

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222073

· 综述 ·

## 肠道短链脂肪酸与腹泻的相关性研究进展

舒 雁, 惠华英, 谭周进

(湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

**[摘要]** 短链脂肪酸是肠道菌群发酵食物中膳食纤维产生的代谢产物, 主要为含有 1~6 个碳原子的有机脂肪酸及其盐类化合物。肠道菌群失调与腹泻的发生相关。肠道菌群组成改变引起肠道短链脂肪酸含量改变。越来越多的研究表明, 短链脂肪酸在腹泻的发生和治疗过程中具有重要作用。本文介绍短链脂肪酸的来源和组成, 从肠道能量代谢、肠道黏膜屏障功能、肠道免疫功能, 以及肠道电解质和水的吸收角度综述短链脂肪酸对腹泻的影响, 为临床腹泻的诊治提供策略。

**[关键词]** 短链脂肪酸; 膳食纤维; 腹泻; 肠道菌群

**[中图分类号]** R966

### Advances in correlation between short-chain fatty acids and diarrhea

SHU Yan, HUI Hua-ying, TAN Zhou-jin (Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** Short-chain fatty acids are metabolites produced by dietary fiber in foods fermented by intestinal flora, mainly organic fatty acids and their salt compounds containing 1-6 carbon atoms. Intestinal flora imbalance is associated with diarrhea. Changes in intestinal flora composition caused changes in intestinal short-chain fatty acid content. More and more studies have shown that short-chain fatty acids play an important role in the occurrence and treatment process of diarrhea. This paper introduces the origin and composition of short-chain fatty acids, and reviews the effect of short-chain fatty acids on diarrhea based on intestinal energy metabolism, intestinal mucosal barrier function, intestinal immune function as well as intestinal electrolyte and water absorption, so as to provide references for the diagnosis and treatment of diarrhea.

**[Key words]** short-chain fatty acids; dietary fiber; diarrhea; intestinal flora

腹泻是以排便次数增多 (>3 次/日), 粪便量增加 (>200 g/d), 粪质稀薄为主要症状的疾病<sup>[1]</sup>。依据病程往往把腹泻分为急性腹泻和慢性腹泻<sup>[2]</sup>。急性腹泻常见病因为感染性腹泻, 主要为大肠埃希菌、轮状病毒、志贺氏杆菌所致的细菌感染<sup>[3]</sup>, 而慢性腹泻则是由炎症、运动障碍、渗透性和分泌失常为主要致病因素<sup>[4]</sup>。腹泻的发生与肠道菌群和肠道功能失衡有关。短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 是肠道菌群发酵未消化的碳水化合物所产生的代谢产物, 为含有 1~6 个碳原子的有机脂

肪酸类, 其中乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐约占 SCFAs 总量的 85%<sup>[5]</sup>。动物和人类胃肠道中的 SCFAs 主要以 SCFA<sup>-</sup> 的形式存在<sup>[6]</sup>。SCFAs 是调节宿主-微生物的关键分子。SCFAs 具有调节肠道能量代谢, 维护肠黏膜屏障功能, 激发肠道免疫系统并促进电解质和水吸收的功能, 对腹泻的发生发展进程影响重大。本文对 SCFAs 的来源和组成进行简述, 总结 SCFAs 对肠道能量代谢、肠道黏膜屏障功能、肠道免疫功能, 以及肠道电解质和水吸收的影响, 综述 SCFAs 与腹泻相关性研究现状。

**[收稿日期]** 2022-01-29

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金项目(2019JJ50452)

