

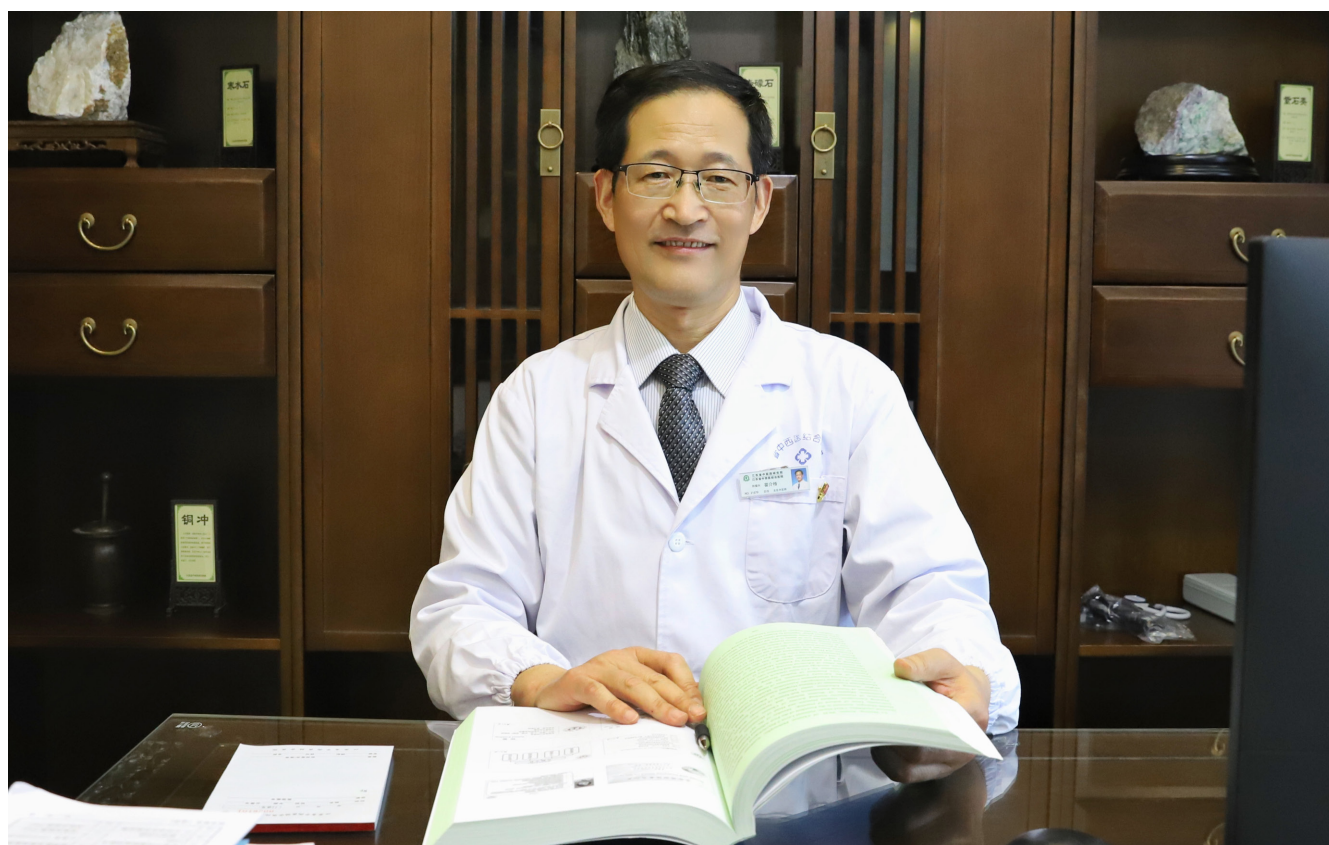
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 7 月 8 日 第 30 卷 第 13 期 (Volume 30 Number 13)



13 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 555 肠道菌群中苷水解酶的研究进展
黄莉莉, 唐圆, 谢果珍, 谭周进
- 562 肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展
李翠茹, 彭买姣, 谭周进

基础研究

- 571 lncRNA NNT-AS1调控miR-518a-3p抑制IL-17诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的分子机制
张晶, 王博, 王红霞, 孔凡铭, 李小江, 贾英杰
- 579 山竹果皮中总氧杂蒽酮通过调控miR-338-3p抑制胃癌细胞AGS增殖、迁移侵袭及炎症反应的实验研究
王芬芬, 王秀芳, 胡剑浩, 王银娟

临床研究

- 587 早期食管病变内镜黏膜下剥离术后辅助治疗人群的预测模型
古丽斯坦·阿布拉, 宋文轩, 刘航, 任祥凤, 陈鑫

文献综述

- 599 心血管疾病患者发生消化道出血后抗血小板药物管理
宋晓婷, 许文涛, 李洋, 祁兴顺

消 息

- 586 《世界华人消化杂志》参考文献要求
598 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
604 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

霍介格, 主任中医师, 博士生导师, 江苏省中西医结合医院肿瘤科主任, 江苏省中医消化肿瘤临床医学创新中心主任. 主持国家自然科学基金等省部级课题20余项, 发表论文近200篇, 其中以第一或通讯作者发表SCI 27篇, 出版著作11部, 获国家发明专利7项, 省部级奖励7项. 江苏省名中医, 江苏省中医领军人才, 江苏省中青年科技领军人才. 目前主要从事消化系统肿瘤的中西医结合临床与科研.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 30 Number 13 July 8, 2022

EDITORIAL

- 555 Progress in research of glycoside hydrolases in the intestine
Huang LL, Tang Y, Xie GZ, Tan ZJ
- 562 Progress in research of intestinal microbiota related short chain fatty acids
Li CR, Peng MJ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 571 Long noncoding RNA NNT-AS1 inhibits IL-17-induced proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating miR-518a-3p
Zhang J, Wang B, Wang HX, Kong FM, Li XJ, Jia YJ
- 579 Total xanthone in mangosteen inhibits cell proliferation, migration, invasion, and inflammatory response in gastric cancer cells by regulating miR-338-3p
Wang FF, Wang XF, Hu JH, Wang YJ

CLINICAL RESEARCH

- 587 Prediction model for selection of adjuvant therapy population after endoscopic submucosal dissection for early esophageal lesions
Abula G, Song WX, Liu H, Ren XF, Chen X

REVIEW

- 599 Management of antiplatelet drugs after gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease
Song XT, Xu WT, Li Y, Qi XS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 13 July 8, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie-Ge Huo, Chief TCM Physician, Doctoral Supervisor, Director of the Oncology Department, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, No. 100 Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. hjg16688@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展

李翠茹, 彭买姣, 谭周进

李翠茹, 彭买姣, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

李翠茹, 硕士研究生, 主要从事中医药对脾胃病疗效的微生物生态机制的研究。

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2021JJ40403.

