

• 综 述 •

肠道屏障与慢性阻塞性肺疾病可能的机制关联研究进展*

任峻峰¹, 邬超^{2△}

(1. 新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 石河子大学医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 新疆 石河子 832000)

[摘要] 肠道屏障是肠肺串扰的重要中间环节之一, 其功能障碍促进肠肺疾病进展。慢性阻塞性肺疾病(COPD)可破坏肠道屏障功能, 影响肠道内环境稳态, 诱发肠道并发症, 增加炎症性肠病患病风险。而功能障碍的肠道屏障可通过肠肺串扰促使 COPD 疾病进展, 加重临床症状, 增加患者死亡风险, 降低患者生活质量并影响患者预后。对肠道屏障功能的干预与修复不仅可调节肠道稳态, 而且对改善 COPD 肺部炎症、缓解临床症状同样有帮助。因此, 针对肠道屏障功能的识别与干预可能作为 COPD 的诊疗新靶点。而 COPD 肠道屏障功能是一个新兴话题, 尚需进一步探讨肠道屏障与 COPD 的机制关联。故该文总结了近年来肠道屏障与 COPD 的相关研究, 探讨两者可能的相互作用机制。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 肠道屏障; 肠肺串扰; 肠肺轴; 肺康复; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.040 **中图法分类号:**R5

文章编号:1009-5519(2025)01-0187-05 **文献标识码:**A

Research progress of potential link between the intestinal barrier and chronic obstructive pulmonary disease*

REN Junfeng¹, WU Chao^{2△}

(1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

[Abstract] The intestinal barrier is one of the important intermediate links of intestinal lung crosstalk, and its failure promotes the advancement of intestinal lung disease. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can impair intestinal barrier function, affect intestinal homeostasis, induce intestinal complications, and raise the risk of inflammatory bowel disease. The malfunctioning intestinal barrier can further enhance the advancement of COPD disease, intensify clinical symptoms, increase the risk of death, reduce the quality of life of patients, and impact their prognosis through the mechanism of intestine lung crosstalk. Intervention and repair of intestinal barrier function can not only regulate intestinal homeostasis, but also improve pulmonary inflammation and alleviate clinical symptoms of COPD. Therefore, the identification and intervention of intestinal barrier function may be a new target for the diagnosis and treatment of COPD. However, the function of the intestinal barrier function in COPD is a new topic, and more research is needed to understand the mechanism link between the intestinal barrier and COPD. As a result, this article summarized recent research on the link between the intestinal barrier and COPD and investigated the potential interaction mechanisms between the two.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; The intestinal barrier function; Intestinal lung crosstalk; Intestinal-pulmonary crosstalk; Pulmonary rehabilitation; Review

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种持续性气流受限的呼吸系统疾病, 是我国第三大慢性病, 具有高患病率、发病率及高额的个人、社会和经济负担的特点。对于全球 COPD 疾病负担而言, 中国的 COPD 疾病

* 基金项目: 国家卫生健康委员会医药卫生科技发展研究中心慢性阻塞性肺疾病患者规范化呼吸康复真实世界研究项目(WKZX2023HK0127)。

△ 通信作者, E-mail: mail@healthy.vip。

经济负担最重,为 1.363 万亿,是影响宏观经济的世界上最^[1]。急性加重期是 COPD 患者的主要死亡因素,同时也是个人、社会医疗负担的重要来源^[2]。因此,针对如何有效预防、早期发现和科学治疗 COPD 的进展成为临床上的一项重大任务。肠道屏障作为机体稳态中的重要一环,可作为中间环节影响多种疾病的发展,近年来受到多学科的广泛关注。在 COPD 中已被证实肠道屏障功能障碍与 COPD 疾病进展相关,且有研究报道了改善肠道屏障功能可缓解 COPD 肺部炎症,并改善肺功能^[3]。因此,在肠道屏障参与下的肠肺串扰有望成为对 COPD 的治疗及改善预后的新靶点。然而,肠道屏障在 COPD 的诊治探索中仍需进一步充分评价。故我们基于肠道屏障在 COPD 肠肺串扰中的相关研究对两者内在可能的关联机制进行总结,以期对 COPD 的诊疗探索提供部分见解。

