

杨丽婷, 王子微, 王加启, 等. 短链脂肪酸及其调节肠道炎症作用的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(24): 433–443. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021120212

YANG Liting, WANG Ziwei, WANG Jiaqi, et al. Research Progress of Short-Chain Fatty Acids and Its Regulation of Intestinal Inflammation[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(24): 433–443. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021120212

· 专题综述 ·

短链脂肪酸及其调节肠道炎症作用的研究进展

杨丽婷^{1,2}, 王子微¹, 王加启¹, 郑楠^{1,*}

(1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 动物营养学国家重点实验室, 北京 100193;

2. 青岛农业大学食品科学与工程学院, 山东青岛 266109)

摘要: 哺乳动物体内的胃肠道微生物是细菌生态系统的组成部分, 这些微生物对胃肠道发育、功能和调节有着非常重要的作用。短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 是由胃肠道微生物组中的有益细菌发酵产生的代谢物, 主要包括乙酸 (acetate)、丙酸 (propionate) 和丁酸 (butyrate), 目前的研究多集中在微生物对宿主细胞代谢的影响上, 但短链脂肪酸调节肠道炎症及其机制的研究仍值得关注。越来越多的研究表明, SCFAs 具有为肠道上皮细胞提供能量、保护肠道屏障、调节肠道炎症等功能。在肠道炎症的治疗上, SCFAs 可以作为信号分子在细胞表面激活 G 蛋白偶联受体 (GPCRs), 在细胞内通过底物转运蛋白抑制组蛋白脱乙酰化酶 (HDACs), 从而达到抗炎的目的。本文就 SCFAs 的组成和来源、机体中合成途径和分布、对肠道健康的影响、在肠道炎症中调节的分子机制以及膳食纤维对 SCFAs 合成的影响进行综述, 重点阐述了短链脂肪酸调节肠道炎症的作用机制, 为后续进一步研究提供理论依据。

关键词: 短链脂肪酸, 肠道, 抗炎, G 蛋白偶联受体, 组蛋白脱乙酰化酶

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)24-0433-11

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021120212



本文网刊:

Research Progress of Short-Chain Fatty Acids and Its Regulation of Intestinal Inflammation

YANG Liting^{1,2}, WANG Ziwei¹, WANG Jiaqi¹, ZHENG Nan^{1,*}

(1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China;

2. College of Food Science and Engineering, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, China)

Abstract: Gastrointestinal microorganisms in mammals are part of the bacterial ecosystem and play an important role in gastrointestinal development, function and regulation. Short-chain fatty acids (SCFAs) are metabolites produced by fermentation of beneficial bacteria in gastrointestinal microbiome, mainly including acetate, propionate and butyrate. Currently, most studies focus on the effect of microorganisms on host cell metabolism, but the regulation of short-chain fatty acids on intestinal inflammation and its mechanism is still worthy of attention. More and more studies have shown that SCFAs can provide energy for intestinal epithelial cells, protect the intestinal barrier, regulate intestinal inflammation and other functions. In the treatment of intestinal inflammation, SCFAs can be used as signal molecules to activate G protein-coupled receptors (GPCRs) on the cell surface and inhibit histone deacetylases (HDACs) through substrate transporters in the cell, thus achieving anti-inflammatory goals. In this paper, the composition and source of SCFAs, the synthesis pathway

收稿日期: 2021-12-20

基金项目: 中国农业科学院农业科技创新工程重大产出科研选题 (CAAS-ZDXT2019004); 财政部和农业农村部: 国家现代农业产业技术体系 (CARS-36); 中国农业科学院科技创新工程 (ASTIP-IAS12)。

作者简介: 杨丽婷 (1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 功能食品与生物活性物质, E-mail: yangliting111782@126.com。

* 通信作者: 郑楠 (1980-), 女, 博士, 研究员, 研究方向: 牛奶质量安全与风险评估, E-mail: zhengnan_1980@126.com。

and distribution in the body, the effect on intestinal health, the molecular mechanism of regulation in intestinal inflammation and the effect of dietary fiber on the synthesis of SCFAs are reviewed. The mechanism of short-chain fatty acid regulation of intestinal inflammation is emphasized to provide theoretical basis for further research.

Key words: short-chain fatty acid; intestine; anti-inflammatory; G-protein-coupled receptors; histone deacetylase

肠道菌群(gut microbiota, GM)是人或哺乳动物肠道中的微生物群落。越来越多的研究指出,GM 作为人体的“第二基因组”和“第二大脑”,与人体健康密切相关^[1-3]。GM 既能够产生有害代谢产物,也能产生有益代谢产物,从而影响着人类健康。不同的肠道微生物会产生不同量的短链脂肪酸(SCFAs)。拟杆菌(革兰氏阴性菌)主要产生乙酸盐和丙酸盐,而厚壁菌门(革兰氏阳性菌)主要产生丁酸盐^[4]。研究报道,丙酸盐和乙酸盐还可由支链氨基酸和甲硫氨酸在机体内代谢产生^[5]。不同短链脂肪酸的合成途径也不同,乙酸由乙酰辅酶 A 或 Wood-Ljungdahl 途径产生^[6],丙酸由琥珀酸盐途径或丙烯酸盐途径合成^[7],而丁酸的合成途径则较为复杂。SCFAs 在体内合成之后的分布也是不同的,大多数乙酸盐和丙酸盐合成后进入门静脉循环和外周血^[8-9]。进入门静脉循环的丙酸盐主要用于肝脏的糖异生,随后通过三羧酸循环和其他代谢途径代谢为 CO₂,而乙酸盐则进入体循环并到达外周组织。丁酸盐主要在肠上皮黏膜内代谢,部分在肝脏中降解后最终分布在肠道系统中^[10]。

肠道中 SCFAs 在维持肠道健康方面发挥着重要作用。SCFAs 除了具有调节机体电解质平衡、刺激胃肠激素的分泌、调节肠道动力等功能外,还可以调节肠道化学屏障、免疫屏障、物理屏障和肠道炎症等,在 SCFAs 众多的生理功能中,肠道炎症的调节受到大多数研究者的关注。研究表明,SCFAs 治疗已被证明可以改善体内炎症性疾病,如饮食诱导肥胖小鼠的结肠炎、气道疾病和代谢综合征^[11]。SCFAs 的这些有益作用不仅与其作为组蛋白乙酰化(HDAC)抑制剂的特性有关,还与其激活跨膜同源 G 蛋白偶联受体(GPCRs)有关^[12-13]。因此,本文从 SCFAs 的组成和来源、机体中合成途径和分布、对肠道健康的影响、在肠道炎症中调节的分子机制以及膳食纤维