作者贡献分布: 本文综述由李翠茹完成; 谭周进和彭买姣审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhijin@sohu.com

收稿日期: 2022-04-08

修回日期: 2022-04-25

接受日期: 2022-05-25

在线出版日期: 2022-07-08

Progress in research of intestinal microbiota related short chain fatty acids

Cui-Ru Li, Mai-Jiao Peng, Zhou-Jin Tan

Cui-Ru Li, Mai-Jiao Peng, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2021JJ40403.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhijin@sohu.com

Received: 2022-04-08

Revised: 2022-04-25

Accepted: 2022-05-25

Published online: 2022-07-08

Abstract

Short chain fatty acids (SCFAs) are the end products of the fermentation of difficult-to-digest carbohydrates in the small intestine by gut microbes. Dietary fiber, resistant starch, and oligosaccharides are the main substrates for

SCFAs production, while undigested proteins or peptides may also be substrates for intestinal microbe SCFAs. Acetic acid, propionic acid, and butyric acid are the most abundant SCFAs in the intestinal tract, while the contents of formic acid, pentanoic acid, and hexanoic acid are significantly lower. As one of the main metabolites of intestinal flora, SCFAs play an important role in maintaining water and electrolyte balance, regulating intestinal flora balance, improving intestinal function, exerting anti-inflammatory and anti-tumor effects, and regulating gene expression. In this paper, we briefly introduce the generation, action mechanism, absorption, and metabolism of SCFAs, and summarize the related substrates producing SCFAs and the main effects of SCFAs on the intestinal tract, as well as the effects of SCFAs on various organs of the body, with an aim to provide theoretical guidance for clinical application of SCFAs in the intervention of various diseases.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short chain fatty acids; Substrate; Function; Mechanism; Gut microbiota

Citation: Li CR, Peng MJ, Tan ZJ. Progress in research of intestinal microbiota related short chain fatty acids. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(13): 562-570

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/562.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i13.562>

摘要

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是小肠内难以消化的碳水化合物经肠道微生物发酵的最终产物。膳食纤维、抗性淀粉、低聚糖等是生产SCFAs的主要底物, 未消化的蛋白质或多肽也可能是肠道微生物SCFAs的底物。乙酸、丙酸和丁酸是肠道中最丰富的SCFAs, 而甲酸、戊酸和己酸的含量明显较低。作为肠道菌群的主要代谢产物之一, SCFAs在肠道中发挥着

维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤和调控基因表达等重要作用。本文简要介绍了SCFAs的产生、作用机制、吸收及代谢等方面,着重对产生SCFAs的相关底物以及SCFAs对肠道的主要功效进行总结,并归纳了SCFAs对机体各器官的影响,从而为临床应用SCFAs干预各种疾病提供理论指导。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 短链脂肪酸; 底物; 功效; 机制; 肠道微生物

核心提要: 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群的重要代谢产物之一,具有重要的生理功能,可以保护肠黏膜屏障、抑制肿瘤细胞增殖和分化、降低肠道炎症反应、维持肠道内环境稳定,对高血压、炎症性肠病、肠易激综合征、结肠癌和非酒精性脂肪性肝病等疾病有着一定的治疗作用。近年来人们对SCFAs的关注度越来越高,通过对SCFAs的作用机制、相关底物、对肠道的主要功效、吸收及代谢、对机体健康等方面文献进行不断归纳总结,对临床应用SCFAs干预各种疾病有着重要作用。

文献来源: 李翠茹, 彭买斌, 谭周进. 肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(13): 562-570

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i13/562.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i13.562>

0 引言

肠道微生物群对人体肠道健康起着重要作用,其受到饮食的调节,特别是人体可利用的碳水化合物。碳水化合物的微生物分解是一个厌氧过程,称为发酵。现阶段有研究表明,膳食中的多糖,包括淀粉和非淀粉多糖(膳食纤维),在人体小肠中无法消化,可能会由生活在盲肠和结肠中的厌氧菌发酵,产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为其主要的最终产物,可以为肠道微生物的生长和维持肠道细胞功能提供能量,对人体多个器官和代谢产生较大的影响,对人类健康至关重要。饮食对肠道微生物群的组成和短链脂肪酸的浓度也有着深远的影响。近年大量研究发现,SCFAs具有维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤和调控基因表达等重要作用。

1 SCFAs概述

1.1 SCFAs的来源和组成 SCFAs又称挥发性脂肪酸(volatile fatty acids, VFA),是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸,是肠道菌群的重要产物之一,主要是由胃消化吸

收的食物残渣中的碳水化合物(膳食纤维、抗性淀粉、低聚糖等)经结肠内厌氧菌酵解产生,少量来自于蛋白质(膳食蛋白和内源性蛋白)降解和氨基酸发酵(表1^[1]),主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等。

SCFAs的主要产生部位在结肠,其在结肠内的浓度为(20-140) mmol/L[其中远端结肠的浓度约为(20-70) mmol/L,近端结肠的浓度约为(70-140) mmol/L]^[2]。SCFAs的浓度取决于肠道微生物组成、肠道传递时间、SCFAs的宿主-微生物代谢通量和宿主饲料中的纤维含量^[3],在近端结肠和盲肠中SCFAs的浓度最高。在一项为期4 wk的人类干预研究中,每天补充抗性淀粉30 g,餐后全身乙酸盐和丙酸盐浓度分别增加到280 μmol/L和13 μmol/L^[4]。人体内肠道菌群主要分为四大类:厚壁菌门(Firmicutes,占肠道菌群总量的60%)、拟杆菌门(Bacteroidetes,占肠道菌群总量的20%)、变形菌门(Proteobacteria,占肠道菌群总量的5%-10%)和放线菌门(Actinobacteria,占肠道菌群总量的3%),其中Firmicutes和Bacteroidetes是产生SCFAs的两门优势菌^[5],在结肠中,乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐的含量约占SCFAs总量的90%左右^[3],且三者比例固定,约为60:20:20^[6]。细菌连续的代谢活动导致结肠内仅存在极微量的氧,进而形成一个适合厌氧微生物繁衍的环境。复杂的碳水化合物经过连续水解成简单的糖,并受到菌群进一步代谢,最终成为多种发酵产物,如SCFAs、甲烷、氢、二氧化碳及其他有机酸等。

1.2 SCFAs的合成和分布 SCFAs可由肠道菌群通过不同的代谢途径产生。在结肠中普遍存在的厌氧条件下,碳水化合物将优先在近端结肠中被微生物水解成单糖,然后通过Embden Meyerof途径发酵成磷酸烯醇丙酮酸,然后将磷酸烯醇丙酮酸中间体通过不同的反应生成SCFAs^[7]。乙酸盐可由大量的肠道厌氧菌通过乙酰辅酶A,或通过Wood-Ljungdahl途径生成;丙酸可以通过琥珀酸、丙烯酸酯或丙二醇途径产生;丁酸通常是由两个乙酰辅酶A分子通过丁酸激酶或丁基辅酶A:乙酸辅酶A转移酶缩合而成;乙酸盐与其他SCFAs相比,一般在结肠中达到最高水平^[7]。

在盲肠、升结肠或横结肠吸收的SCFAs进入肠系膜上静脉,在降结肠和乙状结肠吸收的SCFAs进入肠系膜下静脉,后进入门静脉和肝脏;在乙状结肠和直肠吸收的SCFAs也可以通过盆腔丛绕过肝脏,流入下腔静脉,从而直接进入体循环^[8]。

1.3 影响SCFAs生成的因素 影响SCFAs生成的因素主要包括:肠道微生物种类和数量、底物的来源、底物利用率、肠道内pH环境、在肠道内转运时间长短、肠道气体的产生、宿主自身因素等。不同微生物作用产生的SCFAs的数量和类型均不相同。微生物的生长需要一定