1 肠道屏障通过肠肺串扰参与 COPD 的疾病发展

1.1 COPD 中肠肺串扰的事实

早在 1 000 年前,我国古人便对“肺-肠”共治理论进行了探索,提出中医理论“肺与大肠相表里”并受用至今。如今,肠肺共患病的高发事实及越来越多的研究证据表明慢性呼吸系统疾病与炎症性肠病存在相互关联机制,这种关联被称为“肠肺串扰”^[4]。有数据显示,COPD 与非 COPD 患者相比,COPD 患者具有更高的功能性胃肠病的患病风险,是非 COPD 患者的 2.37 倍^[5]。85% 的 COPD 患者在 1 周内至少出现一种胃肠道症状^[6]。胃肠道并发症在 COPD 中并不罕见,炎症性肠病和肠易激综合征是 COPD 的常见并发症。与健康对照组相比,COPD 克罗恩病与溃疡性结肠炎的发病率分别高出 55% 及 30%^[7]。与非炎症性肠病者对比,炎症性肠病患者肺部疾病的发病率也更高,且具有更高的阻塞性肺疾病的患病风险^[8]。

吸烟是 COPD 与克罗恩病共同拥有的主要危险因素,在一定程度上能够解释 COPD 与克罗恩病的合并症患病风险增加,但因为吸烟已被提议用于防止普通人群中溃疡性结肠炎的发展,故这不能解释 COPD 中溃疡性结肠炎患病率的增加^[9]。表明仅靠共同的环境危险因素不足以解释肠道和肺部的连接机制原因。

呼吸系统和胃肠道系统的上皮来源于原始前肠,具有相似的选择性屏障能力,黏膜的免疫系统也存在相似之处,以相同的方式对致病刺激做出反应。提示相似的上皮屏障可能是肠肺串扰的基础。同时,肠道屏障功能的恶化也是 COPD 肠肺串扰中的重要环节。有研究发现,随着 COPD 进展,包括肠道屏障、消化吸收功能在内的肠道功能随之恶化,并且与患者生活质量下降相关^[10]。在另一项以不同严重程度的 COPD

分组对比研究中发现,COPD 急性加重期患者的肠道屏障功能降低更明显,考虑与缺氧损伤及炎症介质影响有关,且具有特异性,可作为潜在的诊断标志物^[11]。

1.2 COPD 与肠道屏障可能的串扰机制

“肠道屏障功能”通常指代肠上皮限制肠腔和下层组织之间水、离子和大分子自由交换的能力,这种能力取决于黏膜上皮的结构及成分变化。肠道的物理屏障与功能屏障可防止细菌渗透和黏附,对共生群产生免疫耐受及对病原体进行免疫应答。肠道屏障的完整性在阻止潜在有害的物质通过跨细胞途径和细胞旁途径进入体循环至关重要。肠道屏障功能减弱将导致肠道通透性增加,细菌及其有害产物可向血液、淋巴和其他肠外组织的扩散,导致肠道菌群易位。菌群易位现象是 COPD 疾病进展的重要因素^[12]。因此,探讨肠道屏障参与肠肺串扰的可能机制,有望为预防或减缓 COPD 的进展和降低死亡率至关重要。