对 SCFAs 合成的影响五部分进行综述,其中重点阐述了短链脂肪酸调节肠道炎症的作用机制,为后续进一步研究提供理论依据。

1 肠道中主要的短链脂肪酸

1.1 SCFAs 的组成和来源

SCFAs 是含 2~6 个碳原子的羧酸,其中乙酸、丙酸和丁酸占全部 SCFAs 的 95% 以上^[14-15]。据报道,人体近端结肠乙酸、丙酸和丁酸的释放浓度较高,约为 70~140 mmol/L,远端结肠处释放浓度约为 20~70 mmol/L,回肠末端处释放浓度约为 20~40 mmol/L。结肠中乙酸、丙酸和丁酸的摩尔比分别约为 60:25:15^[14]。研究表明,许多肠道细菌可以膳食纤维为底物合成 SCFAs,细菌产生的糖苷水解酶可将膳食纤维转化为单糖,然后在厌氧发酵过程中通过碳代谢途径生成主要终产物 SCFAs^[16]。除了食用膳食纤维之外,肠道细菌还可以将其他底物,如来自膳食的氨基酸、内源性蛋白质或有机酸(乳酸盐)转化为 SCFAs^[17-18]。此外,一些肠道细菌本身也会合成短链脂肪酸。迄今为止,能产生 SCFAs 的细菌有 74 种^[19-27],将其进行门、纲、目、科、属分类如表 1 所示,其中厚壁菌门与拟杆菌门是肠道中产生 SCFAs 的两门优势菌,而变形菌门和放线菌门在肠道菌群中相对较少。

1.2 SCFAs 的合成和分布

图 1 所示为膳食纤维发酵生产乙酸、丙酸和丁酸的途径。乙酸是 SCFAs 中含量最丰富的,占 SCFAs 的 60%~75%^[29]。乙酸由丙酮酸通过乙酰辅酶 A 和 Wood-Ljungdahl 途径产生^[7],乙酸也可以作为底物与丁酰辅酶 A 交换,通过丁酰辅酶 A 乙酰辅酶 A 转移酶途径产生丁酸和乙酰辅酶 A^[20]。丙酸是由磷酸烯醇丙酮酸(Phosphoenolpyruvate, PEP)通过琥珀酸酯途径和丙烯酸盐途径合成的^[7]。丁酸的合成途径较多,可通过丁酸酯激酶途径或者乙酰辅酶 A 转移

表 1 合成短链脂肪酸的肠道细菌

Table 1 Intestinal bacteria for the synthesis of short-chain fatty acids

门	纲	目	科	属/种	短链脂肪酸 SCFAs	参考文献
放线菌门 Actinobacteria	放线菌纲 Actinobacteria	双歧杆菌目 Bifidobacteriales	双歧杆菌科 Bifidobacteriaceae	青春双歧杆菌 <i>Bifidobacterium adolescentis</i>	丙酸	[24]
				双歧杆菌种 <i>Bifidobacterium</i> sp.	乙酸	
				脆弱拟杆菌 <i>Bacteroides fragilis</i>	丙酸, 丁酸	
				拟杆菌种 <i>Bacteroides</i> sp.	乙酸, 丙酸	
拟杆菌门 Bacteroidetes	拟杆菌纲 Bacteroidia	拟杆菌目 Bacteroidetes	拟杆菌科 Bacteroidaceae	多形拟杆菌 <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	丙酸, 丁酸	[19,24-25]
				普通拟杆菌 <i>Bacteroides vulgatus</i>	丙酸, 丁酸	

续表 1

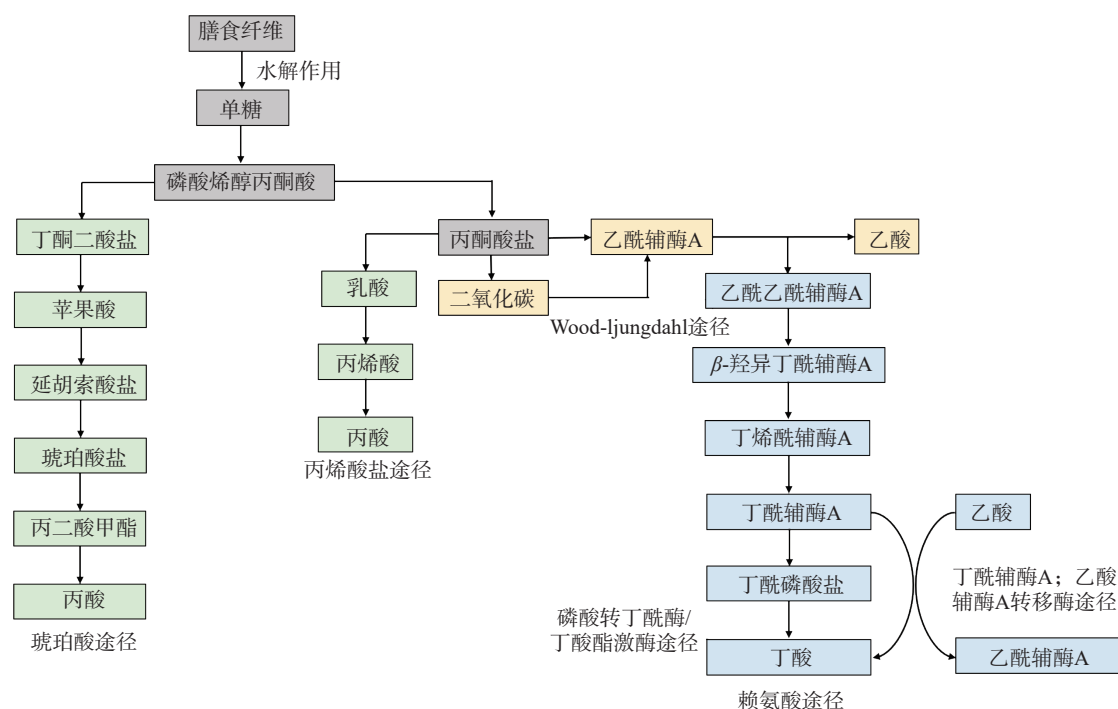
门	纲	目	科	属/种	短链脂肪酸 SCFAs	参考文献
	拟杆菌纲 Bacteroidetes	拟杆菌目 Bacteroidetes	普雷沃氏菌科 Prevotellaceae	普雷沃氏菌 <i>Prevotella copri</i>	乙酸, 戊酸	[26]
				普雷沃氏菌种 <i>Prevotella</i> sp.	乙酸	
				普雷沃氏菌属 <i>Prevotella stercora</i>	乙酸, 戊酸	
厚壁菌门 Firmicutes	芽孢杆菌纲 Bacilli	乳酸杆菌目 Lactobacillales	链球菌科 Streptococcaceae	链球菌种 <i>Streptococcus</i> sp.	乙酸	[19,27]
				<i>Anaerotruncus colihominis</i>	丁酸	
				天冬酰胺梭菌 <i>Clostridium asparagiforme</i>	丙酸, 丁酸	
				金黄丁酸梭菌 <i>Clostridium aurantibutyricum</i>	丁酸	
				拜氏梭菌 <i>Clostridium beijerickii</i>	丙酸, 丁酸	
				肉毒梭菌 <i>Clostridium botulinum</i>	丙酸, 丁酸	
				丁酸梭菌 <i>Clostridium butyricum</i>	丁酸	
				艰难梭菌 <i>Clostridium difficile</i>	丙酸, 丁酸,	
				无害芽孢梭菌 <i>Clostridium innocuum</i>	丁酸	
				诺维氏梭菌 <i>Clostridium novyi</i>	丙酸, 丁酸	
				梭状菌属 <i>Clostridium</i> sp.	丙酸, 丁酸	
				球孢梭菌 <i>Clostridium sporosphaeroides</i>	丁酸	
				梭状菌属 <i>Clostridium</i> sp.	乙酸	
				共生梭菌 <i>Clostridium symbiosum</i>	丙酸, 丁酸	
				第三梭状芽孢杆菌 <i>Clostridium tertium</i>	丁酸	
				酪丁酸梭菌 <i>Clostridium tyrobutyricum</i>	丁酸	
				巴氏真杆菌 <i>Eubacterium barkeri</i>	丁酸	
				两形真杆菌 <i>Eubacterium bifforme</i>	丁酸	
	梭状芽孢杆菌纲 Clostridia	梭状芽孢杆菌目 Clostridiales	梭状芽孢杆菌科 Clostridiaceae	溶纤维真杆菌 <i>Eubacterium cellulosolvens</i>	丁酸	[19,21-22,24-25,28]
				圆柱状真杆菌 <i>Eubacterium cylindroides</i>	丁酸	
				细长真杆菌 <i>Eubacterium dolichum</i>	丁酸	
				庞大真杆菌 <i>Eubacterium hadrum</i>	丁酸	
				霍氏真杆菌 <i>Eubacterium hallii</i>	丙酸, 丁酸	
				粘液真杆菌 <i>Eubacterium limosum</i>	丁酸	
				念珠状真杆菌 <i>Eubacterium moniliforme</i>	丁酸	
				氧化还原真杆菌 <i>Eubacterium oxidoreducens</i>	丁酸	
				细枝真杆菌 <i>Eubacterium ramulus</i>	丁酸	
				直肠真杆菌 <i>Eubacterium rectale</i>	丁酸	
				砂优杆菌 <i>Eubacterium saburreum</i>	丁酸	
				惰性真杆菌 <i>Eubacterium siraeum</i>	丙酸	
				真细菌 <i>Eubacterium</i> sp.	丁酸	
				多曲真杆菌 <i>Eubacterium tortuosum</i>	丁酸	
				凸腹真杆菌 <i>Eubacterium ventriosum</i>	丁酸	
				普氏栖粪杆菌 <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	丁酸	
				<i>Subdoligranulum variabile</i>	丁酸	

