</sup>, Dai Xia<sup>1</sup>, Jiao Hong-fei<sup>1</sup>, Xiang Nan<sup>1</sup>, Chen Wen-jing<sup>3</sup>, Zhao Hou-zhen<sup>4</sup>, Qi Ying-zi<sup>1</sup>  
(1. School of Health, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250000, China; 2. Central Laboratory, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250000, China; 3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250000, China; 4. Department of Pediatric Orthopedics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250000, China)

**Abstract:** Recent studies have shown that gut microbiota has important physiological functions such as regulating body barriers and influencing metabolic activities, and is also an important pathogenic factor and regulatory medium. Endothelial cells play an important role in the pathogenesis of vascular diseases. Endothelial damage is a risk factor for cardiovascular diseases. Disturbance of gut microbiota is related to various diseases, and the imbalance of gut microbiota and its metabolites mediates the inflammation and oxidative stress state of vascular endothelium, inducing vascular endothelial damage. This article reviews the mechanism of the involvement of gut microbiota in vascular endothelial injury and related intervention strategies, providing new ideas and directions for the intervention of vascular endothelial injury from the perspective of gut microbiota and its downstream.

**Keywords:** gut microbiota imbalance; vascular endothelial injury; mechanisms

收稿日期: 2023-08-14

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82205015, 82174177); 山东省自然科学基金 (No: ZR2021LZY040)

[通信作者] 亓英姿, E-mail: Qi\_Yingzi@foxmail.com, Tel: 13688600102

肠道菌群深度参与宿主生理进程、病理变化、疾病转归与康复,被称为人类的“第二基因组”。有研究表明,在肠道菌群与疾病的研究中,其与心血管疾病的关系备受关注。内皮细胞在物质运输、细胞增殖、生理性止血、血管新生、肿瘤、炎症等多种生理及病理过程中发挥重要的调控作用,是维持心血管系统稳态的基本条件,与血管疾病关系密切<sup>[1]</sup>。内皮功能障碍是心血管疾病的危险因素,是诸多心血管疾病的共同病理基础,可独立预测心血管事件<sup>[2]</sup>。本文综述近年来肠道菌群在血管内皮损伤中的作用机制及相关治疗方法,为优化心血管疾病的治疗策略提供新的理论参考。

## 1 血管内皮损伤

血管内皮细胞是覆盖于血管内膜表面单层扁平或多角形的细胞,其感应血液中的炎症信号、激素水平、切应力、压力等信息,而且能分泌多种血管活性效应物质。血管内皮损伤包括2个连续的过程:内皮细胞的活化及明显的内皮功能障碍;内皮细胞的活化发生在损伤之后,损伤导致细胞从生理状态到促炎状态的表型转化。研究表明,内皮细胞的损伤与多种疾病的发生密切相关,包括高血压、冠心病、糖尿病、慢性肾功能衰竭等<sup>[3]</sup>,而这些疾病与肠道菌群有极其密切的联系。

## 2 肠道菌群失调与血管内皮损伤的研究现状

### 2.1 肠道菌群失调参与血管内皮损伤的进程

**2.1.1 肠道菌群丰度改变介导血管内皮炎症状态**  
肠道菌群通过摄取体内营养成分维持生存和代谢水平,与机体共同应答外界环境因素,调节各类代谢和免疫活动,维持机体健康。正常情况下,人体肠道菌群结构相对稳定,当外界环境改变或内在平衡遭到破坏时,其种类、数量、分布等均可发生改变。肠道菌群与血管内皮功能之间存在双向交互途径。研究证据表明,肠道微生物群的失衡导致内皮功能障碍<sup>[4]</sup>。内皮细胞与肠壁、肠道微生物之间可通过内皮胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)调节肠道微生物群的沟通轴,从而促进全身代谢稳