1.2.1 氧化应激

吸烟是 COPD 的主要危险因素,在 COPD 发生发展中占据重要地位。香烟烟雾(CS)可促进气道上皮细胞和肺免疫细胞产生内源性活性氧(ROS)^[13]。ROS 水平过高则会诱发氧化应激,氧化应激是 COPD 发病的主要驱动因素,可通过激活包括核因子- κ B(NF- κ B)在内的转录因子,增强炎症反应、激活自身免疫、降低抗蛋白酶,进而促进肺气肿的发生。持续产生 ROS 可使患者的抗氧化能力显著降低。有研究发现,CS 暴露小鼠的肠道氧化应激、炎症及促凋亡相关的基因表达上调^[14]。另一项大鼠研究也观察到 CS 暴露的氧化应激可导致肠道上皮脱落、紧密连接蛋白减少,诱发肠上皮细胞凋亡并影响肠道屏障^[15]。而抗氧化处理可改善肠道屏障功能并缓解气道炎症^[16]。提示抗氧化剂可能在 COPD 治疗中具备潜在的应用前景。

1.2.2 持续慢性缺氧

COPD 患者因气道阻塞及肺功能受损而常常伴随缺氧。且长期吸烟可诱导微循环血管病变,也可显著减少胃肠道黏膜的血流量而导致胃肠道缺氧。缺氧与炎症在分子与细胞水平上常常相互关联,病理性缺氧可影响肠道稳态,影响肠道屏障、炎症反应、消化与吸收能力^[17]。有研究显示,CS 可导致大鼠肠道内低氧探针信号表达增多,诱导肠上皮细胞死亡并增加肠道通透性^[18]。另一项研究表明,慢性缺氧将诱导小鼠肠道黏膜损伤,包括杯状细胞数量的减少和肠紧密连接蛋白的表达降低^[19]。而吸氧则会改善这一变化,保护肠道屏障功能^[20]。

1.2.3 共同黏膜免疫系统(CMIS)

呼吸道、肠道暴露于外部环境的黏膜结构属于 CMIS 的一部分,是抵御病原体入侵的主要防御器官,在先天免疫和适应性免疫中起关键作用。CMIS 是一个由细胞、组织和效

应分子组成的综合网络,内含约 80% 的免疫细胞。这些细胞可在不同的黏膜组织间运输及聚集以维持组织免疫稳态^[4]。如 II 型固有淋巴细胞可以通过肠系膜淋巴系统特异性地从肠道迁移到肺部,并激活肺部的炎症反应^[21]。而减弱的肠道屏障功能可诱发肠免疫反应,并通过免疫细胞的迁移而加重肺部炎症^[22]。

1.2.4 全身炎症介质 COPD 患者的循环促炎介质升高,如 C 反应蛋白、白细胞介素-6、转化生长因子 α 等,使得机体持续处于慢性炎症状态,这会促进炎症性肠病的发展^[23]。同时,有研究表明,循环炎症介质高水平可损害肠上皮,引起肠道屏障功能障碍,诱发如炎症性肠病、胃肠道溃疡等肠道疾病发生^[24]。相应地,肠道炎症的加重也会经体循环炎症介质的增加而加重肺部炎症^[25]。全身炎症的亚临床水平可能是 COPD 肺肠症状发生前的早期特征,但仍需进一步验证。

1.2.5 肠微生物群 肠道与呼吸道具有类似的黏液屏障,其上的定植菌群被认为是机体维持免疫调节与免疫防御的重要组成成分。而宿主免疫、菌群微生物及微生物代谢物之间的相互作用则通过肠道屏障发生^[26]。肠道共生菌也通过其代谢产物增强肠道屏障免疫,进而保护自身免疫地位。肠道菌群紊乱、肠道屏障的破坏则会打破肠道免疫环境稳态导致疾病的产生或加重原有疾病。

在 COPD 患者中可观察到肠道微生物群呈紊乱状态,与健康者对比,肠道中有 146 种细菌具有差异^[27]。其中 COPD 患者的拟杆菌门比例相对较低,厚壁菌门比例则较高^[28]。两者是肠道菌群常见门类,构成了肠道大部分菌群,参与肠道众多免疫与代谢活动,在预防病原体感染中起重要作用。菌群失衡、机会致病菌的增加可激活肠道免疫反应,导致肠道屏障完整性丧失,促进有害成分易位。在 COPD 中观察到肠道屏障功能障碍可引起菌群易位风险增加^[29]。肠道菌群向气道易位可扰乱呼吸道微生物群的组成并激活炎症,将进一步促进呼吸道功能障碍^[9]。这也是 COPD 急性加重的潜在机制之一^[11]。这种肠道菌群变化影响肺部的现象被称为“肠-肺轴”,这也是肠道菌群调节剂有望作为 COPD 治疗措施的理论基础。