续表 1

门	纲	目	科	属/种	短链脂肪酸 SCFAs	参考文献
				粪厌氧棒杆菌 <i>Anaerostipes caccae</i>	丁酸	
				<i>Anaerostipes hadrus</i>	丁酸	
				穗状丁酸弧菌 <i>Butyrivibrio crossotus</i>	丁酸	
				溶纤维丁酸弧菌 <i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>	丁酸	
				灵巧粪球菌 <i>Coprococcus catus</i>	乙酸, 丙酸, 丁酸	
			毛螺旋菌科 Lachnospiraceae	陪伴粪球菌 <i>Coprococcus comes</i>	丙酸, 丁酸	
				一致粪球菌 <i>Coprococcus eutactus</i>	丙酸, 丁酸	
				粪球菌种 <i>Coprococcus</i> sp.	丁酸	
				盲肠罗斯氏菌 <i>Roseburia cecicola</i>	丁酸	
				粪罗斯氏菌 <i>Roseburia faecis</i>	丁酸	
				人罗斯拜瑞氏菌 <i>Roseburia hominis</i>	丁酸	
				肠道罗斯拜瑞氏菌 <i>Roseburia intestinalis</i>	丙酸, 丁酸	
				食葡萄糖罗斯拜瑞氏菌 <i>Roseburia inulinivorans</i>	丙酸, 丁酸	
				罗斯氏菌种 <i>Roseburia</i> sp.	丁酸	
				<i>Blautia hydrogenotrophica</i>	乙酸	
				布氏瘤胃球菌 <i>Ruminococcus bromii</i>	丙酸	
				活泼瘤胃球菌 <i>Ruminococcus gnavus</i>	丙酸, 丁酸	
				卵瘤胃球菌 <i>Ruminococcus obeum</i>	丙酸, 丁酸	
				瘤胃球菌种 <i>Ruminococcus</i> sp.	乙酸	
				扭链瘤胃球菌 <i>Ruminococcus torques</i>	丙酸, 丁酸	
				考拉杆菌属 <i>Phascolarctobacterium</i>	丙酸	[24,27]
				琥珀酸菌 <i>succinatutens</i>		
				小杆菌属 <i>Dialister</i> sp.	丙酸	
				<i>Dialister succinatiphilus</i>	丙酸	
				埃氏巨型球菌 <i>Megasphaera elsdenii</i>	乙酸, 丙酸, 丁酸, 戊酸, 己酸	
				巨型球菌种 <i>Megasphaera</i> sp.	乙酸, 丙酸, 丁酸, 戊酸, 己酸	[23,27]
				反刍月形单胞菌 <i>Selenomonas ruminantium</i>	丙酸	
				subsp. <i>Lactilytica</i>	丙酸	
				小韦荣球菌 <i>Veillonella parvula</i>	丙酸	
				韦荣球菌种 <i>Veillonella</i> sp.		
变形菌门 Proteobacteria	丙型变形菌纲 Gammaproteobacteria	肠杆菌目 Enterobacteriales	肠杆菌科 Enterobacteriaceae	沙门氏菌种 <i>Salmonella</i> sp.	丙酸	[27]
疣微菌门 Verrucomicrobia	疣微菌纲 Verrucomicrobiae	疣微菌目 Verrucomicrobiales	疣微菌科 Verrucomicrobiaceae	嗜黏蛋白阿克曼菌 <i>Akkermansia muciniphila</i>	乙酸, 丙酸	[24]

酶途径转化产生, 还可以通过赖氨酸途径由丁基辅酶 A 转移酶催化合成^[30]。此外, 肠道中的微生物也参与了 SCFAs 的合成, 肠道微生物可以利用乳酸盐和乙酸盐来合成丁酸盐从而维持肠道内环境稳态^[31]。

SCFAs 在机体内合成后约 95% 被结肠上皮细胞吸收^[7], 随后由肠道上皮血管经门静脉转运到达肝脏, 再通过血液循环到达其他组织器官被吸收利用^[32], 其余 5%~10% 的 SCFAs 通过粪便排出体外^[33]。