态<sup>[5]</sup>。某些特定菌群对血管内皮有较大影响, GREENBERG等<sup>[6]</sup>报道,大肠杆菌可以抑制内皮依赖性舒张和一氧化氮NO的产生,对内皮舒张功能具有一定影响。另外,肠道菌群与内皮功能相关研究中,大肠杆菌作为诱导内皮炎症、脓毒血症、内毒素血症的常用干预因素及致病因子,存在大肠杆菌-脓毒血症-内皮功能障碍的密切联系<sup>[7]</sup>。在肠道菌群失调的情况下,菌群炎症产物增多,通过促炎机制损伤血管内皮功能。MAIUOLO等<sup>[4]</sup>研究表明,肠道菌群失调与高血压有明显相关性,随着高血压病程进展,肠道菌群失调危害血管内皮从而破坏其正常功能。因此,菌群丰度改变带来的促炎机制间接对血管内皮细胞的功能产生不可逆的损伤,肠道菌群的失调会加剧血管功能障碍。TRIKHA等<sup>[8]</sup>分别将胖和瘦的人类肠道微生物群移植到小鼠体内,与瘦供体相比,肥胖人群的厚壁菌门与拟杆菌门比值更高,并且接受肥胖相关肠道微生物群治疗的动物发生了血管功能障碍<sup>[8]</sup>。值得注意的是, GUIMARÃES等<sup>[9]</sup>通过在母鼠妊娠和哺乳期间喂养植物乳杆菌改善了肠道微生物多样性,降低了母体血脂水平,并且预防雄性大鼠后代的心血管功能障碍。因此,维持宿主肠道微生物群稳态有重要意义,肠道菌群具有可干预、可恢复的特性,积极改善机体菌群多样性,可减轻炎症状态,对血管内皮功能具有良好的改善作用。

### 2.1.2 肠道菌群屏障受损可导致血管内皮损伤

肠道屏障由黏液屏障、机械屏障、免疫屏障、微生物屏障等组成。其中,微生物屏障由肠道菌群构成。研究发现,微生物屏障受损与血管内皮功能障碍关系密切,肠道菌群失衡使得肠屏障受损及肠道通透性增加,从而导致内毒素入血,造成机体低度炎症状态,介导血管内皮细胞功能失调<sup>[10]</sup>。内毒素来源于革兰阴性细菌,内毒素的主要化学成分是脂多糖,其结构由O特异性多糖、非特异性核心多糖和脂质A组成。在动物研究中,脂多糖常被用来诱导血管功能障碍,而在人类样本中,血清高水平脂多糖的存在已被确定为“内毒素血症”,影响内皮细胞正常功能<sup>[11]</sup>。因此,肠道菌群失衡、肠屏障受损加剧血管内皮损伤的进程。

## 2.2 肠道菌群代谢产物参与血管内皮损伤进程

**2.2.1 氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)** 膳食甜菜碱、胆碱、L-肉碱和其他含胆碱化合物是TMAO的主要营养前体, TMAO由肝脏通过肠道微生物群来源的三甲胺的黄素单加氧酶3氧化生成, 在肠道中被吸收并通过门静脉循环输送至肝脏。TMAO可介导炎症通路核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)的活化, 释放炎症因子, 引起炎症反应与血管内皮损伤。此外, 临床研究显示, TMAO通过核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族发挥促炎作用, 一氧化氮样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体激活部分归因于去乙酰化酶3-超氧化物歧化酶2-线粒体活性氧信号通路的抑制<sup>[12]</sup>。DZUTSEV等<sup>[13]</sup>的动物实验表明, TMAO还可作用于白细胞介素-23及其下游靶标白细胞介素-22, 即白细胞介素-23-白细胞介素-22轴, 导致肠道炎症因子被激活。TMAO通过抑制沉默调节蛋白(Sirtuin 1, SIRT1)表达, 增加氧化应激和p53/p21/Rb通路激活, 促进人脐静脉内皮细胞的衰老<sup>[14]</sup>。TMAO还通过激活NLRP3炎症小体诱导炎症, 导致内皮细胞损伤和内皮功能障碍<sup>[15]</sup>。以上证据表明, TMAO可以作用于血管内皮细胞产生炎症并造成损伤。此外, TMAO还可妨碍受损内皮细胞的自愈能力, 导致不可逆的内皮功能障碍<sup>[16]</sup>。