表 1 结肠中某些氨基酸发酵厌氧菌的机制和有机酸产物

细菌/ $\log_{10} \cdot \text{g}^{-1}$ 干重粪便	氨基酸基质	生成的有机酸
梭菌(9.8)	谷氨酸、赖氨酸、甘氨酸、缬氨酸、苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸	乙酸、丁酸、甲酸、异丁酸、2-甲基丁酸、异戊酸、苯乙酸、羟基-苯乙酸、羟基-苯丙酸、吲哚乙酸、吲哚丙酸
迟缓真杆菌(9.3)	精氨酸、瓜氨酸	乙酸、乳酸、琥珀酸
梭杆菌(8.4)	谷氨酸、赖氨酸	乙酸、丁酸
氨基酸球菌(8.5)	谷氨酸	乙酸、丁酸
消化链球菌(10)	谷氨酸	乙酸、丁酸
产黑素普雷沃氏菌(9.6)	谷氨酸	乙酸、丁酸

表 2 肠道内主要细菌数量及代谢产物

菌属	粪便中平均菌数 $\log_{10}(\text{CFU/g})$	主要发酵产物
拟杆菌属	11.3	乙酸、丁酸、琥珀酸
双歧杆菌属	10.2	乙酸、乳酸、甲酸
真杆菌属	10.7	乙酸、丁酸、乳酸
瘤胃球菌属	10.2	乙酸
消化链球菌属	10.1	乙酸、乳酸
梭菌属	9.8	乙酸、丙酸、丁酸、乳酸
乳杆菌属	9.6	乳酸
链球菌属	8.3	乙酸、乳酸

的温度、pH环境: 在肠道内, 不同微生物适宜生长的pH环境不同, 进而影响SCFAs产生, 而肠道pH会随着SCFAs的产生而变化; 宿主体温升降与否影响着微生物的生长与繁殖, 最终影响微生物发酵的终产物, 温度还可影响微生物合成的方向^[9]. 实验研究表明^[10,11], 碳水化合物底物的不同, 发酵产生的SCFAs比例和生理作用也不同. 肠道中各种气体在发酵过程中会产生各种化学反应, 进而影响SCFAs的生成^[12,13].

2 SCFAs的种类及作用

微生物发酵后产生的SCFAs参与人体内不同器官的代谢并发挥各自的功效. 发酵基质的数量、种类、降解速率、降解程度以及肠道菌群和宿主生理状态等因素都会影响SCFAs的种类和数量. 结肠细菌的种类或培养条件, 对SCFAs的类型数量有很大的影响(表2)^[14].

2.1 乙酸 在机体内, 乙酸盐是结肠内多数厌氧菌发酵小肠未消化吸收的碳水化合物产生的主要代谢产物, 也是胆固醇合成的主要底物, 可提供人体日总能量的10%, 是细菌为宿主提供能量的主要来源^[14]. 除未消化吸收的碳水化合物, 乙酸盐也是结肠内蛋白质降解和氨基酸发酵后的主要产物. 在肠道厌氧菌作用下, 谷氨酸、组氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、甘氨酸和

丝氨酸都可以通过氨基酸脱氨基作用生成乙酸盐^[15]. 乙酸盐通过门静脉进入肝脏, 在肝脏中的代谢较少, 故而小部分留在肝脏, 大部分系统地释放到体循环中, 随血液运输到各个组织^[8,16], 与丙酸(1-13) $\mu\text{mol/L}$ 和丁酸(1-12) $\mu\text{mol/L}$ 相比, 乙酸盐在肝脏中吸收最多, 并达到最高的外周浓度(19-160) $\mu\text{mol/L}$ ^[8].

2.2 丙酸 丙酸盐经结肠吸收后, 通过门静脉进入肝脏, 随后由肝细胞代谢, 参与丙酮酸逆转化为葡萄糖的过程. 肝脏是胆固醇体内合成的主要场所, HMG-CoA还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶, 催化生成甲羟戊酸, 抑制HMG-CoA还原酶能阻碍胆固醇合成^[17]. 屠友金等^[18]将丙酸钠添加到肥育猪饲料中, 研究其胆固醇代谢, 结果显示, 丙酸盐的添加能够降低血清中胆固醇的含量, 同时还能显著降低肝脏中HMG-CoA还原酶的活性.

2.3 丁酸 丁酸盐能被结肠上皮细胞吸收利用, 是肠道主要能源, 多存在于结肠和盲肠中, 为分离的结肠细胞提供约60%-70%的能量需求^[8]. 丁酸盐还能维持结肠黏膜的完整性、调节基因表达、抑制肿瘤细胞的增殖分化、维持肠道内环境稳定, 对结肠炎和结肠癌起到预防作用. 韩蕊蕊^[19]通过检测HT-29及Caco-2细胞株中丁酸钠对miR-203和NEDD9表达水平的影响, 得出丁酸盐可通过miR-203/NEDD9通路抑制直肠癌细胞增殖, 诱导细胞

凋亡, 抑制细胞侵袭作用。

3 SCFAs在肠道中的转运和作用机制

3.1 在肠道中的转运 SCFAs主要依靠单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)和钠偶联的单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarboxylate transporter 1, SMCT1)在肠道中进行转运。MCT1是一种H⁺偶联的低亲和力转运蛋白, 在结肠基底外侧膜和结肠上皮顶膜中表达, 发生电性的SCFA-H⁺共转运^[13], 也能以质子相互依赖的方式转运乳酸和丙酮酸^[7], SMCT1是一种Na⁺偶联的高亲和力转运蛋白, 仅在结肠上皮顶膜表达, 发生电性的SCFA-2Na⁺的共转运^[13], SMCT1优先转运丁酸盐, 并以较慢的速度运输丙酸盐和乙酸盐^[20], 转运后, SCFAs可自由地从结肠上皮细胞流入管腔或从管腔流入细胞^[13]。

3.2 作用机制 SCFAs主要通过以下两种机制调节肠道功能: 抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)来调节基因表达, 结合SCFAs受体来影响肠道功能。在结肠中, SCFAs受体主要包括G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)41、GPR42、GPR43、GPR109A、GPR164等。GPR41主要由丙酸激活, 其次是丁酸和乙酸; GPR43被乙酸、丙酸、丁酸以相似的速率激活; 在肠道上皮细胞、脂肪细胞和免疫细胞中表达的GPR109A被发现对丁酸有反应^[8]。GPR41和GPR43识别乙酸盐、丁酸盐和丙酸盐的亲合力在物种间存在差异, 而只有丁酸盐激活GPR109A, 丙酸盐和丁酸盐激活GPR41和丁酸激活GPR109A会抑制环磷酸腺苷的积累以及蛋白激酶A和丝裂原活化蛋白激酶的激活^[20]。SCFAs抑制HDAC, 一方面促进巨噬细胞(Macrophages, mo)等细胞的分泌, Toll样受体(toll-like receptor, TLR)4等受体的表达、白介素(interleukin, IL)-10等抗炎因子的释放^[13]; 另一方面抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-8等细胞因子的表达^[13]。

4 底物对SCFAs产生的影响

人类肠道微生物群在食物的直接摄入中起着重要作用, 同时在哺乳动物的营养系统中也起着重要作用。大多数食物的吸收和消化发生在胃肠道, 肠道微生物群的组成部分共生菌在其中发挥着非常重要的作用, 其在蛋白质、脂质和更重要的碳水化合物代谢中也发挥着作用。这些共生菌将碳水化合物(主要是宿主不易消化的碳水化合物, 如非淀粉多糖、抗性淀粉、低聚糖等)发酵成CO₂、H₂和CH₄, 以及主要是乙酸、丙酸和丁酸的SCFAs。在肠道中产生的大多数SCFAs随后被宿主吸收, 并为其提供能量。