**[作者简介]** 舒雁(1997-), 女(瑶族), 湖南省怀化市人, 硕士研究生, 主要从事中医药微生态研究。

**[通信作者]** 惠华英 E-mail: huihuaying2003@126.com; 谭周进 E-mail: tanzhjin@sohu.com.

## 1 SCFAs 的来源和组成

哺乳动物肠道中微生物种类复杂多变,数量惊人,直接参与机体的生理、病理、营养、免疫及大脑发育,被认为是人体的“第二大器官”。肠道微生物群与宿主共同进化,宿主为微生物提供稳定的生活环境,而微生物则为宿主提供有效的帮助,如消化复杂的膳食、参与能量代谢、产生营养物质和维生素、抵御病原体,以及维护免疫系统等<sup>[7]</sup>。肠道微生物可分泌宿主细胞缺乏的消化酶,可将碳水化合物分解为不同的代谢物。近年来,微生物群代谢物 SCFAs、酚酸、色氨酸、胆汁酸等获得了较大的关注<sup>[8]</sup>。SCFAs 是由肠道内厌氧菌代谢未消化的碳水化合物而释放出的小分子物质,常见产 SCFAs 菌主要为厌氧菌,包括拟杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属、链球菌属等<sup>[9]</sup>。被细菌代谢生成 SCFAs 的物质主要是到达结肠的非消化性碳水化合物(非淀粉多糖、抗性淀粉、低聚糖、糖醇)及内源性蛋白质在结肠中无氧发酵产物。SCFAs 不仅可以作为营养物质被肠道吸收利用,同时为肠道上皮细胞提供能量并维持肠道水及电解质的平衡。研究<sup>[10-11]</sup>表明,SCFAs 具有调节肠道菌群组成、机体免疫、代谢,改善肠道功能,以及抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤等作用。

碳水化合物的摄入量以及微生物在肠道中的组成决定了肠道中合成脂肪酸链的类型和数量。正常情况下,肠道中乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐含量最多,三者比例大致是 3:1:1<sup>[12]</sup>,但此比例随着饮食结构、年龄和疾病的改变而变化。SCFAs 的浓度沿肠道长度变化,盲肠和近端结肠的浓度最高,而向远端结肠的浓度下降。据估计,SCFAs 在近端结肠的浓度为 70~140 mmol/L,远端结肠的浓度在 20~70 mmol/L<sup>[13]</sup>。SCFAs 主要通过三种途径被结肠上皮细胞吸收:被动扩散、SMCT1/Slc5a8 和 MCT1/Slc16a1 载体介导的转运、激活 G 蛋白偶联的细胞表面受体(G-protein-coupled receptors, GPCRs),吸收后的 SCFAs 可被结肠细胞利用或进入血液循环系统及其他器官。被盲肠、升结肠和横结肠吸收的 SCFAs 进入肠系膜上静脉,而被降结肠和乙状结肠吸收的 SCFAs 被输送到肠系膜下静脉,然后都流入门静脉和肝脏。此外,直肠吸收的 SCFAs 可通过盆腔丛流至下腔静脉,并在循环中发挥作用<sup>[14]</sup>。

## 2 SCFAs 通过改善肠道能量代谢影响腹泻

2.1 肠道能量代谢与腹泻的关系 人体肠道定植着数量庞大、种类繁多的微生物,在胃肠道中形成一个复杂的微生态系统,肠道菌群促进了大量关键的能量代谢反应,如类固醇代谢、维生素合成、糖苷酶反应等。肠道菌群合成人体所需的重要维生素——维生素 B<sub>12</sub>、维生素 K,这些维生素不能由人体自身产生<sup>[15]</sup>,发酵宿主自身不能消化、分解的物质为 SCFAs,这些代谢产物被肠道吸收,为宿主提供能量及营养物质,同时维持肠道环境稳定。腹泻造成肠道正常的微生物流失,从而影响肠道能量代谢以及代谢产物的组成和数量。SCFAs 作为一类微生物代谢产物,与肠道能量代谢相关。乙酸是宿主重要能量来源,为宿主提供约 10% 的能量,可通过调节肠道激素水平促进肠道能量代谢,从而维持肠道稳态<sup>[16]</sup>。丁酸是影响肠上皮细胞能量代谢的主要物质,能够为肠上皮细胞提供 60% 的能量,对肠细胞有营养作用,促进结肠内钠水的吸收,有助于改善腹泻<sup>[17]</sup>。丁酸进行脂肪酸  $\beta$ -氧化合成乙酰辅酶 A,同时产生大量的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),对维持结肠细胞线粒体能量代谢十分重要,腹泻使梭菌、链球菌和拟杆菌等产丁酸的共生细菌减少,从而影响结肠细胞线粒体能量代谢<sup>[18]</sup>。可见,腹泻使肠道菌群失衡,影响肠道物质的代谢反应,从而影响肠道能量代谢。