**2.2.2 肠源性毒素** 肠源性毒素包括如硫酸吲哚酚、葡萄糖醛酸吲哚酯、吲哚乙酸、硫酸对甲酚、葡萄糖醛酸对甲酚、硫酸苯酯、葡萄糖醛酸苯乙酸及海普尔酸等, 是由肠道菌群代谢氨基酸而产生的代谢物。在众多肠源性毒素中, 硫酸对甲酚(p-cresyl sulfate, pCS)和硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)与血浆中白蛋白有较高的结合率, 其较高的毒性且难以被血液、腹膜透析去除这一特性引起广泛的研究和重视。研究发现, IS主要通过氧化应激引起内皮损伤, IS可作为信号传导分子, 激活芳香烃受体活化后通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydride, NADPH)氧化酶活性, 增加内皮细胞活性氧的产生, 增加的活性氧激活NF- $\kappa$ B活化后可调控白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)表达, 进而诱导循环中的单核细胞与内皮细胞黏附, 增

加黏附因子的表达并扩大炎症反应<sup>[17]</sup>。马淮滨等<sup>[10]</sup>研究表明, NF- $\kappa$ B激活的血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion factor-1, ICAM-1)、E-选择素表达能与白细胞表面的相应配体结合, 致白细胞聚集浸润, 导致局部炎症。某项人脐静脉内皮细胞实验中发现, NF- $\kappa$ B活化可以促进白细胞介素-2受体、T细胞受体表达, 从而介导白细胞介素-2的毒性损伤及T细胞与内皮细胞的黏附, 导致内皮损伤<sup>[18]</sup>。IS可以上调活性氧抑制一氧化氮的活性, 影响一氧化氮对血管功能的调节和内皮损伤后的修复, 进而引起内皮功能障碍, 并且有增强收缩因子的作用, 造成内皮细胞的进一步损伤<sup>[19]</sup>。此外, 研究发现, IS可作为内源性芳香烃受体配体激活NF- $\kappa$ B, 上调ICAM-1和MCP-1表达, 介导内皮细胞的局部炎症<sup>[20]</sup>。必需氨基酸色氨酸(Tryptophan, Trp)由肠道微生物群代谢, Trp代谢产物是肠道菌群的衍生物, 对血管内皮有直接影响, 可影响血管炎症表型的发展<sup>[21]</sup>。另外, 病理性肠道菌群可产生肠源性蛋白质和肽, 能够破坏血-肠屏障, 导致细菌在血流中扩散, 炎症状态显著增加, 并诱导肠微血管内皮细胞通透性、移行及血管生成<sup>[22]</sup>。

**2.2.3 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)** SCFAs是来自肠道微生物群的膳食纤维消化和未消化碳水化合物发酵的产物。SCFAs是<6个碳原子的脂肪酸, 包括含量最多的乙酸、丙酸、丁酸, 以及含量最少的戊酸和己酸。细菌通过糖酵解葡萄糖生成丙酮酸、乙酰辅酶A, 最后生成乙酸、丙酸和丁酸, 依次合成SCFAs。SCFAs是血管控制的有益代谢产物, 可影响免疫、上皮、神经和血管系统。肠道菌群可通过产生代谢产物SCFAs维持肠道黏膜屏障, 抑制炎症因子释放, 减少氧化应激, 调节免疫反应以减轻血管内皮细胞损伤。BRANDSMA等<sup>[23]</sup>研究表明, 用高脂饲料喂养低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠, 其结肠中产生的SCFAs减少, 小鼠机体炎症反应加剧。SCFAs作用于内皮的机制: SCFAs通过作用于组蛋白脱乙酰酶对上皮细胞表现出表观遗传效应并通过增加白细胞介素-10的转录从而能减轻炎症, 抑制促炎细胞因子如干扰素- $\gamma$ 、白细胞介素-2、白细胞介素-3、肿瘤坏死因子的合成<sup>[24]</sup>, 以减轻血管内皮的损伤。