由于大肠近端碳源尤其是易消化的碳水化合物消耗快, 当残留物向肠道远端移动时, 细菌对底物利用率逐渐减少^[21](SCFAs在直肠和近端结肠的浓度最高, 在远端结肠的浓度下降)。大量实验研究表明, 碳水化合物底物的不同, 酵解产生的SCFAs的总量和比例不同, 对肠道的生理作用也不同。秦雪梅等^[10]通过体外培养, 分析低聚果糖、低聚半乳糖和聚葡萄糖对婴儿肠道菌群的益生作用, 通过测定不同时间代谢产物的pH来判断低聚糖和水溶性膳食纤维的抗发酵能力和被降解速率, 分析代谢产物中SCFAs含量, 发现3种碳源的SCFAs总量和比例各不相同, SCFAs含量都有所增加, 其中聚葡萄糖组的丁酸盐含量很少。姚圣蜜等^[11]通过对受试者进行氢呼气试验, 分析不同底物发酵后的气体和SCFAs变化情况, 分别以底物低聚果糖、低聚半乳糖、木糖醇进行体内发酵2 h, 测得各底物血浆总SCFAs的含量和比例各不相同, 其中摄入木糖醇后2 h的丁酸浓度较基础浓度升高。

4.1 非淀粉多糖 非淀粉多糖(non-starch polysaccharides, NSP)是由若干个单糖通过糖苷键连接而成的多聚体, 包括纤维素、果胶、半纤维素、树胶、β-葡聚糖、果聚糖以及半乳糖等, 是大多膳食纤维的主要组成部分, 主要存在于谷物的皮壳、蔬菜和水果中。不同碳水化合物会影响肠道中不同菌群的发酵能力, 故而不同的多糖发酵可以产生不同总量和比例的SCFAs。王金全等^[22]通过试验发现在肉仔鸡日粮中添加小麦NSP作为微生物发酵底物对肉仔鸡肠道微生物, 特别是厌氧菌微生物产生了增殖效应, 但却抑制了其他微生物的生长, 造成肠道内微生物结构发生改变, 从而改善肠道微生物平衡状态。燕麦β-葡聚糖的添加可使小鼠肠道和粪便中的双歧杆菌和乳酸杆菌增殖^[23]。白俊英^[24]通过研究燕麦β-葡聚糖对肠道菌群代谢的影响, 测定粪便样品中SCFAs含量, 得出补充β-葡聚糖能显著逆转因葡聚糖硫酸钠处理导致的小鼠肠道中乙酸、丙酸和丁酸含量的降低, 进而缓解葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎症。易中华等^[25]以玉米、小麦、豆粕、小麦麸等的NSP提取物进行体外发酵试验, 试验得出以上NSP提取物均在不同程度上提高了SCFAs的产量(尤其是乙酸, 随着发酵时间增加丁酸比例也逐渐增加)以及产生速率。

4.2 抗性淀粉 抗性淀粉(resistant starch, RS)被定义为淀粉中不被小肠降解和吸收, 并到达大肠用作发酵底物的部分, 又称抗酶解淀粉及难消化淀粉, 可被结肠的菌群酵解为SCFAs, 主要存在于谷类、豆类及香蕉等水果中, 特别是高直链淀粉的玉米淀粉含抗性淀粉高达60%。利用人类粪便接种物进行体外发酵研究的数据表明, 淀粉发酵有利于SCFAs的产生, 可能有利于宿主的生长。

增加SCFAs的产量, 特别是丁酸, 通常对人体健康有益。SCFAs可以降低结肠中的pH值, 从而防止致病菌的过度生长^[26]。张铁涛等^[27]模拟大肠的微生物环境, 以健康成人和婴儿新鲜粪便提取物对青香蕉抗性淀粉进行发酵, 随着发酵时间的延长, 发酵产物中SCFAs的总量及丁酸含量逐渐增加(丁酸含量增加显著), 且婴儿新鲜粪便提取物发酵产生的SCFAs总量明显高于同等条件下成人新鲜粪便提取物的发酵产物, 进一步验证了抗性淀粉在肠道内的发酵特性。He等^[26]采用体外发酵系统, 通过添加不同水平的玉米抗性淀粉, 研究玉米抗性淀粉对猪大肠蛋白发酵特性的影响。研究结果表明, 玉米抗性淀粉的加入提高了产气量和SCFAs的浓度, 降低了盲肠和结肠的pH值(SCFAs浓度的增加是pH降低的主要原因)。添加玉米抗性淀粉可促进体外发酵, 增强体外发酵的效果, 在盲肠和结肠培养12 h和24 h时, 总短链脂肪酸、乙酸、丙酸和丁酸浓度均有所增加, 因此, 添加玉米抗性淀粉可改变发酵模式, 有利于营养物质的消化。

4.3 低聚糖 又称寡糖, 由2-10个单糖通过糖苷键连接形成, 包括果寡糖、低聚乳糖、异麦芽糖、乳果糖、大豆寡糖、龙胆寡糖等, 分为普通型和功能型低聚糖。普通型低聚糖能够被机体消化吸收, 而功能型低聚糖由于在机体内缺乏对应的水解酶而不能被消化吸收, 最终被肠道厌氧菌发酵进而产生短链脂肪酸。母乳喂养的婴儿产乙酸盐占96%左右, 接近于总SCFAs, 几乎不产丁酸盐, 故而和母乳喂养状态最接近的被认为益生作用最好, 秦雪梅^[28]通过实验研究表明, 小鼠服用低聚果糖后, 肠道内有益菌双歧杆菌、乳酸菌明显增加, 且低聚糖组代谢产物的乙酸盐含量较高, 丁酸盐含量较少, 与母乳喂养接近, 进一步验证低聚糖对婴儿的益生作用。李艳莉^[29]通过体外发酵实验表明, 灌胃低聚糖溶液后小鼠回肠中乳酸盐和乙酸盐含量均有所增加, 故而低聚糖的添加能促进肠道菌群酵解代谢, 且培养基中低聚果糖或低聚半乳糖的添加较未添加的培养基对婴儿肠道益生菌的生长繁殖效果更好。

5 SCFAs吸收及代谢

SCFAs生成后大部分被结肠细胞迅速且几乎完全吸收, 或通过门静脉进入肝脏, 或进入体循环, 只有一小部分(约5%-10%)通过粪便排出。正常生理状况下, SCFAs大多数以阴离子(SCFA⁻)形式存在于肠腔内, 吸收需要肠腔内的阳离子, 机体对SCFAs的吸收主要有分子弥散性吸收和离子转运吸收2种^[30], 故而SCFAs在肠内吸收的主要途径为: (1)分子弥散性形式吸收: 在近端结肠通过Na⁺/H⁺交换, 把细胞内的H⁺泵到肠腔, 同时刺激肠腔中Na⁺的吸收; 在远端结肠与K⁺-H⁺交换耦联。丁酸可通过向肠道

上皮细胞供能以增加细胞内CO₂的量, 再经碳酸酐酶作用进而产生H⁺, 以促进Na⁺/H⁺交换的进行^[30,31]; (2)离子转运吸收: 主要以SCFA/HCO₃⁻交换为主^[30]。三种不同的SCFAs在结肠不同节段吸收率不同, 乙酸在盲肠与近端结肠吸收最高, 丁酸在远端结肠吸收最高。