图 1 乙酸、丙酸和丁酸生产示意图^[29-30]Fig.1 Schematic representation of acetate, propionate and butyrate production^[29-30]

SCFAs 可以通过三种机制被结肠上皮细胞吸收: a. 细胞通过 Na 或 K 盐的离子扩散吸收 SCFAs^[34]; b. SCFAs 与碳酸盐离子结合后转化为 SCFA-2HCO³⁻结合体, 再通过阴离子反转运通道被结肠上皮细胞吸收^[35]; c. 结肠腔膜上的单羧酸转运蛋白(MCT1)可以作为载体将丁酸盐运输至结肠中被结肠细胞吸收^[36-37]。乙酸是外周循环中含量最多的 SCFAs^[38], 其在机体中经门静脉到达肝脏后被释放到体循环中^[9], 而丙酸到达肝脏后被代谢降解^[8]。丁酸是结肠细胞的主要能量来源^[39], 分布在机体中的丁酸主要在肠上皮黏膜内代谢, 部分在肝脏中被降解^[10]。

2 SCFAs 对肠道健康的影响

肠道是机体抵御外来污染物的第一道屏障, 承担了机体 70% 的免疫防御功能, 肠道屏障包括物理屏障、化学屏障、微生物屏障和免疫屏障。越来越多的证据表明, SCFAs 在维持肠道健康方面发挥着重要作用。SCFAs 可以调节肠道化学屏障、物理屏障、免疫屏障等, 对肠道健康至关重要^[40]。

2.1 调节肠道化学屏障

肠道中的化学屏障是指由胃肠道分泌的胃酸、胆汁、各种消化酶、溶菌酶、粘多糖、糖蛋白和糖脂等化学物质。粘液是由肠粘膜的特殊杯状细胞分泌的, 作为一种生物润滑剂, 为特殊的肠道微生物提供营养来源。粘液作为一种化学-物理屏障, 有助于防止化学物质、毒素、病原体和过敏原等进入机体^[41]。粘液的增加通常是由 MUC2 基因的表达增加推断出来的, MUC2 基因编码黏液蛋白 2, 黏液蛋白 2 是肠上皮细胞分泌的最显著的黏液蛋白。丁酸盐可以通过 MUC2 基因组蛋白选择乙酰化/甲基化来刺激

MUC2 基因表达^[38,42]。丁酸灌肠对小鼠结肠黏膜 MUC1、MUC2、MUC3、MUC4 的表达有不同程度的刺激作用, 在近端结肠中, 虽然 MUC2 阳性细胞数量没有改变, 但丁酸盐优先使 MUC2 的表达上调, 从而导致黏液层厚度的减少^[43]。然而, 在健康受试者和溃疡性结肠炎(UC)患者每日给予丁酸灌肠(60 mL, 100 mmol/L 丁酸)两周后, MUC2 表达未受影响^[44]。

2.2 调节肠道物理屏障

肠上皮细胞的屏障功能是重要的第一道防线, 可使上皮层具有渗透特性^[45]。研究表明, 丁酸盐可以修复和增强肠上皮细胞的物理屏障功能^[46-47], 在单层分化的肠上皮细胞中, 丁酸盐通过增加紧密连接蛋白(Tight junction, TJ)claudin-1 的表达来促进肠道屏障功能, 减少细胞旁通透性^[32]。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)由脂类和多糖组成, 是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, LPS 是机体炎症抗原, 可诱发宿主免疫应答与炎症, 而丁酸盐处理减轻了 LPS 对肠上皮完整性的负面影响, 同时在猪肠上皮细胞系的体外模型中选择性上调 TJ 蛋白的表达^[48]。此外, 丁酸盐还能诱导细胞膜上 TJ 蛋白 occludin 和(zonula occludens-1, ZO-1)的再分配^[28,49-50]。给小鼠喂食可发酵膳食纤维可增加粪便 SCFAs, 并通过增加 TJ 蛋白(ZO-1、ZO-2、occludin、连接粘附分子 A 和 claudin-7)的表达来保护结肠屏障^[51]。

2.3 调节肠道免疫屏障

SCFAs 在免疫稳态中可能发挥着多种作用。SCFAs 可以通过抑制免疫效应细胞增殖来抑制炎症因子释放, 进而调节肠道免疫功能。研究表明, 丁酸盐可以作为介质减少中性粒细胞向炎症部位迁

移^[52]。此外,丁酸盐在细胞增殖和凋亡中也起着重要的作用,低浓度的丁酸盐促进细胞增殖^[53],但高浓度的丁酸盐诱导细胞凋亡^[54]。丁酸盐刺激细胞生长和脱氧核糖核酸合成,并在细胞周期的 G1 阶段诱导生长停滞^[52-53]。这表明丁酸盐可以通过影响免疫细胞迁移、粘附和细胞功能(如增殖和凋亡)来影响免疫反应。

3 SCFAs 在肠道炎症中的作用机制

炎症是身体对各种有害刺激产生的病理反应。SCFAs 与肠道炎症密切相关,其作为信号分子,在细胞内外通过不同的途径发挥着抗炎作用^[55-56]。转录因子-核因子 κ B(NF- κ B)是一种转录调节因子,调节多种参与炎症和免疫的基因的表达,如促炎细胞因子和酶、粘附分子、生长因子和免疫受体^[57-58]。Tan 等^[59]研究表明,SCFAs 会抑制中性粒细胞和巨噬细胞的增殖,降低炎症因子的表达量,减少 NF- κ B 活化从而减轻肠道局部炎症反应。另一研究表明,丁酸盐能够激活核激素受体 PPAR- γ ,其激活被认为发挥着抗炎作用^[60]。除了抑制 NF- κ B 活化和上调 PPAR- γ ,丁酸盐还可能通过抑制促炎细胞因子 IFN- γ 信号通路传导,抑制氨基酸(酪氨酸和丝氨酸)磷酸化、核转位来缓解肠道炎症^[61]。

肠道炎症是炎症性肠病发生的前兆,炎症长时间不消退或炎症过程失控会转变为慢性炎症肠病,甚至引发癌症^[62]。许多研究表明,SCFAs 在肠道炎症中发挥作用主要是通过 G 蛋白偶联受体(G-Protein-Coupled Receptors, GPCRs)以及组蛋白去乙酰化酶(Histone Deacetylase, HDACs)两条途径来实现的^[63]。