AGUILAR 等<sup>[25]</sup>用丁酸盐喂养脂载蛋白敲除小鼠研究表明, 丁酸可减少巨噬细胞和内皮细胞中血小板反应蛋白受体 CD36 表达和 NF- $\kappa$ B 的激活, 减少巨噬细胞的黏附和迁移, 减缓炎症发展。有研究表明, 口服丁酸还可通过下调 NADPH 氧化酶, 降低活性氧水平, 减少氧化应激, 减轻炎症反应, 从而减轻动脉粥样硬化病变, 改善内皮细胞功能紊乱<sup>[26]</sup>。

### 2.3 肠道菌群影响免疫功能参与血管内皮损伤的进程

Toll 样受体是病原相关分子模式与模式识别受体 (pathogen-associated molecular pattern -pattern recognition receptor, PAMP-PRR) 相互识别、刺激机体产生免疫细胞应答的重要环节。细菌内毒素由 Toll 样受体识别, Toll 样受体产生的信号通过 NF- $\kappa$ B 信号和丝裂原激活蛋白激酶途径转导, 以募集促炎细胞因子, 从而促进炎症反应。研究表明, 使用抑制剂对 NF- $\kappa$ B 进行 4 h 的药理学阻断实验也进一步支持 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 NF- $\kappa$ B 在血管炎症中的相关作用<sup>[27]</sup>。Toll 样受体 4-脂多糖暴露后介导的炎症通路激活内皮细胞, 导致炎症标志物和黏附分子的转录<sup>[28]</sup>。这些细胞因子的过量可导致血管重塑, 同时伴有低度慢性炎症和氧化应激。脂多糖在激活内皮 Toll 样受体 4 中的作用, 该受体启动了一系列相关信号通路, 包括: ①NADPH 氧化酶/活性氧/内皮一氧化氮合酶通路导致内皮功能障碍; ②促分裂原活化蛋白激酶和 NF- $\kappa$ B 通路导致血管炎症<sup>[29]</sup>。脂多糖暴露后介导的氧化途径激活。Toll 样受体 4 突变小鼠实验研究表明, Toll 样受体 4 活化可促进 NADPH 氧化酶产生活性氧, 从而导致反应性氧化应激升高, 对内皮细胞造成损伤<sup>[27]</sup>。肠道菌群能通过作用于不同的 PAMP-PRR 通路影响免疫功能参与血管内皮损伤的进程。

肠道菌群的部分代谢产物可通过影响免疫调节来参与血管内皮损伤进程。SCFAs 家族具有明确的内皮保护功能, 而分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, SIgA) 是肠道黏膜中最丰富的抗体, 也是维持宿主-细菌稳态的重要贡献者, SIgA 主要由活化的 B 细胞分化、增殖成浆细胞产生, T 细胞当中的辅助型 T 细胞 2 也能分泌白细胞介素-4、白细胞介素-5、白细胞介素-6、白细胞介素

-10 产生或转换形成 SIgA。有研究表明, 醋酸盐 (SCFAs 的一种) 增加 IgA 产生细胞的数量和 IgA 的数量, 还调节 IgA 与每个肠道细菌的结合量<sup>[30]</sup>。丁酸盐能诱导调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg) 细胞增殖, 并具有免疫调节效应。而丙酸盐能诱导外周血 Treg 细胞分化<sup>[31]</sup>。另外, 胆汁酸代谢受肠道菌群影响, 同时胆汁酸在调节肠道免疫与肠道炎症中起关键作用, 如脱氧胆酸直接作用于血管内皮, 促进小肠淋巴细胞迁移<sup>[32]</sup>。