2.2 SCFAs 对肠道能量代谢的影响 SCFAs 通过影响肠道能量代谢影响肥胖、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生。SCFAs 可通过控制能量摄入和调节能量利用来控制体重<sup>[19]</sup>。游离脂肪酸受体 2 (FFAR2) 和 FFAR3 存在于结肠 L 细胞内<sup>[20]</sup>。SCFAs 作为一种局部营养来源,可以通过激活 FFAR2 和 FFAR3 引发细胞特异性信号串联<sup>[21]</sup>。FFAR2 偶合 L 细胞内的 Gq 信号通路促使结肠隐窝分泌胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)<sup>[22]</sup>,肠促胰素 GLP-1 则以葡萄糖依赖方式促进胰岛素分泌,并减少胰高糖素的分泌,进而调节血糖水平<sup>[23]</sup>。研究<sup>[24]</sup>发现,FFAR3 不利于胰岛素的分泌。Veprik 等<sup>[25]</sup>采用高浓度葡萄糖进行刺激时,FFAR3 敲除小鼠胰岛中所含胰岛素水

平高于野生型小鼠,而在 FFAR3 过表达小鼠胰岛中则观察到相反的现象;在葡萄糖耐受试验中,FFAR3 敲除小鼠所含葡萄糖水平低于野生型小鼠,而 FFAR3 过表达小鼠则显示出相反结果。与野生型小鼠相比,FFAR3 敲除的高血糖小鼠模型显示胰岛素水平升高。肽 YY(peptide YY,PYY)是一种厌食神经肽,已被证明可抑制胃肠运动和食欲,改善胰腺  $\beta$  细胞的存活和功能,对 T2DM 有益处<sup>[26]</sup>。SCFAs 可通调节 GLP-1 和 PYY 分泌预防和缓解 T2DM<sup>[27]</sup>。如在 T2DM 患者饮食中添加膳食纤维,促进产 SCFAs 的微生物生长,部分通过增加 GLP-1 产生,改善糖化血红蛋白水平,从而缓解 T2DM 症状<sup>[26]</sup>。IBS 与肠道微生物群的破坏有关<sup>[28]</sup>,当 SCFAs 作为主要能源物质为肠上皮提供能量时,肠道菌群紊乱会影响肠道细菌发酵 SCFAs 的水平,从而影响 IBS 肠道能量代谢。IBS 发病机制可能与肠道能量代谢异常有关,ATP 产生障碍,降低了结肠细胞的能量供应,影响其生理功能,发生腹泻或便秘<sup>[29]</sup>。

### 3 SCFAs 通过维护肠道黏膜屏障功能影响腹泻

3.1 肠道黏膜屏障功能与腹泻的关系 肠黏膜屏障由物理屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障共同构成。物理屏障包括覆盖肠道黏膜的黏液层、黏蛋白和肠上皮细胞间的紧密连接(tight junction,TJ)。正常情况下黏液层将肠上皮与肠道菌群分离,保护上皮不受肠腔渗透压和有害物质的侵害<sup>[30]</sup>。TJ 作为相邻肠上皮细胞之间的分子连接,是细胞间渗透性的主要决定因素,通过细胞旁渗透性调节作用的研究发现,至少有两种类型的孔隙受 TJ 的调节作用:第一种是高容量和电荷选择性孔,可允许小离子和不带电的小分子渗透;第二种是低容量孔,大离子和分子均可渗透通过<sup>[31]</sup>。TJ 主要成分闭合蛋白(claudin)调节孔通路,而咬合蛋白(occludin)和小带封闭蛋白(zonula occludens,ZO)调节渗漏通路。TJ 通过调节孔和泄漏这两种途径的孔隙,从而调节肠黏膜屏障的渗透性<sup>[32]</sup>。物理屏障及其重要的黏蛋白 2(MUC2)可保护肠道,防止腹泻,腹泻与肠道微生物群和肠道黏液屏障密切相关。腹泻会显著改变肠道微生物群,使黏液层变薄或消失<sup>[33]</sup>。胃肠道分泌的消化液在进入肠腔后所具有的屏障作用称之为化学屏障,主要包括胃酸、肠液、胆汁、糖蛋白和糖脂等。如胆汁未被吸收会破坏肠黏膜的完整性,影响其正常的吸收和分泌功能,造成肠道内水分