3.1 SCFAs 作为 G 蛋白偶联受体的配体发挥肠道抗炎作用

GPCRs 是哺乳动物机体中的膜蛋白,SCFAs 会激活几种细胞表面 G 蛋白偶联受体(GPCRs),如游离脂肪酸受体 2(Free Fatty Acid Receptor 2, FFAR2 或 GPR43)、游离脂肪酸受体 3(Free Fatty Acid Receptor 3, FFAR3 或 GPR41)、羟基羧酸受体 2(Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2, HCAR2 或 GPR109A)和嗅觉受体 78(Olfactory Receptor 78, OLFR78),尽管 GPCRs 之间的同源性约为 40%^[64],但它们在组织

和细胞中的配体特异性和效力不同,因此可以发挥不同的作用,如表 2 所示。GPCRs 被配体激活后,可以结合四种不同的异源三聚体 G 蛋白(Gs, Gi/o, Gq/11 和 G12/13),这些蛋白可以影响单个或多个效应物的活性,如产生第二信使的酶或离子通道^[13,65]。目前,GPR41 和 GPR43 已被确定为 GPCRs 家族中最重要的短链脂肪酸受体。

GPR41 与 Gi/o 蛋白偶联,参与脂肪细胞中瘦素的产生和脂质谱的调节^[66],在各种人体组织和细胞中表达,如大肠固有层细胞、脾脏、淋巴结、骨髓、脂肪细胞、多形核白细胞、外周神经系统细胞以及肾的远端小管和集合管细胞^[67-68]。GPR41 受体的配体亲和力依次为:丙酸>丁酸>乙酸^[69]。在不同物种中,激活 GPR41 的丙酸的半数效应浓度(Half Effect Concentration, EC₅₀)约为 12~274 μ mol/L^[13]。GPR43 与 Gi/o 和 Gq 双重偶联,主要在人体多形核中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞中表达,GPR43 受体的配体亲和力为:丙酸>乙酸 $\geq$ 丁酸^[69],乙酸和丙酸对 GPR43 激活的 EC₅₀ 约为 35~431 μ mol/L^[13]。GPR43 激活后参与调节胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌^[70]。GPR109A 与 Gi/o 偶联,研究表明 GPR109A 在结肠/小肠上皮、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞和中性粒细胞中表达^[67],但在淋巴细胞和脂肪细胞中不表达^[71]。GPR109A 只有丁酸作为 GPR109A 的配体^[71]。丁酸激活 GPR109A 的 EC₅₀ 值约为 1 mmol/L^[72]。OLFR78 主要在神经元、肠内分泌细胞、大肠上皮、肾动脉和血管平滑肌中表达^[73],在呼吸系统中可以作为缺氧传感器感知氧气水平下降时所产生的乳酸盐^[74]。研究表明 OLFR78 只与乙酸和丙酸结合,而不与丁酸结合^[75]。乙酸和丙酸激活 OLFR78 受体的 EC₅₀ 分别为 2.35 mmol/L 和 920 μ mol/L^[75]。

研究表明,在结肠炎小鼠模型中,乙酸可以激活 GPR43 和 GPR41 受体,使机体中的钾离子外排与超级化,诱导抗炎因子白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)释放,从而缓解了小鼠结肠炎症^[76]。与上述机制一致,丁酸盐可以激活肠上皮细胞中的 GPR109A 受体从而释放 IL-18 缓解肠道炎症^[77]。另一研究报

表 2 短链脂肪酸受体

Table 2 Receptors for short-chain fatty acids

G蛋白偶联受体	配体亲和力	半数效应浓度	功能	组织分布	参考文献
游离脂肪酸受体2 GPR41 (FFAR3)	丙酸>丁酸>乙酸	12~274 μ mol/L (丙酸)	参与脂肪细胞中瘦素产生和脂质分布调节	大肠固有层细胞、脾脏、淋巴结、骨髓细胞、脂肪细胞、多形核白细胞、外周神经系统细胞以及肾的远端小管和集合管细胞	[13,66-67]
游离脂肪酸受体3 GPR43 (FFAR2)	丙酸>乙酸 $\geq$ 丁酸	35~431 μ mol/L (乙酸和丙酸)	调节炎症和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)的分泌	肠道和特定免疫群体,如多形核中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞	[13,66,69-70]
羟基羧酸受体2 GPR109A (HCAR2)	丁酸	1 mmol/L	抑制结肠炎症和癌变	结肠/小肠上皮、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞和中性粒细胞	[7,67,71-72]
嗅觉受体78 OLFR78	乙酸和丙酸	2.35 mmol/L (乙酸) 920 μ mol/L (丙酸)	充当呼吸回路中的缺氧传感器	神经元、肠内分泌细胞、大肠上皮、肾动脉和血管平滑肌	[73-75]

道,丙酸也可以通过激活 GPR41 和 GPR43 促进抗炎性白细胞介素 10 (Interleukin-10, IL-10) 的释放缓解肠道炎症^[78]。此外,SCFAs 还可以通过激活 GPR43 抑制促炎因子白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 8 (Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α) 的表达来缓解肠道炎症^[79-81]。Kobayashi 等^[68] 发现在没有 GPR41 或 GPR43 受体的 C57BL/6 小鼠中,SCFAs 可激活肠上皮细胞上的 GPR41 和 GPR43,以保护免疫和组织炎症。在肠上皮细胞 (Intestinal epithelial cells, IECs) 模型中,丁酸激活 GPR109A 后会影 响 NF- κ B 活化,这一结果表明丁酸激活 GPR109A 在缓解肠道炎症和促进肠上皮细胞修复中具有重要的作用^[71]。在巨噬细胞中,丁酸盐通过 GPR41 受体减少 iNOS、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 和 IL-6 的产生而发挥抗炎作用^[82]。

3.2 SCFAs 作为 HDAC 抑制剂发挥肠道抗炎作用

组蛋白去乙酰化酶 (Histone deacetylase, HDAC) 是一种在染色体结构修饰和基因表达调控中起重要作用的蛋白酶,HDAC 过表达会导致组蛋白乙酰化减少而抑制基因的表达^[83]。SCFAs 可以作为 HDAC 抑制剂来影响免疫系统,调节肠道炎症^[84]。

抑制核因子- κ B (NF- κ B) 的激活是 HDAC 抑制的一个基本机制^[85]。SCFAs 可能通过抑制 HDAC 作用于单核血细胞和中性粒细胞,抑制 NF- κ B 激活,从而减少这些细胞产生促炎因子 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8 的表达。SCFAs 作为 HDAC 抑制剂的配体,可以通过诱导 HDAC 抑制作用刺激单核细胞和中性粒细胞,导致 NF- κ B 激活,减少促炎因子的产生^[86]。此外,有研究表明 SCFAs 作为 HDAC 抑制剂可以调节巨噬细胞的功能,发挥抗炎作用^[87-88]。HDAC 可以通过影响 Foxp3 的乙酰化,导致 Foxp3 降解,所以在小鼠模型实验中,补充丁酸盐可上调 Foxp3 基因表达并诱导 Treg 细胞的产生,从而抑制炎症反应^[89]。研究表明,SCFAs 可通过增加 L-选择素的表达,促进细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子-2 $\alpha\beta$ (CINC-2 $\alpha\beta$) 的释放,刺激中性粒细胞向炎症部位迁移^[57]。