## 3 基于肠道菌群视角的改善血管内皮损伤的潜在治疗策略

### 3.1 益生菌治疗

益生菌是定植于人体肠道内, 能产生确切健康功效的、具有生物活性的有益微生物的总称。其益生作用主要是通过直接或者间接调整宿主肠道微生物的组成, 激活宿主内源性微生物群或者免疫系统的活性实现。目前使用较多的是乳杆菌属和双歧杆菌属。补充益生菌已被证明可以对宿主产生有益影响。益生菌可以通过调节肠上皮屏障渗透性, 调节内源性微生物群的组成和活性, 改变肠上皮细胞的潜在炎症活性, 亦可直接调节免疫细胞活性, 血管氧化应激来调节血管内皮炎症。此外, 服用益生菌还可以改善内皮功能障碍<sup>[29]</sup>。VISITACIÓN 等<sup>[11]</sup>在 Toll 样受体 7 活化诱导的小鼠狼疮模型动物实验中发现, 益生菌发酵乳杆菌 CECT5716 (*Lactobacillus fermentum* 40, LC40) 和短双歧杆菌 CECT7263 (*Bifidobacterium breve*, BFM) 通过减轻血管炎症以及调节免疫反应来降低血管氧化应激, 减轻血管内皮细胞损伤和功能障碍。此外有研究发现, 益生菌 LC40 和 BFM 可预防遗传性高血压中的生物失调和内皮功能障碍, 这些影响似乎与内毒素血症减少和增加脉管系统中的 Treg 蓄积有关<sup>[33]</sup>。MALIK 等<sup>[34]</sup>发现, 在冠状动脉疾病稳定的男性中, 补充益生菌可改善内皮依赖性血管舒张, 减少全身炎症。PARAMSOTHY 等<sup>[35]</sup>研究发现, 通过口服 NG-硝基-L-精氨酸甲酯慢性抑制一氧化氮合成诱导的高血压中, 益生菌 LC40 慢性治疗预防了肠道生物失调, 恢复了辅助性 T 细胞 17/Treg 平衡, 轻微改善了内皮依赖性血管舒张反应并降低了血管的氧化应激和促炎状态。

### 3.2 粪菌移植

粪菌移植 (fecal microbiota transplant, FMT) 是一种将供者粪便中提取的微生物群移植到患者肠道, 通过修复患者失衡的肠道微生物群来治疗疾病的疗法。粪菌中微生物群的物种丰度和多样性优于益生菌制剂, 并在相关疾病的治疗中显示出良好的重建失衡肠道微生物群的能力。FMT增加了微生物多样性并改变了组成, 可成为一种治疗血管内皮损伤的新疗法。FMT可使某些益生菌如双歧杆菌、另枝杆菌、普氏杆菌的丰度升高。PARAMSOTHY 等<sup>[35]</sup> 临床试验表明, 经过 FMT 治疗后肠道菌群代谢产物短链脂肪酸、二级胆汁酸水平及脂多糖等都发生了改变。FMT 可以通过调节肠道菌群多样性和代谢产物发挥疗效。

### 3.3 抗生素治疗

抗生素可以通过调整肠道菌群的多样性, 影响肠道屏障、抗氧化应激、缓解炎症反应、免疫调节等途径起到对血管内皮损伤的治疗作用。ROBLES-VERA 等<sup>[36]</sup> 用多西环素注射去氧皮质酮乙酸盐大鼠的实验表明, 多西环素通过对肠道微生物群的直接作用以及非微生物作用 (抗炎和免疫调节) 改善了内皮功能障碍, 减少主动脉氧化应激和炎症, 减轻血管内皮损伤, 改善肠屏障完整性。有研究发现, 老年小鼠使用广谱抗生素抑制肠道微生物群, 可将与年龄相关的内皮功能障碍和动脉硬化逆转至在青年小鼠中观察到的水平<sup>[37]</sup>。这种血管老化的改善与 NO 生物利用度的恢复、动脉氧化应激和炎症的正常化有关。

### 3.4 间充质干细胞治疗

间充质干细胞可以通过影响肠道菌群与其代谢产物来减轻炎症反应达到治疗的目的。LI 等<sup>[38]</sup> 发现, 高脂肪饮食兔模型实验中采用人脐带间充质干细胞治疗, 可以减少炎症, 调节肠道菌群和 TMAO 水平, 从而减轻内皮细胞损伤并修复受损的内皮细胞。WEI 等<sup>[39]</sup> 研究发现, 人羊膜间充质干细胞治疗后巨噬细胞的积累明显减少, 促炎细胞因子的释放也减少, 而抗炎细胞因子白细胞介素-10 的释放增加。

### 3.5 有氧运动

有氧运动对于血管内皮损伤有着间接改善作

用。YIN 等<sup>[40]</sup> 动物实验研究表明, 有氧运动可以通过改变肠道微生物群的组成来增强高脂肪饮食喂养大鼠的内皮功能。炎症标志物的抵消减轻了内皮血管损伤, 这一发现为体育锻炼改善肥胖人群的内皮损伤提供了新的证据。