1.2.6 肠道菌群代谢物 肠道屏障功能障碍不仅影响肠道菌群,同时影响其代谢产物水平。早有证据指出,肠道微生物组的特殊代谢物具有独特作用,部分具有抑制肺部炎症水平的作用。一项研究发现,小鼠肠道共生菌、金氏拟杆菌、脂多糖可通过拮抗 Toll 样受体 4 信号通路表达抑制肺部炎症,可改善 COPD 模型小鼠的症状,还可恢复异常氨基酸代谢,增强细胞线粒体和核糖体活性^[30]。除抗炎性脂多糖外,肠道菌

群在膳食纤维代谢中可产生一些代谢物小分子,短链脂肪酸(SCFA),可被宿主肠道吸收,通过增强肠道细胞的紧密连接、减少上皮细胞凋亡、调节免疫细胞及抑制炎症信号通路,在维持上皮屏障功能及抑制炎症反应中起作用^[31]。在 COPD 中可观察到肠道菌群代谢物减少及肠道屏障功能的降低,而长期高膳食纤维摄入则可降低 COPD 风险并改善症状^[12,32]。

2 展 望

总的来说,尽管肠道屏障与 COPD 拥有众多关联因素,但目前对 COPD 肠道屏障功能的探索仍较小众,相关机制研究也较为浅显。同时,肠道屏障可受到众多因素干扰,包括年龄、人种、饮食习惯、地域、心理情绪等,这些因素也不同程度地与 COPD 关联。说明肠道屏障与 COPD 的关联性仍需进一步的研究探讨。但不可否认的是,大量体内体外实验证实,对肠道屏障相关影响因素进行有益调节时,可减轻肺部炎症水平并缓解临床症状。说明针对肠道屏障功能进行修复可对 COPD 患者症状及预后产生积极效果。在肠道屏障参与下的肠肺串扰有望成为对 COPD 的治疗及改善预后的新靶点。肠道屏障功能的治疗与干预是一个新兴的话题,识别和开发新的治疗靶点以改善肠道屏障的策略变得越来越有吸引力。最近研究提出了通过菌群、膳食调节剂(如益生元、膳食纤维、SCFA、谷氨酰胺和维生素 D 等),可达到改善肠道屏障功能的目的^[33-34]。这在治疗或预防 COPD 及其合并症方面可能被证明有益。有人提出类似观点,通过饮食模式的调整增加 SCFA,有助于改善肠道菌群结构,增强肠道屏障免疫及缓解包括 COPD 在内的慢性气道炎症疾病^[26]。但仅靠针对肠道屏障功能的治疗策略可能效果不佳,与其他抗炎措施相联合的治疗方法更具备治疗潜力。

肺康复作为一种多学科的综合治疗管理措施,可有效降低血清炎症因子水平,对改善缺氧、缓解氧化应激、调节免疫反应有帮助,同时可调节肠道菌群结构、改善 COPD 及其并发症的症状与预后^[35]。两者是可联合应用于临床的治疗方案,具有达到改善肠道屏障功能、缓解 COPD 临床症状、改善患者预后的作用,有较高的临床应用前景。

而巧合的是,“运动”作为是肺康复的关键治疗方式之一,也可调节肠道屏障功能状态。但值得注意的是,这种作用呈现两面性。一方面,剧烈运动可导致缺氧和体温过高,而这 2 种因素是影响肠上皮完整性的常见应激源。一项压力性挑战运动的研究表明,剧烈运动可增加肠道黏膜损伤标志物的水平,破坏肠道屏障功能,增加肠道通透性^[36],且运动诱发的高热程度与肠道通透性增加直接相关。另一方面,对于适度