4 膳食纤维对 SCFAs 合成的影响

肠道 SCFAs 水平可由内源性和外源性调节。内源性 SCFAs 水平受多种因素影响,其中肠道细菌是最重要的因素,外源性调节通过与膳食纤维的酯化作用将 SCFAs 传递到肠道。膳食纤维主要是不能被机体中消化酶所消化分解的多糖,主要包括非淀粉多糖、低聚糖、木质素和其他类似多糖。机体摄入膳食纤维后可在肠道中经肠道菌群发酵,从而产生外源性 SCFAs^[90]。研究表明,2 型糖尿病患者摄入膳食纤维丰富的食物后肠道内益生菌的数量明显增加,这些特异菌株比其他的短链脂肪酸产生菌有更强的

生态竞争力,能产生更多的能量和 SCFAs^[91]。研究表明,50% 几丁质-葡聚糖和 50% 生马铃薯淀粉组成的饮食显著增加了肠道中 SCFAs 水平和产生 SCFAs 的细菌,如放线菌门和厚壁菌门^[92]。食用大麦仁面包 3 d 后普雷沃氏菌/拟杆菌的比例会增加^[93]。随着高抗性淀粉饮食的增加,溴乳球菌和直肠真杆菌的数量增加^[94],而在非淀粉多糖饮食条件下,毛螺旋菌数量会增加^[95]。因此,膳食纤维的摄入可改善肠道有益微生物的丰度,从而使机体中 SCFAs 的含量增加,进而在机体中发挥重要的作用。

不同的膳食模式产生的 SCFAs 不同。国外研究^[96] 发现,中国膳食和日本膳食每天摄入膳食纤维 14 g 后产生的乙酸、丙酸、丁酸的量分别为 39.9:12.8:12.2 和 36.0:22.3:17.5。另外一项研究发现^[97],人体胃肠道中 SCFAs 的含量以及种类与膳食中所摄入的动植物食品有关,该研究中在低动物性食物模式 (LAFD) 干预之后以乙酸、丁酸含量增加为主,而动植物平衡模式 (BD) 和高动物性食物模式 (HAFD) SCFAs 总量没有改变。因此,肠道 SCFAs 量受动植物性食品含量的影响。在三种膳食模式基础上添加大豆低聚糖后,BD 和 HAFD 模式 SCFAs 总量均有所增加,且 BD 模式以乙酸、丙酸增加为主,HAFD 模式以丙酸、丁酸增加为主,这表明不同膳食模式可以影响人体胃肠道中 SCFAs 的含量。通过口服可发酵膳食纤维 (60 g 燕麦麸/d 对应 20 g 膳食纤维),改变了结肠炎患者粪便中丁酸的含量^[98]。该结果表明,动物性食品摄入量高时适当补充大豆低聚糖对改善大肠健康有重要作用。

以上结果表明,改变膳食组成和膳食模式,可以调节肠道 SCFA 产生菌的丰富度和多样性,改变肠道 SCFAs 的含量,从而持续调控内源性细菌发酵,最终使机体内 SCFAs 保持在稳定平衡的水平。

5 展望

人们越来越意识到饮食、肠道微生物群和健康之间的联系,而 SCFAs 是连接膳食纤维、肠道微生物群与肠道健康的重要代谢产物。SCFAs 可以通过 GPCRs 和 HDAC 两条途径来缓解肠道炎症,但在不同细胞、组织甚至物种中的确切机制仍不清楚,在以后的研究中可靶标不同细胞与组织进行进一步研究。另外,合理改善膳食可调节肠道中 SCFAs 的含量,调控肠道中肠道菌群的结构,但如何控制膳食纤维的摄入量未得到量化,因此在后续研究中可进一步探讨膳食纤维每日摄入量的研究,为机体健康提供一定的理论依据。目前对 SCFAs 缓解肠道炎症的研究大多为单一 SCFA 且主要集中在分子层面,而乙酸、丙酸和丁酸联合作用对肠道炎症保护的效果以及对人体的研究仍未知。未来的研究方向可以探索特异性调节微生物群的策略,从而预测对治疗的可能反应,进而促进人类疾病个性化治疗策略的发展,促进人类健康。

参考文献

- [1] BACKHED F, ROSWALL J, PENG Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life[J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(6): 852–852.
- [2] DONOVAN S M. Introduction to the special focus issue on the impact of diet on gut microbiota composition and function and future opportunities for nutritional modulation of the gut microbiome to improve human health[J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(2): 75–81.
- [3] GENTILE C L, WEIR T L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health[J]. *Science*, 2018, 362(6416): 776–780.
- [4] MARKOWIAK-KOPEĆ P, ŚLIŻEWSKA K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1107.
- [5] WOLEVER T M, JOSSE R G, LEITER L A, et al. Time of day and glucose tolerance status affect serum short-chain fatty acid concentrations in humans[J]. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 1997, 46(7): 805–811.
- [6] RAGSDALE S W, PIERCE E. Acetogenesis and the wood-ljungdahl pathway of CO₂ fixation[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta-Proteins and Proteomics*, 2008, 1784(12): 1873–1898.
- [7] KOH A, DE V F, KOVATCHEVA D P, et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332–1345.
- [8] 邵茗, 谭韡, 罗和生. 短链脂肪酸参与多种疾病发病机制的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(8): 951–954. [SHAO M, TAN W, LUO H S. Research progress on the involvement of short-chain fatty acids in pathogenesis of various diseases[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 28(8): 951–954.]
- [9] VAN DER HEE B, WELLS J M. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids[J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(8): 700–712.
- [10] LING J, FU H X, YANG H K, et al. Butyric acid: Applications and recent advances in its bioproduction[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(8): 2101–2117.
- [11] BARBER T M, KABISCH S, PFEIFFER A F H, et al. The health benefits of dietary fibre[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3209.
- [12] LIN M Y, DE Z M R, VAN P J P M, et al. Redirection of epithelial immune responses by short-chain fatty acids through inhibition of histone deacetylases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2015, 6: 554.
- [13] SUN M, WU W, LIU Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 1–8.
- [14] NASTASI C, CANDELA M, BONEFEID C M, et al. The effect of short-chain fatty acids on human monocyte-derived dendritic cells[J]. *Scientific Reports*, 2015, 11(5): 16148.
- [15] 王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 等. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(13): 1179–1186. [WANG L X, LIU Y H, ZHU J K, et al. Research progress of short chain fatty acids in the treatment of diseases[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2017, 25(13): 1179–1186.]
- [16] WANG M, WICHENCHOT S, HE X, et al. *In vitro* colonic fermentation of dietary fibers: Fermentation rate, short-chain fatty acid production and changes in microbiota[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2019, 88: 1–9.
- [17] ATSUMI S, HANAI T, LIAO J C. Non-fermentative pathways for synthesis of branched-chain higher alcohols as biofuels[J]. *Nature*, 2008, 451(7174): 86–U13.
- [18] YOSHIKAWA S, ARAOKA R, KAJIHARA Y, et al. Valerate production by *Megasphaera elsdenii* isolated from pig feces[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2018, 125(5): 519–524.
- [19] SCOTT K P, MARTIN J C, CAMPBELL G, et al. Whole-genome transcription profiling reveals genes up-regulated by growth on fucose in the human gut bacterium "*Roseburia inulinivorans*"[J]. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188(12): 4340–4349.
- [20] DUNCAN S H, BARCENILLA A, STEWART C S, et al. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA): Acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2002, 68(10): 5186–5190.
- [21] REY F E, FAITH J J, BAIN J, et al. Dissecting the *in vivo* metabolic potential of two human gut acetogens[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(29): 22082–22090.
- [22] VAN D A P, BELZER C, GOOSSENS M, et al. Butyrate-producing clostridium cluster XIVa species specifically colonize mucins in an *in vitro* gut model[J]. *Isme Journal*, 2013, 7(5): 949–961.
- [23] SHETTY S A, MARATHE N P, LANJEKAR V, et al. Comparative genome analysis of *Megasphaera* sp reveals niche specialization and its potential role in the human gut[J]. *Plos One*, 2013, 8(11): e79353.
- [24] REICHARDT N, DUNCAN S H, YOUNG P, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota[J]. *ISME J*, 2014, 8(6): 1323–1335.
- [25] TANG W H W, LI D Y, HAZEN S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 137–154.
- [26] HAYASHI H, SHIBATA K, SAKAMOTO M, et al. *Prevotella copri* sp. nov. and *Prevotella stercorea* sp. nov., isolated from human faeces[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2007, 57(Pt 5): 941–946.
- [27] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(10): 661–72.
- [28] PENG L, LI Z R, GRENN R S, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers[J]. *Journal of Nutrition*, 2009, 139(9): 1619–1625.
- [29] LIU P, WANG Y, YANG G, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 165: 105420.
- [30] HUANG J, TANG W, ZHU S, et al. Biosynthesis of butyric acid by *Clostridium tyrobutyricum*[J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2018, 48(5): 427–434.