SCFAs在不同的位置被吸收然后被机体利用, 三种SCFAs在体内代谢途径不同: (1)乙酸主要在肌肉、肝脏、心脏、脑内代谢; 少量的乙酸被肌肉细胞利用以供能, 50%-70%的乙酸被肝脏吸收利用; (2)丙酸主要被肝脏吸收, 参与糖异生作用, 能够抑制胆固醇的合成; 肝细胞利用丙酸和丁酸合成糖类物质; (3)丁酸利用率最高, 主要参与糖异生、酮体生成及三酰甘油合成等, 间接影响糖类和脂类的代谢; 盲肠和结肠上皮细胞利用丁酸提供能量^[9,14]。

6 SCFAs在肠道中发挥的生理功能及其作用机制

近年大量研究发现, SCFAs对肠道不仅具有氧化功能作用, 还具有维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤和调控基因表达等重要作用。

6.1 维持水电解质平衡(促进肠道电解质平衡和对水的吸收) 水和电解质平衡主要指机体每日摄取和排出的水量以及钠量(细胞外液主要的电解质)是否保持平衡和如何保持平衡。SCFAs都属于弱酸, 在消化道pH正常的情况下, 发酵产生的95%以上的SCFAs主要以离子(SCFA⁻)形式存在于肠道环境中。机体对SCFAs的吸收主要有分子弥散性吸收和离子转运吸收2种, 因乙酸和丙酸具有水溶性, 故认为乙酸和丙酸大多以离子交换吸收为主。而丁酸具有水溶性和脂溶性, 认为丁酸以离子交换吸收多, 但以分子弥散性吸收为首选^[30]。SCFAs对水和钠吸收有着重要作用, 其中丁酸在肠道中主要以HSCFA形式吸收, 而SCFAs以分子弥散性形式吸收时, 需要通过Na⁺/H⁺交换, 把细胞内的H⁺泵到肠腔, 同时刺激肠腔中Na⁺的吸收。同时丁酸可通过向肠道上皮细胞供能来增加细胞内CO₂的量, 再经碳酸酐酶作用进而产生H⁺, 以促进Na⁺/H⁺交换的进行; 由于离子状态的SCFAs吸收主要以SCFA/HCO₃⁻交换为主, 故而与丁酸相比, 乙酸和丙酸促进水钠吸收的作用就稍弱些^[30]。综上, SCFAs两种形式的吸收促进了HCO₃⁻的分泌和Na⁺、水的吸收, 对维持肠道水电解质平衡起着重要作用。

Rabbani等^[32]通过为家兔灌注SCFAs后观察到, SCFAs能显著减少家兔结肠中水分的分泌, 其中丁酸对家兔结肠中水分分泌量的减少最显著, 其次是丙酸、乙酸。该实验结果表明, 丁酸能显著减少家兔体内Na⁺、K⁺和Cl⁻的分泌; 丙酸可减少家兔体内HCO₃⁻的分泌; 乙酸能

显著抑制 Na^+ 和 Cl^- 的分泌,但其抑制 K^+ 、 HCO_3^- 分泌的程度与对照组无差异。故而SCFAs能减少由霍乱毒素诱导的家兔近端结肠中水和电解质的分泌,进而有利于维持家兔机体中水电解质的平衡。

6.2 调节肠道微生态平衡(调节肠道内的pH值) 在肠道内,大肠杆菌、葡萄球菌、沙门菌等致病菌或条件致病菌适宜生长的pH环境为6.0-7.0,当处于pH环境低于4.0时基本失活,而乳酸菌等益生菌最适宜生长的pH环境为3.0-4.5; SCFAs主要以阴离子(SCFA $^-$)的形式存在于肠道环境中,当肠道内SCFAs浓度升高时,可释放出 H^+ 降低肠道酸碱度,进而降低肠道内的pH值,从而促进肠道内益生菌的生长增殖,抑制大肠杆菌、链球菌、沙门菌等致病菌或条件致病菌的生长^[33,34]。在肠道pH环境下,质子化形式的SCFAs可通过扩散作用进入病原微生物细胞内解离出 H^+ ,使膜内外pH差值缩小,从而影响细菌细胞的正常生理活动^[34]。综上,SCFAs可以在一定程度上降低肠道pH(主要是通过释放 H^+),进而抑制病原微生物的活力来促进肠道微生态平衡。

盲襻综合征是指小肠襻的内容物淤滞,且因SCFAs含量升高,肠道内pH值下降,酸性环境下耐酸菌种(如乳酸杆菌)大量繁殖,产生D、L-乳酸(D、L-乳酸被吸收入血,导致体内D、L-乳酸浓度明显升高),致使肠道环境发生改变,从而造成的吸收不良综合征^[35]。谭力等^[35]通过建立盲襻综合征大鼠模型进行实验得知,实验组血浆D、L-乳酸和SCFAs水平随着时间的延长而显著上升,且在第4周使显著高于对照组,肠液菌落4周后达到 $1.1 \times 10^9/\text{mL}$,能较好地反映肠液菌群的增殖程度,以达到调节肠道正常菌群平衡的目的。

6.3 改善肠道功能(保护肠道黏膜屏障) 王艳梅等^[36]通过实验研究表明,老龄小鼠的肠内容物SCFAs水平及反映肠黏膜细胞正常功能的钠葡萄糖共转运载体-1表达水平明显低于成年小鼠,而血浆内毒素和D-乳酸水平明显高于成年小鼠,内毒素和D-乳酸易位入血增加,说明肠屏障功能出现障碍,其机制与肠道内低水平SCFAs降低肠黏膜细胞的正常功能有关。完全胃肠外营养是临床营养支持的重要手段,但该手段对肠黏膜有直接的抑制作用,且导致肠功能下降,丁亚萍等^[37]通过建立完全胃肠外营养和结肠吻合的大鼠模型,研究表明化疗组结肠黏膜细胞增殖期百分比以及增殖指数均显著低于对照组和SCFAs组,从而得出添加SCFAs的完全胃肠外营养能促进术后化疗大鼠结肠黏膜细胞的增殖。也有实验研究证实,低浓度的SCFAs对维持肠黏膜屏障的完整性有益,但高浓度的SCFAs却能通过破坏肠黏膜屏障从而导致胃肠道损伤^[38]。

6.4 抗炎作用(对肠道炎症的抑制作用) 内皮细胞活化

是炎症反应的一个重要特征,内皮细胞的活化会促使免疫细胞黏附分子(E-选择素、细胞间黏附分子-1,和血管细胞黏附分子-1等)基因的表达,从而导致白细胞黏附血管内皮,向组织中转移,进而扩大炎症反应。近年来研究表明,SCFAs可通过促进组蛋白乙酰化或激活GPRs^[39]、激活过氧化物酶体增殖物激活受体^[40]、抑制NF- κ B信号通路^[41]、促进T细胞凋亡^[42]、促进抗菌肽的产生^[43]以及信号传导及转录活化因子-3表达下调^[44]来抑制炎症因子的表达或缓解炎症^[45]。