的储留而引起腹泻。肠道内相关淋巴组织构成免疫屏障,在免疫和抗病原体保护中起核心作用的是黏膜中产生的大量分泌性免疫球蛋白 A(sIgA),炎症会破坏肠道黏膜屏障从而引起腹泻的发生。生物屏障是肠道内常驻菌群与机体形成的相互依赖又相互排斥的微生态系统,微生物与胃肠道黏膜上皮细胞紧密结合,形成一层生物膜,对宿主起到占位性保护作用,能阻止外来菌群在肠道的定植和易位,抑制需氧菌的过度繁殖。如机体受感染后,肠道菌群失调,随后生物屏障遭到破坏,进一步导致腹泻发生<sup>[34]</sup>。可见腹泻的发生与肠道屏障功能受到破坏有关。

3.2 SCFAs 对肠道黏膜屏障功能的影响 SCFAs 可通过调节 TJ 蛋白的完整性维护肠黏膜屏障功能。研究<sup>[35]</sup>表明,小鼠哺乳期持续口服丙酸,增强 claudin-1、claudin-8、occludin 和 ZO-1 蛋白的表达,从而维护近端结肠上皮屏障功能。SCFAs 还可通过保护肠道黏液层来维护肠道屏障的功能,如丁酸作为细胞主要能源时,能够在转录水平上调节结肠 MUC 和各种 MUC 基因的表达,从而影响肠道黏液的保护功能<sup>[36]</sup>。当 SCFAs 作为能量物质时,还能抑制炎症保护肠道屏障功能。研究<sup>[37]</sup>发现,SCFAs 对脂多糖诱发的肠道炎症动物模型的肠屏障具有保护作用,作为 HDAC 抑制剂抑制 NLRP3 炎症体并抑制自噬,从而保护肠道屏障功能。

IBS 是一种常见的功能性胃肠疾病,主要表现为痉挛、腹痛、腹胀、腹泻或便秘,或腹泻便秘兼有。肠道菌群异常改变的 IBS 患者由于肠上皮细胞对 SCFAs 摄入不足,直接影响 TJ 蛋白的分布,导致其肠黏膜通透性增加<sup>[38]</sup>。目前粪菌移植已成为许多肠道相关疾病的重要治疗方法。对腹泻型 IBS 患者进行含 SCFAs 粪菌灌肠,可有效改善患者的腹泻症状和生活质量<sup>[39]</sup>。SCFAs 在近端结肠水平最高,所以检测粪便中 SCFAs 的含量可以在一定程度上反映 IBS 结肠完整性,SCFAs 还可作为 IBS 不同症型诊断的生物标志物<sup>[40]</sup>。提示富含 SCFAs 粪便灌肠可作为腹泻治疗的新途径,并且粪便中 SCFAs 含量可作为腹泻诊断的标志物。随着抗菌药物的不良反应越来越显著,SCFAs 被提出作为饲料添加剂来改善胃肠道健康,Feng 等<sup>[41]</sup>研究发现,饲料中添加丁酸钠能促进肠屏障功能和结肠组织中紧密连接蛋白的表达,减轻猪仔断奶后腹泻程度。研究发现管饲患者大肠功能受损,且腹泻与粪便中 SCFAs 含量降低有关<sup>[42]</sup>。膳食纤维影响排便的频率和数量,且对腹泻具有改善作用<sup>[43]</sup>。基于此,Schneider 等<sup>[42]</sup>

向长期肠内营养患者饮食中添加膳食纤维后,发现患者粪便中所含 SCFAs 量,特别是丁酸盐含量显著升高,可见通过调整饮食结构可增加肠道中 SCFAs 的含量并改善腹泻。

#### 4 SCFAs 通过调节肠道免疫功能影响腹泻

4.1 肠道免疫调节功能与腹泻的关系 免疫调节是决定免疫内环境稳态的一个重要环节,其功能异常,会导致炎症细胞和炎症介质异常,如肠巨噬细胞产生促炎性因子破坏肠道屏障功能,使大肠吸收钠、水功能和运动功能障碍,导致腹泻。炎症导致腹泻的主要原因是离子吸收性转运缺陷和肠道屏障失调。炎症导致钠和氯转运蛋白和通道表达降低,严重扰乱水电解质平衡,导致腹泻。炎症过程中 TJ 和黏附连接的异常表达和异常定位,会导致肠通透性增强,病原体易于穿过肠屏障,从而导致炎症持续,肠道“渗漏”,进一步造成肠黏膜组织损伤,导致腹泻<sup>[44]</sup>。腹泻发生后,人体肠道中正常菌群流失,肠道菌群平衡受到干扰,从而影响肠道菌群发酵膳食纤维产生 SCFAs 的水平。