## 4 总结与展望

血管内皮损伤是心血管等相关临床工作无可回避的基础性病理改变, 目前尚无较好的精准靶点药物和医疗策略进行针对性治疗。血管内皮损伤与肠道菌群及其下游代谢产物目前已有稳定的关联证据。肠道菌群自身及其下游代谢产物、相关作用机制明确参与血管内皮损伤的发生、发展。关注及进一步调控肠道菌群及其下游代谢产物有望作为血管内皮损伤的重要治疗靶点。但其深层次作用及交互机制尚待进一步研究和评估。

### 参 考 文 献 :

- [1] CAHILL P A, REDMOND E M. Vascular endothelium - gatekeeper of vessel health[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 97-109.
- [2] LIN Y, WU S H, WANG X H, et al. Associations of imbalance of intestinal flora with severity of disease, inflammatory factors, adiponectin, and vascular endothelial function of hypertension patients[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(2): 165-173.
- [3] 方宏, 冯义柏. 血管内皮细胞损伤与常见心血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 2001, 22(1): 34-36.
- [4] MAIUOLO J, CARRESI C, GLIOZZI M, et al. The contribution of gut microbiota and endothelial dysfunction in the development of arterial hypertension in animal models and in humans[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3698.
- [5] BOUMAN CHEN Z, KAUR MALHI N. Endothelium-gut communication: IGF-1Rs crosstalk with microbiota[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(5): e52896.
- [6] GREENBERG S S, XIE J, WANG Y, et al. Escherichia coli-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation and gene expression and release of nitric oxide is attenuated by chronic alcohol ingestion[J]. *Alcohol*, 1994, 11(1): 53-60.
- [7] LION A, ESNAULT E, KUT E, et al. Chicken endothelial cells are highly responsive to viral innate immune stimuli and are susceptible to infections with various avian pathogens[J]. *Avian Pathol*, 2019, 48(2): 121-134.
- [8] TRIKHA S R J, LEE D M, ECTON K E, et al. Transplantation of an obesity-associated human gut microbiota to mice induces vascular dysfunction and glucose intolerance[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1940791.