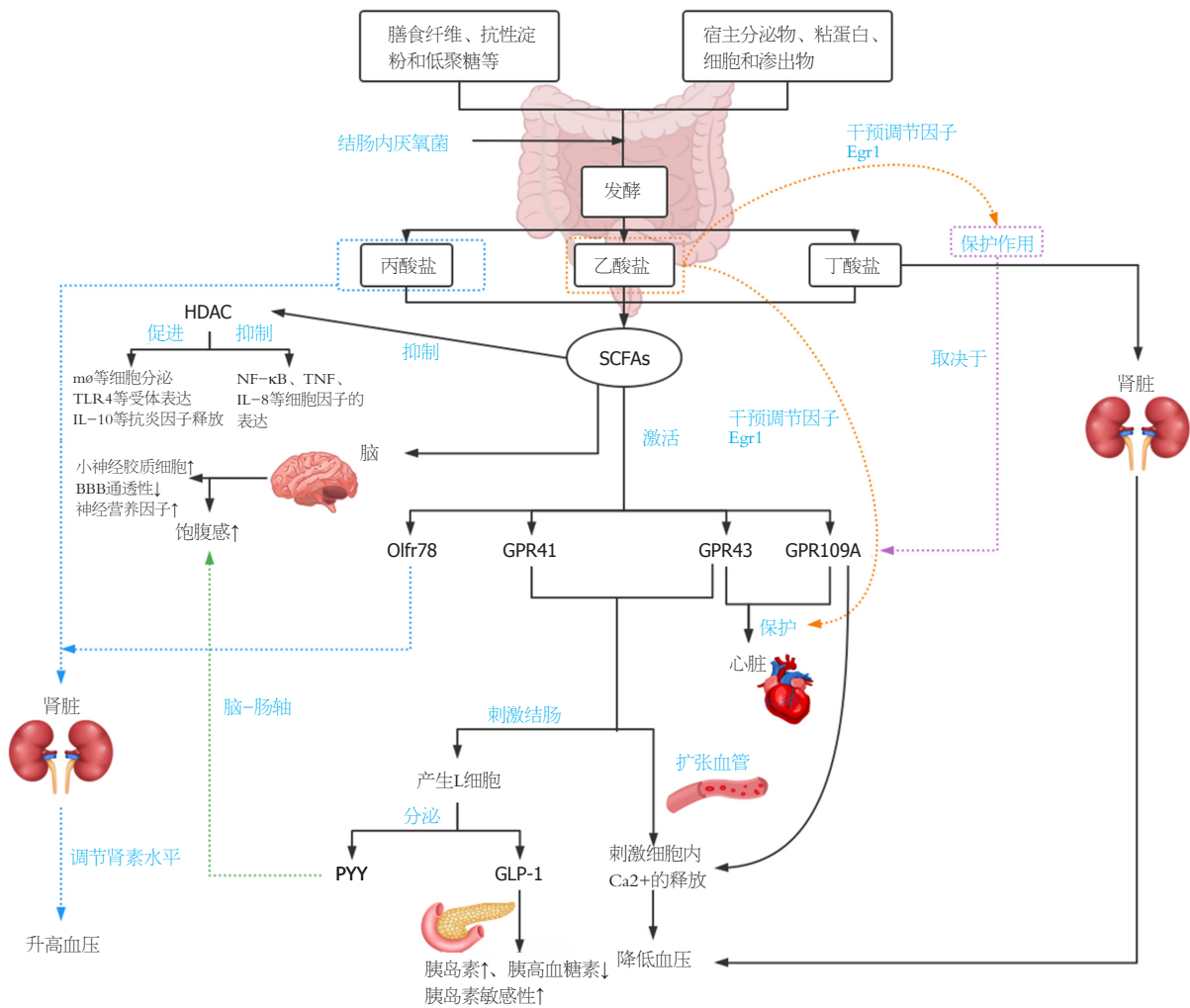
6.5 抗肿瘤作用(对癌细胞的抑制作用) 傅红等^[46]以人高分化结肠癌Caco-2为模型,分析SCFAs对人结肠癌细胞增殖、分化与转移的影响,结果表明3种SCFAs均显著延长肿瘤细胞倍增时间,增强癌细胞分化标志物组蛋白酶的表达,并明显抑制癌细胞的转移,从而得出:SCFAs通过抑制癌细胞的增殖、分化和转移而起到抗肿瘤的作用。Kobayashi等^[47]研究发现,丙酸盐和铂化合物协同作用,能通过激活GPR41信号通路减少HDAC,增加自分泌TNF- α 的表达,从而显著诱导肝癌细胞凋亡。Hague等^[48]研究发现,生理浓度下,乙酸、丙酸、丁酸均能诱导细胞凋亡,抑制结直肠肿瘤细胞的生长增殖,其中丁酸诱导的效果最好;实验中发现4株癌细胞株中有2株对丁酸诱导的细胞凋亡具有较强的耐药性,说明有一些癌细胞可能进化出了保护细胞不受丁酸诱导凋亡的机制。

6.6 调控基因表达 SCFAs对宿主的代谢、分化、增殖有广泛的影响,主要是由于其对基因调控的影响。SCFAs可通过抑制HDAC直接影响基因的转录和表达。研究表明^[49-51],丁酸盐调节了5%-20%的人类基因的表达。在细胞内,丁酸盐和丙酸盐对赖氨酸和HDAC活性具有很强的抑制能力,其中丁酸盐比丙酸盐更强^[52,53]。此外,丁酸盐被代谢为乙酰辅酶A,乙酰辅酶A通过进一步增强组蛋白乙酰化来刺激组蛋白乙酰转移酶。

丁酸盐调节许多转运蛋白的表达,包括MCT1和SMCT1,因此可能会增加电解质交换和自身的转运。丁酸通过抑制Na-K-2Cl共转运蛋白的表达来阻断 Cl^- 的分泌,并通过HDAC的抑制和一种特异性蛋白依赖途径来增加 Na^+/H^+ 转运蛋白NHE3的表达^[20]。

7 SCFAs对机体各器官的影响

GPR41与GPR43作为SCFAs受体被激活后可促进细胞内 Ca^{2+} 释放,进而降低血压^[54]。丁酸盐通过保留肾小球基底膜足细胞和减轻肾小球硬化和组织炎症改善蛋白尿。GPR109A在足细胞中表达,通过小鼠实验表明丁酸酯的保护作用取决于GPR109A的表达, GPR109A的激活最终导致 Ca^{2+} 通量进入细胞质,增加细胞内 Ca^{2+} 水平, Ca^{2+} 平衡的调节对于维持足细胞功能和细胞骨架组织至关重要。



DOI: 10.11569/wcjd.v30.i13.562 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 SCFAs对机体各器官的影响. SCFAs: 短链脂肪酸; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; Egr1: 早期生长反应蛋白1; TLR4: Toll样受体4; mG: 巨噬细胞; IL-10: 白介素-10; NF- κ B: 核因子- κ B; TNF: 肿瘤坏死因子; IL-8: 白介素-8; BBB: 血脑屏障; Olfr78: 嗅觉受体78; GPR41: G蛋白偶联受体41; GPR43: G蛋白偶联受体43; GPR109A: G蛋白偶联受体109A; PYY: 酪酪肽; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1.