运动而言,则表现为保护性改变,适度运动可减轻小鼠慢性应激引起的肠道屏障功能障碍,减少细菌易位,减轻炎症反应^[37]。可恢复肠道紊乱小鼠的肠道微生物组成和特定菌的丰度,增加肠道紧密连接蛋白的表达,可改善肠道形态结构损伤,并抑制炎症因子的分泌^[38]。在对人的观察研究中指出体重指数和运动缺乏程度是影响肠道菌群改变的决定性因素,并受心输出量和肌肉摄氧能力的影响^[39]。总的来说,运动对肠道屏障功能的改变存在个体化差异,与受训者的基础运动状态有关。故强调运动的适度与个体化的重要性。而肺康复运动策略是基于个体化的运动调整策略,在保护肠道屏障功能上可能具有独特意义,这使得探索 COPD 肺康复与肠道屏障功能的联系更具吸引力。除运动之外,对于肠道屏障影响机制而言,肺康复还具有多种调节肠道屏障相关影响因素的能力。我们推测肺康复可改善 COPD 肠道屏障功能障碍,而且对于肺康复的治疗机制探索而言,肠道屏障功能修复可能是潜在的治疗机制之一。但遗憾的是,目前尚无研究涉及对两者的机制探索,也无研究表明两者的因果关联。因此,在肠道屏障功能参与下的肠肺串扰可能有望成为未来肺康复领域研究极具吸引力的方向之一,也可能可开发出肺康复与肠道屏障修复治疗的联合治疗策略,可能具备潜在的临床应用价值。

参考文献

- [1] CHEN S M, KUHN M, PRETTNER K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study[J]. *Lancet Global Health*, 2023, 11(8): e1183-e1193.
- [2] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识(2021)[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(11): 1281-1290.
- [3] WANG J M, REN C X, JIN L L, et al. Seabuckthorn wuwei pulvis attenuates chronic obstructive pulmonary disease in rat through gut microbiota-short chain fatty acids axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116591.
- [4] DU B X, FU Y, HAN Y X, et al. The lung-gut crosstalk in respiratory and inflammatory bowel disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1218565.
- [5] CHIU Y C, CHANG W P, TANG G J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with a higher risk of functional gastrointestinal disorders[J]. *Respir Med*, 2022, 197: 106833.
- [6] RUTTEN E P A, SPRUIT M A, FRANSSEN F M E, et al. GI symptoms in patients with COPD[J]. *Chest*, 2014, 145(6): 1437-1438.
- [7] BRASSARD P, VUTCOVICI M, ERNST P, et al. Increased incidence of inflammatory bowel disease in Québec residents with airway diseases[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 962-968.
- [8] JACOBSEN H A, KARACHALIA SANDRI A, WEINREICH U M, et al. Increased risk of obstructive lung disease in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study[J]. *United Eur Gastroenterol J*, 2024, 12(4): 477-486.
- [9] RAFTERY A L, TSANTIKOS E, HARRIS N L, et al. Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2144.
- [10] KIRSCHNER S K, DEUTZ N E P, JONKER R, et al. Intestinal function is impaired in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4): 2270-2277.
- [11] SPROOTEN R T M, LENAERTS K, BRAEKEN D C W, et al. Increased small intestinal permeability during severe acute exacerbations of COPD[J]. *Respiration*, 2018, 95(5): 334-342.
- [12] SONG W, YUE Y Y, ZHANG Q. Imbalance of gut microbiota is involved in the development of chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115150.
- [13] TANIGUCHI A, TSUGE M, MIYAHARA N, et al. Reactive oxygen species and antioxidative defense in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(10): 1537.
- [14] WANG L, KOELINK P J, GARSSSEN J, et al. Gut microbiome and transcriptomic changes in cigarette smoke-exposed mice compared to COPD and CD patient datasets[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 4058.
- [15] XIN X F, DAI W, WU J, et al. Mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease: an observational study[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1331-1336.
- [16] SANTILLI A, SHAPIRO D, HAN Y C, et al. Tributyrin supplementation rescues chronic-binge ethanol-induced oxidative stress in the Gut-Lung axis in mice[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(4): 472.
- [17] DVORNIKOVA K A, PLATONOVA O N, BYSTROVA E Y. Hypoxia and intestinal inflammation: common molecular mechanisms and signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2425.
- [18] FRICKER M, GOGGINS B J, MATEER S A, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces systemic hypoxia that drives intestinal dysfunction[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3): 94040.
- [19] LI X Y, WANG F, GAO Z F, et al. Melatonin attenuates chronic intermittent hypoxia-induced intestinal barrier