4.2 SCFAs 对肠道免疫调节功能的影响 SCFAs 对肠道免疫的调节作用可通过以下几种途径:(1)介导中性粒细胞向炎症部位趋化性,增强其吞噬能力;(2)通过 GPCRs 途径和抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)来调节 T 细胞功能;(3)调节 Th17、Th1 和 Tregs 的分化和功能;(4)通过抑制 HDAC 抑制肠巨噬细胞产生促炎性细胞因子(NO、IL-6 和 IL-12);(5)诱导 B 细胞产生肠道 IgA<sup>[45]</sup>。GPCRs 普遍存在各类真核细胞表面,能结合细胞周围环境中的化学物质并激活细胞内一系列信号通路。SCFAs 可通过激活肠上皮细胞中的受体 GPR41、GPR42 和 GPR43 来发挥免疫调节作用。Morita 等<sup>[46]</sup>研究表明,存在于小肠巨噬细胞表面的 GPR31 是细菌代谢物丙酮酸和乳酸的特异性受体,而丙酸盐和乳酸可促进 GPR31 产生树突,增加沙门氏菌感染小鼠的免疫功能。丁酸可以抑制细胞因子刺激巨噬细胞产生促炎性介质。研究发现,丁酸盐促进肠道 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 ILC 生成 IL-22,保护肠道减轻由感染和损伤所致的炎症反应<sup>[47]</sup>,提示 SCFAs 具有促进肠道免疫调节作用。

SCFAs 对以胃肠道的慢性和复发性炎症为主要特征的 IBD 炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)有效,IBD 包括溃疡性结肠炎(ulcera-

tive colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),其症状有腹泻、腹部绞痛、体重减轻等。肠道屏障功能降低是 IBD 发生的机制之一。研究表明,肠道大量炎症细胞浸润并释放炎症因子可引起肠上皮细胞坏死、脱落,上皮细胞间 TJ 减弱,同时杯状细胞缺失,MUC 分泌减少可导致黏液层受到破坏,从而导致肠道黏膜屏障功能降低<sup>[45]</sup>,同时 IBD 发展与肠道菌群失调相关,IBD 患者存在 SCFAs 的改变。通过应用益生菌或激活产生 SCFAs 细菌的方法可使 SCFAs 发挥肠道免疫功能,提高对 IBD 的治疗效果<sup>[48]</sup>。研究表明,在 IBD 的治疗中(如 5-氨基水杨酸和皮质类固醇疗法)辅以 SCFAs 混合物(乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠)灌肠可增强对 IBD 的治疗效果<sup>[14]</sup>。结直肠癌是消化道常见的肿瘤之一,也是 UC 常见并发症。临床研究表明,结直肠癌患者粪便乙酸、丁酸含量降低<sup>[49]</sup>。丁酸盐对结直肠癌的作用机制是通过抑制 HDAC 活性调节细胞内通路,并激活细胞外 GPR109A 受体调节抗炎作用,可抑制 HDAC 的促癌作用<sup>[50]</sup>,使 GPR109A 受体激活丁酸盐诱导结肠上皮产生 IL-18,抑制肠道炎症及炎症相关癌变<sup>[51]</sup>,补充丁酸可抑制结肠癌细胞生长和分化,对结肠肿瘤刺激肠道引起的腹泻有利。可见 SCFAs 通过调节肠道免疫功能对腹泻性疾病有作用。

#### 5 SCFAs 促进肠道电解质和水的吸收影响腹泻

5.1 肠道电解质和水的吸收与腹泻的关系 腹泻的潜在机制包括细胞间的渗透性增加、肠转运时间增加(运动障碍)和离子转移异常,肠道屏障功能受损会使细胞间的渗透性增加,会导致腹泻的发生<sup>[52]</sup>。肠转运(如迷走神经切断术后腹泻)或通过减缓转运而导致腹泻,肠道蠕动过快,必然会减少内容物与肠黏膜的作用时间,造成吸收不良,相对增加肠道内电解质和水分的含量,引起腹泻。反之,若肠道蠕动过慢,则会导致肠道内过度发酵及微生物的大量繁殖,产生有毒有害物质破坏肠黏膜亦会引起腹泻<sup>[53]</sup>。小肠和大肠中液体和电解质回收的主要机制是钠离子和氯离子的耦合吸收,异常的离子转移主要是钠和氯的主动和被动吸收减少,导致明显抑制结肠腔的液体吸收<sup>[54]</sup>。