- [31] VITAL M, HOWE A C, TIEDJE J M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta) genomic data[J]. *Mbio*, 2014, 5(2): e00889.
- [32] FENG Y, WANG Y, WANG P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 190–205.
- [33] WONG J M, DE S R, KENDALL C W, et al. Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(3): 235–243.
- [34] ZENG H, UMAR S, RUST B, et al. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: A focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1214.
- [35] SIVAPRAKASAM S, BHUTIA Y D, YANG S, et al. Short-chain fatty acid transporters: Role in colonic homeostasis[J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 299–314.
- [36] STUMPF F. A look at the smelly side of physiology: Transport of short chain fatty acids[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(4): 571–598.
- [37] FREDERICKS E, THEUNISSEN R, ROUX S. Short chain fatty acids and monocarboxylate transporters in irritable bowel syndrome[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2020, 31(12): 840–847.
- [38] BURGER-VAN P N, VINCENT A, PUIMAN P J, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: Implications for epithelial protection[J]. *Biochemical Journal*, 2009, 420: 211–219.
- [39] DONOHOE D R, COLLINS L B, WALI A, et al. The warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(4): 612–626.
- [40] BLAAK E E, CANFORA E E, THEIS S, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health[J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(5): 411–455.
- [41] PELASEYED T, BERGSTROM J H, GUSTAFSSON J K, et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system[J]. *Immunological Reviews*, 2014, 260(1): 8–20.
- [42] HATAYAMA H, WASHITA J, KUWAJIMA A, et al. The short chain fatty acid, butyrate, stimulates MUC2 mucin production in the human colon cancer cell line, LS174T[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 356(3): 599–603.
- [43] GAUDIER E, RIVAL M, BUISINE M P, et al. Butyrate enemas upregulate muc genes expression but decrease adherent mucus thickness in mice colon[J]. *Physiological Research*, 2009, 58(1): 111–119.
- [44] HAMER H M, JONKERS D, VANHOUTVIN S, et al. Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission[J]. *Clinical Nutrition*, 2010, 29(6): 738–744.
- [45] MA N, WU Y, XIE F, et al. Dimethyl fumarate reduces the risk of mycotoxins via improving intestinal barrier and microbiota[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44625–44638.
- [46] HUANG C, SONG P, FAN P, et al. Dietary sodium butyrate decreases postweaning diarrhea by modulating intestinal permeability and changing the bacterial communities in weaned piglets[J]. *Journal of Nutrition*, 2015, 145(12): 2774–2780.
- [47] MA N, TIAN Y, WU Y, et al. Contributions of the interaction between dietary protein and gut microbiota to intestinal health[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2017, 18(8): 795–808.
- [48] YAN H, AJUWON K M. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway[J]. *Plos One*, 2017, 12(6): e0179586.
- [49] EAMIN E E, MASCLÉE A A, DEKKER J, et al. Short-chain fatty acids activate amp-activated protein kinase and ameliorate ethanol-induced intestinal barrier dysfunction in Caco-2 cell monolayers[J]. *Journal of Nutrition*, 2013, 143(12): 1872–1881.
- [50] MIAO W, WU X, WANG K, et al. Sodium butyrate promotes reassembly of tight junctions in Caco-2 monolayers involving inhibition of MLCK/MLC2 pathway and phosphorylation of PKC-beta2[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1696.
- [51] TRAN V H, SUZUKI T. Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier[J]. *Journal of Nutrition*, 2018, 148(4): 552–561.
- [52] 何荣香, 唐红艳, 杨玲, 等. 短链脂肪酸在单胃动物肠道中的生理功能及其作用机制的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2020, 56(4): 1–5. [HE R X, TANG H Y, YANG L, et al. Research progress on physiological function and mechanism of short-chain fatty acids in intestinal tract of monogastric animals[J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2020, 56(4): 1–5.]
- [53] MANRIQUE V D, GONZÁLEZ S M E. Short chain fatty acids (butyric acid) and intestinal diseases[J]. *Nutr Hosp*, 2017, 34 (Suppl 4): 58–61.
- [54] CANANI R B, DI C M, LEONE L. The epigenetic effects of butyrate: Potential therapeutic implications for clinical practice[J]. *Clinical Epigenetics*, 2012, 4(1): 4.
- [55] HILLS R D J, PONTEFRAC T B A, MISHCON H R, et al. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1613.
- [56] SHI N, LI N, DUAN X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 14.
- [57] VINOLO M A R, RODRIGUES H G, HATANAKA E, et al. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22(9): 849–855.
- [58] VENKATRAMAN A, RAMAKRISHNA B S, SHAJI R V, et al. Amelioration of dextran sulfate colitis by butyrate: Role of heat shock protein 70 and NF-kappaB[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(1): G177–184.
- [59] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91–119.
- [60] DUBUQUOY L, ROUSSEAUX C, THURU X, et al. PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel dis-