要, 同时也可降低血压^[55]. 丁酸盐和GPR109A在肾脏疾病的发病机制中发挥作用, 并为饮食、肠道菌群和肾脏疾病之间提供重要的分子连接之一. 低纤维西化饮食的不利影响可能通过SCFAs不足和GPR43/GPR109A信号通路导致高血压, 故而保持一个健康的、产生SCFAs的微生物群对心血管健康很重要. 将SCFAs引入纤维耗尽的小鼠对高血压、心肌肥厚和纤维化的发展有保护作用, SCFAs的心脏保护作用通过同源SCFA受体GPR43/GPR109A介导^[56]. Pluznick等^[57]通过研究发现两个感觉受体: 嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olfr78)和GPR41, 是新型的血压调节器. Olfr78和GPR41均为SCFAs的受体, 研究发现丙酸以Olfr78依赖的方式修饰肾素释放, 并通过Olfr78和GPR41调节外周阻力(血管张力), 从而影响血压, 其中GPR41有助于丙酸的降压作用, 相反, Olfr78拮抗丙酸的降压作用, 即升高血压^[57]. 早期生长反应蛋白1(early growth response protein 1, Egr1)是参与心肌肥

厚、心肾纤维化和炎症的主要心血管调节因子, 高纤维和乙酸盐对心肾的保护作用伴随着心脏和肾脏调节因子Egr1的下调^[58]. SCFAs能够激活GPR41和GPR43, 刺激结肠内分泌胰高血糖素样肽-1(glucagonlike peptide-1, GLP-1)和酪酪肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY)等肠道激素. GLP-1可以促进机体分泌胰岛素, 降低胰高血糖素的分泌并增强机体对胰岛素的敏感性; PYY可以调节肠道运动减缓胃排空, 产生饱腹感, 减少机体摄入食物^[59]. SCFAs可通过调控小胶质细胞、影响神经递质和神经营养因子浓度、影响神经屏障(blood brain barrier, BBB)的结构完整性和功能的正常发挥以及HDCA对机体脑卒中中进行保护^[60](图1).

8 结论

SCFAs作为肠道厌氧菌发酵未消化碳水化合物的主要产物, 是肠道菌群的重要代谢产物之一, 对机体肠道具有

维持水电解质平衡、调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤、调节免疫和调控基因表达等重要作用,对高血压、炎症性肠病、肠易激综合征、结肠癌和非酒精性脂肪性肝病等疾病有着一定的治疗作用。

肠道健康受微生物群落组成和饮食成分的细菌代谢最终产物的影响,故调整并改善日常膳食结构进而调节肠道内SCFAs的产生,可维持肠道内环境稳定,使肠道微生态系统处于良好状态,维持机体的健康。通过继续进一步深入探究肠道SCFAs相关底物、作用机制及代谢机制,对今后开展相关研究具有一定指导意义,也可为临床治疗相关疾病提供研究方向。

9 参考文献

- 1 陈燕,曹郁生,刘晓华.短链脂肪酸与肠道菌群.江西科学 2006; 1: 38-40+69 [DOI: 10.13990/j.issn1001-3679.2006.01.010]
- 2 Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221-1227 [PMID: 3678950 DOI: 10.1136/gut.28.10.1221]
- 3 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 4 Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 559-567 [PMID: 16155268 DOI: 10.1093/ajcn.82.3.559]
- 5 费嘉,罗军涛,章小英,于晓巍,叶建平.短链脂肪酸在肠道菌群调节人体能量代谢中的作用.中华糖尿病杂志 2018; 10: 370-373
- 6 Garcia A, Olmo B, Lopez-Gonzalez A, Cornejo L, Ruperez FJ, Barbas C. Capillary electrophoresis for short chain organic acids in faeces Reference values in a Mediterranean elderly population. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 46: 356-361 [PMID: 18055154 DOI: 10.1016/j.jpba.2007.10.026]
- 7 Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, Nauta A, Scott K, Stahl B, van Harselaar J, van Tol R, Vaughan EE, Verbeke K. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes* 2020; 11: 411-455 [PMID: 32865024 DOI: 10.3920/BM2020.0057]
- 8 Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 577-591 [PMID: 26260141 DOI: 10.1038/nrendo.2015.128]
- 9 任傲,童勤,张彬.短链脂肪酸的生成及其吸收机制.广东饲料 2015; 24: 28-29
- 10 秦雪梅,刘静,霍贵成.低聚糖与水溶性膳食纤维对婴儿肠道菌群益生作用研究.食品科技 2011; 36: 96-100 [DOI: 10.13684/j.cnki.spkj.2011.06.038]
- 11 姚圣蜜.FODMAPs在健康人群体内外发酵的对比研究.浙江大学 2017
- 12 Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol* 2017; 199: 2976-2984 [PMID: 28893958 DOI: 10.4049/jimmunol.1700105]
- 13 杭露,周盐,孟杨杨,冯雅,王殷妹,袁建业.短链脂肪酸与肠易激综合征关系的研究进展.世界华人消化杂志 2021; 29: 1102-1109 [DOI: 10.11569/wjcd.v29.i19.1102]
- 14 刘松珍,张雁,张名位,孙远明,魏振承.肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展.广东农业科学 2013; 40: 99-103 [DOI: 10.16768/j.issn.1004-874x.2013.11.025]
- 15 陈福,何邵平,田科雄,贺建华.短链脂肪酸的生理功能及其在畜禽生产中的应用.动物营养学报 2019; 31: 3039-3048
- 16 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
- 17 Kikuchi T, Nagata Y, Abe T. In vitro and in vivo antiproliferative effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on human glioma cells. *J Neurooncol* 1997; 34: 233-239 [PMID: 9258815 DOI: 10.1023/a:1005753523949]
- 18 屠友金,胡彩虹.低聚果糖和丙酸钠对肥育猪胆固醇代谢的影响.中国粮油学报 2005; 20: 65-68
- 19 韩蕊蕊.丁酸钠上调miR-203抑制结肠癌细胞增殖.郑州大学 2017
- 20 Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* 2021; 80: 37-49 [PMID: 32238208 DOI: 10.1017/S0029665120006916]
- 21 王子花,申瑞玲,李文全.短链脂肪酸的产生及作用.畜牧兽医科技信息 2007; 2: 12-13
- 22 王金全,蔡辉益,周岩华,刘国华,张妹,印遇龙.小麦日粮非淀粉多糖和木聚糖酶对肉仔鸡肠道微生物区系的影响.畜牧兽医学报 2005; 36: 1014-1020
- 23 申瑞玲,王章存,姚惠源.燕麦β-葡聚糖对小鼠肠道菌群的影响.食品科学 2005; 26: 208-212
- 24 白俊英.肠道微生物代谢燕麦β-葡聚糖及对小鼠肠道炎症的影响.江南大学 2021 [DOI: 10.27169/d.cnki.gwqgu.2021.001914]
- 25 易中华,朱年华,黎观红,宋小珍,潘珂,瞿明仁.鸡饲料中非淀粉多糖体外发酵特性评价的比较研究.饲料工业 2011; 32: 43-46
- 26 He X, Sun W, Ge T, Mu C, Zhu W. An increase in corn resistant starch decreases protein fermentation and modulates gut microbiota during in vitro cultivation of pig large intestinal inocula. *Anim Nutr* 2017; 3: 219-224 [PMID: 29767145 DOI: 10.1016/j.aninu.2017.06.004]
- 27 张铁涛,徐云升,武天明.青香蕉抗性淀粉体外发酵特性研究.农产品加工(学刊) 2011; 2: 11-14
- 28 秦雪梅.低聚糖对婴儿肠道消化率的影响研究.东北农业大学, 2011
- 29 李艳莉.低聚糖对婴儿肠道菌群的益生功能.东北农业大学, 2012
- 30 赵怀宝,任玉龙.短链脂肪酸在动物体内的生理特点和功能.饲料研究 2016; 3: 29-32 [DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2016.03.007]
- 31 耿珊珊,蔡东联.短链脂肪酸对结肠肿瘤细胞增殖分化的影响.肠外与肠内营养 2005; 12: 295-298
- 32 Rabbani GH, Albert MJ, Rahman H, Chowdhury AK. Short-chain fatty acids inhibit fluid and electrolyte loss induced by cholera toxin in proximal colon of rabbit in vivo. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1547-1553 [PMID: 10492131 DOI: 10.1023/a:1026650624193]
- 33 何荣香,唐红艳,杨玲,马玉静,欧阳富龙,贺建华.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.中国畜牧杂志 2020; 56: 1-5 [DOI: 10.19556/j.0258-7033.20191212-03]
- 34 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1038/nature09646]
- 35 谭力,周济宏,王羽,赵小平,李幼生,刘放南.盲襻综合征大鼠D-, L-乳酸和短链脂肪酸的代谢.肠外与肠内营养 2007; 14: 201-204
- 36 王艳梅,韩易,王红.老龄小鼠肠短链脂肪酸对肠屏障功能的影响.上海医学 2008; 31: 352-355
- 37 丁亚萍,许勤,王建华,沈历宗,肇毅,王玲,吴文溪.添加短链脂肪酸的TPN对术后化疗大鼠结肠粘膜细胞增殖作用的研究.实用临床医药杂志 2006; 10: 38-41
- 38 侯龙龙,李仲荣.肠黏膜屏障及短链脂肪酸对其影响的研究进展.临床小儿外科杂志 2015; 14: 331-334