5.2 SCFAs 促进肠道电解质和水的吸收 SCFAs 对机体电解质和水分吸收具有促进作用。SCFAs 被结肠上皮细胞吸收和利用,并刺激电解质和水的

吸收,以缓解腹泻症状。肠道微生物发酵产生的 SCFAs 以乙酸、丙酸和丁酸为主。乙酸和丙酸具有水溶性,而丁酸同时具有水溶性和脂溶性双重特点。SCFAs 对钠、钾和水的吸收有重要作用。消化道正常 pH 为酸性,SCFAs 在肠道中发生电离后主要以离子 (SCFA<sup>-</sup>) 形式存在。SCFA<sup>-</sup> 与 H<sup>+</sup> 结合后,由肠上皮细胞直接吸收,在细胞中释放出 H<sup>+</sup>。在近端结肠发生 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交换,在远端结肠可能发生 K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交换,从而将细胞内的 H<sup>+</sup> 泵到肠腔内<sup>[55]</sup>。肠道吸收 SCFAs 的过程中,提高了肠道细胞对于 Na<sup>+</sup> 的吸收,进而促进了对水分子的吸收。肠道中的 CO<sub>2</sub> 与 H<sub>2</sub>O 结合后电离生成 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 和 H<sup>+</sup>,可进一步促进 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交换。可见,SCFAs 可促进肠道中电解质和水的吸收利用,保持肠道中电解质和渗透压平衡,对肠道抵抗腹泻的发生具有重要意义。通过饮食调节肠道中 SCFAs 水平,刺激肠中水和离子吸收并降低肠渗透性和黏膜炎症,可减轻腹泻和维持肠道内环境稳定<sup>[56]</sup>。

## 6 总结与展望

近年来,肠道疾病的发生率逐年增加,而腹泻是此类疾病的主要症状。人们对腹泻的发生与肠道菌群失调相关性日益重视。随着研究深入,研究者发现肠道菌群发酵产生的 SCFAs 对腹泻疾病的诊断和治疗有益,但其机制有待阐明。对肠道微生物失调相关性疾病已提出多种补充 SCFAs 的治疗方式,例如通过调整饮食结构、粪菌移植、口服补充益生菌和口服补充 SCFAs 等<sup>[57]</sup>。由于胃的酸度和胆汁酸的作用,口服益生菌在胃肠道中的存活率只有 20%~40%<sup>[58]</sup>,因其难以在肠黏膜细胞定植而随着肠道运动到达大肠。小肠中难以消化的益生元如乳果糖和含有乳果糖的化合物到达盲肠后被其中所含的益生菌选择性使用,外源性益生菌可能在此时发挥其益生作用<sup>[57]</sup>。相反,游离脂肪酸直到被结肠细胞、肝脏或外周组织吸收之前不受消化因子的影响。在这方面,口服补充 SCFAs 可能是相对于其他策略更有效和实用的选择,补充适量的 SCFAs 益于肠道功能。研究表明,在生理浓度范围内,较高的 SCFAs 浓度可增强盲肠中的屏障功能<sup>[59]</sup>,但长期或高剂量补充 SCFAs 的风险尚不清楚。有关家禽肠道健康研究表明,过量的 SCFAs 会导致家禽产生肠炎<sup>[60]</sup>,所以高纤维饮食促进肠道细菌产生更接近生理水平的 SCFAs,是更安全的长期疗法<sup>[57]</sup>。SCFAs 应用于