- eases[J]. *Gut*, 2006, 55(9): 1341–1349.
- [61] SCHWAB M, REYNDERS V, LOITSCH S, et al. Involvement of different nuclear hormone receptors in butyrate-mediated inhibition of inducible NF kappa B signalling[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(15): 3625–3362.
- [62] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121–126.
- [63] 张晨, 敖日格乐, 王纯洁, 等. 短链脂肪酸介导的肠上皮和抗炎调节研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2021, 57(1): 32–37. [ZHANG C, AO R G L, WANG C J, et al. Research progress in intestinal epithelial and anti-inflammatory regulation mediated by short-chain fatty acids[J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2021, 57(1): 32–37.]
- [64] 王可鑫, 姜宁, 张爱忠. 短链脂肪酸介导的宿主肠道免疫调控机制[J]. *动物营养学报*, 2020, 32(4): 1544–1550. [WANG K X, JIANG N, ZAHNG A Z. Short-chain fatty acids mediate host intestinal immune regulation[J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(4): 1544–1550.]
- [65] IMOTO Y, KATO A, TAKABAYASHI T, et al. Short-chain fatty acids induce tissue plasminogen activator in airway epithelial cells via GPR41&43[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(5): 544–554.
- [66] STODDART L A, SMITH N J, MILLIGAN G. International union of pharmacology. LXXI. free fatty acid receptors ffa1, -2, and -3: Pharmacology and pathophysiological functions[J]. *Pharmacological Reviews*, 2008, 60(4): 405–417.
- [67] MARUTA H, YAMASHITA H. Acetic acid stimulates G-protein-coupled receptor GPR43 and induces intracellular calcium influx in L6 myotube cells[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0239428.
- [68] KOBAYASHI M, MIKAMI D, KIMURA H, et al. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF-alpha-induced MCP-1 expression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 486(2): 499–505.
- [69] IM D S. GPR119 and GPR55 as receptors for fatty acid ethanolamides, oleoylethanolamide and palmitoylethanolamide[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1034.
- [70] TOLHURST G, HEFFRON H, LAM Y S, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364–371.
- [71] BHATT B, ZENG P, ZHU H, et al. Gpr109a Limits Microbiota-induced IL-23 production to constrain ILC3-mediated colonic inflammation[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2905–2914.
- [72] AHMED K, TUNARU S, OFFERMANN S. GPR109A, GPR109B and GPR81, a family of hydroxy-carboxylic acid receptors[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2009, 30(11): 557–562.
- [73] BOLOGNINI D, TOBIN A B, MOLLIGAN G, et al. The pharmacology and function of receptors for short-chain fatty acids[J]. *Molecular Pharmacology*, 2016, 89(3): 388–398.
- [74] CHANG A J, ORTEGA F E, RIEGLER J, et al. Oxygen regulation of breathing through an olfactory receptor activated by lactate[J]. *Nature*, 2015, 527(7577): 240–244.
- [75] OHIRA H, TSUTSUI W, FUJIOKA Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis?[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(7): 660–672.
- [76] MACIA L, TAN J, VIEIRA A T, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6734.
- [77] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128–139.
- [78] MARIÑO E, RICHARDS J L, MCLEOD K H, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(5): 552–562.
- [79] PIROZZI C, FRANCISCO V, DI G F, et al. Butyrate modulates inflammation in chondrocytes via GPR43 receptor[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 51(1): 228–243.
- [80] NAKAJIMA A, NAKATANI A, HASEGAWA S, et al. The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages[J]. *Plos One*, 2017, 12(7): e0179696.
- [81] MIZUTA K, MATOBA A, SHIBATA S, et al. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors[J]. *Japanese Dental Science Review*, 2019, 55(1): 103–107.
- [82] OHIRA H, FUJIOKA Y, KATAGIRI C, et al. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2013, 20(5): 425–442.
- [83] GRABARSKA A, DMOSZYNSKA G M, NOWOSADZKA E, et al. Histone deacetylase inhibitors-molecular mechanisms of actions and clinical applications[J]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej*, 2013, 67: 722–735.
- [84] JOHNSTONE R W. Histone-deacetylase inhibitors: Novel drugs for the treatment of cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(4): 287–299.
- [85] ADCOCK I M. HDAC inhibitors as anti-inflammatory agents[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 150(7): 829–831.
- [86] ROOKS M G, GARRETT W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(6): 341–352.
- [87] LI M, VAN EB C A M, HENRICKS P A J, et al. The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide or tumor necrosis factor stimulated endothelial cells via activation of GPR41/ 43 and inhibition of HDACs[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 533.
- [88] CHANG P V, HAO L M, OFFERMANN S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(6): 2247–2252.
- [89] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446–450.

- [90] 冯焱, 闫丽欢, 冯江浩, 等. 膳食纤维与短链脂肪酸对肠道微生物以及宿主健康的影响[J]. 粮食与饲料工业, 2021(4): 37–41.
- [FENG Y, YAN L H, FENG J H, et al. Effects of dietary fiber and short-chain fatty acids on intestinal microbe and host health[J]. Cereal & Feed Industry, 2021(4): 37–41.]
- [91] ZHAO L, ZHANG F, DING X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151–1156.
- [92] BISHEHSARI F, ENGEN P A, PREITE N Z, et al. Dietary fiber treatment corrects the composition of gut microbiota, promotes scfa production, and suppresses colon carcinogenesis[J]. *Genes*, 2018, 9(2): 102.
- [93] KOVATCHEVA D P, NILSSON A, AKRAMI R, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of prevotella[J]. *Cell Metabolism*, 2015, 22(6): 971–982.
- [94] WALKER A W, INCE J, DUNCAN S H, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota[J]. *ISME J*, 2011, 5(2): 220–230.
- [95] SALONEN A, LAHTI L, SALOJARVI J, et al. Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men[J]. *Isme Journal*, 2014, 8(11): 2218–2230.
- [96] CZEPIEL J, BIESIADA G, BRZOZOWSKI T, et al. The role of local and systemic cytokines in patients infected with clostridium difficile[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2014, 65(5): 695–703.
- [97] SUN X, WANG Y, MU Q, et al. Effect of different dietary pattern and soybean oligosaccharides supplementation on short chain fatty acids in intestinal tract[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2007, 29(3): 268–270.
- [98] HALLERT C, BJORCK I, NYMAN M, et al. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: Controlled pilot study[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2003, 9(2): 116–121.