- 39 Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Lavery M, Yang X, Zhu F, Liu J, Wang S, Monsma F, Vassileva G, Maguire M, Gustafson E, Bayne M, Chou CC, Lundell D, Jenh CH. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5549-5557 [PMID: 19938193 DOI: 10.3748/wjg.15.5549]
- 40 Kinoshita M, Suzuki Y, Saito Y. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPARgamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 827-831 [PMID: 12054544 DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00294-2]
- 41 Lee C, Kim BG, Kim JH, Chun J, Im JP, Kim JS. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int Immunopharmacol* 2017; 51: 47-56 [PMID: 28802151 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.023]
- 42 Ogawa K, Yasumura S, Atarashi Y, Minemura M, Miyazaki T, Iwamoto M, Higuchi K, Watanabe A. Sodium butyrate enhances Fas-mediated apoptosis of human hepatoma cells. *J Hepatol* 2004; 40: 278-284 [PMID: 14739099 DOI: 10.1016/j.jhep.2003.09.021]
- 43 Xiong H, Guo B, Gan Z, Song D, Lu Z, Yi H, Wu Y, Wang Y, Du H. Butyrate upregulates endogenous host defense peptides to enhance disease resistance in piglets via histone deacetylase inhibition. *Sci Rep* 2016; 6: 27070 [PMID: 27230284 DOI: 10.1038/srep27070]
- 44 Kanauchi O, Serizawa I, Araki Y, Suzuki A, Andoh A, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Takaki K, Toyonaga A, Sata M, Bamba T. Germinated barley foodstuff, a prebiotic product, ameliorates inflammation of colitis through modulation of the enteric environment. *J Gastroenterol* 2003; 38: 134-141 [PMID: 12640526 DOI: 10.1007/s005350300022]
- 45 冉舒文, 慕春龙, 朱伟云. 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 856-861 [DOI: 10.11569/wjcd.v26.i14.856]
- 46 傅红, 师英强, 莫善航. 短链脂肪酸对人结肠癌Caco-2细胞增殖分化的影响与临床意义. *中华消化杂志* 2003; 23: 21-23
- 47 Kobayashi M, Mikami D, Uwada J, Yazawa T, Kamiyama K, Kimura H, Taniguchi T, Iwano M. A short-chain fatty acid, propionate, enhances the cytotoxic effect of cisplatin by modulating GPR41 signaling pathways in HepG2 cells. *Oncotarget* 2018; 9: 31342-31354 [PMID: 30140374 DOI: 10.18632/oncotarget.25809]
- 48 Hague A, Elder DJ, Hicks DJ, Paraskeva C. Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer* 1995; 60: 400-406 [PMID: 7829251 DOI: 10.1002/ijc.2910600322]
- 49 Basson MD, Liu YW, Hanly AM, Emenaker NJ, Shenoy SG, Gould Rothberg BE. Identification and comparative analysis of human colonocyte short-chain fatty acid response genes. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 501-512 [PMID: 11077326 DOI: 10.1016/S1091-255X(00)80093-1]
- 50 Rada-Iglesias A, Enroth S, Ameur A, Koch CM, Clelland GK, Respuela-Alonso P, Wilcox S, Dovey OM, Ellis PD, Langford CF, Dunham I, Komorowski J, Wadelius C. Butyrate mediates decrease of histone acetylation centered on transcription start sites and down-regulation of associated genes. *Genome Res* 2007; 17: 708-719 [PMID: 17567991 DOI: 10.1101/gr.5540007]
- 51 Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell* 2012; 48: 612-626 [PMID: 23063526 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.08.033]
- 52 Candido EP, Reeves R, Davie JR. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. *Cell* 1978; 14: 105-113 [PMID: 667927 DOI: 10.1016/0092-8674(78)90305-7]
- 53 Sealy L, Chalkley R. The effect of sodium butyrate on histone modification. *Cell* 1978; 14: 115-121 [PMID: 667928 DOI: 10.1016/0092-8674(78)90306-9]
- 54 Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, Brezillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J, Parmentier M, Detheux M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 25481-25489 [PMID: 12711604 DOI: 10.1074/jbc.M301403200]
- 55 Felizardo RJF, de Almeida DC, Pereira RL, Watanabe IKM, Doimo NTS, Ribeiro WR, Cenedeze MA, Hiyane MI, Amano MT, Braga TT, Ferreira CM, Parmigiani RB, Andrade-Oliveira V, Volpini RA, Vinolo MAR, Mariño E, Robert R, Mackay CR, Camara NOS. Gut microbial metabolite butyrate protects against proteinuric kidney disease through epigenetic- and GPR109a-mediated mechanisms. *FASEB J* 2019; 33: 11894-11908 [PMID: 31366236 DOI: 10.1096/fj.201901080R]
- 56 Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, Tsyganov K, Ziemann M, Kiriazis H, Horlock D, Vijay A, Giam B, Vinh A, Johnson C, Fiedler A, Donner D, Snelson M, Coughlan MT, Phillips S, Du XJ, El-Osta A, Drummond G, Lambert GW, Spector TD, Valdes AM, Mackay CR, Marques FZ. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1393-1403 [PMID: 32093510 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081]
- 57 Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5: 202-207 [PMID: 24429443 DOI: 10.4161/gmic.27492]
- 58 Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, Tan JK, Kuruppu S, Rajapakse NW, El-Osta A, Mackay CR, Kaye DM. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation* 2017; 135: 964-977 [PMID: 27927713 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545]
- 59 王璐璐, 刘玥宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1179-1186 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i13.1179]
- 60 刘环环, 李瑞青, 苏凯奇, 袁洁, 李琪, 冯晓东. 短链脂肪酸对脑卒中的保护作用机制及其与脑卒中后认知障碍关系的研究进展. *中国全科医学* 2022; 25: 380-386

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