腹泻的治疗,与其干预肠道菌群的组成和增加产生 SCFAs 细菌的丰富度有关,通过调节肠上皮细胞对营养的吸收及肠道功能,促进结肠上皮对钠水吸收以有效改善腹泻。相信在不久的将来,通过更深入的认识 SCFAs 与腹泻的关系,研究者将制定出新的策略以更加精准、有效的诊断和治疗腹泻。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:445-447.  
Ge JB, Xu YJ, Wang C. Internal medicine[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 445-447.
- [2] 张莉娟,江勇,刘炳华,等. 成年人慢性腹泻病因的研究进展[J]. 中国全科医学,2019,22(22):2760-2765.  
Zhang LJ, Jiang Y, Liu BH, et al. Advances in the etiology of chronic diarrhea in adults[J]. Chinese General Practice, 2019, 22(22): 2760-2765.
- [3] Shrivastava AK, Kumar S, Mohakud NK, et al. Multiple etiologies of infectious diarrhea and concurrent infections in a pediatric outpatient-based screening study in Odisha, India[J]. Gut Pathog, 2017, 9: 16.
- [4] Nemeth V, Pflieger N. Diarrhea[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [5] Gregory AL, Pensinger DA, Hryckowian AJ. A short chain fatty acid-centric view of *Clostridioides difficile* pathogenesis[J]. PLoS Pathog, 2021, 17(10): e1009959.
- [6] Schmitt MG Jr, Soergel KH, Wood CM, et al. Absorption of short-chain fatty acids from the human ileum[J]. Am J Dig Dis, 1977, 22(4): 340-347.
- [7] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. Gut, 2021, 70(6): 1174-1182.
- [8] Rothhammer V, Mascanfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor[J]. Nat Med, 2016, 22(6): 586-597.
- [9] LeBlanc JG, Chain F, Martin R, et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria[J]. Microb Cell Fact, 2017, 16(1): 79.
- [10] Markowiak-Kopec P, Ślizewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1107.
- [11] Yao Y, Cai XY, Fei WD, et al. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62(1): 1-12.

- [12] Hoving LR, Heijink M, van Harmelen V, et al. GC-MS analysis of short-chain fatty acids in feces, cecum content, and blood samples[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1730: 247–256.
- [13] Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood[J]. *Gut*, 1987, 28(10): 1221–1227.
- [14] Sun MM, Wu W, Liu ZJ, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 1–8.
- [15] Pushpanathan P, Mathew GS, Selvarajan S, et al. Gut microbiota and its mysteries[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2019, 37(2): 268–277.
- [16] Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, et al. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1943.
- [17] Banasiewicz T, Domagalska D, Borycka-Kiciak K, et al. Determination of butyric acid dosage based on clinical and experimental studies – a literature review [J]. *Prz Gastroenterol*, 2020, 15(2): 119–125.
- [18] 张夏薇, 慕春龙, 朱伟云. 肠道微生物与线粒体之间的互作 [J]. *微生物学报*, 2018, 58(11): 1908–1915.  
Zhang XW, Mu CL, Zhu WY. Advances in interactions between gut microbiota and mitochondria[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2018, 58(11): 1908–1915.
- [19] 费嘉, 罗军涛, 章小英, 等. 短链脂肪酸在肠道菌群调节人体能量代谢中的作用 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(5): 370–373.  
Fei J, Luo JT, Zhang XY, et al. Roles of short chain fatty acids in regulating energy metabolism through intestinal bacteria[J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2018, 10(5): 370–373.
- [20] Ørgaard A, Jepsen SL, Holst JJ. Short-chain fatty acids and regulation of pancreatic endocrine secretion in mice[J]. *Islets*, 2019, 11(5): 103–111.
- [21] Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(1): G53–G65.
- [22] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, 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.
- [23] Bolognini D, Dedeo D, Milligan G. Metabolic and inflammatory functions of short-chain fatty acid receptors[J]. *Curr Opin Endocr Metab Res*, 2021, 16: 1–9.
- [24] Priyadarshini M, Cole C, Oroskar G, et al. Free fatty acid receptor 3 differentially contributes to  $\beta$ -cell compensation under high-fat diet and streptozotocin stress[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(4): R691–R700.
- [25] Veprík A, Laufer D, Weiss S, et al. GPR41 modulates insulin secretion and gene expression in pancreatic  $\beta$ -cells and modifies metabolic homeostasis in fed and fasting states[J]. *FASEB J*, 2016, 30(11): 3860–3869.
- [26] Tang RQ, Li LJ. Modulation of short-chain fatty acids as potential therapy method for type 2 diabetes mellitus[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2021, 2021: 6632266.
- [27] Zhao LP, Zhang F, Ding XY, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151–1156.
- [28] Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review[J]. *JAMA*, 2015, 313(9): 949–958.
- [29] Zhang CY, Yao X, Sun G, et al. Close association between abnormal expressed enzymes of energy metabolism and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(2): 135–144.
- [30] Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2232–2243.
- [31] Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, et al. Intestinal permeability, inflammation and the role of nutrients[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1185.
- [32] Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients; the role of tight junctions[J]. *Anim Sci J*, 2020, 91(1): e13357.
- [33] Tropini C, Moss EL, Merrill BD, et al. Transient osmotic perturbation causes long-term alteration to the gut microbiota [J]. *Cell*, 2018, 173(7): 1742–1754. e17.
- [34] Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 189.
- [35] Xia ZB, Han YJ, Wang K, et al. Oral administration of propionic acid during lactation enhances the colonic barrier function [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 62.
- [36] Liu H, Wang J, He T, et al. Butyrate: a double-edged sword for health? [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1): 21–29.
- [37] Feng YH, 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.
- [38] Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27): 8859–8866.
- [39] Mazzawi T, Hausken T, Hov JR, et al. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(6): 690–699.
- [40] Sun QH, Jia Q, Song LJ, et al. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(7): e14513.
- [41] Feng WQ, Wu YC, Chen GX, et al. Sodium butyrate attenu-