- dysfunction in mice [J]. *Microbiol Res*, 2023, 276: 127480.
- [20] LIU X H, LIANG F, ZHANG J, et al. Hyperbaric oxygen treatment improves intestinal barrier function after spinal cord injury in rats [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 563281.
- [21] HUANG Y F, MAO K R, CHEN X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 114-119.
- [22] YANG D, GUO X N, HUANG T X, et al. The role of group 3 innate lymphoid cells in lung infection and immunity [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 586471.
- [23] WANG L, CAI Y, GARSSSEN J, et al. The bidirectional Gut-Lung axis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(9): 1145-1160.
- [24] LOCHHEAD P, KHALILI H, ANANTHAKRISHNAN A N, et al. Association between circulating levels of C-Reactive protein and interleukin-6 and risk of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(6): 818-824. e6.
- [25] MA Y G, ZABELL T, CREASY A, et al. Gut ischemia reperfusion injury induces lung inflammation via mesenteric Lymph-Mediated neutrophil activation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 586685.
- [26] ESPÍRITO SANTO C, CASEIRO C, MARTINS M J, et al. Gut microbiota, in the halfway between nutrition and lung function [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1716.
- [27] BOWERMAN K L, REHMAN S F, VAUGHAN A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5886.
- [28] LI N J, DAI Z L, WANG Z, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 274.
- [29] CRAWFORD M S, NORDGREN T M, MCCOLE D F. Every breath you take: Impacts of environmental dust exposure on intestinal barrier function—from the gut-lung axis to COVID-19 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(4): G586-G600.
- [30] LAI H C, LIN T L, CHEN T W, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis; role of anti-inflammatory parabacteroides goldsteinii lipopolysaccharide [J]. *Gut*, 2022, 71(2): 309-321.
- [31] LIU P Y, WANG Y B, YANG G, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105420.
- [32] VAUGHAN A, FRAZER Z A, HANSBRO P M, et al. COPD and the gut-lung axis: the therapeutic potential of fibre [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (Suppl 17): S2173-S2180.
- [33] BARBARA G, BARBARO M R, FUSCHI D, et al. Inflammatory and microbiota-related regulation of the intestinal epithelial barrier [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 718356.
- [34] JADHAV A, JAGTAP S, VYAVAHARE S, et al. Reviewing the potential of probiotics, prebiotics and synbiotics: advancements in treatment of ulcerative colitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1268041.
- [35] NEUNHÄUSERER D, PATTI A, NIEDERSEER D, et al. Systemic inflammation, vascular function, and endothelial progenitor cells after an exercise training intervention in COPD [J]. *Am J Med*, 2021, 134(3): e171-e180.
- [36] CAMILLERI M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1516-1526.
- [37] LUO B B, XIANG D, NIEMAN D C, et al. The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 39: 99-106.
- [38] FU R, NIU R Y, ZHAO F Y, et al. Exercise alleviated intestinal damage and microbial disturbances in mice exposed to fluoride [J]. *Chemosphere*, 2022, 288 (Pt 3): 132658.
- [39] AYA V, FLÓREZ A, PEREZ L, et al. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247039.

(收稿日期: 2024-06-15 修回日期: 2024-12-20)