- [9] GUIMARÃES K S D L, BRAGA V D A, NORONHA S I S R D, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* WJL administration during pregnancy and lactation improves lipid profile, insulin sensitivity and gut microbiota diversity in dyslipidemic dams and protects male offspring against cardiovascular dysfunction in later life[J]. *Food Funct*, 2020, 11(10): 8939-8950.
- [10] 马淮滨, 张冉. 早期肠内营养对高血压脑出血患者肠道菌群、营养指标及神经功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(12): 83-86.
- [11] de la VISITACIÓN N, ROBLES-VERA I, MOLEÓN-MOYA J, et al. Probiotics prevent hypertension in a murine model of systemic lupus erythematosus induced by toll-like receptor 7 activation[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2669.
- [12] 刘洁, 罗展雄, 陈祖平. NF- $\kappa$ B p65 对 OX-LDL 处理的内皮祖细胞增殖活性的影响及机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(13): 25-30.
- [13] FATKHULLINA A R, PESHKOVA I O, DZUTSEV A, et al. An interleukin-23-Interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 943-957.
- [14] KE Y L, LI D, ZHAO M M, et al. Gut flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 116: 88-100.
- [15] 袁婷婷, 谢圣芳. 肠源性代谢产物氧化三甲胺与心肾疾病的相关研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(9): 978-982.
- [16] NALLU A, SHARMA S, RAMEZANI A, et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities[J]. *Transl Res*, 2017, 179: 24-37.
- [17] HAN H, ZHU J Z, ZHU Z B, et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): e001852.
- [18] 王林林, 魏文宁, 胡豫, 等. NF- $\kappa$ B decoy 对人脐静脉内皮细胞组织因子表达及凝血因子 VII 激活抑制作用研究[J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(3): 149-151.
- [19] TUMUR Z, NIWA T. Indoxyl sulfate inhibits nitric oxide production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 29(6): 551-557.
- [20] 袁博. 基于肠源性尿毒症毒素与血管内皮损伤探讨 CKD“浊毒伤脉”[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [21] PAESLACK N, MIMMLER M, BECKER S, et al. Microbiota-derived tryptophan metabolites in vascular inflammation and cardiovascular disease[J]. *Amino Acids*, 2022, 54(10): 1339-1356.
- [22] SCHIRBEL A, KESSLER S, RIEDER F, et al. Pro-angiogenic activity of TLRs and NLRs: a novel link between gut microbiota and intestinal angiogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(3): 613-623.e9.
- [23] BRANDSMA E, KLOOSTERHUIS N J, KOSTER M, et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 94-100.
- [24] BELKAID Y, HAND T W. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 121-141.
- [25] AGUILAR E C, LEONEL A J, TEIXEIRA L G, et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NF $\kappa$ B activation[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 606-613.
- [26] 朱苏红, 林丽文, 王友, 等. 短链脂肪酸在心血管疾病中的作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(11): 651-655.
- [27] LIANG C F, LIU J T, WANG Y, et al. Toll-like receptor 4 mutation protects obese mice against endothelial dysfunction by decreasing NADPH oxidase isoforms 1 and 4[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4): 777-784.
- [28] MAI J T, VIRTUE A, SHEN J, et al. An evolving new paradigm: endothelial cells--conditional innate immune cells[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 61.
- [29] GRYLLS A, SEIDLER K, NEIL J. Link between microbiota and hypertension: focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111334.
- [30] TAKEUCHI T, MIYAUCHI E, KANAYA T, et al. Acetate differentially regulates IgA reactivity to commensal bacteria[J]. *Nature*, 2021, 595(7868): 560-564.
- [31] ARPAIA N, CAMPBELL C, FAN X Y, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455.
- [32] SHIBUYA N, HIGASHIYAMA M, AKITA Y, et al. Deoxycholic acid enhancement of lymphocyte migration through direct interaction with the intestinal vascular endothelium[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(9): 2523-2530.
- [33] ROBLES-VERA I, TORAL M, de la VISITACIÓN N, et al. Probiotics prevent dysbiosis and the rise in blood pressure in genetic hypertension: role of short-chain fatty acids[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(6): e1900616.
- [34] MALIK M, SUBOC T M, TYAGI S, et al. *Lactobacillus plantarum* 299v supplementation improves vascular endothelial function and reduces inflammatory biomarkers in men with stable coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2018, 123(9): 1091-1102.
- [35] PARAMSOTHY S, NIELSEN S, KAMM M A, et al. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5): 1440-1454.e2.
- [36] ROBLES-VERA I, de la VISITACIÓN N, TORAL M, et al. Changes in gut microbiota induced by doxycycline influence in vascular function and development of hypertension in DOCA-salt rats[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 2971.
- [37] BRUNT V E, GIOSCIA-RYAN R A, RICHEY J J, et al.

- Suppression of the gut microbiome ameliorates age-related arterial dysfunction and oxidative stress in mice[J]. *J Physiol*, 2019, 597(9): 2361-2378.
- [38] LI Y H, SHI G Y, HAN Y L, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells on aortic atherosclerotic plaque in a high-fat diet rabbit model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 407.
- [39] WEI X F, SUN G, ZHAO X X, et al. Human amnion mesenchymal stem cells attenuate atherosclerosis by modulating macrophage function to reduce immune response[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(4): 1425-1435.
- [40] YIN H G, HUANG J H, HU M. Moderate-intensity exercise improves endothelial function by altering gut microbiome composition in rats fed a high-fat diet[J]. *J Nippon Med Sch*, 2022, 89(3): 316-327.
- (张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 于晓倩, 姜月华, 赵世腾, 等. 肠道菌群失调与血管内皮损伤的相关机制研究概况[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(5): 37-43.

**Cite this article as:** YU X Q, JIANG Y H, ZHAO S T, et al. Survey of the research on the related mechanisms of intestinal microflora imbalance involved in vascular endothelial injury[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(5): 37-43.