- ates diarrhea in weaned piglets and promotes tight junction protein expression in colon in a GPR109A-dependent manner [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1617–1629.
- [42] Schneider SM, Girard-Pipau F, Anty R, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota[J]. *Clin Nutr*, 2006, 25(1): 82–90.
- [43] Reis AMD, Fruchtenicht AV, Loss SH, et al. Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2018, 30(3): 358–365.
- [44] 李慧艳, 党彤. 溃疡性结肠炎免疫学发病机制的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2010, 26(6): 147–148.
- Li HY, Dang T. Process in the immune pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Journal of Baotou Medical College*, 2010, 26(6): 147–148.
- [45] Russo E, Giudici F, Fiorindi C, et al. Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2754.
- [46] Morita N, Umemoto E, Fujita S, et al. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1+ cells by bacterial metabolites[J]. *Nature*, 2019, 566(7742): 110–114.
- [47] Yang WJ, Yu TM, Huang XS, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4457.
- [48] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [49] 江振作, 张春泽, 王跃飞, 等. 基于肠道微生物代谢产物的人结肠直肠癌诊断方法研究[J]. *分析化学*, 2016, 44(8): 1178–1184.
- Jiang ZZ, Zhang CZ, Wang YF, et al. Establishment of a novel diagnostic method for colorectal cancer based on metabolites of intestinal microorganism[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2016, 44(8): 1178–1184.
- [50] Hajjar R, Richard CS, Santos MM. The role of butyrate in surgical and oncological outcomes in colorectal cancer[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(4): G601–G608.
- [51] 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.
- [52] Choi W, Yeruva S, Turner JR. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(1): 71–77.
- [53] Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(7): 772–781.
- [54] Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, evaluation, and management of chronic watery diarrhea[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3): 515–532. e2.
- [55] 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 RX, Tang HY, Yang L, et al. Advances in physiological function and mechanism of shortchain fatty acids in intestine of monogastric animals[J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2020, 56(4): 1–5.
- [56] van der Beek CM, Dejong CHC, Troost FJ, et al. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(4): 286–305.
- [57] Nakamura YK, Janowitz C, Metea C, et al. Short chain fatty acids ameliorate immune-mediated uveitis partially by altering migration of lymphocytes from the intestine[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11745.
- [58] Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(Suppl 2): 399S–405S.
- [59] Suzuki T, Yoshida S, Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability[J]. *Br J Nutr*, 2008, 100(2): 297–305.
- [60] Liu LX, Li QQ, Yang YJ, et al. Biological function of short-chain fatty acids and its regulation on intestinal health of poultry[J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 736739.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**舒雁, 惠华英, 谭周进. 肠道短链脂肪酸与腹泻的相关性研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(9): 937–943. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222073.

**Cite this article as:** SHU Yan, HUI Hua-ying, TAN Zhou-jin. Advances in correlation between short-chain fatty acids and diarrhea[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(9): 937–943. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222073.